

## HUBUNGAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL DENGAN RESPONS OVARIUM TERHADAP STIMULASI OVULASI

IB Putra Adnyana

Sub Divisi FER

Bagian Obstetri dan Ginekologi FK Unud / RS Sanglah Denpasar

### ABSTRACT

#### CORRELATION OF ANTRAL FOLLICLE COUNT WITH OVULATION STIMULATION RESPONSE

Recent studies show there is possibility to predict ovarian response to ovulation stimulation. Several possible predictor factors are age, ovarian volume, antral follicle count (AFC), ovarian stroma blood flow, and hormonal markers like Follicle Stimulating Hormone (FSH), Estradiol ( $E_2$ ) and Inhibin B. AFC is a simple examination for ovarian reserve. Compared with hormonal markers, AFC more simply, relatively less costly and only using ultrasound machine, which widely available and the result could be obtained in timely manner. To understand relationship between AFC and ovulation stimulation response. All women who joined IVF program with short protocol stimulation from January 2005 until May 2006 were enrolled into the study. Data collected were AFC day two, mature follicle count, total oocyte count, mature oocyte count, and total gonadotrophin dose. Data were analyzed with Kendall's correlation test to show relationship. This study shows statistically significant correlations between AFC with mature follicle count ( $r=0,329$ ;  $p=0,037$ ), total oocyte count ( $r=0,506$ ;  $p=0,001$ ), mature oocyte count ( $r=0,492$ ;  $p=0,002$ ), and total gonadotrophin dose ( $r=-0,477$ ;  $p=0,002$ ). This study shows there are statistically significant correlations between AFC with ovarian response to ovulation stimulation and the cutoff point of AFC is 4,5.

Keywords: Antral Follicle Count, ovarian response, ovulation stimulation, short protocol

### PENDAHULUAN

Dalam prosedur Fertilisasi In Vitro (FIV), untuk meningkatkan angka keberhasilannya, diharapkan diperoleh lebih dari satu oosit dalam satu siklus. Makin banyak jumlah oosit akan semakin banyak jumlah embryo yang diperoleh dari keberhasilan fertilisasi, dan sebagai hasil akhirnya angka kehamilan klinispun akan semakin tinggi. Untuk mencapai tujuan tersebut diperlukan suatu prosedur stimulasi ovulasi. Dalam prosedur stimulasi ovulasi tersebut tidak selalu berakhir dengan keberhasilan (ovulasi). Pada banyak kasus

respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi tidak seperti yang diharapkan.

Dari data yang telah terkumpul menunjukkan adanya kemungkinan untuk memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi. Faktor-faktor yang mungkin dijadikan prediktor mencakup umur, volume ovarium, jumlah folikel antral, aliran darah stromal ovarium, dan petanda hormonal seperti *Follicle Stimulating Hormone* (FSH), estradiol ( $E_2$ ) dan Inhibin B. (Popovic Todorovic-B 2003) Faktor-faktor tersebut dapat juga disebut sebagai prediktor dari kapasitas ovarium (*ovarian reserve*). Kapasitas tersebut mencakup kuantitas dan kualitas oosit.

Hitung folikel antral adalah salah satu cara pemeriksaan kapasitas ovarium yang sederhana. Folikel antral adalah folikel-folikel kecil berdiameter sekitar 2 – 10 mm yang dapat dihitung dan diukur dengan pemeriksaan ultrasonografi. Ultrasonografi transvaginal adalah cara terbaik untuk mengukur dan menghitung folikel-folikel ini (Speroff L 1999, Anonim 2005). Dibandingkan pemeriksaan petanda hormonal pemeriksaan folikel antral lebih sederhana, relatif lebih murah, dan hanya memerlukan sarana berupa alat ultrasonografi yang saat ini sudah tersedia secara luas dan penilaian hasilnya dapat dilakukan secara cepat.

Untuk pemeriksaan kapasitas ovarium sebenarnya ada pemeriksaan yang lebih akurat, yaitu pemeriksaan berupa biopsi ovarium. Akan tetapi pemeriksaan ini sangat invasif dan memerlukan sarana alat laparoscopi yang harganya sangat mahal.

Secara asumsi, jumlah folikel antral yang tampak secara ultrasonografi adalah indikatif untuk jumlah relatif folikel primordial yang tersisa dalam ovarium. Tiap folikel primordial mengandung satu oosit imatur yang potensial untuk berkembang kemudian. Dengan kata lain apabila hanya terdapat sedikit folikel antral yang terlihat maka terdapat lebih sedikit oosit yang tersisa dibandingkan apabila terlihat lebih banyak folikel antral saat pemeriksaan ultrasonografi (Bancsi LF 2002, Anonim 2005).

Berapakah jumlah folikel antral yang baik? Tidak ada jawaban yang sempurna untuk pertanyaan ini. Hitung folikel antral belum dilakukan secara rutin sehingga belum cukup data untuk menjawab pertanyaan ini (Anonim 2005).

Untuk mendefinisikan respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi pun belum terdapat titik potong absolut yang dapat diterima. Akan tetapi “Advanced Fertility Center of Chicago” mengklasifikasikan respons terhadap stimulasi dengan (Anonim 2005):

1. Low responder : diperoleh kurang dari 5 folikel matur

2. Normal responder : diperoleh 5-8 folikel matur
3. High responder : diperoleh lebih dari 8 folikel matur.

Respons terhadap stimulasi sebagian besar dipengaruhi oleh kapasitas ovarium. Wanita dengan penurunan kapasitas ovarium memiliki angka kegagalan stimulasi dan angka kegagalan kehamilan yang tinggi. Hubungan antara uji hormonal dengan kapasitas ovarium telah ditetapkan, namun belum terdapat kesepakatan mengenai hubungan antara hitung folikel antral dan kapasitas ovarium (Elter K 2005).

Karena belum adanya titik potong jumlah folikel antral sebagai prediktor respons stimulasi ovulasi maka penelitian ini ditujukan untuk melihat adanya hubungan antara jumlah folikel antral dengan respons stimulasi ovulasi dan berusaha untuk menentukan besar titik potong tersebut.

## BAHAN DAN CARA

Rancangan penelitian adalah “ Historical cohort “ dengan populasi adalah seluruh wanita yang sudah menjalani program Fertilisasi In Vitro (FIV) di klinik bayi tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah Denpasar antara Januari 2005 sampai Mei 2006. Kriteria inklusi adalah wanita yang menjalani program FIV dengan “Short protocol “ dengan GnRH antagonis. Kriteria eksklusi adalah Riwayat galaktore, hiperprolaktinemia, hirsutism, riwayat operasi ovarium, sindrom ovarium poliklitik, endometriosis grade III-IV. Sampel penelitian adalah seluruh wanita yang sudah menjalani program FIV di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah Denpasar. Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus sebagai berikut :

$$n = \left[ \frac{Z\alpha + Z\beta}{0,5 \ln \left[ \frac{1+r}{1-r} \right]} \right]^2 + 3 = 20$$

Dengan  $n$  = jumlah sampel,  $Z\alpha = 1,96$  (nilai  $Z$  untuk tingkat kemaknaan  $\alpha = 0,05$ ),  $Z\beta = 1,282$  (Nilai  $Z$  untuk power penelitian sebesar 90%), In

= logaritma normal,  $r$  = perkiraan besar koefisien korelasi (dari kepustakaan diperoleh koefisien korelasi antara jumlah folikel antral dan jumlah oosit matur sebesar 0,65). Jadi besar sampel yang dibutuhkan untuk penelitian ini adalah sedikitnya 20 sampel. Untuk menilai hubungan antara jumlah folikel antral dan respons stimulasi ovulasi dilakukan analisa dengan metode regresi linear untuk mengestimasi koefisien korelasi (analisa dikerjakan dengan SPSS v 13.0)

### Definisi Operasional Variabel

1. Jumlah folikel antral adalah jumlah folikel pada kedua ovarium dengan diameter 2 sampai 10 mm yang terlihat pada saat pemeriksaan ultrasonografi transvaginal (Kontron V3.00) pada siklus hari kedua dengan mengukur rata-rata diameter folikel dari 2 pengukuran tegak lurus dalam mm.
2. Respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi dinilai dengan :
  - a. Jumlah total folikel matur (folikel matur adalah folikel yang diameter 16-24 mm dengan kadar E2 : 200 pg/ml per folikel saat penentuan pemberian HCG)
    - i. Respon baik adalah bila didapatkan folikel matur lima atau lebih.
    - ii. Respon buruk adalah bila didapatkan folikel matur kurang dari lima.
  - b. Jumlah total oosit yang diperoleh dalam prosedur petik ovum
  - c. Jumlah oosit matur yang diperoleh dalam prosedur petik ovum. Oosit matur adalah oosit dengan kumulus yang lebar dengan korona radiata tersebar secara merata mengelilingi oosit dan zona pelusida serta ooplasma tampak jelas.
  - d. Jumlah total dosis gonadotropin yang diperlukan dalam siklus stimulasi ovulasi.

3. Galaktore : sekresi persisten kelenjar mama berupa cairan seperti susu yang tidak fisiologis (terjadi tidak segera setelah kehamilan).
4. Hiperprolaktinemia adalah kadar prolaktin serum lebih dari 18 pg/ml.
5. Hirsutisme : pertumbuhan rambut pada wanita di tempat dimana normalnya tidak ditemukan, rambut yang ditemukan kaku, dan terlihat pada wajah, dada, perut, dan punggung (normal terjadi pada pria akan tetapi tidak normal pada wanita).
6. Riwayat operasi ovarium : semua jenis operasi yang dapat mengurangi volume ovarium, di antaranya ooforektomi, ooforektomi parsial, *wedge resection*, dan kistektomi.
7. Sindroma ovarium polikistik didiagnosis secara ultrasonografi apabila ditemukan 10 atau lebih folikel kecil (diameter kurang dari 10 mm) tersebar di bagian perifer ovarium
8. Endometriosis adalah jaringan endometrium yang berada di luar uterus dan ditegakkan berdasarkan laparoskopi

### HASIL PENELITIAN

Antara bulan Januari 2005 sampai bulan Mei 2006 didapatkan 26 pasien yang menjalani program IVF di klinik bayi tabung Graha Tunjung Rumah Sakit Sanglah Denpasar. Hanya 25 pasien yang memenuhi kriteria (1 pasien dieksklusi oleh karena Sindroma Ovarium Polikistik). Jumlah sampel ini sudah melebihi batas minimum sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data secara retrospektif, kemudian dilakukan analisa data.

## Karakteristik sampel

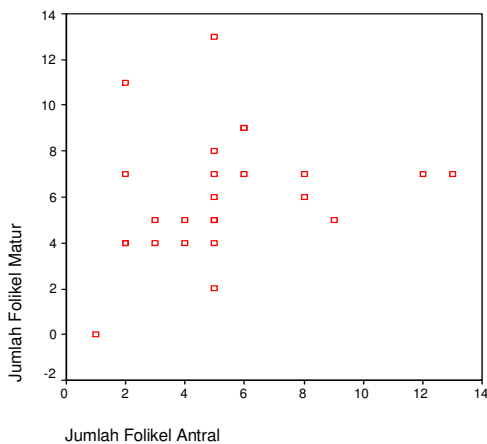
Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Jumlah folikel antral	Jumlah folikel antral	p
	$\geq 5$	$< 5$	
Umur	Mean: 32,75 tahun SD: 4,203	Mean: 36,56 tahun SD: 5,503	0,064
Jenis infertil			0,174
- Primer	8 (53,3%)	7 (46,7%)	
- Sekunder	8 (80%)	2 (20%)	
Lama infertil	Mean: 5,125 tahun SD: 3,1011	Mean: 8,000 tahun SD: 5,4829	0,105

Tabel 2. Logistic Regression test

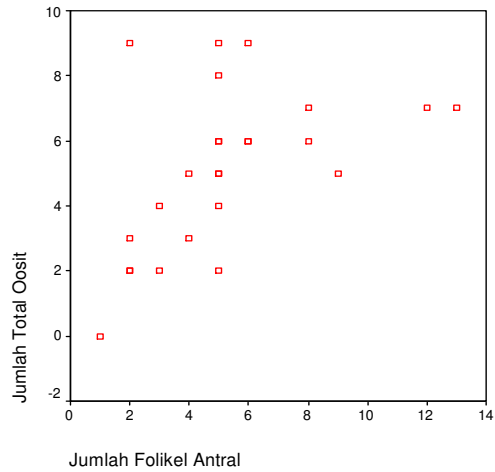
Karakteristik	B	P
Umur istri	0,157	0,224
Lama infertil	0,005	0,976
Jenis infertil	-1,008	0,395

Dari karakteristik sampel tidak didapatkan adanya perbedaan yang bermakna dalam hal umur, jenis infertilitas, dan lama Infertilitas antara kelompok dengan folikel antral lima atau lebih dan kurang dari lima. Berdasarkan uji regresi logistik, ketiga variabel tersebut tidak mempengaruhi jumlah folikel antral.



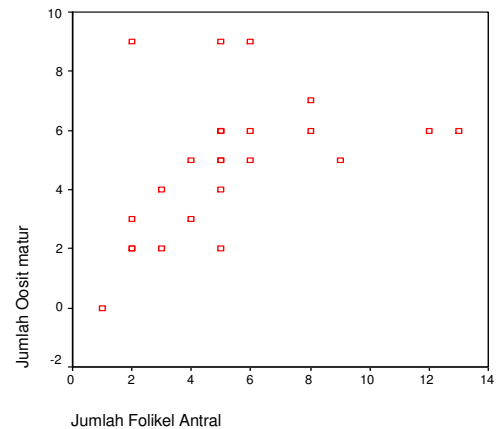
Gambar 1. Grafik hubungan jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur

Setelah diuji dengan Kendall's correlation test didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur dengan  $r = 0,329$  dan  $p = 0,037$ .



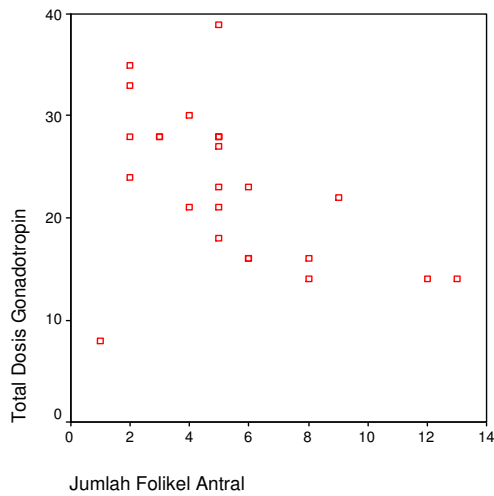
Gambar 2. Hubungan Folikel Antral dengan Jumlah Total Oosit

Setelah diuji dengan Kendall's correlation test didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah total oosit dengan  $r=0,506$  dan  $p = 0,001$ .



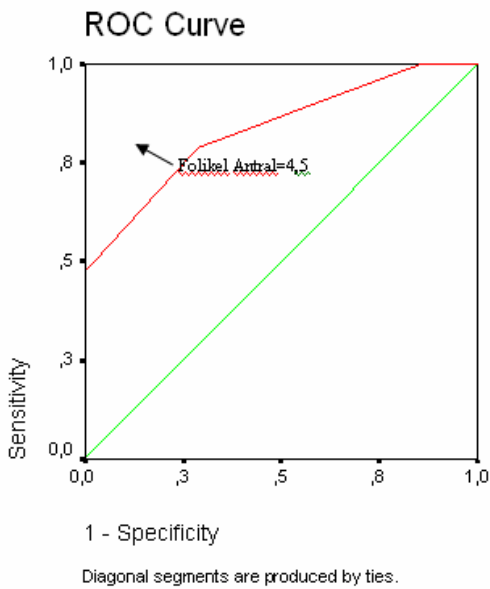
Gambar 3. Hubungan Folikel Antral dengan Jumlah Oosit Matur

Setelah diuji dengan Kendall's correlation test didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah oosit matur dengan  $r = 0,490$  dan  $p = 0,002$ .



Gambar 4. Hubungan Folikel Antral dengan jumlah Gonadotropin

Setelah diuji dengan Kendall's correlation test didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah total dosis gonadotropin dengan  $r = -0,477$  dan  $p = 0,002$ .



Gambar 5. Kurva ROC hubungan hitung folikel antral dengan respons stimulasi ovulasi

Dengan kurva ROC (*Receiver Operator Curve*) didapatkan titik potong hitung folikel antral adalah 4,5 dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 71,4%. Dapat dihitung pula Nilai Prediksi Positif sebesar 87,5% dan Nilai Prediksi Negatif sebesar 55,6% dengan Tingkat Akurasi sebesar 76,0%. Ini berarti apabila pada saat pemeriksaan sonografi transvaginal basal didapatkan jumlah folikel antral 5 atau lebih, maka dapat diprediksi akan terjadi respons stimulasi ovulasi yang baik sebesar 87,5% sedangkan bila jumlah folikel antral basal kurang dari 5 maka dapat diprediksi akan terjadi respons stimulasi ovulasi yang buruk sebesar 55,6% dengan tingkat akurasi pemeriksaan sebesar 76,0%.

## PEMBAHASAN

Jenis infertilitas menunjukkan perbedaan yang bermakna dalam respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi. Pada jenis infertil sekunder, 100% menunjukkan respons yang baik. Hal ini disebabkan oleh karena pada infertil sekunder sebagian besar masalah disebabkan bukan oleh karena kapasitas ovarium.

Didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi. Respons ovarium dinilai dengan 4 parameter:

1. Jumlah folikel matur  
Makin banyak jumlah folikel antral akan didapatkan jumlah folikel matur yang semakin banyak. Dengan Kendall's correlation test didapatkan  $r = 0,329$  dan  $p = 0,037$ .
2. Jumlah total oosit  
Makin banyak jumlah folikel antral akan didapatkan jumlah total oosit yang semakin banyak. Dengan Kendall's correlation test didapatkan  $r = 0,506$  dan  $p = 0,001$ .
3. Jumlah oosit matur  
Makin banyak jumlah folikel antral akan didapatkan jumlah oosit matur yang semakin banyak. Dengan Kendall's correlation test didapatkan  $r = 0,490$  dan  $p = 0,002$ .

#### 4. Total dosis gonadotropin

Makin banyak jumlah folikel antral akan diperlukan total dosis gonadotropin yang semakin sedikit. Dengan Kendall's correlation test didapatkan  $r = -0,477$  dan  $p = 0,002$ .

Nilai  $r$  pada correlation test menunjukkan kekuatan hubungan, makin mendekati 1 atau -1 berarti hubungannya semakin kuat, sedangkan bila  $r$  mendekati 0 berarti hubungannya makin lemah. Pada penelitian ini didapatkan jumlah total oosit menunjukkan hubungan yang paling kuat dengan hitung folikel antral.

Hasil ini sesuai dengan beberapa penelitian yang telah dilakukan sebelumnya.

Pada tahun 1998 Chiang MY melakukan penelitian prospektif pada 149 siklus FIV dari 130 pasangan. Disimpulkan bahwa hitung folikel antral berkorelasi secara bermakna dengan jumlah oosit yang diperoleh dan jumlah embryo yang ditransfer.

Hung YN tahun 2000 mengemukakan jumlah folikel antral mempunyai nilai prediktif yang lebih baik dibandingkan FSH basal, dan umur. Pada wanita-wanita dengan jumlah folikel antral yang lebih sedikit diperlukan dosis hMG yang lebih tinggi dan pemberian dalam jangka waktu yang lebih lama dan pada wanita-wanita tersebut juga diperoleh jumlah oosit yang lebih sedikit.

Pada penelitian Dumesic pada tahun 2001, 25 wanita yang ovulasinya normal dilakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal tiga dimensi, didapatkan hitung folikel antral berkorelasi positif dengan jumlah total oosit dan jumlah oosit matur setelah simulasi dengan gonadotropin untuk fertilisasi invitro.

Bancsi LF pada tahun 2002 mendapatkan hitung folikel antral merupakan prediktor tunggal terbaik untuk respons ovarium dalam program FIV.

Kupescic S pada tahun 2002 mengemukakan bahwa pemeriksaan hitung folikel antral merupakan prediktor terbaik untuk keberhasilan FIV dibandingkan dengan kadar E2,

volume ovarium, pengukuran stroma ovarium, dan rata-rata *flow index* stroma ovarium.

Pada tahun 2003 Scheffer GJ melakukan penelitian untuk membandingkan kapasitas prediktif beberapa marker. Wanita dengan fertilitas normal dilakukan pemeriksaan hitung folikel antral, volume ovarium, FSH, E2, dan inhibin B, dan dilakukan pemeriksaan GAST. Hasilnya hitung folikel antral mempunyai asosiasi terbaik dengan umur kronologis wanita dengan fertilitas baik.

Popovic-Todorovic B pada tahun 2003 mengemukakan bahwa jumlah folikel antral merupakan prediktor tunggal terkuat dari jumlah folikel yang diaspirasi dan jumlah oosit yang dipetik.

Vladimirof I pada tahun 2003 meneliti duapuluh sembilan pasien yang menjalani FIV. Sampel darah diambil dan dilakukan pemeriksaan ultrasonografi transvaginal pada fase folikular dini, kemudian dilakukan stimulasi *long protocol*. Kesimpulannya hitung folikel antral dan diameter rata-rata ovarium mempunyai nilai prognostik yang baik terhadap keberhasilan FIV.

Pada suatu penelitian retrospektif yang dilakukan terhadap beberapa prediktor keberhasilan stimulasi ovulasi dalam teknologi reproduksi bantuan didapatkan bahwa hitung folikel antral memiliki hubungan yang bermakna dengan jumlah oosit yang berhasil dipetik dan merupakan prediktor yang baik terhadap terjadinya kehamilan secara klinis. (Muttukrishna S 2005).

Tabel 3. Penelitian-penelitian hitung folikel antral

Penelitian	Parameter	r	p
Penelitian Ini	Folikel matur	0,329	0,037
	Total oosit	0,506	0,001
	Oosit Matur	0,490	0,002
	Dosis Gonadotropin	-0,477	0,002
Popovic Todorovic B (2003)	Folikel matur	0,327	<0,001
	Total oosit	0,249	<0,001
Muttukrishna (2005)	Total oosit	0,505	<0,001
Pohl M (2000)	Total oosit		<0,001
Kupescic (2002)	Total oosit		0,0778
Hung YN (2000)	Total oosit	0,146	0,003

Penelitian-penelitian tersebut di atas tidak mengemukakan adanya suatu nilai titik potong jumlah folikel antral yang menghasilkan respon stimulasi ovulasi baik. Dengan kurva ROC kami berusaha menentukan nilai titik potong hitung folikel antral tersebut, dan didapatkan nilai 4,5 dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 71,4%. Ini berarti respon ovarium baik sebesar 77,8 % apabila pada pemeriksaan sonografi transvaginal basal ditemukan adanya jumlah folikel antral 5 atau lebih dan respon ovarium buruk sebesar 71,4 % bila pada pemeriksaan sonografi transvaginal basal ditemukan adanya folikel antral kurang dari 5.

Dapat dihitung pula Nilai Prediksi Positif sebesar 87,5% dan Nilai Prediksi Negatif sebesar 55,6% dan Tingkat Akurasi sebesar 76,0%. Ini berarti apabila dalam pemeriksaan sonografi transvaginal basal ditemukan jumlah folikel antral lima atau lebih dapat diprediksi kemungkinan terjadinya respons baik sebesar 87,5%, sebaliknya bila ditemukan jumlah folikel antral kurang dari lima, dapat diprediksi kemungkinan terjadinya respons buruk sebesar 55,6% dengan tingkat akurasi pemeriksaan sebesar 76,0%.

Scott RT Jr 2001 menyatakan bahwa pasien-pasien yang memiliki kurang dari 5 folikel pada status basal memerlukan pengobatan tambahan dan menghasilkan jumlah oosit yang lebih sedikit tetapi memiliki angka kejadian kehamilan sampai 35%.

Lunenfeld B 2006 menyatakan bahwa untuk memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi dapat dipergunakan hitung folikel antral. Hitung folikel antral dengan jumlah kurang dari 6 dapat memprediksi respons yang buruk. Hitung folikel antral dengan jumlah 6-12 akan memberikan respons normal, dan hitung folikel antral 13 atau lebih akan mengakibatkan hiperrespons.

Kekurangan penelitian ini adalah jumlah sampel yang dipergunakan sedikit sehingga titik potong kurva ROC mungkin kurang akurat. Di

samping itu desain penelitian ini adalah *historical cohort* sehingga tidak memungkinkan untuk melakukan kontrol yang baik terhadap semua variabel lain.

## KESIMPULAN

1. Didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi, yang dapat dilihat dari:
  - a. Adanya hubungan positif yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur.
  - b. Adanya hubungan positif yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah total oosit.
  - c. Adanya hubungan positif yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah oosit matur.
  - d. Adanya hubungan negatif yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan total dosis gonadotropin.
2. Dengan titik potong 4,5 didapatkan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 71,4% untuk jumlah folikel antral sebagai prediktor respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi dengan Nilai Prediksi Positif sebesar 87,5% dan Nilai Prediksi Negatif sebesar 55,6%.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan jumlah sampel yang lebih besar sehingga dapat ditentukan titik potong yang lebih tepat agar hitung folikel antral dapat dipergunakan sebagai prediktor yang lebih akurat dalam memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi.
4. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk penentuan dosis dan protokol stimulasi sesuai dengan jumlah folikel antral.

## DAFTAR RUJUKAN

1. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, et al : A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A Suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Human Reproduction*(2003), 18(4):781-7.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG : Induction of Ovulation, in *Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility*, sixth edition: 1097-1132 (1999)
3. Anonim. Methods to help predict female fertility, IVF cancellation risk, response to ovarian stimulation drugs, and number of eggs retrieved for IVF. Advanced Fertility Center of Chicago. Avfrom: <http://www.advancefertility.com/antralfolliclecounts.html> (2005)
4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, et al : Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization : a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77(2):328-36
5. Elter K, Kavak ZN, Gokasian H ,et al : Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies. *Gynecology Endocrinology* 2005;21(1):33-7.
6. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, et al : Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998;69(3):505-510.
7. Hung YN, Oi ST, Pak CH : The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Human Reproduction*, 2000;15(9):1937-42.
8. Dumesic DA, Damario MA, Session DR, et al : Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86:2538-43.
9. Kupesic S and Kurjak A : Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound. *Human Reprodukcion* 2002;17(4):950-5.
10. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, et al : The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Human Reproduction* 2003;18(4):700-6.
11. Vladimirof I, Tacheva D, Blagoeva V : Prognostic value of some hormonal and ultrasound ovarian reserve test. *Akush Ginekol* 2003;42(5):14-20.
12. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, et al : Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *British Journal of Obstetry and Ginecology* 2005;112(10):1384.
13. Scott RT Jr : Evaluation and Treatment of the low responders patient, *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives* 2001;527-42.
14. Lunenfeld B : What's new in ovarian stimulation? *Life (Learning Initiatives for Fertelity Experts)* 2006;14(2): 25.