

ავტორის სტილი დაცულია

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ლიუდმილა ბარბაქაძე

წარდგენილია მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

ხელმძღვანელები: პროფესორი ჯენარა ქრისტესაშვილი

პროფესორი არჩილ ხომასურიძე

თსუ მედიცინის ფაკულტეტი

რეპროდუქტოლოგიის და მენოპა–გინეკოლოგიის დეპარტამენტი

თბილისი 2014

## სარჩევი

შემოკლებები.....	5
შესავალი .....	6
თემის აქტუალურობა.....	6
კვლევის ამოცანები:.....	9
ნაშრომის მეცნიერული სიახლე.....	11
ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება.....	13
გამოქვეყნებული ნაშრომების სია.....	14
ნაშრომის აპრობაცია.....	15
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა .....	16
1.1. ფოლიკულოგენეზი.....	16
1.2. პრიმორდიალური ფოლიკულების ასამბლეა და მათი განვითარების სტადიები .....	16
1.3. ოვარიული რეზერვი .....	18
1.4. ფერტილობის მარკერები.....	18
1.4.1. ასაკი.....	18
1.4.2. მენსტრუაციული ფუნქცია .....	19
1.4.3. ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი.....	20
1.4.4. ინჰიბინი – B .....	21
1.4.5. ესტრადიოლი.....	22
1.4.6. ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა .....	23
1.4.7. საკვერცხის მოცულობა .....	25
1.5. ამჰ – საკვერცხის ფუნქციის თანამედროვე მარკერი .....	26
1.5.1. ამჰ მაჩვენებლები სიცოცხლის მანძილზე.....	29
1.5.2. ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის მნიშვნელობა ოვარიული რეზერვის შეფასებაში.....	31
1.5.3. ამჰ – საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის ინდიკატორი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში.....	33
1.5.4. ამჰ - საკვერცხის ნაადრევი განლევის მარკერი.....	35
1.5.5. ამჰ - პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის (პსს) მარკერი .....	36
1.5.6. ამჰ - გრანულოზურ უჯრედოვანი სიმსივნის მარკერი.....	37
1.5.7. ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის მნიშვნელობა ონკოლოგიაში .....	38
1.5.8. ამჰ - დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოსავლის პროგნოსტული მაჩვენებელი.....	39
1.5.9. ამჰ-ის მნიშვნელობა ოვარიული რეზერვის რაოდენობრივ პრედიქციაში.....	40

1.5.10. ამჰ - საკვერცხის მწირი პასუხის და სტიმულაციის პროტოკოლის შეწყვეტის პროგნოსტული მაჩვენებელი.....	41
1.5.11. ამჰ - სტიმულაციაზე საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხის და საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომის (სჰსს) პროგნოსტული მაჩვენებელი.....	42
1.5.12. ამჰ-ის მნიშვნელობა ოვარიული პასუხის ხარისხობრივ პრედიქციაში.....	43
1.5.13. ამჰ-ის მაჩვენებლები ფოლიკულურ სითხეში.....	43
1.5.14. ამჰ-ის მაჩვენებლები სისხლში.....	44
<b>თავი 2. კვლევის ობიექტი და მეთოდები.....</b>	<b>45</b>
2.1. კვლევის დიზაინი .....	45
2.2. კვლევის ობიექტი .....	45
2.3. კვლევის მეთოდები.....	47
2.3.1. ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა .....	47
2.3.2. ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი .....	48
2.3.3. საკვერცხეების სტიმულაციის პროტოკოლი .....	48
2.3.4 ოვულაციის სტიმულაციაზე საკვერცხის მწირი პასუხის დადგენის კრიტერიუმები .....	49
2.4 სტატისტიკური ანალიზი.....	50
<b>თავი 3 კვლევის შედეგები.....</b>	<b>52</b>
3.1 ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ და აფრ) აღწერითი სტატისტიკა (I ჯგ) ....	52
3.2. ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ და აფრ) კორელაციური ანალიზი მთლიან ჯგუფში (I ჯგ 18-48 წ) და ცალკეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფებში .....	60
3.3. მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ 18-48 წ) უშვილობის დიაგნოზით .....	62
3.3.1. ამჰ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია .....	62
3.3.2. ფმჰ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია .....	63
3.3.3. აფრ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია .....	64
3.4. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტთა აღწერითი სტატისტიკა (II ჯგუფი) .....	67
3.5. ოვარიული რეზერვის ტესტების კორელაციური ანალიზი ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტების ჯგუფში (II ჯგ).....	75
3.6. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტებში (II ჯგ) გამოყოფილი ორი ქვეჯგუფის (კლინიკური და უარყოფითი ორსულობა) შედარება ყველა ცვლადის მიხედვით ...	78
3.7. რაოდენობრივი ცვლადების კორელაციები უარყოფითი და კლინიკური ორსულობის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში .....	80
3.8. რეგრესიული ანალიზი (ჯგ II).....	84

3.8.1. რეგრესიული ანალიზი კლინიკური და უარყოფითი ორსულობის პრედიქციის თვალსაზრისით .....	84
3.9. ROC ანალიზი ასაკის ზღვრული მაჩვენებლის დასადგენად კლინიკური ორსულობის ქვეჯგუფისთვის .....	87
3.10. რეგრესიული ანალიზი ოვულაციის ინდუქციაზე საკვერცხის მწირი და კარგი პასუხის პრედიქციის თვალსაზრისით.....	89
3.11. ROC ანალიზი აფრ–ის ზღვრული მაჩვენებლების დასადგენად მწირ მოპასუხებებში .....	91
3.12. ROC ანალიზი ამჰ–ის ზღვრული მაჩვენებლის დასადგენად მწირ მოპასუხებებში.....	94
<b>თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა.....</b>	<b>96</b>
<b>თავი 5. დასკვნები .....</b>	<b>111</b>
<b>თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები.....</b>	<b>114</b>
<b>გამოყენებული ლიტერატურა .....</b>	<b>115</b>
<b>დანართი.....</b>	<b>136</b>

## შემოკლებები

ამჰ - ანტიმიულერული ჰორმონი

აფრ- ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა

ფმჰ- ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი

მლჰ – მალუთეინიზირებელი ჰორმონი

17 α OHP – 17 α ჰიდროქსიპროგესტერონი

DHEA-S – დეჰიდროეპიანდროსტერონ სულფატი

TSH – თირეოტროპული ჰორმონი

FT<sub>4</sub> – თავისუფალი თიროქსინი

β hCG – β ქორიონალური გონადოტროპინი

GnRH – გონადოტროპინ რილიზინგ ჰორმონი

სე – საერთაშორისო ერთეული

პსს- პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომი

მ/ც – მენსტრუაციული ციკლი

მცხ- მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა

hCG - ადამიანის ქორიონალური გონადოტროპინი

IVF - ინ ვიტრო განაყოფიერება

ICSI - ინტრაციტოპლაზმური სპერმის ინექცია

დრტ - დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები

უზგ - ულტრაბგერითი გამოკვლევა

სჰსს – საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომი

# შესავალი

## თემის აქტუალურობა

ბოლო ასწლეულში სოციალური და ეკონომიკური განვითარების მიუხედავად აღინიშნება უნაყოფობის სიხშირის მნიშვნელოვანი მატება (Myrskylä *et al.*, 2009). განვითარებულ ქვეყნებში არცთუ იშვიათად ხდება შვილოსნობის გადავადება, იმ პერიოდამდე, როდესაც ქალის ფერტილობის პოტენციალი უკვე შემცირებულია. ეს ტენდენცია მნიშვნელოვნად აისახება პოპულაციაზე საერთო ფერტილობისა და შობადობის სიხშირის მკვეთრი შემცირების სახით. მოგეხსენებათ, რომ დედის ხანდაზმული ასაკი ასოცირდება ოოციტების ანეუპლოიდიის მაღალ რისკთან, პრიმორდიალური ფოლიკულების რაოდენობის შემცირებასა და ოოციტების ხარისხის გაუარესებასთან (Hunt and Hassold 2008). ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, დღეისათვის სულ უფრო და უფრო მეტ წყვილს ჭირდება სამედიცინო დახმარება უშვილობის დიაგნოზის გამო.

უნაყოფო წყვილთა გავრცელება ზოგად პოპულაციაში 15%-ს შეადგენს (Dunson *et al.*, 2004). შვილოსნობის გადავადებას ბოლო 40 წლის მანძილზე ხელი შეუწყო კონტრაცეპციის ფართოდ გამოყენებამ, რაც განსაკუთრებით ხშირია უმაღლესი განათლების მქონე ქალებში. ევროპის ქვეყნებში პირველი მშობიარობის საშუალო ასაკი გაიზარდა 24.6 წლიდან 29.1 წლამდე (Balasch and Gratacos 2011). ბევრი ქალი ვერ ათვიცნობიერებს შვილის ყოლის გადავადებასთან დაკავშირებულ პოტენციურ უარყოფით შედეგებს. უმაღლესი განათლების მქონე წყვილები არ აქცევენ ყურადღებას ასაკის მატებას. ისინი ორიენტირებულნი არიან კარიერაზე და აქვთ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების იმედი (Ng and Ho 2007). აქედან გამომდინარე, რეალურად, ბოლო პერიოდში მნიშვნელოვნად გაიზარდა იმ ქალთა რიცხვი, რომლებსაც შვილოსნობის რეალიზაციის მიზნით ესაჭიროებათ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენება, რომელთა ეფექტურობა განსაკუთრებით ქალის გვიან რეპროდუქციულ ასაკში, მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ოვარიულ რეზერვზე.

ტერმინი “ოვარიული რეზერვი”, გულისხმობს საკვერცხის ფუნქციურ მდგომარეობას, რომელიც განსაზღვრავს მის უნარს წარმოქმნას "ჯანმრთელი" ფოლიკული და შემდგომში სრულყოფილი კვერცხუჯრედი. ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად ტრადიციულად გამოიყენებოდა ქალის ასაკი, ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის, ესტრადიოლის მაჩვენებლები და ულტრაბგერითი კვლევით დათვლილი ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა (აფრ). წლების განმავლობაში ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის (ფმჰ) და ესტრადიოლის დონე ითვლებოდა გადამწყვეტ ბიოქიმიურ მარკერად. თუმცა, აღმოჩნდა რომ ფმჰ-ის დონე ნორმას აღემატება მაშინ, როდესაც საკვერცხის ფუნქცია მნიშვნელოვნადაა დაქვეითებული (van Montfrans *et al.*, 2000). შემდგომ ეტაპებზე, ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად უფრო სანდოდ ჩაითვალა ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში აფრ-ის განსაზღვრა ულტრაბგერითი გამოკვლევით, რაც შესაძლებელია მარტივად, მაღალი დონის ულტრასონოგრაფიული აპარატით (Hendriks Dave *et al.*, 2005), (Bancsi *et al.*, 2002), (Jayaprakasan *et al.*, 2010). კარგადაა ცნობილი ისიც, რომ აფრ-ის მაჩვენებლები შესაძლოა ცვალებადობდეს და იყოს სუბიექტური, განსხვავებული სხვადასხვა მკვლევარის შეფასებით (Bancsi *et al.*, 2002).

ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად ოპტიმალური ტესტების ძიებისას, ბოლო წლებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა ანტიმიულერის ჰორმონის (ამჰ) მაჩვენებლების განსაზღვრამ. ის გამომუშავდება ფოლიკულის გრანულოზურ უჯრედებში. სხვა ოვარიული რეზერვის შესაფასებელი ტესტებისაგან განსხვავებით, ამჰ უმნიშვნელოდ ცვალებადობს მ/ც მანძილზე და ამდენად მისი განაზღვრა შესაძლებელია ციკლის ნებისმიერ დღეს (Durgler *et al.*, 2001). ოვარიული რეზერვის შეფასების მიზანი, განსაკუთრებით დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების (დრტ) წინ, არის თავის ქრონოლოგიურ ასაკთან შედარებით დაბალი ოვარიული რეზერვის მქონე ქალების იდენტიფიცირება. ასაკი ოვარიული რეზერვის შეფასების მნიშვნელოვანი კრიტერიუმია. ასაკთან ერთად თანდათან ხდება ოოციტების რაოდენობის შემცირება და ხარისხის გაუარესება, შესაბამისად მცირდება ამჰ-ის მაჩვენებლებიც და აღწევს მინიმალურ დონეს მენოპაუზაში (Kelsey *et al.*, 2011). ფიზიოლოგიური პროცესების გარდა ოვარიულ რეზერვზე გავლენას ახდენს

სხვადასხვა ფაქტორები: გადატანილი სომატური დაავადებები, ინტოქსიკაციები და იატროგენული მდგომარეობები (ოპერაციული ჩარევები დანამატებზე, ქიმიოთერაპია, მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების რადიაციული დასხივება). ამდენად, მხოლოდ ქალის ასაკი არ არის საკმარისი საკვერცხის რეპროდუქციული პოტენციალის შესაფასებლად. საჭიროა, პრაქტიკაში დაინერგოს ოვარიული რეზერვის განმსაზღვრელი ისეთი ტესტები, რომლებიც მაღალი სანდოობით შეაფასებს რეპროდუქციულ პოტენციალს უნაყოფობის ადრეულ ეტაპებზე. ამდენად, სრულიად გასაგებია ის ინტერესი, რომელიც ამჟამად არსებობს ოვარიული რეზერვის მაქსიმალურად ეფექტური შეფასების მიმართ. ეს განსაკუთრებით გასათვალისწინებელია ინფერტილურ და სუბფერტილურ ქალებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოყენება ორსულობის მისაღწევად.

მკვლევართა ერთი ნაწილი მიიჩნევს, რომ ამჟამად წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის და ინ ვიტრო განაყოფიერების წარმატების კარგ პროგნოზულ მაჩვენებელს (Lekamge *et al.*, 2007), (Barad *et al.*, 2009). თუმცა, ზოგიერთ კვლევაში არ დადატურდა ამჟამად-ის როლი ორსულობის წინასწარ განსაზღვრის თვალსაზრისით. ამასთან, არსებობს კვლევები, რომლებიც მიუთითებს იმაზე, რომ ამჟამად-ის დაბალი მაჩვენებლების დროსაც, როდესაც ის ითვლება პროგნოზულად პესიმალურად რეპროდუქციული პოტენციალის თვალსაზრისით, შეიძლება დადგეს ორსულობა (Gleicher *et al.*, 2010).

როგორც უკვე აღინიშნა, ამჟამად-ის დონის განსაზღვრა ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად შედარებით ახალად დანერგილი მეთოდია, არსებობს არაერთგვაროვანი მონაცემები მისი ეფექტურობის თვალსაზრისით. ასევე განსხვავებულია მოსაზრებები ოვარიული რეზერვის შესაფასებელი სხვადასხვა ტესტების უპირატესობის შესახებ (ასაკი, ამჟამად, აფრ, ფმჟ). ამდენად, შემდგომი კვლევები და მასალის დაგროვება ამ მიმართულებით უნდა ჩაითვალოს გამართლებულად და აქტუალურად.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, **კვლევის მიზანს** წარმოადგენდა:

კორელაციების დადგენა ოვარიული რეზერვის შესაფასებელ ტესტებს შორის (ასაკი, ამჟამად, აფრ, ფმჟ) და მათი ღირებულების განსაზღვრა ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის პროგნოზის თვალსაზრისით.



## კვლევის ამოცანები:

1. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (18–48 წელი) უნაყოფობის დიაგნოზით (I ჯგუფი) ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) კორელაციების დადგენა და ამათგან ოვარიული რეზერვის შეფასების თვალსაზრისით ყველაზე სანდო მარკერების გამოყოფა;
2. ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) კორელაციების დადგენა რეპროდუქციული ასაკის ქალების უნაყოფობის დიაგნოზით (I ჯგუფი) ცალკეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ( $\leq 34$  წ; 35-40 წ და  $\geq 41$  წ);
3. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში უნაყოფობის დიაგნოზით (I ჯგუფი) ოვარიული რეზერვის ტესტების (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) მაჩვენებლების პრედიქტორული ღირებულების შეფასება მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზის საშუალებით;
4. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალებში (II ჯგუფი) ოვარიული რეზერვის ტესტების (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) და მიღებული ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის კორელაციების დადგენა;
5. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების (II ჯგუფი) ცალკეულ ქვეჯგუფებში - კლინიკური და უარყოფითი ორსულობებით ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) კორელაციური ანალიზის ჩატარება და ამ ქვეჯგუფებს შორის ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლების შედარება;

6. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამის ფარგლებში (II ჯგუფი) ჩატარებული ოვულაციის ინდუქციის შედეგად გამოყოფილი მწირი და კარგი მოპასუხეების ქვეჯგუფებს შორის ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ) მაჩვენებლების შედარება;
7. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში (II ჯგუფი) მონაწილე პაციენტებში ოვარიული რეზერვის ტესტიბიდან ყველაზე სანდო მარკერების გამოყოფა საკვერცხის მწირი პასუხის წინასწარი განსაზღვრის მიზნით;
8. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში (II ჯგუფი) მონაწილე პაციენტებში ოვარიული რეზერვის ტესტიბიდან ყველაზე სანდო მარკერების გამოყოფა გამოსავლის - კლინიკური/უარყოფითი ორსულობა წინასწარი განსაზღვრის მიზნით.

## ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

- რეპროდუქციული ასაკის უნაყოფო ქალების სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფებში პირველად დადგინდა კორელაციური კავშირები ოვარიული რეზერვის სხვადასხვა ტესტების მაჩვენებლებს შორის. კერძოდ: ამჰ და აფრ სტატისტიკურად სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს რეპროდუქციული ასაკის უნაყოფო ქალების სამივე ასაკობრივ ქვეჯგუფში ( $\leq 34$  წელი; 35-40 წელი და  $\geq 41$  წელი); ფმჰ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა  $\leq 34$  წლის და 35-40 წლის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში. ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა მხოლოდ  $\geq 41$  წლის ასაკობრივ ქვეჯგუფში. ასაკის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა მხოლოდ  $\leq 34$  წლის ასაკობრივ ქვეჯგუფში;
- დადგინდა, რომ ქალის ასაკის მატებასთან ერთად ზომიერად მატულობს ფმჰ-ის ( $r_s=0.38$ ), ხოლო მნიშვნელოვნად კლებულობს ამჰ-ის ( $r_s=-0.67$ ) და აფრ-ის ( $r_s = -0.55$ ) მაჩვენებლები;
- დადგინდა, რომ ქალის ასაკს მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის ბაზისური დონის პრედიქციაში. ამავდროულად დადგინდა, რომ ამჰ-ის, აფრ-ის და ფმჰ-ის მაჩვენებლების ცვლილებაში წვლილი შეაქვს არა მხოლოდ ასაკს, არამედ სხვა ცნობილ თუ უცნობ ფაქტორებს. ამჰ-ის და აფრ-ის შემთხვევაში, ასაკს მაჩვენებლების ცვლილებების დაახლოებით ნახევრის ახსნა შეუძლია, ფმჰ-ის მნიშვნელობის ზრდის დაახლოებით მესამედი სწორედ ასაკის მატების ფაქტორს უკავშირდება. ამჰ და აფრ ყველაზე კარგად ასახავს ასაკისთვის დამახასიათებელ სპეციფიურ ცვლილებებს საკვერცხეში;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში - კლინიკური/უარყოფითი ორსულობა, პირველად, დადგენილ იქნა ოვარიული

რეზერვის ტესტების მაჩვენებლების კორელაციები. კერძოდ, ორივე ქვეჯგუფში ძალზედ მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. ამჰ-ის და ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის, ისევე, როგორც აფრ-ის მაჩვენებლებსა და ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის;

- პირველად დადგინდა, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მწირი პასუხის წინასწარ განსაზღვრაში აფრ-ს აქვს ყველაზე სანდო პრედიქტორული ღირებულება;
- დადგინდა, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში ოვულაციის ინდუქციის ფონზე მხოლოდ ქალის ასაკია ორსულობის მაღალი სანდოობის პრედიქტორი, ხოლო ოვარიული რეზერვის შეფასებასა და ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში გამოსავლების ეფექტურობის პრედიქციაში ყველაზე სანდო მაჩვენებლად ქალის ასაკთან ერთად უნდა ჩაითვალოს ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები;

## ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

- უნაყოფობის მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევას, ოვარიული რეზერვის ზუსტ შეფასებაში ქალის ასაკთან ერთად დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების გათვალისწინებას. ფმჰ-ის მაჩვენებლებთან შედარებით ამჰ-ის და აფრ-ის შეფასება გაცილებით ინფორმაციულია, განსაკუთრებით გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, ვინაიდან ეს მაჩვენებლები ფმჰ-ის მომატებამდე უფრო ადრე ასახავენ ოვარიული რეზერვის დაქვეითებას.
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მწირი პასუხის პრედიქციისთვის მეტად მნიშვნელოვანია აფრ-ის მაჩვენებლების შეფასება. ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის პროგნოზის თვალსაზრისით ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებთან ერთად, განსაკუთრებით დიდი პრაქტიკული მნიშვნელობა აქვს ქალის ასაკის გათვალისწინებას, ვინაიდან თუნდაც ოვარიული რეზერვის ტესტების ნორმალური მაჩვენებლების პირობებში ასაკის მატებასთან ერთად უარესდება კვერცხუჯრედების ხარისხი, რაც შესაბამისად აისახება ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალზე.

## გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

The Correlations of Antimullerian Hormone, Follicle-Stimulating Hormone and Antral Follicle Count in Different Age Groups of Infertile Women. International Journal of Fertility and Sterility. Vol: 8, No: 4, Jan-Mar 2015;

Assessment of ovarian reserve tests for prediction of oocyte yield after ovulation induction. Proceeding Book of the XVI World Congress of Gynecological Endocrinology 2014. Firenze, March 5-8; 2014. P 82-84;

Antimullerian Hormone (AMH) in Cases of Different Reproductive Pathologies. Georgian Medical News. N 7-8; 2014. P 16-21;

Assessment of ovarian reserve tests in different age groups of infertile women in Georgia. Abstract book of the 10 th Congress of European Society of Gynecology 2013. Brussels, Sept 18-21; 2013. N 906;

Ovarian reserve in the women of reproductive age by the method of treatment of PCOS in adolescence. Proceeding Book of the XII Annual Meeting of Androgen Excess and PCOS society. Oct 22-23, 20014, Kauai, HI, USA.

## ნაშრომის აპრობაცია

### *ნაშრომის ფრაგმენტების აპრობაცია განხორციელდა:*

- თსუ მედიცინის ფაკულტეტის კოლოქვიუმები (2012 - 2013 წლ);
- გინეკოლოგთა ევროპული საზოგადოების მე-10 კონგრესი 18-21.09.2013 წლ, ბრიუსელი, ბელგია. 10th Congress of European Society of Gynecology 2013. Brussels, Sept 18-21; 2013;
- გინეკოლოგიური ენდოკრინოლოგიის საერთაშორისო საზოგადოების მე-16 მსოფლიო კონგრესი „ISGE“ 7.03.2014 წლ. ფლორენცია, იტალია. XVI World Congress of Gynecological Endocrinology 2014. Firenze, March 5-8; 2014;
- II საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია "რეპროდუქციული დარღვევების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები" 21.11.2013 წლ. თბილისი, საქართველო;
- III საერთაშორისო სამეცნიერო - პრაქტიკული კონფერენცია „რეპროდუქციული დარღვევების დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის თანამედროვე მიდგომები“ 21.06.2014 წლ. თბილისი, საქართველო;
- ანდროგენების სიჭარბისა და საკვერცხეების პოლიცისტოზის სინდრომის საზოგადოების მე-12 ყოველწლიური შეხვედრაზე 22-23.10.2014 წლ. ჰავაი. ა.შ.შ. Androgen Excess and PCOS society XII Annual Meeting. Oct 22-23, 2014, Kauai, HI, USA.

# თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

## 1.1. ფოლიკულოგენეზი

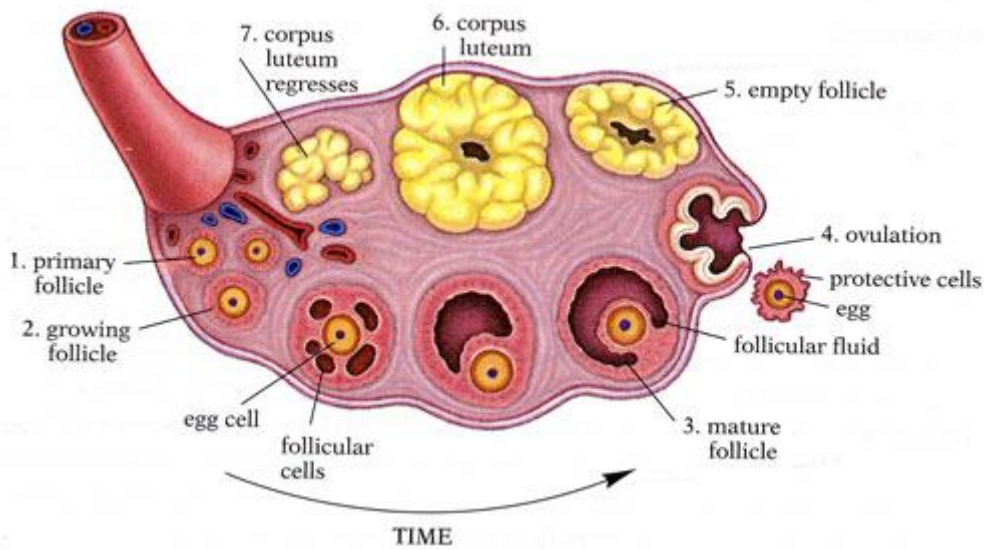
საკვერცხე შედგება ორი შრისაგან: შიგნითა - ტვინოვანი და გარეთა - ქერქოვანი. ქერქოვანი შრე წარმოდგენილია განვითარების სხვადასხვა სტადიაზე მყოფი ფოლიკულებით, რომლებიც შეიცავს გამეტებს. საკვერცხეებში ფოლიკულების განვითარების სხვადასხვა სტადია მოიცავს პრიმორდიალურ ფოლიკულებს, პირველად და მეორად ოოციტებს, ანტრალურ ფოლიკულებს, პრეოვულატორულ ფოლიკულებს და ყვითელ სხეულს.

## 1.2. პრიმორდიალური ფოლიკულების ასამბლეა და მათი განვითარების სტადიები

მუშუმწოვრებში ოოციტები წარმოიქმნება ყვითრის პარკის ეპითელიუმში პრიმორდიალური გერმინაციული უჯრედებისაგან, რომლებიც ფეტალური სიცოცხლის ადრეულ პერიოდში მიგრირებენ პირველადი გონადების სასქესო ბორცვისკენ. მოგვიანებით, ეპიბლასტურ უჯრედებში იწყება მაღალი მიტოზური აქტივობა და წარმოიქმნება ოოგონიები (Kunwar *et al.*, 2006). ისინი იზრდებიან და უკავშირდებიან ერთმანეთს ხიდაკებით. განვითარების მომდევნო სტადიებზე ხიდაკები ქრება და თითოეული ოოციტი გარდაიქმნება დამოუკიდებელ ერთეულად, რომელსაც ეწოდება პრიმორდიალური ფოლიკული. მას უნარი აქვს გარდაიქმნას პირველად, მეორად და ანტრალურ ფოლიკულად. მუცლადყოფნის პერიოდის მე-20 კვირისთვის გერმინაციული უჯრედების რაოდენობა მაქსიმალურია და აღწევს 6–7 მილიონს. მოგვიანებით, ატრეზიის შედეგად, მათი რაოდენობა სწრაფად მცირდება. დაბადებისას გერმინაციული უჯრედების რაოდენობა თითოეულ საკვერცხეში 3–500000-ს შეადგენს (Forabosco *et al.*, 1991). მენარხეს პერიოდისთვის ორივე საკვერცხეში რჩება დაახლოებით 500000 ოოციტი (Himmelstein-Braw *et al.*, 1976). ამ დროისთვის ოოციტები შექერებულია პირველი მეიოზური დაყოფის პროფაზაში და გარშემორტყმულია გრანულოზური უჯრედების ერთი შრით. ცნობილია, რომ მდედრობითი სქესის ნაყოფში, ჰიპოთალამო-



ჰიპოფიზური სისტემა ფუნქციონირებას იწყებს ორსულობის მე-2 ტრიმესტრიდან. თუმცა, პლაცენტა თავისი სტეროიდული აქტივობიდან გამომდინარე ანარჩუნებს ძლიერ უარყოფით უკუკავშირს და აფერხებს გონადოტროპინების სეკრეციას. აღსანიშნავია, რომ ფოლიკულოგენეზი წარმოადგენს ხანგრძლივ პროცესს. პრიმორდიალური ფოლიკულიდან პრეოვულატორულ ფოლიკულამდე განვითარებისთვის საჭიროა რამოდენიმე თვე (Gougeon, 1986). (სურ. 1)



სურ. 1. ფოლიკულის დინამიკა საკვერცხეში.

ოციტის განვითარების და დიფერენცირების სტადია ანტრალურ ფოლიკულამდე - გონადოტროპინ დამოუკიდებელია. მეორე ფაზა - გონადოტროპინ დამოკიდებული, გრძელდება მანამ, სანამ ფოლიკული არ მიაღწევს ზომას 25-30 მმ ანუ პრეოვულატორულს.

### 1.3. ოვარიული რეზერვი

ბოლო წლებში, ქალთა უნაყოფობის მკურნალობის მეთოდების შერჩევაში განსაკუთრებით აქტუალურია ოვარიული რეზერვის შეფასება. ტერმინი ოვარიული რეზერვი, გულისხმობს საკვერცხის ფუნქციონალურ მდგომარეობას, რომელიც განსაზღვრავს მის უნარს წარმოქმნას ჯანმრთელი ფოლიკული და შემდგომში სრულყოფილი კვერცხუჯრედი. ცნება ოვარიული რეზერვი უნდა განვასხვავოთ ფოლიკულური მარაგისაგან, რომელიც ასახავს ფოლიკულების რაოდენობას და არა მათ ფუნქციონალურ მდგომარეობას. ტრადიციულად, ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად გამოიყენებოდა ქალის ასაკი, ფმკ-ის, ესტრადიოლის, ინჰიბინ-B-ს მაჩვენებლები და აგრ ექოსკოპიური გამოკვლევით მ/ც ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში. აღსანიშნავია, რომ ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად ოპტიმალური ტესტების ძიებისას, ბოლო წლებში განსაკუთრებული აქტუალობა შეიძინა ანტიმიულერული ჰორმონის მაჩვენებლების განსაზღვრამ.

### 1.4. ფერტილობის მარკერები

#### 1.4.1. ასაკი

ასაკი ოვარიული რეზერვის განმსაზღვრელი მნიშვნელოვანი ფაქტორია. ცნობილია, რომ ასაკთან ერთად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა და უარესდება ოოციტების ხარისხი. ამდენად, თუ ქალი გადაავადებს შვილის გაჩენას, შესაძლოა აღმოჩნდეს ინფერტილური იმ პერიოდისთვის, როდესაც ის მოინდომებს დაორსულებას. ლიტერატურული მონაცემებით, დაორსულების ალბათობა მცირდება 30 წლის ასაკიდან (Faddy *et al.*, 1992). ინფერტილობის სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს 35 წლის შემდეგ; 45 წლის შემდეგ ქალთა 99% ხდება უნაყოფო (Menken *et al.*, 1986). მეტად საინტერესოა, რომ ასაკთან ერთად უნაყოფობის სიხშირიშორის მატება, შესაძლოა განპირობებული იყოს არა მხოლოდ ოოციტების ხარისხის გაუარესებით და ფოლიკულების რაოდენობის შემცირებით, არამედ ოვულაციის სიხშირის და სრულფასოვნების შემცირებით, სექსუალური ფუნქციის დაქვეითებით და სხვა. ამასთან,

იზრდება საშვილოსნოს პათოლოგიების და ორსულობების გართულების რისკი. მაგალითად, შაქრიანი დიაბეტი, არტერიული ჰიპერტენზია უფრო ხშირია ასაკოვან ქალებში.

Dunson და თანაავტორების მიხედვით კლინიკური ორსულობების სიხშირე ქალთა შემდეგ ასაკობრივ ჯგუფებში: 19–26 წლის, 27–34 წლის, 35–39 წლის შეადგენს - 50%, 40% და 30% შესაბამისად (Dunson *et al.*, 2002). de Carvalho და თანაავტორების კვლევაში  $\leq 35$  წლის ასაკის ქალებში პრეოვულატორული ფოლიკულების და ოოციტების რაოდენობა სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა უფროსი ასაკის ქალებთან შედარებით (de Carvalho *et al.*, 2010). ითვლება, რომ ქალებისთვის რომლებიც გვიანი რეპროდუქციული ასაკის გამო ვერ ორსულდებიან ინ ვიტრო განაყოფიერების გზითაც კი, 44 წლის შემდგომ მიზანშეწონილია კვერცხუჯრედების დონაციის შეთავაზება (Steiner and Paulson 2006).

#### 1.4.2. მენსტრუაციული ფუნქცია

მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობა (მცხ), სავარაუდოდ განისაზღვრება ფოლიკულის განვითარების ხარისხით და შესაბამისად ფოლიკულური ფაზის ხანგრძლივობით. ქალის სიცოცხლის მე-4 დეკადის ბოლოს თანდათანობით ხდება მცხ-ის შემცირება, რასაც თან ახლავს სისხლის შრატში ფმჰ-ის მაჩვენებლების მატება და ინიბინ-B-ს შემცირება (Speroff and Fritz 2012). ასაკთან ასოცირებული მენსტრუაციული ციკლის ხანგრძლივობის შემცირება, შესაძლოა დაკავშირებული იყოს ფოლიკულური ფაზის ხანგრძლივობის შემცირებასთან. ცნობილია, რომ ამას წინ უძღვის მცირე ზომის აფრ-ის და შესაბამისად ინიბინ-B-ს მაჩვენებლების შემცირება და ფმჰ-ის მაჩვენებლების მომატება (van Zonneveld *et al.*, 2003). ამ ჰიპოთეზას ადასტურებს ის ფაქტი, რომ მცხ დადებით კორელაციაშია აფრ-თან, რომელიც ისაზღვრება უბკვლევით მენსტრუაციული ციკლის ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში (Brodin *et al.*, 2008). Brodin და თანაავტორების მიხედვით დაორსულების ალბათობა დამოუკიდებლად ასაკისა მკვეთრად დაბალია იმ ქალებში, რომელთა მცხ შეადგენს 30 დღეზე ნაკლებს (Brodin *et al.*, 2008). ამავე ნაშრომში გამოვლინდა, რომ მცხ მნიშვნელოვნად კორელირებს

საკვერცხის პასუხთან ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე და ემბრიონების ხარისხთან IVF/ICSI-ის ციკლებში. ამ კვლევაში, ასაკისგან დამოუკიდებლად ორსულობების სიხშირე თითქმის 2 ჯერ მაღალია ქალებში, რომელთა მცხ  $>34$  დღეზე, იმ ქალებთან შედარებით, რომელთა მცხ  $<26$  დღეზე (Brodin *et al.*, 2008).

### 1.4.3. ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონი

ფმჰ-ის მაჩვენებლების შეფასება ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში ოვარიული რეზერვის ყველაზე კარგად შესწავლილი ენდოკრინული მარკერია. ცნობილია, რომ ფმჰ-ის ბაზალური მაჩვენებლების განსაზღვრა ასაკთან ერთად წარმოადგენს ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის უკეთეს პრედიქტორს, ვიდრე მხოლოდ ასაკი. მიუხედავად ისეთი ნაკლოვანებებისა, როგორცაა ფმჰ-ის მაჩვენებლების ცვალებადობა მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე და ციკლებს შორის, ასევე ცვალებადობა ეგზოგენური ფაქტორების ზემოქმედებით მაგ. თამბაქო (Lambalk and de Koning 1998) დღეისათვის ბევრი IVF ცენტრი ითვალისწინებს ფმჰ-ის მაჩვენებლებს თავიანთ ყოველდღიურ პრაქტიკაში.

Van der Steeg და თანაავტორებმა  $<40$  წლის ასაკის, ოვულაციის მქონე სუბფერტილურ ქალებში შეისწავლეს ბაზალური ფმჰ-ის მაჩვენებლების პრედიქტორული ღირებულება სპონტანური ორსულობის დადგომის თვალსაზრისით. ავტორებმა დაადგინეს, რომ დაორსულების სიხშირე დაბალია იმ ქალებში, რომლებშიც ფმჰ-ის მაჩვენებლები აღემატება  $8 \text{ IU/mL}$  (van der Steeg *et al.*, 2007). ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებით შესაძლებელია სპონტანურად მიღებული ორსულობის ალბათობის წინასწარ განსაზღვრა (Haadsma *et al.*, 2008).

დიდი ხნის განმავლობაში მიჩნეული იყო, რომ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების დროს ფმჰ-ის მაჩვენებლები წარმოადგენს მწირი პასუხის კარგ პროგნოსტულ მაჩვენებელს. Ashrafi და თანაავტორების კვლევაში გამოვლინდა, რომ ქალებს ფმჰ-ის მაჩვენებლებით  $\geq 15 \text{ IU/mL}$  აღენიშნებათ მიღებული ოოციტების ნაკლებობა იმ ქალებთან შედარებით, რომლებსაც ფმჰ-ის შედარიბით დაბალი

მაჩვენებლები აქვთ (Ashrafi *et al.*, 2005). Creus და თანაავტორების ნაშრომში გამოვლინდა, რომ პაციენტებს, რომლებსაც ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე აქვთ საკვერცხის მწირი პასუხი და/ან ხდება ციკლის შეწყვეტა, ფმკ-ის მაჩვენებლები მაღალია დამოუკიდებლად ქალის ასაკის და ინჰიბინ-B-ს მაჩვენებლებისაგან (Creus *et al.*, 2000). Al-Azemi და თანაავტორების მიხედვით ფმკ-ის მაჩვენებლები წარმოადგენს საკვერცხის მწირი პასუხის კარგ პრედიქტორს, თუმცა ამ მხრივ საუკეთესო მარკერი აღმოჩნდა ამჰ (Al-Azemi *et al.*, 2011). ლიტერატურული მონაცემებით ცნობილია, რომ ორსულობების სიხშირე <35 წლის ასაკის ქალებში ფმკ-ის მაღალი მაჩვენებლებით უფრო დიდია, ვიდრე გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ფმკ-ის ნორმალური მაჩვენებლებით (Luna *et al.*, 2007). ზემოაღნიშნული ხაზს უსვამს იმ ფაქტს, რომ ასაკი არის ოვარიული რეზერვის შეფასების მნიშვნელოვანი კრიტერიუმი. მიუხედავად ამისა ფმკ წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის შეფასების ერთ-ერთ საინტერესო მარკერს, ვინაიდან ის არის ხელმისაწვდომი შესრულების და ფასის თვალსაზრისით. ფმკ-ის მაჩვენებლების გათვალისწინება, განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევასა უნაყოფო ქალთა სპეციფიურ ჯგუფებში მაგ, ანოვულაციის და ენდომეტრიოზის დროს, ან პაციენტებში >35 წ. როგორც Luna და თანაავტორები აღნიშნავენ, რომ განსაკუთრებული ყურადღება უნდა მიექცეს  $\geq 35$  წლის ასაკის ქალების გამოკვლევას, ვინაიდან მათ აქვთ ეგზოგენურ გონადოტროპინებზე საკვერცხის მწირი პასუხის და/ან სტიმულაციის პროტოკოლის შეწყვეტის მაღალი ალბათობა (Luna *et al.*, 2007).

#### 1.4.4. ინჰიბინი – B

ინჰიბინი-B წარმოადგენს გლიკოპროტეინულ ჰორმონს ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორების  $\beta$  სუპეროჯახიდან (TGF- $\beta$ ). ის გამომუშავდება საკვერცხის გრანულოზურ და თეკა უჯრედებში (Hayes *et al.*, 1998). ინჰიბინი-B აფერხებს ჰიპოფიზში ფმკ-ის სეკრეციას (Klein *et al.*, 1996) და აინჰიბირებს მზარდი ფოლიკულების პარაკრინულ მოქმედებას, რომელიც სტიმულირდება ფმკ-ის და ინსულინის მსგავსი ზრდის ფაქტორ I-ის ერთობლივი მოქმედებით (Welt and Schneyer 2001). კვლევაში, რომელშიც მონაწილეობდა 24–40 წლის უნაყოფო ქალიები, სარწმუნო ნეგატიური კორელაციური

კავშირი გამოვლინდა ბაზალურ ინჰიბინ–B-ს და ფმჰ-ის მაჩვენებლებს შორის, აგრეთვე, ბაზალურ ინჰიბინ–B-ს და აფრ-ს მაჩვენებლებს შორის (Tinkanen *et al.*, 2001).

Seirfer და თანაავტორების კვლევაში პაციენტებს საკვერცხის მწირი პასუხით და ინ ვიტრო განაყოფიერების არასასურველი გამოსავლით, აღენიშნებოდათ ინჰიბინ–B-ს დაბალი მაჩვენებლები, მაშინ როდესაც ფმჰ-ის მაჩვენებლები იყო ნორმის ფარგლებში. გარდა ამისა, ოოციტების დიდი რაოდენობა მიღებული იყო იმ ქალების სტიმულაციის შემდეგ, რომლებშიც ინჰიბინ–B-ს მაჩვენებლები იყო მაღალი. აღსანიშნავია, რომ სტიმულაციის პროტოკოლის შეწყვეტა 3-ჯერ მეტი იყო ქალებში, რომლებშიც ინჰიბინ–B-ს მაჩვენებლები იყო დაბალი (Seifer *et al.*, 1997). მიუხედავად ზემოაღნიშნულისა, კვლევათა უმრავლესობა ვერ ადასტურებს, რომ ინჰიბინი–B წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის სანდო მარკერს (Corson *et al.*, 1999), (Scheffer *et al.*, 2007). გარდა ამისა, McIlvin და თანაავტორები მიიჩნევენ, რომ ინჰიბინ–B-ს ახასიათებს მნიშვნელოვანი ინტერციკლური ვარიაბელობა (McIlveen *et al.*, 2007). სისტემატურ მიმოხილვაში Broekmans და თანაავტორებმა აღნიშნეს, რომ ინჰიბინ–B-ს მაჩვენებლებზე დაყრდნობით პაციენტების გამორიცხვა ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებიდან უნდა მოხდეს სიფრთხილით, ვინაიდან ინჰიბინი–B-ს მაჩვენებლები შეიძლება იყოს ცრუ დადებითი (Broekmans *et al.*, 2006). მიუხედავად ზემოაღნიშნული ნაკლოვანებებისა, დღეისათვის ინჰიბინი–B-ს მაჩვენებლების შეფასება, ზოგიერთ კლინიკაში მაინც ტარდება, უნაყოფო წყვილებში მკურნალობის შემდგომი ტაქტიკის შერჩევის მიზნით.

#### 1.4.5. ესტრადიოლი

ესტრადიოლი მიჩნეულია ოვარიული რეზერვის დამატებით ინფორმატიულ მარკერად. ცნობილია, რომ ესტრადიოლის მაღალი მაჩვენებლები ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში, ძირითადად ფოლიკულის განვითარებისა და სელექციის წინსწრების შედეგია. ეს ხშირია ციკლის მქონე ასაკოვან ქალებში და ასოცირებულია ფმჰ-ის მაჩვენებლების მატებასთან (Speroff and Fritz 2012). ლიტერატურული მონაცემებით ქალებს, რომელთა ესტრადიოლის მაჩვენებლები  $<20$  pg/mL ან  $\geq 80$  pg/mL აღენიშნებათ IVF პროტოკოლის

შეწყვეტის მაღალი სიხშირე (Frattarelli *et al.*, 2000). ფმკ-ის და ესტრადიოლის მაჩვენებლების კომბინაციაში განსაზღვრა მ/ც მე-2-3 დღეს ამცირებს ცრუ – ნეგატიური პასუხის ალბათობას, რასაც შეიძლება წავაწყდეთ მხოლოდ ფმკ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრისას. მეტად საყურადღებოა, რომ თუ მ/ც ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში აღინიშნება ორივე მარკერის მაღალი მაჩვენებელი მოსალოდნელია საკვერცხის მწირი პასუხი (Speroff and Fritz 2012).

ზოგიერთი ავტორის აზრით, ესტრადიოლის მაჩვენებლები არ ითვლება ოვარიული რეზერვის ზუსტ მარკერად, ვინაიდან მისი მაჩვენებლები არ კორელირებს ფოლიკულების განვითარებასთან და ვერ ახდენს ორსულობის პრედიქციას (Frattarelli *et al.*, 2000), (Licciardi *et al.*, 1995), (de Carvalho *et al.*, 2009). ამდენად, ესტრადიოლის მაჩვენებლები არ განიხილება ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის ზუსტ პროგნოსტულ მარკერად.

#### 1.4.6. ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა

აფრ-ის განსაზღვრა ულტრაბგერითი კვლევით ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამის წინ, წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის და საკვერცხის პასუხის ერთ-ერთ მნიშვნელოვან პრედიქტორს. უნდა აღინიშნოს, რომ მისი ღირებულება ამ თვალსაზრისით უფრო მაღალია სხვა ოვარიული რეზერვის ტესტებთან შედარებით. (Scheffer *et al.*, 2003), (Verhagen *et al.*, 2008). ცნობილია, რომ ამკ-ს და აფრ-ს შორის არსებობს სარწმუნო, დადებითი კორელაციური კავშირი (Fanchin *et al.*, 2003), (Visser and Themmen 2005). ამავდროულად, ბოლო პერიოდში ჩატარებული სისტემატური მიმოხილვით გამოვლინდა, რომ აფრ-ის განსაზღვრას აქვს ისეთივე ღირებულება საკვერცხის პასუხის პრედიქციაში, როგორც აქვს სხვადასხვა კლინიკური, ბიოქიმიური და ულტრასონოგრაფიული მარკერების კომბინაციაში განსაზღვრას (Verhagen *et al.*, 2008).

ცნობილია, რომ აფრ წარმოადგენს მნიშვნელოვან სკრინინგულ ტესტს უნაყოფო წყვილებისთვის. Muttucrishna და თანაავტორების კვლევის მიხედვით აფრ-ის განსაზღვრით შესაძლებელია საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქცია, სენსიტიურობით

89%, თუმცა დაბალი სპეციფიურობით (Muttukrishna *et al.*, 2005). Elgindy და თანაავტორები აფასებდნენ 10 მმ-მდე დიამეტრის ანტრალურ ფოლიკულებს და აღნიშნეს, რომ ნორმალურ და მწირ მოპასუხეებს შეესაბამება აფრ-ის შემდეგი მაჩვენებლები  $10,1 \pm 3.0$  და  $5.7 \pm 1.0$  შესაბამისად (Elgindy *et al.*, 2008).

Maseelall და თანაავტორების მიხედვით ცოცხლადშობადობის სიხშირე უფრო მაღალია ქალებში, რომელთა აფრ-ის მაჩვენებელი  $\geq 11$  (ფოლიკულები ზომით 2–10 მმ განსაზღვრული ორივე საკვერცხეში). ქალებს აფრ-ის დაბალი მაჩვენებლებით ესაჭიროებოდათ გონადოტროპინების უფრო დიდი დოზები, მაღალი იყო ციკლების შეწყვეტის და თვითნებითი აბორტების სიხშირე, დაბალი იყო მიღებული ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლები (Maseelall *et al.*, 2009). მიუხედავად ამისა, ბოლო წლებში ჩატარებულ მეტანალიზით ქალებს აფრ-ის დაბალი მაჩვენებლებით ჰქონდათ კარგი შედეგები: დაორსულბული პაციენტების 98.7% შეადგენდნენ ქალები, რომლებსაც აღენიშნებოდათ  $\geq 4$  ანტრალური ფოლიკული. ამ პაციენტებში ციკლის შეწყვეტის სიხშირე იყო 2.5% (Gibreel *et al.*, 2009). მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ბოლო პერიოდში განსაკუთრებული აქცენტი კეთდება მცირე ზომის ანტრალურ ფოლიკულებზე. Klinkert და თანაავტორების კვლევაში ნორმალური პასუხი სტიმულაციაზე სარწმუნოდ მაღალი იყო იმ ქალებში, რომლებსაც ჰქონდათ  $\geq 5$  ანტრალური ფოლიკული ზომით 5 მმ-მდე (Klinkert *et al.*, 2005). Haadsma და თანაავტორების კვლევაში სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა 6 მმ-მდე ზომის ანტრალურ ფოლიკულებსა და ოვარიული რეზერვის ენდოკრინულ ტესტებს შორის. რაც შეეხება უფრო დიდი ზომის ფოლიკულებს, აღმოჩნდა რომ მათი მაჩვენებლები კორელაციაშია მხოლოდ საკვერცხის მოცულობასთან და ინჰიბინ-B-ს მაჩვენებლებთან. ამავე კვლევაში გამოვლინდა, რომ ასაკი უარყოფით ზეგავლენას ახდენს მცირე ზომის ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობაზე ხოლო დიდი ზომის ფოლიკულების ერთობლიობა რჩება უცვლელი სიცოცხლის მე-5 დეკადის შუა პერიოდამდე (Haadsma *et al.*, 2007).

აფრ-ის მაჩვენებლების შეფასება მნიშვნელოვანია, იმისათვის, რომ წინასწარ განისაზღვროს ორსულობის დადგომის დაბალი შანსები და შეირჩეს შესაფერისი პროტოკოლები ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამის დაწყებამდე. ამდენად,



ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად აფრ-ის განსაზღვრა მიზანშეწონილია რუტინულად ტარდებოდეს პაციენტებში უნაყოფობის დიაგნოზით, დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების პროგრამებში ჩართვამდე.

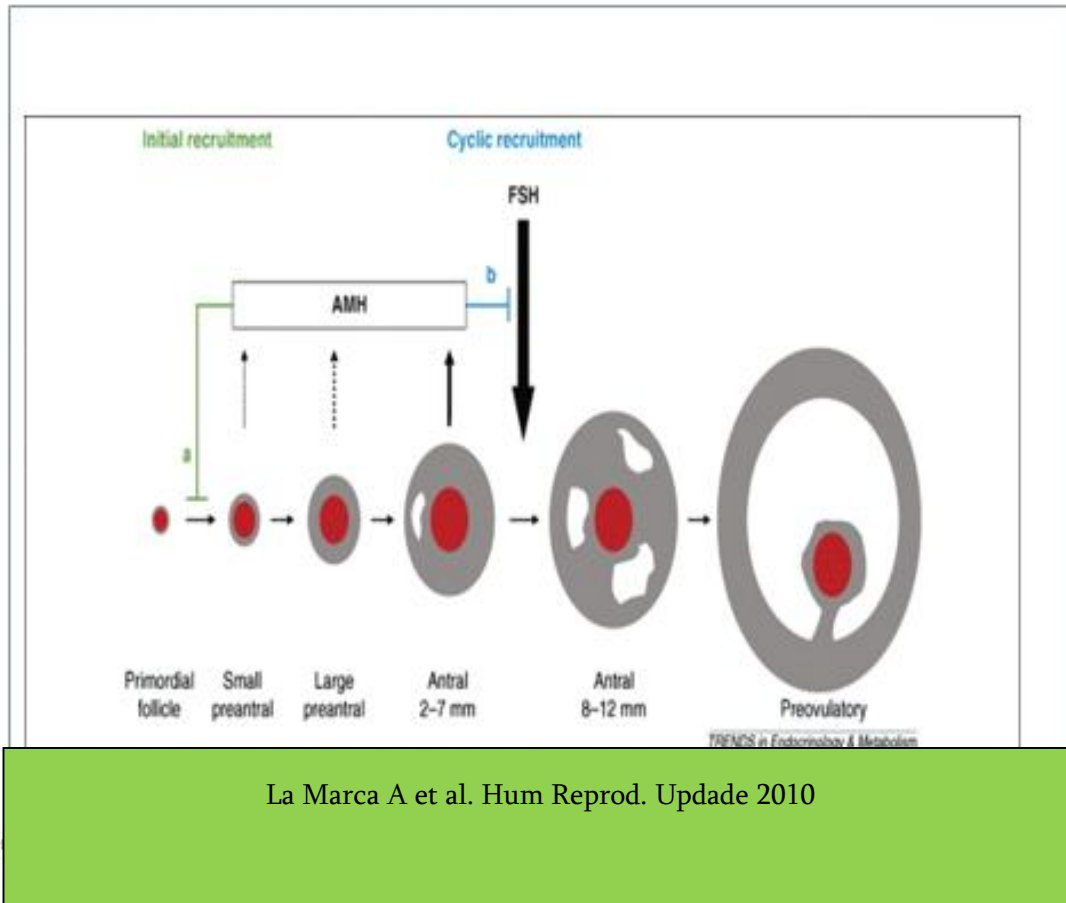
#### 1.4.7. საკვერცხის მოცულობა

არსებობს სხვადასხვა მოსაზრება, წარმოადგენს თუ არა საკვერცხის მოცულობა ოვარიული რეზერვის შეფასების ადეკვატურ ტესტს. Syrop და თანაავტორებმა თავიანთ კვლევაში შეისწავლეს ინ-ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე 24–46 წლის ასაკის ქალები, რომელშიც გამოავლინდა, რომ საკვერცხეების მცირე მოცულობა ასოცირებულია მიღებული ოოციტების და კლინიკური ორსულობების დაბალ მაჩვენებლებთან (Syrop *et al.*, 1999).

Gibreel და თანაავტორებმა აღნიშნეს, რომ საკვერცხის მოცულობა  $\leq 3.0$  სმ<sup>3</sup> ახდენს ნეგატიური ორსულობის და სტიმულაციის ციკლის შეწყვეტის პრედიქციას სპეციფიურობით 92.9% და 91.7% შესაბამისად (Gibreel *et al.*, 2009). დადგენილია აგრეთვე, რომ საკვერცხის მოცულობა სარწმუნოდ კორელირებს ასაკთან და ფმ3-ის მაჩვენებლებთან (Syrop *et al.*, 1999). ამავდროულად, Elgindy და თანაავტორების კვლევაში ახალგაზრდა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ნორმალური და მწირი პასუხით არ აღმოჩნდა სარწმუნო სხვაობა საკვერცხის მოცულობის მიხედვით (საშუალოები  $4.1 \pm 0.66$  მლ და  $3.36 \pm 0.71$  მლ შესაბამისად) (Elgindy *et al.*, 2008). 10 კვლევის მიმოხილვით გამოვლინდა, რომ საკვერცხის მოცულობას აქვს დაბალი ღირებულება სტიმულაციაზე მწირი პასუხის და კლინიკური ორსულობის დადგომის წინასწარი განსაზღვრის თვალსაზრისით (Hendriks *et al.*, 2007). ამდენად, მხოლოდ საკვერცხის მოცულობის განსაზღვრა არ წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის სანდო მარკერს. თუმცა, ხელმისაწვდომობის გამო, მისი განსაზღვრა შესაძლებელია რუტინულად, ყოველდღიურ პრაქტიკაში დამატებითი ინფორმაციისთვის სხვა ოვარიული რეზერვის მარკერებთან კომბინაციაში.

## 1.5. ამპ – საკვერცხის ფუნქციის თანამედროვე მარკერი

ანტიმიულერული ჰორმონი (ამპ) ანუ მიულერის მაინჯიბირებელი სუბსტანცია დიმერული გლიკოპროტეინია, რომელიც მიეკუთვნება ტრანსფორმირებადი ზრდის ფაქტორების (TGF)  $\beta$ -სუპეროჯახს. ამპ ფუნდამენტურ როლს ასრულებს მიულერის სადინრების რეგრესიაში მამრობითი სქესის ემბრიონში. მისი არარსებობის პირობებში მიულერის სადინრებიდან ვითარდება ქალის შიგნითა სასქესო ორგანოები. რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ამპ გამომუშავდება საკვერცხის მცირე ზომის ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში. ამპ არ გამომუშავდება პრიმორდიალურ ფოლიკულებში და ყვითელ სხეულში. მნიშვნელოვანია, რომ ამპ ყველაზე დიდი რაოდენობით გამოიყოფა მეორადი პრეანტრალური და მცირე ზომის ანტრალური ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში ზომით 4–6 მმ. ამპ აღარ გამოიყოფა, როგორც კი ფოლიკული გასცდება მცირე ანტრალურის სტადიას – ზომით 6–8 მმ. ამდენად, ამპ გამოიყოფა გრძელდება მანამ, სანამ პრეანტრალური ფოლიკულებისაგან არ გამოირჩევა ფოლიკული დომინანტურისთვის და მისი ზრდა არ დაექვემდებარება ფმპ-ის მოქმედებას. (სურ 2).

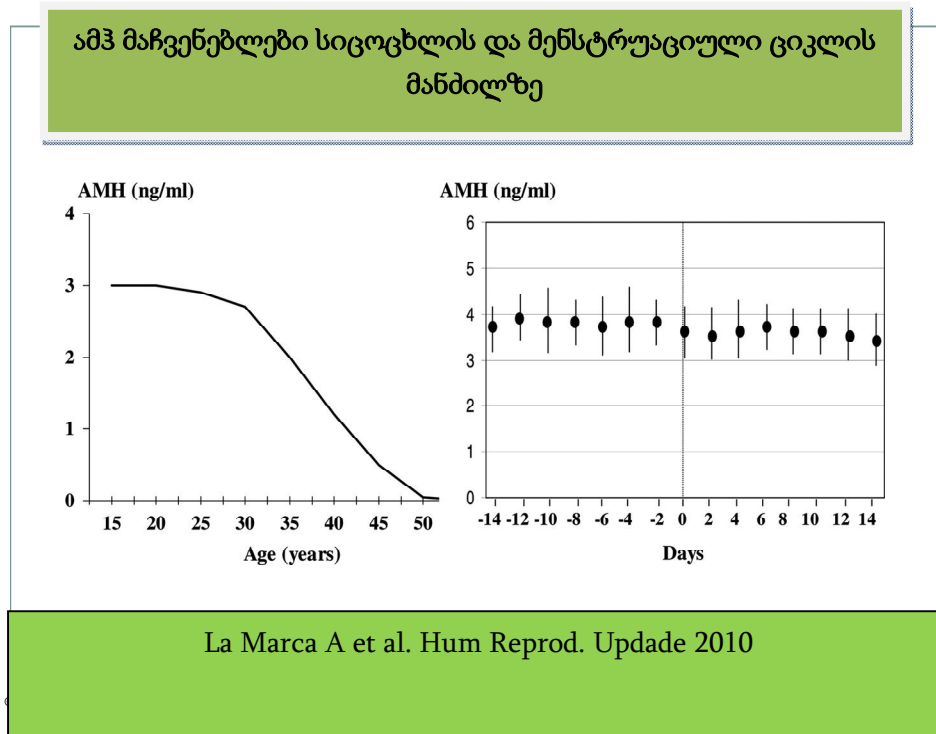


სურ. 2. ამჰ-ის გამოყოფა პრენატალურ და ანტრალურ ფოლიკულებში.

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ამჰ თითქმის არ განისაზღვრება გოგონებში - ბავშვობის პერიოდში. მისი მაჩვენებლები სწრაფად მატულობს პუბერტატის დადგომისთანავე, რაც ასახავს პრიმორდიალური ფოლიკულების საწყის გარდაქმნას.

მეტად საინტერესოა, რომ ამჰ მაჩვენებლების განსაზღვრა რეპროდუქციული ასაკის ქალებში იდეალურია ოვარიული რეზერვის შესაფასებლად. ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის უპირატესობა საკვერცხის სტეროიდულ ჰორმონებთან შედარებით არის ის, რომ მისი მაჩვენებლები უმნიშვნელოდ ცვალებადობს მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე. გარდა ამისა, ამჰ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად კორელირებს აფრ-სთან, რომელიც ფასდება ექოსკოპიური კვლევით მ/ც ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში. როგორც ცნობილია, ასაკის მატებასთან ერთად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა და

უარესდება ოოციტების ხარისხი, შესაბამისად მცირდება ამჰ-ის მაჩვენებელიც და აღწევს მინიმალურ დონეს მენოპაუზაში (სურ 3). ეს განსაკუთრებით საინტერესოა ინფერტილურ და სუბფერტილურ ქალებში, რომლებსაც ესაჭიროებათ დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიებ ორსულობის მისაღწევად.



**სურ. 3. ამჰ მაჩვენებლები რეპროდუქციულ ასაკში და მისი ცვალებადობა მენსტრუალური ციკლის მანძილზე.**

ამჰ-ის სამიზნე ორგანოებია მამრობითი სქესის ემბრიონებში - მიულერის სადინრები, ხოლო ორივე სქესში – გონადები. აღსანიშნავია, რომ ამჰ-ის სპეციფიური რეცეპტორების სტრუქტურა იზოლირებული და განსაკუთრებულია (di Clemente *et al.*, 1994). ადამიანებში გენი, რომელიც განსაზღვრავს ამჰ-ის სეკრეციას ლოკალიზებულია მე-19 ქრომოსომის მოკლე მხარში, მისი სტრუქტურა თანმიმდევრული და იზოლირებულია (Picard *et al.*, 1986). გენი, რომელიც განსაზღვრავს ამჰ-ის რეცეპტორების აქტივობას ლოკალიზებულია მე-12 ქრომოსომის გრძელ მხარში (La Marca and Volpe 2006). AMHR II

გენი სპეციფიურად ექსპრესირდება გონადებში და მიუღერის სადინრების მოსაზღვრე მეზენქიმურ უჯრედებში.

### 1.5.1. ამჰ მაჩვენებლები სიცოცხლის მანძილზე

#### *პრენატალური სტადია*

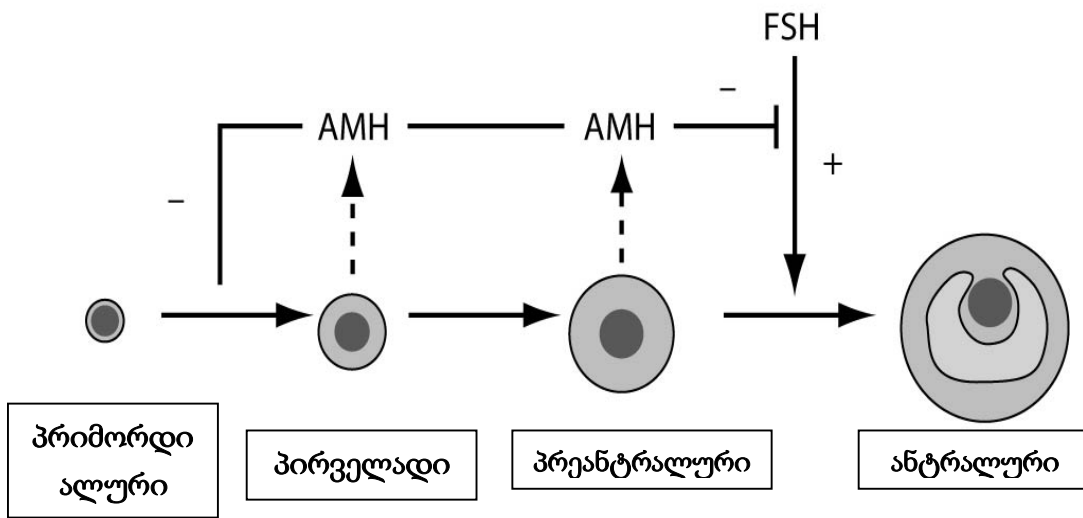
ამჰ მნიშვნელოვან როლს ასრულებს ნაყოფის სქესის დიფერენცირებაში. გესტაციის მე-7 კვირამდე მამრობითი და მდედრობითი სქესის ნაყოფს აქვთ ინდიფერენტული გონადები, ბიპოტენციური გარეგანი გენიტალიები და ორი წყვილი უნიპოტენციური შინაგანი სადინრები (მიუღერის და ვოლფის სადინრები). ნაყოფში კარიოტიპით 46,XY SRY გენის ექსპრესია განაპირობებს ტესტიკულურ დიფერენციაციას. ემბრიონებში, კარიოტიპით 46,XY ამჰ გამომუშავდება სათესლის სერტოლის უჯრედებში და განსაზღვრავს მიუღერის სადინრების რეგრესიას. მდედრობითი სქესის ნაყოფში 46,XX კარიოტიპით Y ქრომოსომის არარსებობის პირობებში მიუღერის სადინრებიდან ვითარდება კვერცხსავალი მილები, საშვილოსნო და საშოს ზედა ნაწილი (Lee and Donahoe 1993), (Grinspon and Rey 2010). ამჰ არ მონაწილეობს მდედრობითი სქესის დიფერენცირებაში. მდედრობითი სქესის ნაყოფში, მისი გამოიყოფა იწყება მუცლადყოფნის პერიოდის 36 კვირიდან საკვერცხის გრანულოზურ უჯრედებში (Rajpert-De Meyts *et al.*, 1999).

#### *დაბადებიდან პუბერტატამდე*

ახალშობილ გოგონებში საკვერცხეებში არსებობს პრიმორდიალური ფოლიკულების ერთობლიობა. ის წარმოდგენილია 1-2 მილიონი ოოციტით, რომლებიც შეჩერებულია მეიოზის პროფაზის დიპლოიდურ სტადიაზე და გარშემორტყმულია შესქელებული პრეგრანულოზური უჯრედებით (Speroff and Fritz 2012). ეს პრიმორდიალური ფოლიკულები რჩება ამ მდგომარეობაში წლების მანძილზე - პუბერტატამდე. ამდენად, გოგონებში ამჰ-ის გამომუშავება იწყება პუბერტატის პერიოდიდან მზარდი ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში და ისაზღვრება მთელი რეპროდუქციული პერიოდის მანძილზე.

### პუბერტატი და მოზარდობა

როგორც ცნობილია, გოგონებში ჰიპოთალამუს - ჰიპოფიზურ - საკვერცხის სისტემის აქტივაცია და საკვერცხეში ესტრადიოლის გამომუშავება იწყება პუბერტატის დადგომისთანავე. აღსანიშნავია, რომ პირველ მეიოზურ პროფაზაში მყოფი ოოციტები განიცდიან ატრეზიას ან განაგრძობენ მეიოზს. ოვულაციის მაინდუცირებელი მლჰ-ის ტალღის აქტივაციის შემდეგ ხდება ჰაპლოიდური გამეტის ფორმირება და მომზადება ფერტილიზაციისათვის (Speroff and Fritz 2012).



სურ. 4. ამჰ-ის მოქმედება საკვერცხეში.

ამჰ-ის სეკრეცია იწყება რეკრუტირებული პრიმორდიალური ფოლიკულების გრანულოზურ უჯრედებში და გრძელდება მანამ, სანამ მზარდი ფოლიკულების ზომა მიაღწევს 4-6 მმ. ამ დროს ხდება ერთი ფოლიკულის გამორჩევა დომინანტურისთვის, რომლის შემდეგი ზრდა კონტროლირდება ფჰჰ-ით (Alvigi *et al.*, 2009).

ამჰ სეკრეტირდება პირველად, პრეანტრალურ და მცირე ზომის ანტრალურ ფოლიკულებში. პრიმორდიალური ფოლიკულების საწყისი ჩართვა განუწყვეტელი პროცესია, ხოლო ციკლური რეკრუტირება ხდება ფჰჰ-ის დონის მატების შედეგად წინა მენსტრუაციული ციკლის ბოლოს. ამჰ აინჰიბირებს (-) პირველადი ფოლიკულების საწყის ჩართვას პრიმორდიალური ფოლიკულების ერთობლიობიდან და

ამავდროულად აფერხებს ფმკ-ის მასტიმულირებელ ეფექტს პრეანტრალური და მცირე ზომის ანტრალური ფოლიკულების ზრდაზე (+) (სურ. 4).

**ამკ – სიცოცხლის მანძილზე:** ამკ-ის კონცენტრაცია მცირდება დაბადების შემდეგ, მსუბუქად მატულობს 2 წლის ასაკისთვის და შემდეგ მნიშვნელოვნად იმატებს პუბერტატის პერიოდში. ლიტერატურული მონაცემებით ამკ-ის მაჩვენებლები პიკს აღწევს 24,5 წლის ასაკისთვის და შემდეგ თანდათანობით კლებულობს, აღწევს მინიმალურს მენოპაუზაში და შემდგომში საერთოდ აღარ განისაზღვრება (Kelsey *et al.*, 2011).

### 1.5.2. ამკ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის მნიშვნელობა ოვარიული რეზერვის შეფასებაში

როგორც ცნობილია, ამკ-ს მნიშვნელოვანი ფუნქციაა საკვერცხეში პრიმორდიალური ფოლიკულების რეკრუტირების (ჩართვის) დათრგუნვა, რაც აფერხებს ფოლიკულური რეზერვის ნაადრევ განლევას. ინ ვივო და ინ ვიტრო ჩატარებული ექსპერიმენტებით დადასტურდა, რომ პრიმორდიალურიდან მზარდ ფოლიკულში გადასვლა ძლიერდება ამკ-ის არარსებობის პირობებში. გარდა ამისა, ამკ-ით ფოლიკულის ფმკ-სადმი მგრძობელობის დათრგუნვა გადამწყვეტია ფოლიკულის გამორჩევაში და სავარაუდოდ დამოკიდებულია რეკრუტირებული პრეანტრალური ფოლიკულების ამკ-ის მიმართ რეცეპტორების განსხვავებულ მგრძობელობაზე. ამ შემთხვევაში, მხოლოდ ფოლიკულები, რომლებსაც აქვთ ამკ-ის მიმართ დაბალი მგრძობელობა ხდებიან მგრძობიარე ფმკ-ის მიმართ. მათგან ერთი ხდება დომინანტური. ამიტომ, ამკ შესაძლოა განვიხილოთ, როგორც აუტოკრინული ფაქტორი, რომელიც არეგულირებს დომინანტური ფოლიკულის სელექციას.

ცნობილია, რომ მზარდი ფოლიკულების აქტიური კოჰორტა ასახავს ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობას საკვერცხეში და მნიშვნელოვან კორელაციურ კავშირში ამკ-ის მაჩვენებლებთან (van Disseldorp *et al.*, 2010). მიუხედავად ამ კავშირისა, აფრ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრა არასაკმარისად ასახავს პრეანტრალური ფოლიკულების

ერთობლიობას. აფრ-ის შეფასება მოითხოვს თანამედროვე აპარატურას და რადიოლოგის განსაკუთრებულ გამოცდილებას (Knauff *et al.*, 2009). ამჰ კი შესაძლოა განისაზღვროს მ/ც ნებისმიერ დღეს, მას ახასიათებს უმნიშვნელო ცვალებადობა მ/ც მანძილზე, რაც მნიშვნელოვანი უპირატესობაა კლინიკურ პრაქტიკაში (La Marca *et al.*, 2006), (Tsepelidis *et al.*, 2007). ეს ფაქტები არის იმის დასტური, რომ ამჰ გამოიყოფა უწყვეტად და არ ახასიათებს ციკლურობა - არის ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონისაგან დამოუკიდებელი. აქედან გამომდინარე, ამჰ წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის შეფასების უნიკალური პარამეტრს.

წლების განმავლობაში ცნობილი იყო, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები არ იცვლება ორსულობის დროს (La Marca *et al.*, 2005). თუმცა, ბოლო პერიოდში ჩატარებული კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები მკვეთრად მცირდება ორსულობის მე-12–16 კვირის შემდეგ, როდესაც ენდოგენური გონადოტროპინების გამოყოფა მნიშვნელოვნად შემცირებულია. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ფოლიკულური განვითარება ორსულობის დროს მკვეთრად დათრგუნულია (Stegmann *et al.*, 2012). აგრეთვე ცნობილი იყო, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები რჩება სტაბილური ორალური კონტრაცეპტივების მიღების ფონზე. მაგრამ აღმოჩნდა, რომ ოვარიული რეზერვის მარკერები უფრო დაბალია ქალებში, რომლებიც გამოიყენებენ სტეროიდულ ჰორმონებს. ამდენად, ამჰ და აფრ მაჩვენებლები შესაძლოა ზუსტად ვერ ასახავდნენ ოვარიულ რეზერვს ქალებში, რომლებიც იყენებენ ჰორმონულ კონტრაცეპციას (Bentzen *et al.*, 2012).

საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ქალებში ამჰ გამომუშავდება მხოლოდ საკვერცხეში, რასაც ადასტურებს ის ფაქტი, რომ ბილატერალური ოვარექტომიიდან 3–5 დღის შემდეგ ამჰ აღარ განისაზღვრება სისხლის შრატში (La Marca *et al.*, 2005).

ცნობილია, რომ ამჰ მნიშვნელოვნად კორელირებს დარჩენილ ფოლიკულურ ნაკრებთან, ამდენად ამჰ-ის საშუალებით შესაძლებელია მენოპაუზის პრედიქცია (Sowers *et al.*, 2008), (Van Disseldorp *et al.*, 2008). თავიანთ კვლევაში La Marca და თანაავტორებმა დაადგინეს, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები უმნიშვნელოდ, მაგრამ მაინც ცვალებადობს მენსტრუაციული ციკლის მანძილზე (La Marca *et al.*, 2006), რაც დაადასტურეს სხვა ავტორებმაც (Hehenkamp *et al.*, 2006), (Tsepelidis *et al.*, 2007), (Streuli *et al.*, 2008).



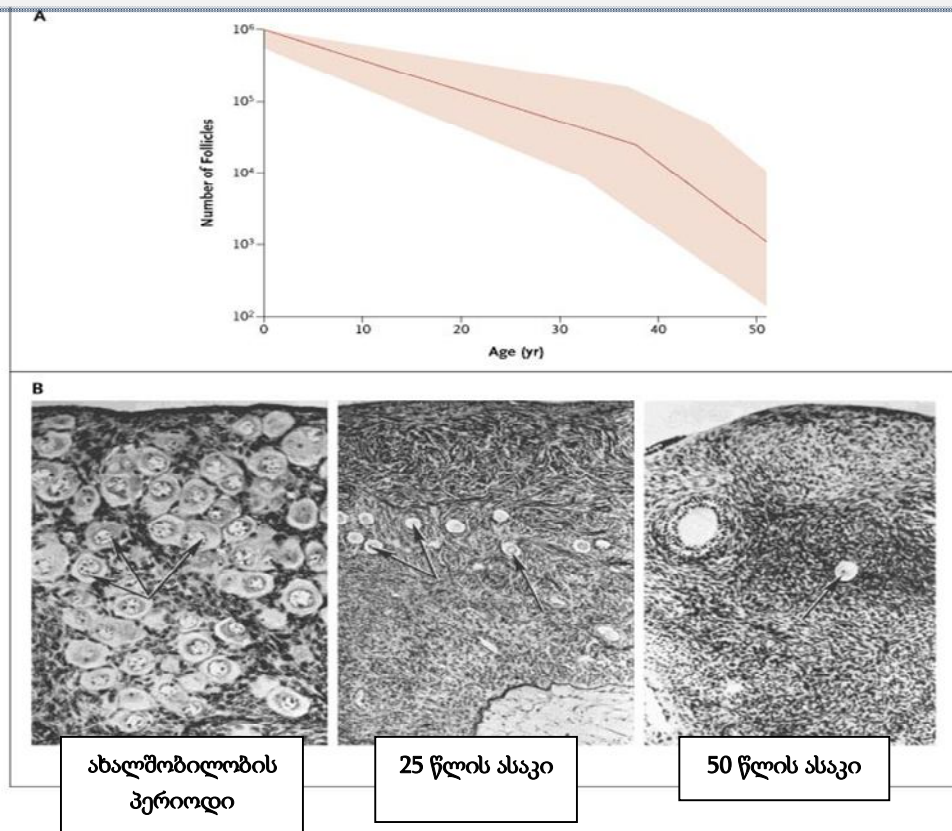
მკვლევართა სხვა ჯგუფებმა კი აღნიშნეს, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები სწრაფად კლებულობს ადრეულ ლუთეინურ ფაზაში (Wunder *et al.*, 2008), (Streuli *et al.*, 2009). ბოლო დროს ასევე დადასტურდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები ცვალებადობს მენსტრუაციულ ციკლებს შორის (Fanchin *et al.*, 2005), (Fanchin *et al.*, 2005), (Streuli *et al.*, 2008). უნდა აღინიშნოს, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლების ინტრა- და ინტერ-ციკლური ვარიაბელობა იმდენად მცირეა, რომ მისი განსაზღვრა შესაძლებელია ციკლის ნებისმიერ დღეს.

### 1.5.3. ამჰ – საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის ინდიკატორი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში

ცნობილია, რომ ასაკთან ერთად ხდება ოოციტების რაოდენობის შემცირება და ხარისხის გაუარესება, რასაც შესაბამისად თან ახლავს ამჰ-ს მაჩვენებლების შემცირება სისხლის შრატში. აგრეთვე, დადგენილია, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად კორელირებს აფრ-ის მაჩვენებლებთან და ოოციტების მარაგის უფრო სანდო და ადრეული მარკერია, ვიდრე ქალის ქრონოლოგიური ასაკი და ოვარიული რეზერვის სხვა მარკერები (ფმჰ; ესტრადიოლი) (Nardo *et al.*, 2009). ბოლო პერიოდში ჩატარდა ორი ფართომასშტაბიანი კვლევა, რომელშიც შეფასდა ამჰ-ის შემცირების თავისებურება ასაკთან ერთად და გამოვლინდა, რომ 25-35 წლის ასაკში ამჰ საშუალოდ მცირდება 0,2 ng/ml-ით წელიწადში; 35 წლის შემდეგ ყოველწლიურად მცირდება 0,1 ng/ml -ით (Seifer *et al.*, 2011), (Shebl *et al.*, 2011).

საინტერესოა, რომ ბოლო მენსტრუაციულ ციკლამდე წლების მანძილზე ხდება ოოციტების სწრაფი განლევა. ჰიპოთეზების თანახმად, ეს პროცესი იწყება, როდესაც ოოციტების რაოდენობა მიაღწევს დაახლოებით 25 000. ამ ფიზიოლოგიურ მდგომარეობას ქალი აღწევს საშუალოდ 37-38 წლის ასაკისთვის (Sowers *et al.*, 2008). საყურადღებოა, რომ მენოპაუზისთვის ოოციტების რაოდენობა მცირდება რამოდენიმე ასეულამდე (Faddy and Gosden 1996), (Diamanti-Kandarakis 2008) სურ 5.

## ოციტების რაოდენობის შემცირება ასაკთან ერთად



სურ. 5. ოციტების რაოდენობის ფიზიოლოგიური შემცირება ასაკთან ერთად.

#### 1.5.4. ამჰ - საკვერცხის ნაადრევი განლევის მარკერი

ცნობილია, რომ ფოლიკულების რაოდენობის განლევა აშკარა ხდება ქალის სიცოცხლის მე-4 დეკადაში. ამ პერიოდისთვის ქალების უმრავლესობას ჯერ კიდევ შენარჩუნებული აქვს ნორმალური მენსტრუაციული ციკლი (de Carvalho *et al.*, 2008). პრაქტიკულად ჯანმრთელი ქალების პოპულაციაში, ახლახან ჩატარებული კვლევით გამოვლინდა, რომ ყველა ასაკის ქალთა დაახლოებით 5%-ში სისხლის შრატში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი 1 ng/ml-ს შეადგენს (Shebl *et al.*, 2011). ეს უდაოდ მიუთითებს იმაზე, რომ ყველა ასაკობრივ ჯგუფში, მათ შორის დაბალი ოვარიული რეზერვის მქონე ახალგაზრდა ქალებშიც კი არსებობს რეპროდუქციული პოტენციალის შემცირების მაღალი რისკი.

საკვერცხეების ნაადრევი განლევა პათოლოგიური მდგომარეობაა, როდესაც მენსტრუაციული ციკლი არ არსებობს ერთი წლის მანძილზე 40 წლის ასაკამდე, ფმჰ-ის მაჩვენებლები აღემატება 40 IU/L, ხოლო ამჰ-ის მაჩვენებლები მენოპაუზალურ ზღვარზე დაბალია, ან შემთხვევათა უმრავლესობაში საერთოდ არ განისაზღვრება (de Carvalho *et al.*, 2008). ჯერ კიდევ საკამათოა აქვს თუ არა ამჰ-ს უკეთესი კლინიკური სპეციფიურობა, ვიდრე ფმჰ, რადგანაც, ფმჰ ზოგადად ასახავს ფოლიკულების განვითარების გვიან სტადიას, ანუ როდესაც ისინი ხდებიან მგრძობიარე გონადოტროპინების მიმართ (Barad *et al.*, 2009). ამდენად, ამჰ და ფმჰ განსხვავებულად ასახავს ოვარიულ რეზერვს, განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე. საინტერესო მონაცემებია Gleicher-ის ერთ-ერთ კვლევებში, სადაც გამოვლინდა, რომ სამმაგი CGG (Cytosine-Guanine-Guanine) - ის მატება, რომელიც მეორდება *FMR1* (fragile X) გენში კორელირებს ოვარიული რეზერვის სპეციფიურ პარამეტრებთან. ის ასოცირებულია საკვერცხეების ნაადრევი განლევასა და უნაყოფობასთან ახალგაზრდა ქალებში (Gleicher *et al.*, 2010). სარწმუნო კავშირის დადგენა *FMR1* გენოტიპსა და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის, შესაძლებელს გახდის გაკეთდეს წინასწარი პროგნოზი ფუნქციური ოვარიული რეზერვის შესახებ, ჯერ კიდევ ახალგაზრდა ასაკში (Gleicher *et al.*, 2011).

### 1.5.5. ამჰ - პოლიცისტოზური საკვერცხეების სინდრომის (ჰსს) მარკერი

ჰსს საკვერცხის ფუნქციის ყველაზე ხშირი ენდოკრინული პათოლოგიაა, რომლის გავრცელება რეპროდუქციული ასაკის ქალებში 6-7% შეადგენს. ანდროგენების სინთეზის მატება, ფოლიკულოგენეზის დარღვევა და ინსულინრეზისტენტობა წარმოადგენს მოლეკულური მექანიზმების დეფექტების გამოვლინებას, რომელიც საფუძვლად უდევს ჰსს (Diamanti-Kandarakis 2008). როტერდამის კონსენსუსის თანახმად ჰსს დიაგნოზი ისმევა იმ შემთხვევაში თუ სამი კრიტერიუმიდან ორი მაინც არის დადებითი: 1. ქრონიკული ანოვულაცია ან ამენორეა, 2. კლინიკური ან ბიოქიმიური ჰიპერანდროგენიზმი და 3. პოლიცისტოზური საკვერცხეების მორფოლოგია (The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop, 2004). უბგ-ით ისახება დიდი მოცულობის საკვერცხეები და/ან  $\geq 12$  ფოლიკულის არსებობა თითოეულ საკვერცხეში. ჯანმრთელ ქალებთან შედარებით, ქალებში ჰსს-ით აღინიშნება აფრ მაღალი მაჩვენებლები (Pigny *et al.*, 2006). ჰისტოლოგიური კვლევით პოლიცისტოზურ საკვერცხეებში პრიმორდიალური ფოლიკულების ნორმალური რაოდენობაა, ხოლო ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა გაორმაგებულია ნორმალურ საკვერცხეებთან შედარებით (Webber *et al.*, 2003). საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ამჰ-ის მაჩვენებლები 2–3 ჯერ მაღალია პაციენტებში ჰსს-ის დიაგნოზით (Rudelli *et al.*, 2003), (La Marca *et al.*, 2004), (Laven *et al.*, 2004), (Mulders *et al.*, 2004).

პაციენტებში ჰსს-ით ამჰ-ის მაღალი მაჩვენებლები განპირობებულია არა მხოლოდ ანტრალური ფოლიკულების დიდი რაოდენობით, არამედ იმითაც, რომ გრანულოზური უჯრედები გამოიმუშავებენ ამჰ-ის დიდ რაოდენობას (Mulders *et al.*, 2004). პოლიცისტოზური საკვერცხეების გრანულოზურ უჯრედებში, ამჰ გამოიმუშავდება 75 ჯერ მეტი რაოდენობით, ვიდრე ნორმალურ საკვერცხეებში (Pellatt *et al.*, 2007). ვინაიდან, ამჰ-ის მაჩვენებლები ჰსს-ის დროს პირდაპირ კავშირშია დაავადების სიმძიმესთან, ამჰ უფრო მაღალია ინსულინ რეზისტენტობის მქონე პაციენტებში, ვიდრე პაციენტებში ინსულინისადმი ნორმალური მგრძობელობით (Fleming *et al.*, 2006). ამავდროულად, ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო მაღალია ქალებში ამენორეით, ვიდრე ქალებში ოლიგომენორეით (La Marca *et al.*, 2004). ამდენად, ამჰ-ის განსაზღვრა მნიშვნელოვანია ჰსს დიაგნოსტიკისა და მკურნალობის მონიტორინგისთვის.

აღსანიშნავია, რომ როგორც პსს-ის დიაგნოსტიკური მარკერი, ამჰ ხასიათდება მაღალი სპეციფიურობით და სენსიტიურობით (97% და 67% შესაბამისად) (Pigny *et al.*, 2006). გარდა ამისა, ამჰ-ის ბაზალური დონის განსაზღვრა პსს-ის მქონე ქალებში, მნიშვნელოვანია ოვულაციის სტიმულაციაზე საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხის წინასწარი განსაზღვრისათვის. ამ შემთხვევაში ექიმმა უნდა აირჩიოს შესაბამისი სტიმულაციის პროტოკოლი იმისათვის, რომ თავიდან აიცილოს საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომი (სჰსს) (La Marca *et al.*, 2009), (Nardo *et al.*, 2009).

### 1.5.6. ამჰ - გრანულოზურ უჯრედოვანი სიმსივნის მარკერი

საკვერცხის ქერქოვანი ნივთიერებიდან განვითარებული სიმსივნეები მოიცავს: გრანულოზურუჯრედოვან და გრანულოზურთეკაუჯრედოვან სიმსივნეებს. გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნის გავრცელება საკვერცხის ყველა სიმსივნეებს შორის 1-3%-ს შეადგენს (La Marca and Volpe 2007).

კლინიკური გამოვლინებებისა და ჰისტოლოგიური მახასიათებლების მიხედვით აღწერილია გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნის ორი განსხვავებული ტიპი: იუვენილური და ზრდასრული (La Marca and Volpe 2007). გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნეები - ჰორმონმაპროდუცირებელი ნეოპლაზიებია, რომლებიც გამოიმუშავენ ესტრადიოლს და პროგესტერონს, აგრეთვე პეპტიდურ ჰორმონებს – ინჰიბინს და ამჰ-ს. ამჰ წარმოადგენს გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნეების დიაგნოსტიკისა და მონიტორინგის ბიოქიმიურ მარკერს. საყურადღებოა, რომ ამჰ-ს მაჩვენებლები მატულობს მხოლოდ სასქესო ორგანოების სტრომალური სიმსივნეების დროს, ხოლო ინჰიბინის მაჩვენებლები - სხვადასხვა ტიპის კიბოს დროს (La Marca and Volpe 2007).

ამჰ-ის მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნება გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნის მქონე პაციენტთა 76-93%-ში (Long *et.al.*, 2000). მიუხედავად იმისა, რომ ამჰ-ს ახასიათებს მძლავრი მაინჰიბირებელი მოქმედება გრანულოზურ უჯრედებზე, აღმოჩნდა, რომ მაინჰიბირებელი ეფექტი ფუნქციონირებს მხოლოდ სიმსივნის განვითარების საწყის სტადიაზე, და არა მაშინ, როდესაც სიმსივნე პროგრესირებს და აღწევს დიდ ზომებს (La Marca and Volpe 2007). მეტად საყურადღებოა, რომ სიმსივნის სამკურნალო საშუალებებს

შეუძლიათ პრიმორდიალური ფოლიკულების განადგურება (Wallace WH,B and Barr R,D., 2010). რადიოთერაპია და ქიმიოთერაპია უკიდურესად საზიანოა ან დამლუპველად მოქმედებს ოვარიულ რეზერვზე (Bath *et.al.*, 2003). გასათვალისწინებელია, რომ პაციენტებს ამ ტიპის მკურნალობის დროს აქვთ საკვერცხეების ნაადრევი განლევის განვითარების მაღალი რისკი. ამ დროს გადამწყვეტი და მეტად სასარგებლოა ამჰ-ის მაჩვენებლების მონიტორინგი დინამიკაში.

### **1.5.7. ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრის მნიშვნელობა ონკოლოგიაში**

დღეისათვის ონკოლოგიურ და რეპროდუქტოლოგიურ პრაქტიკაში განსაკუთრებით აქტუალურია ფერტილობის შენახვის საკითხი (Fertility Preservation). მეტად მნიშვნელოვანია ამჰ-ის განსაზღვრა ქიმიოთერაპიამდე, რათა წინასწარ განისაზღვროს მკურნალობასთან ასოცირებული უნაყოფობისა და ამენორეის რისკი. ეს განსაკუთრებით საყურადღებოა პრეპუბერტატული ასაკის გოგონებში. თუ ქიმიოთერაპიამდე, ქალს აღმოაჩნდა კრიტიკულად დაბალი ოვარიული რეზერვი, უნდა განიხილოს ოვციტების/ემბრიონების ან საკვერცხის ქსოვილის კრიოპრეზერვაციის საკითხი. ამდენად, ონკოლოგებისთვის ამჰ წარმოადგენს მნიშვნელოვან ფაქტორს, რომელიც საშუალებას იძლევა აკურატულად განისაზღვროს ქიმიოთერაპიის უარყოფითი გავლენის ხარისხი ოვარიულ რეზერვზე.

## 1.5.8. ამჰ - დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიების გამოსავლის პროგნოსტული მაჩვენებელი

### *დამხმარე რეპროდუქციული ტექნოლოგიები*

ტერმინი დრტ გულისხმობს ყველა ტექნოლოგიას, რომელიც მოიცავს გამეტებზე მანიპულირებას ორგანიზმს გარეთ. ეს შეიძლება იყოს მხოლოდ სპერმა საშვილოსნოს შიგა ინსემინაციისთვის (IUI) და ორივე სპერმა და კვერცხუჯრედი ინ ვიტრო განაყოფიერების (IVF) და ინტრაციტოპლაზმური სპერმის ინექციისთვის (ICSI) (Edwards and Brody 1995).

პირველი ინ ვიტრო განაყოფიერება ჩატარდა ინგლისში 1978 წელს. დღეისათვის, ინ ვიტრო განაყოფიერება ითვლება უნაყოფობის მკურნალობის ელიტარულ მეთოდად. ის ეფექტურია უნაყოფობის სხვადასხვა ფორმის დროს. მაგალითად, როდესაც საშვილოსნოსგარე ორსულობის შემდეგ ამოკვეთილია ერთი ან ორივე მილი, მილების გაუვალბობისას მენჯის ანთებითი დაავადების გამო, საკვერცხეების ან საშვილოსნოს არ არსებობის დროს. ინ ვიტრო განაყოფიერება წარმოადგენს ერთადერთ გამოსავალს წყვილისთვის, როდესაც მამაკაცს აღენიშნება სპერმატოგენეზის მძიმე დარღვევები. ამჟამად, მსოფლიოში ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად დაბადებული დაახლოებით ხუთ მილიონამდე ადამიანი ცხოვრობს.

ინ ვიტრო განაყოფიერების დროს კვერცხუჯრედის მიღება ხდება ქალის ორგანიზმიდან, მისი განაყოფიერება კი - ორგანიზმის გარეთ სტერილურ პირობებში. ფერტილიზაცია ხდება ჩვეულებრივი IVF-ის ან ICSI-ის მეთოდით. მიღებული ემბრიონი ინკუბატორში ვითარდება 2-5 დღის განმავლობაში, რის შემდეგაც ხდება მისი ტრანსფერი ანუ გადატანა საშვილოსნოს ღრუში შემდგომი განვითარებისთვის.

### 1.5.9. ამჰ-ის მნიშვნელობა ოვარიული რეზერვის რაოდენობრივ პრედიქციაში

ცნობილია, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები თანდათან მცირდება საკვერცხეების ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დროს (Fanchin *et al.*, 2003), (Fanchin *et al.*, 2003), (La Marca *et al.*, 2004), (La Marca *et al.*, 2004). ამჰ-ის მაჩვენებლების შემცირება შესაძლოა გამოწვეული იყოს ფმჰ-ის პირდაპირი ან არაპირდაპირი უარყოფითი ეფექტით საკვერცხეში ამჰ-ის სეკრეციაზე. გონადოტროპინების დანიშვნის დროს ხდება ფოლიკულების ზომაში მატება, რის გამოც ისინი კარგავენ ამჰ-ის გამოყოფის უნარს. სავარაუდოდ, სწორედ ეს წარმოადგენს ამჰ-ის მაჩვენებლების შემცირების მიზეზს სტიმულაციის დროს. ამდენად, ამჰ-ს განსაზღვრა ოვარიული პასუხის შესაფასებლად მიზანშეწონილია საკვერცხეების სტიმულაციის დაწყებამდე.

პირველი კვლევა რომელშიც გამოვლინდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის მარკერს, ჩატარდა 2002 წ (Seifer *et al.*, 2002). ავტორებმა დაადგინეს, რომ სტიმულაციის მე-3 დღეს ამჰ-ს მაღალი მაჩვენებლები ასოცირებულია მიღებული ოოციტების დიდ რაოდენობასთან. კერძოდ, ამჰ-ის მაჩვენებლები იყო 2.5–ჯერ მაღალი პაციენტებში, რომლებთანაც მიღებული ოოციტების რაოდენობა შეადგენდა  $\geq 11$ , იმ პაციენტებთან შედარებით რომლებთანაც ოოციტების რაოდენობა იყო  $\leq 6$ . მკვლევართა ამ ჯგუფის შედეგები შემდგომში დადასტურდა სხვა დამოუკიდებელი მკვლევარების მიერ ჩატარებული რეტროსპექტული და პროსპექტული კვლევებით (Kwee *et al.*, 2007), (Nelson *et al.*, 2007), (Wunder *et al.*, 2008). კვლევებით აგრეთვე დადგინდა, რომ ამჰ წარმოადგენს სტიმულაციაზე საკვერცხის პასუხის უკეთეს მარკერს, ვიდრე პაციენტის ასაკი, მ/ც მე-3 დღეს განსაზღვრული ფმჰ-ის, ესტრადიოლის და ინჰიბინ B-ს მაჩვენებლები.

არსებობს ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები საკვერცხეების სტიმულაციის დროს ამჰ-ის და აფრ-ის პროგნოსტული მნიშვნელობის შესახებ. თუმცა, კვლევათა უმრავლესობამ აჩვენა, რომ ამჰ-ს და აფრ-ას შორის არსებობს სტატისტიკურად სარწმუნო პოზიტიური კორელაციური კავშირი. (Fiçicioglu *et al.*, 2006) და (McIlveen *et al.*, 2007) დაადგინეს, რომ ამჰ წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის უკეთეს მარკერს ვიდრე აფრ. ორმა ერთმანეთისაგან დამოუკიდებელმა მკვლევარმა კი დაადგინა, რომ აფრ ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის უკეთესი პრედიქტორია, ვიდრე ამჰ (Eldar-Geva *et*



*al.*, 2005). ხუთი კვლევის მეტანალიზმა ჩვენა რომ, აფრ-ს და ამჰ-ს აქვთ ერთნაირი ღირებულება მიღებული ოოციტების რაოდენობის პრედიქციის თვალსაზრისით (Van Rooij *et al.*, 2002), (Elgindy *et al.*, 2008), (Jayaprakasan *et al.*, 2010).

#### 1.5.10. ამჰ - საკვერცხის მწირი პასუხის და სტიმულაციის პროტოკოლის შეწყვეტის პროგნოსტული მაჩვენებელი

საკვერცხეების მწირი პასუხი გონადოტროპინებით ეგზოგენურ სტიმულაციაზე აღინიშნება სტიმულირებული ციკლების 2–30%-ში (Hendriks *et al.*, 2005). არსებობს სხვადასხვა კრიტერიუმები, რომლითაც ხასიათდება საკვერცხის მწირი პასუხი. 2011წ ESHRE-ს კონსენსუსით შემუშავებული ბოლონიის კრიტერიუმის თანახმად, საკვერცხის მწირი პასუხის სამი კრიტერიუმია (ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition† A.P. Ferraretti 1, 2011). მათგან სულ ცოტა ორი უნდა იყოს დადებითი მწირი პასუხის დასადასტურებლად. ესენია:

- დედის ხანდაზმული ასაკი ( $\geq 40$ წ) ან საკვერცხის მწირი პასუხის სხვა ფაქტორები;
- საკვერცხის მწირი პასუხი ( $\leq 3$  ოოციტი რუტინული სტიმულაციის პროტოკოლში);
- ოვარიული რეზერვის შეცვლილი ტესტები (მაგ: აფრ  $< 7$  ან ამჰ  $< 1.1$  ng/ml).

ამავდროულად, ლოგიკურია საკვერცხის მწირ პასუხად ჩაითვალოს მდგომარეობა, როდესაც ხდება ციკლის შეწყვეტა საკვერცხეების არაადეკვატური პასუხის გამო. აღსანიშნავია, რომ მწირი პასუხის შემთხვევაში, მოსალოდნელია ორსულობის დაბალი სიხშირე (Kailasam *et al.*, 2004), (Galey-Fontaine *et al.*, 2005), (Klinkert *et al.*, 2005), (Saldeen *et al.*, 2007). კლინიკური თვალსაზრისით, საკვერცხეების სტიმულაციის დროს მწირი პასუხის პრედიქცია მნიშვნელოვანია, რათა თავი შევიკავოთ სტიმულაციისაგან და პაციენტები დავიცვათ ციკლის შეწყვეტის ალბათობის და მასთან ასოცირებული ხარჯებისა და ფსიქოლოგიური სტრესისგან.

კლინიკურ პრაქტიკაში, ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე მწირი პასუხის პრედიქციისთვის არსებობს სხვადასხვა მარკერები. მათ მიეკუთვნება: ქალის ასაკი, ბაზალური ფმჰ-ის და ინჰიბინ B-ს მაჩვენებლები, აფრ, საკვერცხეების მოცულობა

და სხვადასხვა დინამიური ტესტები. ამ თვალსაზრისით ბოლო წლებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა შეიძინა ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრამ (Ziegler *et al.*, 1994), (Lass *et al.*, 1997), (Hall *et al.*, 1999), (Bancsi *et al.*, 2002). სხვადასვა ავტორებმა შეისწავლეს ამჰ-ის განსაზღვრის პრაქტიკული მნიშვნელობა საკვერცხეების მწირი პასუხის პრედიქციისთვის გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე. ამჰ-ს სენსიტიურობა და სპეციფიურობა მერყობდა 44–97% და 41–100%, შესაბამისად. ერთ-ერთ პირველ კვლევაში სადაც შეფასდა ამჰ-ს მნიშვნელობა მწირი პასუხის პრედიქციაში ამჰ-ის სენსიტიურობამ შეადგინა 80%, ხოლო სპეციფიურობამ 93% (La Marca, *et al.*, 2007).

### 1.5.11. ამჰ - სტიმულაციაზე საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხის და საკვერცხეების ჰიპერსტიმულაციის სინდრომის (სჰსს) პროგნოსტული მაჩვენებელი

სჰსს ზოგიერთ შემთხვევაში სიცოცხლისთვის საშიში მდგომარეობაა. იგი აღინიშნება ეგზოგენურ გონადოტროპინებზე საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხის დროს. მსუბუქი და საშუალო ფორმა გვხვდება ყველა სტიმულირებული ციკლის 15–20%-ში, ხოლო მძიმე 1–3 %-ში (ASRM, Practice Committee, 2008). სჰსს-ს რისკ ფაქტორებია: ახალგაზრდა ასაკი, სხეულის მასის დაბალი ინდექსი, ჰსს, ანამნეზში საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხი და ესტრადიოლის მაღალი მაჩვენებლები hCG-ის შეყვანის დღეს (Macklon *et al.*, 2006), (Fauser *et al.*, 2008), (ASRM, Practice Committee, 2008). მეტად საყურადღებოა, რომ სჰსს პრევენციისთვის საჭიროა რისკ ფაქტორების წინასწარი განსაზღვრა, იმისათვის, რომ მოხდეს სტიმულაციის პროტოკოლის ინდივიდუალურად შერჩევა, გონადოტროპინების მინიმალური დოზებით თერაპიული ეფექტის მისაღწევად.

ცნობილია, რომ ამჰ-ის მაღალი მაჩვენებლები ასოცირებულია სჰსს განვითარების დიდ რისკთან. დღეისათვის არსებობს კვლევები, რომლებშიც დასტურდება, რომ გადაჭარბებული პასუხი და სჰსს ასოცირებულია ამჰ-ის მაღალ მაჩვენებლებთან (Chetrit *et al.*, 2005), (Nakhuda *et al.*, 2006), (La Marca and Volpe 2006), (Nelson *et al.*, 2007), (Lee *et al.*, 2008), (Nardo *et al.*, 2009). ამდენად, საკვერცხეების გონადოტროპინებით

სტიმულაციამდე ამჰ-ის მაჩვენებლების განსაზღვრა მნიშვნელოვანია სტიმულაციის პროტოკოლის შერჩევითვის, სჰსს-ის თავიდან აცილების მიზნით.

#### 1.5.12. ამჰ-ის მნიშვნელობა ოვარიული პასუხის ხარისხობრივ პრედიქციაში

ცნობილია, რომ დრტ-ის შემდეგ ორსულობის დადგომის სიხშირე უფრო მეტად დამოკიდებულია ინ ვიტრო განაყოფიერების ხარისხობრივ ასპექტებზე ვიდრე რაოდენობრივზე. ავტორთა ერთმა ნაწილმა აღნიშნა სარწმუნო პოზიტიური კორელაციური კავშირი ამჰ-ის მაჩვენებლებს, ოოციტების ხარისხსა (Hazout *et al.*, 2004), (Ebner *et al.*, 2006), (Silberstein *et al.*, 2006), (Lekamge *et al.*, 2007) და ემბრიონების მორფოლოგიას შორის (Silberstein *et al.*, 2006). თუმცა, ეს კავშირი არ დადასტურდა სხვა მკვლევარების მიერ (Smeenk *et al.*, 2007), (Lie Fong *et al.*, 2008). ამდენად, ეს საკითხი დისკუტაბელურია და საჭიროებს შემდგომ კვლევებს ამ მიმართულებით.

#### 1.5.13. ამჰ-ის მაჩვენებლები ფოლიკულურ სიბრტყეში

Fanchin და თანაავტორების მიხედვით ამჰ-ის მაჩვენებლები 3 ჯერ უფრო მაღალია მცირე ზომის ანტრალურ ფოლიკულებში, დიდი ზომის ფოლიკულებთან შედარებით. ეს ადასტურებს ჰიპოთეზას, რომ ამჰ-ის გამოყოფა მცირდება ფოლიკულის ზომაში მატებასთან ერთად (Fanchin *et al.*, 2005), (Fanchin *et al.*, 2005). გარდა ამისა, როგორც დიდი ისე მცირე ზომის ფოლიკულებში ამჰ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ დადებითად კორელირებს აფრ-თან სტიმულაციის დაწყებამდე მ/ც მე-2-3 დღეს, დომინანტური ფოლიკულების რაოდენობასთან hCG-ის გაკეთების დღეს და მიღებული ოოციტების რაოდენობასთან. ამდენად, ამჰ-ის მაჩვენებლები დამოკიდებულია არა მხოლოდ ფოლიკულების რაოდენობაზე, არამედ ფოლიკულის უნარზეც გამოყოს ამჰ. გამომდინარე აქედან, სისხლის შრატში ამჰ-ის მაჩვენებლების მატება მიუთითებს არა მხოლოდ ანტრალური ფოლიკულების დიდ რაოდენობეზე, არამედ იმაზეც, რომ შესაძლოა ეს ფოლიკულები გამოიმუშავენ ამჰ-ის დიდ რაოდენობას. ერთ-ერთი ახალი ფართომასშტაბიანი კვლევით (n=276) გამოვლინდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები

ფოლიკულურ სითხეში სარწმუნოდ მაღალია პაციენტებში, რომლებიც დაორსულდნ IVF/ICSI-ს პროცედურის შემდეგ (Wunder *et al.*, 2008).

#### **1.5.14. ამჰ-ის მაჩვენებლები სისხლში**

ფოლიკულურ სითხეში ამჰ-ის მაჩვენებლების შესახებ ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენა, რომ მისი საშუალებით შესაძლებელია ოოციტების და ემბრიონების ხარისხის და ორსულობის დადგომის პრედიქცია, რაც არ ვრცელდება ცირკულაციაში მყოფ ამჰ-ზე. დღეისათვის ძალიან მწირია მონაცემები იმის შესახებ, შესაძლებელია თუ არა ამჰ-ის მაჩვენებლებით წინასწარ განისაზღვროს ოოციტების და ემბრიონების ხარისხი და ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალი.

## თავი 2. კვლევის ობიექტი და მეთოდები

### 2.1. კვლევის დიზაინი

კვლევის დიზაინი - პროსპექტული

### 2.2. კვლევის ობიექტი

კვლევა ჩატარდა ი. ჟორდანიას სახელობის ადამიანის რეპროდუქციის ს/კ ინსტიტუტის და კლინიკა „ინ ვიტრო“-ს ბაზაზე. კვლევაში სულ მონაწილეობდა 223 ქალი უშვილობის დიაგნოზით.

კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტისგან წინასწარ მიღებული იყო ინფორმირებული თანხმობა. კვლევა დამტკიცდა კლინიკების ეთიკური კომიტეტების მიერ.

საკვლევი პაციენტები დაიყო ორ ძირითად ჯგუფად. სადისერტაციო ნაშრომის I ჯგუფს შეადგენდა რეპროდუქციული ასაკის (18–დან 48 წლამდე) 112 ქალი უშვილობის დიაგნოზით. ამ ჯგუფში ჩატარდა კორელაციური ანალიზი ასაკს, ამჰ-ს, ფმჰ-ს და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის;

სადისერტაციო ნაშრომის II ჯგუფს შეადგენდა ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მონაწილე 26–დან 46 წლამდე ასაკის 111 უნაყოფო ქალი. ამ ჯგუფში ჩატარდა ოვარიული რეზერვის ტესტების: ასაკი, ამჰ, ფმჰ და აფრ შეფასება ოვულაციის ინდუქციის შემდეგ მიღებული ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის პრედიქციის თვალსაზრისით.

I ჯგუფის პაციენტებმა ჩაიტარეს უშვილობის მკურნალობის კურსი 2012 წლის აპრილიდან 2013 წლის თებერვლამდე. ეს პაციენტები დაიყო სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი -  $\leq 34$  წელი (39 ქალი), II ქვეჯგუფი - 35-40 წელი (31 ქალი) და III ქვეჯგუფი -  $\geq 41$  წელი (42 ქალი). აღნიშნული 112 პაციენტი უნაყოფობის მიზეზების მიხედვით გადანაწილდა შემდეგნაირად: მილისმიერი ფაქტორი - 25 პაციენტი, ოვულაციური პრობლემები - 18 პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი - 13 პაციენტი, ენდომეტრიოზი - 14 პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა - 16 პაციენტი,

კომბინირებული უნაყოფობა – 26 პაციენტი. ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 66 პაციენტს, ხოლო მეორადი – 46.

I ჯგუფის პაციენტების კვლევაში არ ჩართვის (გამორიცხვის) კრიტერიუმები იყო:

- პაციენტები ანამნეზში საკვერცხეზე ქირურგიული ჩარევით;
- პაციენტები საკვერცხეების პოლიციისტოზის სინდრომით;
- პაციენტები საკვერცხეების ნაადრევი განლევის სინდრომით;
- პაციენტები, რომლებსაც ბოლო 3 თვის მანძილზე ჰქონდათ მიღებული კომბინირებული ორალური კონტრაცეპტივები.

II ჯგუფის 26–დან 46 წლამდე ასაკის 111 ქალს უშვილობის დიაგნოზით 2012 წლის სექტემბრიდან 2013 წლის ივნისამდე უტარდებოდა ინ ვიტრო განაყოფიერება ICSI–ის მეთოდით ან მის გარეშე. პაციენტები კვლევაში მონაწილეობდნენ გამორიცხვის კრიტერიუმების გარეშე, როგორც არის: ჩატარებული მკურნალობა, ქალის ასაკი, უნაყოფობის მიზეზი და სხვა. ბოლონის კრიტერიუმის მიხედვით საკვერცხის მწირი პასუხისთვის მონაწილეები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი – მწირი მოპასუხეები, რომლებთანაც ტრანსვაგინალური პუნქციის შემდეგ მიღებული იყო  $\leq 3$  ოოციტი (48 ქალი) და II ქვეჯგუფი – კარგი მოპასუხეები, რომლებთანაც ტრანსვაგინალური პუნქციის შემდეგ მიღებული იყო  $>3$  ოოციტზე (63 ქალი).

111 პაციენტიდან 11 – ში ემბრიოტრანსფერი არ ჩატარდა. ამდენად, ეს პაციენტები გამორიცხა ორსულობების ანალიზიდან. 9 ქალი იყო პირველი ქვეჯგუფიდან, ხოლო 2 – მეორედან. 3 პაციენტში ოოციტების მიღება ვერ მოხერხდა, 5 პაციენტში არ მოხდა განაყოფიერება, ხოლო 3 პაციენტში ჩატარდა ემბრიონების კრიოპრეზერვაცია სხვადასხვა მიზეზების გამო.

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტები (n=111) უნაყოფობის მიზეზების მიხედვით შემდეგნაირად იყო გადანაწილებული: ტუბოპერიტონეალური ფაქტორი – 23 პაციენტი, ოვულაციური პრობლემები – 23 პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი – 16 პაციენტი, ენდომეტრიოზი – 10 პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა – 13 პაციენტი, კომბინირებული – 25 პაციენტი, საშვილოსნოს არარსებობა – 1 პაციენტი. ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 71 პაციენტს, ხოლო მეორადი – 40-ს.

## 2.3. კვლევის მეთოდები

### 2.3.1. ჰორმონების რაოდენობრივი განსაზღვრა

კვლევაში ჩართვამდე ორივე ჯგუფის პაციენტებს, დიაგნოზის დაზუსტებისა და მკურნალობის სწორი ტაქტიკის შერჩევის მიზნით უტარდებოდათ სხვადასხვა ჰორმონული ანალიზები (ფმჰ, მლჰ, ამჰ, პროლაქტინი, 17 $\alpha$ OHP, DHEA-S, იმუნორეაქტიული ინსულინი, გლუკოზა, TSH, FT<sub>4</sub>). შემდგომ ეტაპზე, კვლევაში ჩართულ ორივე ჯგუფის ყველა პაციენტს (n=223) კვლევის დიზაინის შესაბამისად სპონტანური მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეებში უტარდებოდათ ფოლიკულომასტიმულირებელი და ანტიმიულერული ჰორმონის რაოდენობრივი განსაზღვრა.

ანტიმიულერული ჰორმონის მაჩვენებლების განსაზღვრა ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA), (Beckman Coulter, USA). ცხრილში მოყვანილია ამჰ-ის მაჩვენებლების ინტერპრეტაციები, რომლებიც დამყარებულია თანამედროვე ლიტერატურულ და გამოყენებული მეთოდოლოგიის მიერ მოწოდებულ მონაცემებზე.

ფოლიკულომასტიმულირებელი ჰორმონის მაჩვენებლების განსაზღვრა ხორციელდებოდა ფლუორესცენტული მეთოდით (ELFA) mini VIDAS-ის აპარატზე, (bioMerieux SA France). გამოყენებული იყო bioMerieux-ის მიერ მოწოდებული რეფერენსული მაჩვენებლები, რომლის მიხედვითაც ფმჰ-ის ნორმალური მაჩვენებლები რეპროდუქციული ასაკის ქალებში ფოლიკულურ ფაზაში შეადგენს 3.0-12.0 mIU/ML.

ბიოქიმიური ორულობის დასადგენად ტარდებოდა  $\beta$  hCG-ის განსაზღვრა, რომელიც ხორციელდებოდა იმუნოფერმენტული მეთოდით (ELISA), (DRG).

ამჰ მაჩვენებლები	ინტერპრეტაცია
5.6-9.5 ng/mL	შვილოსნობის ოპტიმალური უნარი
3.08-5.6 ng/mL	შვილოსნობის დამაკმაყოფილებელი უნარი
0.43-3.08 ng/mL	შვილოსნობის დაბალი უნარი
≤0.43 ng/mL	შვილოსნობის ძალზედ დაბალი უნარი/უშვილობა
>9.5 ng/mL	სავარაუდოა პოლიკისტოზური საკვერცხის სინდრომი ან გრანულოზურუჯრედოვანი სიმსივნე

### 2.3.2. ულტრაბგერითი კვლევის მეთოდი

მენსტრუაციული ციკლის მე-2-3 დღეს კვლევაში მონაწილე ყველა პაციენტს (n=223) უტარდებოდა ენდოვაგინალური ულტრაბგერითი კვლევა VOLUSON S6 ფირმის აპარატზე (Produced by General Electric's USA 2011y). ისაზღვრებოდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა. ამისათვის თითოეულ საკვერცხეში ითვლებოდა და იზომებოდა ყველა 2-10 მმ ზომის ფოლიკული და მათი დაჯამებით მიიღებოდა ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის მაჩვენებელი.

### 2.3.3. საკვერცხეების სტიმულაციის პროტოკოლი

საკვერცხეების კონტროლირებადი სტიმულაციის პროტოკოლის შერჩევა ხდებოდა ინდივიდუალურად, პაციენტის ასაკის, წარსულში გონადოტროპინებზე საკვერცხის პასუხის, ბაზალური ფმჰ-ის და ამჰ-ის გათვალისწინებით. ციკლების უმეტესობაში (84 ქალი, 75.6%) გამოყენებული იყო მოკლე პროტოკოლი GnRH ანტაგონისტებით. გრძელი პროტოკოლი - GnRH აგონისტებით გამოყენებული იყო პაციენტთა 24.3% (27 ქალი). გონადოტროპინების დოზის შერჩევა ასევე ხდებოდა ინდივიდუალურად: ქალის



ასაკის, ბაზალური ფმჰ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლების, სხეულის მასის ინდექსის და წარსულში გონადოტროპინებზე საკვერცხის პასუხის გათვალისწინებით. გონადოტროპინების მინიმალური დოზა შეადგენდა 150 სე დღეში, ხოლო მაქსიმალური – 450 სე დღეში.

როდესაც სულ ცოტა ორი ფოლიკული მიაღწევდა ზომას  $\geq 17-18$  მმ, პაციენტს უკეთდებოდა ქორიონალური გონადოტროპინის 10 000 სე. ქორიონალური გონადოტროპინის შეყვანიდან 34-36 საათში ულტრაბგერითი კონტროლის ქვეშ ტარდებოდა  $>12$  მმ ყველა ფოლიკულის ტრანსვაგინალური პუნქცია. ოციტების რაოდენობას და ხარისხს აფასებდა ემბრიოლოგი. უნაყოფობის მიზეზის გათვალისწინებით განაყოფიერება ტარდებოდა IVF ან ICSI-ის მეთოდით. ტრანსვაგინალური პუნქციიდან 3-5 დღეში საშვილოსნოს ღრუში ხდებოდა 2-3 ემბრიონის გადატანა. ლუთეინური ფაზის შესანარჩუნებლად ტრანსვაგინალური პუნქციის დღიდან, ვაგინალურად ინიშნებოდა მიკრონიზებული პროგესტერონი დოზით 800 მგ.

#### 2.3.4 ოვულაციის სტიმულაციაზე საკვერცხის მწირი პასუხის დადგენის კრიტერიუმები

საკვერცხის მწირი პასუხის დასადგენად ვხელმძღვანელობდით 2011 წ. ESHRE-ს კონსენსუსით შემუშავებულ ბოლონიის კრიტერიუმით (ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition† A.P. Ferraretti 1, 2011). ბოლონიის კრიტერიუმის თანახმად საკვერცხის მწირი პასუხის დასადგენად არსებობს სამი კრიტერიუმი. მათგან სულ ცოტა ორი უნდა იყოს დადებითი საკვერცხის მწირი პასუხის დასადასტურებლად. ეს კრიტერიუმებია:

- დედის ხანდაზმული ასაკი ( $\geq 40$  წ) ან საკვერცხის მწირი პასუხის სხვა ფაქტორები;
- საკვერცხის მწირი პასუხი ( $\leq 3$  ოციტი რუტინული სტიმულაციის პროტოკოლში);
- ოვარიული რეზერვის შეცვლილი ტესტები (მაგ: აფრ  $<7$  ან ამჰ  $<1.1$  ng/ml).

## 2.4 სტატისტიკური ანალიზი

მონაცემები დამუშავდა IBM SPSS.21-ის მეშვეობით (Statistical Package for Social Sciences, (version 21). გამოყენებული იყო:

აღწერითი სტატისტიკიდან: მონაცემთა აღსაწერად - ცენტრალური ტენდენციისა და ცვალებადობის საზომები, (საშუალო არითმეტიკული და სტანდარტული გადახრა), სიხშირეთა პროცენტული განაწილება, მონაცემთა ვიზუალიზაციის ტექნიკა, კროსტაბულაცია; განაწილების ნორმალურობის შესამოწმებლად კოლმოგოროვ-სმირნოვის ტესტი; დისპერსიების ჰომოგენურობის შესამოწმებლად – ლევენის ტესტი.

დასკვნითი სტატისტიკიდან: ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი (one way ANOVA) და კრუსკალ-უოლისის კრიტერიუმი (არაპარამეტრული მონაცემებისთვის); ასაკთან ოვარიული რეზერვის მაჩვენებლების მიმართების დასადგენად, პოსტ-ჰოკ შედარებებისთვის გამოყენებული იყო ბონფერონის კრიტერიუმი, ასაკსა და ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებს შორის კორელაციის დასადგენად გამოყენებულ იქნა სპირმენის რანგული კორელაციის კოეფიციენტი, ასაკის პრედიქტორული ღირებულების გამოსავლენად — ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზი.

ყველგან, სადაც მიღებულ იქნა სტატისტიკურად სარწმუნო შედეგი, მითითებულია შესატყვისი კრიტერიუმის მნიშვნელობა, თავისუფლების ხარისხი და ალბათობის დონე. მონაცემები შემოწმდა სანდოობის 0.05 დონეზე ( $p < 0.05$  იყო მიჩნეული სარწმუნოდ).

რაოდენობრივი ცვლადები წარმოდგენილია  $\pm$  სტანდარტული გადახრებით, ხოლო კატეგორიული ცვლადები – პროცენტებით. ორი დამოუკიდებელი ჯგუფის შესადარებლად გამოყენებული იყო მან-უიტნიტის ტესტი. სხვადასხვა ჯგუფებთან უწყალობის მიზეზების ასოციაცია შეფასდა ფიშერის ტესტით. სპირმანის კორელაციური ანალიზი გამოყენებული იყო ორი რაოდენობრივი ცვლადის კავშირის შესაფასებლად. მიღებული ურთიერთკავშირი აღინიშნებოდა, როგორც „ძლიერი“ კავშირი -  $r_s = 0,6-1$ , „ზომიერი“ კავშირი -  $r_s = 0,3-0,6$  და „სუსტი“ კავშირი -  $r_s < 0,3$ .

მულტივარიაციული ლოგისტიკური ანალიზით და ბინარული ლოგისტიკური რეგრესიით ჩატარდა ცვლადების დამოუკიდებელი ეფექტის შეფასება დამოკიდებულ ცვლადზე დანარჩენების კონტროლის ფონზე.

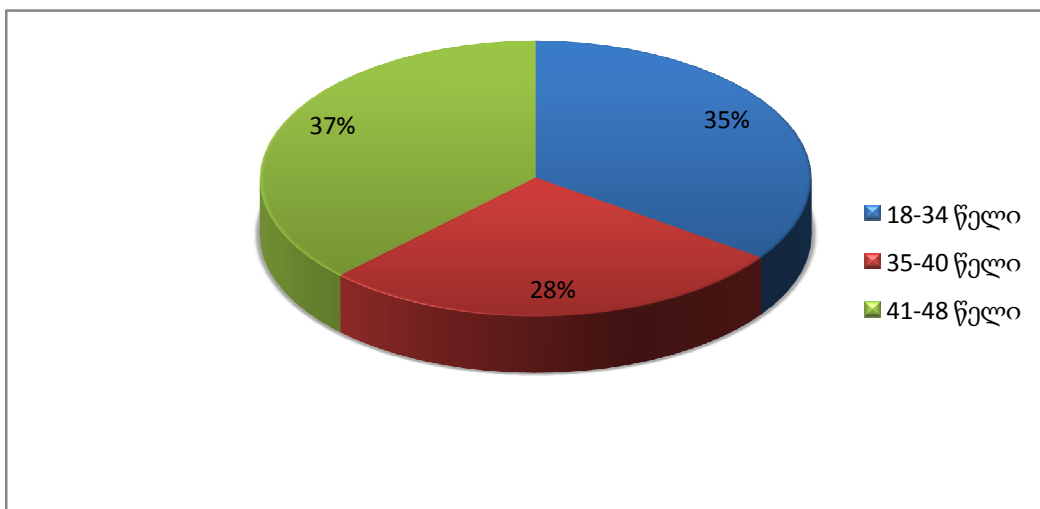
ROC ანალიზი ჩატარდა თითოეული დამოუკიდებელი ცვლადის პრედიქციის უნარის სიზუსტისა და ლოგარითმული რეგრესიის მოდელის შესაფასებლად.

## თავი 3 კვლევის შედეგები

### 3.1 ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ და აფრ) აღწერითი სტატისტიკა (I ჯგ)

სადისერტაციო ნაშრომის კვლევის I ჯგუფში მონაწილეობდა 18–დან 48 წლამდე ასაკის 112 ქალი უნაყოფობის დიაგნოზით, რომლებშიც ჩატარდა კორელაციური ანალიზი ასაკს, ამჰ-ს, ფმჰ-ს და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის.

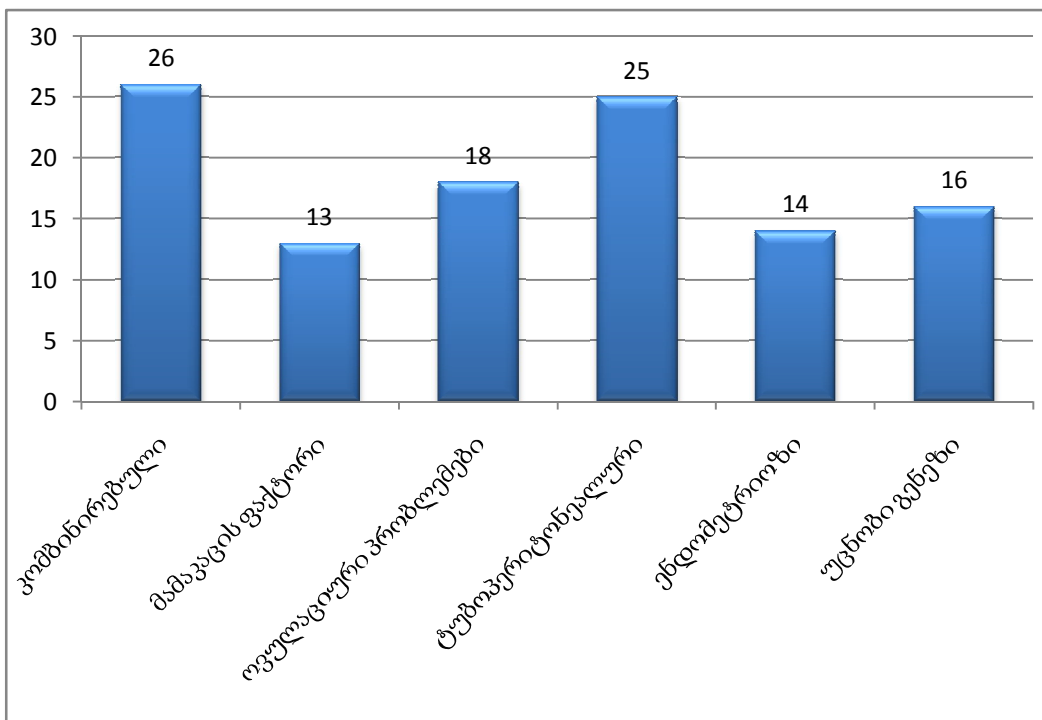
კვლევაში მონაწილე 112 ქალი სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფად დაიყო: I -  $\leq 34$  წელი (39 ქალი), II - 35-40 წელი (31 ქალი) და III -  $\geq 41$  წელი (42 ქალი). კვლევის მონაწილეთა 36%-ს შეადგენდნენ I და III ასაკობრივი ქვეჯგუფის ქალები, ხოლო დარჩენილ 26%-ს II ქვეჯგუფის ქალები. პაციენტების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფში წარმოდგენილია დიაგრამაში N 1.



დიაგრამა N 1. კვლევაში მონაწილე ქალების პროცენტული განაწილება სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფში.

I ქვეჯგუფის პაციენტთა საშუალო ასაკი იყო 28,7 წელი, II ქვეჯგუფის - 38,2 წელი, ხოლო III ქვეჯგუფის - 43,3 წელი. ამასთან, კვლევაში მონაწილე (I ჯგუფი) 112 პაციენტის საშუალო ასაკი 36,7 წელს შეადგენდა, ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი - 1.49 ng/ml-ს, აფრ-ის - 8.78, ხოლო ფმჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი - 14.04 IU/L-ს (იხ. ცხრილი 1).

112 პაციენტი უნაყოფობის მიზეზების მიხედვით შემდეგნაირად იყო გადანაწილებული: მილისმიერი ფაქტორი - 25 პაციენტი, ოვულაციური პრობლემები - 18 პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი - 13 პაციენტი, ენდომეტრიოზი - 14 პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა - 16 პაციენტი, კომბინირებული უნაყოფობა - 26 პაციენტი (იხ. დიაგრამა N 2). ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 66 პაციენტს, ხოლო მეორადი - 46 პაციენტს.



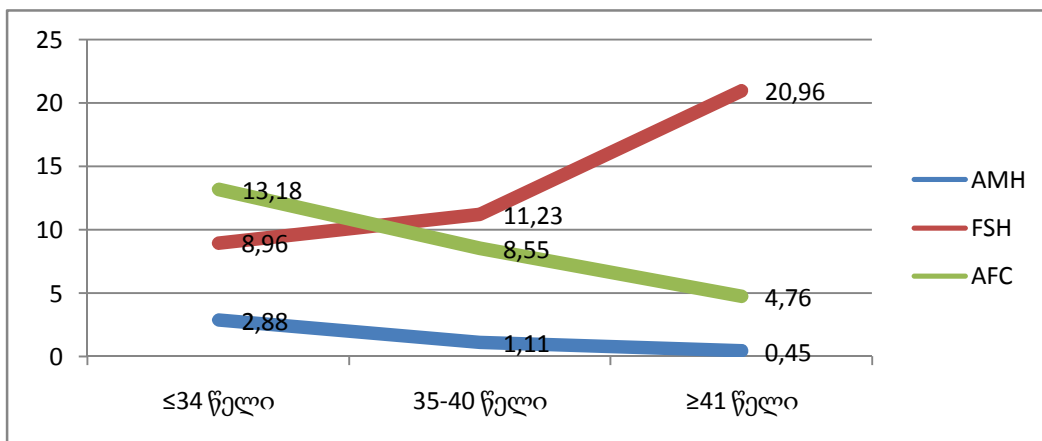
დიაგრამა N 2. კვლევაში მონაწილე 112 ქალის რაოდენობრივი განაწილება უშვილობის მიზეზის მიხედვით.

სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფში ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები წარმოდგენილია ცხრილში 1.

ცხრილი 1. ამჰ-ის , ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების აღწერითი სტატისტიკა ასაკობრივი ჯგუფების და საერთო მაჩვენებლის მიხედვით.

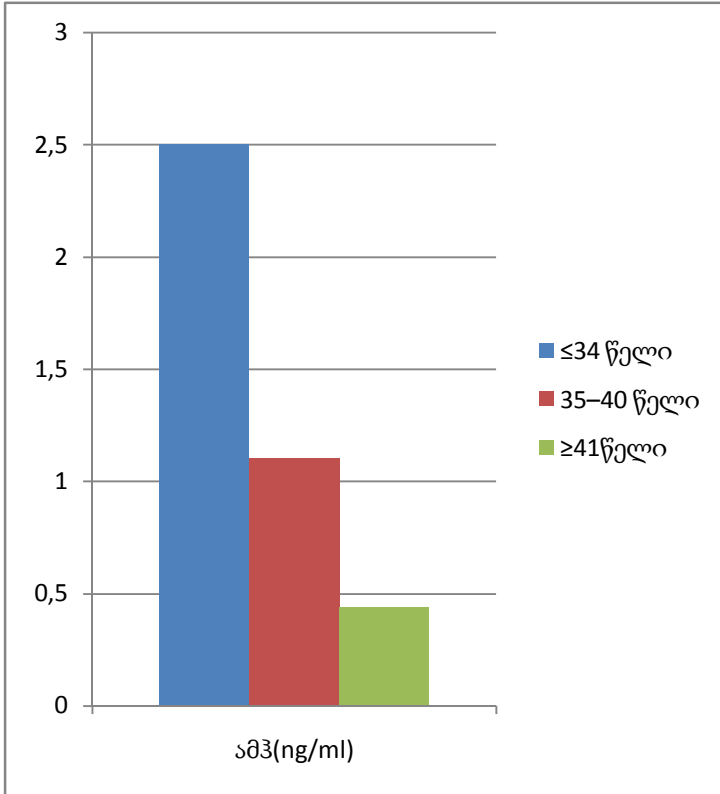
ჯგუფი	I		II		III			
	საერთო	≤34	35-40	≥41				
	M	SD	M	SD	M	SD	M	SD
ამჰ(ng/ml)	1.49	2.22	2.88	3.09	1.11	1.11	0.45	0.60
ფმჰ(IU/L)	14.04	13.7	8.96	3.45	11.23	6.45	20.96	19.84
აფრ(n)	8.78	6.89	13.18	8.64	8.55	4.50	4.76	2.94

სამი ასაკობრივი ქვეჯგუფის იგივე მონაცემები (სტანდარტული გადახრის გარეშე), მეტი თვალსაჩინოებისთვის წარმოდგენილია დიაგრამაში N 3.

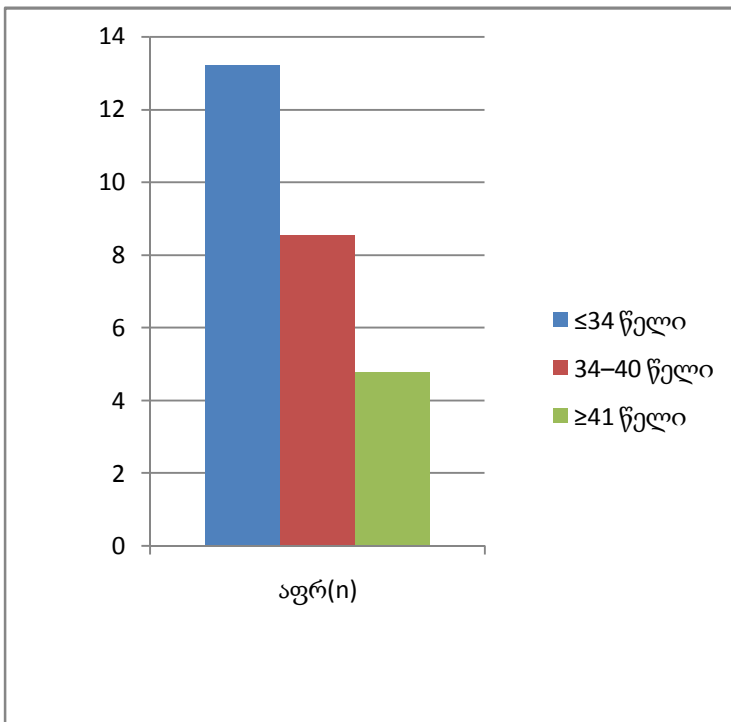


დიაგრამა N 3. ამჰ, ფმჰ და აფრ საშუალო მაჩვენებლები სამი ასაკობრივი ჯგუფის მიხედვით.

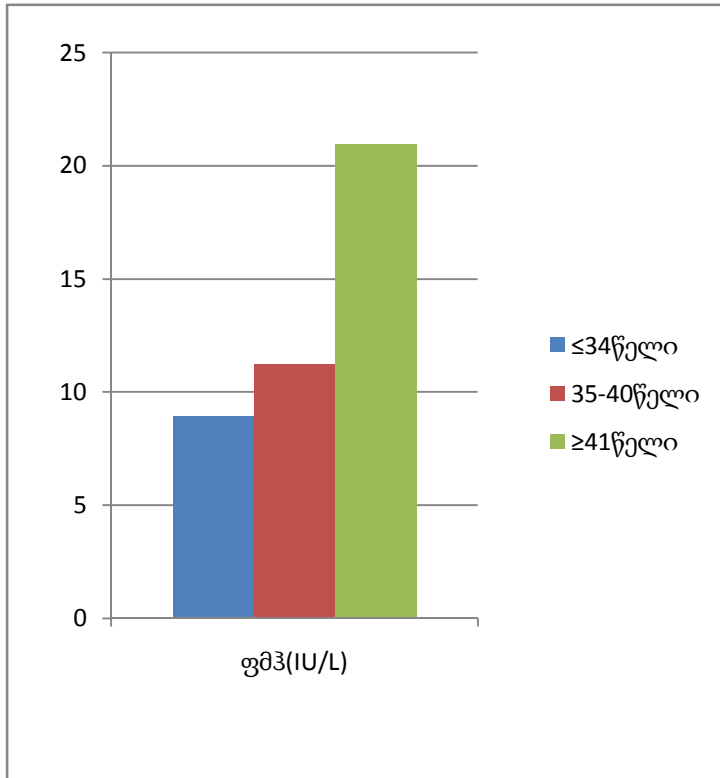
დიაგრამა N4, N5 და N6 გვიჩვენებს ოვარიული რეზერვის პარამეტრების საშუალო მაჩვენებლებს სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფში.



დიაგრამა N4. ამ3–ის საშუალო მჩვენებლები ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვით.



დიაგრამა N5. აფრ საშუალო მჩვენებლები ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვით.



დიაგრამა N6. ფმპ–ის საშუალო მრეწენბლები ასაკობრივი ქვეჯგუფების მიხედვით.



სამი ასაკობრივი ქვეჯგუფის ურთიერთშედარება ოვარიული რეზერვის ტესტების განაწილების ნორმალურობისა და დისპერსიების ჰომოგენურობის (როგორც არატრანსფორმირებული, ისე ტრანსფორმირებული მონაცემების გამოყენებით) შემოწმებამ აჩვენა, რომ ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები არ წარმოადგენენ პარამეტრულ სიდიდეებს. შესაბამისად, ისინი არაპარამეტრულები არიან.<sup>1</sup>

ვინაიდან, მიღებული მონაცემები ოვარიული რეზერვის სამივე მაჩვენებლის მიხედვით არაპარამეტრული აღმოჩნდა, ჯგუფების ამ მაჩვენებლების ერთმანეთთან შესადარებლად გამოყენებული იყო ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზი. კერძოდ, კრუსკალ-უოლისის კრიტერიუმი დამოუკიდებელი შერჩევებისთვის, რომელმაც აჩვენა სტატისტიკურად სარწმუნო განსხვავება სამივე მაჩვენებლის მიხედვით სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფში (ამჰ:  $\chi^2 = 50.585$ ,  $p = 0.000$ ; ფმჰ:  $\chi^2 = 15.566$ ,  $p = 0.000$ ; აფრ:  $\chi^2 = 34.386$ ,  $p = 0.000$ ). ამგვარად, ოვარიული რეზერვის სამივე მაჩვენებელი რეალურად განსხვავებულია სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფში, ანუ ეს მაჩვენებლები იცვლება ასაკის მიხედვით.

იმის დასადგენად, თუ კონკრეტულად რომელი ჯგუფები განსხვავდება სტატისტიკურად სანდოდ ოვარიული რეზერვის მაჩვენებლების მიხედვით, განხორციელდა პოსტ-ჰოკ ანალიზი (ბონფერონის კრიტერიუმით), და გამოვლინდა, რომ:

ამჰ-ის მიხედვით:  $\leq 34$  წლის-I ასაკობრივი ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება, როგორც 35-40 წლის-II ასაკობრივი ქვეჯგუფისგან ( $p < 0.001$ ), ისე -  $\geq 41$  წლის-III ასაკობრივი ქვეჯგუფისგან ( $p < 0.0001$ ).

ფმჰ-ის მიხედვით:  $\geq 41$  წლის-III ასაკობრივი ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება როგორც  $\leq 34$  წლის-I ( $p < 0.001$ ), ისე - 35-40 წლის II ასაკობრივი ქვეჯგუფისგან ( $p < 0.005$ ).

აფრ-ის მიხედვით:  $\leq 34$  წლის-I ასაკობრივი ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება 35-40 წლის-II ასაკობრივი ქვეჯგუფისაგან ( $p < 0.004$ ). 35-40 წლის-II

---

<sup>1</sup> ეს განსაზღვრავს ჯგუფების ურთიერთშედარებისა და მაჩვენებლებისა და ასაკის ურთიერთმიმართების საკვლევად გამოყენებული სტატისტიკური კრიტერიუმების არჩევას.

ასაკობრივი ქვეჯგუფი -  $\geq 41$  წლის-III ასაკობრივი ქვეჯგუფისგან ( $p < 0.024$ ) და  $\leq 34$  წლის ასაკობრივი ქვეჯგუფი -  $\geq 41$  წლის-III ასაკობრივი ქვეჯგუფისგან ( $p < 0.0001$ ).

ცხრილში 2 წარმოდგენილია განსხვავებულობა ასაკობრივ ქვეჯგუფებს შორის ამჰ-ის, ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების მიხედვით.

ამჰ-ის მაჩვენებლები აღმოჩნდა სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა  $\leq 34$  წლის (I) ასაკობრივ ქვეჯგუფში 35-40 წლის (II) და  $\geq 41$  წლის (III) ასაკობრივ ქვეჯგუფთან შედარებით. ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო II ასაკობრივ ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით. აფრ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით და II-ში III-სთან შედარებით. ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად მაღალა მხოლოდ III ასაკობრივ ქვეჯგუფში I-თან შედარებით.

ცხრილი 2. განსხვავებულობა ასაკობრივ ჯგუფებს შორის ამჰ, ფმჰ და აფრ საშუალო მაჩვენებლების მიხედვით.

მაჩვენებლები	I ჯგ ( $\leq 34$ წ)	II ჯგ (35-40წ)	III ჯგ ( $\geq 41$ წ)
ამჰ (ng/ml)	2.5 ± 2.0	1.1 ± 1.11 p <sub>1</sub> < 0.0001	0.44 ± 0.59 p <sub>2</sub> < 0.0001 p <sub>3</sub> < 0.0001
ფმჰ (IU/L)	8.96 ± 3.46	11.23 ± 6.4 p <sub>1</sub> < 0.623	20.96 ± 19.84 p <sub>2</sub> < 0.086 p <sub>3</sub> < 0.001
აფრ (n)	13.18 ± 8.64	8.55 ± 4.5 p <sub>1</sub> < 0.057	4.76 ± 2.94 p <sub>2</sub> < 0.0001 p <sub>3</sub> < 0.0001

შენიშვნა: მაჩვენებლები წარმოდგენილია ± სტანდარტული გადახრებით

p<sub>1</sub>-I და II ჯგუფს შორის; p<sub>2</sub>-II და III ჯგუფს შორის; p<sub>3</sub>- I და III ჯგუფს შორის.

### 3.2. ოვარიული რეზერვის მარკერების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ და აფრ)

#### კორელაციური ანალიზი მთლიან ჯგუფში (I ჯგ 18-48 წ) და ცალკეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფებში

რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ 18–48 წ) უშვილობის დიაგნოზით ( $n=112$ ) ოვარიული რეზერვის ტესტების მაჩვენებლებების ურთიერთმიმართების დასადგენად განხორციელდა სპირმენის რანგული კორელაციური ანალიზი. აღმოჩნდა, რომ:

ასაკი უარყოფითად და სტატისტიკურად სანდოდ კორელირებს ამჰ-ის ( $r_s=-0.67, p=0.000$ ) და აფრ-ის მაჩვენებლებთან ( $r_s=-0.55, p=0.000$ ). ასაკს და ფმჰ-ის მაჩვენებლებს შორის დადებითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია ( $r_s=0.38, p=0.000$ ). ეს ნიშნავს ( $r_s$  კოეფიციენტის მიხედვით), რომ ასაკის მატებასთან ერთად ზომიერად მატულობს ფმჰ-ის ( $r_s =0.38$ ), ხოლო მნიშვნელოვნად კლებულობს ამჰ-ის ( $r_s =-0.67$ ) და აფრ-ის ( $r_s=-0.55$ ) მაჩვენებლები.

ამჰ-ის მაჩვენებლები უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ფმჰ-ის ( $r_s=-0.48, p=0.000$ ) და დადებითად - აფრ-ის მაჩვენებლებთან ( $r_s=0.71, p=0.000$ ). ფმჰ-ს და აფრ-ს შორის ზომიერი უარყოფითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია ( $r_s=-0.41, p=0.000$ ).

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე შეიძლება ითქვას, რომ ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ის მაჩვენებლებსა და ასაკს შორის, ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. (ცხრილი 3, 4)

ცხრილი 3. კორელაცია ფმ3-ს და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის.

ტესტი	$r_s$	P
აფრ	$r_s=-0.41$	$P<0.0001$

ცხრილი 4. კორელაცია ამ3-ს, აფრ-ის და ფმ3-ის მაჩვენებლებს შორის.

ამ3		
ტესტები	$r_s$	P
აფრ (n)	$r_s=.71$	$p = .0001$
ფმ3 (IU/L)	$r_s = -.48$	$p = .0001$
ასაკვი	$r_s = -.67$	$p = 0.000$

ცალკეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ჩატარებულმა კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ ამ3 და აფრ სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს რეპროდუქციული ასაკის უნაყოფო ქალების სამივე ასაკობრივ ქვეჯგუფში ( $r_s=0.57$ ;  $r_s=0.69$ ;  $r_s=0.47$ .  $p<0.05$  შესაბამისად). ფმ3-ის და ამ3-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა მხოლოდ I ( $r_s = -0.41$ ,  $p=0.02$ ) და II ( $r_s = -0.55$ ,  $p<0.0001$ ) ასაკობრივ ქვეჯგუფებში. ფმ3-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა მხოლოდ III ასაკობრივ ქვეჯგუფში ( $r_s=-0.42$ ,  $p=0.06$ ). აგრეთვე, ასაკსა და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია გამოვლინდა მხოლოდ I ასაკობრივ ქვეჯგუფში ( $r_s = -0.35$ ,  $p=0.03$ ).

### 3.3. მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ 18–48 წ) უშვილობის დიაგნოზით

#### 3.3.1. ამჰ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია

ფმჰ-ის შემთხვევითი მაჩვენებლებითა და ასაკის მიხედვით მოდიფიცირებული აფრ-ის მაჩვენებლებით ამჰ-ის ბაზისური მაჩვენებლების წინასწარმეტყველების მოდელის ასაგებად გამოყენებულ იქნა მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზი.

დადგინდა, რომ ამჰ-ის ბაზისური დონის პრედიქციაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ასაკს (მოდელი  $R^2=.40$ ,  $p<.0001$ ;  $b=-.075$ ,  $p<.01$ ). ეს მოდელი მნიშვნელოვნად ახდენს ამჰ-ის მაჩვენებლების პრედიქციას (მოდელი  $R^2 = .54$ ,  $p<.0001$ ;  $b(Lg_{10}ფმჰ) = -.635$ ,  $p<.001$ ,  $b(Lg_{10}აფრ) = .969$ ,  $p<.0001$ ,  $b(Lg_{10}ასაკი) = -1.78$ ,  $p<.004$ ) და ხსნის ამჰ-ის ცვალებადობის 54%-ს.

ამ მოდელით მიღებული გამოსახულება ამჰ-ის განსაზღვრისთვის მოცემულია მე-5 ცხრილში.

$$Lg_{10}ამჰ = 2.39 - .635 \times Lg_{10}ფმჰ + .969 \times Lg_{10}აფრ - 1.78 \times Lg_{10}ასაკი$$

ცხრილი 5. ამჰ-ის პრედიქციის მოდელის გამოსახულების  $b$  კოეფიციენტები და შესატყვისი ნდობის ინტერვალები.

ცვლადი	b	95%-იანი ნდობის ინტერვალი (CI)
კონსტანტა	2.39	--
ამჰ (ng/ml)	- .635	-1.007 — 1.262
აფრ	<u>.969</u>	.594 — 1.344
ასაკი	-1.78	.363 — 4.418

### 3.3.2. ფმკ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია

ამკ-ის შემთხვევითი მაჩვენებლებისა და ასაკის მიხედვით მოდიფიცირებული აფრ-ის მიხედვით ფმკ-ის ბაზისური დონის პრედიქციის მოდელის ასაგებად განხორციელდა მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზი.

დადგინდა, რომ ფმკ-ის ბაზისური მაჩვენებლების პრედიქციაში მნიშვნელოვანი წვლილი (ცალმხრივი შემოწმებისას) შეაქვს ასაკს (მოდელი  $R^2=.12$ ,  $p<.002$ ;  $b=-.43$ ,  $p<.052$ ).

ეს მოდელი მნიშვნელოვნად ახდენს ფმკ-ის მაჩვენებლების პრედიქციას (მოდელი  $R^2 = .29$ ,  $p<.0001$ ;  $b(Lg_{10}ამკ) = -.156$ ,  $p<.0001$ ,  $b(Lg_{10}აფრ) = -.17$ ,  $p<.087$ , მნიშვნელოვანია ცალმხრივი შემოწმებისას ანუ იყოფა ორზე) და ხსნის ფმკ-ის ცვალებადობის 29%-ს. ამ მოდელით მიღებული გამოსახულება ამკ-ის განსაზღვრისთვის მოცემულია ცხრილ 6-ში:

$$Lg_{10}ფმკ = 1.14 - .156 \times Lg_{10}ამკ - .17 \times Lg_{10}აფრ$$

ცხრილი 6. ფმკ-ის პრედიქციის მოდელის გამოსახულების  $b$  კოეფიციენტები და შესატყვისი ნდობის ინტერვალები.

ცვლადი	b	95%-იანი ნდობის ინტერვალი (CI)
კონსტანტა	1.14	--
ამკ (ng/ml)	-.156	-.241 — -.071
აფრ (n)	-.17	-.365 — .025

### 3.3.3. აფრ-ის მაჩვენებლების პრედიქცია

ფმპ-ის შემთხვევითი მაჩვენებლებისა და ასაკის მიხედვით მოდიფიცირებული ამპ-ის მიხედვით აფრ-ის ბაზისური მაჩვენებლების პრედიქციის მოდელის ასაგებად განხორციელდა მრავალჯერადი წრფივი რეგრესიული ანალიზი.

დადგინდა, რომ აფრ-ის ბაზისური დონის პრედიქციაში მნიშვნელოვანი წვლილი შეაქვს ასაკს (მოდელი  $R^2=.45$ ,  $p<.0001$ ;  $b=-.34$ ,  $p<.0001$ ).

ეს მოდელი მნიშვნელოვნად წინასწარმეტყველებს აფრ-ის მაჩვენებლებს (მოდელი  $R^2 = .48$ ,  $p<.0001$ ;  $b(Lg_{10}ამპ) = .232$ ,  $p<.0001$ ,  $b(Lg_{10}ასაკი) = -.806$ ,  $p<.005$ ) და ხსნის აფრ-ის ცვალებადობის 48%-ს. ამ მოდელით მიღებული გამოსახულება აფრ-ის განსაზღვრისთვის მოცემულია ცხრილში 7:

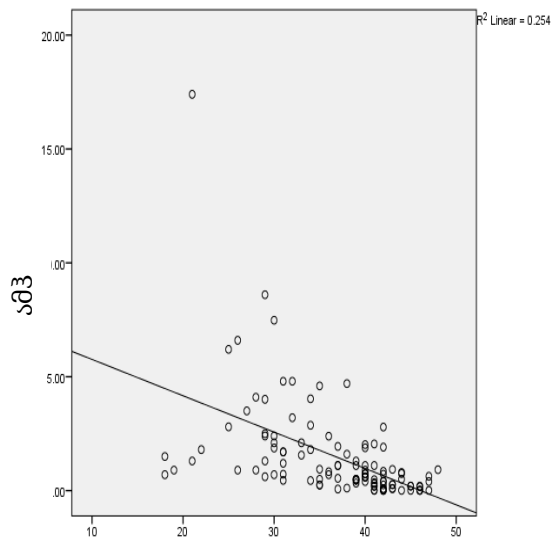
$$Lg_{10}აფრ = 2.149 + .232 \times Lg_{10}ამპ - .806 \times Lg_{10}ასაკი$$

ცხრილი 7. აფრ-ის პრედიქციის მოდელის გამოსახულების b კოეფიციენტები და შესატყვისი ნდობის ინტერვალები.

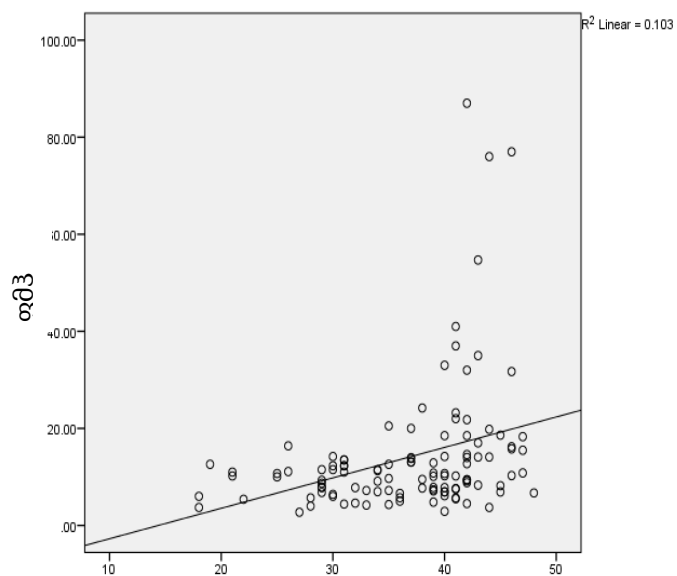
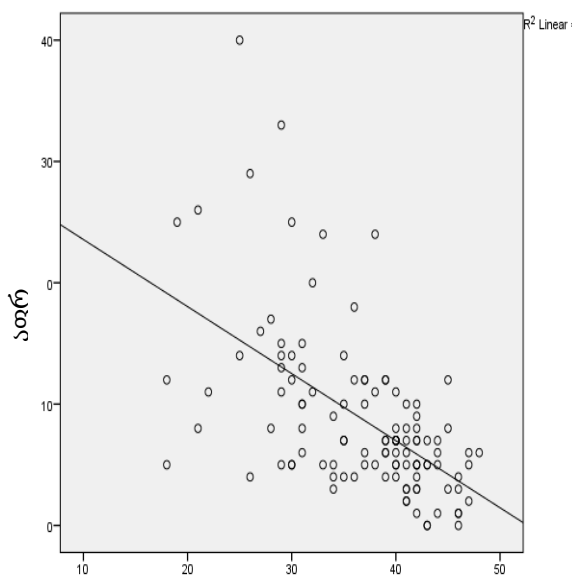
ცვლადი	B	95%-იანი ნდობის ინტერვალი (CI)
კონსტანტა	2.149	--
ამპ (ng/ml)	.232	.16— .304
ასაკი	- .806	-1.357 — -.255



რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ 18–48 წ) უშვილობის დიაგნოზით განხორციელებული რეგრესიული ანალიზით გამოვლინდა, რომ ასაკის ფაქტორით შეიძლება აიხსნას ამჰ-ის მაჩვენებლების ვარიაციის 54%, ფმჰ-ის მაჩვენებლების ვარიაციის 28% და აფრ-ის მაჩვენებლების ვარიაციის 48%. ამგვარად, ამ მაჩვენებლების მნიშვნელობები კი იცვლება ასაკის მატებასთან ერთად, მაგრამ ასაკის მატებით შესაძლებელია ამჰ-ის ცვლილების მხოლოდ 54%-ის ახსნა, ფმჰ-ის -29%-ისა და აფრ-ის -48%-ის. ეს ნიშნავს იმას, რომ ამ მაჩვენებლების ცვლილებაში წვლილი შეაქვს სხვა ცნობილ თუ უცნობ ფაქტორებს და არა მხოლოდ ასაკს. ამჰ-ს და აფრ-ის შემთხვევაში ასაკს მაჩვენებლის ცვლილების დაახლოებით ნახევრის ახსნა შეუძლია. ხოლო რაც შეეხება ფმჰ-ს, ასაკს მისი ცვალებადობის მხოლოდ 1/3-ის ახსნა შეუძლია. (დიაგრამა 7)



ასაღ



დიაგრამა 7. წერტილოვანი გაზნევის დიაგრამები, რომლებიც ასახავს ასაკისა და ამჰ-ის, ასაკისა და ფმჰ-ის, ასაკისა და აფრ-ის ურთიერთმიმართებას.

### 3.4. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტთა აღწერითი სტატისტიკა (II ჯგუფი)

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილეობდა 26–46 წლამდე ასაკის 111 ქალი, რომელთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 36.6 წელს; ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი 1.76 ng/ml; ფმჰ-ის -11.13 IU/L, აფრ-ის - 8.22.

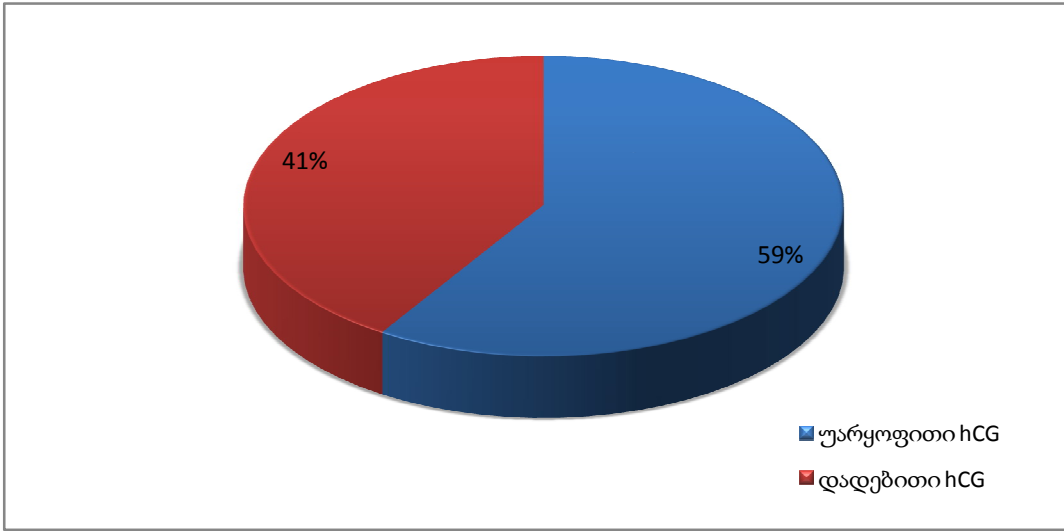
111 პაციენტიდან 11-ში ემბრიოტრანსფერი არ ჩატარებულა. ამდენად ეს პაციენტები გამოირიცხა ორსულობების ანალიზიდან. მათგან 3 პაციენტში ოოციტების მიღება ვერ მოხერხდა, 5 პაციენტში არ მოხდა განაყოფიერება, ხოლო 3 პაციენტში ჩატარდა ემბრიონების კრიოპრეზერვაცია სხვადასხვა მიზეზის გამო.

41 შემთხვევაში დაფიქსირდა ბიოქიმიური ორსულობა ( $\beta$ hCG იყო დადებითი), ხოლო 32 შემთხვევაში – კლინიკური ორსულობა. 59 შემთხვევაში ორსულობა არ დაფიქსირდა (დიაგრამა N 8, 9).

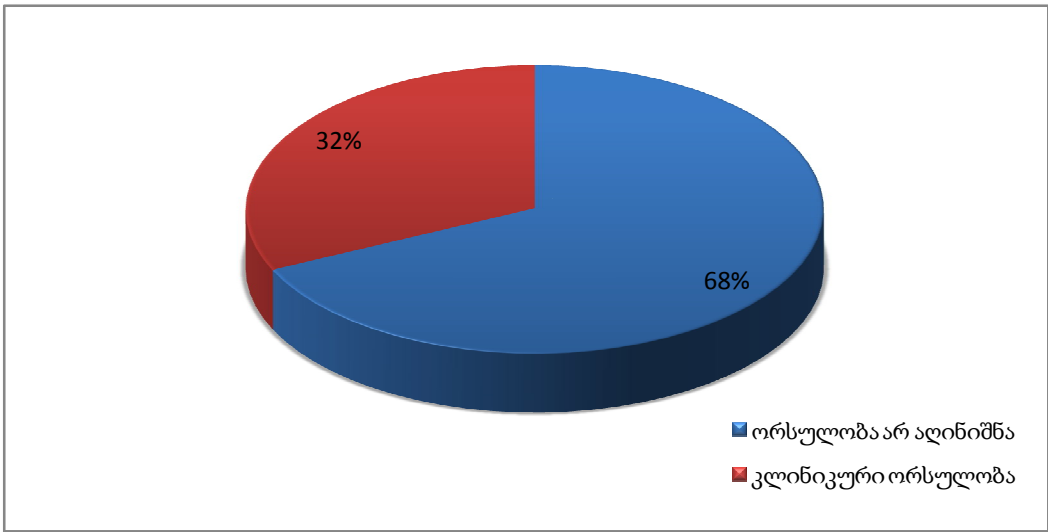
ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე 111 პაციენტის მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 8.

ცხრილი 8. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე 111 ქალის მონაცემები.

ცვლადები	მნიშვნელობა სტანდარტული გადახრით
ასაკი	36.6±5.5
ამჰ(ng/ml)	1.76±2.49
ფმჰ(IU/L)	11.13±6.83
აფრ (n)	8.22±5.33
ოოციტების რაოდენობა	4.6±3.1
ემბრიონების რაოდენობა	2.5±2
<b>უშვილობის მიზეზი</b> კომბინირებული	25
მამაკაცის ფაქტორი	16
ოვულაციური პრობლემები	23
ტუბოპერიტონეალური	23
ენდომეტრიოზი	10
უცნობი გენეზის უნაყოფობა	13
საშვილოსნოს არარსებობა	1
<b>IVF-ის გამოსავალი</b> ტრანსფერი არ ჩატარდა	11
უარყოფითი ორსულობა	59
ბიოქიმიური ორსულობა	41
კლინიკური ორსულობა	32

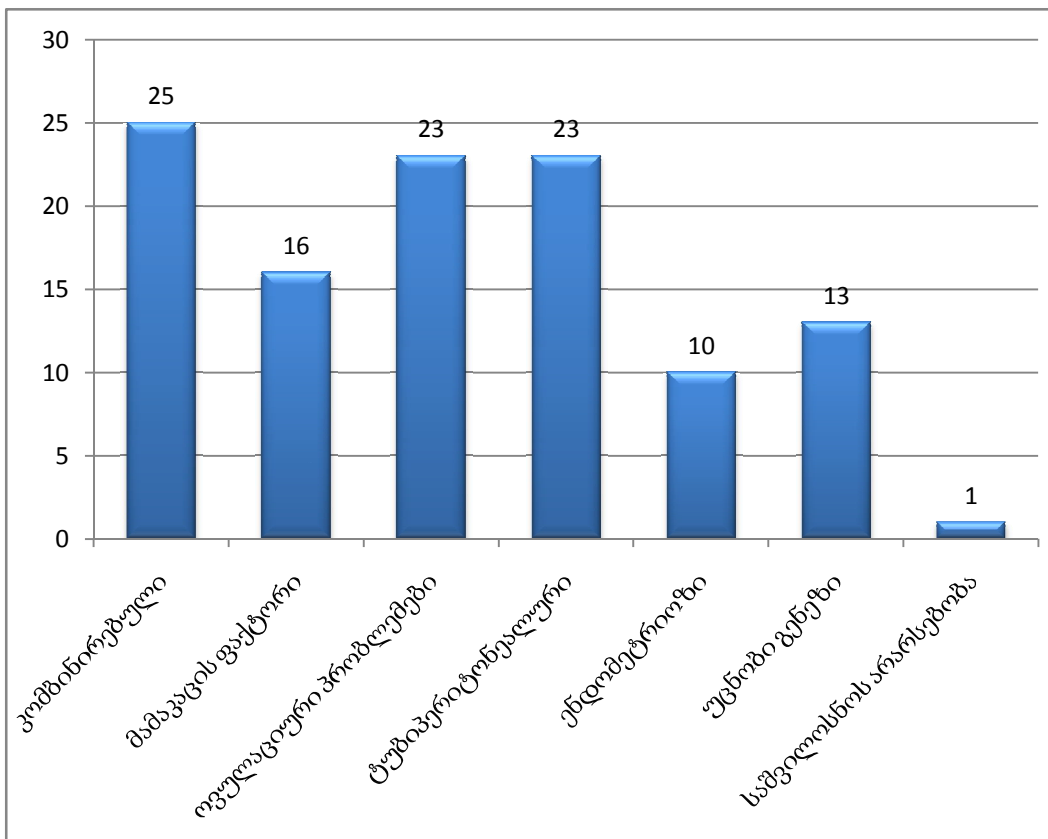


დიაგრამა N 8. 100 ქალის გადანაწილება იმ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ  $\beta$ hCG –ის თვისობრივი ტესტის პასუხების მიხედვით.



დიაგრამა N 9. 100. ქალის გადანაწილება IVF გამოსავლის მიხედვით.

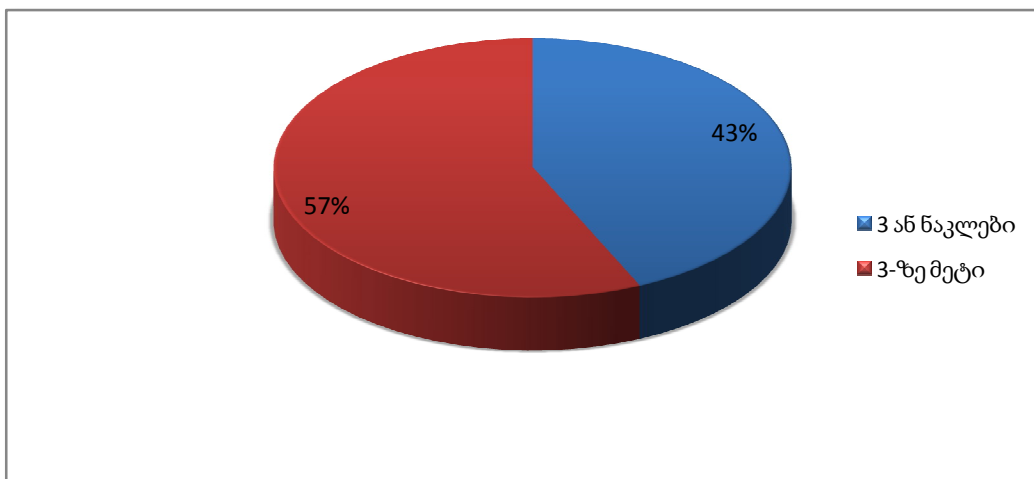
ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტები (n=111) უნაყოფობის მიზეზების მიხედვით შემდეგნაირად იყო გადანაწილებული: ტუბოპერიტონეალური ფაქტორი – 23 პაციენტი, ოვულაციური პრობლემები – 23 პაციენტი, მამაკაცის ფაქტორი – 16 პაციენტი, ენდომეტრიოზი – 10 პაციენტი, უცნობი გენეზის უნაყოფობა – 13 პაციენტი, კომბინირებული – 25 პაციენტი, საშვილოსნოს არარსებობა – 1 პაციენტი. ამასთან, პირველადი უნაყოფობა აღენიშნებოდა 71 პაციენტს, ხოლო მეორადი 40 პაციენტს (დიაგრამა N10).



დიაგრამა N 10. კვლევაში მონაწილე 111 ქალის რაოდენობრივი განაწილება უშვილობის მიზეზის მიხედვით.

ეზოგენურ გონადოტროპინებზე საკვერცხის პასუხის დიაგნოსტიკის ბოლონის კრიტერიუმის მიხედვით მონაწილეები დაიყო ორ ქვეჯგუფად: I ქვეჯგუფი – მწირი მოპასუხეები, რომლებშიც ტრანსვაგინალური პუნქციის შემდეგ მიღებული იყო  $\leq 3$  ოოციტი (48 ქალი) და II ქვეჯგუფი – კარგი მოპასუხეები, რომლებშიც ტრანსვაგინალური პუნქციის შემდეგ მიღებული იყო  $>3$  ოოციტზე (63 ქალი). შემდგომი ანალიზი სწორედ ამ ნიშნის მიხედვით მიღებული ორი ქვეჯგუფის შედარების მიმართულებით განხორციელდა.

დიაგრამა N 11 გვიჩვენებს, თუ როგორ გადანაწილდა კვლევაში მონაწილე 111 ქალი მიღებული ოოციტების რაოდენობის მიხედვით ორ ქვეჯგუფში. დიაგრამიდან ჩანს, რომ პაციენტთა 57%-ში ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებულ იყო  $>3$  ოოციტი (კარგი პასუხი), ხოლო 43%-ში -  $\leq 3$  ოოციტი (მწირი პასუხი).



დიაგრამა N11. კვლევაში მონაწილე 111 ქალის პროცენტული განაწილება ოოციტების რაოდენობის მიხედვით.

ვინაიდან მონაცემები აღმოჩნდა არაპარამეტრული, ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალებში ოოციტების რაოდენობის მიხედვით გამოყოფილი ორი ქვეჯგუფის შესადარებლად ცვლადების მიხედვით (ასაკი, ამჰ, აფრ და ფმჰ) გამოყენებულ იქნა მან-უიტნის ტესტი. ანალიზმა აჩვენა, რომ ეს ორი ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება ერთმანეთისგან ასაკის ( $p=0.002$ ), ამჰ-ის ( $p=0.000$ ), ფმჰ-ის ( $p=0.000$ ), აფრ-ის ( $p=0.000$ ) და მიღებული ემბრიონების ( $p=0.000$ ) რაოდენობის მაჩვენებლების მიხედვით. ამავდროულად, კარგი მოპასუხეების ქვეჯგუფში დაფიქსირდა 4-ჯერ მეტი კლინიკური ორსულობა, მწირი მოპასუხეების ქვეჯგუფთან შედარებით ( $p=0.002$ ) (იხ. ცხრილი 9).

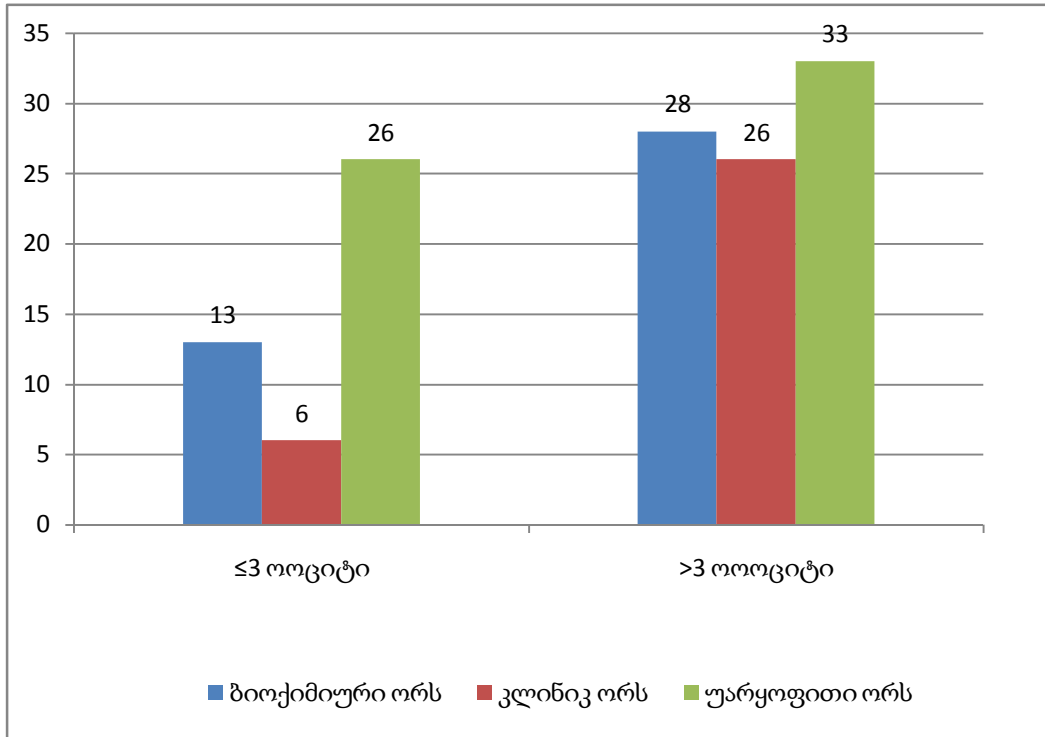
კრუსკალ-უოლისის ტესტის გამოყენებით, იგივე ცვლადების მიხედვით შედარდა აგრეთვე, დიაგნოზის შესაბამისად (კომბინირებული, მამაკაცის ფაქტორი, ოვულარული პრობლემები, ტუბოპერიტონეალური უნაყოფობა, ენდომეტრიოზი, უცნობი გენეზის, საშვილოსნოს არარსებობა) გამოყოფილი ქვეჯგუფები და აღმოჩნდა, რომ უშვილობის მიზეზს ანუ დიაგნოზს არ შეაქვს არანაირი სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავება აღნიშნული ცვლადების მნიშვნელობაში. ეს ჯგუფები არ განსხვავდება ერთმანეთისგან (ასაკი:  $p=0.233$ , ამჰ:  $p=0.58$ , ფმჰ:  $p=0.08$ , აფრ:  $p=0.99$ , ემბრიონები:  $p=0.45$ , ოოციტები:  $p=0.82$ ) (ცხრილი 9), (დიაგრამა N 12).

ოვულაციის ინდუქციის შემდეგ მიღებული ოოციტების რაოდენობის მიხედვით გამოყოფილი ორი ქვეჯგუფის მონაცემები წარმოდგენილია ცხრილში 9.



ცხრილი 9. ორსულობის გამოსავლის კლინიკური მახასიათებლები კარგ და მწირ მოპასუხეებში. მაჩვენებლები, გარდა ორსულობების და უნაყოფობის მიზეზებისა წარმოდგენილია სტანდარტული გადახრებით. p-ის მაჩვენებლები, გარდა ორსულობების სიხშირისა გამოთვლილია მან-უიტნის ტესტით ( $\chi^2$  ტესტი).

ცვლადი	რიცხვითი მნიშვნელობა (საშუალო და სტანდარტული გადახრა)		
	$\leq 3$ (n=48)	$>3$ (n=63)	p
ასაკი	38.4 $\pm$ 4.8	35.2 $\pm$ 5.5	p=0.002
ამჰ (ng/ml)	1 $\pm$ 2.16	2.4 $\pm$ 2.61	p=0.000
ფმჰ (IU/L)	13.45 $\pm$ 7.6	9.37 $\pm$ 5.62	p=0.000
აფრ (n)	5.73 $\pm$ 3.46	10.1 $\pm$ 5.73	p=0.000
ოციტების რაოდენობა (n)	2 $\pm$ 0.9	6.62 $\pm$ 2.54	p=0.000
ემბრიონების რაოდენობა (n)	1 $\pm$ 0.8	3.4 $\pm$ 2.1	p=0.000
უშვილობის მიზეზი კომბინირებული	11	14	p>0.05
მამაკაცის ფაქტორი	5	11	
ოვულაციური პრობლემები	11	12	
ტუბიპერიტონეალური	9	14	
ენდომეტრიოზი	5	5	
უცნობი გენეზი	7	6	
საშვილოსნოს არარსებობა	0	1	
IVF-ის გამოსავალი			
უარყოფითი ორსულობა	35%	33%	
ბიოქიმიური ორსულობა	13%	28%	(p=0.001)
კლინიკური ორსულობა	6%	26%	(p=0.002)



დიაგრამა N 12. ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგების მიხედვით მწირი და კარგი მოპასუხეების მონაცემების რაოდენობრივი განაწილება.

### 3.5. ოვარიული რეზერვის ტესტების კორელაციური ანალიზი ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტების ჯგუფში (II ჯგ)

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტების ჯგუფში რაოდენობრივი ცვლადების ურთიერთკავშირის (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ, ოციტები და ემბრიონები) დასადგენად გამოყენებულ იქნა სპირმენის რო კორელაციის კოეფიციენტი. კორელაციები და შესატყვისი ალბათობები მეტი თვალსაჩინოებისთვის წარმოდგენილია ცხრილში 10.

კორელაციურმა ანალიზმა აჩვენა, რომ:

- **ასაკი** ზომიერად უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კოელირებს ამჰ-ის ( $r_s=-0.4$   $p=0.000$ ), აფრ-ის ( $r_s=-0.3$   $p=0.03$ ), ოციტებისა ( $r_s=-0.3$   $p=0.000$ ) და ემბრიონების ( $r_s=-0.3$   $p=0.002$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან, ხოლო სუსტ დადებით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია ფმჰ-ის ( $r_s=-0.2$   $p=0.03$ ) მაჩვენებლებთან;
- **ამჰ-ის** მაჩვენებლები ძლიერ უარყოფით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია ფმჰ-ის მაჩვენებლებთან ( $r_s=-0.5$   $p=0.000$ ), დადებითში – აფრ-ის ( $r_s=0.6$   $p=0.000$ ), ოციტებისა ( $r_s=0.6$   $p=0.000$ ) და ემბრიონების ( $r_s=0.4$   $p=0.000$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- **ფმჰ-ის** მაჩვენებლები ზომიერ უარყოფით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია აფრ-ის ( $r_s=-0.3$   $p=0.001$ ) და ოციტების ( $r_s=0.4$   $p=0.000$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან. არ გამოვლინდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი ფმჰ-ის და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის ( $r_s=-0.2$   $p=0.2$ );
- **აფრ-ის** მაჩვენებლები მჭიდრო დადებით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებთან ( $r_s=0.6$   $p=0.000$ ). აფრ-ის მაჩვენებლებსა და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის ზომიერი დადებითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ( $r_s=0.4$   $p=0.000$ );

- **ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის ძალზე მჭიდრო დადებითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ( $r_s=0.8$   $p=0.000$ ).**

ამგვარად, ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების ჯგუფში ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს, ამჰ-ის და მიღებული ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს და აფრ-ის და მიღებული ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის (იხ. ცხრილი 10, 11, 12).

**ცხრილი 10. რაოდენობრივი ცვლადების კორელაციები ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების ჯგუფში (II ჯგ, n=111).**

	ამჰ	ფმჰ	აფრ	ოოციტები	ემბრიონები
<b>ასაკი</b>	-0.4 (0.000)	0.2 (0.03)	-0.3 (0.002)	-0.3 (0.000)	-0.3 (0.002)
<b>ამჰ (ng/ml)</b>		-0.5 (0.000)	0.6 (0.000)	0.6 (0.000)	0.4 (0.000)
<b>ფმჰ (IU/L)</b>			-0.3 (0.001)	-0.4 (0.000)	-0.2 (0.2)
<b>აფრ (n)</b>				0.6 (0.000)	0.4 (0.000)
<b>ოოციტები (n)</b>					0.8 (0.000)

ცხრილი 11. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების ჯგუფში რაოდენობრივი ცვლადების კორელაციები ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებთან (II ჯგ, n=111).

ცვლადი	$r_s$	P
ასაკი	-0.3	(0.000)
ამჰ (ng/ml)	0.6	(0.000)
ფმჰ (IU/L)	-0.4	(0.000)
აფრ (n)	0.6	(0.000)

ცხრილი 12. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების ჯგუფში რაოდენობრივი ცვლადების კორელაციები ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან (II ჯგ, n=111).

ცვლადი	$r_s$	P
ასაკი	-0.3	(0.02)
ამჰ (ng/ml)	0.4	(0.000)
ფმჰ (IU/L)	-0.2	(0.2)
აფრ (n)	0.4	(0.000)

კვლევის შემდგომი ეტაპიდან (კლინიკური/უარყოფითი ორსულობების შედარება) გამოირიცხა 11 პაციენტი, რომლებთანაც ტრანსფერი არ ჩატარებულა.

### 3.6. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტებში (II ჯგ) გამოყოფილი ორი ქვეჯგუფის (კლინიკური და უარყოფითი ორსულობა) შედარება ყველა ცვლადის მიხედვით

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტები კლინიკური და უარყოფითი ორსულობების მიხედვით დაიყო ორ ქვეჯგუფად. ეს ორი ქვეჯგუფი ერთმანეთისგან სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება (მან-უიტნის U ტესტი) ასაკის ( $p=0.000$ ), ამჰ-ის ( $p=0.004$ ), აფრ-ის ( $p=0.006$ ), ოოციტების ( $p=0.004$ ) და ემბრიონების ( $p=0.002$ ) რაოდენობის მაჩვენებლების მიხედვით.

ჯგუფებს შორის არ აღინიშნება სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფმჰ-ის მაჩვენებლის მიხედვით ( $p=0.115$ ) (მან-უიტნის U ტესტი). ქალები კლინიკური ორსულობებით არიან უფრო ახალგაზრდები, ამჰ-ის, აფრ-ის, მიღებული ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის უფრო მაღალი მაჩვენებლებით. ჯგუფებს შორის არ აღინიშნება სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფმჰ-ის მაჩვენებლების მიხედვით. (ცხრილი13)

ცხრილი 13. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტების მონაცემები გამოსავლის მიხედვით (ნეგატიური/კლინიკური ორსულობა) (n=100).

ცვლადი	ნეგატიური ორსულობა (n=68)	კლინიკური ორსულობა (n=32)	
ასაკი	38.0±5.10	33.7 ±4.76	p=0.000
ამჰ (ng/ml)	1.45±2.20	2.7±3.15	P=0.004
ფმჰ (IU/L)	11.5±7.11	9.62±5.23	p=0.115
აფრ (n)	7.4±4.75	10.2±5.83	p=0.006
ოოციტები (n)	4.3±2.83	6.1±3.16	p=0.004
ემბრიონები (n)	2.3±1.24	3.8±2.68	p=0.002

### 3.7. რაოდენობრივი ცვლადების კორელაციები უარყოფითი და კლინიკური ორსულობის მიხედვით გამოყოფილ ქვეჯგუფებში

უარყოფითი ორსულობების ქვეჯგუფი (n=68):

- ასაკი უარყოფით სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ამჰ-ის ( $p=.001$ ;  $r_s=-.38$ ), ოოციტების რაოდენობის ( $p=.02$ ;  $r_s=-.41$ ) და ემბრიონების ( $p=.04$ ;  $r_s=-.36$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- ამჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ყველა მაჩვენებლებთან: ასაკი, ფმჰ, აფრ, ოოციტების რაოდენობა და ემბრიონების რაოდენობა;
- ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ამჰ-ის ( $p=.000$ ;  $r_s=-.60$ ), აფრ-ის ( $p=.002$ ;  $r_s=-.37$ ) და ოოციტების ( $p=.000$ ;  $r_s=-.42$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- აფრ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ამჰ-ის ( $p=.000$ ;  $r_s=.53$ ), ფმჰ-ის ( $p=.002$ ;  $r_s=-.37$ ), ოოციტების ( $p=.000$ ;  $r_s=.64$ ) და ემბრიონების ( $p=.001$ ;  $r_s=.40$ ), რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ყველა მაჩვენებლებთან: ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ და ემბრიონების რაოდენობა.

უნდა აღინიშნოს, რომ უარყოფითი ორსულობების ქვეჯგუფში ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი ( $r_s$ -ის მიხედვით) გამოვლინდა ამჰ-ის და ოოციტების, ამჰ-ის და აფრ-ის, ფმჰ-ის და ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის. აგრეთვე აფრ-ის და ოოციტების, ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის (ცხრილი14).



ცხრილი 14. ოვარიული რეზერვის ტესტების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ) კორელაციური ანალიზი უარყოფითი ორსულობის ქვეჯგუფში (n=68).

	ამჰ	ფმჰ	აფრ	ოციტები	ემბრიონები
ასაკი	<b>-.38</b> <u>.001</u>	<b>.23</b> .059	<b>-.176</b> .151	<b>-.411</b> <u>.020</u>	<b>-.360</b> <u>.043</u>
ამჰ (ng/ml)		<b>-.603</b> <u>.000</u>	<b>.528</b> <u>.000</u>	<b>.674</b> <u>.000</u>	<b>.506</b> <u>.003</u>
ფმჰ ( IU/L)			<b>-.368</b> <u>.002</u>	<b>-.420</b> <u>.000</u>	<b>-.114</b> .356
აფრ (n)				<b>.633</b> <u>.000</u>	<b>.394</b> <u>.001</u>
ოციტები (n)					<b>.739</b> <u>.000</u>

შენიშვნა: სპირმენის კოეფიციენტი. ცხრილში 14 ხაზგასმულია სტატისტიკურად სანდო კორელაციები.

### კლინიკური ორსულობების ქვეჯგუფი (n=32):

- ასაკი უარყოფით სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია აფრ-ის ( $p=.038$ ;  $r_s=-.37$ ), ოოციტების ( $p=.04$ ;  $r_s=-.36$ ), და ემბრიონების ( $p=.043$ ;  $r_s=-.36$ ) რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- ამჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ყველა ცვლადთან გარდა ფმჰ-ის ( $p=.24$ ;  $r_s=-.215$ ) მაჩვენებლისა;
- აფრ-ის მაჩვენებლები დადებით სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ამჰ-ის ( $p=.000$ ;  $r_s=.658$ ), ოოციტების რაოდენობის ( $p=.000$ ;  $r_s=.67$ ) და ემბრიონების ( $p=.001$ ;  $r_s=.57$ ), რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია მხოლოდ ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან;
- ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ყველა ცვლადთან.

უნდა აღინიშნოს, რომ კლინიკური ორსულობების ქვეჯგუფში ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ( $r_s$ -ის მიხედვით) ამჰ-ის და ოოციტების, აფრ-ის და ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის. აფრ-ის და ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის. აგრეთვე ოოციტების რაოდენობის და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის (იხ. ცხრილი15).

ცხრილი 15. ოვარიული რეზერვის ტესტების (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ) კორელაციური ანალიზი კლინიკური ორსულობების ქვეჯგუფში (n=32).

	ამჰ	ფმჰ	აფრ	ოოციტები	ემბრიონები
ასაკი	-.297 .098	.111 .544	-.368 .038	-.411 .020	-.360 .043
ამჰ (ng/ml)		-.215 .238	.658 .000	.674 .000	.506 .003
ფმჰ ( IU/L)			-.221 .225	-.247 .173	-.446 .011
აფრ (n)				.666 .000	.562 .001
ოოციტები (n)					.701 .000

ხაზგასმულია სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციები.

### 3.8. რეგრესიული ანალიზი (ჯგ II)

#### 3.8.1. რეგრესიული ანალიზი კლინიკური და ურყოფითი ორსულობის პრედიქციის თვალსაზრისით

ლოგარითმული ანალიზის განხორციელებამდე მოდელში შესატანი ცვლადების შესარჩევად ჩატარდა შედეგის ცვლადის (ურყოფითი/კლინიკური) კორელაციები პოტენციურ პრედიქტორებთან (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ). მიღებული კორელაციები მოცემულია ცხრილში 16.

ცხრილი 16. ურყოფითი/კლინიკური ორსულობის კორელაცია პოტენციურ პრედიქტორებთან (n=100).

კორელაცია	ასაკი	ამჰ	ფმჰ	აფრ
r	-.378	.226	-.133	.245
p	.000	.024	.188	.014

ცხრილი 16-დან ჩანს, რომ მხოლოდ ფმჰ-ის მაჩვენებლები არ კორელირებს შედეგის ცვლადთან (p=.188), რის გამოც ის შეიძლება არ ჩაირთოს რეგრესიის მოდელში. ფმჰ-ის მოდელში ჩართვა არ ჩართვით არაფერი შეიცვლება ურყოფითი/კლინიკური ორსულობის პრედიქციის თვალსაზრისით.

ურყოფითი/კლინიკური ორსულობის პრედიქციის მიზნით აიგო ლოგარითმული რეგრესიული მოდელი (n=100).

პრედიქციის მოდელი სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა (მოდელის  $\chi^2(4) = 16.130$ ,  $p = .003$ ) და ნეგატიური/კლინიკური ორსულობის ცვალებადობის დაახლოებით 73%-ს ხსნის ( $\chi^2(8)=6.822$ ,  $p = .556$  (H Hosmer&Lemeshow test),  $R^2 = .21$ ). ეს ნიშნავს იმას, რომ კლინიკური ორსულობის დადგომის წინასწარმეტყველება შესაძლებელია ამ ოთხი ცვლადისგან შემდგარი კომპოზიტით, თუმცა ცალკე აღებული, მხოლოდ ასაკი აღმოჩნდა სანდო პრედიქტორი (იხ. ცხრილი 17, p-ის მნიშვნელობები). დანარჩენ სამ

ცვლადს კი პრედიქტორული ღირებულება მხოლოდ ერთობლივად (ასაკის ჩათვლით) აქვთ. ლოგარითმული რეგრესიული ანალიზის შედეგები დეტალურად წარმოდგენილია ცხრილში 17.

ცხრილი 17. კლინიკური ორსულობის პრედიქციისთვის ჩატარებული ბინარული რეგრესიული ანალიზი.

		b	S.E.	Wald	Df	Sig. p	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	ამჰ	.043	.096	.199	1	.655	1.044
	ფმჰ	-.019	.042	.198	1	.656	.982
	აფრ	.032	.050	.397	1	.529	1.032
	<u>ასაკი</u>	<u>-.140</u>	<u>.050</u>	<u>7.811</u>	<u>1</u>	<u>.005</u>	<u>.870</u>
	Constant	4.094	2.024	4.092	1	.043	60.004
<p>a. ტოლობაში პირველ სტადიაზე შეტანილი ცვლადები: ამჰ, ფმჰ, აფრ, ასაკი.</p>							

ცხრილი 17–დან ჩანს, რომ ასაკის მატებასთან ერთად 0.87 ჯერ მცირდება კლინიკური ორსულობის დადგომის შანსი. ხოლო, ასაკი შემირებასთან ერთად 1.5–ჯერ იზრდება კლინიკური ორსულობის დადგომის შანსი.

ცხრილი 18. მოდელის შეჯამება.

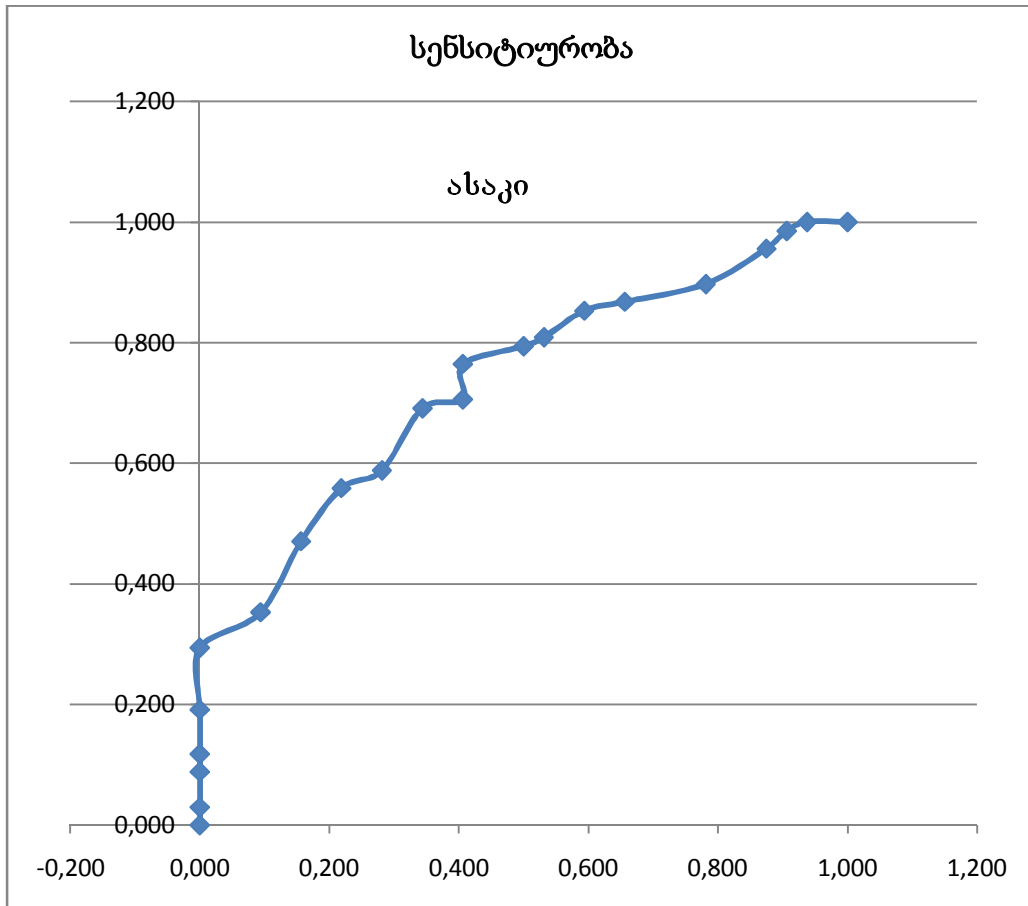
Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	109.243 <sup>a</sup>	.149	<u>.208</u>

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

ცხრილი 18-დან ჩანს რომ 20%-ში შეგვიძლია ავხსნათ ასაკის როლი კლინიკური ორსულობის დადგომის ალბათობაში. რასაც ვერ ახდენს სხვა ცვლადები (ამჰ, აფრ, ფმჰ). ამრიგად, 73%-ში შეგვიძლია კლინიკური/უარყოფითი ორსულობის წინასწარმეტყველება.

### 3.9. ROC ანალიზი ასაკის ზღვრული მაჩვენებლის დასადგენად კლინიკური ორსულობის ქვეჯგუფისთვის

ROC ანალიზი ჩატარდა იმისათვის, რომ დაგვედგინა ასაკის ზღვრული მაჩვენებელი კლინიკური ორსულობისთვის.



დიაგრამა N13. ასაკის კრიტიკული მნიშვნელობა კლინიკური ორსულობისთვის. ასაკის ზღვრული მაჩვენებელი (cut off value) = 33.5 წ (reeiver operating characteristic [ROC] curves/area under the curve [AUC],  $ROC_{AUC} = 0.733$ , სენსიტიურობა 79%, სპეციფიურობა 50%.

დიაგრამა N 13-დან ჩანს, რომ ასაკის კრიტიკული მნიშვნელობაა 33.5 წელი. ამავდროულად, მოდელის სენსიტიურობა 79%-ს, ხოლო სპეციფიკურობა 50%-ს აღწევს (ცხრილი 19). ეს ნიშნავს იმას, რომ  $\leq 33.5$  წლის ასაკის პაციენტებში ჩვენს მიერ აგებული მოდელი მაღალი ალბათობით ახდენს კლინიკური ორსულობის პრედიქციას.

**ცხრილი 19.** კლინიკური ორსულობისთვის ასაკის კრიტიკული მაჩვენებლის დასადგენად ROC ანალიზის პარამეტრები .

ცვლადი	Cut off value	Sensitivity (%)	Specifity (%)	ROC AUC	95% CI
ასაკი	33.5	79%	50%	0.733	0.63-0.83



### 3.10. რეგრესიული ანალიზი ოვულაციის ინდუქციაზე საკვერცხის მწირი და კარგი პასუხის პრედიქციის თვალსაზრისით

ლოგარითმული ანალიზის განხორციელებამდე, მოდელში შესატანი ცვლადების შესარჩევად ნანახი იყო შედეგის ცვლადის ( $\leq 3$  და  $> 3$  ოციტის რაოდენობა) კორელაციები პოტენციურ პრედიქტორებთან (ასაკი, ამჰ, ფმჰ, აფრ). მიღებული კორელაციები მოცემულია ცხრილში 20. როგორც ცხრილიდან ჩანს, ოთხივე ცვლადი სარწმუნოდ და სულ მცირე, ზომიერად კორელირებს შედეგის ცვლადთან. ასე რომ, ოთხივეს ჩართვა შესაძლებელია მოდელში.

ცხრილი 20. კორელაციები პოტენციურ პრედიქტორებთან  $\leq 3$  და  $> 3$  ოციტის რაოდენობის ოციტების ქვეჯგუფებში (n=111).

კორელაცია	ასაკი	ამჰ	ფმჰ	აფრ
$r_s$	-.295	.293	-.298	.409
p	.002	.002	.001	.000

$\leq 3$  და  $> 3$  ოციტის რაოდენობის პრედიქციის მიზნით აიგო ლოგარითმული რეგრესიული მოდელი (n=111). პრედიქციის მოდელი სტატისტიკურად სარწმუნო აღმოჩნდა, (მოდელის  $\chi^2(4) = 35.587$ ,  $p = .000$ ) და მიღებული ოციტების რაოდენობის ცვალებადობის დაახლოებით 78%-ხსნის ( $\chi^2(8)=10.555$ ,  $p=.228$  (Hosmer&Lemeshow test),  $R^2 = .37$ ). ეს ნიშნავს იმას, რომ  $\leq 3$  და  $> 3$  ოციტის მიღების პრედიქცია შესაძლებელია ამ ოთხი ცვლადისგან შემდგარი კომპოზიტით. თუმცა ცალკე აღებული, მხოლოდ აფრ-ის მაჩვენებელი აღმოჩნდა სანდო პრედიქტორი (იხ. ცხრილი 22, p-ს მნიშვნელობები), დანარჩენ სამ ცვლადს კი პრედიქტორული ღირებულება მხოლოდ ერთობლივად (აფრ-ის ჩათვლით) აქვს.

ცხრილი 21. მოდელის შეჯამება.

Step1	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
	116.258 <sup>a</sup>	.274	<u>.368</u>

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

ამრიგად, 77.5%-ში შეგვიძლია ვიარაუდოდ სამი ან სამზე ნაკლები ოოციტების მიღების ალბათობა.

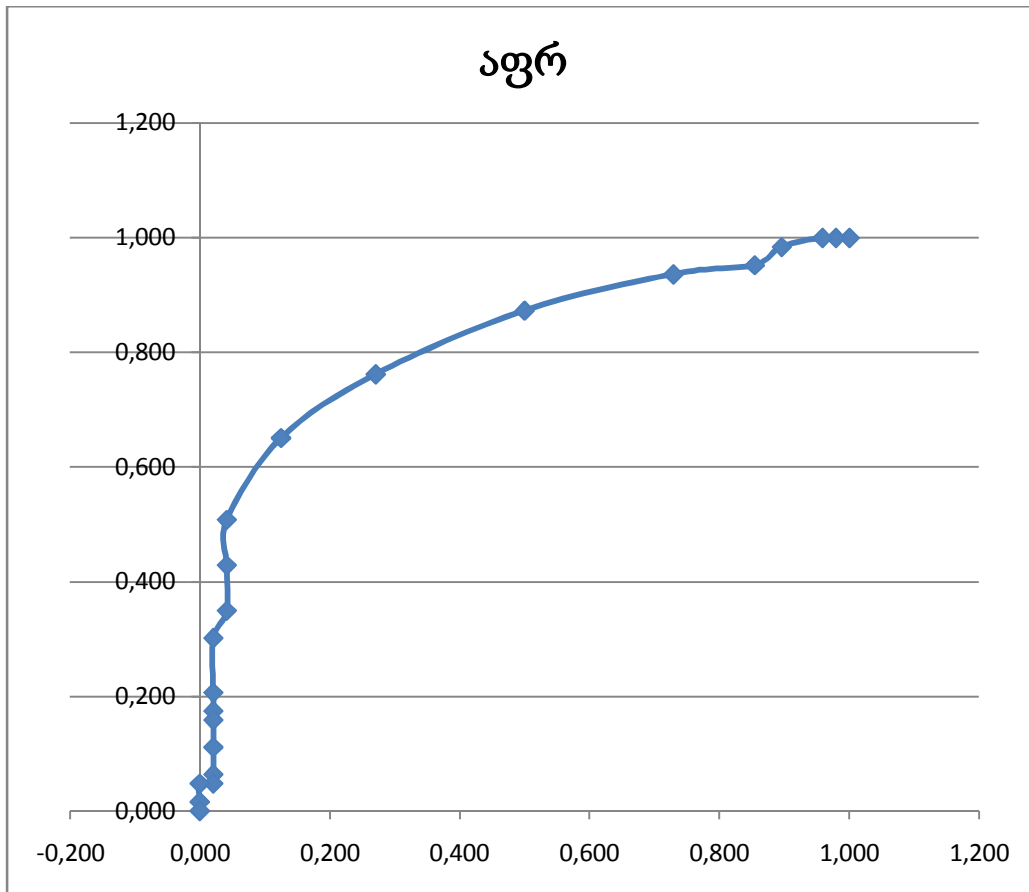
ცხრილი 22. საკვერცხის მწირი პასუხის (≤3 ოოციტი) პრედიქციისთვის ჩატარებული ბინარული რეგრესიული ანალიზი.

		b	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	ამჰ	-.087	.130	.448	1	.503	.917
	ფმჰ	.067	.041	2.668	1	.102	1.069
	აფრ	<u>-.291</u>	<u>.092</u>	<u>9.996</u>	<u>1</u>	<u>.002</u>	<u>.748</u>
	ასაკი	.064	.047	1.884	1	.170	1.066
	Constant	-1.145	1.933	.351	1	.554	.318

a. Variable(s) entered on step 1: ამჰ, ფმჰ, აფრ, ასაკი.

### 3.11. ROC ანალიზი აფრ-ის ზღვრული მაჩვენებლების დასადგენად მწირ მოპასუხეებში

ROC ანალიზი ჩატარდა იმისათვის, რომ დაგვედგინა აფრ-ის კრიტიკული მაჩვენებლები (cut of value) მწირი მოპასუხეებისთვის.



დიაგრამა N14. აფრ-ის კრიტიკული მნიშვნელობა მწირი მოპასუხეებისთვის. აფრ-ის cut of value = 5-ს (reeiver operating characteristic [ROC] curves/area under the curve [AUC],  $ROC_{AUC}=0.816$ , სენსიტიურობა 90%, სპეციფიურობა 63%.

დიაგრამა N 14-დან ჩანს, რომ აფრ-ის კრიტიკული მნიშვნელობაა (cutoff value) – 5, ამავდროულად, მოდელის სენსიტიურობა 90%-ს, ხოლო სპეციფიკურობა 63%-ს აღწევს. ეს ნიშნავს იმას, რომ თუ პაციენტს აქვს 5 და ნაკლები ანტრალური ფოლიკული ჩვენს მიერ აგებული მოდელი მაღალი ალბათობით წინასწარმეტყველებს საკვერცხის მწირ პასუხს (ცხრილი 23).

**ცხრილი 23. მწირ მოპასუხებებში აფრ-ის კრიტიკული მაჩვენებლის დასადგენად ROC ანალიზის პარამეტრები.**

ცვლადი	Cut off value	Sensitivity (%)	Specifity (%)	ROC AUC	95% CI
აფრ	5	90%	65%	0.816	0.74–0.9

ბინარული რეგრესიული ანალიზიდან აფრ-ის მაჩვენებლების ამოღების შემდეგ აღმოჩნდა, რომ  $\leq 3$  და  $> 3$  ოოციტის მიღების პრედიქციაში ამჰ-3 და ფმჰ-ს ასევე აქვთ სარწმუნო პრედიქტორული ღირებულება (ცხრილი 25).

**ცხრილი 24. მოდელის აღწერა.**

Step	-2 Log likelihood	Cox & Snell R Square	Nagelkerke R Square
1	129.672 <sup>a</sup>	.181	.243

a. Estimation terminated at iteration number 5 because parameter estimates changed by less than .001.

ცხრილი 24-დან დან ჩანს რომ 24%-ში შეგვიძლია ავხსნათ ამჰ-ის და ფმჰ - ის როლი სამი ან სამზე ნაკლები ოოციტების მიღების ალბათობაში. რასაც ვერ ახდენს სხვა ცვლადები .

ცხრილიდან ჩანს, რომ 76%-ში შეგვიძლია სამი ან სამზე ნაკლები ოოციტის მიღების წინასწარმეტყველება.

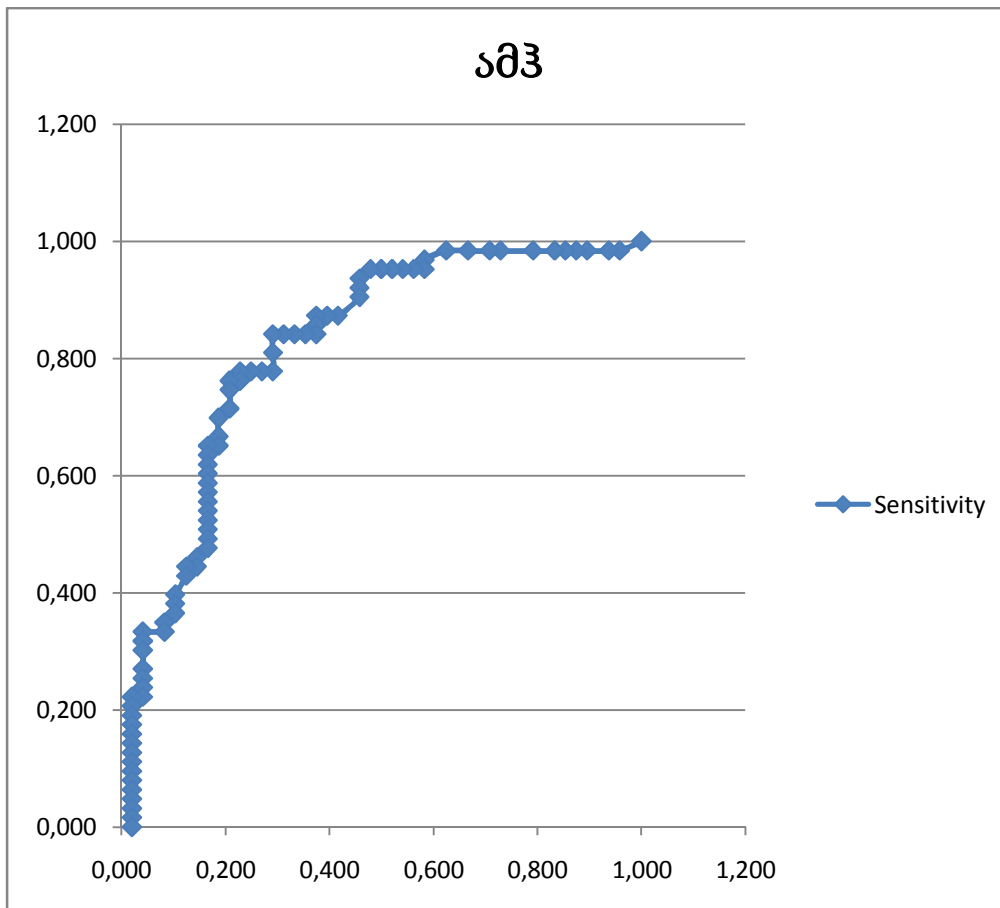
ცხრილი 25. ტოლობაში შეტანილი ცვლადები.

		b	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1 <sup>a</sup>	AMH	-.319	.181	3.110	1	.078	.727
	FSH	.075	.038	3.864	1	.049	1.077
	ასაკი	.070	.043	2.633	1	.105	1.072
	Constan t	-3.209	1.739	3.403	1	.065	.040

a. Variable(s) entered on step 1: ამჰ, ფმჰ, ასაკი.

### 3.12. ROC ანალიზი ამჰ-ის ზღვრული მაჩვენებლის დასადგენად მწირ მოპასუხეებში

ROC ანალიზი ჩატარდა იმისათვის, რომ დაგვედგინა ამჰ-ის კრიტიკული მაჩვენებლების მწირ მოპასუხეებში.



დიაგრამა 15. ამჰ-ის cut of value მწირი მოპასუხეებისთვის. ამჰ-ის cut of value = 0.9 ng/ml-ს (reeiver operating characteristic [ROC] curves/area under the curve [AUC],  $ROC_{AUC}=0.819$ , სენსიტიურობა 71.4%, სპეციფიურობა 21%.

დიაგრამა 15-დან ჩანს, რომ ამჰ-ის კრიტიკული მნიშვნელობა შეადგენს (cutoff value) 0.9 ng/ml. ამავდროულად მოდელის სენსიტიურობა 71.4%-ს, ხოლო სპეციფიკურობა 21%-ს აღწევს. ეს ნიშნავს იმას, რომ თუ პაციენტის ამჰ-ის მაჩვენებელი 0.9 ng/ml და ნაკლებს შეადგენს ჩვენს მიერ აგებული მოდელი მაღალი ალბათობით წინასწარმეტყველებს საკვერცხის მწირ პასუხს (ცხრილი 29).

ცხრილი 26. ROC ანალიზის პარამეტრები ამჰ-ის კრიტიკული მაჩვენებლის დასადგენად მწირ მოპასუხებებში.

ცვლადი	Cut off value	Sensitivity (%)	Specifity (%)	ROC AUC	95% CI
ამჰ	0.91	71.4%	21%	.819	0.736-0.901

## თავი 4. მიღებული შედეგების განხილვა

ქალის რეპროდუქციული პოტენციალის განსაზღვრაში ბოლო წლებში განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ოვარიული რეზერვის შეფასებას. ვინაიდან, ოვარიული რეზერვის შესაფასება შედარებით ახალად დანერგილია და არსებობს არაერთგვაროვანი შეხედულებები, ასევე განსხვავებულია მოსაზრებები ოვარიული რეზერვის შესაფასებელი სხვადასხვა ტესტების უპირატესობების შესახებ (ასაკი, ამჰ, აფრ, ფმჰ), შემდგომი კვლევები და მასალის დაგროვება ამ მიმართულებით უნდა ჩაითვალოს გამართლებულად და აქტუალურად.

სადისერტაციო ნაშრომის I ჯგუფის რეპროდუქციული ასაკის (18–დან 48 წლამდე) 112 ქალი უშვილობის დიაგნოზით სამ ასაკობრივ ქვეჯგუფად დაიყო: I -  $\leq 34$  წელი (39 ქალი), II - 35-40 წელი (31 ქალი) და III -  $\geq 48$  წელი (42 ქალი). ამასთან, I ქვეჯგუფის პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 28,7 წელს, მეორე ქვეჯგუფის – 38,2 წელს, ხოლო მესამე ქვეჯგუფის – 43,3 წელს. კვლევაში მონაწილე 112 პაციენტის საშუალო ასაკი შეადგენდა 36,7 წელს, ამჰ-ს საშუალო მაჩვენებელი - 1.5 ng/ml, ფმჰ-ის – 14 IU/L, ხოლო აფრ-ის - 8.8.

ჩვენს მიერ მიღებული შედეგების ანალიზით აღმოჩნდა, რომ ოვარიული რეზერვის შეფასების ტესტები თითოეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფში ასახავს ასაკისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებს. ზემოაღნიშნული მონაცემები დადასტურებულია აგრეთვე სხვა ავტორების მიერ (La Marca and Volpe 2006), (Nelson *et al.*, 2011), (Van Disseldorp *et al.*, 2008). ჩვენი კვლევის შედეგებით ამჰ-ის მაჩვენებლები აღმოჩნდა სარწმუნოდ მაღალი I ქვეჯგუფში II და III ქვეჯგუფებთან შედარებით. ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო II ასაკობრივ ქვეჯგუფში III-თან შედარებით. აფრ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით და II-ში III-თან შედარებით. ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო მხოლოდ III ასაკობრივ ქვეჯგუფში I-თან შედარებით. ამდენად, შეგვიძლია ვივარაუდოდ, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები უკეთესად ასახავს ასაკისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებს საკვერცხეში, ვიდრე ოვარიული რეზერვის სხვა მარკერები. ჩვენი შედეგები ემთხვევა de Vet და თანაავატორების მონაცემებს,



რომლებიც აღნიშნავენ, რომ ამჰ წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის საუკეთესო მაჩვენებელს. ამ ავტორების კვლევაში ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში სამწლიანი ინტერვალებით განსაზღვრული ამჰ-ის მაჩვენებლები მცირდებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, მაშინ, როდესაც აფრ-ის და ფმჰ-ის მაჩვენებლები არ იცვლებოდა ამ პერიოდის განმავლობაში (de Vet *et al.*, 2002).

ასაკი წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის განმსაზღვრელ უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს. ცნობილია, რომ ასაკთან ერთად მკვეთრად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა და უარესდება კვერცხუჯრედების ხარისხი. უნდა აღინიშნოს, რომ 30 წლის ასაკის შემდეგ თანდათან ხდება ფერტილობის უნარის შემცირება (Faddy *et al.*, 1992): უნაყოფობის გავრცელება მკვეთრად მატულობს 35 წლის შემდეგ, ხოლო 45 წლის შემდეგ პაციენტთა 99% არის უნაყოფო (Menken *et al.*, 1986). ამავდროულად, მხოლოდ ქალის ასაკი არასაკმარისია საკვერცხის რეპროდუქციული პოტენციალის შესაფასებლად. ის შეიძლება შეიცვალოს სხვადასხვა პათოლოგიების და იატროგენული მდგომარეობების დროს. ჩვენი ნაშრომის I ჯგუფის პაციენტებში ჩატარებული რეგრესიული ანალიზი აჩვენებს, რომ ასაკის ფაქტორით შეიძლება აიხსნას ამჰ-ის ვარიაციის 54%, ფმჰ-ის ვარიაციის 28% და აფრ-ის ვარიაციის 48%. ეს ნიშნავს იმას, რომ ამ მაჩვენებლების ცვლილებაში წვლილი შეაქვს არა მარტო ასაკს, არამედ სხვა ცნობილ თუ უცნობ ფაქტორებს. ამჰ-ის და აფრ-ის შემთხვევაში ასაკს მაჩვენებლის ცვლილების დაახლოებით ნახევრის ახსნა შეუძლია. ასევე უნდა აღინიშნოს, რომ ფმჰ-ის მნიშვნელობის ზრდის დაახლოებით მესამედი სწორედ ასაკის მატებას უკავშირდება. რეგრესიული ანალიზიდან გამომდინარე შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ ამჰ და აფრ ყველაზე კარგად ასახავს ასაკისთვის დამახასიათებელ სპეციფიურ ცვლილებებს. უნდა აღინიშნოს, რომ ლიტერატურაში მსგავსი მონაცემები პრაქტიკულად არ არსებობს.

ჩვენ შევაფასეთ კავშირი ასაკსა და ოვარიული რეზერვის სხვადასხვა პარამეტრებს შორის და დავადგინეთ, რომ ასაკი მჭიდროდ უარყოფითად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ამჰ-ის ( $r_s = -0.67$ ) და აფრ-ის ( $r_s = -0.55$ ) მაჩვენებლებთან. ასაკსა და ფმჰ-ის მაჩვენებლებს შორის ზომიერი ( $r_s = 0.38$ ,  $p < 0.0001$ ) დადებითი და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირია. ამდენად, ასაკთან ერთად ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად მცირდება, ხოლო ფმჰ-ის მაჩვენებლები

მატულობს ზომიერად. de Vet და თანაავტორების მიხედვით ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო ადრე ასახავს ქალის ასაკის მატებასთან დაკავშირებულ ცვლილებებს საკვერცხეში (de Vet *et al.*, 2002). რაც შეეხება ფმჰ-ს, მისი მატება არ აღინიშნება მანამ სანამ ციკლი არ გახდება არარეგულარული (Burger *et al.*, 1999). ამდენად ტესტი, რომელიც გვიჩვენებს ოვარიული რეზერვის შემცირებას, ჯერ კიდევ მანამ, სანამ ციკლი არის რეგულარული, უნდა მივიჩნიოთ უპირატესად დაბალი ფერტილობის მქონე ქალების გამოსავლენად. გარდა ამისა, ერთ-ერთი უახლესი კვლევის მიხედვით ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო ადრე ახდენს საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის პრედიქციას ვიდრე ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები (Wiweko *et al.*, 2013). ზემოაღნიშნული შედეგები მიუთითებს იმაზე, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები წარმოადგენდეს საკვერცხის ბიოლოგიური ასაკის მნიშვნელოვან მარკერს. La Marca და თანაავტორებმა შეისწავლეს 227 ჯანმრთელი ქალი და შეიმუშავეს ცირკულაციაში მყოფი ამჰ-ის კონცენტრაციის ასაკობრივი ნორმატივები (18–50 წ). მკვლევარებმა აღნიშნეს, რომ ამჰ-ის ასაკობრივი ცვლილებები უნდა აიხსნას პოლინომიალური ფუნქციით. ეს იმას ნიშნავს, რომ ამჰ მაჩვენებლები პროგრესულად კლებულობს ასაკის მატებასთან ერთად. ეს ადასტურებს იმ ჰიპოთეზას, რომ ამჰ ასახავს ფერტილიზაციისთვის ვარგისი - დარჩენილი ოოციტების რაოდენობას (La Marca *et al.*, 2010).

მთლიანი საკვლევი ჯგუფისაგან განსხვავებით მეტად საინტერესო მონაცემები გამოვლინდა ცალკეულ ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ჩატარებული შედარებითი ანალიზით. კერძოდ, I ( $\leq 34$  წელი) და II (35–40 წელი) ყველაზე სენსიტიურ ასაკობრივ ქვეჯგუფში კორელაციური კავშირი ფმჰ-ს და აფრ-ს შორის არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. მაშინ, როდესაც ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები სამივე ასაკობრივ ქვეჯგუფში კორელირებენ ერთმანეთთან პოზიტიურად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ. ეს პოზიტიური კავშირი დადასტურებულია აგრეთვე სხვა მკვლევარების მიერ (Feyereisen *et al.*, 2006), (Fanchin *et al.*, 2003). თუმცა, აღსანიშნავია, რომ ლიტერატურაში არ არსებობს მონაცემები ამ ცვლადების კორელაციური კავშირის შესახებ სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფებში.

მიუხედავად იმ ფაქტისა, რომ დღეისათვის არ არსებობს კონსენსუსი ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის განსაზღვრის შესახებ, მკვლევართა უმრავლესობა

მიიჩნევს, რომ მიზანშეწონილია 2-10 მმ ფოლიკულების რაოდენობის დათვლა ორივე საკვერცხეში მ/ც ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში (Jayaprakasan *et al.*, 2010), (Frattarelli *et al.*, 2003). ამავდროულად მიჩნეულია, რომ ამჰ ყველაზე დიდი კონცენტრაციებით გამოყოფა ანტრალურ ფოლიკულებში ზომით <6 მმ და მისი მაჩვენებლები კლებულობს ფოლიკულების ზომაში მატებასთან ერთად (Weenen *et al.*, 2004). Goksaedef და თანაავტორების კვლევაში საუკეთესო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ის მაჩვენებლებსა და 5-6 მმ ზომის ანტრალურ ფოლიკულებს შორის (Göksedef *et al.*, 2010). ჩვენს კვლევაში, ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში ხდებოდა 2-10 მმ-მდე ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობის დათვლა და პოზიტიური და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი გამოვლინდა აფრ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის ყველა ასაკობრივ ქვეჯგუფში. ჩვენი კვლევის შედეგების მსგავსად, ერთ-ერთი უახლესი კვლევის მიხედვითაც ძლიერი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა ამჰ-ს და აფრ-ს შორის. ეს კავშირი აღმოჩნდა უფრო სანდო ვიდრე აფრ-ს და სხვა ტიპურ მარკერებს შორის (Feyereisen *et al.*, 2006). თუმცა, საყურადღებოა რომ ჩვენი კვლევისაგან განსხვავებით აღნიშნულ კვლევაშიც არ იყო შესწავლილი ამ ცვლადების კორელაციური კავშირი სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფებში.

2002 წ de Vet და თანაავტორებმა გამოაქვეყნეს ნაშრომი, სადაც აღნიშნული იყო, რომ ახალგაზრდა, ოვულაციის მქონე ქალებში 2,5 წ მანძილზე ამჰ-ის დონე მცირდება 38%-ით. ამჰ-ის ასეთ მკვეთრ შემცირებას მოკლე პერიოდში არ ახლდა აფრ-ის, ფმჰ-ის და ინჰიბინ B-ს მაჩვენებლების შემცირება, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ამჰ შესაძლოა წარმოადგენდეს ოვარიული რეზერვის ყველაზე სენსიტიურ მარკერს (de Vet *et al.*, 2002).

სადისერტაციო ნაშრომის II ჯგუფის მონაწილე 111 ქალს უნაყოფობის დიაგნოზით უტარდებოდა ინ ვიტრო განაყოფიერება. ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 36.6 წ, ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი - 1.8 ng/ml, ფმჰ-ის - 11.1 IU/L, ხოლო აფრ-ის - 8.2-ს.

მეტად საინტერესოა, რომ ჩვენს კვლევაში ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალთა საშუალო ასაკი გაცილებით მაღალი აღმოჩნდა სხვა ქვეყნების კვლევების მონაცემებთან შედარებით. მაგალითად - ნიდერლანდებში იგი შეადგენს 33.8 წელი (Laqqan 2010), (Van Rooij *et al.*, 2002), ეგვიპტეში - 29 წელი, ირანიში - 29.1 წელი (Freiesleben *et al.*, 2010), (Shahin 2007), (Dehghani-Firouzabadi *et al.*, 2008), (Van Rooij *et al.*, 2002). ჩვენი მონაცემების მიხედვით, ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტთა შედარებით მაღალი ასაკი, ალბად განპირობებულია ქვეყანაში არსებული სოციალურ-ეკონომიკური პირობებით. პირველ რიგში, პაციენტები ფინანსური პრობლემების გამო ვერ ახერხებენ პროცედურის დროულად ჩატარებას, ხოლო მეორე მხრივ ხდება ბავშვის გაჩენის ასაკობრივი გადავადება, რაც დაკავშირებულია კარიერულ წინსვლასთან.

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე პაციენტთა მთლიან ჯგუფში (n=111) განხორციელებული კორელაციური ანალიზით აღმოჩნდა, რომ ასაკი უარყოფითად ზომიერად და სტატისტიკურად სარწმუნოდ კორელირებს ამჰ-ის, აფრ-ის, მიღებული ოციტებისა და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან. ასაკი სუსტ დადებით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციაშია ფმჰ-ის მაჩვენებლებთან. ამჰ-ის მაჩვენებლები საკმაოდ ძლიერ უარყოფით და სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციურ კავშირშია ფმჰ-ის მაჩვენებელთან და დადებითში აფრ-ის, მიღებული ოციტებისა და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან. ფმჰ-ის მაჩვენებლები ზომიერ უარყოფით კორელაციურ კავშირშია აფრ-სა და მიღებული ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებთან და სუსტ უარყოფითში — მიღებული ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან. აფრ-ის მაჩვენებლები საკმაოდ მჭიდროდ და დადებითად კორელირებს ოციტების რაოდენობის და ზომიერად — ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან. ოციტების რაოდენობასა და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის ძალზე მჭიდრო დადებითი კორელაციური კავშირი გამოვლინდა.

აღსანიშნავია, რომ ყველაზე მჭიდრო კორელაციური კავშირები აღმოჩნდა ამჰ-ის და აფრ-ის, ამჰ-ის და ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებულ ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის. აგრეთვე აფრ-ის და ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებულ ოოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს აქვს ერთნაირი პრედიქტორული ღირებულება ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე საკვერცხის პასუხის თლსაზრისით. ჩვენი კვლევის შედეგები ეთანხმება იმ პროსპექტული კვლევის მონაცემებს, რომელიც მოიცავდა 130 ინ ვიტრო განაყოფიერების ციკლს, სადაც აღმოჩნდა, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს აქვს თანაბარი ღირებულება ოოციტების რაოდენობის პრედიქციაში (Van Rooij *et al.*, 2002). განსხვავებით ზემოაღნიშნული მონაცემებისაგან Bancsi და თანაავტორების კვლევიდან ჩანს, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ აფრ-ის მაჩვენებლებს აქვთ უკეთესი პროგნოსტული მნიშვნელობა საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქციის თვალსაზრისით, ვიდრე ასაკს და სხვა ენდოკრინულ მარკერებს. თუმცა გასათვალისწინებელია, რომ აფრ-ს აქვს თავისი ნაკლოვანება, როგორცაა ინტერციკლური ცვალებადობა, აგრეთვე პასუხის სიზუსტე დამოკიდებულია აპარატის ხარისხსა და სპეციალისტის მომზადების დონეზე (ოპერატორის გამოცდილებაზე და გამოსახულების სწორ შეფსებაზე). ამის გათვალისწინებით შესაძლებელია დავასკვნათ, რომ ამჰ-ის განსაზღვრა აფრ-სთან ერთად შესაძლოა წარმოადგენდეს ოვარიული რეზერვის შეფასების საუკეთესო მაჩვენებელს.

მეტად საინტერესოა, რომ ჩვენს კვლევაში კორელაციური კავშირი ფმჰ-ს და მიღებული ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებს შორის არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. ცნობილია, რომ ფმჰ-ს მაჩვენებლების მიხედვით შესაძლებელია მწირი პასუხის პრედიქცია ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში (Jurema *et al.*, 2003). თუმცა მეტაანალიზში აღმოჩნდა, რომ შესაძლოა ინტერ-ციკლური ვარიაციის გამო, ბაზალური ფმჰ-ის დონე არ წარმოადგენდეს ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგების აკურატულ პრედიქტორს (Bancsi *et al.*, 2003).

როგორც კორელაციური ანალიზის შედეგები გვიჩვენებს, ამჰ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო და დადებით კავშირშია მიღებული ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან, რაც ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ ამჰ-ს მაღალი ციფრები

ასოცირებულია მიღებული ოციტების და შესაბამისად ემბრიონების მაღალ მაჩვენებლებთან. ამდენად, ჩვენ შესაძლოა დავეთანხმოთ იმ ჰიპოთეზას, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლებს აქვს არაპირდაპირი კავშირი მიღებული ემბრიონების რაოდენობასთან (Dehghani-Firouzabadi *et al.*, 2008), რასაც ვერ ვიტყვით ფმჰ-ზე, ვინაიდან კორელაციური კავშირი ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლებთან არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო.

ჩვენი კვლევის შედეგებით გამოვლინდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია აფრ-სთან, ხოლო ორივე მარკერი ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებული ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებთან, ვიდრე ფმჰ და ასაკი მიღებული ოციტების რაოდენობის მაჩვენებლებთან. Fanchini და თანაავტორებმა, ასევე აღნიშნეს, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები უფრო მჭიდროდ კორელირებს აფრ-ის მაჩვენებლებთან ვიდრე ინჰიბინი B-ს, ესტრადიოლის, მლჰ-ის და ფმჰ-ს მაჩვენებლებთან (Fanchin *et al.*, 2003).

20 კვლევის მეტაანალიზით გამოვლინდა, რომ ამჰ წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის უკეთეს პრედიქტორს კონტროლირებად სტიმულაციაზე ვიდრე პაციენტის ასაკი, მ/ც მე-3 დღეს განსაზღვრული ფმჰ-ის, ესტრადიოლის და ინჰიბინ B-ს მაჩვენებლები. თითქმის ყველა კვლევაში დადასტურდა სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაციური კავშირი ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის. მხოლოდ (Fiçicioglu *et al.*, 2006) და (McIlveen *et al.*, 2007) დაადგინეს, რომ ამჰ წარმოადგენს უკეთეს პრედიქტორს ვიდრე აფრ. ამავდროულად, ორი კვლევით დადასტურდა, რომ აფრ უკეთ ახდენს ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგების პრედიქციას ვიდრე ამჰ (Eldar-Geva *et al.*, 2005), (Kwee *et al.*, 2007), ხოლო 5 კვლევის მიხედვით ამჰ-ს და აფრ-ს აქვს ერთნაირი პრედიქტორული ღირებულება ოციტების რაოდენობის წინასწარ განსაზღვრაში საკვერცხეების სტიმულაციის შემდეგ ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში (Van Rooij *et al.*, 2002), (Muttukrishna *et al.*, 2005), (Elgindy *et al.*, 2008), (Lekamge *et al.*, 2007), (Jayaprakasan *et al.*, 2010). ჩვენს ნაშრომში დადგინდა, რომ ამჰ-ის მაჩვენებლები მჭიდრო კორელაციურ კავშირშია აფრ-სთან, ხოლო ორივე მარკერი უფრო მჭიდროდ კორელირებს მიღებული ოციტების რაოდენობასთან, ვიდრე ფმჰ და ასაკი მიღებული ოციტების რაოდენობასთან. ამდენად, ჩვენ შეგვიძლია დავასკვნათ, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს აქვთ

ერთნაირი და უფრო სანდო პრედიქტორული ღირებულება ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის წინასწარ განსაზღვრაში. ამჰ-ის განსაზღვრა აფრ-სთან კომბინაციაში უკეთესად ახდენდეს ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში სტიმულაციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის პრედიქციას.

ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალები, საკვერცხის ეგზოგენურ განადოტროპინებზე პასუხის მიხედვით დაიყო ორ ქვეჯგუფად - მწირი ( $\leq 3$  ოოციტი) და კარგი ( $<3$  ოოციტი) მოპასუხეები. ამ ქვეჯგუფებში ჩატარებული შედარებითი ანალიზით გამოვლინდა, რომ ორივე ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება ერთმანეთისაგან ოვარიული რეზერვის ყველა პარამეტრის (ასაკი, აფრ, ამჰ, ფმჰ) და ბიოქიმიური და კლინიკური ორსულობების მიხედვით. მსგავსი მონაცემები აღინიშნება სხვა ავტორების კვლევებშიც, სადაც ამჰ-ს და ფმჰ-ს მაჩვენებლები ასევე სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდება მწირი და კარგი მოპასუხეების ქვეჯგუფებს შორის (Nelson *et al.*, 2009), (Van Rooij *et al.*, 2002).

ჩვენს კვლევაში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა 1 ნგ/მლ და 2.4 ნგ/მლ მწირ და კარგ მოპასუხეებში შესაბამისად. უნდა აღინიშნოს, რომ კარგ მოპასუხეებში ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების მატებას თან ახლდა მიღებული ოოციტების რაოდენობის მატება. Himabindu და თანაავტორების კვლევაში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა 1.22 ng/ml და 2.19 ng/ml მწირ და კარგ მოპასუხეებში შესაბამისად (Himabindu *et al.*, 2013). ავტორთა ნაწილმა აღმოაჩინა სტატისტიკურად სარწმუნო პოზიტიური კორელაციური კავშირი ამჰ-ის და ოოციტების ხარისხს შორის (Hazout *et al.*, 2004), (Ebner *et al.*, 2006) (Silberstein *et al.*, 2006) და ემბრიონების მორფოლოგიას შორის (Ebner *et al.*, 2006). თუმცა, ეს კავშირი ვერ დაადასტურეს სხვა მკვლევარებმა (Smeenk *et al.*, 2007), (Lie Fong *et al.*, 2008). საყურადღებოა, რომ ბოლო დროის ერთ-ერთ კვლევაში არ გამოვლინდა კორელაციური კავშირი ამჰ-ის მაჩვენებლებსა და ემბრიონების მორფოლოგიას და რაც ყველაზე მნიშვნელოვანია ემბრიონების ანეუპლოიდიას შორის (Lie Fong *et al.*, 2008). Guerif და თანაავტორებმა აღნიშნეს, რომ ამჰ წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის შედარებით კარგ რაოდენობრივ და არა

ხარისხობრივ მაჩვენებელს (Guerif 2009). ამდენად, ახდენს თუ არა ამჟამად დრტ-ის ხარისხობრივ პრედიქციას დღეისათვის საკამათოა და საჭიროებს შემდგომ კვლევებს.

ჩვენს კვლევაში ფმჰ-ის და ასაკის მაჩვენებლები მწირ მოპასუხეების ჯგუფში სტატისტიკურად სარწმუნოდ მაღალი იყო კარგი მოპასუხეების ჯგუფთან შედარებით. ამდენად, ფმჰ-იც და აფრ-აც შეიძლება მივიჩნიოთ მიღებული ოოციტების ერთ-ერთ პრედიქტორად. კვლევაში - *Red Latinoamericana de Reproducción Asistida* გამოვლინდა, რომ ორსულობათა სიხშირე მკვეთრად მცირდება ასაკთან ერთად, სადაც ფოლიკულების ასპირაცია შეადგენდა: 38%-ს 30-34 წლის ასაკის, 31% 35-39 წლის ასაკის და 16%  $\geq 40$  წ ასაკის ქალებში (Zegers-Hochschild *et al.*, 2008). გარდა ამისა ცნობილია, რომ თუ გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალი ვერ ორსულდება დრტ-ის გზითაც კი, მიზანშეწონილია ჩატარდეს ინ ვიტრო განაყოფიერება ახალგაზრდა დონორის კვერცხუჯრედების გამოყენებით (Steiner and Paulson 2006).

რაც შეეხება ფმჰ-ს, ის წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის ყველაზე კარგად შესწავლილ მარკერს (Broekmans *et al.*, 2006), (Silberstein *et al.*, 2006). ზოგადად მიჩნეულია, რომ ფმჰ-ის ბაზალური მაჩვენებლების კომბინაცია ასაკთან უკეთესად ახდენს ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის წინასწარ განსაზღვრას, ვიდრე მარტო ასაკი. მიუხედავად ბევრი ლიმიტაციისა, როგორცა არის ინტრაციკლური და ინტერციკლური ვარიაბელობა, გარემო ფაქტორების ზემოქმედება – მაგალითად მწვეველობა (Lambalk and de Koning 1998) დღეისათვის ბევრი ინ ვიტრო განაყოფიერების ცენტრი ეყრდნობა ფმჰ-ის მაჩვენებლებს. Ashrafi და თანაავტორების ნაშრომში ქალებში ფმჰ-ის მაჩვენებლებით  $\geq 15$  აღინიშნებოდა მიღებული ოოციტების უფრო დაბალი მაჩვენებლები და ციკლების დახურვის მაღალი სიხშირე, ვიდრე ქალებში ფმჰ-ის ნორმალური მაჩვენებლებით (Ashrafi *et al.*, 2005). Al-Azmei და თანაავტორების მიხედვით ფმჰ წარმოადგენს ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის კარგ პრედიქტორს, თუმცა საუკეთესო პრედიქტორული ღირებულება ამ თვალსაზრისით აღმოაჩნდა ამჟამად.

ამდენად, ფმჰ არის ოვარიული რეზერვის შეფასების ერთ-ერთი საინტერესო ტესტი. ის არის მარტივად შესრულებადი, ფინანსურად ხელმისაწვდომი და წარმოადგენს უნაყოფო ქალების სპეციფიური ჯგუფების შეფასების ერთ-ერთ მნიშვნელოვან მარკერს.



მაგალითად, პაციენტებში ანოვულაციით (van Montfrans *et al.*, 2000) ენდომეტრიოზით (de Carvalho *et al.*, 2010) ან >35 წლის პაციენტებში (33).

ჩვენს ნაშრომში, ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე 111 პაციენტიდან 100-ს ჩაუტარდა ემბრიოტრანსფერი. ქალთა 41%-ში (n=41) დაფიქსირდა ბიოქიმიური ორსულობა, ხოლო 32%-ში (n=32) – კლინიკური ორსულობა. ანალოგიური კვლევა ჩატარა Sureh Kini და თანაავტორებმა, რომლებმაც რეტროსპექტულად შეისწავლეს 180 ქალი. ბიოქიმიური ორსულობა იყო - 47.2%, ხოლო კლინიკური - 34.4%. ზემოაღნიშნულ ნაშრომში ეს ორი ქვეჯგუფი – ნეგატიური ორსულობა/კლინიკური ორსულობა ასაკის მაჩვენებლების მიხედვით სტატისტიკურად სარწმუნოდ არ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან. აღნიშნული ავტორების კვლევაში, პაციენტებში კლინიკური ორსულობებით ამჰ-ის მაჩვენებლები იყო უფრო მაღალი იმ პაციენტებისგან განსხვავებით, რომლებშიც კლინიკური ორსულობა არ დადგა, თუმცა ეს განსხვავება არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. უნდა აღინიშნოს, რომ ჩვენს ნაშრომში ამ ორ ქვეჯგუფში ასაკის და ამჰ-ის მაჩვენებლები განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან სტატისტიკურად მაღალი სარწმუნოებით.

ჩვენს მიერ გამოკვლეული ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალებში კლინიკური და უარყოფითი ორსულობებით ჩატარებული შედარებითი ანალიზით გამოვლინდა, რომ ორივე ქვეჯგუფი სტატისტიკურად სარწმუნოდ განსხვავდებოდა ერთმანეთისაგან ასაკის, აფრ-ის, ამჰ-ის და მიღებული ოოციტებისა და ემბრიონების რაოდენობის მაჩვენებლების მიხედვით. ქალები კლინიკური ორსულობებით აღმოჩნდნენ უფრო ახალგაზრდები, ამჰ-ის, აფრ-ის, მიღებული ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის უფრო მაღალი მაჩვენებლებით. ამ ორ ქვეჯგუფს შორის არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფმჰ-ის მაჩვენებლების მიხედვით.

Buyuk და თანაავტორების მონაცემებით (Buyuk *et al.*, 2011), კლინიკურ ორსულობათა სიხშირე აღმოჩნდა უფრო მაღალი იმ პაციენტებში, რომლებშიც ამჰ-ის მაჩვენებლები იყო >0.6 ng/ml-ზე (28% და 14% შესაბამისად), თუმცა განსხვავება არ იყო სტატისტიკურად სარწმუნო. ჩვენს კვლევაში კლინიკური ორსულობათა ქვეჯგუფში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 2.7 ng/ml, ხოლო არაორსულთა ქვეჯგუფში 1.5 ng/ml და ეს განსხვავება აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. Deffieux და

თანავტორების მონაცემებით მ/ც მე-3 დღეს განსაზღვრული ფმკ-ის მაჩვენებლებით შესაძლებელია ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის პრედიქცია, თუმცა, შეუძლებელია ორსულობის პრედიქცია (Deffieux and Antoine 2003). ერთ-ერთ კვლევაში გამოვლინდა, რომ აფრ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნადაა ასოცირებული მიღებული ოოციტების რაოდენობასთან და ახდენს კლინიკური ორსულობების პრედიქციას (Muttukrishna *et al.*, 2005). Maseelall და თანავტორების მიხედვით ქალებში აფრ-ის მაჩვენებლებით  $\geq 11$  აქვთ დაორსულების უფრო მაღალი ალბათობა იმ ქალებთან შედარებით, რომლებშიც აფრ-ის მაჩვენებლები უფრო დაბალია. ეს ქალები არიან ორსულობის შეწყვეტის, ციკლის დახურვის და საკვერცხის მწირი პასუხის რისკში (Maseelall *et al.*, 2009). ჩვენს კვლევაში კლინიკური ორსულობის ქვეჯგუფში აფრ-ის საშუალო მაჩვენებლები შეადგენდა 10.2, ხოლო არაორსულთა ჯგუფში 7.4 და ეს განსხვავება აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო. ეს იმას ნიშნავს, რომ 10 ანტრალური ფოლიკული წარმოადგენს კარგ პროგნოსტულ მაჩვენებელს ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ ორსულობის მიღების თვალსაზრისით.

ცნობილია, რომ ასაკი მნიშვნელოვნად განსაზღვრავს ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალს. ჩვენს ნაშრომში კლინიკური ორსულობების ქვეჯგუფში ასაკის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 33,7 წ ხოლო არაორსულთა ქვეჯგუფში 38 წ და ეს განსხვავება ასევე აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო.

როგორც ზემოთ უკვე აღინიშნა, ჩვენს ნაშრომში პროგრესირებად და უარყოფით ორსულობათა ქვეჯგუფებს შორის არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფმკ-ის მაჩვენებლების მიხედვით. რაც ეთანხმება Klinkert და თანავტორების მონაცემებს, რომელთა მიხედვით ორსულობათა სიხშირე უფრო ნაკლებია იმ პაციენტთა ჯგუფში რომლებშიც ფმკ-ის მაჩვენებლები  $\geq 15$  IU/L-ზე შეადგენს იმ პაციენტებთან შედარებით, რომლებშიც ფმკ-ის მაჩვენებლები უფრო დაბალია, თუმცა ეს განსხვავება ასევე არ აღმოჩნდა სტატისტიკურად სანდო (Klinkert *et al.*, 2005). ამდენად, შესაძლოა აღვნიშნოთ, რომ ფმკ-ის მაჩვენებლები არ წარმოადგენს ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობის პროგნოსტულ მაჩვენებელს. გასათვალისწინებელია, რომ ლიტერატურული მონაცემებით, ორსულობათა სიხშირე  $< 35$  წ ასაკის ქალებში ფმკ-ის მაღალი მაჩვენებლებით უფრო დიდია, ვიდრე უფროსი ასაკის ქალებში ფმკ-ის

ნორმალური მაჩვენებლებით (Luna *et al.*, 2007). ეს კიდევ ერთხელ ადასტურებს, რომ ასაკი წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის მნიშვნელოვან მარკერს.

მეტად საინტერესოა აღინიშნოს, რომ ჩვენს მიერ 100 პიენტზე ჩატარებული ბინარული ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით გამოვლინდა, რომ ინ ვიტრო პროგრამებში ოვარიული რეზერვის ტესტებიდან (ამჰ, ფმჰ, აფრ, ასაკი) მხოლოდ ასაკს აქვს სანდო პრედიქტორული ღირებულება კლინიკური ორსულობის წინასწარ განსაზღვრის თვალსაზრისით ( $B=0.14$ ;  $p=.005$ ). ჩვენი მონაცემები ემთხვევა Suresh Kini-ის და თანაავტორების მონაცემებს, რომლის მიხედვით ლოგისტიკური რეგრესიული ანალიზით აღმოჩნდა, რომ მხოლოდ ასაკი ახდენს სტატისტიკურად სარწმუნოდ კლინიკური ორსულობის პრედიქციას, განსხვავებით ფმჰ-ის და ესტრეადიოლისაგან (Suresh Kini *et al.*, 2010).

როგორც უკვე აღინიშნა, ასაკი წარმოადგენს ოვარიული რეზერვის ხარისხის და რაოდენობის განმსაზღვრელ უმნიშვნელოვანეს ფაქტორს. კარგადაა ცნობილი, რომ ასაკთან ერთად მნიშვნელოვნად მცირდება ფოლიკულების რაოდენობა და უარესდება ოოციტების ხარისხი. ამდენად ქალი, რომელიც გადადებს შვილის გაჩენას, შესაძლოა აღმოჩნდეს ინფერტილობის პრობლემის წინაშე იმ პერიოდისთვის, როდესაც ის მოინდომებს დაორსულებას. დაორსულების შესაძლებლობა კი მნიშვნელოვნად მცირდება 30 წლის შემდეგ (Faddy *et al.*, 1992). ინფერტილობის სიხშირე მნიშვნელოვნად მატულობს 35 წლის შემდეგ; 45 წლის შემდეგ პაციენტთა 99%-ი დგება უნაყოფობის პრობლემის წინაშე (Menken *et al.*, 1986). თუმცა, ზემოაღნიშნული კანონზომიერება ინდივიდუალურია და ოვარიული რეზერვი შესაძლოა შეიცვალოს არა მხოლოდ ასაკთან დაკავშირებით. გასათვალისწინებელია, რომ ფიზიოლოგიური პროცესების გარდა ოვარიულ რეზერვზე გავლენას ახდენს სხვადასხვა პათოლოგიური მდგომარეობები. მაგალითად გადატანილი სომატური დაავადებები, ინტოქსიკაციები და იატროგენული მდგომარეობები (ოპერაციული ჩარევები დანამატებზე, ქიმიოთერაპია, მცირე მენჯის ღრუს ორგანოების რადიაციული დასხივება).

ლიტერატურული მონაცემებით, ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის შემდეგ საკვერცხის მწირი პასუხი გვხვდება პაციენტთა 9–24%-მდე (Ubaldi *et al.*, 2005). არსებობს მრავალი მოსაზრება საკვერცხის

მწირი პასუხის შესახებ. 2011წ EHRE–ს კონსენსუსის მიერ შემუშავდა საკვერცხის მწირი პასუხის დეფინიცია და კრიტერიუმები (ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition; A.P. Ferraretti 1, 2011). სწორედ ამ კონსენსუსის მიხედვით ჩვენს კვლევაში მოხდა ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციაზე მწირი მოპასუხეების გამოყოფა.

სხვადასხვა ავტორების მიხედვით, ამჰ-ს დაბალი მაჩვენებლები განსაზღვრავს საკვერცხის მწირ პასუხს კონტროლირებად სტიმულაციაზე (Seifer *et al.*, 1997), (Van Rooij *et al.*, 2002). ამჰ-ის მაჩვენებლები არ ცვალებადობს მ/ც მანძილზე, ამდენად, მისი განსაზღვრა შესაძლებელია ციკლის ნებისმიერ დღეს. აგრეთვე ამჰ ზუსტად ასახავს ეგზოგენურ სტიმულაციაზე მგრძნობიარე მზარდი ანტრალური ფოლიკულების კოჰორტას, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ ამჰ წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის იდეალურ პრედიქტორს სტიმულაციაზე.

რიგი ავტორების აზრით, ინ ვიტრო განაყოფიერებამდე ექოსკოპიურად აფრ-ის შეფასება სხვა ტესტებთან შედარებით წარმოადგენს საკვერცხის პასუხის და რეზერვის კარგ პრედიქტორს (Kwee *et al.*, 2003), (Scheffer *et al.*, 2003), (Bancsi *et al.*, 2002). ბოლო პერიოდში ჩატარებული სისტემატური მიმოხილვით დადგინდა, რომ ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგების პრედიქციისთვის მხოლოდ აფრ-ის განაზღვრა არის ისეთივე აკურატული, როგორც კლინიკური, ბიოქიმიური და სხვა ულტრასონოგრაფიული მარკერების კომბინაცია (Bancsi *et al.*, 2002). კვლევებმა აჩვენა, რომ არსებობს მნიშვნელოვანი კორელაციური კავშირი აფრ და სხვა ოვარიულ ტესტების მაჩვენებლებს შორის (Verhagen *et al.*, 2008). აგრეთვე აფრ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის (Fanchin *et al.*, 2003), (Weenen *et al.*, 2004), (Visser and Themmen 2005). Broer SL და თანაავტორების მიერ ჩატარებული 13 კვლევის სისტემატური მიმოხილვით გამოვლინდა, რომ საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქციისთვის ამჰ-ს აქვს ისეთივე კლინიკური მნიშვნელობა, როგორც აფრ-ს (Broer *et al.*, 2009).

გამომდინარე იქედან, რომ არსებობს განსხვავებული მონაცემები ოვარიული რეზერვის ტესტების უპირატესობების შესახებ საკვერცხის მწირი პასუხის წინასწარი განსაზღვრისთვის, ამ თვალსაზრისით 100 პაციენტში ჩვენ შევაფასეთ ამჰ–ის, ფმჰ–ის, აფრ–ის და ასაკის პრედიქტორული ღირებულება. საკვერცხის მწირი პასუხის საკმაოდ

კარგი პრედიქტორები აღმოჩნდა ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები – ROC მრუდს ქვემოთ არე 0.819 და 0.816 შესაბამისად. თუმცა, ოვულაციის ინდუქციაზე საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქციის მიზნით ჩატარებული ბინარული ლოგარითმული ანალიზით გამოვლინდა, რომ მხოლოდ აფრ არის საკვერცხის მწირი პასუხის სანდო პრედიქტორი ( $p=0.002$ ). მოდელიდან აფრ-ის მაჩვენებლის ამოღების შემდეგ სანდო პრედიქტორული ღირებულება გამოვლინდა ამჰ-საც. ამდენად, ჩვენი შედეგებით გამოვლინდა, რომ აფრ წარმოადგენს ოვულაციის ინდუქციაზე საკვერცხის მწირი პასუხის უკეთეს მაჩვენებელს ვიდრე ამჰ. ეს მნიშვნელოვანი დაკვირვებაა, ვინაიდან ამჰ წარმოადგენს ძვირადღირებულ ტესტს და არ სრულდება ყველა კლინიკაში, მაშინ როდესაც აფრ-ის განსაზღვრა შესაძლებელია რუტინულად ყველა გინეკოლოგიურ დაწესებულებაში.

Elgindy და თანაავტორები აფასებდნენ აფრ-ს 10 მმ-მდე ზომის ფოლიკულების ჩათვლით, რომელთა მიხედვითაც ნორმალური მოპასუხეებისთვის აფრ შეადგენდა  $10.1 \pm 3.0$ , ხოლო მწირი მოპასუხეებისთვის  $5.7 \pm 1.0$  (Elgindy *et al.*, 2008). ანალოგიურად ჩვენს კვლევაში აფრ-ის მაჩვენებლები კარგ და მწირ მოპასუხეებში შეადგენდა  $10.1 \pm 5.7$  და  $5.7 \pm 3.5$  შესაბამისად. ეს მაჩვენებლები აღმოჩნდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ განხვავებული ორ ქვეჯგუფს შორის. Muttikrishna და თანაავტორების მიხედვით აფრ-ის საშუალებით შესაძლებელია მწირი პასუხის პრედიქცია. მიუხედავად დაბალი სპეციფიურობისა, სენსიტიურობა შეადგენდა 89%. (Muttukrishna *et al.*, 2005). ჩვენს კვლევაში აფრ-ის ზღვრული მაჩვენებელი მწირი მოპასუხეებისთვის შეადგენდა 5-ს სენსიტიურობით 90% და სპეციფიურობით 63%. ხოლო ამჰ-ს ზღვრული მაჩვენებელი მწირი მოპასუხეებისთვის შეადგენდა 0.9 ng/ml სენსიტიურობით 81% და თუმცა დაბალი სპეციფიურობით 29%. La Marca-ს და თანაავტორების მიხედვით (La Marca *et al.*, 2007) საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქციისთვის ამჰ-ის ზღვრული მაჩვენებელი შეადგენდა 0.5 ng/ml-ს მაღალი სენსიტიურობითა და სპეციფიურობით (85% და 82.3% შესაბამისად).

Bansci და თანაავტორების მიხედვით ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ აფრ-ს აქვს უკეთესი პროგნოსტული მნიშვნელობა საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქციის თვალსაზრისით, ვიდრე ასაკს და სხვა ენდოკრინულ მარკერებს (Bansci *et al.*, 2002). თუმცა, გასათვალისწინებელია, რომ აფრ-ს აქვს თავისი ნაკლოვანება, როგორცაა

ინტერციკლური ცვალებადობა, აგრეთვე პასუხის სიზუსტე დამოკიდებულია აპარატის ხარისხსა და სპეციალისტის მომზადების დონეზე (ოპერატორის გამოცდილებაზე და გამოსახულების სწორ შეფსებაზე). ამის გათვალისწინებით შესაძლოა ითქვას, რომ ამჰ-ს და აფრ-ს ერთდროული განსაზღვრით უფრო ზუსტად მოხერხდება ოვარიული რეზერვის შეფასება.

ამდენად, ჩვენს ნაშრომში მიღებული შედეგები მიუთითებს, რომ ამჰ და აფრ წარმოადგენს სტიმულაციაზე საკვერცხის პასუხის კარგ პრედიქტორებს. ამჰ და აფრ კომბინაცია გვევლინება ოვარიული რეზერვის კარგ პრედიქტორად, რომლის საშუალებითაც შესაძლებელია შეფასდეს ინ ვიტრო განაყოფიერების მოსალოდნელი შედეგები. ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის პროგნოზის თვალსაზრისით ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებთან ერთად, მნიშვნელოვანია ქალის ასაკის გათვალისწინება, ვინაიდან თუნდაც ოვარიული რეზერვის ტესტების ნორმალური მაჩვენებლების პირობებში ასაკის მატებასთან ერთად უარესდება კვერცხუჯრედების ხარისხი, რაც შესაბამისად აისახება ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალზე.

## თავი 5. დასკვნები

- რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ, 18–48 წ) უშვილობის დიაგნოზით ყველაზე მჭიდრო დადებითი კორელაცია აღინიშნება ამჰ-ს და აფრ-ს მაჩვენებლებს შორის. ასაკი სტატისტიკურად სარწმუნოდ უარყოფითად კორელირებს ამჰ-თან და აფრ-თან, ხოლო სტატისტიკურად მაღალი სარწმუნოებით დადებითად კორელირებს ფმჰ-ს მაჩვენებლებთან. კორელაციური კავშირი ასაკსა და ფმჰ-ს შორის ზომიერია. ამდენად, ასაკთან ერთად ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები მნიშვნელოვნად მცირდება, ხოლო ფმჰ-ის მაჩვენებლები მატულობს ზომიერად;
- რეპროდუქციული ასაკის უნაყოფო ქალების სხვადასხვა ასაკობრივ ქვეჯგუფებში ( $\leq 34$  წელი; 35-40 წელი და  $\geq 41$  წელი) ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად მაღალი სარწმუნოებით დადებითად კორელირებს ერთმანეთთან. ფმჰ-ის და ამჰ-ის მაჩვენებლებს შორის, სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა  $\leq 34$  წლის და 35-40 წლის ასაკობრივ ქვეჯგუფებში. ფმჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო უარყოფითი კორელაცია გამოვლინდა მხოლოდ  $\geq 41$  წლის ასაკობრივ ქვეჯგუფში. ასაკი და აფრ სტატისტიკურად სარწმუნოდ და უარყოფითად კორელირებს მხოლოდ  $\leq 34$  წ ასაკობრივ ქვეჯგუფში;
- ამჰ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი აღმოჩნდა  $\leq 34$  წლის (I) ასაკობრივ ქვეჯგუფში 35-40 წლის (II) და  $\geq 41$  წლის (III) ასაკობრივ ქვეჯგუფთან შედარებით. ეს მაჩვენებელი აგრეთვე სარწმუნოდ მაღალი იყო II ასაკობრივ ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით. აფრ-ის მაჩვენებლები სარწმუნოდ მაღალი იყო I ქვეჯგუფში III-სთან შედარებით და II-ში III-სთან შედარებით. ფმჰ-ის მაჩვენებლები სტატისტიკურად მაღალია მხოლოდ III ასაკობრივ ქვეჯგუფში I-თან შედარებით. ამდენად, ამჰ-ის მაჩვენებლები უკეთესად ასახავს ასაკისთვის დამახასიათებელ ცვლილებებს საკვერცხეში ოვარიული რეზერვის სხვა მარკერებთან შედარებით;

- რეპროდუქციული ასაკის ქალებში (I ჯგ 18–48 წ) უშვილობის დიაგნოზით ასაკის ფაქტორით შეიძლება აიხსნას ამჰ-ის ვარიაციის 54%, აფრ-ის ვარიაციის 48% და ფმჰ-ის ვარიაციის 28%;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალებში ამჰ-ს და აფრ-ს აქვთ ერთნაირი ღირებულება ოვულაციის ინდუქციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის პრედიქციაში. ამჰ-ის განსაზღვრა აფრ-სთან კომბინაციაში უკეთესად ახდენდეს ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში სტიმულაციის შედეგად მიღებული ოოციტების რაოდენობის პრედიქციას;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალების მწირი და კარგი მოპასუხეების ქვეჯგუფებში სარწმუნო სხვაობაა ოვარიული რეზერვის ყველა პარამეტრის მიხედვით. კარგი მოპასუხეები მწირ მოპასუხებთან შედარებით არიან უფრო ახალგაზრდები, აღენიშნებათ ამჰ-ის, აფრ-ის უფრო მაღალი მაჩვენებლები, ფმჰ-ის შედარებით დაბალი მაჩვენებლები, ბიოქიმიური და კლინიკური ორსულობების უფრო მაღალი სიხშირე;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში მონაწილე ქალებში კლინიკური და უარყოფითი ორსულობების ქვეჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობაა ასაკის, აფრ-ის, ამჰ-ის და მიღებული ოოციტებისა და ემბრიონების მაჩვენებლების მიხედვით. ქალები კლინიკური ორსულობებით არიან უფრო ახალგაზრდები, ამჰ-ის, აფრ-ის, ოოციტების და ემბრიონების რაოდენობის უფრო მაღალი მაჩვენებლებით. ქვეჯგუფებს შორის არ აღინიშნება სტატისტიკურად სარწმუნო სხვაობა ფმჰ-ს მაჩვენებლების მიხედვით. ამდენად, ფმჰ-ის მაჩვენებლები არ წარმოადგენს ინ ვიტრო განაყოფიერების შედეგად მიღებული ორსულობის პროგნოსტულ მაჩვენებელს;
- კლინიკური ორსულობების ქვეჯგუფში ამჰ-ის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენს 2.7 ng/ml, არაორსულთა ქვეჯგუფში - 1.5 ng/ml და ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა;



- კლინიკური ორსულობის ქვეჯგუფში აფრ-ის საშუალო მაჩვენებლები შეადგენს 10.2, არაორსულთა ქვეჯგუფში - 7.4 და ეს განსხვავება სტატისტიკურად სარწმუნოა. ამდენად, 10 ანტრალური ფოლიკული წარმოადგენს კარგ პროგნოსტულ მაჩვენებელს ინ ვიტრო განაყოფიერების შემდეგ ორსულობის მიღების თვალსაზრისით;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამაში აფრ-ის ზღვრული მაჩვენებელი მწირი მოპასუხეებისთვის შეადგენს 5-ს, ამჰ-ს ზღვრული მაჩვენებელი მწირი მოპასუხეებისთვის შეადგენს 0.9 ng/ml;
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში ოვარიული რეზერვის ტესტებიდან მხოლოდ ასაკს აქვს სანდო ღირებულება კლინიკური ორსულობის პრედიქციის თვალსაზრისით;
- ოვულაციის ინდუქციაზე საკვერცხის მწირი პასუხის წინასწარ განსაზღვრისთვის თვალსაზრისით მხოლოდ აფრ არის საკვერცხის მწირი პასუხის პრედიქტორი, სანდო პრედიქტორული ღირებულება აღენიშნება ამჰ-საც;
- ოვარიული რეზერვის შეფასებასა და ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში გამოსავლების ეფექტურობის პრედიქციაში ყველაზე სანდო მაჩვენებლად ქალის ასაკთან ერთად უნდა ჩაითვალოს ამჰ და ანტრალური ფოლიკულების რაოდენობა.

## თავი 6. პრაქტიკული რეკომენდაციები

- უნაყოფობის მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევას, ოვარიული რეზერვის ზუსტ შეფასებაში ქალის ასაკთან ერთად მიზანშეწონილია ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლების გათვალისწინება. ფმჰ-ის მაჩვენებლებთან შედარებით ამჰ-ის და აფრ-ის შეფასება გაცილებით ინფორმაციულია, განსაკუთრებით გვიანი რეპროდუქციული ასაკის ქალებში, ვინაიდან ეს მაჩვენებლები ფმჰ-ის მომატებამდე უფრო ადრე ასახავენ ოვარიული რეზერვის დაქვეითებას.
- ინ ვიტრო განაყოფიერების პროგრამებში მწირი პასუხის პრედიქციისთვის რეკომენდებულია აფრ-ის მაჩვენებლების შეფასება. ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავლის პროგნოზის თვალსაზრისით ამჰ-ის და აფრ-ის მაჩვენებლებთან ერთად, მიზანშეწონილია ქალის ასაკის გათვალისწინება, ვინაიდან თუნდაც ოვარიული რეზერვის ტესტების ნორმალური მაჩვენებლების პირობებში ასაკის მატებასთან ერთად უარესდება კვერცხუჯრედების ხარისხი, რაც შესაბამისად აისახება ინ ვიტრო განაყოფიერების გამოსავალზე.

## გამოყენებული ლიტერატურა

- Shahin M. (2007). The problem of IVF cost in developing countries: has natural cycle IVF a place? *Reprod Biomed Online* , 15 (1), 51-56.
- Al-Azemi M, Killick SR, Duff S. (2011). Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction. *Human Reproduction* , 26 (2), 414-422.
- Alviggi C, Humaidan P, Howles C, Tredway D, Hillier S. (2009). Biological versus chronological ovarian age: implications for assisted reproductive technology. *Reproductive Biology and Endocrinology* .
- Ashrafi M, Madani T, SeirafiTehranian A, Malekzadeh F. (2005). Follicle stimulating hormone as a predictor of ovarian response in women undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* , 91 (1), 53-57.
- ASRM, Practice Committee. (2008). Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* , 90, 188-193.
- Balash J, Gratacos E. (2011). Delayed childbearing: effects on fertility and the outcome of pregnancy. *Fetal Diagn Ther* , 29, 263-73.
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER. (2002). Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* , 77, 328-336.
- Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER. (2003). Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* , 79 (5), 1091-1100.
- Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. (2009). Comparing anti-Müllerian hormone (AMH) and follicle-stimulating hormone (FSH) as predictors of ovarian function. *Fertil Steril* , 91 (6), 1553-1555.
- Bath LE, Wallace WH,B, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA. (2003). Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Müllerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* , 18, 2368-2374.
- Bentzen JG, Forman JL, Pinborg A, Lidegaard Ø, Larsen EC, Friis-Hansen L, Johannsen TH, Nyboe Andersen A. (2012). Ovarian reserve parameters: a comparison between users and non-users of hormonal contraception. *Reprod Biomed Online* , 25 (6), 612-619.
- Brodin T, Bergh T, Berglund L, Hadziosmanovic N, Holte J. (2008). “Menstrual cycle length is an age-independent marker of female fertility: results from 6271 treatment cycles of in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* , 90 (5), 1656-1661.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk C B. (2006). A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update* , 12 (6), 685-718.

- Broer SL, Mol BW, Hendriks D, Broekmans FJ. (2009). The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*, *91* (3), 705-714.
- Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. (1999). 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 Clinical Endocrinol Metab*, *84* (11), 4025-4030.
- Buyuk E, Seifer DB, Younger J, Grazi RV, Lieman H. (2011). Random anti-Mullerian hormone (AMH) is a predictor of ovarian response in women with elevated baseline early follicular follicle-stimulating hormone levels. *Fertil Steril*, *95*, 2369-2372.
- Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T, Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. (2005). Dynamic assays of inhibin B, anti-Mullerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod*, *20*, 3178-3183.
- Corson SL, Gutmann J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. (1999). Inhibin-B as a test of ovarian reserve for infertile women. *Human Reproduction*, *14* (11), 2818-2821.
- Creus M, Peñarrubia J, Fábregues. (2000). Day 3 serum inhibin B and FSH and age as predictors of assisted reproduction treatment outcome. *Human Reproduction*, *15* (11), 2341-2346.
- de Carvalho B R, Cabral IDO, Nakagava HM, Silva AA Barbosa ACP. (2010). Woman's age and ovarian response in ICSI cycles. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, *14* (1), 24-27.
- de Carvalho BR, Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, dos Reis RM, Ferriani RA, Silva de Sá MF. (2008). Ovarian reserve evaluation: state of the art. *J Assist Reprod Genet*, *25*, 311-322.
- de Carvalho BR, Rosa E Silva JC, Dos Reis RM, Ferriani RA, Silva De Sá MF. (2009). Use of ovarian reserve markers and variables of response to gonadotropic stimulus as predictors of embryo implantation in ICSI cycles. *Jornal Brasileiro de Reproducao Assistida*, *13* (3), 26-29.
- de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. (2002). Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*, *77* (2), 357-362.
- Deffieux X and Antoine JM. I. (2003). Inhibins, activins and anti-mullerian hormone: structure, signaling pathways, role, and predictive value in reproductive medicine. *Gynecol Obstet Fertil*, *31*, 900 - 911.
- Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Asgharnia M. (2008). Serum Level of Anti-mullerian Hormone in Early Follicular Phase as a Predictor of Ovarian Reserve and Pregnancy Outcome in Assisted Reproductive Technology Cycles. *Arch Iran Med*, *11* (4), 371 - 376.
- di Clemente N, Wilson C, Faure E, Boussin L, Carmillo P, Tizard R. (1994). Cloning, expression, and alternative splicing of the receptor for anti-Mullerian hormone. *Mol Endocrinol* (8), 1006-1020.

- Diamanti-Kandarakis, E. (2008). Polycystic ovarian syndrome: pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* , 10.
- Dunson DB, Baird DD, Colombo B. (2004). Increased infertility with age in men and women. *Obstet Gynecol* , 103 (1), 51-56.
- Dunson DB, Colombo B, Baird DD. (2002). Changes with age in the level and duration of fertility in the menstrual cycle. *Human Reproduction* , 17 (5), 1399–1403.
- Durgler LL, Gruijters MJ, Kramer P, Karels P, Karels B, Kumar TR, Matzuk MM, et al. (2001). Anti-Müllerian hormone attenuates the effect of FSH on follicle development in the mouse ovary. *J Endocrinol* , 11, 4891-4899.
- Ebner T, Sommergruber M, Moser M, Shebl O, Schreier-Lechner E, Tews G. (2006). Basal level of anti-Müllerian hormone is associated with oocyte quality in stimulated cycles. *Hum Reprod* , 21, 2022-2026.
- Edwards RG and Brody SA. (1995). *Principles and Practice of Assisted Human Reproduction*. Philadelphia: W.B Saunders company.
- Eldar-Geva T, Ben-Chetrit A, Spitz IM, Rabinowitz R, Markowitz E, Mimoni T Gal M, Zylber-Haran E, Margalioth EJ. (2005). Dynamic assays of inhibin B, anti-Müllerian hormone and estradiol following FSH stimulation and ovarian ultrasonography as predictors of IVF outcome. *Hum Reprod* , 20 (11), 3178-3183.
- Elgindy A, El-Haieg DO, El-Sebaey A. (2008). Anti-Müllerian hormone: correlation of early follicular, ovulatory and midluteal levels with ovarian response and cycle outcome in intracytoplasmic sperm injection patients. *Fertility and Sterility* , 89 (6), 1670–1676.
- ESHRE working group on Poor Ovarian Response Definition† A.P. Ferraretti 1, \* A. (2011). ESHRE consensus on the definition of ‘poor response’ to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria‡. *Human Reproduction* , 26 (7), 1616–1624.
- Faddy MJ and Gosden RG. (1996). A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Hum Reprod* , 11 (7), 1484-1486.
- Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Human Reproduction* , 7 (10), 1342–1346.
- Fanchin R, Louafi N, Méndez Lozano DH, Frydman N, Frydman R, Taieb J. (2005). Per-follicle measurements indicate that anti-müllerian hormone secretion is modulated by the extent of follicular development and luteinization and may reflect qualitatively the ovarian follicular status. *Fertil Steril* , 84 (1), 167-173.
- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Frydman N, Frydman R, Taieb J. (2003). Serum anti-Müllerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation. *Hum Reprod* , 18 (2), 328-332.

- Fanchin R, Schonauer LM, Righini C, Guibourdenche J, Frydman R, Taieb J. (2003). Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3. *Hum Reprod* , 18 (2), 323–327.
- Fanchin R, Taieb J, Lozano DH, Ducot B, Frydman R, Bouyer J. (2005). High reproducibility of serum anti-Mullerian hormone measurements suggests a multi-staged follicular secretion and strengthens its role in the assessment of ovarian follicular status. *Hum Reprod* , 20 (4), 923-927.
- Fauser BC, Diedrich K, Devroey P. (2008). Predictors of ovarian response: progress towards individualized treatment in ovulation induction and ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* , 14 (1), 1-14.
- Feyereisen E, Mendez Lozano DH, Taieb J, Hesters L, Frydman R, Fanchin R. (2006). Anti-Mullerian hormone: clinical insights into a promising biomarker of ovarian follicular status. *Reprod Biomed Online* , 12 (6), 695–703.
- Fiçicioglu C, Kutlu T, Baglam E, Bakacak Z. (2006). Early follicular antimüllerian hormone as an indicator of ovarian reserve. *Fertil Steril* , 85 (3), 592-596.
- Fleming R, Deshpande N, Traynor I, Yates RW. (2006). Dynamics of FSH-induced follicular growth in subfertile women: relationship with age, insulin resistance, oocyte yield and anti-Mullerian hormone. *Hum Reprod* , 21 (6), 1436-1441.
- Forabosco A, Sforza C, De Pol A, Vizzotto L, Marzona L, Ferrario VF. (1991). Morphometric study of the human neonatal ovary. *Anat Rec* , 231 (2), 201-208.
- Frattarelli JL, Bergh PA, Drews MR, Sharara FI, Scott Jr, RT. (2000). Evaluation of basal estradiol levels in assisted reproductive technology cycles. *Fertility and Sterility* , 74 (3), 518–524.
- Frattarelli JL, Levi AJ, Miller BT, Segars JH. (2003). A prospective assessment of the predictive value of basal antral follicles in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* , 80 (2), 350-5.
- Freiesleben L, Rosendahl M, Johannsen T, Lossl K, Loft A, Bangsboll S, et al. (2010). Prospective investigation of serum anti-Mullerian hormone concentration in ovulatory intrauterine insemination patients: a preliminary study Reproductive. *Biomed* , 20 (5), 582-587.
- Galey-Fontaine J, Cédrin-Durnerin I, Chaïbi R, Massin N, Hugues JN. (2005). Age and ovarian reserve are distinct predictive factors of cycle outcome in low responders. *Reprod Biomed Online* , 10, 94-99.
- Gibreel A, Maheshwari A, Bhattacharya S, Johnson NP,. (2009). Ultrasound tests of ovarian reserve; A systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes. *Human Fertility* , 12 (2), 95–106.
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D. (2010). Discordances between follicle stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) in female infertility. *Reprod Biol Endocrinol* , 64 (8).
- Gleicher N, Weghofer A, Barad D. (2011). Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. *Reprod Biol Endocrinol* , 23 (9).

- Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. (2010). Anti-Müllerian defines, independent of age, low versus good live birth chances in women with severely diminished ovarian reserve. *Fertil Steril* , 94 (7), 2824-2827.
- Göksedef BP, Idis N, Görgen H, Asma Y R, Api M, Çetin A. (2010). The correlation of the antral follicle count and Serum anti-mullerian hormone. *J Turkish-German Gynecol Asso* , 11 (4), 212-215.
- Gougeon, A. (1986). Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum Reprod* , 1 (2), 81-7.
- Grinson RP and Rey RA. (2010). Anti-Müllerian hormone and Sertoli cell function in pediatric male hypogonadism. *Horm Res Paediat* , 73 (2), 81-92.
- Guerif F, Lemseffer M, Couet M-, Gervereau O, Ract V, Royère D. (2009). Serum antimüllerian hormone is not predictive of oocyte quality in vitro fertilization. *Ann Endocrinol (Paris)* , 70 (4), 230-234.
- Haadsma ML, Bukman A, Groen HL. (2007). The number of small antral follicles (2–6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve tests in a subfertile population. *Human Reproduction* , 22 (7), 1925–1931.
- Haadsma ML, Groen H, Fidler V. (2008). The predictive value of ovarian reserve tests for spontaneous pregnancy in subfertile ovulatory women. *Human Reproduction* , 23 (8), 1800–1807.
- Hall JE, Welt CK, Cramer DW. (1999). Inhibin A and inhibin B reflect ovarian function in assisted reproduction but are less useful at predicting outcom. *Hum Reprod* , 14 (2), 409-415.
- Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, Crowley WF. (1998). Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 83 (6), 1835–1841.
- Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P. (2004). Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* , 82 (5), 1323-1329.
- Hehenkamp WJ, Looman CW, Themmen AP, de Jong FH, Te Velde ER, Broekmans FJ. (2006). Anti-Müllerian hormone levels in the spontaneous menstrual cycle do not show substantial fluctuation. *J Clin Endocrinol Metab* , 91, 4057-4063.
- Hendriks DJ, Ben-Willem JMol, László JM Bancsi, Egbert R. te Velde, Frank J. M. Broekmans. (2005). 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* , 83 (2), 291-301.

- Hendriks DJ, M. B. (2007). Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertility and Sterility* , 87 (4), 764–775.
- Himabindu Y, Sriharibabu M, Gopinathan KK, Satish U, Fessy Louis T, Gopinath P. (2013). Anti-mullerian hormone and antral follicle count as predictors of ovarian response in assisted reproduction. 6 (1), 27-31.
- Himelstein-Braw R, Byskov AG, Peters H, Faber M. (1976). Follicular atresia in the infant human ovary. *J Reprod Fertil* , 46, 55-9.
- Hunt PA and Hassold TJ. (2008). Human female meiosis: what makes a good egg go bad? *Trends Genet* , 24, 86-93.
- Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. (2010). 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* , 93 (3), 855-864.
- Jayaprakasan K, Deb S, Batcha M, Hopkisson J, Johnson I, Campbell B, et al. (2010). The cohort of antral follicles measuring 2-6 mm reflects the quantitative status of ovarian reserve as assessed by serum levels of anti-Müllerian hormone and response to controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* , 94 (5), 1775-81.
- Jurema MW, Bracero NJ, Garcia JE. (2003). Fine tuning cycle day 3 hormonal assessment of ovarian reserve improves in vitro fertilization outcome in gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles. *Fertil Steril* , 80 (5), 1156–1161.
- Kailasam C, Keay SD, Wilson P, Ford WC, Jenkins JM. (2004). Defining poor ovarian response during IVF cycles, in women aged <40 years, and its relationship with treatment outcome. *Hum Reprod* , 19, 1544-1547.
- Kelsey TW, Wright P, Nelson SM, Anderson RA, Wallace WHB. (2011). A validated model of serum anti-Müllerian hormone from conception to menopause. *Reprod BioMed Online* , 23 (2), 204-206.
- Klein NA, Illingworth PJ, Groome NP, McNeill AS, Battaglia DE, Soules MR. (1996). Decreased inhibin B secretion is associated with the monotropic FSH rise in older, ovulatory women: a study of serum and follicular fluid levels of dimeric inhibin A and B in spontaneous menstrual cycles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 81 (7), 2742–2745.
- Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER. (2005). Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* , 20, 611-615.
- Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, Habbema JDF, TeVelde ER. (2005). The antral follicle count is a better marker than basal follicle-stimulating hormone for the selection of older patients with acceptable pregnancy prospects after in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* , 83 (3), 811–814.



- Knauff EAH, Eijkemans MJC, Lambalk CB, ten Kate-Booij MJ, Hoek A, Beerendonk CCM. (2009). Anti-Müllerian hormone, inhibin B, and antral follicle count in young women with ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab*, *94*, 786-792.
- Kunwar PS, Siekhaus DE, Lehmann R. (2006). In vivo migration: a germ cell perspective. *Annu Rev Cell Dev Biol*, *22*, 237-65.
- Kunwar PSl, Siekhaus DE, Lehmann R. (2006). In vivo migration: a germ cell perspective. *Annu Rev Cell Dev Biol*, *22*, 237-65.
- Kwee J, Schats R, Bezemer P. D, Lambalk C. B, Schoemaker J. (2003). Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized randomized study. *Human Reproduction*, *18* (7), 1422-1427.
- Kwee J, Schats R, McDonnell J, Themmen A, de Jong F, Lambalk C. (2007). Evaluation of anti-Müllerian hormone as a test for the prediction of ovarian reserve. *Fertil Steril*, *90* (3), 737-743.
- La Marca A and Volpe A. (2006). Anti-Mullerian hormone (AMH) in female reproduction: is measurement of circulating AMH a useful tool. *Clinical Endocrinology*, *64* (6), 603-610.
- La Marca A and Volpe A. (2007). The anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update*, *13* (3), 265-273.
- La Marca A, De Leo V, Giulini S, Orvieto R, Malmusi S, Giannella L,. (2005). Anti-Mullerian hormone in premenopausal women and after spontaneous or surgically induced menopause. *J Soc Gynecol Investig*, *12* (7), 545-548.
- La Marca A, Giulini S, Orvieto R, De Leo V. (2005). Anti-Müllerian hormone concentrations in maternal serum during pregnancy. *Hum Reprod*, *20*, 1569-72.
- La Marca A, Giulini S, Tirelli A, Bertucci E, Marsella T, Xella S, et al. (2007). Anti-Mullerian hormone measurement on any day of the menstrual cycle strongly predicts ovarian response in assisted reproductive technology. *Hum Reprod*, *22* (3), 766-771.
- La Marca A, Malmusi S, Giulini S, Tamaro LF, Orvieto R, Levratti P, Volpe A. (2004). Anti-Mullerian hormone plasma levels in spontaneous menstrual cycle and during treatment with FSH to induce ovulation. *Hum Reprod*, *19* (12), 2738-2741.
- La Marca A, Orvieto R, Giulini S, Jasonni VM, Volpe A, De Leo V. (2004). Mullerian-inhibiting substance in women with polycystic ovary syndrome: relationship with hormonal and metabolic characteristics. *Fertil Steril*, *82* (4), 970-972.
- La Marca A, Sighinolfi G, Giulini S, Traglia M, Argento C, Sala C, Masciullo C, Volpe A, Toniolo D. (2010). Normal serum concentrations of anti-Müllerian hormone in women with regular menstrual cycles. *Reprod Biomed Online*, *21* (4), 463-469.

- La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, Argento C, Baraldi E, Carducci Arsenio A, et al. (2009). Anti-Müllerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Hum Reprod Update* , 16(2), 113-130.
- La Marca A, Stabile G, Carducci Arsenio A, Volpe A. (2006). Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle. *Hum Reprod* , 21(12), 3103-3107.
- La Marca A, V. A. (2007). The anti-Müllerian hormone and ovarian cancer. *Hum Reprod Update* , 13(3), 265-273.
- Lambalk C B and de Koning CH. (1998). Interpretation of elevated FSH in the regular menstrual cycle. *Maturitas* , 30(2), 215-220.
- Laqqan, M. (2010). *Antimullerian hormone as a predictor of ovarian reserve and ovarian response in IVF candidates*. The Islamic University of Gaza.
- Lass A, Skull J, McVeigh E, Margara R, Winston RM. (1997). Measurement of ovarian volume by transvaginal sonography before ovulation induction with human menopausal gonadotrophin for in-vitro fertilization can predict poor response. *Hum Reprod* , 12(2), 294-297.
- Laven JS, Mulders AG, Visser JA, Themmen AP, De Jong FH, Fauser BC,. (2004). Anti-Mullerian hormone serum concentrations in normoovulatory and anovulatory women of reproductive age. *J Clin Endocrinol Metab* , 89, 318-323.
- Lee MM and Donahoe PK. (1993). Müllerian-inhibiting substance: a gonadal hormone with multiple functions. *Endocr Rev* , 14(9), 152-164.
- Lee TH, Liu CH, Huang CC, Wu YL, Shih YT, Ho HN, Yang YS, Lee MS. (2008). Serum anti-Müllerian hormone and estradiol levels as predictors of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproduction technology cycles. *Hum Reprod* , 23(1), 160-167.
- Lekamge DN, Barry M, Kolo M, Lane M, Gilchrist RB, Tremellen KP. (2007). Anti-Mullerian hormone as a predictor of IVF outcome. *Reprod Biomed Online* , 14(5), 602–610.
- Licciardi FL, Liu HC, Rosenwak Z. (1995). Day 3 estradiol serum concentrations as prognosticators of ovarian stimulation response and pregnancy outcome in patients undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* , 64(5), 991–999.
- Lie Fong S, Baart EB, Martini E, Schipper I, Visser JA, Themmen AP, de Jong FH, Fauser BJ, Laven JS. (2008). Anti-Müllerian hormone: a marker for oocyte quantity, oocyte quality and embryo quality? *Reprod Biomed Online* , 16(5), 664-670.
- Long WQ, Ranchin V, Pautier P, Belville C, Denizot P, Cailla H, et.al. (2000). Detection of minimal levels of anti-Müllerian hormone during follow-up of patients with ovarian granulosa-cell tumor by means of a highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Endocrinol Metab* , 85(2), 540-544.

- Luna M, Grunfeld L, Mukherjee T, Sandler B and Copperman AB. (2007). Moderately elevated levels of basal follicle-stimulating hormone in young patients predict low ovarian response, but should not be used to disqualify patients from attempting in vitro fertilization. *Fertility and Sterility* , 87(4), 782–787.
- Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. (2006). The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* , 27(2), 170-207.
- Maseelall PB, Hernandez-Rey AE, Maagdenberg C.Oh.T, McCulloh DH, McGovern PG. (2009). Antral follicle count is a significant predictor of livebirth in in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility* , 91(4), 1595–1597.
- McIlveen M, Skull JD, Ledger WL. (2007). 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. *Human Reproduction* , 22(3), 778–785.
- Menken J, Trussel J, Larsen U. (1986). Age and infertility. *Science* , 233(4771), 1389–1394.
- Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. (2004). Changes in anti-Müllerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Hum Reprod* , 19(9), 2036-2042.
- Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri D. M, and Serhal P. (2005). Antral follicle count, anti-müllerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *An International Journal of Obstetrics and Gynecology* , 112(10), 1384–1390.
- Myrskylä M, Kohler HP, Billari FC. (2009). Advances in development reverse fertility declines. *Nature* , 460, 741-3.
- Nakhuda GS, Chu MC, Wang JG, Sauer MV, Lobo RA. (2006). Elevated serum müllerian-inhibiting substance may be a marker for ovarian hyperstimulation syndrome in normal women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* , 85(5), 1541-1543.
- Nardo L G, Gelbaya TA, Wilkinson H, Roberts SA, Yates A, Pemberton P. (2009). Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertil Steril* , 92, 1586-1593.
- Nelson SM, Messow MC, Wallace AM, Fleming R, McConnachie A. (2011). “Nomogram for the decline in serum antimüllerian hormone: a population study of 9,601 infertility patients. *Fertil Steril* . , 95(2), 736–741.
- Nelson SM, Yates RW, Fleming R. (2007). Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles–implications for individualization of therapy. *Hum Reprod* , 22(9), 2414-2421.

- Nelson SM, Yates RW, Lyall H, Jamieson M, Traynor I, Gaudoin M, et al. (2009). Antimüllerian Hormone based approach to controlled ovarian stimulation for assisted conception. *Hum reprod* , 24 (4), 867-75.
- Ng EH and Ho PC. (2007). Ageing and ART: a waste of time and money? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* , 21 (5), 5-20.
- Pellatt L, Hanna L, Brincat M, Galea R, Brain H, Whitehead S, Mason H. (2007). Granulosa cell production of anti-Müllerian hormone is increased in polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* , 92 (1), 240-245.
- Picard JY, Benaroust R, Guerrier D, Josso N, Khan A. (1986). Cloning and expression of cDNA for anti-Müllerian hormone. *Proc Natl Acad Sci* , 83, 5464-5468.
- Pigny P, Jonard S, Robert Y, Dewailly D. (2006). Serum Anti-Müllerian Hormone as a Surrogate for Antral Follicle Count for Definition of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* , 91 (3), 941-945.
- Rajpert-De Meyts E, Jorgensen N, Graem N, Muller J, Cate RL, Skakkebaek NE. (1999). Expression of anti-Müllerian hormone during normal and pathological gonadal development: association with differentiation of Sertoli and granulosa cells. *J Clin Endocrinol Metab* , 84 (10), 3836–3844.
- Rudelli C, Decanter C, Jonard S, Dewailly D. (2003). Elevated serum level of anti-müllerian hormone in patients with polycystic ovary syndrome: relationship to the ovarian follicle excess and to the follicular arrest. *J Clin Endocrinol Metab* , 88 (12), 5957-5962.
- Saldeen P, Källén K, Sundström P. (2007). The probability of successful IVF outcome after poor ovarian response. *Acta Obstet Gynecol Scand* , 86 (4), 457-461.
- Scheffer GJ, Broekmans FJM, Looman CWN. (2003). The number of antral follicles in normal women with proven fertility is the best reflection of reproductive age. *Human Reproduction* , 18 (4), 700–706.
- Scheffer JB, Lozano DM, Frydman R, Fanchin R. (2007). Relationship of serum anti-Müllerian hormone, inhibin B, estradiol and FSH on day 3 with ovarian follicular status. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia* , 29 (4), 186–191.
- Seifer DB, Baker VL, Leader B l. (2011). Age-specific serum anti-Müllerian hormone values for 17,120 women presenting to fertility centers within the United States. *Fertil Steril* , 95, 747-450.
- Seifer DB, Lambert-Messerlian G, Hogan JW, Gardiner AC, Blazar AS, Berk CA. (1997). Day 3 serum inhibin-B is predictive of assisted reproductive technologies outcome. *Fertility and Sterility* , 67 (1), 110–114.
- Seifer DB, MacLaughlin DT, Christian BP, Feng B, Sheldon RM,. (2002). Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles. *Fertil Steril* , 77, 468-471.

- Shebl O, Elmer T, Sir A, Schreirer-Lechner E, Mayer RB, Tews G. (2011). Age-related distribution of basal serum AMH level in women of reproductive age and a presumably healthy cohort. *Fertil Steril* , 95 (2), 832-834.
- Silberstein T, MacLaughlin DT, Shai I, Trimarchi JR, Lambert-Messerlian G, Seifer DB, Keefe DL, Blazar AS. (2006). Mullerian inhibiting substance levels at the time of HCG administration in IVF cycles predict both ovarian reserve and embryo morphology. *Hum Reprod* , 21 (1), 159-163.
- Smeenk JM, Sweep FC, Zielhuis GA, Kremer JA, Thomas CM, Braat DD. (2007). Antimüllerian hormone predicts ovarian responsiveness, but not embryo quality or pregnancy, after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* , 87 (1), 223-226.
- Sowers MR, Eyvazzadeh AD, McConnell D, Yosef M, Jannausch ML, Zhang D, Harlow S, Randolph JF Jr. (2008). Anti-mullerian hormone and inhibin B in the definition of ovarian aging and the menopause transition. *J Clin Endocrinol Metab* , 93 (9), 3478-3483.
- Speroff L and Fritz MA. (2012). In F. infertility, *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* (7th edition ed., pp. 1015–1022). Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Stegmann B, Santilla M, Santillan D, Smith E, Van Voorhis B, Schultz K. (2012). Proceedings in Obstetrics and Gynecology Anti-Müllerian Hormone concentration levels in maternal plasma during the first, second and third trimester of pregnancy., 2.
- Steiner A and Paulson R. (2006). Oocyte donation. *Clinical Obstetrics and Gynecology* , 49 (1), 44-54.
- Steiner A. (2009). Clinical implications of ovarian reserve testing. *Obstet Gynecol Survey* , 64, 120-128.
- Streuli I, Fraise T, Chapron C, Bijaoui G, Bischof P, de Ziegler D. (2009). Clinical uses of anti-Müllerian hormone assays: pitfalls and promises. *Fertil Steril* , 91, 226-230.
- Streuli I, Fraise T, Pillet C, Ibecheole V, Bischof P, de Ziegler D. (2008). Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids. *Fertil Steril* , 90, 395-400.
- Suresh Kini HW, Raymond Li, Dave Morrell, Sue Pickering, K. Joo Thong. (2010). Anti-mullerian hormone and cumulative pregnancy outcome in in-vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* , 27 (8), 449–456.
- Syrop CH, Dawson JD, Husman KJ, Sparks AE, Van Voorhis BJ. (1999). “Ovarian volume may predict assisted reproductive outcomes better than follicle stimulating hormone concentration on day 3. *Human Reproduction* , 14 (7), 1752–1756.
- The Rotterdam ESHRE ASRM-sponsored PCOS Consensus, Workshop. (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* , 81, 19-25.

- Tinkanen H, Bläuer M, Laippala P, Tuohimaa, P and Kujansuu, E. (2001). Correlation between serum inhibin B and other indicators of the ovarian function. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology* , 94 (1), 109-113.
- Tsepelidis S, Devreker F, Demeestere L, Flahaut A, Gerrvy C, Engelrt Y. (2007). Stable serum levels of anti-Müllerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women. *Hum Reprod* , 22 (7), 1837-1840.
- Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, Greco E. (2005). Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online* , 10 (2), 235-246.
- van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC. (2007). “Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* , 92 (6), 2163–2168.
- Van Disseldorp J, Faddy MJ, Themmen APN, de Jong FH, Peeters PHM, van der Schouw YT, et al. (2008). Relationship of serum antimüllerian hormone concentration to age at menopause. *J Clinical Endocrinol Metab* , 93 (6), 2129–2134.
- van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, Looman CWN, Eijkemans MJC, Fauser BC, Broekmans FJ. (2010). Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Müllerian hormone and antral follicle counts. *Hum Reprod* , 25 (1), 221-227.
- van Montfrans JM, van Hoff MHA, Lambalk CB. (2000). Predictive value of basal follicle-stimulating hormone concentrations in a general subfertility population. *Fertil Steril* , 74 (1), 97–103.
- Van Rooij A, Broekmans J, Te Velde R, Fauser C, Bancsi F, De Jong H, et al. (2002). Serum anti-Müllerian hormone levels: a novel measure of ovarian reserve. *Hum Reprod* , 17 (12), 3065-3071.
- van Zonneveld P, Scheffer GJ, Broekmans FJM. (2003). Do cycle disturbances explain the age-related decline of female fertility? Cycle characteristics of women aged over 40 years compared with a reference population of young women. *Human Reproduction* , 18 (3), 495–501.
- Verhagen TEM, Hendriks DJ, Bancsi LF, Mol BWJ, Broekman FJM. (2008). The accuracy of multivariate models predicting ovarian reserve and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Human Reproduction Update* , 14 (2), 95–100.
- Visser JA and Themmen AP. (2005). Anti-Müllerian hormone and folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* , 234 (1-2), 81–86.
- Wallace WH,B and Barr R,D. (2010). Fertility preservation for girls and young women with cancer: what are remaining challenges? *Hum Reprod Update* , 16 (6), 614-616.
- Webber LJ, Stubbs S, Stark J, Trew GH, Margara R, Hardy K, Franks S. (2003). Formation and early development of follicles in the polycystic ovary. *Lancet* , 362 (9389), 1017-1021.

- Weenen C, Laven J. S. E, von Bergh A. R. M et al. (2004). Anti-Müllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction* , 10 (2), 77–83.
- Welt CK and Schneyer AL. (2001). “Differential regulation of inhibin B and inhibin A by follicle-stimulating hormone and local growth factors in human granulosa cells from small antral follicles. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol , 86 (1), 330–336.
- Wiweko B, Mustikaning D, Prawesti P, Hestiantoro A, Sumapraja K, Natadisastra M, Baziad A. (2013). Chronological age vs biological age: an age-related normogram for antral follicle count, FSH and anti-Mullerian hormone. *J Assist Reprod Genet* , 30 (12), 1563–1567.
- Wunder DM, Bersinger NA, Yared M, Kretschmer R, Birkhäuser MH. (2008). Statistically significant changes of antimüllerian hormone and inhibin levels during the physiologic menstrual cycle in reproductive age women. *Fertil Steril* , 89 (4), 927-933.
- Zegers-Hochschild F, Hochwarze JE, Galdame V. (2008). *Red Latinoamericana de ReproducciónAsistida*. Registro Latinoamericano de ReproducciónAsistida.
- Ziegler D, Olivennes F, Taieb J, Dzik A, Frydman R. (1994). Exogenous follicle stimulating hormone ovarian reserve test (EFORT): a simple and reliable screening test for detecting ‘poor responders’ in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* , 9 (9), 1607-1611.

Ivane Javakhishvili State University, Faculty of Medicine, Department of  
Reproductology, Obstetrics and Gynecology

Ludmila Barbakadze

**Correlations Between Ovarian Reserve Tests and Their  
Importance in Prediction of In Vitro Fertilization Outcome**

**The Ph.D Thesis**

Research Directors:

Associated Professor Jenara Kristesashvili

Full Professor Archil Khomassuridze

Tbilisi 2014



## The theme importance

In spite of social and economic development sharp increase of infertility is observed in last decade (Myrskylä *et al.*, 2009). It should be mentioned that in developed countries often takes place postponing of childbearing, and in some cases to the period when woman's fertility potential is already reduced. It is well known, that advanced maternal age is associated with high risk of oocyte aneuploidy, reduction of the number of primordial follicles and oocyte quality (Hunt and Hassold 2008). Based on the above, currently more and more couples require medical support due to infertility diagnosis. Actually, recently increases the number of women who need assisted reproductive technologies. Success of assisted reproductive technologies, especially in woman of advanced reproductive age greatly depends on ovarian reserve.

Term "Ovarian Reserve" implies functional status of ovary that determines its ability to produce "healthy" follicle and later perfect egg. Traditionally, age, follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E2) levels and antral follicle count (AFC) by ultrasound investigation at the early follicular phase have been used for evaluation of ovarian reserve. For years the levels of FSH and E2 were considered to be determining biochemical markers for assessment of low ovarian reserve. However, it has been found that the FSH level is above the norm only in cases when the ovary function is largely decreased (van Montfrans *et al.*, 2000). In later stages measurement of AFC by ultrasound investigation in early follicle phase was considered more reliable in assessment of ovarian reserve. AFC can be measured easily, by high-resolution sonographic system (Hendriks *et al.*, 2005), (Bancsi *et al.*, 2002), (Jayaprakasan *et al.*, 2010). Although, there are well-known difficulties in obtaining correct AFC such as high inter-observer differences and anatomical variations.

Recently, identification of anti-Mullerian Hormone (AMH) became especially important. In reproductive-aged women AMH is expressed by granulosa cells of small antral follicles. In comparison with other ovarian reserve tests AMH slightly varies during the menstrual cycle. Therefore, AMH can be measured at any day of a cycle (Durgler *et al.*, 2001). As it was already mentioned with age, the number and quality of oocytes declines. Accordingly, the AMH level

also declines and is lowest at menopause; later, it is not detected at all (Kelsey *et al.*, 2011). Some authors consider that AMH is a reliable marker of ovarian reserve and the success rates of In Vitro Fertilization (Lekamge *et al.*, 2007), (Barad *et al.*, 2009). However, some studies have not found it to predict the pregnancy outcomes. Besides, there are some studies showing that even at low AMH levels, while it is considered as a pessimistic predictor in terms of reproductive potential, pregnancy can be still achieved (Gleicher *et al.*, 2010).

As identification of AMH level for assessment of ovarian reserve is a recent method and obtained data are divergent, opinions about advantages of various ovarian reserve tests (age, AMH, AFC, FSH) are also different, implementation of further studies and obtaining more materials in this field are viewed as justified and reasonable.

Based on above, the **study objective** was: identification of correlations between ovarian reserve test (age, AMH, AFC, FSH) and evaluation of their role in prediction of IVF outcome.

## Study objectives

- In 112 infertile woman (18-48y) (study group I) identification of correlations between ovarian reserve tests and distinguishing more reliable markers among them;
- Identification of correlations between ovarian reserve tests in different age sub-groups ( $\leq 34$ ; 35-40; and  $\leq 40$ ) of infertile women (study group I);
- Assessment of predictive values of ovarian reserve test by linear regression analysis in group of 112 infertile women;
- Determination of correlations between ovarian reserve test and oocyte and embryo number in patients underwent In Vitro Fertilization (group II);
- Correlation analysis between ovarian reserve test in patients with clinical and negative pregnancy after In Vitro Fertilization (II group) and comparison of ovarian reserve test among these sub-groups;
- Comparison of ovarian reserve test in poor and good responders separately (II group);
- Identification of reliable predictors for poor ovarian response in patients after in vitro fertilization (II group);
- Identification of reliable predictors for IVF outcome (clinical/negative pregnancy) in patients underwent In Vitro Fertilization (II group);

## Materials and methods

This was a prospective study conducted on the basis of Zhordania Institute of Human Reproduction and Clinic for IVF and Human Reproductive Health. Study population consisted of 223 infertile women.

In 112 infertile women (18-48y) correlative analysis between age, AMH, FSH and AFC was performed (doctoral thesis group I);

In women underwent In Vitro Fertilization (n=111; 26-46y) (study group II) we performed assessment of ovarian reserve tests: age, AMH, FSH and AFC in prediction of oocyte and embryo number after ovulation induction;

On 2-3 days of their spontaneous menstrual cycles, all patients underwent transvaginal scans conducted by the same investigator using a VOLUSON S6 (General Electric, USA, 2011y) with a 4–10 MHZ multi-frequency ultrasound probe. The numbers of antral follicles that measured 2–10 mm in size were counted in each ovary. The sum of both counts was the AFC. Levels of FSH and AMH were determined on the same days. Measurement of serum AMH level was performed using Gen II AMH Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA; Beckman Coulter, USA). FSH levels were assessed in plasma with the Enzyme-linked Fluorescence Assay (ELFA) on a mini VIDAS analyzer (BioMerieux SA, France). For identification of biochemical pregnancy measurement of serum  $\beta$  hCG level was performed using fluorescent method (ELISA), (DRG).

### **Scientific novelty of the work**

- The correlation analysis performed in separate groups showed that there is a statistically significant positive correlation between AMH and AFC for group I ( $r=0.57$ ,  $p<0.0001$ ), group II ( $r=0.69$ ,  $p<0.0001$ ) and group III ( $r=0.47$ ,  $p<0.002$ ). A statistically significant correlation between FSH and AMH was detected only in groups I ( $r=-0.41$ ,  $p<0.02$ ) and II ( $r=-0.55$ ,  $p<0.0001$ ). A statistically significant correlation existed between FSH and AFC only in group III ( $r=-0.42$ ,  $p<0.006$ ), as well as between age and AFC only in group I ( $r=-0.35$ ,  $p<0.03$ );
- According to regression analysis it was determined that age explained the variation of AMH in 54%, the variation of FSH in 28% and the variation of AFC in 48%. It means, that changes in these indicators were due to other known or unknown factors and not only to age. With regards to AMH and AFC about half of changes can be attributed to age; It should be also mentioned that about one third of increase of FSH levels is associated exactly with age. AMH and AFC better reflect age-specific changes in the ovary than FSH;
- The correlation analysis between ovarian reserve tests was performed in women underwent In Vitro Fertilization with clinical and negative pregnancies. In both sub-groups detected

significant positive correlation between AMH and AFC, AMH and number of oocyte, as well as between AFC and number of oocytes;

- It was identified that AFC is the most reliable predictor of poor ovarian response after ovulation induction;
- It was identified that woman's age is the most reliable predictor of ongoing pregnancy after ovulation induction during in vitro fertilization;
- The combination of AMH and AFC should be considered as the most reliable for assessment of ovarian reserve. For prediction of IVF outcome particular attention should be paid on woman's age.

### **The practical value of the work**

- In the selection of infertility treatment strategy, besides the age great, practical importance has consideration of AMH and AFC values. In comparison with FSH assessment of AMH and AFC is more informative, especially in advanced reproductive-aged women, as these markers reflect reduce ovarian reserve prior to FSH increase.
- Assessment of AFC is very important for prediction of poor ovarian response during IVF. In prediction of IVF outcome, consideration of woman's age, with AMH and AFC values has significant practical importance. Since, despite of normal ovarian reserve tests oocyte quality declines with age that is accordingly reflected on IVF outcome.

## Conclusions

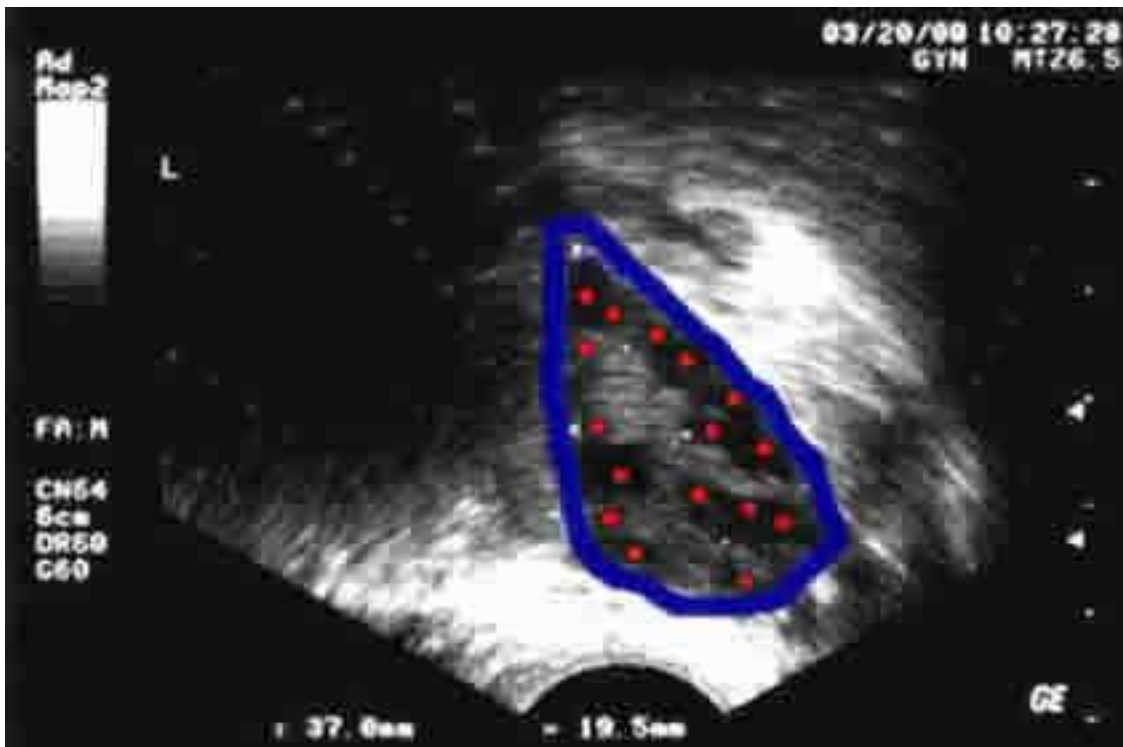
- In women of reproductive age (I Group 18-48 y) with a diagnosis of infertility the strong positive correlation was observed between AMH and AFC. Age significantly negatively correlated with AMH and AFC, and significantly positively with FSH. The correlation between age and FSH was moderate. Thus, with age the values of AMH and FSH significantly decreased and FSH levels increased moderately;
- Statistically significant positive correlation was observed between AMH and AFC in different age subgroups ( $\leq 34y$ ; 35-40y and  $\leq 40y$ ) of reproductive aged women. A statistically significant correlation between FSH and AMH was detected only in subgroups I ( $\leq 34y$ ) and II (35-40y). A statistically significant correlation existed between FSH and AFC only in subgroup III ( $\leq 40y$ ), as well as between age and AFC only in subgroup I ( $\leq 34y$ );
- AMH levels were significantly higher in the I age subgroup compared to the II and III age subgroups. These values were significantly higher in the II age subgroup compared to the III age subgroup. AFC values were significantly higher in the I age subgroup compared to the III and in the II compared to the III subgroup. FSH levels were statistically higher only in the III age subgroup compared to the I. Thus, AMH better reflects the age-specific changes in the ovary compared with other ovarian reserve markers;
- In reproductive aged women (I Group 18-48 y) with a diagnosis of infertility age explains the variation of AMH in 54%, the variation of AFC in 48% and the variation of FSH in 28%;
- In women participating in IVF program AMH and AFC have the same values in prediction of oocyte and embryo number after ovulation induction;
- There are statistically significant differences between poor and good responders in all parameters. Poor responders are older, having lower levels of AMH, higher FSH concentrations and lower AFC values compared with good responders. Good responders

have significantly higher number of retrieved oocytes and embryos as well as a higher ongoing pregnancy rate compared with poor responders;

- Comparison between those with clinical pregnancy and those without reveal that there are significant differences in age, AMH and AFC, as well as in number of retrieved oocytes and number of embryos. Women with clinical pregnancy are younger, have higher values of AMH, AFC, oocytes and embryos number. No significant differences were observed in concentrations of FSH. Thus, FSH have not predictive value in IVF outcome;
- Among ovarian reserve tests (AMH, AFC, FSH, age) age is the only factor which significantly predicts the likelihood of cumulative ongoing pregnancy during IVF;
- AFC is the most reliable predictor of poor ovarian response after ovulation induction during IVF;
- The combination of AMH and AFC should be considered as the most reliable for assessment of ovarian reserve. For prediction of InVitro Fertilization outcome particular attention should be paid to woman's age.

## დანართი

სურ.1 საკვერცხე მრავლობითი ანტრალური ფოლიკულებით.



საკვერცხის ექოსკოპიური გამოსახულება მენსტრუაციული ციკლის დასაწყისში, ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დაწყებამდე. საკვერცხე აღნიშნულია ლურჯად. ისახება მრავლობითი ანტრალური ფოლიკული – აღნიშნული წითლად. სურათზე ერთ ჭრილში 16 ანტრალური ფოლიკული. საკვერცხეში მთლიანად აღინიშნება 35–მდე ანტრალური ფოლიკული. ეს არის ტიპიური პოლიციסטოზური საკვერცხე. პაციენტი აღნიშნავდა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევას ოლიგომენორეის ტიპით და ჰქონდა საკვერცხის გადაჭარბებული პასუხი ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დროს.



სურ. 2 საკვერცხე – ნორმალური ფოლიკულური აპარატით.



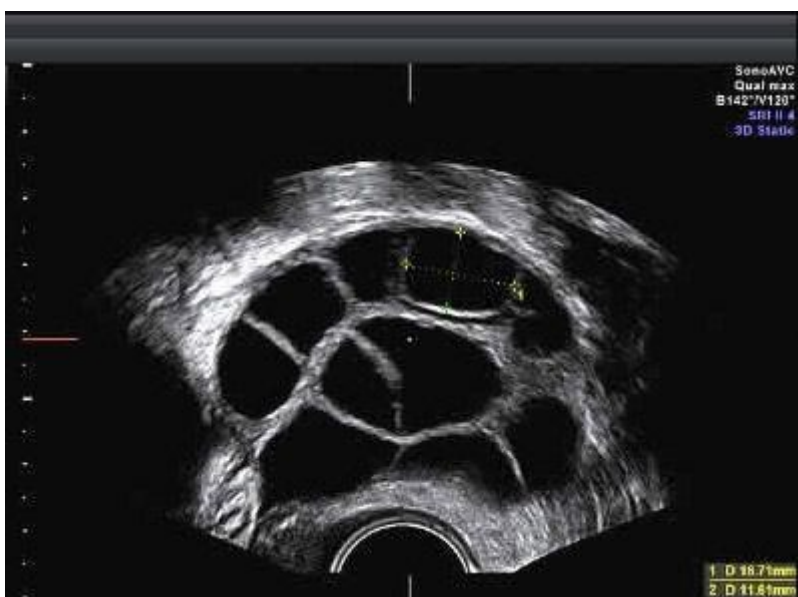
საკვერცხის ექოსკოპიური გამოსახულება მენსტრუაციული ციკლის დასაწყისში, ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დაწყებამდე. საკვერცხე აღნიშნულია ლურჯად. ისახება 9 ანტრალური ფოლიკული – აღნიშნული წითლად. პაციენტს აღნიშნებოდა საკვერცხის ნორმალური პასუხი ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დროს.

სურ.3 საკვერცხე მწირი ფოლიკულური აპარატით.



საკვერცხე შემოსაზღვრულია ლურჯად, მასში ისახება მხოლოდ 1 ანტრალური ფოლიკული. მეორე საკვერცხეში ისახებოდა 2 ანტრალური ფოლიკული. პაციენტს აღენიშნებოდა მენსტრუაციული ციკლის დარღვევა ოლიგომენორეის ტიპით და ნორმალური ფმკ-ს მაჩვენებლები ადრეულ ფოლიკულურ ფაზაში. სტიმულაციაზე საკვერცხის პასუხი არ აღინიშნებოდა.

სურ. 4 საკვერცხე – ეგზოგენური გონადოტროპინებით სტიმულაციის დროს.



სტიმულაციის მე-9 დღე. საკვერცხეში აღინიშნება 10 დომინანტური ფოლიკული.