



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΜΣ: ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ**

–

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

*(MSc in: BIOLOGY OF REPRODUCTION – BIOMARKERS IN
OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY –
PERINATAL MEDICINE)*

**‘ «Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΕΠΙΠΕΔΩΝ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ
ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΗΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ
ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»**

ΧΑΤΖΗΑΓΑΠΙΟΥ ΣΤΥΛΙΑΝΗ

ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2024

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ημερομηνία έγκρισης θέματος εργασίας και ορισμού Τριμελούς Επιτροπής: 31/05/2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μεσσήνη Χριστίνα (επιβλέπουσα), Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Δαπόντε Αλέξανδρος (σύμβουλος), Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Ανυφαντής Γεώργιος-Σπυρίδων (μέλος), Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η ακόλουθη διπλωματική εργασία αποτελεί την επίσημη περάτωση των σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα « ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ-ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ-ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Κατά τη διάρκεια της φοίτησής μου, καθοριστικό ρόλο διαδραμάτισε η οικογένειά μου, τόσο με την ψυχολογική υποστήριξη και ενθάρρυνση που μου προσέφεραν, όσο και με την οικονομική βοήθεια που μου παρείχαν για να είναι εφικτή η πραγματοποίηση των σπουδών αυτών. Ως εκ τούτου, θα ήθελα με τη εργασία αυτή να τους εκφράσω την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου και τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες.

Ακολούθως, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή και Διευθυντή του Μεταπτυχιακού αυτού προγράμματος, ο οποίος ενέκρινε την παρακολούθηση και συμμετοχή μου στις σπουδές αυτές.

Τέλος, θα ήταν σοβαρή παράλειψη εκ μέρους μου εάν δεν απέδιδα εγκάρδιες ευχαριστίες στην επιβλέπουσά μου, Επίκουρη Καθηγήτρια, κα. Μεσσήνη Χριστίνα, η οποία με ενέπνευσε και με καθοδήγησε για την εκπόνηση της εργασίας αυτής όσο και τους υπόλοιπους Καθηγητές του Μεταπτυχιακού Προγράμματος, οι οποίοι μας μεταλαμπάδευσαν τις γνώσεις και τις εμπειρίες τους κατά το χρονικό αυτό διάστημα.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με την πάροδο των χρόνων, η αντιμυλλέριος ορμόνη (ΑΜΗ) καθιερώθηκε ως ένας ουσιώδης ποσοτικός δείκτης των ωοθηκικών εφεδρειών. Ως επακόλουθο αυτού χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται έως σήμερα ως προγνωστικός δείκτης της ποσοτικής ωοθηκικής απόκρισης στην κλινική πράξη. Πολυάριθμες μελέτες ανέδειξαν τη θετική συσχέτιση των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό με τον αριθμό των ωαρίων που λαμβάνονται μετά τη φαρμακευτική διέγερση που υφίστανται οι ωοθήκες και ιδιαίτερος την ουσιώδη σύνδεση των τιμών της ορμόνης αυτής με την πτωχή ωοθηκική ανταπόκριση. Διενεργήθηκαν πολλαπλές έρευνες με θέμα τη συζήτηση επιπέδων ΑΜΗ και επίτευξης κύησης μετά από προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, των οποίων όμως τα αποτελέσματα ήτανε αντικρουόμενα. Αρκετοί ερευνητές αποτέλεσαν θερμοί υποστηρικτές της θεωρίας πως η αντιμυλλέριος ορμόνη αποτελεί ένα καλό προγνωστικό δείκτη των ποσοστών επιτυχημένων εκβάσεων των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ενώ άλλοι διαπίστωσαν ότι η ορμόνη αυτή δεν παρουσιάζει ιδιαίτερος σημαντική προγνωστική ικανότητα. Ως εκ τούτου, έως σήμερα, εξακολουθεί να υφίσταται σαν ερώτημα εάν η ΑΜΗ αποτελεί ένα βιοδείκτη ικανό να προβλέψει την επίτευξη κύησης μέσω της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Λέξεις-κλειδιά: αντιμυλλέριος ορμόνη, ωοθηκικές εφεδρείες, ωοθηκική απόκριση, Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

SUMMARY

Over the years, anti-mullerian hormone (AMH) has become an essential quantitative indicator of ovarian reserve and a prognostic biomarker for ovarian stimulation during in Assisted Reproductive Technology. In particular, serum anti-mullerian hormone levels are correlated with the development of follicles, demonstrating that low expression of such hormone results in fewer eggs produced and lower ovarian reserve. A number of studies have been conducted to assess the relationship between AMH levels and pregnancy achievement following assisted reproductive technology. However, the results remain controversial. A group of researchers suggests that anti-mullerian hormone is a reliable marker of success rates of assisted reproductive technology, while others argue that this hormone does not necessarily have a significantly prognostic ability. Therefore, further research is needed to determine whether the AMH expression levels can serve as a potential biomarker for pregnancy achievement through assisted reproduction.

Keywords: anti-mullerian hormone, ovarian reserve, ovarian stimulation, Assisted Reproductive Technology, development of follicles

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
SUMMARY.....	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	8
ΚΕΦ.1: ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
1.1 ΕΜΜΗΝΟΡΡΥΣΙΑΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ.....	11
1.2 ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ.....	13
1.3 ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	14
ΚΕΦ. 2: ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΣ ΟΡΜΟΝΗ.....	17
2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΜΗ.....	17
2.2 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΑΜΗ ΣΤΗΝ ΩΟΘΗΚΗ.....	20
2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΗ ΣΤΟΝ ΟΡΟ.....	22
2.4 ΜΕΘΟΔΟΙ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ ΑΜΗ.....	29
ΚΕΦ. 3: ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΩΟΘΗΚ. ΕΦΕΔΡΕΙΩΝ.....	34
3.1 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	35
3.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ.....	40
3.3 ΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ.....	43
ΚΕΦ. 4: Η ΑΜΗ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΑΝΑΠΑ- ΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ.....	46

ΚΕΦ. 5: ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΑΜΗ ΣΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΥΠΟΒΟΗ- ΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ.....	49
5.1 ΑΜΗ ΚΑΙ ΩΘΗΚΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ.....	49
5.2 ΑΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙΤΕΥΞΗ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥ- ΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ.....	52
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	58
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	59

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών παρατηρείται μία αξιοσημείωτη αύξηση του πλήθους των ζευγαριών που καταφεύγουν σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η παρατηρούμενη υπογονιμότητα αποτελεί επακόλουθο μίας πλειάδας παραμέτρων. Σύμφωνα με μελέτες που διενεργήθηκαν, για το φαινόμενο αυτό ενοχοποιούνται, σε μεγάλο ποσοστό, οι ευρέως γνωστές βλαπτικές επιδράσεις του μη ορθού τρόπου διατροφής και του καπνίσματος στην ποιότητα των γαμετών (Hernaez et al.2022)⁽¹⁾, οι αρνητικές συνέπειες των σεξουαλικώς μεταδιδόμενων νοσημάτων και της ακόλουθης πυελικής φλεγμονής στο αναπαραγωγικό σύστημα (Anyalechi et al. 2019)⁽²⁾ καθώς επίσης και οι επιπτώσεις της ενδομητρίωσης στη γονιμοποίηση των γαμετών και τελικά στην εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο (Filip et al. 2020)⁽³⁾.

Οι συνεχώς εξελισσόμενες τεχνικές όπως και η ολοένα και αυξανόμενη επιστημονική πρόοδος που σημειώνεται στις τεχνικές της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής προσέφεραν λύση στο μεγαλύτερο μέρος των προβλημάτων αυτών και συνέβαλαν με καθοριστικό τρόπο στην επίτευξη κύησης, κάνοντας πραγματικότητα το όνειρο χιλιάδων υπογόνιμων ζευγαριών.

Στον αντίποδα αυτού, η συνεχώς αυξανόμενη ηλικία της γυναίκας κατά την έναρξη προσπάθειών τεκνοποίησης θεωρείται ο κυρίαρχος υπεύθυνος παράγοντας για τα πλέον δυσεπίλυτα προβλήματα υπογονιμότητας.

Οι σοβαρές και ραγδαίες αλλαγές σε όλους σχεδόν τους τομείς της ζωής που σημειώθηκαν τα τελευταία χρόνια διαδραμάτισαν καθοριστικό ρόλο στη σύγχρονη κοινωνία, συμβάλλοντας στην κοινωνική και επαγγελματική εξίσωση της γυναίκας με τον άνδρα. Η εκπαίδευση και η επαγγελματική σταδιοδρομία αποτελούν πλέον απαραίτητες προϋποθέσεις για τη σύγχρονη γυναίκα, μεταθέτοντας παράλληλα και την ηλικία τεκνοποίησης.

Είναι, όμως, ευρέως αποδεκτό ότι η αναπαραγωγική ικανότητα μίας γυναίκας ακολουθεί αντιστρόφως ανάλογη πορεία με την πρόοδο της

ηλικίας. Αυτό αποδίδεται στην ποσοτική και ποιοτική φθίνουσα πορεία που ακολουθούν τα ωάρια. Ειδικότερα, η ικανότητα τεκνοποίησης μίας γυναίκας μειώνεται μετά την ηλικία των 30 ετών, ενώ τα ποσοστά επιτυχούς κύησης μετά τα τεσσαρακοστά έτη είναι σημαντικά ελαττωμένα ακόμη και με τις τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Liang et al. 2021)⁽⁴⁾.

Τα τελευταία χρόνια πραγματοποιήθηκαν πολλές μελέτες με απώτερο σκοπό την έγκαιρη ανίχνευση των ωοθηκικών εφεδρειών και του τρόπου με τον οποίο αυτές δύνανται να επηρεάσουν τη γυναικεία αναπαραγωγική ικανότητα. Ως ωοθηκικό απόθεμα περιγράφεται το προκύπτον αποτέλεσμα από τον αρχικό αριθμό αρχέγονων ωοθυλακίων που φέρει κατά τη γέννησή της μία γυναίκα, την απώλεια ωοθυλακίων που οφείλεται στη φυσιολογική επερχόμενη ατρησία κατά την πάροδο του χρόνου και την δράση οποιουδήποτε παράγοντα στην ωοθήκη που τελικά επιταχύνει την ωοθυλακική απώλεια. Όπως γίνεται αντιληπτό, ακόμη και μεταξύ γυναικών του ίδιου ηλικιακού φάσματος είναι πιθανή η παρουσία αξιοσημείωτης διακύμανσης του ωοθηκικού αποθέματος με παρεπόμενο ανάλογη διακύμανση στην ύπαρξη υπογονιμότητας και εμμηνόπαυσης ανάμεσα στις γυναίκες.

Τόσο η μη επιτυχής προσπάθεια ενημέρωσης και καθοδήγησης ζευγαριών από τους ειδικούς επαγγελματίες υγείας, όπως Μαιευτήρες-Γυναικολόγους, γιατί αρκετές γυναίκες και άνδρες λαθεμένα αισθάνονται ότι η υπογονιμότητα δεν τους αφορά όσο και ο «σιωπηλός» χαρακτήρας της «νόσου» των ελαττωμένων ωοθηκικών εφεδρειών που οδηγεί σε εσφαλμένη εντύπωση αναπαραγωγικής ασφάλειας σε γυναίκες κατά τα άλλα υγιείς, κατατάσσουν ως αναγκαίο τον προσυμπτωματικό έλεγχο, «screening», του ωοθηκικού αποθέματος μίας γυναίκας, το οποίο θα αντιπροσωπεύει και την πιθανότητα επίτευξης κύησης.

Μεταξύ πολλών βιοδεικτών, ένας από τους πλέον υποσχόμενους βιοδείκτες, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αξιόπιστη συσχέτιση με την αναπαραγωγική ικανότητα μίας γυναίκας θεωρείται η αντιμυλλέριος ορμόνη. Έτσι, έχει καθιερωθεί, σε πολλά κέντρα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, η μέτρηση της ορμόνης αυτής στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία αποτελεί μία προσπάθεια βιβλιογραφικής ανασκόπησης με στόχο την ανάδειξη και την κατανόηση της σχέσης μεταξύ επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης και έκβασης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ακολουθεί συνοπτική αναφορά της φυσιολογίας του εμμηνορρυσιακού κύκλου, καθώς επίσης και επεξήγηση των εννοιών της υπογονιμότητας και της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, έτσι ώστε να γίνει κατανοητός ο μηχανισμός σύμφωνα με τον οποίο τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης πιθανόν να σχετίζονται με την επιτυχή έκβαση της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

1.1 Εμμηνορρυσιακός κύκλος

Βασική λειτουργική μονάδα της ωοθήκης αποτελεί το ωοθυλάκιο. Ήδη από την 6^η έως και 8^η εμβρυική εβδομάδα, στα πρόδρομα γεννητικά κύτταρα λαμβάνουν χώρα πολλαπλές μιτωτικές πράξεις καθώς και διαδικασίες διαφοροποίησης. Επακόλουθο αυτού, την 16^η έως 20^η εβδομάδα κύησης παρατηρούνται περίπου από 6 έως 7 εκατομμύρια ωοκύτταρα. Έκτοτε αρχίζουν αποπτωτικές διαδικασίες και τελικά με την έναρξη της εφηβικής περιόδου η γυναίκα διαθέτει 300000-400000 ωοθυλάκια, τα οποία είναι ικανά για ωοθυλακιορρηξία. Από το πλήθος αυτό θα επιλεγούν μονάχα 400-500 προς ωοθυλακιορρηξία και τα πρωτογενή ωοθυλάκια θα μειωθούν προοδευτικά, έως ότου εξαντληθούν πλήρως κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο.

Παρόλο που η απώλεια των ωοκυττάρων, κατά το δεύτερο ήμισυ της κύησης πραγματοποιείται με πολλαπλούς μηχανισμούς, η περαιτέρω απώλεια των εναπομεινάντων ωοκυττάρων που έχουν εισέλθει εντός των ωοθυλακίων (μετά τη γέννηση) συντελείται μόνο μέσω του φαινομένου της ωοθυλακικής ανάπτυξης και ατρησίας.

Καθόλη τη διάρκεια της ενδομήτριας ζωής λαμβάνει χώρα ο κύκλος σχηματισμού, ωρίμανσης και ατρησίας των ωοθυλακίων. Αρχικά, τα πρόδρομα γεννητικά κύτταρα ενός θήλεος εμβρύου εξελίσσονται, με μιτωτικές διεργασίες, σε ωογόνια, τα οποία ακολουθώντας, κατά την 8^η -13^η εβδομάδα εμβρυικής ανάπτυξης εντάσσονται στο στάδιο της πρόφασης της πρώτης μειωτικής διαίρεσης. Στη φάση αυτή παραμένουν κυρίως υπό την επίδραση παραγόντων που εκκρίνουν τα κοκκώδη κύτ-

ταρα. Οι παράγοντες αυτοί εμποδίζουν την ολοκλήρωση της μειωτικής διαίρεσης προστατεύοντάς τα έτσι από την ατρησία. Τα κύτταρα αυτά ονομάζονται αρχέγονα ωοκύτταρα, εδράζονται εντός των αρχέγονων ωοθυλακίων και περιβάλλονται από ένα στρώμα προκοκκωδών κυττάρων και από μία βασική μεμβράνη.

Ακολούθως, ένα αρχέγονο ωοθυλάκιο τροποποιείται σε πρωτογενές ωοθυλάκιο. Το τελευταίο έχει μεγαλύτερο μέγεθος, φέρει ένα στρώμα κοκκωδών κυττάρων κυβοειδούς σχήματος, το οποίο έχει αντικαταστήσει την προϋπάρχουσα στοιβάδα προκοκκωδών κυττάρων και περιλαμβάνει το πρωτογενές ωοκύτταρο και τη διάφανη ζώνη, η οποία διακρίνει το ωοκύτταρο από τα κοκκώδη κύτταρα.

Μετέπειτα, ακολουθεί πολλαπλασιασμός των κυττάρων της κοκκώδους στοιβάδας, καθώς επίσης και διαφοροποίηση του ωοθυλακίου σε προ του άντρου ωοθυλάκιο (περί τον 6^ο μήνα κνήσεως). Κατά τη διάρκεια του τελικού διαστήματος της κύησης, διαπιστώνεται η ύπαρξη ενός μικρού πλήθους γρααφιανών ωοθυλακίων, τα οποία φέρουν ένα χώρο γεμάτο υγρό και ανευρίσκονται κύτταρα θήκης, τα οποία περιβάλλουν τα ωοθυλάκια.

Τα ωοκύτταρα, κατά τη γέννηση, βρίσκονται εντός των πρωτογενών ωοθυλακίων, ενώ δεν παρατηρείται οποιαδήποτε άλλη εξελικτική διεργασία στο μεσοδιάστημα έως την εμμηναρχή. Περίπου δύο μήνες πριν από κάθε ωοθυλακιορρηκτικό κύκλο, επιλέγεται ένα πλήθος πρωτογενών ωοθυλακίων με απώτερο στόχο της επιστράτευσής τους τη συνέχιση της διαφοροποίησής τους. Ακόμη, το πρωτογενές ωοθυλάκιο, με το πέρας ενός χρονικού διαστήματος, ολοκληρώνει επιτυχώς το στάδιο της μετάφασης της πρώτης μειωτικής διαίρεσης και έτσι διαφοροποιείται σε δευτερογενές, του οποίου το περιεχόμενο είναι όλο το κυτταρόπλασμα και το μισό γενετικό υλικό του πρωτογενούς. Το δευτερογενές αυτό ωοθυλάκιο, προ ωοθυλακιορρηξίας, υφίσταται ορισμένες μεταβολές και τελικά μετατρέπεται σε ένα ώριμο, γρααφιανό ωοθυλάκιο (αύξηση μεγέθους καθώς και αύξηση του όγκου του υγρού στο άντρο). Το ωάριο με την περιβάλλουσα στοιβάδα κοκκωδών κυττάρων καταλαμβάνει έκκεντρη θέση εντός του ωοθυλακίου, από το οποίο τελικά απελευθερώνεται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακιορρηξίας. Η δεύτερη μειωτική διαίρεσή του ολοκληρώνεται μετά τη γονιμοποίησή του εντός της ενδομήτριας κοιλότητας.⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Η προαναφερθείσα ορθή λειτουργία του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος αποτελεί συνάρτηση της εύρυθμης λειτουργίας και αλληλεπίδρασης των δομών που απαρτίζουν τον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκες.

Στους υποθαλαμικούς πυρήνες λαμβάνει χώρα η παραγωγή και η κατά ώσεις έκκριση της εκλυτικής ορμόνης των γοναδοτροπινών (GnRH), της οποίας ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 2 έως 4 λεπτά. Στη συνέχεια, μεταφέρεται στην πρόσθια υπόφυση και προκαλεί την έκκριση της ωοθυλακιοτρόπου (FSH) και ωχρινοτρόπου (LH) ορμόνης. Η FSH θεωρείται ο βασικός ρυθμιστής ωρίμανσης και διαφοροποίησης του ωοθυλακίου. Είναι υπεύθυνη για την έναρξη της στεροειδογένεσης στα κοκκώδη κύτταρα και για να διεγείρει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Οι υποδοχείς της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης ανευρίσκονται μονάχα στα κοκκώδη κύτταρα του ωοθυλακίου. Η LH είναι υπεύθυνη για την ωοθυλακιωρηξία, ασκεί υποστηρικτικό ρόλο στην τελική ωρίμανση και λειτουργικότητα του επικρατούντος ωοθυλακίου και συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργίας του ωχρού σωματίου. Οι υποδοχείς της εντοπίζονται στα κοκκώδη κύτταρα, καθώς επίσης και στα κύτταρα θήκης.⁽⁷⁾

Τέλος, τόσο η σύνθεση όσο και η έκκριση των γοναδοτροπινών δύναται να επηρεαστούν από ποικίλο αριθμό πεπτιδίων, τα οποία αποτελούν μέλη της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα TGF-β. Μεταξύ αυτών διακρίνονται η ινχιμπίνη (αναστολέας έκκρισης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης), η ακτιβίνη (προωθεί την απελευθέρωση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και ασκεί ενισχυτικό ρόλο στη δράση της τελευταίας στην ωοθήκη) και η φολλιστατίνη (καταστολέας της δράσης της FSH δεσμεύοντας την ακτιβίνη). Σημείο παραγωγής των πεπτιδίων αυτών είναι τα κοκκώδη κύτταρα.⁽⁸⁾

1.2 Υπογονιμότητα

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) το 2009 όρισε ως υπογονιμότητα την αδυναμία ενός ζευγαριού να επιτύχει κύηση, μετά το πέρας τουλάχιστον ενός έτους τακτικών, χωρίς αντισυλληπτική προστασία, σεξουαλικών επαφών.

Στατιστικά στοιχεία διαφόρων ερευνών ανέδειξαν ότι η ποσοστιαία πιθανότητα επίτευξης κύησης, υπό την προϋπόθεση ελεύθερων σεξουαλικών επαφών, ανά μήνα είναι 25%, μετά από πάροδο 6 μηνών ανέρχεται στο 65-75%, ενώ στους 12 μήνες τακτικών προσπαθειών φθάνει έως και 85%.

Όμως, με την πάροδο των χρόνων, δυστυχώς η υπογονιμότητα αποκτά «διαστάσεις μάστιγας» με συχνότητα ραγδαία αυξανόμενη σε έδαφος επίδρασης του σύγχρονου τρόπου ζωής (μοντέλο διατροφικών συνθηκών, κάπνισμα), των ποικίλων περιβαλλοντικών παραγόντων και της αναβλητικότητας που παρατηρείται για τεκνοποίηση. Συνεπώς, παρατηρείται αύξηση του πλήθους ζευγαριών που τελικά καταφεύγουν σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η υπογονιμότητα μπορεί να διακριθεί σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Πρωτοπαθής υπογονιμότητα παρατηρείται όταν το μαιευτικό ιστορικό της γυναίκας είναι ελεύθερο κύησης, ενώ δευτεροπαθής όταν προϋπήρξε κύηση στο παρελθόν, ανεξαρτήτως της έκβασης αυτής. Ο μεγαλύτερος αριθμός ζευγαριών (περίπου 71%) παρουσιάζει πρωτοπαθή υπογονιμότητα.

Τέλος, η υπογονιμότητα μπορεί να είναι γυναικείας ή ανδρικής αιτιολογίας. Συνηθέστερα αίτια γυναικείας υπογονιμότητας θεωρούνται οι διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας (15-30%), οι διαταραχές οι σχετιζόμενες με τη λειτουργία των σαλπίγγων (20-25%), η ενδομητρίωση και ο τραχηλικός παράγοντας (5-10%). Αντιθέτως, μερικά από τα αίτια ανδρικής υπογονιμότητας αποτελούν η κισσοκήλη, οι συγγενείς/χρωμοσωμικές ανωμαλίες, η έκθεση σε τοξικές ουσίες, οι φλεγμονές γεννητικών οργάνων καθώς και οι νευρολογικές-ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές.⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

1.3 Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή

Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή αποτελεί ορολογία η οποία δηλώνει το πλήθος των Ιατρικών Μεθόδων, που στόχο έχουν την επιτυχή πραγματοποίηση κύησης.

Το μακρινό 1978 αποτέλεσε ορόσημο έτος στην επιστήμη της Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, μιας και είχε επιτευχθεί η πρώτη γέννηση (Luise Brown) ως αποτέλεσμα εξωσωματικής γονιμοποίησης (in vitro fertilization-IVF). Η επιτυχής αυτή έκβαση της IVF αποτέλεσε καίριο σημείο προσέλευσης της προσοχής όλης της επιστημονικής κοινότητας και αποτέλεσε εναρκτήριο έναυσμα για την αλματώδη ανάπτυξη των τεχνικών Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.⁽¹¹⁾

Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αποτελεί μία ευρέως γνωστή μέθοδο, η οποία περιλαμβάνει μία ακολουθία πράξεων. Ειδικότερα, η διαδικασία αυτή επιτελείται με τη λήψη ωαρίων από τις ωοθήκες σε φυσικό κύκλο ή μετά από ελεγχόμενη διέγερση των ωοθηκών, τη γονιμοποίησή τους και τελικά τη μεταφορά του σχηματισθέντος αναπτυσσόμενου εμβρύου στην ενδομήτρια κοιλότητα. Μία άλλη εξίσου χρησιμοποιούμενη τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής θεωρείται η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (Intracytoplasmic sperm injection-ICSI), ενώ μέθοδοι όπως η ενδοσαλπιγγική μεταφορά γαμετών (Gamete Intra-Fallopian Transfer-GIFT) ή ζυγωτών (Zygote Intra-Fallopian Transfer-ZIFT) τείνουν πλέον να εγκαταλειφθούν.

Στόχος της ωοθηκικής διέγερσης αποτελεί η πολλαπλή ανάπτυξη των ωοθυλακίων, μιας και η πιθανότητα επιτυχούς αποτελέσματος της εξωσωματικής γονιμοποίησης ακολουθεί ευθέως ανάλογη πορεία με τον αριθμό παραγόμενων ωαρίων. Επιπλέον, η περίσσεια εμβρύων δύναται να καταψυχθεί, ώστε να είναι εφικτή η επαναχρησιμοποίηση τους σε περίπτωση αποτυχίας της τρέχουσας προσπάθειας. Η ωοθηκική διέγερση επιτυγχάνεται με τη δράση των χορηγούμενων γοναδοτροπινών, με στόχο την πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας, και των GnRH αναλόγων που απευαισθητοποιούν την υπόφυση. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα πρωτόκολλα που ακολουθούνται για την επιτυχή διέγερση των ωοθηκών είναι δύο, ένα εκ των οποίων περιλαμβάνει GnRH ανταγωνιστές, ενώ το άλλο GnRH αγωνιστές. Συγκεκριμένα, οι GnRH ανταγωνιστές, αφού προσδεθούν στους GnRH υποδοχείς που εντοπίζονται στην υπόφυση, ανταγωνίζονται τη δράση της GnRH με παρεπόμενο την πτώση των επιπέδων των ενδογενών γοναδοτροφινών. Οι ανταγωνιστές αυτοί χορηγούνται από την 5^η ή 6^η ημέρα του εμμηνορροσιακού κύκλου έως την ημέρα χορήγησης της hCG (Human Chorionic

Gonadotropin) με στόχο την τελική ωοθυλακική ωρίμανση. Στον αντίποδα αυτού, οι GnRH αγωνιστές προσδένονται στους υποδοχείς της GnRH στην υπόφυση και προκαλούν την παραγωγή γοναδοτροφινών. Ακολούθως, λόγω του παρατεταμένου χρονικού διαστήματος δράσης τους, εισέρχονται στο εσωτερικό των κυττάρων της υπόφυσης οδηγώντας σε απευαισθητοποίησή της και τελικά σε σημαντική ελάττωση των επιπέδων των ενδογενών γοναδοτροφινών.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

2. ANTIMYLLERIOS OPMONH (ANTI-MULLERIAN HORMONE)

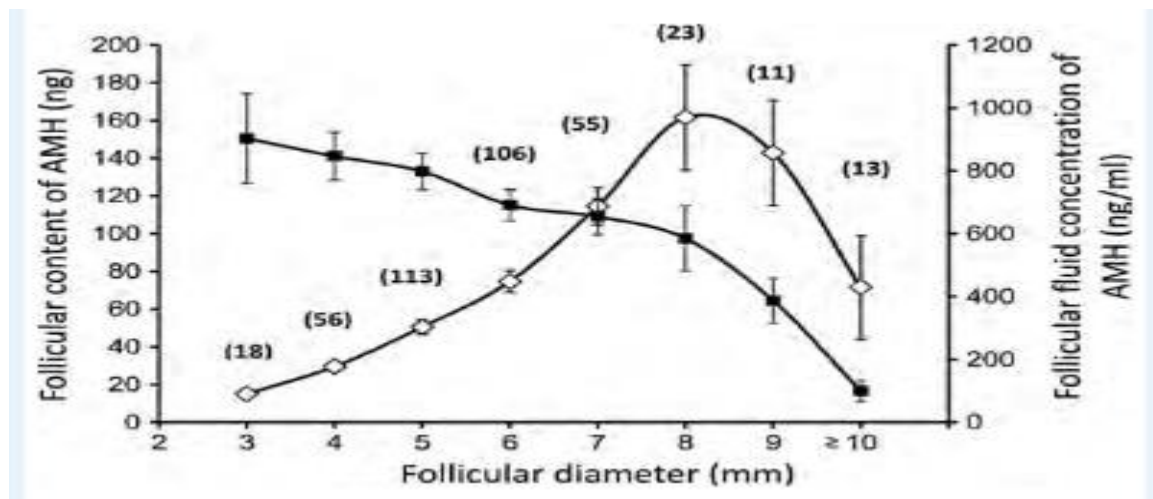
2.1 Φυσιολογία της Αντιμυλλέριου Ορμόνης (AMH)

Η αντιμυλλέριος ορμόνη είναι μια ορμόνη ομοδιμερούς γλυκοπρωτεϊνικής δομής, η οποία ανήκει στην ευρύτερη οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β). Το υπεύθυνο για αυτήν γονίδιο εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19, στη θέση p13.3.

Ο μετασχηματικός αυξητικός παράγοντας β (TGF-β) αποτελείται περίπου από 35 πεπτίδια, με παρόμοια δομή, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η ινχιμπίνη και η ακτιβίνη, οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών (BMPs), καθώς επίσης και οι αναπτυξιακοί παράγοντες διαφοροποίησης (GDF). Αρκετοί από τους προαναφερθέντες παράγοντες εμπλέκονται στη λειτουργία του αναπαραγωγικού συστήματος και των δύο φύλων. Ακόμη, μέλη της οικογένειας αυτής διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στις τρεις βασικές διεργασίες ανάπτυξης και επιστράτευσης της δεξαμενής ωοθυλακίων (δηλ. εγκατάσταση των ωοκυττάρων κατά την εμβρυογένεση, συσσωμάτωση της δεξαμενής των ωοθυλακίων και ενεργοποίηση του αρχέγονου ωοθυλακίου)⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

Η απαρχή της αναγνώρισης της ύπαρξης της AMH πραγματοποιήθηκε περί το 1981, όταν οι Hutson et al έκαναν γνωστή την παραγωγή αντιμυλλέριου ορμόνης από τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων σε κοτόπουλα.⁽¹⁷⁾ Ακολούθως ανευρέθηκε και επιβεβαιώθηκε πως και στον άνθρωπο παράγεται η ορμόνη αυτή από τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθυλακίων. Τα επίπεδα παραγωγής της εξαρτώνται από το αναπτυξιακό στάδιο του ωοθυλακίου. Συγκεκριμένα, αρχικά ανιχνεύεται στα αρχέγονα ωοθυλάκια, αλλά η παραγωγή της είναι σημαντικότερη στα πρωτογενή ωοθυλάκια και ακολούθως ακόμη μεγαλύτερη στο στάδιο του δευτερογενούς ωοθυλακίου. Όσο το ωοθυλάκιο αυξάνεται σε μέγεθος παρατηρείται βαθμιαία ελάττωση της παραγωγής της έως ότου τελικά διακοπεί, όταν το μέγεθος του ωοθυλακίου ανέλθει περίπου στα 8 χιλιοστά. Μερικά χρόνια αργότερα, το 2013, οι Jeppessen et al κατέδειξαν ότι η ορμόνη αυτή παράγεται κυρίως από τα αναπτυσσόμενα μι-

κρά ωοθυλάκια προ- άντρου και με άντρο, με διάμετρο περίπου 2-8χιλ, ενώ μετά το στάδιο αυτό παρατηρείται μια αιφνίδια μείωση. Σύμφωνα με τους Jeppessen *et al.*, την υψηλότερη συνδρομή στην κυκλοφορούμενη αντιμυλλέριο ορμόνη παρουσιάζουν τα ωοθυλάκια διαστάσεων 5-8χιλ παράγοντας το 60% της συγκέντρωσης της AMH ορού. Η έκφρασή της τερματίζεται, όταν τα ωοθυλάκια εισέρχονται στο εξαρτώμενο από την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη αναπτυξιακό στάδιο (δηλ. μέγεθος 8-10χιλ.) ⁽¹⁸⁾



Το 60% της συγκέντρωσης της αντιμυλλέριου ορμόνης παράγεται από ωοθυλάκια 5-8χιλ., ενώ το 15% από ωοθυλάκια 8-10χιλ και το 25% παράγεται από ωοθυλάκια μεγέθους μικρότερου των 5χιλ

(Jeppessen *et al*)

Σύμφωνα με τα υφιστάμενα βιβλιογραφικά δεδομένα που έχουν συλλεχθεί, γίνεται αντιληπτό πως οι δύο γοναδοτροπίνες (ωοθυλακιοτρόπος και ωχρινοτρόπος) συμβάλλουν στη διαμόρφωση της στάθμης της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό. Ειδικότερα, οι Panidis *et al*, το 2011, υποστήριζαν ότι τα επίπεδα της ορμόνης στον ορό επηρεάζονται τόσο από τη FSH όσο και από την LH, αλλά μέσω διαφορετικού μηχανισμού. Συνεπώς, σε αυξημένα επίπεδα LH με φυσιολογικά ή χαμηλά επίπεδα FSH, όπως παρατηρείται σε νεαρές γυναίκες με Σύνδρομο Πολυκυστικών Ωοθηκών (PCOS) και υπερανδρογοναιμία, τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό είναι ιδιαίτερος αυξημένα και τείνουν

να σχετίζονται με τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου ορμόνης. Αντιθέτως, σε καταστάσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, όπως παρατηρείται στην πρώιμη ωοθηκική ανεπάρκεια, η AMH ανευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα στον ορό, και ως εκ τούτου συσχετίζεται αντιστρόφως με τα επίπεδα της FSH. ⁽¹⁹⁾

Για να επιτευχθεί η βιολογική δράση της αντιμυλλέριου ορμόνης, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η σύνδεσή της με τον υποδοχέα της, ο οποίος αποτελεί μια ενιαία διαμεμβρανική πρωτεΐνη με δραστηριότητα κινάσης σερίνης/θρεονίνης. Ο AMH Receptor (AMHR) απαρτίζεται από τον τύπο I και II, οι οποίοι εκφράζονται σε διαφορετικό βαθμό σε όργανα-στόχους. Όργανα-στόχους αποτελούν οι πόροι του Muller, τα κύτταρα Sertoli και Leydig των όρχεων και τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών. ⁽²⁰⁾⁽²¹⁾

Κύρια χαρακτηριστικά της ορμόνης αποτελούν η συμβολή της στη φυλετική διαφοροποίηση του εμβρύου, η οποία χρονολογικά τοποθετείται περί την 8^η έως 10^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής, καθώς και η παραγωγή της από τους εμβρυικούς όρχεις υπό την επίδραση του TDF (Testis-Determining Factor). Ο παράγοντας αυτός κωδικοποιείται από το Y χρωμόσωμα και είναι υπεύθυνος για την υποστροφή των πόρων του Muller από όπου φυσιολογικά προέρχονται η μήτρα, οι σάλπιγγες, όπως επίσης και το άνω τριτημόριο του κόλπου. Η παραπάνω διαδικασία απόπτωσης είναι προοδευτική και έχει ως επακόλουθο τον σχηματισμό ενός άρρενος εμβρύου. Επιπλέον, η αποπτωτική διεργασία των επιθηλιακών κυττάρων των παραμεσονεφρικών πόρων του Muller πραγματοποιείται με κεφαλουραία κατεύθυνση, με το κεφαλικό τμήμα να είναι περισσότερο ευαίσθητο στη δράση της αντιμυλλέριου ορμόνης. Στους πόρους αυτούς εντοπίζονται και οι δύο τύποι υποδοχέων της AMH και για την υποστροφή των οποίων είναι αναγκαία η έκφραση και των δύο τύπων. Ο υποδοχέας της αντιμυλλέριου ορμόνης τύπου II (AMHR II) εκφράζεται ειδικότερα στις γονάδες και στα μεσεγγυματικά κύτταρα, τα οποία γειτνιάζουν με τους πόρους του Muller. ⁽²²⁾

2.2 Λειτουργική δράση της AMH στην ωοθήκη

Αναντίρρητα, η διαδικασία της ωοθυλακιογένεσης ξεκινά όταν μερικά ωοθυλάκια, τα οποία βρίσκονται σε αδρανή κατάσταση, εγκαταλείπουν την ωοθηκική δεξαμενή και εισέρχονται σε αναπτυξιακό στάδιο. Παρόλο που ο μηχανισμός μέσω του οποίου επιτυγχάνεται η ενεργοποίηση των αδρανών αυτών ωοθυλακίων δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί, πρόσφατα βιβλιογραφικά στοιχεία υπογραμμίζουν την ύπαρξη μιας ισορροπίας ανάμεσα σε διεγερτικούς και κατασταλτικούς παράγοντες. Ορισμένοι διεγερτικοί παράγοντες ανήκουν στην ευρύτερη οικογένεια του TGF- β (όπως ακτιβίνη, BMPs), ενώ αντιστοίχως μεταξύ των υπεύθυνων για την αναστολή της ενεργοποίησης μορίων (π.χ οιστραδιόλη, προγεστερόνη, σωματοστατίνη) περιλαμβάνεται και η αντιμυλλέριος ορμόνη, η οποία ανήκει και αυτή στην οικογένεια του TGF- β . Είναι ουσιώδους σημασίας η κατανόηση των μοριακών μηχανισμών, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τον έλεγχο της ενεργοποίησης των αδρανών ωοθυλακίων, γιατί διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην προσπάθεια κινητοποίησής τους σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπογονιμότητα εξαιτίας δυσλειτουργίας των ωοθηκών, πρωτοπαθούς ή λόγω θεραπευτικής αντιμετώπισης κακοηθειών.⁽²³⁾

Κατά την εμβρυική ζωή, βασική λειτουργία της αντιμυλλέριου ορμόνης είναι η υποστροφή των πόρων του Muller με στόχο τη διαφοροποίηση του άρρενος εμβρύου. Αντιθέτως, στα θήλεα έμβρυα διαπιστώθηκε σύνθεσή της από την 36η εβδομάδα ενδομήτριας ζωής έως και την εμμηνοπαυσιακή περίοδο. Εντοπίζεται στα κοκκώδη κύτταρα των πρώιμων αρχέγονων ωοθυλακίων, ενώ φθάνει στα υψηλότερα επίπεδά της στα μικρά ωοθυλάκια του άνδρου. Συμπερασματικά, η παραγωγή της μειώνεται με την αύξηση του μεγέθους του ωοθυλακίου, ενώ σχεδόν εξαλείφεται, όταν το ωοθυλάκιο φθάσει στο μέγεθος στο οποίο είναι επικρατές. Η εκμηδένιση της παραγωγής της είναι καθοριστικής σημασίας τόσο για την επιστράτευση του επικρατούντος ωοθυλακίου όσο και για την εξέλιξη προς την ωοθυλακιορρηξία, καθώς η ορμόνη αυτή αποτελεί αναστολέα της αρωματάσης.

Κατά την ωοθυλακιογένεση, η αντιμυλλέριος ορμόνη, στη φάση της επιστράτευσης, εμποδίζει τα αρχέγονα ωοθυλάκια να εισέλθουν στη δεξαμενή των υπό ανάπτυξη ωοθυλακίων. Ακολούθως, μειώνει την ευαισθησία των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων προς την ωοθυλακιοτρόπο

ορμόνη . Η διακοπή της επιστράτευσης των ωοθυλακίων επιτυγχάνεται με την αποτροπή παραγόντων που διεγείρουν την αύξηση (όπως ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών). Ακόμη, καθώς μειώνει την ευαισθησία στην ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, ελαττώνει το ενδεχόμενο κυκλικής επιστράτευσης των ωοθυλακίων. Συνεπώς, η δράση της αντιμυλλέριου ορμόνης καθορίζεται από τη φάση του κύκλου.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Επιπλέον των προαναφερθέντων δράσεων, η αντιμυλλέριος ορμόνη ασκεί άμεση ανασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των κοκκωδών και ωχρινικών κυττάρων, καθώς επίσης και έμμεση, αναστέλλοντας τον επαγόμενο από τον επιδερμидικό αυξητικό παράγοντα πολλαπλασιασμό. Ακόμη, αποτελεί αναστολέα της μειωτικής διαίρεσης του ωοκυττάρου, επιδρώντας με τον τρόπο αυτό στην ωρίμανσή του. Η μειωτική διαίρεση συνεχίζεται όταν η προωορρηκτική αιχμή της ωχρινοτρόπου ορμόνης τελικά υπερκεράσει αυτήν την αναστολή. Από την εφηβική περίοδο, η AMH καθώς παράγεται από μικρού μεγέθους αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, δρα ως ένας παρακρινής παράγοντας, ο οποίος αναστέλλει την υπέρμετρη στρατολόγηση των υπόλοιπων αρχέγονων ωοθυλακίων, διασφαλίζοντας, με τον τρόπο αυτό, την ωρίμανση ενός μονάχα επικρατούντος ωοθυλακίου.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Η έρευνα των Dewailly et al., που έλαβε χώρα το 2016, κατέληξε σε ενδιαφέροντα συμπεράσματα σχετικά με τη συζήτηση μεταξύ ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, αντιμυλλέριου ορμόνης και ανδρογόνων. Σύμφωνα με αυτά, στο στάδιο προ του άντρου, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη και τα ανδρογόνα, τα οποία παράγονται από τα κύτταρα της θήκης, προάγουν την ωοθυλακική ωρίμανση, ενώ η αντιμυλλέριος ορμόνη, μέσω της αλληλεπίδρασής της με την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, δρα ανασταλτικά. Στον αντίποδα αυτού, στο στάδιο του άντρου η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αποτελεί ενεργοποιητή της αρωματάσης και διεγείρει την αύξηση της παραγωγής οιστραδιόλης. Η AMH ασκεί ανασταλτική δράση, ωστόσο η μειωμένη έκφρασή της, που ενισχύεται από την οιστραδιόλη, επιτρέπει τελικά την πλήρη έκφραση της αρωματάσης, κάτι το οποίο χαρακτηρίζει τα μεγάλα ωοθυλάκια. Στο Σύνδρομο Πολύκυστικών Ωοθηκών, το ενδογενές πλεόνασμα των ανδρογόνων υπερευαισθητοποιεί τα κοκκώδη κύτταρα στη δράση της FSH με επακόλουθο σημαντική ανάπτυξη των μικρών ωοθυλακίων (προ του άντρου) και τελικά αυξημένη παραγωγή αντιμυλλέριου ορμόνης. Ακολούθως, η τε-

λευταία αναστέλλει την αρωματάση και ασκεί έντονη ανασταλτική δράση στην FSH με αποτέλεσμα να διαταράσσονται τόσο η ανάπτυξη όσο και η διαφοροποίηση των ωοθυλακίων.⁽²⁹⁾

Τέλος, οι Pellatt et al. το 2007, δημοσίευσαν μία μελέτη, η οποία υπολόγιζε τη συγκέντρωση της αντιμυλλέριου ορμόνης τόσο στα κοκκιώδη κύτταρα όσο και στο ωοθυλακικό υγρό. Με την έρευνα αυτή επιβεβαιώθηκε ότι τα υψηλότερα επίπεδα της AMH ανευρίσκονται στα μικρά ωοθυλάκια του άντρου, ενώ η AMH μειώνεται, έως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, σε ωοθυλάκια διαμέτρου μεγαλύτερης των 10mm. Συμπερασματικά, η μελέτη αυτή επιτρέπει την υποστήριξη του ισχυρισμού ότι η διακοπή παραγωγής της αντιμυλλέριου ορμόνης από τα ωοθυλάκια μεγάλου μεγέθους την καθιστά απαραίτητο παράγοντα για την επιλογή του επικρατούντος ωοθυλακίου.⁽³⁰⁾

2.3 Παράγοντες που επηρεάζουν τα επίπεδα AMH στον ορό

Ηλικία:

Πολυάριθμες μελέτες ανέδειξαν ότι τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας της γυναίκας, ακολουθώντας την υφιστάμενη μείωση όλων των δεικτών της ωοθηκικής εφεδρείας. Το ποσοστό ελάττωσης εξατομικεύεται και παρουσιάζει ευρεία διακύμανση ανάμεσα στο γυναικείο πληθυσμό.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στη Δανία το 2010 (Haegen et al), μετρήθηκαν τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης σε δείγμα το οποίο είχε ληφθεί από ομφάλιο λώρο 71 νεογνών. Σε ποσοστό έως 54% των συνολικών περιπτώσεων η AMH ήταν σε μη ανιχνεύσιμα επίπεδα, ενώ σημειώθηκε αύξηση των επιπέδων αυτών από τη γέννηση έως τους πρώτους 3 μήνες ζωής.⁽³¹⁾ Στο ίδιο χρονολογικό έτος, παρόμοια μελέτη που διεξήχθη στη Χιλή, μεταξύ 84 νεογνών (Petermann et al), διαπίστωσε ότι νεογνά χαμηλού και υψηλού βάρους γέννησης έφεραν υψηλότερη συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό κατά τους 3 πρώτους μήνες ζωής σε αντίθεση με τα φυσιολογικού βάρους γέννησης νεογνά.⁽³²⁾

Λίγα χρόνια μετέπειτα, σε έρευνα, η οποία έλαβε χώρα στη Δανία, παρακολούθηθηκαν επί 3 συνεχόμενα έτη τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης σε υγιή κορίτσια και έφηβες (με μεσοδιάστημα 6 μηνών). Παρατηρήθηκε ότι οι τιμές AMH διατηρούνταν σταθερές στην παιδική, καθώς επίσης και στην εφηβική ηλικία, συμπεραίνοντας έτσι πως μια τυχαία μέτρηση της αντιμυλλέριου ορμόνης ορού θεωρείται αντιπροσωπευτική για το συγκεκριμένο κορίτσι. Παράλληλα, η αρνητική συσχέτιση που χαρακτηρίζει τη σχέση μεταξύ AMH και FSH στην προεφηβική ηλικία υπογραμμίζει τον ισχυρισμό ότι η AMH αποτελεί ποσοτικό βιοδείκτη των ωοθυλακίων ακόμη και σε γυναίκες νεαρής ηλικίας.⁽³³⁾

Τόσο οι μεταβολές που είναι πιθανό να σημειωθούν στον άξονα Υποθάλαμος-Υπόφυση-Γονάδες όσο και η διαφορετική δυναμική της πρώιμης επιστράτευσης και ωρίμανσης των ωοθυλακίων μπορούν να δικαιολογήσουν τις παροδικές αυξήσεις της αντιμυλλέριου ορμόνης στην παιδική και εφηβική ηλικία.

Ακολούθως, το 2013, οι Bentzen et al διεξήγαγαν μία προοπτική μελέτη που περιελάμβανε υγιείς γυναίκες ηλικιακού φάσματος 21-41 ετών σε Πανεπιστημιακή Κλινική στη Δανία. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής, διαπιστώθηκε ελάττωση, έως και 5,6% ετησίως, των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό, μείωση των επιπέδων του AFC κατά 4,4% ετησίως, καθώς και του ωοθηκικού όγκου κατά 1,1 % ετησίως.⁽³⁴⁾

Παρόμοια αποτελέσματα απέφερε και η μελέτη που είχε διεξαχθεί το 2016 από τους Kat et al . Συγκεκριμένα, εξετάσθηκε η πορεία των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης σε πλήθος 3.326 γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας, με επαναλαμβανόμενες καταγραφές κατά τη διάρκεια μιας εικοσαετούς παρακολούθησης με την αξιοποίηση κυρίως της αυτοματοποιημένης δοκιμασίας picoAMH. Ομοίως με τις προηγούμενες έρευνες, η συγκέντρωση AMH στον ορό μειωνόταν με την πάροδο της ηλικίας, με εξατομικευμένο, όμως, ρυθμό ελάττωσης, χωρίς να ακολουθεί ένα ομοιόμορφο πρότυπο.⁽³⁵⁾

Παρόλα αυτά, η συγκλίνουσα πορεία που ακολουθούσε η συγκέντρωση της αντιμυλλέριου ορμόνης με την πάροδο της ηλικίας (κυρίως άνω των 40 ετών), καθώς και η ευρεία διακύμανση των επιπέδων αυτών σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές πριν την εμμηνόπαυση δεν επέτρεψαν

να θεωρηθεί η ορμόνη αυτή αντιπροσωπευτικός βιοδείκτης της αναπαραγωγικής ηλικίας.

Ιδιαίτερως σημαντική ήταν και η μελέτη των Tremellen *et al*, το 2015. Με την αξιοποίηση της αυτοματοποιημένης δοκιμασίας ElecsysAMH, επιβεβαιώθηκε ότι η AMH ανέρχεται στα μέγιστα επίπεδά της λίγο πριν την ηλικία των 25 ετών και ακολούθως η μέση της τιμή μειώνεται πλησιάζοντας στο μισό στα 36 έτη και στο 1/4 στα 40 έτη. Ακόμη, συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης υψηλότερη από 36pmol/l συνηγορούσε υπέρ Συνδρόμου Πολυκυστικών Ωοθηκών με ευαισθησία 83,7% και ειδικότητα 82,3%, ενώ επίπεδα μικρότερα της 10ης εκατοστιαίας θέσης υποδείκνυαν ταχεία απώλεια του αποθέματος των ωοθηκών.⁽³⁶⁾

Πρόσφατα, το 2020, εκπονήθηκε από τους Palomaki *et al*. μία προοπτική μελέτη μεταξύ 326 γυναικών, ηλικίας 18 έως 40 ετών. Το πλήθος αυτό αποτελούσαν 111 γυναίκες με ελεύθερο γυναικολογικό ιστορικό και 215 γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (PCOS). Η ερευνητική αυτή μελέτη επιβεβαίωσε τη μείωση της συγκέντρωσης αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό με την εξέλιξη της ηλικίας σε γυναίκες χωρίς PCOS, ενώ η αντιμυλλέριος ορμόνη σε PCOS γυναίκες παρέμενε αρκετά υψηλή.⁽³⁷⁾

Age (yr) ^a	BMI (kg/m ²)	Expected AMH (ng/mL) ^a	
		Age alone ^b	Age and BMI ^c
20.5	20	4.14	4.92 (4.2, 5.6)
20.5	30	4.14	3.67 (2.9, 4.4)
20.5	40	4.14	2.73 (2.0, 3.5)
30.5	20	2.24	3.00 (2.3, 3.7)
30.5	30	2.24	2.24 (1.5, 3.0)
30.5	40	2.24	1.67 (0.9, 2.4)
40.5	20	1.21	1.83 (1.1, 2.6)
40.5	30	1.21	1.36 (0.6, 2.1)
40.5	40	1.21	1.02 (0.3, 1.7)

Πίνακας 1: Εξέλιξη επιπέδων AMH με την αύξηση της ηλικίας (χωρίς PCOS γυναίκες, PCOS γυναίκες)

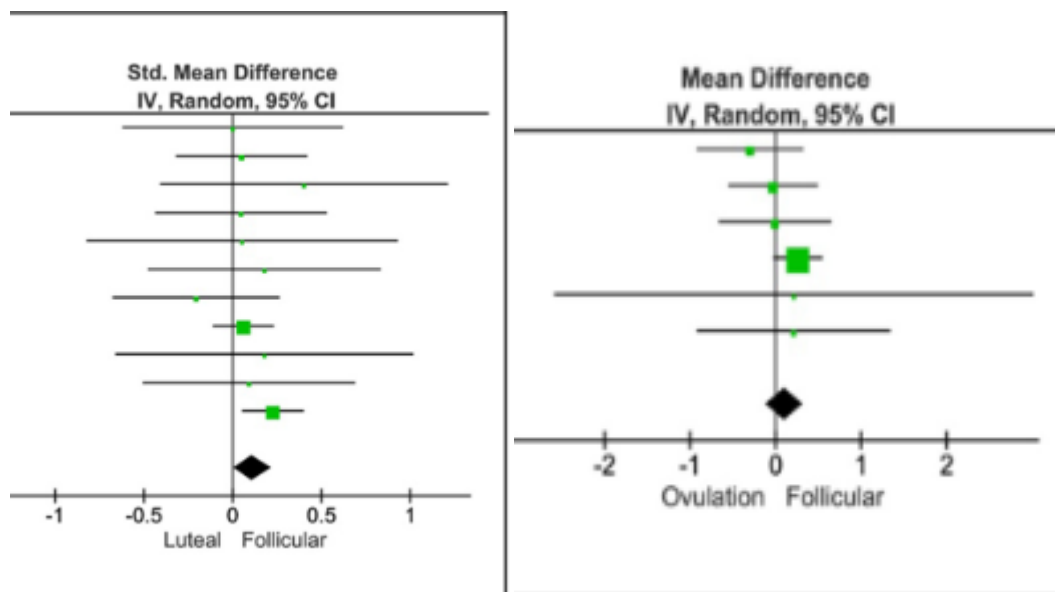
AMH	PCOS		Likelihood ratio ^a	Patient-specific PCOS risk ^a	
	DR (%)	FPR (%)		@ 1:9 ^b	@ 1:1 ^b
1.0	99%	50%	0.055	1%	6%
1.5	96%	26%	0.24	3%	19%
2.0	91%	14%	0.70	7%	41%
2.5	84%	7.5%	1.63	15%	62%
3.0	77%	4.2%	3.26	27%	76%
3.5	69%	2.5%	5.9	40%	85%
4.0	62%	1.5%	9.8	52%	91%

Εμμηνορρυσιακός κύκλος:

Η πιθανότητα ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων της αντιμυλλέριου ορμόνης και της ημέρας του κύκλου στην οποία λαμβάνει χώρα η αιμοληψία αποτέλεσε αντικείμενο που απασχόλησε πολλούς μελετητές ανά διαστήματα. Ορισμένες μελέτες (όπως η Overbeek et al, 2012) υποστήριξαν την εμφάνιση διακυμάνσεων της AMH κατά τη διάρκεια του κύκλου, ειδικότερα σε γυναίκες νεότερης ηλικίας.⁽³⁸⁾ Υπέρμαχοι της θεωρίας αυτής αποτέλεσαν, το 2013, τόσο οι Wunder et al, οι οποίοι ανέδειξαν στατιστικώς σημαντική διακύμανση της αντιμυλλέριου ορμόνης ανάλογη με την ημέρα του καταμήνιου κύκλου⁽³⁹⁾, όσο και οι Hadlow et al, οι οποίοι παρατήρησαν μείωση των επιπέδων της ορμόνης κατά τη διάρκεια του κύκλου, με μέση διαφορά μεταξύ μέγιστης συγκέντρωσης στην ωοθυλακική φάση και ελάχιστης στην ωχρινική φάση περίπου 6,7 pmol/l⁽⁴⁰⁾. Ομοίως, οι Schiffner et al, το 2017, επεσήμαναν την παρουσία διακύμανσης στα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου, ανεξάρτητα από τη δοκιμασία μέτρησης που είχε επιλεγεί.⁽⁴¹⁾

Παρόλα αυτά, υπήρξαν και ένθερμοι υποστηρικτές της αντίθετης θεωρίας. Ειδικότερα, οι Hehenkamp et al υπογράμμισαν ότι οι τιμές αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό δεν εμφάνισαν ιδιαίτερες σημαντικές διακυμάνσεις κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο και οι τυχαίες διακυμάνσεις που πιθανόν υπήρξαν ήταν αμελητέες. Ως επακόλουθο, η AMH θεωρήθηκε δείκτης ανεξάρτητος της ημέρας του κύκλου κατά την οποία μετράται.⁽⁴²⁾ Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και η έρευνα των La Marca et al, η οποία παρατήρησε την ύπαρξη σταθερών επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης μεταξύ 2ης και 6ης ημέρας του εμμηνορρυσιακού κύκλου.⁽⁴³⁾

Εν κατακλείδι, το 2022, δημοσιεύθηκε, στο Journal of Ovarian Research, μία ποσοτική συστηματική ανασκόπηση από τους Khodavirdilou et al. Πρόκειται για μία στατιστική ανάλυση δεδομένων 11 ερευνών με συνολική συμμετοχή 733 γυναικών. Η μετα-αναλυτική αυτή μελέτη υποστήριξε ότι η υπολογιζόμενη συγκέντρωση AMH κατά την ωοθυλακική φάση ήταν σημαντικά υψηλότερη συγκριτικά με την ωχρινική φάση. Ανέφερε ακόμη ότι τα επίπεδα της ορμόνης κατά την ωοθυλακιορρηκτική φάση δεν εμφάνιζαν επουσιώδη διακύμανση με τα αντίστοιχα επίπεδα της ωοθυλακικής φάσης.⁽⁴⁴⁾



Πίνακας 2: Συγκέντρωση AMH μεταξύ ωοθυλακικής-ωχρινικής φάσης και ωοθυλακικής-ωοθυλακιωρρηκτικής φάσης

Κάπνισμα:

Παρά την αποδεδειγμένη και ευρέως γνωστή βλαπτική επίδραση του καπνίσματος στην αναπαραγωγική ικανότητα, ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας είναι καπνίστριες. Ο καπνός περιλαμβάνει ποικίλες τοξικές ουσίες που ενδέχεται να αποτελούν, μεταξύ άλλων, αίτιο ελάττωσης του ωοθηκικού αποθέματος και τελικά να επιφέρουν πτωχή πρόγνωση στην Ιατρικώς Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή. Σύμφωνα με τη δημοσίευση των Waylen et al, που πραγματοποιήθηκε το 2010, ανευρέθηκαν μειωμένα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό γυναικών οι οποίες ήταν καπνίστριες, χωρίς όμως η διαφορά να είναι στατιστικώς σημαντική.⁽⁴⁵⁾

Μία πιο εκτενής μελέτη πραγματοποιήθηκε το ίδιο έτος από τους Plante et al. Σύμφωνα με αυτήν, τα επίπεδα AMH στον ορό καπνιστριών ήταν αρκετά μειωμένα, αλλά δεν επηρεάζονταν από το παθητικό κάπνισμα καθώς, επίσης δεν σχετίζονταν με τον αριθμό τσιγάρων ή τα έτη καπνίσματος.⁽⁴⁶⁾

Το 2012, οι Freour et al εξέτασαν ένα πλήθος 277 γυναικών, οι οποίες θα υποβάλλονταν σε κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Η πειραματική αυτή μελέτη ανέδειξε ότι οι γυναίκες καπνίστριες παρου-

σίαζαν μειωμένα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό καθώς επίσης και χαμηλότερα ποσοστά επιτυχούς προσπάθειας κύησης. Η ίδια ομάδα μελετητών, σε παλαιότερη μελέτη (2008), απέδειξε ότι στις καπνίστριες η αντιμυλλέριος ορμόνη είχε απολέσει την προγνωστική της ικανότητα για την ωοθηκική απόκριση.⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾

Τέλος, σύμφωνα με μία άλλη έρευνα των Kline et al, που έλαβε χώρα το 2016, σημειώθηκε η μη παρουσία ιδιαίτερης συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και AMH, αλλά η συσχέτιση του καπνίσματος με αύξηση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, έως και κατά 15%, πιθανόν γιατί το κάπνισμα αποτελεί εκλυτικό αίτιο διαταραχής της ωοθυλακικής ανάπτυξης και απορρύθμισης του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκες, χωρίς όμως να επιταχύνει την ωοθυλακική ατρησία.⁽⁴⁹⁾

Ορμονική αντισύλληψη:

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων προκαλεί καταστολή του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση καθώς επίσης επηρεάζει τόσο τους υπερηχογραφικούς όσο και τους βιοχημικούς δείκτες ωοθηκικών εφεδρειών. Μελέτες που διενεργήθηκαν κατέδειξαν ότι η συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης δεν μεταβάλλεται με τη χρήση αντισυλληπτικών δισκίων. Συγκεκριμένα, η έρευνα που διεξήγαγαν οι Streuli et al, το 2008, σε Πανεπιστημιακή Ελβετική Κλινική, κατέδειξε ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων δεν μετέβαλλε τις τιμές αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό νεαρών γυναικών.⁽⁵⁰⁾ Μερικά χρόνια αργότερα, οι Li et al, το 2011, απέδειξαν ότι η συγκέντρωση AMH στον ορό δεν παρουσίασε ιδιαίτερες μεταβολές μετά τη χορήγηση ορμονικής αντισύλληψης για χρονικό διάστημα τουλάχιστον τεσσάρων μηνών (ιδίως από του στόματος συνδυασμένα αντισυλληπτικά δισκία, μόνο προγεσταγόνο, ενδομήτριο σπείραμα λεβονογεστρέλης)⁽⁵¹⁾. Ακολουθώντας, η προοπτική μελέτη των Deb et al, που πραγματοποιήθηκε το 2012, υποστήριξε ότι μετά από χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων, τόσο οι τιμές ωοθυλακιοτρόπου και ωχρινοτρόπου ορμόνης και οιστραδιόλης, όσο και το πλήθος των ωοθυλακίων με άντρο ($\geq 6\text{mm}$) ήταν αρκετά ελαττωμένα, ωστόσο ο αριθμός των μικρών ωοθυλακίων (2-6mm) και τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό παρέμειναν ανεπηρέαστα.⁽⁵²⁾

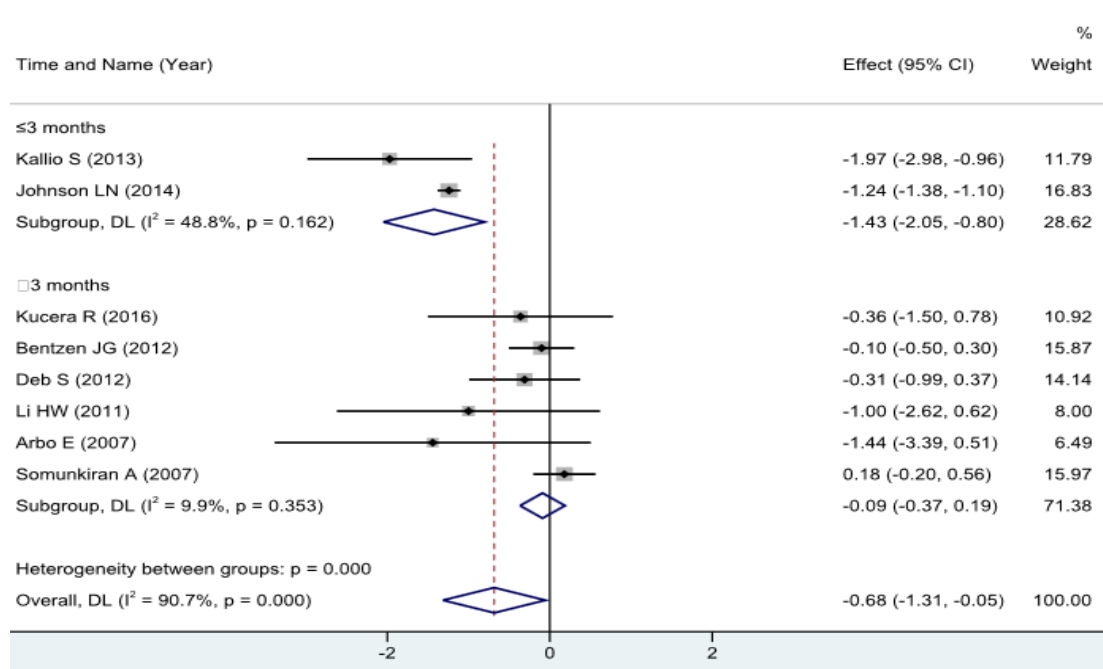
Παρόλα αυτά, αρκετές ήταν οι δημοσιεύσεις, οι οποίες παρουσίαζαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, οι Bentzen et al, το 2012, διαπίστωσαν ότι η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την ελάττωση των βιοχημικών και υπερηχογραφικών παραμέτρων ωοθηκικής εφεδρείας, με ελάττωση των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης έως και 29,8%.⁽⁵³⁾ Λίγο αργότερα, ο Petersen το 2016 υποστήριξε ότι γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν αντισυλληπτικά δισκία εμφανίζουν 19% χαμηλότερες τιμές αντιμυλλέριου ορμόνης συγκριτικά με γυναίκες οι οποίες δεν ακολουθούν οποιαδήποτε μέθοδο ορμονικής αντισύλληψης.⁽⁵⁴⁾

Οι Somunkiran et al., μέσω του ερευνητικού τους έργου, απέδειξαν ότι η χορήγηση αντισυλληπτικών δισκίων σε γυναίκες με Σύνδρομο Πολύκυστικών Ωοθηκών (PCOS), για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ελάττωσε σημαντικά τον ωοθηκικό όγκο, καθώς επίσης το πλήθος των ωοθυλακίων, ωστόσο δεν μετέβαλε τις τιμές της AMH.⁽⁵⁵⁾ Αντιθέτως, οι Dursun et al, το 2016, υποστήριξαν ότι η θεραπευτική αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία σε γυναίκες με PCOS, μετά από 6 μήνες, είναι ικανή να προκαλέσει μείωση των επιπέδων της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό.⁽⁵⁶⁾

Το 2016 πραγματοποιήθηκε μία βιβλιογραφική ανασκόπηση από τους D'arpe et al. Αντικείμενό της αποτέλεσε η μελέτη της χορήγησης οποιουδήποτε είδους αντισύλληψης (από του στόματος, κολπικός δακτύλιος, εμφύτευμα, διαδερμικό αυτοκόλλητο) σχετικά με τις παραμέτρους λειτουργίας των ωοθηκών. Παρατήρησαν μείωση των επιπέδων της ωοθυλακιοτρόπου και ωχρινοτρόπου ορμόνης, καθώς και της οιστραδιόλης, ελάττωση του πάχους του ενδομητρίου, του ωοθηκικού όγκου και του αριθμού και μεγέθους των ωοθυλακίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αλλά δεν κατέληξαν σε σαφές συμπέρασμα για την επίδραση της ορμονικής αντισύλληψης στις τιμές της αντιμυλλέριου ορμόνης.⁽⁵⁷⁾

Τέλος, μία πρόσφατη μετα-αναλυτική μελέτη δημοσιεύθηκε στο BMC Endocrine Disorders, το 2022. Αντικείμενο της συστηματικής αυτής ανασκόπησης αποτέλεσε η διερεύνηση ενδεχόμενης συσχέτισης των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης με τα λαμβανόμενα αντισυλληπτικά δισκία. Ειδικότερα, από τη μελέτη 51 ερευνητικών άρθρων, υποστηρίχθηκε ότι σε γυναίκες με φυσιολογική ωοθηκική λειτουργία, η φαρμα-

κεντρική αυτή αγωγή επηρεάζει βραχυπρόθεσμα δυσμενώς τη συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης.⁽⁵⁸⁾



Πίνακας 3: Μεταβολές επιπέδων AMH σε γυναίκες υπό αγωγή με αντισυλληπτικά δισκία

Δείκτης Μάζας Σώματος

Σύμφωνα με διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, γυναίκες με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI) εμφανίζουν υψηλότερη επίπτωση υπογονιμότητας λόγω μειωμένων ωοθηκικών εφεδρειών και δυσλειτουργίας των ωοθυλακίων. Δυστυχώς, έως σήμερα, ο μηχανισμός μέσω του οποίου αυτό επιτυγχάνεται δεν έχει επαρκώς αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, έχει προταθεί ως μία πιθανή εξήγηση ότι τα μειωμένα επίπεδα αδιπονεκτίνης διεγείρουν τη δράση της αρωματάσης στις ωοθήκες, με επακόλουθο την ελάττωση της αντιμυλλέριου ορμόνης, παρόλο που σε γυναίκες με συνυπάρχουσα γυναικολογική παθολογία, όπως σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, η ορμόνη αυτή δύναται να είναι αυξημένη.⁽⁵⁹⁾⁽⁶⁰⁾

Το 2012, οι Sahmay et al υποστήριξαν ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη παρέμενε ανεπηρέαστη από το δείκτη μάζας σώματος των γυναικών,⁽⁶¹⁾ ενώ ένα χρόνο αργότερα, το 2013, οι Merhi et al δήλωσαν ότι η λεπτίνη προκαλούσε ελάττωση των επιπέδων mRNA της αντιμυλλέριου ορ-

μόνης στα κοκκώδη κύτταρα γυναικών που είχαν υποβληθεί σε ωοληψία μετά από διέγερση των ωοθηκών. Αξιοποιώντας το εύρημα αυτό, υπέθεσαν ότι έτσι θα μπορούσαν να δικαιολογηθούν τα χαμηλά επίπεδα AMH στον ορό γυναικών με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, στις οποίες η συγκέντρωση λεπτίνης είναι αυξημένη.⁽⁶²⁾

Μερικά χρόνια αργότερα, το 2021, δημοσιεύθηκε στο *Journal of Clinical Medicine* μία συστηματική ανασκόπηση των Oldfield et al. Αντικείμενό της αποτέλεσε η αξιολόγηση της επίδρασης του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος στη σύνθεση αντιμυλλέριου ορμόνης. Για τη διεκπεραίωση της μετα-αναλυτικής αυτής μελέτης αξιολογήθηκαν συνολικά 13 ερευνητικά άρθρα, τα οποία περιελάμβαναν υγιείς γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας (18-48 ετών). Συμμετείχαν 1214 γυναίκες, εκ των οποίων οι 811 είχαν δείκτη μάζας σώματος (BMI) μικρότερο από 30kg/m², ενώ 403 εμφάνιζαν BMI μεγαλύτερο από 30kg/m². Συλλογικά, τα ευρήματα της ανασκόπησης αυτής δεν επιβεβαίωσαν μία στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση της παχυσαρκίας στην παραγωγή αντιμυλλέριου ορμόνης κατά την αναπαραγωγική ηλικία.⁽⁶³⁾

Lead Author, Publication Year (Country)	Participants' Characteristics (n, Age (Year), BMI (kg/m ²))	Group Definitions Based on BMI (kg/m ²)	Study Design	Assay Type, Method	Cycle Day or Stage	AMH Levels		p-Value across BMI Groups *	Correlation (p-Value) Adjustment for Confounders	Exclusion Criteria
						Obese	Non-Obese			
Al-Fissa 2017 (Egypt) [43]	Non-obese group (n, 30; age, 28.7; BMI, 22.8) Obese group (n, 30; age, 27.6; BMI, 31.7)	Non-obese: 20-29 Obese: 30-35	Cross-sectional analysis of a non-randomized trial	Beckman Coulter ELISA	Day 2-3	4.60 (3.11-6.09)	2.83 (0.03-5.63)	>0.05	NR	Any PCOS feature, infertility, concomitant diseases, ovarian issues, use of drugs that affect hormone levels
Chiofalo 2017 (Italy) [49]	Non-obese group (n, 19; age, 30; BMI, 22) Obese group (n, 26; age, 33; BMI, 46)	Non-obese: <25 Obese: >30	Cohort	Gen II Beckman Coulter ELISA	Random	2.14 (0.81-3.47)	2.37 (0.17-4.57)	<0.0001	NR	PCOS, use of estrogen, metformin or insulin, hyperprolactinemia, and endocrine disorders
Eken 2019 (Turkey) [39]	Non-obese group (n, 38; age, 26.66; BMI, NR) Obese group (n, 31; age, 26.03; BMI, NR)	Non-obese: 18.5-24.9 Obese: >30	Cross-sectional	Arsh Labs AMH ELISA	Early follicular phase	2.56 (1.78-3.34)	2.30 (1.58-3.02)	>0.05	NR	PCOS, androgen-producing tumors, 21-hydroxylase deficiency, adrenal hyperplasia, hyperprolactinemia, thyroid disease, Cushing's disease, and use of insulin sensitizers and/or medications that interfere with reproduction
Ersay 2017 (Turkey) [41]	Non-obese group (n, 36; age, 26.4; BMI, 21.6) Obese group (n, 26; age, 26.7; BMI, 32.8)	Non-obese: 18.5-24.9 Obese: >30	Cross-sectional	Arsh Labs AMH ELISA	Day 2-4	3.10 (2.10-4.10)	3.10 (2.10-4.10)	NR	NR	PCOS, diabetes, Cushing's, adrenal hyperplasia, androgen-secreting tumors, thyroid dysfunction, hyperandrogenism, hormonal drug use, and smoking, alcohol abuse
Halawaty 2010 (Egypt) [42]	Non-obese group (n, 50; age, 46.1; BMI, 25.6) Obese group (n, 50; age, 46.2; BMI, 32.9)	Non-obese: <30 Obese: 30-35	Prospective	DSL AMH ELISA	Day 2-5	2.55 (1.74-3.36)	3.39 (3.15-3.63)	0.56	NR	Use of hormones, smoking, pregnancy, lactation, hysterectomy, previous ovarian surgery, any PCOS feature, endometriosis, and other medical conditions that could affect ovarian function
Olszanecka-Glinianowicz, 2015 (Poland) [45]	Non-PCOS group (n, 36/67 obese; age, NR; BMI, NR)	Non-obese: 18.5-24.9 Obese: >30	Observational	Immunotech ELISA	Day 3-5	3.90 (1.60-6.20)	5.10 (2.70-7.50)	<0.05	-0.075 (p < 0.05) Age	Hyperandrogenism, PCOS, infertility, smoking, and alcohol use

Πίνακας 4: Έρευνες αναφερόμενες στη συσχέτιση επιπέδων AMH και BMI

Παρομοίως, αντίστοιχα αποτελέσματα δημοσίευσαν στο *Scientific Reports* οι Gouvea et al., το 2022. Σε ερευνητική μελέτη που διεξήγαγαν, διερεύννησαν την επίδραση του αυξημένου σωματικού βάρους στη συγκέντρωση της αντιμυλλέριου ορμόνης 177 γυναικών περί εμμηνοπαυ-

σιακής περιόδου (40 έως 64 ετών), που διέμεναν στη Βραζιλία. Μεταξύ των παραγόντων που είχαν προσδιορισθεί ήτανε το σωματικό βάρος, το ποσοστό λιπώδους μάζας καθώς και το ύψος. Συμπερασματικά, στη μελέτη αυτή δεν ανεδείχθη στατιστικώς σημαντική συσχέτιση του αυξημένου δείκτη μάζας σώματος με τη συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό.⁽⁶⁴⁾

2.4 Μέθοδοι υπολογισμού αντιμυλλέριου ορμόνης

Όπως σημειώνεται από τις περισσότερες δημοσιεύσεις, η αντιμυλλέριος ορμόνη είναι δυνατό να μετράται σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Μία προοπτική μελέτη που διενεργήθηκε από τους *Liberty et al*, το 2010, επεσήμανε πως η συγκέντρωση της ορμόνης αυτής παραμένει σε σταθερά επίπεδα κατά την ωοθυλακική φάση του καταμήνιου κύκλου.⁽⁶⁵⁾ Αντιστοίχως, οι *van Disseldorp et al* υποστήριζαν την τοποθέτηση αυτή, επισημαίνοντας όμως και το ενδεχόμενο ύπαρξης μίας μικρής διακύμανσης στις τιμές κατά τη διάρκεια του κύκλου.⁽⁶⁶⁾ Ωστόσο, το 2016 οι *Hadlow et al*, με το ερευνητικό τους έργο, διαφώνησαν δηλώνοντας την παρουσία κύμανσης τιμών έως 20% σε έναν εμμηνορρυσιακό κύκλο.⁽⁶⁷⁾

Σύμφωνα με τη δημοσίευση των *Punchoo et al*, το 2021 στο περιοδικό *Frontiers in Endocrinology*⁽⁶⁸⁾, μέχρι τις αρχές του 21^{ου} αιώνα η εκτίμηση των επιπέδων της αντιμυλλέριου ορμόνης επιτυγχάνετο με την αξιοποίηση δύο δοκιμασιών ανοσοενζυμικής μεθόδου (ELISA). Τις δοκιμασίες αυτές αποτελούσαν η *IOT* (*Immunotech*, 1999) και η *DSL* (*Diagnostics System Laboratory*, 2003). Οι δύο αυτές τεχνικές διαφοροποιούνται από τα μονοκλωνικά αντισώματα που αυτές χρησιμοποιούσαν, επηρεάζοντας τα τελικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη δοκιμασία παρουσίαζε έως 40% υψηλότερες συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης συγκριτικά με τη δεύτερη. Αυτό προκάλεσε πολλές δυσκολίες στην επεξεργασία και κατανόηση των αποτελεσμάτων ερευνών, οι οποίες χρησιμοποιούσαν διαφορετική δοκιμασία μέτρησης των επιπέδων της ορμόνης.

Μερικά χρόνια αργότερα, η εταιρεία *Beckman Coulter* συγχώνευσε τις δύο παραπάνω τεχνικές σε μία καινούρια, την *Beckman Coulter Gene-*

ration II (Gen II). Η δοκιμασία αυτή αξιοποιούσε αφενός τα αντισώματα της τεχνικής DSL, αφετέρου τη βαθμονόμηση της IOT.⁽⁶⁹⁾⁽⁷⁰⁾ Δυστυχώς, δημοσιεύσεις μελετητών, που ακολούθησαν τη δημιουργία της νέας αυτής δοκιμασίας, ισχυρίζονταν την παρουσία μικρότερων τιμών αντιμυλλέριου ορμόνης από τις προβλεπόμενες, καθώς επίσης και τη δημιουργία προβλημάτων σχετιζόμενων με τη σταθερότητα των τιμών των υπό εξέταση δειγμάτων.

Την τελευταία δεκαετία, μία άλλη εταιρεία, η AnshLabs, σχεδίασε δύο νέες τεχνικές υπολογισμού της AMH, το Ultrasensitive και το pico AMH. Παράλληλα, η Roche διέθεσε στο εμπόριο τη μέθοδο Elecsys AMH και η Beckman Coulter κυκλοφόρησε μία αυτοματοποιημένη τεχνική, την Access AMH. Κοινό χαρακτηριστικό των νέων τεχνικών αποτέλεσε η ευχέρεια εκτίμησης πολύ χαμηλών τιμών της αντιμυλλέριου ορμόνης.⁽⁷¹⁾⁽⁷²⁾

Έκτοτε, αρκετοί ήταν οι συγγραφείς ερευνητικών άρθρων, οι οποίοι διερεύννησαν την αξιοπιστία και καταλληλότητα των μεθόδων αυτών. Ειδικότερα, οι Lukaszyk et al (2014) συγκρίνοντας την Gen II με το Ultrasensitive συμπέραναν πως και οι δύο δοκιμασίες παρουσίαζαν συγκρίσιμα αποτελέσματα, με την τελευταία να παρέχει ευρύτερο πλαίσιο καταγραφών, κάτι το οποίο συμβάλλει στην ευκρινέστερη κλινική ερμηνεία.⁽⁷³⁾ Αντιστοίχως, ένα χρόνο αργότερα οι Burks et al εξακρίβωσαν ότι η τεχνική picoAMH ήταν ικανή να εκτιμήσει ποιες από τις ασθενείς με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες θα ανταποκρίνονταν επιτυχώς στην ωοθηκική διέγερση. Ενδεικτικά, γνωστοποίησαν πως συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης υψηλότερες των 500pg/ml προδιέθεταν επιτυχή ωοληψία με μεγάλη ευαισθησία (83,3%) και ειδικότητα (70,8%).⁽⁷⁴⁾ Τέλος, το 2016, τόσο οι Demirdjian et al όσο και οι Pearson et al. υποστήριξαν την εξαιρετική ικανότητα της μεθόδου Access AMH να ανευρίσκει αρκετά χαμηλές τιμές AMH.⁽⁷⁵⁾⁽⁷⁶⁾

Συμπερασματικά, η καίρια συμβολή της αντιμυλλέριου ορμόνης στα προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής καθιστά επιτακτική την ανάγκη καθιέρωσης ενός, διεθνώς αποδεκτού, προτύπου εκτίμησης των επιπέδων της. Δυστυχώς, μία λαθεμένα χαμηλή τιμή της ορμόνης αυτής είναι πιθανό να κατευθύνει σε εσφαλμένα συμπεράσματα για το αναπαραγωγικό δυναμικό μιας ασθενούς, ακολούθως δε σε εξίσου λανθασμένες αποφάσεις σχετικά με την προσπάθεια τεκνοποίησης.⁽⁷⁷⁾

Assay parameters		Gen II ELISA	Ultra-sensitive AMH/ MIS ELISA	MenoCheck® picoAMH ELISA	Access AMH	Elecsys® AMH Immunoassay
Assay format	Manufacturer	Beckman Coulter Diagnostics (Texas, USA)	Ansh Laboratories (Texas, USA)	Ansh Laboratories (Texas, USA)	Beckman Coulter Diagnostics (Texas, USA)	Roche Diagnostics International Ltd. (Indiana, USA)
	Test format	ELISA (2 site manual immunoassay)	Sandwich type ELISA	Sandwich type immunoassay	Automated immunoassay	Automated immunoassay
	Primary antibody	Anti-AMH IgG immobilised to microtiter plate well	AMH antibody coated to microtiter plate	Biotinylated antibody coated microtiter plate	Mouse monoclonal anti- AMH antibody alkaline phosphatase conjugate	Antibody-antigen 'sandwich' complex with two mammalian monoclonal antibodies conjugated to biotin and ruthenium
	Secondary antibody and/ or conjugation system	Antibody-biotin conjugate and streptavidin -enzyme conjugate	Biotinylated anti-AMH secondary antibody	Streptavidin-HRP conjugate	Chemiluminescent substrate	Ruthenium/propylamine conjugate
Calibrators	Detection system	TMB chromogen substrate	SHRP conjugate TMB substrate	TMB substrate	Chemiluminescent detection	Chemiluminescent detection
	Calibrator traceability		Manufacturer's working calibrators	Internal calibrator is traceable to rhAMH		
	Calibrator levels	7 levels	6 levels	6 levels	Multipoint calibration	
	Calibrator concentration range	0 - 22.5 ng/ml	Not disclosed	0 - 1,100 pg/ml		
Assay sensitivity	Matrix			Protein-based matrix		
	Limit of detection (LoD)		0.023 ng/ml	1.3 pg/ml	≤ 0.02 ng/ml	0.010 ng/ml
	Limit of quantification (LoQ) with < 20% CV		0.06 ng/ml	3.2 pg/ml	≤ 0.08 ng/ml	0.030 ng/ml

**Πίνακας 5: Χαρακτηριστικά νεότερων μεθόδων μέτρησης επιπέδων
AMH (Punchoo et al., 2021)**

3.ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΩΝ ΕΦΕΔΡΕΙΩΝ

Ωοθηκική εφεδρεία καλείται το τελικό προκύπτον αποτέλεσμα από τον αρχικό αριθμό αρχέγονων ωοθυλακίων που παρατηρείται κατά τη γέννηση μιας γυναίκας, την προοδευτική απώλεια ωοθυλακίων λόγω της φυσιολογικά επερχόμενης ατρησίας και την επίδραση οποιουδήποτε παράγοντα στην ωοθήκη που επιταχύνει την ωοθυλακική απώλεια.

Όπως γίνεται αντιληπτό, υπάρχει ιδιαίτερα σημαντική διακύμανση των ωοθηκικών εφεδρειών ακόμη και μεταξύ γυναικών του ίδιου ηλικιακού φάσματος και ως εκ τούτου αντίστοιχη διακύμανση στην εμφάνιση υπογονιμότητας καθώς και εμμηνόπαυσης μεταξύ των γυναικών.

Οι χαμηλές ωοθηκικές εφεδρείες (Diminished ovarian reserve – DOR) χαρακτηρίζουν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με τακτικό καταμήνιο κύκλο, οι οποίες εμφανίζουν υπογονιμότητα ή μειωμένη απόκριση στην ωοθηκική διέγερση συγκριτικά με άλλες γυναίκες αντίστοιχης ηλικίας. Ωστόσο, κρίνεται αναγκαία η σημείωση ότι η αδυναμία επίτευξης κύησης δεν αποτελεί πάντοτε συνεπακόλουθο του ελαττωμένου αποθέματος των ωοθηκών.⁽⁷⁸⁾

Η δεκαετία του 1990 αποτέλεσε κομβικό σημείο για την αναζήτηση εργαστηριακών εξετάσεων και δοκιμασιών, οι οποίες θα συνέβαλλαν στον προσδιορισμό του ωοθηκικού αποθέματος και της ποιότητας των ωαρίων, καθώς και θα προέβλεπαν την έκβαση των προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Ο προσδιορισμός των ωοθηκικών εφεδρειών είναι απαραίτητη προϋπόθεση σε αρκετές γυναίκες, οι οποίες θα υποβληθούν σε κάποια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Συνεπώς, οι περισσότερες από τις δοκιμασίες αυτές αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της διαγνωστικής διαδικασίας στην οποία υποβάλλονται τα υπογόνιμα ζευγάρια. Ειδικότερα, η ύπαρξη στοιχείων από το μαιευτικό-γυναικολογικό ατομικό αναμνηστικό και την κλινική εξέταση μίας γυναίκας μας κατευθύνει στην πραγματοποίηση μιας τέτοιας διερεύνησης, όπως αυτό συνηθέστερα συμβαίνει σε γυναίκες μεγαλύτερης αναπαραγωγικής ηλικίας (άνω των 35 ετών), όταν υφίστανται συνυπάρχουσες διαταραχές έμμηνου κύκλου, σε ιστορικό πυελικής φλεγμονής ή όταν μία γυναίκα υπο-

βάλλεται σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Απώτερος σκοπός των μεθόδων εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών είναι η ποσοτική και ποιοτική εξέταση των ωαρίων καθώς και η πρόβλεψη της γονιμότητας. Να είναι, δηλαδή, εφικτή η εκτίμηση αφενός της απόκρισης της ασθενούς στη διέγερση των ωοθηκών αφετέρου της πιθανότητας επιτυχούς προσπάθειας κύησης.⁽⁷⁹⁾⁽⁸⁰⁾

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, οι δείκτες που συμβάλλουν στην εκτίμηση της ωοθηκικής εφεδρείας (Ovarian Reserve Tests, ORTs) διακρίνονται σε βιοχημικούς, υπερηχογραφικούς και σε δυναμικές δοκιμασίες. «Αντικείμενο» των ερευνών που πραγματοποιήθηκαν, για να διερευνηθούν οι παραπάνω δείκτες, αποτέλεσε πλήθος γυναικών οι οποίες είχαν συμμετάσχει σε πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF), ενώ διατίθεται ελάχιστος αριθμός δεδομένων για την ικανότητά τους να προβλέπουν εγκυμοσύνη ως αποτέλεσμα αυτόματης σύλληψης. Επιπλέον, οι δείκτες αυτοί δεν είναι εφικτό να εκτιμήσουν πότε μια γυναίκα με τακτικό καταμήνιο κύκλο θα εισέλθει στην εμμηνοπαυσιακή περίοδο ούτε να διακρίνουν εάν μια γυναίκα παρουσιάζει αναμενόμενη ή παθολογική ελάττωση της αναπαραγωγικής της ικανότητας.

Πλήθος παραμέτρων έχει μελετηθεί σχετικά με την προβλεπτική τους ικανότητα στην επιτυχή έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Στις παραμέτρους αυτές περιλαμβάνονται η ηλικία, οι συγκεντρώσεις ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης στον ορό (περί της 2ης-3ης ημέρας του κύκλου), τα επίπεδα οιστραδιόλης και ινχιμπίνης Β, ο αριθμός των μικρών ωοθυλακίων στις ωοθήκες (antral follicle count , AFC), ο ωοθηκικός όγκος, παλαιότερες χειρουργικές επεμβάσεις στις ωοθήκες ή την κοιλιακή χώρα και τα έτη προσπάθειας επίτευξης τεκνοποίησης.

3.1 ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ωοθυλακιοτρόπος Ορμόνη (FSH):

Ήδη από τη δεκαετία του 1980, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη αποτελούσε τον ευρέως χρησιμοποιούμενο δείκτη ωοθηκικής εφεδρείας και τη συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη εξέταση για την εκτίμηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες.

Η διακύμανση των επιπέδων της FSH κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα στην κλινική πρακτική. Παρόλο που η μέτρησή της την 3^η ημέρα του καταμήνιου κύκλου αποτελεί τη «βασική» τιμή, εντούτοις λόγω των διακυμάνσεων που παρουσιάζει ακόμη και η μέτρηση αυτή δεν θεωρείται ικανοποιητικά αντιπροσωπευτική.⁽⁸¹⁾

Το ερευνητικό έργο των Esposito et al. ανέδειξε την ισχυρή συσχέτιση συγκεντρώσεων FSH (της 3ης ημέρας του έμμηνου κύκλου) υψηλότερων από 11,4mIU/ml με την αδυναμία επίτευξης κύησης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF). Ωστόσο, μετρίως αυξανόμενα επίπεδα ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης (περίπου 10 έως 11,4mIU/ml) δεν σχετίστηκαν με την επίτευξη κύησης.⁽⁸²⁾ Ακολούθως, οι Scott et al., το 2008, ανέφεραν ότι δεν παρατηρήθηκε γέννηση ζώντος νεογνού μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε γυναίκες των οποίων τα επίπεδα FSH ανέρχονταν σε τιμές υψηλότερες των 18IU/L.⁽⁸³⁾ Σύμφωνα με μία ολοκληρωμένη ανασκόπηση των Zhu et al., που δημοσιεύθηκε πρόσφατα (2023) στο Journal of Ovarian Research, ο προσδιορισμός του αποθέματος ωοθηκών και των ποσοστών επιτυχούς κύησης σύμφωνα μόνο με τις αρχικές τιμές της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, σε γυναίκες με ελαττωμένο κίνδυνο χαμηλών ωοθηκικών εφεδρειών, θα κατέληγε σε αρκετά ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Ακόμη, η μέτρηση της FSH στα αρχικά στάδια του μειωμένου ωοθηκικού αποθέματος χαρακτηρίζεται από χαμηλή ευαισθησία, ενώ η προβλεπτική της αξία για την εκτίμηση της πτωχής απόκρισης αυξάνεται σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.⁽⁸⁴⁾

Τέλος, πολυάριθμοι είναι οι παράγοντες που δύνανται να επηρεάσουν τα επίπεδα και τη δράση της. Παραδείγματα αυτών αποτελούν η ορμονική θεραπεία, η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, οι υποφυσιακοί όγκοι καθώς επίσης και το σύνδρομο Turner .

Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH):

Η ωχρινοτρόπος ορμόνη είναι μία γλυκοπρωτεΐνη, η οποία εκκρίνεται από το τμήμα της πρόσθιας υπόφυσης και διαδραματίζει ουσιώδη ρό-

λο τόσο στην ωοθηκική στεροειδογένεση όσο και στην ωοθυλακιορρηξία.

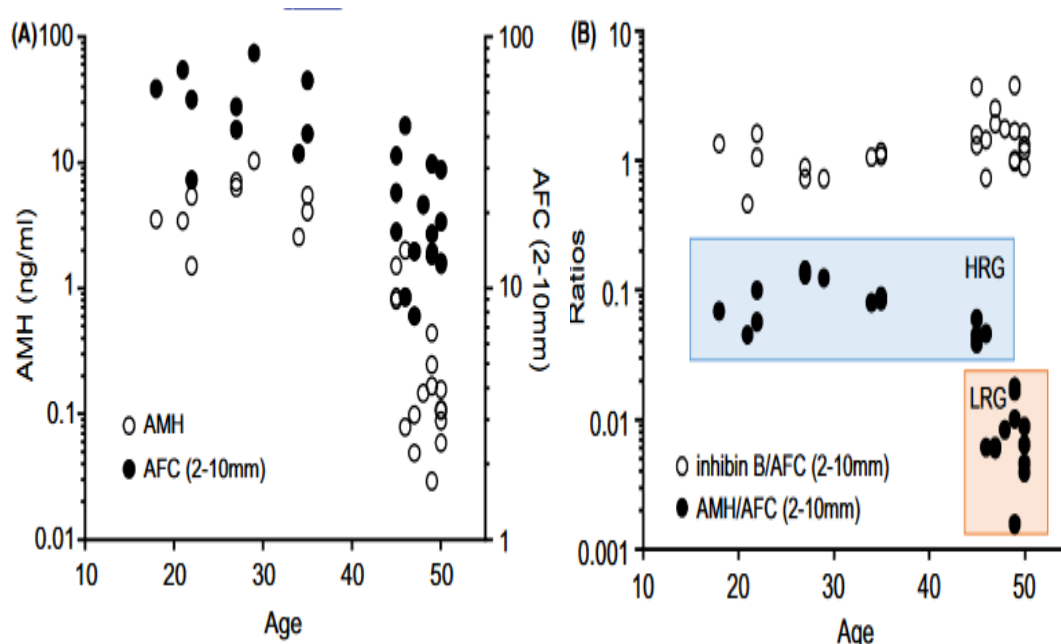
Όπως η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, έτσι και η ορμόνη αυτή χαρακτηρίζεται από έντονες διακυμάνσεις κατά τον εμμηνορρυσιακό κύκλο. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μία προοδευτική αύξησή της κατά την ωοθυλακική φάση, ενώ αποκτά τη μέγιστη τιμή της κατά την ωοθυλακιορρηκτική περίοδο. Αρκετές είναι οι μελέτες στις οποίες δεν προκύπτει συσχέτιση της συγκεκριμένης ορμόνης με το ωοθηκικό απόθεμα ή την έκβαση των κύκλων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁵⁾

Ινχιμπίνη β:

Αποτελεί ένα βιοδείκτη, ο οποίος παράγεται από τα κοκκώδη κύτταρα των πρωτογενών, δευτερογενών, καθώς επίσης και των πρώιμων ωοθυλακίων με άντρο. Ασκεί ανασταλτική δράση στην έκκριση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης από την υπόφυση. Τα επίπεδά της κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου είναι μεταβαλλόμενα, καθώς φθάνει στη μέγιστη συγκέντρωσή της στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης (2η έως 5η ημέρα), ενώ ακολούθως μειώνεται έως μη ανιχνεύσιμα επίπεδα κατά την ωχρινική φάση.⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁶⁾

Πολλές μελέτες υποστηρίζουν ότι τα επίπεδα συγκέντρωσης της ινχιμπίνης Β παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το ενδεχόμενο ακύρωσης ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, με την πτωχή ωοθηκική απόκριση ή με το πλήθος των προσλαμβανόμενων ωαρίων μετά από διέγερση των ωοθηκών. Ωστόσο, αρκετές είναι οι έρευνες οι οποίες απόκαλύπτουν έντονες διακυμάνσεις του βιοδείκτη αυτού κατά τη διάρκεια του κύκλου, κάτι το οποίο εμποδίζει την αξιοποίησή της ως αξιόπιστο δείκτη.⁽⁸⁷⁾⁽⁸⁸⁾

Τέλος, μία ερευνητική μελέτη των Robertson et al., που πραγματοποιήθηκε το 2020 μεταξύ 26 υγιών γυναικών ηλικίας 18 έως 50 ετών, ισχυρίζεται ότι η ινχιμπίνη Β αφενός δεν υπερτερεί ούτε συνδράμει ιδιαίτερα στην προβλεπτική ικανότητα της ωοθυλακιοτρόπου ή αντιμυλλέριου ορμόνης σχετικά με την πτωχή απόκριση, τα ποσοστά επίτευξης κύησης ή το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών, αφετέρου εμφανίζει αξιοσημείωτα χαμηλή θετική προβλεπτική αξία.⁽⁸⁹⁾



Πίνακας 6: Συσχέτιση αντιμυλλέριου ορμόνης, παράγοντα AFC και ιν-
χιμπίνης β (Robertson et al., 2020)

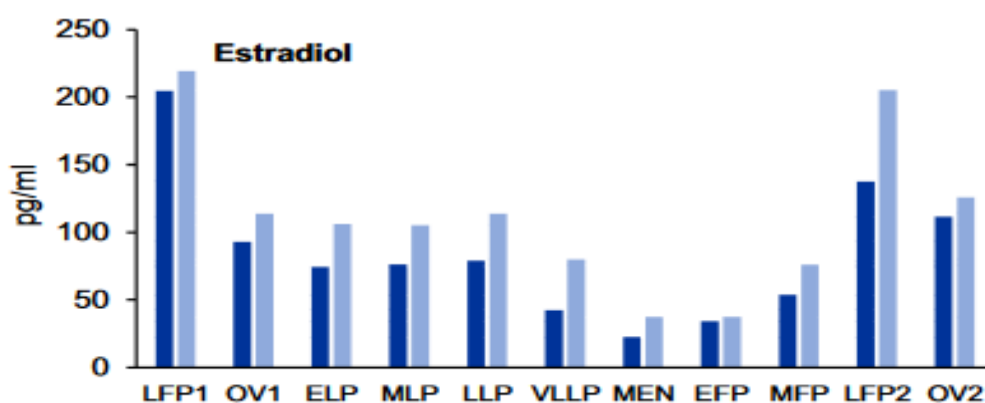
Οιστραδιόλη:

Ένας άλλος βιοχημικός δείκτης εκτίμησης του ωοθηκικού αποθέματος είναι η οιστραδιόλη (E2), η οποία παράγεται από τα πρώιμα ωοθυλάκια με άντρο υπό την επίδραση της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και χαρακτηρίζεται από την παρουσία διακυμάνσεων κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου. Η παρακολούθηση των τιμών της κατά τη διάρκεια διέγερσης των ωοθηκών, στα πλαίσια υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, είναι αναγκαία προϋπόθεση για τον προσδιορισμό της ανάπτυξης των ωοθυλακίων. Τα αυξημένα επίπεδα οιστραδιόλης εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την ανάπτυξη του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS), αλλά λιγότερο ισχυρή συγκριτικά με τη συσχέτιση που εμφανίζουν τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης.⁽⁸⁹⁾⁽⁹⁰⁾

Παλαιότερες δημοσιεύσεις έδειξαν ότι η οιστραδιόλη σε συνδυασμό με τις βασικές τιμές της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης σχετίζεται με την απόκριση στην ωοθηκική διέγερση, ενώ άλλοι μελετητές παρατήρησαν ότι τα αυξημένα επίπεδα E2 στον ορό συνδέονταν με σημαντικό ενδε-

χόμενο ακύρωσης κύκλου, μικρό πλήθος ωαρίων καθώς επίσης και χαμηλότερο ποσοστό επίτευξης κλινικής κύησης.⁽⁹¹⁾

Παρά τα προαναφερθέντα, πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα (Robertson et al.,2020)⁽⁸⁹⁾ υποστήριξαν ότι τα επίπεδα οιστραδιόλης δεν παρουσιάζουν συσχέτιση με την ωοθηκική εφεδρεία, την απάντηση των ωοθηκών στη φαρμακευτική διέγερση ή την επιτυχή προσπάθεια κύησης σε προγράμματα εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ως εκ τούτου, η προγνωστική της αξία για την ωοθηκική απάντηση και τα ποσοστά επιτυχούς κύησης θεωρείται χαμηλής ακρίβειας, ενώ οι αρχικές τιμές της E2 στον ορό δεν παρουσιάζουν αξιοσημείωτες διαφορές μεταξύ γυναικών με φυσιολογική και πτωχή ωοθηκική απόκριση. Συμπερασματικά, η οιστραδιόλη δεν δύναται να αξιοποιηθεί ως ένας μεμονωμένος δείκτης αποθέματος των ωοθηκών, πρόβλεψης πτωχής ωοθηκικής απόκρισης ή έκβασης μίας μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

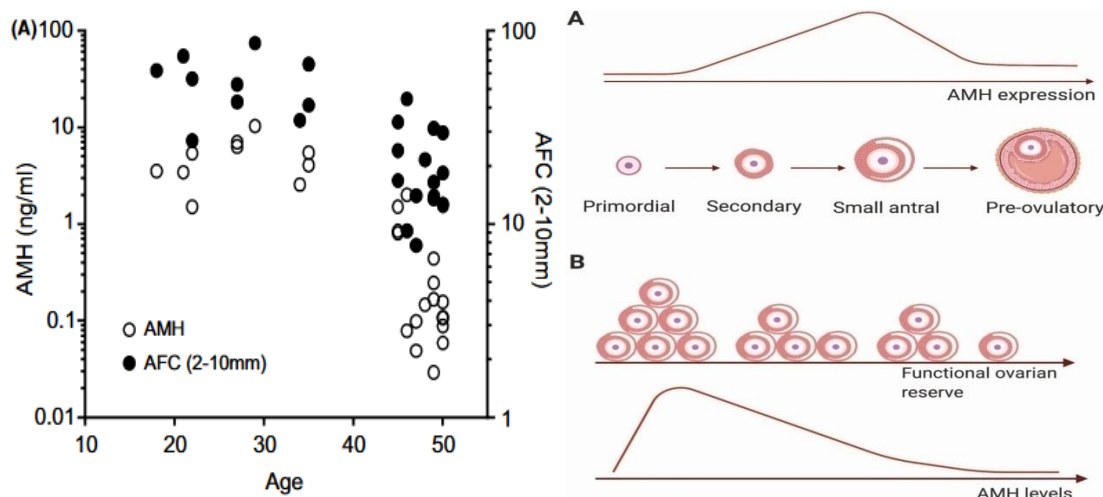


Πίνακας 7: Χωρίς ιδιαίτερη μεταβλητότητα τιμών κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου

Αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH):

Το κυριότερο πλεονέκτημα του βιοχημικού αυτού δείκτη, συγκριτικά με τους υπόλοιπους δείκτες εκτίμησης του ωοθηκικού αποθέματος, είναι η ύπαρξη μικρών διακυμάνσεων τόσο εντός του ίδιου εμμηνορρυσιακού κύκλου όσο και μεταξύ διαφορετικών κύκλων, κάτι το οποίο αυξάνει την εγκυρότητα μιας μοναδικής μέτρησής του.(Moolhuijsen et al. 2020)⁽⁹²⁾

Έως την παρούσα χρονική στιγμή, η αξιοποίηση των περισσότερων προαναφερθέντων βιοχημικών δεικτών είναι ιδιαίτερα επιφυλακτική λόγω της μειωμένης προγνωστικής τους ακρίβειας, του μεταβαλλόμενου χαρακτήρα κατά τον καταμήνιο κύκλο καθώς και των διαφορών που παρουσιάζουν μεταξύ τους οι διάφορες εργαστηριακές τεχνικές.



Πίνακας 8: A) μεταβολή επιπέδων AMH συγκριτικά με την ηλικιακή εξέλιξη (Robertson) B) συγκέντρωση AMH και ωοθηκικές εφεδρείες (Moolhuijsen)

3.2 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Αριθμός ωοθυλακίων με άντρο (Antral Follicle Count, AFC):

Ο αριθμός ωοθυλακίων με άντρο, αποτελεί έναν υπερηχογραφικό δείκτη ο οποίος δηλώνει το πλήθος των μικρών ωοθυλακίων με άντρο που ανευρίσκονται στον διακολπικό υπερηχογραφικό έλεγχο κατά την πρώιμη ωοθυλακική φάση του καταμήνιου κύκλου. Η εκτίμησή του κατά τη φάση αυτή κρίνεται απαραίτητη γιατί η ύπαρξη μεγάλου μεγέθους ωοθυλακίων ή ωχρού σωματίου δυσχεραίνει την απεικόνιση και κατ' επέκταση την ορθή αξιολόγησή του. Σε συγκεκριμένες δημοσιεύσεις, αξιολογήθηκαν ωοθυλάκια διαμέτρου 2 έως 10mm για τον καθορισμό του αριθμού ωοθυλακίων με άντρο, αν και υπήρξαν και ερευνητές οι οποίοι χρησιμοποίησαν ωοθυλάκια διαφορετικής διαμέτρου (όπως 2-6mm και 2-11mm). Το AFC αποτελεί έναν εξαιρετο προγνωστι-

κό υπερηχογραφικό δείκτη της ωοθηκικής εφεδρείας. Συνηθέστερα, αξιολογείται, σε συνδυασμό με την οιστραδιόλη, για την παρακολούθηση της πορείας διέγερσης των ωοθηκών σε ένα πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το 2005, η στατιστική ανάλυση δεδομένων, που πραγματοποιήθηκε από τους Hendriks et al., κατέδειξε ότι αριθμός ωοθυλακίων με άντρο μικρότερος από 5,2 δήλωνε μειωμένη απόκριση, παρόλο που δεν παρουσίαζε ιδιαίτερη προγνωστική αξία σχετικά με την πρόβλεψη μη επιτυχούς προσπάθειας κύησης.⁽⁹³⁾ Βέβαια, αξίζει να επισημανθεί ότι, σύμφωνα με την American Society for Reproductive Medicine Practice Committee, ο δείκτης αυτός είναι ικανός να προβλέψει τη μη επίτευξη κύησης με ειδικότητα 64 έως 100%. Το 2016, οι Bozkurt et al., μέσω του ερευνητικού τους έργου, παρατήρησαν ισχυρότερη συσχέτιση του αριθμού ωοθυλακίων με άντρο με την ηλικία συγκριτικά με την αντιμυλλέριο ή την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη.⁽⁹⁴⁾

Μελετώντας την ήδη υπάρχουσα βιβλιογραφία, είναι καίριας σημασίας η παρατήρηση ορισμένων μειονεκτημάτων που παρουσιάζει ο δείκτης αυτός. Ορισμένες μελέτες ανέδειξαν την παρουσία διακυμάνσεων στις τιμές του AFC λόγω της υποκειμενικότητας που χαρακτηρίζει τον υπερηχογραφικό έλεγχο (Al Azemi et al., 2011)⁽⁹⁵⁾. Ακόμη, οι Broekmans et al. το 2010 επεσήμαναν την ύπαρξη σημαντικών διακυμάνσεων στις μετρήσεις του AFC σε διαφορετικές στιγμές κατά τη διάρκεια ενός καταμήνιου κύκλου.⁽⁹⁶⁾ Βεβαίως, σύμφωνα με τους Mavrellos et al. (2016), οι διακυμάνσεις που παρατηρούνται στον ίδιο καταμήνιο κύκλο δεν είναι ικανές να επηρεάσουν την ικανότητά του να προβλέπει την απόκριση στην ωοθηκική διέγερση, ιδιαιτέρως την πτωχή ανταπόκριση.⁽⁹⁷⁾

Το 2021, οι Zhou et al. διεξήγαγαν μία ερευνητική μελέτη της οποίας αντικείμενο αποτέλεσε η διερεύνηση του ωοθηκικού αποθέματος και των δεικτών με τους οποίους αυτό εκτιμάται μεταξύ 442 γόνιμων γυναικών, ηλικίας 23 έως 49 ετών, και 196 υπογόνιμων, ηλικίας 23 έως 46 χρόνων. Σύμφωνα με τη δημοσίευση αυτή, ένα εξίσου σημαντικό μειονέκτημα του παράγοντα AFC αποτελεί η δυσχέρεια διάκρισης υγιών και ατρητικών ωοθυλακίων με τη διακολπική απεικόνιση. Ως επακόλουθο αυτού, όλα τα ωοθυλάκια συν-αξιολογούνται ως ωοθυλάκια ικανά να ανταποκριθούν στη διέγερση των ωοθηκών.⁽⁹⁸⁾ Τέλος,

αρκετοί είναι οι μελετητές που υποστηρίζουν ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη αντιπροσωπεύει με μεγαλύτερη ακρίβεια τα πολύ μικρού μεγέθους ωοθυλάκια, που ενδεχομένως να μην ήταν εφικτή η καταγραφή τους με τον υπολογισμό του AFC.

Συμπερασματικά, σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές, ο αριθμός ωοθυλακίων με άντρο και η αντιμυλλέριος ορμόνη, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, αποτελούν τους πλέον αξιόπιστους δείκτες ωοθηκικών εφεδρειών.

Ωοθηκικός όγκος:

Ο ωοθηκικός όγκος αποτελεί ένα δείκτη εκτίμησης του ωοθηκικού αποθέματος, ο οποίος προσδιορίζεται από τη μέτρηση της μεγαλύτερης διάστασης της ωοθήκης στους τρεις άξονες, με τη βοήθεια υπερηχογραφικής εξέτασης,

Η αξιοποίηση του δείκτη αυτού ως μέτρο εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών είναι αρκετά περιορισμένη. Αυτό αποδίδεται στη σημαντική διακύμανση που παρατηρείται στις μετρήσεις που λαμβάνονται από διαφορετικούς εξεταστές, καθώς επίσης και στη μεταβλητότητα των μετρήσεων αυτών ανάμεσα σε διαφορετικούς εμμηνορρυσιακούς κύκλους.⁽⁷⁸⁾

Επιπλέον, η ύπαρξη παθολογίας σχετιζόμενης με τις ωοθήκες, όπως το σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών και η παρουσία κύστης και ενδομητριώματος, μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της εξέτασης και να αποτελέσει αίτιο αποκλεισμού του όγκου των ωοθηκών ως δείκτη εξέτασης του ωοθηκικού αποθέματος.⁽⁹⁹⁾ Συνεπώς, ο ωοθηκικός όγκος αποτελεί έναν υπερηχογραφικό δείκτη που παρουσιάζει στατιστικώς μικρή αξία για τον προσδιορισμό γυναικών με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες. Αποτελεί έναν πτωχό προβλεπτικό δείκτη πτωχής ωοθηκικής απόκρισης ή επίτευξης κύησης σε μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ιδιαίτερα δε στην τεχνική εξωσωματικής γονιμοποίησης.⁽¹⁰⁰⁾

3.3 ΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT):

Η δυναμική αυτή δοκιμασία περιλαμβάνει την ημερήσια χορήγηση κιτρικής κλομιφαίνης 100mg, από την 5η έως την 9η ημέρα του έμμηνου κύκλου, μετρώντας παράλληλα τα επίπεδα της FSH στον ορό την 3η και τη 10η ημέρα. Με την τεχνική αυτή αναμένεται πως τα αναπτυσσόμενα ωοθυλάκια, υπό τη δράση της κιτρικής κλομιφαίνης, θα επιφέρουν αύξηση των τιμών οιστραδιόλης και ινχιμπίνης B. Ακολουθώντας, οι ορμόνες αυτές θα μειώσουν τα επίπεδα συγκέντρωσης της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης. Με τη δοκιμασία αυτή σε γυναίκες με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες θα επιστρατευθεί μικρότερος αριθμός ωοθυλακίων, συνεπώς θα παραχθούν μικρότερες ποσότητες ινχιμπίνης B και οιστραδιόλης. Ως επακόλουθο αυτού, η συγκέντρωση ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης θα είναι υψηλότερη λόγω μικρότερης κατασταλτικής επίδρασης.⁽¹⁰¹⁾

Το 2006, οι Hendriks et al. δημοσίευσαν μία συστηματική ανασκόπηση, η οποία παρουσίασε την CCCT ως μία δοκιμασία με μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα στην πρόβλεψη πτωχής ωοθηκικής ανταπόκρισης και μη επίτευξης κύησης.⁽¹⁰²⁾

Gonadotropin Agonist Stimulation Test (GAST)

Στη δοκιμασία αυτή εκτιμάται η ωοθηκική ανταπόκριση μετά από χορήγηση GnRH αναλόγων (GnRHa). Η παρατηρούμενη άνοδος των επιπέδων της οιστραδιόλης ορού, μετά την χορήγηση GnRH αναλόγων, δηλώνει την επιτυχή έκβαση ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης. Αντιθέτως, μικρή αύξηση της οιστραδιόλης συνδέθηκε με πτωχή ανταπόκριση των ωοθηκών. Παρόμοια συσχέτιση παρατηρήθηκε και για την αύξηση της συγκέντρωσης ινχιμπίνης B μετά από χορήγηση GnRH αναλόγων.

Οι προαναφερθείσες δυναμικές δοκιμασίες δεν χρησιμοποιούνται ιδιαίτερα στην καθημερινή κλινική πρακτική, διότι δεν υπερτερούν έναντι των υπόλοιπων δεικτών εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών, βιοχη-

μικών και υπερηχογραφικών. Σημαντικό μειονέκτημά τους αποτελεί το αυξημένο οικονομικό κόστος με το οποίο επιβαρύνονται οι ασθενείς, καθώς επίσης και το χρονικό διάστημα ολοκλήρωσής τους.

Τις τελευταίες δεκαετίες, πολυάριθμες μελέτες συνέκριναν την προγνωστική αξία των δεικτών ωοθηκικού αποθέματος στο πλαίσιο μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, ιδιαίτερα της εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η απαρχή έγινε το 2006, όταν οι Broekmans *et al.* πραγματοποίησαν μία συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, της οποίας αντικείμενο ήταν η διερεύνηση της προγνωστικής δυνατότητας των παραπάνω δεικτών. Από την ανάλυση αυτή συμπέραναν ότι οι προαναφερθέντες δείκτες παρουσίαζαν πτωχή έως μέτρια ικανότητα εκτίμησης του ωοθηκικού αποθέματος και ως εκ τούτου δεν ήταν ιδιαίτερος χρήσιμοι στην κλινική πρακτική.⁽¹⁰³⁾ Υποστηρικτές του συμπεράσματος αυτού θεωρήθηκαν και οι McIlveen *et al* , το 2007. Μέσω της προοπτικής τους μελέτης είχαν διαπιστώσει ότι κανένας εκ των προαναφερθέντων δεικτών, βιοχημικών, υπερηχογραφικών και δυναμικών, δεν ήταν ικανός να προβλέψει την επίτευξη κύησης, καταλήγοντας ότι ενδεχομένως αντιπροσωπεύουν ποσοτικούς και όχι ποιοτικούς δείκτες.⁽¹⁰⁴⁾

Έκτοτε, πραγματοποιήθηκαν πολυάριθμες ερευνητικές προσπάθειες βελτίωσης της προγνωστικής αξίας των δεικτών αυτών. Ειδικότερα, το 2008, οι Kwee *et al* συνέκριναν τους βιοχημικούς, υπερηχογραφικούς και δυναμικούς δείκτες και διαπίστωσαν ότι ο αριθμός ωοθυλακίων με άντρο μαζί με την ινχιμπίνη β προσφέρουν ορθότερη πρόβλεψη της ωοθηκικής απάντησης. Αντιστοίχως, σύμφωνα με αυτούς, η αντιμυλλέριος και η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, το AFC και η δυναμική δοκιμασία CCCT παρουσίαζαν καλύτερη προβλεπτική ικανότητα της πτωχής ωοθηκικής απόκρισης.

Λίγα χρόνια αργότερα, το 2013, η ποσοτική συστηματική ανασκόπηση των Broer *et al* ανέδειξε ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη και ο δείκτης AFC, όταν συνυπολογίζονταν με την ηλικία της ασθενούς, προσέφεραν ουσιώδη διαγνωστική αξία στην πρόβλεψη υπερβολικής απόκρισης των ωοθηκών στη διέγερση. Αντιθέτως, η διακριτική ευχέρεια της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης και του AFC, συγκριτικά με της αντιμυλλέριου ορμόνης, μεταβαλλόταν σημαντικά από την ηλικία.⁽¹⁰⁵⁾

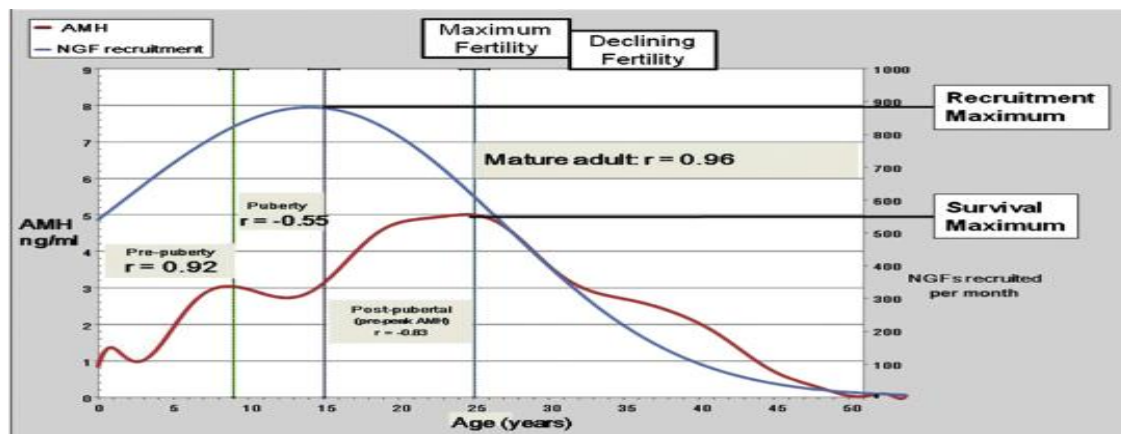
Εν κατακλείδι, οι La Marca et al. το 2016, μέσω μίας μελέτης που διεξήγαγαν στην Ιταλία, η οποία περιελάμβανε 120 μονάδες Ιατρικής Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, δήλωσαν την ύπαρξη ομοφωνίας σχετικά με τη θετική προγνωστική αξία των δεικτών εκτίμησης ωοθηκικού αποθέματος στην κλινική πρακτική, ιδιαίτερα στην πρόβλεψη της πτωχής απόκρισης στη διέγερση των ωοθηκών.⁽¹⁰⁶⁾

Κατά καιρούς, προτάθηκαν διάφορα μοντέλα πρόγνωσης της πιθανότητας επιτυχούς έκβασης μίας μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, τα οποία αποτελούνταν από μερικούς εκ των δεικτών ωοθηκικού αποθέματος. Σύμφωνα με τα προκύπτοντα δεδομένα μίας μετα-αναλυτικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε από τους Zhu et al.(2023), θα μπορούσε η αρχική εκτίμηση του υπογόνιμου ζευγαριού να αποτελείται από βιοχημικές εξετάσεις, οι οποίες να περιλαμβάνουν μέτρηση των επιπέδων αντιμυλλέριου και ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης καθώς και ινχιμπίνης Β, και μία διακολλπική υπερηχογραφική εξέταση για τον υπολογισμό του ωοθηκικού όγκου και του αριθμού ωοθυλακίων με άντρο. Η συνεκτίμηση των παραπάνω αποτελεσμάτων θα αποτελούσε κατευθυντήριο άξονα τόσο για την ορθή ενημέρωση των υπογόνιμων ζευγαριών σχετικά με την επιλογή της πλέον κατάλληλης τεχνικής υποβοηθούμενης αναπαραγωγής όσο και για την επιλογή του κατάλληλου πρωτοκόλλου και του συνιστώμενου δοσολογικού σχήματος γοναδοτροπινών κατά την διέγερση των ωοθηκών.⁽⁸⁴⁾

4.Η ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΣ ΟΡΜΟΝΗ ΩΣ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑΣ

Έως και σήμερα, δεν έχει επιτευχθεί πλήρως η κατοχύρωση της σημασίας της προληπτικής εξέτασης (screening) του γυναικείου πληθυσμού ως προς την εκτίμηση του ωοθηκικού αποθέματος. Αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί αφενός στη μη αποδοχή ότι ο υπολογισμός των ωοθηκικών εφεδρειών αντανακλά την πιθανότητα επίτευξης κύησης, αφετέρου στην ενδεχόμενη πρόκληση ψυχολογικής επιβάρυνσης στα υπογόνιμα ζευγάρια. Παρόλα αυτά, οι Tremellen *et al* το 2014 αποτέλεσαν ένθερμοι υποστηρικτές της θεωρίας ότι η προληπτική αυτή εξέταση θα συνέβαλλε στην ανεύρεση των γυναικών με ελαττωμένες ωοθηκικές εφεδρείες. Σε αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές καταδεικνύεται η σύνδεση των δεικτών ωοθηκικού αποθέματος με το ενδεχόμενο επίτευξης κύησης μετά από τεχνική υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ακόμη, η ανεύρεση χαμηλών ωοθηκικών εφεδρειών θα μπορούσε να υποδεικνύει την πιθανότητα πρόωμης έκπτωσης της γονιμοποιητικής ικανότητας μίας γυναίκας

Έχοντας ως γνώμονα αυτό, ορισμένοι μελετητές εστίασαν στην ικανότητα της αντιμυλλέριου ορμόνης να προβλέπει την αναπαραγωγική ικανότητα μιας γυναίκας. Συγκεκριμένα, οι Fleming *et al* το 2012 με το ερευνητικό τους έργο, έδειξαν τη συμμετρική σχέση ανάμεσα στις τιμές αντιμυλλέριου ορμόνης ανά ηλικία, στον πληθυσμό των επιστρατευθέντων ωοθυλακίων και στη γυναικεία αναπαραγωγική ικανότητα. (107)



Απεικόνιση της μεταβολής της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό και της στρατολόγησης ωοθυλακίων σε κάθε αναπτυξιακό στάδιο (Fleming *et al* , 2012)

Αντιμαχόμενοι τη θεωρία αυτή, οι Hagen et al το ίδιο έτος υποστήριζαν ότι χαμηλή συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό υγιών γυναικών, οι οποίες βρίσκονται στο μέσο της δεκαετίας των 20 ετών, δεν δήλωνε αντιστοίχως μειωμένη ικανότητα αναπαραγωγής. Μάλιστα, στη μελέτη αυτή ομάδα γυναικών με τις υψηλότερες τιμές AMH παρουσίασε τη μικρότερη δυνατή πιθανότητα επίτευξης κύησης.⁽¹⁰⁸⁾ Επίσης, οι Hvidman et al το 2016, στη Δανία διαπίστωσαν ότι γόνιμες και μη γυναίκες, ηλικίας 20 έως 39 ετών, παρουσίαζαν παρόμοια επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης και παράγοντα AFC.⁽¹⁰⁹⁾

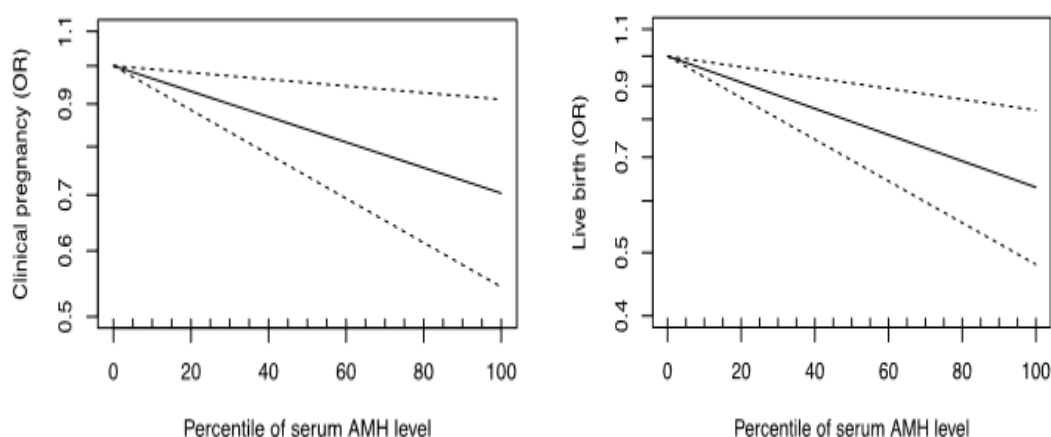
Ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα ήταν μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2019 από τους Murugappan et al. Συγκεκριμένα, διεξήγαγαν μία αναδρομική μελέτη της οποίας αντικείμενο αποτέλεσε η διερεύνηση της ενδεχόμενης συσχέτισης των επιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης με την επίτευξη κύησης σε γυναίκες με ιστορικό επαναλαμβανόμενων (τουλάχιστον 2) αποβολών. Στην ερευνητική αυτή μελέτη συμμετείχαν 155 γυναίκες, αναπαραγωγικής ηλικίας (25 έως 44 ετών), στις οποίες δεν ευοδώθηκε κύηση μετά από ένα χρόνο τακτικών προσπαθειών. Παρά την ευρύτερη αξιοποίηση της AMH ως δείκτη εκτίμησης της έκβασης ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης, στη μελέτη αυτή η προβλεπτική της αξία ήταν αρκετά περιορισμένη. Ως εκ τούτου, από τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε μονάχα ότι επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης χαμηλότερα από 1ng/ml παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη μειωμένη πιθανότητα γέννησης ζώντος νεογνού.⁽¹³²⁾

AMH ≥ 1			
Parameter	AMH < 1 (n=47 patients)	AMH ≥ 1 (n=108 patients)	P-value
Maternal Age (years) (Mean $\pm$ SD)	37.5 $\pm$ 3.8	34.7 $\pm$ 4.0	<0.01 ¹
BMI (kg/m ²) ³ (Median (IQR))	23.9 (5.2)	22.9 (5.8)	0.45 ²
Prior live births (Mean $\pm$ SD)	0.7 $\pm$ 0.8	0.5 $\pm$ 0.6	0.10 ¹
Prior miscarriages (Mean $\pm$ SD)	2.6 $\pm$ 1.2	2.5 $\pm$ 1.0	0.42 ¹

Πίνακας 9: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με AMH<1 και >1ng/ml

Εν κατακλείδι, το 2023 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Reproductive Biology and Endocrinology* μία μετα-αναλυτική μελέτη των Yuwen et al. Η συστηματική αυτή ανασκόπηση διερεύνησε τη συσχέτιση των ε-

πιπέδων αντιμυλλέριου ορμόνης με την έκβαση της εξωσωματικής γονιμοποίησης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η μελέτη αυτή περιελάμβανε τη συλλογή δεδομένων 19 ερευνών σχετικών με αντιμυλλέριο ορμόνη, εξωσωματική γονιμοποίηση και σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών. Η μετα-αναλυτική αυτή μελέτη υποστήριζε ότι τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών παρουσίαζαν αρνητική συσχέτιση με το ποσοστό κλινικής κύησης και γέννησης ζώντος νεογνού, μολονότι παλαιότερες μελέτες υποστήριζαν τη θετική συσχέτιση AMH με τη γέννηση ζώντων νεογνών.⁽¹³³⁾



Πίνακας 10: Α) πιθανότητα επίτευξης κλινικής κύησης Β) πιθανότητα κύησης ζώντος νεογνού

5.ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΕ ΜΕΘΟΔΟΥΣ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, μελετήθηκε λεπτομερώς η προβλεπτική ικανότητα της αντιμυλλέριου ορμόνης σχετικά με την ποσότητα και την ποιότητα των ωαρίων στα πλαίσια προγραμμάτων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Σε αρκετές δημοσιεύσεις, υποστηρίζεται ότι η ορμόνη αυτή αποτελεί καλύτερο προγνωστικό δείκτη ωρίμανσης των ωαρίων και επιτυχούς έκβασης της μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, συγκριτικά με τους υπόλοιπους δείκτες ωοθηκικών εφεδρειών.⁽⁸⁴⁾⁽⁸⁹⁾

Το 2015, οι Tobler et al. δημοσίευσαν σε μελέτη τους ότι, μεταξύ 796 μονάδων Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής παγκοσμίως, το 60% αξιολογεί την αντιμυλλέριο ορμόνη ως εξέταση πρώτης γραμμής, ενώ το 54% τη θεωρεί ως τον πλέον αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών. Ωστόσο, για την πρόβλεψη γέννησης ενός νεογνού η ηλικία θεωρείται ο πλέον καταλληλότερος προγνωστικός δείκτης.⁽¹¹⁰⁾

5.1 ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΣ ΟΡΜΟΝΗ ΚΑΙ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΕ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ

Αρκετές ερευνητικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό είναι ικανή να προβλέψει το πλήθος των προσλαμβανόμενων ωαρίων σε προγράμματα πρόκλησης πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας

Μία από τις πρώτες δημοσιεύσεις έλαβε χώρα στην Ολλανδία το 2002 από τους van Rooij et al, οι οποίοι εξέτασαν τα επίπεδα AMH γυναικών που είχαν υποβληθεί σε μακρύ πρωτόκολλο διέγερσης των ωοθηκών και είχαν παρατηρήσει την ισχυρή συσχέτισή τους με το πλήθος των ληφθέντων ωαρίων, ιδιαίτερα δε με την πτωχή απόκριση.⁽¹¹¹⁾ Λίγα χρόνια αργότερα, οι Lie Fong et al.(2008) διαπίστωσαν ότι η συγκέντρωση της ορμόνης αυτής την 3^η ημέρα του έμμηνου κύκλου γυναι-

κών ηλικίας μικρότερης των 37ετών συνδεόταν με την ποσότητα ωαρίων που είχαν ληφθεί αλλά όχι με την ποιότητα αυτών.⁽¹¹²⁾

Μία από τις πρώτες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις δημοσιεύθηκε το 2010 από τους *La Marca et al*. Η εργασία αυτή αναγνώρισε πως η αντιμυλλέριος ορμόνη αποτελεί τον πλέον κατάλληλο βιοδείκτη πρόγνωσης της ανταπόκρισης των ωοθηκών, συγκριτικά με δείκτες όπως η ηλικία, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη, η ιχνιμίνη B καθώς και η οιστραδιόλη. Ειδικότερα, η προβλεπτική της ικανότητα σχετίζεται με την πτωχή ωοθηκική απόκριση, την ακύρωση ενός κύκλου εξωσωματικής γονιμοποίησης και την εμφάνιση του συνδρόμου υπερδιέγερσης των ωοθηκών (OHSS).⁽¹¹³⁾ Εντούτοις, οι *Lie Fong et al* το 2011 υποστήριζαν ότι σε γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, τόσο η αντιμυλλέριος ορμόνη όσο και η ιχνιμίνη B δεν θεωρούνται αξιόπιστοι βιοδείκτες εκτίμησης της ανταπόκρισης των ωοθηκών σε χαμηλής δόσης πρωτόκολλο διέγερσης, ενδεχομένως λόγω διαφορετικής ωοθυλακικής δυναμικής συγκριτικά με το κλασσικό πρωτόκολλο διέγερσης.⁽¹¹⁴⁾

Πρόσφατη μελέτη των *Li Y et al* (2015) επιβεβαίωσε τη συνάρτηση της αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό και στο ωοθυλακικό υγρό και της ιχνιμίνης B με την ποσότητα των προσλαμβανόμενων ωαρίων.⁽¹¹⁵⁾ Παρομοίως, οι *Oehninger et al* εξακρίβωσαν ότι η AMH, η ηλικιακή ομάδα και ο παράγοντας AFC αποτελούσαν βιοδείκτες ικανούς να προβλέψουν την πτωχή ή υπερβολική απόκριση σε πρωτόκολλο που περιλάμβανε χορήγηση GnRH ανταγωνιστή.⁽¹¹⁶⁾ Ακόμη, ένα χρόνο αργότερα μία προοπτική μελέτη, η οποία εκπονήθηκε από τους *Kotanidis et al* (2016), ανέδειξε ότι η συγκέντρωση AMH παρουσίαζε ισχυρή συσχέτιση με το πλήθος ωαρίων σε βραχύ πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης με αγωνιστή, ενώ παράλληλα αντικατόπτριζε τη διαθεσιμότητα πλεοναζόντων εμβρύων ιδανικών για κρυοσυντήρηση.⁽¹¹⁷⁾

Ιδιαίτερα ενδιαφέρον για την επιστημονική κοινότητα ήταν το εύρημα μίας Ελληνικής προοπτικής μελέτης, που πραγματοποιήθηκε στη Θεσσαλονίκη το 2011 (*Tolikas et al*). Η μελέτη αυτή περιλάμβανε τη μέτρηση των τιμών της αντιμυλλέριου ορμόνης, της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, του αριθμού ωοθυλακίων με άντρο, της AMH την 5^η ημέρα διέγερσης, καθώς και της AMH που ανευρίσκεται στο ωοθυλακικό υγρό του πρώτου ωοθυλακίου το οποίο αναρροφάται. Η δημοσίευση αυ-

τή υποστήριξε ότι οι παραπάνω παράμετροι, εκτός της AMH του ωοθυλακικού υγρού, παρουσίαζαν ουσιώδεις διαφορές ανάμεσα σε γυναίκες με πτωχή και μη ανταπόκριση. Επιπλέον, ανέδειξε ως ισχυρότερο προβλεπτικό παράγοντα πτωχής ωοθηκικής απάντησης το AFC και μετέπειτα την AMH προ έναρξης ωοθηκικής διέγερσης.⁽¹¹⁸⁾ Στον αντίποδα, μια συστηματική ανασκόπηση των *Ilidromiti et al* το 2015 εξετάζοντας διάφορες τυχαιοποιημένες μελέτες, προσδιόρισε ως πιο αξιόπιστο δείκτη εκτίμησης της ωοθηκικής απάντησης, μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες, , την AMH, ενδεχομένως γιατί ο παράγοντας AFC εμφανίζει περιορισμούς στον ακριβή προσδιορισμό.⁽¹¹⁹⁾

Μερικά χρόνια αργότερα, το 2018, πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση από τους *Lensen et al.*, η οποία περιλάμβανε τη μελέτη 20 ερευνών. Σκοπός της συλλογής δεδομένων αποτέλεσε η αξιολόγηση των επιπτώσεων της εξατομικευμένης χορηγούμενης δόσης γοναδοτροπινών, αξιοποιώντας τους δείκτες εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών, σε γυναίκες που υποβάλλονται σε κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης.⁽¹³⁴⁾

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Nº of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Evidence summary
	Risk with 150 IU FSH	Risk with ORT-based algorithm				
Live birth or ongoing pregnancy	258 per 1000	266 per 1000 (235 to 300)	OR 1.04 (0.88 to 1.23)	2823 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Although the effect estimate remains imprecise, the pooled evidence suggests it is unlikely that ORT-algorithms impacted on rates of live birth or ongoing pregnancy
OHSS	Severe 8 per 1000	4 per 1000 (1 to 16)	OR 0.54 (0.14 to 1.99)	1494 (3 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Low ^{a,b}	Although the effect estimate remains imprecise, the pooled evidence suggests that ORT-algorithms reduce the incidence of OHSS by an unspecified amount.
	Moderate or severe 25 per 1000	14 per 1000 (8 to 25)	OR 0.58 (0.34 to 1.00)	2823 (4 RCTs)		
Clinical pregnancy	321 per 1000	313 per 1000 (280 to 349)	OR 0.96 (0.82 to 1.13)	2823 (4 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ Moderate ^a	Although the effect estimate remains imprecise, the pooled evidence suggests it is unlikely that ORT-algorithms impacted on rates of clinical pregnancy

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; FSH: follicle-stimulating hormone; ICSI: intracytoplasmic sperm injection; IVF: in vitro fertilisation; OHSS: ovarian hyperstimulation syndrome; OR: odds ratio; ORT: ovarian reserve test; RCT: randomised controlled trial.

Πίνακας 11: Σύγκριση αλγόριθμου σχετιζόμενου με τους δείκτες ωοθηκικής εφεδρείας και χαμηλής δόσης γοναδοτροπινών

Αρκετοί μελετητές πρότειναν την εκτίμηση δεικτών συνδυαστικά, λόγω μεγαλύτερης προγνωστικής αξιοπιστίας συγκριτικά με οποιανδήποτε παράμετρο μεμονωμένα. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με το ερευνητικό έργο των *Al-Azemi et al* (Αγγλία, 2011), η αξιολόγηση περισσότερων του ενός δεικτών ωοθηκικής εφεδρείας είναι δυνατό να προβλέπει

με περισσότερη ευχέρεια και ακρίβεια την πτωχή ωοθηκική απάντηση.⁽¹²⁰⁾ Οι Barad et al το ίδιο έτος υπογράμμισαν ότι η συνεκτίμηση της αντιμυλλέριου ορμόνης με την ηλικία αποτελεί καταλληλότερο προβλεπτικό δείκτη πτωχής ωοθηκικής απόκρισης ή υπερδιέγερσης.⁽¹²¹⁾

Τέλος, μία ομάδα ερευνητών, οι Burks et al., το 2015 αξιοποίησαν μία από τις νεότερες δοκιμασίες μέτρησης της αντιμυλλέριου ορμόνης, η οποία δύναται να ανιχνεύει έως πολύ μικρές συγκεντρώσεις της ορμόνης αυτής (picoAMH Elisa). Με τη δοκιμασία αυτή παρατήρησαν ότι τιμές AMH υψηλότερες από 500pg/ml προέβλεπαν επιτυχή έκβαση ωοθηκικής διέγερσης σε γυναίκες με χαμηλές ωοθηκικές εφεδρείες, με ευαισθησία έως 83,3% και ειδικότητα έως 70,8%. Αντιθέτως, όταν τα επίπεδα της αντιμυλλέριου ορμόνης ήταν χαμηλότερα από 100pg/ml δεν προέκυπτε ωοληψία.⁽¹²²⁾

5.2 ANTIMYLLERIOS OPMONH KAI EΠΙΤΕΥΞΗ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Μελετώντας διεξοδικά τις ήδη υπάρχουσες βιβλιογραφικές αναφορές, υποστηρίζεται ομόφωνα ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη αποτελεί τον πλέον κατάλληλο δείκτη εκτίμησης του αριθμού των προσλαμβανόμενων ωαρίων μετά από ένα πρωτόκολλο ωοθηκικής διέγερσης. Συνεπώς, θεωρείται λογική η υπόθεση ότι όσο υψηλότερος είναι ο αριθμός των διαθέσιμων ωαρίων τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα επιτυχούς έκβασης ενός προγράμματος υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Αυτό, άλλωστε, επιβεβαίωσαν οι Sunkara et al το 2011 εξετάζοντας 400.135 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης. Ιδιαίτερα, υποστήριξαν ότι το ενδεχόμενο γέννησης ενός ζώντος νεογνού ακολουθούσε μία ανοδική πορεία ευθέως ανάλογη με το πλήθος των ωαρίων που ελάμβαναν. Πιο συγκεκριμένα, όταν τα διαθέσιμα ωάρια ήταν 15 έως 20 εμφανιζόταν το μεγαλύτερο ποσοστό γέννησης ζώντων νεογνών ενώ αυτό μειωνόταν σε υψηλότερο αριθμό ωαρίων. Αντιστοίχως, γυναίκες των οποίων τα ληφθέντα ωάρια ήταν 4, παρουσίαζαν περίπου το μισό ποσοστό επιτυχούς έκβασης της προσπάθειας.⁽¹²³⁾

Εξωσωματική γονιμοποίηση(IVF):

Οι περισσότερες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία παρουσιάζουν διαφορούμενα αποτελέσματα σχετικά με τη συσχέτιση αντιμυλλέριου ορμόνης και ποσοστών επιτυχούς έκβασης εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Η απαρχή έγινε το 2004, όταν οι Hazout et al υποστήριξαν τη σύνδεση της συγκέντρωσης αντιμυλλέριου ορμόνης, που μετράται την 3η ημέρα του καταμήνιου κύκλου, με το πλήθος των ώριμων ωαρίων και το ποσοστό επιτυχών κήσεων σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 42 ετών, οι οποίες ακολούθησαν πρόγραμμα εξωσωματικής γονιμοποίησης. Συνεπώς, σύμφωνα με τη μελέτη αυτή, η αντιμυλλέριος ορμόνη θεωρήθηκε περισσότερο ισχυρός προβλεπτικός δείκτης κήσης από την ωοθυλακιοτρόπο ορμόνη, την οιστραδιόλη και την ινχιμπίνη Β.⁽¹²⁴⁾ Την τοποθέτηση αυτήν υποστήριξαν μερικά χρόνια αργότερα οι Sacha et al. (2020) μελετώντας την κλινική σημασία των συγκεντρώσεων αντιμυλλέριου ορμόνης 162 γυναικών, στα αποτελέσματα των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης που είχαν υποβληθεί.⁽¹²⁵⁾

	Total oocyte yield (n)	MII oocyte yield (n)	Endometrial wall thickness (mm)	Fertilization (rate)	High-quality blastocyst yield (proportion)	Implantation (probability)	Clinical pregnancy (probability)	Live birth (probability)
Crude								
T1	11.9 (10.4, 13.5)	9.3 (8.3, 10.5)	10.9 (10.3, 11.5)	0.72 (0.67, 0.77)	0.46 (0.33, 0.59)	0.53 (0.42, 0.64)	0.40 (0.30, 0.51)	0.29 (0.20, 0.41)
T2	12.1 (10.6, 13.7)	9.7 (8.7, 10.9)	10.2 (9.7, 10.8)	0.72 (0.67, 0.77)	0.36 (0.25, 0.50)	0.59 (0.47, 0.69)	0.54 (0.43, 0.65)	0.52 (0.40, 0.63)
T3	13.2 (11.8, 14.9)	10.1 (9.00, 11.3)	9.96 (9.4, 10.6)	0.71 (0.65, 0.75)	0.32 (0.02, 0.45)	0.64 (0.52, 0.74)	0.59 (0.48, 0.70)	0.44 (0.33, 0.56)
p t- r- 0.07	end	0.38	0.34	0.02	0.65	0.13	0.19	0.02
Adjusted								
T1	11.4 (10.2, 12.9)	9.4 (8.4, 10.6)	10.9 (10.2, 11.5)	0.73 (0.68, 0.78)	0.45 (0.32, 0.59)	0.55 (0.43, 0.67)	0.41 (0.30, 0.53)	0.31 (0.21, 0.43)
T2	11.7 (10.5, 13.1)	9.6 (8.6, 10.8)	10.2 (9.6, 10.8)	0.71 (0.66, 0.76)	0.36 (0.24, 0.50)	0.57 (0.45, 0.68)	0.53 (0.41, 0.64)	0.49 (0.37, 0.61)
T3	12.0 (10.7, 13.5)	9.9 (8.9, 11.2)	10.0 (9.3, 10.6)	0.71 (0.65, 0.76)	0.32 (0.21, 0.46)	0.64 (0.52, 0.74)	0.60 (0.48, 0.70)	0.43 (0.32, 0.55)
p t- r- 0.19	end	0.51	0.49	0.03	0.51	0.20	0.29	0.03

Πίνακας 12: Συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης 161 γυναικών, που υποβλήθηκαν συνολικά σε 217 κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης

Αντίθετα, σύμφωνα με μία Γαλλική μελέτη από τους Guerif et al (2007), η αντιμυλλέριος ορμόνη δεν αποτελεί παράμετρο ικανή να προβλέπει την ωριμότητα των ωαρίων, το ποσοστό επίτευξης γονιμοποίησης καθώς επίσης και τη μορφολογία των εμβρύων.⁽¹²⁶⁾

Το 2008, η Ελβετική Πανεπιστημιακή Κλινική Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, με τους Winder et al, συμπέραναν αφενός τη θετική συσχέτιση της αντιμυλλέριου ορμόνης και της ινχιμπίνης Β με την ποσότητα των ωαρίων, την εμβρυική μορφολογία και την επιτυχημένη προσπάθεια κύησης και αφετέρου την αρνητική συσχέτισή της με τις γοναδοτροπίνες.⁽¹²⁷⁾ Προοπτική μελέτη, την οποία διεξήγαγαν οι Majumder et al. στο Ηνωμένο Βασίλειο (2010) περιλάμβανε τη συμμετοχή γυναικών ηλικίας μικρότερης των 40 ετών, οι οποίες είχαν υποβληθεί στην πρώτη προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης με μακρύ πρωτόκολλο. Η συγκεκριμένη έρευνα ανέδειξε την ισχυρή σύνδεση της αντιμυλλέριου ορμόνης και του παράγοντα AFC με την ποσότητα των προσλαμβανόμενων ωαρίων και το πλήθος ωαρίων που τελικά γονιμοποιήθηκαν.⁽¹²⁸⁾

Μερικά χρόνια αργότερα, το 2012, μία αναδρομική μελέτη που διενεργήθηκε στο Βέλγιο μεταξύ 731 γυναικών, οι οποίες είχαν υποβληθεί στη μέθοδο εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) με μακρύ πρωτόκολλο, ανέδειξε τη θετική σύνδεση της αντιμυλλέριου ορμόνης, που υπολογίζεται στον ορό προ της διέγερσης, με το πλήθος ωαρίων που λαμβάνονται. Ακόμη, υπογράμμισε την ικανότητά της να προβλέπει με αξιοπιστία την ανάγκη αύξησης ή μείωσης της χορηγούμενης δόσης γοναδοτροπινών την 6η ημέρα⁽¹²⁹⁾. Σε μία άλλη δημοσίευση το 2013 από τους Tal et al, διερευνήθηκε η πιθανή προβλεπτική ικανότητα της AMH σχετικά με τη δίδυμη κύηση. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι στον ορό γυναικών, οι οποίες είχαν επιτύχει δίδυμη κύηση, η συγκέντρωση της αντιμυλλέριου ορμόνης ήταν έως 1.4 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τα αντίστοιχα επίπεδα γυναικών με μονήρη κύηση.⁽¹³⁰⁾

Το ίδιο έτος, στο Πανεπιστήμιο της Γλασκώβης διενεργήθηκε, από τους Khader et al. μία αναδρομική μελέτη μεταξύ 822 γυναικών, οι οποίες πραγματοποιούσαν την πρώτη τους προσπάθεια εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η έρευνα αυτή επιβεβαίωσε ότι η ηλικία και η αντιμυλλέριος ορμόνη αποτελούν ανεξάρτητους προβλεπτικούς δείκτες επιτυ-

χούς προσπάθειας κύησης και τελικά γέννησης ζώντων νεογνών μετά από IVF.⁽¹³¹⁾

Το 2014, οι Rezende et al. συμπέραναν μέσω του ερευνητικού τους έργου ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη, που εκτιμάται στον ορό γυναικών την 3^η ή 18^η έως 20^η ημέρα του έμμηνου κύκλου πριν την πραγματοποίηση εξωσωματικής γονιμοποίησης, παρουσιάζει παρόμοια δυνατότητα πρόβλεψης της ακύρωσης του συγκεκριμένου κύκλου, αλλά η ευχέρεια πρόβλεψης της επίτευξης κύησης είναι αρκετά μειωμένη.⁽¹³²⁾

Μετάπειτα το 2016, οι Gomez et al. πραγματοποίησαν μία ερευνητική μελέτη μεταξύ 1.287 γυναικών που είχαν υποβληθεί σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Με την έρευνα αυτή, παρατήρησαν ότι, μολονότι η συγκέντρωση της αντιμυλλέριου ορμόνης δεν αποτελούσε παράμετρο ικανή να προβλέπει κύηση σε ηλικίες μικρότερες των 36 ετών, συσχετιζόταν ισχυρά με πρόβλεψη επιτυχούς κύησης σε ηλικίες μεγαλύτερες των 36 ετών. Επιπλέον, το ενδεχόμενο επίτευξης κύησης δεν ήταν αμελητέο ακόμη και σε αρκετά χαμηλές συγκεντρώσεις αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό.⁽¹³³⁾

Τα διαφορούμενα αποτελέσματα που προέκυψαν από τις πολυάριθμες διεθνείς βιβλιογραφικές αναφορές κατέστησαν επιβεβλημένη ανάγκη τη διενέργεια ποσοτικών συστηματικών ανασκοπήσεων με απώτερο σκοπό την αποσαφήνιση της προβλεπτικής ικανότητας της αντιμυλλέριου ορμόνης σχετικά με την έκβαση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Μεγάλη ανασκόπηση από τους Ολλανδούς μελετητές Broer et al το 2010 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η ορμόνη αυτή αποτελεί ένα βιοδείκτη κατάλληλο για εκτίμηση της απόκρισης των ωοθηκών στη φαρμακευτική διέγερση και δύναται να αξιοποιηθεί για την αναζήτηση γυναικών με πτωχή απόκριση ή κίνδυνο υπερβολικής διέγερσης. Ωστόσο, δεν αποτελεί τον πλέον κατάλληλο παράγοντα πρόβλεψης της επιτυχούς έκβασης της προσπάθειας κύησης.⁽¹³⁴⁾ Την ίδια χρονολογία, οι Γάλλοι Ferte-Delbende et al με τη διεθνή βιβλιογραφική τους ανασκόπηση υποστήριξαν ότι τόσο η αντιμυλλέριος ορμόνη όσο και ο παράγοντας AFC είναι βιοχημικοί δείκτες ικανοί να προσδιορίσουν με αξιοπιστία την ωοθηκική απόκριση στη διέγερση, ωστόσο δεν είναι εφικτό να προβλέψουν το ενδεχόμενο κύησης.⁽¹³⁵⁾

Το 2013, οι Broer et al με τη νέα μετα-αναλυτική τους έρευνα διερεύνησαν την αθροιστική προγνωστική ικανότητα της ωοθυλακιοτρόπου ορμόνης, της αντιμυλλέριου ορμόνης, του αριθμού ωοθυλακίων με άντρο καθώς επίσης και της ηλικίας. Διαπιστώθηκε ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη και ο παράγοντας AFC, μολονότι είναι ικανοί να προβλέψουν την πτωχή ωοθηκική απάντηση, δεν είναι εφικτό να βελτιώσουν την πρόβλεψη επιτυχημένης προσπάθειας κύησης μετά από κύκλο εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Συμπέρασμα της μετα-αναλυτικής μελέτης 525 δημοσιευμένων ερευνών από τους Tal et al (2015) αποτέλεσε η παρατήρηση ασθενούς σύνδεσης της αντιμυλλέριου ορμόνης με το ποσοστό επίτευξης κλινικής κύησης στις μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ωστόσο, είναι αδιαμφισβήτητη πλέον η συμβολή της στη συμβουλευτική προσέγγιση γυναικών με χαμηλές ωοθηκικές εφεδρείες, οι οποίες πρόκειται να υποβληθούν σε κάποια θεραπεία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.⁽¹³⁶⁾

Ένα μήνα αργότερα, σε μία μετα-ανάλυση που δημοσίευσαν οι Yao et al, είχε διαπιστωθεί ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη είναι ικανή, ως ανεξάρτητος βιοδείκτης, να προβλέψει την επιτυχή έκβαση προσπάθειας κύησης με τη χρήση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Συνοψίζοντας, διαπιστώνεται ότι η προβλεπτική αξία της αντιμυλλέριου ορμόνης εμφανίζει προοδευτική αυξητική πορεία σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας με κίνδυνο πτωχής απόκρισης των ωοθηκών. Αυτό αποδίδεται στη συνολικά μειωμένη δεξαμενή ωαρίων, καθώς επίσης και στην παρατηρούμενη απώλεια ποιοτικών ωαρίων.

Ενδομήτρια Σπερματέγχυση (IUI):

Δεν υπάρχουν πολυάριθμες βιβλιογραφικές αναφορές σχετιζόμενες με την προγνωστική ευχέρεια της αντιμυλλέριου ορμόνης στη μέθοδο ενδομήτριας σπερματέγχυσης, διότι στο πρόγραμμα αυτό δεν πραγματοποιείται λήψη ωαρίων, συνεπώς δεν διερευνάται τόσο η πιθανότητα συσχέτισης της έκβασης της τεχνικής με την ποσότητα και ποιότητα των προσλαμβανόμενων ωαρίων.

Ερευνητική μελέτη των Lamazou et al , που έλαβε χώρα το 2012, εξετάζοντας 316 κύκλους ενδομήτριας σπερματέγχυσης παρατήρησε τη μη ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ συγκεντρώσεων αντιμυλλέριου ορμόνης και πλήθους ωοθυλακίων ή ποσοστών επιτυχών κύησης. Αντιθέτως, οι μελετητές Moro et al μερικά χρόνια αργότερα (2016) διαπίστωσαν πως μεταξύ 276 ενδομήτριων σπερματεγχύσεων, που είχαν πραγματοποιηθεί, η αντιμυλλέριος ορμόνη παρουσίαζε θετική συσχέτιση με την επίτευξη κύησης. Ειδικότερα, συμπέραναν ότι επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης υψηλότερα από 2,3ng/ml δήλωναν μεγαλύτερο ενδεχόμενο επιτυχούς κύησης συγκριτικά με τιμές χαμηλότερες από 2,3ng/ml.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Με την πάροδο των χρόνων και την πλειάδα ερευνών που διενεργήθηκαν, αποδείχθηκε ότι η αντιμυλλέριος ορμόνη δεν αποτελεί μονάχα παράγοντα φυλετικής διαφοροποίησης κατά την εμβρυική ζωή, αλλά αναγνωρίσθηκε και ως ένας αξιόπιστος δείκτης εκτίμησης του αποθέματος των θηλέων γονάδων και ως εκ τούτου της ενδεχόμενης γυναικείας αναπαραγωγικής ικανότητας.

Σύμφωνα με τη διεθνή υπάρχουσα βιβλιογραφία, η αντιμυλλέριος ορμόνη καθιερώθηκε αφενός ως ένας ακριβής δείκτης εκτίμησης των ωοθηκικών εφεδρειών και αφετέρου ως ένας προβλεπτικός δείκτης της ωοθηκικής απόκρισης σε κέντρα Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής παγκοσμίως. Πολυάριθμες είναι οι δημοσιεύσεις στη βιβλιογραφία, οι οποίες ανέδειξαν την ισχυρή συσχέτιση των συγκεντρώσεων της αντιμυλλέριου ορμόνης με το πλήθος των προσλαμβανόμενων, μετά από φαρμακευτική ωοθηκική διέγερση, ωαρίων.

Η διπλωματική αυτή εργασία ήταν το αποτέλεσμα μελέτης αρκετών διεθνών βιβλιογραφικών αναφορών, οι οποίες υποστήριζαν κυρίως ότι η συγκέντρωση αντιμυλλέριου ορμόνης αποτελεί ένα αρκετά χρήσιμο έως και απαραίτητο γνωστικό εργαλείο κατά τη διαδικασία συμβουλευτικής ενημέρωσης, καθώς επίσης και προσέγγισης των υπογόνιμων ζευγαριών σχετικά με το ενδεχόμενο ευνοϊκού αποτελέσματος της μεθόδου υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Αδιαμφισβήτητα, πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα προσεκτικοί και επιφυλακτικοί, όταν τα επίπεδα αντιμυλλέριου ορμόνης στον ορό υπολογίζονται και αξιολογούνται σε γυναίκες που δεν θα υποβληθούν σε οποιαδήποτε μέθοδο Ιατρικώς Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής, διότι κάτι τέτοιο είναι πιθανόν να κατευθύνει σε εσφαλμένο καθησυχασμό ή αντίστοιχα εσφαλμένη ανησυχία και σε οικονομικά δυσχερείς και μη αναγκαίες ιατρικές πράξεις.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Álvaro Hernáez, Robyn E. Wootton, Christian M. Page, Karoline H. Skåra. *Steril.* 2022 Jul 1; 118(1): 180–190 “Smoking and infertility: multivariable regression and Mendelian randomization analyses in the Norwegian Mother, Father and Child cohort study”
2. Gloria Ebelechukwu Anyalechi, Jaeyoung Hong, Kristen Kreisel, Elizabeth Torrone, 2019 Jul; 46(7): 446–451. “Self-reported infertility and associated pelvic inflammatory disease among women of reproductive age”
3. Lidia Filip, Florentina Duică, Alina Prădatu, Dragoş Creţoiu *Medicina (Kaunas)* 2020 Sep; 56(9): 460 “Endometriosis Associated Infertility: a critical review and analysis on etiopathogenesis and therapeutic approaches”
4. Shoujing Liang, Yuanhui Chen, Qian Wang, Huanhuan Chen *Reprod Health.* 2021; 18: 254. “Prevalence and associated factors of infertility among 20-49 year old women in Henan Province, China”
5. Μεσσήνης Ι., *Επιτομή Μαιευτικής και Γυναικολογίας*, MD Communications, 2010
6. Dunja Maria Baston-Büst Aus Balve, Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, 2010 *Molecular basis of the embryo-maternal crosstalk in the female reproductive tract*
7. Leon Speroff and Marc A. Fritz, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Seventh Edition, p.76, 86-88, 97-114, 158, 188-198, 325-327
8. Diana Monsivais, Martin M. Matzuk, Stephanie A. Pangas *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2017 Oct; 9(10): a022251 “The TGF- β Family in the Reproductive Tract”.
9. Katerina A. Turner, Amarnath Rambhatla, Samantha Schon, Ashok Agarwal *Cells.* 2020 Apr; 9(4): 990 “Male Infertility is a Women’s health issue: Research and Clinical evaluation of Male Infertility is needed”
10. Brent Hanson, Erica Johnstone, Jessie Dorais, Bob Silver, *Assist Reprod Genet.* 2017 Feb; 34(2): 167–177. “Female infertility, infertility-associated diagnoses and comorbidities: a review”
11. Remah Moustafa Kamel. *J Reprod Infertil* 2013 Jul-Sep; 14(3):96-109 “Assisted Reproductive Technology after the birth of Luise Brown”

12. Jennifer Choe, Anthony L. Shanks In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Sep 5 “*In Vitro Fertilization*”
13. Cochrane Database Syst Rev. 2021; 2021(11): CD005356. Published online 2021 Nov 5. “*Agents for ovarian stimulation for intrauterine insemination in ovulatory women with infertility*”
14. Pellatt L, Rice S, Mason HD. ? Reproduction. 2010 May;139(5):825-33 “*Anti-Müllerian hormone and polycystic ovary syndrome: a mountain too high*”
15. Knight PG & Glister C Reproduction 2006 Aug;132(2):191-206 “*TGF- β superfamily members and ovarian follicle development*”
16. Pangas SA. Mol Reprod Dev. 2012 Oct;79(10):666-79 “*Regulation of the ovarian reserve by members of the transforming growth factor beta family*”
17. Hutson J, Ikawa H, Donahoe PK. J Pediatr Surg. 1981 Dec;16(6):822-7 “*The ontogeny of Mullerian inhibiting substance in the gonads of the chicken*”
18. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, Christiansen SL Mol Hum Reprod. 2013 Aug;19(8):519-27 “*Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection*”
19. Panidis D, Katsikis I, Karkanaki A, Piouka A. Med Hypotheses. 2011 Oct;77(4):649-53 “*Serum anti Müllerian hormone (AMH) levels are differentially modulated by both serum gonadotropins and not only by serum follicle stimulating hormone (FSH) levels*”
20. Rice S, Ojha K, Whitehead S, Mason H. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):1034-40 “*Stage-specific expression of androgen receptor, follicle-stimulating hormone receptor, and anti-Müllerian hormone type II receptor in single, isolated, human preantral follicles: relevance to polycystic ovaries*”
21. di Clemente N, Josso N, Gouedard L, Belville C. Molecular and Cellular Endocrinology 2003 Dec 15;211(1-2):9-14. “*Components of the anti-Mullerian hormone signaling pathways in gonads*”
22. Piotr Skalba, Anna Cygal, Anna Dabkowska-Huc Ginekolog Pol 2008 Feb;79(2):137-40 “*The influence of anti-mullerian hormone on folliculogenesis*”
23. Gougeon A. Gynecol Obstet Fertil. 2011 Sep;39(9):511-3 “*Regulation of resting follicle activation*”
24. Parco S, Novelli C, Vascotto F, Princi T. . Int J Gen Med. 2011;4:759-63 “*Serum anti-Müllerian hormone as a predictive marker of polycystic ovarian syndrome*”

25. van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2010 May;71(3):191-7. "Anti-Müllerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function".
26. Kalich-Philosoph L, Roness H, Carmely A, Fishel-Bartal I. *Sci Transl Med*. 2013 May 15;5(185):185ra62. "Cyclophosphamide triggers follicle activation and "burnout"; AS101 prevents follicle loss and preserves fertility".
27. Modi D, Bhartiya D & Puri C. *Reproduction* 2006 Sep;132(3):443-53. "Developmental expression and cellular distribution of Mullerian inhibiting substance in the primate ovary"
28. Weenen C, Laven JSE, von Bergh ARM, Cranfield M. *Molecular Human Reproduction* 2004 Feb;10(2):77-83. "Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment."
29. Dewailly D, Robin G, Peigne M, Decanter C. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):709-724. "Interactions between androgens, FSH, anti-Müllerian hormone and estradiol during folliculogenesis in the human normal and polycystic ovary."
30. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007 Jan;92(1):240–245. "Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries"
31. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Main KM. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Nov;95(11):5003-10. "Serum levels of anti-Müllerian hormone as a marker of ovarian function in 926 healthy females from birth to adulthood and in 172 Turner syndrome patients"
32. Sir-Petermann T, Márquez L, Cárcamo M, Hitschfeld C. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):903-10. "Effects of birth weight on anti-mullerian hormone serum concentrations in infant girls"
33. Hagen CP, Aksglaede L, Sørensen K, Mouritsen A. *Hum Reprod*. 2012 Mar;27(3):861-6. "Individual serum levels of anti-Müllerian hormone in healthy girls persist through childhood and adolescence: a longitudinal cohort study"
34. Bentzen JG, Forman JL, Johannsen TH, Pinborg A. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Apr;98(4):1602-11. "Ovarian Antral Follicle Subclasses and Anti-Mullerian Hormone During Normal Reproductive Aging"
35. de Kat AC, van der Schouw YT, Eijkemans MJ, Herber-Gast GC. *BMC Med*. 2016 Oct 3;14(1):151. "Back to the basics of ovarian aging: a population-based study on longitudinal anti-Müllerian hormone decline".

36. Tremellen K, Zander-Fox D. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Aug;55(4):384-9. "Serum anti-Müllerian hormone assessment of ovarian reserve and polycystic ovary syndrome status over the reproductive lifespan"
37. Glenn Palomaki, Bhanu Kalra, Tanya Kumar, Amita Patel. *Fertil Steril* 2020 Apr;113(4): 876-884 "Adjusting antimüllerian hormone levels for age and body mass index improves detection of polycystic ovary syndrome"
38. Overbeek A, Broekmans FJ, Hehenkamp WJ, Wijdeveld ME, van Disseldorp J, van Dulmen-den Broeder E, Lambalk CB. Intra-cycle fluctuations of anti-Müllerian hormone in normal women with a regular cycle: a re-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2012 Jun;24(6):664-9.
39. Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhäuser MH. Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril.* 2008 Apr;89(4):927-33.
40. Hadlow N, Longhurst K, McClements A, Natalwala J, Brown SJ, Matson PL. Variation in antimüllerian hormone concentration during the menstrual cycle may change the clinical classification of the ovarian response. *Fertil Steril* 2013 May; 99(6): 1644-53.
41. Schiffner J, Roos J, Broomhead D, Helden JV, Godehardt E, Fehr D, Freundl G, Johnson S, Gnoth C. Relationship between anti-Müllerian hormone and antral follicle count across the menstrual cycle using the Beckman Coulter Access assay in comparison with Gen II manual assay. *Clin Chem Lab Med.* 2017 Jun 27;55(7):1025-1033
42. Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct;91(10):4057-63.
43. 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. *Hum Reprod.* 2004 Dec;19(12):2738-41.
44. Rasa Khodavirdilou, Marjaneh Pournaghi, Yeganeh Rastgar Rezaei, Khadijeh Hajizadeh *Journal of Ovarian Research* (2022) 15:78 "Does anti-müllerian hormone vary during a menstrual cycle? A systematic review and meta-analysis"
45. Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. *Reprod Biomed Online.* 2010 Jun;20(6):861-5. "Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis"

- 46.Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. *Menopause*. 2010 May-Jun;17(3):571-6 “*The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years*”.
- 47.Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Arch *Gynecol Obstet*. 2012 Apr;285(4):1177-82. “*Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen*”.
- 48.Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan;16(1):96-102. “*Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve*”.
- 49.Kline J, Tang A, Levin B. *Maturitas*. 2016 Oct;92:115-22 “*Smoking, alcohol and caffeine in relation to two hormonal indicators of ovarian age during the reproductive year*”.
- 50.Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V. *Fertil Steril*. 2008 Aug; 90(2):395-400.“ *Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids*”
- 51.Li HW, Wong CY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. *Contraception*. 2011 Jun;83(6):582-5 “*Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives*”
- 52.Deb S, Campbell BK, Pincott-Allen C, Clewes JS. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 May;39(5):574-80.” *Quantifying effect of combined oral contraceptive pill on functional ovarian reserve as measured by serum anti-Müllerian hormone and small antral follicle count using three dimensional ultrasound*”
- 53.Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard *Reprod Biomed Online*. 2012 Dec;25(6):612-9. “*Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception.*”
54. Petersen KB. *Dan Med J*. 2016 Oct;63(10). “*Individual fertility assessment and counselling in women of reproductive age*”
- 55.Somunkiran A, Yavuz T, Yucel O, Ozdemir I. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2007 Oct;134(2):196-201. “*Anti-Müllerian hormone levels during hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome*”
- 56.Dursun F, Güven A, Yıldız M. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2016 Mar 5;8(1):55-60 “*Assessment of Anti-Müllerian Hormone Level in Management of Adolescents with Polycystic Ovary Syndrome*”
- 57.D'Arpe S, Di Felicianantonio M, Candelieri M, Franceschetti S. *Reprod Biomed Online*. 2016 Oct;33(4):436-448. “*Ovarian function during hormonal contraception assessed by endocrine and sonographic markers: a systematic review.*”

58. Wei-Wei Yin, Chang-Chang Huang, Yi-Ru Chen, Dan-Qing Yu *BMC Endocrine Disorders* (2022) 22:158 ‘The effect of medication on serum anti-mullerian hormone levels in women of reproductive age: a meta-analysis
59. Rachoń D, Teede H. *Mol Cell Endocrinol*. 2010 Mar 25;316(2):172-9. “Ovarian function and obesity--interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options”
60. Metwally M, Ledger WL, Li TC. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Apr;1127:140-6. “Reproductive endocrinology and clinical aspects of obesity in women”
61. Sahmay S, Usta T, Erel CT, Imamoğlu M. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Sep;286(3):661-5. “Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women?”
62. Merhi Z, Buyuk E, Berger DS, Zapantis A. *Hum Reprod*. 2013 Jun;28(6):1661-9. “Leptin suppresses anti-Mullerian hormone gene expression through the JAK2/STAT3 pathway in luteinized granulosa cells of women undergoing IVF.”
63. Alexis Oldfield, Maryam Kazemi, Maria Lujan. *J Clin Med* 2021 Jul;10(14):3192 “Impact of obesity on Anti-Mullerian Hormone Levels in women of Reproductive Age”
64. Thiago Gouvea, Laura Souza Angelica Lima *Sci Rep* 2022;12:12065 “Correlation of serum anti-mullerian hormone with hormonal and environmental parameters in Brazilian climacteric women”
65. Liberty G, Ben-Chetrit A, Margalioth EJ, Hyman JH. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2253-6 “Does estrogen directly modulate anti-müllerian hormone secretion in women?”.
66. van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CW. *Hum Reprod*. 2010 Jan;25(1):221-7 “Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts”
67. Hadlow N, Brown SJ, Habib A, Wardrop R. *Fertil Steril*. 2016 Oct;106(5):1230-1237.
“Quantifying the intraindividual variation of antimüllerian hormone in the ovarian cycle”
68. Rivak Punchoo, Sachin Bhoora, *Front Endocrinol* 2021;12:719029
“Variation in the measurement of anti-mullerian hormone-What are the laboratory issues?”
69. Nelson SM, La Marca A. *Reprod Biomed Online*. 2011 Oct;23(4):411-20 “The journey from the old to the new AMH assay: how to avoid getting lost in the values”..

70. Kumar A, Kalra B, Patel A, McDavid L. *J Immunol Methods*. 2010 Oct 31;362(1-2):51-9. "Development of a second generation anti-Müllerian hormone (AMH) ELISA."
71. Su HI, Sammel MD, Homer MV, Bui K. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1766-72. "Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays".
72. Welsh P, Smith K, Nelson SM. *Hum Reprod*. 2014 May;29(5):1035-41. "A single-centre evaluation of two new anti-Müllerian hormone assays and comparison with the current clinical standard assay."
73. Lukaszuk K, Kuczynski W, Kunicki M, Ludwikowska B. *Ginekol Pol*. 2014 Oct;85(10):778-83. "Comparison of the second generation Beckman Coulter IVD and first-generation AnshLabs ELISA assays for anti Müllerian hormone in patients undergoing IVF treatment."
74. Burks HR, Ross L, Oppen N, Paulson E. *Fertil Steril*. 2015 Sep;104(3):643-8. "Can highly sensitive antimüllerian hormone testing predict failed response to ovarian stimulation?"
75. Demirdjian G, Bord S, Lejeune C, Masica R. *Clin Biochem*. 2016 Nov;49(16-17):1267-1273. "Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determination of anti-Müllerian hormone (AMH) levels on the Access* family of automated immunoassay systems."
76. Pearson K, Long M, Prasad J, Wu YY. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016 Feb 16;14:8. "Assessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA".
77. Yue CY, Ying CM. *Clin Chim Acta*. 2017 Jan;464:79-84. "Comparability of the effect of storage time and temperature on serum anti-Müllerian hormone measurement between original and modified enzyme-linked immunosorbent assay".
78. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e9-e17. "Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion."
79. Fertié-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Dec;39 (8 Suppl2): S27-33. "Evaluation of the ovarian reserve."
80. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov Dec;12(6):685-718. "A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome."
81. Perloe M, Levy DP, Sills ES. *Int J Fertil Womens Med*. 2000 May-Jun;45(3):215-24. "Strategies for ascertaining ovarian reserve among women suspected of subfertility."

82. Poseidon Group (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number), Alviggi C, Andersen CY. *Fertil Steril*. 2016 Jun;105(6):1452-3. "A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept."
83. Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA. *Fertil Steril*. 2008 Apr;89(4):868-78. Epub 2007 Jul 2. "The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone."
84. Qinying Zhu, Yi li Jianhog Ma. *J Ovarian Res* 2023;16:208. "Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review"
85. Vinayak Smith, Tiki Osianlis, Beverley Vollenhoven. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, vol.3, no.1m pp.11-18, 2014. "A review of luteinizing hormone and its role in ovarian reserve testing."
86. Makanji Y, Zhu J, Mishra R, Holmquist C. *Endocr Rev*. 2014 Oct;35(5):747-94. "Inhibin at 90: from discovery to clinical application, a historical review".
87. Tan R, Pu D, Liu L, Liu J. *Fertil Steril*. 2011 Oct;96(4):905-11. "Comparisons of inhibin B versus antimüllerian hormone in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization."
88. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril*. 2015 Mar;103(3):e9-e17. "Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion".
89. David Robertson Chel Lee Angela Baerwald. *Endocrinol Diabetes Metab* 2021 Apr; 4(2):e00172. "Interactions between serum FSH Inhibin b and antral follicle count in the decline of serum AMH during the menstrual cycle in late reproductive age"
90. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL. *Hum Reprod*. 2008 Jan;23(1):160-7. "Serum anti Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles."
91. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC. *Fertil Steril*. 1998 Jun;69(6):1010-4. "Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle stimulating hormone undergoing in vitro fertilization".
92. Loes Moolhuijsen, Jenny Visser. *J Clin Endocrinol Metab* 2020 Nov;105(11):3361-3373. "Anti-müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on assessing ovarian function"
93. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER. *Fertil Steril*. 2005 Feb;83(2):291-301. "Antral follicle count in the prediction of poor

- ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level.”
94. Bozkurt B, Erdem M, Mutlu MF, Erdem A. *Hum Fertil (Camb)*. 2016 Sep;19(3):192-8 “Comparison of age related changes in anti-Müllerian hormone levels and other ovarian reserve tests between healthy fertile and infertile population.”
 95. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C. *Hum Reprod*. 2011 Feb;26(2):414-22. “Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction.”
 96. Broekmans FJ, de Ziegler D, Howles CM, Gougeon A. *Fertil Steril*. 2010 Aug;94(3):1044-51. “The antral follicle count: practical recommendations for better standardization.”
 97. Mavrelos D, Al Chami A, Talaulikar V, Burt E. *Reprod Biomed Online*. 2016 Aug;33(2):174-9. “Variation in antral follicle counts at different times in the menstrual cycle: does it matter?”
 98. Shan Zhou, Tie Sun, Ling Song *Medicine(Baltimore)* 2021 Apr30; 100(17):e25361 “The status and comparison of ovarian reserve between fertile and infertile healthy Chinese women of reproductive age”
 99. Singh N, Bahadur A, Malhotra N, Kalaivani M. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Sep;288(3):697-703. “Prospective analysis of ovarian reserve markers as determinant in response to controlled ovarian stimulation in women undergoing IVF cycles in low resource setting in India”.
 100. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I. *Fertil Steril*. 2010 Feb;93(3):855-64. “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”
 101. Amanda Deadmond, Christian Koch, Preston Pary *National Library of Medicine* 2022 “Ovarian Reserve Testing”
 102. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):807-18 “The Clomiphene citrate challenge test for the prediction of poor ovarian response and nonpregnancy in patients undergoing in vitro fertilization: a systematic review.”
 103. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov Dec;12(6):685-718. “A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome”
 104. McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. *Hum Reprod*. 2007 Mar;22(3):778-85 “Evaluation of the utility of multiple endocrine and ultrasound measures of ovarian reserve in the prediction of cycle cancellation in a high risk IVF population.”

105. Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A. *Fertil Steril*. 2008 Sep;90(3):737-43 “Evaluation of anti Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve.”
106. La Marca A, Ferraretti AP, Palermo R, Ubaldi FM. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jan;32(1):1-5. “The use of ovarian reserve markers in IVF clinical practice: a national consensus”.
107. Fleming R, Kelsey TW, Anderson RA, Wallace WH. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1097-102. “Interpreting human follicular recruitment and antimüllerian hormone concentrations throughout life”.
108. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE. *Fertil Steril*. 2012 Dec;98(6):1602-8.e2. “Low concentration of circulating antimüllerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study”.
109. Hvidman HW, Bentzen JG, Thuesen LL, Lauritsen MP. *Hum Reprod*. 2016 May;31(5):1034-45 “Infertile women below the age of 40 have similar anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count compared with women of the same age with no history of infertility.”
110. Tobler KJ, Shoham G, Christianson MS, Zhao Y. *J Assist Reprod Genet*. 2015 Oct;32(10):1441-8. “Use of anti mullerian hormone for testing ovarian reserve: a survey of 796 infertility clinics worldwide”.
111. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3065-71 “Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve”
112. Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I. *Reprod Biomed Online*. 2008 May;16(5):664-70 “Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality?”
113. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C. *Hum Reprod Update*. 2010 Mar-Apr;16(2):113-30 “Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART)”
114. Lie Fong S, Schipper I, de Jong FH, Themmen AP. *Fertil Steril*. 2011 Aug;96(2):459-63 “.Serum anti Müllerian hormone and inhibin B concentrations are not useful predictors of ovarian response during ovulation induction treatment with recombinant follicle-stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome”.
115. Oehninger S, Nelson SM, Verweij P, Stegmann BJ. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015 Oct 31;13:117 “Predictive factors for

- ovarian response in a corifollitropin alfa/GnRH antagonist protocol for controlled ovarian stimulation in IVF/ICSI cycles”
116. Kotanidis L, Nikolettos K, Petousis S, Asimakopoulos B J *Endocrinol Invest.* 2016 Dec;39(12):1459-1464 “The use of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels and antral follicle count (AFC) to predict the number of oocytes collected and availability of embryos for cryopreservation in IVF.”
 117. Tolikas A, Tsakos E, Gerou S, Prapas Y. *Hum Fertil (Camb).* 2011 Dec;14(4):246-53 “Anti-Mullerian Hormone (AMH) levels in serum and follicular fluid as predictors of ovarian response in stimulated (IVF and ICSI) cycles.”
 118. Iliodromiti S, Anderson RA, Nelson SM. *Hum Reprod Update.* 2015 Nov-Dec;21(6):698-710. “Technical and performance characteristics of anti Müllerian hormone and antral follicle count as biomarkers of ovarian response”.
 119. Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, Pye C. *Hum Reprod.* 2011 Feb;26(2):414-22. “.Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction.”
 120. Barad DH, Weghofer A, Gleicher N *Reprod Biomed Online.* 2011 Mar;22(3):284-91. “.Utility of age-specific serum anti-Müllerian hormone concentrations.”
 121. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N, Bhattacharya S. *Hum Reprod.* 2011 Jul;26(7):1768-74 “Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles”.
 122. Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhäuser MH, Bersinger NA. *Fertil Steril.* 2008 Dec;90(6):2203-10. 418. “Anti-Müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.”
 123. Majumder K, Gelbaya TA, Laing I, Nardo LG. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 Jun;150(2):166-70. “The use of anti-Müllerian hormone and antral follicle count to predict the potential of oocytes and embryos”.
 124. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Schwartz E. *Reprod Biomed Online.* 2013 Apr;26(4):360-7. “Anti-Müllerian hormone as an independent predictor of twin versus singleton pregnancy in fresh cycles”.
 125. Khader A, Lloyd SM, McConnachie A, Fleming R. *J Ovarian Res.* 2013 Jan 7;6(1):3. “External validation of anti-Müllerian hormone based prediction of live birth in assisted conception.”
 126. Trolice MP. *Fertil Steril.* 2014 Jul;102(1):96-8 “Live birth from a 46-year-old using fresh autologous oocytes through in vitro fertilization”..

127. Rezende CP, Rocha AL, Dela Cruz C. *J Assist Reprod Genet.* 2014 Oct;31(10):1303-10. "Serum antimüllerian hormone measurements with second generation assay at two distinct menstrual cycle phases for prediction of cycle cancellation, pregnancy and live birth after in vitro fertilization"
128. Tal R, Tal O, Seifer BJ, Seifer DB. *Fertil Steril.* 2015 Jan;103(1):119-30. "Antimüllerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis".
129. Ferte-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2010 Dec;39(8 Suppl 2): S27-33. "Evaluation of the ovarian reserve"
130. Broer SL, Mol B, Dölleman M, Fauser BC, Broekmans FJ. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010 Jun;22(3):193-201. "The role of anti-Müllerian hormone assessment in assisted reproductive technology outcome."
131. Blazar AS, Lambert-Messerlian G, Hackett R, Krotz . *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):223.e1-5. "Use of in cycle antimüllerian hormone levels to predict cycle outcome."
132. Murugappan, Shahine, Lathi *Fertility Research and Practice(2019)5:2* "Antimullerian hormone Is a predicton of live birth in patients with recurrent pregnancy loss"
133. Yuwen, Yang, Cai *Reproductive Gynecology (2023)21:95* "Association between serum AMH levels and IVF-ICSI outcomes in patients with polycystic ovary syndrome: meta-analysis
134. Lensen, Wilkinson, Leijdekkers. *The Cochrane collaboration, 2018* "Individualized gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in IVF/ICSI"
135. C Ferte-Delbende, S Catteau-Jonard. *J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010* 'Evaluation of the ovarian reserve'
136. Reshef Tal, Oded Tal, Benjamin J Seifer. *Fertil Steril 2015* 'Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis'