



KORELACIJA IZMEĐU NIVOVA ANTI-MÜLLEROVOG HORMONA I POZITIVNOG REZULTATA TRUDNOĆE KOD IVF PACIJENTICA

Adna Rihić

PZU“BONA DEA IVF“ klinika

SAŽETAK

UVOD: Nivo Anti-mullerovog (AMH) hormona je različit tokom različitih faza života što je u korelaciji sa regrutacijom folikula koji ne raste. Pretpostavlja se da je vrhunac vrijednosti AMH u 20-tim godinama života, te nakon toga vrijednost počinje da opada do menopauze. Postoje velike kontroverze u vezi koncentracije AMH. Cilj je prikazati vrijednost AMH kod IVF pacijentica i uporediti dobivene vrijednosti u odnosu na dob ispitanika, te kako sama vrijednost AMH hormona može da se odrazi na pozitivan nalaz trudnoće.

MATERIJAL I METODE: Studija obuhvata 100 ispitanica koje su se javile u BONA DEA IVF kliniku u periodu od 2022 i 2023. godine kojima je određene nivo AMH hormona iz seruma i koje su odabrane metodom slučajnog izbora. Najmlađa ispitanica koja je uključena u istraživanje ima 25 godina, dok najstarija ispitanica ima 44 godine.

REZULTATI: Od ukupnog broja ispitanika, 59 je ostvarilo pozitivan test trudnoće, a 41 negativan. Najbolje rezultate u pogledu dobi ostvarila je grupa mlađih od 35. Najbolje rezultate u odnosu na nivo hormona grupa od 1,1 do 3,0 ng/mL.

ZAKLJUČAK: AMH hormon, iako hormon izbora prilikom ispitivanja faktora u korelaciji sa neplodnošću, još uvijek se ne može zvanično navesti kao pokazatelj uspješnosti IVF postupka. AMH nam je od znatne koristi ukoliko je nizak kod mlađih pacijentica i visok kod starijih pacijentica. Visok AMH hormon rezultira većim brojem aspiriranih jajnih stanica tokom IVF postupka, pa samim tim pacijenti imaju priliku za više pokušaja, pa je stopa pozitivnih testova veća.

Autor za korespondenciju:

Adna Rihić MA, dipl. ing. MLD

PZU“BONA DEA IVF“ klinika

Tel. 062/929-384

E-mail: adna_rihic@hotmail.com





UVOD

Antimullerov hormon pripada grupi TGF-beta faktora rasta, a po svome sastavu je peptid. U 5. Sedmici embrionalnog razvoja sintetiše se kod muškaraca u Sertolijevim ćelijama testisa. U toku gestacije, tačnije u 36. Nedjelji se eksprimira u jajnicima žena. U primarnim i preantralni folikulima se eksprimira sve do menopauze, dok ga nema u FSH zavisnim i atretičnim folikulima. AMH hormon prelazi u krv iz koje i mjerimo njegovu koncentraciju (1).

Nivo AMH hormona je različit tokom različitih faza života što je u korelaciji sa regrutacijom folikula koji ne raste. Pretpostavlja se da je vrhunac vrijednosti AMH u 20-tim godinama života, te nakon toga vrijednost počinje da opada do menopauze. Postoje velike kontroverze u vezi koncentracije AMH. U nekim studijama zabilježena je korelacija između gojaznosti i niskog AMH. Također upotreba hormonske kontracepcije je još uvijek velika zagonetka. Naime, određeni autori smatraju da nema povezanosti između nivoa serumskog AMH i estrogen progestina, dok su pak drugi uočili smanjenje od 29 do 50%. Razlog je, pretpostavlja se, supresija sekrecije gonadotropina (2,3).

Nivo AMH varira i kod različitih etničkih skupina. Kod bijele rase zabilježena je viša vrijednost AMH u odnosu na Kineskinje, Afrikanke i žene iz južne Azije (4).

Na ekspresiju AMH utiču i genetske mutacije gena BRCA1, FMR1 i MTHFR C677T genotipa (5). AMH je također proučavan kod krioprezervacije embriona gdje je nizak AMH povezan sa nižim šansama za krioprezervaciju embriona, te obrnuto (6).

Nivo AMH hormona povezan je često i sa produktivnom patologijom kao što je sindrom policističnih jajnika (PCOS). Kod žena sa sindromom policističnih jajnika zabilježene su više vrijednosti AMH hormona u serumu u odnosu na zdravu populaciju. U ovom slučaju AMH nam je dobar dijagnostički parametar kod osoba koje nisu seksualno aktivne, gojaznih i slabo ehogenih pacijenata, odnosno kod onih pacijenata kojima je teško izmjeriti AFC i procijeniti stanje jajnika (7).

Kod poremećaja spolnog razvoja (DSD), pored određivanja testosterona koristimo i AMH kao marker. DSD su stanja gdje se u neskladu nalaze unutrašnji ili spoljni gonadni spolovi. Kod ovih pedijatrijskih pacijenata koji imaju 46, XY nivo AMH je normalan ili visok kod defekta sinteze



androgena, dok je nizak kod gonadalne disgeneze. Kod 46, XX novorođenčadi koristimo AMH kao parametar za dijagnozu ovotestikularne DSD gdje nam nivo AMH služi kao pokazatelj tkiva testisa. Nivoi AMH su također niski kod mutacije gene istoimenog hormona što dovodi do perzistentnog Müllerian duct sindroma (8). Iako je još uvijek ova tematika nedovoljno istražena, cilj je prikazati vrijednost AMH kod IVF pacijentica i uporediti dobivene vrijednosti u odnosu na dob ispitanika, te kako sama vrijednost AMH hormona može da se odrazi na pozitivan nalaz trudnoće.

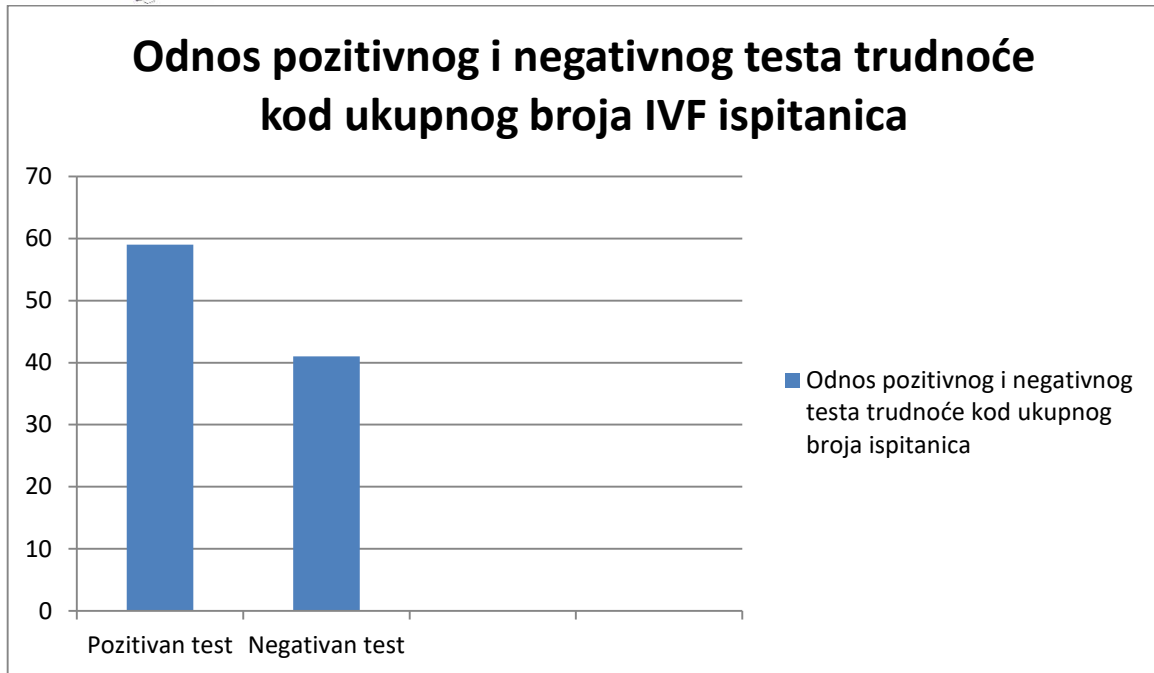
MATERIJAL I METODE

Studija obuhvata 100 ispitanica koje su se javile u BONA DEA IVF kliniku u periodu

od 2022. i 2023. godine kojima je određen nivo AMH hormona iz seruma i koje su odabrane metodom slučajnog izbora. Najmlađa ispitanica koja je uključena u istraživanje ima 25 godina, dok najstarija ispitanica ima 44 godine. Rezultati su prikazani pomoću tabela i grafikona.

REZULTATI

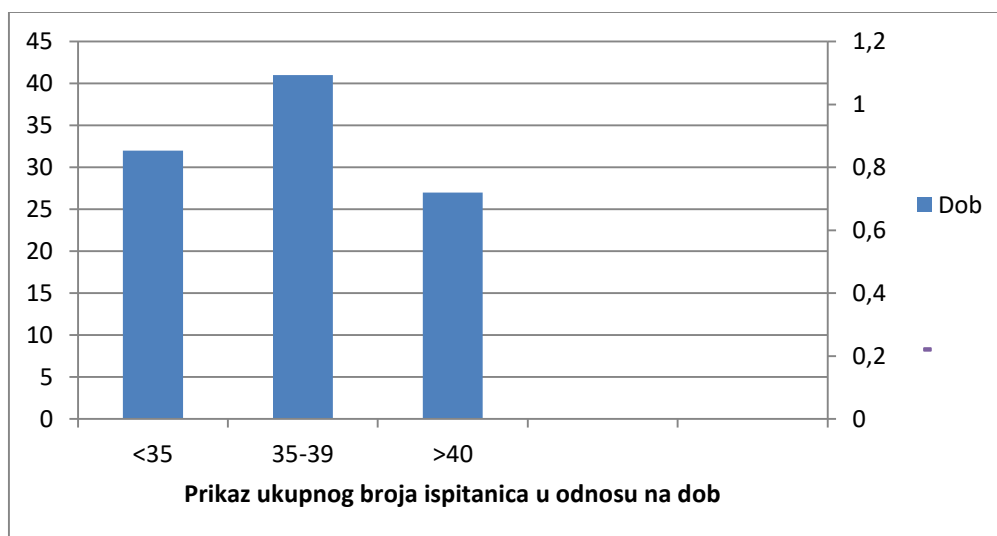
Istraživanje je obuhvatilo 100 pacijentica u dobi od 25 do 44 godine koje su se javile u PZU "BONA DEA IVF" kliniku u Sarajevu u periodu od 2022. do 2023. godine sa utvrđenom dijagnozom neplodnosti. Podaci o vrijednostima hormona prikupljeni su iz kartona pacijentica odabranih metodom slučajnog izbora, a čije su vrijednosti AMH dobivene iz seruma krvi.



Grafikon 1. Prikaz negativnog i pozitivnog testa trudnoće kod 100 IVF ispitanica

Nakon provedenog postupka IVF, od ukupnog broja ispitanih pacijentica 59 je ostvarilo pozitivan test na trudnoću, dok je 41 pacijentica imala negativan test na trudnoću. Ovaj poredak pozitivnih i

negativnih testova izvršen je neovisno o razini AMH hormona i važno je napomenuti da su ovi rezultati koji su dobiveni prilikom prvog embriotransfera (Grafikon 1).

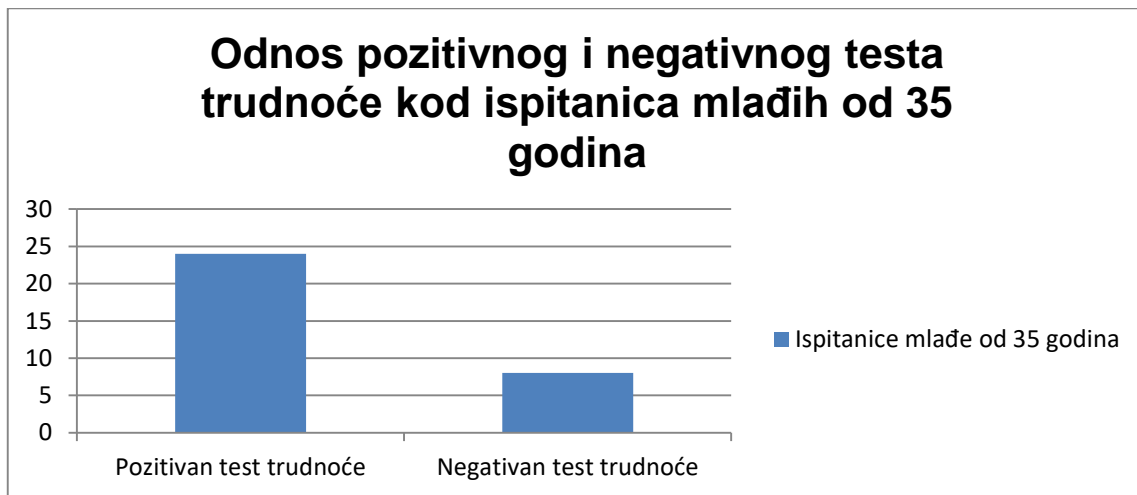


Grafikon 2. Prikaz ukupnog broja ispitanica u odnosu na dob



Ispitane pacijentice grupisane su u tri grupe u odnosu na dob. Jednu grupu su sačinjavale pacijentice mlađe od 35 godina, druga grupa su pacijentice u dobi od 35 do 39 godina, te treća grupa su pacijentice preko 40 godina. Od 100 pacijentica, u grupi mlađih od 35 nalazi se 32 pacijentice, u grupi od 35 do 39 godina nalazi se 41 pacijentica, te u grupi

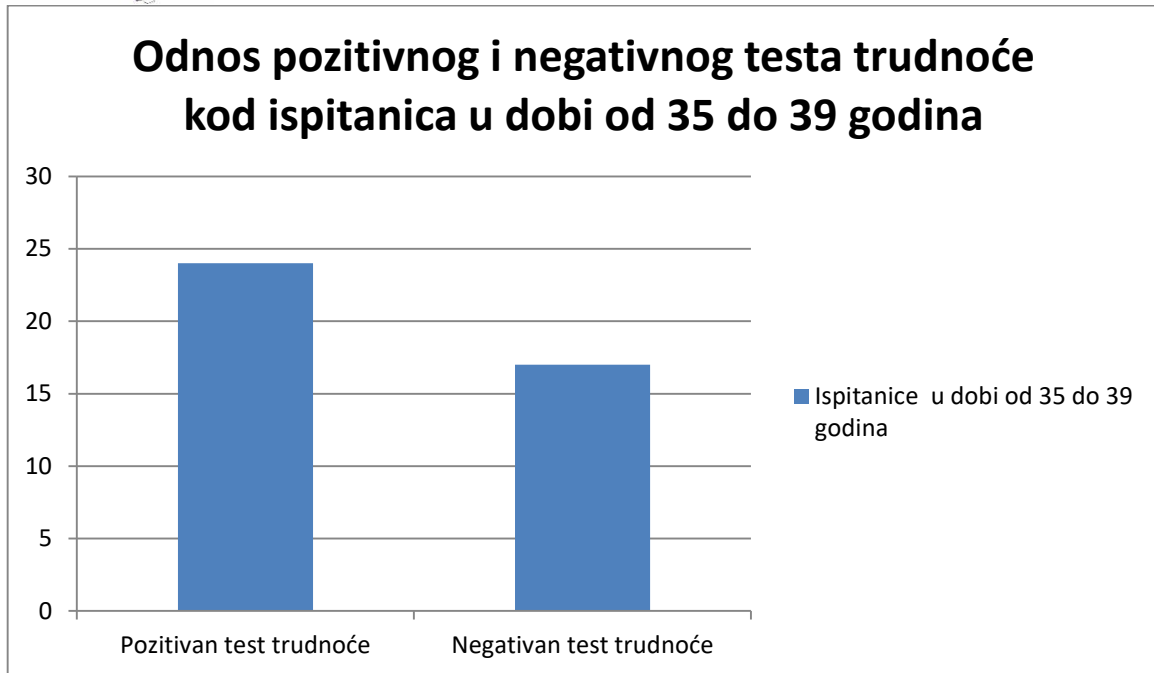
pacijentica od 40 godina i više nalazi se 27 pacijentica. Najveća grupa pacijentica je u dobi od 35 do 39, te se najčešće pacijentice javljaju u dobi od 35 do 37 godina, pretpostavlja se da se to dešava zbog svijesti o tome da kvalitet jajnih stanica nakon 35 godine opada (Grafikon 2).



Grafikon 3. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih mlađih od 35 godina

U grupi ispitanica mlađih od 35 godina zabilježen je pozitivan test trudnoće kod 24 pacijentice, dok je 8 ispitanih ostvarilo negativan rezultat. Najbolji odnos pozitivnih i negativnih testova zabilježen je u ovoj grupi, što nam govori koliko važnu

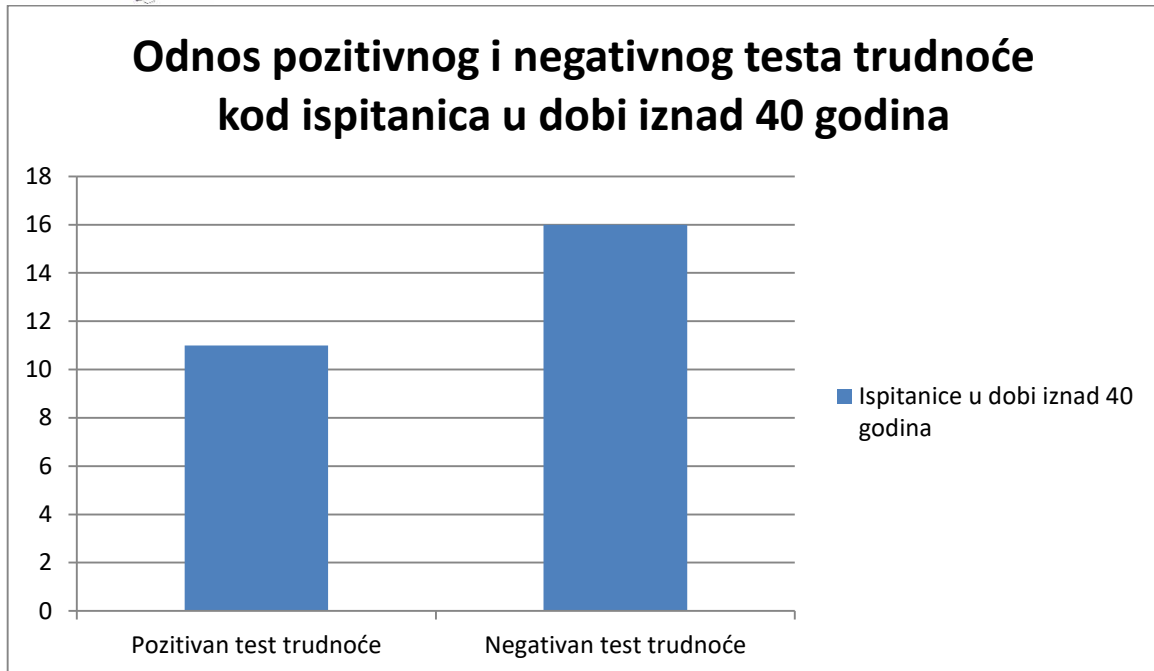
ulogu igra dob pacijentice. Kod pacijentica mlađih od 35 godina prilikom aspiracije jajnih ćelija, u većini slučajeva dobiju se kvalitetnije jajne stanice, kao i veći broj jajnih stanica što je omogućilo i bolji krajnji ishod (Grafikon 3).



Grafikon 4. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih od 35 do 39 godina

U grupi ispitanih u dobi od 35 do 39 godina, od ukupnog broja od 41 ispitanih, pozitivan rezultat zabilježen je kod 24 ispitanih, dok je kod 17 zabilježen negativan rezultat. Najveći broj pacijentica zabilježen je u ovoj

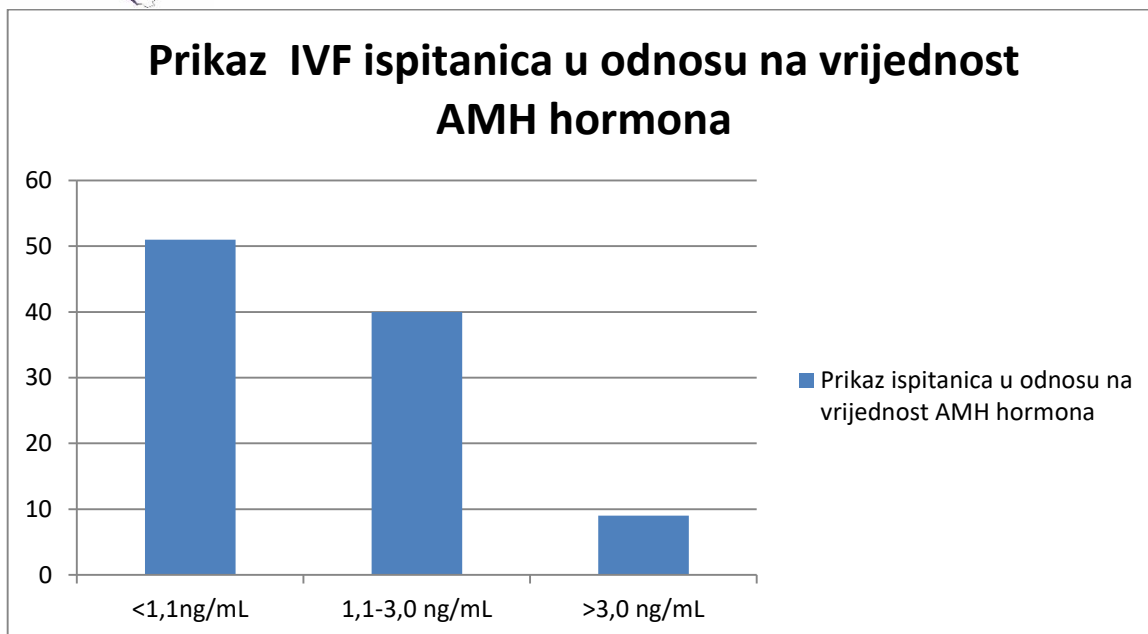
grupi. Obzirom da je kvalitet jajnih stanica nešto lošiji u odnosu na pacijentice mlađe od 35 godina, zabilježen je i porast negativnih testova trudnoće (Grafikon 4).



Grafikon 5. Prikaz odnosa pozitivnog i negativnog test kod ispitanih u dobi iznad 40 godina

Grupu ispitanih u dobi od 40 i više godina čine 27 ispitanih. U ovoj grupi više je ispitanih sa negativnim testom trudnoće, njih 16, dok je 11 ispitanih ostvarilo pozitivan test trudnoće. U odnosu na prethodne grupe, u grupi iznad 40 godina

zabilježen je dosta lošiji odnos pozitivnih i negativnih testova trudnoće. Pored toga što ispitanice u ovoj dobi imaju najveće izgleda za negativan test trudnoće, također imaju i povećane šanse za negativnim ishodiima trudnoće (Grafikon 5).



Grafikon 6. Prikaz IVF ispitanica u odnosu na vrijednost AMH hormona

Na osnovu vrijednosti AMH hormona, ispitanice su svrstane u tri kategorije. Prvu kategoriju čine ispitanice čija vrijednost AMH hormona iznosi ispod 1,1 ng/mL. Drugu skupinu čine ispitanice čiji je nivo hormona nešto viši, odnosno od 1,1 do 3,0 ng/mL. U treću skupinu su svrstane ispitanice sa najboljim rezultatom AMH hormona iznad 3,0 ng/mL. Od ukupnog broja ispitanih,

najviši nivo hormona iznosio je 8,06 ng/mL, dok je najniži zabilježen 0,04 ng/mL. Od 100 ispitanih IVF pacijenata, njih 51 ima nivo AMH hormona ispod 1,1 ng/mL, 40 ispitanih nalazi se u skupini nivoa hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, dok samo 9 ispitanih ima nivo hormona iznad 3,0 ng/mL (Grafikon 6).

Tabela 1. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima

AMH nižim od 1,1 ng/mL kod različitih dobnih skupina.

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH nižim od 1,1 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH nižim od 1,1 ng/mL
<35 godina	8	5
35-39 godina	10	11
>40 godina	6	11



U Tabeli 1. prikazana je grupa sa AMH vrijednostima nižim od 1,1 ng/mL, te odnos pozitivnog i negativnog testa trudnoće sa navedenim vrijednostima kod različitih dobnih skupina. Od 51 ispitanih sa AMH vrijednostima nižim od 1,1 ng/mL, zabilježena su 24 pozitivna testa trudnoće, te 27 negativnih rezultata. U pogledu na dobnu skupinu sa navedenom vrijednošću

AMH, od 24 pozitivna testa, 8 ispitanih je iz skupine mlađih od 35 godina, 10 iz skupine od 35 do 39 godina, dok samo 6 ispitanih ima više od 40 godina. U skupini negativnih rezultata, jednak broj je zabilježen u dobi od 35 do 39, kao i kod ispitanih u dobi iznad 40, a iznosi 11. Najmanje negativnih rezultata zabilježeno je kod pacijentica mlađih od 35 godina, samo njih 5.

Tabela 2. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL kod različitih dobnih skupina.

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 1,1 do 3,0 ng/mL
<35 godina	13	1
35-39 godina	13	5
>40 godina	4	4

U Tabeli 2. prikazani su ispitanici sa vrijednostima AMH hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, dakle 40 ispitanih. Od 40 ispitanih sa vrijednostima AMH hormona od 1,1 do 3,0 ng/mL, 30 IVF pacijentica ostvarilo je pozitivan test trudnoće, dok preostalih 10 nije. U dobnj skupini mlađih od 35 i od 35 do 39 godina, zabilježeno je 13 pozitivnih testova, dok je taj broj kod pacijentica starijih od 40 godina bio znatno manji i

iznosio je samo 4 pozitivna testa. Od 10 ispitanih koji nisu ostvarili pozitivan test, najviše ih je bilo u skupini od 35 do 39 godina i taj broj je iznosio 5. Slična vrijednost zabilježena je i kod pacijentica u dobi od 40 godina, njih 4 nije ostvarilo pozitivan test, dok samo 1 pacijentica iz grupe mlađih od 35 godina nije ostvarila pozitivan rezultat.



Tabela 3. Odnos pozitivnog i negativnog rezultata testa za trudnoću sa vrijednostima AMH višim od 3,0 ng/mL kod različitih dobnih skupina.

Dobna skupina	Pozitivan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 3,0 ng/mL	Negativan test trudnoće kod ispitanih sa vrijednostima AMH od 3,0 ng/mL
<35 godina	3	2
35-39 godina	1	2
>40 godina	1	0

U Tabeli 3. prikazan je najmanji broj ispitanica svrstan sa vrijednostima AMH iznad 3,0 ng/mL, samo njih 9. Pozitivan test trudnoće zabilježen je kod 3 IVF ispitanice mlađe od 35 godina, te samo po 1 ispitanica u skupinama od 35 do 39 godina i starijih od 40 godina. Po 2 ispitanice nisu ostvarile pozitivan test iz dobnih skupina mlađih od 35 godina i od 35 do 39 godina. U skupini starijih od 40 godina nisu zabilježene ispitanice sa negativnim testom. Ispitanice sa ovom razinom AMH rijetko se javljaju sa problemima sa neplodnošću, jer u većini slučajeva mogu ostvariti prirodnu trudnoću. Rijetki su slučajevi da pacijentice iznad 40 godina imaju navedenu vrijednost AMH hormona.

DISKUSIJA

Iako pri spomenu riječi neplodnost prvi biomarker koji određujemo je svakako

AMH, nažalost on nam ipak ne može sa sigurnošću predvidjeti pozitivan test trudnoće. AMH hormon ima prednost nad drugim biomarkerima jer pacijentice sa boljim rezultatom AMH bolje odgovaraju na terapiju tokom IVF stimualacije jajnika. Kod starijih pacinetica, visok AMH može rezultirati većom stopom živorođene djece. Kod pacijentica sa niskim serumskih AMH, zabilježen je manji broj krioprezervacije blastocista nakon IVF (5).

Istraživanja su pokazala da je kod žena mlađih od 35 godina, šanse za trudnoću su više u korelaciji sa FSH, dok kod starijih pacijentica ipak je bolji biomarekr AMH (10). Kada je razina AMH hormona preniska kod pacijentica iznad 36 godina, one još uvijek imaju šansu da ostvare pozitivan IVF ishod (11).



Mnogi pacijenti zbog smanjenog nivoa AMH hormona ne žele se podvrgnuti IVF, jer očekuju negativan ishod, no, kod mlađih pacijentica sa endometriozom, koje su kao posljedicu imale smanjen nivo jajnih stanica, te nizak AMH hormon, ipak su ostvarile trudnoću, te su embrioni bili kvalitetni (12).

Pacijentice sa višim AMH hormonom tokom IVF stimualacije imaju veći broj aspiriranih jajnih stanica sa boljom kvalitetom, te samim tim imaju više prilika za više embrio transfera, pa i većom stopom oplodnje (13).

ZAKLJUČAK

AMH hormon, iako hormon izbora prilikom ispitivanja faktora u korelaciji sa neplodnošću, još uvijek se ne može

zvanično navesti kao pokazatelj uspješnosti IVF postupka. AMH nam je od znatne koristi ukoliko je nizak kod mlađih pacijentica i visok kod starijih pacijentica. Visok AMH hormon rezultira većim brojem aspiriranih jajnih stanica tokom IVF postupka, pa samim tim pacijenti imaju priliku za više pokušaja, pa je stopa pozitivnih testova veća.

Ipak dob pacijentica igra veću ulogu u odnosu na AMH. Visok AMH rijetko je zabilježen kod pacijentica iznad 40 godina. Mlađe ispitanice čak i sa nižim AMH imaju veću šansu za oplodnju u odnosu na starije pacijentice. Međutim, nizak nivo AMH hormona još uvijek ne bi trebao biti faktor zbog kojeg pacijenti ne mogu ili ne žele pristupiti IVF postupku, jer je ova tematika još uvijek nedovoljno istražena.



LITERATURA

1. Hampl R, Šnajderová M, mardešić T. Antimüllerian Hormone (AMH) Not Only a Marker for Prediction of Ovarian Reserve. *Physiological Research*. 2011 Apr 16;217–23.
2. Validate User [Internet]. academic.oup.com. Available from: <https://academic.oup.com/humupd/article/20/3/370/731356>
3. Dumont A, Robin G, Catteau-Jonard S, Dewailly D. Role of Anti-Müllerian Hormone in pathophysiology, diagnosis and treatment of Polycystic Ovary Syndrome: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology* [Internet]. 2015 Dec;13(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4687350/>
4. Huang J, Lin J, Gao H, Wang Y, Zhu X, Lu X, et al. Anti-müllerian Hormone for the Prediction of Ovarian Response in Progestin-Primed Ovarian Stimulation Protocol for IVF. *Frontiers in Endocrinology*. 2019 May 28;10.
5. Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics* [Internet]. 2020 Jan 1;37(1):89–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31755000/>
6. Alanazi H, Bushaquer N, Ayyoub H, Dayoub N, Hassan S. Antimüllerian hormone (AMH) level and IVF/ICSI cycle outcome in expected poor responders. *Middle East Fertility Society Journal* [Internet]. Volume 23(Issue 3):Pages 246-250. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1110569017302273?via%3Dihub>
7. Rudnicka E, Kunicki M, Calik-Ksepka A, Suchta K, Duszewska A, Smolarczyk K, et al. Anti-Müllerian Hormone in Pathogenesis, Diagnostic and Treatment of PCOS. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Feb 4];22(22). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8619458/>
8. Josso N, Rey RA. What Does AMH Tell Us in Pediatric Disorders of Sex



- Development? *Frontiers in Endocrinology*. 2020 Sep 8;11.
9. Salama S, Sharaf M, Salem SM, Rasheed MA, Salama E, Elnahas T, et al. FSH versus AMH: age-related relevance to ICSI results. *Middle East Fertility Society Journal*. 2021 Aug 17;26(1).
 10. Gomez R, Schorsch M, Hahn T, Henke A, Hoffmann I, Seufert R, et al. The influence of AMH on IVF success. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015 Oct 8;293(3):667–73.
 11. Pacchiarotti A, Iaconianni P, Caporali S, Vitillo M, Meledandri, Monaco G, et al. Severe endometriosis: low value of AMH did not affect oocyte quality and pregnancy outcome in IVF patients. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020 Nov 1;24(22):11488–95.
 12. Vijay AS, Gopireddy MMR, Fyzullah S, Gollapalli P, Maheswar M, Rani U, et al. Association Between AMH Levels and Fertility/Reproductive Outcomes Among Women Undergoing IVF: A Retrospective Study. *Journal of Reproduction & Infertility*. 2022 Jan 23;



CORRELATION BETWEEN ANTI- MÜLLERIAN HORMONE LEVELS AND POSITIVE PREGNANCY OUTCOMES IN IVF PATIENTS

Rihić A.

ABSTRACT

Introduction: The level of AMH hormone varies during different stages of life, correlating with follicle recruitment which declines over time. Peak AMH levels are presumed to occur in one's twenties, after which they gradually decrease until menopause. There are significant controversies regarding AMH concentration. The aim is to present the AMH levels in IVF patients and compare these values across different age groups, examining how AMH levels may influence the likelihood of a positive pregnancy outcome.

Materials and methods: The study includes 100 participants from BONA DEA IVF Clinic during 2022-2023. Serum AMH levels were randomly measured. The youngest participant was 25 years old, and the oldest was 44 years old.

Results: Of the total participants, 59 tested positive for pregnancy, while 41 tested negative. The best outcomes in terms of age were observed in the under 35 group. The highest pregnancy rates relative to hormone levels were found in the 1.1 to 3.0 ng/mL range.

Conclusion: Although AMH is a preferred hormone in assessing factors correlated with infertility, it cannot definitively predict IVF success. Low AMH levels benefit younger patients, whereas high levels benefit older patients. Elevated AMH results in more oocytes retrieved during IVF, increasing chances of success.

CORRESPONDING AUTHOR

Adna Rihic, MSc, MLT

BONA DEA IVF Clinic

Tel. 062/929-384

E-mail: adna_rhic@hotmail.com

