

Anti Mülllerian Hormon Düzeylerinin İn vitro Fertilizasyonda Kullanımı

Namık Kemal Duru¹, Seyit Temel Ceyhan¹, İbrahim Alanbay¹, Murat Muhcu², Uğur Keskin¹, İskender Başer¹

¹Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

²Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Servisi, İstanbul

Yazışma Adresi : Gülhane Askeri Tıp Akademisi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı Ankara, Türkiye

Tel: 0312 304 58 04 **e-mail:** nkduro@gata.edu.tr

ÖZET:

Anti Mülllerian Hormon (AMH) glikoprotein yapıda bir molekül olup temel olarak erkek seks diferensiasyonunda regülatuar rol oynamaktadır. Erkeklerde fetal testisin sertoli hücreleri tarafından salgılanmakta iken, dişilerde gelişmekte olan follikülün granuloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Erkeklerde Mülllerian kanal regresyonunda rol almakta olup, kadınlarda follikül seçiminin inhibisyonunda rol oynamaktadır. Antimülllerian hormon, erkeklerde, prenatal ve yeni doğan döneminde yüksek konsantrasyonlarda salgılanmakta olup, puberte döneminde düzeyi daha düşük seyretmektedir. Kadınlarda ise, puberte döneminde artış göstermeye başlayıp, reproduktif dönemde en üst düzeye çıkmaktadır. Menopoz döneminde ise azalmaktadır. Follikülogeneziste, primordial follikül evresinden preantral follikül evresine geçiş olan inisiyel seçim aşamasında AMH inhibitör rol oynamaktadır. AMH seviyeleri IVF te; ovarian yanıt belirteci, ovarian rezerv belirteci, Luteal faz belirteci, IVF outcome belirteci, PCOS tanı / tedaviye yanıt, POF- Kanser tedavisi sonrası ovarian hasar, Non-obstruktif Azospermi ve operatif ovarian hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Anti Mülllerian Hormon, İn vitro fertilizasyon

SUMMARY:

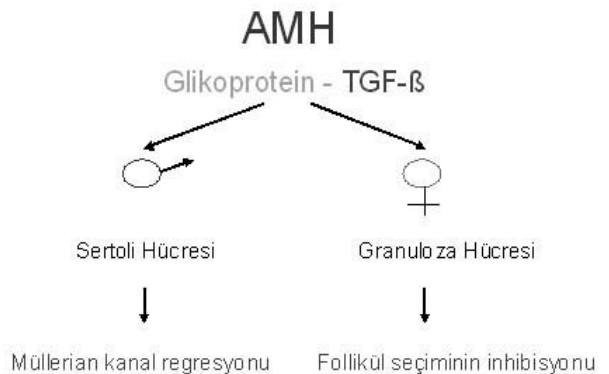
In vitro fertilization and Anti-Mullerian hormone

Anti-Mullerian hormone (AMH), is a glycoprotein structured molecule. AMH plays an important role in male sex differentiation and female folliculogenesis. It has an inhibitor role in follicular selection period. It's serum concentrations increase in puberty, decrease in menopause and maximum in reproductive period in female. This review describes several studies showing that AMH serum level is available to evaluate ovarian response, ovarian reserve, luteal phase and IVF outcome in IVF practice, and the diagnosis and management of polycystic over disease (PCOD) and primer ovarian failure (POF) due to cancer therapy, and non-obstructive azospermia and operative ovarian injury.

Key words: Anti-Mullerian hormone, In vitro fertilization

Anti Mülllerian Hormon (AMH) glikoprotein yapıda bir molekül olup temel olarak erkek seks diferensiasyonunda regülatuar rol oynamaktadır. Erkeklerde fetal testisin sertoli hücreleri tarafından salgılanmakta iken, dişilerde gelişmekte olan follikülün granuloza hücreleri tarafından salgılanmaktadır. Erkeklerde Mülllerian kanal regresyonunda rol almakta olup, kadınlarda follikül seçiminin inhibisyonunda rol oynamaktadır (Şekil 1).

Şekil 1: AMH sekresyonu ve major fonksiyonu



Antimüllerian hormon, erkekte, prenatal ve yeni doğan döneminde yüksek konsantrasyonlarda salınmakta olup, puberte döneminde düzeyi daha düşük seyretmektedir. Kadınlarda ise, puberte döneminde artış göstermeye başlayıp, reproduktif dönemde en üst düzeye çıkmaktadır. Menopoz döneminde ise azalmaktadır (Şekil 2).

Şekil 2: İnsan hayatında AMH sekresyonu evreleri

AMH sekresyonu evreleri

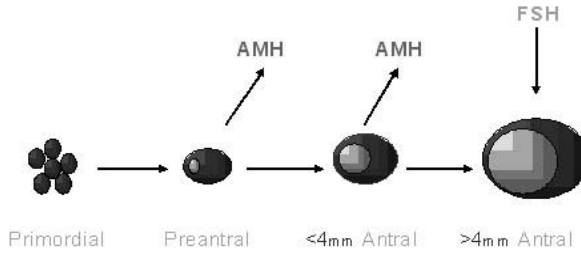
	♂	♀
Prenatal	↑↑↑	∅
Yenidoğan	↑↑↑	∅ / +
Puberte	↑	↑
Reproduktif	+ (seminal > serum)	↑↑↑
Menopoz		∅

(Lee et al, J Clin Endocrinol Metab, 81, 571-6, 1996)

Anti Müllerian hormon, primordial, preantral ve 4 mm nin altındaki antral follikül düzeyinde FSH dan bağımsız olarak salgılanmaktadır. FSH nin etkisi follikül çapı 4 mm nin üzerine çıktığında gözlenmektedir (1-2) (Şekil 3).

Şekil 3: AMH, FSH dan bağımsız sekrete edilir (preantral ve küçük antral foll)

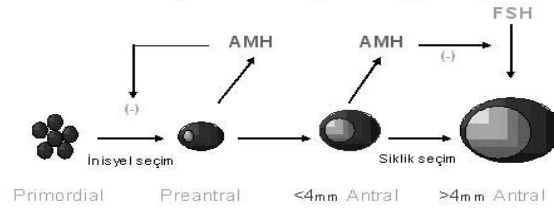
FSH dan bağımsız sekresyon



(Baarends et al, Endocrinol, 136, 4951-62, 1995)
(Weenen et al, Mol Hum Reprod, 10, 77-83, 2004)

Folikülogeneziste, primordial follikül evresinden preantral follikül evresine geçiş olan inisiyel seçim aşamasında AMH inhibitör rol oynamaktadır. 4 mm nin altındaki antral follikülden salgılanan AMH, siklik seçim aşamasında FSH üzerinde inhibitör etkiye sahiptir (3) (Şekil 4). Anti Müllerian Hormon, primordial, preantral ve 4 mm nin altındaki antral folliküllerde saptanmış olup, preovulatuvar ve ovulatuvar follikülde saptanmamıştır (4) (Şekil 5).

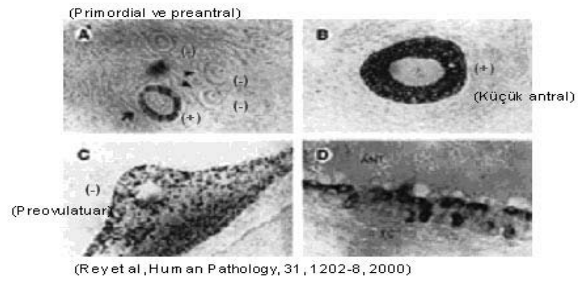
Şekil 4: AMH inisiyel ve siklik follikül seçimini inhibe eder. Follikül seçiminde negatif regülasyon



(Themen A, JNCI, 34, 18-21, 2005)

Şekil 5: Histopatolojik olarak AMH (+) folliküller (sadece preantral ve küçük antral)

AMH(+) Folliküller



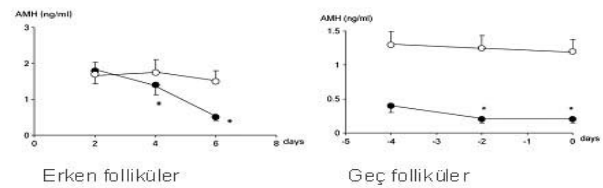
(Rey et al, Human Pathology, 31, 1202-8, 2000)

Menstruel Siklus AMH dinamikleri

Spontan siklularda menstruel siklusun 2 nci ve 6 ncı günleri arasında AMH seviyeleri değişmez iken, kontrollü ovarian hiperstimulasyon siklularda, AMH seviyeleri yaklaşık 2 ng/ml erken folliküler dönemin daha ileri dönemlerinde AMH seviyeleri tedrici olarak düşmekte ve 1 ng/ml nin alt seviyesine kadar düşmektedir. Geç folliküler dönemde ise peak seviyeye ulaşmaktadır (5) (Şekil 6).

Şekil 6: Spontan ve COH siklularda AMH değişimi (folliküler evre)

Menstrüel siklus AMH dinamikleri Folliküler evre



Erken folliküler

Geç folliküler

○ Spontan; ilk siklus

● COH; ikinci siklus, 150 IU/gün, r-FSH

(La Marca et al, Hum Reprod, 19, 2738-41, 2004)

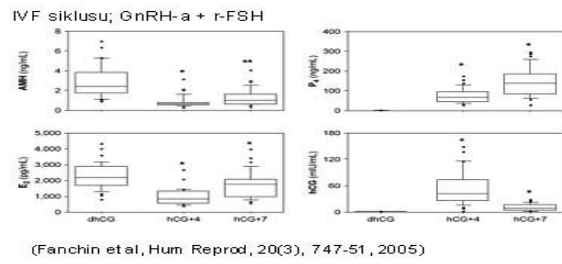
Menstrüel siklus AMH dinamikleri Folliküler evre

	Spontan	COH
AMH	Değişmez	↓↓↓
Mekanizma	Preantral ve küçük antral follikül sayısı AZALMAZ	ÇOK sayıda ANTRAL folliküle büyümenin devam etmesi

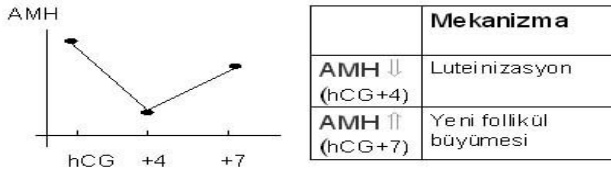
Foliküler dönemde, spontan siklularda preantral ve küçük antral follikül sayısı azalmadığı için AMH seviyelerinde değişme saptanmaz. Kontrollü ovarian hiperstimülasyon protokollerinde ise, çok sayıda antral folliküle büyümenin devam etmesi nedeni ile AMH seviyeleri azalmaktadır. Luteal dönemde ise, AMH seviyeleri hCG sonrası 4 ncü günde luteinizasyon nedeni ile azalma gösterirken, hCG sonrası 7 nci günde yeni follikül büyümesi nedeni ile artış göstermektedir (**Şekil 7**).

Şekil 7: Spontan ve COH sikluslarında AMH değişimi (luteal evre)

Menstrüel siklus AMH dinamikleri Luteal evre



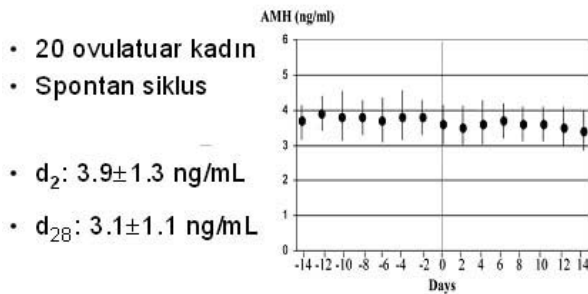
Menstrüel siklus AMH dinamikleri Luteal evre



La Marca ve ark. 20 ovulatuvar kadında spontan siklus sırasındaki AMH seviyelerini araştırmış ve siklusun 2 nci gününde ortalama AMH seviyesini 3,9 +/- 1,3 ng/ml saptarken, 28 nci günde ise 3,1 +/- 1,1 ng/ml olarak saptamıştır (**6**) (**Şekil 8**).

Şekil 8: Spontan siklularda AMH düzeyleri değişmez.

Menstrüel siklus AMH dinamikleri Siklus boyunca



(La Marca et al, Hum Reprod, 21, 2022-6, 2006)

AMH den IVF te yararlanabilir miyiz?

AMH seviyeleri IVF te; ovarian yanıt belirteci, ovarian rezerv belirteci, Luteal faz belirteci, IVF outcome belirteci, PCOS tanı / tedaviye yanıt, POF- Kanser tedavisi sonrası ovarian hasar, Non-obstruktif Azospermi ve operatif ovarian hasarın değerlendirilmesinde kullanılabilir. (7).

GnRHa etkilenir mi?

Rooij ve ark. 23 hasta üzerinde yaptığı çalışmada GnRH a tedavisi (Triptorelin) öncesi AMH seviyelerini ortalama 2,1 (0,0-7,8)ng/ml olarak bulmuşken, tedavi sonrasında 1,6 (0,0-9,2) ng/ml olarak bulmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır (**7**).

AMH test günü ne olmalıdır?

AMH ölçümü için sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olduğu zaman siklusun 5 nci günüdür. Penarrubia ve ark. siklusun 5 nci günü AMH ölçümünün sensitivitesinin % 53 ve spesifitesinin % 96 olduğunu ortaya koymuştur (**8**).

İntersiklus variabilite

Fanchin R ve ark. ard arda gelen 3 menstruel siklus boyunca AMH nun tekrarlanabilirliğinin, ovarian folliküler fonksiyonların göstergeleri arasında sayılan İnhibin B, Estradiol, FSH ve erken antral follikül sayısı ile karşılaştırmış, AMH tek ölçümünü tekrarlanabilirliğinin diğer parametreler ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (**9**).

AMH seviyelerinin oosit sayısı ile korelasyonu

Eldar Geva ve ark. folliküler dönemde Bazal AMH ve stimulated AMH seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptamıştır (r: 0,647, r: 0,700).luteal fazda ise, bazal AMH ve stimulated AMH seviyelerinin daha zayıf korelasyon gösterdiği bulunmuştur (r: 0,518, r: 0,576) (**10**).

Siklus iptali prediksyonu

AMH seviyeleri 0,5 ng/ml düzeyinde % 85 sensitivite ve % 82,3 spesifisite ile siklus iptalini predikte ederken, 0,75 ng/ml düzeyinde % 80 sensitivite ve % 93 spesifisite ye sahiptir (**11**).

Gebelik Prediksyonu

Penarrubia ve ark. gebelik prediksyonunda bazal AMH, 5 nci gün AMH ile birlikte bazal ve 5 nci gün E2 seviyelerinide araştırmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamıştır (8).

PCOS ve AMH

AMH seviyeleri PCOS lu hastalarda daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Piltonen ve ark. kontrol grubundaki hastalarda AMH seviyelerini 16,7 -/+ 1,8 saptarken, PCOS lu hastalarda 57,8 -/+ 5,7 olarak saptamıştır (12). COH siklusundaki PCOS lu hastalarda FSH tedavisinin başında AMH seviyeleri 30 pmol/l iken tedavinin ileri günlerinde seviyeleri 10 pmol/l seviyelerine kadar düşmektedir. PCOS lu hasta grubunda hiperandrojenizm in eşlik ettiği durumlarda AMH seviyeleri follikül büyümesindeki inhibisyon nedeni ile daha yüksek seviyelerde seyretmekte olup FSH tedavisinin başlangıcında 50 pmol/l seviyesinde iken tedavinin sonlarına doğru 30 pmol/l seviyelerine kadar düşmektedir (13).

PCOS lu hastalarda metformin tedavisi

PCOS lu hastalarda metformin tedavisi sonrasında Anti Müllerian Hormon seviyesi düşmektedir. Yapılan 26 hasta üzerindeki bir çalışmada metformin tedavisi öncesi ortalama AMH seviyesi 87,5 (-/+ 15)pmol/l olarak saptanırken, tedavinin 6 ncı ayında 81,4 (-/+ 16) pmol/l olarak bulunmuştur (12). Ovarian follikül sayısı ile serum AMH ve dokuda boyanma oranları da farklı düzeylerde. Ovarian biyopsi sonrası follikül saptanmayan kadınlarda serumda AMH hastaların yaklaşık % 18 inde tespit edilirken, ortalama AMH düzeyleri 0,42(-/+ 0,65) ng/ml dir. Bununla birlikte AMH immun boyama ile boyanmaz. Ovarian biyopside 5 veya daha az follikül saptanan kadınlarda ise hastaların % 33 ünde serumda AMH saptanırken ortalama düzeyleri 0,33 (-/+ 0,21) ng/ml düzeyindedir ve hastaların % 33 ünde immun boyama ile boyanırlar. 15 ve daha fazla follikül saptanan hastalarda ise hastaların tamamında hem serum AMH tespit edilir, hem de immun boyama ile boyanmaktadır. Ortalama AMH seviyeleri ise 2,16 (-/+ 1,66) ng/ml dir (14).

Azospermi ve AMH

Yapılan bir çalışmada erkeklerin seminal plazma sıvılarında AMH seviyeleri ölçülmüş fertil erkeklerde ortalama düzeyi 153 pmol/l iken, Non-obstruktif azospermik hastalarda 17 pmol/l, obstruktif azospermik hastalarda ise ölçülemeyecek kadar düşük seviyelerdedir. Seminal sıvıda AMH tespit edilemeyen erkeklerin ise TESE sırasında % 80 inde sperm saptanmamaktadır (15). Yine oligozoospermik erkeklerde normozoospermik hastalara göre AMH seviyeleri daha düşük seviyelerdedir (16).

Sonuç

AMH:

- Preantral ve küçük antral folliküllerin (FSH dan bağımsız : gerçek follikül havuzunun) bir fonksiyonudur.
- Spontan siklusun herhangi bir gününde test edilebilir (3,5 ng/mL).
- Yüksek intersiklus korelasyonu nedeniyle tek test yeterlidir.
- Düzeyi GnRH-a den etkilenmez.
- Stimulasyonun 5.günü düzeyi (<4,9 pmol/L) siklus iptali gereğini %85 doğrulukla predikte eder.
- Gebelik prediksyonunda yararlıdır.
- Oosit sayısı ile > 0.70 korelasyon gösterir.
- Stimulasyon testinde düzeyi düşmüyorsa: Zayıf ovarian yanıt-rezervli (FSH normal ya da > 10 IU/L) olguların follikül havuzunu test etmekte yararlı olabilir.
- Spontan siklusta “undetactable”: İdiopatik ya da iatrojenik POF (FSH > 30 IU/L) olgularında donor oosit gereğini kanıtlamada yararlı olabilir.
- PCOS ve PCO ayırımında yararlı olabilir (hiperandrojenemiklerde daha yüksek).
- Metforminden yarar görebilecek hastaların tanımlanmasında yararlı olabilir.
- PCOS tedavisi izleminde kullanılabilir.
- Non-obstruktif azospermik olgularda seminal AMH yokluğu TESE nin başarısız olacağını hasta danışmasında kullanılmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA . Anti-müllerian hormone and anti-müllerian hormone type II receptor messenger

- ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin-induced follicle growth. 1995, 136(11), 4951-4562.*
2. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, Kramer P, Fauser BC, Themmen AP. *Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment 2004, 10(2), 77-83.*
 3. Themmen AP. *Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker 2005, 34, 18-21.*
 4. Rey et al, *Human Pathology, 2000, 31, 1202-1208.*
 5. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A. *Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation 2004, 19 (12), 2738-2741.*
 6. La Marca et al, *Hum Reprod, 2006, 21, 2022-2026.*
 7. *Serum anti-Mullerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. Hum Reprod, 2002, 17(12), 3065-3071.*
 8. Penarrubia J, Fabregues F, Manau D, Creus M, Casals G, Casamitjana R, Carmona F, Vanrell JA, Balasch J. *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(4), 915-922.*
 9. 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(4), 923-927.*
 10. Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ *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(11), 3178-3183.*
 11. La Marca et al, *Hum Reprod Adv Acc, 2006, 21, 3103-3107.*
 12. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. *Serum anti-Müllerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2005, 20(7), 1820-1826.*
 13. *Serum anti-Mullerian hormone levels during controlled ovarian hyperstimulation in women with polycystic ovaries with and without hyperandrogenism. Hum Reprod, 2005, 20(7), 814-819.*
 14. *Serum anti-Mullerian hormone expression in women with premature ovarian failure. Hum Reprod, 2007, 22(1), 117-123.*
 15. Fanichel P, Rey R, Poggioli S, Donzeau M, Chevallier D, Pointis G. *Anti-Mullerian hormone as a seminal marker for spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. Hum Reprod, 1999, 14(8), 2020-2024.*
 16. Fujisawa M, Yamasaki T, Okada H, Kamodino S. *The significance of anti-Müllerian hormone concentration in seminal plasma for spermatogenesis 2002, 17(4), 968-970*