DOI: 10.48305/jims.v44.i853.262

مجله دانشکده پزشکی اصفهان — سال چهل و چهارم/شماره‌ی ۸۵۳/هفته‌ی اول اردیبهشت ۱۴۰۵

تاریخ دریافت:۱۴۰۳/۲۱۰۸ — تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۷ — تاریخ چاپ: ۱۴۰۵/۰۲/۰۸

بررسی اثر پیشگویی کننده‌ی هورمون آنتی مولرین و تعداد فولیکول های آنترال در موفقیت کوتر تخمدان در بیماران PCO مقاوم به کلومیفن

الهام نقشینه[۱]، آزیتا پنجی[۲]، صفورا روح الامین[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کوتر تخمدان، یک روش درمانی مؤثر برای بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن PCO (Polycystic ovary) است. هدف این مطالعه، تعیین اثرات پیش‌بینی‌کننده‌ی هورمون آنتی‌مولرین (AMH) و تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC) در پاسخ به درمان بود.

روش‌ها: در این یک کارآزمایی بالینی که در سال ۱۴۰۱-۱۴۰۲ بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به PCOS انجام شد اطلاعات دموگرافیک بیماران در ابتدای مطالعه جمع‌آوری شد. سپس سطوح سرمی تستوسترون، هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون لوتئینه کننده (LH)، پرولاکتین، AMH و AFC در این بیماران اندازه‌گیری شد. سپس بیماران با روش لاپاراسکوپی تحت کوتر تخمدان قرار گرفتند. موفقیت کوتر تخمدان (تعداد تخمک‌گذاری) به عنوان بازگشت چرخه‌های قاعدگی منظم طی سال آینده تعریف شد.

یافته‌ها: بیماران با پاسخ به درمان‌ها سطوح AMH (P = ۰/۰۰۱) به‌طور معنی‌داری بالاتر بودند و AMH ارتباط مستقیم و معنی‌داری با پاسخ درمانی داشت (P = ۰/۰۰۴، r = ۱/۲۲۶). بیماران با AMH بالاتر از ۸، ۸/۳۲ برابر شانس بیشتری برای پاسخ به درمان داشتند (P < ۰/۰۰۱).

نتیجه‌گیری: AMH ارزش اخباری معنی‌داری در پاسخ‌های درمانی داشت. بیماران مبتلا به AMH بالاتر از ۸، ۸/۳۲ برابر شانس بیشتری برای پاسخ به درمان داشتند.

واژگان کلیدی: PCOS؛ کلومیفن؛ کوتر تخمدان؛ هورمون آنتی‌مولرین

ارجاع: نقشینه الهام، پنجی آزیتا، روح الامین صفورا. **بررسی اثر پیشگویی کننده‌ی هورمون آنتی مولرین و تعداد فولیکول‌های آنترال در موفقیت کوتر تخمدان در بیماران PCO مقاوم به کلومیفن.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۵؛ ۴۴ (۸۵۳): ۲۶۲- ۲۶۸.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome) PCOS که بوسیله‌ی تریاد هایپراندروژنیسم، الیگومنوره یا آمنوره و چرخه‌های مزمن بدون تخمک‌گذاری مشخص می‌شود، شیوعی در حدود ۵-۱۰ درصد در زنان دارد (۱). این سندرم، شایع‌ترین اختلال اندوکرین در زنان سن باروری محسوب می‌شود و یکی از علل مهم ناباروری به شمار می‌رود (۲، ۳). به طور کلی دو فرایند مهم در ایجاد این سندرم مختل شده‌اند: یکی تولید رشد بیش از حد فولیکولی که باعث ایجاد تعداد زیادی فولیکول آنترال کوچک می‌شود و دیگری انتخاب یکی از فولیکول‌ها و پیشبرد آن به سمت یک فولیکول بالغ.

قابل ذکر است که بدلیل اینکه این سندرم خود را با علایم بالینی و آزمایشگاهی متفاوت نشان می‌دهد و همچنین بین نژاد های مختلف نیز تظاهرا متفاوتی نشان می‌دهد، تشخیص آن دشوار است (٤).

کلومیفن سیترات، بدلیل هزینه و عوارض کمتر و نیاز کمتر به مانیتورینگ خط اول درمان این بیماران است، هر چند که در ۲۰ درصد از بیماران مقاومت نسبت به این دارو گزارش شده است . علت عدم جوابدهی این بیماران به داروی کلومیفن سیترات تا حد زیادی نامشخص است اما تعیین عوامل مؤثر در ایجاد این مقاومت می‌تواند به هدفمند کردن درمان کمک کند (۵، ٦).

در مطالعات قبل از بیومارکرهای مختلفی برای تعیین جمعیت

۱- دانشیار نازایی و IVF، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- رزیدنت گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد جراحی درون بین زنان، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: صفورا روح الامین: استاد جراحی درون بین زنان، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: s_rouholamin@med.mui.ac.ir

مناسب برای روش‌های درمانی استفاده شده است. از جمله این بیومارکرها AMH بوده است. AMH از سلول‌های ناحیه گرانولوزا در مرحله پره آنترال و سلول‌های آنترال کوچک تولید می‌شود (۷). AMH از مارکر های اصلی در سنجش ذخیره تخمدان و سن تخمدانی به حساب می‌آید. در مطالعات مختلف سطح این ماده ۲ تا ۳ برابر در زنان مبتلا به PCOS بیشتر بوده است که باعث تولید ۲ تا ۳ برابری در فولیکول‌های آنترال می‌شود (۸، ۹)، یکی از فرضیه‌ها در مورد نحوه‌ی تأثیر AMH بر ناباروری افراد، جلوگیری از تأثیر هورمون‌های FSH و استرادیول و در نتیجه جلوگیری از انتخاب یک فولیکول برای بالغ شدن و باقی ماندن آن‌ها در حد سلول‌های آنترال کوچک است (۱۰). سطح AMH در پلاسما در روز سوم سیکل قاعدگی به عنوان یکی از عوامل پیش‌بینی کننده‌ی میزان پاسخ به درمان با کلومیفن مطرح شده است (۱۰). همچنین تغییرات اندک سطح AMH در طول سیکل قاعدگی و همچنین بین سیکل‌های مختلف این ماده را به بیومارکری مناسب برای پیش‌بینی نتیجه درمان بدل کرده است (۱۱).

در خصوص این افراد مقاوم به کلومیفن روش‌های درمانی متفاوتی وجود دارد؛ یکی از روش‌های درمان این بیماران استفاده از گنادوتروپین‌های اگزوژن است. اگرچه که این روش درمانی با موفقیت‌هایی همراه بوده است اما بدلیل حساسیت بیشتر تخمدان‌های پلی‌کیستیک به گنادوتروپین‌های اگزوژن، در ۲۰ درصد افراد با افزایش خطر تحریک چندگانه فولیکول‌ها، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و بارداری‌های چندقلویی همراه است (۱۲، ۱۳). همچنین نرخ سقط در این افراد بیشتر از ۲۰ درصد گزارش شده است. این خطرات ضرورت نظارت و مراقبت دقیق‌تر عوارض این درمان را دوچندان می‌کند (۱٤).

برای افرادی که نسبت به کلومیفن سیترات مقاوم هستند، کوتر تخمدان به روش لاپاراسکوپیک یکی دیگر از روش‌های اصلی درمان است که متناسب با تصمیم پزشک یا ترجیح بیمار انتخاب می‌شود. مطالعات جدید نشان داده است که میزان عوارض آن از جهت بارداری‌های چندقلویی و سقط در مقایسه با روش تحریک تخمک‌گذاری بیشتر نیست (۱۵، ۱٦).

به علاوه این سندرم با مقاومت به انسولین نیز همراه است. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که حتی استفاده از داروی ضد مقاومت به انسولین (متفورمین) نسبت به کوتر تخمدان در زنان دارای اضافه وزن، نابارور و مقاوم به کلومیفن برای بهبود باروری مؤثرتر است (۱۷).

در سال‌های اخیر روش‌های جراحی در درمان PCOS اهمیت زیادی یافته است. روش کوتر تخمدان لاپاراسکوپیک با معرفی در سال ۱۹۸٤، جایگزین روش قدیمی‌تر Wedge resection شده است. روش‌های جراحی بدلیل اینکه یک مرتبه صورت می‌گیرند، موجب کاهش هزینه‌های مستقیم و غیر مستقیم شده‌اند. علاوه بر آن، تخمک‌گذاری‌های پس از انجام عمل جراحی با پایین‌ترین ریسک حاملگی چندگانه نسبت به روش‌های دیگر است (۲۷)؛ این در حالی است که نرخ باروری و نرخ تولد نوزاد سالم به کمک این روش به ترتیب ۳۹/۷ و ۳۳/۹ درصد گزارش شده است (۱۷، ۱۸). بنابراین تعیین اینکه کدام زیرگروه از زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن، پاسخ مؤثری به درمان با کوتر تخمدان می‌دهند، در انتخاب روش درمانی، کاهش عوارض و هزینه‌ها و افزایش تأثیر درمان رهگشا خواهد بود. در مطالعه‌ای دیده شده است که میزان AMH و AFC در زنان مبتلا به PCOS پس از کوتر تخمدان افزایش یافته است، اما شواهد کافی در بررسی استفاده از این بیومارکرها برای انتخاب روش درمانی محدود است. بنابراین با توجه به تفاوت‌های نژادی PCOS در این مطالعه برآن شدیم که با استفاده از اندازه‌گیری بیومارکرهای AMH و AFC (جانشینی برای AMH 3)، زیرگروه حساس به درمان با کوتر تخمدان را در زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن تعیین کنیم.

روش‌ها

این مطالعه‌ی بالینی در سال‌های ۱٤۰۰ و ۱٤۰۱ در بیمارستان‌های بهشتی و الزهرا(س) وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد. مطالعه‌ی حاضر بر روی ۷۰ بیمار مبتلا به PCOS انجام گرفت. پروتکل مطالعه توسط کمیته تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان مورد تأیید قرار گرفت و کمیته اخلاق نیز آن را تأیید کرده است (IR.MUI.MED.REC.1399.794).

معیارهای ورود به مطالعه شامل تشخیص PCO بر اساس معیارهای انجمن اروپایی تولید مثل انسان و جنین‌شناسی (ESHRE) و انجمن پزشکی تولید مثل آمریکا (ASRM)، عدم تخمک‌گذاری علیرغم درمان با ۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم کلومیفن در روز به مدت ۵ روز در روزهای ۵ تا ۹ چرخه‌ی قاعدگی و امضای رضایت‌نامه‌ی آگاهانه کتبی برای شرکت در این مطالعه بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل ناباروری شدید مردانه در همسر، سن بالای ٤۰ سال، انسداد لوله‌های پیگیری، آندومتریوز درجه ۳ یا ٤ بر اساس طبقه‌بندی اصلاح‌شده ASRM و سابقه سندرم کوشینگ، دیابت نوع ۲، هیپرپرولاکتینمی، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، اختلالات تیروئید و جراحی تخمدان بود.

بیماران واجد شرایط بر اساس معیارهای ذکر شده وارد مطالعه شدند. داده‌های دموگرافیک بیماران در ابتدای مطالعه جمع‌آوری شد. این داده‌ها شامل سن، وزن، قد، تعداد حاملگی‌ها، سابقه ناباروری و تعداد سال‌های ناباروری بود.

سطح سرمی هورمون محرک تیروئید (TSH)، تستوسترون، هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون لوتئینیزه کننده (LH)، پرولاکتین، AMH و تعداد فولیکول‌های آنترال (AFC) در این بیماران اندازه‌گیری شد. آزمایش‌ها در روز سوم چرخه‌ی قاعدگی انجام شدند. همزمان، سونوگرافی برای اندازه‌گیری AFC انجام شد. شمارش فولیکول‌های آنترال در روز سوم چرخه با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال اندازه‌گیری شد. در این روش، تعداد فولیکول‌های آنترال کوچک در هر دو تخمدان اندازه‌گیری می‌شود. اندازه این فولیکول‌ها می‌تواند بین ۲ تا ۱۰ میلی‌متر باشد. تمام سونوگرافی‌ها توسط یک متخصص زنان و زایمان و فلوشیپ ناباروری با دستگاه سونوگرافی Mindray DC70 انجام شد. برای جلوگیری از اختلاف بین آزمایشگاه‌ها در اندازه‌گیری هورمون‌ها، تمام آزمایش‌ها در آزمایشگاه بیمارستان بهشتی با یک کیت (Ansh Labs, LLC, TX, US) انجام شد.

سپس این بیماران تحت کوتر تخمدان از طریق روش لاپاروسکوپی قرار گرفتند. عمل لاپاروسکوپی با استفاده از یک دستگاه یک قطبی استریل انجام شد. نفوذ به کپسول تخمدان با فشار دادن الکترود بر روی سطح تخمدان به مدت ۲ تا ٤ ثانیه با توان ۲۰۰ تا ۳۰۰ وات انجام شد. هر سوراخ ایجاد شده در داخل تخمدان به طور متوسط قطر ۳ میلی‌متر و عمق ۲ تا ۳ میلی‌متر داشت. به طور متوسط سه تا هشت سوراخ در هر تخمدان ایجاد شد. این روش توسط یک جراح زنان و زایمان باتجربه برای همه بیماران انجام شد.

موفقیت کوتر تخمدان (رخداد تخمک‌گذاری) به عنوان بازگشت چرخه‌های قاعدگی منظم در طول سال بعد تعریف شد. بیماران تا یک سال پس از عمل به طور دوره‌ای برای بررسی قاعدگی منظم تحت نظر بودند.

داده‌های به دست آمده وارد نرم‌افزارآماری SPSS نسخه‌ی ۲٤ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شدند. داده‌های کمی به صورت میانگین ± انحراف استلندارد و داده‌های کیفی به صورت توزیع فراوانی (درصد) گزارش شدند. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان آستانه معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۷۰ بیمار مبتلا به PCOS به‌طور تصادفی انتخاب شدند. میانگین سن آن‌ها ٤/۲۵۳ ± ۲۹ سال بود. حداقل و حداکثر سن به ترتیب ۲۲ و ۳۸ سال بود. میانگین وزن و قد آن‌ها به ترتیب ۷۱/۱۷ ± ۷/٦۷ کیلوگرم و ۱٦۳/۱٤ ± ۳/۲۳ سانتی‌متر بود. میانگین Body Mass Index (BMI) آن‌ها ۲٦/۷۲ ± ۲/٦٤ بود. میانگین مدت زمان ناباروری آن‌ها ٤/۳۷ ± ۲/٤۱ سال بود (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان

متغیر	مجموع
سن (سال)	۲۹ (۴/۲۵۳)
وزن (کیلوگرم)	۷۱/۱۷ (۷/۶۷)
ارتفاع (سانتی‌متر)	۱۶۳/۱۴ (۳/۲۳)
BMI (Kg/m2)	۲۶/۷۲ (۲/۶۴)
سال‌های ناباروری (سال)	۴/۳۷ (۲/۴۱)
TSH	۲/۳۳ (۱/۱)
تستوسترون	۱/۶۴ (۰/۳۲)
FSH	۵/۸۴ (۱/۵۵)
LH	۷/۳۲ (۲/۴۳)
پرولاکتین	۱۳/۹۱ (۷/۴۹)
AMH	۱۱/۸۷ (۱۰/۴)
AFC	۱۴/۵۷ (۱/۷۲)

هیچ تفاوت معنی‌داری از نظر ویژگی‌های دموگرافیک بین دو گروه با پاسخ بالینی و بدون پاسخ بالینی، که به عنوان رسیدن به چرخه‌ی قاعدگی منظم پس از کوتر تخمدان تعریف شده است، وجود نداشت. نتایج آزمایش‌های آزمایشگاهی شامل تستوسترون، FSH، LH و پرولاکتین در جدول ۱ ارائه شده است. هیچ تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های با پاسخ و بدون پاسخ وجود نداشت (جدول ۲).

جدول ۲. مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ به درمان (سیکل‌های قاعدگی منظم)

متغیر	پاسخ به درمان		P
	خیر (n = ۲۱)	بله (n = ٤۹)	
سن (سال)	۳۰ (۳/۹۴)	۲۸/۵۷ (۴/۳۵)	۰/۱۷۳
وزن (کیلوگرم)	۷۷/۹۵ (۱۰/۳۷)	۷۱/۵۶ (۷/۸۳)	۰/۳۳۷
قد (سانتی‌متر)	۱۶۴ (۳/۹۴)	۱۶۲/۷۷ (۲/۸۴)	۰/۹۷۹
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)	۲۹/۰۶ (۴/۳۱)	۲۶/۹۹ (۲/۶۲)	۰/۰۷۲
سال‌های ناباروری (سال)	۵/۴۵ (۳/۲۴)	۳/۹۳ (۱/۸۸)	۰/۲۱۳
TSH	۱/۸۴ (۰/۷۲)	۲/۵۳ (۱/۱۹)	۰/۳۲۲
تستوسترون	۱/۵۶ (۰/۳۴)	۱/۶۸ (۰/۳۱)	۰/۱۳۸
FSH	۵/۵۶ (۱/۴۲)	۵/۹۵ (۱/۶)	۰/۸۹۳
LH	۶/۶۱ (۱/۶۸)	۷/۵۹ (۲/۶۲)	۰/۳۹۲
پرولاکتین	۱۳/۷۶ (۸/۷۹)	۱۳/۹۸ (۷/۱۳)	۰/۸۲۱
AMH	۸/۳۳ (۴/۳۷)	۱۳/۹۵ (۱۱/۴)	۰/۰۰۱
AFC	۱۴/۱۶ (۱/۶۴)	۱۴/۷۴ (۱/۷۵)	۰/۲۳۱

میزان بارداری در ٦ ماه اول پس از مداخلات (که به عنوان بارداری طبیعی در نظر گرفته می‌شود) ۱۱ بیمار (۱۵/۷ درصد) بود.

در مجموع، در طول یک سال پیگیری، ۳٤ بیمار باردار شدند (٤۸/۵ درصد) که مجموع بارداری‌های طبیعی و کمکی است.

همچنین، قبل از مداخله، سطح AMH و AFC بیماران ارزیابی شد. میانگین سطح AMH برای بیماران شرکت‌کننده ۱۱/۸۷ ± ۱۰/٤ بود، در حالی که بیماران با پاسخ بالینی، سطوح AMH به طور معنی‌داری بالاتری نسبت به گروه بدون پاسخ داشتند (٤/۳۷ ± ۸/۳۳ در مقابل ۱۳/۹۵ ± ۱۱/٤، (P = ۰/۰۰۱). میانگین AFC برای شرکت‌کنندگان ۱٤/۵۷ ± ۱/۷۲ بود و هیچ تفاوت معنی‌داری بین بیماران پاسخ‌دهنده و غیر پاسخ‌دهنده وجود نداشت (۱/٦٤ ± ۱٤/۱٦ در مقابل ۱٤/۷٤ ± ۱/۷۵) (P = ۰/۲۳۱) (جدول ۲).

با مقایسه‌ی ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان بر اساس وقوع بارداری خود به خودی جدید پس از درمان، هیچ یک از متغیرها بین گروه‌های با پاسخ و بدون پاسخ تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول ۳).

جدول ۳. مشخصات دموگرافیک و بالینی شرکت‌کنندگان بر اساس پاسخ به درمان (بارداری جدید)

متغیر	پاسخ به درمان		P
	خیر (n = ۵۹)	بله (n = ۱۱)	
سن (سال)	۲۹ (۴/۱۷)	۲۹ (۴/۹)	۰/۸۷۸
وزن (کیلوگرم)	۷۳/۴۷ (۹/۶۸)	۷۳/۷۳ (۵/۳۷)	۰/۳۳۶
قد (سانتی‌متر)	۱۶۳/۴۱ (۳/۱۶)	۱۶۱/۷۳ (۳/۴۱)	۰/۴۲۲
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۷/۵۱ (۳/۵۶)	۲۸/۱۸ (۱/۷۴)	۰/۱۶۸
سال‌های ناباروری (سال)	۴/۵۸ (۲/۲۲)	۳/۴۳ (۳/۱۵)	۰/۰۷۶
TSH	۲/۲۷ (۱/۱)	۲/۶۴ (۱/۱۷)	۰/۳۱۲
تستوسترون	۱/۶۴ (۰/۳۳)	۱/۷ (۰/۲۶)	۰/۷۳۷
FSH	۵/۷۳ (۱/۶)	۶/۴۵ (۱/۱۵)	۰/۱۵۹
LH	۷/۲۳ (۲/۳۳)	۷/۷۸ (۲/۹۹)	۰/۳۲۲
پرولاکتین	۱۴/۳۹ (۸/۴)	۱۲/۲۹ (۲/۲۱)	۰/۹۲۶
AMH	۱۰/۹۱ (۵/۳۱)	۱۹/۵۸ (۲۱/۸۱)	۰/۰۷۶
AFC	۱۴/۶۲ (۱/۸)	۱۴/۳۶ (۱/۳۶)	۰/۵۶۳

در مرحله‌ی بعد، ارتباط ویژگی‌های دموگرافیک و بالینی با پاسخ به درمان، که به عنوان دستیابی به چرخه‌های قاعدگی منظم پس از مداخله تعریف شده است، ارزیابی شد. با استفاده از رگرسیون لجستیک تک متغیره، تنها AMH ارتباط مستقیم معنی‌داری با پاسخ به درمان نشان داد (B (95%CI) = ۱/۰٦٦ – ۱/٤۱۰) (P = ۰/۰۰٤) (جدول ٤). با در نظر گرفتن وقوع بارداری خود به خودی جدید به عنوان معیار پاسخ به درمان، هیچ یک از متغیرها ارتباط معنی‌داری با پاسخ به درمان نداشتند (جدول ۵).

جدول ٤. ارتباط عوامل بالینی و جمعیت‌شناختی با موفقیت مداخله (سیکل‌های قاعدگی منظم)

متغیر	Exp B (95% CI)	P
سن (سال)	۰/۹۲۳ (۰/۸۱۷ – ۱/۰۴۳)	۰/۱۹۹
وزن (کیلوگرم)	۱/۰۲۳ (۰/۹۴۵ – ۱/۰۹۷)	۰/۵۲۳
قد (سانتی‌متر)	۰/۸۸۴ (۰/۷۴۸ – ۱/۰۴۵)	۰/۱۴۹
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۱/۱۴۰ (۰/۹۲۳ – ۱/۴۰۹)	۰/۲۲۴
سال‌های ناباروری (سال)	۱/۵۸۹ (۰/۸۴۲ – ۲/۹۹۷)	۰/۱۵۳
TSH	۳/۰۲۶ (۰/۵۸۲ – ۱۵/۷۲)	۰/۱۸۸
تستوسترون	۱/۱۸۸ (۰/۸۲ – ۱/۷۲۲)	۰/۳۶۱
FSH	۱/۲۱۱ (۰/۹۳۴ – ۱/۵۷)	۰/۱۴۹
LH	۱/۰۰۴ (۰/۹۰۹ – ۱/۱۰۹)	۰/۹۳۵
پرولاکتین	۱/۲۲۶ (۱/۰۶۶ – ۱/۴۱۰)	۰/۰۰۴
AMH	۱/۲۲۲ (۰/۸۹۱ – ۱/۶۷۴)	۰/۲۱۳

وابسته: سیکل‌های قاعدگی منظم

جدول ۵ . ارتباط عوامل بالینی و جمعیت‌شناختی با موفقیت مداخله (بارداری جدید)

متغیر	Exp B (95% CI)	p
سن	۱/۰۰۰ (۰/۸۵۹ – ۱/۱۶۵)	۱/۰۰۰
وزن	۱/۰۵۰ (۰/۹۶۹ – ۱/۱۳۸)	۰/۲۳۵
ارتفاع	۰/۸۴۴ (۰/۶۸۲ – ۱/۰۴۴)	۰/۱۱۸
BMI	۱/۲۶۹ (۰/۹۸۹ – ۱/۶۲۹)	۰/۰۶۱
TSH	۱/۳۴۹ (۰/۶۸۰ – ۲/۶۷۸)	۰/۳۹۲
تستوسترون	۱/۹۴۱ (۰/۲۳۲ – ۱۶/۲۴)	۰/۵۴۱
FSH	۱/۳۴۰ (۰/۸۹۱ – ۲/۰۱۶)	۰/۱۶۰
LH	۱/۰۹۳ (۰/۸۴۷ – ۱/۴۱۲)	۰/۴۹۳
پرولاکتین	۰/۹۵۹ (۰/۸۵۳ – ۱/۰۷۸)	۰/۴۸۴
AMH	۱/۰۸۵ (۰/۹۷۵ – ۱/۲۰۷)	۰/۱۳۵
AFC	۰/۹۱۸ (۰/۶۳۱ – ۱/۳۳۵)	۰/۶۵۴

سپس، ارزش پیش‌بینی‌کننده AFC و AMH برای پیش‌بینی پاسخ به درمان (چرخه‌های قاعدگی منظم) با استفاده از تحلیل منحنی ROC ارزیابی شد. AUC AMH و AFC به ترتیب ۰/۷٦۱ و ۰/۵۹۳ بود. در مرحله‌ی بعد، سعی کردیم مقدار آستانه‌ای با بیشترین حساسیت و ویژگی همزمان را تعیین کنیم. بهترین مقدار آستانه برای AMH برای پیش‌بینی پاسخ، هشت بود. بیماران با AMH بالاتر از ۸، ۸/۳۲۸ برابر شانس بیشتری برای داشتن پاسخ پس از مداخله در مقایسه با بیمارانی که AMH آنها کمتر از ۸ بود، داشتند (P < ۰/۰۰۱). همانطور که قبلاً ذکر شد، حتی پس از دسته‌بندی آن به گروه‌های کمتر و بیشتر از مقدار آستانه، هیچ ارتباطی بین AFC و پاسخ به درمان وجود نداشت (جدول ٦).

جدول ٦ . تجزیه و تحلیل منحنی ROC AFC و AMH

متغیر	AUC	بهترین برش		پاسخ به درملن		P	OR (95%CI)
				بله	خیر		
AMH	۰/۷۶۱	۸	کمتر از برش	۸	۱۳	< ۰/۰۰۱	۸/۳۲۸ (۲/۶۰۶ – ۲۶/۶۱۱)
			بالاتر از برش	۴۱	۸		
AFC	۰/۵۹۳	۱۴	کمتر از برش	۲۱	۱۱	۰/۳۳۱	۱/۷۰۲ (۰/۵۸۰ – ۴/۹۸)
			بالاتر از برش	26	8		

بحث

در این مطالعه، داده‌های آزمایشگاهی ۷۰ بیمار مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن و پاسخ آن‌ها به کوتر تخمدان مورد ارزیابی قرار گرفت. نتایج نشان داد که AMH دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده‌ی قابل‌توجهی در پاسخ به درمان است. ما توانستیم نقطه‌ی برش را برای دو عامل پیش‌بینی‌کننده تعیین کنیم. همان‌طور که نشان داده شده است، بیمارانی که سطح AMH آن‌ها بالاتر از ۸ بود، ۸/۳۲ برابر شانس بیشتری برای پاسخ به درمان داشتند.

این داده‌ها می‌توانند دارای ارزش بالینی بالایی باشند. گزینه‌های درمانی مختلفی می‌توانند در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن استفاده شوند و داده‌های اخیر از استفاده ازکوتر تخمدان در این بیماران حمایت می‌کنند. همان‌طور که نتایج مطالعه‌ی ما نشان داد، ۷۰ درصد از موارد پاسخ مثبت به کوتر تخمدان داشتند. در مطالعه‌ای توسط Lebbi و همکاران در سال ۲۰۱۵، آن‌ها تحقیقات قبلی در مورد اثربخشی تخریب تخمدان در PCOS را بررسی کردند. بر اساس این داده‌ها، کوتر تخمدان می‌تواند منجر به پاسخ درمانی موفق در ۵۰ تا ۸۰ درصد از موارد شود که به عوامل بالینی و آزمایشگاهی مختلف بستگی دارد (۱۹).

در مطالعه‌ی دیگری توسط Mitra و دیگران در هند، میزان پاسخ به کوتر تخمدان در PCOS تا ۵۵ درصد در نظر گرفته شد (۲۰). این داده‌ها نشان‌دهنده‌ی تنوع در میزان موفقیت گزارش‌شده هستند و می‌تولند به دلیل عوامل مختلف مؤثر بر این میزان پاسخ باشد. بر اساس داده‌های ما، ۷۰ درصد از موارد پس ازکوتر تخمدان، پاسخ مناسب و درمان موفق داشتند.

نکته‌ی مهم دیگر این بود که ما هیچ تفاوت معنی‌داری بین موارد مربوط به AFC مشاهده نکردیم. این موضوع در سال ۲۰۱٤ توسط Zakherah مورد بحث قرار گرفت. او پیشنهاد کرد که AFC می‌تواند در پیش‌بینی پاسخ به درمان در بیماران مفید باشد، اما همچنین توصیه کرد که تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام شود (۲۱). نتایج مشابهی توسط Majumdar و Mishra در سال ۲۰۱٦ گزارش شد (۲۲). این داده‌ها با یافته‌های ما مطابقت نداشت. این تفاوت‌ها می‌تواند به دلیل تغییرات در جمعیت مطالعه و ویژگی‌های آنها باشد.

علاوه بر این، برخی مطالعات عوامل مختلف مؤثر در پاسخ به درمان را ارزیابی کرده‌اند. Omokanye و همکاران، داده‌های ۲۳ بیمار مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن را ارزیابی کردند و نشان دادند که کوتر تخمدان منجر به ۱۰۰ درصد نرخ پاسخ در جمعیت مورد مطالعه شده است. همچنین ذکر شد که ارزیابی‌های هورمونی آزمایشگاهی می‌تواند نقش قابل توجهی در پیش‌بینی این پاسخ‌ها در بیماران داشته باشد (۲۳).

برخی مطالعات نیز مقادیر AMH را در پاسخ به درمان ارزیابی کرده‌اند. Paramu نشان داد که AMH یک نشانگر مفید در پیش‌بینی نتیجه‌ی کوتر تخمدان است و حد آستانه ۸ نقطه معنی‌داری برای AMH بود (۱۳).

در مطالعه‌ی دیگری، Rezk و دیگران نشان دادند که سطوح AMH و LH قبل از کوتر تخمدان می‌تواند پیش‌بینی‌کننده‌های مفیدی برای تخمک‌گذاری خود به خودی پس از درمان باشد. ذکر شد که نقطه‌ی برش ۸ می‌تواند داده‌های ارزشمندی را نشان دهد (۲٤). این داده‌ها با یافته‌های مطالعه‌ی ما مطابقت داشت. ما نشان دادیم که AMH نقش پیش‌بینی‌کننده‌ی معنی‌داری در پاسخ به درمان کوتر تخمدان دارد. نکته‌ی اصلی مطالعه‌ی ما این بود که ما یک نقطه برش برای AMH تعیین کردیم. نشان داده شد که بیمارانی که AMH آنها بالاتر از ۸ بود، ۸/۳۲ برابر شانس بیشتری برای پاسخ به درمان داشتند.

محدودیت‌های این مطالعه، جمعیت محدود شرکت‌کنندگان و عدم مقایسه‌ی نتایج با سایر مداخلات بود. به نظر می‌رسد که تحقیقات بیشتر بر روی جمعیت‌های بزرگ‌تر ضروری است. با توجه به موارد ذکر شده، هورمون ضد مولرین (AMH) ابزاری پیش‌بینی‌کننده مفید در پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن است و این می‌تواند اهمیت بالینی بالایی داشته باشد. ما به متخصصان زنان و زایمان توصیه می‌کنیم که در این زمینه توجه بیشتری به استفاده از AMH داشته باشند.

نتیجه‌گیری

AMH دارای ارزش پیش‌بینی‌کننده‌ی قابل توجهی در پاسخ به درمان بود. ما توانستیم نقطه برش برای دو عامل پیش‌بینی‌کننده را

تعیین کنیم. همانطور که نشان داده شد، بیمارانی که سطح AMH آنها بالاتر از ۸ بود، ۸/۳۲ برابر شـــانس بیشـــتری برای پاســـخ به درمان داشتند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام کسانی که ما را در انجام این پژوهش یاری رساندند تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nat Rev Dis Primers 2016; 2: 16057.
2. McCartney CR, Marshall JC. CLINICAL PRACTICE. Polycystic Ovary Syndrome. N Engl J Med 2016; 375(1): 54-64.
3. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2018; 132(2): 321-36.
4. Meier RK. Polycystic Ovary Syndrome. Nurs Clin North Am 2018; 53(3): 407-420.
5. Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2018; 14(5): 270-84.
6. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome. Am Fam Physician 2016; 94(2): 106-13.
7. Lizneva D, Suturina L, Walker W, Brakta S, Gavrilova-Jordan L, Azziz R. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2016; 106(1): 6-15.
8. Bellver J, Rodríguez-Tabernero L, Robles A, Muñoz E, Martínez F, Landeras J, Acevedo B, et al. Polycystic ovary syndrome throughout a woman's life. J Assist Reprod Genet 2018; 35(1): 25-39.
9. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016; 12(12): CD002249.
10. Takasaki A, Tamura I, Okada-Hayashi M, Orita T, Tanabe M, Maruyama S, et al. Usefulness of intermittent clomiphene citrate treatment for women with polycystic ovarian syndrome that is resistant to standard clomiphene citrate treatment. Reprod Med Biol 2018; 17(4): 454-8.
11. Garg D, Tal R. The role of AMH in the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome. Reprod Biomed Online 2016; 33(1): 15-28.
12. Gülşen MS, Ulu İ, Yıldırım Köpük Ş, Kıran G. The role of anti-Müllerian hormone in predicting clomiphene citrate resistance in women with polycystic ovarian syndrome. Gynecol Endocrinol 2019; 35(1): 86-9.
13. Paramu S. Impact of laparoscopic ovarian drilling on serum anti-mullerian hormone levels in patients with anovulatory Polycystic Ovarian syndrome. Turk J Obstet Gynecol 2016; 13(4): 203-7.
14. Ellakwa HE, Sanad ZF, Hamza HA, Emara MA, Elsayed MA. Predictors of patient responses to ovulation induction with clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome experiencing infertility. Int J Gynaecol Obstet 2016; 133(1): 59-63.
15. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Polycystic ovary syndrome and infertility: an update. Int J Adolesc Med Health 2021; 34(2): 1-9.
16. Shi S, Hong T, Jiang F, Zhuang Y, Chen L, Huang X. Letrozole and human menopausal gonadotropin for ovulation induction in clomiphene resistance polycystic ovary syndrome patients: A randomized controlled study. Medicine (Baltimore) 2020; 99(4): e18383.
17. Hager M, Wenzl R, Riesenhuber S, Marschalek J, Kuessel L, Mayrhofer D, et al. The prevalence of incidental endometriosis in women undergoing laparoscopic ovarian drilling for clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a retrospective cohort study and meta-analysis. J Clin Med 2019; 8(8): 1210.
18. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, Mol BWJ, Brown J, Crawford TJ, van Wely M. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2020; 2(2): CD001122.
19. Lebbi I, Ben Temime R, Fadhlaoui A, Feki A. Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful? Front Surg 2015; 2: 30.
20. Mitra S, Nayak PK, Agrawal S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. J Nat Sci Biol Med 2015; 6(1): 40-8.
21. Zakherah M. Ovarian reserve after fixed versus adjusted laparoscopic ovarian drilling in clomiphene resistant PCOS patients. Fertility and Sterility 2014; 102(3): e144-e5.
22. Majumdar A, Mishra P. Series of 18 Cases of Clomiphene Resistant Anovulatory Women with Polycystic Ovary Syndrome and Altered Response to FSH Stimulation. JFIV Reprod Med Genet 2016; 4(4): 1-2.
23. Omokanye L, Olatinwo A, Durowade K, Panti A, Salaudeen A, Adewara E. A review of pregnancy outcomes following laparoscopic ovarian drilling for infertile women with clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome (PCOS) at a public health facility in Ilorin, Nigeria. Trop J Obstet Gynaecol 2014; 31(2): 74-81.
24. Rezk M, Emarh M, Alhalaby A. Anti-Müllerian hormone and luteinizing hormone for prediction of spontaneous ovulation after laparoscopic ovarian drilling in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. Middle East Fertility Society Journal 2016; 21(2): 91-95.

DOI: *10.48305/jims.v44.i853.262*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 44, No. 853, 1st Week, May 2026**

Received: 11.11.2024 Accepted: 16.04.2026 Published: 28.042026

Predictive Effect of Antimullerian Hormone (AMH) and Number of Antral Follicles (AFC) in Treatment Response to Ovarian Drilling in Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary (PCO) Patients

Elham Naghshineh[1], Azita Panji[2], Safoura Rouholamin[3]

Original Article

Abstract

Background: Ovarian drilling is an effective treatment method for clomiphene-resistant polycystic ovary (PCO) patients. Here we aimed to determine the predictive effects of antimullerian hormone (AMH) and number of antral follicles (AFC) in treatment response.

Methods: This is a clinical trial that was performed in 2021-2022 on 70 patients with PCOS. Eligible patients included based on the mentioned criteria. Demographic data of patients were collected at the beginning of the study. Serum levels of testosterone, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), prolactin, AMH and AFC in these patients were then measured. Patients then underwent ovarian catheterization via laparoscopic technique. The success of ovarian catheterization (the occurrence of ovulation) was defined as the return of regular menstrual cycles over the next year.

Findings: patients with response to treatments had significantly higher AMH ($P = 0.001$) levels. AMH had significant direct relationship with treatment response ($r = 1.226$, $P = 0.004$). Patients with AMH higher than 8 had 8.32 times higher chance for response to treatments ($P< 0.001$).

Conclusion: AMH had significant predictive values in treatment responses. Patients with AMH higher than 8 had 8.32 times higher chance for response to treatments.

Keywords: PCOS, Clomiphene, Ovarian drilling, Antimullerian hormone

Citation: Naghshineh E, Panji A, Rouholamin S. **Predictive Effect of Antimullerian Hormone (AMH) and Number of Antral Follicles (AFC) in Treatment Response to Ovarian Drilling in Clomiphene-Resistant Polycystic Ovary (PCO) Patients.** J Isfahan Med Sch 2026; 44(852): 262-8.

1- Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Obstetrics & Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Safoura Rouholamin, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: s_rouholamin@med.mui.ac.ir