

بررسی ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت بیماری Systemic lupus erythematosus در زنان در سن باروری

مریم موسوی^۱، بهرام پاکزاد^۱، زهرا سیدبنکدار^۲، مهدی خواجه آزاد^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: Systemic lupus erythematosus (SLE)، یک بیماری خود ایمنی شایع می‌باشد که در صورت عدم تشخیص و درمان به موقع، با بروز عوارض جدی و جبران ناپذیر نظیر نفرت همراه می‌باشد. به همین دلیل، تشخیص زودرس بیماری از اهمیت بالایی برخوردار است. از طرفی، برخی مطالعات نشان داده است بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت بیماری SLE ارتباط وجود دارد. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت و میزان فعالیت بیماری SLE به انجام رسید.

روش‌ها: در یک مطالعه‌ی مقطعی، ۷۰ زن در دامنه‌ی سنی ۳۵-۱۸ سال مبتلا به SLE که در سال ۱۳۹۵ به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهراء (س) اصفهان ارجاع شده بودند، انتخاب شدند. شدت فعالیت بیماری SLE با معیار SLE Disease activity index-2000 (SLEDAI-2k) و سطح هورمون آنتی مولرین در آنان اندازه‌گیری شد و ارتباط بین آنها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران مورد مطالعه، $1/49 \pm 1/58$ با دامنه‌ی $0/20-7/36$ نانوگرم/میلی لیتر بود و بر مبنای آن، ۱۱ نفر (۱۵/۷ درصد) دارای سطح پایین این هورمون بودند. برابر نتایج به دست آمده، بین سطح هورمون آنتی مولرین و شاخص فعالیت بیماری SLE، یک همبستگی معکوس و معنی‌دار به میزان $0/46$ مشاهده گردید ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های این مطالعه، بین سطح هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت SLE ارتباط معکوسی وجود دارد و به ویژه در زمانی که بیمار تحت پالس تراپی با کورتن و سیکلوفسفامید قرار دارد، سطح هورمون آنتی مولرین پایین‌تر است و این موضوع، می‌تواند منجر به بروز عوارض جدی در زنان سنین باروری گردد.

واژگان کلیدی: Systemic lupus erythematosus، هورمون آنتی مولرین، باروری

ارجاع: موسوی مریم، پاکزاد بهرام، سیدبنکدار زهرا، خواجه آزاد مهدی. بررسی ارتباط بین تیتراز آنتی مولرین آنتی بادی با شدت بیماری Systemic lupus erythematosus در زنان در سن باروری. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۱): ۱۰۶۰-۱۰۵۴

مقدمه

Systemic lupus erythematosus (SLE)، یک سندرم بالینی با علت ناشناخته و خود ایمن است که با التهاب و درگیری اعضای مختلف بدن، ناشی از آسیب آنتی بادی‌هایی که علیه هسته‌ی سلول‌ها ایجاد می‌شوند، مشخص می‌گردد. در این بیماری، عود و شعله‌ور شدن‌های مکرر و درگیری سیستم عضلانی-اسکلتی، پوست، کلیه‌ها، قلب و ریه‌ها و سیستم عصبی مرکزی به طور شایعی وجود دارد (۱-۴). بروز SEL در زنان جوان شیوع بالاتری دارد. بیشتر از ۸۰ درصد موارد SLE

در سن حاملگی گزارش شده است؛ به طوری که نسبت ابتلا به SLE در زنان سنین باروری نسبت به مردان ۱۵ به ۱ می‌باشد (۵). از طرف دیگر، ابتلا به بیماری SLE از یک سو و مصرف داروهای سرکوبگر ایمنی و سایر داروهای مورد مصرف در درمان SLE نیز ممکن است تأثیر منفی بر عملکرد باروری داشته باشند که مهم‌ترین تأثیر آن در دوران باروری، تأثیر بر فعالیت تخمدان‌ها می‌باشد (۶). با این توصیف، کنترل فعالیت تخمدان‌ها در سنین باروری در زنان مبتلا به SLE ضروری است و در این زمینه، یکی از نشانگرهایی

- ۱- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- استادیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤو: بهرام پاکزاد

Email: pakzad1344@gmail.com

شیمی درمانی داشته‌اند، به کار می‌رود. این گروه از زنان، در معرض خطر کاهش ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها هستند. اندازه‌گیری AMH از آزمایش‌های مهم شیوه‌نامه‌های درمانی ناباروری است (۱۰).

به نظر می‌رسد در بیماری SLE، آنتی‌بادی‌های ضد هورمون آنتی‌مولرین در خون افزایش می‌یابد و این افزایش، می‌تواند معرف اختلال در عملکرد فعالیت تخمدان‌ها باشد و از طرف دیگر، تولید آنتی‌بادی بیشتر، به احتمال زیاد با تشدید فعالیت بیماری همراه می‌باشد (۱۰). شناخت راهکار یا روشی که بتواند شدت فعالیت بیماری SLE را با دقت بالا و در زمان کوتاه مشخص نماید، حایز اهمیت است، اما با وجود این که به نظر می‌رسد AMH بتواند از چنین پتانسیلی برخوردار باشد، مطالعه‌ی داخلی در این خصوص انجام نشده بود. از این رو، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین ارتباط بین تیتراژ آنتی‌مولرین آنتی‌بادی با شدت و میزان فعالیت بیماری SLE به انجام رسید.

روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی-تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۵ در مرکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) اصفهان با تصویب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره‌ی IR.mui.REC.1395.3.00 به انجام رسید. جامعه‌ی آماری مورد مطالعه، شامل زنان سنین باروری مبتلا به بیماری SLE بودند که در درمانگاه روماتولوژی دارای پرونده و تحت مراقبت بودند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلای شناخته شده به بیماری SLE بر حسب معیارهای American College of Rheumatology (ACR) دارای حداقل ۴ معیار مثبت، جنس زن در سن باروری، دارا بودن پرونده‌ی مراقبتی در درمانگاه روماتولوژی بیمارستان الزهرا (س)، عدم ابتلای هم‌زمان به چند بیماری خود ایمنی بافت همبند و موافقت فرد برای شرکت در مطالعه بود. همچنین، سابقه‌ی مصرف داروهای خوراکی پیش‌گیری از بارداری، مصرف سیگار، سابقه‌ی جراحی تخمدان و سابقه‌ی نارسایی تخمدان به عنوان معیارهای عدم ورود به مطالعه در نظر گرفته شدند. همچنین، عدم مراجعه‌ی بیمار برای اندازه‌گیری سطح هورمون آنتی‌مولرین به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه، با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه جهت مطالعات همبستگی و با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، توان آزمون ۸۰ درصد و میزان همبستگی بین شدت فعالیت بیماری SLE و تیتراژ آنتی‌مولرین آنتی‌بادی که معادل ۰/۳ در نظر گرفته شد (۱۰)، به تعداد ۶۴ نفر برآورد شد که جهت اطمینان بیشتر، ۷۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند.

که می‌تواند معرف میزان فعالیت تخمدان‌ها باشد، هورمون آنتی‌مولرین (Anti-Mullerian hormone یا AMH) است (۷) که در مطالعات مربوط به بارداری و SLE کمتر مورد توجه قرار گرفته است.

هورمون آنتی‌مولرین، یک گلیکوپروتئین دو زنجیره‌ای از خانواده‌ی پروتئین‌های Transforming growth factor beta (TGF- β) است که در تحلیل و ممانعت از رشد لوله‌های مولرین جنین نقش اساسی دارد. AMH، به طور اولیه توسط سلول‌های گرانولوزهای فولیکول‌های پره-آنترال و آنترال کوچک یا فولیکول‌های در حال رشد جنین دختر ترشح می‌شود. فولیکول‌های پره-آنترال و در حال رشد، تحت تأثیر Follicle stimulating hormone (FSH) به مرحله‌ی پیش تخمکی می‌رسند. بنابراین، با تناسب غلظت AMH و FSH، فولیکول‌های تخمدان می‌توانند مراحل رشد و تمایز طبیعی خود را طی کنند و ذخایر کافی تخمکی برای مراحل تخمک‌گذاری تخمدان‌های زن را فراهم سازند (۸).

تخمدان‌های سالم و ذخیره‌ی تخمک‌های آنان به تعداد فولیکول‌های پره-آنترال و آنترال در حال رشد و همچنین، غلظت FSH و تناسب آن با AMH بستگی دارد که در نهایت، فولیکول‌های رسیده و بالغ، می‌توانند به مرحله‌ی تخمک‌گذاری برسند. غلظت AMH در خون افراد با سن و جنس تغییر می‌کند و پس از بلوغ جنسی افزایش می‌یابد، اما در زنان تا پیش از بلوغ قابل اندازه‌گیری نیست. در زنان و در دوران بلوغ، به علت ترشح آن از سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های در حال رشد تخمدان، غلظت آن افزایش و طی سال‌های باروری به تدریج کاهش می‌یابد و در سنین یائسگی با از بین رفتن ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها، غلظت آن به حداقل می‌رسد. غلظت AMH سرم با تعداد فولیکول‌های پرایموردیال هر تخمدان (ذخیره‌ی واقعی تخمدان‌ها) ارتباط مستقیمی دارد. اندازه‌گیری AMH برای ارزیابی ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها همراه با دیگر یافته‌های بالینی به کار می‌رود. غلظت AMH خون، انعکاسی از ذخایر فولیکولی تخمدان‌ها و ظرفیت آن‌ها برای تولید تخمک و لقاح می‌باشد. غلظت AMH اغلب در طول دوره‌ی قاعدگی پایدار است و در هر روز از زمان دوره، می‌توان آن را اندازه‌گیری نمود (۹).

تحقیقات جدید نشان می‌دهد غلظت AMH تحت تأثیر غلظت هورمون استروژن و قرص‌های ضد بارداری خوراکی کاهش می‌یابد (۷). بنابراین، در بررسی ذخایر تخمدان و اندازه‌گیری AMH، توجه به این موضوع از اهمیت بالایی برخوردار است.

اندازه‌گیری AMH در ارزیابی و بررسی ذخایر فولیکول‌های تخمدان‌ها به ویژه در مبتلایان به اندومتروز، بیماری‌های خود ایمنی، عفونت لگن، سابقه‌ی یائسگی فامیلی زودرس، خانم‌هایی که مصرف درازمدت داروهای سرکوبگر ایمنی یا سابقه‌ی جراحی تخمدان و

همچنین، ۲۵ نفر (۳۵/۷ درصد) دارای آنتی بادی ضد فسفولیپید بودند که از نوع کاردیولیپین (۱۷ نفر) و Anti Bz CPI (۸ نفر) بود. از بین بیماران پیش گفته، ۱۰ نفر (۱۴/۳ درصد) مبتلا به سندرم آنتی فسفولیپید بودند. همچنین، ۱۹ بیمار دارای سابقه سقط جنین بودند که ۵ نفر آن‌ها (۲۶/۳ درصد) دچار سندرم آنتی فسفولیپید بودند. در جدول ۱، توزیع مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران است.

جدول ۱. توزیع متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران

مشخصات	میانگین \pm انحراف معیار
میانگین سن (سال)	۳۱/۹۰ \pm ۳/۶۰
میانگین شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۴/۳۶ \pm ۳/۴۱
میانگین مدت بیماری (سال)	۹/۳۱ \pm ۳/۹۰
تعداد (درصد)	
دفعات دریافت پالس	۰ (۴۲/۹)
کورتن	۱ (۴۷/۱)
	۲ \leq ۷ (۱۰/۰)
سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید	۳۳ (۴۷/۱)
وضع تأهل	متأهل ۶۲ (۸۸/۶)
	مجرد ۸ (۱۱/۴)
تعداد فرزند	۰ (۴۲/۹)
	۱ (۳۴/۳)
	۲ (۱۷/۱)
	۳ (۵/۷)
دفعات سقط جنین	۰ (۷۲/۹)
	۱ (۱۸/۶)
	۲ (۵/۷)
	۳ (۲/۹)
آنتی فسفولیپید مثبت	۲۵ (۳۵/۷)
دریافت داروی آنتی مالاریا	۷۰ (۱۰۰)
ابتلا به سندرم آنتی فسفولیپید	۱۰ (۱۴/۳)

میانگین شدت فعالیت بیماری در بیماران مورد مطالعه، $1/66 \pm 2/56$ با دامنه‌ی ۰-۶ بود. بررسی علائم بالینی در این بیماران نشان داد که ۲۷ نفر (۳۸/۶ درصد) دارای Anti-dsDNA بالا بودند، ۱۴ نفر (۲۰/۰ درصد) مبتلا به پروتئینوری، ۷ نفر (۱۰/۰ درصد) مبتلا به کمپلمان پایین، ۷ نفر (۱۰/۰ درصد) مبتلا به ترومبوسیتوپنی و ۹ نفر (۱۲/۹ درصد) مبتلا به لکوپنی بودند.

میانگین و انحراف معیار سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران مورد مطالعه، $1/49 \pm 1/58$ نانوگرم/میلی لیتر با دامنه‌ی ۰/۲۰-۷/۳۶ نانوگرم/میلی لیتر بود و بر حسب آن، ۱۱ نفر (۱۵/۷ درصد) دارای سطح پایین (کمتر از ۰/۳۵ نانوگرم/میلی لیتر) این

با مراجعه‌ی پژوهشگر به درمانگاه روماتولوژی، بیماران SLE که به طور روزانه به درمانگاه مراجعه کرده و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند، انتخاب شدند و بعد از جلب رضایت آن‌ها برای شرکت در مطالعه، در ابتدا داده‌های دموگرافیک و سوابق بیماری آن‌ها بررسی و در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت شد.

پس از جمع‌آوری داده‌های دموگرافیک و ثبت در فرم جمع‌آوری داده‌ها، با معرفی بیماران به آزمایشگاه بیمارستان الزهرا (س)، سطح هورمون آنتی مولرین خون وریدی به روش Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) و با استفاده از کیت Ansh lab (Ultra, UK) بر حسب نانوگرم/میلی لیتر اندازه‌گیری شد. در این روش، مقادیر کمتر از ۰/۳۵ نانوگرم/میلی لیتر به عنوان ذخیره‌ی پایین تخمدان در نظر گرفته شد. انجام این روش، در هر زمان از دوره‌ی قاعدگی قابل انجام می‌باشد.

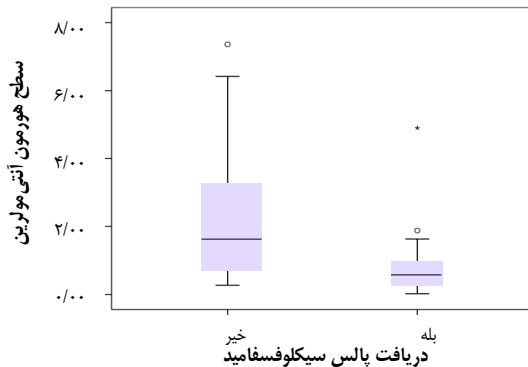
جهت تعیین شدت فعالیت بیماری SLE از معیار SLE Disease activity index-2000 (SLEDAI- 2k) استفاده گردید که این فرم توسط فوق تخصص روماتولوژی برای تک تک بیماران تکمیل گردید. این معیار، شامل چک لیستی مشتمل بر ۱۸ معیار می‌باشد که علائم بالینی و آزمایشگاهی بیماری SLE را در فرد می‌سنجد و جمع امتیازات پیش گفته، به عنوان نمره‌ی فعالیت بیماری در نظر گرفته می‌شود. در این فرم، حداقل امتیاز صفر و حداکثر ۱۰۵ در نظر گرفته شده است (۱۰). با توجه به داده‌های موجود در پرونده، امکان بررسی SLE damage index میسر نبود. از این رو، تنها معیار شدت فعالیت بیماری SLE (SLE Disease activity index) مورد بررسی قرار گرفت.

داده‌های مطالعه بعد از جمع‌آوری وارد رایانه شد و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) و آزمون‌های آماری t (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین دو گروه)، Mann-Whitney (برای مقایسه‌ی داده‌های رتبه‌ای بین دو گروه)، χ^2 (برای مقایسه‌ی داده‌های اسمی و کیفی بین دو گروه)، آزمون ANOVA (برای مقایسه‌ی داده‌های کمی بین بیش از دو گروه) و آزمون Pearson (برای تعیین همبستگی بین متغیرهای کمی) و آزمون Spearman (برای تعیین همبستگی بین متغیرهای کمی و اسمی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۰ بیمار مبتلا به SLE مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. میانگین سن بیماران، $31/9 \pm 3/6$ سال با دامنه‌ی ۲۲-۳۸ سال بودند. تمامی بیماران مورد مطالعه، در دوره‌ای از فعالیت بیماری حداقل یک بار تحت درمان با داروهای آنتی مالاریا قرار گرفته بودند.

میانگین سطح AMH در بیمارانی که دارای آنتی فسفولیپید مثبت بودند، $0/67 \pm 1/05$ نانوگرم/میلی لیتر و در بیماران با آنتی فسفولیپید منفی، $0/22 \pm 1/56$ نانوگرم/میلی لیتر بود، اما سطح هورمون آنتی مولرین بر حسب نتیجه‌ی آزمایش آنتی فسفولیپید تفاوت معنی داری نداشت ($P = 0/340$).



شکل ۲. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ هورمون آنتی مولرین بر حسب دریافت پالس سیکلوفسفامید

بحث

بررسی ۷۰ خانم مبتلا به SLE که در مراحل مختلف فعالیت بیماری قرار داشتند، نشان داد بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و شدت فعالیت بیماری، رابطه‌ی معکوس و معنی داری مشاهده گردید. در مطالعه‌ی Gasparin و همکاران، طی یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی، ۴۰ خانم مبتلا به SLE در سنین باروری با ۴۰ خانم سالم در همین محدوده‌ی سنی از نظر سطح آنتی مولرین هورمون مورد مطالعه قرار گرفتند که طبق نتایج این مطالعه، میانگین سطح سرمی AMH در دو گروه مورد و شاهد اختلاف معنی داری نداشت؛ به طوری که سطح این هورمون در زنان بیمار $17/32 \pm 22/79$ و در زنان سالم $2/71 \pm 23/97$ نانوگرم/میلی لیتر بود که نتایج این مطالعه با مطالعه‌ی حاضر همخوانی ندارد؛ علت احتمالی این اختلاف، استفاده از روش همبستگی در مطالعه‌ی حاضر و مقایسه‌ی سطح AMH در دو گروه مورد و شاهد در مطالعه‌ی پیش گفته می‌باشد (۱۱).

در مطالعه‌ی Wei و همکاران، سطح سرمی AMH در دو گروه از زنان مبتلا و غیر مبتلا به SLE که در سن باروری قرار داشتند، مورد اندازه‌گیری قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد سطح این هورمون در زنان مبتلا به SLE به طور معنی داری پایین‌تر از زنان سالم بوده است (۱۲)؛ این نتایج با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین مدت ابتلا به SLE و سطح سرمی هورمون آنتی مولرین رابطه‌ی معکوس و معنی داری وجود

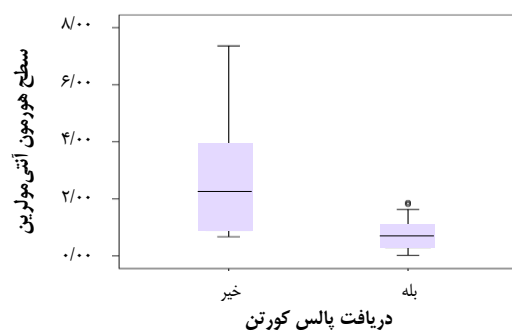
هورمون بودند. بین نمره‌ی فعالیت بیماری و سطح سرمی هورمون آنتی مولرین، یک همبستگی معکوس به میزان $0/46$ - وجود داشت که از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$).

در جدول ۲، مقدار همبستگی بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و متغیرهای دموگرافیک و بالینی بیماران آمده است. بین مدت ابتلا به SLE، فعالیت دریافت پالس کورتن، شدت فعالیت بیماری و تعداد فرزند با سطح AMH ارتباط آماری معنی داری وجود داشت، اما با سن، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI) و دفعات سقط جنین رابطه‌ی معنی داری نداشت.

جدول ۲. مقدار همبستگی بین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و متغیرهای دموگرافیک و بالینی

متغیر	مقدار همبستگی با هورمون آنتی مولرین	مقدار P
سن	-۰/۰۳	۰/۸۰۰
شاخص توده‌ی بدنی	۰/۰۸	۰/۵۴۰
مدت ابتلا به بیماری	-۰/۳۶	۰/۰۰۲
نمره‌ی فعالیت بیماری	-۰/۳۶	۰/۰۰۲
دفعات دریافت پالس کورتن	-۰/۶۶	< ۰/۰۰۱
دفعات سقط جنین	-۰/۰۹	۰/۴۸۰
تعداد فرزند	۰/۳۴	۰/۰۰۴

میانگین سطح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیمارانی که سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید داشتند، $0/15 \pm 0/75$ نانوگرم/میلی لیتر و در افراد فاقد دریافت پالس سیکلوفسفامید $1/77 \pm 2/30$ نانوگرم/میلی لیتر به دست آمد و اختلاف دو گروه معنی دار بود ($P < 0/001$). همچنین، میانگین سطح هورمون پیش گفته در بیماران با و بدون سابقه‌ی دریافت پالس کورتن به ترتیب $0/48 \pm 0/64$ و $1/82 \pm 2/58$ نانوگرم/میلی لیتر بود و تفاوت معنی داری بین دو گروه دیده شد (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. میانه، دامنه و صدک ۲۵-۷۵ هورمون آنتی مولرین بر حسب دریافت پالس کورتن

دریافت پالس تراپی در زنان سنین باروری ممکن است منجر به کاهش ذخایر تخمدان و مشکلات باروری گردد، لازم است این بیماران تحت مراقبت‌های ویژه قرار گیرند و فعالیت‌های تخمدان در حین درمان، تحت بررسی قرار گیرد و مراقبت‌های لازم در مورد آنان به عمل آید.

قابل ذکر است انجام این مطالعه با محدودیت‌هایی نظیر کمی حجم نمونه، عدم وجود گروه شاهد، مشخص نبودن مصرف سایر داروهای سیتوتوکسیک مانند مایکوفنولات مواجه بود. همچنین، از آن جایی که بسیاری از بیماران تحت مطالعه، برای دوره‌های طولانی، کورتن خوراکی با دزهای متفاوت مصرف کرده بودند و برخی چند بار بستری شده و به احتمال زیاد پالس کورتن دریافت کرده بودند، دسترسی دقیق به سابقه و نیز پرونده‌ی بستری همه‌ی آن‌ها امکان‌پذیر نبود. از این رو، امکان مشخص کردن دز تجمعی استروئید مقدور نبود. در نهایت، با توجه به موارد پیش گفته، پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکترای تخصصی در رشته‌ی داخلی است که با شماره‌ی ۳۹۵۳۰۰ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و اجرا شد. از این رو، نویسندگان مقاله از حمایت‌های این معاونت سپاسگزار می‌نمایند.

داشت. از آن جایی که سطح AMH تأثیر مستقیم در باروری زنان دارد، تداوم بیماری SLE می‌تواند در باروری زنان تأثیر منفی داشته باشد (۱۳) که درصد بالایی از این اثرات منفی، به درمان با سیکلوفسفامید در بیماران SLE ارتباط دارد (۱۴).

در مطالعه‌ی حاضر نیز افرادی که دارای سابقه‌ی دریافت پالس سیکلوفسفامید بودند، از سطح AMH پایین‌تری برخوردار بودند. همچنین، برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بیمارانی که سابقه‌ی دریافت پالس کورتن داشتند، میانگین سطح AMH پایین‌تری داشتند. مطالعات و تجربیات قبلی نشان داده است که فعالیت بیماری SLE ممکن است منجر به بروز واکنش‌های خود ایمنی بر روی تخمدان‌ها شود که نتیجه‌ی آن، کاهش ذخیره‌های تخمدان می‌باشد (۱۵).

برابر نتایج مطالعه‌ی حاضر، بین شاخص توده‌ی بدنی و سطح هورمون آنتی مولرین رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نشد که این یافته در مطالعه‌ی Gasparin و همکاران نیز به دست آمده است (۱۱). در عین حال، در دو مطالعه که توسط Freeman و همکاران (۱۶) و Steiner و همکاران (۱۷) انجام گرفت، بین BMI و AMH رابطه‌ی آماری معنی‌داری گزارش شده است؛ اما در هر حال، ارتباط بین شاخص توده‌ی بدنی و سطح AMH هنوز مورد بحث می‌باشد.

نتیجه‌گیری نهایی این که فعالیت بیماری SLE با سطح سرمی هورمون آنتی مولرین، رابطه‌ی معکوسی داشت و به ویژه بیمارانی که تحت پالس تراپی کورتن و سیکلوفسفامید قرار گرفته‌اند، از سطح AMH پایین‌تری برخوردار بودند و از آن جایی که فعالیت SLE و

References

1. Isenberg DA. Systemic lupus erythematosus - management. In: Watts RA, Conaghan PG, Denton C, Foster H, Isaacs J, Muller-Ladner U, editors. Oxford textbook of rheumatology. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2013. p. 734-43.
2. Wallace DJ, Dubois EL. Definition, classification and epidemiology of systemic lupus erythematosus. In: Wallace DJ, Dubois EL, editors. Dubois lupus erythematosus. Philadelphia, PA: Lea and Febiger; 2005. p. 20-32.
3. Cotran RS, Kumar V, Rubbins SL. Disease of immunity. In: Cotran RS, Kumar V, Rubbins SL, editors. Robbins pathologic basis of disease. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 2009. p. 185-259.
4. Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY. Causes of death in Korean patients with systemic lupus erythematosus: A single center retrospective study. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(5): 539-45.
5. Gauzere L, Gerber A, Renou F, Ferrandiz D, Bagny K, Osdoit S, et al. Epidemiology of systemic lupus erythematosus in Reunion Island, Indian Ocean: A case-series in adult patients from a University Hospital. Rev Med Interne 2019; 40(4): 214-9. [In French].
6. Chakravarty EF, Sammaritano LR. pregnancy and autoimmune disease, reproductive and hormonal issue. In: Wallace D, Hahn B, editors. Dubois' lupus erythematosus and related syndromes. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 499-519.
7. Tal R, Seifer DB. The role of antimullerian hormone in assisted reproduction. In: Leung PCK, Adashi EY, editors. The Ovary. 3rd ed. Cambridge, MA: Academic Press; 2019. p. 403-14.
8. Broekmans FJ, Soules MR, Fauser BC. Ovarian aging: Mechanisms and clinical consequences. Endocr Rev 2009; 30(5): 465-93.
9. Altutunji AZ, Liu L, Cai J, Wang Z, Gao Y. The effect of acupuncture on anti-mullerian hormone and assisted reproduction outcome in Polycystic Ovary Syndrome patients undergoing in vitro fertilization. J Pak Med Assoc 2019; 69(Suppl 3)(8): S4-S8.
10. Mok CC, Chan PT, To CH. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2013; 65(1): 206-10.
11. Gasparin AA, Souza L, Siebert M, Xavier RM, Chakr RM, Palominos PE, et al. Assessment of anti-Mullerian hormone levels in premenopausal patients with systemic lupus erythematosus. Lupus 2016; 25(3): 227-32.

12. Wei W, Lin Q, Huang Q, Tang H, Wang L, Wang G, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women before receiving cyclophosphamide therapy: Evaluation using anti-mullerian hormone. *Advances in Reproductive Sciences* 2016; 4(1): 17-22.
13. Skomsvoll JF, Ostensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval, and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 2001; 28(10): 2310-4.
14. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13(9): 673-8.
15. Lawrenz B, Henes J, Henes M, Neunhoeffer E, Schmalzing M, Fehm T, et al. Impact of systemic lupus erythematosus on ovarian reserve in premenopausal women: Evaluation by using anti-Muellerian hormone. *Lupus* 2011; 20(11): 1193-7.
16. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD, Lin H, Lim LC, Strauss JF 3rd. Association of anti-mullerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007; 87(1): 101-6.
17. Steiner AZ, Stanczyk FZ, Patel S, Edelman A. Antimullerian hormone and obesity: insights in oral contraceptive users. *Contraception* 2010; 81(3): 245-8.

The Relationship between Anti-Mullerian Hormone Level and the Severity of Systemic Lupus Erythematosus in Women at Reproductive Age

Maryam Mousavi¹, Bahram Pakzad¹, Zahra Seyedbonakdar², Mehdi Khajehazad³

Original Article

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus (SLE) is a common autoimmune disease, and if not diagnosed and treated in a timely manner, can lead to irreversible complications such as lupus nephritis. Thus, the early detection of the disease is very important. On the other hand, some studies have shown that there is a relationship between the serum levels of anti-Mullerian hormone (AMH) and the activity of lupus disease. The aim of this study was to determine the relationship between antibody titer with severity and activity level of SLE.

Methods: In a cross-sectional study, 70 women in age range of 18-35 years old with SLE who referred to rheumatology clinic of Alzahra hospital, Isfahan, Iran, were selected. Lupus activity was determined using SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2k) score, and serum level of AMH was measured; and the relationship between SLE activity and serum level of AMH was evaluated.

Findings: Mean serum level of AMH was 1.49 ± 1.58 ng/ml, ranging from 0.20 to 7.36; and thus, 11 patients (15.7%) had low levels of the hormone. Moreover, there was a statistically significant inverse correlation between disease activity scores and serum levels of AMH, as much as 0.46 ($P < 0.001$).

Conclusion: The results of our study showed a relation between lupus activity and serum AMH. Especially, among the patients under treatment with corticosteroids and cyclophosphamide pulse therapy, there were lower levels of AMH; and this might lead to ovarian reserve loss and fertility problems in women of childbearing age.

Keywords: Systemic lupus erythematosus, Anti-Mullerian hormone, Fertility

Citation: Mousavi M, Pakzad B, Seyedbonakdar Z, Khajehazad M. **The Relationship between Anti-Mullerian Hormone Level and the Severity of Systemic Lupus Erythematosus in Women at Reproductive Age.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(541): 1054-60.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Bahram Pakzad, Email: pakzad1344@gmail.com