

QADINLARDA REPRODUKTİV DÖVRÜN UZADILMASININ MÜASİR ASPEKTLƏRİ

C.F. Qurbanova, K.Q. Qarayeva, A.F. Əmirova, A.S. Həsənova, N.B. Məcidova, Ü.R. Quliyeva
Elmi Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: Ovarial rezerv, hormonal status, reproduktiv qocalma, AMH

Müasir səhiyyənin ən aktual problemlərindən biri qadınlarda reproduktiv sağlamlığın qorunmasıdır. Son zamanlarda müasir qadının sosial portreti (sərbəst peşə seçimi və karyera yüksəlişi, nigah yaşı, ailə planlanması) dəyişdiyindən, reproduktiv funksiyası daha gec yaşlarına ertələnir. Bu zaman ovarial rezervin-yumurtalıqların fizioloji, funksional ehtiyatının azalması daha çox rast gəlinir və bunun təyin edilməsi klinik əhəmiyyət kəsb edir [1-3].

“Yumurtalıqların ovarial rezervi” termini yetişməmiş follikulların ümumi miqdarının qiymətləndirilməsi üçün istifadə olunur, yumurtalıqlarının funksional ehtiyatı olub, sağlam follikullarda olan yumurta hüceyrənin fizioloji ovarial stimulyasiyaya cavab reaksiyasıdır. Hər bir qadında follikul sayının doğulan andan menopauzaya qədər davam edən fasiləsiz azalma prosesi- reproduktiv qocalma baş verdiyindən bu ehtiyat məhdud xarakter daşıyır. Belə ki doğum, menarxe və menopauza arasında follikulların tədricən azalması baş verir. Hamiləliyin 20-ci həftəsində bu miqdar pik həddə 6-7 milyona çatır. Gestasiyanın ortasından və bütün reproduktiv həyat boyu geriyədonməz tükənmə baş verir: bir qismi bilavasitə atreziyaya məruz qalır, digər qismi follikulogenezdə iştirak edir ki, bu ya ovulasiya ilə, ya da atreziya ilə nəticələnir. Vaxtından əvvəl tükənmənin rastgəlmə tezliyi populyasiyada 1-3%, ikincili amenoreya zamanı 4-18% təşkil edir [4-7].

Ovarial rezerv yumurtalıqların qocalmasında kəmiyyət və keyfiyyət aspekti kimi müəyyən olunur. Keyfiyyət aspekti (genetik risk) qadın yaşının xronologiyası ilə əlaqədar olur və bütün əhali qrupu arasında müşahidə olunur, Kəmiyyət aspekti eyni yaş qrupu qadınlarda müxtəliflik təşkil edir, bu zaman ən güclü faktor genetikadır. Qadınlar məhdud sayta yumurtahüceyrə ilə doğulduğundan (kişilərdə spermatazoidlərdən fərqli olaraq) bu rezervin tükənmə sürəti yumurtalıqların həyatının davamiyyətində həlledici rol oynayır. “Ovarial rezerv” terminini follikulyar ehtiyatdan fərqləndirmək lazımdır, çünki bu follikulların vəziyyətini deyil, sayını əks etdirir [8-10].

Ovarial rezerv fizioloji və patoloji faktorlardan asılıdır. Əsas təbii fizioloji faktor qadının yaşıdır. Belə ki, rezerv 38 yaşa qədər tədricən, sonra sürətlə azalmağa başlayır. Ayrı-ayrı etnik qruplara mənsub olmaq da rezervə təsir edir. Tədqiqatlara əsasən məlum olmuşdur ki, Hindistan, Cənub Şərqi Asya, Karib dənizi hövzəsi, Latın Amerikasına ölkələrində, Çində ovarial rezerv Avropa və Qafqaz ölkələrinə nisbətən daha aşağıdır. Fiziki aktivlik, pəhriz, aşağı iqtisadi-sosial durum, siqaretçəkəmə, bədən çəki indeksində dəyişiklik, qida vərdişlərinin dəyişməsi, somatik və ginekoloji xəstəliklər, autoimmun xəstəliklər də bu faktorlardandır. Tədqiqatlar göstərir ki, 13,9-30% genetik pozulmaların, 10-15,2% autoimmun xəstəliklərin, 2-3% yatrogen səbəblərin payına düşür [11-13].

Bundan başqa keçirilmiş ginekoloji xəstəliklər, tubovarial törəmələr, destruktiv müdaxilələr, autoimmun proseslər, operativ müdaxilələr, xroniki iltihabi xəstəliklər də ovarial rezervə təsir edir. Ovarial rezervi aşağı olan 22,8% xəstədə antiovarial anticisimlər (AOA) və antitireoid antitellər aşkar olunmuşdur. Endometrioz, yumurtalıqların polikistozu, trombofiliya (MTHFR genlərdə heteroziqot polimorfizm və PAL 1gendə homoziqot polimorfizm) kimi xəstəliklərin də azalmada rolu təsdiq olunmuşdur [14].

Müasir dövrdə gec reproduktiv dövrdə olan hər iki qadıncıdan birində ovarial rezervin azalması müşahidə olunur. Ovarial rezervin qorunması üçün tədqiqatlar müxtəlif mərhələlər üzrə aparılır. 1-ci mərhələ tibbi sosial audittir. Burada pasientin yaşı, anamnestik məlumatları, irsi faktorlar nəzərə alınır. 2-ci mərhələ fiziki və cinsi inkişafın qiymətləndirilməsi (cinsi formula+aybas tsiklinin xarakteristikası). 3-cü mərhələ hormonal status və ovarial rezerv göstəricilərinin qiymətləndirilməsi. Ovarial rezervin tədqiqində müayinələrin kombinasiyası tətbiq olunur. Bunlara qanda hormonların təyini (AMH, FSH, estradiol, inhibin A və B), USM (antral follikulların sayı), antifosfolipid sindrom (AFS), yumurtalıqların həcmi, yumurtalıq damarlarında sistolik sürət piki, pulsasiya indeks və rezistentlik indeksi aiddir.

Son tədqiqatlara əsasən AMH ovarial rezervin təyinində perspektivli indikatorudur. Betta transformasiya edici böyümə faktorlarına aid olub, Sertoli hüceyrələri tərəfindən sintez olunur. Müller axacağı orqanlarının reqressiyasını təmin edir. AMH yumurtalıqlarda embrional inkişafın 32 həftəsindən menopauzaya qədərki dövrədək ifraz olunur və primordial follikulların aktiv böyümə fazasına və erkən antral mərhələdə FSH- a həssas follikulların seçilməsinə cavabdehdir. Bu hormon böyüyən follikulların qranulyoz hüceyrələrində preantral mərhələdən antral follikulların 6-8mm diametrə çatdığı mərhələyə qədər ifraz olunur. Onların diametri 8mm dən böyük olduqda AMH-ın səviyyəsi kəskin azalır.

AMH yumurtalıq ehtiyatının qiymətləndirilməsi, ekstrakorporal mayalanma (EKM) zamanı yumurtalıqlarının stimulyasiyası üçün dərman dozalarının seçilməsi, stimulyasiya proqnozu üçün əhəmiyyətlidir. Oositlərin miqdarı üçün yaxşı markerdir, ancaq oositlərin keyfiyyəti və hamiləlik şansının olub olmasını əks etdirmir. Ona görə AMH sonsuzluğun müalicəsində güman olunan reaksiyanın qiymətləndirilməsində rol oynasa da müalicə proqnozunda rol oynamır. AMH-ın təyini ümumi endokrinoloji mühit kontekstində qiymətləndirilməlidir.

Asağı FSH (hipoqonadotrop hipoqonadizm və ya ya hormonal kontraseptivlərin tətbiqinə əsasən) AMH səviyyəsini aşağı salır. Ancaq həqiqi ehtiyatı əks etdirmir. Bədən çəki indeksi ilə AMH arasında isə tərs mütənəsiblik var ancaq bu da yumurtalıq reaksiyasını əks etdirmir [15].

İnhibin B - spesifik zülal olub, quruluşca transformasiya edici boy faktoruna uyğundur, heterodimer qlukoproteindir, α və β subvahiddən ibarətdir, yumurtalıqların Sertoli hüceyrələri tərəfindən sintez olunur, follikulogenezdə, menstrual tsiklin başlanğıc fazalarında FSH-nin requlyasiyasında rol oynayır. Kicik antral follikulların qranulyoz hüceyrələri də yüksək miqdarda inhibin B sintez edir, bu menstrual tsiklin başlanğıcında FSH in bazal səviyyəsini təyin edir. Aybaşı başlanan anda inhibin B-nin aşağı düşməsi antral follikulların kiçilmiş populyasiyasını göstərir ki, bu FSH yüksəlməsinə, dominant follikulların sürətli böyüməsinə, daha erkən ovulyasiyaya səbəb olur.

FSH in bazal səviyyəsi tsiklin 2-3cü günü ayrı-ayrı tsikllərdə yuxarı və aşağı həddlər arasında dəyişirsə bu xəbəredici faktordur ancaq mütləq marker deyil. Müşahidələr göstərir ki, primordial pul 25 minə qədər azalanda follikulların azalma sürəti 2 dəfə artır - bu təqribən 37,5 yaşa uyğun gəlir, bu yaş kritik yaş həddidir, ovarial rezerv kəskin azalır.

Ultrasəs müayinəsi zamanı 2-5ci günlər yumurtalıq həcmi ölçülür. Bu zaman üç ölçü nəzərə alınır (uzunluğu, eni, qalınlığı), həcmi hesablanır, əgər həcmi 3 sm^3 kiçik olarsa rezerv haqqında pis proqnoz verilir. Sonra kontrol follikulların sayına baxılır, aktiv reproduktiv dövründə onların miqdarı 5-15 arası olur, polikistik yumurtalıq sindromu əlamətləri olduqda bu say 15-dən çox olur [16].

Yumurtalıq damarlarında sistolik sürət piki əsas doplerometrik meyarlardan biridir (yumurtalıq stroması damarlarında qan dövranını göstərir). Adekvat qan dövranı yumurtalıq funksiyası üçün vacibdir, ovarial rezervin azalması zamanı bu göstərici 2 dəfə azalır pulsasion indeks və rezistentlik indeksi (perifollikulyar damarlarda qan dövranını göstərir) artır.

Hal hazırda qadın follikullarının qorunması ancaq oositlərin, embrionların və yumurtalıq toxumasının vitrifikasiyası ilə mümkündür.

Bu üç üsulda yumurtalıq toxumasının vitrifikasiyası ilk dəfə kimyəvi terapiya və şüa terapiyası alan qadınlar üçün təklif olunmuşdur. Daha sonrakı transplantasiya tək qadın reproduktiv potensialını deyil, həm də yumurtalıq hormonlarının funksiyasının bərpasını da təmin edə bilər.

Kriokonservasiya və transplantasiya (yumurtalıq toxuması) ilk dəfə 1999-cu ildə 29 yaşlı qadında tətbiq edilib (o 28yasda cərrahi müdaxilədən sonra menopauzaya məruz qalıb). Əməliyyatdan sonra menopauza simptomları yaxşılaşmışdır. Amerika Reprodukativ Tibb Cəmiyyəti (ASRM) bildirmişdir ki, bu üsul ancaq oositlərin əldə olunması üçün aparılan hiperstimulyasiyaya əks göstəriş olan halda istifadə oluna bilər. 309 qadında bu üsul reproduktiv funksiyasının bərpası məqsədi ilə, 9qadında isə qeyri-reproduktiv məqsədlə, yalnız yumurtalıqlarının endokrin funksiyasının bərpası üçün aparılmışdır. 85% qadında endokrin funksiyası bərpa etmək üçün istifadə edilmişdir, effektiv olmuşdur. Bu sahədə böyük irəliləyiş olmasına baxmayaraq kriokonservasiya üsulu məhdud istifadə edilir. Daha çox menopauzanın gecikdirilməsində əhəmiyyətli rol oynaya bilər. Yumurtalıqların dondurulması, transplantasiyası, transplantasiya arası intervallların və toxuma miqdarının müəyyən edilməsi üçün ümumi protokollar işlənib hazırlanmalıdır [16].

Yumurtalıqların fiziologiyası nəzərə alınaraq yumurtalıq qocalmasının ləngidilməsi strategiyaları göstərilən meyarlara malik olmalıdır: yumurtalıq rezervinin qorunmasına yönəldilməsi, müalicənin uzun müddətli istifadəsi mümkün olması və birincili follikul dinamikasına təsir (aktivləşmə sürəti və atreziya) imkanına malik olması.

Aparılan tədqiqatlara əsasən potensial yumurtalıqların qocalmasını ləngidən, “antiyaş” effektinə malik olan preparatlar aiddir: Metformin, akarboza, rapamicin, metilen abısı, angiotenzin çevirici fermentlərin inhibitorları və angiotenzin reseptorlarının blokatorları (ACEİ/ARB), dasatinib+kversetin, acetilsalicil turşusu (Aspirin), N-asetilsistein (NAC), dehidroepiandrosteron (DHEA), vitamin D, clomifen citrat. Bu preparatlar müxtəlif qruplara aiddir və üç preparat peroral hipoxlikemik agentlərdir [17]. Tam öyrənilməsə də, belə güman olunur ki, bu qlkemik nəzarət bədən çəkisinin itirilməsi və ovulyasiya funksiyasının yaxşılaşdırılması ilə əlaqədardır. Metforminin reproduktiv sistemə təsiri son zamanlar çox öyrənilir. Xüsusilə yumurtalıqların polikistozu olan xəstələrdə spontan hamiləliyin baş verməsində, implantasiya göstəricilərinin yaxşılaşmasında, spontan düşüklərin azalmasında xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Və yumurtalıq fəaliyyətinə təsir edərək qocalmanın ləngiməsinə təsir edir. Follikulyar atrezianı, qranulyoz hüceyrələrdə oksidləşdirici stres faktorlarını, autofaqianı azaldır, (P13K/AKT/mTOR yolu ilə) fibroblast, miofibroblast və ümumi hüceyrələrə təsir edərək yaş fibrozunun qarşısını alır. İnsulinə həssaslığı yaxşılaşdırır və verilən pəhrizə alternativ variant kimi ola bilər.

2022-ci ildə aparılan meta-analiz nəticəsində müxtəlif dərmanların reproduktiv yaşda olan qadınlarda zərdab anti-müller hormonun miqdarına təsiri araşdırılıb.

Tədqiqatın məqsədi oral kontraseptivlər (OK), metformin (MET), gonadotropin azad edən hormon agonisti (GnRH-a), dehidroepiandrosteron (DHEA), vitamin D (VD), klomifen sitrat (CC) və letrozol (LET) daxil olmaqla, dərmanların tətbiqindən sonra serum anti-müller hormonun (AMH) səviyyələrinin qısa müddətdə dəyişib-dəyişmədiyini araşdırmaq olub.

Tədqiqatın nəticələri göstərib ki, dərman tətbiqindən sonra qısa müddətdə serum AMH səviyyələri təsirlənə bilər. Xüsusilə, OK, MET və CC AMH səviyyəsinin azalmasına, DHEA və VD AMH səviyyəsinin artmasına, GnRH-a isə PCOS, piylənmə, yaş və dərman müddəti ilə əlaqəli dinamik dəyişkənliyə səbəb olur. AMH yumurtalıq ehtiyatının göstəricisi kimi istifadə edildikdə bu dərmanların təsiri nəzərə alınmalıdır [18].

Rapamicin streptomices hygroscopus bakteriyalarının məhsulu olub əvvəllər göbələk əleyhinə, sonra immunodepressant kimi istifadə olunub. Toxumalarda mTOR (treoninproteinkinaza olub, hormonal

və qida stimulyasiyasına cavab olaraq hüceyrələrin böyüməsini və metabolizmini əsas rəqulyatorudur) təsirinə göstərir. M TOR follikulyar dinamikası, qranulyoz hüceyrələrdə aktivasiyası, follikulyar hüceyrələrin böyüməsini təmin edir. Rapamicin onu ingibə edərək yumurtalıqların həyatının uzanmasını təmin edə bilər. Rapamicin hər menstrual tsikldə dövrədə rezerv yumurta hovuzunu tərk edən yumurta hüceyrələrin sayını ləngidir, bu da yumurta hüceyrənin ümumi sayının daha uzun müddət qalmasına və menopauzanın gecikməsinə imkan verir [19].

Yaşla fərqli toxumalarda qocalmış hüceyrə sayı artır, bu da qocalmış hüceyrə yükünün artmasına, proinflamatuar stressə və toxuma disfunksiyasına səbəb olur. Bir tədqiqatda reproduktiv yaşda olan dişi siçanlarda yumurtalıqların qocalmasını azaltmaq və reproduktiv funksiyanı yaxşılaşdırmaq üçün senolitik dərmanların effektivliyini sınaqdan keçiriblər. Dazatinib və kversetin yumurtalıq rezervinə təsir etməyərək yumurtalıqlarının hüceyrə qocalmasını zəiflədir. Bu dərmanlar metformin ilə birgə istifadədə yumurtalıq qocalmasını ləngidir, rəqulyar menstrual tsikli saxlayır və birincili follikulların həddindən artıq aktivasiyasının qarşısını alır [20].

N-asetilsistein (NAC) əvəz olunmayan amin turşu sisteminin stabil formasıdır. NAC qəbul olunduqdan sonra sisteinə daha sonra qlutationa çevrilir. NAC aktiv antioksidant və iltihab əleyhinə xüsusiyyətlərə malikdir, yumurtalıqların zədələnməsini azaldaraq antioksidant təsir edir və yumurtalıqlarda iltihab əleyhinə kininlərin sekretsiyasını azaldır. Kriokonservasiya protokollarında istifadə zamanı hüceyrə zədələnməsini azaldır, bundan başqa anti-fibrotik təsirə malikdir. Aspirin, SGLT-2ingibitorları, akarboza, metilen abısı, ACEİ/ARB nın qocalmaya təsiri tam araşdırılmamışdır.

Müəyyən olunmuşdur ki, bu preparatlar yumurtalıqın qocalmasını təmin edən follikulların ilkin stadiyada inkişafını ləngidir, və bu fertilliyə - mənfi təsir göstərir ona görə də protokollar əsasən yumurtalıq rezervinin saxlanılmasını təmin edən müdaxilələri apararkən hamiləlik baş tutduqdan sonra imtina edilib edilməməsinə baxmaq lazımdır. Bundan başqa yumurtalıqların rezervini maksimal səviyyədə qorumaq və fertilliyə zərər gətirməmək üçün nə zaman istifadə olunması və dayandırılması vaxtını düzgün seçmək lazımdır [21-23].

“Antiyaş” tədbirlərin aparılmasında yeni perspektivlərdən son zamanlar tədqiqatlar kök hüceyrələrdən yeni follikulyar subvahidlərin əmələ gəlməsini stimulyasiya edən müdaxilələrin aparılmasının

araşdırılmasına yönəldilib. Bunlardan PRP (trombositlərlə zəngin plazma) və kök hüceyrə inyeksiyaları daha çox öyrənilir. Xüsusi ilə, EKM hazırlanan xəstələrdə yumurtalıq rezervi göstəricilərinin artması müşahidə olunmuşdur [24-28].

Mezenximal hüceyrələrinin yumurtalıq daxili inyeksiyaları yumurtalıq gəncəşməsinin stimulyasiyası üçün perspektivli alternativ metodlardan sayılır, amniotik maye, endometriya, embrion hüceyrələri, dəri, göbək, ciyəsi, sümük iliği, piy toxumasından alınan bu hüceyrələr angiogenez və hüceyrələrin profilyasiyasını artırır, apaptozu azaldır, immun hüceyrələrin, genlərin ekspressiyasının idarə olunmasına modulyasiyaedici təsir edir. Bu istiqamətdə geniş tədqiqat işlərinin aparılmasına ehtiyac var, uzaq nəticələri və mümkün ağırlaşmalarının öyrənilməsi vacibdir [29-32].

Beləliklə, yumurtalıqların rezervi qadın həyatında mərkəzi rol oynayır. Bu rezervin yaşla əlaqədar

progressiv azalması təbiidir, ancaq müxtəlif faktorların təsirindən sürətlənə bilər. Bu azalma qadınlarda təbii fertilliyin (və dolayısı yolla köməkçi reproduktiv texnologiyaların təsirinə cavab reaksiyanın) azalmasına gətirib çıxara bilər. Rezerv azalmağa başlayanda qadın organizmində dəyişikliklər baş verir, bu da müxtəlif xroniki xəstəliklərin əmələ gəlmə riskini artırır. Qadınlarda reproduktiv dövrün uzadılması istəqamətində müxtəlif tədqiqat işlərinin aparılması davam edir. Ovarial rezerv fizioloji və patoloji faktorlardan asılıdır. Əsas təbii fizioloji faktor qadının yaşıdır. Gec reproduktiv dövrdə olan hər iki qadınlardan birində ovarial rezervin azalması müşahidə olunur. Ovarial rezervin qorunması üçün tədqiqatlar müxtəlif mərhələlər üzrə aparılır. Bu istiqamətdə tətbiq edilən dərman preparatlarının təsir dərəcəsi və davamiyyətini dəyərləndirmək üçün əsas meyarlardan biri AMH təyin olunmasıdır. Yeni geniş miqyaslı tədqiqatların bu istəqamətdə aparılmasına ehtiyac var.

SUMMARY

Modern aspects of extending the reproductive period in women

*J.F. Gurbanova, K.G. Garayeva,
A.F. Amirova, A.S. Hasanova,
N.B. Majidova, U.R. Guliyeva*

*Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku Azerbaijan*

Key words: *ovarian reserve, hormonal status,
reproductive aging, AMH*

Ovarian reserve plays a central role in a woman's life. The progressive decrease of this reserve due to age is natural, but it can be accelerated due to the influence of various factors. This decrease can lead to a decrease in natural fertility (and indirectly in the response to the effects of assisted reproductive technologies) in women. When the reserve begins to decrease, changes occur in a woman's body, which increases the risk of developing various chronic diseases. Various researches continue to be conducted in order to extend the reproductive period in women. Ovarian reserve depends on physiological and pathological factors. The main natural physiological

РЕЗЮМЕ

Современные аспекты продления репродуктивного периода у женщин

*Дж.Ф. Курбанова, К.Г. Караева,
А.Ф. Амирова, А.С. Гасанова,
Н.Б. Меджидова, У.Р. Гулиева*

*Научно-исследовательский институт
акушерства и гинекологии
Баку, Азербайджан*

Ключевые слова: *овариальный резерв,
гормональный статус, репродуктивное
старение, АМГ*

Овариальный резерв играет центральную роль в жизни женщины. Прогрессирующее снижение этого резерва с возрастом естественно, но оно может ускоряться под воздействием различных факторов. Такое снижение может привести к снижению естественной фертильности (и косвенно в ответ на воздействие вспомогательных репродуктивных технологий) у женщин. Когда резерв начинает снижаться, в организме женщины происходят изменения, что увеличивает риск развития различных хронических заболеваний. Продолжаются различные исследования с целью продления репродуктивного периода у женщин.

factor is a woman's age. A decrease in ovarian reserve is observed in one out of two women in the late reproductive period. Researches for the preservation of ovarian reserve are carried out at different stages. AMH determination is one of the main criteria for evaluating the degree of effect and duration of the drugs used in this direction. There is a need for new large-scale research in this direction.

Овариальный резерв зависит от физиологических и патологических факторов. Главным естественным физиологическим фактором является возраст женщины. Снижение овариального резерва наблюдается у каждой второй женщины в позднем репродуктивном периоде. Исследования по сохранению овариального резерва проводятся на разных этапах. Определение АМГ является одним из основных критериев оценки степени эффекта и продолжительности действия препаратов, применяемых для сохранения овариального резерва. Возникает потребность в новых масштабных исследованиях в этом направлении.

ӘДӘБИҢАТ

1. Harris BS, Steiner AZ, and Jukic AM, Ovarian Reserve Biomarkers and Menstrual Cycle Length in a Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021.
2. Matthews TJ and Hamilton BE, Mean Age of Mothers is on the Rise: United States, 2000–2014. *NCHS Data Brief* 2016; 232:1-8.
3. Steiner AZ and Jukic AM, Impact of female age and nulligravidity on fecundity in an older reproductive age cohort. *Fertil Steril* 2016; 105:1584-1588 e1.
4. Practice Committee of the American Society for Reproductive, M., Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 2015; 103:e9-e17
5. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, and Klein NA, A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 2008; 23:699-708.
6. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, et al., Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) levels in its assessment. *J Endocrinol Invest* 2016; 39:1259-1265.
7. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Boorman DW, and Gracia CR, Contribution of the rate of change of antimullerian hormone in estimating time to menopause for late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2012; 98:1254-1259.
8. Jaswa EG, Rios JS, Cedars MI, et al. Increased body mass index is associated with a nondilutional reduction in antimüllerian hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):3234-3242.
9. Steiner AZ, Pritchard D, Stanczyk FZ, Kesner JS, Meadows JW, Herring AH, et al., Association Between Biomarkers of Ovarian Reserve and Infertility Among Older Women of Reproductive Age. *JAMA* 2017; 318:1367-1376.
10. Steiner AZ, Herring AH, Kesner JS, Meadows JW, Stanczyk FZ, Hoberman S, et al., Antimullerian hormone as a predictor of natural fecundability in women aged 30-42 years. *Obstet Gynecol* 2011; 117:798–804.
11. Jain T, Soules MR, and Collins JA, Comparison of basal follicle-stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. *Fertil Steril* 2004; 82:180-185.
12. Zou G, A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol* 2004; 159:702-6.
13. Lyttle Schumacher BM, Jukic AMZ, and Steiner AZ, Antimullerian hormone as a risk factor for miscarriage in naturally conceived pregnancies. *Fertil Steril* 2018; 109:1065-1071 e1.
14. Hagen CP, Vestergaard S, Juul A, Skakkebaek NE, Andersson AM, Main KM, et al., Low concentration of circulating antimullerian hormone is not predictive of reduced fecundability in young healthy women: a prospective cohort study. *Fertil Steril* 2012; 98:1602-8 e2.

15. Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, and Taieb J, Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* 2003; 18:323-7.
16. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, and Gracia CR, Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1673-80.
17. Bertone-Johnson ER, Manson JE, Purdue-Smithe AC, Steiner AZ, Eliassen AH, Hankinson SE, et al., Anti-Mullerian hormone levels and incidence of early natural menopause in a prospective study. *Hum Reprod* 2018; 33:1175-1182.
18. Wei-Wei Yin, Chang-Chang Huang, Yi-Ru Chen et al. The effect of medication on serum anti-müllerian hormone (AMH) levels in women of reproductive age: a meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022 Jun 14;22(1):158. doi: 10.1186/s12902-022-01065-9. PMID: 35698127.PMCID: PMC9195431.DOI: 10.1186/s12902-022-01065-9
19. Harris BS, Steiner AZ, and Jukic AM, Ovarian Reserve Biomarkers and Menstrual Cycle Length in a Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2021]
20. Driele N Garcia, Jessica D Hense, Bianka M Zanini et al. Senolytic treatment fails to improve ovarian reserve or fertility in female mice. *Geroscience.* 2024 Jun;46(3):3445-3455. doi: 10.1007/s11357-024-01089-0. Epub 2024 Feb 15. PMID: 38358579. PMCID: PMC11009191. DOI: 10.1007/s11357-024-01089-0
21. Cook CL, Siow Y, Brenner AG, and Fallat ME, Relationship between serum müllerian-inhibiting substance and other reproductive hormones in untreated women with polycystic ovary syndrome and normal women. *Fertility and Sterility* 2002; 77:141-146.
22. Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, and Carrillo A, Müllerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertility and Sterility* 1997; 67:962-965.
23. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al., Comparative assessment of five serum antimullerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 105:1063-1069 e3.
24. Jonard S, Robert Y, and Dewailly D, Serum anti-Mullerian hormone as a surrogate for antral follicle count for definition of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:941-5.
25. Pigny P., Merle En, Rober Yt, Cortet-Rudell Ci, Decante Cr, Jonard S, et al., 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; 88:5957-62.
26. Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, and Fauser BC, Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:318-23.
27. Chu MC, Carmina E, Wang J, and Lobo RA, Mullerian-inhibiting substance reflects ovarian findings in women with polycystic ovary syndrome better than does inhibin B. *Fertil Steril* 2005; 84:1685-8.
28. Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, et al., Granulosa cell production of anti-Mullerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:240-5.
29. Seifer DB and Maclaughlin DT, Mullerian Inhibiting Substance is an ovarian growth factor of emerging clinical significance. *Fertil Steril* 2007; 88:539-46.
30. Garnett ER, Jariwala P, Rector K, Gibbons WE, Zarutskie PW, and Devaraj S, Validation of the picoAMH assay on the Dynex DS2 platform. *Pract Lab Med* 2019; 17:e00140.