

دراسة علاقة مستويات هرمون AMH بمعدلات الخصوبة عند النساء محمد الفيتوري الشركسي

(قسم الكيمياء الحيوية- كلية الطب البشري-جامعة مصراتة)، عبدالعاطي السنوسي سالم (كلية الطب البشري – جامعة
زليتن)، يمني الطاهر الدويني (كلية التقنية الطبية)

Sirkasi68@hotmail.com

الملخص:

تهدف الدراسة لتحديد تركيز هرمون مضاد المولارين AMH (Anti mullerian hormone) وبعض الهرمونات الجنسية الأخرى (FSH-LH) عند النساء وفي مختلف الأعمار، وذلك من أجل إيجاد العلاقة بين هرمون AMH ومعدل الخصوبة عند النساء، حيث تم جمع 100 عينة من المريضات المترددات علي مصحة لميس لأمراض العقم والإخصاب، ومصحة المرأة بمدينة مصراتة، ممن لديهن تأخر في الحمل، في الفترة من ديسمبر 2016 إلى أبريل 2017. كما تم أخذ 50 عينة من نساء سليمات كمجموعة ضابطة. حيث أظهرت النتائج وجود علاقة عكسية بين تقدم عمر المرأة ومعدل هرمون AMH، أي كلما زاد عمر المرأة قل تركيز هرمون أنثي مولي رين في مصل الدم، حيث يمكن اعتبار تناقص تركيز هرمون ال AMH كعلامة دالة على شيخوخة المبيض وبالتالي يمكن التنبؤ بواسطته على دلالة وظيفة المبيض في النساء وعلى مخزونهن من البويضات. كما أوجدت هذه الدراسة من خلال التحليل الإحصائي علاقة تنبؤية يمكن تطبيقها باستخدام عمر المرأة لإيجاد معدل AMH حيث أوجدت أنه بمرور سنة كاملة من العمر يقل معدل هرمون AMH في المتوسط بنسبة 0.11 في المئة.

كما أظهرت نتائج الدراسة عدم وجود علاقة بين هرمون AMH وكلا من هرمون FSH و LH حيث كانت بمستوى معنوية منخفض نسبياً بقيمة $P = 0.07$

المقدمة

الهرمونات الجنسية هي المسؤولة عن عملية التكاثر واستمرارها، وبالتالي لها دور كبير في استمرار الحياة، ويحكم محور تحت المهاد -النخامي- المبيض Hypothalamus pituitary ovarian Axis بتطوير ونضوج الجريب Follicular Maturation في المبايض التي ينتج منه البويضة والاباضة Ovulation (1)

حيث تلعب الغدة تحت المهاد دوراً كبيراً في تنظيم الدورة الشهرية من خلال إفرازها لهرمون GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) الذي يحفز الغدة النخامية على إفراز الهرمونات LH, FSH وهرمون البرولاكتين وغيرها.

يعد هرموني FSH-LH من الهرمونات الكلايكونوتينية حيث يفرزان من الجزء الأمامي للغدة النخامية من خلايا B-Cell وذلك استجابة لإفراز هرمون الانطلاق GnRH الذي ينطلق من غدة تحت المهاد (2).

يعمل هرمون محفز الجريبات FSH على نمو وتطور الجريبات المبيضية Ovarian follicles، وهرمون LH مسئول عن عملية التبويض من المبيض بعد نضج الحويصلات لذلك فإنه أحياناً يسمى بهرمون الإباضة Luteinizing hormone، ويساعد أيضاً على تكوين ونشاط الجسم الأصفر Corpus، وهرمون AMH له تأثير في تقليل حساسية الحويصلة المبيضية لهرمون FSH ومسئول في مرحلة الجنين عن السيطرة على تحديد الجنس حيث في الذكر ينشط تكوين المسالك الذكرية ويثبط تكوين المسالك الأنثوية وبالعكس (3).

كما يستخدم هرمون AMH (Anti Mullerian Hormone) كدالة كيميائية على شيخوخة المبيض وكعلامة لمرض السرطان الحاصل في المبيض وكعلامة لجودة البويضات، ويفيد في تقييم الخصوبة عند النساء، حيث يعتبر بعض الباحثون أن قياس هرمون AMH له دلالة على مخزون البويضات ونضوجها أدق من دلائل قياس هرمون FSH. (Renato et al 2003) (7.4).

ويُعرف هذا الهرمون أيضاً بالهرمون المضاد لمولتر (AMH)، ويُعرف أيضاً بالمادة المثبطة مولتر Mullerian Inhibiting Substance (MIS) وهو بروتين سكري ينتمي إلى عائلة Transforming growth factor-β (TGF-β) التي تتضمن TGF-β، Inhibin و Activin هذه العائلة تلعب دوراً أساسياً في تنظيم نمو وتمايز الأنسجة.

تقع مورثة AMH على الذراع القصير للكروموزوم (19p13.3)، بينما تقع المورثة المسؤولة عن ترميز مستقبلات AMH (AMH-RII) على الكروموزوم (5).12

ويصنع AMH في الخلايا الحبيبية Granulosa cells في المبيض عند سن البلوغ، كما ينخفض مستواه بعد ذلك عند بدء دورات الطمث إلى أن يختفي عند سن اليأس. خلال التكون الجنيني Embryogenesis ، غياب AMH يسمح بتطور أقينية مولتر إلى مهبل علوي، رحم وأقينية فالوب. . حيث أن إفرازه في سن النشاط التناسلي يضبط تشكيل الجريبات الابتدائية عن طريق تثبيط التفعيل الجريبي الزائد بفعل الهرمون FSH .

من أجل ذلك للهرمون AMH دور في عملية التكوين الجريبي Folliculogenesis. لذا يقترح بعض الباحثين أن قياس AMH يفيد في تقييم وظيفة المبيض في متلازمة تكيسات المبيض المتعددة Polycystic ovary syndrome وقصور المبيض الباكر (Premature ovarian failure) (5) . إن قياس AMH يفيد في تقييم الخصوبة عند النساء، كونه مؤشر للمخزون المبيضي Ovarian Reserve ، يجب أن يترافق قياس مستوى AMH مع إجراء التصوير بواسطة الموجات فوق صوتية للمبايض لغرض تقييم عدد وجودة الجريبات، يلاحظ عند تقدير تركيز هرمون مضاد المولارين AMH للنساء السليمات خلال المراحل العمرية المختلفة أن هناك انخفاضاً معنوياً لتركيز هرمون AMH بتقدم العمر ويعزى ذلك إلى أهمية العمر وتقدم السن للنساء والتراجع التدريجي لمعدل تركيز هرمون AMH مع تقدم العمر لذلك يمكن اعتبار تناقص تركيز هرمون ال AMH كعلامة دالة على شيخوخة المبيض، وهذا يتفق مع الدراسة التي قام بها كلاً (Faddy MJc, et al1992) الذي اشاروا إلى اعتبار هرمون AMH كعلامة جديدة على وظيفة المبيض (6) .

المواد وطرائق العمل :تم جمع 150 عينة دم من النساء المترددات علي مصحة لميس - ومصحة المرأة بمدينة مصراته . حيث تم إجراء تحاليل هرمون AMH بواسطة جهاز (Vidas) ، اما كل من هرمون FSH –LH فقد تم تقديرهما باستخدام جهاز I cromia

النتائج والمناقشة Results and discussion

أجريت الاختبارات المعملية علي عينات الدراسة حيث تم قياس معدل هرمون AMH وتم تسجيلها في نموذج الدراسة الذي يحوي على خانة العمر الخاصة بكل مريضة.

جدول (1): يوضح المتوسط والانحراف المعياري للعمر ولتركيز كل من هرمون FSH-LH-AMH لحالات الدراسة

المؤشر	المجموعة الضابطة Control group	مجموعة الدراسة Infertile group	P VALUE
عدد الحالات	50	100	=
العمر (سنة)	2.5 -/+ 30.6	3.6 -/+ 31.72	NS
FSH MIu/ ml	1.6-/+6.121	2.89-/+9.56	<0.01
LH MIu/ ml	2.10-/+5.213	2.21-/+8.199	<0.01
AMH ng/ml	0.3 -/+3.99	1.02-/+1.65	<0.01

حيث أوضحت النتائج انخفاض معنوي في متوسط هرمون AMH بين مجموعة الدراسة والمجموعة الضابطة ، كذلك لوحظ ارتفاع معنوي في كل من هرمون FSH –LH عند مجموعة النساء العقيمات مقارنة بالمجموعة الضابطة .

جدول (2): يوضح توزيع تركيز هرمون AMH (المتوسط والانحراف المعياري) لحالات الدراسة حسب الفئة العمرية

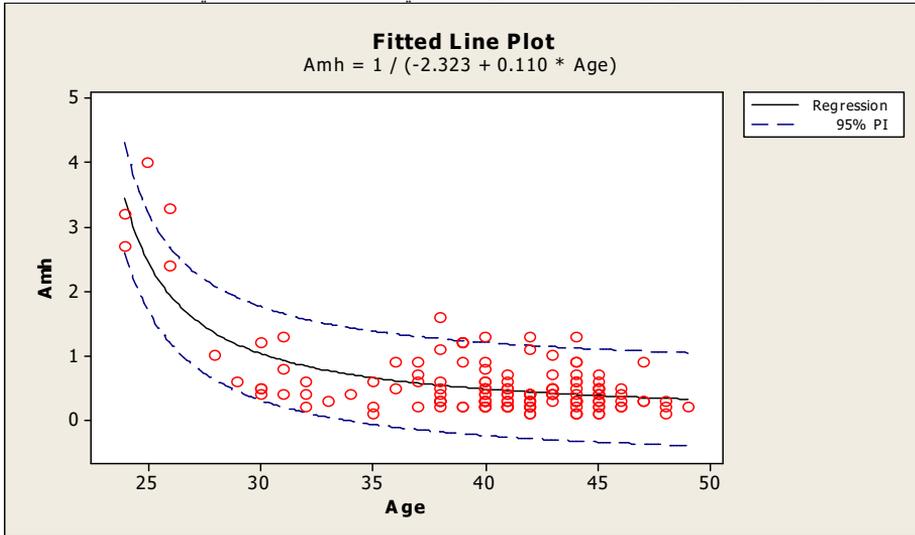
أعمار المجموعات بالسنة	العدد 100	AMH ng/ml	P VALUE
مجموعة A (29-20)	25	48.0-/+2.352	<0.01 (A and C)
مجموعة B (39-30)	52	50.0 -/+2.132	<0.01(B and C)
مجموعة C (49-40)	23	98.0 -/+1.030	<0.01(A and C) and (B and C)

حيث يلاحظ من خلال هذا الجدول ، انه كلما تقدم عمر المراه ، كلما تناقص تركيز معدل هرمون AMH . وقد تم إثبات وجود هذه العلاقة العكسية بين زيادة العمر ونقصان معدل هرمون AMH ، حيث كانت قيمة $P = 0.01$ ، أي أنها عالية المعنوية ، وهذا يتوافق مع دراسة (Mossa M. MarbutRazaw Omer) (Ibrahim 2012) . كما أظهرت نتائج دراسته عدم وجود علاقة بين هرمون AMH وكلا من هرمون FSH و LH حيث كانت بمستوى معنوية منخفض نسبياً وبقية $P= 0.7$

وقد توافقت هذه النتائج مع الدراسة المقدمة من قبل (Mossa M. et al. 2013)، حيث أوضحت النتائج اختلاف واضح في تركيز AMH وهرمون محفز للجريب FSH وذلك بوجود زيادة معنوية في تركيز هرمون المحفز للجريب في النساء العقيمات، ووجود انخفاض معنوي في تركيز هرمون أنثي مولي رين في النساء العقيمات

كما تطابقت نتائجنا المتحصل عليها مع نتائج الدراسة المقدمة من Ruaa H . et al . 2013 والتي أظهرت نتائج بأن هرمون مضاد المولارين AMH أظهر انخفاضا معنويا خلال مراحل العمر الثلاث للنساء السليمات عند مستوى معنوي $P < 0.01$ وكذلك أظهرت النتائج ارتفاعا معنويا لتركيز هرمون محفز الجريبات FSH خلال مراحل العمر الثلاث والمتمثلة بالمرحلة الاولى من (29-20) سنة والمرحلة الثانية من (39-30) سنة والمرحلة الثالثة من (49-40) سنة للنساء السليمات عند مستوى معنوية $P < 0.01$.

وباستخدامنا للمعادلة (Generalized Liner Models) تم الحصول على الشكل رقم (1) والذي يمثل العلاقة بين معدل هرمون AMH والعمر حيث تمكنا من حساب علاقة تنبؤية بين عمر المرأة ومعدل هرمون AMH لديها، حيث أوضحت أنه بمرور سنة كاملة من العمر من الممكن أن يقل معدل هرمون AMH في المتوسط بنسبة 0.11 في المئة.



The model can be written as follows:

$$\frac{1}{E(Amh)} = -2.323 + 0.11(Age)$$

أي أنه يمكننا التنبؤ بحساب تركيز مستوى هرمون AMH عند معرفة عمر السيدة استناداً على ما قمنا بالتوصل إليه، فمثلاً لتقدير مستوى هرمون AMH لسيدة من الأربعين في العمر و بالتطبيق في المعادلة المتحصل عليها من نتائجنا :-

نضرب $4.4 = 40 \times 0.11$ ، نجمعها مع $(- 2.323) = 2.077$ ثم يقسم هذا العدد في على $\frac{1}{E(2.077)}$ ($= 0.4$)، أي أن قيمة AMH منخفضة لديها ويعود ذلك لتقدم العمر .

الخلاصة

أظهرت نتائج الدراسة وجود علاقة عكسية بين مستوى هرمون AMH وتقدم العمر لدى السيدات ، أي كلما تقدمت المرأة في العمر نقص معدل تركيز هرمون AMH في مصلها مما يؤدي إلى نقص مخزونها من البويضات.

كما لم تظهر الدراسة أي ارتباط معنوي بين AMH وكل من هرموني LH , FSH. وبناء على ما تقدم ، فإننا نوصي بأهمية إجراء تحليل تقدير هرمون AMH كأحد التحاليل الروتينية لمعرفة مخزون المبيض .



المراجع

1. **Guyton** , A.C. and Hall,J. E. (2010). Textbook of Medical Physiology .11th edition.
2. **Fowler** , P.A. ; Sorsa, I. , ; Harris , W. ; and Mason, H.D. (2003) Ovarin gandotrophin surge at the hating factor(G.n.s.A.f) , J. of Reproduction .126 :689-699
3. **Broer**, S. L.; Van Disseldorp, J.; Broeze, K. A.;Dolleman, M.; Opmeer, B. C.; Bossuyt, P.; ijkemans, M. J. C.; Mol, B. -W. J.and et al. (2012). "Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the production of ovarian response and ongoing pregnancy: An individual patient data approach". Human Reproduction Update19(1):26–36
4. [Fanchin R¹](#), [Schonäuer LM](#), [Righini C](#), [Frydman N](#), [Frydman R](#), [Taieb J](#), Comparison of Specificity and Sensitivity of AMH and FSH in Diagnosis of Premature Ovarian Failure,2003, PMID: PMC4465760
5. Kebbewar Molecular Diagnostic & Genetic Lab, by [NCYHBG](#) , April 2015.
6. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in midlife: Implications for forecasting menopause. Hum Reprod. 1992;7:1342–6. [[PubMed](#)]
7. **Renato**, F.;Luca, M. S.;Claudia, R.; Jean, G.;ReneÂ, F. and JoeÈlle, T.(2003). Serum anti-Muellerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day3.
8. Sezai Sahmay, 2014 , PMID: 25186502 Available on 2015-11-01]
9. **Christien**, W. ;Joop, S.E.;Laven,1.; Anne, R.M.;Von Bergh1; Mark, C. Nigel, P.G.; Jenny, A.; Visser; Piet, K.; Bart, C.J.M.;Fauser1 and Axel, P.N.(2004). Anti-MuÈllerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle Recruitment .
10. Mossa M. Marbut, 2012, Tikrit University, P 29-34
11. Burger, G.E.;Hale, D.M. Robertson and L. Dennerstein (2007) A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women’s Midlife Health Project.
Ruaa H, AlwanMunif, 2013 , Tikrit University P 6-12