

## مقاله اصلی

# بررسی ارتباط سطح هورمون انتی مولرین با ذخیره تخمدان در بیماران کاندید درمان‌های کمک باروری

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۶/۰۱ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۷/۰۵

### خلاصه

#### مقدمه

هدف از این تحقیق بررسی سطح هورمون انتی مولرین و استفاده از آن جهت پیشگویی ذخیره تخمدان با مشاهده پاسخ ضعیف و یا بیش از حد تخمدان به درمان‌های تحریک تخمک گذاری در افرادی که کاندید درمان IVF به روش long GnRH agonist هستند می‌باشد.

#### روش کار

در این مطالعه که به صورت آینده‌نگر انجام شده است، کلیه بیماران نازای مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان مهدیه که شرایط مطالعه را داشتند وارد سیکل درمان استاندارد طولانی مدت با آنتاگونیست GnRH (sinafact, sinagen) شدند. نتایج کلیه سونوگرافی‌ها و آزمایشات و پاسخدهی تخمدانی هر بیمار و دز داروی مصرفی در هر سیکل در پرونده بیماران ثبت می‌شد. بیماران بر اساس تعداد اووسیتها و جنین در سه گروه با پاسخ تخمدانی ناکافی (کمتر یا مساوی ۳ اووسیت)، پاسخ تخمدانی مناسب (۱۲-۴ اووسیت) و پاسخ تخمدانی بیش از حد ( $>12$  اووسیت) طبقه‌بندی شدند.

#### نتایج

در این مطالعه میزان بارداری ۳۰٪ بوده و با هر واحد افزایش در لگاریتم هورمون انتی مولرین احتمال پاسخ ضعیف تخمدانی (به عنوان شاخص کاهش ذخیره تخمدان) ۶۴٪ کاهش می‌یابد. در این مطالعه سطح ۳,۴ و ۱,۲ ng/ml به ترتیب شاخص پاسخ زیاد و ضعیف تخمدانی می‌باشد.

#### نتیجه گیری

با در نظر گرفتن سن به عنوان یک فاکتور مهم در ارزیابی ذخیره تخمدان استفاده از سطح هورمون انتی مولرین در تعیین ذخیره تخمدانی یک تست با ارزش می‌باشد.

#### کلمات کلیدی

انتی مولرین هورمون، ذخیره تخمدان، پاسخ تخمدانی IVF

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می‌باشد.

معصومه میرزا مرادی<sup>۱</sup>

فاطمه سادات صرفه جو<sup>۲</sup>

محمود بختیاری<sup>۳</sup>

مهری محمودی<sup>۴</sup>

زهره حیدر<sup>۵\*</sup>

۱- متخصص زنان فلوشیپ پرناتال دانشیار دانشگاه

علوم پزشکی شهید بهشتی بیمارستان مهدیه

۲- متخصص زنان فلوشیپ نازایی دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی

۳- دانشیار رشته آمار و اپیدمیولوژی مرکز

تحقیقات غدد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- کارشناس آزمایشگاه جنین شناسی دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی بیمارستان مهدیه

۵- متخصص زنان فلوشیپ نازایی دانشیار دانشگاه

علوم پزشکی شهید بهشتی بیمارستان مهدیه

تهران میدان شوش بیمارستان مهدیه

\* دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بیمارستان

مهدیه تهران میدان شوش بیمارستان مهدیه

تلفن: ۰۹۱۲۳۳۶۶۴۱۸

Email: dr\_zheidar@yahoo.com

## مقدمه

دانش بالینی و پیشرفت تکنولوژی در سال‌های اخیر کمک بسیار شایانی به موفقیت روش‌های کمک باروری بویژه IVF نموده است. اما همچنان یکی از عوامل بسیار مهم موفقیت در این زمینه تعداد اووسیت‌های تولید شده توسط تخمدان به دنبال تحریک هورمونی است (۱). به بیانی دیگر یکی از عوامل محدود کننده مهم در موفقیت IVF پاسخ تخمدانی ضعیف می‌باشد که در ۱۰ تا ۱۵٪ زنانی که تحت عمل IVF قرار می‌گیرند مشاهده شده است (۲). بنابراین بررسی رزرو تخمدانی قبل از انجام درمان‌های کمک باروری امری ضروری است (۳). رزرو تخمدانی به عنوان پتانسیل عملکرد تخمدان، منعکس کننده‌ی کمیت و کیفیت تخمک‌های درون یک تخمدان می‌باشد (۴). با پیشرفت طب باروری امروزه بخش بزرگی از پژوهش‌ها بر روی بررسی رزرو تخمدانی متمرکز شده‌اند. این پژوهش‌ها به طور کلی با اهداف: ۱- بهبود ایمنی روش‌های تحریک تخمدان از طریق شناسایی بیماران با پاسخگویی بالا (که در معرض خطر بالاتر OHSS هستند) ۲- بهبود کارآمدی روش‌های تحریک تخمدان (از طریق تطبیق دوز تحریک) و ۳- استفاده از رزرو تخمدانی به عنوان ابزاری برای پیشگویی پیامد روش درمانی IVF انجام می‌گردند. از این رو می‌توان گفت شناسایی زنان جوان با رزرو تخمدانی پایین که در واقع در شرایطی مشابه با زنان مسن پره منوپوز به سر می‌برند و آگاهی دادن به آنها در مورد این مسئله به عنوان یک نیاز بالینی حائز اهمیت ویژه‌ای است (۴).

دستیابی به نتایج رضایت بخش در روش‌های کمک باروری مستلزم ارزیابی دقیق بیمار و بررسی رزرو تخمدانی اوست (۵). یک آزمون رزرو تخمدانی مناسب باید بتواند در یک جمعیت نابارور که برای که برای درمان باروری مراجعه می‌نمایند شانس بارداری و تولد نوزاد زنده را پیشگویی نموده و دوز اوپتیوم هورمونی را که برای تحریک تخمدان انتخاب شده تعیین نماید (۶).

برخی از مطالعات سنجش حجم تخمدان و فولیکول‌های آنترال را به عنوان آزمون‌های مفیدی در تعیین رزرو تخمدانی معرفی کرده‌اند. از دیگر آزمون‌های بررسی رزرو تخمدانی می‌توان به تعیین سطوح (FSH (follicle-stimulating hormone) ، سطوح سرمی inhibin B و antral follicle count (AFC) اشاره نمود (۴، ۱۰-۷).

یکی از هورمون‌هایی که اخیراً به عنوان مارکری برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی قبل از به کارگیری روش‌های کمک باروری مورد توجه قرار گرفته است AMH می‌باشد (۱۳-۱۱). این هورمون توسط سلولهای گرانولوزای تخمدانی تولید شده و بعد از بلوغ میزان آن با سرعتی آهسته شروع به کاهش نموده و در زمان منوپوز از بین می‌رود (۵). از جمله عملکردهای این هورمون مهار به کارگیری فولیکول اولیه، مهار رشد وابسته به FSH و انتخاب فولیکولهای پری ناتال و فولیکولهای کوچک آنترال می‌باشد (۱۴). از آنجایی که سطوح سرمی AMH با تعداد فولیکولهای آنترال اولیه مرتبط می‌باشد لذا این هورمون می‌تواند برای ارزیابی پتانسیل باروری و پاسخ تخمدانی در IVF مورد استفاده قرار گیرد (۵). بر اساس مطالعه‌ای در حال حاضر آزمون ایده آل برای تعیین رزرو تخمدانی، سنجش سطح AMH می‌باشد که از نظر مقدار حساسیت و ویژگی با AFC همتراز ولی از FSH، استرادیول، LH و inhibin-B بهتر می‌باشد (۱۵). FSH، inhibin-B و استرادیول در مراحل اولیه‌ی کاهش رزرو تخمدانی حساسیت پایینی دارند. این سه هورمون بخشی از یک سیستم بازخورد بوده و سطح سرمی آنها مستقل از یکدیگر نیست. علاوه بر این تغییرات سرمی این سه هورمون در فرآیند reproductive aging نسبتاً دیر و در زمانی که رزرو تخمدانی به حدی بحرانی رسیده و شانس باردار شدن به طور معنی‌داری کاهش پیدا نموده اتفاق می‌افتد (۱۶). اما سطح سرمی AMH مستقل از سیکل قاعدگی بوده و از آگونیست‌های GnRH و یا کنتراسپتیوهای خوراکی متأثر نیست (۱۷). با وجود آنکه در حال حاضر AMH به عنوان یک مارکر قابل اطمینان و نوید بخش در پیشگویی پاسخ تخمدانی

اساس سن بیمار تعیین و آغاز می‌شد. هر ۳-۴ روز سونوگرافی کنترل انجام شده و بر اساس پاسخدهی تخمدان درمان ادامه یافته و مجدداً سونوگرافی کنترل ۲ تا ۳ روز بعد انجام می‌گرفت. با مشاهده فولیکول غالب سایز (۱۸-۱۶mm) مداخله نهایی به صورت تزریق HCG (10000 iu choriomon IBSA) انجام شده و ۳۵-۳۶ ساعت بعد برداشت اووسیت ها انجام گرفته و در اختیار جنین شناس قرار داده می‌شد. در صورت مناسب بودن جنین برای انتقال ۴۸-۳۶ ساعت بعد انتقال جنین صورت می‌گرفت. از روز برداشت اووسیت حمایت فاز لوتال با پروژسترون واژینال (سیکلوژست ۴۰۰، actover) آغاز شده و در صورت بارداری تا هفته ۱۰ بارداری ادامه می‌یافت. نتایج کلیه سونوگرافی‌ها و آزمایشات و پاسخدهی تخمدانی هر بیمار و دز داروی مصرفی در هر سیکل در پرونده بیماران ثبت می‌شد. بیماران بر اساس تعداد اووسیتها و جنین در سه گروه با پاسخ تخمدانی ناکافی (کمتر یا مساوی ۳ اووسیت)، پاسخ تخمدانی مناسب (۱۲-۴ اووسیت) و پاسخ تخمدانی بیش از حد (>۱۲ اووسیت) طبقه‌بندی شدند.

### آنالیز آماری

داده‌های دموگرافیک و بالینی پایه پیوسته به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار و داده‌های گروه‌بندی شده به صورت فراوانی و درصد نمایش داده شدند. برای بررسی استقلال دو متغیر Categorical از آزمون کای دو یا Fisher's exact استفاده شد. برای بررسی اختلاف میانگین بین پاسخ‌های تخمدانی مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون متعاقب توکی استفاده شده است. برای بررسی همبستگی متغیرهای مورد بررسی با پیامد و دیگر متغیرهای مستقل، از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شده است. با توجه به اینکه توزیع غلظت AMH در ابتدا نرمال نبود با تغییر Scale به لگاریتم طبیعی این عمل انجام شد. در مرحله بعد و قبل برازش مدل مناسب برای محاسبه سطح زیر منحنی مربوط به متغیر پیشگویی کننده ابتدا نوع ارتباط (خطی یا غیر خطی بودن) و Scale مناسب آن، با استفاده از روش‌های (locally weighted scatter plot

قبل از به کارگیری روش‌های کمک باروری شناخته شده است اما سطوح cut-off این هورمون برای تعیین حداقل و حداکثر پاسخ تخمدانی همچنان مورد بحث بوده و در مطالعات مختلف مقادیر مختلفی گزارش شده است. با توجه به اینکه تعیین نقطه برش مناسب این هورمون در رابطه با پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی می‌تواند نقش بسیار مهمی در تصمیم‌گیری‌های بالینی مهم و حیاتی برای زنان نابارور داشته باشد. این مطالعه با هدف پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی بیش از حد با استفاده از سطوح AMH بر روی افراد کاندید IVF انجام شده است.

### روش کار

در این مطالعه که به صورت آینده‌نگر انجام شده است، کلیه بیماران نازای مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان مهدیه از ابتدای سال ۱۳۹۰ تا پایان سال ۱۳۹۱ در صورت داشته بودن معیارهای الف. نداشتن بیماری اندوکراین زمینه‌ای ب. عدم مصرف داروهای هورمونی طی ۳ ماه گذشته ج. عدم تشخیص PCO (Polycystic ovary syndrome) بر اساس کرایتریای روتردام و عدم تشخیص ازوسپرمی یا severe oligozoospermia وارد مطالعه شدند. برای کلیه بیماران نازای مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان مهدیه شرایط ورود به مطالعه را دارا بوده و کاندید IVF بوده‌اند، سطوح FSH(RIA, AMH(ELIZA, mg/ml)، E2(ECL pg/ml) در روز ۲ یا ۳ سیکل سنجیده شد. تمام بیماران در حداقل یک ماه قبل تحت درمان هورمونی قرار نگرفته بودند. در مرحله بعد بیماران وارد سیکل درمان استاندارد طولانی مدت با آنتاگونیست GnRH(sinifact GnRH(sinagen) شدند، در مرحله بعدی و در ابتدای سیکل قاعدگی (روز ۱ تا ۳) برای افراد وارد شده در مطالعه، سونوگرافی پایه برای اطمینان از عدم وجود پاتولوژی زمینه‌ای صورت گرفت. در این مطالعه تحریک کنترل شده تخمک گذاری از روز ۴-۳ سیکل آغاز شده و دز مورد نیاز HMG از نوع انسانی- ادراری (Merional-IBSA-75 IU/ml Amp) بر طبق پروتکل تصویب شده در بخش نازایی بیمارستان مهدیه تهران بر

برای تعیین بهترین نقطه برش، سطح زیر منحنی، ارزش اخباری مثبت و منفی و همچنین حدود اطمینان برای هر یک از مقادیر ذکر شده، با استفاده از نرم افزار R i386 3.0.2 استفاده شده است. پروپوزال این پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به تصویب رسیده است.

### نتایج

در این مطالعه از اطلاعات ۱۸۸ نفر از مجموع، ۱۹۳ نفر مراجعه کننده کاندید IVF به بیمارستان مهدیه تهران استفاده شده است. در این مطالعه ابتدا اطلاعات پایه افراد مورد بررسی را در جدول ۱ مورد بررسی قرار می‌دهیم و در مراحل بعد از آنالیز تک متغیره به چند متغیره و تعیین نقطه برش مناسب برای پیش‌بینی سطح AMH در ارتباط با فرم‌های مختلف پاسخ تخمدانی خواهیم پرداخت. نتایج آنالیز واریانس یک طرفه نشان می‌دهد که میانگین سطح خونی هورمون AMH در گروه‌های مختلف پاسخ تخمدانی (عدم پاسخ، پاسخ ضعیف یا Poor، پاسخ نرمال و پاسخ بیش از حد) متفاوت است ( $F=8/36, p < 0/001$ ). نتایج در این مطالعه نشان می‌دهند که ۷/۸٪ (۱۵ نفر)، دارای عدم پاسخ تخمدانی به درمان، ۱۱/۴٪ (۲۲ نفر) پاسخ Poor، ۵۰/۸٪ پاسخ نرمال (۹۸ نفر) و بقیه دارای پاسخ بیش از حد تخمدانی بوده‌اند. نتایج آنالیز متعاقب توکی و سایر اطلاعات پایه افراد مورد بررسی بر حسب نوع پاسخ تخمدانی در جدول ۱ خلاصه شده است.

(Fractional Lowess Smoother smoothing و Fracpoly polynomial regression) برای ترسیم نمودار ROC از مدل متناسب با برازش داده‌ها استفاده شده است. نتایج مدل Fracpoly با مقایسه کردن مدل‌های مختلف در هر سه مدل رگرسیون چندگانه اسمی، رتبه‌ای و Negative binomial نشان داد که در هر سه مدل توان ۰/۵ یا Scale لگاریتم طبیعی AMH بهترین حالت برای برازش این مدل‌ها می‌باشد. توجه به ماهیت پیوسته غلظت هورمون AMH در سرم و معایب ذکر شده برای Categorical کردن داده‌های پیوسته، از این مدل‌ها استفاده شد. جزئیات مرتبط با این مدل‌ها قبلاً منتشر شده است (۲۰-۱۸). برای تعیین اثرگذاری AMH بر فرایند تحریک تخمدانی و پاسخ‌های تخمدانی مختلف با تطبیق متغیرهای همراه از مدل‌های رگرسیونی چندگانه اسمی، رتبه‌ای و Negative binomial با در نظر گرفتن معیار Over dispersion استفاده شده است. کلیه مدل‌های بالا به روش Backward Stepwise برازش شده‌اند. معیار در نظر گرفتن بهترین مدل، AIC این مدل‌ها بوده است. نکته قابل توجه اینکه در مدل‌های رگرسیونی چند حالتی اسمی و رتبه‌ای متغیر پاسخ، پاسخ‌های مختلف تخمدانی (No response, Poor response, Normal response, Excessive response) بوده ولی در مدل nbreg متغیر پاسخ تعداد تخمک‌های آزاد شده در طول دوره می‌باشند. جزئیات مرتبط با این مدل‌ها قبلاً منتشر شده است (۲۲-۲۱).

جدول ۱. بررسی اطلاعات پایه در افراد مورد بررسی بر حسب نوع پاسخ تخمدانی

Variable	Category	Ovarian Response *			
		No response	Poor response (Oocyte $\leq$ 3)	Normal response (4 $\leq$ Oocyte $\leq$ 12)	Excessive Response (Oocyte $\leq$ 12)
Follicle-stimulating hormone	(IU/mL)	9/1 $\pm$ 3/8	7/2 $\pm$ 5/2	6/9 $\pm$ 2/8	5/8 $\pm$ 3/01
Anti-Mullerian Hormone**	(mg/mL)	0/64 $\pm$ 0/43 <sup>a</sup>	0/96 $\pm$ 0/72 <sup>a</sup>	2/7 $\pm$ 2/1 <sup>a</sup>	6/6 $\pm$ 4/9 <sup>b</sup>
Estradiol	(pg/mL)	59/1 $\pm$ 22/3	77/9 $\pm$ 36	155/1 $\pm$ 44/1	56/3 $\pm$ 33/3
Luteinizing hormone	(IU/mL)	5/95 $\pm$ 4/5	4/8 $\pm$ 1/4	5/4 $\pm$ 3/2	6/5 $\pm$ 2/9
Oocyte	Count	-	3/1 $\pm$ 1/1	8/6 $\pm$ 2/2	18/4 $\pm$ 5/1
Embryo	Count	-	2/1 $\pm$ 1/02	4/9 $\pm$ 2/3	10/1 $\pm$ 4/02
$\beta$ -hCG test	Positive	-	3(13/6)	33(33/6)	22(27/9)
	Negative	193(100)	19(86/4)	65(66/4)	36(62/1)

\*showed as Mean $\pm$ Sd and Num&percent for continues and categorical data respectively.

\*\* Similar lowercase letters indicate absence of meaningful statistical difference among groups based on Tukey Multiple Comparison Test.

تخمدان تعریف شده‌اند. در خصوص رگرسیون چند حالتی اسمی نیز این پاسخ‌ها به صورت اسمی در نظر گرفته شده‌اند. برای مدل Negative binomial نیز متغیر پاسخ تعداد تخمک‌های آزاد شده در طی مطالعه مد نظر قرار گرفته شده است.

جدول ۲. نتایج مدل‌های رگرسیونی چند حالتی اسمی برای بررسی اثر سطوح مختلف هورمون AMH بر پاسخ تخمدانی در افراد مورد بررسی

Variable	Outcomes			
	Normal response	No response	Poor response	Excessive Response
	AOR, 95% CI			
LnAMH	Referent category ۰/۵۴ (۰/۲۸-۱/۰۴)	۰/۳۶° (۰/۱۹-۰/۶۸)	۱/۷۱° (۱/۰۹-۲/۷)	
E2	Referent category ۱ (۰/۹۹-۱/۰۱)	۰/۹۹ (۰/۹۸-۱/۱)	۰/۹۸ (۰/۹۶-۱/۱)	
LH	Referent category ۱/۱۸ (۰/۹۳-۱/۵)	۱/۰۵ (۰/۷۷-۰/۴۳)	۱/۱۱ (۰/۹۵-۱/۳۱)	
Age	Referent category ۱/۳۳° (۱/۰۳-۱/۷۳)	۰/۹۳ (۰/۸-۱/۰۸)	۰/۹۲ (۰/۸۳-۱/۰۲)	

\*significant at ۰/۰۵ level

نتایج این مدل با قرار دادن پاسخ نرمال به عنوان طبقه مرجع و استفاده از معیار AIC برای برازش بهترین مدل، گزارش شده است. نتایج نشان می‌دهند که با افزایش هر واحد در لگاریتم هورمون AMH شانس داشتن پاسخ Poor نسبت به داشتن پاسخ نرمال ۶۴٪ کاهش می‌یابد، همچنین باید گفت که در صورت افزایش هر واحد در لگاریتم AMH، این مقدار برای گروه پاسخ بیش از اندازه نسبت به گروه نرمال ۷۱٪ بیشتر خواهد شد.

نتایج حاصل از مدل رگرسیونی با شانس‌های متناسب با کنترل متغیرهای دیگر نیز نشان می‌دهد که شانس قرار گرفتن افراد در هر یک طبقات از پاسخ‌های تخمدانی متفاوت (عدم پاسخ، پاسخ Poor، پاسخ نرمال و پاسخ بیش از اندازه) نسبت به

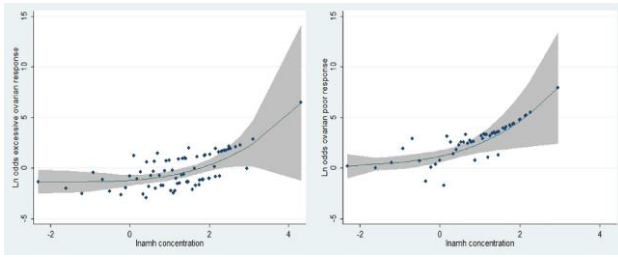
همانگونه که جدول ۱ نشان می‌دهد به کارگیری هورمون AMH برای تحریک تخمدانی در این مطالعه باعث مثبت شدن تست  $\beta$ -hCG و یا به عبارتی ۳۰/۱ بارداری موفق شده است. نتایج آنالیز کای دو نشان می‌دهد که بین پاسخ‌های مختلف تخمدانی و مثبت شدن تست حاملگی ارتباط معنی‌دار آماری وجود ندارد ( $p=۰/۰۷۱$ ). نتایج آنالیز همبستگی پیرسون نشان می‌دهد که بین غلظت هورمون AMH و تعداد تخمک‌های آزاد شده (پاسخ تخمدانی) یک رابطه مستقیم و قوی وجود دارد (Pearson correlation=۰/۴۰۱ و  $p<۰/۰۰۱$ ).

همچنین در بررسی همبستگی بین غلظت هورمون FSH و پاسخ تخمدانی افراد مورد بررسی مشخص شد که این ارتباط از نوع معکوس بوده است و این یعنی اینکه با بالاتر رفتن غلظت هورمون FSH پاسخ تخمدانی کمتر می‌شود ( $-۰/۲۴۵ =$  Pearson correlation و  $p=۰/۰۰۱$ )، که این یافته با نگاه کردن به اعداد مندرج در جدول ۱، قابل مشاهده می‌باشد.

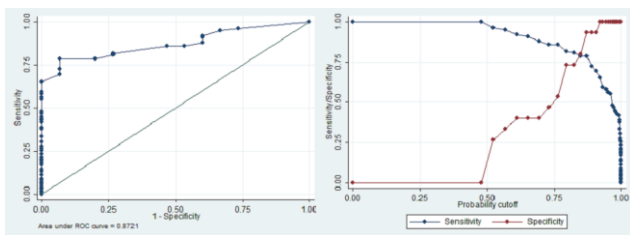
برای بررسی اثر سطوح مختلف هورمون AMH بر پیامد پاسخ تخمدانی از سه مدل متفاوت رگرسیونی Multinomial, Ordinal و Negative binomial با در نظر گرفتن معیار Overdispersion استفاده شده است. برای بررسی شکل ارتباط (Shape of association) بین متغیر مستقل (در این مطالعه AMH) و پیامد، و همچنین مناسب متغیرهای پیوسته از روش Fractional polynomial regression استفاده شده است. این مدل نشان می‌دهد که استفاده از Scale لگاریتم هورمون AMH در هر سه مدل دارای کمترین AIC در بین مدل‌های مورد بررسی است.

جدول ۲ اثرات غلظت‌های مختلف هورمون AMH در خون را بر نوع پاسخ تخمدانی را برای مدل رگرسیون چند حالتی اسمی نشان می‌دهد. کلیه مدل‌ها بر اساس Backward stepwise method برازش شده‌اند.

نکته قابل توجه اینکه در مدل Ordinal متغیر پاسخ به صورت عدم پاسخ، پاسخ Poor، پاسخ نرمال و پاسخ بیش از حد

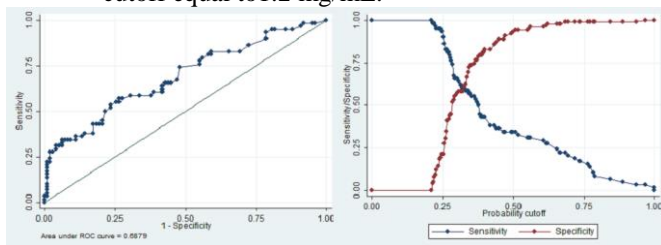


شکل ۱. ارتباط بین سطوح پلاسمایی لگاریتم طبیعی AMH و پاسخ‌های تخمدانی ضعیف و بیش از حد با استفاده از Fracpoly

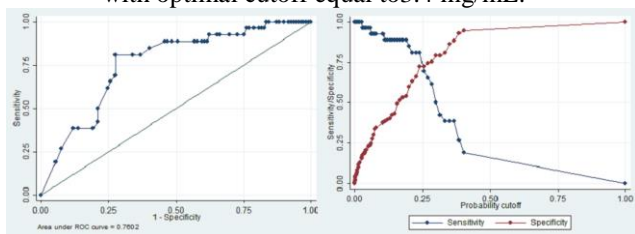


شکل ۲. سطح زیر منحنی و نقطه برش مناسب هورمون AMH را در ارتباط با پاسخ‌های تخمدانی مختلف بیان می‌کند.

- a. ROC curve for predicting the No ovarian response using the AMH level, showing 78% sensitivity at 93% specificity with optimal cutoff equal to 1.2 mg/mL.



- b. ROC curve for predicting the excessive ovarian response using the AMH level, showing 56% sensitivity at 73% specificity with optimal cutoff equal to 3.4 mg/mL.



- c. ROC curve for predicting the poor ovarian response using the AMH level, showing 72% sensitivity at 80% specificity with optimal cutoff equal to 1.2 mg/mL.

Figure 2: The AUC of ROC and optimal cut-off points for AMH levels with deferent ovarian responses

طبقات ماقبل یا بعد آن، برابر با ۲/۲۹ خواهد بود ( $p < 0.001$ ), (OR=۲/۲۹, ۹۵% CI: ۱/۶۴-۳/۱۹).

با قرار دادن تعداد تخمک‌های آزاد شده بعد از تحریک به وسیله هورمون AMH به عنوان متغیر پاسخ، نتایج مدل Negative binomial regression نشان می‌دهد که به ازای یک واحد افزایش در لگاریتم سطح خونی هورمون AMH، شانس آزادسازی یک تخمک ۲۴٪ افزایش خواهد داشت (OR=۱/۲۴, ۹۵% CI: ۱/۱۴ - ۱/۳۵). نکته قابل توجه اینکه در تمامی مدل‌های برازش شده متغیر سن مادر به عنوان یکی از متغیرهای تاثیر گذار بر نتایج مطالعه بوده است. برای مثال نتایج به دست آمده در جدول ۲ نشان می‌دهند که با افزایش یک واحد در سن مادر شانس داشتن ضعیف ۱/۳۳ برابر شانس داشتن پاسخ نرمال خواهد بود. همچنین در مدل mbreg با افزایش هر واحد به سن مادر شانس آزادسازی هر تخمک، در افرادی مورد بررسی ۴٪ کاهش پیدا می‌کند (OR=۰/۹۳, ۹۵% CI: ۰/۹۳ - ۰/۹۹). همچنین نتایج نشان می‌دهند که تنها متغیر اثر گذار بر تعداد جنین‌های تشکیل شده در طی مراحل درمانی ارتباط مستقیمی با سطوح هورمونی AM و ارتباط معکوسی با سن مادر در زمان درمان نازایی دارد. این یافته‌ها نشان می‌دهد که با افزایش هر واحد در غلظت هورمون AM، شانس تشکیل یک جنین تقریباً ۰/۳٪ افزایش می‌یابد (OR=۱/۰۲۵, ۹۵% CI: ۱/۰۱ - ۱/۰۴). همچنین با بالاتر رفتن سن مادر به ازای هر یک سال شانس تشکیل یک جنین تقریباً ۲٪ کاهش پیدا می‌کند (OR=۰/۹۸, ۹۵% CI: ۰/۹۶ - ۰/۹۹).

در مرحله بعد به بررسی نقاط برش مناسب برای پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی ضعیف، بیش از حد و عدم پاسخ در مقایسه با پاسخ نرمال پرداخته می‌شود. شکل ۱ ارتباط سطح خونی AMH و پاسخ‌های تخمدانی ضعیف و بیش از حد را نشان می‌دهد.

در همه موارد صفحه قبل پاسخ نرمال به عنوان مرجع در مقایسه با پاسخ بیش از حد، پاسخ ضعیف و عدم پاسخ به کار برده شده است. توضیحات تکمیلی در جدول ۳ ارائه شده است.

جدول ۳. تعیین نقطه برش مناسب برای پیش‌بینی پاسخ‌های مختلف تخمدانی با استفاده از سطوح پلاسمایی AMH در افراد

### کاندید IVF

Outcome	AUC <sup>1</sup> (% ۹۵, CI)	Cut off point	ouden's index	sensitivity (% ۹۵, CI)	specificity (% ۹۵, CI)	PPV <sup>2</sup> (% ۹۵, CI)	NPV <sup>2</sup> (% ۹۵, CI)	FP <sup>۳</sup> (%)	FN <sup>۳</sup> (%)	DLR <sup>+</sup>	DRL <sup>-</sup>
No response	۰/۸۷(۰/۸۰ - ۰/۹۴)	۱/۲	۰/۷۱	۰/۷۹(۰/۶۹ - ۰/۸۶)	۰/۹۳(۰/۶۸ - ۰/۹۹)	۰/۹۸۷(۰/۹۲ - ۰/۹۹۲)	۰/۴۰(۰/۲۹ - ۰/۵۶)	۱	۲۱	۱۱/۷۸(۱/۷۶-۷۸)	۰/۲۳(۰/۱۵ - ۰/۳۴)
Poor response	۰/۷۶(۰/۶۶ - ۰/۸۶)	۱/۲	۰/۵۳	۰/۷۲(۰/۶۳ - ۰/۸۱)	۰/۸۱(۰/۶۰ - ۰/۹۳)	۰/۹۴(۰/۸۵ - ۰/۹۶)	۰/۴۱(۰/۳۱ - ۰/۷۰)	۵	۳۰	۳/۷۷(۱/۶۹ - ۸/۳۵)	۰/۳۴(۰/۲۴ - ۰/۴۸)
Excessive response	۰/۶۹(۰/۶۰ - ۰/۷۷)	۳/۴	۰/۳۰	۰/۵۷(۰/۴۳ - ۰/۶۹)	۰/۷۳(۰/۶۳ - ۰/۸۱)	۰/۵۶(۰/۴۴ - ۰/۶۹)	۰/۷۴(۰/۶۲ - ۰/۸۲)	۲۶	۲۵	۲/۱۴(۱/۴۳ - ۳/۱۹)	۰/۵۸(۰/۴۲ - ۰/۸۱)

باید بین  $mg/mL$  ۲/۴-۱/۳ قرار بگیرد. سایر نتایج مندرج در

این جدول به شکل مشابهی قابل تفسیر خواهند بود.

1. Area under curve
2. Positive predictive value
3. Negative predictive value
4. False positive
5. False negative
6. Diagnostic likelihood ratio

نتایج جدول ۳ نشان می‌دهد که سطح پلاسمایی زیر  $mg/mL$

۱/۲ هورمون AM با سطح زیر منحنی برابر ۰/۸۷٪ به خوبی عدم پاسخ تخمدانی را پیش‌بینی خواهد کرد. این یافته با حساسیت ۷۹٪ و ویژگی ۹۳٪ نشان می‌دهد که برای تمایز بین پاسخ نرمال و عدم پاسخ تخمدانی به خوبی کاربرد دارد. همچنین با توجه به اینکه در این مطالعه  $DLR^+$  برای هر سه پاسخ تخمدانی بالاتر از یک است، نشان دهنده تناسب تست برای پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی مختلف است. نکته قابل توجه اینکه با توجه به اینکه پاسخ بیش از حد تخمدانی در سطح بیشتر از  $3/4 mg/mL$  و پاسخ poor تخمدانی در سطح ۱/۲ بوده است، پس سطحی از آنتی مولارین هورمون (AMH) که در ارتباط با پاسخ نرمال تخمدانی خواهد بود،

### بحث

نتایج این مطالعه نشان دادند که در مجموع استفاده از درمان‌های استاندارد طولانی مدت با آگونیست GnRH باعث مثبت شدن تست بارداری در ۳۰٪ افراد تحت درمان شده است. نقطه برش مناسب هورمون AM برای پیش‌بینی پاسخ بیش از حد تخمدانی و پاسخ ضعیف با سطوح زیر منحنی ۰/۸۷ و ۰/۷۶٪ به ترتیب برابر با  $3/4 mg/mL$  و  $1/2 mg/mL$  بوده است. همچنین پاسخ تخمدانی نرمال با توجه به برآوردهای انجام شده برای پاسخ ضعیف و بیش از حد تخمدانی باید بین  $3/4 mg/mL$ - $1/2$  باشد. در زنان بالغ ترشح هورمون AM فقط توسط granulosa cells of preantral and small antral follicles تولید می‌شود و تنظیم کارکرد فعالیت‌های تخمدان و follicular steroidogenesis کمک می‌کند. با توجه به تولید انحصاری این هورمون در زنان بالغ، از این هورمون می‌توان به عنوان نشانگر فعالیت تخمدان‌ها استفاده کرد (۲۳). همچنین ترشح پایدار این هورمون (AMH) در طی سیکل قاعدگی بدون تغییرات معنی‌دار در طی سیکل و خارج از آن (۲۴، ۲۵) و عدم تاثیرپذیری سطوح پلاسمایی این هورمون به

مورد مطالعه (در رگرسیون‌های چند حالتی اسمی و رتبه‌ای متغیر پاسخ، پاسخ‌های مختلف تخمدان در نتیجه تحریک کنترل شده بوده که یکبار اسمی و یک بار رتبه‌ای در نظر گرفته شده‌اند) سطوح پلاسمایی AMH در کنار متغیر سن مادر بوده‌اند. در مدل چند حالتی اسمی نشان داده شده است که با افزایش هر واحد در لگاریتم هورمون AMH شانس داشتن پاسخ Poor نسبت به داشتن پاسخ نرمال ۶۴٪ کاهش می‌یابد. نکته قابل توجه در این مدل نقش سن مادر است، بطوری که با افزایش هر سال به سن مادر شانس داشتن پاسخ ضعیف ۳۳٪ بیشتر می‌شود. با توجه به اینکه گروه‌بندی متغیرهای کمی، باعث ایجاد خطای باقیمانده در مدل شده (این خطا با افزایش تعداد گروه و کم کردن فاصله بین آن‌ها قابل تعدیل است ولی از بین نمی‌رود)، استفاده از مدلی که تعداد تخمک‌ها و جنین‌ها را به عنوان متغیر پاسخ مد نظر قرار دهد، در این مطالعه به کار برده شد. این یافته برای بسیاری از پزشکانی که با علم آشنایی زیادی ندارند، ملموس‌تر و قابل درک‌تر می‌باشد. نتایج نشان دادند که به ازای یک واحد افزایش در لگاریتم سطح خونی هورمون AMH، شانس آزادسازی یک تخمک ۲۴٪ افزایش خواهد داشت. در این مدل نیز یافته‌های مدل‌های قبلی تأیید و نشان داده شده است که با افزایش هر واحد به سن مادر شانس آزادسازی هر تخمک، در افرادی مورد بررسی ۴٪ کاهش پیدا می‌کند. این یافته‌ها لزوم توجه سن مادر و آموزش برای درمان در سنین کمتر را برای مادرانی که در چند سال اول زندگی بچه‌دار نمی‌شوند را بیش از پیش مهم جلوه می‌دهد. همچنین باید به این نکته توجه کرد که زنان جوان با حداقل رزرو تخمدانی که در واقع در شرایطی مشابه با زنان مسن پره منوپوز به سر می‌برند، از نظر بالینی نیاز به مراقبت بیشتری دارند (۴). Ganidou و همکاران نشان دادند که استفاده از متغیرهای سن مادر، AMH و FSH می‌تواند به خوبی و با دقت بالا پاسخ تخمدانی بیش از اندازه را پیش‌بینی کنند (۲۸). در مطالعه Vural و همکاران نیز نشان داده شده است که سن مادر با داشتن پاسخ ضعیف تخمدانی ارتباط مستقیمی دارد و با افزایش سن مادر شانس دیدن پاسخ ضعیف بیشتر خواهد شد (۲۹).

دلیل استفاده از هورمون‌های خارجی (۱۷)، استفاده از این نشانگر را برای مقاصد تحقیقاتی و تمایز علل ثانویه oligo-amenorrhoea قابل توجه می‌سازد. مطالعات زیادی در طی سال‌های اخیر به بررسی نقش AMH در پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی در تحریک‌های کنترل شده تخمدان در افراد کاندید IVF پرداخته‌اند، یکی از مطالعات اخیر انجام گرفته در این حوزه توسط Hamdine و همکاران بوده است، نتایج این مطالعه نشان می‌دهند که استفاده از سطوح AMH به تنهایی و به عنوان یک تست، دارای دقت فراوانی در پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی بیش از حد و ضعیف تخمدانی بوده، با این تفاوت که این دقت برای پاسخ تخمدانی بیش از حد بیشتر از پاسخ ضعیف بوده است (۲۶). در مطالعه ما دقت برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی ضعیف و عدم پاسخ بیشتر از پاسخ بیش از حد تخمدانی بوده است. شاید علت این تفاوت در توزیع فراوانی افراد در گروه‌های مختلف پاسخ تخمدانی در دو مطالعه باشد. برای پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی مختلف یا Ovarian reserve از نشانگرهای مختلفی در مطالعات انجام گرفته استفاده شده است، که از این جمله می‌توان به antral follicle count (AFC) اشاره کرد. پیشنهاد شده از این نشانگر برای پیش‌بینی Ovarian reserve قبل از انجام IVF استفاده شود، البته هرچند توانایی پیش‌بینی این نشانگر از basal FSH به مراتب بهتر گزارش شده است (۱۰)، ولی ارزش پیش‌بینی کننده AMH بالاتر و خصوصیات منحصر به فرد این نشانگر، استفاده از این نشانگر را برای استفاده‌های کلینیکی منطقی‌تر جلوه می‌دهد (۲۶). در مطالعه حاضر میزان حاملگی موفق حدود ۳۱٪ بود و ارتباط معکوسی بین سن و تعداد جنین‌های تشکیل شده وجود داشت، در مطالعه Ficioglu و همکاران این میزان ۳۹٪ گزارش گردید و ارتباط معکوس بین سن و سطح AMH را گزارش کرده بودند. این مطالعه نشان می‌دهد که سطوح خونی AMH، کمتر یا مساوی ۱ نانوگرم بر میلی‌لیتر می‌تواند به خوبی پاسخ ضعیف تخمدانی را پیش‌بینی کند (۲۷). با توجه به استفاده از مدل‌های رگرسیونی مختلف در این مطالعه می‌توان بیان نمود که تنها متغیر اثر گذار بر پیامد



منحنی راک برآورد شده در این مطالعه نسبت به مطالعات گذشته و اخیر به نسبت بهتر بوده و حاکی از دقت بهتر برآوردها در این مطالعه دارد (۲۶-۳۲). همچنین باید گفت که در این مطالعه Diagnostic likelihood ratio مثبت که در ارتباط با احتمال پیشین و پسین ابتلا به بیماری است، اعدادی بزرگتر از ۱ بوده و در کنار سایر add value های گزارش شده در جدول ۳، پزشکان را در خصوص استفاده از سطوح AMH برای پیش‌بینی رفتار تخمدان در زنان با عارضه نازایی ترغیب خواهد نمود. به طریق مشابه Diagnostic likelihood ratio منفی در خصوص عدم ابتلا به بیماری بوده و هر چه این مقدار کمتر از عدد ۱ باشد، ارزش تست برای پیش‌بینی عدم ابتلا به بیماری بهتر خواهد بود. توضیحات بیشتر در خصوص این Add value ها و کاربردهای منحنی راک قبلاً منتشر شده است (۳۳). در این مطالعه از روش‌های دقیق آماری برای پیش‌بینی و بررسی ارتباط متغیرهای مورد بررسی قبل از تعیین نقطه برش مناسب استفاده شده است که باعث دقیق‌تر شدن برآوردها و تفهیم بهتر نتایج برای استفاده در کلینیک توسط پزشکان شده است (۱۸). در نهایت باید گفت که دانستن احتمال باروری در هر سیکل به پزشک این امکان را می‌دهد که پس از ارزیابی شرایط بیمار، قبل از انجام مداخله کمک باروری، با بیمار خود مشورت نماید و در صورت لزوم از روش‌های اهدایی گامت یا قبول فرزند خواندگی استفاده نماید (۳۴). توجه به سن بیمار تحت درمان نازایی به عنوان یک متغیر تاثیرگذار بر فرایند تخمک‌گذاری و استفاده از سطوح AMH برای پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی poor و بیش از حد به عنوان یک تست استاندارد دارای ارزش تشخیصی بالا، می‌تواند در تعیین استراژی درمان این بیماران بسیار کمک کننده باشد. انجام مطالعات بزرگتر با تمرکز بر کلیه متغیرهای اثرگذار بر فرایند نازایی و علل زمینه‌ای آن در آینده توصیه می‌شود.

بررسی رزرو تخمدانی قبل از انجام درمان‌های کمک باروری مسئله‌ای بسیار مهم بوده و با دانستن این نکته که پاسخ تخمدانی اندک و یا بیش از حد نرمال خواهد بود، به پزشک این اجازه را می‌دهد که روش نهایی تحریک را انتخاب نماید تا میزان عوارض جانبی مانند OHSS و نیز کنسل شدن سیکل‌ها به حداقل برسد (۳۰). مطالعه حاضر نشان می‌دهد که پیش‌بینی پاسخ تخمدانی ضعیف دقیقتر از پاسخ تخمدانی بیش از حد صورت گرفته است (سطوح زیر منحنی به ترتیب برای پاسخ ضعیف و بیش از حد برابر با  $0.186$  -  $0.176$  ( $0.166$ ) و  $0.177$  -  $0.169$  ( $0.160$ ) با فاصله اطمینان  $95\%$ . در خصوص پاسخ تخمدانی Poor توانایی تشخیصی تست برای تمایز افرادی که دارای تست مثبت هستند و واقعا بیمار هستند برابر با  $0.94$  می‌باشد، و این در حالی است که این مقدار برای پاسخ بیش از حد برابر با  $0.56$  می‌باشد. در این مطالعه برای دسته‌بندی پاسخ‌های تخمدانی با استفاده از متغیر تعداد تخمک‌های آزاد شده، هر یک از این پاسخ‌ها را به صورت دو حالت ساخته و در مدل‌های بعدی قرار داده‌ایم. نکته مهم اینکه متغیر پاسخ No ovarian response فقط شامل افرادی است که در نتیجه تحریک هیچ تخمکی آزاد نکرده‌اند ولی متغیر Poor response هم شامل افرادی است که تعداد تخمک‌های آزاد شده آنها ۳ یا کمتر از آن بوده‌اند و یا کلاً فرایند تخمک‌گذاری در آنها انجام نگرفته است. به همین دلیل مشاهده می‌کنیم که نقطه برش مناسب برای پیش‌بینی پاسخ‌های تخمدانی Poor و عدم پاسخ برابر  $1/2$  است، با این حال و با در نظر گرفتن سطح زیر منحنی بزرگتر برای عدم پاسخ نسبت به پاسخ Poor و تعداد مثبت‌های کاذب کمتر برای عدم پاسخ تخمدانی، احتمال اینکه فردی با تیتیر AMH کمتر از  $1/2$  در طبقه عدم پاسخ باشد، بیشتر از پاسخ poor است. در مجموع باید گفت که در مطالعات مختلف دسته‌بندی‌های مختلفی برای Ovarian reserve ارائه داده‌اند که همگی تقریباً شبیه به یکدیگر هستند (۲۹-۳۱)، همچنین سطوح زیر

#### References:

1. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? Biomed Res Int 2014; 2014:352098.

2. Jirge PR, Chougule SM, Gavali VG, Bhomkar DA. Impact of dehydroepiandrosterone on clinical outcome in poor responders: A pilot study in women undergoing in vitro fertilization, using Bologna criteria. *J Hum Reprod Sci* 2014; 7:175-80.
3. Ravhon A, Lavery S, Michael S, Donaldson M, Margara R, Trew G, et al. Dynamic assays of inhibin B and oestradiol following buserelin acetate administration as predictors of ovarian response in IVF. *Hum Reprod* 2000; 15:2297-301.
4. Fauser B, Diedrich K, Devroey P; Evian Annual Reproduction Workshop Group 2007. Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2008; 14:1-14.
5. Mohammed Yassin M, Akram Sharif F, Marwan Laqqan M. Anti-mullerian hormone as a predictor of ovarian reserve and ovarian response in IVF women from Gaza strip. *Iran J Reprod Med* 2013; 11:261-6.
6. Maheshwari A, Fowler P, Bhattacharya S. Assessment of ovarian reserve--should we perform tests of ovarian reserve routinely? *Hum Reprod* 2006; 21:2729-35.
7. Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* 1997; 12:294-7.
8. Broekmans FJ, Faddy M, te Velde ER. Ovarian reserve and reproductive age may be determined from measurement of ovarian volume by transvaginal sonography. *Hum Reprod* 2005; 20:1114-5.
9. Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH. Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69:505-10.
10. Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ. Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83:291-301.
11. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2010; 93:855-64.
12. van Rooij IA, Broekmans FJ, te Velde ER, Fauser BC, Bancsi LF, de Jong FH, et al. Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* 2002; 17:3065-71.
13. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Artenisio AC, et al. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* 2010; 16:113-30.
14. Lin PY, Huang FJ, Kung FT, Chiang HJ, Lin YJ, Lin YC, et al. Evaluation of serum anti-mullerian hormone as a biomarker of early ovarian aging in young women undergoing IVF/ICSI cycle. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7:6245-53.

- 15.Chang HJ, Han SH, Lee JR, Jee BC, Lee BI, Suh CS, *et al.* Impact of laparoscopic cystectomy on ovarian reserve: serial changes of serum anti-Müllerian hormone levels. *Fertil Steril* 2010; 94:343-9.
- 16.Singh N, Malik E, Banerjee A, Chosdol K, Sreenivas V, Mittal S. Anti-mullerian hormone: marker for ovarian response in controlled ovarian stimulation for IVF patients: a first pilot study in the Indian population. *J Obstet Gynecol India* 2013; 63:268-72.
- 17.Li HW, Wong CY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Serum anti-müllerian hormone level is not altered in women using hormonal contraceptives. *Contraception* 2011; 83:582-5.
- 18.Royston P, Altman DG, Sauerbrei W. Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea. *Stat Med* 2006; 25:127-41.
- 19.Jacoby WG. Loess: a nonparametric, graphical tool for depicting relationships between variables. *Electoral Stud* 2000; 19:577-613.
- 20.Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable model-building: a pragmatic approach to regression analysis based on fractional polynomials for modelling continuous variables.* New Jersey: John Wiley & Sons; 2008.
- 21.Harrell Jr FE. *Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression, and survival analysis.* New York: Springer; 2001.
- 22.Hilbe JM. *Negative binomial regression.* Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2011.
- 23.Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012; 71:28-33.
- 24.Streuli I, Fraisse T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, De Ziegler D. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* 2008; 90:395-400.
- 25.La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. Serum anti-Mullerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* 2006; 21:3103-7.
- 26.Hamdine O, Eijkemans MJ, Lentjes EW, Torrance HL, Macklon NS, Fauser BC, *et al.* Ovarian response prediction in GnRH antagonist treatment for IVF using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod* 2014; 30:170-8.
- 27.Ficicioglu C, Cenksoy PO, Yildirim G, Kaspar C. Which cut-off value of serum anti-Müllerian hormone level can predict poor ovarian reserve, poor ovarian response to stimulation and in vitro fertilization success? A prospective data analysis. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:372-6.
- 28.Ganidou MA, Kolibianakis EM, Venetis CA, Gerou S, Makedos GA, Klearchou N, *et al.* Is assessment of anti-mullerian hormone and/or antral follicle count useful in the prediction of ovarian response in expected normal responders treated with a fixed dose of recombinant FSH and GnRH antagonists? A prospective observational study. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30:817-21.
- 29.Vural B, Cakiroglu Y, Vural F, Filiz S. Hormonal and functional biomarkers in ovarian response. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 289:1355-61.

30. Broekmans F, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update* 2006; 12:685-718.
31. Tokura Y, Yoshino O, Ogura-Nose S, Motoyama H, Harada M, Osuga Y, *et al.* The significance of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in patients over age 40 in first IVF treatment. *J Assist Reprod Genet* 2013; 30:821-5.
32. Verhagen TE, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BW, Broekmans FJ. The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14:95-100.
33. Cook NR. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models: beyond the ROC curve. *Clin Chem* 2008; 54:17-23.
34. Elder K, Dale B. In-vitro fertilization. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2010.

## Original Article

### relation between AMH level and ovarian reserve in infertile women candidate for assisted reproductive treatment

Received: 23/08/2017 - Accepted: 27/09/2017

Massomeh Mirzamoradi<sup>1</sup>  
Fatemeh Sad at Sarfjoo<sup>2</sup>  
Mahmoodi Bakhtiari<sup>3</sup>  
Mehri Mahmoodi<sup>4</sup>  
Zahra Heydar\*

1- associated professor of Ob&Gyn  
Shahid Beheshti university of medical  
sciences mahdieh Hospital

2- fellow ship of infertility Shahid  
Beheshti university of medical sciences

3- associated professor epidemiologist  
and vital statistics Shahid Beheshti  
university of medical sciences

4- assistant of embryology laboratory  
mahdieh Hospital

\* Shahid Beheshti university of  
medical sciences mahdieh  
Hospital, Tehran, Iran.

Tel: 09123366418

Email: dr\_zheidar@yahoo.com

#### Abstract

**Introduction:** The purpose of this study was to predict the poor and excessive ovarian response using anti-Müllerian hormone (AMH) levels following a long agonist protocol in IVF candidates.

**MaterialS and Methods:** Through a prospective cohort study, the type of relationship and appropriate scale for AMH were determined using the fractional polynomial regression. To determine the effect of AMH on the outcomes of ovarian stimulation and different ovarian responses, the multinomial and negative binomial regression models were fitted using backward stepwise method. The ovarian response of studied subject who entered a standard long-term treatment cycle with GnRH agonist was evaluated using prediction model, separately and in combined models with (ROC) curves.

**Results:** The use of standard long-term treatments with GnRH agonist led to positive pregnancy test results in 30% of treated patients. With each unit increase in the log of AMH, the odds ratio of having poor response compared to normal response decreases by 64% (OR 0.36, 95% CI 0.19-0.68). The optimal cut-off points of AMH for predicting excessive and poor ovarian responses were 3.4 and 1.2 ng/ml, respectively, with area under curves of 0.69 (0.60-0.77) and 0.76 (0.66-0.86), respectively.

**Conclusion:** By considering the age of the patient undergoing infertility treatment as a variable affecting ovulation, use of AMH levels showed to be a good test to discriminate between different ovarian responses

**Keywords:** AMH, Ovarian reserve ,ovarian response

**Acknowledgement:** There is no conflict of interest.