

Changes in Anti- Mullerian Hormone following Laparoscopic Ovarian Drilling in Patient with Polycystic Ovary Syndrome

Thesis

Submitted in the fulfillment of Master Degree in
Obstetrics and Gynecology

BY

Samy AbdElwahed AbdElaziz Alsafory

M.B, B.Ch

Faculty of Medicine, Zagazig University

Resident of Obstetrics and Gynaecology, Elhusienia hospital

Under Supervision of

Prof. / Daa Esam Eldin Rizk

*Professor of Obstetrics and Gynaecology
Faculty of Medicine - Ain Shams University*

Dr. Moustafa Ibrahim Ibrahim

*Assistant professor of Obstetrics and Gynaecology
Faculty of Medicine, Ain Shams University*

**Faculty of Medicine
Ain Shams University
2010**

التغيرات الحادثة فى الضد موليريان هرمون بعد عمل
تنقيب للمبيض
باستخدام المنظار الجراحى فى المريضات اللاتى تعانين من
عرض تكيس المبيض المتعدد

رسالة

توطئة للحصول على درجة الماجستير فى طب النساء والولادة

مقدمة من

الطبيب / سامى عبد الواحد عبد العزيز
بكالوريوس الطب والجراحة - جامعة الزقازيق
طبيب مقيم نساء وتوليد بمستشفى الحسينية المركزى

تحت إشراف

أ. د / ضياء عصام الدين رزق

أستاذ طب النساء والولادة
كلية الطب - جامعة عين شمس

د / مصطفى إبراهيم إبراهيم

أستاذ مساعد طب النساء والولادة
كلية الطب - جامعة عين شمس

كلية الطب
جامعة عين شمس

٢٠١٠

الملخص العربى

عرض تكيس المبيض المتعدد هى حاله يوجد بالمبيض عدد كبير من الأكياس الصغيرة والتي تؤثر على قدرة المرأه الإنجابية وهو مرض يؤثر على الدورة الهرمونية لها. هذه الهرمونات هى التى تساعد على تنظيم التطور الطبيعى للبويضات داخل المبيض .حتى الآن لا يوجد فهم كامل لكيفية حدوث اختلال لهذه الدورات وبالرغم من هذا فانه يوجد العديد من الأفكار عن كيفية حدوثها مثل أن هناك العديد من الجريبات والتي هى حويصلات داخل المبيض تحتوى بداخلها على بويضات ولكن فى عرض تكيس المبيض المتعدد تكون هذه الجريبات بطيئة النمو والبويضات بداخلها لاتنضج .لهذا لايمكن لها أن تندفع خارج المبيض وبدلا من هذا فهى تكون أكياس داخل المبيض. وهذا يمكن أن يؤدى إلى عدم القدرة على الإنجاب وربما يكون حدوث هذا نتيجة لانخفاض نسبة الهرمون المنبه للجريب وزيادة نسبة الأندروجينات المنتجة داخل المبيض ويتم التشخيص فى السيدات مابين العقدين الثانى والثالث من أعمارهن. وغالباً ما يكون لهذه السيدة أختاً تعاني من أعراض متشابهة مع أعراض تكيس المبيض المتعدد.وحديثاً هناك تعريف منقح متفق عليه يحتاج لوجود اثنين من بين ثلاثة

من المعايير التشخيصية الآتية :-

جزئية الإباضة و / أو عدم الإباضة - الخصائص الإكلينيكية و / أو الخصائص البيوكيميائية للزيادة الإندروجينية- وجود الشكل الخاص بعرض تكيس المبيض المتعدد فى الأشعة فوق الصوتية. تعتبر عملية تنقيب المبيض بالمنظار الجراحى استحداثاً لعملية التبويض فى السيدات اللواتى تعانين من عرض تكيس المبيض المتعدد ويستخدم فى هذا الليزر أو الكى الكهربائى وذلك لثقب جزء من المبيض و ذلك تحت مخدر عام.ويقوم الجراح بعمل ثقب صغير عن طريق السرة ومن خلالها يتم إدخال المنظار الذى من خلاله تتم رؤية الأعضاء الموجودة داخل تجويف البطن وبهذا يتم إدخال الأجزاء المطلوبة و إجراء ما هو مطلوب من

المنظار. يعتبر الضد موليريان هرمون نوع من الهرمونات البروتينية وهو عامل نمو بروتيني يشترك في تنظيم النمو والتفرق ويقوم الضد موليريان بتنشيط نمو قناة موليريان في الأجنة الذكور بينما توجد نسبة مقاسه لل ضد موليريان هرمون في مرحلة ما قبل البلوغ والبلوغ للذكور لكنها غير ملموسة في الإناث حتى سن البلوغ وظهور الضد موليريان هرمون يكون بفضل الخلايا الجيبية الموجودة داخل المبيض في سن الإنجاب وهو ينظم تكوين الجريبات الأولية عن طريق تثبيط زيادة فرز الجريبات عن طريق الهرمون المنبه للجريب ولهذا فأن لل ضد موليريان هرمون أهميه في معرفة حالة عرض تكيس المبيض المتعدد وفي معرفة فشل المبيض المبكر. ومن هنا فأن إنتاج الضد موليريان هرمون أعطى الأمل لعلاج الكثير من الأمراض التي كان الأمل مفقودا في علاجها مثل علاج أنسجة بطانة الرحم المتواجدة في مكان آخر وعلاج سرطانات الرحم والأبحاث المعملية باستخدام الضد موليريان هرمون قد تؤدي إلى تقييم الخصوبة عند النساء وقدرة المبيض الإنجابية كما انه يبين قدرة المبيض على إنتاج البويضات من عدمه وحالة الخصوبة المستقبلية.

الهدف من البحث :

الهدف من البحث هو المقارنة بين الضد موليريان هرمون في الدم قبل وبعد التنقيب بالمنظار الجراحى.

المرضى والوسائل :

هذه الدراسة احتوت على ٥٠ سيده ترصدن على العيادة الخارجية بقسم النساء جامعة عين شمس وتراوحت أعمارهن بين ٢٠-٣٥ عاما وتم تشخيصهن على أنهن تعانين من عرض تكيس المبيض المتعدد و تم تشخيصهن طبقا لخصائص روتردام كما أنهن قد خضعن للعلاج باستخدام عقار سيترات الكلوميدين ولم يستجبن ثم تم لهن عمل تنقيب بالمنظار الجراحى.

واستبعد من هذه الحالات :

- ١- حالات خضعت للعلاج الهرموني خلال الثلاثة شهور السابقة للدراسة.
- ٢- من لهن تاريخ مرضي لإجراء جراحات للمبيض ومن بينها تنقيب المبيض.
- ٣- وجود مشاكل طبية أخرى مثل مرض الداء السكري.
- ٤- وجود التهابات سابقة التشخيص ببطانة الرحم.
- ٥- وجود اعتلال خلوي متقدم بالحوض.

المواد المستخدمة :

تم قياس نسبة الضد موليريان هرمون قبل وبعد عمل تنقيب للمبيض باستخدام المنظار الجراحي. وقيست نسبة الضد موليريان هرمون باستخدام الإنزيم المناعي المرتبط المقيد.

النتائج :

تم جمع كل البيانات وتحليلها إحصائياً وتم وضع النتائج بطريقة مجدولة وقد أثبتت النتائج وجود فارق ذو دلالة إحصائية بين هرمون الضد موليريان قبل وبعد عملية التنقيب للمبيض بالمنظار الجراحي كما وجد فارق ذو دلالة إحصائية بين عدد جريبات المبيض الجيبية قبل وبعد عملية تنقيب المبيض بالمنظار الجراحي ولكن لا يوجد فارق إحصائي بين حجم المبيض قبل وبعد التنقيب بالمنظار الجراحي. ونستنتج من هذه الدراسة أن عملية تنقيب المبيض بالمنظار الجراحي تؤدي إلى انخفاض الضد موليريان هرمون بعد عملية التنقيب وهذا يدل على أنه علاج ناجح في علاج مرض متلازمة تكيس المبيض ولكن قلة عدد جريبات المبيض الجيبية قد بين أن عملية التنقيب قد تؤدي إلى تدمير أنسجة المبيض وهذا الذي لا يوضحه عدم تغير حجم المبيض لذلك لابد من وجود دراسات مقارنة بين مريضات متلازمة تكيس المبيض المتعدد وأخريات لا تعانين من هذا المرض لنفي أو تأكيد هذا الاستنتاج.

Acknowledgement

*At first, thanks to Allah for all his gifts.
Words stand short when they come to express my gratefulness to my supervisors.*

I would like to thank God for being at my aid and for giving me the patience and power to continue this work.

I would like to express my deepest gratitude to Professor. Daa Esam Eldin Rizk Professor of Obstetrics and Gynaecology , Faculty of Medicine Ain Shams University for the honour and great privilege of working under his supervision.

I wish to thank Dr. Moustafa Ibrahim Ibrahim, Assistant Professor of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine Ain Shams University for the valuable time and the great efforts he has given to me and for his continuous guidance and encouragement in preparing this work.

Samy AbdElwahed AbdElaziz Alsafory

LIST of CONTENTS

	Page
Acknowledgment	--
List of Abbreviations	ii
List of Tables	iii
List of Figures	iv
Introduction	1
Aim of the work	4
Review of literature	5
Polycystic Ovary Syndrome	5
Anti- Mullerian Hormone	32
Laparoscopic Ovarian Drilling	51
Patients and methods	60
Results	63
Discussion	71
Summary	76
Conclusion and recommendations	78
References	79
Arabic summary	--

List of Abbreviations

AFC	: The antral follicle count
AMH	: Anti- Mullerian hormone
AMHKO	: AMH-knockout
BMP-15	: Bone morphogenic protein -15
E2	: Estradiol
EGF	: Epidermal growth factor
FN	: Follicle number
FSH	: Follicle stimulating hormone
FSH	: Stimulating hormone
GC	: Granulosa Cells
GDF9	: Growth differentiation factor
GH	: Growth hormone
HCG	: Human chorionic gonadotropin
IGF	: Insulin-like growth factors
IGFBP	: Insulin-like growth factor-binding proteins
LH	: Luteinizing hormone
LOD	: Laparoscopic Ovarian Drilling
MIS	: Mullerian inhibiting substance
OHSS	: Ovarian hyper stimulation syndrome
PAPP-A	: Pregnancy-associated plasma protein-A
PCO	: Polycystic ovaries
PCOS	: Polycystic ovary syndrome
TIC	: Theca interna cells

List of Figures

Figure	Title	Page
Fig.1	Interactions between intra-ovarian androgens.	
Fig.2	AMH expression in mouse ovaries. (A) AMH is expressed in granulosa cells of primary (P)	
Fig.3	Model of AMH action in the ovary.	
Fig.4	Serum AMH levels in normo-ovulatory women	
Fig.5	Serum AMH levels are increased in normogonadotropic anovulatory infertile women.	
Fig.6	Ovary showing small holes made in the cortex at laparoscopy using diathermy point to encourage ovulation in a patient with	
Fig.7	Age distribution of the studied sample	
Fig.8	Distribution of the studied sample according to type of infertility	
Fig.9	Distribution of the studied sample according to duration of infertility	
Fig.10	Distribution of the studied sample according to weight status.	
Fig.11	Distribution of the studied cases as regard AFC before and after drilling.	
Fig.12	Distribution of the studied sample according to ovarian volume.	
Fig.13	Anti-mullerian hormone level before and after treatment	

List of Tables

Table	Title	Page
Table 1	Logistic regression for prediction of poor response after ovarian hyper stimulation.	
Table 2	Demographic and clinical characteristics of studied sample	
Table 3	Age distribution of the studied sample.	
Table 4	Distribution of the studied sample according to the type of infertility.	
Table 5	Distribution of the studied sample according to the duration of infertility.	
Table 6	Distribution of the studied sample according to body weight measurement.	
Table 7	Distribution of the studied cases as regard AFC before and after drilling.	
Table 8	Distribution of the studied sample according to ovarian volume.	
Table 9	Shows the level of anti-mullerian hormones (Mean \pm SD) before and after intervention.	

Introduction

Polycystic ovary disease is a condition in which there are many small cysts in the ovaries, which can affect a woman's ability to get pregnant. Polycystic ovary disease affects hormone cycles. Hormones help regulate the normal development of ovum in the ovaries. It is not completely understood why or how hormone cycles are interrupted, although there are several ideas. Follicles are sacs within the ovaries that contain ovum. In polycystic ovary disease, there are many poorly developed follicles in the ovaries (*Willis et al., 1996*).

The ovum in these follicles do not mature and, therefore, cannot be released from the ovaries. Instead, they form cysts in the ovary. This can contribute to infertility. The immature follicles and the inability to release an ovum (ovulate) are likely caused by low levels of follicle stimulating hormone (FSH), and higher than normal levels of male hormones (androgens) produced in the ovary. Women are usually diagnosed when in their 20s or 30s. Women with this disorder often have a mother or sister who has symptoms similar to polycystic ovary disease (*Katz et al., 2007*).

Recently, a revised definition of PCOS was agreed it requires the presence of two from the following three diagnostic criteria

- (1) Oligo and/ or an ovulation
- (2) Clinical and/or biochemical features of hyper-androgenism
- (3) The presence of polycystic ovary morphology

(Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS Consensus Workshop group, 2004).

Laparoscopic ovarian drilling is a surgical treatment that can trigger ovulation in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). Electrocautery or a laser is used to destroy parts of the ovaries. This surgery is not commonly used. But it can be an option for women who are still not ovulating after losing weight and trying fertility medicines. Ovarian drilling is usually done through a small incision (laparoscopy), with general anesthesia. The surgeon makes a small cut (incision) in the abdomen at the belly button. The surgeon then places a tube to inflate the abdomen with a small amount of carbon dioxide gas so that he or she can insert the viewing instrument (laparoscope) without damage to the internal organs (*Saravelos et al., 1997*).

The surgeon looks through the laparoscope at the internal organs. Surgical instruments may be inserted through the same incision or other small incisions in the pelvic area. Because the incisions are so small, laparoscopy is often called "Band-Aid surger" (*American College of Obstetricians and Gynecologists 2002 reaffirmed, 2006*).

AMH is a protein hormone structurally related to inhibin and activin, and a member of the transforming growth factor- β (TGF- β) family. AMH is a dimeric glycoprotein that inhibits the development of the Mullerian ducts in the male embryo (*Behringer , 1994*).

While AMH is measurable in males during childhood and adulthood, AMH cannot be detected in women until puberty. AMH is expressed by granulosa cells of the ovary in the reproductive age and controls the formation of primary follicles by inhibiting excessive follicular recruitment by FSH. It therefore has a role in folliculogenesis (*Weenen et al., 2004*).

Anti- Mullerian hormone expression pattern in the human ovary potential implications for initial and cyclic follicle recruitment and some authorities suggest ovarian function useful in assessing conditions such as polycystic ovary syndrome and premature ovarian failure (**Visser *et al.*, 2006**). AMH has been synthesized its ability to inhibit growth of tissue derived from the Mullerian ducts has raised hopes of usefulness in the treatment of a variety of medical conditions including endometriosis, adenomyosis and uterine cancer. Research is underway in several laboratories. AMH assessment is also useful in fertility assessment as it provides a guide to ovarian reserve and identifies women who may need to consider either ovum freezing or trying for a pregnancy sooner rather than later if their long term future fertility is poor (**Cupisti *et al.*, 2007**).

Aim of the work

Aim of the work was to evaluate the ovarian reserve, Before and after laparoscopic ovarian drilling (**LOD**) ,using anti mullerian hormone (**AMH**), antral follicle count (**AFC**) and ovarian volume.

Polycystic Ovary Syndrome

Polycystic ovary syndrome (**PCOS**) is one of the most common causes of anovulation, infertility and hyperandrogenism in women, affecting between 5 and 10% of women of reproductive age worldwide (*Franks, 1995*).

The PCOS phenotype can be structured into three components: anovulation, hyperandrogenism and the metabolic syndrome (of which hyperinsulinism, secondary to insulin resistance, is the central abnormality) (*Jacobs, 1987; Webber et al., 2003*).

One important line of evidence is the observation by *Hughesdon (1982)* (that PCOS ovaries contain 2-3fold the normal number of follicles, from the time when they start growing to a size of 2-5 mm (antral follicles). These data about early follicular development have been recently confirmed by *Webber et al. (2003)*.

Another line of evidence is that PCOS follicles stop growing and developing when they reach 4 -7 mm in diameter, therefore, we hypothesized that the follicular problem of PCOS is 2-3 fold first, early follicular growth is excessive; second, the selection of one follicle from the increased pool and its further maturation to a dominant follicle does not occur (follicular arrest) (*Dewailly, 2003*).

Role of AMH In PCO Formation

Stem cell factor (or kit-ligand), basic fibroblast growth factor (bFGF), growth differentiation factor-9 (GDF-9) and Anti-Mullerian hormone (AMH) a member of the transforming growth factor- β (TGF- β) super family, also known as Mullerian inhibiting substance (MIS) enter on stage during the first act, that of initial recruitment and autonomous growth .