

## Assessment of Ovarian Response

서 창 석

서울의대 산부인과 분당서울대학교병원

### 1. Introduction

여성의 ovarian reserve는 연령이 증가함에 따라 감소하게 되고, 이에 따라 생식능력이 감소하게 된다. 여성의 자연적인 생식능력의 감소는 30세부터 시작되며 30대 중반에 이르면 가속화되어 평균 41세가 되면 생식능력을 소실하는 것으로 보고되고 있다 (Spira, 1988). 이러한 연령과 관련된 생식능력의 감소는 체외수정시술의 성적에 지대한 영향을 미치게 되는데, 체외수정시술을 통한 생존아의 출생 가능성은 35세 이후에 확연히 감소하는 양상을 보이며 (Templeton et al., 1996), 이러한 결과는 배아 착상률의 감소 양상에서도 동일하게 관찰된다 (Broekmans et al., 2006). 따라서 여성의 연령은 체외수정의 성공여부를 예상하는 매우 중요한 인자라고 생각된다. 그러나 연령에 따른 생식능력의 감소는 개인차가 매우 심하여 (te Velde and Pearson, 2002) (Figure 1) 단순한 연령만으로는 과배란유도에 대한 난소의 반응과 체외수정시술의 결과를 정확히 예측하기는 어렵다. 즉, 상대적으로 젊은 나이에도 불구하고 ovarian reserve가 감소되어 있는 경우가 있는 반면, 생식능력이 소실되는 평균 나이인 41세임에도

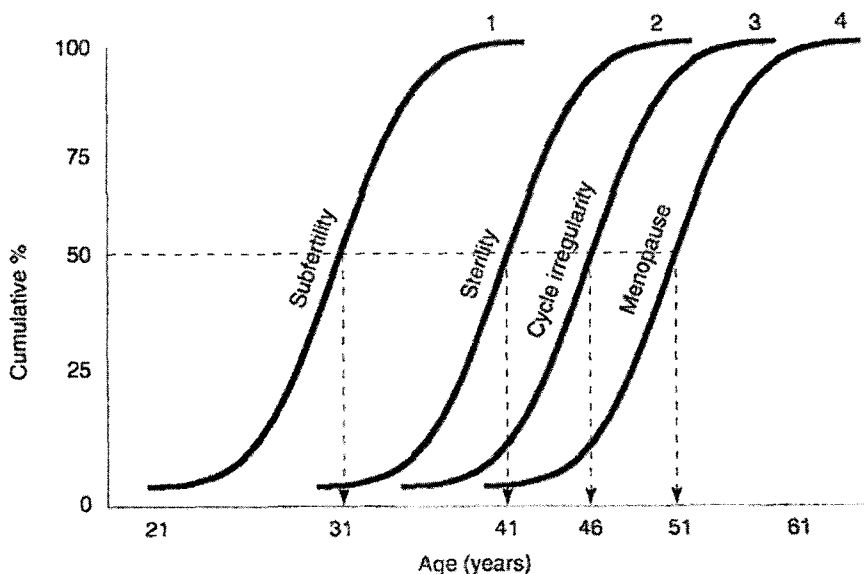


Figure 1. Variations in age at the occurrence of specific stages of ovarian ageing (te Velde and Pearson, 2002).

비교적 ovarian reserve가 잘 유지되는 경우가 있기 때문이다. 임상적으로는 체외수정을 위한 과배란유도의 불량 반응군 (poor responders)과 그로 인해 체외수정시 임신의 가능성이 낮은 군을 감별해 내는 것과, 고령에도 불구하고 과배란유도시 충분한 수의 난자를 얻을 수 있어서 임신의 가능성이 잘 유지되는 군을 구분하는 것이 중요하다. 이러한 군을 구분함으로써 과배란유도시 약제의 사용량과 적절한 과배란유도 방법의 선택을 개별화 (individualization) 할 수 있으며 불필요하게 가능성이 낮은 체외수정시술을 시도하는 것을 피하거나, ovarian reserve가 더 이상 감소하기 전에 체외수정 시술의 시작을 권유하는 등의 환자 상담이 가능할 수 있다.

현재까지 ovarian reserve를 평가하고 과배란유도에 대한 난소의 반응을 예측하기 위한 다양한 검사들이 사용되고 있다. 본 연재에서는 현재 사용되고 있는 ovarian reserve test와 최근 새롭게 가능성이 제시되고 있는 검사방법에 대해 알아보고, 특히 이들 검사방법의 과배란유도에 대한 poor response의 예측에 있어서의 유용성에 대해서 알아보려고 한다.

## II. Markers for ovarian response and prediction of poor responders

### 1. Static tests

#### 1) Basal FSH

월경주기 3일째에 측정된 기저 혈중 FSH 농도는 ovarian reserve의 간접적인 지표로, 난포에서 생성되는 inhibin B와 estradiol의 뇌하수체에 대한 feedback을 반영한다. 정상 월경주기를 가진 환자에서도 증가할 수 있으며, 이러한 환자에서 보조생식술을 시행하면 채취된 난자수의 감소에 따른 임신율의 감소를 관찰할 수 있다. Scott와 Hofmann (1995)은 기저 혈중 FSH가 연령보다 더 좋은 예측인자라고 하였고, Martin 등 (1996)은 1,868례의 체외수정주기를 분석한 연구에서 기저 혈중 FSH 농도가 20 mIU/mL 이상인 경우에는 임신이 없었다고 보고하였다. 반면에 체외수정시술 결과 예측에 있어서 연령이 기저 혈중 FSH 농도보다 더 나은 예측인자라는 보고도 있다 (Hall et al., 1999).

van Montfrans 등 (2000)은 규칙적인 월경주기를 가진 40세 미만 여성 중 기저 혈중 FSH 농도가 10 mIU/mL 이상인 군과 age-matching을 한 50명의 대조군에서 임신여부를 3~7년간 추적 관찰한 환자-대조군 연구에서 두 군 사이에 가임력의 차이가 없다고 보고하여 누적 임신율 (cumulative pregnancy rate)에 대한 기저 혈중 FSH 농도의 예측도는 정상적인 배란주기를 가지고 있는 환자에서는 제한이 있다고 주장하였다. van Rooij 등 (2003)은 기저 혈중 FSH 농도가 15 mIU/mL 미만이고 41세 이상인 50명의 여성과 기저 혈중 FSH 농도가 15 mIU/mL 이상이고 40세 이하인 36명의 여성을 대상으로 한 전향적 연구에서 난소의 반응, 임신율, 착상률을 비교하였다. 기저 혈중 FSH 농도가 증가된 40세 이하의 환자들은 무반응으로 인한 주기 취소율이 높았지만, 배아이식이 시행되는 경우에는 착상률 및 지속 임신율이 높았고, 기저 혈중 FSH 농도가 높지 않은 41세 이상의 환자들은 주기 취소율은 낮았으나 착상률이나 지속 임신율은 기저 혈중 FSH 농도가 높은 젊은 환자들보다 낮았다. 또한 2,057명의 환자에서 시행된 3,401례의 체외수정시술 주기를 대상으로 한 다른 연구에서도 기저 혈중 FSH가 높은 환자들에서 주기 취소율이 유의하게 높았고, 유의하게 적은수의 난자가 채취되었고 적은수의 배아가 이식되었다. 하지만, 기저 혈중 FSH 농도와 수정률, 착상률은 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 38세 이하의 젊은 여성에서 기저 혈중 FSH 농도가 높은 경우 고연령에서 FSH가 높은 경우에 비해

유의하게 높은 생존아 출생률을 보였으며 3주기 동안의 누적 생존아 출생률은 49.3%에 달하는 것으로 보고되었다 (Abdalla and Thum, 2004). 즉, 기저 혈중 FSH 농도는 난자의 질 보다는 채취될 난자의 개수를 반영하는데 더 좋은 예측인자인 반면 여성의 연령은 난자의 양 보다는 난자의 질을 반영하는 것으로 사료된다. 따라서 높은 기저 혈중 FSH를 보이는 젊은 여성의 경우 적은수의 난자가 채취됨에도 불구하고 임신의 가능성이 비교적 높으므로 체외수정시술을 시도해 볼 수 있다 (Toner, 2003).

기저 혈중 FSH 농도의 측정시 주기사이의 변동 (inter-cyclic variation)이 문제가 될 수 있다. 이러한 주기사이의 변동은 FSH 농도가 정상 범위에 있을 때는 크지 않지만 FSH가 상승되어 있을 경우 그 정도가 심하다고 보고되어 있다 (Scott et al., 1990). Lass 등 (2000)은 기저 혈중 FSH 농도가 12 mIU/mL 이상인 환자를 대상으로 반복해서 FSH 농도를 측정해 본 결과 40%에서 다음 주기에 FSH 농도가 12 mIU/mL 이하로 측정되었으며 이 경우 40세 미만의 환자에서는 비교적 좋은 결과를 보였다고 하여 기저 혈중 FSH 농도가 높을 경우, 특히 연령이 젊은 경우 반복해서 측정하여 정상 농도를 보일 때 과배란유도를 시작할 것을 주장하였다. 그러나 반복측정시 FSH 농도가 10 mIU/mL를 기준으로 변동이 있었을 때의 체외수정시술 주기를 분석한 다른 연구에서는 과배란유도와 체외수정시술의 결과에 유의한 차이가 없음을 보고하여 FSH의 반복측정과 FSH가 정상 범위일 때 과배란유도를 시작하는 방법에 반론을 제기하였다 (Abdalla and Thum, 2006).

Poor response의 예측에 있어서의 기저 혈중 FSH 농도의 역할에 대해서는 기저 혈중 FSH 농도와 체외수정시술의 결과에 관한 21개의 연구에 대한 meta-analysis 결과 기저 혈중 FSH 농도는 poor response의 예측에 있어 중등도의 예측력을 보였고, 임신의 예측에 있어서는 낮은 예측력을 보였으며, 따라서 기저 혈중 FSH 농도는 국한된 소수의 환자군에서만 임상적인 가치가 있으며 체외수정시술의 결과를 예측하기 위한 유용한 일상적인 (routine) 검사로는 유용하지 않다고 보고하였다 (Bancsi et al., 2003).

지금까지의 연구 결과를 정리해 보면 기저 혈중 FSH 농도의 상승은 높은 주기 취소율, 적은 난자 회수율, 낮은 임신율과 상관관계가 있지만, 중등도의 상승을 보일 경우에도, 특히 젊은 연령에서는 비교적 적절한 임신율을 기대할 수 있다. 20 mIU/mL 이상의 높은 농도를 고연령군에서 보일 때는 임신을 기대하기 어렵지만, 젊은 여성의 경우에는 체외수정시술의 급기가 되지 않는다. 과배란유도에 대한 poor response의 예측에 있어서 기저 혈중 FSH 농도의 임상적인 가치는 제한적이라고 사료된다.

## 2) Basal estradiol

난포기의 길이는 18~20세의 여성에서 평균 16.9일이지만, 연령의 증가에 따라 짧아져서 40~45세의 여성에서는 평균 10.4일이 된다. 이러한 현상은 고령의 여성에서 월경주기 제 3일에 난포의 동원이 더 진행되는 것에 기인한다고 알려져 있다 (Sherman et al., 1979). 체외수정시술 결과의 예측인자로서 기저 혈중 FSH 농도와 독립적인 기저 혈중 estradiol 농도에 대한 연구들이 있어 왔는데, 체외수정시술 전 주기에서 80 pg/mL 이상의 기저 혈중 estradiol 농도를 보이는 환자들은 80 pg/mL 미만의 농도를 보이는 환자들과 비교하여 주기당 임신율이 낮았고 주기 취소율이 높았으며 기저 혈중 FSH 농도가 15 mIU/mL 이상으로 증가된 경우를 제외하여도 여전히 임신율이 낮고 주기 취소율이 높았다 (Smotrich et al., 1995). 다른 연구에서는 기저 혈중 estradiol 농도가 31~75 pg/mL인 환자와 비교하여 30 pg/mL 미만인 환자에서 지속 임신율이 유의하게 높았고 75 pg/mL를 초과하는 경우 임신이 성립되지 않았다고 보고하였다 (Licciardi et al., 1995). Frattarelli 등 (2000)은 2,476명의 정상 기저 혈중 FSH 농도를 보인 채

외수정시술 주기를 분석한 연구에서 기저 혈중 estradiol 농도가 20 pg/mL 미만이거나 80 pg/mL 이상인 경우 주기 취소율이 유의하게 증가함을 보고하였다. 그러나 주기가 취소되지 않고 난자 채취가 가능했던 주기에서는 estradiol 농도에 따른 임신율의 차이는 관찰되지 않았다. 그러나 규칙적인 생리주기를 갖는 24~50세의 여성을 대상으로 한 연구에서는 연령에 따른 기저 혈중 estradiol의 농도에 차이가 없음이 보고되었고 (Lee et al., 1988), 기저 혈중 estradiol 농도와 임신율 사이에는 유의한 관계가 없다는 연구 결과도 있어 (Scott et al., 1989) 기저 혈중 estradiol의 임상적인 가치는 논란의 여지가 있다.

### 3) Inhibin B

Inhibin B는 transforming growth factor (TGF)- $\beta$  superfamily member 중 하나로 1985년 처음으로 분리 정제되었고, 그 하부구조의 조합에 따라 inhibin A와 inhibin B 두 가지의 형태가 존재하는데 두 가지를 구분해서 측정하는 것이 가능해진 것은 1990년대 중반 이후이다 (Groome et al., 1994). Inhibin은 난소의 granulosa cell에서 생성되며 뇌하수체로부터의 FSH 분비를 조절하는 기능이 있음이 알려져 왔으나 비교적 최근 들어 난소노화와 과배란유도시 난소반응 예측지표로서의 역할이 가능하다는 연구 결과가 발표되었다. 체외수정시술 주기에서 생리 제 3일째 inhibin B 농도가 45 pg/mL 미만인 여성에서 과배란유도에 저반응을 보이며 임신율이 저하된다는 연구 결과가 보고되었고 (Seifer et al., 1997), 또한 ovarian reserve 저하로 인해 과배란유도시 poor response를 보이는 여성에서 정상 기저 혈중 FSH 농도를 보임에도 불구하고 inhibin B의 농도가 저하되어 있는 것이 관찰되었고, 이는 기저 혈중 inhibin B의 농도는 기저 혈중 FSH 농도의 상승이 시작되기 이전에 감소하기 시작한다는 것을 시사하는 소견이다 (Seifer et al., 1999).

과배란유도의 반응 예측지표로서 Inhibin B의 측정시기에 관해서 몇 가지 연구들이 진행되어 왔는데, Yong 등 (2003)은 뇌하수체 down-regulation이 된 상태에서 과배란유도를 위하여 FSH를 처음 투여한 후에 측정된 inhibin B의 농도가 채취된 난자수의 가장 중요한 결정인자라고 하였고, 과배란유도를 시작한 지 4~6일째의 inhibin B의 농도가 채취된 난자수와 높은 상관관계를 보였다는 연구 결과들이 보고되었다 (Eldar-Geva et al., 2000; Fawzy et al., 2002). 또한 Urbancsek 등 (2005)은 과배란유도 제 1일째에 측정된 inhibin B의 농도는 유용한 반응예측지표가 되지 못하는 반면, 난자 채취일의 inhibin B의 농도는 채취된 난자수, 이식 배아수, 임신을 예측하는 유용한 지표라고 하였다. 본 교실에서 수행한 연구 결과에서도 기저 혈중 inhibin B 농도에 비해 과배란유도 5일째, hCG 투여일의 inhibin B의 농도가 과배란유도의 결과지표와의 상관관계의 유의성이 더 높음을 알 수 있었고, poor responder의 예측에 있어서도 기저 혈중 inhibin B 농도는 유의한 차이를 보이지 않은 반면 과배란유도 5일째와 hCG 투여일의 inhibin B 농도는 유의한 차이를 보였다 (unpublished data). Creus 등 (2000)은 체외수정시술시 주기 취소의 예측에 있어서 여성의 연령과 기저 혈중 FSH 농도가 기저 혈중 inhibin B의 농도에 비해 우월하다고 하였다.

지금까지의 연구 결과를 종합해 볼 때 inhibin B의 농도는 ovarian reserve를 반영하고 과배란유도의 결과와 상관관계가 있지만, 과배란유도 반응의 예측에 있어서 기저 혈중 inhibin B 농도 보다는 과배란유도 주기 중의 농도가 우월함을 알 수 있다. Poor response의 예측 검사로서의 임상적 유용성은 과배란유도 주기 중간에 측정하는 농도 보다는 기저 혈중 농도의 유용성으로 평가해야 하므로 기저 혈중 inhibin B 농도의 poor response 예측인자로서의 유용성은 아직 논란의 여지가 있다고 사료된다.

#### 4) Anti-Müllerian hormone (AMH)

Anti-Müllerian hormone (AMH)는 TGF- $\beta$  superfamily에 속하는 homodimeric disulfide-linked glycoprotein으로 Müllerian inhibiting substance (MIS)라고도 불리며 남성 태아의 고환 분화 시기부터 Sertoli cell에서 생성 분비되어 Müllerian duct의 퇴화를 유도하는 작용을 하는 것으로 알려져 왔다. 그러나 AMH는 여성 태아에서도 태령 36주경부터 난소의 granulosa cell에서 생성 분비되기 시작하여 폐경 직전까지 분비되는 것으로 알려졌다.

최근 AMH는 새로운 ovarian reserve marker로서 관심이 집중되고 있는데, De Vet 등 (2002)은 정상 월경주기를 지닌 젊은 여성 (20~35세)을 대상으로 평균 2.6년 (1.1~7.3년)의 간격을 두고 난포기 초기 호르몬 농도를 측정된 결과 혈중 AMH 농도는 유의하게 감소한 반면, FSH 및 inhibin B 농도, 그리고 AFC는 변하지 않았다. 연령대별로 cross-section 분석을 시행한 결과 AMH 농도와 AFC가 연령에 따라 감소하는 양상을 보였다. 또한 AMH 농도는 AFC와 유의한 상관관계를 나타내었다. 이러한 상관관계는 이후 Fanchin 등 (2003)의 연구를 통해서도 확인되었는데, AMH는 FSH, estradiol, inhibin B 등에 비하여 AFC와 매우 높은 상관관계를 나타내었다. van Rooij 등 (2005)은 여성 81명을 대상으로 평균 4년의 간격 (평균 연령 39.6세, 43.6세)으로 호르몬과 AFC를 측정된 연구 결과를 발표하였는데, 두 시점에서 AMH, FSH, 및 inhibin B 농도가 유의한 차이를 보였고, AFC와 E<sub>2</sub> 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 각 시점에서 연령과의 상관관계를 cross-section 분석한 결과 AMH와 AFC만이 두 시점 모두에서 연령과 유의한 상관관계를 나타내었고, FSH와 inhibin B는 40세 이상에서만 뚜렷한 변화를 보였으며, 각 개인별 변화의 일관성을 분석해 보았을 때 AMH가 가장 우수한 결과를 보였다. 이러한 연구 결과를 바탕으로 저자들은 AMH가 여성 생식능력의 감소를 반영하는 이상적인 지표의 조건인 생물학적 타당성, 즉 follicle pool의 적절한 반영, 연령과의 단면적인 상관성, 종적 (longitudinal)인 변화, 일관성 있는 개인별 변화 등에서 모두 우수한 특성을 나타내어 여성의 연령에 따른 생식능력의 감소를 반영하는 가장 우수한 지표라고 결론 내린 바 있다.

또한 AMH는 자연폐경과 양측 난소절제술을 받은 경우 모두에서 검출되지 않는 것으로 보고되었다 (La Marca et al., 2005). 그리고 AMH, inhibin B, FSH, estradiol, AFC를 세 주기에 걸쳐서 반복측정한 결과를 비교한 연구에서 AMH가 생리주기간 변화가 가장 적은 안정된 결과를 보였으며 한 번의 측정으로도 만족스러운 결과를 얻을 수 있다고 보고되었다 (Fanchin et al., 2005). 또한 AMH는 생리주기의 어떤 시기에 측정하여도 큰 차이가 없는 결과를 보였다 (Hehenkamp et al., 2006; La Marca et al., 2006b). 지금까지의 연구 결과들을 정리해 보면, AMH는 나이에 따라 지속적으로 감소하는 양상을 보이고, 기존의 다른 marker들에 비해 그 변화가 이른 연령에서부터 시작되며, 폐경 이후에는 검출되지 않는다는 특성을 가지고 있다. 또한 반복측정 시 생리주기간의 변화가 적고 생리주기 내에서 검사 시기에 따른 차이를 보이지 않는다. 따라서 지금까지 알려진 어떤 marker 보다 우수한 생식능력 감소의 지표로서 역할을 할 수 있을 것이라고 생각된다.

최근 들어 AMH의 과배란유도시 난소반응의 예측지표로서의 역할에 대한 많은 연구들이 이루어졌는데 기저 혈중 AMH 농도는 성선자극호르몬의 투여량, 과배란유도의 기간, hCG 투여일의 estradiol 농도, hCG 투여일의 난포의 개수, 채취된 난자수와 같은 과배란유도의 결과와 유의한 상관관계를 보였다. Seifer 등 (2002)의 연구에서 초기 난포기 AMH 농도는 과배란유도시 저반응군에서 정상반응군에 비해 유의하게 낮게 측정되었으며, AMH 농도는 채취된 난자수와 유의한 상관관계를 보였다. 또한

난소 저반응군을 예측하기 위한 logistic regression 분석결과 AMH는 FSH, inhibin B, estradiol에 비해 우수한 예측력을 보였으며 (ROC<sub>AUC</sub> 0.85) 이는 AFC의 예측력 (ROC<sub>AUC</sub> 0.86)과 동일한 결과였다. FSH와 inhibin B를 다변량 모델에 포함시키면 예측력은 0.90을 보였다 (van Rooij et al., 2002). 이와 비슷하게 과배란유도 주기 5일째 측정된 AMH 농도가 난소의 반응을 예측하는 좋은 지표이며, inhibin B보다 우월하다는 연구 결과도 발표되었다 (Muttukrishna et al., 2004). Poor response의 예측에 있어서 AMH의 문제점은 아직까지 보편적으로 인정된 cut-off value가 존재하지 않는다는 점이다. Poor response의 예측을 위한 cut-off에 관한 몇 가지 연구에서 0.25~1.13 ng/mL의 값이 제시되었으나 (Tremellen et al., 2005; Ficicioglu et al., 2006; La Marca et al., 2006a) 아직까지 일치된 값은 제시되고 있지 못하다.

과배란유도시 난소반응을 예측하는 것 외에 혈중 AMH 농도가 임신군에서 비임신군에 비해 유의하게 높다는 보고도 있어서 (Hazout et al., 2004; Eldar-Geva et al., 2005) 임신예측지표로서의 역할에 대한 기대를 가질 수도 있겠지만, 그와 상반되는 연구 결과들도 있어 (van Rooij et al., 2002; Penarrubia et al., 2005) 아직까지 임신의 예측에 있어서는 논란이 있다. 이상의 연구 결과들을 볼 때 AMH는 과배란유도시 난소반응의 예측에 있어서 기존의 혈액검사지표보다 우월한 지표라고 생각되고, AFC와 동등한 반응예측력을 가진다고 생각된다. 그러나 AFC가 초음파로 측정하는 지표이며, 따라서 측정 시 오차가 존재하고 특히 검사자간의 측정오차가 크다는 점을 고려한다면 보다 객관적인 혈액지표인 AMH의 가치가 더욱 높다고 할 수 있겠다. 그러나 AMH의 임상적용을 위해서는 표준화된 측정방법과 혈중 농도의 참고치 등의 확립이 선행되어야 한다.

## 2. Dynamic tests

### 1) Clomiphene citrate challenge test (CCCT)

Clomiphene citrate challenge test (CCCT)는 원인불명의 35세 이상의 불임 환자에서 가임능력을 예측할 수 있는 방법으로 처음 제시되었다 (Navot et al., 1987). 이 검사는 월경주기 제 3일에 기저 혈중 FSH 농도를 측정하고 제 5일부터 제 9일까지 매일 clomiphene citrate 100 mg을 5일간 투여한 후 월경주기 제 10일에 FSH 혈중 농도를 측정한다. 월경주기 제 3일 또는 10일에 FSH가 비정상적으로 증가되는 경우 ovarian reserve의 감소를 예측할 수 있다. 정상 ovarian reserve를 가진 환자에서는 clomiphene 투여 후 난포에 의하여 생산된 estradiol, inhibin B에 의하여 FSH가 억제된다. 그러나 ovarian reserve가 적은 여성에서는 이러한 음성 되먹임 기전이 줄어들기 때문에 FSH가 적게 억제되어 FSH의 농도가 상승하게 된다. 혈중 FSH 농도의 기준은 10~26.03 mIU/mL로 다양하게 보고되었고 비정상 결과는 30대 초반부터 시작하여 연령의 증가에 따라서 더 흔하게 관찰되었으며 과배란유도 주기뿐만 아니라 자연 주기에서도 낮은 임신율을 보였다 (Bukman and Heineman, 2001). 또한 정상 결과를 보이는 여성은 과배란유도에 대한 반응이 더 좋았고 기저 혈중 FSH를 단독으로 사용하는 경우보다 민감도가 높았다 (Scott et al., 1995). Watt 등 (2000)은 40세 이상의 여성에서 기저 혈중 FSH 농도가 11.1 mIU/mL 이상이거나 clomiphene 투여 후 FSH 농도가 13.5를 넘는 경우 임신이 성립한 경우가 없었다고 보고하여 고령의 환자에서 CCCT가 시행되어야 한다고 주장하였다. 40세 미만의 여성 353명의 483주기의 체외수정술을 분석한 연구 결과 CCCT 결과와 임신 성공 가능성 간에는 유의한 역의 상관관계가 있었지만, 월경주기 제 3일 또는 10일째 FSH 농도가 20 mIU/mL 이상인 경우에도 임신한 예가 관찰되어 임신이 불가능한 혈중 FSH 농도의 기준치를 확인할 수 없다고 하였고 같은 비정상 결과라도 연령에 따라 임

신율에 차이가 있다고 하였다. 또한 월경주기 제 3일째 FSH 농도가 정상인 경우라도 제 10일째 농도가 상승되어 있으면 체외수정시술의 성공률이 낮아지게 되지만 월경주기 제 3일째 FSH 농도가 상승되어 있는 경우에는 제 10일의 농도에 상관없이 비슷한 임신 성공률을 보였다. CCCT의 Poor response 예측력과 관련한 systemic review에서 CCCT는 기저 혈중 FSH에 비해 민감도는 약간 높았으나 특이도는 증가하지 않거나 오히려 감소한다고 보고하였다. 또한 기저 혈중 FSH와 비교해서 CCCT를 시행시 추가적인 이득은 없으며 따라서 ovarian reserve 감소의 선별검사로 사용되기는 어렵다고 결론지었다 (Hendriks et al., 2006).

이상의 연구 결과를 종합해 볼 때 CCCT는 기저 혈중 FSH와 마찬가지로 비정상 결과를 보였을 때 poor response 예측에 있어 의미가 있다고 사료된다. 그러나 젊은 여성의 경우에는 비정상 결과를 보이더라도 임신의 가능성을 배제할 수는 없으며, 기저 혈중 FSH 농도에 비해서 추가적인 이득이 없어 선별검사로써의 가치는 높지 않을 것으로 사료된다.

## 2) GnRH agonist stimulation test (GAST)

GnRH agonist를 투여하면 뇌하수체에서는 일시적으로 initial flare-up 효과에 의해 LH와 FSH를 분비하게 되고 이에 대한 반응으로 난소에서 estradiol 분비가 증가되는데 이는 성선자극호르몬의 생성과 자극에 대한 난소반응에 달려 있으며 이러한 난소반응의 정도가 ovarian reserve를 반영한다고 생각되어 고안된 것이 GAST이다. 체외수정시술 환자 177명을 대상으로 한 전향적 연구에서 GnRH agonist에 의한 FSH와 estradiol 농도의 증가를 평가하기 위하여 FSH, estradiol, FSH/LH ratio가 측정되었는데 과배란유도에 대한 난소반응과 관련하여 발달된 난포의 수와 estradiol 농도의 증가 사이에서만 유의한 연관성이 보고되었다 (Ranieriet al., 1998). 또한 35명의 체외수정시술 환자에서 GnRH agonist 1회 투여 후 inhibin B와 estradiol은 과배란유도에 대한 반응과 유의한 상관관계를 보였다 (Ravhon et al., 2000). 현재까지 GAST가 체외수정시술 결과의 예측에 있어서 기저 혈중 FSH보다 유용하다는 증거는 아직 명확하지 않다.

## 3) Exogenous FSH ovarian reserve test (EFORT)

EFORT는 기저 혈중 FSH와 estradiol을 측정하고 FSH 300 IU를 투여한 후 24시간 후에 estradiol의 농도를 측정하는 것이다. 기저 혈중 농도와 estradiol의 증가 정도가 체외수정시술의 반응예측지표로 사용된다. 기저 혈중 FSH 농도가 11 mIU/mL 미만이고, estradiol 증가 정도가 30 pg/mL 이상이면 난소반응이 좋을 것으로 예측할 수 있다 (Fanchin et al., 1994). CCCT와 EFORT를 비교한 전향적 무작위배정 연구에서 EFORT에서 측정된 혈중 estradiol과 inhibin B의 증가가 얻어진 총 난포수와 채취된 난자수를 예측하는데 가장 유용한 지표라고 보고하였다 (Kwee et al., 2003).

## 3. Ultrasonographic markers

### 1) Antral follicle count (AFC)

AFC는 초기 난포기에 질식 초음파로 측정된 직경 10 mm 미만의 난포수로 정의되는데 실제로 AFC에 포함되는 난포의 직경은 저자마다 약간의 차이가 있다. AFC는 체외수정시술에서 채취된 난자수와 주기취소의 예측인자임이 보고된 바 있다 (Tomas et al., 1997). 149례의 체외수정시술 주기를 대상

으로 한 전향적 연구에서 AFC에 따라 세 군으로 나누어 ( $\leq 3$ , 4~10,  $\geq 11$ ) 체외수정시술 결과를 비교하였을 때 AFC가 3 이하인 군은 다른 두 군에 비하여 주기 취소율이 유의하게 높았고 (68.8% vs. 5.3 and 0%) AFC가 증가함에 따라 임신율이 높아지는 경향을 보였다 (0, 23.7, 36.8%) (Chang et al., 1998).

연령과 AFC의 관계 및 규칙적인 월경주기를 갖는 여성에서의 AFC의 재현성에 관한 연구에서 생식 능력이 입증된 25~46세의 162명의 건강한 여성을 대상으로 난포기 초기에 AFC를 측정하였다. AFC는 연령과 밀접한 연관성을 보였고 37세 이전에 AFC는 년 평균 4.8%의 감소를 보였으며 이후에는 11.7%의 감소를 보였다. 연속되는 두 월경주기에 AFC의 재현성은 중등도였다 (Scheffer et al., 1999). Ng 등 (2003)은 여러 가지 ovarian reserve test 중에서 AFC가 연령과 가장 좋은 연관성을 보였고 연령의 증가에 따른 AFC의 감소는 monophasic하며 년 3.8%의 감소를 보였다고 보고하였다. 또한 첫 번째 체외수정시술 주기에 해당하는 환자 120명을 대상으로 하는 전향적 연구에서 총 난소용적, 기저 혈중 FSH, estradiol, inhibin B 농도 중 AFC가 poor response의 가장 좋은 예측인자라고 보고하였다 (Bancsi et al., 2002). 또한 Yong 등 (2003)은 난포기 초기의 혈중 FSH와 황체기 중기의 AFC가 채취된 난자수와 독립적으로 연관이 있는 유일한 인자라고 보고하였다. Hendriks 등 (2005)은 AFC와 기저 혈중 FSH 농도에 관한 43개의 연구를 메타분석한 결과 AFC는 poor response의 예측력이 우수하였으며, 기저 혈중 FSH 농도에 비해 더 월등하였다고 보고하였고, 이러한 결과를 바탕으로 체외수정시술시 ovarian reserve 평가를 위한 first choice라고 주장하였다.

## 2) Ovarian volume

난소용적과 체외수정시술 주기에서 과배란유도의 반응과의 관계에 관한 대부분의 연구에서 난소용적은 ellipsoid formula를 사용하여 계산되었으며, 평균 난소용적, 전체 난소용적, 또는 보다 작은 난소의 용적이 사용되었다. 가장 많이 사용된 기준은 평균보다 1표준편차 미만인 경우였다. 140명의 여성을 대상으로 한 전향적 연구에서 난소용적 3 cm<sup>3</sup> 미만인 경우 주기 취소의 위험성이 50% 이상이었 고 주기가 취소되지 않은 경우에도 유의하게 적은수의 난자가 채취되었다 (Lass et al., 1997). 그러나 체외수정시술 주기를 시행한 166명의 여성을 대상으로 하여 난소용적과 2~5 mm의 small follicle의 개수와 과배란유도 반응과의 관계에 관한 연구에서는 난소의 용적은 small follicle의 수와는 상관관계가 있었지만 채취된 난자수와는 관계가 없었고, small follicle의 수가 난소용적이나 연령보다 우수한 난소 반응의 예측인자라고 보고하였다 (Tomas et al., 1997). Pellicer 등 (1998)이 35세 미만의 poor responder를 대상으로 시행한 연구에서도 난소용적은 정상 반응군과 비교해서 유의한 차이를 보이지 않았지만, 직경 2~5 mm의 small follicle 개수는 poor responder에서 유의하게 적게 관찰되었다. 난소용적과 AFC에 관한 27편의 연구를 메타분석하여 비교한 바에 의하면 poor response의 예측에 있어 AFC는 난소용적에 비해 유의하게 우월한 예측력을 보였으며 poor response의 예측과 관련하여 AFC만이 임상적인 유용성이 있다고 보고되었다 (Hendriks et al., 2007).

현재까지의 연구 결과를 분석해 볼 때 일정 기준 이하의 난소용적은 과배란유도의 실패 가능성이 높음을 시사하는 소견이지만 poor response의 예측과 관련해서는 AFC에 비해서 그 유용성이 높지 않음을 알 수 있다.

## 3) Ovarian stromal blood flow

Engmann 등 (1999)은 질식 초음파 pulsed Doppler를 사용하여 측정된 난소 기질 peal systolic velocity



(PSV)가 기저 혈중 FSH 농도가 정상인 여성에서 연령, 기저 혈중 estradiol 농도, FSH/LH ratio와 비교할 때 과배란유도 반응의 가장 중요한 예측인자이며 다른 인자들이 일정하게 유지될 때 PSV가 1 cm/s 증가함에 따라 획득된 난자수는 7% 증가한다고 보고하였다. 또한 연령이 증가함에 따라 3차원 power Doppler로 측정된 난소 기질 혈관분포가 감소한다는 연구 결과도 보고되었다 (Pan et al., 2002). 그러나 연령과 평균 난소기질 PSV와 관련이 없다는 연구 결과도 있어 현재까지는 난소 기질혈류의 poor response 예측인자로서의 역할은 추가적인 연구가 필요할 것으로 사료된다 (Ng et al., 2003).

#### 4. Controversies on routine ovarian reserve test

Broekmans 등 (2006)은 기저 혈중 FSH, estradiol, inhibin B, AMH, AFC, ovarian volume 등 ovarian reserve marker와 CCCT, GAST, EFORT 등의 dynamic test 방법의 poor response 예측력과 임신 예측력에 관한 논문들을 분석한 결과 대부분의 검사방법이 중등도 또는 불량한 예측력을 보여 이들 검사의 임상에서의 일상적인 사용에는 제한점이 있다고 주장하였다. 또한 이들은 이들 검사방법들이 poor response를 예측하는데 있어서는 임신의 예측에 비해 좋은 예측력을 보여주기는 하지만, poor response를 예측할 수 있다고 해도 임상적으로 치료계획의 변경이 효과적이지 못하므로 이들 검사의 임상적 효용성은 높지 않다고 하였다.

그러나 이러한 주장에 대해서 ovarian reserve test는 불임환자의 평가와 상담에 있어서 중요한 역할을 하며, 설사 성선자극호르몬의 starting dose를 높이는 것이 채취되는 난자수를 높이지 못한다고 가정하더라도 ovarian reserve test는 불임부부의 치료방침 결정에 있어서 중요한 요소가 될 수 있다는 반론도 제기되고 있다 (Balmaceda and Schwarze, 2007). 현재 사용되고 있는 ovarian reserve test 중에는 만족할 만한 수준으로 임신을 예측할 수 있는 검사는 없는 실정이다. 하지만 몇몇 검사방법은 과배란유도에 대한 난소의 반응을 예측하는데 우수한 예측력을 보여주고 있으며 일부에서의 주장과는 달리 poor response가 예측되는 경우 비교적 적절한 치료방침의 변경으로 도움을 받을 수 있는 경우도 배제할 수는 없다고 사료된다. 또한 치료방법의 결정과 아울러 환자에 대한 정보제공과 상담, 향후 치료계획의 결정 등에 있어서 ovarian reserve test의 가치를 지나치게 제한적으로 평가할 필요는 없다고 사료된다.

### III. Ovarian response after surgery

#### 1. Ovarian cystectomy

난소의 낭성 종양의 제거를 위해 cystectomy를 시행하고 난 후 ovarian reserve가 감소한다는 보고가 있다. Somigliana 등 (2003; 2006)은 자궁내막종 또는 기타 양성 낭종의 복강경하 낭종제거술 시행 후 체외수정시술을 받은 여성을 대상으로 한 연구에서 과배란유도 후 난포의 개수가 유의하게 감소함을 보고하였다. 이러한 결과는 다른 연구자들의 연구 결과와도 일치하는 소견이다 (Nargund et al., 1996; Ho et al., 2002). 이러한 ovarian reserve의 감소는 특히 병변의 제거 후 체외수정시술을 위한 과배란유도를 시행해야 하는 불임 여성에서 미치는 영향이 크다고 할 수 있으며, 따라서 체외수정시술이 예정되어 있는 여성의 경우 과배란유도 이전에 난소 낭종의 수술을 시행해야 할지 여부를 결정하는 것이

중요하다고 할 수 있다. 그러나 자궁내막종을 포함한 난소 낭종의 낭종제거술 후 체외수정시술에 대한 반응이 차이가 없었다는 연구도 있어서 (Al-Azemi et al., 2000; Canis et al., 2001; Marconi et al., 2002) 아직까지는 명확한 결론을 내리기는 힘든 상황이다.

## 2. Salpingectomy

난관수종 (hydrosalpinx)의 제거 또는 난관 임신의 치료 등으로 인해 난관을 제거하게 될 경우 이러한 수술이 ovarian reserve의 감소와 관련해서 난소의 혈액공급이 난관으로부터 오는 부분이 존재하여 난소로의 혈액공급이 감소할 수 있기 때문에 그 가능성이 있을 수 있다. 난관수종이 있는 여성을 대상으로 난관절제술을 시행한 경우와 proximal tubal division을 시행한 경우, 그리고 난관수종이 없는 대조군을 비교한 연구에서 난관절제술을 시행한 경우 수술 후 혈중 FSH 농도가 유의하게 상승하였으며, proximal division을 시행한 군에 비해 FSH 농도가 유의하게 높았고, 과배란유도시 난포의 개수가 유의하게 적었고 hCG 투여일의 estradiol 농도 역시 난관절제술을 시행한 군에서 proximal division을 시행한 군이나 대조군 보다 유의하게 낮았다. 채취된 난자수 역시 난관절제술 군에서 유의하게 적었지만 임신율과 유산율에는 유의한 차이가 없었다 (Gelbaya et al., 2006). 난관절제술을 시행한 경우 수술을 시행한 쪽의 난소와 난관에 손상을 받지 않은 반대쪽 난소의 반응을 비교한 연구에서 수술을 시행한 쪽의 반응이 유의하게 감소하였다는 연구 결과가 있는 반면 (Lass et al., 1998), 난관절제술 전후의 과배란유도에 대한 난소반응에 유의한 차이가 없다는 결과도 있어 (Strandell et al., 2001) 난관절제술이 반드시 난소기능의 저하와 관련이 있다고 말하기에는 아직 논란의 여지가 있다. 또한 난관수종 자체가 체외수정시술시 임신율의 저하에 기여하며 난관수종의 제거가 체외수정시술의 결과를 향상시킨다는 연구 역시 있으므로 체외수정시술이 필요한 여성에서의 hydrosalpinx의 치료방침의 결정에는 신중한 접근이 필요하다 (Ozmen et al., 2007).

## 3. Myomectomy

자궁근종 절제술 (myomectomy) 후의 ovarian reserve의 변화에 대한 연구는 드물다. 간접적으로 자궁근종에 대한 자궁동맥 색전술 이후의 난소기능에 관한 연구에서 기저 혈중 FSH, estradiol 농도, 난소용적, AFC로 평가된 ovarian reserve의 유의한 변화는 관찰되지 않았고 (Tropeano et al., 2004), 자궁동맥 색전술, 자궁근종절제술, 자궁적출술을 시행한 경우를 상호 비교한 연구에서는 자궁동맥 색전술과 자궁근종절제술, 자궁적출술간의 수술 후 난소기능의 유의한 난소기능의 차이는 관찰되지 않았다 (Hovsepian et al., 2006). 따라서 자궁근종 절제술 후의 난소기능의 저하에 대해서 명확한 증거는 없다고 사료된다.

## IV. Conclusion

체외수정을 위한 과배란유도시 ovarian reserve test의 궁극적인 목적은 임신 가능성에 대한 정확한 정보를 제공할 수 있어야 하며 임신이 불가능한 환자를 감별할 수 있어야 한다. 하지만, 현재 사용되고 있는 ovarian reserve test 중에는 만족할만한 수준으로 임신을 예측할 수 있는 검사는 없는 실정이

다. 하지만 AFC, AMH 등의 검사방법은 과배란유도에 대한 난소의 반응을 예측하는데 우수한 예측력을 보여주고 있어 우수한 ovarian reserve test로서의 가능성을 보여주고 있다. 향후 이들 검사방법의 명확한 판정기준의 확립을 위한 연구가 수행되어야 할 것으로 사료된다. 난소낭종, 나팔관수종, 자궁근종 등의 제거 수술 후의 난소기능의 저하에 대해서는 아직까지 명확한 결론을 내리기 힘든 상황이다, 따라서 체외수정시술을 계획하고 있는 환자에서는 이러한 수술의 시행여부에 관하여 신중한 결정을 내려야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

- Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2004; 19: 893-8.
- Abdalla H, Thum MY. Repeated testing of basal FSH levels has no predictive value for IVF outcome in women with elevated basal FSH. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2006; 21: 171-4.
- Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Gramsbergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated controlled stimulation in in-vitro fertilization cycles in patients with ovarian endometriosis. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2000; 15: 72-5.
- Balmaceda JP, Schwarze JE. Assessment of ovarian reserve-should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod (Oxford, England)* 2007; 22: 1492.
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-100.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 685-718.
- Bukman A, Heineman MJ. Ovarian reserve testing and the use of prognostic models in patients with subfertility. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 581-90.
- Canis M, Pouly JL, Tamburro S, Mage G, Wattiez A, Bruhat MA. Ovarian response during IVF-embryo transfer cycles after laparoscopic ovarian cystectomy for endometriotic cysts of >3 cm in diameter. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2001; 16: 2583-6.
- Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-10.
- Creus M, Penarrubia J, Fabregues F, Vidal E, Carmona F, Casamitjana R, et al. Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2000; 15: 2341-6.
- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002; 77: 357-62.

- Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, et al. Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* 2005; 20: 3178-83.
- Eldar-Geva T, Robertson DM, Cahir N, Groome N, Gabbe MP, Maclachlan V, et al. Relationship between serum inhibin A and B and ovarian follicle development after a daily fixed dose administration of recombinant follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 607-13.
- Engmann L, Sladkevicius P, Agrawal R, Bekir JS, Campbell S, Tan SL. Value of ovarian stromal blood flow velocity measurement after pituitary suppression in the prediction of ovarian responsiveness and outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1999; 71: 22-9.
- Fanchin R, de Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting 'poor responders' in in vitro fertilization. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1994; 9: 1607-11.
- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18: 323-7.
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* 2005; 20: 923-7.
- Fawzy M, Lambert A, Harrison RF, Knight PG, Groome N, Hennelly B, et al. Day 5 inhibin B levels in a treatment cycle are predictive of IVF outcome. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2002; 17: 1535-43.
- Ficicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimullerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2006; 85: 592-6.
- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000; 74: 518-24.
- Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertil Steril* 2006; 85: 1464-8.
- Groome NP, Illingworth PJ, O'Brien M, Cooke I, Ganesan TS, Baird DT, et al. Detection of dimeric inhibin throughout the human menstrual cycle by two-site enzyme immunoassay. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 717-23.
- Hall JE, Welt CK, Cramer DW. Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcome. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1999; 14: 409-15.
- Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323-9.
- Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Mullerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4057-63.

- Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ. Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87: 764-75.
- Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
- Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, te Velde ER, Broekmans FJ. The clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review. *Fertil Steril* 2006; 86: 807-18.
- Ho HY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH, Su JT, Tsai YC. Poor response of ovaries with endometrioma previously treated with cystectomy to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 507-11.
- Hovsepian DM, Ratts VS, Rodriguez M, Huang JS, Aubuchon MG, Pilgram TK. A prospective comparison of the impact of uterine artery embolization, myomectomy, and hysterectomy on ovarian function. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1111-5.
- Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2003; 18: 1422-7.
- La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, et al. Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig* 2005; 12: 545-8.
- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 2006a.
- La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006b.
- Lass A, Ellenbogen A, Croucher C, Trew G, Margara R, Becattini C, et al. Effect of salpingectomy on ovarian response to superovulation in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil Steril* 1998; 70: 1035-8.
- Lass A, Gerrard A, Abusheikha N, Akagbosu F, Brinsden P. IVF performance of women who have fluctuating early follicular FSH levels. *J Assis Reprod Genet* 2000; 17: 566-73.
- Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1997; 12: 294-7.
- Lee SJ, Lenton EA, Sexton L, Cooke ID. The effect of age on the cyclical patterns of plasma LH, FSH, oestradiol and progesterone in women with regular menstrual cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1988; 3: 851-5.
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwaks Z. Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1995; 64: 991-4.
- Marconi G, Vilela M, Quintana R, Sueldo C. Laparoscopic ovarian cystectomy of endometriomas does not affect

- the ovarian response to gonadotropin stimulation. *Fertil Steril* 2002; 78: 876-8.
- Martin JS, Nisker JA, Tummon IS, Daniel SA, Auckland JL, Feyles V. Future in vitro fertilization pregnancy potential of women with variably elevated day 3 follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 1996; 65: 1238-40.
- Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and anti-Mullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *Bjog* 2004; 111: 1248-53.
- Nargund G, Cheng WC, Parsons J. The impact of ovarian cystectomy on ovarian response to stimulation during in-vitro fertilization cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1996; 11: 81-3.
- Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987; 2: 645-7.
- Ng EH, Yeung WS, Fong DY, Ho PC. Effects of age on hormonal and ultrasound markers of ovarian reserve in Chinese women with proven fertility. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2003; 18: 2169-74.
- Ozmen B, Diedrich K, Al-Hasani S. Hydrosalpinx and IVF: assessment of treatments implemented prior to IVF. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 235-41.
- Pan HA, Cheng YC, Li CH, Wu MH, Chang FM. Ovarian stroma flow intensity decreases by age: a three-dimensional power doppler ultrasonographic study. *Ultrasound Med Biol* 2002; 28: 425-30.
- Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertil Steril* 1998; 70: 671-5.
- Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, et al. Basal and stimulation day 5 anti-Mullerian hormone serum concentrations as predictors of ovarian response and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 915-22.
- Ranieri DM, Quinn F, Makhoulf A, Khadum I, Ghutmi W, McGarrigle H, et al. Simultaneous evaluation of basal follicle-stimulating hormone and 17 beta-estradiol response to gonadotropin-releasing hormone analogue stimulation: an improved predictor of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1998; 70: 227-33.
- Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2000; 15: 2297-301.
- Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
- Scott RT, Jr., Hofmann GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 1995; 63: 1-11.
- Scott RT, Jr., Hofmann GE, Oehninger S, Muasher SJ. Intercycle variability of day 3 follicle-stimulating hormone levels and its effect on stimulation quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 54: 297-302.
- Scott RT, Opsahl MS, Leonardi MR, Neall GS, Illions EH, Navot D. Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1995; 10: 1706-10.
- Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on

- cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1989; 51: 651-4.
- Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril* 1997; 67: 110-4.
- Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002; 77: 468-71.
- Seifer DB, Scott RT, Jr., Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, et al. Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72: 63-5.
- Sherman BM, Wallace RB, Treloar AE. The menopausal transition: endocrinological and epidemiological considerations. *J Biosoc Sci* 1979: 19-35.
- Smotrich DB, Widra EA, Gindoff PR, Levy MJ, Hall JL, Stillman RJ. Prognostic value of day 3 estradiol on in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril* 1995; 64: 1136-40.
- Somigliana E, Ragni G, Benedetti F, Borroni R, Vegetti W, Crosignani PG. Does laparoscopic excision of endometriotic ovarian cysts significantly affect ovarian reserve? Insights from IVF cycles. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2003; 18: 2450-3.
- Somigliana E, Ragni G, Infantino M, Benedetti F, Arnoldi M, Crosignani PG. Does laparoscopic removal of nonendometriotic benign ovarian cysts affect ovarian reserve? *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85: 74-7.
- Spira A. The decline of fecundity with age. *Maturitas* 1988; Suppl 1: 15-22.
- Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J. Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2001; 16: 1135-9.
- te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 141-54.
- Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet* 1996; 348: 1402-6.
- Tomas C, Nuojua-Huttunen S, Martikainen H. Pretreatment transvaginal ultrasound examination predicts ovarian responsiveness to gonadotrophins in in-vitro fertilization. *Hum Reprod (Oxford, England)* 1997; 12: 220-3.
- Toner JP. Age = egg quality, FSH level = egg quantity. *Fertil Steril* 2003; 79: 491.
- Tremellen KP, Kolo M, Gilmore A, Lekamge DN. Anti-mullerian hormone as a marker of ovarian reserve. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 20-4.
- Tropeano G, Di Stasi C, Litwicka K, Romano D, Draisci G, Mancuso S. Uterine artery embolization for fibroids does not have adverse effects on ovarian reserve in regularly cycling women younger than 40 years. *Fertil Steril* 2004; 81: 1055-61.
- Urbancsek J, Hauzman E, Klinga K, Rabe T, Papp Z, Strowitzki T. Use of serum inhibin B levels at the start of ovarian stimulation and at oocyte pickup in the prediction of assisted reproduction treatment outcome. *Fertil Steril* 2005; 83: 341-8.
- van Montfrans JM, Hoek A, van Hooff MH, de Koning CH, Tonch N, Lambalk CB. Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* 2000; 74: 97-103.

- van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79: 482-8.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, et al. Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertil Steril* 2005; 83: 979-87.
- van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17: 3065-71.
- Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and follicle-stimulating hormone levels in women over forty years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 264-8.
- Yong PY, Baird DT, Thong KJ, McNeilly AS, Anderson RA. Prospective analysis of the relationships between the ovarian follicle cohort and basal FSH concentration, the inhibin response to exogenous FSH and ovarian follicle number at different stages of the normal menstrual cycle and after pituitary down-regulation. *Hum Reprod (Oxford, England)* 2003; 18: 35-44.