هورمون ضد مولری به عنوان پیشگوی پاسخ تخمدان در درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی

مرضیه مهرافزا[1*]
آزاده رئوفی،[2] پروانه عبدالهیان،[3]
زهرا نیکپوری،[3] کیمیا شادمانی،[3]
مریم نجفی،[4] الهام وجودی،[4]
احمد حسینی[5]

۱- گروه IVF، نازایی و لاپاراسکوپی
۲- گروه زیست‌شناسی تکوینی
۳- گروه زنان و زایمان
۴- گروه مامایی
۵- گروه جنین‌شناسی

موسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، رشت، ایران.

*نویسنده مسئول: رشت، بلوار شهید انصاری، خیابان ارشاد، موسسه فناوری‌های نوین پزشکی مهر، مرکز تحقیقات ناباروری تلفن: ۷۷۶۴۲۷۰-۰۱۳۱
E-mail:
dr_mehrafza@mehrhealthcare.com

چکیده

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۰/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۴/۲۰

زمینه و هدف: در سال‌های اخیر نشان داده شده است که سطح سرمی هورمون ضد مولری (Anti-Mullerian Hormone, AMH) گزینه مناسبی برای برآورد ذخیره تخمدانی است. در واقع بین ذخیره فولیکولی تخمدان و سطح سرمی AMH یک رابطه مثبت وجود دارد. در مطالعه حاضر، مقایسه بین هورمون ضد مولری و سایر متغیرهای پیشگویی‌کننده پاسخ تخمدان در درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: مطالعه ما از نوع مشاهده‌ای و گذشته‌نگر می‌باشد. با بررسی پرونده ۱۰۱ بیمار شرکت‌کننده در این مطالعه، اطلاعاتی نظیر سطح AMH، هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH)، سن، سطح پایه استرادیول (E2) و هورمون لوتیینی (LH)، سطح E2 در روز تزریق گنادوتروپین کوریونی انسانی (Human Chorionic Gonadotropin, HCG) و نیز تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو جمع‌آوری گردید.

یافته‌ها: از میان بیماران مورد مطالعه در این تحقیق، ۲۰٪ به عنوان پاسخ‌گوی ضعیف، ۷۱٪ پاسخ‌گوی طبیعی و ۱۰٪ پاسخ‌گوی بیش از حد در نظر گرفته شد. تفاوت معنی‌داری در سطح AMH، FSH، E2 در روز تزریق HCG، اووسیت‌های مرحله متافاز دو و سن بین سه گروه بیماران مشاهده شد. تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو همبستگی معنی‌دار و مثبتی با AMH (Coefficient of correlation r=۰/۴۸۷)، E2 (r=۰/۲۷۵)، LH (r=۰/۰۷) نشان دادند. این همبستگی برای FSH (r=-۰/۲۶) و سن (r=-۰/۰۴) منفی بود. فضای زیر منحنی (Area Under Curve (AUC)، برای AMH (AUC=۰/۷۹۹)، FSH (AUC=۰/۳۲)، LH (AUC=۰/۴۲۹)، E2 (AUC=۰/۵۵۸) و سن (AUC=۰/۳۰۴) محاسبه شد. حد تفسیر محاسبه شده برای هورمون AMH جهت شناسایی افرادی با پاسخ‌گویی ضعیف در این تحقیق، ۰/۸۵ng/ml با ویژگی ۷۱٪ و حساسیت ۷۹٪ است.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که هورمون ضد مولری راهنمای مناسبی برای انتخاب بهترین دستورالعمل جهت تحریک تخمدان می‌باشد.

کلمات کلیدی: هورمون ضد مولری، اووسیت مرحله متافاز دو.

مقدمه

در درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی In Vitro Fertilization (IVF)، پاسخ تخمدان به گنادوتروپین‌های تجویزی بسیار حایز اهمیت است.[1] بنابراین، بررسی ذخیره تخمدان چه از نظر تعداد فولیکول‌ها و چه از نظر کیفیت اووسیت‌های موجود در آن ضرورت دارد.[2] FSH، Inhibin B، استرادیول، تعداد فولیکول‌های آنترال Antral Follicle Count (AFC) و حجم تخمدان، روش‌های مناسبی جهت برآورد ذخیره تخمدانی می‌باشند.[3] Inhibin B و استرادیول در پاسخ به FSH و توسط فولیکول‌های آنترال ابتدایی تولید شده و به نوبه خود در یک

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]

چرخه فیدبکی باعث مهار ترشح FSH می‌شوند. با کاهش ذخیره فولیکولی، سطح Inhibin B و استرادیول کاهش یافته و به دنبال آن سطح سرمی FSH افزایش می‌یابد.[۴]

لذا به دلیل نقش هر یک از این فاکتورها به عنوان عضوی از یک سیستم فیدبکی، نمی‌توان سطح سرمی این فاکتورها را مستقل از هم در نظر گرفت.[۵] برآورد تعداد فولیکول‌های آنترال از طریق اولتراسونوگرافی، یکی از روش‌های مناسب کمی برای تخمین ذخیره تخمدانی است.[۶] با این حال، این روش متغیر بوده و وابسته به شخص آزمایش‌گر می‌باشد.[۷]

بنابراین یک مارکر سرمی که از یک سو انعکاسی از تعداد فولیکول‌های در حال گذر از حالت بدوی به حالت در حال رشد و از سوی دیگر مستقل از کنترل گنادوتروپین‌ها باشد بسیار حایز اهمیت است.[۱] در سال‌های اخیر نشان داده شده است که سطح سرمی Anti-Mullerian Hormone (AMH) گزینه مناسبی برای برآورد ذخیره تخمدانی است.[۳] AMH یکی از اعضای سوپر خانواده Transforming Growth Factor Beta (TGFß) است[۸] که در دوران جنینی در سلول‌های سرتولی از سیستم تناسلی جنین مذکر بیان می‌گردد.[۹] پس از تولد، هورمون ضد مولری (AMH) به مقدار زیاد توسط سلول‌های گرانولوزای موجود در فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال، تولید شده و در جریان خون ترشح می‌گردد. در زنان، بیان AMH ابتدا در سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های ابتدایی قابل مشاهده بوده و بیان آن در فولیکول‌های پره‌آنترال و آنترال (≤۴ میلی‌متر) بسیار شدت می‌یابد. این در حالی است که بیان این هورمون در فولیکول‌های بزرگ‌تر از هشت میلی‌متر متوقف می‌گردد.[۱۰]

نمود کمّی افزایش عمر تخمدان، از طریق کاهش سایز ذخیره فولیکول‌های بدوی مشخص می‌گردد. اندازه‌گیری مستقیم این ذخیره ناممکن بوده ولی به صورت غیر مستقیم، از طریق شمارش تعداد فولیکول‌های در حال رشد قابل ارزیابی می‌باشد.[۱۱] از این‌رو، فاکتوری که به صورت ابتدایی توسط فولیکول‌های در حال رشد ترشح می‌گردد، بازتابی از سایز ذخیره فولیکول‌های بدوی می‌باشد.[۱۲] مطالعات نشان داده است که بین ذخیره فولیکولی تخمدان و سطح سرمی AMH یک رابطه مثبت وجود دارد که به تدریج و با تکامل فولیکول‌ها، بیان AMH حذف می‌گردد.[۱۳] مطالعه حاضر، جهت بررسی توانایی AMH در پیشگویی پاسخ تخمدانی در مقایسه با سایر متغیرهای استاندارد در درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی طراحی گردید.

روش بررسی

این مطالعه از نوع مشاهده‌ای و گذشته‌نگر بوده و داده‌های آن از میان بررسی پرونده‌های بیش از ۲۰۰ بیمار مراجعه کننده به موسسه فناوری‌های نوین پزشکی و مرکز تحقیقات ناباروری مهر در بازه زمانی ۹۰-۸۹ جمع‌آوری گردید. از این تعداد، ۱۰۱ بیمار کاندید شرکت در این مطالعه شدند. با بررسی پرونده این افراد، اطلاعاتی نظیر سطح AMH، FSH، سن، سطح پایه E2 و LH، سطح E2 در روز تزریق HCG و نیز تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو جمع‌آوری گردید. بسته به علت نازایی هر فرد از دستورالعمل‌های مختلفی برای تحریک تخمک‌گذاری استفاده شد. برای جلوگیری از پیک LH از آنالوگ‌های GnRH استفاده گردید.

تحریک تخمدان در بیمارانی با پاسخ‌گویی طبیعی و ضعیف از روز سوم قاعدگی با استفاده از فوستیمون (Fostimon, Institut Biochimique SA (IBSA), Switzerland) و منوپور (Menopur, Ferring GmbH, Germany) و به دنبال آن گونال‌اف (Gonal-F, Merck Inc., Germany) و مریونال (Merional, Institut Biochimique SA (IBSA), Switzerland) تا روز تزریق HCG انجام گرفت (برای پاسخ‌گوی طبیعی ۶۲- ۲۸ و پاسخ‌گوی ضعیف ۸۳-۶۳ آمپول). در بیمارانی با پاسخ‌گویی بیش از حد، تحریک تخمدان توسط منوپور آغاز و با تجویز گونال اف تا روز تزریق HCG ادامه یافت (۳۹-۱۴ آمپول). از طریق اولتراسونوگرافی و اندازه‌گیری سطح استرادیول در خون، پاسخ تخمدان به داروهای تجویزی مورد ارزیابی قرار گرفت و به این ترتیب تعداد آمپول‌های مورد استفاده جهت تحریک تخمدان و نیز مدت زمان تحریک (از ۱۶-۸ روز) بر اساس پاسخ هر فرد تنظیم گردید. پس از مشاهده حداقل دو فولیکول ۲۰-۱۸ میلی‌متری، تحریک تخمدان متوقف و HCG (۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد) (Merional, Institut Biochimique SA (IBSA), Switzerland) تجویز شد. در نهایت پس از گذشت ۳۶ الی ۳۹ ساعت بعد از تزریق HCG، تحت بیهوشی عمومی و با استفاده از سونوگرافی واژینال، فولیکول‌های تخمدان آسپیره شده و اووسیت‌ها به همراه سلول‌های کومولوس

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]

اطراف آن‌ها در اختیار متخصص جنین‌شناسی قرار گرفتند. سلول‌های کومولوس اطراف اووسیت‌ها زدوده شده و از نظر مورفولوژیکی مورد بررسی قرار گرفتند. بلوغ اووسیت‌ها با توجه به، شفافیت سیتوپلاسم و یک‌دست بودن جسم قطبی تعیین شده و به دنبال آن تحت تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (Intracytoplasmic Sperm Injection, ICSI) قرار گرفتند. بیماران ما بر اساس تعداد اووسیت‌های کسب شده پس از آسپیره کردن تخمدان در سه گروه دسته‌بندی شدند:[۱۴]

پاسخ‌گوی ضعیف: تعداد اووسیت‌ها ≥ ۳.

پاسخ‌گوی طبیعی: ۱۵≤ تعداد اووسیت‌ها ≤ ۴.

پاسخ‌گوی بیش از حد: تعداد اووسیت‌ها ≤ ۱۶.

در این مطالعه، آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ انجام شد. بر اساس پارامتریک یا غیر پارامتریک بودن داده‌ها از آزمون‌های Student's t- test و Mann Whitney U test استفاده گردید. در آزمون‌های مختلف P کم‌تر از ۰/۰۵، معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای بررسی جهت ارتباط آزمون‌های مختلف از تست همبستگی استفاده گردید.

هم‌چنین برای پیش‌بینی پاسخ تخمدان از آزمون منحنی Receiver Operating Characteristic (ROC) استفاده شد.

یافته‌ها

از میان ۱۰۱ بیمار مورد مطالعه در این تحقیق، ۲۰٪ به عنوان پاسخ‌گوی ضعیف، ۷۱٪ پاسخ‌گوی طبیعی و ۱۰٪ پاسخ‌گوی بیش از حد در نظر گرفته شد. دو گروه بیماران با پاسخ‌گویی ضعیف و طبیعی تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی AMH (P<۰/۰۰۱)، سطح E2 (P<۰/۰۰۱) در روز تزریق HCG، سن و اووسیت‌های مرحله متافاز دو (P<۰/۰۰۱) نشان دادند. هم‌چنین تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی AMH (P<۰/۰۱) و FSH (P=۰/۰۵–۰/۰۱)، سطح E2 در روز تزریق HCG (P<۰/۰۰۱) و اووسیت‌های مرحله متافاز دو (P<۰/۰۰۱) در بین بیمارانی با پاسخ‌گویی بیش از حد و طبیعی قابل ملاحظه بود. قابل ذکر است که بین سه گروه از بیماران در سطح پایه LH و E2 تفاوتی قابل مشاهده نبود. داده‌های ما نشان داد که همبستگی معنی‌داری بین سطح سرمی AMH و تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو (P=۰۰۰، r=۰/۴۸۷) وجود دارد.

تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو همبستگی ناچیزی با سطح E2 (P=۰/۰۰۷، r=۰/۲۷۵) و LH (P=۰/۵۰۴، r=۰/۰۷) نشان دادند و این در حالی است که این همبستگی برای FSH (P=۰/۰۱، r=–۰/۲۶) و سن (P=۰/۶۷، r=–۰/۰۴) منفی بود. برای پیش‌بینی تاثیر پنج متغیر AMH، FSH، LH، سن و سطح پایه E2، بیمارانی با پاسخ‌گویی طبیعی و بیش از حد در یک گروه قرار داده شد و نسبت به افرادی با پاسخ‌گویی ضعیف در پاسخ به تحریک تخمدان، مورد بررسی قرار گرفت. از آزمون منحنی ROC جهت این ارزیابی استفاده گردید (شکل- ۱). نتایج حاصل از این آزمون در جدول- ۱ جمع‌آوری شده است.

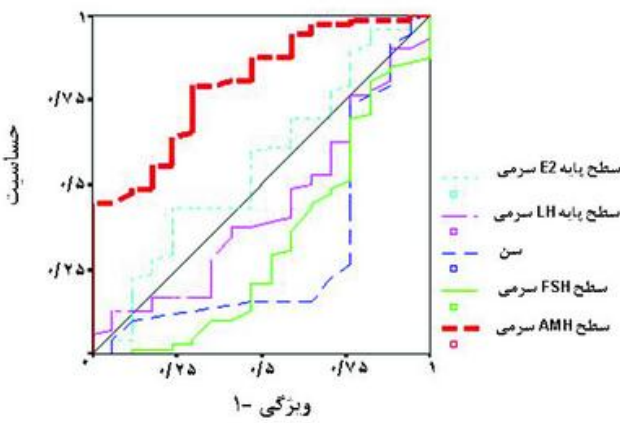
جدول- ۱: نتایج حاصل از آزمون منحنی ROC.

متغیرها	فضای زیر منحنی	معنی‌داری	حد تفسیر	حساسیت (٪)	ویژگی (٪)
سن (سال)	۰/۳۰۴	۰/۰۱۲	۳۱/۵	۷۴	۲۴
FSH (mlu/ml)	۰/۳۲	۰/۰۲۱	۳/۰۵	۶۹	۲۴
AMH (ng/ml)	۰/۷۹۹	۰۰۰	۰/۸۵	۷۹	۷۱
LH (pg/ml)	۰/۴۲۹	۰/۳۶۷	۴/۱۵	۳۸	۵۹
E2 (pg/ml)	۰/۵۵۸	۰/۴۵۹	۴۴/۱۵	۴۳	۷۷

*P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

FSH=Follicle-Stimulating Hormone, AMH= Anti-Mullerian Hormone, LH=Luteinizing Hormone, E2= Estradiol

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]



شکل- ۱: آزمون منحنی ROC برای سطح FSH، AMH، LH، سطح پایه E2 و سن.

بحث

هدف اصلی از تحریک تخمدان با استفاده از گنادوتروپین‌ها در حین درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی، تکوین هم‌زمان چندین اووسیت به جای یک اووسیت واحد در حالت طبیعی می‌باشد. این روند به نوبه خود احتمال تولید جنین‌هایی با کیفیت خوب برای انتقال یا فریز را بالا برده و در نهایت احتمال وقوع حاملگی را نیز افزایش می‌دهد. محققان در تلاش هستند، با روش‌های متعدد هورمونی و سونوگرافی، احتمال وقوع حاملگی را در درمان‌های مربوط به لقاح آزمایشگاهی افزایش دهند.

با گذشت تقریبا سه دهه از تولد اولین نوزاد به روش IVF، هنوز یکی از محدودیت‌ها در درمان‌های مربوط به ناباروری، افرادی با پاسخ بسیار ضعیف به تحریکات تخمدانی می‌باشند.[۱۵]

رویکرد استاندارد جهت پیش‌بینی پاسخ بیماران به تحریک کنترل شده‌ی تخمدان (Controlled Ovarian Hyper stimulation, COH)، بر اساس سن و سطح سرمی FSH در فاز ابتدایی فولیکولار می‌باشد. بیماران نرمال (سن<۳۶ و سطح FSH نرمال) با دوز آغازین ۱۵۰IU/day تحت درمان قرار می‌گیرند در حالی که برای سایر بیماران (سن>۳۶، میزان FSH بالا و یک تخمدان) دوز ۳۰۰-۲۰۰ IU/day[۱۶] مورد استفاده قرار می‌گیرد. متاسفانه این روش ایده‌ال نبوده و باعث ایجاد پاسخ نامناسب در تقریبا ۵۰٪ از بیماران و پاسخی بیش از حد در ۵٪-۲ سیکل‌ها می‌گردد.[۱۷و۱۸] اخیرا یکی از روش‌های مورد توجه دانشمندان برای پیش‌بینی فعالیت تخمدان، اندازه‌گیری سطح AMH در خون است.[۱۴] از مزایای استفاده از این هورمون در پیش‌بینی فعالیت تخمدان، سطح پایدار و بدون تغییر آن در طول هر سیکل ماهانه می‌باشد.[۱۹] سطح سرمی AMH، بازتابی از سایز گروه فولیکول‌های کوچک در حال رشد است که به تحریکات گنادوتروپین‌ها بسیار حساس می‌باشند. در سال ۲۰۰۲، de Vet با مطالعه بر روی زنان سالم، نشان داد که در یک بازه زمانی ۲/۶ ساله، سطح AMH سرمی کاهش ۳۸٪ نشان می‌دهد. بیان AMH با افزایش سن کاهش یافته به طوری که در زمان یائسگی، کاملاً محو می‌گردد.

این در حالی است که این کاهش معنی‌دار در طول این دوره زمانی محدود، توسط اندازه‌گیری AFC، FSH و Inhibin B قابل شناسایی نمی‌باشد.[۲۰] این حقیقت هورمون ضد مولری (AMH) را به عنوان یک پیشگوی ایده‌آل جهت پاسخ تخمدان به COH قرار می‌دهد.

از آن زمان به بعد، مطالعات بسیاری بر صحت این موضوع تاکید کردند که سطح AMH سرمی در مقایسه با مارکرهای قبلی هم‌چون سن، FSH، و Inhibin B، AFC و حجم تخمدان، پیشگوی حساس‌تری می‌باشد.[۲۱و۲۲] با توجه به مزایای بیان شده در مطالعات پیشین، ما نیز بر آن شدیم که از سطح سرمی هورمون AMH به عنوان معیاری جهت ارزیابی پاسخ تخمدانی استفاده کنیم. هم‌چنین جهت اثبات ارجحیت این روش بر سایر روش‌ها، متغیرهایی نظیر سطح پایه FSH، LH، E2 و سن نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پاسخ تخمدان نه تنها از طریق سایز ذخیره فولیکول‌های ابتدایی، بلکه از طریق کیفیت اووسیت‌ها نیز قابل ارزیابی است.[۲۳] پس از اجرای پروتکل تحریک تخمدان در درمان‌های مربوط به ناباروری، تقریبا ۸۰٪ اووسیت‌ها در مرحله متافاز دو قرار دارند.[۲۴]

مطالعات ما نشان داد که افرادی با تعداد اووسیت‌های مرحله متافاز دو بیش‌تر، سطح AMH سرمی بالاتری نیز دارند. این افراد سطح بالاتری از E2 را در روز تزریق HCG، نشان می‌دهند.

این در حالی است که در سه گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری در میانگین سطح پایه E2 و LH قابل ارزیابی نبود. نتایج حاصل از آزمون همبستگی نشان داد که بیمارانی با سطح FSH و سن بالاتر، سطح AMH پایین‌تری داشته و تعداد اووسیت‌های مرحله

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]

متافاز دو کسب شده از آن‌ها نیز کم‌تر می‌باشد. Burger به این نتیجه رسید که با کاهش ذخیره فولیکولی تخمدان، سطح سرمی E2 نیز کاهش می‌یابد ولی به طور معکوس میزان FSH سرمی افزایش نشان می‌دهد[۴] که در واقع توجیهی برای نتایج کسب شده در مطالعه حاضر می‌باشد. ما هم‌چنین، با استفاده از آزمون منحنی ROC، اثر هر یک از متغیرها در پیش‌بینی پاسخ تخمدان را مورد ارزیابی قرار دادیم. جهت محاسبه‌ی حد تفسیر (Cut-off)، افرادی با پاسخ‌گویی طبیعی و بیش از حد را در یک گروه قرار داده و نسبت به افرادی با پاسخ‌گویی ضعیف مورد بررسی قرار دادیم. بر اساس آزمون منحنی ROC ما حد ۰/۸۵ng/ml برای هورمون ضد مولری (AMH) را جهت تشخیص افرادی با پاسخ‌گویی ضعیف محاسبه کردیم. در پایان، با توجه به نتایج کسب شده در این مطالعه، AMH پیشگوی قوی‌تری نسبت به سایر متغیرها از قبیل سطح پایه FSH، LH، E2 و سن محسوب می‌گردد.

امید است یافته‌های مطالعه حاضر، راه‌کاری جهت پیش‌بینی زود هنگام پاسخ تخمدان پیش رو پزشکان قرار دهد تا از یک طرف هزینه‌های تحمیلی بر خانواده‌ها کاهش یافته و از طرف دیگر از خطراتی نظیر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان جلوگیری شود.

References

1. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: a new marker for ovarian function. *Reproduction* 2006;131(1):1-9.
2. te Velde ER, Scheffer GJ, Dorland M, Broekmans FJ, Fauser BC. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. *Mol Cell Endocrinol* 1998;145(1-2):67-73.
3. Broekmans FJ, Knauff EA, te Velde ER, Macklon NS, Fauser BC. Female reproductive ageing: current knowledge and future trends. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18(2):58-65.
4. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Shelley JM, Green A, Smith A, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3537-45.
5. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4025-30.
6. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Looman CW, Blankenstein M, Fauser BC, teJong 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(4):700-6.
7. Jayaprakasan K, Campbell BK, Clewes JS, Johnson IR, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional ultrasound improves the interobserver reliability of antral follicle counts and facilitates increased clinical work flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31(4):439-44.
8. Cate RL, Mattaliano RJ, Hession C, Tizard R, Farber NM, Cheung A, et al. Isolation of the bovine and human genes for Müllerian inhibiting substance and expression of the human gene in animal cells. *Cell* 1986;45(5):685-98.
9. Josso N, Cate RL, Picard JY, Vigier B, di Clemente N, Wilson C, et al. Anti-mullerian hormone: the Jost factor. *Recent Prog Horm Res* 1993;48:1-59.
10. Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, Cranfield M, Groome NP, Visser JA, et al. Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Mol Hum Reprod* 2004;10(2):77-83.
11. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. *Fertil Steril* 1999;72(5):845-51.
12. Durlinger AL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels B, Ingraham HA, Nachtigal MW, et al. Anti-Müllerian hormone inhibits initiation of primordial follicle growth in the mouse ovary. *Endocrinology* 2002;143(3):1076-84.
13. Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Shelden RM. Early follicular serum müllerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* 2002;77(3):468-71.
14. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(11-12):515-21.
15. Lekamge DN, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Increased gonadotrophin stimulation does not improve IVF outcomes in patients with predicted poor ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet* 2008;25(11-12):515-21.
16. Popovic-Todorovic B, Loft A, Bredkjaeer HE, Bangsbøll S, Nielsen IK, Andersen AN. A prospective randomized clinical trial comparing an individual dose of recombinant FSH based on predictive factors versus a 'standard' dose of 150 IU/day in 'standard' patients undergoing IVF/ICSI treatment. *Hum Reprod* 2003;18(11):2275-82.
17. Pantos C, Thornton SJ, Speirs AL, Johnston I. Increasing the human menopausal gonadotropin dose: does the response really improve? *Fertil Steril* 1990;53(3):436-9.
18. Popovic-Todorovic B, Loft A, Lindhard A, Bangsbøll S, Andersson AM, Andersen AN. A prospective study of predictive factors of ovarian response in 'standard' IVF/ICSI patients treated with recombinant FSH. A suggestion for a recombinant FSH dosage normogram. *Hum Reprod* 2003;18(4):781-7.
19. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertil Steril* 2000;73(4):859-61.
20. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril* 2002;77(2):357-62.
21. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG* 2005;112(10):1384-90.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]

22. 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(3):778-85.
23. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002;8(2):141-54.
24. Mandelbaum J. Oocytes. *Hum Reprod* 2000;15(Suppl 4):11-8.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]

TUMJ monthly Tehran University Medical Journal

Tehran University Medical Journal, September 2012; Vol. 70, No. 6: 371-377 *Original Article*

Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF treatment

Marzieh Mehrafza M.D.[1*]
Azadeh Raoufi M.Sc.[2]
Parvaneh Abdollahian M.D.[3]
Zahra Nikpouri M.D.[3]
Kimia Shadmani M.D.[3]
Maryam Najafi B.Sc.[4]
Elham Vojoudi B.Sc.[4]
Ahmad Hosseini Ph.D.[5]

1- Department of Obstetrician and Gynecology, Laparoscopic Surgeon, IVF, Infertility, Rasht, Iran.
2- Developmental Biologist, Rasht, Iran.
3- Department of Obstetrician and Gynecology, Rasht, Iran.
4- Department of Obstetrics, Rasht, Iran.
5- Department of Embryologist, Rasht, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Infertility Research Center, Mehr Medical Center, Ershad St., Shahid Ansari Blvd., Rasht, Iran.
Tel: +98- 131-7764270
E-mail:
dr_mehrafza@mehrhealthcare.com

Abstract

Received: January 09, 2012 Accepted: July 10, 2012

***Background*:** Anti-Müllerian Hormone (AMH) is secreted from granulosa cells of growing follicles and is a useful marker of ovarian reserve. Fertility in women is determined by the quality and quantity of follicle pool and ovarian follicular reserve positively correlates with AMH. In this study we aimed to determine if AMH can predict ovarian response in IVF treatments.

***Methods*:** In this retrospective observational study undertaken in Mehr Institute during 2010 to 2011, we studied the medical records of 101 patients and recorded the concentrations of AMH, day two or three FSH, LH, basal estradiol (E2), E2 on day of HCG administration and the number of metaphase II oocytes. Having undergone ovarian hyperstimulation, the women were divided into three groups: poor responders (retrieved oocytes ≤3), normal responders (retrieved oocytes 4 to 15) and high responders (retrieved oocytes ≥16).

***Results*:** Overall, 20% of patients were defined as poor responders, 71% as average responders and 10% as high responders. There were significant differences in the concentration of AMH, E2 on day of HCG administration, FSH, the number of metaphase II oocytes and age between the three groups. MII oocyte count correlated positively with AMH (r=0.487), basal E2 (r=0.275) and LH (r=0.07) but it did negatively with FSH (r=-0.26) and age (r=-0.04). The areas under curve for AMH, FSH, LH, E2 and age were 0.799, 0.32, 0.429, 0.558 and 0.304, respectively. We determined the 0.85 ng/ml AMH concentration as the cut-off point with 71% specificity and 79% sensitivity for the prediction of poor responders.

Conclusion: anti-müllerian hormone is an appropriate predicator of ovarian response following induction of ovulation.

Keywords: anti-mullerian hormone, metaphase II oocytes.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-09-02]