

Ovaryan Rezerv Testi ; Anti Mülleryan Hormon

¹Mehmet Fırat Mutlu ²İlknur Mutlu ³Tunay Efeturk

¹HRS Ankara Kadın Hastanesi

²Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi

³Çorum Eğitim ve Araştırma Hastanesi

AMH; müllerian inhibing substance (MİS) olarak da bilinmektedir. Transforming growth faktör-β ailesinden 140 kDa büyüklüğünde dimerik glikoprotein yapıdadır (691). Erkeklerde testiküler gelişimin başlangıcından puberteye kadar sertoli hücrelerinden, dişilerde ise daha az miktarlarda granuloza hücrelerinden doğumdan menapoza kadar sentezlenmektedir (2,3).AMH'nın etkisini sadece reprodüktif organlarda gösterdiği düşünülmektedir. En önemli ve belirgin etkisi mülleryan kanalın regresyonunu sağlamaktır. Yokluğunda müllerian kanaldan fallop tüpleri, uterus ve vajen'in üst 1/3'ü gelişmektedir (4,5). AMH preantral ve küçük antral foliküllerin granuloza hücrelerinden, pitüiter FSH'nın etkisiyle, dominant folikül olarak seçilebilecek büyüklüğe ve farklılaşmaya ulaşılncaya kadar sentezlenmektedir. İnsanlarda bu olay folikül 4-6 mm büyüklüğe ulaşılncaya kadar gerçekleşmektedir. AMH, teka ve atretikfoliküllerden sentezlenmemektedir (6,7).

Son çalışmalarda preantral, geç pre-antral ve preovulatar foliküllerde AMH mRNA seviyelerinin oositin gelişim evreleriyle paralel olarak düzenlendiğini ve AMH'nın intra ve inter-foliküler koordinasyonda önemli görevleri olduğu gösterilmiştir (8).AMH sentezini düzenleyen mekanizmalar tam olarak bilinmemekle beraber granuloza hücreleri üzerinde AMH receptörleri tespit edilmesi, ovaryen fizyolojide etkin rolü olduğunu düşündürmektedir (9).AMH'nın serine tironine kinaz reseptörlerini kullanan iki farklı reseptörü bulunmaktadır (AMHR Tip1,AMHR Tip 2). AMHR 2 mülleryan kanal mezenkiminde bulunmaktadır. Bu reseptörün fonksiyon bozukluğu, tıpkı AMH yokluğu gibi, kalıcı mülleryan kanal sendromuna yol açabilmektedir. Ratlarda AMHR 2 granuloza ve teka hücrelerinde de izlenmektedir (10,11). AMHR 1 özellikleri ve işlevi günümüze kadar tam olarak tespit edilememiştir.

Primordial foliküllerin gelişmesi negatif ve pozitif faktörlerin etkisi altındadır. AMH erken foliküler gelişim üzerine negatif etkileri olan bir faktördür. Homozigot AMH knock-out dişi ratlarda daha fazla sayıda büyüyen

preantral ve küçük antral folikül saptansa da bu ratlarda primordial folikül stoklarının da daha erken yaşta tükendiği gözlenmiştir.

AMH etkilerinin direkt primordial hücreler üzerinden olup olmadığını göstermek için yapılan bir çalışmada, AMH bulunmayan rat overini AMH bulunan yapay ortama bırakılmış ve iki gün sonra yapılan incelemede büyüyen folikül sayısının %50 azaldığı gözlenmiştir. Dolayısıyla AMH'nın primordial oositleri direk olarak etkilediği ve AMH'nın primordial folikül gelişiminin aktivasyonunu ve preantral foliküllerin büyümesini azalttığı sonucu çıkarılmıştır (12). İn vivo ve in vitro çalışmalar AMH eksikliğinde foliküllerin FSH'ya daha duyarlı olduğunu göstermektedir. Düşük ve yüksek FSH konsantrasyonları ile yapılan çalışmalarda AMH'dan yoksun fareler AMH mevcut farelerle karşılaştırıldığında hem sayısal hem de gelişimsel olarak daha iyi yanıt alındığı gözlenmiştir (13).

Clemente ve ark. eksojen AMH'un kültür ortamında granuloza hücrelerinde aromataz aktivitesini ve LH reseptör sayısını azalttığını göstermişlerdir (14).Bu çalışmalar ışığında AMH'nın ovaryen foliküllerin FSH'ya verdiği yanıtı belirleyen faktörlerden birisi olduğu sonucu çıkmaktadır. Başka bir çalışmada ise AMH'nın farelerde 1.mayoz bölünmeyi inhibe ettiği gösterilmiştir (15). AMH insan granuloza-luteal hücrelerin proliferasyonunu bloke ettiği ve foliküler sıvı konsantrasyonlarının granuloza hücrelerindeki mitoz indeksi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (16,17). AMH düzeyi hayatları boyunca kadınlarda erkelerden daha düşük düzeydedir. Yenidoğanda AMH seviyeleri tesbit edilemeyecek kadar düşüktür; 2-4 yaşlarında hafif yükselme olur, sonrasında puberteye kadar stabil seyreder. Yaş ilerledikçe foliküler rezerve azalmasına bağlı olarak serum AMH düzeyleri düşmekte, menapozda çok düşük veya tespit edilemeyecek düzeylere gerilemektedir (18). Serum AMH seviyeleri menstrual siklusun farklı fazları sırasında değişiklik göstermemektedir. Bu özelliği diğer over rezerve testlerinden farklı olarak siklusun herhangi bir gününde değerlendirilme yapma avantajı sağlamaktadır (19,20). Seviyelerindeki mini-

mal fluktuasyonlar siklik olmayan küçük folikül büyümesinden dolayı oluşabilmektedir. Ovaryen folikül havuzunun azalması ve oosit kalitesinin düşmesi nedeniyle üreme fonksiyonları yaşla beraber azalmaktadır. AMH over rezervini ölçen bir test olarak son yıllarda kullanılmaya başlamıştır. Spontan menapoz ve oofektomi sonrasında AMH düzeylerinin tespit edilemeyecek düzeylere düşmesi AMH'nun tamamen over kaynaklı olduğunu göstermektedir (18,21,22). Siklus 3.gününde saptanan bazal AMH seviyeleri yaşla beraber düşmektedir. De Vet ve ark yaptıkları bir çalışmada 1.1 - 7 yıl boyunca takip edilen olgularda AMH seviyelerinin ortalama %38 düşüğünü; buna karşın aynı süre içerisinde antral folikül sayısı, bazal FSH düzeyi ve inhibin B düzeylerinde değişiklik olmadığını saptamışlardır (23). AMH'nun over rezervini gösteren diğer belirteçlere oranla yaşa bağlı oosit rezervini daha iyi gösterdiği düşünülmektedir. İlerleyen yaşla beraber diğer over rezervi parametrelerinde değişiklik olmadan ilk olarak AMH düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (24). AMH düzeyleri kontrollü ovaryen stimülasyon sırasında verilen FSH'nin etkisiyle azalmaktadır (20,25). Baarends ve ark ratlarda FSH'nin AMH ve AMHR 2 ekspresyonunu azalttığını göstermişlerdir (7). Alternatif olarak aynı araştırmacılar suprafizyolojik estradiol seviyelerinin overde AMH ve AMHR2 mRNA sentezini azaltarak AMH seviyelerinin azalmasına katkıda bulunduğu bildirmişlerdir (7). Yine başka bir çalışmada kontrollü ovaryen hiperstimülasyon sırasında AMH seviyeleri küçük antral folikül sayısı ile korelasyon gösterdiği; AMH'nun multiple foliküler maturasyon sonrası küçük antral folikül sayısında azalmaya bağlı olarak ve daha büyük foliküllerden çok az salgılanması nedeniyle sekresyonunun KOH sırasında azalabileceği sonucuna ulaşılmıştır (26). Foliküller antral folikül oluşuncaya kadar gonadotropinlerden bağımsız olarak gelişmekte, hipofizektomize ve hipopituiterize olan olgularda gonadotropinlerin mutlak eksikliğine rağmen antral folikül gelişimi olabilmektedir (27). Bu bilgi, AMH'nın sekonder amenore ayırıcı tanısında hipogonadotropik hipogonadizm ile hipergonadotropik hipogonadizm ayırımında yardımcı olabilesine olanak vermektedir. Gebelikte gonadotropin düzeyleri oldukça düşük olmasına rağmen gebelik öncesine göre AMH düzeylerinde değişiklik olmadığı gözlenmesi AMH'nın plasentadan sentezlenmemekte olduğunu göstermektedir. Gebelikte ve puerperiumda AMH düzeyleri değişmemektedir (28). AMH düzeyleri polikistik over sendromunda (PKOS) hormonal olarak normal kontroller ile karşılaştırıldığında artmıştır. AMH

yüksekliğinin PKOS'un tanımlanmasında sensitivitesi % 92, spesifitesi % 67 olarak bulunmuştur (29,30,31). Literatürde PKOS tanılma kriterlerinden ultrasonografik olarak gözlenen folikül sayısının yerine kullanılabilceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (32). Amenoreik ve oligomenoreik PKOS hastaları karşılaştırıldığında; amenoreik grupta AMH seviyelerinin oligomenoreik gruptan anlamlı şekilde yüksek olduğu ve AMH'nın anovulasyon etyopatogenezinde rolü olabileceği düşünülmüştür (33). AMH sadece granulosa hücrelerinden sentezlenmektedir, bu nedenle granuloza hücreli tümörlerde (GHT) belirteç olarak kullanılabilir. GHT saptanan olguların %76-93'ünde AMH yüksek bulunmuştur (34,35). Tümör rezeksiyonunu takiben yapılan seri ölçümlerde AMH'un rekürensiz klinik olarak tespitinden ortalama 16 ay önce yükselmeye başladığı gösterilmiştir (21). AMH, GHT rekürensizlerin erken tesbitinde kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Cate, R.L., Mattaliano, R.J., Hession, C., Tizard, R., Farber, N.M., Cheung, A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986;45:685-98.
2. Rey, R., Lukas-Croisier, C., Lasala, C. & Bedecarras, P. AMH/ MIS: what we know already about the gene, the protein and its regulation. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2003;15:21-31.
3. Teixeira, J., Maheswaran, S. & Donahoe, P.K. Müllerian inhibiting substance: an instructive developmental hormone with diagnostic and possible therapeutic applications. *Endocrine Reviews* 2001;22:657-74.
4. Knebelmann, B., Boussin, L., Guerrier, D., Legeai, L., Kahn, A., Jossse, N., et al Anti-Müllerian hormone Bruxelles: a nonsense mutation associated with the persistent Müllerian duct syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1991;88:3767-71.
5. Behringer, R.R., Finegold, M.J. & Cate, R.L. Müllerian inhibiting substance function during mammalian sexual development. *Cell* 1994;79:415-25.
6. Rajpert-De Meyts, E., Jørgensen, N., Graem, N., Müller, J., Cate, R.L., Skakkebaek, N.E. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa

cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1999; 84:3836–44.

7. Baarends, W.M., Uilenbroek, J.T., Kramer, P., Hoogerbrugge, J.W., vanLeeuwen, E.C., Themmen, A.P., et al. 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. *Endocrinology*, 1995;136:4951–62.

8. Salmon, N.A., Handyside, A.H., Joyce, I.M. Oocyte regulation of anti-Müllerian hormone expression in granulosa cells during ovarian follicle development in mice. *Developmental Biology* 2004;266:201–8.

9. Josso, N., di Clemente, N., Gouedard, L. Anti-Müllerian hormone and its receptors. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2001;179:25–32.

10. Imbeaud, S., Carre-Eusebe, D., Rey, R., Belleville, C., Josso, N., Picard, J.Y. Molecular genetics of the persistent müllerian duct syndrome: a study of 19 families. *Human Molecular Genetics* 1994;3:125–31.

11. Ingraham, H.A., Hirokawa, Y., Roberts, L.M., Mellon, S.H., McGee, E., Nachtigal, M.W. et al. Autocrine and paracrine Müllerian inhibiting substance hormone signaling in reproduction. *Recent Progress in Hormone Research* 2000;55:53–67.

12. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Ingraham, H.A., Nachtigal, M.W., et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143:1076–84.

13. Durlinger, A.L., Gruijters, M.J., Kramer, P., Karels, B., Kumar, T.R., Matzuk, M.M., et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–99. *ial follicle growth in the mouse ovary. Endocrinology* 2002;143:1076–84.

14. di Clemente, N., Goxe, B., Rémy, J.J., Cate, R.L., Josso, N., Vigier, B., et al. Inhibitory effect of AMH upon aromatase activity and LH receptors of granulosa cells of rat and porcine immature ovaries. *Endocrine* 1994;2:553–8.

15. Tsafiri, A., Picard, J.Y., Josso, N. Immunopurified anti-Müllerian hormone does not inhibit spontaneous resumption of meiosis in vitro of rat oocytes. *Biological Reproduction* 1988;38:481–5.

16. Kim, J.H., Seibel, M.M., MacLaughlin, D.T., Donahoe, P.K., Ransil, B.J., Hametz, P.A., et al. The inhibitory effects of Müllerian-inhibiting substance on epidermal growth factor induced proliferation and progesterone production of human granulosa-luteal cells. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992;75:911–7.

17. Seifer, D.B., MacLaughlin, D.T., Penzias, A.S., Behrman, H.R., Asmundson, L., Donahoe, P.K., et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced differences in granulosa cell cycle kinetics are associated with alterations in follicular fluid müllerian-inhibiting substance and androgen content. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993;76:711–4.

18. Lee, M.M., Donahoe, P.K., Hasegawa, T., Silverman, B., Crist, G.B., Best, S., et al. Müllerian inhibiting substance in humans: normal levels from infancy to adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996;81:571–6.

19. Cook, C.L., Siow, Y., Taylor, S., Fallat, M.E. Serum müllerian inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility* 2000;73:859–61.

20. La Marca, A., Malmusi, S., Giulini, S., Tamaro, L.F., Orvieto, R., Levratti, P., et al. Anti-Müllerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Human Reproduction* 2004;19:2738–41.

21. Long, W., Ranchin, V., Pautier, P., Belleville, C., Denizot, P., Cailla, H., et al. Detection of minimal levels of serum anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000;85:540–44

22. La Marca, A., De Leo, V., Giulini, S., Orvieto, R., Malmusi, S., Giannella, L., et al. Anti-Müllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 2005;12:545–8.

23. de Vet, A., Loven, J.S., de Jong, F.H., Themmen, A.P., Fauser, B.C. Anti-Müllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and Sterility* 2002;77: 357–62.

24. Van Rooij, I.A., Tonkelaar, I., Broekmans, F.J., Looman, C.W., Schefferde, G.J., Jong, F.H.. Anti-Müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004;11:601–6.

25. Fanchin, R., Schonauer, L.M., Righini, C., Frydman, N., Frydman, R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Human Reproduction* 2003;18:328–32
26. Fanchin R., Schonauer, L.M., Righini, C Guibourdenche, J., Frydman,R., Taieb, J. Serum anti-Müllerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Human Reproduction* 2003;18:323–7.
27. Richardson, S.J. & Nelson, J.F. Follicular depletion during the menopausal transition. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1990;592,13–20.
28. La Marca, A., Giulini, S., Orvieto, R., De Leo, V., Volpe, A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Human Reproduction* 2005;20,1569–72.
29. Fallat, M.E., Siow, Y., Marra, M., Cook, C., Carrillo, A. Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997;67:962–5.
30. Mulders, A.G., Laven, J.S., Eijkemansde, M.J., Jong, F.H., Themmen,A.P., Fauser, B.C. Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Human Reprod* 2004;19:2036–42
31. Cook, C.L., Siow, Y., Brenner, A.G., Fallat, M.E. Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002;77:141–6.
32. Pigny, P., Jonard, S., Robert, Y. & Dewailly, D. Serum anti-Müllerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006; 91: 941–5
33. La Marca, A., Orvieto, R., Giulini, S., Jasonni, V.M., Volpe, A., De Leo, V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertility and Sterility* 2004;82:970–2.
34. Rey, R.A., Belville, C., Nihoul-Fekete, C., Michel-Calemard, L., Forest, M.G., Lahlou, N., et al. Evaluation of gonadal function in 107 intersex patients by means of serum antimüllerian hormone measurement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999;84:627–31.
35. Lane, A.H., Lee, M.M., Fuller, A.F. Jr, Kehas, D.J., Donahoe, P.K., MacLaughlin, D.T. Diagnostic utility of Müllerian inhibiting substance determination in patients with primary and recurrent granulosa cell tumors. *Gynecologic Oncology* 1999;73:51–5.