

Hubungan Jumlah Folikel Antral dengan Respons Ovarium terhadap Stimulasi Ovulasi

I.B.P. ADNYANA

Divisi FER Bagian Obstetri dan Ginekologi
Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
RS Sanglah
Denpasar

Tujuan: Mengetahui hubungan antara jumlah folikel antral dengan respons stimulasi ovulasi.

Bahan dan cara kerja: Seluruh perempuan yang menjalani program FIV dengan stimulasi *short protocol* antara bulan Januari 2005 - Mei 2006 disertakan dalam penelitian. Dilakukan pengumpulan data hitung folikel antral hari kedua, jumlah folikel matur, jumlah total oosit, jumlah oosit matur, dan total dosis gonadotropin. Dilakukan analisis *Kendall's correlation test* untuk menunjukkan hubungan.

Hasil: Pada penelitian ini didapatkan hubungan yang bermakna antara hitung folikel antral dengan hitung folikel matur ($r=0,329$; $p=0,037$), jumlah total oosit ($r=0,506$; $p=0,001$), jumlah oosit matur ($r=0,492$; $p=0,002$), dan total dosis gonadotropin ($r=-0,477$; $p=0,002$).

Kesimpulan: Penelitian ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara hitung folikel antral dengan respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi dan didapatkan nilai titik potong hitung folikel antral sebesar 4,5.

[Maj Obstet Ginekol Indones 2008; 32-1: 33-9]

Kata kunci: hitung folikel antral, respons ovarium, stimulasi ovulasi, *short protocol*

Objective: To determine the relationship between AFC (Antral Follicle Count) and ovulation stimulation response.

Material and methods: 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.

Results: 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 ($r=-0.477$; $p=0.002$).

Conclusion: This study shows there are statistically significant correlations between AFC with ovarian response to ovulation stimulation and the cut off point of AFC is 4.5.

[Indones J Obstet Gynecol 2008; 32-1: 33-9]

Keywords: antral follicle count, ovarian response, ovulation stimulation, *short protocol*

PENDAHULUAN

Dalam prosedur Fertilisasi In Vitro (FIV), untuk meningkatkan keberhasilan, diharapkan diperoleh lebih dari satu oosit dalam satu siklus. Makin banyak jumlah oosit akan makin banyak jumlah embrio yang diperoleh dari keberhasilan fertilisasi, dan sebagai hasil akhirnya angka kehamilan klinis-pun akan makin tinggi. Untuk mencapai tujuan tersebut diperlukan suatu prosedur stimulasi ovulasi yang tidak selalu berakhir dengan keberhasilan (ovulasi). Pada banyak kasus respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi tidak seperti yang diharapkan.

Data menunjukkan adanya kemungkinan untuk memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi. Faktor-faktor yang mungkin dapat 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.¹ Faktor-faktor tersebut dapat juga disebut sebagai pre-

diktor 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.^{2,3}

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 biopsi ovarium. Akan tetapi pemeriksaan ini sangat invasif

dan memerlukan sarana alat laparoscopi yang 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.^{2,4}

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.²

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:²

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.⁵

Mengingat 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 KERJA

Rancangan penelitian adalah *historical cohort* dengan populasi adalah seluruh perempuan 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 perempuan yang menjalani program FIV dengan *short protocol* dengan GnRH

antagonis. Kriteria eksklusi adalah riwayat galaktore, hiperprolaktinemia, hirsutisme, riwayat operasi ovarium, sindrom ovarium polikistik, endometriosis *grade* III-IV. Sampel penelitian adalah seluruh perempuan yang sudah menjalani program FIV di Klinik Bayi Tabung Graha Tunjung RSUP Sanglah Denpasar.

Besar sampel penelitian dihitung dengan rumus sebagai berikut:

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

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%), \ln = 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 analisis dengan metode regresi linear untuk mengestimasi koefisien korelasi (analisis 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:
 - 2.1 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)
 - 2.1.1 Respons baik adalah bila didapatkan folikel matur lima atau lebih.
 - 2.1.2 Respons buruk adalah bila didapatkan folikel matur kurang dari lima.
 - 2.2 Jumlah total oosit yang diperoleh dalam prosedur petik ovum.
 - 2.3 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.

- 2.4 Jumlah total dosis gonadotropin yang diperlukan dalam siklus stimulasi ovulasi.
3. Galaktorer: 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 perempuan di tempat yang normalnya tidak ditemukan, rambut yang ditemukan kaku, dan terlihat pada wajah, dada, perut, dan punggung (normal terjadi pada pria akan tetapi tidak normal pada perempuan).
 6. Riwayat operasi ovarium: semua jenis operasi yang dapat mengurangi volume ovarium, di antaranya ooforektomi, ooforektomi parsial, *wedge resection*, dan kistektomi.
 7. Sindrom 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 DAN PEMBAHASAN

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 Sindrom Ovarium Polikistik). Jumlah sampel ini sudah melebihi batas minimum sampel yang dibutuhkan pada penelitian ini. Selanjutnya dilakukan pengumpulan data secara retrospektif, kemudian dianalisis.

Karakteristik sampel

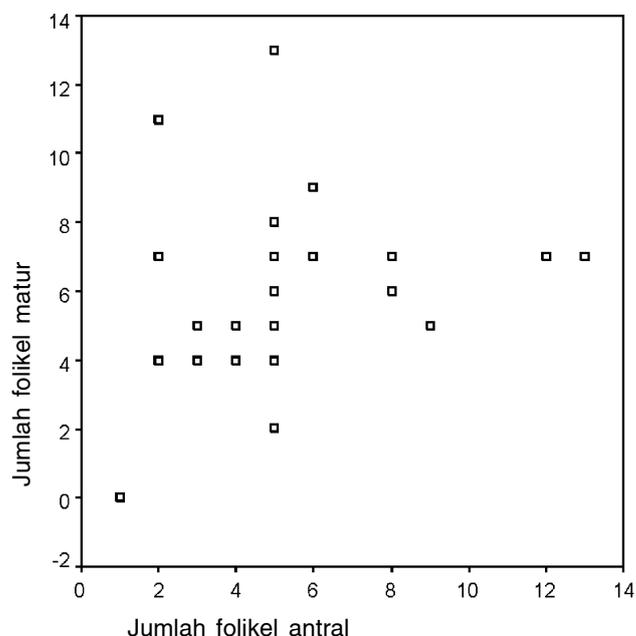
Tabel 1. Karakteristik Sampel

Karakteristik	Jumlah folikel antral ≥ 5	Jumlah folikel antral < 5	p
Umur	Mean: 32,75 tahun SD: 4,203	Mean: 36,56 tahun SD: 5,503	0,064
Jenis infertil			
– Primer	8 (53,3%)	7 (46,7%)	0,174
– 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.

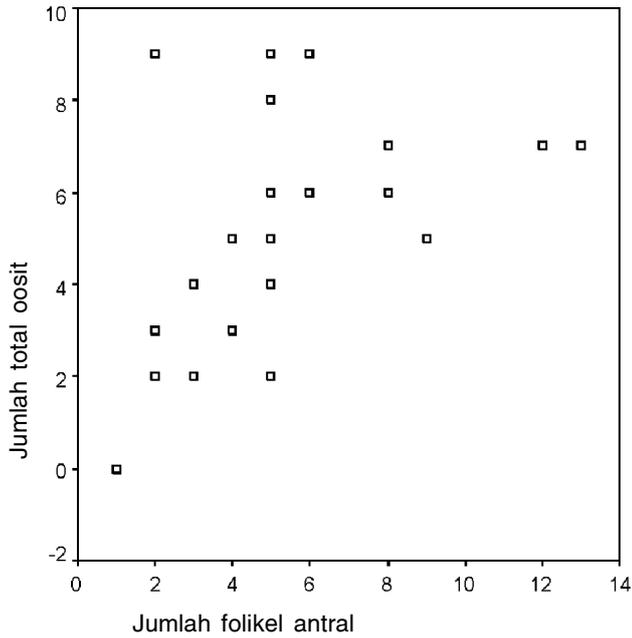


Gambar 1. Grafik hubungan jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur

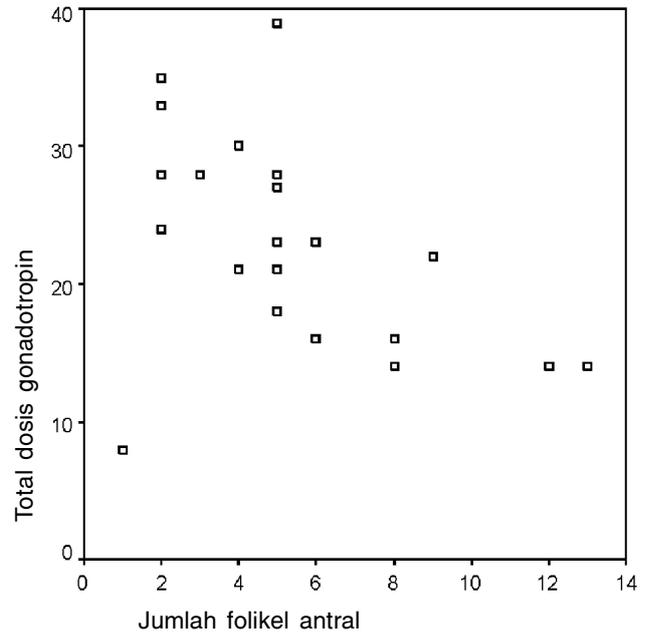
Setelah diuji dengan *Kendall's correlation test* didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur dengan $r = 0,329$ dan $p = 0,037$. (Gambar 1)

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 2)

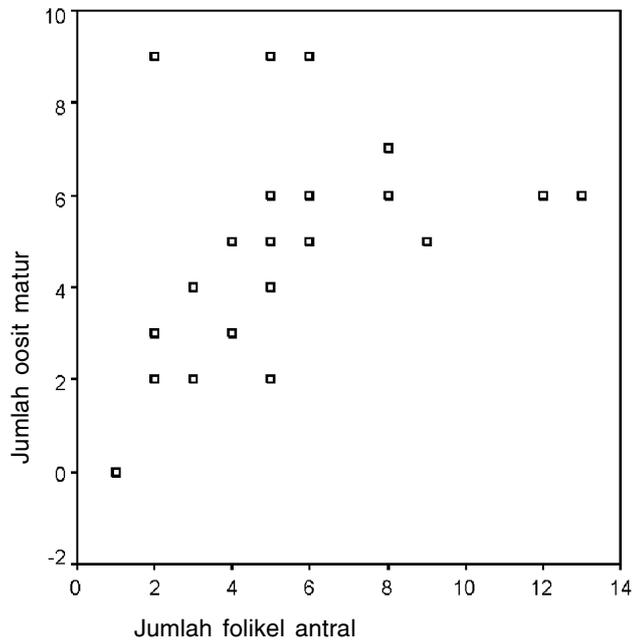
Setelah diuji dengan *Kendall's correlation test* didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah oosit matur dengan $r = 0,490$ dan $p = 0,002$. (Gambar 3)



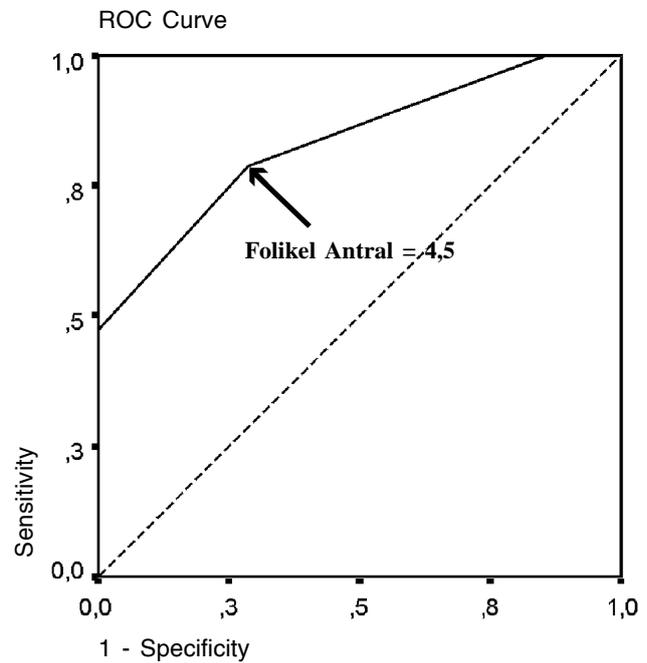
Gambar 2. Grafik hubungan jumlah folikel antral dengan jumlah total oosit



Gambar 4. Grafik hubungan jumlah folikel antral dengan jumlah gonadotropin



Gambar 3. Grafik hubungan jumlah folikel antral dengan jumlah oosit matur



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

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 4)

Dengan kurva ROC (*Receiver Operator Curve*) didapatkan titik potong hitung folikel antral adalah 4,5 dengan sensitivitas 77,8% dan spesifisitas 71,4% (Gambar 5). Dapat dihitung pula Nilai Prediksi Positif sebesar 87,5% dan Nilai Prediksi Negatif se-

besar 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%.

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 mendapatkan jumlah folikel matur yang makin banyak. Dengan *Kendall's correlation test* didapatkan $r = 0,329$ dan $p = 0,037$.

2. Jumlah total oosit

Makin banyak jumlah folikel antral akan mendapatkan jumlah total oosit yang makin banyak. Dengan *Kendall's correlation test* didapatkan $r = 0,506$ dan $p = 0,001$.

3. Jumlah oosit matur

Makin banyak jumlah folikel antral akan mendapatkan jumlah oosit matur yang makin banyak. Dengan *Kendall's correlation test* didapatkan $r = 0,490$ dan $p = 0,002$.

4. Total dosis gonadotropin

Jumlah folikel antral yang makin banyak akan memerlukan total dosis gonadotropin yang makin 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 makin 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. 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 embrio yang ditransfer.⁶ Hung YN⁷ mengemukakan jumlah folikel

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

Pada penelitian Dumesic⁸, 25 perempuan yang ovulasinya normal menjalani pemeriksaan ultrasonografi transvaginal tiga dimensi, didapatkan hitung folikel antral berkorelasi positif dengan jumlah total oosit dan jumlah oosit matur setelah stimulasi dengan gonadotropin untuk fertilisasi *invitro*.

Bancsi⁴ mendapatkan hitung folikel antral merupakan prediktor tunggal terbaik untuk respons ovarium dalam program FIV.

Kupescic⁹ 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.

Scheffer¹⁰ melakukan penelitian untuk membandingkan kapasitas prediktif beberapa *marker*. Pada perempuan 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 perempuan dengan fertilitas baik.

Popovic-Todorovic¹ mengemukakan bahwa jumlah folikel antral merupakan prediktor tunggal terkuat dari jumlah folikel yang diaspirasi dan jumlah oosit yang dipetik.

Vladimirof¹¹ meneliti 29 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.

Penelitian retrospektif terhadap beberapa prediktor keberhasilan stimulasi ovulasi dalam teknologi reproduksi bantuan mendapatkan bahwa hitung folikel antral memiliki hubungan yang bermakna dengan jumlah oosit yang berhasil dipetik dan merupakan prediktor yang baik terhadap terjadinya kehamilan secara klinis.¹²

Penelitian-penelitian tersebut tidak mengemukakan adanya suatu nilai titik potong jumlah folikel antral yang menghasilkan respons stimulasi ovulasi baik (Tabel 3). 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 re-

spons ovarium baik sebesar 77,8% apabila pada pemeriksaan sonografi transvaginal basal ditemukan adanya jumlah folikel antral 5 atau lebih dan respons ovarium buruk sebesar 71,4% bila pada pemeriksaan sonografi transvaginal basal ditemukan adanya folikel antral kurang dari 5.

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) ¹	Folikel matur	0,327	< 0,001
	Total oosit	0,249	< 0,001
Muttukrishna (2005) ¹²	Total oosit	0,505	< 0,001
Pohl M (2000) ¹³	Total oosit		< 0,001
Kupescic ⁹	Total oosit		0,0778
Hung YN ⁷	Total oosit	0,146	0,003

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%.

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%.¹⁴

Lunenfeld¹⁵ menyatakan bahwa untuk memprediksi respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi dapat dipergunakan hitung folikel antral. Hitung folikel antral 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

disain penelitian ini adalah *historical cohort* sehingga tidak mungkin melakukan kontrol yang baik terhadap semua variabel lain.

KESIMPULAN DAN SARAN

1. Didapatkan hubungan yang bermakna antara jumlah folikel antral dengan respons ovarium terhadap stimulasi ovulasi, yang dapat dilihat dari:
 - a. Adanya hubungan positif bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah folikel matur.
 - b. Adanya hubungan positif bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah total oosit.
 - c. Adanya hubungan positif bermakna antara jumlah folikel antral dengan jumlah oosit matur.
 - d. Adanya hubungan negatif 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.

RUJUKAN

1. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A. 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 nomogram. *Human Reproduction*, 2003; 18(4): 781-7
2. 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/antrafolliclecounts.html>. 2005
3. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Induction of Ovulation*, in *Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility*, 6th ed., 1999: 1097-132

4. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ. 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. Antral follicle assessment after down-regulation may be a useful tool for predicting pregnancy loss in in vitro fertilization pregnancies. *Gynecol. Endocrinol.* 2005; 21(1): 33-7
6. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT. Use of antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 1998; 69(3): 505-10
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 Reprod.* 2000; 15(9): 1937-42
8. Dumesic DA, Damario MA, Session DR. Ovarian morphology and serum hormone markers as predictors of ovarian follicle recruitment by gonadotropins for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol & Metabolism* 2001; 86: 2538-43
9. Kupesic S, Kurjak A. Predictors of IVF outcome by three-dimensional ultrasound. *Human Reproducion*, 2002; 17(4): 950-5
10. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Human Reprod.* 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. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *Br J Obstet Gynecol* 2005; 112(10): 1384
13. Pohl M, Hohlagschwandtner M, Obruca A, et al. Number and size of antral follicles as predictive factors in invitro fertilization and embryo transfer. *J Assisted Reprod and Genetics.* 2000; 17: 315-8
14. Scott RT Jr. Evaluation and Treatment of the low responders patient, *Textbook of Assisted Reproductive Techniques Laboratory and Clinical Perspectives* 2001: 527-42
15. Lunenfeld B. What's new in ovarian stimulation? *Life (Learning Initiatives for Fertility Experts)* 2006; 14(2): 25