بررسی ارتباط و ارزش تشخیصی FSH ادرار و FSH سرم در خانم‌های یائسه و غیر یائسه

دکتر ژیلا ترابی زاده [۱]، دکتر فرشاد نقشوار [۱]، دکتر سپیده پیوندی [۲]، دکتر علیرضا خلیلیان [۳]، دکتر سعیده صباغ سجادیه [۴]

[۱] استادیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[۲] استادیار زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[۳] دانشیارآمار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

[۴] دستیار پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نویسنده مسؤول: دکتر ژیلا ترابی‌زاده. نشانی: ساری، خیابان رازی، بیمارستان امام خمینی، بخش پاتولوژی
E-mail: zhtorabi@yahoo.com

وصول: ۸۵/۱/۱۶ ، اصلاح: ۸۵/۲/۱۷ ، پذیرش: ۸۵/۳/۳۰

چکیده

زمینه و هدف: FSH (هورمون محرک فولیکولی) هورمون گلیکوپپتیدی مترشحه از هیپوفیز قدامی است که با عملکرد تخمدان در ارتباط می‌باشد. به دلیل ترشح دوره‌ای این هورمون در طول یک شبانه‌روز و در طول یک سیکل ماهیانه، جهت اندازه‌گیری آن از نمونه‌های متوالی سرم استفاده می‌شود. در این مطالعه با توجه به اثر کلیه در دفع تدریجی این هورمون، از نمونه ادرار صبحگاهی و اتفاقی به جای نمونه‌های متوالی سرم در افراد یائسه و غیر یائسه استفاده شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۵۰ خانم ۶۰- ۳۵ ساله که از قرص های ضد بارداری خوراکی استفاده نکرده و دارای عملکرد کلیوی نرمال داشتند و جهت عمل جراحی هیسترکتومی (برداشتن رحم) به دلیل بیماری‌های خوش خیم به بیمارستان امام خمینی ساری مراجعه نموده بودند، نمونه مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. روز قبل از جراحی بدون آگاهی (blind) از وضعیت یائسه بودن یا نبودن آن‌ها، تحت خونگیری مکرر قرار گرفته و همزمان نمونه ادرار به صورت اتفاقی و فردا صبح یک نمونه ادرار صبحگاهی گرفته شد. میزان FSH به روش رادیوایمونواسی (RIA) در هر کدام از نمونه‌ها اندازه‌گیری شده و ارتباط بین FSH سرم (استاندارد طلایی) با هر کدام ازنمونه‌های ادراری و در خانم‌های یائسه و غیر یائسه به‌طور جداگانه به دست آمد. سپس حساسیت و ویژگی تست بررسی شد.

یافته‌ها: از ۴۷ بیمار پذیرفته شده در طرح، ۳۷ نفر غیر یائسه با FSH کمتر از 20mIu/ml و ۱۰ نفر یائسه با FSH بیش از 40mIu/ml بودند. ۳ نفر از بیماران به دلیل تعریف نشده بودن میزان FSH از مطالعه حذف گردیدند. سپس همبستگی بین سطح FSH سرم در افراد گروه اول با ادرار اتفاقی و ادرار صبحگاهی به ترتیب ۳۱ درصد و ۸۴ درصد و در گروه دوم ۶۸ درصد و ۷۷ درصد به دست آمد. حساسیت و ویژگی تست در مورد ادرار اتفاقی ۱۰۰ درصد و ۹۷ درصد و در مورد ادرار صبحگاهی ۱۰۰ درصد و ۱۰۰ درصد محاسبه شد.

نتیجه‌گیری: طبق نتیجه به دست آمده در این مقاله، رابطه بالایی بین FSH سرم با ادرار صبحگاهی در افراد یائسه و غیر یائسه و همچنین با ادرار اتفاقی در گروه افراد یائسه وجود دارد. همچنین با توجه به حساسیت و ویژگی بسیار خوبی که اندازه‌گیری FSH در یک نمونه ادرار صبحگاهی در مقایسه با سرم دارد، می‌توان یک نمونه ادراری خصوصاً صبحگاهی را در موارد فیزیولوژیک یا پاتولوژیک و در هر سطحی از FSH جایگزین چند نمونه متوالی سرم نمود. این روش بسیار بی‌خطرتر، آسان‌تر و مقرون به صرفه می‌باشد. *(مجله دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۳/ شماره ۱/ صص ۳۲-۲۷).*

واژه‌های کلیدی: *FSH (هورمون محرک فولیکولی)؛ هیسترکتومی؛ یائسگی.*

مقدمه

FSH (هورمون محرک فولیکولی)، هورمونی گلیکوپپتیدی مترشحه از هیپوفیز قدامی می‌باشد که با عملکرد تخمدان در ارتباط است (۱,۲). جهت بررسی عملکرد تخمدان از اندازه‌گیری میزان پایه این هورمون استفاده می‌شود (۲). این هورمون در زنان رشد فولیکول-های تخمدانی را تحریک کرده و در حضور LH (هورمون لوتئینزه کننده) باعث ترشح استروژن می شود. این هورمون دارای ترشح دوره‌ای در طول یک شبانه روز و همچنین در طول یک سیکل ماهیانه می‌باشد (۱,۲,٤).

در موارد نارسایی تخمدان یا در خانم‌های یائسه افزایش سطح این هورمون مشاهده شده و همچنین در تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک به همراه اندازه گیری میزان LH راه گشا می‌باشد (۱,۲,۳).

امروزه کاهش موفقیت درمان‌های لقاح خارج از رحم (IVF یا In Vitro Fretilization) در بیمارانی که افزایش سطح FSH دارند، نشان داده شده است. در حقیقت، سطح پایه این هورمون فاکتور پیش‌بینی‌کننده بهتری نسبت به سن، در موفقیت IVF است. همچنین از سنجش FSH برای تشخیص تولید نابجا توسط تومور استفاده می‌شود (۳).

جهت از بین بردن اشکال ناشی از سیکلیک بودن آن در طول شبانه روز باید نمونه‌های متوالی گرفته شود (به‌طور مثال ٦ نمونه در ٦ ساعت پیاپی) و این نمونه-گیری پیاپی مستلزم هر بار سوراخ کردن ورید با سوزن (جهت خونگیری) می‌باشد که برای بیمار ناراحت کننده و وقت‌گیر می‌باشد. علاوه بر این از نظر هزینه نیز مقرون به صرفه نمی‌باشد (۳). همچنین نمونه خون هر بار باید جهت جداکردن سرم سانتریفوژ شود که مستلزم صرف وقت پرسنل و استفاده از دستگاه است (۲).

در این راستا استفاده از نمونه‌های ادراری به جای سرم مورد توجه قرار گرفته است. باتوجه به این که کلیه در ترشح دوره ای این هورمون تداخل کرده، ادرار را ۸۰ برابر تلغیظ می‌کند و آن را به مرور دفع می‌نماید، شاید بتواند به عنوان جایگزین استاندارد طلایی (سرم) مورد استفاده قرار گیرد (۲). در این پژوهش، هدف کلی تعیین ارتباط، حساسیت و ویژگی FSH ادرار در مقایسه با میزان آن در سرم خانم‌های ٦۰ – ۳۵ ساله (یائسه و غیریائسه) می‌باشد که به علت بیماری‌های خوش خیم تحت عمل جراحی هیسترکتومی (برداشتن رحم) قرار گرفته‌اند.

مواد و روش‌ها

نمونه مورد مطالعه ۵۰ خانم ٦۰-۳۵ ساله می‌باشند که از قرص‌های خوراکی جلوگیری از بارداری استفاده ننموده و به دلیل بیماری‌های خوش خیم جهت عمل جراحی هیسترکتومی (برداشتن رحم) به بیمارستان امام خمینی ساری مراجعه نموده‌اند. این بیماران دارای عملکرد کلیوی طبیعی بودند که اثبات این مسأله از طریق آزمایشات معمول قبل از جراحی، می‌باشد (اندازه‌گیری BUN و کراتی نین). در روز قبل از جراحی، ٦ نمونه خون به فاصله هر یک ساعت (با اجازه کتبی بیمار) گرفته شده و سرم آن توسط سانتریفوژ جدا گردید. البته در این راستا در صورت امکان از نمونه خونی که برای آزمایشات روتین گرفته شده یا برای رزرو خون جهت بانک خون فرستاده می‌شد نیز استفاده شده است (جهت رعایت ملاحظات اخلاقی).

در همان روز یک نمونه ادرار اتفاقی و فردا صبح یک نمونه ادرار صبحگاهی نیز گرفته شد. سپس به روش رادیوایمونواسی غیر رقابتی (IRMA)، میزان FSH در نمونه‌های سرم که با هم مخلوط شده بودند، در هر یک از نمونه‌های ادراری اندازه‌گیری شد. براساس طیف سنی در نظر گرفته شده، محققین انتظار داشتند برخی بیماران یائسه و برخی غیریائسه باشند. FSH<20mIu/ml غیر یائسه و FSH>40mIu/ml یائسه تلقی شدند که این امر کاملاً دو سو کور انجام شده و پس از اندازه‌گیری FSH به روش استاندارد طلایی، FSH سرم مشخص شد.

کسانی که میزان FSH بین ۲۰ تا۴۰mIu/ml داشتند از این مطالعه حذف گردیدند. کیت‌های مورد استفاده از کشور آلمان بودند که توسط شرکت کاوشیار تهیه شده و توسط دستگاه گاما کانتر اندازه‌گیری انجام شد (Genesis ساخت آمریکا).

این تقسیم‌بندی با توجه به مطالعات قبلی انجام شد که برخی ارتباطی بین FSH ادرار و سرم در مقادیر پایین یا بالا گزارش کرده بودند. سپس اطلاعات به‌دست آمده مورد آنالیز آماری قرار گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۵۰ بیمار شرکت کننده در این پژوهش، ٤٧ نفر در مطالعه پذیرفته شده و ۳ نفر به دلیل تعریف نشده بودن میزان FSH آن‌ها از مطالعه حذف شدند (20<FSH<40). بیماران براساس میزان FSH سرم به ۲ گروه قبل از یائسگی با FSH کمتر از20ml\mIU و یائسگی با FSH بیش از40ml\mIU تقسیم شدند. میانگین سنی گروه اول ٤٤/۸ و گروه دوم ٥٤ سال می‌باشد که در تست انجام شده در سطح FSH اندازه‌گیری شده (p=۰,۰۰۱) معنی‌دار می‌باشد.

جدول ۱: همبستگی FSH ادرار صبحگاهی و اتفاقی با سرم در افراد غیر یائسه

FSH در وضعیت	r	P
Random	۰/۱	۰/۵۷
Morning	۰/۸٤	<۰/۰۰۱

سپس سطح FSH سرم هر کدام از گروه ۱ و ۲ به‌طور جداگانه یک بار با سطح FSH ادرار اتفاقی یک بار با اعداد صبحگاهی مقایسه شد و رابطه آن‌ها با استفاده از فرمول آماری ضریب همبستگی پیرسون، (جدول ۱ و۲ و ۳ و ٤) به دست آمد. همان‌گونه که مشاهده می‌شود رابطه بین دو متغیر تنها در مورد FSH سرم با ادرار اتفاقی افراد غیر یائسه معنی‌دار نمی‌باشد و در سایر موارد رابطه معنی‌دار است.

جدول ۲: همبستگی FSH ادرار صبحگاهی و اتفاقی با سرم در افراد یائسه

FSH در وضعیت	r	P
Random	۰/۶۸	۰/۰۲
Morning	۰/۷۷	<۰/۰۰۱

در این مطالعه برای تعیین ارزش تشخیصی تست به دو گروه بیمار و شاهد نیاز بود. افراد یائسه به عنوان کسانی که FSH بالا دارند و البته فیزیولوژیک می‌باشد، بیمار در نظرگرفته شدند و با افراد عادی قبل از یائسگی که FSH طبیعی دارند، مقایسه گردیدند.

جدول ۳: ویژگی وحساسیت ادرار اتفاقی در افراد یائسه و غیریائسه

FSH ادرار اتفاقی \ روش استاندارد(FSH سرم)	+	−
+	۱۰	۱
−	۰	۳۶

NPV=٪۱۰۰، PPV=٪۹۰ ،Specificity =٪۹۷،Sensitivity =٪۱۰۰

جدول ٤: ویژگی و حساسیت ادرار صبحگاهی در افراد یائسه و غیریائسه

FSH ادرار صبحگاهی \ (FSH سرم)	+	-
+	۱۰	۰
-	۰	۳۷

NPV=٪۱۰۰، PPV=٪۱۰۰،Specificity =٪۱۰۰ ،Sensitivity =٪۱۰۰

بحث

با توجه به اهمیت FSH و اندازه‌گیری آن در بیماری‌های زنان و طب نازایی و محدودیت‌های نمونه‌گیری (نمونه‌گیری مکرر) در مطالعه اخیر، نتایج قابل توجهی به دست آمد. مطالعات انجام شده قبلی در مناطق مختلف دنیا متفاوت بوده و گروه‌های تحت مطالعه نیز به گونه‌های مختلف انتخاب شده بودند. در مطالعه هونگزیا و همکاران، از FSH ادراری به عنوان یک بیومارکر جهت

تعیین روز تخمک‌گذاری استفاده شده است. این مطالعه بر روی ۳۰ زن انجام شده و ۹۰ درصد پیک ترشح FSH با تفاوت یک روز، روز کلاپس فولیکولی را نشان داد. روش انجام این مطالعه، گرفتن روزانه سرم خون در طول چند سیکل و گرفتن همزمان نمونه ادرار در همان روزها بود. در نهایت FSH ادراری به عنوان بیومارکر خوب جهت تخمین روز تخمک گذاری معرفی شد. البته این رابطه در روش آماری والر ۸۰ درصد و توسط برد ٦۰ درصد گزارش شد (۵).

مطالعه جرگن بر روی ١٤ زن انجام شد و FSH ادراری روز سوم سیکل را بازتاب خوبی از میزان متوسط FSH ادراری در کل دوره و مارکر مفیدی جهت بررسی ظرفیت تخمدانی در بیماران تحت IVF دانست (٦).

در مقایسه دیگری در سال ۲۰۰۳ در دانشگاه سین سیناتی امریکا، از زیر واحد β (بتا) هورمون FSH جهت بررسی ظرفیت تخمدان استفاده شد که در این مطالعه در طول یک سیکل ماهیانه نمونه خون و ادرار صبحگاهی بیماران گرفته شده و رابطه این دو به دست آمد. روش اندازه‌گیری ELISA بوده و در نهایت FSH ادراری بیومارکر مفیدی جهت بررسی ظرفیت تخمدانی در فاز عبور از مرحله قبل از یائسگی معرفی شد (۷).

در این مطالعه دو سطح FSH بالا و نرمال بررسی شده و از روش مرجع اندازه گیری هورمون (رادیو ایمنو-اسی) استفاده شده است که با در نظر گرفتن این شرایط رابطه به دست آمده بین FSH ادرار و سرم بالاتر از مطالعات قبلی می‌باشد (به استثنای FSH ادرار اتفاقی در افراد غیر یائسه).

مطالعه مارکوس و همکارانش رابطه FSH ادرار و سرم را در خانم‌هایی با نارسایی زودرس تخمدان در سطح FSH بالای سرم حدود ۷۰ درصد گزارش کرده بودند (۹). در مطالعه جرگن و همکاران، بیماران بدون در نظر گرفتن یائسه بودن یا نبودن بیماران تحت بررسی FSH سرم و ادرار قرار گرفتند. در این تحقیق، رابطه FSH با سرم صبحگاهی ۹۰ درصد، با ادرار اتفاقی۹۱ درصد و با ادرار ١٤ ساعته ۸۵ درصد ذکر گردید (٤).

همان‌گونه که ملاحظه می‌شود، نتایج به دست آمده تفاوت شایانی نشان می‌دهند و از طرفی FSH اکثراً تنها در یک سطح بالا، پایین یا طبیعی انجام شده است. همچنین منابع موجود نیز جایگزینی ادرار را تنها به-صورت نمونه‌های متوالی مانند سرم قابل قبول می‌داند (۱۷– ۱۲).

با توجه به نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر می‌توان گفت که اندازه‌گیری FSH در ادرار، خصوصاً ادرار صبحگاهی در مورد گروه های غیر یائسه جایگزین مناسبی برای FSH سرم می باشد، با توجه به این‌که بسیار آسان‌تر از خونگیری مکرر بوده و صرفه‌جویی در وقت و هزینه را به دنبال دارد.

در برخی مطالعات در نمونه‌گیری ادرار نیز نمونه‌گیری‌های مکرر را مناسب می‌دانستند اما با توجه به نقش کلیه در دفع تدریجی و یکسان این هورمون در مطالعه حاضر و چند مطالعه دیگر تنها یک نمونه ادراری قابل قبول است خصوصاً ادرار صبحگاهی.

در مطالعات قبلی رابطه بین FSH ادرار و سرم بسیار متفاوت گزارش شده است و علاوه بر این اکثراً بر روی بیماران با سطوح FSH بالا یا پایین FSH انجام شده است (۳,۵,٦,۷) ولی این مطالعه شامل دوگروه غیر یائسه (FSH طبیعی) و یائسه (FSH بالا) هستند که رابطه FSH ادرار و سرم در هر دو گروه و جداگانه برای ادرار صبحگاهی و اتفاقی به دست آمد، سپس حساسیت و ویژگی هر کدام محاسبه شد. لازم به ذکر است در بررسی‌هایی که از مطالعات مشابه قبلی انجام گرفت، هیچ موردی از تعیین ارزش تشخیصی و یا تعیین میزان حساسیت و ویژگی تست مذکور پیدا نشد. از آن جا که بسیاری از مطالعات تنها برای یک سطح FSH انجام شده بود، مثلاً فقط قبل از یائسگی که سطح آن طبیعی می‌باشد یا فقط افراد مبتلا به سندرم ترنر که FSH بالا دارند (۱۱–

۱۰)، در این طرح با مقایسه این دو گروه (FSH بالا و طبیعی) مشخص شد که نتایج در هر دو سطح قابل قبول بوده و رابطه خوبی جز در مورد ادرار اتفاقی افراد غیر یائسه به دست آمد.

در نهایت به نظر می‌رسد در هر سطحی از FSH (فیزیولوژیک یا پاتولوژیک) بتوان یک نمونه ادرار صبحگاهی بدون هیچ‌گونه ماده نگهدارنده را جایگزین چند نمونه سرم نمود که بسیار بی‌خطرتر، آسان‌تر و مقرون به‌صرفه می‌باشد. البته قابل ذکر است محدودیت-هایی در این مطالعه وجود دارد و امید است دیگر پژوهشگران در تکمیل این طرح قدم بردارند. از آن جمله می‌توان به افرادی اشاره کرد که میزان FSH آن‌ها بین 20-40 m IU/ml بوده و از این مطالعه حذف شده‌اند.

References

1. Henry JB, Davey FR, Herman CJ, Mcpherson RA, Pincus MR, Threatte GA, editors. Clinical Diagnosis and Management by laboratory Methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 325-7.
2. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical chemistry. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001. p. 536-40, 550-51.
3. Oosterhuis GJ, Lambalk CB, Michgelsen HW, De Koning CH, Vermes I, Schoemaker J. Follicle-stimulating hormone measured in unextracted urine: a reliable tool for easy assessment of ovarian capacity. Fertil Steril. 1998; 70(3): 544-8.
4. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Philadelphia: lippincott Williams wilkins; 2005. p. 80-1; 173-90.
5. Li H, Chen J, Overstreet JW, Nakajima ST, Lasley BL. Urinary follicle-stimulating hormone peak as a biomarker for estimating the day of ovulation. Fertil Steril. 2002; 77(5): 961-6.
6. Oosterhuis GJ, Vermes I, Michgelsen HW, Schoemaker J, Lambalk CB. Follicle stimulating hormone measured in unextracted urine throughout the menstrual cycle correlates with age and ovarian reserve. Hum Reprod. 2002; 17(3): 641-6.
7. Liu JH, Kao L, Rebar RW, Muse K, Urinary beta-FSH subunit concentrations in perimenopausal and postmenopausal women: a biomarker for ovarian reserve. Menopause 2003; 10(6): 526-33.
8. Qiu Q, Kuo A, Todd H, Dias JA, Gould JE, Overstreet JW, et al. Enzyme immunoassay method for total urinary follicle-stimulating hormone (FSH) beta subunit and its application for measurement of total urinary FSH. Fertil Steril. 1998; 69(2): 278-85.
9. Marcus M, Grunfeld L, Berkowitz G, Kaplan P, Godbold J. Urinary follicle-stimulating hormone as a biological marker of ovarian toxicity. Fertil Steril. 1993; 59(4): 931-3.
10. Chipman JJ, Moore RJ, Marks JF, Fevre M, Segel T, Ramsey J, et al. Interrelationship of plasma and urinary gonadotropins: correlations for 24 hours, for sleep/wake periods, and for 3 hours after luteinizing hormone-releasing hormone stimulation. J Clin Endocrinol Metab. 1981; 52(2): 225-30.
11. Yarali H, Bukulmez O, Gurgan T. Urinary follicle-stimulating hormone (FSH) versus recombinant FSH in clomiphene citrate-resistant, normogonadotropic,chronic anovulation: a prospective randomized study. Fertil Steril. 1999; 72(2): 276-81.
12. Todd HE, Shideler SE, Laughlin LS, Overstreet JW, Pohl CR, Byrd W, et al. Application of an enzyme immunoassay for urinary follicle-stimulating hormone to describe the effects of an acute stressor at different stages of the menstrual cycle in female laboratory macaques. Am J Primatol. 1999; 48(2): 135-51.
13. Shimizu K, Douke C, Fujita S, Matsuzawa T, Tomonaga M, Tanaka M, et al. Urinary steroids, FSH and CG measurements for monitoring the ovarian cycle and pregnancy in the chimpanzee. J Med Primatol. 2003; 32(1): 15-22.
14. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H, Burger HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. J Clin Endocrinol

Metab. 1991; 72(1): 116-24.

15. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1988; 50(2): 298-307.

16. Scott RT, Toner JP,Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S, Rosenwaks Z. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. Fertil Steril. 1989; 51(4): 651-4.

17. Cahill DJ, Prosser CJ, Wardle PG, Ford WC, Hull MG. Relative influence of serum follicle stimulating hormone, age and other factors on ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol. 1994; 101(11): 999-1002.