

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أ.م.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال
والنساء في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أ.م.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

1 - جامعة ديالى / كلية التربية للعلوم الصرفة .

2- جامعة ديالى / كلية الطب البيطري .

الخلاصة

اجريت هذه الدراسة في محافظة ديالى للفترة من 20 / تشرين الثاني / 2011 م ولغاية 10 / تشرين الثاني / 2012 م في مختبر الصحة العام في بعقوبة ، كان الهدف من الدراسة هو تحديد دور هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية والتي هي IL - 6 و CRP في العقم لدى الرجال والنساء ، بينت هذه الدراسة ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمات ($18,22 \pm 1,26$) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصيين والنساء الخصبات ($2,53 \pm 0,04$) بفرق احصائي ذو دلالة معنوية ($p < 0,05$) ، فيما لوحظ في هذه الدراسة ايضا ان هناك انخفاضاً في مستوى IL - 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمات ($34,69 \pm 1,87$) مقارنة بالرجال الخصيين والنساء الخصبات ($2,26 \pm 37,28$) بفرق احصائي ذو دلالة غير معنوية ، فيما كانت نسبة الرجال العقيمين الايجابيين في فحص CRP ($35,45\%$) اعلى من نسبة الرجال الخصيين الايجابيين في فحص CRP ($0,91\%$) ، وان نسبة النساء العقيمات الايجابيات في فحص CRP ($59,09\%$) اعلى من نسبة النساء الخصبات الايجابيات في فحص CRP ($4,55\%$) بفرق احصائي ذو دلالة معنوية ($p < 0,01$).

الكلمات المفتاحية: العقم , اللبتين , IL - 6

The association between leptin and some immunological factor with infertility in male and female in Diyala province

Professor Abbas A. Farhan Al-Dulaimi¹ , Assistant Professor Abd Al-Razak Sh. Al-Gumaili² , Mohammed Ali Mohammed Al-Badri¹

1-College of education for pure science / Diyala university .

2- College of veterinary medicine / Diyala university .

Summary

This study has been done in Diyala province from 20/ Nov./2011 to 10/ Oct. / 2012 in general laboratory in Baguba hospital . The main goal of the study is to limit the role of leptin hormone and some immunological factors such as IL – 6 and CRP in infertility in male and female .The study showed that the level of leptin hormone for the infertile male and female (18.22 ± 1.26) which is higher than the fertile male and female (2.53 ± 0.04) with statistical difference ($p < 0.05$) , This study showed that the reduction in the level of IL – 6 in infertile male and female (34.69 ± 187) Comparing with fertile male and female (37.28 ± 2.26) without statistical difference .mean while the of positive infertile male in the test of CRP (35.45%) higher than the level of positive fertile male in the test of CRP (0.91%) and the level of positive infertile female in the test CRP (59.09%) is higher than the level of positive fertile female in the test CRP (4.55%) with statistical difference ($p < 0.01$)..

Keyword: Infertility , Leptin , IL – 6 .

المقدمة

تعرف الخصوبة انها القدرة على حدوث الحمل خلال مدة 12 شهرا من العلاقة الجنسية غير المنقطعة وتؤلف نحو (75) % من الأزواج اما في حالة عدم حدوث الحمل بعد تلك المدة فيعد الأزواج غير خصيبين Infertile ويمثل هؤلاء نحو (25) % من الأزواج (1) ويعتمد (15) % من الأزواج غير الخصيبين على الاستشارة الطبية لزيادة قدرتهم على انجاز الحمل وبالاعتماد على العقاقير الطبية الخاصة بالعقم في حين يبقى اقل من (10) % غير خصيبين بالرغم من الاستشارة الطبية وتناول العقاقير (2) ، يعد هرمون اللبتين Leptin hormone من الهرمونات التي تلعب دور مهم في تنظيم وزن الجسم من خلال تعزيز او تثبيط تناول الغذاء (3) كما انه يؤثر على ايض الكلوكوز Glucose metabolism ، والبلوغ الجنسي Sexual maturation والتكاثر Reproduction ، والجهاز المناعي Immune system ، والغدة الدرقية Thyroid gland وهرمونات النمو (4) Growth hormone I ، يصنع هرمون اللبتين في الانسجة الدهنية البيضاء White adipose tissue وله تركيب يشبه تركيب الوسائط الخالوية (5) تشير الدراسات الحديثة الى ان اللبتين يلعب دورا مهما في نقل الطاقة الى الجهاز التكاثري حيث يزود النطف الغير ممكنة Incapacitated بالطاقة التي تستهلكها اثناء عملية التمكن (6) Capacitation الوسائط الخلووية (بروتينات ذات اوزان جزيئية صغيرة) تلعب دورا مهما في الاستجابة المناعية ولها تأثير مهم في التكاثر من خلال الجهاز العصبي والغدد الصم Neuro-endocrine وكذلك تأثر على المبايض Ovaries حيث تحفز افراز المواد المرتبطة بالاباضة

Ovulation مثل تحفيز افراز البروستاغلاندينات Prostaglandins الضروري في تمزيق جدار الجريبات Follicular wall لتحرير البويضة Oocyte وكذلك تأثر على الخصى Testis والبطانة الداخلية للرحم Endometrial والمشيمة (7) ، من اهم الوسائط الخلوية هو IL - 6 الذي يلعب دور مهم في تنظيم الاستجابة المناعية وتفاعلات الطور الحاد Acute phase protein فضلا عن دوره في التكاثر حيث وجد ان مستوى IL - 6 مرتفعا في بلازما السائل المنوي للذكور العقيمين Infertile male مقارنة بالذكور السويين Normal male وان الوسيط الخلوي IL - 6 له علاقة بالعقم وهو مهم جدا في تشخيص ومعالجة العقم (8) ، قد يكون مستوى IL - 6 مرتفعا لدى الاشخاص المصابين بالدوالي Varicocele والتهاب القناة التناسلية Genital tract infection والاشخاص المصابين بقلة النطف Oligospermia والاشخاص المصابين بتشوه النطف Teratospermia والاشخاص المصابين بوهن النطف Asthenospermia اذا ما قورنوا بالاشخاص الطبيعيين (9) .

طرائق العمل

1 - مجاميع الدراسة Study group

تم جمع عينات لرجال مصابين بالعقم الاولي Primary infertility ورجال مصابين بالعقم الثانوي ، كما تم جمع عينات لنساء مصابات بالعقم الاولي Primary infertility ونساء اخريات مصابات بالعقم الثانوي Secondary infertility ، كما تضمن العينات ايضا رجالا يعانون من حالة اللانطفية Azoospermia ورجال يعانون من قلة النطف Oligozoospermia فيما جمعت عينات لرجال خصيين Fertile men لا يعانون من اية مشاكل في الخصوبة Fertility ، كما جمعت عينات من نساء خصيبات Fertile women لا يعانين من اية مشاكل في الخصوبة Fertility

2 - فحص السائل المنوي Seminal fluid analysis

تم اجراء فحص السائل المنوي بمساعدة اثنين من الاختصاصيين في مجال فحص السائل المنوي حسب الطريقة التقليدية المتبعة في جميع المختبرات ، حيث تم تقسيم النماذج المفحوصة الى قليلي النطف Oligozoospermia وهم الاشخاص الذين كان العدد الكلي Total count لحيواناتهم المنوية هو اقل من (20,000,000) حيوان منوي ، و عديمي النطف Azoospermia الاشخاص الذين لم يشاهد لهم اي حيوان منوي في كل السائل المنوي المقذوف (10) .

3 - فحص اللبتين Leptin test

تم فحص اللبتين بتقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA بطريقة الشطيرة Sandwich ، حيث تحتوي الحفر Wells في صفيحة الاختبار على ضديات (اضداد) احادية النسيلة Monoclonal antibodies موجهة الى مواقع مستضدية محددة على جزيئة اللبتين Leptin molecule وخلال عملية اضافة المصل الى الحفر وحضنها تكون معقد

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء

في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أ.م.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

Sandwich ناتج من ارتباط اللبتين مع الاضداد (الضديات) المخصصة ضده والموجودة داخل الحفر Wells وبعد عملية الحضان تغسل الحفر لازالة المواد الغير مرتبطة ومن ثم يضاف معقد Strptavidin peroxidase الانزيمي لتحديد المواد المرتبطة ، وبعدها يضاف محلول الركيزة Substrate solution الذي يساعد في تطور الكثافة اللونية Color intensity لتحديد تركيز اللبتين Leptin concentration في مصل المريض (11) .

4 - فحص البين ابيضاضي - ستة IL – 6 test

تم فحص البين ابيضاضي- ستة IL – 6 باستخدام تقنية القياس المناعي الانزيمي Enzyme immunoassay technique بطريقة الشطيرة Sandwich حيث توجد في حفر الصفيحة لعدة الفحص ضديات (اعداد) احادية النسيطة Monoclonal antibodies مثبتة ومخصصة للبين ابيضاضي - ستة IL – 6 ، وعند اضافة مصل المريض Sample اوالمادة القياسية Standard سوف تتكون معقدات ناتجة من ارتباط المستضدات Antigens التي هي البين ابيضاضي ستة IL – 6 الموجود في المصل والضديات (الاجسام المضادة) Antibodies الموجودة في الحفر حيث ان اي كمية من البين ابيضاضي - ستة IL – 6 موجودة في المصل سوف ترتبط بالاجسام المضادة المخصصة لها والمثبتة في حفر الصفيحة ، وعند غسل الحفر سوف تزال المواد الغير مرتبطة من داخل الحفر ، وبعدها يتم اضافة انزيم رابط للاجسام المضادة بالمستضدات حيث يقوم هذا الانزيم بربط IL - 6 بالاجسام المضادة له ومن ثم تغسل الحفر لازالة المواد المتبقية والغير مرتبطة ، وبعدها يضاف محلول الركيزة Substrate solution الى الحفر لظهار اللون الذي سيحدد نسبة IL 6 – الموجودة في العينة وعند انتهاء التفاعل سوف يتم قياس النسبة بواسطة قارئ الصفيحات الدقيقة من خلال التطور اللوني الذي ظهر (12) .

5 - فحص بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein test

يعتمد هذا الفحص على حدوث تفاعل التلازن Agglutination بين بروتين سي التفاعلي CRP كمستضد Antigen والضديات النوعية Specific antibodies لهذا البروتين والمغطات على سطح جزيئات مطاطية تسمى جزيئات اللاتكس Latex وهي Anti- human CRP antibodies حيث ان التفاعل التلازني المرئي سيحدد الزيادة في مستوى هذا البروتين عن النسبة الطبيعية المحددة في عدة الفحص (13) .

النتائج والمناقشة

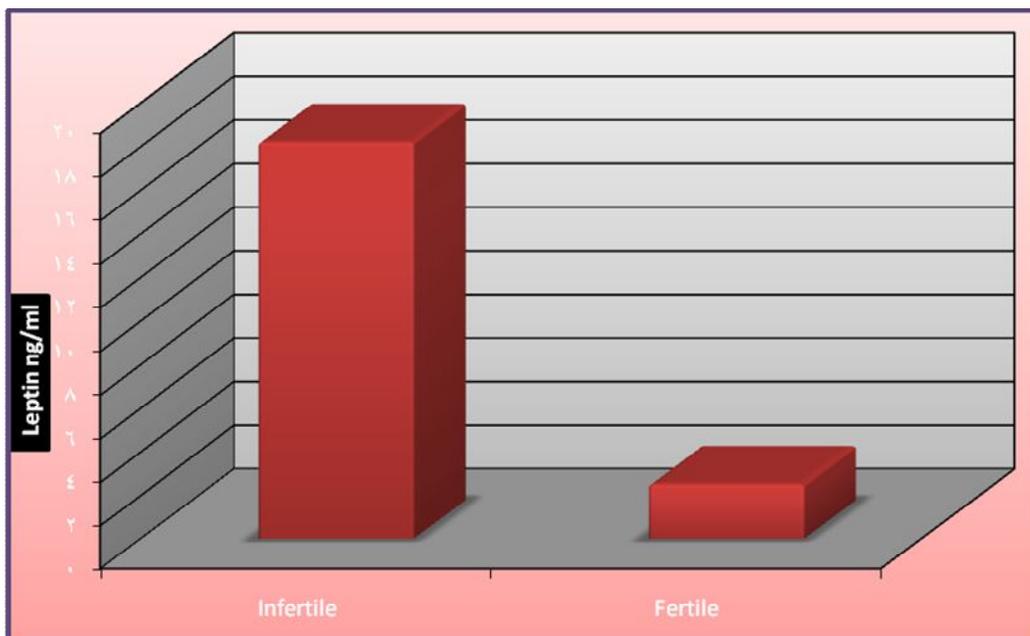
1 – تأثير هرمون اللبتين في الرجال والنساء

يبين الشكل (1) الفرق في مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت مقارنة بالرجال الخصيين والنساء الخصبات ، حيث اظهرت هذه الدراسة ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أم.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

والنساء العقيمات ($1,26 \pm 18,22$) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصيين
والنساء الخصبات ($0,04 \pm 2,53$) بفرق احصائي نو دلالة معنوية ($p < 0,05$) .



الشكل (1) تأثير هرمون اللبتين على العقم لدى الرجال والنساء

عند مراجعة اغلب المراجع الادبية السابقة من رسائل ، اطاريح ، بحوث علمية وجد انه لم تتطرق اي دراسة سابقة الى دراسة تأثير هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت ، هذا وتشير هذه الدراسة الى ان هرمون اللبتين مرتفعا لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت بفرق احصائي نو دلالة معنوية ($p < 0,05$) ، ترتبط السمنة و *Obesity* وفرط الجوع *Hyperphagia* في الانسان مع الطفرات الوراثية *Mutation* لجين السمنة *Ob gene* ، حيث ان السمنة تسبب اختزال الطاقة المستهلكة *Energy expenditure* ، وخلل في التكاثر *Reproduction* ، واضطراب في الايض *Metabolic* ، وقد وجد ان مستوى هرمون اللبتين *Leptin* نو تركيز عالي لدى الاشخاص البدناء حيث انه يعتبر هرمونا منظما لتوازن الغذاء الداخل *Food intake* والطاقة المستهلكة *Energy expenditure* من خلال الاشارات التي ينقلها الى الدماغ حول التغيرات في الطاقة المخزنة (14) *Energy stored* وقد حددت علاقة سلبية بين السمنة *Obesity* والخصوبة *Fertility* قبل 2500 سنة من قبل ابوقراط (15) *Hippocrates* فيما ينتج التركيز العالي للاستروجين *Estrogen* في الرجال البدينين من زيادة تحول الاندروجينات *Androgen* الى الاستروجين *Estrogen* ، وان عدم الانتظام في الهرمونات الجنسية *Sex hormone* في الرجال الناتج من السمنة من الممكن ان يسبب تغيرات كبيرة في عملية توالد النطف *Spermatogenesis* والمعالم الاخرى للتكاثر لدى الرجال *Male*

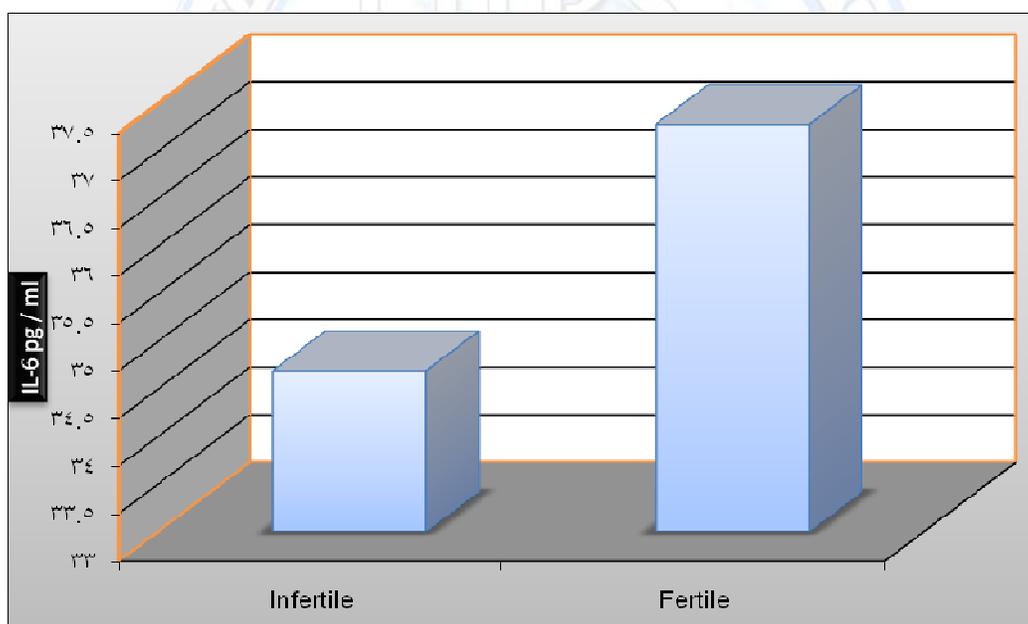
دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أم.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

reproduction (16) ، وترتبط السمنة في النساء بعدم انتظام الدورة الشهرية Menstrual irregularities ، عدم الاباضة المزمن Chronic anovulation ، متلازمة تكيس المبايض Polycystic ovary syndrome ، والعقم Infertility لدى النساء (14) .

2 - تأثير IL – 6 في الرجال والنساء .

يبين الشكل (2) الفرق في مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت مع الرجال الخصبين والنساء الخصبات ، حيث اظهرت نتائج هذه الدراسة ان هناك انخفاضاً في مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت ($1,87 \pm 34,69$) مقارنة بالرجال الخصبين والنساء الخصبات ($2,26 \pm 37,28$) بفرق احصائي ذو دلالة غير معنوية ، كما يبين الشكل (4 – 17) ان هناك انخفاضاً في مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت مقارنة بالرجال الخصبين والنساء الخصبات بفرق احصائي ذو دلالة غير معنوية .



الشكل (2) تأثير IL – 6 على الرجال العقيمين والنساء العقيمت

عند مراجعة اغلب المراجع الادبية السابقة من رسائل ، اطاريح ، بحوث علمية وجد انه لم تتطرق اي دراسة سابقة لقياس مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت ومقارنته بمستوى IL – 6 لدى الرجال الخصبين والنساء الخصبات ، هذا وتشير هذه الدراسة الى ان مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمت اقل من مستواه لدى الرجال الخصبين والنساء الخصبات بفرق احصائي ذو دلالة غير معنوية .

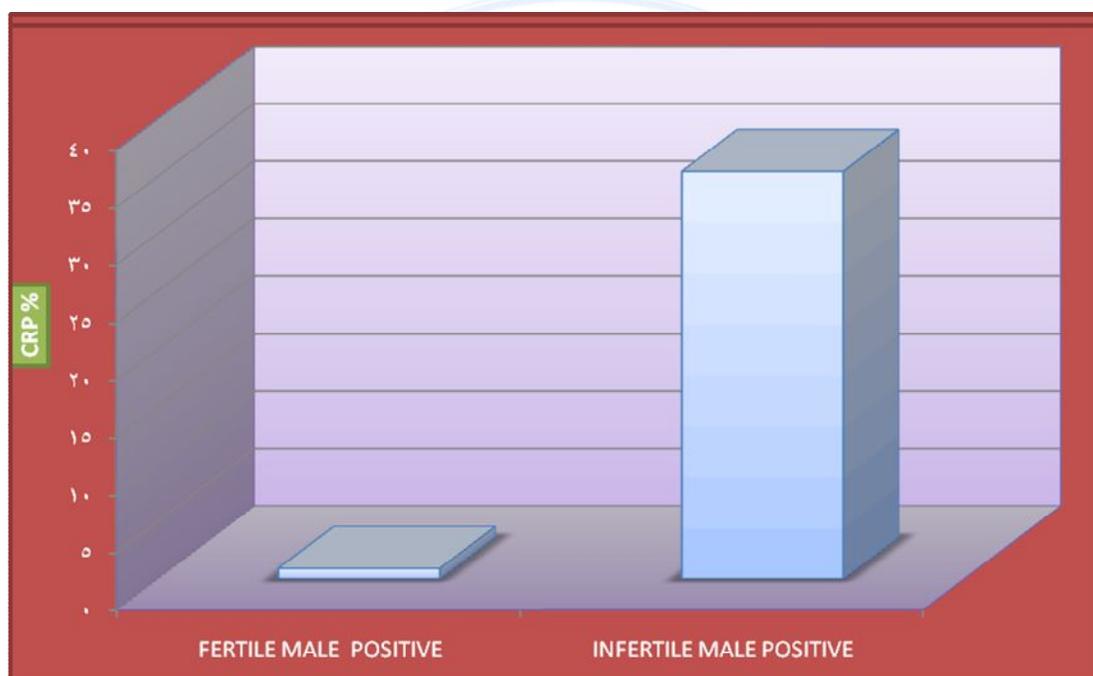
دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أم.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

3 - العدد والنسبة المئوية للرجال العقيمين والخصبين والنساء العقيمت والخصبات الايجابيات والسلبيات في فحص

CRP

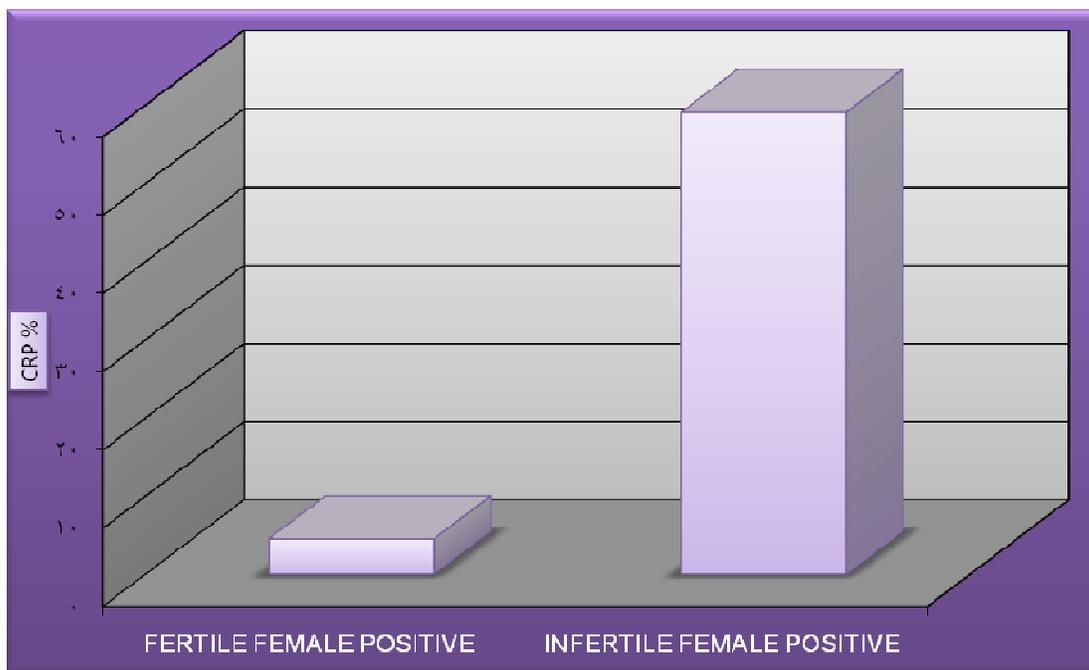
اظهرت هذه الدراسة ان نسبة الرجال العقيمين الايجابيين في فحص CRP (35,45 %) اعلى من نسبة الرجال الخصبين الايجابيين في فحص CRP (0,91 %) كما في الشكل (3) ، وان نسبة النساء العقيمت الايجابيات في فحص CRP (59,09 %) اعلى من نسبة النساء الخصبات الايجابيات في فحص CRP (4,55 %) بفرق احصائي ذو دلالة معنوية ($p < 0,01$) كما في الشكل (4) .



الشكل (3) مقارنة نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال العقيمين والخصبين .

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أم.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹



الشكل (4) نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء العقيمات والخصبات .

عند مراجعة اغلب المراجع الادبية السابقة من رسائل ، اطاريح ، بحوث علمية وجد انه لم تتطرق اي دراسة سابقة الى معرفة نسبة الايجابية والسلبية في فحص CRP بين الرجال العقيمين والخصبين ، النساء العقيمات والخصبات ، هذا وتشير هذه الدراسة الى ان نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال العقيمين (35,45 %) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال الخصبين (0,91 %) بفرق احصائي ذو دلالة معنوية ($P < 0,01$) ، كما كانت نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء العقيمات (59,09 %) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء الخصبات (4,55 %) بفرق احصائي ذو دلالة معنوية ($P < 0,01$) .

المصادر References

1. Hudson, B. ; Baker, H. W. G. and De Kretser, D. M. (1987). The abnormal semen sample. In: The Infertile Couple. Pepperell, R. J., Hudson, B. and Wood, C. (eds). 2nd edn. Churchill Livingstone, Longman Group UK. (FE) Ltd. Hong Kong.
2. Dohle, G. R. ;Jungwirth, A. ; Colpi, G. ; Giwercman, A. ; Diemer, T. and Hargreave, T. B. (2008). Guide lines on male infertility. European Association of Urology. : 6-10.

3. Mannucci, E. ; Ognibene, A. ; Becorpi, A. ; Cremasco, F. ; Pellegrini, S. ; Ottanelli, S. ; Rizzello, S. M. ; Massi, G. ; Messeri, G. and Rotella, C. M. (1998) . Relationship between leptin and oestrogens in healthy women . European Journal of Endocrinology 139:198-201 .
4. Hedayati, M. ; Yaghmaei, P. ;Pooyamanesh, Z. ; Yeganeh, M. Z. and Rad, L. H. (2011) . Leptin: A correlated peptide to papillary thyroid carcinoma . Journal of Thyroid Research . (832163):5 .
5. Skoczen, S. ; Tomasik, P. J. ; Bik-Multanowski, M. ; Surmiak, M. ; Balwierz, W. ; Pietrzyk, J. J. ; Sztefko, K. ; Gozdzik, J. ; Galicka-Latala, D. and Strojny, W. (2011) . Plasma levels of leptin and soluble leptin receptor and polymorphisms of leptin gene-18G> A and leptin receptor genes K109R and Q223R, in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia . Journal of Experimental and Clinical Cancer Research . 30:64
6. Jorsaraei, S. G. A. ; Shibahara, H. ; Ayustawati, ; Hirano, Y. ; Suzuki, T. ; Marzony, E. T. ; Zainalzadeh, M. and Suzuki, M. (2010) . The leptin concentration in seminal plasma of men and its relationship to semen parameters . Iranian Journal of Reproductive Medicine . 8(3):95-100 .
7. Desai, P. (2007) . Cytokines in obstetrics and gynecology . The Journal of Obstetrics and Gynecology of India . 57(3):205-209 .
8. Naz, R. K. and Kaplan, P. (1994) . Increased levels of interleukin-6 in seminal plasma of infertile men . Journal of Andrology . 15(3):220-227
9. Martinez, P. ; Proverbio, F. and Camejo, M. I. (2007) . Serum lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines . Asian J Androl. 9(1):102-107 .
10. World Health Organization. (1999). Reference values of semen variables .In: WHO laboratory manual for the examination of human semen and semen-cervical mucus interaction. 4th ed. Cambridge University Press. UK .: 8-11.
11. Considine, R. V. ; Sinha, M. K. ; Heiman, M. L. ; Kriaou, A. ; Stephens, T. W. ; Nyce, M. R. ; Ohannesian, J. P.; Marco, C. C. ; Mc-Kee, L. J. ; Bauer, T, L, and Caro, J. F. (1996) . Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans . The New England Journal of Medicine . 334(5):292-295 .

دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين وبعض العوامل المناعية مع حالات العقم لدى الرجال والنساء
في محافظة ديالى

أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي¹ و أ.م.د. عبدالرزاق شفيق الدليمي² و محمد علي محمد البديري¹

12. Jones, S. A. (2005) . Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6 . Journal of Immunology 175(6):3463-3468 .
13. Gerwurz, H. ; Mold, C. ; Siegel, J. and Fiedel, B. (1982) . C-Reactive protein and the acute phase response .Adv Intern Med . 27: 345-371 .
14. Matarese, G. ; La-Cava, A. and Sanna, V. (2002) . Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? Trends Immunol. 23:182-187.
15. Al-Hasani, S. and Zohni, K. (2008) . The overlooked role of obesity in infertility . Journal of Family and Reproductive Health . 2(3) .
16. Du Plessis, S. S. ; Cabler, S. ; McAlister, D. A. ; Sabanegh, E. and Agarwal, A. (2010).The effect of obesity on sperm disorders and male infertility . Journal of Urology .7 .