



ARAŞTIRMA/RESEARCH

Anti-müllerian hormonunun in vitro fertilizasyon hastalarında over rezervini belirlemedeki rolü

The role of anti-mullerian hormone for determining the ovarian reserve of IVF patients

Haççe Yeniçeri¹, İbrahim F. Ürünsak², Mete Sucu², Cihan Çetin², Mehmet Özsürmeli², Ghanim Khatib²

¹Osmaniye Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü. Osmaniye, Turkey

²Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. Adana, Turkey

Cukurova Medical Journal 2017;42(1):19-26.

Abstract

Purpose: The purpose of this study was to find the level of effectiveness and reliability of AMH (anti-müllerian hormone) in indicating the over reserve of IVF patients in comparison with other reserve indicators used.

Materials and Methods: The study included 89 infertile couples ages between 18 and 45. Basal serum FSH, LH, E2, prolactin, fT3, fT4 and TSH, AMH levels of female patients were measured in the 3rd day of menstruation. Ovary volume and AFC(antral follicle count) were determined through transvaginal ultrasound. In our study, all patients were subjected to long protocol with GnRH agonist. Oocyte numbers equal to or higher than 4 were included in the “good response” group and oocyte numbers lower than 4 were included in the “poor response” group. Afterwards, the results obtained were statistically compared with other parameters used for determination of ovarian reserve.

Results. Significant differences were present between two groups in terms of age, serum FSH, AMH levels, hCG day E2 levels, number of antral follicles, hCG day follicle numbers and mature oocyte numbers. When the cutoff value for AMH was taken to be 0,24 ng/ml, sensitivity and specificity were determined to be 82.1% and 72.7% respectively.

Conclusion: There is a strong relationship between serum AMH level and the ovarian response of the patients. Besides, AMH levels were determined to be in relation with the pregnancy rate.

Key words: In Vitro fertilization, pregnancy, ovarian function tests

Öz

Amaç: Over rezervini belirlemede anti-müllerian hormonun(AMH) diğer kullanılan rezerv belirteçleriyle kıyaslayarak etkinlik ve güvenilirliğini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yaşı 18-45 arası olan 89 infertil çift değerlendirilmeye alındı. Hastaların adetinin 3.günü AMH, bazal serum FSH, LH, E2, prolaktin, sT3, sT4, TSH seviyeleri ölçüldü. Transvaginal ultrason ile over volümü ve antral folikül sayısı belirlendi. Çalışmamızda tüm hastalara GnRH agonisti ile long protokol uygulandı. Hastalar toplanan oosit sayısına göre ≥4 (iyi yanıt) ve <4 (kötü yanıt) olarak 2 gruba ayrıldı. Daha sonra elde edilen sonuçlar over rezerv tespitinde kullanılan diğer parametrelerle istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında yaş, serum FSH, AMH düzeyleri, hCG günü E2 düzeyleri, antral folikül sayısı, hCG günü folikül sayısı, matür oosit sayısı istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. AMH için eşik değeri 0,24 ng/ml alındığı zaman sensitivitesi %82.1; spesifitesi %72.7 olarak saptandı. AMH en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulundu.

Sonuç: Serum AMH seviyesi ile over cevabı arasında kuvvetli ilişki olduğunu gördük. Aynı zamanda yüksek AMH seviyeleri gebelik başarısıyla da ilişkilidir. Ancak canlı doğumla AMH arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, in vitro fertilizasyon, ovaryum fonksiyon testleri

GİRİŞ

Günümüzde infertil hastaların tedavisinde önemli gelişmeler elde edilmiştir. Özellikle yardımcı üreme tekniklerinin gelişmesiyle infertilite tedavisindeki başarı oranı artmış ve daha çok infertil çiftin sağlıklı bir bebeğe sahip olabilmesi sağlanmıştır. Tedavinin başarısı, hastaların uygun olarak değerlendirilmesine, uygun tedavinin planlanmasına, uygun tekniklerin kullanılmasına ve hasta uyumuna bağlıdır. Tüm bu aşamalarda hastaların bazal olarak doğru değerlendirilmesi, semen kalitesi ve over rezervinin saptanması çok önemlidir^{1,2}.

Over rezervi oosit sayısı ve kalitesiyle ilgilidir ve kadının reproduktif potansiyelini gösterir². Over rezervinin gösterilmesi klinisyenin başarı şansı konusunda hastanın bilgilendirilmesini sağlar. Böylece over rezervinin kötü olduğu hastaların başarısız bir tedavi siklusu yaşamamasından kaynaklanan emosyonel stres, maddi kaynaklarının boşa harcanması ve zaman kaybı önlenmiş olur. Bunun yanısıra tedaviden fayda görebilecek hastaların da tedavi programında tutulması sağlanır. Yapılan çalışmalarda infertilite insidansı 20- 24 yaş için % 6, 30- 34 yaş için %15, 35- 39 yaş aralığı için %30 ve 40- 44 yaş aralığı için ise 64 olarak verilmektedir¹.

Ovaryan rezerv, oositlerin kalite ve sayısını yansıtan ve overin fonksiyonel potansiyelini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. İyi bir ovaryan rezerv testi;

- Tedavi ile veya tedavi yapılmaksızın konsepsiyon olasılığını tespit edebilmeli,
- Canlı doğum şansını belirleyebilmeli
- Ölçülen bu aktivitenin overyan yaşlanma gerçekleşmeden ne kadar süre aynı düzeyde devam edebileceğini öngörebilmeli
- Planlanan overyan stimülasyon protokolünde optimal dozu belirlemede ve bireysel prognozu öngörmede yol gösterici olmalıdır².

Over rezervi bilindiği gibi doğumdan itibaren yaşla azalmakta, 35 yaşından sonra oosit kalitesi de bozulmaktadır³. İleri yaşlarda yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen oositlerde tipik morfolojik değişiklikler görülmektedir. Rezerv azalmasının mekanizması tam bilinmemektedir. Fakat çevresel faktörlerin etkisiyle oksidatif hasar ve hormonal dengesizlik folikülü atreziye götürmektedir. Bugüne kadar literatürde overyan rezervi değerlendirmek için çok sayıda test ve belirteç tanımlanmıştır. Over

rezervi testleri, statik ve dinamik testler olarak gruplandırılır⁴.

Statik testler arasında yaş, serum bazal folikül stimulan hormon(FSH), estradiol(E2), inhibin- B, anti-müllerian hormon (AMH) seviyeleri; ultrasonografik ovaryan hacim, bazal antral folikül sayısı(AFC), overyan stromal kan akımı ölçümleri; overyan biyopsi bulunmaktadır⁴. Dinamik testler arasında ise Klomifen sitrat testi (CCCT); GnRH agonist stimülasyon testi (GAST) ve eksojen FSH overyan rezerv test (EFORT) sayılabilir⁴.

Halen tüm dünyada over rezervini belilemede kesin bir standartizasyon yapılmamıştır. En güvenilir parametrenin ne olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir. Bu bağlamda yakın zamanda Transforme edibi büyüme faktörü -beta (TGF-β) ailesinin bir üyesi olan AMH over rezervinin belirteci olarak ileri sürülmüştür^{3,4}.

Kadında serum AMH düzeyleri erkeğe göre daha düşüktür. Puberte sonrası, menstrüel siklus başladığında sirkülasyondaki serum AMH düzeyi giderek azalır ve menopoza tespit edilemez hale gelir⁴. Spontan menopoza ve oofektomi sonrasında AMH düzeylerinin serumda tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nın tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir. AMH ile ilgili yapılan temel çalışmalar AMH'nın foliküler hormon yapımında etkili olduğunu ve folikülogenez sırasında, preantral ve erken antral foliküllerden salındığını göstermiştir⁵. Çalışmamızın amacı, over rezervini belirlemede AMH'nu diğer kullanılan rezerv belirteçleriyle kıyaslayarak etkinlik ve güvenilirliğini tespit etmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi

Çalışmamız Eylül 2009- Temmuz 2010 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları-Doğum Kliniğinin Üremeye Yardımcı Tedavi Merkezinde prospektif kohort çalışması olarak yürütüldü. Çalışmaya başlanmadan önce Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etik Kurul etik onayı alındı. Hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. 18-45 yaş arası kriterlere uygun 89 infertil çift değerlendirmeye alındı. Çalışmaya adetini 2-3.gün ölçülen serum FSH<15 IU/ml ve E2<80 pg/ml olan hastalar dahil edildi. Dışlama kriterleri Tablo 1'de belirtilmiştir. Transvajinal ultrasonografi ile over

volümü ve antral follikül sayısı belirlendi. Histerosalpingografi ile endometrial kavite ve tubalar değerlendirildi. Hastalar; erkek faktörü, yaş faktörü (38 ve üstü yaş grubu), açıklanamayan faktör, tubal faktör endikasyonları nedeniyle in vitro fertilizasyon-intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu-embryo transferi (IVF-ICSI-ET) için hazırlandı.

Tablo 1. Dışlama kriterleri

Polikistik over sendromu
Hipotiroidi
Hipertiroidi
Hipogonadotropik hipogonadizm
Hipergonadotropik hipogonadizm
Adrenal bez hastalıkları (Cushing sendromu, Addison vs.)
Müllerian anomaliler

Ovulasyon indüksiyon protokolü

Çalışmamızda tüm hastalara gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) agonisti ile uzun protokol uygulandı. Tedaviye bir önceki siklusun 21. gününde GnRH analogu (löprolid asetat-Lucrin™, Triptorelin asetat- Decapeptyl™) Lucrin™ 1 mg/gün, Decapeptyl™ 0,1 mg/gün dozunda subkutan olarak başlandı. Hastalar adet 2-3. gününde hipofizer down regülasyonun olup olmadığını belirlemek için çağrıldı. Transvajinal ultrasonografide foliküller aktivitenin olmaması ve serum E2'nin 80 pg/ml altında olması down regülasyon olarak kabul edildi. Prematür luteinizan hormon (LH) yükselmelerini önlemek amacıyla hCG gününe kadar GnRH analogunun dozu yarıya düşülerek devam ettirildi. Gonadotropin dozu; hastanın yaşı, kilosu, bazal E2, FSH seviyesine, over volümüne ve varsa daha önceki ovulasyon indüksiyonu cevabına bakılarak belirlendi.

Seri ultrasonografi kontrolleri ve serum E2 kontrollerinden sonra 18 mm'den büyük en az 2-3 folikül geliştiği hastalarda oosit toplama işlemi planlandı.

Oosit toplanması

Oosit toplama işlemi, insan koryonik gonadotropin (hCG) dozundan itibaren 35-37. saatte yapıldı. 6.5 Mhz'lik vajinal prob (Medison Digital Sonoace 5500™), iğne (MDT-Medical development 8 Technology BU™ 17 gauge / 15x300mm) ve aspiratör (Labotect Aspirator 4014™) kullanıldı.

Oositler gelişimine göre GV, MI, MII olarak sınıflandırıldı. M2 (matur oosit) ICSI için hazırlandı.

Bu arada erkekten alınan semen, işlemde geçirilerek yüzdürüldü. Azospermi olan hastalara ürolog tarafından testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) işlemi uygulandı. Oosit toplanmasından itibaren 2 ya da 3. gün embriyo transferi uygulandı. Embriyo transferinden 12 gün sonra β -hCG bakıldı. Çalışmamızda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olması başarılı sonuç olarak kabul edildiğinden olgular toplanan oosit sayısına göre iki gruba ayrılmış ve ölçülen parametrelerin ortalamaları bu iki grup için karşılaştırılmıştır.

AMH ölçümü

Gebeliğin elde edilmesi; over rezervinin yanısıra erkek faktörü, endometrium yapısı gibi diğer birçok faktörden etkilendiğinden, literatüre uygun olarak tedavinin başarısını toplanan oosit sayısına göre değerlendirdik. Tedavi sonunda toplanan oosit sayısının ≥ 4 olduğu 67 hastanın tedaviye yanıtı iyi, < 4 olan 22 hastanın cevabı kötü olarak değerlendirildi. Bu amaçla hastalardan menstrüasyonun 2. veya 3. günü 5 ml. tam kan alınarak 3500 devir hızında 10 dakika santrifüj yapıldı. Elde edilen serumlar 1.5 ml'lik polipropilen tüplerde -80°C sıcaklığındaki buzdolabında saklandı. Ağustos 2010'da saklanan tüm serumlar, ELISA yöntemiyle Diagnostik Systems Laboratories Inc.(Teksas, ABD) firmasına ait, ACTIVE MIS/AMH ELISA DSL-10-14400™ adlı kit kullanılarak çalışıldı ve AMH düzeylerinin ölçümü yapıldı.

İstatistiksel analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)v15.0 Evaluation paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı.

Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda t testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis + Medyan testi kullanıldı. Korelasyon analizi ve ROC eğrileri oluşturularak araştırılan parametrelerin prediktif değerleri karşılaştırıldı. 89

hasta sayısı istatistiksel gücü karşıladığı için yeterli kabul edildi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

BULGULAR

Çalışma grubundaki 89 hastanın demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Hastaların bazal hormon düzeyleri, hCG günü bu düzeylerde oluşan değişiklikler, USG'de ölçülen over volümü, antral folikül sayıları Tablo 3'de gösterilmiştir. Tablo 4'de görüldüğü üzere her iki grup arasında infertilite süresi, vücut kitle indeksi, LH ve E2 düzeyleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Aynı zamanda iki grupta yaş, serum bazal FSH ve AMH düzeyleri, hCG günü E2 düzeyleri, antral folikül sayısı, hCG günü folikül sayısı ve matür oosit sayısı ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Toplanan oosit sayısı ile ölçtüğümüz parametrelerin korelasyonuna bakıldığında yaş, bazal FSH, AMH, antral folikül sayısı, matür oosit düzeylerinin korelasyonu anlamlıdır. Toplanan oosit sayısı ile E2 arasında anlamlı korelasyon yoktur (Tablo 5).

ROC eğrisi kullanılarak 3.gün AMH, FSH, E2 düzeyleri ve antral folikül sayısı için toplanan oosit sayısının <4 veya =>4 olmasına göre sensitivite ve spesifite hesabı yapılarak grafik çizildi. (Şekil 1) AMH için cut off değeri 0.24 ng/ml alındığı zaman sensitivitesi % 82.1; spesifitesi % 72.7 olarak saptandı. Pozitif prediktif değer % 90.2; negatif prediktif değer % 57.1 olarak belirlendi. AMH en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip bulundu. ROC eğrisinde en üstte AMH düzeyinin yer aldığını, bunu antral folikül sayısı, E2 ve FSH'ın izlediğini gördük (Şekil 1).

AMH>0.24 ng/ml olan hastalarda alınan over cevabı % 90.2 başarılı iken, AMH<0.24 ng/ml olanlarda ise bu oran ancak % 42.9 olarak tesbit edildi, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$) (Tablo 6). Tedavi sonucunda 27 (% 30.3) olguda gebelik elde edildi. Bunlardan biri üçüz, 2'si ikiz, 16'sı tekiz olmak üzere 19 (%21.3) gebe canlı doğum yapmıştır. 5 gebelik abortusla sonuçlanmıştır. 3 gebelikte ise biyokimyasal gebelik oluşmuştur. Çalışmaya katılan hastalarda oluşan gebelik sayısı ile over cevabı arasındaki ilişki Tablo 7'de gösterilmiştir.

AMH için cut off değeri 0.24 ng/ml alındığında oluşan gebelikler Tablo 8'de gösterilmiştir. AMH>0.24 ng/ml olan grupta 24 (% 39.3), diğer grupta ise 3 (% 10.7) gebelik izlendi ve $p=0.006$ idi

gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmuştur. AMH>0.24 ng/ml olan grupta 17 (% 27.8) canlı gebelik, diğer grupta ise 2 (% 7.1) canlı gebelik izlendi ve $p=0.075$ idi ve gruplar istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Over rezervini değerlendirmede kullanılacak ideal belirteç ucuz, kolay ölçülebilen, minimal invaziv, prediktif değeri iyi olmalıdır. 3. gün bakılan FSH ve E2 değerleri over rezervini gösteren indirekt belirteçlerdir.⁶ Yaşla beraber mevcut oosit sayı ve kalitesinde azalma olduğu ve paralel olarak bazal FSH düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Menstrüasyon over rezervinin kaba bir göstergesidir ve kritik olarak azalmış over rezervine rağmen hastalar adet görmeye devam edebilirler⁷. İleri yaşlarda E2, hipofizer FSH sekresyonu ile korelasyon göstermemektedir. Bu nedenle Klomifen sitrat challenge test, GnRH agonist stimülasyon testi gibi provakatif testler geliştirilmiştir⁸.

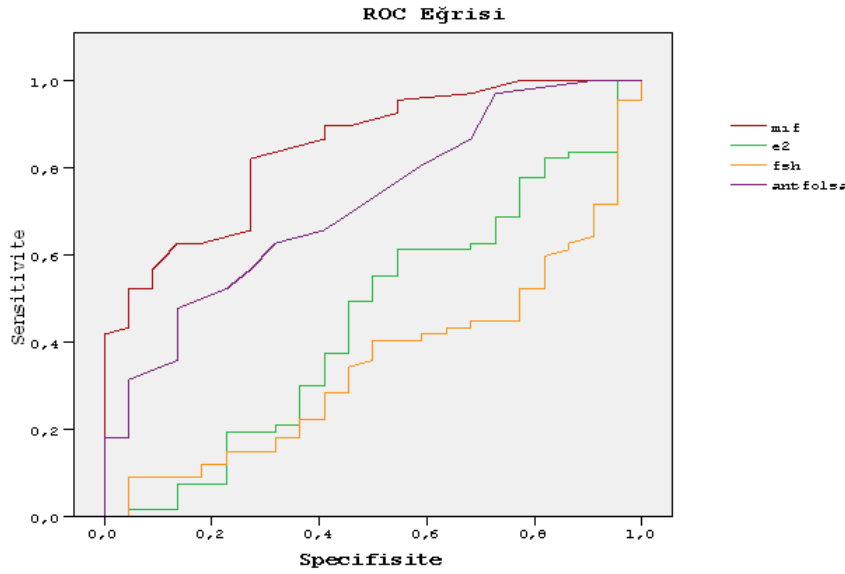
Halen over rezervinin tayininde daha iyi belirleyiciler bulmak için çalışmalar devam etmektedir. Bunlara örnek olarak; aktivin, folistatin, inhibin B sayılabilir. Son yıllarda ise AMH'nın over rezervini belirlemedeki önemi gittikçe daha fazla anlaşılmasına başlanmıştır^{5,9,10}. AMH, Lee ve arkadaşları tarafından 20 yıl önce insan serumunda tespit edilmiştir^{11,12}. IVF sikluslarında serum AMH seviyeleri ile yapılan çalışmalarla AMH'nın over rezerv testi olarak kullanımını değerlendirilmektedir.

Rooij ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IVF tedavisi sırasındaki overyan cevap ve AMH düzeylerini araştırdılar. Over cevabı, dolayısıyla elde edilen oosit sayısı ile AMH arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu buldular⁵. Dolayısıyla, AMH'nın over rezervini gösteren ümit verici bir prediktör olduğu sonucuna vardılar. Fanchin ve ark.yaşları 25-40 olan 47 normo-ovuluar infertil hastada over rezervini belirlemede, birbirini takip eden üç menstrual siklusa, AMH, bazal FSH, inhibin-B, E2 konsantrasyonlarını ve bazal AFC' yi kullanarak yaptıkları çalışmada, en iyi ve en cost- efektif belirteçin AMH olduğunu bildirdiler¹³. Ayrıca AMH'nın diğer hormonal parametreler içinde sikluslar arası en az değişkenlik gösteren belirteç olduğunu gösterdiler. Bunun sebebi AMH salınımını gonadotropinlerden bağımsız iken, diğer hormonal parametrelerin konsantrasyonlarının ise birbiri ile ilişkili olmasına bağladılar.

Muttukrishna ve arkadaşları 69 IVF hastası üzerinde yaptıkları çalışmada AMH'nin FSH ve inhibin-B'ye göre, gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonuna verilen cevabı değerlendirmede ve matür oosit sayısı ile en iyi korelasyon gösteren belirteç olduğunu rapor ettiler¹⁴. Fiçicioğlu ve ark. ve Jesper ve ark. ise erken foliküler AMH konsantrasyonlarının gonadotropinlere overyan cevabı ve toplanacak matür oosit sayısını belirlemede diğer testlere oranla daha efektif olduğunu buldular^{15,16}. Ancak gebelik başarısı ile AMH konsantrasyonları arasında bir ilişki olmadığı

sonucuna vardılar. Bu çalışmada literatürle uyumlu olarak^{5,9,10} AMH ile antral folikül sayısı ve toplanan oosit sayısı ile güçlü ilişki göstermiştir.

IVF sonrası gebelik oluşmasını tahmin etmede AMH kullanımı kısıtlıdır. AMH sadece overyan rezervi kantitatif olarak gösterir. Fakat gebelik oluşması oosit kalitesi, embriyo gelişimi ve endometrium yanıtına bağlıdır. Bu yüzden bazı çalışmalar serum AMH düzeylerinin oosit sayısını tahmin etmede uygun olduğunu, gebelik olasılığını tahmin etmediğini göstermiştir.¹⁵⁻¹⁸



Şekil 1. FSH, E2, AMH(=MIF) ve Antral folikül ROC eğrileri

FSH:follikül stimulan hormon, E2: östradiol, AMH(MIF):anti-müllerian hormone

Tablo 2. Hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Ortalama±SS(min-maks)
Yaş	31,4±4,9(18-44)
İnfertilite süresi (yıl)	7,6 ±4,9(1-21)
VKİ(kg/m ²)	26,6 ±4,6(17,3-42,9)

VKİ:vücut kütle indeksi

Tablo 3. Hastaların over rezerv testleri sonuçları

Özellikler	Ortalama±SS(Min-Maks)	Ortanca
FSH(mIU/ml)	6,59±1,71(3,55-12,9)	6,54
E2(pg/ml)	39,18±16,89(9,41-77,20)	35,90
LH(mIU/ml)	5,78±2,73(0,1-16,88)	5,04
AMH (ng/ml)	1,64±2,06(0,05-10)	0,95
Over volümü(mm ³)	6,83±3,06(2,1-19)	6,60
hCG günü E2 düzeyi	1774,81±996,68(239-5100)	1594,00
Antral folikülsayısı	9,33±6,36(1-24)	7,00

FSH:follikül stimulan hormon, E2: östradiol, LH: lüteinizan hormone, AMH:anti-müllerian hormone, hcg:insan koryonik gonodotropin

Tablo 4. Hastaların demografik özelliklerinin ve rezerv testlerinin over cevabına göre karşılaştırılması

Özellikler	Over cevabı<4 (n=22) Ortalama±SS	Over cevabı≥ 4(n=67) Ortalama±SS	p
Yaş	33.68±4.95	30.76±4.76	0.027
İnfertilite süresi (yıl)	8.27 ±5.66	7.43 ±4.67	0.867
VKİ(kg/m ²)	26.77±5.39	26.57±4.45	0.819
FSH(mIU/ml)	7.25 ±1.76	6.37 ±1.64	0.036
E2(pg/ml)	41.9 4 ± 19.72	38.28±15.91	0.487
LH(mIU/ml)	5.65 ±1.98	5.83 ±2.94	0.779
AMH (ng/ml)	0.38 ±0.47	2.05 ±2.21	0.001
hCG günü E2 düzeyi(pg/ml)	822.18 ± 400.83	2087.62± 933.56	0.001
Antral folikül sayısı	5.86 ±4.23	10.47±6.55	0.002
hCG günü folikül sayısı	3.59 ±1.79	9.19 ±4.37	0.001
Matür oosit sayısı	1.72 ±1.03	7.47 ±3.84	0.001

VKİ:vücut kütle indeksi, FSH:follikül stimulan hormon, E2: östradiol, LH: luteinizan hormone, AMH:anti-müllerian hormon, hcg:insan koryonik gonodotropin

Tablo 5. Toplanan oosit sayısı ile diğer parametreler arasındaki korelasyon

Toplanan oosit	r	p
Yaş	-0,219	0,039
FSH(mIU/ml)	-0,380	0,001
E2 (pg/ml)	-0,127	0,237
AMH(ng/ml)	0,555	0,001
Antral folikül sayısı	0,433	0,001
Matür oosit sayısı	0,966	0,001

FSH:follikül stimulan hormon, E2: östradiol, AMH:anti-müllerian hormone

Tablo 6. AMH düzeyi ile over cevabının değerlendirilmesi

	Over cevabı <4 n(%)	Over cevabı =>4 n(%)	Toplam n(%)
AMH<0.24 ng/ml	16(57)	12(43)	28(100)
AMH>0.24 ng/ml	6(9)	55(91)	61(100)
Toplam	22	67	89

AMH:anti-müllerian hormone

Tablo 7. Over cevabına göre gebelik durumunun değerlendirilmesi

	Gebelik var n(%)	Gebelik yok n(%)	Toplam n(%)
Over cevabı <4	4(18)	18(82)	22(100)
Over cevabı≥4 (n=67)	23(34)	44(66)	67(100)
Toplam	27	62	89

Tablo 8. AMH düzeyi ve canlı doğum ilişkisinin değerlendirilmesi

	Canlı Doğumla sonuçlanan gebelik n(%)	Canlı Doğumla sonuçlanmayan gebelik n(%)	Gebelik yok n(%)	Toplam n(%)
AMH<0.24 ng/ml	2(7)	1(4)	25(89)	28(100)
AMH>0.24 ng/ml	17(28)	7(12)	37(60)	61(100)
Toplam	19	8	62	89

AMH:anti-müllerian hormone

Fakat bu çalışmada yüksek serum AMH düzeyleri elde edilen gebelik oranlarıyla da korele iken canlı doğum oranlarını predikte etmede yetersiz bulunmuştur. Bazı çalışmalarda AMH düzeyleri ile IVF sonrası canlı doğum oranları ilişkili bulunmuştur^{19,20}. Tsakos ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada GnRh-antagonist IVF-ET protkollerinde overyan yanıtı belirlemede AMH düzeylerinin ve antral follikül sayısının iyi birer prediktör olduğunu gösterdiler²¹.

Demirtaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMH seviyelerinin yaş ve antral follikül sayısı ile korrele olduğu fakat rFSH ve klomifen sitrat ile tedavi edilen ovulatuvar intrauterin inseminasyon(IUI) hastalarında over cevabını tahmin etmede anlamlı olmadığı bulunmuştur²².

AMH değeri laboratuvar ortamında elde edilen objektif bir ölçümdür. Bu yüzden araştırmacılar arası değişkenlikten ve kişisel yorumlardan bağımsızdır. Buna karşın antral folikül sayısı tespiti USG ile yapılır. USG değerlendirmesinde kişisel farklılıklar olabilir. Antral folikül sayısı hem klinisyenin deneyimine hem de kullanılan cihazın kalitesine bağlıdır. Bu da antral folikül sayısının over rezervini değerlendirmede subjektif bir yöntem olduğunu göstermektedir. Antral folikül sayısının ıvf siklusu öncesi belirlenmesinin klinisyenin embriyo kalitesi ve gebelik anlamında daha başarılı sonuçlar elde etmesine yardımcı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır²³. İnfertiliteyi ve canlı gebelik sonuçlarını etkileyen uterin faktör, tubal faktör, ovaryan faktör ve erkek faktörü gibi birçok etmen vardır. AMH sadece ovaryan rezervin kantitatif değerlendirilmesinde kullanılan bir parametredir. Bu çalışmanın kısıtlılığı ise heterojen bir grupta çalışılmış olmasıdır. Daha çok sayının olduğu homojen bir hasta grubunda yapılacak daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak AMH'nun diğer serum belirteçlerine göre birçok avantajı vardır. Öncelikle serum FSH ve inhibin B düzeyleri anormal düzeylere gelmeden AMH seviyeleri düşmeye başlar²². Sadece erken foliküler fazda bakılabilen diğer parametrelere göre siklusun herhangi bir zamanında bakılabilir. Son olarak da AFC ölçümüne göre serum AMH analizi araştırmacıya bağımlı değildir ve daha az araştırmacılar arası değişkenlik gösterir. AMH'nın yardımcı üreme tekniklerinde gebelik oranını öngörmeye etkinliğini değerlendiren daha fazla randomize çalışmaya hala ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986;233:1389-94.
2. Abna Maheshwari, Paul Fowler and Sladitya Bhattacharya. Assesment of ovarian reserve-should we perform testts of ovarian reserve routinely. *Hum Rep.* 2001;16:2729-35.
3. Oktem O, Oktay K. The Ovary: Anatomy And Function Throughout Human Life *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1127:1-9.
4. Teixeria J, Maheswaran S, Donahoe PK. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrinol Rev.* 2001;22:657-74.
5. I.A.J. van Rooij, F.J.M. Broekmans, E.R.te Velde, B.C.J.M. Fauser. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2002;17:3065-71.
6. Fıçıcıoğlu C. Over rezervi ve reproduktif rezerv tayini. *Klinik Bilimler Dergisi.* 1996;10:173-6.
7. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril.* 2008;90:1635-9.
8. Navot D, Rosenwaks S, Margalioth E. J. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet.* 1989;2:645-7.
9. Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM. Serum antimüllerian hormone/müllerian-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.
10. Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin-B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod.* 2003;18:2368-74.
11. Lee MM, Donahoe PK. Mullerian inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev.* 1993;14:152-64.
12. Lee MM, Donahoe PK, Hasegawa T, Silverman B, Crist GB, Best S, Hasegawa Y, Noto RA, Schoenfeld D, MacLaughlin DT. Mullerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:571-6.
13. 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.
14. 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.

15. Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril*. 2006;85:592-6.
16. Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer. Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection *Fertil Steril*. 2007;87:223-6.
17. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R et al. Basal and stimulation day 5 anti-Müllerian 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.
18. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2010;93:855-64.
19. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles-implications for individualization of therapy. *Hum Reprod*. 2007;22:2414-21.
20. Liao CC, Lee RK, Lin SY, Lin MH, Hwu YM. Outcomes of anti-Müllerian hormone-tailored ovarian stimulation protocols in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles in women of advanced age. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016;55:239-43.
21. Tsakos E, Tolikas A, Daniilidis A, Asimakopoulos B. Predictive value of anti-müllerian hormone, follicle-stimulating hormone and antral follicle count on the outcome of ovarian stimulation in women following GnRH-antagonist protocol for IVF/ET. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290:1249-53.
22. Demirtas GS, Demirtas O, Oztekin K, F Sendag, Bilgin O. Anti-Müllerian hormone and ovarian response in intrauterine insemination cycles: a prospective study. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2014;15:85-91.
23. Baykal B, Çelik C, Bastu E, Kutlu T, Batu P, Abalı R, Eren S. antral folikül sayısının in vitro fertilizasyon sonuçları üzerine etkisi. *J Clin Anal Med*. 2014;5:324-7.