

Over Rezerv Tayininde En İyi Belirteç: Anti-Mülleriye Hormon (AMH)

Anti-Mullerian Hormone (AMH): As the Best Marker of Ovarian Reserve

Meltem Demir

Medicalpark Hastanesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya, Antalya

Başvuru Tarihi: 03.07. 2013

Kabul Tarihi: 02.08.2013

ÖZET

Mülleriye inhibiting substans (MIS) olarak da adlandırılan Anti-mülleriye hormon (AMH), Transforming Growth faktör- (TGF-) ailesinin bir üyesidir. Kadınlarda overlerde gestasyonun 36. haftasında granuloza hücrelerinde başlayan üretim menapoza kadar küçük antral folliküllerde devam eder. AMH, preantral ve small antral follikülleri saran granuloza hücrelerinde üretilmektedir. Bu nedenle AMH düzeyleri rezidüel primordial folliküllerin sayısını, küçük folliküllerdeki büyüyen kohortu veya yumurtalık rezervini yansıtır.

AMH sağlıklı kadınlarda yumurtalık havuzunun yaşa bağlı azalmasını göstermede en iyi endokrin belirteçtir. AMH ölçümü en çok in vitro fertilizasyondan önce yapılmaktadır. Çünkü AMH ölçümü tedaviye verilecek kötü veya aşırı cevabı tahminde kullanılmaktadır. Bununla birlikte son zamanlarda yapılan araştırmalarda AMH, polikistik over sendromu, granuloza hücre tümörleri ve prematür ovaryen yetmezlik gibi çeşitli ovaryen patolojik durumlarda da sıklıkla kullanılmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Anti-Mülleriye hormon; biyobelirteç; yardımcı üreme teknikleri

ABSTRACT

Anti-Mullerian hormone (AMH), also called Mullerian inhibiting substance (MIS), belongs to the transforming growthfactor- β (TGF- β) superfamily. In women, AMH is produced by granulosa cells beginning from 36 weeks of gestation until menopause, with the highest expression being in small antral follicles. AMH is exclusively produced in the ovary by the granulosa cells surrounding preantral and small antral follicles. Hence, it is thought that serum AMH levels are a reflection of the size of the growing cohort of small follicles , which in turn reflects the number of residual primordial follicles, or the ovarian reserve.

Anti-Mullerian hormone seems to be the best endocrine marker for assessing the age-related decline of the ovarian pool in healthy women. The most established role for AMH measurements is prior to in vitro fertilization, because AMH can be a predictive of the ovarian response, namely poor and hyper-responses. However, recent research has also highlighted the facts of utilization of AMH in various of ovarian pathological conditions, including polycystic ovary syndrome, granulosa cell tumors and premature ovarian failure.

Key Words: Anti-Mullerian Hormone; biomarker; assisted reproductive techniques

GİRİŞ

Ovaryan rezervi, ovaryan folikül havuzun büyüklüğü ile oositlerin kalitesi oluşturmakla birlikte ilerleyen yaşla rezervdeki azalma kadında üreme fonksiyonunun da azalmasıyla sonuçlanır. Fetal yaşamda primordial germ hücreleri 6. Haftada 10 bin iken 8. haftada 600 bine, 20. haftada ise 6 milyona ulaşır. 24. haftadan sonra hızla azalarak yenidoğanda 1 milyon oosit bulunmaktadır. Pubertede bu sayı logaritmik şekilde 300-400 binlere gerilerken tüm bu yumurtaların sadece %1'i ovulatuvar aşamaya ulaşabilir. Menapozdan önceki yıllarda fertilitte azalmaya başlarken, menstrüel sikluslar düzensizleşir. Overlerdeki mevcut oosit sayısı 100-1000 arasında değişirken bir süre sonra menapoz başlar (1,2).

Batı ülkelerinde ortalama menapoz yaşı 51 iken (3), daha genç yaşta menapoza giren kadınlar olduğu da bilinmektedir (4). Bu nedenle kronolojik yaş biyolojik yaşlanmanın zayıf indikatörü olduğu kadar over rezervini de doğru olarak yansıtmayabilir (3).

Over rezervini değerlendirmede rutin olarak kullanılan folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH) ve progesteron ölçümleri rutin pratikte halen çok fazla kullanılmasına rağmen (5) indirekt belirteçler olup menstrüel siklusun üçüncü günü ölçüm yapılması gerekliliği, laboratuvarlararası farklı ölçüm yöntemlerine bağlı sonuçların karşılaştırılmasındaki problemler ile literatürde kullanılan farklı kestirim değerleri nedeniyle over rezervi tam olarak değerlendirilememektedir (6,7). Ultrason (USG) ile yapılan antral folikül sayısı (AFC) over rezervini en iyi şekilde yansıtmaya rağmen, AFC'nin ölçümü için erken foliküler fazda trans vajinal USG gerekmektedir (8). Bu nedenlerle folliküllerin sayısını direkt olarak yansıtan ve gonadotropinlerden bağımsız, siklus içi ve arası varyasyonu oldukça az olan (9), gerçek rezerv belirteci olarak anti-Mülleriyan Hormon (AMH) son zamanlarda giderek artan oranda çalışılmaktadır.

Over rezervinin tayini 30'lu yaşların sonunda ve 40'lı yaşların başında çocuk isteyen kadınlarda önemlidir. Zahmetli ve pahalı bir infertilite programına girmeden önce kadının yeterli over rezervine sahip olup olmadığını değerlendirilmesi, klinik başarının artırılması açısından önem taşır. Over rezervinin değerlendirilmesi yapılan kadınlar şunlardır (10);

1. 35 yaşın üzerinde olan kadınlar,
2. Ailede erken menapoz hikayesi olanlar,
3. Tek ovaryumu bulunan veya daha önceden ovaryan cerrahi, kemoterapi ve pelvik radyasyon tedavisi almış olan kişiler,
4. Açıklanamayan infertilitesi olanlar,
5. Gonadotropin uyarısına azalmış cevap verenler,
6. Yardımcı üreme teknikleri planlanan hastalar.

AMH: Üretimi, düzeyi ve etkileri

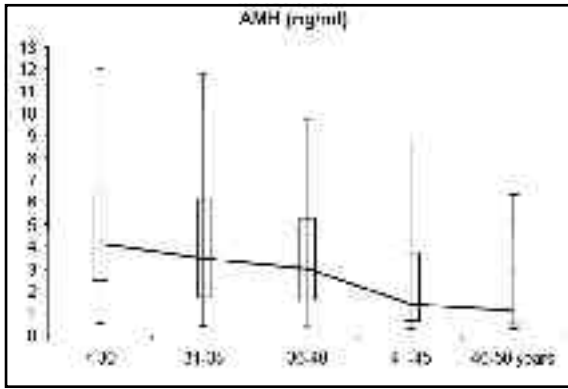
Mülleriyan inhibiting substans (MIS) olarak da bilinen anti Mülleriyan Hormon (AMH), Transforming growth faktör- (TGF-) ailesinin bir üyesi olup 19 numaralı kromozomun kısa kolunda lokalizedir. Molekül ağırlığı 140 kDa olup homodimerik bir glikoproteindir. Disülfid bağları ile bağlı 70 kDa'lık iki monomerdendir oluşmaktadır. Herbir monomer ise "pro" bölge olarak adlandırılan N-terminal bölge ve 'matur' bölge olarak adlandırılan C-terminal bölgeden oluşmaktadır. AMH pro-hormon olarak sentezlenir ve etkilerini biyolojik aktif olan C terminal yıkım ürünü üzerinden gösterir.

Gonad ve Mülleriyan kanallardaki etkilerini tip 1 (AMRI) ve Tip 2 (AMHRII) reseptörleri aracılığı ile gerçekleştirir (11,12).

AMH, erkekte testiste sertoli hücrelerinde, kadınlarda ise overin granuloza hücrelerinde sentezlenir. Erkek fetusun gelişiminde Mülleriyan kanalların gerilemesini ve normal erkek üreme sistemini sağlarken kadında embriyogenez döneminde AMH yokluğu ile Fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst bölümünün gelişimini sağlamaktadır. AMH erkekte

7. haftada salgılanmaya başlarken, kadında hamileliğin 36. haftasında salgılanmaya başlamaktadır (13-15). Doğumdan itibaren kıyaslandığında kadınlarda AMH erkeklere göre oldukça düşük düzeylerdeyken pubertede menstrüel siklusların başlaması ile AMH düzeylerinde artış başlar ve yirmili yaşların ortasında pik yaptıktan sonra yaşam boyu yavaşça azalarak (16) final menstrüel periyottan (FMP) beş yıl öncesinde ise saptanamayacak düzeylere iner (17).

Seifer ve arkadaşları, 17120 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada AMH için en yüksek pik değerini 24 yaş olduğunu belirterek, 26 yaşından sonra beşer yıllık aralıklarla AMH değer-

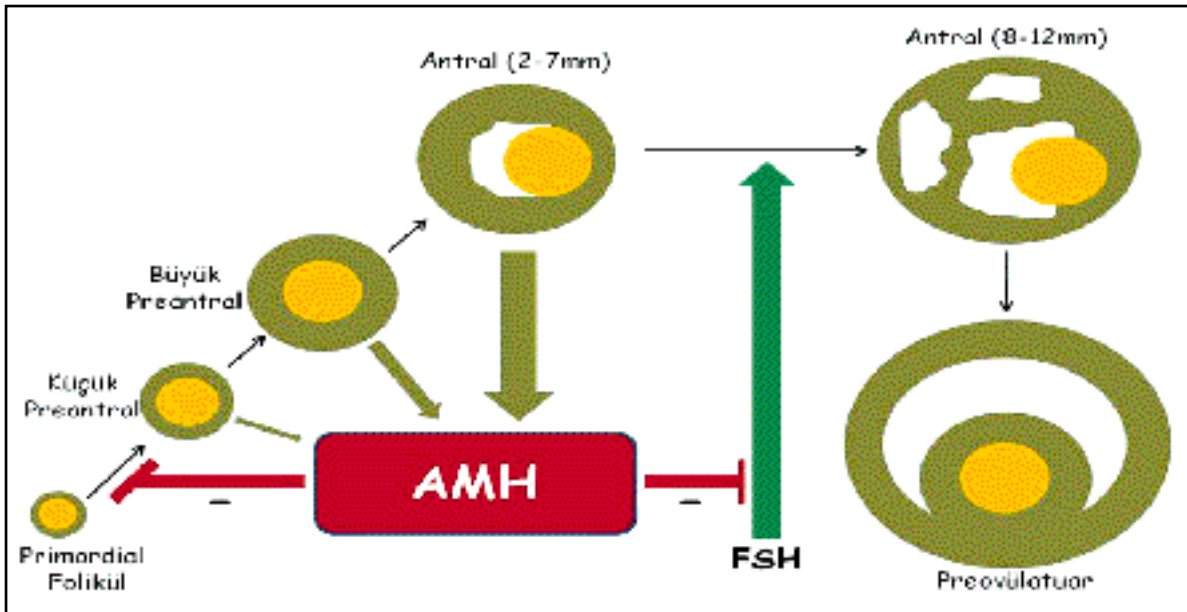


Şekil 1. AMH hormon düzeylerinde üreme çağı boyunca gözlenen düşüş (19).

lerindeki düşmenin ortanca değer kullanıldığında 35 yaşına kadar 0.2 ng/ml/yıl, 35-50 yaş arası 0.1 ng/ml olarak bulmuşlar, ortalama AMH düzeylerindeki azalmayı ise 40 yaşına kadar 0.2 ng/ml/yıl, 40-50 arası ise 0.1 ng/ml/yıl olarak bildirmişlerdir (18).

Overde AMH sentezi primordiyal follikülden primere geçtikten sonra, preantral ve small antral follikülleri saran granülosa hücrelerinde yapılmaktadır. AMH, çapı 6 mm'ye kadar olan primer, preantral ve antral folliküllerden salgılanır. Sentezi follikülün granülosa hücrelerinde yapılır. Follikül büyüdükçe sekresyon azalır. 8 mm'den büyük folliküllerden salgılanması çok azdır. 8-10 mm'den büyük folliküllerden salgılanmaması dominant follikül seleksiyonu için gereklidir (19). Bu nedenle AMH düzeyi hem küçük folliküllerin büyüyen kohortun büyüklüğünü hem de ovaryan rezerv ile primordiyal folliküllerin rezidual sayısını yansıtır. Bir başka deyişle AMH oositin hem kalite hem kantitesini yansıtmaktadır.

AMH'nın en önemli avantajlarından biri de; hormonal kontrasepsiyon, GnRH agonisti kullanımı, menstruasyon ve hamilelik gibi farklı durumlarda ölçümünün stabil olması-



Şekil 2. AMH salgılanması ve etkileri (19).

dır (20). Bu nedenle ölçümü menstruasyonun herhangi bir gününde yapılabilir. Son dönemlerde yapılan farklı çalışmalarda hamileliğin 20. haftasında serumda AMH düzeyinin azaldığını ancak bu durumun anlamlı veya anlamlı değil şeklinde bulunduğu farklı çalışmalardaki birbiriyle çelişen durumların çalışmanın planlanması, seçilen grubun büyüklüğü ve katılımcıların yaşı gibi etkenlerin yanı sıra AMH salınımının endojen gonadotropinlerden bağımsız olması ile açıklanabilmektedir (21,22). Aslında hamilelikte menstrüel siklus hormonal feedback nedeniyle inaktive olduğunda yeni folikül gelişemez bu nedenle hamilelikte azalan AMH'nın üretiminin doğumdan kısa süre artması, hamilelikte saptanan düşmenin anlamlı olmasını açıklayabilir (23).

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) AMH'nın kullanımı

AMH ovaryan cevapta FSH, İnhibin B ve östradiol (E2)'den daha iyi belirteçtir (34). YÜT planlanan kişilere tedaviye verilecek iyi veya kötü cevabı tahmin edebilme ve tedavinin kişiselleştirilmesindeki tanısal değeri yönüyle kullanımı daha çok kabul görmektedir (24).

YÜT kullanımında %5-9 oranında görülen yan etkilerden biri de ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişimidir. Pelin Öcal ve arkadaşlarının YÜT sırasında oluşan OHSS'de AMH düzeyleri 3.3 ng/ml üzerinde olan hastalardaki sensitivitesini %90, spesifitesini %71 olarak bulmuşlardır. Bu değerler %78 sensitivite ve %65 spesifiteye sahip antral folikül sayımı (AFC) ile karşılaştırıldığında yüksek düzeydeki bazal AMH değerlerinin overyal hiperstimülasyon sendromu (OHSS) gelişmesindeki artmış riski gösterdiği anlaşılmaktadır (25).

AMH'nın YÜT'de kullanılabilmesi için güncellenen kestirim değerlerine göre 0.99-1.40 ng/ml kötü cevabı (26), 3.36-3.55 ng/ml düzeyleri ise iyi cevabı göstermektedir (27). Visser ve arkadaşlarının IVF uygulanan poli-

kistik over sendrom (PCOS)'lu hastalarda AMH ölçümü ile hamilelik başarı oranı arasında %75.6 sensitivite, %77.3 spesifitesi ile AMH'nın siklus bağımsız tek ölçümünün ekonomik ve tanısal değerine dikkat çekmişlerdir (28).

Infertilite

Genel infertilite popülasyonunun %10'unda bozulmuş ovaryan rezerv olduğu tahmin edilmektedir. Son dönemlerde yapılan pek çok çalışmada büyüyen folliküllerin sayısını göstermede AMH'nın kullanışlı markır olduğu yönünde çalışmalar kabul görmektedir. Ovaryan havuzun genişlediği polikistik over sendromu gibi ovaryan patofizyolojide AMH düzeylerinin folikül sayısını tahmin etmede siklusun üçüncü günü bakılan inhibin B, FSH ve LH'dan daha güvenilir birbelirteç olduğu bilinmektedir (29).

PCOS ve AMH

PCOS üreme çağındaki kadınların yaklaşık %7'sini etkileyen, anovulatuvar infertilitenin en yaygın nedenidir. 2003 Rotterdam kriterlerine göre, oligo ve/veya anovulasyon, klinik ve/veya biokimyasal hiperandrojenizm ve ultrasonografide polikistik overler ile giden sendromda bu üç kriterden en az ikisinin bulunmasıyla PCOS tanısı konulabilmektedir (30).

PCOS'lu hastalarda AMH düzeyinin 2-3 kat hatta daha fazla (31) yükseldiği bilinmektedir. Bunun nedeni preantral ve küçük antral foliküllerin sayıca çoğalması nedeniyle folikulogenezde meydana gelen aşırı yığılma ve granuloza hücrelerinde sağlıklı kadınlara göre %75'in üzerinde olan aşırı AMH sentezidir (32). AMH gelişmekte olan folliküllerin sayısını yansıttığı için PCOS'da bozulmuş ovaryan follikülleri göstermede belirteç olarak kullanılabilir. Literatürde PCOS'lu hastalarda ortalama serum AMH konsantrasyonu 5.3 ila 8.1 ng/ml arasında olduğu gösterilirken (33) Woo HY ve arkadaşlarının PCOS tanısını koymada ROC eğrisi kullanıldığında %75.9 sensitivite ve %86.8 spesifite ile tanısal kes-

tirim değerini 7.82 ng/ml olarak bildirmişlerdir (34).

Bir grup metabolik bozukluğu birlikte barındıran PCOS, metabolik alevlenmelerle birlikte seyretmektedir. Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında Tip 2 diyabetin bu kadınlarda 10 kat daha fazla arttığı ve gelişen insülin rezistansının azaltılması için metformin tedavisi verilen infertil ve PCOS'lu hastaların, başlangıçta 8.99 ± 0.99 ng/ml olan AMH değerlerinin iki aylık metformin tedavisi sonrasında normal laboratuvar değerleri olan 2.0-6.8 ng/ml'ye inebildiği gösterilmiştir (31). Anovulatuvar sürece katkıda bulunan diğer patolojik durum oksidatif stresin aracılık ettiği ileri glikasyon ürünlerinin (AGE) PCOS'lu hastaların makrofajlarında artmış ekspresyonudur (35).

Yüksek AMH düzeyleri folliküler yıkım ile yakından ilişkilidir. Dominant folikül seçiminde AMH ve FSH arasındaki negatif etkileşim sonucu, AMH aromataz üretimini granuloza hücrelerindeki aktive olmuş FSH ile inhibe etmektedir. PCOS'lu annden doğan kız çocuklarının 4-7 yaşlarında ölçülen AMH değerleri de diğer çocuklara göre anlamlı yüksek çıkmaktadır (36). Son dönemlerde yapılan çalışmada geç üreme çağındaki obez kadınlarda AMH düzeyinin benzer yaş ve normal ağılıktaki kadınlara göre %65 oranında daha az olmasının infertilitede AMH düzeylerinin önemli olduğunu düşündürmektedir (37).

Tümör belirteci olarak AMH

Tüm ovaryan tümörlerin %1-2'si granuloza hücreli tümörlerdir (GCT) (59). İleri yaşlarda granuloza hücrelerinden kaynaklanan tümörlerde AMH %76-93 artış göstermektedir. GCT'li hastalarda AMH değerleri cerrahinin etkinliği ve ameliyat sonrası rekürrens takibinde önem kazanırken onkolojik veya immunsupresan tedavi sonrasında gonadlarda oluşan hasarı tespit etmede de kullanılmaktadır (38).

Primer over yetmezlięi (POI)'nde AMH

40 yaşından önce amenore, düşük östrojen seviyesi, artmış gonadotropin düzeyleri ve infertilite ile karakterize prematur over yetmezliği olarak bilinen bozukluktur. Birçok kanser türünün tedavisinde ortaya çıkan gonadotoksik yan etkiler nedeniyle pek çok kadında POI gelişmektedir. Bu hastaların takibinde AMH ölçümünün yapılması gonadal hasarın gösterilebilmesi için gereklidir (39).

AMH ölçümleri

Literatürde genellikle kütle ünitesi olarak (ng/ml veya µg/L) verilmekteyse de iyi laboratuvar uygulamaları gereği SI ünitesi olarak pmol/L kullanımı önerilmektedir. Dönüşüm faktörü $\text{pmol/L} = 7.14 \times \text{ng/ml}$ formülü ile yapılmaktadır (20).

Serum, plazma veya foliküler (40) sıvı örneklerinden ELISA yöntemi ile çalışma yapılabilmektedir. Numuneler 24 saatten fazla bekleyecekse -8°C 'de bekletilmeli, 30 günden fazla çalışılmayacak örnekler -20°C 'de dondurulmalıdır. Örneklere tekrarlanan dondurma ve çözündürme işlemleri yapılmamalıdır (41). Son yıllarda yeni geliştirilen ticari kit ile diğer çalışmalarda kullanılan kitlerin karşılaştırılması amacıyla yapılan korelasyon çalışmasında

$\text{AMH}(\text{Gen II}) = 1.376 \times \text{AMH}(\text{IOT}) - 0.679 \text{ pmol/L}$
 $\text{AMH}(\text{Gen II}) = 1.330 \times \text{AMH}(\text{DSL}) - 4.174 \text{ pmol/L}$
 $\text{AMH}(\text{IOT}) = 0.973 \times \text{AMH}(\text{DSL}) - 2.963 \text{ pmol/L}$
 formüllerinin kullanımı önerilmektedir (42).

AMH sonuçları over rezervine göre beş ayrı grupta değerlendirilebilir (43).

≤ 0.38 ng/ml çok kötü over rezervi
 $>0.38 - \leq 2.19$ ng/ml düşük over rezervi
 $>2.19 - \leq 4$ ng/ml normal over rezervi
 $>4 - \leq 6.79$ ng/ml artmış over rezervi
 ≥ 6.79 ng/ml Polikistik over Sendromu

Sonuç olarak, AMH üreme sağlığında over patofizyolojisini değerlendirmede yüksek potansiyele sahip bir belirteçtir. Primer ve küçük antral foliküllerden salgılanarak over

rezervini direkt gösterebilmesi, foliküler fazda değişmeyen düzeyleri, tek ölçümün yeterli olması, kötü yanıt ve OHSS öngörüsünde yüksek sensitivitesi ve son olarak PCOS tanı ve sınıflandırılmasında kullanımı bilinen avantajları olup gelecekte yapılacak çalışmalarda üreme sağlığında pek çok bilinmeze ışık tutacak gibi durmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Broekmans FJ, Soules MR and Fauser BC. Ovarian Aging: Mechanisms and Clinical Consequences. *Endocrine Reviews* 2009; 30(5): 465-93.
2. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008; 23(5): 699-708.
3. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ & Fauser BC Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1998; 145 (1-2): 67-73.
4. Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, Taylor A, Braude P, Parsons J, Seed P. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod* 2003; 18(3): 527-33.
5. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril* 2009; 91: 2616-9.
6. Kahapola Arachchige KM, Wardrop R, Lim EM, Stuckey B, Hadlow N. Waiting for an elevated FSH-too late a marker of reduced ovarian reserve? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52(5): 460-4.
7. Sun W, Stegmann BJ, Henne M, Catherino WH, Segars JH. A new approach to ovarian reserve testing. *Fertil Steril* 2008; 90(6): 2196-202.
8. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999; 72: 845-51.
9. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW, Eijkemans MJ, Fauser BC, Broekmans FJ. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* 2010; 25: 221-7.
10. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012; 98(2): 302-7.
11. Wilson C, Di Clemente N, Ehrenfels C, Pepinsky R, Josso N, Vigier B, Cate R. Müllerian inhibiting substance requires its N-terminal domain for maintenance of biological-activity, a novel finding within the transforming growth-factor-beta superfamily. *Molecular Endocrinology* 1993; 7: 247-57.
12. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian Hormone (AMH) in Female Reproduction: Is Measurement of Circulating AMH a Useful Tool? *Clin Endocrinol* 2006; 64(6): 603-10.
13. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and whom is it indicated? *Maturitas* 2012; 71(1): 28-33.
14. Josso N, Lamarre I, Picard JY, Berta P, Davies N, Morichon N, Peschanski M, Jeny R. Anti-müllerian hormone in early human development. *Early Hum Dev* 1993; 33(2): 91-9.
15. Rajpert E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, et al. Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3836-44.
16. Anderson RA. What does anti-Müllerian hormone tell you about ovarian function? *Clin Endocrinol* 2012; 77(5): 652-5.
17. Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnel D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr. Anti-müllerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9): 3478-83.
18. Seifer DB, Baker VL and Leader B. Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* 2010; 10: 1-3.
19. La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online* 2010; 21(4): 463-9.
20. Ledger WL. Clinical Utility of Measurement of Anti Müllerian Hormone in Reproductive Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(12): 5144-54.
21. Zec I, Tislaric-Medenjak D, Bukovec-Meglja Z, Harni V, Kusic Z. Serum levels of antimüllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Acta Clin Croat* 2010; 49(4): 405-9.
22. La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V, Volpe A. Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod* 2005; 20: 1569-72.
23. Li HW, Hui PW, Tang, MH, Lau ET, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Maternal serum anti-Müllerian hormone level is not superior to chronological age in predicting Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 2010; 30: 320-4.

24. Grynnerup AG, Lindhard A. The role of anti-Müllerian hormone in female fertility and infertility-an overview. *Obstet Gynecol Scand* 2012; 91(11): 1252-60.
25. Ocal P, Sahmay S, Çetin M, Irez T, Guralp O, Çepni İ. Serum anti-Müllerian hormone and antral follicle count as predictive markers of OHSS in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28(12): 1197-203.
26. Fréour T, Mirallié S, Bach-Ngohou K, Denis M, Barrière P, Masson D. Measurement of serum anti-Müllerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA: comparison and relevance in assisted reproduction technology (ART). *Clin Chim Acta* 2007; 375(1-2): 162-4.
27. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, et al. Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008; 23(1): 160-7.
28. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006; 131(1): 1-9.
29. Fanchin R, Schhonaer LM, Righini C, Guibourdanche 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. *Hum Reprod* 2003; 18(2): 323-7.
30. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
31. Neagu M, Cristescu C. Anti-Müllerian hormone-a prognostic marker for metformin therapy efficiency in the treatment of women with infertility and polycystic ovary syndrome. *J Med Life* 2012; 15; 5(4): 462-4.
32. Pellat L, Hanna L, Brinmat M, Galea R, Brain H, Whitehead S. Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(1): 240-5.
33. La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. Müllerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril* 2004; 82(4): 970-972.
34. Woo HY, Kim KH, Rhee EJ, Park H, Lee MK. Differences of the association of anti-Müllerian hormone with clinical or biochemical characteristics between women with and without polycystic ovary syndrome. *Endocr J* 2012; 59(9): 781-90.
35. Karkanaki A, Vosnakis C, Panidis D. The clinical significance of anti-Müllerian hormone evaluation in gynecological endocrinology. *Hormones* 2011; 10(2): 95-103.
36. Sir Petermann T, Conder T, Mliqueo M, Echiburua B, Hirschfeld C, Cristoto N. Increased anti-Müllerian hormone serum concentrations in prepubertal daughters of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 3105-9.
37. Freeman E, Gracia C, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF. Association of anti-Müllerian hormone levels with obesity in late reproductive age women. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 101-6.
38. La Marca A, Volpe A. Anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* 2007; 13(3): 265-73.
39. Isser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 10; 8(6): 331-41.
40. Kaya C, Pabuccu R, Satiroğlu H. Serum antimüllerian hormone concentrations on day 3 of the invitro fertilization stimulation cycle are predictive of the fertilization, implantation and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010; 94(6): 2202-07.
41. Al-Qahtani A, Muttukrishna S, Appasamy M, Johns J, Cranfield M, Visser JA, Themmen AP, Groome NP. Development of a sensitive enzyme immunoassay for anti-Müllerian hormone and the evaluation of potential clinical applications in males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63(3): 267-73.
42. Li HW, Ng EH, Wong BP, Anderson RA, Ho PC, Yeung WS. Correlation between three assay systems for anti-Müllerian hormone (AMH) determination. *J Assist Reprod Genet* 2012; 29(12): 1443-6.
43. Tsepididis S, Devreker F, Demeestere I, Flahaut A, Gervy Ch, Englert Y. Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normoovulatory women. *Hum Reprod* 2007; 22(7): 1837-40.

Yazışma adresi:

Dr. Meltem Demir
 Medicalpark Hastanesi
 Fener mah. Tekelioğlu cad. No:7 (C blok 2. Kat laboratuvar), Lara/Antalya
 Tel : 0 242 314 34 40
 Faks : 0 242 314 30 84
 E-posta: meldemir1@yahoo.com