Үргүйдэлтэй эмэгтэйн нас болон өндгөвчийн нөөцийн биомаркеруудын хамаарлыг үнэлэх нь

Д.Болормаа[1,2], М.Пүрэвтогтох[2], Д.Отгонцэцэг[1], Ш.Алтантуяа[1,2], Ж.Энхцэцэг[1]

[1]АШУҮИС
[2]ЭХЭМҮТ
Цахим хаяг: Bolormaa3993@gmail.com, Утас: 99133993

Түлхүүр үг:

Нөхөн үржихүй
Өндгөн эсийн чанар
Эстрадиол
Фолликул сэдээгч даавар
Анти-Мюллер даавар

Товч утга:

Үндэслэл: Үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйд өндгөвчийн нөөцийг тодорхойлох нь эмчилгээний үр дүн, жирэмслэлтийг урьдчилан таамаглах чухал үзүүлэлт болно. Судлаачид эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөц тодорхойлох төрөл бүрийн маркерийг үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйчүүдэд тусгайлан судлах хэрэгцээтэйг мэдээлжээ. Монгол улсад нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөцийг судалж тогтоон хэвлэгдсэн мэдээлэл ховор байгаа тул өндгөвчийн нөөц тодорхойлох маркерийг үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйчүүдэд тусгайлан судлах үндэслэл боллоо. **Зорилго:** Үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйн өнгөвчийн нөөцийн биомаркерууд ба нас хоорондын хамаарлыг судлах. **Арга, аргачлал:** Судалгааг 2021 оны 5дугаар сараас 2022 оны 11дүгээр сар хүртэл хугацаанд Эх хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төвийн Үргүйдэл Нөхөн Үржихүйн Төвийг түшиглэн нөхөн үржихүйн насны, үргүйдэлтэй 158 эмэгтэйг хамруулж, агшингийн судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэсэн. **Үр дүн:** Судалгаанд үргүйдэл оношлогдсон 23-47 насны 158 эмэгтэй хамрагдсан бөгөөд дундаж нас нь 33.6±5.3 жил байв. Судалгаанд хамрагдагсдын лабораторийн шинжилгээний дундаж үзүүлэлт фолликул сэдээгч даавар /ФСД/ 7.9±2.8 mlU/ml, шар биежүүлэгч даавар/ШБД/ 7.9±2.84 mlU/ml, эстрадиол 43.2±6 pg/ml, Анти-Мюллер даавар 3.3±5.0 ng/ml тус тус тодорхойлогдлоо. Эмэгтэйн нас болон дараах үзүүлэлтүүдийн хамаарлыг үзэхэд фолликул сэдээгч даавар(r=0.06, p=0.45), эстрадиол (r=0.009, p=0.9) сул эерэг, Анти-Мюллер даавар (r=-0.23, p=0.005) болон баруун өндгөвчийн суурин фолликул (r=-0.34, p=0.001), зүүн өндгөвчийн суурин фолликул (r=-0.24, p=0.003) үзүүлэлтүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий урвуу хамааралтай байв. Насны бүлэг хоорондын ялгааг ANOVA тестээр шалгаж үзэхэд АМД, фолликул сэдээгч даавар бүлгүүдийн хооронд p-утга 0.02 аас бага утга бүхий ялгаатай буурчээ. Эмэгтэйчүүдийн нас ахих тусам өндгөвчийн нөөц буурч байгааг нөөцийг тодорхойлох биомаркерууд харилцан адилгүй үр дүнтэй тодорхойлогдож. **Дүгнэлт:** Үргүйдэл оношлогдож буй эмэгтэйчүүдийн нас ахих тусам өндгөвчийн нөөц буурч байсан бөгөөд биомаркерууд харилцан адилгүйгээр эерэг болон урвуу хамааралтайгаар хэмжигдэж байв. Судалгаанд хамрагдсан 40 ба түүнээс дээш насны эмэгтэйчүүдэд өндгөвчийн нөөц буурсан үр дүн гарсан нь үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөц буюу нөхөн үржихүйн үйл ажиллагааны тавилан эмэгтэйн наснаас шууд хамааралтай байна.

Үндэслэл: ДЭМБ-ын тодорхойлсноор хосууд нэг жилийн хугацаанд жирэмснээс сэргийлэх ямар нэг арга хэрэглээгүй, тогтмол бэлгийн харьцаатай үед жирэмслэхгүй бол үргүйдэл гэж үздэг[1]. Үргүйдэл оношлогдсон үед өндгөвчийн нөөцийг тодорхойлох нь эмчилгээний үр дүн, жирэмслэлтийг урьдчилан таамаглах чухал үзүүлэлт болдог[2]. Эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөц, үйл ажиллагааг үнэлэх олон

төрлийн арга байдаг[3]. Тухайн эмэгтэйн өндгөвчин дэх өндгөн эсийн тоо болон чанар нь өндгөвчийн нөөцийг илэрхийлнэ. Эмэгтэйчүүдийн нөхөн үржихүйн онцлог нь эхээс төрөх үед өндгөвчинд 1.5-2 сая орчим өндгөн эстэй байдаг бол анхны биений юм ирэх үед 300-400 мянга болж буурдаг[4]. Нөхөн үржихүйн насан туршид биений юмны мөчлөг тутамд, боловсорч гадагшилсаар цэвэрших үед нөөц нь барагддаг[3,5] Иймд үргүйдэлтэй эмэгтэйн өндгөвчийн нөөцийг урьдчилан тогтоосноор, нөхөн үржихүйн үйл ажиллагааны тавиланг урьдчилан тооцож, тохирсон эмчилгээг сонгон хийж, жирэмслэх боломжыг нэмэгдүүлнэ[6].

Манай оронд үргүйдлийн тархалтыг судалсан Ж.Раднаабазар нарын 1996 оны судалгаагаар 6.5%, Үндэсний статистикийн хороо, НҮБ-ын ХАС-ийн хамтран гүйцэтгэсэн 2003 оны Нөхөн үржихүйн эрүүл мэндийн суурь судалгаагаар үргүйдэл 8.7% болж өссөн[7]. ЭНЭШТ-ийн 1997-2001 оны дүн бүртгэлийн тайланд эмэгтэйчүүдийн үргүйдлийн шалтгааны 30.3%-ийг дааврын хямралаас үүдсэн үргүйдэл эзэлсэн байна. Монгол улсад нөхөн үржихүйн насны эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөцийг судалж тогтоон хэвлэгдсэн мэдээлэл хараахан байхгүй тул өндгөвчийн нөөц тодорхойлох маркерийг үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйчүүдэд тусгайлан судлах үндэслэл боллоо.

Зорилго: Үргүйдэл оношлогдсон эмэгтэйн өнгөвчийн нөөцийн биомаркерууд ба нас хоорондын хамаарлыг судлах

Арга, аргачлал: Судалгааг 2021 оны 5дугаар сараас 2022 оны 11дүгээр сар хүртэл хугацаанд Эх хүүхдийн эрүүл мэндийн үндэсний төвийн Үргүйдэл Нөхөн Үржихүйн Төвийг түшиглэн нөхөн үржихүйн насны, үргүйдэлтэй 158 эмэгтэйг хамруулж, агшингийн судалгааны загвараар хийж гүйцэтгэсэн. Эмэгтэйчүүдээс ерөнхий, антропометрийн ба эмнэлзүйн мэдээлэл, сийвэнгийн дааврууд (фолликул сэдээгч даавар, эстрадиол, Анти-Мюллер даавар,шар биежүүлэгч даавар) хэмжиж үр дүнг тооцсон. Мэдээллийн үр дүнг статистик боловсруулалтын “R4.0.5” программ ашиглан гүйцэтгэв. Үзүүлэлтийн тархалтыг Колмогоров-Смирновийн тестээр шалгасан. Тархалт хэвийн үед параметрийн тест, хэвийн бус үед параметрийн бус тестүүд хийсэн.

Мэдээллийн статистикийн дундаж, стандарт хазайлт, дунджийн 95%-ийн итгэх интервал (CI 95%), статистик үнэн магадлалын утгыг тогтоох (p-утга<0.05), эмчилгээний бүлэг хоорондын дундаж ялгааг үнэлэхдээ ANOVA, олон хүчин зүйлийн харьцуулсан аргыг ашигласан. Судалгааны ажлыг АШУҮИС-ийн судалгааны ёс зүйн хяналтын хорооны гаргасан 2021/3-08 дугаартай зөвшөөрлийн дагуу хийсэн.

Үр дүн: Судалгаанд үргүйдэл оношлогдсон 23-47 насны нийт 158 эмэгтэй хамрагдсан бөгөөд дундаж нас нь 33.6±5.3 байв. Хосуудын үргүйдэлтэй байсан хугацаа дунджаар 48.7±28.94 сар байсан ба хамгийн их нь 120 сар байсан. Судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн цусны сийвэнгийн бэлгийн дааврын хэмжээг биений юмны 2-4 дэх өдөр шинжилж үзэхэд, фолликул сэдээгч даавар 7.9±2.8mlU/ml, шар биежүүлэгч даавар 7.9±2.84mlU/l, эстрадиол 43.2±6pg/ml Анти-Мюллер даавар 3.3±5.0ng/ml тодорхойлогдов.

Эмэгтэйн нас ба дараах үзүүлэлтүүдийн хооронд хамаарлыг үзэхэд фолликул сэдээгч даавар(r=0.06, p=0.45), эстрадиол (r=0.009, p=0.9) сул эерэг, Анти-Мюллер даавар (r=-0.23, p=0.005) болон баруун өндгөвчийн суурин фолликул (r=-0.34, p=0.001), зүүн өндгөвчийн суурин фолликул (r=-0.24, p=0.003) үзүүлэлтүүдийн хооронд статистик ач холбогдол бүхий урвуу хамааралтай үр дүн гарсан. Түүнчлэн эмэгтэйчүүдийг 20-30 (25.3 %, n=40) хүртэл, 30-35 (40.5%, n=64), 36-40 (22.8%, n=36) болон 40-47 (11.4%, n=18) настай гэсэн бүлгүүдэд хувааж ялгааг үзэхэд АМД, фолликул сэдээгч даавар бүлгүүдийн хооронд p-утга 0.02 ба 0.0003 бүхий ялгаатай буурчээ. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. Насны бүлэг ба өндгөвчний нөөцийн маркеруудын хамаарал

Үзүүлэлт	20-30 нас	31-35 нас	36-40 нас	40-47 нас	p-утга
БЖИ	24.0±3.5	25.2±3.8	25.2±3.7	26.6±4.9	0.124
АМД	5.0±6.4	3.2±4.2	2.7±5.3	0.89±0.6	0.02
Суурин цэврүү баруун өндгөвч	4.3±2.3	3.0±2.04	3.1±1.6	2.0±1.5	0.0003
Суурин цэврүү зүүн өндгөвч	3.7±1.7	2.8±1.6	2.7±2.1	2.4±1.7	0.0285
Суурин ФСД	7.8±2.8	7.8±2.6	7.6±2.7	8.8±4.0	0.00033

Насны бүлэг болон өндгөвчийн нөөцийг тодорхойлох маркеруудын хамаарлыг үндэслэн олон хүчин зүйлийн харьцуулалт хийж үзэхэд 40-47 насны бүлэг 20-30 насны бүлгээс -4.13-аар цөөн буюу p-утга 0.018 байв. Түүнчлэн эмэгтэйн баруун өндгөвчийн суурин фолликулын тоо нь 20-30 насанд 30-35 болон 40-47 насны бүлгээс p-утга 0.008 ба 0.0003 бүхий ялгаатай олон болох нь тодорхойлогдлоо. (Хүснэгт 2)

Хүснэгт 2. Насны бүлэг ба өндгөвчийн нөөцийн маркеруудын хамаарлыг олон хүчин зүйлийн харьцуулалт хийсэн үр дүн

Насны бүлэг	Үзүүлэлт	Насны бүлэг хоорондын ялгаа	Доод хязгаар	Дээд хязгаар	p-утга
40-47 20-30	АМД	-4.13	-7.76	-0.50	0.018
30-35 20-30	Баруун өндгөвч суурин цэврүү	-1.28	-2.32	-0.24	0.008
35-40 20-30		-1.17	-2.36	-0.01	0.05
40-47 20-30		-2.31	-3.76	-0.9	0.0003
30-35 20-30	Зүүн өндгөвч суурин цэврүү	-0.89	-1.83	0.05	0.05
40-47 20-30		-1.26	-2.6	0.04	0.04

Хэлцэмж: Биомаркеруудаас АМД ба өндгөвчийн суурин фолликулын тоо нь фолликул сэдээх дааварт мэдрэг фолликулийг илрүүлэхэд хамгийн сайн мэдрэг чанар сайтай үзүүлэлтүүд юм[8,9]. Судлаачдынхаар АМД ба суурин фолликулийн тоо нь өндгөвч сэдээх эмчилгээний үед хамгийн бага хэлбэлздэг байна[10]. Тус судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдэд наснаас хамаарсан өндгөвчийн нөөцийг илрүүлэхэд хамаарал сайтай биомаркерит суурин фолликулын тоо ба АМД байсан нь дээрх судлаачдын үр дүнтэй ойролцоо үр дүн үзүүлсэн. Өндгөвчийн нөөцийг илэрхийлэх өөр нэг хүчин зүйл нь эмэгтэйн нас байдаг ба Посейдон[3], Бологна[11] шалгуурт 35 ба 40 насыг тусгайлан зааж өгсөнтэй тохирч байна. 2021 оны Xue Wang нарын хийсэн үргүйдэлтэй 89000 эмэгтэйг хамруулсан судалгаанд 38 наснаас өндгөвчийн нөөц буурч эхэлсэн үр дүн гарсан нь тус судалгааны 40-өөс дээш насанд өндгөвчийн нөөц буурсан үр дүнтэй ойролцоо байлаа.[12] Цаашид судалгааг үргэлжлүүлэн хийж өндгөвчийн нөөцийг тодорхойлох биомаркеруудын мэдрэг болон өвөрмөц чанарыг тодорхойлох нь эмнэлзүйд ач холбогдолтой юм.

Дүгнэлт: Үргүйдэл оношлогдож буй эмэгтэйчүүдийн нас ахих тусам өндгөвчийн нөөц буурч байсан бөгөөд биомаркерууд харилцан адилгүйгээр эерэг болон урвуу хамааралтайгаар хэмжигдэж байв. Судалгаанд хамрагдсан 40 ба түүнээс дээш насны эмэгтэйчүүдэд өндгөвчийн нөөц буурсан үр дүн гарсан нь үргүйдэлтэй эмэгтэйчүүдийн өндгөвчийн нөөц буюу нөхөн үржихүйн үйл ажиллагааны тавилан эмэгтэйн наснаас шууд хамааралтай гэж дүгнэж байна.

Ном зүй:

1. *Fernando Zegers-Hochschild1,8, K.-G.Nygren2 et al, The ICMART glossary on ART terminology, Human Reproduction 2006; Vol.21, No.8 pp. 1968–1970*
2. *Jirge, PadmaRekha, Ovarian reserve tests, Journal of Human Reproductive Sciences, 2011, 108, 4(3)*
3. *Grisendi, Valentina, Mastellari, Elisa, Ovarian Reserve Markers to Identify Poor Responders in the Context of Poseidon Classification. Frontiers in endocrinology 2019; 281, 10 (May)*
4. *Marc A. Fritz LS. Clinical Gynecology Endocrinology and Inferetility.; 2014.*
5. *Ovarian reserve and reproductive age. https://www.pjms.com.pk/issues/aprjun207/article/review_article1.html. Accessed June 10, 2021.*
6. *Marca A La, update SS-H reproduction, 2014 undefined. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. academic.oup.com. https://academic.oup.com/humupd/article-abstract/20/1/124/887248. Accessed June 17, 2020.*
7. *NSO. Хүн Амын Нөхөн Үржихүйн Эрүүл Мэндийн Судалгаа 2003. http://web.nso.mn/nadamn/index.php/catalog/115.*
8. *Broekmans FJM, De Ziegler D, Howles CM, Gougeon A, Trew G, Olivennes F. The antral follicle count: Practical recommendations for better standardization. Fertil Steril. 2010;94(3):1044-1051. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.04.040*
9. *Roudebush WE, Kivens WJ, Mattke JM. Biomarkers of ovarian reserve. Biomark Insights. 2008;2008(3):1-23. doi:10.4137/bmi.s537*
10. *Analytics M, Rii AMH, Ved PM. Amh 06331076 190. 2010:1-6.*
11. *Ferraretti A, Marca A La, BF-H, 2011 undefined. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. academic.oup.com. https://academic.oup.com/humrep/article-abstract/26/7/1616/2913872. Accessed June 17, 2020.*
12. *Xue Wang Lei Jin, Yun-Dong Mao, Evaluation of Ovarian Reserve Tests and Age in the Prediction of Poor Ovarian Response to Controlled Ovarian Stimulation-A Real-World Data Analysis of 89,002 Patients. Front Endocrinol; 2021 Aug 30;12:702061; DOI: 10.3389/fendo.2021.702061.*

Association between biomarkers of ovarian reserve and maternal age among infertility women

Bolormaa D[1,2], Purevtogtokh M[2], Otgontsetseg D[1], Altantuya Sh[1,2], Enkhtseteseg J[1]

[1]MNUMS
[2]NCMCH
E-mail: bolormaa3993@gmail.com, Tel: +976-99133993

Background: Ovarian reserve declines with maternal age and researchers have proposed a variety of biomarkers to determine ovarian reserve and function. Also, for couples diagnosed with infertility, the determination of ovarian reserve is an important predictor of pregnancy outcome. Therefore, researchers report that there is a need to specifically study the relationship between women's age and ovarian reserve markers in women diagnosed with infertility.
Aim: To study the relationship between age and biomarkers of ovarian reserve in maternal diagnosed with infertility
Materials and Methods: The study was conducted in cross-sectional design from May 2021 to April 2022 at the National Center for Maternal and Child Health based on the Infertility and Reproductive Center. Maternal diagnosed with infertility were included in the study, and laboratory markers (Follicle stimulating hormone, Luteinizing Hormone, Estradiol, Anti-muller hormone) were measured, and data were collected.
Results: The study included 158 women aged 23-47 who were diagnosed with infertility, and the mean age was 33.6±5.3. The mean markers of the laboratory tests of the women included in the study were Follicle Stimulating Hormone 7.9±2.8, Luteinizing Hormone 7.9±2.84, Estradiol 43.2±6, and Anti-Mullerian Hormone 3.3±5.0. Women's age was positively associated with Follicle-stimulating hormone (r=0.06, p=0.45) and Estradiol (r=0.009, p=0.9), by contrast Anti-Mullerian hormone (r=-0.23, p=0.005) had a statistically significant negative relationship. ANOVA test was revealed that AMH and FSH to age groups was different with p-value of 0.02.
Conclusion: Ovarian reserve declines with age in women diagnosed with infertility, and biomarkers are measured with different efficacy. Ovarian reserve was significantly lower in women aged 40 and older who participated in the study.

Keywords: Reproduction, Ovum quality, Estradiol, Follicle stimulation hormone, Anti-Mullerian hormone