

## تأثير هرمون أكتيفين A والهرمونات الجنسية على الإجهاض المتكرر والمنفرد

نزار أحمد ناجي<sup>1</sup> ، كلاويث نوري ظاهر<sup>1</sup>

<sup>1</sup> قسم الكيمياء ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

<sup>2</sup> المعهد التقني / كركوك ، كركوك ، العراق

### الملخص

هدفت الدراسة الحالية إلى إيجاد العلاقة ما بين مستوى هرمون الأكتيفين-A وبين حدوث حالات الإجهاض المتكرر والمنفرد، بالإضافة إلى دراسة التغيرات الحاصلة في تراكيز بعض الهرمونات الجنسية كالهرمون المحفز للجريبات (FSH)، والهرمون اللوتيني (LH) والبروجسترون أثناء الإجهاض والحمل الطبيعي، وقد شملت الدراسة 90 عينة دم تم أخذها من النساء المجهضات والنساء ذوات الحمل الطبيعي اللاتي تراوحت أعمارهن ما بين (45-15) سنة ممن راجعن مستشفى آزادي التعليمي ومستشفى كركوك العام وفي العيادات الخارجية لبعض الأطباء للمدة من البداية شهر ايلول 2012 ولغاية نهاية شهر آذار 2013 .

أظهرت نتائج الدراسة ارتفاعا معنويا في تركيز هرموني الأكتيفين A و FSH في مجموعة النساء ذوات الإجهاض المتكرر والمنفرد مقارنة مع مجموعة السيطرة. وانخفاضاً معنوياً في تركيز LH، والبروجسترون في مجموعة النساء ذوات الإجهاض المتكرر والمنفرد مقارنة مع مجموعة السيطرة.

### المقدمة

الحمل هي الفترة التي تبدأ بتلقيح البويضة وإخصابها وإنغراس الجنين في رحم الأم وتنتهي بالولادة وخروج الجنين والمشيمة خارج الجهاز التناسلي الأنثوي<sup>(1)</sup>. تخضع خلالها النساء الحوامل لتغيرات أيضية وهرمونية داخلية عديدة تؤثر في كفاءة الجسم. إذ توجه العمليات الأيضية في جسم الأنثى بالشكل الذي يلبي حاجة الحمل الفسلجية وإحتياجات الجنين لغرض النمو والتطور إلى حين الولادة<sup>(2)</sup>. يعرف الإجهاض من قبل منظمة الصحة العالمية بأنه عملية انفصال الجنين عن الرحم وسقوطه إلى الخارج ووزنه لا يتجاوز النصف كيلوغرام أو أقل قبل 20-24 أسبوعاً من الحمل مع عدم وجود أدلة على استمرار حياة الجنين<sup>(3)</sup>. ومع اختلاف في بعض تفاصيل وصف الإجهاض غير أنها تتفق على أن الإجهاض خسارة الجنين في نهاية غير طبيعية للحمل كما يعد أحياناً محاولة طبيعية للتخلص من الأجنة المشوهة في وقت مبكر<sup>(4,5)</sup>. وغالباً ما يحدث الإجهاض خلال المراحل المبكرة من الحمل أي خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل First Trimester وقد يحدث كذلك خلال الأشهر الثلاثة الثانية من الحمل Second Trimester أو خلال الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل Third Trimester وهذا لا يختلف عن الولادة المبكرة حيث أن الجنين يكون حياً في الحالتين<sup>(6)</sup>. أن تعرض الحوامل لهذه الحالة تمثل مشكلة كبيرة تعاني منها النساء في جميع أنحاء العالم، ففي إحصائية للأمم المتحدة أن حوالي (155) مليون امرأة تتعرض للإجهاض سنوياً<sup>(7)</sup>. هناك نوعين من الإجهاض، الإجهاض المحرض (المستحث) Induced Abortion، والإجهاض التلقائي (العفوي) Spontaneous Abortion وقد يحصل لمرة واحدة فيسمى بالإجهاض العفوي المفرد Sporadic Spontaneous Abortion وقد يحصل لثلاث مرات متتالية أو أكثر قبل الأسبوع العشرين من الحمل دون حصول حمل يصل إلى ولادة طبيعية فيسمى بالإجهاض العفوي المتكرر (RSA)

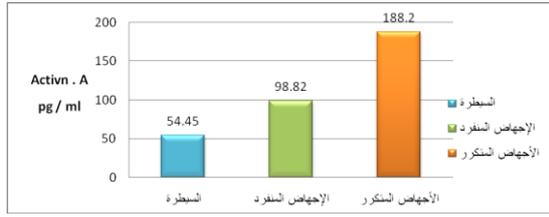
Recurrent Spontaneous Abortion<sup>(8)</sup>. إن حدوث الإجهاض يعود لأسباب عدة منها ذاتية ترتبط بنشوء الجنين نفسه ومنها ما يتعلق بالأُم الحامل كبعض الأسباب التشريحية و الهرمونية<sup>(9)</sup>. أكتيفين A عبارة عن هرمون بروتيني سكري معقد التركيب ذو وزن جزيئي (25000) دالتون، ويعود هذا الهرمون لعائلة Super Family (Transforming Growth Factor Beta) (TGF-B) هو يتكون من اثنين من الوحدات الفرعية الصغيرة ( $\beta$ ) المتطابقة والمتشابهة جداً والتي ترتبط مع بعضها بأواصر ثنائية الكبريت المنفردة<sup>(10,11)</sup>. ينتج هذا الهرمون من المشيمة والسائل الجنيني، وله دور في ولادة الجنين، يتحفز الهرمون أثناء الحمل وتعد المشيمة المصدر الرئيسي لهذا الهرمون<sup>(12,13)</sup>. يقوم أكتيفين A بزيادة تكوين وتحفيز إفراز هرمون FSH ويشارك في تنظيم الدورة الرحمية ، وكذلك أدواره في تكاثر الخلايا Cell Proliferation والتميز Differentiation والموت المبرمج للخلايا Apoptosis<sup>(14)</sup> التمثيل Metabolism و التوازن Homeostasis والاستجابة المناعية Immune Response وإصلاح الجروح Wound Repair ووظيفة الغدد الصماء<sup>(15)</sup>. لقد وجد أن دور أكتيفين A هو في تحفيز إفراز هرمون المحرر للقند (GnRH) من غدة تحت المهاد (hypothalamus)<sup>(16)</sup>. يتم قياس مستوى أكتيفين A في بداية الحمل حيث يفيد في تشخيص عجز وظيفة الأرومات المغذية وكذلك يساعد في السيطرة على متطلبات الحمل المبكر في الثلث الأول من الحمل في النساء اللواتي يصبين بنزيف خلال فترة الحمل الذي يقود إلى إسقاط مهدد<sup>(17)</sup>.

### طرائق العمل والعينات Methods & Samples

#### عينات الدراسة Study Samples

تم جمع (90) عينة دم من النساء اللواتي تراوحت أعمارهن ما بين (25-15) سنة توزعت إلى (40) عينة دم من النساء اللاتي عانين

فقد ارتفع الهرمون معنويا ( $98.82 \pm 6.4$  pg/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين كان الهرمون منخفض معنويا عند مقارنتها مع مجموعة الإجهاض المتكرر.



الشكل (1) يبين تركيز هرمون الأكتيفين A- للمجموع المدروسة

ولدراسة تأثير عمر المجاميع قيد الدراسة على تركيز الهرمون فقد تم تقسيم حالات الإجهاض المتكرر والمنفرد، وذوات الحمل الطبيعي (السيطرة) إلى ثلاث فئات عمرية، حيث كانت المجموعة العمرية الأولى من (15-25) سنة والمجموعة الثانية من (26-35) سنة أما المجموعة العمرية الثالثة من (36-45) سنة. حيث تمت دراسة كل فئة عمرية لحالات الإجهاض المتكرر والمنفرد كاختبار مع مثيلاتها لحالة الحمل (السيطرة). فقد ظهر من نتائج تحليل التباين في الشكل (2) انه توجد فروقات معنوية بين المجموعات المدروسة بالنسبة لتركيز أكتيفين A فمن اختبار دانكن متعدد الحدود للمتوسطات الحسابية نجد أن مجموعة الإجهاض المتكرر تظهر ارتفاعا معنويا وللصفات العمرية الثلاث التي بلغت ( $186.42 \pm 24.2$  pg/ml) ، ( $187.21 \pm 24.6$  pg/ml) و ( $189.7 \pm 25.6$  pg/ml) على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة لنفس الفئات العمرية ( $52.61 \pm 14.1$  pg/ml ، ( $52.98 \pm 12.6$  pg/ml) و ( $53.32 \pm 14.3$  pg/ml) على التوالي ( $p < 0.01$ ) ونجد من المخطط نفسه ان المجموعة الثانية (الإجهاض المنفرد) تظهر ارتفاعا معنويا وللصفات العمرية الثلاث ( $95.13 \pm 3.6$  pg/ml) ، ( $95.13 \pm 3.6$  pg/ml) و ( $96.9 \pm 4.5$  pg/ml) على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ولنفس الفئات العمرية ( $p < 0.01$ ).



الشكل (2) يبين تركيز هرمون الأكتيفين A للصفات العمرية الثلاث لدى النساء قيد الدراسة

تتفق هذه النتائج مع ما جاء به Muttukrishna وجماعته<sup>(18)</sup>، الذي أشار إلى أن تركيز الأكتيفين A يرتفع في حالة الإجهاض الكامل وإزالة المشيمة حيث أن تراكيز الهرمون الأمومية بعد إزالة المشيمة الجنينية تبدأ تدريجيا بالنقصان ضمن الساعات الأولى وهذا يفسر إن المشيمة هي المصدر الرئيسي لهرمون أكتيفين A<sup>(19)</sup>. وكذلك تتفق نتائج الدراسة الحالية مع الباحث Florio وجماعته<sup>(20,17)</sup> حيث إن تركيز الهرمون في الدورة النموية للأمل الحامل أعلى مما عليه في

من إجهاض متكرر في الثلث الأول من الحمل و(20) عينة دم من النساء اللاتي عانين من إجهاض منفرد وفي الثلث الأول من الحمل أيضا<sup>(30)</sup> و(30) عينة دم من النساء الحوامل في الأشهر الثلاثة الأولى وممن أستمروا لديهن الحمل بشكل طبيعي كمجموعة سيطرة (control). تم تشخيص الحالات بالاعتماد على الأعراض المرضية والفحص السريري بالإضافة إلى ذلك تم التأكد من الإجهاض عن طريق إجراء الفحص بالموجات الصوتية. وقد تم تصنيف المجاميع المدروسة حسب الفئات العمرية وكالآتي:

- 1- المجموعة الأولى: النساء ذوات الفئة العمرية (15-25) وكانت عينة (34)
- 2- المجموعة الثانية: النساء ذوات الفئة العمرية (26-35) وكانت عينة (39)
- 3- المجموعة الثالثة: النساء ذوات الفئة العمرية (36-45) وكانت عينة (17)

### طرائق العمل

قياس تركيز هرمون الأكتيفين A في مصل الدم :-

تم تقدير تركيز هرمون أكتيفين A باستخدام عدة الفحص الجاهزة (kit) الخاصة بتقنية ال ELISA والمجهزة من قبل شركة Creative-DiagnostiCS المصنعة في الولايات المتحدة الأمريكية.

تقدير تركيز هرمون البروجسترون، FSH ، LH بوساطة جهاز فحص الهرمونات (Mini VIDAS)

تم قياس الهرمونات باستعمال نظام جهاز Mini-VIDAS بوساطة التحليل المناعي الأنزيمي وباستعمال تقنية التحليل الإشعاعي للارتباط الأنزيمي Enzyme-Linked Fluorescent Assay (ELFA) واتبعت طريقة العمل في كتيب المعلومات المرفق مع عدة القياس لنظام ال Mini VIDAS

### التحليل الإحصائي :- Statistical Analysis

حللت البيانات الإحصائية باستخدام اختبار تحليل التباين One-way Analysis of variance (ANOVA) وقرنت المتوسطات الحسابية للصفات باستخدام اختبار دانكن متعدد الحدود، وتم استخدام اختبار F لتحليل التباين بين أكثر من مجموعة، وتم إيجاد معامل الارتباط الخطي (r) Correlation Coefcient لإيجاد العلاقة بين المتغيرات المدروسة في هذا البحث.

### النتائج والمناقشة

تركيز هرمون أكتيفين A في الدم :

أظهرت الدراسة الحالية كما مبين في الشكل (1) وجود زيادة معنوية عالية في تركيز الهرمون في مجاميع النساء قيد الدراسة (الإجهاض المتكرر والإجهاض المنفرد) مقارنة مع مجموعة السيطرة (الحوامل) ( $P < 0.01$ ) حيث كان أعلى تركيز للهرمون في حالات الإجهاض المتكرر ( $188.2 \pm 27.2$  pg/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت ( $54.45 \pm 15.2$  pg/ml) أما في مجموعة الإجهاض المنفرد

على التوالي على مستوى معنوية ( $P < 0.01$ )، فنجد من الشكل نفسه ان النساء ذوات الإجهاض المنفرد تظهر ارتفاعا معنويا للفئتين الثانية والثالثة والتي كانت  $(8.4 \pm 1.8 \text{ mIU/ml})$ ،  $(7.8 \pm 1.6 \text{ mIU/ml})$  على التوالي عند مقارنتها مع نفس الفئات العمرية لمجموعة السيطرة، اما بالنسبة للفئة العمرية الأولى فقد أظهرت النتائج تقارب المعدلات ولم يشير التحليل الإحصائي لاي فرق معنوي ما بين النساء ذوات الإجهاض المنفرد ومجموعة السيطرة التي بلغت  $(3.8 \pm 0.9 \text{ mIU/ml})$  في حين يظهر انخفاضاً معنويًا مقارنة مع مجموعة النساء ذوات الإجهاض المتكرر.



الشكل (4) يبين تركيز هرمون FSH للفئات العمرية المختلفة لدى النساء قيد الدراسة

جاءت هذه النتائج متوافقة مع ما توصل إليه kelin وجماعته<sup>(23)</sup> الذي أشار إلى أن ارتفاع FSH مرتبط بنقصان هرمون الأنهين A وزيادة الأكتيفين A-.- إن انخفاض تركيز LH والبروجسترون يعمل على رفع تركيز FSH في الدم وبالعكس. حيث أن الهرمونات المبيضية (الاستروجين والبروجسترون) تؤثر على إفراز هذا الهرمون لدى الحوامل من الفص الأمامي للغدة النخامية عن طريق التغذية الاسترجاعية الإيجابية والسلبية بالاعتماد على تركيزها في الدم حيث إن الـ FSH مسؤول عن تطور جريبة كراف Graafian follicle والجسم الأصفر IUteum corpus أثناء الطور الحويصلي لإنتاج FSH ويزيد ويضخم الخلايا الحبيبية وإفراز السائل الجريبي<sup>(24)</sup>. هناك علاقة إيجابية بين هرمون الأكتيفين A وبين FSH حيث انه يعمل على تحفيز كميات كبيرة من FSH وان هرمون الأكتيفين A يعمل في جراب المبيض على زيادة إنتاج وتحرير (FSH) في الغدة النخامية وفي الحويصلات المبيضية يزيد من FSH المرتبط والمختزل بعملية الأرمته<sup>(21)</sup>. يعتقد أن سبب ارتفاع تركيز FSH هو ارتفاع تركيز أكتيفين A بشكل سريع لدى النساء ذوات الإجهاض المتكرر والمنفرد مقارنة مع مجموعة السيطرة وهذا يتفق مع ما جاء به الباحثين Dipro& Harris<sup>(25)</sup> اللذان أوضحا العلاقة بين الهرمونين وتأثيرهما على جسم المرأة.

يتم تحفيز إفراز FSH قبيل التبويض وذلك من خلال مستويات العالية لآلية التغذية الاسترجاعية الإيجابية Positive feedback mechanisms. حيث لوحظ عند حدوث انخفاض تراكم هرمون البروجسترون والـ LH فإن ذلك يسبب رفع لتراكم FSH في الدم وبالعكس<sup>(26)</sup>.

#### تركيز هرمون LH في الدم:

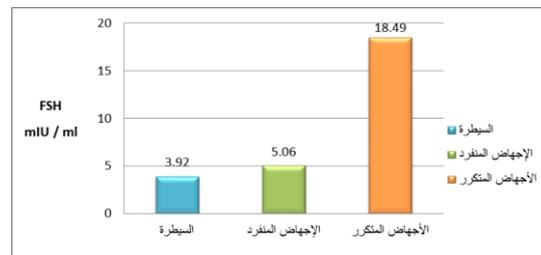
أظهرت الدراسة الحالية وكما هو مبين في الشكل (5) وجود انخفاض معنوي بين النساء (ذوات الإجهاض المتكرر والمنفرد) مقارنة مع

النساء غير الحوامل وتستمر هذه الزيادة في الهرمون خلال الحمل حتى الولادة، أما عند إصابة مشيمة الجنين بنقص أوكسجين الدم فإن ذلك يؤدي إلى زيادة إفراز الأكتيفين من المشيمة في الحمل المتأخر. كما أن هذا الهرمون قد يعكس بشكل غير مباشر نقص أوكسجين الرحم الداخلي، إن قياس مستوى الأكتيفين A في بداية الحمل مفيد في تشخيص عسر الأرومات المغذية وكذلك يساعد في السيطرة على مشاكل الحمل المبكر في الثلث الأول من الحمل في النساء الذين يصابون بنزيف خلال الحمل يقود إلى جنين مهدد بالإجهاض.

يقوم هرمون الأكتيفين A بتحفيز إطلاق أو تحرير هرمون FSH وتنظيم انقسام الخلية، وبقاء الخلية العصبية ودعم نمو العظم وانتشار الخلية والموت الخلوي. إن التعبير الجيني لهذا الهرمون تظهر في سرطان البروستات والقولون والثدي. لأن الهرمون قادر على منع انتشار الخلية وبالتالي منع تطور السرطان. وليست هذه الآلية الوحيدة التي يقوم بها الهرمون بدور وقائي في تطوير السرطان<sup>(21)</sup>. حيث يلعب الأكتيفين A دور حيوي في إنتاج وتنظيم بعض الهرمونات مثل ACTH.GnRH، FSH، ويؤثر على عملية تكوين كريات الدم الحمر وتقوية الأعصاب وكذلك يؤثر على إفراز الأوكسينوسين Oxytocine وتنظيم الإفراز الذاتي للغدد والإفراز الخارجي<sup>(22)</sup>.

#### تركيز هرمون FSH في مصل الدم:

يظهر لنا الشكل (3) تركيز هرمون FSH لدى النساء قيد الدراسة حيث يلاحظ وجود فروق معنوية في تركيز الهرمون بين مجاميع النساء (الإجهاض المتكرر والإجهاض المنفرد) والسيطرة (الحمل) عند مستوى معنوية ( $P < 0.01$ ) حيث كان أعلى تركيز للهرمون في النساء ذوات الإجهاض المتكرر التي بلغت مستوى  $(18.49 \pm 2.7 \text{ mIU/ml})$  مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت مستوى  $(3.92 \pm 1.7 \text{ mIU/ml})$  أما في الإجهاض المنفرد فكان الهرمون مرتفع معنويًا والتي بلغت مستوى  $(5.06 \pm 1.2 \text{ mIU/ml})$  مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين كان الهرمون منخفض معنويًا عند مقارنتها مع مجموعة الإجهاض المتكرر.



الشكل (3) يبين تركيز هرمون FSH لدى النساء قيد الدراسة

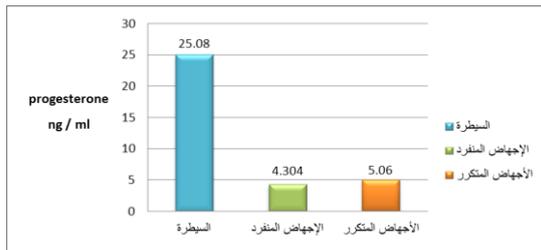
أما تأثير العمر على تركيز هرمون FSH المبين في الشكل (4) فقد أظهرت النتائج ارتفاعاً معنويًا للفئات العمرية الثلاث للنساء ذوات الإجهاض المتكرر والتي بلغت  $(16.4 \pm 2.3 \text{ mIU/ml})$ ،  $(17.8 \pm 2.8 \text{ mIU/ml})$ ،  $(18.2 \pm 2.6 \text{ mIU/ml})$  على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة لنفس الفئات العمرية التي كانت  $(3.1 \pm 1.2 \text{ mIU/ml})$ ،  $(3.6 \pm 0.8 \text{ mIU/ml})$ ،  $(3.2 \pm 1.1 \text{ mIU/ml})$

على إفراز هرمون البروجسترون والذي يكون له دور كبير في الإبقاء على الحمل في المراحل الجنينية المبكرة من الحمل لحين نمو المشيمة وبالعكس.

كما ذكر الباحثان warren & stichf<sup>(29)</sup> إلى أن ارتفاع الهرمون اللوتيني يصاحبه انخفاض لتراكيز كل من البروجسترون والأستروجين فمن المعروف إن عملية تثبيط الهرمون اللوتيني تحصل عندما ترتفع تراكيز الأستروجين والبروجسترون بواسطة آلية التغذية الإسترجاعية السالبة. وتساهم تراكيز هرمونات الدم الستيرويدية في تنظيم إفرازه بواسطة آلية التغذية الإسترجاعية لتحت المهاد قبل عملية التبويض حيث يكون الإفراز نبضياً مع معدل مستويات أساسية يتم الحفاظ عليها خلال الشهر ماعدا فترة التوقف الملحوظ الذي يحدث خلال طور التبويض من الدورة الرحمية ، وقبل عملية التبويض يتم إثارة إفرازه بواسطة تراكيز الأستروجين العالية من خلال آلية التغذية الاسترجاعية الإيجابية وبعد التبويض فان إفراز LH يثبط بواسطة ارتفاع تراكيز الأستروجين والبروجسترون من خلال آلية التغذية الاسترجاعية السالبة.

#### تركيز هرمون البروجسترون Progesterone في الدم :

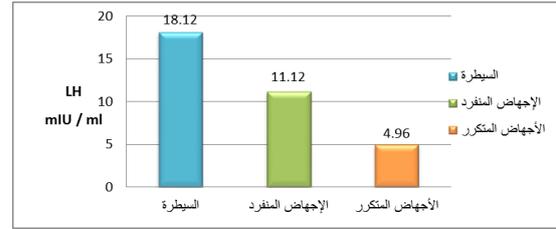
نلاحظ من الشكل (7) وجود فروق معنوية في تركيز الهرمون بين مجاميع النساء قيد الدراسة (نوات الإجهاض المتكرر والمنفرد) مقارنة مع مجموعة السيطرة عند مستوى معنوية ( $p \leq 0.05$ ) حيث كان أقل تركيز للهرمون في مجموعة النساء نوات الإجهاض المتكرر والتي بلغت مستوى ( $5.06 \pm 1.37$  ng/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت مستوى ( $25.08 \pm 5.71$  ng/ml) أما في النساء نوات الإجهاض المنفرد فكان تركيز الهرمون منخفض معنويًا والذي بلغ مستوى ( $4.304 \pm 1.07$  ng/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين لم يلاحظ فرق معنوي في تركيز الهرمون في مجموعة النساء نوات الإجهاض المتكرر.



#### الشكل (7) يبين تركيز هرمون بروجسترون لدى النساء قيد الدراسة

وهذا يتطابق مع ما جاء به الباحث Szekes Bartho وجماعته<sup>(30)</sup> الذي أشار إلى أن انخفاض تركيز الهرمون في حالات الإجهاض المتكرر والمنفرد يأتي استجابة للجهاز المناعي للألم لرفض الجنين بواسطة suppresses modulates uterine contraction وانخفاض في تركيز هرمون البروجسترون له علاقة مع الإجهاض خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. وكذلك جاءت هذه النتائج مطابقة لما جاء به الباحث Ozlü وجماعته<sup>(31)</sup> الذي وجد أن هرمون

مجموعة السيطرة ( $P < 0.01$ ) حيث كان أقل تركيز للهرمون في النساء نوات الإجهاض المتكرر والتي بلغت مستوى ( $4.96 \pm 1.02$  mIU/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة والتي بلغت مستوى ( $18.12 \pm 3.6$  mIU/ml) أما في النساء نوات الإجهاض المنفرد فكان الهرمون منخفض معنويًا والذي بلغ مستوى ( $11.12 \pm 2.5$  mIU/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة في حين كان الهرمون مرتفع معنويًا في مجموعة النساء نوات الإجهاض المنفرد مقارنة مع مجموعة نوات الإجهاض المتكرر.



#### الشكل (5) يبين تركيز هرمون LH لدى النساء قيد الدراسة

بينما يوضح الشكل (6) تركيز هرمون LH للفئات العمرية المختلفة لحالات الإجهاض المتكرر مقارنة مع مجموعة السيطرة حيث ظهرت مجموعة الإجهاض المتكرر انخفاضاً معنويًا ( $P < 0.01$ ) وللفئات العمرية الثلاث والتي كانت ( $3.85 \pm 1.3$  mIU/ml)، ( $4.4 \pm 1.04$  mIU/ml)، ( $4.51 \pm 0.9$  mIU/ml) على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة لنفس الفئات العمرية والتي كانت ( $18.3 \pm 2.8$  mIU/ml)، ( $17.06 \pm 2.6$  mIU/ml)، ( $16.6 \pm 1.9$  mIU/ml) على التوالي و يلاحظ من الشكل نفسه إن النساء نوات الإجهاض المنفرد تظهر انخفاضاً معنويًا ( $P < 0.01$ ) وللفئات العمرية الثلاث ( $9.9 \pm 2.5$  mIU/ml)، ( $10.16 \pm 2.1$  mIU/ml)، ( $11.44 \pm 3.2$  mIU/ml) على التوالي عند مقارنتها مع مجموعة السيطرة ولنفس الفئات العمرية.



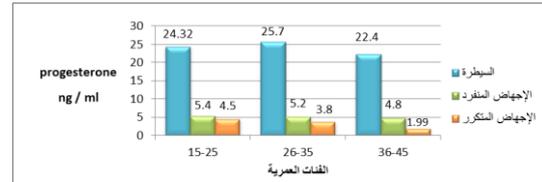
#### الشكل (6) يبين تركيز هرمون LH للفئات العمرية المختلفة لدى النساء قيد الدراسة

وجاءت هذه النتائج مطابقة مع ما جاء به Marya<sup>(24)</sup> حيث بين أن الهرمونات المبيضية الأستروجين والبروجسترون تؤثر بشكل غير مباشر على إفراز LH من الفص الأمامي للغدة النخامية عن طريق آلية التغذية الإسترجاعية الإيجابية والسالبة بالاعتماد على تركيزها في الدم حيث أن التركيز الواطئ للبروجسترون يقلل من إفراز LH وبالعكس بتأثير التغذية الإسترجاعية وكما بين coulan<sup>(27)</sup> ان الخلل في الطور الأصفر ونقص هرمون LH يؤدي إلى الإجهاض العفوي. وكما ذكر الباحثان Ritter & Blumenfeld<sup>(28)</sup> فإن ارتفاع هرمون الأكتينيفين A يؤدي إلى نقص في تركيز LH على العكس من الأكتينيفين A- . وان ارتفاع تركيز هرمون LH يعمل على تحفيز الجسم الاصفر

وعند مقارنة تركيز الهرمون للنساء ذوات الإجهاض المتكرر والمنفرد حسب الفئات العمرية نجد انها تقل تدريجيا كلما كانت الفئة العمرية كبيرة، مما يدل على التراجع التدريجي لكفاءة المبيض وحيوية الدورة الشهرية بتقدم العمر أي أن عامل الخلل في هرمون البروجسترون وتأثير العمر لها الدور الكبير على الحمل. جاءت نتائج هذه الدراسة مطابقة لما جاء به الباحث coomarasamy وجماعته<sup>(32)</sup> الذي أشار إلى ان النساء ذوات الحمل الطبيعي يزداد عندهم تركيز هرمون البروجسترون في الدم، والتي تتزامن مع وقت الانخفاض في تركيز البروجسترون من الجسم الأصفر في المرحلة الإفرازية وكذلك فإن الكمية الكافية من الهرمون في الثلث الأول من الحمل تزيد من معدل الولادات الحية في النساء مع حالات الإجهاض المتكرر الغير مبررة. ويعتقد أن سبب انخفاض هذا الهرمون هو تأثير بعض العوامل الوراثية والفلسجية وكذلك حدوث ارتفاع في بعض مستويات الهرمونات التي تعمل على حدوث الإجهاض والتي لها تأثير سلبي على مستوى هرمون البروجسترون خلال فترة الحمل والتي من أهمها هرمونات الإجهاد الأبنفرين والنور بنفرين<sup>(33)</sup>. ان التراكيز المنخفضة للهرمون تؤدي إلى إجهاض عفوي وخاصة بعد انفصال المشيمة ويعزى ذلك إلى عدم قدرة الجنين على الانغراس في بطانة الرحم والتي تؤدي إلى زيادة إنتاج إفراز هرمون الأوكسيتوسين Oxytocin والبروستلاندين نوع PGF2 $\alpha$  اللذان يفرزان من بطانة الرحم والتي تعمل على تحلل الجسم الأصفر والذي يؤدي إلى توقف إفراز البروجسترون وزيادة حدوث التقلصات الرحمية في الرحم ومن ثم حدوث الإجهاض<sup>(34)</sup>.

البروجسترون هو الهرمون الأساسي في حدوث وديمومة الحمل وأن استخدام المركبات البروجسترونية الطبيعية أو المصنعة لمعالجة بعض حالات الإسقاط المهدد قد نجح في منع حدوث الإجهاض واستمرار الحمل.

في حين إن نتائج الشكل (8) يوضح مقارنة تأثير العمر في مستوى هرمون البروجسترون لدى النساء قيد الدراسة. فقد تبين وجود انخفاض معنوي في تركيز الهرمون ( $p \leq 0.05$ ) وفي الفئتين العمريتين (25-15) سنة و(35-26) سنة للنساء ذوات الإجهاض المتكرر مقارنة مع مجموعة السيطرة ولنفس الفئات العمرية والتي كانت ( $24.32 \pm 5.7 \text{ ng/ml}$ ) ، ( $4.5 \pm 1.0 \text{ ng/ml}$ ) ، ( $3.8 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ ) ، ( $25.7 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ ) على التوالي، في حين أظهرت الفئة (45-36) انخفاضا معنويا في تركيز الهرمون عند مستوى معنوية ( $p < 0.01$ ) وكانت النتائج ( $22.4 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$ ) ، ( $1.99 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ ) ، أما بالنسبة للنساء ذوات الإجهاض المنفرد ففي الفئة الأولى والثانية فقد أظهرت النتائج الإحصائية وجود انخفاض معنوي في تركيز الهرمون ( $p < 0.05$ ) مقارنة مع مجموعة السيطرة لنفس الفئات العمرية والتي كانت ( $5.4 \pm 1.3 \text{ ng/ml}$ ) ، ( $5.2 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ ) على التوالي. أما بالنسبة للفئة الثالثة فقد كانت ( $4.8 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ ).



الشكل (8) يبين تركيز هرمون البروجسترون للفئات العمرية المختلفة لدى النساء قيد الدراسة

#### المصادر

1. Guyton, A.C. and Hall, J.E. (2006). Text book of physiology. 11th ed. Elsevier Saunders. China. pp:931-942
2. Stuart, C. and Christoph, I. (2002). Obstetrics by ten teachers. 17th ed. Arnold pub. London
3. Chan, P.D. and Johnson, S.M. (2006). Current clinical Strategies Gynecology and Obstetrics
4. Arulkumaran, S.; Sivanesaratnam, V.; Chatterjee, A. and Kumar, P. (2004). Essentials of obstetrics. 1st ed. Jaypee Brothers medical pub. New Delhi. pp: 41-24.
5. Finer, L.B. and Henshaw, S.K. (2005); Abortion incidence and services. Perspect. Sex Reprod. Health, 35:6-15.
6. Creinin, M.D.; (2000); Medical abortion regimens: Historical context and Overview. A.M.J. obstet. Gynecol. pp: 183.
7. Rosenthan, E. (2007). Lagal or Not , Abortion Rates Compare. New York Times Retrieved .pp:30-36.
8. Sharp, M. and Crop D. (2009). Spontaneous Abortion (Miscarriage). a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station ,N.J.

9. Hacker, N. F.; Moore, J. G. and Gambone, J. C. (2004). Essentials of obstetrics and gynecology. 4th ed. Elsevier Saunders. China . pp : 85-221
10. Burger HG, Igarashi M (April 1988). "Inhibin: definition and nomenclature, including related substances". The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 66 (4): 885-6. PMID 3346366.
11. Ying S (1988) Inhibins, activins and follistatins: gonadal proteins modulating the secretion of follicle-stimulating hormone Endocrine Reviews 9:267-293
12. petraglia, F.; Gallinelli, A.; Devita, D.; Lewis, K.; Mathews, L. and Vale, W. (1994). Activin at parturition changes of maternal serum levels and evidence for a local effect on prostaglandin release, J. clin. Endo. Metab., 84: 278-82.
13. Luisi, S; Florio, P.; Reis, FM and petraglia, F. (2001) Expression and Secretion of activin-A :possible physiology and clinical implication. Eur., J. Endocrinol. 145:225-236.
14. Chen YG, Wang Q, Lin SL, Chang CD, Chuang J, Chung J, Ying SY (May 2006). "Activin signaling and its role in regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis". Exp. Biol. Med. (Maywood) 231 (5): 534-44. P16636301.

15. Sulyok S, Wankell M, Alzheimer C, Werner S (October 2004). "Activin: an important regulator of wound repair, fibrosis, and neuroprotection". *Mol. Cell. Endocrinol.* 225 (1–2): 127–32 doi: 10.1016/j.mce. 2004.07.011. PMID 15451577.
16. Stamler R, Keutmann HT, Sidis Y, Kattamuri C, Schneyer A & Thompson TB 2008 The structure of FSTL3-activin A complex: differential binding of N-terminal domains influences follistatin - type antagonist specificity. *Journal of Biological Chemistry* 283 32831–32838.
17. Florio, P.; Severi, FM.; Cobellis, L.; Danero, S.; Bome, A and Luisi, S. (2002). Serum activin-A and inhibin-A. New clinical markers for hydatidiform mole. *Cancer.*, 94: 2618-2622.
18. Muttukrishna, S.; North, R.A.; Morris, J.; Schellenberg, J.C.; Taylor, R.S.; Asselin, J.; Ledger, W.L. and Redman C.W. (2000). Serum inhibin-A and Activin-A are elevated prior to the onset of preeclampsia. *Hum. Reprod.*, 15:1640-1645.
19. Blackburn, C.A.; Keelan, J.A.; Taylor, R.S.; North, R.A. (2003). Maternal serum activin-A is not elevated before preeclampsia in women who are at high risk. *AM. J. Obstet. Gynecol.* 188:807-811.
20. Florio, P.; Luisi, S.; Ciarmela, P.; Severi, FM.; Bocchi, C. and Petraglia, F. (2004). Inhibins and activins in pregnancy. *Mol. Cell Endocrinol.*, 225 (1-2): 93-100.
21. Deli, A; Kreidl, E; Santifaller, S.; Trotter, B.; Seir, K.; Berger, W.; Schulte-Hermann, R; Rodgarkia - Dara, C. and Grusch, M. (2008). Activins and activin antagonists in hepatocellular carcinoma. *World, J. gastroenterol.* 14(11):1699-709.
22. Lamba P, Santos MM, Philips DP & Bernard DJ 2006 Acute regulation of murine follicle-stimulating hormone beta subunit transcription by activin A. *Journal of Molecular Endocrinology* 36 201–220.
23. Klein, NA.; Houmard, BS.; Hansen, KR.; Brenda, S.; Woodruff, TK.; Sluss, PM.; Bremner, WJ. and Michael, RS. (2004). Age-Related analysis of Inhibin -A, Inhibin-B and Activin-A relative to the Intercycle monotropic Follicle stimulating Hormone Rise in Normal Ovulatory Women. *The Journal of clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. (89), No. (6): 2977-2981.
24. Marya, R.K. (2003). *Medical physiology*. 2nd ed. CBS Publishers and distributors NEW DELHI. BANGLORE. PP: 491- 503.
25. Dipiro and Harris, W. (2007) *Pharmacotherapy Physiology, J. Clin. Endo. & Meta.* Vol.(82) p131.
26. Van Derlin, P.G.; Cekleniak, N.; Coutiforis, C.; Boyd, J. and Strauss, III, J. F. (1997) Evidence for the clonal origin of the granulosa cell population of the mature human follicle. *J. Clin. Endo. & Metab.* Vol.(82) p:3019.
27. Adoshi, E.Y. (1994) Endocrinology of the ovarian, *J. Hum. Reprod.* Vol (5) p: 815-827.
27. Coulam, CB. and Stern, JJ. (1994). Endocrine factors associated with recurrent spontaneous abortion. *Clin. obstet. Gynecol.*, 37 (3): 730-44.
28. Blumenfeld, Z. and Ritter, M. (2006). Inhibin, Activin and follistatin in human Fetal pituitary and Gonadal physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol:943 (1): 34-48.
29. Warren, M. P. and Stiehl, A.L. (1999) . Exercise and female adolescents: effects on the reproductive and skeletal systems. *Journal of the American Medical Women's Association* 54(3): 115-120 .
30. Szekeres-Bartho, J.,; Halasz, M., and Palkovics, T.,; (2009); Progesterone in pregnancy, receptor-ligand interaction and signaling pathways; *J. Reprod Immunol* ;83: 60-4.
31. Ozlü T, Gungor AC, Donmez ME, Duran B. Use of progestogens in pregnant and infertile patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286(2): 495-503.
32. Coomarasamy A, Truchanowicz EG, Rai R. Dose first trimester progesterone prophylaxis increase the live birth rate women with unexplained recurrent miscarriage. *BMJ.* 2011; 15(7): 305-308.
33. Nelson, D.B. (2003). Does stress influence early pregnancy loss. *Ann Epidemiol* ,13 (4):223.
34. Chrestopher, R.; Susan, K.B. and Juhn, C.M. (2007). Progesterone acutely increases LH pulse amplitude but does not acutely influence nocturnal LH pulse frequency slowing during the late follicular phase in women-AM. *J. Physiol. Endocrinol Metab.* 292: 900-9006.

## The effect of Activin A and Steroid Hormones on the Recurrent and single Abortion

Nazar Ahmed Naji<sup>1</sup>, Galawesh Norri Tahrr<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dept.of chemistry, College of Science, Tikrit University, Tikrit, Iraq

<sup>2</sup>Technical Institute Kirkuk, Kirkuk, Iraq

### Abstract

This study is designed to evaluate the relationship between Activin -A and the incidence of recurrent and single abortion. The study also included the Estimate of steroid hormones levels (FSH, LH and progesterone concentration through the abortion and normal pregnancy. The work performed through using 90 blood samples were taken from aborted and normal pregnant women their range ages between (15-45) years, attended Azadi teaching hospital in Kirkuk and general hospital of Kirkuk and some private medical clinics during the period from 1<sup>st</sup> of September (2012) to end of march (2013)

Results revealed a significant increase in the concentration of Activin A ,FSH in the group of recurrent and single aborted women in comparison with control group. There was a significant decrease the levels of progesterone and in the group recurrent and single aborted women in comparison with control group .