



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

Διευθυντής: Καθηγητής ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΒΑΜΒΑΚΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

Διευθυντής ΠΜΣ : ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ, Καθηγητής

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΜΗ ΣΤΗΝ ΩΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ – ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ –ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΠΓΝΛ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ

Οκτώβριος 2017

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής **ΜΕΣΣΗΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**
(Επιβλέπων) Λέκτορας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής **ΝΤΑΦΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής **ΔΑΠΟΝΤΕ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου για τις αξίες και τα ιδανικά που μου ενέπνευσαν και τον Κωνσταντίνο για την αμέριστη συμπαράστασή του σε κάθε μου εγχείρημα. Ακόμη, ευχαριστώ την επιβλέπουσα Λέκτορα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κυρία Χριστίνα Μεσσήνη, για την επιστημονική, πνευματική και ηθική υποστήριξη που μου παρείχε καθ' όλη την διάρκεια εκπόνησης της εργασίας αυτής. Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κύριο Αλέξανδρο Δαπόντε για την ευκαιρία που μου έδωσε να συμμετάσχω σε αυτό το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών και τον Καθηγητή κύριο Κωνσταντίνο Νταφόπουλο για τις πολύτιμες συμβουλές του.

ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ-ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Βιογραφικό Σημείωμα

Προσωπικές Πληροφορίες

Επώνυμο / Όνομα	ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ-ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ
Διεύθυνση	Ζαρμάνη 26 , Λάρισα
Τηλέφωνο	697 6595653
E-mail	katerina_irene@hotmail.com
Εθνικότητα	Ελληνική
Ημερομηνία Γέννησης	28 Ιουλίου 1989
Φύλο	Θήλυ

Ανώτατη Εκπαίδευση

Ίδρυμα	Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
Σχολή	Σχολή Επιστημών Υγείας

Τμήμα	Τμήμα ΙΑΤΡΙΚΗΣ
--------------	-----------------------

Ημερομηνία κτήσης πτυχίου: 25/7/2013 με βαθμό 7,37 «Λίαν Καλώς»
Ολοκλήρωση των υποχρεώσεων για την λήψη πτυχίου ακριβώς στα 6 υποχρεωτικά χρόνια φοίτησης.

Εργασιακή Εμπειρία

Περίοδος Απασχόλησης Εταιρεία	Νοέμβριος 2013 – Φεβρουάριος 2014 Κέντρο Αποθεραπείας & Αποκατάστασης Animus
----------------------------------	---

Περίοδος Απασχόλησης	Μάρτιος 2014 – Ιούλιος 2015 Ειδικευόμενη Ιατρός στο Χειρουργικό τμήμα Γ.Ν. Κατερίνης
----------------------	---

Περίοδος Απασχόλησης	Νοέμβριος 2015 – Μάρτιος 2017 Αγροτική Ιατρός στο Κ.Υ. Φαρσάλων
----------------------	--

Περίοδος Απασχόλησης	Μάιος 2017 – έως σήμερα Ειδικευόμενη ιατρός Μαιευτικής – Γυναικολογίας Π.Γ.Ν.Λάρισας Για έναρξη και ολοκλήρωση ειδικότητας το 2021
----------------------	--

Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση

Απολυτήριο Ενιαίου Λυκείου

Ξένες Γλώσσες - Χρήση Η/Υ

Αγγλικά – Καλή Γνώση

Κάτοχος **Certificate of Lower** in English, University of Cambridge

Certificate of Competency in English, University of Michigan

Γαλλικά - Βασικές γνώσεις της γαλλικής γλώσσας

Κάτοχος **European Computer Driving License , ECDL Core Certificate**

Συνέδρια - Σεμινάρια

- Ημερίδα <<Πρόληψη στη Γυναικολογία, Καρκίνος-Αντισύλληψη>> που πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με την Μαιευτική-Γυναικολογική κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας , 16 Μαρτίου 2010.
- Πρόγραμμα εκπαίδευσης στην **Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας** που οργανώθηκε από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας και τον Δήμο Νότιου Πηλίου. Συμμετοχή και παρακολούθηση λειτουργίας **Κέντρου Υγείας και περιφερειακών ιατρείων**. Συμμετοχή σε διαδικασίες προληπτικής Ιατρικής σε θέματα πρόληψης των πνιγμών και διακοπής καπνίσματος ,Ιούλιος-Αύγουστος 2011.
- **Σεμινάριο Βασικών Λαπαροσκοπικών Τεχνικών (Basic Laparoscopic Skills Course), 7-9 Φεβρουαρίου 2015 Αθήνα (ASET)**
- **Σεμινάριο Τεχνικών Λαπαροσκοπικής Συρραφής (Laparoscopic Suturing Skills Course) , 14-15 Νοεμβρίου 2015 Αθήνα (ASET)**
- 1^ο Συνέδριο Αναπαραγωγικής Ιατρικής κεντρικής Ελλάδος “ Εξελίξεις στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή, 5-6 Δεκεμβρίου 2015 Λάρισα.
- 6^ο Θεωρητικό Σεμινάριο Κολποσκόπησης HPV, 26 Φεβρουαρίου 2016 Θεσσαλονίκη.
- 7η Σύνοδος της Ελληνικής Εταιρείας Έρευνας και Αντιμετώπισης του ΙΟΥ των Θηλωμάτων (HPV), 26 -28 Φεβρουαρίου 2016 Θεσσαλονίκη.
- Larissa Symposia No22: “HPV και Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία No2, Λάρισα 14-15 Μαΐου 2016.
- 25^η Ειδική Σύνοδος της Ελληνικής Μαιευτικής και Γυναικολογικής Εταιρείας, 24-26 Ιουνίου 2016 Ιωάννινα.
- HPV και Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία No3, Λάρισα Απριλίου 2017.

«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ»

ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΕΙΡΗΝΗ-ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2017

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ

ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- Επιβλέπων:** **ΜΕΣΣΗΝΗ ΧΡΙΣΤΙΝΑ**
Λέκτορας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Σύμβουλος :** **ΝΤΑΦΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ**
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- Μέλος :** **ΔΑΠΟΝΤΕ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ**
Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με βάση τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, η υπογονιμότητα είναι διαταραχή που απασχολεί 1 στα 6 ζευγάρια. Η επιτυχία των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην αντιμετώπιση της υπογονιμότητας στηρίζεται στον προσδιορισμό της ωοθηκικής εφεδρείας. Αν και πολλοί είναι οι δείκτες που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί, η αντιμυλλέριος ορμόνη (AMH) υπερτερεί έχοντας μεγαλύτερη προγνωστική αξία στην επίτευξη κύησης μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση, ιδιαίτερα σε γυναίκες με αναμενόμενη πτωχή ωοθηκική απάντηση στη διέγερση. Ακόμη, τα επίπεδά της μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την εξατομίκευση πρωτοκόλλων ωοθηκικής διέγερσης και στην συμβουλευτική υπογόνιμων ζευγαριών χωρίς όμως να αποτελούν κριτήριο αποκλεισμού αυτών από προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τέλος, η AMH στο ωοθυλακικό υγρό αποτελεί νέο πεδίο έρευνας και χρήζει περισσότερης μελέτης.

SUMMARY

According to World Health Organization, infertility is a disorder that concerns 1 in 6 couples. The success of assisted reproductive techniques in treatment of infertility is based on identification of ovarian reserve. Although there are many indicators that have been occasionally used, Anti-Mullerian hormone (AMH) has greater predictive value in achieving clinical pregnancy after IVF, especially in women with an expected poor ovarian response to stimulation. Moreover, its levels can be used to personalize ovarian stimulation protocols and counsel infertile couples but not as a parameter of exclusion from assisted reproductive techniques. Finally, AMH in follicular fluid is still a new field of research and needs more study.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κεφάλαιο 1 - Εισαγωγή	15
1.1 Η Έννοια της Υπογονιμότητας	15
1.2 Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	16
Κεφάλαιο 2 – Αντιμυλλέριος Ορμόνη – Antimullerian Hormone	19
2.1 Φυσιολογία της Ορμόνης	19
2.2 Έκφραση και δράση της Αντιμυλλέριου Ορμόνης στην Ωοθήκη	20
2.3 Παράγοντες που Επηρεάζουν τα Επίπεδα τη AMH.....	21
Κεφάλαιο 3 – Η Χρησιμότητα της AMH στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή.. 25	
3.1 Δείκτες Ωοθηκικής Εφεδρείας.....	25
3.1.1 Υπερηχογραφικές Δείκτες.....	27
3.1.2 Βασικές Δοκιμασίες.....	28
3.1.3 Δυναμικές Δοκιμασίες.....	31
3.2 Η AMH ως Δείκτης Ωοθηκικής Γήρανσης.....	32
3.3 Εξατομικευμένη Ωοθηκική Διέγερση.....	35
3.4 Ο Προγνωστικός Ρόλος της AMH στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή	37
3.5 Η AMH στο Ωοθυλακικό Υγρό	42
Συμπεράσματα.....	45
Βιβλιογραφία.....	47

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η ΕΝΝΟΙΑ ΤΗΣ ΥΠΟΓΟΝΙΜΟΤΑΣ

Ως υπογονιμότητα ορίζεται η αδυναμία ενός ζευγαριού να επιτύχει σύλληψη, έπειτα από τουλάχιστον ένα έτος τακτικών σεξουαλικών επαφών, χωρίς αντισυλληπτική προστασία (WHO, 2009). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η υπογονιμότητα πρόκειται να αποτελέσει την τρίτη σε συχνότητα <<ασθένεια>> μετά τον καρκίνο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα και χρήζει αντιμετώπισης.

Η τεκνοποίηση και η δημιουργία οικογένειας αποτελεί δικαίωμα του κάθε ανθρώπου. Έχει υπολογιστεί πως η πιθανότητα σύλληψης ανά μήνα ελεύθερων σεξουαλικών επαφών είναι 25%, μετά από έξι μήνες η πιθανότητα επίτευξης κύησης αγγίζει το 65-75% ,ενώ στους δώδεκα μήνες φτάνει μέχρι και το 85% (1). Ωστόσο, η υπογονιμότητα αποτελεί συχνό πρόβλημα καθώς απασχολεί το 1 στα 6 ζευγάρια, συχνότητα που τείνει να αυξάνει στα πλαίσια επίδρασης διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, του σύγχρονου μοντέλου διατροφικών συνηθειών και κυρίως της αναβλητικότητας των γυναικών για μητρότητα (2). Έτσι, ολοένα και περισσότερα ζευγάρια καταφεύγουν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Πρωτοπαθής καλείται όταν δεν έχει επιτευχθεί ποτέ κύηση από το ζευγάρι ενώ δευτεροπαθής καλείται όταν έχει υπάρξει κύηση στο παρελθόν, ανεξάρτητα από την έκβασή της. Το μεγαλύτερο ποσοστό υπογόνιμων ζευγαριών εμφανίζουν πρωτοπαθή υπογονιμότητα σε ποσοστό 67-71% (3).

Τα αίτια της υπογονιμότητας αφορούν τόσο τον γυναικείο όσο και τον ανδρικό πληθυσμό. Σε ποσοστό 40% φαίνεται να συμμετέχει ο γυναικείος παράγοντας, στο 40% ο ανδρικός παράγοντας, ενώ στο υπόλοιπο 20% τα αίτια αφορούν και τους δύο ή πρόκειται για ανεξήγητη υπογονιμότητα καθώς δεν διαπιστώνεται ακριβής αιτιολογικός παράγοντας.

Τα αίτια υπογονιμότητας από την γυναίκα περιλαμβάνουν διαταραχές ωοθυλακιορρηξίας (15-30%), διαταραχές της λειτουργίας των σαλπίγγων (20-25%),

ενδομητρίωση (5-10%), τραχηλικός παράγοντας (5-10%) (1). Από την άλλη, τα ανδρικά αίτια υπογονιμότητας περιλαμβάνουν συγγενείς ή χρωμοσωμικές ανωμαλίες, φλεγμονές των γεννητικών οργάνων, κίρσοκήλη, ενδοκρινικές διαταραχές, νευρολογικές και ψυχοσυναισθηματικές διαταραχές και έκθεση σε τοξικές ουσίες.

1.1 ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

Το 1978 η γέννηση της Luisa Brown με εξωσωματική γονιμοποίηση προσέλκυσε το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας και έκτοτε οι μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής γνώρισαν τεράστια ανάπτυξη με αποτέλεσμα εκατομμύρια παιδιά μέχρι σήμερα να έχουν γεννηθεί με αυτόν τον τρόπο.

Με τον όρο υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, αναφερόμαστε στο σύνολο των ιατρικών τεχνικών με στόχο την επίτευξη κύησης. Η πιο διαδεδομένη τεχνική είναι η κλασική εξωσωματική γονιμοποίηση (In Vitro Fertilization- IVF). Αυτή περιλαμβάνει την λήψη ωαρίων από τις ωοθήκες σε φυσικό κύκλο ή μετά από ελεγχόμενη ωοθηκική διέγερση, την γονιμοποίησή τους και την μεταφορά κατόπιν των αναπτυσσόμενων εμβρύων στην ενδομητρική κοιλότητα με ειδικούς καθετήρες. Άλλη συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση ενός σπερματοζωαρίου (ICSI – Intracytoplasmic Sperm Injection) ενώ άλλες τεχνικές όπως η ενδοσαλπγγική μεταφορά γαμετών (GIFT-Gamete Intra-Fallopian Transfer) και η ενδοσαλπγγική μεταφορά ζυγωτών (ZIFT -Zygote Intra-Fallopian Transfer) τείνουν να εγκαταλειφθούν.

Η ωοθηκική διέγερση στοχεύει στην πολλαπλή ανάπτυξη ωοθυλακίων καθώς με την παραγωγή περισσότερων του ενός ωαρίων αυξάνεται η πιθανότητα επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης και δίνεται η δυνατότητα κατάλυξης των πλεοναζόντων εμβρύων, τα οποία σε περίπτωση αποτυχίας της τρέχουσας προσπάθειας, θα χρησιμοποιηθούν στο μέλλον χωρίς να πρέπει η ασθενής να υποβληθεί εκ νέου στη χορήγηση φαρμάκων.

Δυστυχώς έως σήμερα δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτός ορισμός των ασθενών που παρουσιάζουν πτωχή απάντηση στη διέγερση ωοθηκών. Ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων και των λαμβανόμενων ωαρίων αποτελούν τα πιο σημαντικά κριτήρια για τον ορισμό αυτό. Η πτωχή απάντηση των ωοθηκών αναφέρεται στην απόδοση λιγότερων των τριών έως πέντε ωοθυλακίων ή λιγότερα από τρία ή πέντε ωοκύτταρα (4).

Η διέγερση των ωοθηκών επιτυγχάνεται με την χορήγηση γοναδοτροπινών με σκοπό την πολλαπλή ωοθυλακιορρηξία σε συνδυασμό με GnRH ανάλογα προς απευαισθητοποίηση της υπόφυσης. Τα συνήθη πρωτόκολλα ωοθηκικής διέγερσης είναι αυτό του GnRH ανταγωνιστή και αυτό του GnRH αγωνιστή που διακρίνεται σε βραχύ και μακρύ και επιλέγονται κατά περίπτωση.

Συνοπτικά, οι GnRH ανταγωνιστές, όπως υποδηλώνεται και από το όνομά τους, παρουσιάζουν ανταγωνιστική ενέργεια. Προσδένονται στους GnRH υποδοχείς της υπόφυσης και εμποδίζουν την δράση της GnRH που παράγεται από τον τοξοειδή πυρήνα. Αποτέλεσμα αυτού, είναι η πτώση των επιπέδων των ενδογενών γοναδοτροφινών. Η χορήγηση των GnRH ανταγωνιστών ξεκινά 5^η ή την 6^η ημέρα του κύκλου μέχρι την ημέρα χορήγησης της hCG (Human Chorionic Gonadotropin) για την τελική ωοθυλακική ωρίμανση (5).

Οι GnRH αγωνιστές από την άλλη προσδένονται στους υποδοχείς τους στην υπόφυση προκαλώντας αρχικά αύξηση της παραγωγής των γοναδοτροφινών, το λεγόμενο flare up. Επειδή όμως δρουν για παρατεταμένο χρονικό διάστημα, οι υποδοχείς της GnRH μετατίθενται στο εσωτερικό των κυττάρων της υπόφυσης και έτσι μειώνεται ο αριθμός τους με αποτέλεσμα την απευαισθητοποίηση της υπόφυσης και την δραματική μείωση των ενδογενών γοναδοτροφινών. Στο μακρύ πρωτόκολλο, η χορήγηση GnRH αναλόγου αρχίζει από το μέσο της εκκριτικής φάσης του προηγούμενου κύκλου (long luteal) ή στην αρχή της παραγωγικής φάσης του ίδιου κύκλου (long follicular). Η χορήγηση του αγωνιστή σε σταθερές δόσεις πραγματοποιείται για περίπου 14 ημέρες. Αφού διαπιστωθεί η καταστολή της υπόφυσης, ξεκινά η διαδικασία διέγερσης με χορήγηση γοναδοτροφινών για πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακιορρηξίας. Στο βραχύ πρωτόκολλο γίνεται ταυτόχρονη

χορήγηση των αγωνιστών και των γοναδοτροπινών την πρώτη ή την δεύτερη ημέρα του κύκλου.

Με στόχο την ελαχιστοποίηση του οικονομικού και ψυχολογικού κόστους στα εκάστοτε ζευγάρια που συμμετέχουν σε κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μελετήθηκαν πολλοί παράγοντες με την αντιμυλλέριο ορμόνη να πρωταγωνιστεί ως δείκτης πρόγνωσης της ωοθηκικής απάντησης και επίτευξης κύησης. Η ύπαρξή της περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1947 από τον Alfred Jost και η εντατική έρευνα των τελευταίων ετών οδήγησε σε κατανόηση του βιολογικού της ρόλου στην κλινική πράξη.

Στην διπλωματική αυτή εργασία παρατίθεται η αξία και ο ρόλος της αντιμυλλέριου ορμόνης (AMH) στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία.

2. ANTI-ΜΥΛΛΕΡΙΟΣ ΟΡΜΟΝΗ - ANTIMULLERIAN HORMONE (AMH)

2.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΟΡΜΟΝΗΣ

Η Αντιμυλλέριος ορμόνη (Antimullerian Hormone - AMH ή Muller an Inhibiting Substance - MIS) είναι ομοδιμερής γλυκοπρωτεϊνικής δομής ορμόνη και ανήκει στην υπερ-οικογένεια του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF- β) (6). Το γονίδιο της εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 19, στη θέση p13.3 και αποτελείται από 5 εξόνια (7). Έχει μοριακό βάρος 140 kDa και η αποδιάταξη των δισουλφιδικών δεσμών της, την χωρίζει σε δύο πανομοιότυπα μονομερή των 70 kDa.

Η ορμόνη συνδέεται στον υποδοχέα της (AMH Receptor), μια ενιαία διαμεμβρανική πρωτεΐνη με δραστικότητα κινάσης σερίνης- θρεονίνης (8). Η βιολογική της δράση απαιτεί την σύνδεσή της με δύο υποδοχείς της κυτταροπλασματικής μεμβράνης, τύπου I και II, που εκφράζονται σε διαφορετικό βαθμό σε όργανα στόχους όπως οι πόροι του Muller, τα κύτταρα Sertoli και Leydig των όρχεων και τα κοκκώδη κύτταρα των ωοθηκών. Χαρακτηριστικό της ορμόνης είναι πως η αμινοτελική της περιοχή αλληλεπιδρά και ενισχύει την βιολογική δραστικότητα της καρβοξυτελικής της περιοχής.

Κύρια δράση της είναι η φυλετική διαφοροποίηση του εμβρύου την 8^η-10^η εβδομάδα της εμβρυικής ζωής καθώς η παραγωγή της από τους εμβρυικούς όρχεις υπό την επίδραση του Testis-Determining Factor (TDF) παράγοντα που κωδικοποιείται από το Y χρωμόσωμα οδηγεί σε υποστροφή των πόρων του Muller από όπου φυσιολογικά προέρχονται η μήτρα, οι σάλπιγγες και το άνω τριτημόριο του κόλπου (9). Η παραπάνω αποπτωτική διαδικασία είναι προοδευτική και έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό άρρενος εμβρύου. Τα επιθηλιακά κύτταρα των παραμεσονεφρικών πόρων του Muller αποπίπτουν με κεφαλουραία κατεύθυνση, με το κεφαλικό μέρος αυτών να είναι περισσότερο ευαίσθητο στη δράση της AMH. Στους πόρους

ανευρίσκονται και οι δύο τύποι υποδοχέων της AMH (τύπος I και II) και για την υποστροφή τους είναι απαραίτητη η έκφραση και των δύο υποδοχέων.

Ο υποδοχέας τύπου II (AMHR II) εκφράζεται ειδικά στις γονάδες και στα μεσεγχυματικά κύτταρα που γειτνιάζουν με τους πόρους του Muller (10). Στους ενήλικες θηλυκούς επιμύες, το mRNA του υποδοχέα II εκφράζεται κυρίως στα κοκκιοκύτταρα των ωοθυλακίων προ του σχηματισμού άντρου και των μικρών ωοθυλακίων μετά τον σχηματισμό αυτών (11). Επίσης, AMHR II mRNA παρατηρήθηκε και στα κύτταρα της θήκης των παραπάνω ωοθυλακίων.

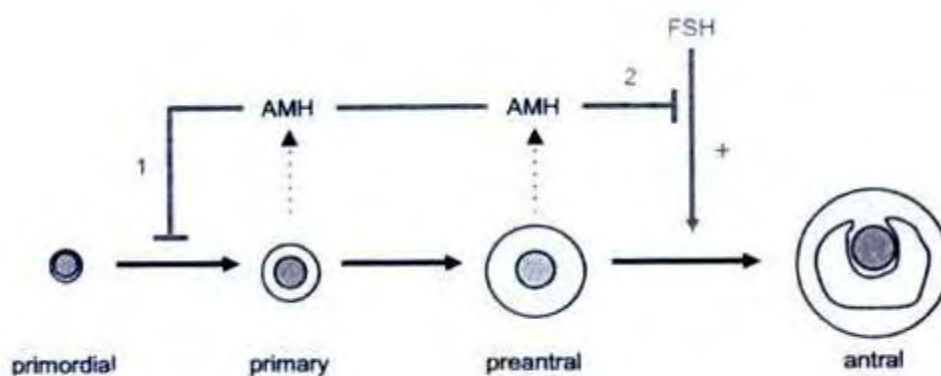
2.2 ΕΚΦΡΑΣΗ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΙΜΥΛΛΕΡΙΟΥ ΟΡΜΟΝΗΣ ΣΤΗΝ ΩΟΘΗΚΗ

Κατά την διάρκεια της εμβρυικής ανάπτυξης, η AMH παράγεται αποκλειστικά από τους εμβρυικούς όρχεις δρώντας καθοριστικά στην διαφοροποίηση του φύλου. Μετά την γέννηση ωστόσο, η AMH εκφράζεται τόσο στους όρχεις όσο και στις ωοθήκες.

Η παραγωγή της AMH στις ωοθήκες γίνεται από τα κύτταρα της κοκκιώδους στιβάδας. Ο ρόλος της φαίνεται να περιορίζεται στην αναστολή των πρώιμων σταδίων ανάπτυξης των ωοθυλακίων (12) καθώς τόσο in vivo όσο και in vitro πειράματα απέδειξαν πως σε απουσία της ορμόνης, η εξέλιξη των πρωτογενών ωοθυλακίων σε αναπτυγμένα ενισχύεται με αποτέλεσμα την πρόωμη εξάντληση της ωοθηκικής εφεδρείας. Επιπλέον, τα ωοθυλάκια είναι περισσότερο ευαίσθητα στην θυλακιοτρόπο ορμόνη (FSH) όταν απουσιάζει η AMH (13). Η τοποθέτηση ωοθηκών επιμυών σε καλλιέργειες τόσο σε παρουσία όσο και σε απουσία της AMH απέδειξαν πως το αποτέλεσμα της έκθεσης στην AMH είναι η μείωση της έκφρασης διεγερτικών παραγόντων και η αύξηση κυτταρικών οδών που οδηγούν στην αναστολή της πρωτογενούς ωοθηκικής εξέλιξης (14).

Συμπερασματικά δύο είναι οι κύριες δράσεις της αντιμυλλέριου ορμόνης στις ωοθήκες. Πρώτον, δρα ως ανασταλτικός αυξητικός παράγοντας κατά τα πρώιμα στάδια της ωοθυλακιογένεσης αναστέλλοντας την αρχική στρατολόγηση των

ωοθυλακίων. Μελέτες σε ποντίκια απέδειξαν πως η απουσία ολόκληρου του γονιδίου της AMH είχε ως αποτέλεσμα την ταχύτερη στρατολόγηση των ωοθυλακίων, επιβεβαιώνοντας έτσι την ανασταλτική της δράση (13). Δεύτερον, η ορμόνη επιδρά στην επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου καθώς αναστέλλει την ευαισθησία των ωοθυλακίων στην FSH. Σε μελέτες παρατήρησης ποντικών με απουσία του γονιδίου της AMH, διαπιστώθηκε μεγάλος αριθμός αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων με συνοδά χαμηλά επίπεδα FSH (13). Επομένως, η αναστολή της ευαισθησίας των ωοθυλακίων στην FSH φαίνεται να είναι κυρίως αποτέλεσμα της μείωσης του πολλαπλασιασμού των κοκκωδών κυττάρων.

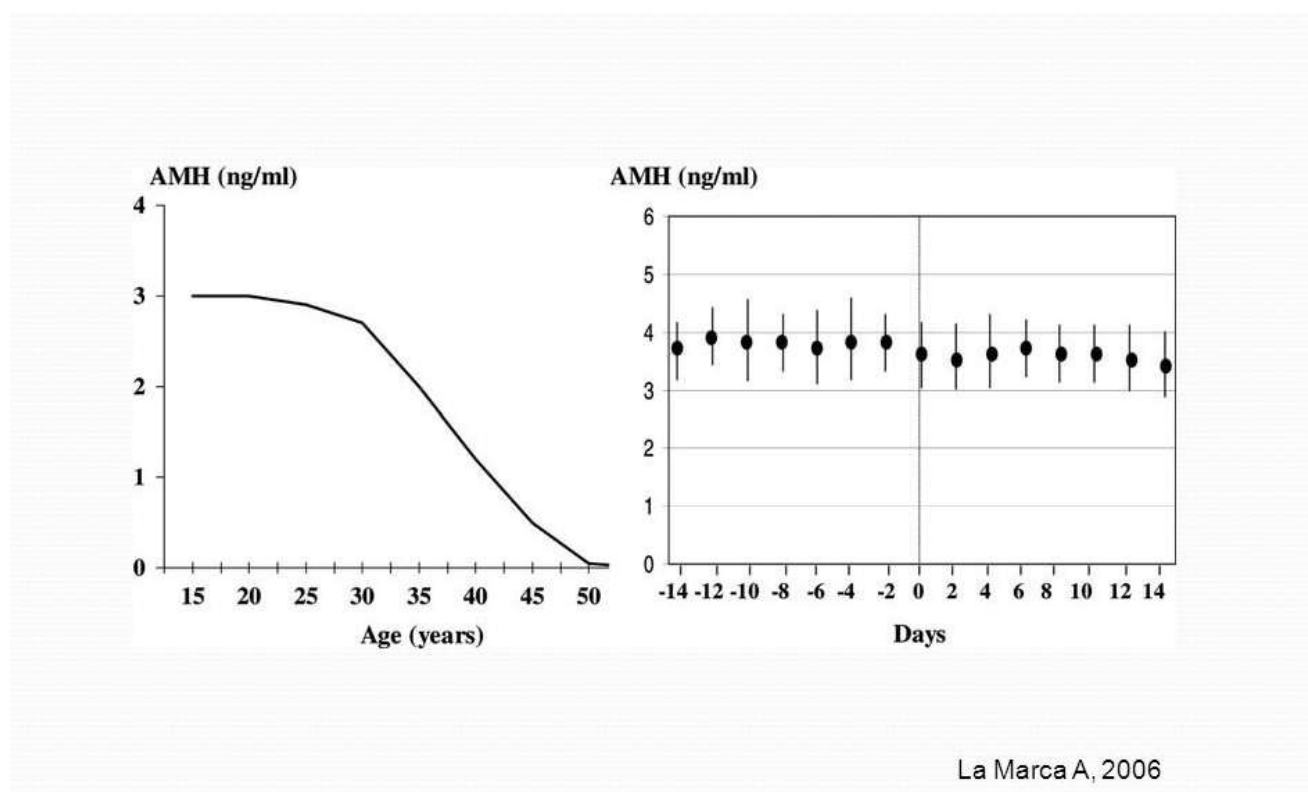


Εικόνα 1. Πρότυπο δράσης της AMH. Η AMH αναστέλλει τη στράτευση των αρχέγονων ωοθυλακίων (θέση 1) και ελαττώνει την ανταπόκριση των επιλέξιμων ωοθυλακίων στην FSH, με αποτέλεσμα την αδυναμία επιλογής κυρίαρχου ωοθυλακίου (θέση 2) (15).

2.3 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΤΗΣ AMH

Η AMH παράγεται και εκκρίνεται από τις γονάδες στη συστηματική κυκλοφορία και μετράται στο πλάσμα. Κατά την γέννηση των θήλεων νεογνών, η ορμόνη είναι σχεδόν μη ανιχνεύσιμη στον ορό. Παρουσιάζει αύξηση μέχρι την εφηβεία για να παραμείνει έπειτα σε σταθερά, χαμηλά επίπεδα κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Προ της εφηβικής ηλικίας, τα επίπεδα στον ορό είναι χαμηλότερα στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες, ενώ κατά την ενήλικη ζωή ανευρίσκονται παρόμοια χαμηλά και στα δύο φύλα. Μετά την εμμηνόπαυση η AMH στον ορό είναι μη ανιχνεύσιμη. Μολονότι

δεν εντοπίζεται στα θήλεα νεογνά, η έκφραση της έχει διαπιστωθεί στην ανθρώπινη ωοθήκη από την 32^η εβδομάδα της κύησης (16,17).



Εικόνα 2. Αριστερά: Τα μέσα επίπεδα της AMH και η πτώση τους κατά την διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας .Δεξιά: Τα επίπεδα της AMH κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου. Μέρα 0 είναι η μέρα της εκκριτικής αιχμής της LH (18).

Κατά την ωοθυλακική ανάπτυξη, η AMH παράγεται από τα πρωτογενή ωοθυλάκια, μόλις αυτά περάσουν το στάδιο του αρχέγονου ωοθυλακίου. Η παραγωγή της AMH είναι υψηλότερη στα στάδια του δευτερογενούς και του πρώιμου τριτογενούς ωοθυλακίου (διαμέτρου μικρότερης από 6 χιλιοστά), στα οποία βρίσκεται σε εξέλιξη ο σχηματισμός του άντρου(19). Καθώς τα ωοθυλάκια αυξάνουν σε μέγεθος, η παραγωγή μειώνεται, γεγονός που αντιστοιχεί στην επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου και στη συνέχεια σταματά. Σε ανθρώπινα ωοθυλάκια μεγέθους άνω των 8 χιλιοστών δεν παράγεται σχεδόν καθόλου AMH (20). Έχει διαπιστωθεί μεγαλύτερη παραγωγή AMH από τα κοκκώδη κύτταρα που γειτνιάζουν με το άντρο συγκριτικά με τα πιο περιφερικά, γεγονός που υποδηλώνει πιθανές διαφορές μεταξύ των κοκκωδών κυττάρων ανάλογα με την θέση τους σε σχέση με το ωοκύτταρο (21).

Ωοθυλάκια με σημεία ατρησίας έχουν μειωμένη ή μηδενική έκφραση της ορμόνης ενώ ανύπαρκτα είναι τα επίπεδά της στο ωχρό σωματίο. Τέλος, δεν ανιχνεύεται ποτέ σε ωοκύτταρα και στο διάμεσο ιστό.

Τα επίπεδα της AMH παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Μολονότι μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της ορμόνης παρουσιάζουν μικρές διακυμάνσεις κατά τη διάρκεια του κύκλου (μείωση κατά την πρόιμη εκκριτική φάση) ή μεταξύ διαδοχικών κύκλων (15,18), αυτές δεν θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικές, ώστε να αποτρέπουν την τυχαία μέτρηση των επιπέδων της AMH για κλινική χρήση σε οποιαδήποτε φάση του καταμήνιου κύκλου (22).

Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι η κυκλοφορούσα AMH στις γυναίκες έχει αποκλειστικά ωοθηκική προέλευση, αφού καθίσταται μη ανιχνεύσιμη 3-5 ημέρες μετά από αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή (16). Μελέτη σε 21 γυναίκες (39-49 ετών) που υπεβλήθησαν σε ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων λόγω καλοήθους πάθησης της μήτρας, με φυσιολογικές ωοθήκες, έδειξε πως ο χρόνος ημίσειας ζωής της AMH ακολουθεί φαρμακοκινητικό μοντέλο πρώτης τάξης. Πιο συγκεκριμένα, η εξάλειψη της AMH αγγίζει το 95% 5 ημέρες μετά την επέμβαση στην πλειονότητα των περιπτώσεων και μπορεί να θεωρηθεί πλήρης στις 8 ημέρες μετεγχειρητικά (23).

Η μείωση της ωοθηκικής εφεδρείας αποτελεί φυσιολογική διαδικασία στο τέλος της αναπαραγωγικής περιόδου και συνεπάγεται την μείωση των επιπέδων της AMH(24). Επομένως, η μέτρηση της AMH έχει προκαλέσει ενδιαφέρον στην πρόβλεψη έναρξης της εμμηνόπαυση (25).

Σε καταστάσεις όπου η ενδογενής απελευθέρωση γοναδοτροπινών περιστασιακά εξαφανίζεται, όπως η κύηση (16), η βραχυχρόνια χορήγηση από του στόματος αντισυλληπτικών(15)και η εξωγενής χορήγηση GnRH αγωνιστών, τα επίπεδα της AMH δεν φαίνεται να επηρεάζονται αποδεικνύοντας πως η μη κυκλική, ανεξάρτητη από την FSH, δραστηριότητα των ωοθηκών παραμένει ακόμη και όταν καταστέλλεται η υποφυσιακή έκκριση FSH.

Παράγοντες που φαίνεται να σχετίζονται με μειωμένες τιμές AMH στο πλάσμα είναι το κάπνισμα (26), η χρήση αλκοόλ (27) , η φυλή και η εθνικότητα (28). Ακόμη, οι γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών(Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) εμφανίζουν διπλάσια έως τριπλάσια επίπεδα AMH σε σχέση με τις υγιείς, με

την σοβαρότητα του συνδρόμου να σχετίζεται με τις τιμές της AMH (29-32). Ο αριθμός των αναπτυσσόμενων ωοθυλακίων είναι διπλάσιος στις πολυκυστικές ωοθήκες σε σχέση με τις φυσιολογικές. Ωστόσο, η αύξηση της AMH οφείλεται όχι μόνο στην συγκέντρωση των ωοθυλακίων αλλά και στην αυξημένη έκκρισή της από τα κοκκώδη κύτταρα. Τέλος, γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος παρουσιάζουν χαμηλότερη AMH πλάσματος σε σχέση με άλλες φυσιολογικού βάρους ακόμη κι όταν έχουν παρόμοιο αριθμό ωοθυλακίων με άντρο. Συνεπώς, η AMH στις παχύσαρκες γυναίκες δεν αντικατοπτρίζει απαραίτητα τα χαμηλά ωοθηκικά αποθέματα (33).

Καθώς η έκφραση της AMH περιορίζεται στα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας των μικρών ωοθυλακίων, προτείνεται η μέτρηση των συγκεντρώσεών της στην διάγνωση όγκων που προέρχονται από τα κοκκώδη κύτταρα. Ιδιαίτερη διαγνωστική χρησιμότητα έχει η αύξηση των επιπέδων της σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που παρουσιάζουν όγκους υψηλής κακοήθειας, για τους οποίους η καλύτερη θεραπεία είναι η χειρουργική εξαίρεση. Σε ασθενείς με όγκους εκ κοκκωδών κυττάρων ωοθυλακίων, τα επίπεδα της AMH εμφανίζονται αυξημένα κατά 76%-93% (34). Η μέτρηση της ορμόνης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση υποτροπής της νόσου καθώς αύξηση των επιπέδων της παρατηρείται έως και 16 μήνες πριν την εκδήλωση υποτροπής (35).

Τέλος, αύξηση των επιπέδων της AMH διαπιστώνεται σε άρρενες με αμφίβολα γεννητικά όργανα ενώ μη ανιχνεύσιμα επίπεδα παρατηρούνται σε γυναίκες με συγγενή υπερπλασία των επινεφριδίων.

Οι φυσιολογικές τιμές της AMH ποικίλλουν και εξαρτώνται από τη μέθοδο και το εργαστήριο όπου διενεργήθηκε η μέτρηση. Καθώς η εξέταση της ορμόνης δεν χρησιμοποιείται ως διαδικασία ρουτίνας, δεν έχουν συμφωνηθεί και προσδιοριστεί τα φυσιολογικά της επίπεδα. Από το 2000 έχει αναπτυχθεί μια εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδος ELISA για τη μέτρηση των επιπέδων της AMH στον ορό, στο πλάσμα και στο ωοθυλακικό υγρό. Επί του παρόντος, για γυναίκες ηλικίας 25-40 ετών η διεθνή βιβλιογραφία με βάση την γονιμότητα συνιστά την εξής ταξινόμηση των τιμών AMH (36):

- Φυσιολογικά επίπεδα 1-3 ng/ml
- Κατώτερα φυσιολογικά 0,7-0,9 ng/ml
- Χαμηλά 0.3-0.6 ng/ml
- Πολύ χαμηλά <0,3 ng/ml

Μέχρι σήμερα, είναι διαθέσιμα στο εμπόριο δύο διαγνωστικά test, το Diagnostic System Laboratories (DSL) assay και το Immunotech Beckman (IB) assay. Η διαφορά τους έγκειται στην χρήση διαφορετικών αντισωμάτων. Παρά τις αρχικές μελέτες που υπέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των μετρήσεων της ΑΜΗ με τις δύο μεθόδους (37), πιο πρόσφατα δεδομένα επισήμαναν παρόμοιες τιμές και δεδομένου της κοινής εταιρείας παραγωγής τα προβλήματα μεθοδολογίας ξεπεράστηκαν (38).

3. Η ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΑΜΗ ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

3.1 ΔΕΙΚΤΕΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΕΦΕΔΡΕΙΑΣ

Λαμβάνοντας υπόψιν την τάση για αναβολή της μητρότητας στις σύγχρονες κοινωνίες και την όλο και αυξανόμενη ζήτηση τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, κρίνεται αναγκαίος ο προσδιορισμός του ωοθηκικού αποθέματος με στόχο την καταλληλότερη επιλογή πρωτοκόλλου διέγερσης και την πληρέστερη συμβουλευτική στα υπογόνιμα ζευγάρια. Με τον όρο ολική ωοθηκική εφεδρεία (Total Ovarian Reserve- TOR) αναφέρεται η αθροιστική υποθετική ικανότητα επίτευξης κύησης μιας γυναίκας και προσδιορίζεται από τον αριθμό των μεγάλων πρωτογενών ωοθυλακίων και σε μικρότερο βαθμό από ωοθυλάκια που ωριμάζουν μετά την ενεργοποίηση. Τα τελευταία αντικατοπτρίζουν την λειτουργική ωοθηκική εφεδρεία (Functional Ovarian Reserve-FOR).

Με την πάροδο της ηλικίας, οι ωθηκικές εφεδρείες τείνουν να μειώνονται (39). Υπολογίζεται πως κατά την γέννηση ο μέσος όρος ωοθυλακίων είναι 295000 ανά ωοθήκη ενώ στην εμμηναρχή είναι σημαντικά μικρότερος (40). Η αναπαραγωγική ικανότητα και η επιτυχία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξαρτώνται κυρίως από την FOR. Όσο αυτή μειώνεται, τόσο χαμηλότερες είναι και οι συνολικές πιθανότητες σύλληψης (39) . Επομένως, παράλληλα με την μείωση των FOR και TOR με την πάροδο των ετών , μειώνονται και οι πιθανότητες κύησης. Ωστόσο, λόγω της διαφορετικότητας της ωοθυλακικής ωρίμανσης μεταξύ των γυναικών και της ποικιλίας ως προς την διάρκεια των διαφόρων χρονικών περιόδων είναι φανερό πως μόνο η ηλικία δεν μπορεί να αντανakλά υποχρεωτικά το βαθμό της ωοθηκικής λειτουργίας. Το 10% των γυναικών αποκλίνουν από τα συγκεκριμένα ηλικιακά περιθώρια (41) και παρουσιάζουν πρόωμη ωοθηκική γήρανση.

Η ιδανική δοκιμασία για τον προσδιορισμό των ωοθηκικών αποθεμάτων θα επέτρεπε την εκτίμηση της ποιότητας και της ποσότητας της ωοθηκικής δεξαμενής ώστε να προσδιορίζονται οι υποψήφιες για ART (Assisted Reproductive Technology) με τις λιγότερες πιθανότητες επίτευξης κύησης μετά από επαναλαμβανόμενες προσπάθειες. Σκοπός ελέγχου της ωοθηκικής εφεδρείας είναι να ανακαλυφθούν γυναίκες με ελαττωμένες για την ηλικία τους εφεδρείες. Γενικότερα, στόχος είναι σε νέες γυναίκες να διαπιστωθεί η πιθανότητα πτωχής ωοθηκικής απάντησης στη διέγερση με εξωγενείς ορμόνες και σε πιο ηλικιωμένες η πιθανότητα ικανοποιητικής ωοθηκικής απάντησης.

Στους κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης έχει γενικότερα καθιερωθεί ο αριθμός των τεσσάρων ή περισσότερων ωοθυλακίων ως απαραίτητος για την επίτευξη μεταφοράς δύο εμβρύων (42). Με βάση τα κριτήρια της Μπολόνια όπως διατυπώθηκαν από την ESHRE (European Society of Human Reproduction and Endocrinology), «πτωχές απαντήτριες» χαρακτηρίζονται οι γυναίκες που απέδωσαν τρία ή λιγότερα ωοθυλάκια ανά κύκλο IVF με ελεγχόμενη διέγερση ωοθηκών (COS - Controlled Ovarian Stimulation) (43). Οι πτωχές απαντήτριες αναμένεται να έχουν και αντίστοιχα χαμηλές πιθανότητες επίτευξης κλινικής κύησης.

Το 2015, η ASRM(American Society for Reproductive Medicine) πρότεινε πως ο ιδανικός δείκτης θα μπορούσε να υπολογίσει την πιθανότητα κύησης προσδιορίζοντας την ποσότητα και την ποιότητα των ωοθυλακίων. Η ευαισθησία και

η ειδικότητα αποτελούν τα κυριότερα χαρακτηριστικά της χρησιμότητας ενός διαγνωστικού παράγοντα. Επομένως, δείκτες ωθηκικού αποθέματος με μεγάλη ειδικότητα θα ήταν ιδανικοί για την αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων και την διευκόλυνση της διαφορικής διάγνωσης των πραγματικά πτωχών απαντητριών ώστε αυτές να καταφύγουν στη δωρεά ωαρίων ή την υιοθεσία (44).

Διάφοροι υπερηχογραφικοί και ορολογικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη για τον καθορισμό των ωθηκικών εφεδρειών χωρίς όμως κάποιος να πληροί τις προϋποθέσεις για την ακριβή πρόβλεψη της πτωχής απάντησης και μη επίτευξης κύησης. Το 2006 οι Broekmans et al δημοσίευσαν μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που δείχνει πως η προγνωστική αξία των χρησιμοποιούμενων δεικτών αξιολόγησης της ωθηκικής εφεδρείας ήταν μέτρια και η αποτελεσματικότητά του ανεπαρκής στην κλινική πράξη (45). Οι δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται στην αξιολόγηση των ωθηκικών αποθεμάτων διακρίνονται σε 1) υπερηχογραφικές και περιλαμβάνουν την καταμέτρηση του αριθμού των κοιλοτικών ωοθυλακίων (Antral Follicle Count-AFC) και τον όγκο των ωοθηκών, 2) στατικές δοκιμασίες που αναφέρονται στην μέτρηση ορμονών (FSH, οιστραδιόλη, inhibin B, AMH) κατά την πρόωμη ωοθυλακική φάση, 3) δυναμικές δοκιμασίες που περιλαμβάνουν διέγερση των ωοθηκών με κλομφαίνη, χορήγηση FSH και GnRH ανάλογα.

3.1.1 ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Η μέτρηση του αριθμού των κοιλοτικών ωοθυλακίων κατά την αρχή της ωοθυλακικής φάσης του κύκλου αποτελεί ενδεχομένως έναν αξιόπιστο δείκτη για την πρόβλεψη της ωοθυλακικής απάντησης (46). Ωστόσο, εξαρτάται από την εμπειρία του χειριστή του διακολλικού υπερήχου και την υποκειμενική του κρίση (18). Επιπλέον, δεν είναι εύχρηστος για γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χειρουργικές επεμβάσεις των ωοθηκών και δεν διαχωρίζει τα υγιή από τα άτρητα ωοθυλάκια (47).

Ήδη από το 2003 είχε διατυπωθεί η ανωτερότητα του AFC σε σχέση με τους βιοχημικούς δείκτες ως προς την προγνωστική αξία στην ωθηκική γήρανση (48). Το 2005 οι Hendriks et al. με μία μετα-ανάλυση πρότειναν πως αριθμός κοιλοτικών

ωοθυλακίων μικρότερος του 5,2 (εύρος 3-6) κατά μέσο όρο συσχετίζεται με πτωχή απάντηση στη διέγερση αλλά δεν εμφανίζει σημαντική προγνωστική αξία για την επίτευξη κύησης. Παράλληλα, οι Klinkert et al. υποστήριξαν πως ασθενείς με AFC>5, έχουν καλύτερη αντίδραση στην διέγερση των ωοθηκών και υψηλότερα ποσοστά κύησης(42). Έχει διαπιστωθεί ότι όταν ο αριθμός είναι πολύ χαμηλός, η προβλεπτική αξία του δείκτη είναι μεγαλύτερη (49). Η ειδικότητα του AFC κυμαίνεται στο 64%-100% και υψηλότερα ποσοστά θα μπορούσαν να επιτευχθούν εάν η μικρότερη τιμή του AFC ήταν τα τρία με τέσσερα ωοθυλάκια (44). Το 2007 οι Haadsma et al. διαπίστωσαν πως τα μικρά ωοθυλάκια με άντρο μειώνονται σημαντικά παράλληλα με την ηλικία ενώ η δεξαμενή των μεγαλύτερων ωοθυλακίων διατηρείται αμετάβλητη πρακτικά μέχρι την ηλικία των 45. Μάλιστα, υπάρχει σημαντική συσχέτιση των ωοθυλακίων με διάμετρο έως 6mm με τις ενδοκρινικές δοκιμασίες ωοθηκικής εφεδρείας σε αντίθεση με τα μεγαλύτερα ωοθυλάκια (50).

Δεδομένου ότι ο AFC μπορεί να προσδιοριστεί στα πλαίσια γυναικολογικής εξέτασης ρουτίνας, σκόπιμη κρίνεται η χρήση του στην προσπάθεια προσδιορισμού της ωοθηκικής δεξαμενής. Παρόμοια με τον AFC, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της λειτουργικότητας των γονάδων με τον ωοθηκικό όγκο, όπως αυτός μετράται κατά το διακολπικό υπερηχογράφημα. Οι πρώτες μελέτες ανέδειξαν μείωση του αριθμού των ωοθυλακίων που ελήφθησαν και του ποσοστού κύησης αντίστοιχα με την μείωση του όγκου των ωοθηκών (51). Αργότερα όμως, με ανασκοπική μελέτη διαπιστώθηκε η μικρή κλινική εφαρμογή του παράγοντα αυτού στην πρόγνωση της πτωχής απάντησης (45). Επιπλέον, οι Elgindy et al δεν διαπίστωσαν σημαντική διαφορά στον μέσο ωοθηκικό όγκο σε γυναίκες ηλικίας έως 37 ετών με φυσιολογική ή πτωχή απάντηση στη διέγερση (52). Ακολούθησαν μελέτες με παρόμοια αποτελέσματα (53). Συνεπώς, η χρήση του ως δείκτης ωοθηκικής εφεδρείας κρίνεται ακατάλληλη αν και η μέτρηση αυτή θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στον ιατρικό φάκελο των ασθενών.

3.1.2 ΒΑΣΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) αποτέλεσε έναν από τους πρώτους δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν στον έλεγχο των ωοθηκικών εφεδρειών. Είναι η πιο καλά μελετημένη ορμόνη και έχει συμπεριληφθεί στις περισσότερες αξιόπιστες μελέτες με αντικείμενο το ωοθηκικό απόθεμα (45). Από τα τέλη του 1980, αποτελεί δείκτη της λειτουργίας του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ταξινομεί την ωοθηκική δυσλειτουργία στηριζόμενος στα επίπεδα της FSH και της οιστραδιόλης (54). Τα επίπεδα της FSH παρουσιάζουν διακυμάνσεις κατά την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Ως εκ τούτου, η βασική της τιμή υπολογίζεται την δεύτερη με τρίτη ημέρα του κύκλου (55). Με την πάροδο της ηλικίας και την μείωση των ωοθυλακίων, η FSH αυξάνει σε αντίδραση στην μειωμένη ανταπόκριση των ωοθηκών

Το 2002 οι Franco et al. μελέτησαν γυναίκες άνω των 30 ετών που υποβάλλονταν σε COS και διαπίστωσαν πως τα βασικά επίπεδα της FSH με κατώτερο όριο τις 10 IU/mL είχαν ευαισθησία και ειδικότητα 87% και 100% αντίστοιχα στην πρόγνωση της πτωχής απάντησης στην διέγερση, ορίζοντας ως καλή ανταπόκριση στην διέγερση την ανάπτυξη τεσσάρων ωοθυλακίων (56). Σε μεταγενέστερη μελέτη, διαπιστώθηκε πως γυναίκες με FSH > 15 IU/mL είχαν μικρότερο αριθμό ωοθυλακίων σε σχέση με εκείνες που παρουσίαζαν χαμηλότερα επίπεδα της ορμόνης (57). Άλλες μελέτες αναφέρονται στις διαφορετικές ισομορφές της FSH με την υπόθεση ότι σχετίζονται διαφορετικά με την ανταπόκριση των ωοθηκών (58). Προτείνεται καλύτερη συμβουλευτική σε ασθενείς μεταξύ 35 και 40 ετών χωρίς να αναφέρονται τα υψηλά επίπεδα της FSH ως παράγοντας αποτροπής ένταξης σε πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (59).

Η ακρίβεια της δοκιμασίας αυτής είναι μεγαλύτερη μόνο όταν τα επίπεδα της FSH στο αίμα είναι αρκετά υψηλά. Στην κλινική πράξη όμως, σπάνια διαπιστώνονται τέτοιες υψηλές τιμές καθώς τα επίπεδα της FSH τείνουν να παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων και αυξάνονται σημαντικά στην περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως διαγνωστική δοκιμασία πάρα μόνο ως μέθοδος screening (45). Σημειώνεται τέλος, ότι τα επίπεδα της FSH

επηρεάζονται και από άλλους παράγοντες εκτός των ωοθηκών όπως όγκοι της υπόφυσης και λήψη αντισυλληπτικών δισκίων (60).

Η οιστραδιόλη είναι στεροειδής ορμόνη του φύλου που παράγεται από τα ωοθυλάκια καθώς και από τον λιπώδη ιστό, το ήπαρ, τα επινεφρίδια, τον μαστό και τον νευρικό ιστό. Η μέτρηση της βασικής οιστραδιόλης (E2) προτάθηκε ως έμμεσος δείκτης του ωοθηκικού αποθέματος κατόπιν μελέτης η οποία συσχέτισε ορμονικά επίπεδα της $E2 > 60 \text{ pg/mL}$ με μεγαλύτερο ποσοστό ακύρωσης κύκλων ART και μικρότερο αριθμό ληφθέντων ωοθυλακίων (61). Αργότερα, η υπόθεση αυτή επιβεβαιώθηκε, υποδεικνύοντας μεγαλύτερο ποσοστό πτωχής απάντησης των ωοθηκών όταν τα επίπεδα της ορμόνης είναι $< 20 \text{ pg/mL}$ ή $> 80 \text{ pg/mL}$ (62). Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες που υποστήριζαν την χρήση της E2 ως δείκτη ωοθηκικών εφεδρειών δεν είναι ικανές να αποδείξουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την ωοθηκική απάντηση και την πιθανότητα επίτευξης κύησης.

Η μέτρηση της βασικής E2 δεν φαίνεται να παρουσιάζει σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών με φτωχή και καλή ωοθηκική απάντηση στους κύκλους ελεγχόμενης διέγερσης (44). Με γνώμονα αυτό, είναι προτιμότερη η αποφυγή μέτρησής της ως καθοριστικός δείκτης για την ένταξη ασθενών σε προγράμματα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (45).

Η Inhibin B αποτελεί ετεροδιμερή γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη της οικογένειας του αυξητικού παράγοντα TGF- β που αναστέλλει την έκκριση της FSH από την υπόφυση με τον αρνητικό μηχανισμό παλίνδρομης αλληλορύθμισης. Εκκρίνεται από τα κύτταρα της κοκκώδους στοιβάδας και η στάθμη της αυξάνει στην αρχή της ωοθυλακικής φάσης και για περίπου τέσσερις ημέρες από την μέγιστη τιμή της διακυκλικής αύξησης της FSH. Κατόπιν, ελαττώνεται παρουσιάζοντας μικρή αύξηση δύο ημέρες μετά την εκκριτική αιχμή της LH και παραμένει χαμηλή σε όλη την διάρκεια της ωχρινικής φάσης (63). Η διακύμανση αυτή κατά την διάρκεια του κύκλου ενισχύει την υπόθεση πως η inhibin B παίζει ρόλο στην ωοθυλακική ανάπτυξη αντικατοπτρίζοντας την λειτουργία και την εφεδρεία της ωοθήκης.

Οι πρώτες μελέτες έδειξαν μεγαλύτερο αριθμό λαμβανόμενων ωοθυλακίων μετά από διέγερση ωοθηκών σε γυναίκες με επίπεδα inhibin B $> 45 \text{ pg/mL}$, ενώ οι ακυρώσεις ήταν τρεις φορές περισσότερες σε ασθενείς με χαμηλότερα επίπεδα. Σε υπογόνιμες

γυναίκες ηλικίας μεταξύ 24 έως 40 ετών βρέθηκε σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της inhibin B και της FSH και θετική συσχέτιση της inhibin B και του AFC (64). Μεταγενέστερες μελέτες όμως δεν ανέδειξαν αποτελέσματα που να ευνοούν την χρήση της ως δείκτη ωοθηκικής εφεδρείας (65) ενώ ελλοχεύει κίνδυνος για ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Θα μπορούσε ωστόσο να χρησιμοποιηθεί ως δοκιμασία screening για την πραγματοποίηση περαιτέρω διαγνωστικών εξετάσεων.

3.1.3 ΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Η δοκιμασία πρόκλησης με κιτρική κλομιφαίνη (Clomiphene Citrate Challenge Test - CCCT) βασίζεται στην ιδιότητά της να ανταγωνίζεται τα οιστρογόνα στους υποδοχείς της υπόφυσης προσομοιάζοντας οιστρογονική έλλειψη και αντανακλαστική αύξηση της FSH και εμφάνιση ωοθυλακίων. Πρόκειται για ορμόνη με ιδιότητες ασθενούς οιστρογόνου που δρα στον υποθάλαμο, την υπόφυση και τις ωοθήκες. Έτσι, σε γυναίκες με φυσιολογικές ωοθηκικές εφεδρείες η στρατολόγηση των ωοθυλακίων αναμένεται να είναι επιτυχής ενώ σε εκείνες με επηρεασμένες εφεδρείες αποτυγχάνει παρά την αύξηση της FSH (66).

Οι Navot et al. περιέγραψαν πρώτοι την δοκιμασία κλομιφαίνης χορηγώντας σε γυναίκες 35 ετών 100mg από του στόματος κιτρική κλομιφαίνη μεταξύ των ημερών 5 και 9 του καταμήνιου κύκλου. Μετρώντας την ημέρα 2 και 3 του κύκλου τις FSH, E2 και LH και την απάντηση τις ημέρες 9 έως 11 θεωρήθηκε πως η πτωχή ωοθηκική απάντηση παρατηρείται σε γυναίκες με άθροισμα της βασικής και της μετά την διέγερση με κλομιφαίνη FSH μεγαλύτερο από 26 m IU/ m L (66).

Πολλές αναφορές που ακολούθησαν παρατήρησαν πως η δοκιμασία κιτρικής κλομιφαίνης δεν πλεονεκτεί έναντι των βασικών μετρήσεων της FSH στην πρόγνωση της απάντησης στη διέγερση των ωοθηκών και επομένως απορρίπτεται η χρήση της για αυτόν τον σκοπό (49,50).

Η δοκιμασία ελέγχου ωοθηκικής εφεδρείας με την εξωγενή χορήγηση FSH πραγματοποιείται χορηγώντας υποδορίως 300 m IU ανασυνδυασμένης FSH

(recombinant FSH – rFSH) την 3 ημέρα του κύκλου. Μετά από 24 ώρες αξιολογείται η αύξηση των επιπέδων της οιστραδιόλης και την Inhibin B σε σχέση με τις αρχικές τους τιμές. Σε μία πρώτη μελέτη, οι Kwee et al. παρατήρησαν πως τα επίπεδα των ορμονών αυτών μετά την χορήγηση r FSH είχαν καλύτερη προγνωστική αξία για τον αριθμό των ωοθυλακίων που λαμβάνονται κατά την διέγερση σε σύγκριση με την δοκιμασία πρόκλησης με κιτρική κλομφαΐνη (67). Η δοκιμασία αυτή είναι πιθανό πως θα βελτιώσει την πρόγνωση της ωοθηκικής απάντησης σε σύγκριση με τους βασικούς δείκτες.

Ωστόσο, η χρήση της εξωγενούς χορήγησης rFSH ως εξέταση ρουτίνας αυξάνει το κόστος και τις παρενέργειες της εξωγενούς χορήγησης χωρίς να συσχετίζεται άμεσα με πραγματική προσπάθεια επίτευξης κύησης. Επομένως, είναι προτιμότερη η αξιοποίηση της σε περιπτώσεις όπου εξετάζεται ο εκτιμώμενος κίνδυνος υπερδιέγερσης των ωοθηκών (45).

Η δοκιμασία διέγερσης με GnRH ανάλογα στηρίζεται στην πρόκληση της εκκριτικής αιχμής της FSH, LH και E2 που σημειώνεται 24 ώρες μετά την χορήγησή τους και ακολουθείται από παρατεταμένη καταστολή της υπόφυσης. Τα επίπεδα της οιστραδιόλης και της inhibin B αυξήθηκαν σημαντικά 24 ώρες μετά την χορήγηση του GnRH αγωνιστή και δεδομένου ότι αυτά αντανακλούν την ακεραιότητα των ωοθυλακίων, η δοκιμασία με GnRH ανάλογα φάνηκε να υπερτερεί ως δείκτης ωοθηκικού αποθέματος (48).

Ωστόσο, η δοκιμασία αυτή δεν έδειξε καλύτερη κλινική συμπεριφορά συγκριτικά με την inhibin B και τον AFC στην πρόβλεψη επίτευξης κύησης (49) . Παρομοίως το 2007, οι McIlven et al επεσήμαναν την προγνωστική αξία της αύξησης των επιπέδων της E2 μετά από δοκιμασία με ανάλογα GnRH για την ακύρωση κύκλων σε γυναίκες άνω των 39 ετών (53). Όμως, η χρήση της αμφισβητείται λόγω του υψηλού κόστους και του κινδύνου εξωγενούς διέγερσης χωρίς πραγματική προσπάθεια επίτευξης κύησης.

3.2 Η ΑΜΗ ΩΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΩΟΘΗΚΙΚΗΣ ΓΗΡΑΝΣΗΣ

Με βάση τις πιο πρόσφατες μελέτες, η συγκέντρωση της AMH φαίνεται να αντιπροσωπεύει τον πιο αξιόπιστο δείκτη των λειτουργικών ωοθηκικών εφεδρειών (68). Σε σύγκριση με την οιστραδιόλη, την FSH και την inhibin B, η AMH φαίνεται να αποτελεί καταλληλότερο δείκτη πτωχής και υπερβολικής απάντησης ωοθηκών σε κύκλους διέγερσης με GnRH πρωτόκολλο αγωνιστή (45,69,70).

Δεδομένου ότι τα επίπεδα της AMH μειώνονται κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγικής ηλικίας και είναι μη ανιχνεύσιμα μετά την εμμηνόπαυση, η πρόωμη ωοθηκική γήρανση και η πρόωμη ωοθηκική ανεπάρκεια σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα AMH αντίστοιχα (71). Σημαντικό είναι το γεγονός πως οι τιμές της AMH δεν μεταβάλλονται κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου εν αντιθέσει με τις υπόλοιπες ορμόνες που παράγονται από τις ωοθήκες προσδίδοντας έτσι πλεονέκτημα στη χρήση της ως δείκτη ωοθηκικού αποθέματος (15,18).

Η πιθανότητα ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων (10%-20%) όμως, υποδηλώνει πως θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της για αποκλεισμό ζευγαριών από την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή (25). Τιμές AMH 0.7-0.75 ng/ml προτείνονται ως όριο για την αναγνώριση γυναικών που θα εμφανίσουν πτωχή ωοθηκική απάντηση (72). Παρά την καλή ευαισθησία και ειδικότητα της ορμόνης αυτής ως δείκτη, μικρό ποσοστό γυναικών νεαρής ηλικίας παρουσιάζουν επίπεδα AMH < 0.7 ng/ml. Το 2011 οι La Marca et al. μελέτησαν 381 ασθενείς εκ των οποίων το 25% είχε τιμές AMH < 0.7 ng/ml και από αυτές μόλις το 13.9% ήταν μικρότερες των 38 ετών, ένδειξη πως η αξία της AMH προστιθέμενη στην προγνωστική αξία της ηλικίας για πτωχή απάντηση των ωοθηκών είναι μικρότερη από την αναμενόμενη (38).

Άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως ασθενείς με υψηλό κίνδυνο πτωχής απάντησης στη διέγερση των ωοθηκών αναγνωρίζονται από επίπεδα AMH < 0.1-0.35 ng/ml (63). Βέβαια, το χαμηλό αυτό όριο υποδηλώνει πως μη φυσιολογικές τιμές θα ανευρίσκονται σε μικρό μόνο ποσοστό ασθενών ενώ πολλές γυναίκες με μειωμένη απαντητικότητα δεν θα αναγνωρίζονται. Στη μελέτη των La Marca, μόνο το 8,9 % των υπογόνιμων γυναικών είχαν AMH < 0.1 ng/ml και μεταξύ αυτών μόνο δύο ήταν μικρότερες των 38 ετών. Με βάση αυτό, η ηλικία της γυναίκας αποτελεί και μόνη της ένδειξη ελλιπούς ωοθηκικής απάντησης (38).

Συμπερασματικά, η χρήση της AMH ως δείκτης ωοθηκικής εφεδρείας γίνεται με χαμηλό όριο αποκλεισμού προς αποφυγή ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων. Οι μετρήσεις της ορμόνης αυτής μπορεί να έχουν αξία προστιθέμενη στην αξία της ηλικίας της ασθενούς για την πρόγνωση της ωοθηκικής απάντησης όταν οι τιμές της είναι χαμηλές και μόνο στην συμβουλευτική των υπογόνιμων ζευγαριών και όχι προς εξαίρεση τους από τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Συγκριτικά με τους άλλους χρησιμοποιούμενους δείκτες, η ευκολία μέτρησης της AMH προσφέρει πλεονέκτημα σε σχέση με την FSH που μεταβάλλεται κατά την διάρκεια του κύκλου. Η AMH μπορεί επίσης να αποτελεί δείκτη ωοθηκικού αποθέματος σε γυναίκες που λαμβάνουν από του στόματος αντισυλληπτικά και έχουν μειωμένα επίπεδα FSH ή κατά την χορήγηση GnRH αγωνιστών. Σε σχέση με τον AFC παρουσιάζει παρόμοια επιτυχία στην πρόγνωση μειωμένης απάντησης των ωοθηκών στην διέγερση αλλά υπερτερεί στην πρόβλεψη της υπεραντίδρασης αυτών(27). Συγκεντρώνοντας όλα τα παραπάνω η AMH παρουσιάζεται ως ιδανικότερος δείκτης αξιολόγησης των ωοθηκικών εφεδρειών.

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΛΟΥ ΔΕΙΚΤΗ ΩΟΘΗΚΙΚΟΥ ΑΠΟΘΕΜΑΤΟΣ	ΗΛΙΚΙΑ	AMH	FSH	AFC
Πρόγνωση φτωχής απάντησης	+	+++	++	+++
Πρόγνωση υπερδιέγερσης	+	+++	-	++
Μικρή διακύμανση στον καταμήνιο κύκλο	+++	++	-	++
Μικρή διακύμανση μεταξύ κύκλων	+++	++	-	++
Μη υποκειμενική εξέταση	+++	+++	+++	-
Να εφαρμόζεται σε όλους τους ασθενείς	+++	+++	+++	+
Χαμηλό κόστος	+++	-	-	-

Πίνακας 1. Σύγκριση των χαρακτηριστικών των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων δεικτών ωοθηκικής εφεδρείας (38).

3.3 ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ ΩΟΘΗΚΙΚΗ ΔΙΕΓΕΡΣΗ

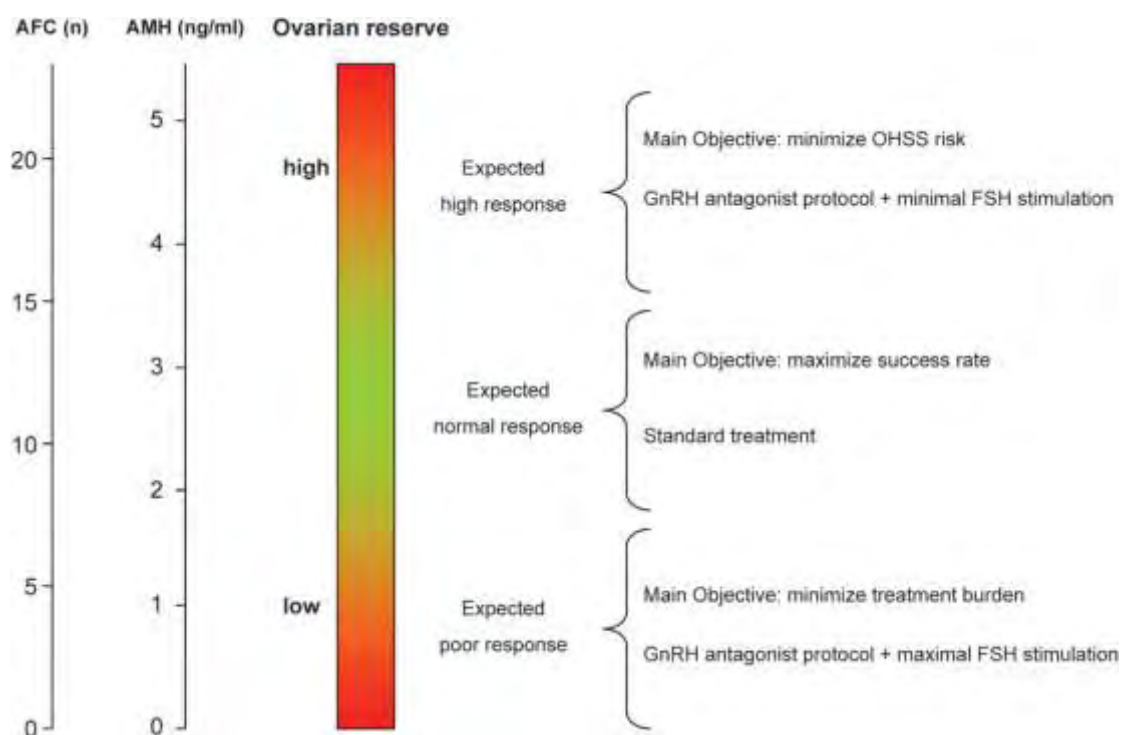
Η ωοθηκική διέγερση αποτελεί αφετηρία της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής στην θεραπεία της υπογονιμότητας. Η εξατομίκευση της ωοθηκικής διέγερσης βασίζεται στην πρόβλεψη της ωοθηκικής απόκρισης η οποία εξαρτάται από το ωοθηκικό απόθεμα (73). Τα κλινικά κριτήρια επιλογής ενός πρωτοκόλλου διέγερσης περιλαμβάνουν την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος και τα χαρακτηριστικά του κύκλου.

Βασικός παράγοντας έκβασης της ωοθηκικής διέγερσης και της μετέπειτα έκβασης της εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι η επιλογή της αρχικής δόσης γοναδοτροπινών. Δεδομένης της ποικιλίας της λειτουργικής ωοθηκικής εφεδρείας ανά ασθενή, το πρότυπο σταθερής δόσης γοναδοτροπίνης δεν είναι κατάλληλο για όλες τις γυναίκες. Λόγω της αξιοπιστίας της AMH ως δείκτης πρόγνωσης φτωχής απάντησης και υπεραντίδρασης των ωοθηκών στην χορήγηση γοναδοτροπινών, προτάθηκε ο υπολογισμός της ημερήσιας δόσης FSH με βάση τα επίπεδα της AMH πριν την ένταξη σε πρόγραμμα υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (72).

Το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών αναφέρεται στην υπερβολική ωοθηκική απάντηση σε θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Η συμπτωματολογία ποικίλει από ήπια μέχρι σοβαρή που χρήζει ενδονοσοκομειακής περίθαλψης. Ήπια συμπτώματα εκδηλώνονται σε ποσοστό 15-20% ενώ σοβαρά σε 1-3% (74). Τα υψηλότερα βασικά επίπεδα της AMH σχετίζονται με υπεραντίδραση των ωοθηκών με όριο τα 3,5 ng/ml πάνω από το οποίο αναμένεται η εμφάνιση του συνδρόμου (67,72).

Οι Nelson et al. το 2009 σε προοπτική μελέτη κατηγοριοποίησαν 500 ασθενείς με βάση τα επίπεδα της AMH στον ορό και ακολούθησαν διαφορετικά πρωτόκολλα διέγερσης. Πιο συγκεκριμένα, αυξημένη δόση FSH χορηγήθηκε σε εκείνες με AMH <1 pmol/l ή 1<AMH<5, σύνηθες μακρύ πρωτόκολλο ακολούθησαν αυτές με 5<AMH<15 pmol/l ενώ οι γυναίκες με αναμενόμενη αυξημένη απάντηση στη διέγερση με AMH>15 pmol/l έλαβαν χαμηλή δόση γοναδοτροπίνης. Με την τεχνική αυτή, διαπιστώθηκε μείωση εκδήλωσης συνδρόμου υπερδιέγερσης και του αριθμού των κύκλων που ακυρώθηκαν (70).

Πιο πρόσφατα, οι La Marca και Sunkara πρότειναν την κατηγοριοποίηση των ασθενών με βάση τον AFC και τα βασικά επίπεδα της AMH. Έτσι, προσδιόρισαν την πτωχή, την φυσιολογική και την αυξημένη απάντηση στην διέγερση των ωοθηκών προτείνοντας και την αντίστοιχη εξατομίκευση της θεραπείας.

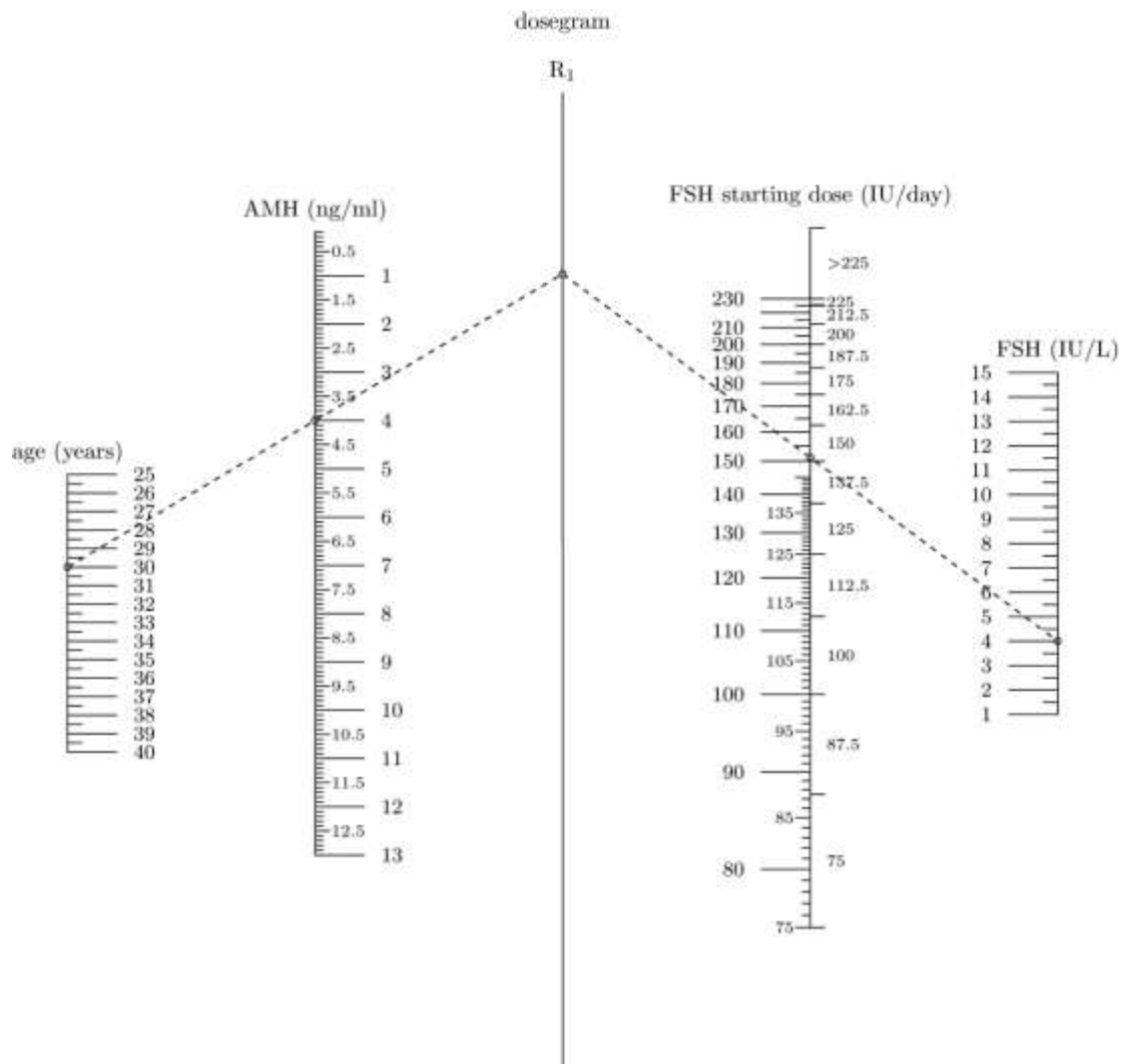


Εικόνα 3. Ο υπολογισμός της ωοθηκικής εφεδρείας πριν την εξωσωματική γονιμοποίηση επιτρέπει την κατηγοριοποίηση των ασθενών με αναμενόμενη πτωχή, φυσιολογική και αυξημένη απάντηση στη διέγερση (73).

Το 2012 οι La Marca δημιούργησαν έναν αλγόριθμο καθορισμού της χορηγούμενης δόσης FSH στηριζόμενοι στα επίπεδα της AMH πλάσματος, την ηλικία και την FSH. Για παράδειγμα σε ασθενή ηλικία 30 ετών με βασική τιμή AMH 4 ng/ml και FSH 4 IU/L η αρχική δόση εξωγενούς χορήγησης FSH είναι 152 IU/L (75).

Ανακεφαλαιώνοντας, η σωστή αξιολόγηση των δεικτών ωοθηκικής εφεδρείας επιτρέπει μια επιστημονική εκτίμηση του αριθμού των ωοθυλακίων που πρόκειται να ανταποκριθούν στην διέγερση. Δημοσιευμένες μελέτες αποδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της AMH στην πτωχή και αυξημένη αντίδραση των ωοθηκών για να καταστεί δυνατή η μετέπειτα εξατομίκευση της θεραπευτικής προσέγγισης. Αυτή είναι και η

βάση για την ρύθμιση της δόσης εξωγενούς γοναδοτροπίνης και τον καθορισμό του καταλληλότερου πρωτοκόλλου ανά περίπτωση.



Εικόνα 4. Ο αλγόριθμος για τον υπολογισμό της αρχικής δόσης FSH με βάση την ηλικία, την AMH ορού και την FSH (73).

3.4 Ο ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ AMH ΣΤΗΝ ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΗ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ

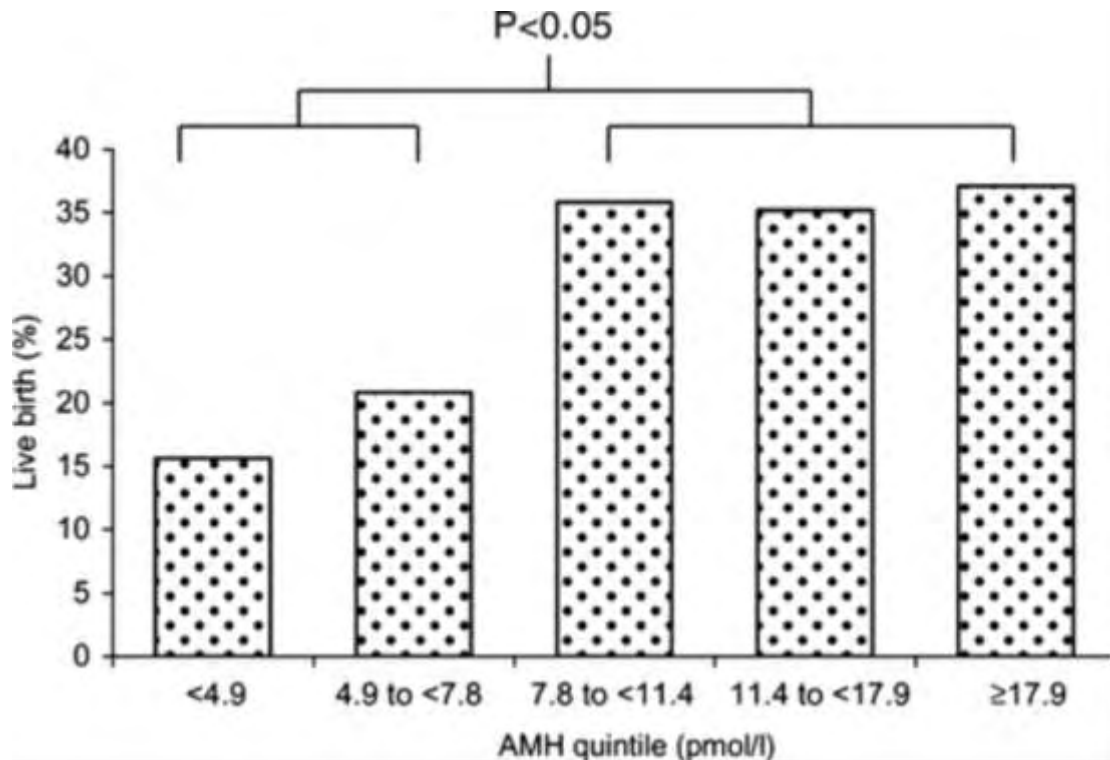
Η συσχέτιση της ηλικίας με την ποσότητα και την ποιότητα των ωοθυλακίων (76) υποστηρίζει και την μείωση των ποσοστών επίτευξης κύησης και της προοπτικής ζώντων γεννήσεων με την πάροδο των ετών (77). Η ηλικία από μόνη της ωστόσο, αποτελεί περιορισμένης ακρίβειας δείκτη για την πρόβλεψη ζώντων γεννήσεων και ως εκ τούτου απαιτείται η ανάδειξη καλύτερων προγνωστικών δεικτών ώστε να εξατομικεύεται η συμβουλευτική στα εκάστοτε υπογόνιμα ζευγάρια.

Η μεγάλη ετερογένεια στο μέγεθος του αποθέματος των ωοθηκών σε κάθε δεδομένη ηλικία οδηγεί σε αξιοσημείωτη διακύμανση μεταξύ των ατόμων στην ανταπόκριση των ωοθηκών μετά από διέγερση (40). Η ανάλυση αυτής της ετερογένειας παρέχει γνώσεις για την κατανόηση της γονιμότητας και πώς αυτή επηρεάζεται απ την ηλικία και είναι επίσης, πιθανή πηγή χρήσιμων βιοδεικτών.

Δεδομένης της άμεσης συσχέτισης της απάντησης των ωοθηκών με τα επίπεδα της AMH, έχει εξεταστεί και η σχέση της ορμόνης αυτής με την επίτευξη κύησης μετά από υποβοηθούμενη αναπαραγωγή. Κάποιες από τις μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα πως δεν υπάρχει σχέση (45) ενώ άλλες βρήκαν θετική συσχέτιση των τιμών της AMH με τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων (72).

Το 2007 οι Nelson et al. σε προοπτική μελέτη με 340 γυναίκες που συμμετείχαν σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης ανέδειξαν ότι τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων αυξάνονταν δραματικά σε συνάρτηση με τις αυξημένες τιμές της AMH πλάσματος . Αυτό όμως , ήταν σημαντικό μόνο για γυναίκες με τιμές AMH πλάσματος > 7,8 pmol/ L. Πάνω από τα επίπεδα αυτά δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα γέννησης ζώντος νεογνού (72).

Οι Broer et al. το 2013 σε μια μετά-ανάλυση που περιελάμβανε 1008 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής ανέδειξαν μικρή σχέση της αντιμυλλέριου ορμόνης και της επίτευξης κύησης. Καθώς η γέννηση νεογνού είναι η επιθυμητή έκβαση της ART, είναι δικαιολογημένη προσπάθεια διευκρίνησης αν η AMH είναι προγνωστικός δείκτης του αποτελέσματος αυτού (69).



ΕΙΚΟΝΑ 5. Μέση συχνότητα γέννησης ζώντων νεογνών μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση σε σχέση με τα βασικά επίπεδα της AMH. (72).

Μελέτες παρατήρησης που έχουν εξετάσει την σχέση της AMH με τις γεννήσεις ζώντων νεογνών με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή είτε είχαν μικρό δείγμα παρατήρησης (72,78) είτε περιορίζονταν σε συγκεκριμένους υπογόνιμους υποπληθυσμούς (79). Έτσι, το 2014 οι Piodromiti et al. εκπόνησαν μια μετά-ανάλυση ώστε να παρέχουν ακριβή εκτίμηση της προγνωστικής αξίας της AMH (80).

Από τα 595 άρθρα που αναφέρονται στην αντιμυλλέριο ορμόνη στη διεθνή βιβλιογραφία, μόλις 13 μελέτες χρησιμοποιήθηκαν στην μετά-ανάλυση καθώς πληρούσαν τα εξής κριτήρια: i) συμπεριέλαβαν γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που συμμετείχαν σε κύκλους IVF ή ICSI με οποιοδήποτε πρωτόκολλο διέγερσης ii) μετρήθηκε η AMH πλάσματος πριν την έναρξη της ωθηκικής διέγερσης και iii) καταγράφηκαν τα αποτελέσματα ζώντων γεννήσεων από όλες τις γυναίκες. Συγκεντρώθηκαν δεδομένα από συνολικά 6306 ασθενείς που συμμετείχαν σε τεχνικές υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες ώστε να ελαχιστοποιηθεί η ετερογένεια του δείγματος i) γυναίκες με άγνωστη ωθηκική

απάντηση (n=5764) και ii) γυναίκες με αναμενόμενη πτωχή απάντηση των ωοθηκών (n =542).

Το συμπέρασμα αυτής της μετά-ανάλυσης ήταν πως η AMH έχει κάποια σχέση με την γέννηση ζώντων νεογνών σε κύκλους ART αλλά η προγνωστική της αξία είναι μικρή (80). Πιο συγκεκριμένα, το DOR (Diagnostic Odds Ratio) των γυναικών με άγνωστη ωοθηκική απάντηση ήταν 2,48 ενώ στις υπόλοιπες όπου ήταν αναμενόμενη η πτωχή απάντηση το DOR ήταν 4,63. Είναι δεδομένο ότι το DOR εκφράζει την πιθανότητα θετικής αναπαραγωγικής έκβασης σε γυναίκες με τιμές AMH πάνω από ένα συγκεκριμένο όριο (cut off) σε σχέση με την θετική αναπαραγωγική έκβαση σε γυναίκες με επίπεδα AMH κατώτερα του ορίου αυτού. Ακόμη, πολλές ήταν οι μελέτες που απέρριψαν τυχόν σχέση της ορμόνης αυτής με την ποιότητα των ωαρίων και των εμβρύων (36,79) ενώ άλλες διαπίστωσαν θετική συσχέτιση. Η έκφραση της AMH στα κύτταρα του ωοφόρου δίσκου κατά την ωορρηξία, έθεσε την βάση για μια πιθανή σχέση της AMH με την ποιότητα των ωαρίων. Η παρούσα ανάλυση δείχνει ότι η AMH έχει κάποια αξία, αν και με μικρή ακρίβεια, στην πρόβλεψη γέννησης, και ότι αυτή η σχέση είναι ανεξάρτητη από την ηλικία.

Πληθώρα δημοσιεύσεων αναφέρονται στη σύνδεση της AMH με την εμφύτευση και την κλινική εγκυμοσύνη, με την ετερογένεια σε μεμονωμένους πληθυσμούς, στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν και στις τεχνικές των υπερήχων να οδηγεί σε σημαντική διακύμανση των αποτελεσμάτων. Για παράδειγμα, υπάρχουν φυλετικές και εθνικές διαφορές στα βασικά επίπεδα της AMH (28). Επιπλέον, η προβλεπτική ικανότητα της AMH στην έκβαση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής μπορεί να έχει σημαντική διαφορά στους υποπληθυσμούς υπογόνιμων ζευγαριών. Για παράδειγμα, γυναίκες με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (Polycystic Ovarian Syndrome – PCOS) τείνουν να παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα AMH τα οποία σχετίζονται με την βαρύτητα της νόσου (32) και μπορεί να μην είναι ενδεικτικά της ωοθηκικής εφεδρείας διαψεύδοντας την συσχέτιση μεταξύ AMH και αποτελεσμάτων ART. Ακόμη, η συσχέτιση αυτή δείχνει να επηρεάζεται από την ηλικία όντας σημαντικά διαφορετική σε ακραίες ηλικιακές ομάδες (81).

Με στόχο την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας της αντιμυλλέριου ορμόνης στην εμφύτευση εμβρύου ή κλινικής κύησης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, οι Tal et al. το 2015 πραγματοποίησαν μία

συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση των επιλέξιμων μελετών (32). Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η ετερογένεια του δείγματος κατηγοριοποίησαν τις ασθενείς σε τρεις επιμέρους ομάδες: i) ασθενείς με σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, ii) ασθενείς με αναμενόμενη πτωχή απάντηση στη διέγερση των ωοθηκών iii) ασθενείς με αδιευκρίνιστη ωοθηκική εφεδρεία. Στην ανασκόπησή τους συμπεριέλαβαν 19 δημοσιευμένες μελέτες για την πρόγνωση κλινικής κύησης, εκ των οποίων οι 4 περιείχαν δεδομένα για τα ποσοστά επιτυχούς εμβρυομεταφοράς και εμφύτευσης.

Στην προσπάθεια προσέγγισης της αξίας της AMH ως προγνωστικός δείκτης επίτευξης εμβρυομεταφοράς, αξιοποιήθηκαν δεδομένα από συνολικά 1591 γυναίκες που συμμετείχαν σε 1736 κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Το DOR της AMH ήταν 1,83 με την συνολική ευαισθησία και ειδικότητα των 4 μελετών να φτάνει το 52,2% και 61.1% αντίστοιχα. Όμως, απαιτείται προσοχή στην ερμηνεία της ευαισθησίας και της ειδικότητας των αποτελεσμάτων διότι η κάθε μελέτη χρησιμοποίησε διαφορετικό κατώτερο όριο για την τιμή της AMH.

Από την άλλη μεριά, για την συσχέτιση της AMH με την κλινική κύηση, συγκεντρώθηκαν αποτελέσματα από 5373 γυναίκες που συμμετείχαν σε 5931 κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Από αυτές οι 414 είχαν σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών, οι 615 είχαν πτωχή απάντηση στην διέγερση και οι υπόλοιπες 4324 είχαν άγνωστη ωοθηκική απάντηση. Το DOR για την AMH ως προγνωστικός δείκτης κλινικής εγκυμοσύνης στις γυναίκες της πρώτης κατηγορίας ήταν 1,18 με ευαισθησία 49,5% και ειδικότητα 42,7%. Για τις ασθενείς της δεύτερης κατηγορίας το DOR για την AMH κυμαινόταν στο 3,96 με ευαισθησία και ειδικότητα 69,9% και 64,7% αντίστοιχα. Για την τελευταία κατηγορία ασθενών το DOR ήταν στο 2,10 με ευαισθησίας 44% και ειδικότητα 66,5%.

Συμπερασματικά, η πρόσφατη μετά-ανάλυση των Tal et al. αποδεικνύει πως όσον αφορά την εμφύτευση εμβρύου η AMH εμφανίζει συσχέτιση αλλά η προγνωστική της αξία είναι μικρή. Στην πρόγνωση κλινικής κύησης μετά από ART η AMH φαίνεται να έχει μεγαλύτερη αξία στις ασθενείς με πτωχή ωοθηκική εφεδρεία σε σχέση με εκείνες που έχουν άγνωστα ωοθηκικά αποθέματα ή πάσχουν από σύνδρομο πολυκυστικών ωοθηκών (32).

Η προβλεπτική ικανότητα της AMH για κύηση με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής εξαρτάται από την ηλικία και είναι ισχυρότερη σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικιακής ομάδας (81). Το γεγονός αυτό εξηγείται λαμβάνοντας υπόψη την ποιοτική και ποσοτική μείωση των ωοκυττάρων με την πάροδο των ετών. Σε αυτές τις γυναίκες, διαπιστώνεται μείωση του αριθμού των ωοκυττάρων και μόνο ένα μικρό ποσοστό από αυτά είναι καλής ποιότητας. Η AMH εμφανίζει μια τάση προς ασθενέστερη προβλεπτικότητα κλινικής κύησης σε γυναίκες με PCOS. Αυτές χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα AMH στον ορό τα οποία οφείλονται στην αύξηση της παραγωγής από μεμονωμένα ωοθυλάκια και όχι στην αύξηση του αριθμού των ωοθυλακίων.

Εν κατακλείδι, παρά την υψηλή της προγνωστική ακρίβεια για την ανταπόκριση των ωοθηκών και την απόδοση ωοκυττάρων μετά από διέγερση (25,38), η AMH είναι ασθενής προγνωστικός δείκτης εμφύτευσης και κύησης μετά από ART (32). Αυτό σημαίνει ότι και άλλοι παράγοντες πέραν των ωοθηκικών αποθεμάτων, που αντικατοπτρίζονται από την AMH, επηρεάζουν τις πιθανότητες κύησης.

3.5 Η AMH ΣΤΟ ΩΟΘΥΛΑΚΙΚΟ ΥΓΡΟ

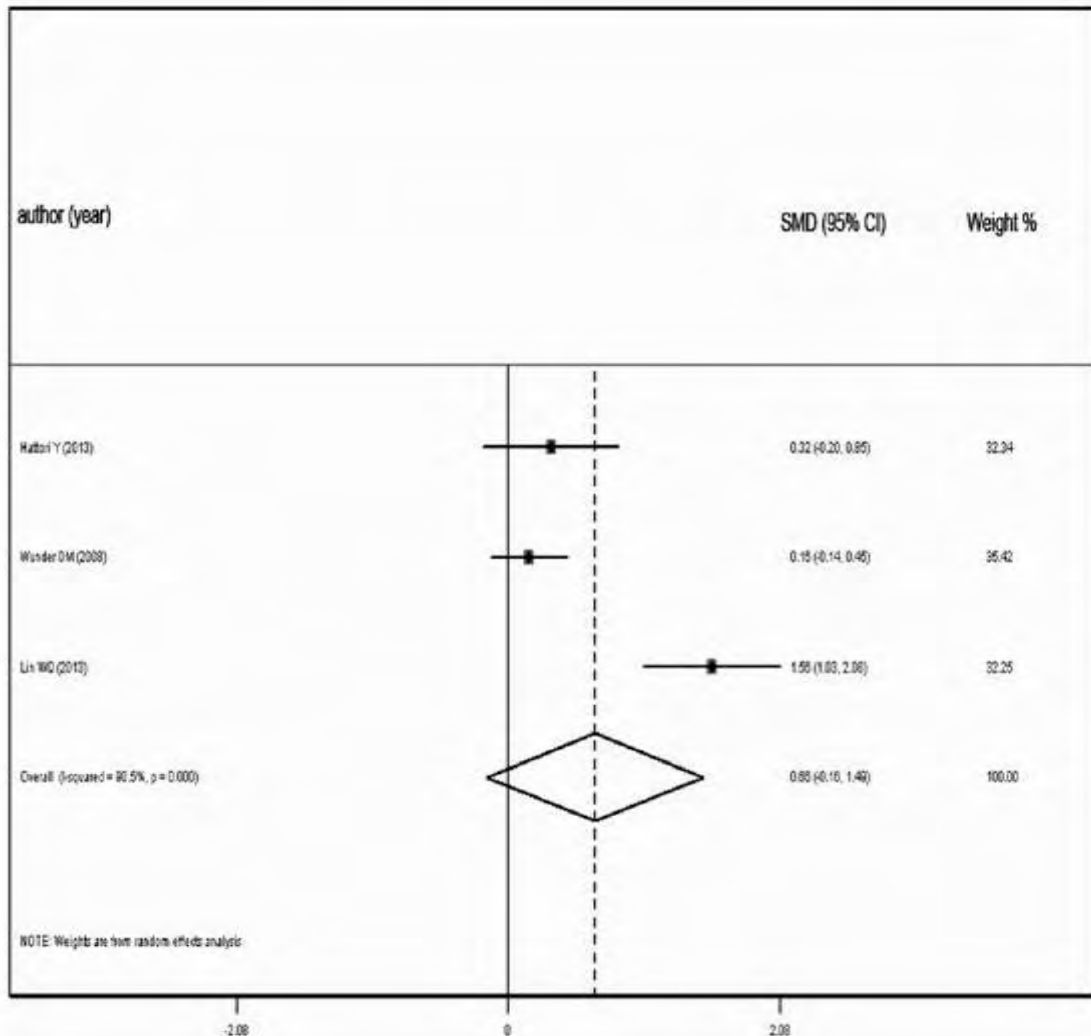
Στην προσπάθεια βελτιστοποίησης των ποσοστών επιτυχίας των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πολλαπλοί παράγοντες έχουν χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικοί δείκτες με την AMH του ωοθυλακικού υγρού να αποτελεί την λιγότερο μελετημένη παράμετρο με βάση την διεθνή βιβλιογραφία.

Σε μια πρώτη μελέτη, καταμετρήθηκε η AMH στο ωοθυλακικό υγρό που λήφθηκε τόσο από μικρά όσο και από μεγάλα ωοθυλάκια την ημέρα της ωοληψίας. Διαπιστώθηκε ότι η AMH των μικρών ωοθυλακίων ήταν σχεδόν τριπλάσια σε σχέση με τα υπόλοιπα, επιβεβαιώνοντας πως η παραγωγή της ορμόνης από τα κύτταρα της κοκκώδους στιβάδας μειώνεται κατά την ωρίμανση των ωοθυλακίων (82). Τόσο στα μικρά όσο και στα μεγάλα ωοθυλάκια υπήρχε θετική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων

της AMH στο ωοθυλακικό υγρό και του αριθμού των πρώιμων ωοθυλακίων με άντρο την τρίτη ημέρα του κύκλου πριν την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης και με τον αριθμό των ωοθυλακίων την ημέρα χορήγησης της h CG αλλά και με τον αριθμό των ωοκυττάρων που λήφθηκαν κατά την ωοληψία. Αποδεικνύεται έτσι, πως τα επίπεδα της AMH στο πλάσμα ρυθμίζονται όχι μόνο από τον αριθμό των ωοθυλακίων αλλά και από την ικανότητα του καθενός ξεχωριστά να παράγει AMH. Επομένως, τα υψηλά επίπεδα AMH στο πλάσμα μπορούν να αντικατοπτρίζουν τόσο την ποσοτική όσο και την ποιοτική ωοθηκική απάντηση στην διέγερση (82).

Σε προοπτική μελέτη της ίδιας ομάδας το 2007, καταμετρήθηκαν οι τιμές της AMH σε 118 μονοωοθυλακικούς κύκλους. Βρέθηκε ότι με την αύξηση των επιπέδων της AMH του ωοθυλακικού υγρού αυξάνει και το ποσοστό εμφύτευσης και κλινικής εγκυμοσύνης (83). Μεταγενέστερη μελέτη επιβεβαίωσε το εύρημα πως γυναίκες που επιτυγχάνουν κύηση με κάποια μέθοδο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν αυξημένα επίπεδα AMH στο ωοθυλακικό υγρό (84).

Πρόσφατη μετά-ανάλυση συγκέντρωσε δημοσιευμένες μελέτες έως και το 2014 και αξιολόγησε τη AMH του πλάσματος και την AMH του ωοθυλακικού υγρού ως προγνωστικό δείκτη της έκβασης ART (2). Οι διαθέσιμες μελέτες για την AMH του ωοθυλακικού υγρού είναι συγκριτικά πολύ λιγότερες στη διεθνή βιβλιογραφία.



ΕΙΚΟΝΑ 6. Μετά-ανάλυση της προγνωστικής αξίας της AMH του ωοθυλακικού υγρού στην έκβαση IVF/ICSI(2).

Η μεγάλη ετερογένεια και το μικρό μέγεθος του δείγματος πιθανώς επηρεάζουν την αξιοπιστία της μετά-ανάλυσης. Καθώς η μέτρηση της AMH του ωοθυλακικού υγρού γίνεται την ημέρα της ωοληγίας, η πρόγνωση επίτευξης κύησης είναι μικρή και καθυστερημένη αφού στην ουσία έχει ολοκληρωθεί ο κύκλος της IVF. Έτσι το αποτέλεσμα της έρευνας αυτής ήταν η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκβασης IVF/ICSI και των επιπέδων της AMH στο ωοθυλακικό υγρό (2). Παρόλα αυτά, άνοιξε τον δρόμο για περαιτέρω διερεύνηση της AMH ωοθυλακικού υγρού ως προγνωστικό δείκτη επίτευξης εμφύτευσης και κλινικής κύησης μετά από ART.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αδυναμία τεκνοποίησης απασχολεί σημαντικό αριθμό ζευγαριών αναπαραγωγικής ηλικίας και χρήζει ιατρικής αντιμετώπισης. Η υπογονιμότητα διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή και τα αίτιά της ποικίλουν και αφορούν τόσο τον γυναικείο όσο και τον ανδρικό πληθυσμό. Η ολοένα και αυξανόμενη αναζήτηση θεραπείας από τα υπογόνιμα ζευγάρια οδήγησε στην άνθιση των τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Η ανάγκη της βελτιστοποίησης των αποτελεσμάτων και της μείωσης του ποσοστού ακύρωσης κύκλων συντέλεσε στην προσπάθεια ανεύρεσης παραμέτρων ικανών να προβλέψουν επιτυχή ή μη έκβαση των μεθόδων υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκαν πολλοί δείκτες τόσο ορμονικοί όσο και υπερηχογραφικοί, χωρίς να αποφέρουν τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα, η μέτρηση των ορμονών (FSH, E2, Inhibin B), αν και ήταν η πρώτη που αξιοποιήθηκε στην πρόβλεψη της ωθηκικής απάντησης στην διέγερση, δεν έδειξε ικανοποιητική προγνωστική αξία ώστε να δικαιολογείται η χρήση της στην καθημερινή κλινική πράξη. Οι διακυμάνσεις των επιπέδων των ορμονών αυτών κατά την διάρκεια του καταμήνιου κύκλου αποτελούν τροχοπέδη στον ακριβή προσδιορισμό τους ως προγνωστικοί δείκτες. Από την άλλη, η υπερηχογραφική μέτρηση των ωοθυλακίων με άντρο αν και υπερτερεί σε σύγκριση με τους ορμονικούς δείκτες, επηρεάζεται από την υποκειμενική προσέγγιση και την εμπειρία του χειριστή του εκάστοτε μηχανήματος.

Η αντιμυλλέριος ορμόνη προτάθηκε τα τελευταία χρόνια ως δείκτης ωθηκικής εφεδρείας και συνεπώς προγνωστικός παράγοντας ωθηκικής απάντησης. Αποτελεί διμερή γλυκοπρωτεΐνη που κατά την εμβρυική ζωή επιδρά καθοριστικά στην διαφοροποίηση του φύλου, αναστέλλοντας την ανάπτυξη των πόρων του Muller. Μετά την γέννηση, η παραγωγή της στις ωθήκες γίνεται από τα κοκκώδη κύτταρα των μικρών και μεσαίου μεγέθους ωοθυλακίων με κύριο ρόλο την αναστολή της

αρχικής στρατολόγησης και την επίδραση στην επιλογή του κυρίαρχου ωοθυλακίου. Τα σταθερά επίπεδα της AMH στην διάρκεια του κύκλου και η αντικειμενική μέτρησή της με σύγχρονες μεθόδους ELISA, προσδίδουν μεγαλύτερη αξιοπιστία στην χρήση της ως δείκτη ωοθηκικής απάντησης.

Οι σύγχρονες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας απέδειξαν τον ρόλο της AMH στην πρόβλεψη πτωχής και αυξημένης απάντησης των ωοθηκών ώστε να καταστεί δυνατή η εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση. Με στόχο την εκτίμηση της προγνωστικής ικανότητας της ορμόνης στην επίτευξη εμφύτευσης εμβρύου και κλινικής κύησης σε γυναίκες που υποβάλλονται σε κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, πραγματοποιήθηκαν μετά-αναλύσεις που έδειξαν συσχέτιση αλλά όχι σημαντική προγνωστική αξία. Μάλιστα, η προβλεπτική ικανότητα της ορμόνης αυτής φαίνεται ισχυρότερη σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας.

Ένα νέο πεδίο έρευνας είναι η μέτρηση της AMH στο ωοθυλακικό υγρό και το πως αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης γονιμοποιητικής ικανότητας του ωαρίου και κατόπιν του αντίστοιχου εμβρύου για εμφύτευση. Αν και οι πρώτες ενδείξεις είναι αρνητικές, αξίζει η περαιτέρω μελέτη του ρόλου της στην φυσιολογία των ωοθυλακίων.

Συμπερασματικά, η μέτρηση των βασικών επιπέδων της AMH πριν την έναρξη της θεραπείας διέγερσης είναι χρήσιμος δείκτης πρόβλεψης της πτωχής κυρίως ωοθηκικής ανταπόκρισης. Ωστόσο, αν και υπάρχει συσχέτιση με την επίτευξη κύησης, η προβλεπτική αξία είναι μικρή και επομένως δεν πρέπει να αξιοποιείται σαν κριτήριο αποκλεισμού ασθενών από κύκλους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, παρά μόνο στην συμβουλευτική των υπογόνιμων ζευγαριών με απώτερο σκοπό την ελαχιστοποίηση του ψυχολογικού και οικονομικού κόστους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Baker G., Chapter 7- Clinical Management of male infertility. In : Endocrinology of male Reproduction, 2002.
2. Yao L., Zhang W., Li H., Lin W. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(2):1755-1767
3. Seshagiri P.B. Molecular insights into the causes of male infertility. *J. Biosci.* 2001; 26(4):429-435.
4. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003;9:61-76
5. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8:279–290.
6. Seifer D., MacLaughlin D. Müllerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 3(2007) pp. 539-546.
7. Lindhardt M, Johansen, C. P. Hagen, T. H. Johannsen et al., “Anti-mullerian hormone and its clinical use in pediatrics with special emphasis on disorders of sex development, *International Journal of Endocrinology*, vol. 2013, Article ID 198698, 10 pages, 2013.
8. Rice S., K. Ojha, S. Whitehead, and H. Mason, “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,” *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 92, no. 3, pp. 1034–1040, 2007.
9. Behringer RR, Cate RL, Froelick GJ, Palmiter RD and Brinster RL (1990). Abnormal sexual development in transgenic mice chronically expression Müllerian inhibiting substance *Nature* 345 167-170
10. Di Clemente N, Josso N, Gouedard L, Belville C. Components of the anti-Müllerian hormone signaling pathway in gonads. *Mol Cell Endocrinol* 2003;211:9-14.
11. Baarends WM, Uilenbroek JT, Kramer P, Hoogerbrugge JW, van Leeuwen EC, Themmen AP, Grootegoed JA. Anti-Müllerian hormone and anti-Müllerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle and gonadotropin-induced follicle growth. *Endocrinology* 1995;136:4951–4962
12. Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: its role in follicular growth initiation and survival and as an ovarian reserve marker. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005;34:18–21.
13. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Kuman TR, Matzuk MM, Rose UM, de Jong FH, Uilenbroek JT, Grootegoed JA et al. Anti-Müllerian hormone attenuates the effects of FSH on follicle development in the mouse ovary. *Endocrinology* 2001;142:4891–4899.
14. Nilsson E, Rogers N, Skinner MK. Actions of anti-Müllerian hormone on the ovarian transcriptome to inhibit primordial to primary follicle transition. *Reproduction* 2007;134:209–221.
15. Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008;90:395–400.
16. La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L, Volpe A. AntiMüllerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig* 2005a;12:545–548

17. La Marca A, Marzotti S, Brozzetti A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Bini V, Giordano R, De Bellis A, Volpe A, Falorni A; on behalf of the Italian Addison Network. Primary ovarian insufficiency due to steroidogenic cell autoimmunity is associated with a preserved pool of functioning follicles. *J Clin Endocrinol Metab* 2009a.
18. La Marca A, Stabile G, Arsenio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006a; 21:3103–3107.
19. Visser J., De Jong F., Laven J., Themmen A. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reprod* 131 (2006) pp. 1-9.
20. Jeppesen J. V. , Anderson R. A. , Kelsey T. W. Which follicles make the most anti-Müllerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular Human Reproduction*, vol. 19, no. 8, pp. 519–527, 2013.
21. Durlinger AL, Grujters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, Uilenbroek JT, Grootegeed JA and Themmen AP (2002) Anti-Mullerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary *Endocrinology* 143 1076-1084.
22. Randolph J.F., Harlow S.D., Helmuth M.E, Zheng H, and McConnell D.S. Updated assays for inhibin B and AMH provide evidence for regular episodic secretion of inhibin B but not AMH in the follicular phase of the normal menstrual cycle, *Human Reproduction*, vol. 29, no. 3, Article ID det447, pp. 592–600, 2014.
23. Griesinger G, Dafopoulos K, Buendgen N, Cascorbi I, Georgouliaw P, Zavos A, Messini CI, Messinis IE. Elimination half life of anti-Mullerian hormone. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2012; 97: 2160-3.
24. Nelson SM, Lawlor DA. Predicting live birth, preterm delivery, and low birth weight in infants born from in vitro fertilisation: a prospective study of 144018 treatment cycles. *PLoS Med* 2011; 8: e1000386
25. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJ. AMH and AFC as predictors of excessive response in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17: 46–54.
26. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, Barriere P. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2008; 16: 96–102.
27. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P, Laing I. Circulating basal anti-Mullerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2008
28. Seifer DB, Golub ET, Lambert-Messerlian G, Benning L, Anastos K, Watts DH, Cohen MH, Karim R, Young MA, Minkoff H et al. Variations in serum mullerian inhibiting substance between white, black, and Hispanic women. *Fertil Steril* 2008.
29. Pigny P, Merlen E, Robert Y, Cortet-Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. Elevated serum level of anti-mullerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5957–5962.
30. Piltonen T, Morin-Papunen L, Koivunen R, Perheentupa A, Ruokonen A, Tapanainen JS. Serum anti-Mullerian hormone levels remain high until late reproductive age and decrease during metformin therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2005; 20: 1820–1826.
31. La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A. Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod* 2004a; 19: 2738–2741.
32. Tal R., Tal O., Seifer B.J., Seifer D.B. Antimullerian hormone as predictor of implantation and clinical pregnancy after assisted conception: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2015

33. Su HI, Sammel MD, Freeman EW, Lin H, DeBlasis T, Gracia CR. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause* 2008;15:857–861.
34. Rey R, Sabourin JC, Venara M, Long WQ, Jaubert F, Zeller WP, Duvillard P, Chemes H, Bidart JM. Anti-Mullerian hormone is specific marker of sertoli and granulosa-cell origin in gonadal tumors. *Hum Pathol* 2000;31:1202-43.
35. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Caila H, Lhomme C, Picard JY, Bidart JM, Rey R. Detection of minimal levels of serum anti-Mullerian hormone during follow up of patient with ovarian granulosa cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:540-4.
36. Lie Fong S., Visser J.A., Welt C.K et al. Serum anti-mullerian hormone levels in healthy females: a nomogram ranging from infancy to adulthood, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 97, no. 12, pp. 4650–4655, 2012.
37. Bersinger NA, Wunder D, Birkhauser MH, Guibourdenche J. Measurement of antiMullerian hormone by Beckman Coulter ELISA and DSL ELISA in assisted reproduction: differences between serum and follicular fluid. *Clin Chim Acta* 2007;384:174–175.
38. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artensio AC, Stabile G, Volpe A: Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010, 16(2):113-130.
39. Sills ES, Alper MM, Walsh AP: Ovarian reserve screening in infertility: practical applications and theoretical directions for research. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009, 146(1):30-36.
40. Wallace WH, Kelsey TW: Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 2010, 5(1):e8772.
41. Nikolaou D, Templeton A: Early ovarian ageing: a hypothesis. Detection and clinical relevance. *Hum Reprod* 2003, 18(6):1137-1139.
42. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. The antral follicle count is a better marker than basal folliclestimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83:811–4.
43. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L; ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26:1616–1624.
44. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015;103:e9-e17.
45. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006;12:685–718.
46. Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002;77:328–336.
47. Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A. Anti-Mullerian hormone: clairvoyance or crystal clear? *Hum Reprod* 2012;27:631–6.
48. Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN, Blankenstein M, Fauser BCJM, de Jong FH, et al. The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Hum Reprod* 2003;18:700–6.
49. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, de Jong FH, Looman CW, te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005;20:163–9.

- 50.** Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roeloffzen EMA, Groenewoud ER, Heineman MJ, et al. The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007; 22:1925–31.
- 51.** Syrop CH, Dawson JD, Husman K, Sparks AET, Van Voorhis BJ. Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Hum Reprod* 1999;14:1752–6
- 52.** Elgindy EA, El-Haieg DO, El-Sebaey A. Anti-Mullerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertil Steril* 2008;89:1670–1676.
- 53.** McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. 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. *Hum Reprod* 2007;22:778–785.
- 54.** Broer S.L., Broekmans F.J.M., J. S. E. Laven, and B. C. J. M. Fauser, “Anti-Müllerian hormone: ovarian reserve testing and its potential clinical implications,” *Human Reproduction Update*, vol. 20, no. 5, pp. 688–701, 2014.
- 55.** Zehra J., Syeda S.F., Khalid A., Rabia M. *Anti-Mullerian Hormone: Above and Beyond Conventional Ovarian Reserve Markers*, Hin Pub 2016.
- 56.** Franco RC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, Ferreira RA, de Sala MM. Evaluation of ovarian reserve: comparison between basal FSH level and clomiphene test. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24:323–7.
- 57.** Ashrafi M, Madani T, Tehranian AS, Malekzadeh F. Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:53–7.
- 58.** Letterie GS, Lee JS, Padmanabhan V. Assessment of ovarian reserve by using the follicle-stimulating hormone isoform distribution pattern to predict the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;86:1547–9.
- 59.** Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B, Copperman AB. Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2007;87:782–7.
- 60.** Colao A., di Somma C., Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G., and Savastano S. Medical therapy for clinically nonfunctioning pituitary adenomas, *Endocrine-Related Cancer*, vol. 15, no. 4, pp. 905–915, 2008.
- 61.** Evers J.L., Slaats P., Land J.A., Dumoulin JC, Duncelman G.A. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 1998;69:1010-4.
- 62.** Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott RT. Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2000;74:518-24.
- 63.** Muttukrishna S, Suharjono H, McGarrigle H, Sathanandan M. Inhibin B and antiMullerian hormone: markers of ovarian response in IVF/ICSI patients? *BJOG* 2004;111:1248–1253.
- 64.** Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa P, Kujansuu E. Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;94: 109–13.
- 65.** Scheffer JB, Lozano DM, Frydman R, Fanchin R. Relationship of serum antiMüllerian hormone, inhibin B, estradiol and FSH on day 3 with ovarian follicular status. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2007;29:186–91.
- 66.** Navot D, Rosenwaks Z, Margalioth EJ. Prognostic assessment of female fecundity. *Lancet* 1987;2:645–647.

- 67.** Kwee J, Schats R, McDonnell J, Schoemaker J, Lambalk CB. The clomiphene citrate challenge test versus the exogenous folliclestimulating hormone ovarian reserve test as a single test for identification of low responders and hyperresponders to in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006;85:1714–22.
- 68.** La Marca A, Spada E, Sighinolfi G, Argento C, Tirelli A, Giulini S, Milani S, Volpe A. Age-specific nomogram for the decline in antral follicle count throughout the reproductive period. *Fertil Steril* 2011a;95:684–688.
- 69.** Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, Dolleman M, Opmeer BC, Bossuyt P, Eijkemans MJ, Mol BW, Broekmans FJ; IMPORT study group. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update* 2013;19:26–36.
- 70.** Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. Antimullerian hormone-based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum Reprod* 2009;24:867–75.
- 71.** La Marca A, Pati M, Orvieto R, Stabile G, Carducci Artensio A, Volpe A. Serum Anti-Mullerian Hormone levels in women with secondary amenorrhea. *Fertil Steril* 2006b;85:1547–1549.
- 72.** Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Mullerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles—implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* 2007; 22:2414–2421.
- 73.** La Marca A and Sunkara S.K. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. *Hum Reprod* 2013
- 74.** Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:S188–S193.
- 75.** La Marca A, Papaleo E, Grisendi V, Argento C, Giulini S, Volpe A. Development of a nomogram based on markers of ovarian reserve for the individualisation of the follicle-stimulating hormone starting dose in in vitro fertilisation cycles. *BJOG* 2012b;119:1171–1179.
- 76.** Nelson S.M. , “Biomarkers of ovarian response: current and future applications,” *Fertility and Sterility*, vol. 99,no. 4, pp. 963–969, 2013.
- 77.** Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ, Broekmans FJ, Broer SL. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2012
- 78.** Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. Serum anti-Mullerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* 2008;23:160–167.
- 79.** Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimullerianhormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertil Steril* 2013;99:1644–1653.
- 80.** Iliodromiti S., Kelsey T.W, Wu O., Anderson R.A , and Nelson S.M, “The predictive accuracy of anti-Mullerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature,” *Human Reproduction Update*, vol. 20, no. 4, pp. 560–570, 2014.
- 81.** Wang JG, Douglas NC, Nakhuda GS, Choi JM, Park SJ, Thornton MH, Guarnaccia MM, Sauer MV. The association between anti-Mullerian hormone and IVF pregnancy outcomes is influenced by age. *Reprod Biomed Online* 2010; 21: 757-761.
- 82.** Fanchin R, Louafi N, Me´ndez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. Perfollicle measurements indicate that anti-mullerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. *Fertil Steril* 2005a;84:167–173.

- 83.** Fanchin R, Mendez Lozano DH, Frydman N, Gougeon A, di Clemente N, Frydman R, et al. Anti-Mullerian hormone concentrations in the follicular fluid of the preovulatory follicle are predictive of the implantation potential of the ensuing embryo obtained by in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1796–802.
- 84.** Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhauser MH. Statistically significant changes of antimullerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril* 2008;89:927– 933.