

OVULATUVAR VE SPORADİK ANOVULATUVAR SIKLUSLARI OLAN ÖMENOREİK KADINLARDA SERUM ANTİMÜLLERIAN HORMON SEVİYELERİNİN SIKLUS BOYUNCA BİYOLOJİK DEĞİŞİMİ

K.A. Kissell^{1,2}, M.R. Danaher^{1,3}, E.F. Schisterman¹, J.Wactawski-Wende⁴, K.A. Ahrens¹, K. Schliep¹, N.J. Perkins¹, L. Sjaarda¹, J.Weck¹, and S.L. Mumford^{1,*}

¹Epidemiology Branch, Division of Intramural Population Health Research, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health (NIH), MSC7510, 6100 Executive Blvd., 7B03, Bethesda, MD20892, USA ²Program of Reproductive and Adult Endocrinology, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, NIH, Bethesda, MD20892, USA ³Office of Biostatistics Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH, Bethesda, MD20892, USA ⁴Department of Social and Preventive Medicine, University at Buffalo, Buffalo, NY 14214, USA

*Correspondence address. Tel: +1-301-435-6946; Fax: +1-301-402-2084; E-mail: mumfords@mail.nih.gov

Submitted on December 26, 2013; resubmitted on May 8, 2014; accepted on May 16, 2014

ÇALIŞMA SORUSU: Anti müllerian hormon (AMH) sağlıklı premenopozal kadında ovulatuar ve sporadik anovulatuar menstrüel sikluslarda önemli oranda değişiyor mu?

ÖZET CEVAP: Sağlıklı menoreik kadında ovulatuar ve sporadik anovulatuar menstrüel siklus süresince serum AMH seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde değişmektedir.

HALEN BİLİNMEKTE OLAN: Çalışmalar serum AMH seviyelerinin kadın sikluslarından bağımsız olarak yapılmaktadır. AMH ile sporadik anovulasyon arasındaki ilişkiyi değerlendiren daha önce bir çalışma yapılmamıştır.

ÇALIŞMA DİZAYNI, BÜYÜKLÜĞÜ VE SÜRESİ: 2005-2007 yılları arasında düzenli menstrüel siklusu olan 259 hasta ile prospektif kohort çalışma planlanmıştır.

KATILANLAR / MATERYAL, KURGU, METOD: 18-44 yaş arasındaki kadınlar bir (n=9) ya da iki (n=250) menstrüel siklus takip edildi. Piki progesteron seviyesi ≤ 5 ng/ ml olan ve mid- veya geç luteal dönemde LH piki olmayan sikluslar anovulatuar olarak kabul edildi. Serum AMH değeri her siklusa 8 defaya kadar ölçüldü.

SONUÇLAR VE OLASILIKLARIN ROLÜ: AMH düzeylerinin geometrik ortalaması menstrüel siklus boyunca değişmekte idi ($p<0.01$). 2.06 ng/ml ile en yüksek değerlere mid-foliküler fazda ulaşırken ovulasyon sırasında 1.79 ng/ ml 'e düşüp, sonra tekrar 1.93mg/ml seviyesine

yükseldi (mid-foliküler vs ovulasyon , $p<0.01$; ovulasyon vs geç luteal, $p= 0.01$; mid-foliküler vs geç luteal, $p=0.05$).Patternler ovulatuar ve anovulatuar siklularda ve tüm yaş gruplarında aynı idi. Bir ve üzerinde anovulatuar sikluları olan kadınlarda AMH düzeyi daha yüksek bulundu ($p=0.03$)

LİMİTASYONLAR, DİKKATLİ OLUNMASI İÇİN SEBEPLER: Ovulasyon direkt gözlemlenemedi. AMH orjinal Generation II enzimsel olarak artan iki taraflı immunassay ile analiz edildi ki bu teknikte ölçüm aralığında çok hassas olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen kesin sonuçlar dikkatli açıklanmalıdır.

BULGULARIN GENİŞ SONUÇLARI: Bu çalışmada ovulatuar durumdan bağımsız olarak AMH nın menstrüel siklus boyunca önemli değişiklikler gösterdiği bulunmuştur.Ancak istatistiksel olarak anlamlı da olsa bu değişiklikler klinik pratiğe AMH' nın siklusun kaçınıcı günü / fazı ölçüleceği ile ilgili kesin sonuç vermek için yeteri kadar büyük değildir.

ÇALIŞMA DESTEKLEYİCİ: Bu çalışma Intramural Research Program of the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), National Institutes of Health, Bethesda,MD(Contracts # HHSN275200403394C, HHSN275201100002I Task 1 HHSN27500001) tarafından desteklenmektedir.Yazarlar hiçbir çıkarlarının olmadığını beyan etmiştir.

Anahtar kelimeler: menstrüel siklus, anovulasyon, antimüllerian hormon

GİRİŞ

AMH ovarian follikül havuzunun sayı ve kalitesini belirlemek için geniş ölçüde çalışılmıştır. (Nardo et al., 2009;Nelson et al., 2009; Domingues et al., 2010; Jayaprakasan et al., 2010; Ledger, 2010; Do'lleman et al., 2013; Broer et al., 2013). Ayrıca AMH Polikistik over sendromu (PCO) (Pigny et al., 2006; Pawelczak et al., 2012), ovarian granuloza hücreli tümörlerin tanı ve takibinde (La Marca et al., 2007; Chong et al., 2012) kullanılmaktadır ve gelecekte kadın üreme sağlığı için daha yaygın kullanımı olacaktır. Ovarian rezerve için AMH nın kullanılması, klinik olarak non-invaziv bir yöntem olmasının yanısıra menstrüel siklus boyunca değerinin değişmemesindendir. Ancak ömenoreik menstrüel siklusu olan kadınlarda AMH nın değişimi kafa karıştırıcı olmaktadır. (Cook et al., 2000; La Marca et al., 2004, 2006; Hehenkamp et al., 2006; Tsepelidis et al., 2007; Wunder et al., 2008; Streuli et al., 2009; Sowers et al., 2010; Zec et al., 2010; Robertson et al., 2011; Overbeek et al., 2012; Hadlow et al., 2010; Randolph et al., 2014). Bildiğimize göre, daha önce klinik olarak jinekolojik ya da ovarian problemi olmayan düzenli menstrüel sikluları olan kadınlarla, sporadik anovulasyonu olanlar arasında yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Over rezervini siklus gününden bağımsız olarak belirleyen, geniş klinik kullanımı olan serum AMH değerinin menstrüel siklus boyunca değişimini incelemek gerekmektedir. Dahası serum

AMH seviyeleri ve sporadik anovulasyon arasındaki ilişki, anovulasyona neden olan patolojik ovaryan sürecin anlaşılmasını sağlamaktadır. Biz bu nedenle sağlıklı premenopozal kadınlardan oluşan kohortta AMH'nin menstrüel siklus boyunca değişimi ve bunun sporadik anovulasyonla ilişkisini Biocycle çalışmasında inceledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışma büyüklüğü ve şekli

Biocycle çalışması 2005-2007 yılları arasında Buffalo, NY, ABD'de yaşları 18-44 olan 259 kadının bir (n=9) ve iki (n=250) menstrüel siklusu süresince yürütüldü. Sadece önceki 6 ayda 21-35 günlük menstrüel siklusu olan, oligo, poli, amenore veya metromenorajisi olmayan kadınlar çalışmaya dahil edildi. Bu bilgilere hastalara verilen anketler incelenerek ulaşıldı.

Önceki 12 ay içinde depo-provera, norplant veya rahim içi araç kullanımı, önceki 3 ay içinde oral kontraseptif ya da hormon takviyesi alınması çalışmadan dışlanma kriteri olarak alındı. Ayrıca menstrüel siklus fonksiyonlarını etkileyecek laparoskopi ile doğrulanmış herhangi bir evredeki endometriozisi olanlar, PCOS, uterin fibroidleri olanlar, tarama sırasında vücut kitle indeksi(VKİ) <18 veya 35 kg/m² (zayıf ve klas II obezite) olanlar, alkol ya da yasadışı ilaç kullanımı öyküsü, soya ağırlıklı beslenme ve kısıtlayıcı diet yapanlar da çalışmadan dışlandı. Gebelik, emzirme, önceki 6 ay gebelik oluşması için aktif uğraşanlar, ya da sonraki 3 ay için gebelik planlayanlar da çalışma dışında tutuldu. Son olarak kalp hastalığı, inflamatuvar ya da otoimmün hastalık gibi kronik hastalığı olanlar, diabetes mellitus, tiroid ya da başka endokrin disfonksiyonu olanlar da çalışmadan dışlandı.

Çalışma görüşmeleri ve veri toplanması

Katılımcılardan açlık kan örneği her siklusta 8 görüşme yapılarak toplam 2 siklusta toplandı. Görüşmeler fertilitite monitörü (FMs) kullanılarak menstrüasyon (vizit 1), mid - folliküler (vizit 2), geç folliküler (vizit 3), LH yükselmesi (vizit 4), ovulasyon (vizit 5), ve erken (vizit 6), mid (vizit 7), ve geç (vizit 8) luteal faza karşılık gelen zamanlarda yapıldı. Çalışma görüşmeleri her kadının kendisinin bildirdiği siklus uzunluğu ve FMs datalarına göre belirlenen mid-siklus gününe göre belirlenen özel menstrüel siklus fazlarında yapıldı. (Mumford et al., 2011). Daha önce bu yolla menstrüel siklus standartı sağlandığı gösterilen (Howards et al., 2009) FMs (Clearblue Easy Fertility Monitor, Inverness Medical, Waltham, MA, USA) ile idrarda estrone - 3- glucuronid ve LH ölçüldü.

Kovaryant-eş değişken- değerlendirilmesi

Çalışmaya alırken VKİ, yaş, ırk, sigara içimi, fiziksel aktivite, geçmiş medikal ve üreme hikayesi geçerli anketlerle soruldu (Craig et al., 2002; Gaskins et al., 2009). Siklus uzunluğu, kanamanın ilk gününden itibaren (kanama 1600 saat) bir sonraki iki gün ardışık süren kanamanın ilk gününe kadar olan süre olarak tanımlandı (Howards et al., 2009; Mumford et

al., 2011). Anovulatuvar sikluslar ise pik progesteron konsantrasyonu ≤ 5 ng/ml ve mid ya da geç luteal vizitlerde serum LH piki saptanmaması ile tanımlandı. (Gaskins et al., 2009; Howards et al., 2009).

Laboratuvar değeriendirimesi

Açlık kanı sabah 07:00 ile 08:30 arasında alınıp 90 dakika içinde -80 derecede hızlıca donduruldu. Tüm hastalardan siklus süresince toplanması planlanan örnekler toplanınca kuru buz ile analiz laboratuvarına gönderildi. Estrodiol (E2), progesteron, LH ve FSH Kaleida Health Center for Laboratory Medicine (Buffalo, NY, USA) merkezinde solid- faz kompetitif kemiluminesen enzimatik immunoassay kullanılarak ölçüldü. Değeriendirmeler arası varyasyon katsayıları (CV) E2 için %10, progesteron için %14 ve LH ve FSH için %4 idi. -80 derecede saklanan serum daha sonra Generation II enzymatically amplified two-site immunoassay (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) kullanılarak AMH ve İnhibin B seviyeleri bakıldı.

İstatistiksel analiz

Demografik karakterler için deskriptif istatistikler hesaplandı. Demografik değerişkenler ile ortalama serum AMH tertile (değeriğerlerin 3 ayrı aralığa ayrılması) (her biri, kadın başına 16 vizite kadar ortalandı) değeriğerleri arasındaki ilişkiyi test etmek için Fisher's exact test ve Kruskal-Wallis test kullanıldı. Anovulatuvar siklusların yüzdesi, siklus boyunca ortalama ve siklus fazına göre hormon düzeyleri, siklus başına ortalama AMH tertilleri arasında karşılaştırıldı (kadın başına çok sayıda siklus ele alınarak). Kadınlar arası ve aynı kadının siklusları arası ilişkiyi değeriendirmek için siklus boyunca AMH değeriğişimlerini ortaya çıkarmak amacıyla lineer karışık etki modelleri kullanıldı. Menstruel siklusun fazları boyunca AMH'nin geometrik ortalama (GM) değeriğerleri genel olarak ve yaş katagorilerine göre (20 yaş ve altı, 21-25, 26-30, 31-35, 35 üzeri) hesaplandı. Geç follüküler faz (3.vizit) ve beklenen ovulasyon (5.vizit) dönemleri arası AMH'nin GM değeriğerleri karşılaştırıldı ve periovatuar dönem boyunca istatistiksel anlamlılığı belirlemek amacıyla p değeriğerleri hesaplandı. Siklus boyunca AMH da izlenen maksimum farkın ortalaması her siklus boyunca gözlenen minimum ve maksimum AMH değeriğerlerinin ortalaması alınarak hesaplandı ve yaş gruplarında karşılaştırıldı. Tüm AMH ilişkili sonuçlar yaşa göre ayarlandı. Menarştan itibaren geçen süre, evlilik durumu, nulliparite, hormonal kontraseptif kullanma öyküsü gibi ek değerişken faktörler değeriendirildi ancak değeriğerlerde anlamlı fark izlenmedi. Klinik olarak düşük ovaryan rezervi tanımlamak için kullanılan AMH düzeyleri temel alınarak, her siklus fazında AMH düzeyleri 0.3 ve altı veya 1 ng/ml altı olan kadınların yüzdesi hesaplandı ve siklus boyunca karşılaştırıldı (Tremellen et al., 2005; Nardo et al., 2009; Hadlow et al., 2010; Blazar et al., 2011; Frideric et al., 2011; Celik et al., 2013). AMH düzeyleri aynı zamanda ovulatuvar duruma göre sınıflandı (sadece ovulatuvar siklus görülen kadınların ovulatuvar siklusları n=443 siklus ; 1 ovulatuvar 1

anovulatuvar siklus görülen kadınların ovulatuvar siklusları n=24 siklus ; tüm anovulatuvar sikluslar n=42 siklus. Çalışma boyunca 28 kadında 1 anovulatuvar siklus, 7 kadında 2 anovulatuvar siklus izlendi). İstatistiksel analizlerde SAS 9.3 kullanıldı.

Etik onay

Buffalo Health Sciences Institutional Review Board üniversitesi (IRB) tarafından kabul edilen çalışmada tüm katılımcılardan yazılı onam belgesi alındı (Wactaeski-Wende ve ark., 2009).

SONUÇLAR

BioCycle çalışma kohortundaki kadınlarda ortalama yaş 27.3 (SD 8.2), ortalama VKİ 24,1 kg/m²(SD 3.9), beyaz ırk (60%), bekar (75%), nullipar (72%), geçmişte hormonal kontrasepsiyon kullanımı öyküsü (54%) idi (Tablo1). En yüksek AMH tertilinde olan kadınlar daha gençti. AMH ile pozitif ilişkisi olan faktörler menarştan itibaren geçen süre, evlenmemiş olmak ve nulliparite olarak bulundu. AMH değerleri BMI, sigara kullanımı ve eğitim durumu ile ilişkisizdi. Geçmişte hormonal kontraseptif kullanımı AMH ile negatif ilişkili olarak bulundu.

Ortalama tüm(overall) ve lutel faz progesteron değerleri ile ortalama tüm, folliküler ve luteal faz FSH değerleri AMH yüksek tertile değerlerinde daha düşük bulundu (Tablo 2). Ortalama LH/FSH oranı ve menstruel siklus uzunluğu AMH tertile değeri ile pozitif ilişkiliydi. Ortalama tüm, folliküler faz ve luteal faz inhibin B düzeyi AMH ile pozitif ilişkili olarak saptandı. En yüksek ortalama E2 düzeyleri orta AMH tertilde gözlemlendi. Folliküler faz E2 düzeyleri ise yükselen AMH tertile ile negatif ilişkili olarak saptandı. En yüksek AMH tertilinde anovulatuvar siklus yüzdesi yüksek olarak görüldü.

AMH değerlerinin siklus boyunca anlamlı olarak değişiklik gösterdi ($p < 0.01$) En yüksek değerler mid folliküler fazda ve 2.06 ng/ml (CI %95: 1.83,2.84) bulundu. Beklenen ovulasyon zamanından hemen önce 1.79 ng/ml ye düştüğü (CI %95:1.58,2.02) ve kalan luteal faz süresince 1.93 ng/ml ye kadar arttığı (95% CI:1.72,2.17) görüldü (mid folliküler vs ovulasyon $p < 0.01$, ovulasyon vs geç luteal $p=0.01$, mid folliküler vs geç luteal $p=0.05$) (Şekil 1). Her yaş grubunda benzer pattern gözlemlendi.

Serum AMH düzeylerinde gözlenen maksimum değişimin ortalaması 1.30 ng/ml olarak bulundu ve yaş kategorilerine göre değişiklik gözlemlendi. 20 yaş ve altı grupta 1.73 ng/ml (CI %95: 0.99, 1.55) ve 35 yaş üzeri grupta 0.61 ng/ml (CI% 95: 0.43, 0.52) olarak bulundu. Yaştaki her 1 yıllık artışta, menstruel siklus boyunca AMH daki ortalama değişim 0.05 ng/ml azalma şeklinde (CI %95: 0.04, 0.07) bulundu.

Çalışma boyunca 25 (%9.65) kadında en az bir vizitte AMH düzeyleri 0.03 ng/ml altında bulundu. 18 kadında (%6,95) siklus boyunca düşük AMH değerleri vardı, 7 kadında (%2.7)

ise siklus boyunca en az bir değer eşik değerinin üstündeydi. 1.0 ng/ml lik daha yüksek eşik değeri alındığında, 44 kadının (%17) değerleri bu değerin altında kalırken, 24 kadının (%9.2) menstruel siklus boyunca en az bir değeri bu değeri geçti.

Hem ovulatuvar hem de anovulatuvar sikluslarda, menstruel siklus boyunca AMH da benzer değişim izlendi (şekil 3). Yaş için ayarlama yapıldıktan sonra, anovulatuvar siklusta AMH düzeylerinin GM ovulatuvar siklusa göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Sadece ovulatuvar siklusları olan kadınların ovulatuvar sikluslarında AMH nın GM düzeyleri en düşük olarak bulundu ($p=0.02$) (şekil 3). En az bir anovulatuvar siklusu olan kadınların ovulatuvar ve anovulatuvar siklusları arasında ortalama serum AMH düzeyleri arası anlamlı fark bulunmadı.

TARTIşMA

Bulgularımız sağlıklı ömenoreik kadınlarda menstruel siklus boyunca AMH konsantrasyonlarının anlamlı olarak değiştiğini göstermektedir. Menstruel siklus boyunca AMH dalgalanmaları tüm yaş gruplarında, ovulatuvar ve anovulatuvar sikluslar boyunca gözlenmekte, yaşın artmasıyla beraber AMH daki bu dalgalanma azalmaktadır. Anovulatuvar sikluslar boyunca ve çalışma süresinde anovulatuvar siklusları olan kadınların ovulatuvar sikluslarında daha yüksek AMH düzeyleri saptanmaktadır.

Menstruel siklus boyunca en yüksek ve en düşük AMH değerlerinin zamanlaması, değişim patterni ve istatistiksel anlamlılık çalışmalar arasında değişiklik göstermekle birlikte; 9 çalışmada düzenli adet gören kadınlarda menstruel siklus boyunca AMH düzeylerinde değişim olduğu gösterilmiştir (Cook et al., 2000; Wunder et al., 2008; Streuli et al., 2009; Hadlow et al., 2010; Sowers et al., 2010; Zec et al., 2010; Robertson et al., 2011; Overbeek et al., 2012; Randolph et al., 2014). Geçmiş çalışmalarda gösterilen serum AMH düzeylerindeki dalgalanmalar mid folliküler fazda en yüksek düzeyde, serum E2 yükselmesinden hemen önce düşmeye başlayıp erken luteal fazda en düşük seviyede olarak gösterilmiştir (Wunder et al. 2008), Cook ve arkadaşları sadece ovulasyon zamanında yükselme gözlemişlerdir (Cook et al.2000). Randolph ve arkadaşları (2014) çalışmalarında 20 sağlıklı premenapozal kadında folliküler ve luteal fazlarda yükselme ve düşüş ile giden bifazik patern gösterdiler. Diğerleri premenapozal kadınlarda luteal faz boyunca AMH değerlerinin istikrarlı bir şekilde yükseldiğini ve düştüğünü buldular (Robertson et al.2011). Sowers ve arkadaşları (2010) 30-40 yaş arası düzenli adet gören 20 kadında günlük serum AMH düzeylerini kategorize ederek, kronolojik yaştan bağımsız ovaryan yaşlanma paterni tanımladılar. Genç ovaryan paternde tanımlanan mid folliküler fazda AMH piki bulgularımızla uyuşmaktadır. Yaşlanan ovaryan patern de bizim çalışmamızdaki kronolojik olarak yaşlı kadınların bulgularıyla tutarlı görünmekle beraber, kohortumuzda yaş uyarlaması yapıldıktan sonra değişim paterninin genç yaş katagorilerinde hem tutarlı hem önemli olduğunu saptayabildik. Serum AMH düzeylerinin mid folliküler fazda pik yaptığını, peri ovulatuvar dönemde en düşük düzeye ulaştığını, kalan luteal faz boyunca böyle devam ettiğini gözlemledik.

Siklus boyunca AMH değerlerindeki maksimum fark ortalaması önceki çalışmalara göre daha yüksek bulundu. Yapılmış çalışmalarda 18-45 yaş arası 35 kadında gözlenen maksimum ortalama 0.29 ng/ml (serum -20 derecede depolanıp ELISA ile çalışılmış (Zec et al., 2010)), 20-32 yaş arası 36 kadında gözlenen maksimum fark ortalaması 0.65 ng/ml (serum -80 derecede saklanıp ELISA ile çalışılmış) Wunder et al., 2008) bulunmuş. Bizim alışmamızda bu değer 1.30 ng/ml idi. Bunları karşılaştırmada esas uyumsuzluk AMH analizi yöntemlerindeki farklılıklardır (Overbeek et al. 2012, Rustamovet al., 2012; Rustamovet al., 2014, Han et al., 2014, Clark et al., 2014, Dewailly et al., 2014).

Çalışmamız jinekolojik problemi veya klinik olarak ovaryan bozukluğu olmayan sağlıklı kadınlarda sistemik AMH düzeyleri ile sporadik anovulasyon arası ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Bilinen anovulatuvar PCOS lu kadınlarda yüksek serum AMH düzeyini gösteren eski çalışmalardaki gibi (Pigny et al. 2003) sporadik anovulatuvar siklusu olan kadınlarda ovulatuvar kadınlara oranla serum AMH düzeylerini yüksek olarak bulduk. Premenapozal PCOS lu kadınlarda serum AMH düzeyinin yüksek olmasının mekanizması bilinmemektedir. AMH nın inhibitör etkisini, FSH ve AMH nın E2 salınımı üzerine karşıt etkisinin ve dominant follikül gelişiminin anovulasyon patofizyolojisinde önemli rolü olduğu düşünülmektedir (Jonard et al., 2004).

Bu çalışmanın gl yönleri: geniş örnek büyüklüğü, AMH ve diğer biomarkerların iki menstruel siklus süresince menstruel fazı belirlemek için standart yöntemler kullanılarak sık llmesidi . Ayrıca ovulatuvar durumdan bağımsız olarak menstruel siklus boyunca AMH nın biyolojik değişiminin gösterildiği en büyük çalışmadır.

Bu çalışmada, düzenli adet gören kadınların ovulatuvar ve sporadik anovulatuvar sikluslarında AMH nın siklik değiştiğini gözlemledik. Sporadik anovulasyon durumunda AMH değerleri daha yüksekti. Menstruel siklus boyunca AMH variabilitesi granüloza hücrelerinin çoğalma siklisitesi ile uyumlu gitmektedir. Serum AMH değerinin siklus günü veya fazdan bağımsız, çapraşık endokrin mekanizmalar ile belirlenen bazal bir değeri saptandı. Burada gösterildiği gibi, siklus boyunca oluşan dalgalanmalar klinikle ilişkisiz ve AMH nın menstruel siklusun hangi gününde bakılması gerekliliği konusunda klinik pratiği değiştirme gerekliliğini desteklememektedir. AMH düzeyinin çok düşük olarak saptandığı sağlıklı ve premenapozal kadınlarda over rezervi kötü olarak değerlendirilmektedir (Nardoet al., 2009; Domingues et al., 2010; Jayaprakasan et al., 2010; Ledger, 2010; Do’lleman et al., 2013; Nelson et al., 2014). Benzer şekilde AMH değerlerinin çok yüksek olduğu durumlarda ovaryan malignite ve anovulatuvar infertiliteye bağlı olarak da kötü prognoz bulgusu olabilir ve ART ile kötü sonuçları ngrebilir. (Pigny et al., 2006; La Marca et al., 2007; Chong et al., 2012; Pawelczak et al., 2012; Broer et al., 2013). Standart güvenilir niversal AMH lm yöntemi kullanılarak, sağlıklı premenapozal kadınlarda menstruel siklus boyunca ovulatuvar durumdan bağımsız serum AMH değerlerinin ölçülmesi ile ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Böylece yaş

bağımlı optimal serum AMH aralığını belirlemek, serum AMH düzeyinin normal follikül gelişimi ve seçimine etkisini ve anovulatuvar siklulardaki rolünü belirlemek mümkün olabilir.