



البحر العلمي المادف دعماسة أساسية للنموض بالعراق



تقييم المستويات المصلية لعامل نخر الورم- الفا و بعض المعايير الفسلجية لدى عدد من النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض في محافظة صلاح الدين

مروة عبد السلام قادر ، مهند حسن محمود

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

marwa.abdulsalam@tu.edu.iq

الملخص

هدفت الدراسة تقييم مستوى عامل نخر الورم- الفا ($TNF-\alpha$) وعلاقته ببعض المتغيرات الفسلجية (اومينتن-1 و فسفاتن) لدى عدد من النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (Polycystic Ovary Syndrome) في محافظة صلاح الدين . جمعت عينات الدم من 50 امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض تراوحت اعمارهم 19-39 سنة من المراجعات للعيادات الخارجية و 40 من الاصحاء بأعمار مماثلة. تم قياس مستوى عامل نخر الورم- الفا ، اومينتن-1 (Omentin-1) وفسفاتن (Visfatin). اظهرت النتائج ارتفاعا معنويا في مستويات كل من عامل نخر الورم- الفا (135.1 ± 18.7 pg/ml) وفسفاتن ($92.5 \pm 11.841.7$ ng/ml) لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة مع مجموعة السيطرة ، بينما انخفض معنويا مستوى اومينتن-1 ($198.4 \pm 41.741.7$ ng/ml) لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة مع مجموعة السيطرة. يمكن ان نستنتج وجود علاقة بين ارتفاع مستويات كل من عامل نخر الورم- الفا وفسفاتن وحالة متلازمة تكيس المبايض كمؤشر على وجود حالة التهابية ووجود اضطراب في افرازات النسيج الشحمي شاملا الحركي الخلوي المهدد للالتهاب عامل نخر الورم- الفا و الحركيات الدهنية اومينتن-1 و فسفاتن للمصابات بمتلازمة تكيس المبايض.

الكلمات المفتاحية : متلازمة تكيس المبايض ، عامل نخر الورم- الفا ، اومينتن-1 ، فسفاتن.

المقدمة

الخلايا الفارزة له (Autocrine) او على الخلايا المجاورة او القريبة على الانسجة العضلية والشحمية. عامل نخر الورم- الفا يلعب دورها مهما في الفسلجة التكاثرية حيث يؤثر على تصنيع الستيرويد في المبايض، وعلى نضج الجريبات المبيضية، وعلى عملية التبويض، الاخصاب وعلى انغراس الجنين ببطانة الرحم ، ويقوم الجسم الاصفر (Corpus Luteum) بإفراز عامل نخر الورم- الفا. عامل نخر الورم- الفا يلعب دورا مهما وارتباطا وثيقا في حدوث السمنة وحالة مقاومة الانسولين لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض ، فقد لوحظ انه مرتبط بحالة فرط الاندروجينات (Hyperandrogenism)، مقاومة الانسولين (Insulin Resistance) والسمنة ووجد انه يرتفع عاليا في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وبالتالي يكون مسؤولا عن انخفاض الحساسية لهرمون الانسولين عند الخلايا فقد وجد ان عامل نخر الورم- الفا يقلل من فعالية انزيم تايروسين كابينز (Tyrosine kinase) لمستلم الانسولين فجين عامل نخر الورم- الفا يقلل من فسفرة مستلم الانسولين ويحفز من فسفرة المادة الاساس لمستلم

متلازمة تكيس المبايض عبارة عن اضطراب هرموني ابيض شائع بين الاناث البالغات يعمر الانجاب يتميز بوجود تكيسات بالمبيض تظهر كحبات اللؤلؤ على سطحه عند الفحص تحت السونار نظرا لعدم تطور الجريبات بالمبيض، عدم وجود تبويض واختلالات هرمونية واضحة بهرمونات الهرمون اللوتيني، الهرمون المحفز للجريبات، الاستروجين والشحمون الخصوي مؤثرة على الدورة الشهرية للانثى البالغة يعمر الانجاب مسببة انقطاعها او عدم انتظامها، اسباب ذلك قد تكون جينية، عصبية هرمونية، بيئية، نمط الحياة و السمنة، كل هذه العوامل تؤدي الى ارتفاع مستويات الانسولين والاندروجينات بالدم، وجود مقاومة للانسولين وكذلك احداث اجهاد تأكسدي وقد ينتج عن كل ذلك بنهاية المطاف متلازمة ابيض [1,2].

عامل نخر الورم- الفا هو حركي خلوي مههد للالتهاب (Proinflammatory cytokine) بشكل متعدد الببتيد (Polypeptide) يتألف من 157 حامض اميني بوزن جزيئي يبلغ 26 كيلودالتون ويفرز بشكل رئيسي من قبل البلاعم الكبيرة النشطة وكذلك من النسيج الشحمي ويمارس فعله بطريقة التأثير الذاتي على

الاختبارات الفسلجية:

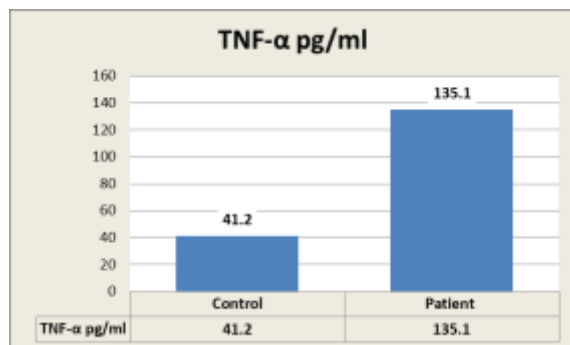
شملت تقدير المستوى المصلي لكل من اومينتن-1 و فسفاتن باستخدام تقنية الاليزا (عدة القياس لكليهما من شركة mybiosource الأمريكية)

التحليل الاحصائي:

تم اجراء جميع الاختبارات الاحصائية باستخدام برنامج SPSS Statistics وتم تحديد الاهمية الاحصائية عند قيمة P قدرها 0.05

النتائج والمناقشة

اظهرت النتائج الموضحة في الشكل 1 ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في مستويات عامل نخر الورم- الفا لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (135.1 ± 18.7 pg/ml) مقارنة بمجموعة السليمات.



الشكل 1 : تراكيز عامل نخر الورم- الفا المصلية (pg/ml) في مجموعتي الدراسة

هذه النتائج اتفقت مع دراسات كل من Thathapudi وجماعته [10] و Cardoso وجماعته [11] ، حيث وجدوا ارتفاع معنوي في مستويات عامل نخر الورم- الفا لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة بمجموعة السليمات.

عامل نخر الورم- الفا حركي خلوي مهبط للالتهاب يفرز من قبل خلايا النسيج الدهني ومن خلايا أخرى ويرتفع لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض فهو مرتبط بحالة مقاومة الانسولين وحالة فرط الاندروجين المصاحبة لمتلازمة تكيس المبايض [12 ، 13] ، حيث يقوم عامل نخر الورم- الفا بتقليل استجابة الخلايا الدهنية والكبدية والعضلية للانسولين عبر التأثير على ناقلات الكلوكون خاصة الرقم 4 مؤديا الى حدوث حالي مقاومة الانسولين وفرط الاندروجينات لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض [4 ، 11].

اظهرت النتائج الموضحة في الشكل 2 انخفاض معنوي ($p \leq 0.05$) في مستويات اومينتن-1 لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (198.4 ± 41.7 ng/ml) مقارنة بمجموعة السليمات.

الانسولين ومن خلال كلا التأثيرين لعامل نخر الورم- الفا سيثبط من احدث ونقل الاشارة لهرمون الانسولين وبالتالي تقليل حساسية الخلايا للانسولين. ولقد وجد إن ارتفاع مستويات السكر في الدم يحفز افراز عامل نخر الورم- الفا في الاناث البدينات المصابات بمتلازمة تكيس المبايض [3,4].

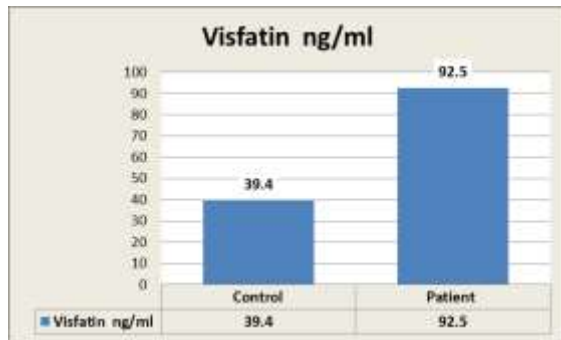
اومينتن-1 هو بروتين نشوي يتألف من 296 حامض اميني ويعد واحد من اهم الحركيات الدهنية (Adipokines) المفردة من قبل النسيج الشحمي خاصة الاحشائي وموجود بالدم ، يمتلك اومينتن-1 بفعل مضاد لحدوث داء السكر عن طريق زيادة اخذ الخلايا للسكر والذي يتوسطه الانسولين عبر تحفيز مسار بروتين كايينز ب (Protein kinase B) ولقد وجد ان تراكيزه المصلية تنخفض لدى الاشخاص البدناء والذين لديهم داء السكر النوع الثاني ، ومن خصائص اومينتن-1 الاخرى انه يقلل خطورة الاصابة بأمراض الجهاز القلبي الوعائي عبر عمله كموسع للاوعية الدموية ومضاد للالتهابات ولتكوين الخثرات [5,6] اومينتن-1 ينخفض لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض بسبب تأثيرات وجود حالة فرط الانسولين (Hyperinsulinemia) وارتفاع مستويات سكر الدم (Hyperglycemia) والتي تخفض من مستوياته المصلية لديهم [7].

فسفاتن ويدعى ايضا العامل المحفز لمستعمرة الخلايا البائية الاولى (Pro B cell colony stimulating factor) ويعد احد انواع الحركيات الدهنية وهو عبارة عن بروتين يبلغ وزنه الجزيئي 52 كيلودالتون و يتم التعبير عنه اضافة الى النسيج الشحمي من قبل انسجة اخرى متنوعة مثل نخاع العظم والكبد والعضلات وكذلك الخلايا اللمفاوية ، يرتبط فسفاتن بمستلم الانسولين ويظهر تأثير مماثل للانسولين حيث يحفز التقاط سكر الكلوكون من قبل الخلايا الشحمية والعضلية كما انه يشبط تحرير سكر الكلوكون من قبل الخلايا الكبدية ، وترتفع مستويات فسفاتن المصلية لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض بألية غير واضحة تماما لكن يعتقد ان حالي فرط الاندروجينات وارتفاع مستويات سكر الدم لديهم تؤدي الى ذلك [8,9].

المواد وطرائق العمل**جمع العينات:**

شملت الدراسة 50 امرأة مشخصة طبيا بإصابتها بمتلازمة تكيس المبايض تراوحت اعمارهم بين 19-39 سنة من المراجعات للعيادات الخارجية وشملت 40 امرأة من الاصحاء بأعمار مماثلة . سحب 5 مل دم ومن ثم فصل المصل باستخدام جهاز الطرد المركزي بسرعة 3000 دورة/دقيقة لمدة 10 دقائق ، بعدها تم سحب المصل ووضعها بأنابيب معقمة وحفظت مجمدة عند درجة -20 درجة مئوية لحين اجراء الفحوصات.

الاختبار المناعية : شملت تقدير المستوى المصلي من عامل نخر الورم- الفا باستخدام تقنية الاليزا (عدة القياس من شركة mybiosource الأمريكية).

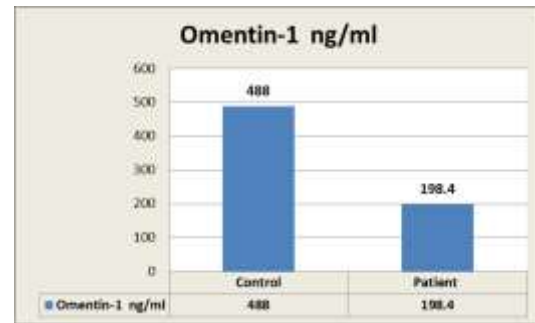


الشكل 3 : تراكيز فسفاتن المصلية (ng/ml) في مجموعتي الدراسة

هذه النتائج اتفقت مع دراسات كل من Jongwutiwes وجماعته [18] و Abd ElBaki [19] ، حيث وجدوا ارتفاع معنوي في مستويات فسفاتن لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة بمجموعة السليمات

فسفاتن هو حركي دهني بروتيني يفرز من قبل النسيج الدهني ويلعب دورا في امراضية حالة مقاومة الانسولين التي ترافق متلازمة تكيس المبايض لذا يعد فسفاتن كحلقة وصل بين البدانة وداء السكر وحالة مقاومة الانسولين [20]

وجد ان مستويات فسفاتن المصلية ترتفع لدى مريضات متلازمة تكيس المبايض وهذا قد يعود الى حالات البدانة والمتلازمة الايضية وفرط الاندروجينات الموجودة لديهن حيث تسبب ارتفاعا في افرازه كمؤشر التهابي [8 ، 21].



الشكل 2 : تراكيز اومنتين-1 المصلية (ng/ml) في مجموعتي الدراسة

هذه النتائج اتفقت مع دراسات كل من Franik وجماعته [14] و Özgen وجماعته [15] ، حيث وجدوا انخفاض معنوي في مستويات اومنتين-1 لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مقارنة بمجموعة السليمات

يعتبر اومنتين-1 احد الحركيات الدهنية المهمة حيث يعمل مضادا للالتهابات ويعمل ايضا على زيادة حساسية الخلايا لفعل الانسولين وينخفض في حالة متلازمة تكيس المبايض حيث وجد ان انخفاضه مرتبط بحالة مقاومة الانسولين التي ترافق متلازمة تكيس المبايض كما لوحظ ان حالتي ارتفاع مستويات سكر الدم وفرط الانسولين تؤديان الى خفضه [16] ، اضافة الى ذلك وجد ان حالة السمنة التي غالبا ما ترافق متلازمة تكيس المبايض والتي تعد حالة التهابية مزمنة والتحفيز الالتهابي الطويل الامد الناجم عنها يؤديان الى تثبيط تصنيع وافراز اومنتين-1 [17].

اظهرت النتائج الموضحة في الشكل 3 ارتفاع معنوي ($p \leq 0.05$) في فسفاتن لدى مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (92.5 ± 11.8) مقارنة بمجموعة السليمات.

المصادر

- 1-Bulsara, J., Patel, P., Soni, A. and Acharya, S. (2021). A review: Brief insight into Polycystic Ovarian syndrome. *Endocrine and Metabolic Science*, [online] 3, p.100085. doi:10.1016/j.endmts.2021.100085.
- 2-Sadeghi, H.M., Adeli, I., Calina, D., Docea, A.O., Mousavi, T., Daniali, M., Nikfar, S., Tsatsakis, A. and Abdollahi, M. (2022). Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), p.583. doi:10.3390/ijms23020583.
- 3- IHSAN, I. ; TEHREEM , A. and RASOOL S.(2018). Significance of TNF-Alpha and Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *P J M H S Vol. 12, NO. 2* , pp:459- 463.
- 4- Gao, L., Gu, Y., & Yin, X. (2016). High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *PLOS ONE*, 11(10). https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164021 .
- 5- Kruszewska, J., Laudy-Wiaderny, H., & Kunicki, M. (2022). Review of novel potential

- insulin resistance biomarkers in PCOS patients—the debate is still open. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2099. https://doi.org/10.3390/ijerph19042099 .
- 6- Burkankulu, D.; Hassa, H.; Aydin, Y.; Arslantas , D.; Sayiner, F.D. and Ozerdogan , N. (2018). Effect of PCOS on omentin-1, androgens, biochemical glycemic and lipid profile in pubertal girls with normal body mass index. *Austin Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5(5). https://doi.org/10.26420/austinjobstetgynecol.2018.1112 .
- 7- Choi, J.-H., Rhee, E.-J., Kim, K.-H., Woo, H.-Y., Lee, W.-Y., & Sung, K.-C. (2011). Plasma omentin-1 levels are reduced in non-obese women with normal glucose tolerance and polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*, 165(5),789–796. https://doi.org/10.1530/eje-11-0375.
- 8- Omer, Z. S. ; Ahmied, M. S. and Yaqoub , N. K. (2018). Relation of Visfatin and Polycystic Ovarian Syndrome in Women. *Medical Journal of Babylon* | Volume 15 | Issue 4,pp:316-319.

- 9- Chan, T.-F., Chen, Y.-L., Chen, H.-H., Lee, C.-H., Jong, S.-B., & Tsai, E.-M. (2007). Increased plasma Visfatin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 88(2), 401–405. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.120>.
- 10- Thathapudi, S., Kodati, V., Erukkambattu, J., Katragadda, A., Addepally, U., & Hasan, Q. (2014). Tumor necrosis factor-alpha and polycystic ovarian syndrome: A clinical, biochemical, and molecular genetic study. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers*, 18(9), 605–609. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2014.0151>.
- 11- Cardoso, N. S., Ribeiro, V. B., Dutra, S. G., Ferriani, R. A., Gastaldi, A. C., Araújo, J. E., & Souza, H. C. (2020). Polycystic ovary syndrome associated with increased adiposity interferes with serum levels of TNF-alpha and IL-6 differently from leptin and adiponectin. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64(1), 4–10. <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000197>.
- 12- Wang, J., Teng, F., Wu, Q., Wu, Y., & Hu, L. (2021). Relationship between proinflammatory cytokines and clomiphene resistance in patients with polycystic ovary syndrome. *Annals of Palliative Medicine*, 10(11), 11884–11890. <https://doi.org/10.21037/apm-21-3031>.
- 13- Hong, L., Zhang, Y., Wang, Q., Han, Y., & Teng, X. (2016). Effects of interleukin 6 and tumor necrosis factor- α on the proliferation of porcine theca interna cells: Possible role of these cytokines in the pathogenesis of polycystic ovary syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 55(2), 183–187. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.02.006>.
- 14- Franik, G., Sadlocha, M., Madej, P., Owczarek, A., Skrzypulec-Plinta, V., Plinta, R., Chudek, J., & Olszanecka-Glinianowicz, M. (2020). Circulating omentin-1 levels and inflammation in polycystic ovary syndrome. *Ginekologia Polska*, 91(6), 308–312. <https://doi.org/10.5603/gp.2020.0057>.
- 15- Özgen, İ. T., Oruçlu, Ş., Selek, S., Kutlu, E., Guzel, G., & Cesur, Y. (2019). Omentin-1 level in adolescents with polycystic ovarian syndrome. *Pediatrics International*, 61(2), 147–151. <https://doi.org/10.1111/ped.13761>.
- 16- Guvenc, Y., Var, A., Goker, A., & Kuscu, N. K. (2016). Assessment of serum chemerin, vispin and omentin-1 levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of International Medical Research*, 44(4), 796–805. <https://doi.org/10.1177/0300060516645421>.
- 17- Lin, K., Sun, X., Wang, X., Wang, H., & Chen, X. (2021). Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and in nonobese control women: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Endocrinology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.537809>.
- 18- Jongwutiwes, T., Lertvikool, S., Leelaphiwat, S., Rattanasiri, S., Jultanas, R., & Weerakiet, S. (2009). Serum visfatin in Asian women with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology*, 25(8), 536–542. <https://doi.org/10.1080/09513590903015478>.
- 19- Abd ElBaki, R. S. & Abd E L Moneim, T. (2010). Study of serum visfatin in Egyptian women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Abstracts (2010) 21 P321*.
- 20- SEDDIK, S. ; ELEWA, A. ; MAKBOUL, K. ; BEKHET, M. and ABBAS, M. (2015). Adipocytokine Visfatin in patients with polycystic ovary syndrome. *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.* 2(11): (2015): 243–255.
- 21- Hussaien, A. N. ; Showman, H. A. ; Wahed, T. N. ; Ali, E..A.; Kadhim, K. A. and Kinani, A. A. Y. (2015). *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)* Vol 6 No 9 , pp:1220-1225.

Estimation Serum Levels of TNF-alpha and Some physiologic Parameters in Some Women with Poly Cystic Ovary Syndrome in Salah-Aladin Governorate

Abstract

The study aimed to estimate the level of TNF- α and its relation with some physiologic parameters (Omentin-1 and Visfatin) in number of women with Polycystic Ovary Syndrome in Salah-Aldin governorate. Blood samples were collected from 50 women with Polycystic Ovary Syndrome with age range 19-39 year from external clinics and from 40 healthy women at the same age range. Measurements of serum levels for TNF- α , Omentin-1 and Visfatin were conducted. The results show significant elevations in levels of both TNF- α (135.1 ± 18.7 pg/ml) and Visfatin (92.5 ± 11.8 ng/ml) in Polycystic Ovary Syndrome women group compared with control group, while the results revealed significant decrease in level of Omentin-1 (198.4 ± 41.7 ng/ml) in Polycystic Ovary Syndrome women group compared with control group. Conclusions can be made from these results indicating presence of relation between TNF- α and Visfatin with Polycystic Ovary Syndrome as indicators of inflammatory status in addition to presence of disturbance in secretions of adipose tissue including pro-inflammatory cytokine TNF- α and both adipokines (Omentin-1 and Visfatin) in women with Polycystic Ovary Syndrome.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome, TNF- α , Omentin-1, Visfatin.