

بررسی ارتباط بین سطح سرمی آنتی مولرین هورمون و نتایج سیکل فناوری های کمک باروری در بیماران نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری در سالهای 91 تا 92

محمود عرفانیان احمدپور، محبوب کرامتی جمال، حکمت خلیلی فر

چکیده

مقدمه: IVF به معنای لقاح آزمایشگاهی یکی از مهمترین روش های کمک باروری جهت درمان ناباروری میباشد. ارتباط شناخته شده ای بین آنتی مولرین هورمون و میزان باروری وجود دارد. میزان حاملگی در IVF به تعداد تخمک های به دست آمده و تعداد جنین های موجود برای انتقال مربوط میشود. هدف از این مطالعه تعیین ارتباط بین سطح سرمی آنتی مولرین هورمون و نتایج سیکل فناوری های کمک باروری در بیماران نابارور می باشد.

مواد و روش ها: براساس این هدف در یک مطالعه مقطعی پرونده 71 بیمار که در سالهای 91 تا 92 در مرکز ناباروری نوین تحت IVF قرار گرفته بودند بررسی شد. اطلاعات بیماران شامل سن مادر، تعداد و کیفیت تخمک و جنین، سطح AMH و نتیجه سیکل که به صورت HCG مثبت با سونوگرافی بعد از آن تایید می شد، استخراج گردید. پس از آن اطلاعات بدست آمده مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته ها: در مطالعه ما بیماران با توجه به سطح هورمون AMH به چهار گروه طبقه بندی شدند (کمتر از 0/3 یا گروه یک . 0/3 تا 0/7 یا گروه دو ، 0/7 تا 3 یا گروه سه و بیشتر از 3 یا گروه چهار) از بین 14 خانم گروه سه 46.7% نتیجه سیکل مثبت داشتند که منجر به بارداری شد. در مطالعه ای که ما انجام دادیم بر طبق آنالیز آماری، اختلاف آماری معنی داری بین میانگین تعداد و کیفیت تخمک و میانگین تعداد جنین و توزیع فراوانی بارداری با سطوح مختلف AMH مشاهده شد.

نتیجه گیری: نتایج IVF میانگین تعداد و کیفیت تخمک و تعداد جنین و توزیع فراوانی بارداری در سطوح مختلف AMH تفاوت آماری معنادار دارد اما میانگین کیفیت جنین و میانگین سن در سطوح مختلف AMH تفاوت آماری معنادار ندارد.

واژگان کلیدی: لقاح آزمایشگاهی-آنتی مولرین هورمون-ناباروری

مقدمه

ناباروری از مشکلات عمده جامعه بوده که گاهی در طولانی مدت تداوم زندگی خانوادگی را به خطر میاندازد. حدود 30-40 درصد علل ناباروری در زنان مربوط به اختلال تخمدان و مابقی به اختلالات مربوط به رحم، عوامل ایمنی و بیماریهای سیستمی مربوط میشود ART¹ و IVF² به معنای لقاح آزمایشگاهی یکی از روشهای درمان ناباروری است. همواره در روشهای درمانی ART علت ناباروری مطرح بوده است و با توجه به این، بیماران با علل مختلف مانند آندومتریوز، فاکتور مردانه، علل لوله ای، و PCOS³ (تخمدان پلی کیستیک)، تحت این درمان قرار می گیرند. تحقیقات زیادی در ارتباط با علت نازایی و میزان حاملگی صورت گرفته و نتایج متفاوت بدست آمده است. در این میان همواره مساله تاثیر اختلالات هورمونی مطرح بوده است. (1)

با توجه به اینکه در ایران مطالعات چندانی بر روی تاثیر سطح سرمی آنتی مولرین هورمون (AMH)⁴ و نتایج سیکل های فناوری کمک باروری انجام نشده است در این تحقیق برآنیم که اثر این هورمون را در زنان نابارور که به مرکز آی وی اف مراجعه می کنند را بررسی نماییم.

AMH یک گلیکوپروتئین دو زنجیره ای و از خانواده عوامل رشد و تمایز سلول ها می باشد. این هورمون که در دوران جنینی از سلول های سرتولی بیضه ترشح میشود از تبدیل لوله های مولرینی به رحم و سایر ساختارهای مولرینی جلوگیری میکند، در جنین مونث فقدان AMH باعث تشکیل اجزای تناسلی جنس مونث میگردد. میزان آن در خون افراد با سن و جنس آنها در ارتباط است. به طوری که در مردان بعد از بلوغ جنسی کاهش و در زنان تا قبل از بلوغ قابل اندازه گیری نمی باشد. ولی در دوران بلوغ بعلت ترشح آن از سلول های گرانولوزای فولیکولهای در حال رشد تخمدان افزایش یافته و در طی سالهای باروری از میزان آن مجددا کاسته میشود. به طوری که پس از یائسگی به علت تهی شدن تخمدان از فولیکول های در حال رشد میزان سرمی آن بسیار ناچیز می باشد. (2)

1. ART : Assisted Reproductive Technology

2. IVF: Invitro Fertilization

3. PCOS: Polycystic Ovary Syndrom

4. AMH: Antimullerian Hormone

سطح سرمی AMH با تعداد فولیکول های اولیه مرتبط است و در مقایسه با میزان هورمون های LH⁵، FSH⁶، استرادیول، Inhibine B (در سومین روز سیکل ماهیانه) از اختصاصیت بالاتری برخوردار است (3).

پس از بلوغ AMH از سلول های گرانولوزای فولیکول (با اندازه 4-6 میلیمتر) ترشح می شود و مقادیر آن در تمام طول ماه نسبتاً ثابت است و با پرئود ارتباطی ندارد. برخلاف FSH که حتماً باید در روز دوم یا سوم پرئود و یا اگر همراه با کلومیفن اندازه گیری میشود در روز دهم اندازه گیری نمود، هورمون AMH را میتواند در هر روزی از ماه اندازه گیری شود. میزان هورمون آنتی مولرین با افزایش سن کاهش می یابد و با کاهش مقادیر آن میتوان پیش بینی نمود که کارآیی تخمدان کاهش یافته است. همچنین در زنانی که در برنامه های IVF پاسخ دهی مناسبی به داروهای تحریک تخمدان نداشته اند میزان این هورمون پایین بوده است (4).

روش تحقیق

در این مطالعه مقطعی با روش RIA بر روی پرونده 71 زن نابارور که جهت IVF به مرکز ناباروری در سال 91-92 مراجعه کرده اند سطح سرمی AMH اندازه گیری شد و بیماران تحت درمان دارویی جهت تحریک تخمک گذاری قرار گرفتند و در طی درمان توسط سونوگرافی پیگیری شدند. هنگامی که فولیکول ها به قطر بیش از 14 میلیمتر رسیدند تحت بیهوشی عمومی و توسط متخصص زنان تخمک کشی انجام شد و تخمک هادراختیار آزمایشگاه جنین شناسی قرار گرفتند و همزمان برای هر زن تعداد تخمک های به دست آمد و همچنین تعیین کمی و کیفی جنین های تشکیل شده انجام شد. بیماران با توجه به سطح هورمون AMH به چهار گروه طبقه بندی شدند (کمتر از 0/3، 0/3 تا 0/7، 0/7 تا 3 و بیشتر از 3) به منظور انجام grading کیفیت جنین به 4 گروه A (بلاستومر مساوی بدون فرگمنت)، B (بلاستومر نامساوی بدون فرگمنت)، C (بلاستومر نامساوی کمتر از 10٪ فرگمنت) و D (بلاستومر نامساوی در حد 10٪ فرگمنت) تقسیم شدند. سپس نتایج حاصل با استفاده از آزمون های آماری کروسکال والیس و نرم افزار spss، رابطه میزان AMH بر تاثیر کیفیت و تعداد تخمک و جنین در سیکل های مختلف IVF مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

⁵. LH:luteinizing Hormone

⁶.Follicular stimulating hormone

در تحلیل داده ها جهت بررسی ارتباط بین متغیرها از ضرایب همبستگی آزمون کروسکال والیس استفاده شد. نرم افزار مورد استفاده در این تحلیل SPSS نسخه بیست بود و سطح معنی داری آزمون ها کمتر از 5 درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

در یک مطالعه مقطعی سطح سرمی AMH با روش RIA بر روی پرونده 71 زن نابارور مراجعه کننده به یک مرکز ناباروری اندازه گیری و ارتباط آن با پیامد حاملگی ، تعداد و کیفیت تخمک ، تعداد و کیفیت جنین ها بررسی شد که نتایج آن در زیر آمده است.

جهت بررسی توزیع نرمال متغیرهای کمی در مطالعه از آزمون کولموگراف اسمیرنف استفاده شد. از نظر پراکندگی سن بیماران مورد مطالعه میانگین سنی بیماران 35/69 (21-42) سال با انحراف معیار 5/16 بوده است.

از نظر پراکندگی سطح سرمی AMH در بیماران مورد مطالعه میانگین AMH بیماران 2/71 (0/23-15/30) با انحراف معیار 2/87 بوده است.

بیماران با توجه به سطح هورمون AMH به چهار گروه شامل : کمتر از 0/3 ، 0/3 تا کمتر از 0/7 ، 0/7 تا 3 و بیشتر از 3 ، طبقه بندی شدند که گروه اول شامل 2 نفر (2/8 درصد)، گروه دوم شامل 7 نفر (9/9 درصد)، گروه سوم شامل 44 نفر (62 درصد) و گروه چهارم شامل 18 نفر (25/4 درصد) میشود. با توجه به این که تعداد افراد مورد مطالعه در AMH کمتر از 0/3 فقط دو مورد بوده است شاید نتایج حاصله از نظر آماری ارزشمند نباشد لذا بهتر است در مطالعات آتی تعداد بیماران بیشتری مورد بررسی و ارزیابی قرار گیرند.

میانگین سن در سطوح مختلف AMH، تفاوت معنی دار آماری نداشت. ($p > 0/05$)

جهت تعیین ارتباط سطح سرمی AMH با میزان بارداری از آزمون کای دو استفاده شده است و نتایج آن در جدول زیر آمده است.

P-value	جمع	سطح AMH				بارداری
		سطح چهار	سطح سه	سطح دو	سطح یک	
0/027	30	13	14	2	1	مثبت: تعداد
	100/0%	43/3%	46/7%	6/7%	3/3%	

						درصد
	41	5	30	5	1	منفی: تعداد
	%100/0	%12/2	%73/2	%12/2	%2/4	درصد

همانطور که در جدول مشاهده می شود توزیع فراوانی بارداری در سطوح مختلف AMH، تفاوت معنی دار آماری دارد. ($p > 0/05$)

جهت بررسی ارتباط سطح سرمی AMH با تعداد تخمک به دلیل نداشتن توزیع نرمال متغیر کمی تعداد تخمک، مقایسه در سطوح مختلف AMH با آزمون کروسکال وایس صورت گرفت.

P-VALUE	آزمون	انحراف معیار	میانگین	بیشترین	کمترین	تخمک AMH
<0/001	کروسکال وایس	0	1	1	1	یک
		2/29	3/57	7	1	دو
		6/49	8/95	34	1	سه
		13/32	18/89	56	3	چهار
		9/81	10/72	56	1	در کل

همانطور که در جدول مشاهده می شود میانگین رتبه تعداد تخمک در سطوح مختلف AMH، اختلاف معنی دار آماری دارد. ($p < 0/05$)

جهت بررسی ارتباط سطح سرمی AMH با کیفیت تخمک (اووسیت)، ابتدا نرمالیتی متغیرهای کمی با آزمون کولموگراف اسمیرنف بررسی و به دلیل نداشتن توزیع نرمال، مقایسه در سطوح مختلف AMH با آزمون کروسکال وایس صورت گرفت.

P-VALUE	آزمون	انحراف معیار	میانگین	بیشترین	کمترین	سطح AMH	نوع اووسیت
<0/001	کروسکال وایس	0	0	0	0	یک	M2
		2/11	3/14	7	1	دو	

		0/99	0/45	5	0	سه	
		12/34	15/39	49	1	چهار	
0/009	کروسکال	0	1	1	1	یک	M1
		0	0	0	0	دو	
	والیس	0/99	0/45	5	0	سه	
		1/36	1/11	5	0	چهار	
0/04	کروسکال	0	0	0	0	یک	GV
		0/78	0/43	2	0	دو	
	والیس	1/31	0/82	6	0	سه	
		1/84	1/89	5	0	چهار	

همانطور که در جدول فوق مشاهده می شود، میانگین رتبه اووسیت های M1، M2 و GV بر حسب سطوح سرمی AMH تفاوت آماری معنا دار دارد. ($p < 0/001$).

جهت بررسی ارتباط سطح سرمی AMH با تعداد جنین ابتدا نرمالیتی متغیر کمی تعداد جنین با آزمون کولموگراف اسمیرنف بررسی و به دلیل نداشتن توزیع نرمال، مقایسه در سطوح مختلف AMH با آزمون کروسکال والیس صورت گرفت.

جدول 4-8) شاخص های مرکزی و پراکندگی تعداد جنین در سطوح مختلف AMH و مقایسه میانگین آن ها

P-VALUE	آزمون	انحراف معیار	میانگین	بیشترین	کمترین	جنین
						AMH
<0/001	کروسکال والیس	0	1	1	1	یک
		0/90	1/86	3	1	دو
		5/22	4/82	31	1	سه
		7/30	7/72	31	1	چهار
		5/75	5/15	13	1	درکل

همانطور که در جدول مشاهده می شود میانگین رتبه تعداد جنین در سطوح مختلف AMH، اختلاف معنی دار آماری دارد. ($p < 0/05$)

بحث

لقاح آزمایشگاهی به عنوان آخرین روش درمانی ناباروری پس از ناموفق بودن روش های درمانی دیگر به شمار می رود. ارتباط شناخته شده ای بین آنتی مولرین هورمون و میزان باروری وجود دارد. تحقیقات زیادی در ارتباط با علت نازایی و میزان حاملگی صورت گرفته و نتایج متفاوت بدست آمده است. در این میان همواره مساله تاثیر اختلالات هورمونی مطرح بوده است. (3)

با توجه به اینکه در ایران مطالعات چندانی بر روی تاثیر سطح سرمی آنتی مولرین هورمون و نتایج سیکل های فناوری کمک باروری انجام نشده بود در این تحقیق برآن بودیم که اثر این هورمون را در زنان نابارور که به مرکز آی وی اف مراجعه می کردند را بررسی کنیم با توجه به اهمیت آنتی مولرین هورمون در فیزیولوژی اووسیت ها اندازه گیری AMH (آنتی مولرین هورمون) به طور کلی در بررسی ناباروری زنان گنجانده شده است در تکنولوژی کمک باروری ART موفقیت وابسته به دست یابی به تعداد زیاد تخمک با کیفیت بالاست.

در مطالعه ما 71 پرونده در مرکز ناباروری نوین و عوامل مختلف سن، سطح AMH، تعداد و کیفیت اووسیت ها و تعداد و کیفیت جنین ها و نتیجه سیکل مورد بررسی قرار گرفتند. افراد از جهت سطح AMH به چهار گروه طبقه بندی شدند (کمتر از 0/3 . 0/3 تا 0/7 ، 0/7 تا 3 و بیشتر از 3) که در این

مطالعه پرونده 71 خانم بررسی شدند. از نظر توزیع سنی از بین 71 خانم که مورد بررسی قرار گرفتند میانگین سنی زنان گروه یک (42/00) و گروه دو (34/57) و گروه سه (36/05) و گروه چهار (34/56) بودند (P-Value=0/09). (جدول 4-4) کم سن ترین بیمار 21 سال و مسن ترین بیمار 42 سال داشت (جدول 4-4).

خانم عرب زاده و همکاران در مطالعه خود بر روی 26 زن نابارور میزان آنتی مولرین هورمون را اندازه گیری کرده و ارتباط آن را با نتایج آی وی اف بررسی کردند. در این مطالعه مشخص گردید که میزان این هورمون تاثیر فاکتور پیش بینی کننده مناسبی جهت نتایج کیفی و کمی آی وی اف می باشد. که در این مطالعه ارتباط میان سطوح AMH سرم و نتایج IVF شامل تعداد اووسیت و میزان باروری ارزیابی شد. میزان AMH سرم در گروه کنترل یعنی افراد سالم و بدون اختلال هورمونی 3/2 ng/ml گزارش شد. در این پژوهش مابین AMH سرم با تعداد اووسیت ارتباط معنی داری وجود داشت یعنی با افزایش سطح هورمون آنتی مولرین تعداد اووسیت های بدست آمده نیز افزایش پیدا می کرد (0/037 P=). همچنین میان سطح هورمون آنتی مولرین سرم با میزان لانه گزینی جنین های حاصله نیز ارتباط مثبتی پیدا شد (P= 0/05). در این مطالعه میانگین سنی زنان از 21 تا 37 سال گزارش شده است. نتایج حاصل از مطالعه ما نیز با این پژوهش همسو می باشد یعنی هم تعداد اووسیت ها و هم میزان لانه گزینی و در نتیجه بارداری با افزایش سطح سرمی آنتی مولرین هورمون افزایش پیدا میکرد. در مطالعه عرب زاده و همکاران بین AMH پایه سرم و سن ارتباط معکوسی وجود داشت (P=0/037) در حالی که نتایج بدست آمده از مطالعه انجام شده توسط ما اختلاف آماری را در این مورد نشان نداد (P=0/09). AMH پایه سرم در مطالعه عرب زاده با میزان لقاح نیز ارتباط نداشت در صورتی که در پژوهش انجام شده توسط ما میزان لقاح که خود را به شکل تعداد جنین نشان می دهد کاملاً از نظر آماری معنی دار بود (P<0/001). تعداد افراد مطالعه شده در پژوهش ما 71 نفر یعنی سه برابر مطالعه ایشان و محدوده سنی ما بین 21 تا 42 سال بود، شاید اختلاف نتایج معلول در این تفاوت ها در تعداد و طیف سنی بررسی شده باشد.

دکتر Cheng-Hsuan Wu و همکاران در یک مطالعه آینده نگر در سال 2009 در چین بر روی 60 زن نابارور سطوح AMH و inhibin B و FSH و LH و استرادیول را در روز سه سیکل قاعدگی اندازه گرفتند و پی بردند که تفاوت قابل توجهی بین AMH روز 3 سیکل قاعدگی در زنان باردار و ناباردار

وجود دارد و به این نتیجه رسیدند که AMH بهتر از سن و FSH و inhibin B با تعداد اووسیت های باز یابی شده همبسته است. زنانی که میزان AMH آنها در محدوده 4.4 ± 2.2 بدست آمده بود پاسخ بهتری نسبت به زنانی داشتند که سطح سرمی AMH در آنها 0.7 ± 0.8 بود ($p < 0/01$). میزان همبستگی AMH روز سوم ($r = 0/885$) در مقایسه با سن با ضریب همبستگی $-0/385$ و FSH با ضریب همبستگی $-0/521$ و inhibin B با ضریب همبستگی $0/732$ گزارش شد. در این مطالعه بیماران با توجه به تعداد اووسیت های بدست آمده به دو گروه تقسیم شدند: 1) بیماران با تعداد اووسیت برابر چهار یا کمتر به عنوان پاسخ دهندگان ضعیف و بیماران با تعداد اووسیت بیشتر از چهار به عنوان پاسخ دهندگان نرمال مطرح شدند. که از 60 خانم، 14 خانم اووسیت کمتر از 4 و 46 خانم اووسیت برابر 5 یا بیشتر داشتند. ارتباط مثبتی میان تعداد اووسیت باز یابی شده و AMH روز سوم وجود داشت ($P < 0/001$) و ارتباط معکوس میان تعداد اووسیت باز یابی شده و FSH روز سوم نیز وجود داشت ($P < 0/001$) و هیچ ارتباطی میان تعداد اووسیت باز یابی شده و اینهیپین B روز سوم وجود نداشت ($P = 0/776$). زنانی که باردار شدند نسبت به زنانی که باردار نشدند میزان AMH بالاتری داشتند. ($2/6 \pm 4/3$ ng/ml در مقایسه با $2/4 \pm 3/4$) و ($p = 0/011$). ارتباط مثبت بین AMH و تعداد اووسیت بدست آمده وجود داشت. مطالعه ما از این جهت با پژوهش چانگ و همکاران همسو می باشد که با افزایش سطح سرمی هورمون آنتی مولرین تعداد اووسیت های بدست آمده نیز بیشتر میشود ($P < 0/001$). نکته جالب توجه این که با وجود اختلاف شرایط اقلیمی و نژادی نتایج مشابهی در خصوص میزان هورمون و تعداد اووسیت ها بدست آمده است.

Lekamge DN و همکارانش در مطالعه ای در سال 2007 در استرالیا غلظت پایه AMH سرم و FSH و شمارش فولیکول آنترال از 126 زن تحت درمان IVF را اندازه گرفتند و به این نتیجه رسیدند که در بیماران دارای AMH پایین، تعداد اووسیت های کمتری نسبت به افراد طبیعی تشکیل میشود ($P < 0/001$). میزان باروری نیز در گروه مورد مطالعه کمتر بوده ($P = 0/043$) و تعداد جنین کمتری نیز تشکیل گردیده بود. تمامی این نتایج با آمارهای بدست آمده از تحقیق انجام شده توسط ما همسویی دارد زیرا مشاهده کردیم که با کم شدن میزان هورمون تعداد اووسیت، تعداد جنین و میزان بارداری کاهش پیدا کرده و با زیاد شدن سطح هورمون تمامی این موارد افزایش پیدا مینماید.

LA Marca و همکاران در سال 2006 در ایتالیا طی مطالعه ای بر روی 48 زن که تحت IVF بودند به این نتیجه رسیدند که AMH سرمی در مقایسه با FSH و inhibin B یک پیش بینی کننده بهتری برای حذف شدن سیکل می باشد و در هر روزی از سیکل قاعدگی رابطه مثبتی با پاسخ تخمدانی دارد. زنان با AMH کمتر از 0/4 در مقایسه با زنان با AMH بیشتر از 7 نیاز به میزان FSH نوترکیب بیشتری برای پاسخ تخمدانی داشتند و این مطالعه اثبات کرد که میان AMH سرمی و پاسخ تخمدانی ارتباط قوی وجود دارد.

AMH سرمی با تعداد اووسیت بدست آمده شده ارتباط قوی داشت. سن خانم ها در این مطالعه بین 25 تا 43 سال می باشد. بیماران از جهت پاسخ تخمدانی به چهار گروه تقسیم شدند. پاسخ دهندگان ضعیف، نرمال، قوی و بسیار قوی. مقدار AMH نیز به چهار گروه تقسیم شدند: صدک زیر 25 و صدک 25 تا 50 و صدک 50 تا 75 و صدک بیشتر از 75. تعداد متوسط اووسیت ها در پاسخ دهندگان ضعیف، کم و در پاسخ دهندگان قوی، بالا گزارش شد. در مطالعه لامارکا مابین سطح AMH سرمی و سن ارتباط معنی داری گزارش گردیده است ($p=0/02$) در حالی که پژوهش ما چنین ارتباطی را نشان نداد ($p=0/09$). همچنین بین میزان سرمی هورمون آنتی مولرین و تعداد اووسیت های بدست آمده ارتباط معنی داری گزارش شد ($p=0/0001$) که همانند نتایجی است که ما بدست آوردیم ($p<0/001$). ارتباط معنی داری داشت. مطالعه لامارکا بیانگر وجود ارتباط معنی دار بین سطوح AMH سرمی و کیفیت جنین است در حالی که ما در مورد این آیتم نتیجه متفاوتی بدست آوردیم زیرا اگرچه با افزایش میزان سرم کیفیت جنین ها نیز افزایش پیدا میکرد لیکن سنجش آماری آن را معنی دار نمی دانست. بنابر این از این جنبه با ما همسو نمی باشد.

T. Ebner و همکاران در مطالعه خود در سال 2006 در اتریش بر روی 141 بیمار که تحت ICSI متوالی بودند و آن ها را به 3 گروه تقسیم کردند در این 3 گروه شکل همه اووسیت ها و میزان باروری و کیفیت جنین و تشکیل بلاستوسیت ها ارزیابی شد و سطوح FSH و LH و estradiol اندازه گیری شد و به این نتیجه رسیدند که AMH نسبت به FSH پیش بینی کننده بهتری هم برای تعداد و هم کیفیت اووسیت می باشد. در این مطالعه بیماران به سه گروه (1) زیر صدک 25 (2) بین صدک 25 و 75 (3) بالای صدک 75 تقسیم شدند که گروه یک مربوط به AMH پایین و گروه سوم مربوط به AMH بالا

بودند. ارتباط معنا داری بین AMH پایین و FSH بالای پایه گروه یک وجود داشت ($P < 0/001$). میزان حاملگی در گروه ها از یک تا سه در این مطالعه به ترتیب 69/8، 68/0، 73/1٪ بود که ارتباط معنی داری با سطوح هورمون آنتی مولرین نداشت در حالی که در پژوهش ما بین میزان حاملگی و سطوح مختلف هورمون آنتی مولرین تفاوت آماری معنی داشت ($P > 0/05$). در نتیجه از این دیدگاه با مطالعه ما همسو نمی باشد. در مطالعه T. Ebner و همکاران ارتباط واضحی بین AMH سرمی و کیفیت اووسیت وجود داشت در تحقیق ما نیز بین هورمون آنتی مولرین و کیفیت اووسیت اختلاف معنی دار آماری داشت ($P < 0/05$). AMH سرمی در این مطالعه به سه گروه تقسیم شد: گروه یک ($AMH < 1/66$) و گروه دو

($AMH: 1/66-4/52$) و گروه سه ($AMH > 4/52$). در حالی که در مطالعه ما هورمون آنتی مولرین به چهار گروه تقسیم شدند: گروه یک ($AMH < 0/3$) و گروه دو ($AMH: 0/3-0/7$) و گروه سه ($AMH = 0/7-3$) و گروه چهارم ($AMH > 3$).

در مطالعه Visser JA و همکارانش در سال 2006 در هلند نشان داده شده که AMH به عنوان یک نشانه برای جنبه ی کمی ذخیره تخمدانی و همچنین اختلال عملکرد تخمدان می باشد. برخلاف FSH، هورمون آنتی مولرین را میتواند در هر روزی از ماه اندازه گیری نمود. میزان هورمون آنتی مولرین با افزایش سن کاهش می یابد و با کاهش مقادیر آن میتوان پیش بینی نمود که کارایی تخمدان کاهش یافته است. در این مطالعه ارتباط مثبت معنی داری بین تعداد اووسیت های بدست آمده و سطوح AMH سرمی وجود داشت و همانند نتایجی است که ما بدست آوردیم در نتیجه از این دیدگاه با مطالعه ما همسو می باشد.

در مطالعه ما از بین زنان در سطح یک AMH (آنتی مولرین هورمون) 3/3٪ نتیجه سیکل مثبت داشتند که منجر به بارداری شد و 2/4٪ نتیجه سیکل منفی داشتند. از بین زنان در سطح دو AMH 6/7٪ نتیجه سیکل مثبت داشتند که منجر به بارداری شد و 12/2٪ نتیجه سیکل منفی داشتند. از بین زنان در سطح سه AMH 46/7٪ نتیجه سیکل مثبت داشتند که منجر به بارداری شد و 73/2٪ نتیجه سیکل منفی داشتند. از بین زنان در سطح چهار AMH 43/3٪ نتیجه سیکل مثبت داشتند و 12/2٪ نتیجه سیکل منفی داشتند. (جدول 4-5) که در مطالعات خانم عرب زاده و همکاران AMH پایه سرم با میزان حاملگی ارتباط مثبتی داشت

($P=0/054$) که از این نظر با مطالعه ما همسو می باشد و نیز در مطالعه Lekamge DN و همکارانش بیماران با AMH پایین تر میزان باروری کمتر ($P=0/043$) گزارش شد که از این نظر با مطالعه ما همسو می باشد. T. Ebner و همکاران در یک مطالعه آینده نگر در سال 2006 در اتریش میزان حاملگی در گروه ها از یک تا سه به ترتیب 69/8، 68/0، 73/1٪ بود که ارتباط معنی داری با سطوح AMH نداشت. که از این نظر با نتایج بدست آمده از مطالعه ما همسو نمی باشد.

میانگین تعداد اووسیت زنان در سطح یک AMH 1 و در سطح دو AMH 3/57 و در سطح سه AMH 8/95 و در سطح چهار AMH 18/89 می باشد. ($p\text{-value}<0/001$) (جدول 4-6) خانم عرب زاده و همکاران در یک مطالعه آینده نگر به این نتیجه رسیدند که هورمون آنتی مولرین سرم با تعداد اووسیت ارتباط مثبتی داشت ($P=0/037$) که از این نظر با پژوهش ما همسو می باشد و نیز دکتر Cheng-Hsuan Wu و همکاران در یک مطالعه آینده نگر به این نتیجه رسیدند که ارتباط مثبتی میان تعداد اووسیت بدست آمده و AMH روز سوم وجود داشت ($P<0/001$) که از این نظر با تحقیق ما همسو می باشد و نیز Lekamge DN و همکارانش در مطالعه ای در سال 2007 به این نتیجه رسیدند که بیماران با AMH پایین، تعداد اووسیت کمتر ($P<0/001$) که همانند نتایجی است که ما بدست آوردیم در نتیجه از این دیدگاه با مطالعه ما همسو می باشد. و LA Marca و همکاران در سال 2006 در ایتالیا به این نتیجه رسیدند که AMH سرمی با تعداد اووسیت های بدست آمده ($p=0/0001$) ارتباط معنی داری داشت که همسو با مطالعه ما می باشد. در مطالعه Visser JA و همکارانش در سال 2006 در هلند نشان داده شده که ارتباط مثبت معنی داری بین تعداد اووسیت های بدست آمده و سطوح AMH سرمی وجود داشت که همسو با مطالعه ما می باشد.

میانگین اووسیت با کیفیت M2 زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو AMH 3/14 و در سطح سه AMH 0/45 و در سطح چهار AMH 15/39 می باشد ($p\text{-value}<0/001$). که در مطالعه خانم عرب زاده و همکاران ثابت شد که ارتباط مثبت و قوی میان سطوح AMH پایه سرم و مقدار اووسیت در متافاز دو وجود داشت. میانگین اووسیت با کیفیت M1 زنان در سطح یک AMH 1 و در سطح دو AMH صفر و در سطح سه AMH 0/45 و در سطح چهار AMH 1/11 می باشد ($p\text{-value}=0/009$). میانگین اووسیت با کیفیت GV زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو

0/43 AMH و در سطح سه 0/82 AMH و در سطح چهار 1/89 AMH می باشد.
(p-value=0/04) (جدول 4-7) که در مطالعه لامارکا و همکاران میزان $AMH > 2/7 \text{ ng/ml}$ نشان
دهنده اووسیت با کیفیت خوب بود و نیز در مطالعه T. Ebner و همکاران به این نتیجه رسیدند که ارتباط
مثبت واضحی بین AMH سرمی و کیفیت اووسیت وجود داشت در نتیجه از این جهت با مطالعه ما همسو
می باشد.

میانگین تعداد جنین در زنان در سطح یک 1 AMH و در سطح دو 1/86 AMH و در سطح سه AMH
4/82 و در سطح چهار 7/72 AMH می باشد. (p-value < 0/001) (جدول 4-8) که در مطالعه
Lekamge DN و همکارانش به این نتیجه رسیدند که بیماران با AMH پایین تر، تولید جنین کمتر و از
این نظر با مطالعه ما همسو می باشد.

میانگین جنین با کیفیت A در زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو 0/14 AMH و در سطح
سه 1/39 AMH و در سطح چهار 0/83 AMH بدست آمد (p-value=0/25). میانگین جنین با
کیفیت B در زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو 0/75 AMH و در سطح سه 1/09 و در
سطح چهار 0/78 AMH می باشد. (p-value=0/65) میانگین جنین با کیفیت AB در زنان در سطح
یک AMH صفر و در سطح دو 1 AMH و در سطح سه 1/66 AMH و در سطح چهار AMH
3/11 بدست آمد (p-value=0/47). میانگین جنین با کیفیت AC در زنان در سطح یک AMH صفر و
در سطح دو AMH صفر و در سطح سه 0/7 AMH و در سطح چهار 3/17 AMH می باشد.
(P-value=14/0). میانگین جنین با کیفیت BC در زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو
AMH صفر و در سطح سه 0/18 AMH و در سطح چهار AMH صفر بدست آمد (p-

value=0/46). میانگین جنین با کیفیت C در زنان در سطح یک AMH صفر و در سطح دو AMH
صفر و در سطح سه 0/2 AMH و در سطح چهار AMH صفر می باشد (p-value=0/26). در حالی
که در مطالعه LA Marca و همکاران ارتباط معنی دار بین سطوح هورمون آنتی مولرین و کیفیت جنین
وجود داشت. که از این نظر با نتایج بدست آمده از مطالعه ما همسو نمی باشد. در مطالعه ای که ما انجام
دادیم بر طبق آنالیز آماری، اختلاف آماری معنی داری بین میانگین تعداد و کیفیت تخمک و میانگین تعداد

جنین با سطوح مختلف AMH دارد ولی اختلاف آماری معنی داری بین توزیع فراوانی بارداری و میانگین سنی و میانگین انواع جنین با سطوح مختلف AMH مشاهده نشد.

نتیجه گیری

در مطالعه ما پرونده 71 بیمار خانم مراجعه کننده جهت IVF به مرکز ناباروری نوین در سالهای 91 تا 92 مورد بررسی قرار گرفتند و همچنین در این مطالعه عوامل مختلف سن، سطح AMH، تعداد و کیفیت اووسیت ها و تعداد و کیفیت جنین ها و نتیجه سیکل مورد بررسی قرار گرفتند. افراد از سطح AMH به چهار گروه طبقه بندی شدند (کمتر از 0/3 . 0/3 تا 0/7 ، 0/7 تا 3 و بیشتر از 3). از نظر توزیع سنی از بین 71 خانم که مورد بررسی قرار گرفتند میانگین سنی زنان گروه یک (42/00) و گروه دو (34/57) و گروه سه (36/05) و گروه چهار (34/56) بودند (P-Value=0/09) (جدول 4-4) کم سن ترین بیمار 21 سال و مسن ترین بیمار 42 سال داشت (جدول 4-4)

بر طبق آنالیز آماری، اختلاف آماری معنی داری بین میانگین تعداد و کیفیت تخمک و میانگین تعداد جنین و توزیع فراوانی بارداری با سطوح مختلف AMH دارد ولی اختلاف آماری معنی داری بین میانگین سنی و میانگین انواع جنین با سطوح مختلف AMH مشاهده نشد.

Reference:

1. La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S. Anti-Müllerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2006 October; 22(3):766-771.
2. Visser JA, de Jong FH, Laven JS, Themmen AP. Anti-Müllerian hormone: A new marker for ovarian function. *Reproduction*. 2006; 131:1-9. [PubMed]
3. Arabzade S, Ghamartaj H, Rashidi BH, Agha Hosseini M, Zeraati H. Comparing serum basal and follicular fluid levels of anti-Müllerian hormone as a predictor of in vitro fertilization outcomes in patients with and without polycystic ovary Syndrome. *Ann Saudi Med*. 2010 Nov-Dec; 30(6):442-7.

4. Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod*. 2006 Aug;21(8):2022-6.
5. Richard O. Burney, Daniel J. Schust, Mylene W.M. Yao. *infertility*. in: Berek J. Berek & Novak. 14ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p1185-1277.
6. Ronald S. Gibbs, B. Karlan, A.F. Haney, I.N. Danforth's *Obstetrics and Gynecology*. 10ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p705-716
7. Fritz MA, Spiroff L. *Assisted reproductive technologies*. *Clinical Gynecology and infertility*. 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p1331-1383.
8. Fritz MA, Spiroff L. *Male infertility*. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p1249-1293
9. Fritz MA, Spiroff L. *Female infertility*. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p1137-1191
10. Compston, JE, Nilson, S, Riggs, BL. 2006, Female physiology before pregnancy and female hormones. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2006. p.1011-1025
11. Fritz MA, Spiroff L. *Female infertility*. *Clinical Gynecologic endocrinology and infertility*. 8ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p1031-1075
12. Nelson SM. *Textbook Of Assisted Reproductive Techniques Clinical Perspectives*. 4th edition. Informa healthcare: Colin M & Howels; 2012. p131-138.
13. Cheng-Hsuan Wu, Yu-Ching Chen, Hsin-Hung Wu, Jyuer-Ger Yang, Yu-Jun Chang, Horng-Der Tsai. Serum anti-Müllerian hormone predicts ovarian response and cycle outcome in IVF patients. *J Assist Reprod Genet*. 2009 Jul;26(7):383-9 .
14. Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. Anti-Müllerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online*. 2007 May;14(5):602-10.

Investigate the relationship between serum hormone anti-mullerian and results of assisted reproductive technology cycles in infertile patients referred to an Infertility center in 2012 to 2013

Abstract

Background: IVF is one of the most important means of assisted reproductive technology treatment of infertility. There is Known association serum hormone anti-mullerian between and fertility rates.

Methods: A cross-sectional study of 71 case patients 2011 to 2012 years in Novin center of infertility undergoing IVF were investigated. Patient information including age, number and quality of oocytes and embryos, AMH levels And thus the cycle ultrasound then confirmed as positive HCG was extracted., then the data was analyzed.

Finding: In our study, patients were given the hormone AMH four groups were classified (less than 0/3 or the first group. 0/3 to 0/7 or The second group, 0/7 to 3 or the third group, more three or the fourth group) of the 14 women in group three had positive results in 46.7% of cycles result in pregnancy.,there is a statistically difference between the mean number and quality of oocytes and pregnancy and the average number of the embryos with Different levels of AMH were observed.

Conclusion: IVF results, there is a statistically difference between the mean number and quality of oocytes and pregnancy and the average number of the embryos with Different levels of AMH were observed. But there is not a statistically difference between the mean frequency of embryo quality and mean age at different in the levels of AMH.

Keywords: In vitro fertilization – Anti Mullerian Hormone- Infertility