

## بررسی ارزش تشخیصی نشانگر آنتی‌مولرین هورمون در پیش‌گویی پاسخ به درمان نازایی مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فردوس محرابیان<sup>۱</sup>، معصومه عسگری<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از انجام این مطالعه، بررسی ارزش تشخیصی نشانگر آنتی‌مولرین هورمون در پیش‌گویی پاسخ به درمان نازایی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود.

**روش‌ها:** تعداد ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که کاندیدای درمان نازایی بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در این بیماران، میزان قاعدگی اندازه‌گیری شد. سپس، بیماران تحت درمان با کلومیفن قرار گرفتند. در بیمارانی که به کلومیفن پاسخ دادند، Human menopausal gonadotropin (HMG) اضافه شد و در افرادی که فولیکول ۱۷ میلی‌متری پیدا کردند، Human chorionic gonadotropin (HCG) تجویز و ۳۶ ساعت بعد توصیه به نزدیکی شد. ۱۴ روز پس از تزریق HCG، تیتراژ  $\beta$ HCG اندازه‌گیری شد. در افرادی که  $\beta$ HCG مثبت داشتند، سونوگرافی واژینال ۲ هفته بعد جهت مشاهده‌ی ساک حاملگی صورت گرفت. ارتباط بین سطح سرمی AMH و میزان حاملگی ارزیابی شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری تشخیصی تلقی گردید.

**یافته‌ها:** نقطه‌ی برش نشانگر AMH با توجه به وجود یا عدم وجود بارداری ۴/۸۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود. اختلاف معنی‌داری بین گروه باردار شده و باردار نشده از لحاظ سطح AMH مشاهده نشد ( $P = 0/079$ ).

**نتیجه‌گیری:** سطح سرمی AMH پیش‌بینی‌کننده‌ی مناسبی برای نتیجه‌ی درمان با کلومیفن و گنادوتروپین در زنان مبتلا به Polycystic ovary syndrome (PCOS) نمی‌باشد.

**واژگان کلیدی:** آنتی‌مولرین هورمون، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نازایی

**ارجاع:** محرابیان فردوس، عسگری معصومه. بررسی ارزش تشخیصی نشانگر آنتی‌مولرین هورمون در پیش‌گویی پاسخ به درمان نازایی مبتلایان به

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۹۵): ۹۸۴-۹۷۸

مهمی را در رشد فولیکول اولیه بازی می‌کند (۱).

AMH حساسیت فولیکول‌ها را به Follicle-stimulating hormone (FSH) کاهش می‌دهد که در نتیجه، مانع ایجاد فولیکول غالب می‌شود (۳). ترشح AMH در تخمدان‌های پلی‌کیستیک یا شکست در فولیکول‌رژن، منجر به تجمع بیش از حد فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال کوچک در این بیماران می‌شود. طی مطالعه‌ی دیگری که انجام شد، مشخص گردید که ارتباطی بین میزان AMH و پاسخ تخمدان وجود دارد. به نظر می‌رسد به همان اندازه که AMH نشان دهنده‌ی میزان فولیکول‌های آنترال است، می‌تواند با همان دقت

### مقدمه

آنتی‌مولرین هورمون، یک دایمر گلیکوپروتئینی و عضوی از خانواده‌ی عامل رشد انتقال دهنده‌ی بتا می‌باشد (۱-۲). این ماده از سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های اولیه و پره‌آنترال و آنترال کوچک (۶-۴ میلی‌متر) تخمدان ترشح می‌شود و در عمل از فولیکول‌های بزرگ‌تر از ۸ میلی‌متر ترشح نمی‌شود. غلظت سرمی Anti-mullerian hormone (AMH) به تعداد فولیکول‌های کوچک و ذخایر تخمدانی آن بستگی دارد. اخیراً AMH به عنوان یک نشانگر جدید برای بررسی عملکرد تخمدان مورد توجه قرار گرفته است. AMH نقش

۱- استاد، گروه جراحی زنان و مامایی، مرکز نازایی بیمارستان شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی پژوهش‌های دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: masoumeh\_asgari\_f@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: معصومه عسگری

مرکز آموزشی - درمانی شهید بهشتی به انجام رسید. ۸۰ نفر از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک کاندیدای درمان نازایی وارد مطالعه شدند. تشخیص PCOS بر اساس معیارهای تشخیصی Rotterdam انجام شد؛ یعنی بیماران از سه علامت، آمنوره یا اولیگو آمنوره، هیپرآندروژنیسم و تصویر سونوگرافی PCOS در تخمدانها دو علامت را داشته‌اند. بیماران، افرادی با سن کمتر از ۴۰ سال با سطح پرولاکتین طبیعی، یوتیروئید، نمونه‌ی طبیعی اسپرموگرام شوهر و عدم ابتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای ترشح کننده‌ی آندروژن و سندرم کوشینگ (Cushing's syndrome) بودند. همچنین، از بیماران قبل از ورود به مطالعه رضایت‌نامه‌ی کتبی گرفته شد.

در بیماران مبتلا به PCOS، میزان AMH، FSH و LH و تستوسترون در روز سوم دوره اندازه‌گیری شد. FSH و Luteinizing hormone (LH) با روش Radio immunoassay (Immunotech, Beckman Coulter, Czech Republic) تستوسترون با استفاده از روش ایمونورادیومتریک (Immunotech, Beckman Coulter, Czech Republic) و AMH به روش (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA kit/AMH MIS HBMG, DRG instrument, Germany) اندازه‌گیری شد.

حجم نمونه‌ی مورد نیاز این مطالعه با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه و در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵ درصد، شیوع بارداری در افراد با AMH طبیعی که معادل ۳۵ درصد در نظر گرفته شد و پذیرش میزان خطای ۰/۱ به تعداد ۸۰ نفر برآورد شد.

برای بیماران در روز سوم قاعدگی، ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن (ایران دارو) روزانه به مدت ۵ روز به صورت خوراکی تجویز شد و در افرادی که به کلومیفن تنها پاسخ دادند تا زمانی که فولیکول ۱۷ میلی‌متری روی سونوگرافی (آلوکا ۱۰۰۰، پراب ۷/۵ مگاهرتز) مشاهده شد، گنادوتروپین اضافه گردید.

سپس، Human corionic gonadotropin (HCG) (Ferring, Germany) به میزان ۱۰۰۰۰ واحد به صورت تک‌دوز و تزریق عضلانی تجویز و به بیمار توصیه شد که ۳۶ ساعت پس از تزریق HCG نزدیکی داشته باشد. ۱۴ روز پس از نزدیکی در زمان تعیین شده، میزان  $\beta$ HCG اندازه‌گیری و در افرادی که آزمایش مثبت گزارش شد، حاملگی شیمیایی مطرح گردید و دو هفته بعد، سونوگرافی واژینال جهت مشاهده‌ی ساک حاملگی صورت گرفت. تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر در این بیماران، به عنوان فولیکول‌ژنز موفق در نظر گرفته شد.

سن بیمار، شاخص توده‌ی بدنی (Body mass index یا BMI)، شماره‌ی گنادوتروپین‌های مصرفی، تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر از

پیش‌گویی کننده‌ی پاسخ ضعیف تخمدان و عدم حاملگی باشد (۴). Polycystic ovary syndrome (PCOS) شایع‌ترین اختلال اندوکراین زنان در سنین باروری و یکی از شایع‌ترین علل نازایی در آنان است که حدود ۱۰-۶ درصد زنان در سنین باروری را درگیر می‌کند (۵). علت دقیق این بیماری، هنوز مشخص نیست. طبق معیارهای تشخیصی Rotterdam، حداقل دو علامت از سه علامت اختلال قاعدگی، هیپرآندروژنیسم و مورفولوژی تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی، نشان دهنده‌ی PCOS است (۶).

غلظت سرمی AMH در بیماران دچار PCOS، ۲-۳ برابر افراد طبیعی است که این امر، ناشی از افزایش ۲-۳ برابری فولیکول‌های کوچک آنها می‌باشد (۷). به علاوه، سلول‌های گرانولوزای یک بیمار با PCOS مقدار AMH بیشتری تولید می‌کند (۴). در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که به طور مشخصی، ارتباط مثبتی بین حساسیت تخمدان و میزان AMH در زنان سالم وجود دارد که این ارتباط، در بیماران مبتلا به PCOS دیده نشد و هر چه میزان AMH سرم بالاتر باشد، تعداد اوسیت‌های به دست آمده تحت گاید سونوگرافی در In vitro fertilisation (IVF) بیشتر خواهد بود و هر چه این میزان پایین‌تر باشد، می‌تواند پیش‌گویی کننده‌ی پاسخ ضعیف تخمدان به تحریک باشد (۸).

همچنین، از آن جایی که بیماران مبتلا به PCOS سطح AMH بالایی دارند، ممکن است به تحریک تخمدان با گنادوتروپین مقاوم باشند و به نظر می‌رسد که به دزهای درمانی بیشتری نیاز دارند. اندازه‌گیری غلظت سرمی AMH قبل از شروع درمان ممکن است بتواند به عنوان یک پیش‌گویی کننده برای موفقیت درمان مورد استفاده قرار گیرد و در تعیین دز داروی شروع کننده به ما کمک کند (۳).

مطالعه‌ی حاضر با این هدف انجام شد که با استفاده از پیش‌گویی احتمالی AMH در پاسخ به درمان نازایی بیماران مبتلا به PCOS و با توجه به شیوع به نسبت بالای نازایی در این بیماران، گامی در جهت رفع موانع درمان و بهبود شیوه‌های درمانی این بیماران برداشته شود. بنابراین، با وجود مطالعات کمی که در این زمینه موجود است و در مورد قدرت پیش‌گویی کننده‌ی AMH تناقض وجود دارد و به علت تعداد کم مطالعات، دلایل رد یا اثبات آن به طور کامل مشخص نشده است. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی AMH و پیش‌گویی نتیجه‌ی بارداری در پاسخ به درمان با کلومیفن و گنادوتروپین در مبتلایان به PCOS و تعیین مفید بودن ادامه‌ی این روش کمک می‌کند.

### روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه‌ی توصیفی - تحلیلی بود که در سال ۱۳۹۳ در

همچنین، میانگین BMI برای زنان باردار شده  $25/88 \pm 3/68$  و در گروه باردار نشده  $28/11 \pm 4/40$  کیلوگرم بر مترمربع بود. بر اساس نتیجه‌ی آزمون *t* Independent، اختلاف معنی‌داری بین میانگین BMI زنان دو گروه مشاهده شد ( $P < 0/050$ ) و میانگین BMI در زنان باردار نشده، به طور معنی‌داری بیشتر بود.

همان‌طور که بیان شد، تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر و کوچک‌تر از ۱۳ میلی‌متر در دو گروه زنان باردار و غیر باردار اندازه‌گیری و مقایسه شد (جدول ۲). میانگین تعداد فولیکول کوچک‌تر از ۱۳ میلی‌متر در بین زنان باردار شده برابر  $23/31 \pm 6/37$  و در بین زنان باردار نشده برابر  $21/63 \pm 7/71$  بود. بر اساس نتایج آزمون *Mann-Whitney*، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر تعداد فولیکول کوچک‌تر از ۱۳ میلی‌متر مشاهده نشد. میانگین تعداد فولیکول بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر در بین زنان باردار شده، برابر  $3/54 \pm 1/45$  و در بین زنان باردار نشده، برابر  $1/90 \pm 4/56$  بود. بر اساس نتایج آزمون *Mann-Whitney*، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه از نظر تعداد فولیکول بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر مشاهده شد ( $P < 0/050$ ). تعداد فولیکول بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر در بین زنان باردار شده، به طور معنی‌داری بیشتر بود.

هورمون‌های تستوسترون، AMH، LH، FSH و دز گونادوتروپین در دو گروه اندازه‌گیری شد (جدول ۲). طبق نتایج آزمون *t* Independent، از نظر سطح هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH بین دو گروه زنان باردار شده و باردار نشده، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

بر اساس نتیجه‌ی آزمون *Mann-Whitney*، دز گونادوتروپین در زنان باردار شده نسبت به زنان باردار نشده، به طور معنی‌داری کمتر بود ( $P < 0/050$ ).

علاوه بر این، میانگین سطح هورمون AMH در زنان باردار شده،  $2/00 \pm 4/28$  و در زنان باردار نشده،  $5/34 \pm 2/70$  نانوگرم/میلی‌لیتر بود که بر اساس نتیجه‌ی آزمون *t* Independent، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/050$ )، اما شواهدی بر وجود اختلاف معنی‌داری بین دو گروه و کمتر بودن سطح این هورمون در زنان باردار شده، وجود داشت ( $P < 0/100$ ).

نتایج توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش بر اساس نوع قاعدگی و نتیجه‌ی آزمایش  $\beta$ HCG در دو گروه زنان باردار شده و باردار نشده در جدول ۳ آمده است. بر این اساس، ۷۳/۱ درصد از زنان باردار شده و ۷۵/۹ درصد از زنان باردار نشده، دارای دوره‌های بدون تخمک‌گذاری بوده‌اند. برای مقایسه‌ی نسبت افراد دارای دوره‌های بدون تخمک‌گذاری در دو گروه، از آزمون  $\chi^2$  استفاده شد و بر اساس نتایج این آزمون، اختلاف معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

۱۳ میلی‌متر، حاملگی شیمیایی، حاملگی بالینی یادداشت شد. مشاهده‌ی ساک حاملگی به عنوان استاندارد طلایی تلقی شد و بر حسب آن، سطح برش سطح AMH تعیین گردید. سایر داده‌های به دست آمده از مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و آزمون‌های  $\chi^2$ ، *t*، *Mann-Whitney* و *Fisher's exact* تجزیه و تحلیل گردید.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری تشخیصی تلقی شد.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار مبتلا به PCOS کاندیدی درمان نازایی مورد مطالعه قرار گرفتند که پس از انجام روند درمان، برای ۲۶ نفر از آنها حاملگی بالینی واقع شد و ۵۴ نفر از آنها باردار نشدند. این افراد، در سنین زیر ۴۰ سال بودند و BMI متفاوت داشتند. در جدول ۱، توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش بر اساس رده‌ی سنی و BMI در دو گروه زنان باردار شده و باردار نشده به طور خلاصه آمده است. بر اساس نتایج جدول ۱، از نظر سنی، بیشترین توزیع فراوانی مشاهده شده در بین زنان باردار شده مربوط به زنان ۲۵-۳۰ سال ( $50/0\%$ ) و در بین زنان باردار نشده مربوط به زنان بالاتر از ۳۰ سال ( $44/4\%$ ) درصد بود. از نظر BMI، بیشترین توزیع فراوانی در بین زنان باردار شده ( $50/0\%$ ) درصد و باردار نشده ( $42/6\%$ ) درصد مربوط به زنان با BMI ۲۵-۳۰ کیلوگرم بر مترمربع یا دارای اضافه وزن بود.

جدول ۱. توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش بر اساس رده‌ی سنی و شاخص توده‌ی بدنی در دو گروه

متغیر	گروه [تعداد (درصد)]	
	باردار شده	باردار نشده
سن (سال)	۳ (۱۱/۵)	۱۵ (۲۷/۸)
	۱۸ (۵۰/۰)	۱۵ (۲۷/۸)
	۱۰ (۳۸/۵)	۲۴ (۴۴/۴)
شاخص توده‌ی بدنی <sup>*</sup>	۱۰ (۳۸/۵)	۱۲ (۲۲/۲)
	۱۳ (۵۰/۰)	۲۳ (۴۲/۶)
	۳ (۱۱/۵)	۱۹ (۳۵/۲)
کل	۵ (۲۰)	۲۶ (۱۰۰)

\*BMI: Body mass index

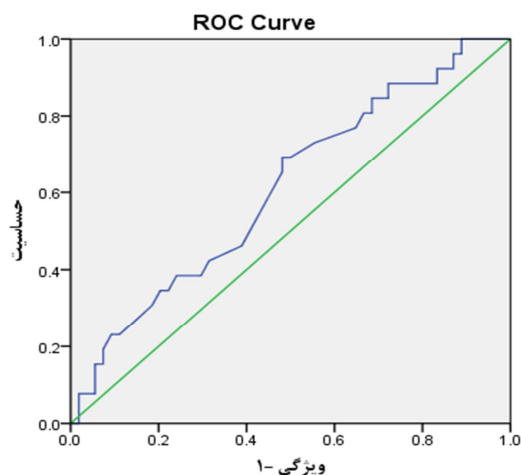
همچنین، میانگین این دو عامل محاسبه شد (جدول ۲). میانگین سنی برای زنان باردار شده  $29/77 \pm 3/95$  و برای زنان باردار نشده  $28/78 \pm 5/47$  سال بود. بر اساس نتیجه‌ی آزمون *t* Independent (تحت فرض نابرابری واریانس دو گروه) اختلاف معنی‌داری بین میانگین سن دو گروه مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین سن و شاخص توده‌ی بدنی، تعداد فولیکول کمتر از ۱۰ و بیشتر از ۱۴ میلی‌متر، هورمون‌های تستوسترون، AMH، FSH، LH و دز گونادوتروپین در دو گروه

متغیر	نتیجه‌ی درمان (میانگین ± انحراف معیار)		آماره‌ی آزمون	درجه‌ی آزادی	مقدار P
	باردار شده (n = ۲۶)	باردار نشده (n = ۵۴)			
سن	۲۹/۷۷ ± ۳/۹۵	۲۸/۷۸ ± ۵/۴۷	-۰/۹۲۳	۶۵/۹	۰/۳۵۹
شاخص توده‌ی بدنی	۲۵/۸۸ ± ۳/۶۸	۲۸/۱۱ ± ۴/۴۰	۲/۲۲۷	۷۸/۰	۰/۰۲۹
فولیکول کوچک‌تر از ۱۳ میلی‌متر	۲۳/۳۱ ± ۶/۳۷	۲۱/۶۳ ± ۷/۷۱	۶۲۶/۵۰۰	-	۰/۴۳۶
فولیکول بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر	۳/۵۴ ± ۱/۴۵	۴/۵۶ ± ۱/۹۰	۴۷۵/۰۰۰	-	۰/۰۱۸
تستوسترون (ng/ml)	۵۲/۳۱ ± ۲۶/۶۵	۵۹/۹۸ ± ۲۶/۸۸	۱/۱۹۹	۷۸/۰	۰/۲۳۴
LH (IU/l)	۱۲/۱۲ ± ۲/۲۹	۱۲/۲۷ ± ۲/۶۵	۰/۲۵۶	۷۸/۰	۰/۷۹۹
FSH (IU/l)	۶/۵۸ ± ۱/۹۵	۵/۵۱ ± ۱/۹۴	-۲/۳۱۷	۷۸/۰	۰/۰۲۳
دز گونادوتروپین مصرفی (IU)	۳۹۸/۰۸ ± ۲۶۴/۷۶	۶۱۲/۵۰ ± ۲۴۴/۹۹	-۳/۵۱۴	-	< ۰/۰۰۱
AMH (ng/ml)	۴/۲۸ ± ۲/۰۰	۵/۳۴ ± ۲/۷۰	۱/۷۸۱	۷۸/۰	۰/۰۷۹

AMH: Anti-mullerian hormone; FSH: Follicle-stimulating hormone; LH: Luteinizing hormone

درمان ناموفق داشتند، بالاتر از ۴/۸۵ بود (حساسیت ۵۱/۹ درصد) و حدود ۶۵ درصد از بیمارانی که درمان موفق داشتند و باردار شدند، از سطح هورمون AMH کمتر از ۴/۸۵ داشتند (ویژگی = ۶۵/۴ درصد).



شکل ۱. منحنی Receiver operating characteristic (ROC) سطح هورمون Anti-mullerian hormone (AMH) در تشخیص ناباروری

آزمایش  $\beta$ HCG برای ۷۴/۱ درصد از زنان باردار نشده، منفی و برای ۲۵/۹ درصد از آنان مثبت شد؛ به عبارت دیگر، در ۲۵/۹ درصد از زنان باردار نشده، حاملگی شیمیایی مشاهده شد.

جهت تعیین نقطه‌ی برش مناسب برای سطح هورمون AMH در تشخیص ناباروری، از منحنی Receiver operating characteristic (ROC) در شکل ۱ استفاده شد. همچنین، ارزش تشخیصی سطح هورمون AMH در پیش‌بینی ناباروری در جدول ۴ آمده است. بر اساس نتایج این جدول، سطح زیر منحنی ROC برای سطح هورمون AMH برابر  $0/67 \pm 0/610$  و با فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد ( $0/480 - 0/741$ ) و  $P = 0/111$  بود. بنابراین، در سطح خطای ۰/۰۵۰، سطح هورمون AMH پیش‌بینی کننده‌ی مناسبی برای نتیجه‌ی درمان ناباروری نیست. نقطه‌ی برش نشانگر AMH جهت پیش‌بینی نتیجه‌ی درمان ۴/۸۵ بود؛ بدان معنا که برای زنان با مقدار هورمون AMH بالاتر از ۴/۸۵ نانوگرم/میلی‌لیتر، درمان ناباروری ناموفق خواهد بود.

بر اساس این نقطه‌ی برش، حساسیت و ویژگی این نشانگر در پیش‌بینی درمان نازایی به ترتیب برابر ۰/۵۱۹ و ۰/۶۵۴ به دست آمد. بنابراین، سطح هورمون AMH در حدود ۵۲ درصد از بیمارانی که

جدول ۳. توزیع فراوانی مطلق و نسبی واحدهای پژوهش بر اساس نظم قاعدگی، شماره‌ی دوره و نتیجه‌ی آزمایش بتا در دو گروه

متغیر	نتیجه‌ی درمان (تعداد (درصد))	آماره‌ی آزمون	درجه‌ی آزادی	مقدار P
حاملگی شیمیایی	بدون تخمک‌گذاری	۱۹ (۷۳/۱)	۴۱ (۷۵/۹)	۰/۷۸۳
	منظم	۷ (۲۶/۹)	۱۳ (۲۴/۱)	
	ندارد	۰ (۰)	۴۰ (۷۴/۱)	
کل	دارد	۲۶ (۱۰۰)	۱۴ (۲۵/۹)	۰/۰۷۹
	ندارد	۲۶ (۱۰۰)	۵۴ (۱۰۰)	

پاسخ تخمدان به تحریک خفیف ارتباط مستقیمی با سطح AMH دارد، اما این ارتباط در زنان مبتلا به PCOS مشاهده نشد. پس سطح AMH در زنان مبتلا به PCOS، پیش‌گویی کننده‌ی مناسبی برای پاسخ تخمدان نیست. این فقدان ارتباط در تحریک مداخله‌ای تخمدان نیز دیده شد (۸).

در مطالعه‌ی حاضر، بیماران ابتدا تحت درمان با کلومیفن تنها قرار گرفتند و پس از مشاهده‌ی فولیکولوژنز گنادوتروپین به درمان اضافه گردید و همان‌طور که در روش اجرا شرح داده شد، میزان حاملگی بالینی اندازه‌گیری شد. با توجه به این که تعداد بیماران مبتلا به PCOS در مطالعه‌ی کیم و همکاران (۱) محدود بود، در این مطالعه جامعه‌ی بزرگ‌تری مورد مطالعه قرار گرفت که با توجه به نتایج به دست آمده مشخص شد که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه باردار و غیر باردار از نظر سطح سرمی AMH مشاهده نشد. بنابراین، سطح هورمون AMH پیش‌بینی کننده‌ی مناسبی برای نتیجه‌ی درمان ناباروری با کلومیفن و گنادوتروپین نبوده است. این فقدان ارتباط، می‌تواند به این دلیل باشد که تعداد زیادی فولیکول کوچک آنترال و پره‌آنترال، در مبتلایان به PCOS وجود دارد که باعث می‌شود سطح AMH در این بیماران به طور غیر معمولی بالا باشد، اما از آن جایی که دامنه‌ی این تولید گسترده است، به علاوه آستانه‌ی توانایی هر فولیکول برای پاسخ به درمان در مبتلایان به PCOS متفاوت می‌باشد (۱)، غلظت بالای AMH ممکن است با نتیجه‌ی درمان با کلومیفن و گنادوتروپین ارتباطی نداشته باشد.

در این مطالعه، همچنین مشاهده شد که تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر از ۱۳ میلی‌متر که به عنوان فولیکولوژنز موفق در نظر گرفته شدند، در افراد باردار شده به طور معنی‌داری بیشتر از افراد باردار نشده بود که ممکن است به علت سطوح بالاتر AMH در افراد باردار نشده باشد. از طرفی، مشاهده شد که میزان کلی گنادوتروپین مصرفی در زنان باردار نشده، بیشتر از زنان باردار شده بود که این امر نیز می‌تواند ناشی از سطوح بالاتر AMH در افراد باردار نشده باشد که باعث مقاومت به درمان نازایی شود و بنابراین، به دزهای درمانی بیشتری نیاز پیدا کرده‌اند.

در مطالعه‌ی Amer و همکاران نشان داده شد که اندازه‌گیری AMH پایه برای همه‌ی زنان مبتلا به PCOS که به درمان با گنادوتروپین نیاز دارند، مفید است و زنان مبتلا به PCOS که به طور واضح سطح AMH بالا دارند، به گنادوتروپین مقاوم هستند و ممکن است به دزهای درمانی بیشتری نیاز داشته باشند (۳).

در این مطالعه، مشاهده شد که تفاوت معنی‌داری در BMI بین گروه باردار شده و باردار نشده وجود دارد؛ به طوری که افراد باردار شده، BMI بالاتری داشتند. Chen و همکاران نشان دادند که BMI بالا، می‌تواند با سطوح پایین AMH در ارتباط باشد؛ همان‌طور که پاسخ تخمدانی مرتبط است (۹). از طرفی، مطالعه‌ی دیگری نشان داد که BMI به طور مستقل پیش‌گویی کننده‌ی مناسبی برای پاسخ تخمدانی نمی‌باشد (۱۰). در

مقادیر ارزش اخباری مثبت و منفی برای نشانگر AMH به ترتیب برابر ۰/۷۶ و ۰/۴۱ بود. بنابراین، حدود ۷۶ درصد از زنان با سطح هورمون AMH بالاتر از ۴/۸۵ و ۴۱ درصد از زنان با سطح هورمون AMH کمتر از ۴/۸۵، درمان موفق داشتند.

#### جدول ۴. ارزش تشخیصی سطح هورمون Anti-mullerian hormone

##### (AMH) در پیش‌بینی ناباروری

متغیر	مقادیر
سطح زیر منحنی ROC	۰/۶۱۰
خطای استاندارد	۰/۰۶۷
مقدار P	۰/۱۱۱
فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد	۰/۴۸۰-۰/۷۴۱
نقطه‌ی برش	۴/۸۵۰
حساسیت	۰/۵۱۹
ویژگی	۰/۶۵۴
ارزش اخباری مثبت	۰/۷۶۰
ارزش اخباری منفی	۰/۴۰۰
مثبت کاذب	۲۴/۳ درصد
منفی کاذب	۶۰/۵ درصد

ROC: Receiver operating characteristic

با انتخاب مقدار ۴/۸۵ به عنوان نقطه‌ی برش نشانگر AMH در پیش‌بینی ناباروری، نسبت مثبت کاذب و منفی کاذب به ترتیب برابر ۲۴/۳ درصد و ۶۰/۵ درصد بود. از این رو، حدود ۲۴ درصد از زنانی که سطح هورمون آن‌ها بالاتر از ۴/۸۵ بود، باردار شدند و حدود ۶۰ درصد از زنانی که سطح هورمون آن‌ها کمتر از ۴/۸۵ بود، باردار نشدند.

#### بحث

این مطالعه نشان داد که اگر چه سطح AMH در زنان باردار نشده بالاتر از زنان باردار شده بود، اما بر اساس نتیجه‌ی آزمون Independent t اختلاف معنی‌داری بین دو گروه باردار شده و باردار نشده از نظر سطح سرمی AMH مشاهده نشد. بنابراین، در سطح خطای ۰/۰۵۰، سطح هورمون AMH پیش‌بینی کننده‌ی مناسبی برای نتیجه‌ی درمان ناباروری با کلومیفن و گنادوتروپین نیست، اما شواهدی بر وجود اختلاف معنی‌دار بین دو گروه و کمتر بودن سطح این هورمون در زنان باردار شده، وجود دارد.

در مطالعه‌ی Kim و همکاران، ارتباط بین سطح AMH و پاسخ تخمدان (تعداد فولیکول‌های بالغ) به تحریک خفیف با کلومیفن و گنادوتروپین که به طور هم‌زمان در زنان با تخمک‌گذاری طبیعی و زنان مبتلا به PCOS تجویز شد، ارزیابی و مشخص شد که در زنان طبیعی،

و میزان هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون، تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه باردار شده و باردار نشده ندارند، پس به عنوان عامل مخدوشگر اثری بر نتیجه‌ی درمان نخواهند داشت.

همان‌طور که بیان شد، طبق این مطالعه سطح سرمی AMH در دو گروه باردار شده و باردار نشده، تفاوت معنی‌داری نداشت. بنابراین، در سطح برش ۴/۸۵ پیش‌گویی‌کننده‌ی مناسبی جهت نتیجه‌ی درمان نازایی با کلومیفن و گنادوتروپین در مبتلایان به PCOS نمی‌باشد. این موضوع، می‌تواند بیانگر این باشد که سطح پایه‌ی AMH برای هر بیمار به منظور پیش‌گویی نتیجه‌ی درمان باید با وضعیت پایه‌ی تخمک‌گذاری هر بیمار سنجیده شود. به هر حال، چنانچه گفته شد، تعداد مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، بسیار محدود می‌باشد و در این زمینه در بین مطالعات موجود نیز تناقض وجود دارد؛ به همین دلیل انجام مطالعات بیشتر پیشنهاد می‌شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است و در تاریخ ۱۳۹۳/۳/۲۸ در مرکز درمان نازایی بیمارستان شهید بهشتی با کد ۳۹۴۰۴۵ به تصویب رسیده است. نویسندگان این مقاله، از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به دلیل حمایت از اجرای این طرح سپاسگزاری می‌نمایند.

مطالعه‌ی Kim و همکاران، هیچ ارتباط واضحی نه تنها بین BMI و سطح AMH بلکه بین BMI و حساسیت تخمدان نه در زنان طبیعی و نه در مبتلایان به PCOS مشاهده نشد (۸). این تفاوت‌ها، می‌تواند مربوط به تفاوت در تعداد نمونه‌ها یا فنوتیپ‌های مختلف PCOS باشد.

آلیاسین و همکاران، در مطالعه‌ی با ارزیابی ارتباط بین سطح سرمی AMH و هورمون‌های دیگر با نتیجه‌ی درمان تکنیک‌های باروری جایگزین در مبتلایان به PCOS نشان دادند که ارتباط مشخصی بین سطح AMH و میزان کلی اووسیت‌های به دست آمده و تعداد اووسیت‌های بالغ و تعداد جنین‌های کاشته شده وجود دارد، اما ارتباط مشخصی بین سطح AMH و میزان حاملگی وجود ندارد و این فرضیه را مطرح کردند که ارتباط منفی بین AMH و بالغ شدن اووسیت نهایی وجود دارد. آن‌ها نشان دادند که سطح MIS/AMH می‌تواند نشانگر پیش‌گویی‌کننده‌ی مفیدی برای تکنیک‌های باروری جایگزین در زنان مبتلا به PCOS باشد (۴). بنابراین، می‌توان علت این اختلاف در قدرت پیش‌گویی‌کنندگی AMH را در این مطالعه و مطالعه‌ی آلیاسین و همکاران (۴) به تفاوت در روش‌های درمان نازایی نسبت داد. هر چند در هر دو مطالعه، ارتباط مشخصی بین سطح AMH و میزان حاملگی به دست نیامد. آن‌ها همچنین نشان دادند که میزان هورمون‌های LH، FSH، استرادیول و تستوسترون تفاوت معنی‌داری در بین دو گروه باردار شده و باردار نشده نداشته است (۴). در مطالعه‌ی حاضر نیز مشخص شد که سن

### References

- Hwang YI, Sung NY, Koo HS, Cha SH, Park CW, Kim JY, et al. Can high serum anti-Mullerian hormone levels predict the phenotypes of polycystic ovary syndrome (PCOS) and metabolic disturbances in PCOS patients? *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40(3): 135-40.
- Saikumar P, Selvi VK, Prabhu K, Venkatesh P, Krishna P. Anti mullerian hormone: a potential marker for recruited non growing follicle of ovarian pool in women with polycystic ovarian syndrome. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(9): 1866-9.
- Amer SA, Mahran A, Abdelmaged A, El-Adawy AR, Eissa MK, Shaw RW. The influence of circulating anti-Mullerian hormone on ovarian responsiveness to ovulation induction with gonadotrophins in women with polycystic ovarian syndrome: a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 115.
- Aleyasin A, Aghahoseini M, Mokhtar S, Fallahi P. Anti-Mullerian Hormone as a Predictive Factor in Assisted Reproductive Technique of Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Acta Med Iran* 2011; 49(11): 715-20.
- Parahuleva N, Pehlivanov B, Orbecova M, Deneva T, Uchikova E. Serum levels of anti-muller hormone in women with polycystic ovary syndrome and healthy women of reproductive age. *Akush Ginekol (Sofia)* 2013; 52(Suppl 1): 16-23.
- Johanna S. Polycystic ovary syndrome ovarian pathophysiology and consequences after the menopause [Thesis]. Gothenburg, Sweden: Institute of clinical sciences at Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg; 2011. p. 24-37.
- Sahmay S, Atakul N, Oncul M, Tuten A, Aydogan B, Seyisoglu H. Serum anti-Mullerian hormone levels in the main phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170(1): 157-61.
- Kim JY, Yi G, Kim YR, Chung JY, Ahn JH, Uhm YK, et al. Association between serum anti-Mullerian hormone level and ovarian response to mild stimulation in normoovulatory women and anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *Clin Exp Reprod Med* 2013; 40(2): 95-9.
- Chen MJ, Yang WS, Chen CL, Wu MY, Yang YS, Ho HN. The relationship between anti-Mullerian hormone, androgen and insulin resistance on the number of antral follicles in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008; 23(4): 952-7.
- 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* 2012; 119(10): 1171-9.



## The Diagnostic Value of Anti-Mullerian Hormone Marker in Predicting Response to Treatment of Infertility in Patients with Polycystic Ovary Syndrome

Ferdous Mehrabian<sup>1</sup>, Masoumeh Asgari<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study aimed to evaluate the diagnostic value of anti-Mullerian hormone (AMH) marker in predicting response to treatment of infertility in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Methods:** This study was conducted on 80 patients with PCOS who were candidates for infertility treatment. In all patients, the serum levels of AMH, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), testosterone and estradiol were measured in the 3<sup>rd</sup> day of menstrual cycle; then were treated using clomiphene. For the patient who responded to clomiphene, human menopausal gonadotropin (HMG) was added. Then, in the patient with follicle of size of 17 mm, human corionic gonadotropin (HCG) was administered followed by intercourse after 36 hours. After 14 days from HCG injection,  $\beta$ hCG was measured. In patients with positive  $\beta$ hCG, transvaginal sonography was done after 2 weeks. The relationship between serum level of AMH and pregnancy rate were assessed. P value of more than 0.05 was considered as significant.

**Findings:** Cut-of-point for AMH level according to presence or absence of pregnancy was 4.85 ng/ml and it was not statistically significant (P = 0.079).

**Conclusion:** This study shows that the serum level of AMH is not an appropriate predictor of responding to treatment with clomiphene + gonadotropin in woman with PCOS.

**Keywords:** Polycystic ovary syndrome, Anti-mullerian hormone, Infertility

**Citation:** Mehrabian F, Asgari M. **The Diagnostic Value of Anti-Mullerian Hormone Marker in Predicting Response to Treatment of Infertility in Patients with Polycystic Ovary Syndrome.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(395): 978-84.

1- Professor, Department of Gynecology and Obstetrics, Shahid Beheshti Hospital Infertility Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, School of Medicine AND Students Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Masoumeh Asgari, Email: masoumeh\_asgari\_f@yahoo.com