دراسة تأثير الاندومتريوز على المخزون المبيضي AMH

د. بشار محمد محمود*

(تاريخ الإيداع 1 / 2 / 2021. قُبِل للنشر في 23 / 3 / 2021)

□ ملخّص □

تمت الدراسة على 168 مريضة يعانين من عقم بدئي مشخصات تنظيرياً مع عيار المخزون المبيضي AMH موثق حيث تبين أن معظم هؤلاء المريضات لديهن نقص في المخزون المبيضي AMH.

تهدف الدراسة إلى تحديد سبب نقص المخزون المبيضي AMH وذلك بهدف مراعاة أن المرضى المتأخرات بالتشخيص يكّن بمخزون مبيضي قليل واتخاذ قرار طفل الأنبوب يكون متأخرا. بعد 7 أشهر من المعالجة الجراحية التنظيرية بلغت قيم *AMH* المخزون المبيضي 1,87 نانوغرام \ملم أي بمعدل انخفاض وقدره 26,6 % بالمتوسط وبلغ هذا الانخفاض 34,67 % في حالة البطانوم ثنائي الجانب، و22,33% في حال البطانوم أحادي الجانب. وقد تم لحظ العمر كعامل انذار مستقل لانخفاض AMH وعيارAMH الأولي. يمكن أن يكون السبب المستبطن للترابط الايجابي حيث أن زيادة حجم البطانوم المبيضي تزيد سميتها على المخزون المبيضي وبالتالي يمكن أن يساهم بحث الجريبات الابتدائية PRIOMDIAL وبالتالي يزيد من مستويات AMH

الكلمات المفتاحية: المخزون المبيضي، البطانوم، عقم.

* باحث، اخصائي نسائية– سورية.

Study of the Effect of Endometriosis on AMH Ovarian Stock

Dr. Bashar Mahmoud*

(Received 1 / 2 / 2021. Accepted 23 / 3 / 2021)

□ ABSTRACT □

The study was applied on 168 patients with primary infertility diagnosed endoscopically with documented AMH ovarian stock titre. It was found that most of these patients had a deficiency in the ovarian stock AMH. The aim of the study is to determine the cause of the lack of ovarian reserve AMH, with the aim of taking into account that patients who are late in diagnosis have low ovarian inventory and make the decision for a tube child be late. After 7 months of laparoscopic surgical treatment, the values of AMH in the ovarian stock reached 1.87ng/mm, i.e. a decrease of 26.6% on average, and this decrease was 34.67% in the case of bilateral endometriosis, and 22.33% in the case of unilateral endometriosis. Age was noted as an independent prognostic factor for low AMH and initial AMH titer. The underlying cause of the positive association could be as the increase in the ovarian endothelium increases its toxicity to the ovarian stock and thus the PRIOMDIAL research can contribute and thus increase the AMH levels.

Keywords: ovarian stock, Alatnum, sterility.

***Researcher, gynecologist, Syria.**

مقدمة:

يعرف المخزون المبيضي بأنه قدرة المبيض الوظيفية والتي تعكس عدد ونوعية الجريبات الباقية في المريض وهو يرتبط بشكل وثيق بالاستجابة للحث الهرموني باستعمال الغونادوتروبينات الخارجية. يتواجد الاندومتريوز عند 2% من جميع النساء في سن النشاط التناسلي وإن كان هناك قصة عقم مرافقة يكون موجوداً عند 38% منهن إما في حال قصة ألم حوضي مزمن يتواجد بنسبة 71- 87 %.

يفرز الAMH من الجريبات الغارية الصغيرة والجريبات ماقبل الغارية ومن الخلايا الحبيبية للجريبات الابتدائية ولكن لايفرز من الجريبات PRIMORDIAL.

إن الأسباب الرئيسية لأذية المخزون المبيضي [1,2]

- الإزالة الغير مقصودة للقشر المبيضي الطبيعي أثناء استصال البطانوم
- الأذية الوعائية الناتجة عن الافراط بالتخثير الكهربائي الجراحي
- الافراط في حل الالتصاقات يمكن أن يساهم بالأذية المبيضية

وبالتالي أمام كل ما يلي: [4]

- وجود كميات كبيرة من الحديد
- أشكال الاكسجين الارتكاسي المتفاعل (REACTIV) OXYGENSPECIES
- حدثية التهابية تؤذي الانسجة المجاورة والمحيطة
- الإذالة الجراحية للبطانوم وتأثيرها على النسيج السليم المجاور

فإن المعضلة والمشكلة تجاه أطباء العقم والاخصاب والجراحة التنظيرية النسائية:

- هل يزيلون البطانوم المبيضي [5]
- أم الأفضل اللجوء الى المعالجات البديلة لتجنب أذية القدرة التكاثرية لدى المرأة حتى بعد الجراحة

ويمكن مقاربة هذه المعضلة من خلال معرفة حقيقة البطانوم المبيضي وأنواعه وتأثير كل من نوعيه على الوظيفة المبيضية

يوجد نمطان للبطانوم:

- النمط الأول هو البطانوم الحقيقي حيث يكون هناك نمو لنسيج بطانة الرحم ضمن النسيج المبيضي مع وجود محفظة قاسية من النسيج البديل
- النمط الثاني ناجم عن أذية الاندومتريوز للنسيج المبيضي المجاور حيث أن هذا البطانوم له جدار ينفصل بسهولة عن النسيج المبيضي أثناء الجراحة وهذا أمر هام للحفاظ على النسيج المبيضي المعافى حيث أن أغلب الدراسات لم تلاحظ تبدل بمستويات AMH قبل وبعد الجراحة بالنسبة لهذا البطانوم من الدرجة الثانية محترمين العمر وعيار AMH البدئي.

تمت الدراسة على 168 مريضة يعانين من عقم بدئي مشخصات تنظيرياً مع عيار المخزون المبيضي AMH موثق حيث تبين أن معظم هؤلاء المريضات لديهن نقص في المخزون المبيضي AMH.

تهدف الدراسة إلى تحديد سبب نقص المخزون المبيضي AMH، هل هو بسبب طبيعة المرض والإمراضية المرافقةله (وجود بطانوم مبيضي أو عدم وجوده)، أم بسبب التكنيك الجراحي التنظيري المجرى للتشخيص والعلاج، أم بدرجة المرض من حيث انتشاره وتوضعه داخل البريتوان، أم بالألية المناعية كنظرية متهمة في حدوث الاندومتيريوز.

وذلك بهدف مراعاة أن المرضى المتأخرات بالتشخيص يكّن بمخزون مبيضي قليل واتخاذ قرار طفل الأنبوب يكون متأخرا.

عينة الدراسة:

تمت الدراسة على 168 مريضة مصابات بالاندومتريوما

- العمر الوسطي 33 سنة.
- 76,3 كان البطانوم المبيضي أحادي الجانب.
- 23,7 كان البيطانوم المبيضي ثنائي الجانب.
- القطر الوسطي للبطانوم المبيضي كان 4,1 سم.
- القيم الوسطية لAMH كانت 2,9 نانوغرام/ملم.
- التنظير الجراحي المجرى كان بطريقة استئصال الكيسة مع كامل جداره.
- 80% غرز ارتقائية.
- 20% تخثير كهربائي بالبايبولر.

النتائج والمناقشة:

النتائج:

بعد 7 أشهر من المعالجة الجراحية التنظيرية بلغت *قيم AMH* المخزون المبيضي 1,87 نانوغرام/ملم أي بمعدل انخفاض وقدره 26,6% بالمتوسط وبلغ هذا الانخفاض 34,67 % في حالة البطانوم ثنائي الجانب، و22,33% في حال البطانوم أحادي الجانب. وقد تم لحظ العمر كعامل انذار مستقل لانخفاض AMH وعيارAMH الأولي.

لم تأخذ الدراسة عدد الجريبات الغارية (AFC) بالاعتبار لأن عدد من المرضى كان قد اجري لهن التنظير بسبب البطانوم من دون التقييم البدئي لعدد هذه الاجربة عند الفحص من قبل الأطباء الاخصائيين قبل تحويلهن للدراسة، وتم تقييم جزء من هذا العدد اعتماداً على الخبرة الشخصية حيث أن القراءة قد تكون غير واحدة بين الاطباء.

بالرغم من أن معظم الدراسات لاحظت نقص في عدد الجريبات الغارية البدئية بعد 6 أشهر من متابعة المريضات اللواتي لديهن اندومتريوما. حيث أن العدد البدئي لهذه الجريبات كان 10 ليصبح 6 إلى 8 جريبات بعد 6 أشهر من المتابعة.

وحتى الآن من غير المعروف كيفية مقارنة الترقي الممكن في نقص المخزون المبيضي عند مريضات الاندومتريوز مع الانخفاض الطبيعي عند النساء المتعافيات (ليس لديهن اندومتريوز).

إن المخزون المبيضي AMH له قيمة تنبئية لنتائج الإخصاب المساعد مع احترام نظرية (حتى في القيم المنخفضة من AMH يمكن أن يحصل حملاً عفوياً)

بلغت القيم الوسطية للمخزون المبيضي AMH للنساء بعمر وسطي 30 سنة دون وجود اندومتيريوز 4 نانو غرام املم وبلغ معدل انخفاضه 0,2 نانو غرام/ملم كل عام أي أن نسبة انخفاض كانت حوالي 2,5 % خلال 6 أشهر.

النساء اللواتي لديهن اندومتريوز وخضعن لجراحة بطانوم تنظيري فقد بلغ الانخفاض لديهن 35% خلال 6 أشهر بعد الجراحة وأما النساء اللواتي لديهن بطانوم ولم يخضعن لجراحة فقد كان الانخفاض 10% خلال 6 اشهر.

ترافقت 61.5 % من العينات المستأصلة بتقنية الSTRIPPINGE (الاستئصال الكامل للبطانوم مع جدارها) مع وجود للجريبات الابتدائية المنغرسة في النسيج القشري المجاور لمحفظة الكيسة. المريضات الخاضعات لجراحة بطانوم أحادي الجانب معدلات الحمل عندهن مشابهة لمعدلات الحمل عند المريضات اللواتي لم تجر لهن الجراحة.

تسببت الجراحة الإستئصالية بالتنظير STRIPPING لنساء لديهن بطانومات أحادية الجانب في نقص الAFC وAMH مقارنة مع قيمها قبل الجراحة وإن الانخفاض كان واضحا خلال 6 أشهر من الجراحة وهذا الانخفاض كان لصالح AMH أكثر مما كان بالنسبة لAFC لذلك فإن AMH إذا ما تم مقارنته مع الAFC يمكن أن يكون متنبأ أفضل لأذية المبيض التي تسببها الجراحة وخصوصاً كما أوردنا سابقاً: إن AFC هو عامل يعتمد على التقييم الشخصي.

يؤثر الاندومتريوز على المخزون المبيضي بآليات أخرى بغض النظر عن الأذية المبيضية الناجمة عن التنظير الجراحي.

تكون مستويات AMHعند المصابات بالاندومتريوز (سواء تعرضن لجراحة مبيضية أم لا) أخفض من العقيمات بعامل ذكري. المستويات المتوسطة لFCH أعلى عند النساء المصابات بالاندومتريوز (سواء بجراحة مبيضية أم لا) مقارنة مع قريناتهن بعامل ذكري، كانت مستويات AMH أقل من 1، 5 نانو غرام\مل.

المناقشة:

يمكن أن يؤثر الاندومتريوز ويغير من المخزون المبيضي بشكل مستقل عن الأذية المبيضية الناجمة عن الجراحة. إن الجراحة التنظرية غير المبيضية لها تأثير سلبي على المخزون المبيضي رغم أنه تبقى المعطيات محدودة فيما يخص تأثير الاندومتريوزالبريتواني السطحي أو العميق دون وجود بطانوم مبيضي مرافق على المخزون المبيضي وفيما يتعلق بهذا الغرض تبين بأن الاندومتريوز الحوضي المشخص تنظرياً (المتوسط والشديد) دون بطانوم ترافق مع قيم لAMH أقل من مريضات الشاهد حيث أن قيم ال AMHكانت بين 2–2,5 نانوغرام\ملم عند مريضات الاندومنتريوز الحوضي مقابل 2,3 حتى 3,46 نانوغرام\ملم عند مريضات الشاهد ترجح هذه الدراسة أن نقص المخزون المبيضي يتعلق بالآلية الإمراضية لهذا الداء

الاندومتريوز المبيضي (البطانوم) له تأثير سلبي على المخزون المبيضي وعيار الAMH مهما كان العمر حيث أن: كل مما يلي يعتبر من عوامل الخطورة لنقص المخزون المبيضي المتعلق بالبطانوم [6]

- بطانوم مبيضي ثنائي الجانب
- حجم بيطانوم 4–7 سم
- اندومتريوما درجة رابعة
- التخثير الكهربائي الارقائي مقارنة مع القطب الإرقائية

إن العمر المتقدم قبل العلاج بوجود بطانوم ثنائي الجانب يعد عامل خطر لانخفاض AMH لذلك إن العمر بغض النظر عن إمراضية الاندومتريوز هو عامل خطر مستقل

الانتومتريوز ونقص الخصوبة:

رغم الترابط بين الانتومتريوز ونقص الخصوبة إلا أن الترابط السببي غير واضح والمتهم بهذا الخصوص:

- الأذية البوقية
- الاضطراب المناعي وسوء البيضة أو المضغة أو كليهما معا
- خلل التعشيش من خلال التاثير على البطانة واستقبالها للبيضة الملقحة بخلق وسط التهابي أقل ملائمة للتعشيش

البطانوم والفيزيولوجية المبيضية:

تستند أذية الفيزيولوجية المبيضية على محتويات الكيسة حيث أن البيئة الجزيئية داخل الكيسة هي مصدر راجح ل

- الجزيئات الالتهابية
- الحديد
- مركبات الاكسجين التفاعلية ROS
- عامل النمو المحول B(T GF-B)
- الانزيمات الحالة للبروتين

تكون هذه المحتويات قادرة على إحداث تواتر أعلى من الطفرات القطعية في الخلايا التي تبطن البطانوم داخلياً مما يحمل امكانية تحميل تشكل الاورام.

القشر المبيضي السليم المحيط بالبطانوم يحوي محتويات أعلى من الشدة التأكسدية إذا ما قورنت مع الكيسات السليمة الأخرى وبالتالي: عامل النمو المحول ومركبات الأكسجين التفاعلية يعملان بشكل متأزر في تعزيز الاستجابة المولدة لليف والمواد الحالة للبروتين والتي يمكن أن تؤذي النسيج المجاور.

يحدث نقص في السداة النوعية للقشر وهذه السداة المبيضية تقدم التروية الدموية للجريبات الابتدائية عبر أوعيتها الشهرية وهذا يعتبر عامل محفز لتحول هذه الجريبات الابتدائية إلى الجريبات الأولية وبالتالي إن النقص في السداة المبيضية يترافق مع نقص في التروية الدموية للجريبات وتنقص إفراز عوامل النمو من الخلايا السدوية (خلايا اللحمة STROMAL-CELLS) بالكيسات السليمة الأخرى

يعمل عامل النمو المحول B ومركبات الاكسجين التفاعلية ROS يعملان بشكل متأزر في تعزيز الاستجابة المولدة لليف والمواد الحالة للبروتين والتي يمكن أن تؤذي النسيج المجاور حيث يحدث نقص في السداة النوعية للقشر المبيضي وهذه السداة المبيضية تقدم التروية الدموية للجريبات الابتدائية عبر اوعيتها الشعرية والتي تعتبر عامل محفز لتحول هذه الجريبات الابتدائية الى الجريبات الأولية. [7]

تسبب مركبات الاكسجين التفاعلية ROS فقدان للأوعية الشعرية والتي تكون سبب مستبطن للنخر الجريبي

يبقى ***البطانوم والسائل الجريبي*** موضع جدل إن كانت البطانونات تنشأ ببيئة غير مرغوبة بالسائل الجريبي إذا ما قارناه بالاندومتريوز البريتواني والذي يؤثر على نمو الأجربة من خلال تبديل مكونات السائل الجريبي

إن مستويات الحديد في السائل الجريبي للجريبات المجاورة للبطانوم تكون مرتفعة مقارنة مع الجريبات البعيدة أو الجريبات في المبيض الغير مصاب.

استجابة الشدة التأكسدية بالحديد نتيجة احتمال انتشاره من البطانومات إلى النسيج المجاور هي نتيجة محدودة.

مستويات الانترلوكين 1-6-8-10-12 وعامل النخر الورمي كانت قابلة للمقارنة بين الجريبات المجاورة للبطانوم وتلك عند مريضات الشاهد

لا يوجد ارتباط بين البطانوم والسايتوكينات ضمن السائل الجريبي وهذا قد يضعف احتمالية النظرية الالتهابية كالية في نقص الخصوبة بسبب سوء البويضات لكن هذه الاحتمالية تبقى في البال فيما يتعلق بالتعشيش

البطانوم والإخصاب المساعد

يسبب البطانوم أذية كمية وليست نوعية للمخزون المبيضي وبالتالي: حتى إذا كان عدد الخلايا البيضية المسترجعة (RETRIEVED) ينقص في المريضات اللاتي يراجعن ب OMA فإن فرص الحمل لاتتأثر

استئصال الكيسة في حال البطانوم قبل المعالجة ب ال ART لايحسن من معدلات الحمل.

الخلاصة: إن المعالجة الجراحية للبطانوم قبل دورة الART لا تزيد من معدلات الحمل

من غير الواضح فيما إذا كانت المعالجة الجراحية للبطانوم تفيد المريضات اللواتي يخططن للحمل الطبيعي

يكون استئصال البطانوم مقترحا في حال:

- المظاهر المشتبهة
- الأعراض المترقية
- الأحجام الكبيرة

يمكن أن ينقص البطانوم النسيج المبيضي الوظيفي استنادا على تأثيراته الشاغلة للحجم أو بسبب الارتكاسات الموضعية أو كليهما معا

أما بالنسبة للبطانوم نمط واحد فالدراسة أجريت على 57 مريضة معدل AMHالوسطي عندهن كان 1,24 نانو غرام /ملم وبعمر وسطي 34 سنة لاحظوا انخفاض لقيم AMHالى 0,41 نانو غرام /ملم بعد 6 اشهر من اذالة البطانوم تنظيريا

إذا: إن الجراحة الاستئصالية للبطانوم تترافق مع انخفاض في AMHبعد الجراحة وخاصة في النمط الثاني من البطانوم اذا ماتم مقارنته بالنمط الاول

ومقاربة هؤلاء المريضات تكون بمعرفة الأنماط السريرية للبطانوم

- بطانوم حقيقي
- بطانوم ثانوي (كيسات مبيضية – جرابية –لوتيئينية) يغطيها أو يغزوها غرسات بطانومية قشرية

حيث أن منشا البطانوم يعزى لما يلي:

- كيسات كاذبة ناجمة عن تراكم حطام الطمث بسبب النزف من الغرسات النشيطة في مركز الانقلاب (INVESION)
- من حؤول الظهارة المبيضية المنغمدة
- من جريب مبيضي أو جريب أصفر

ملاحظة: يبقى منشأ السائل في الكيسات غير واضح

جراحة البطانومات المبيضية ثنائية الجانب

لها تاثير كبير على المخزون المبيضي لذلك يجب تقييم المخزون المبيضي بشكل دقيق قبل اتخاذ قرار الجراحة وفي حال نقص المخزون المبيضي يجب اللجوء إلى خيارات علاجية أخرى بعيدا عن الاستقصاء أخذين بعين الاعتبار المعايير الاخرى لمقاربة مرض العقم

اسئصال البطانوم المبيضي التنظيري يترافق مع نقص AMH وهذا التأثير يستمر لمدة لا تقل عن 6 أشهر الى عام أخذين بعين الاعتبار معدل النقص السنوي في عيار الAMH المرتبط بالعمر بعد ذلك.

أن تأثير الجراحة الحوضية الغير المبيضية على المخزون المبيضي هو تأثير خفيف ومؤقت يتعلق بالتروية الدموية أو بطبيعة المرض إن كان هناك اندومتريوزيريتواني مرافق بعيدا عن البطانوم المبيضي

الاستنتاجات والتوصيات:

يجب تفسير المستويات العالية من AMH المصلية مع بطانوم مبيضي كبير الحجم بحذر شديد حيث أن السمية الاندومتريومية TOXICITY ENDOMETRIOMA OVARIAN

يمكن أن يكون السبب المستبطن للترابط الايجابي حيث أن زيادة حجم البطانوم المبيضي تزيد سميتها على المخزون المبيضي وبالتالي يمكن أن يساهم بحث الجريبات الابتدائية PRIOMDIAL وبالتالي يزيد من مستويات AMH المصلية لذلك فإن التقييم المبالغ به لمستويات AMH المصلية في حالة البطانوم يترافق مع نقص البيوض التي يتم قطفها بتحريض الاباضة مقارنة مع مجموعة الشاهد وهذا النقص ناجما عن الحث الجريبي الغير كاف من الغونادوتروبينات نسبة الى AMH وبالتالي تزداد الفرصة لإمكانية اتخاذ قرارات خاطئة

إجمالي الدليل المتوفر يشير إلى انخفاض دائم في المخزون المبيضي بعد استئصال الكيسات الاندومتريوزية

كل الدراسات التي تقارن نتائج الإخصاب المساعد بين النساء اللاتي لديهن كيسات اندومتريوزية مع النساء اللاتي خضعن لإستئصال الكيسات تسجل معدلات حمل وولادات حية متشابهة

لذلك لا ينصح بالإستئصال الجراحي بشكل روتيني قبل تقنيات الإخصاب المساعد

Reference:

[1] Linn Salto Mamsen et.al. Characterization of follicles in girls and young women with Turner syndrome who underwent ovarian tissue cryopreservation, Fertility and Sterility, Volume 111, ISSUE 6, P1217-1225.e3, June 01, 2019.

[2] https://www.bioscience.org/2018vloelaf/810/z.htm

[3] https://www.tandfohline.com/doi/abs/10/080/01443615 2019.1633518

[4] Phillip A Romanski, et.al. The effect of endometriosis on the antimüllerian hormone level in the infertile population. J Assist Reprod Genet. 2019 Jun; 36(6):1179-1184. doi: 10.1007/s10815-019-01450-9.

[5] Chamnan Tanprasertkul, Antimullerian Hormone Changes after Laparoscopic Ovarian Cystectomy for Endometrioma Compared with the Nonovarian Conditions, Minimally Invasive Surgery. 2014. https://www.hindawi.com/journals/mis/2014/654856

[6] Atsuko Sugita, M.D. One-year follow-up of serumantim€ullerian hormone levels in patients with cystectomy: are different sequential changes due to different mechanisms

causing damage to the ovarian reserve? Fertility and Sterility, VOL. 100 NO. 2, 2013. http://www.fertstert.org/article/s0015-0282(13)00448-2/pdf

[7] Yu Wang, Effect of laparoscopic endometrioma cystectomy on anti-Müllerian hormone (AMH) levels. Gynecol Endocrinol. 2019 Jun; 35(6):494-497. doi: 10.1080/09513590.2018.1549220.