تقييم عامل التنخر الورمي الفا والبين الابيضاضي العاشر لعينة من النساء الحوامل في محافظة ديالى خلال مراحل الحمل الثلاثة

محمد عبد الدايم صالح * و أيناس سعد صبيح**

*جامعة ديالى - كلية العلوم - قسم علوم الحياة

** جامعة ديالى - كلية التربية للعلوم الصرفة - قسم علوم الحياة

الخلاصة

هدفت هذه الدراسة الى تقييم الدور المناعي لعامل التنخر الورمي الفا والبين الابيضاضي العاشر لعينة من النساء الحوامل خلال مراحل الحمل الثلاثة في محافظة ديالى . جمعت 90 عينة دم من النساء الحوامل و 30 نموذج دم من النساء غير الحوامل الاصحاء ظاهرين (كمجموعة سيطرة) خلال الفترة الممتدة (1 /2015/10 الى1/ 2016/2) من المراجعات مستشفى بتول التعليمي للنسائية والاطفال. أظهرت نتائج الدراسة بان معدل العمري للمجموعة النساء الحوامل كانت (25.94 ± 6.12) سنة ، بينما كان معدل مجموعة السيطرة (27.03± 6.34) سنة . بالاضافة الى ذلك قسمت مجموعة النساء الحوامل الى ثلاث مراحل كل مرحلة من مراحل الحمل تتضمن 30 نموذج دم) . من ناحية اخرى اوضحت نتائج هذه الدراسة انخفاض معنوي ($p\leq0.001$) في مستوى تركيز (TNF-α) في النساء الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة ، بينما أظهرت الدراسة فرق معنوي عالي عند مستوى الدلالة ($p\leq 0.001$) خلال فترات الحمل الثلاثة في مستوى (TNF-α)، وأظهرت الدراسة ارتفاع معنوي ($p\leq 0.001$) في مستوى تركيز (IL-10) في النساء الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة ، في حين اظهرت الدراسة ايضا فرق معنوي عالي ($p\leq0.001$) في مستوى تركيز (IL-10) خلال المراحل الحمل الثلاثة ، ويوضح من خلال هذه النتائج ان الانترلوكين - 10 له دور ايجابي في المحافظة على عملية الحمل بينما يلاحظ للعامل التنخر الورمي الفا دور سلبي في عملية الحمل.

الكلمات المفتاحية:- عامل تنخر الورمي الفا ، البين الابيضاضي العاشر، مراحل الحمل الثلاثة .

DIYALA JOURNAL FOR PURE SCIENCES

تقييم عامل التنخر الورمي الفا والبين الابيضاضي العاشر لعينة من النساء الحوامل
في محافظة ديالى خلال مراحل الحمل الثلاثة

محمد عبد الدايم صالح و أيناس سعد صبيح

Evaluate Of Tumor Necrosis Factor - A and Interleukin-10 of a Sample of Pregnant Women in Diyala Province During The Three Stages of Pregnancy

Mohammed A. Saleh* and Inas S. Sabih**

*Diyala University -College of Science - Biology Dept.
**Diyala University - College of Education Pure Science -Biology Dept.

Received 1 October 2016 ; Accepted 10 October 2016

Abstract

This study was aimed to evaluate the immunological role of the tumor necrosis factor - alpha and Interleukin- 10 in some sample of pregnant women during three stages in Diyala province. A total of 90 blood samples were collected from pregnant women, also 30 blood samples were collected from non-pregnant apparently healthy women as a control group during the period (1/2015/10 to 1/2/2016) from the Al-Batool Teaching hospital for Gynecology and Children. The results showed that the mean age for pregnant group was 25.94±6.12 year, While for control group was 27.03±6.34 year a additionally the pregnant women group. Pregnant women's group was divided into three stages (each stage included 30 blood sample). On the other hand the results of this study showed a significant decrease ($p \leq 0.001$) in the TNF-α level in pregnant women compared to the control group with highly significant differences ($p \leq 0.001$) through three periods of pregnancy. Also, results revealed a significant increase ($p \leq 0.001$) at the level of IL-10 in pregnant women compared to the control group with highly significant differences ($p \leq 0.001$) in the level of IL-10 during the three stages of pregnancy**.** Shows through a these results that interleukin - 10 was his a positive role in maintaining pregnancy, while notes of tumor necrosis factor alpha negative role in the process of pregnancy.

Keywords: - tumor necrosis factor alpha, interleukin-10, the three stages of pregnancy.

تقييم عامل التنخر الورمي الفا والبين الابيضاضي العاشر لعينة من النساء الحوامل في محافظة ديالى خلال مراحل الحمل الثلاثة

محمد عبد الدايم صالح و أيناس سعد صبيح

المقدمة

الحمل هو واحد من أهم الفترات في حياة الإنسان اذ تحدث خلالها عدة تغيرات هرمونية ، مناعية ، والفسلجية ، التمثيل الغذائي والتغيرات النفسية (1) وتستمر فترة الحمل 40 أسبوعا تقريبا وهي الفترة ما بين الدورة الشهرية الماضية والولادة . وتقسم فترة الحمل الى ثلاث فترات زمنية ، اذ تتضمن الفترة الاولى من بداية الحمل الى 13اسبوع ، والتي تحمل اعلى مخاطر الاجهاض. والفترة الثانية تبدا من 13-26 اسبوع ويبدا نمو وتطور الجنين خلالها اذ يمكن رصدها وتقييمها ، بينما الفترة الاخيرة من الحمل وهي الفترة الثالث من 26-40 اسبوع من الحمل والتي تمثل بداية الحياة الجنين (2) ، وخلال هذه الأشهر الثلاثة تكون أجهزة الجنين كاملة النضج (3) ، وابرز هذه التغيرات خلال فترة الحمل هو تعديل للنظام المناعي للام لتحقيق التحمل المناعي نحو المستضد الأب المعبرة عن خلايا الجنين ، وتحدث هذه التعديلات في السطح البيني للام والجنين(maternal- fetal interface) وفي الدورة الدموية من خلال زيادة تركيز الهرمونات الاستروجين والبروجسترون ، ويتم تعديل الحركيات الخلوية من خلال تعزيز الاستجابة المناعية الثانية Th2 وتثبيط الاستجابة المناعية الاولى للخلايا للمفاوية Th1(4). حيث تعتبر الحركيات الخلوية عبارة عن بروتينات صغيرة تفرز من الخلايا ، ولها تأثير خاص على التفاعلات والاتصالات بين الخلايا. الحركيات الخلوية هو الاسم العام ، ومن بين الأسماء الأخرى هي lymphokine (الحركيات الخلوية التي تنتج من قبل الخلايا لليمفاوية) ، monokine (وهي الحركيات التي تنتج من الوحيدات) ، chemokine (الحركيات الخلوية التي تنتج مع الانشطة الكيميائية) ، interleukin (وهي الحركيات الخلوية التي تنتج من كرية بيضاء واحدة ومن تفاعل كرية بيضاء واحدة مع اخرى) و قد تعمل الحركيات الخلوية على الخلايا التي تفرزها (autocrine action) ،على الخلايا المجاورة (paracrine action) ،وفي بعض الحالات على الخلايا البعيدة (endocrine action)(5) ، وتلعب الحركيات الخلوية دور في حث مكونات الجهاز المناعي وتنظيم الاستجابة المناعية الخلطية والخلوية (6). TNF-α وهو نوع من الحركيات الخلوية التي تنتجه الخلايا التائية النمط الاول Th1 ، وينتج بشكل رئيسي من قبل الخلايا الوحيدة النوى ، الخلايا القاتلة الطبيعية ، ومن تحفيز المستضد للخلايا التائية . مماثلا IL-1β ، ويعززTNF-α الموت المبرمج للخلايا في انسجة أغشية الجنين(7) .

IL-10 هو حركي خلوي الكبت المناعي الرئيسي والذي ينتج من الخلايا التنظيمية التائية (Tregs)والخلايا المساعدة التائية (8). كذلك ينتج من الخلايا الوحيدة (Monocytes) والبدنية (9) .

صممت هذه الدراسة لتقيم بعض المتغيرات المناعية خلال مراحل الحمل المختلفة من خلال التحري عن مستويات الحركيات الخلوية Interleukin-10، TNF-alpha في مصل الدم للنساء الحوامل ومجموعة السيطرة .

طرائق العمل

جمع العينات

حيث كانت فترة جمع العينات من 2015/10/1 الى 2016/2/1 اذ تم جمع (120) عينة من دم النساء الحوامل والنساء غير الحوامل. حيث كان عدد النساء الحوامل (90) عينة والتي قسمت الى ثلاث فترات من الحمل ، اذ تم اخذ (30) عينة من الفترة الاولى من الحمل والتي تضمنت الشهر (1،2،3) النساء الحوامل ، و (30) عينة من الفترة الثانية والتي تشمل الشهر (4،5،6) من الحمل ، والتي كانت ضمن مدى عمري من (16-40) سنة ، وكذلك اخذ (30) عينة من الفترة الثالثة من الحمل والتي تضمنت الاشهر الاخيرة وهي (7، 8،9) من الحمل ، وتم اخذه كذلك (30) عينة من النساء غير الحوامل والتي تمثل مجموعة السيطرة ، والتي كانت ضمن مدى عمري يتراوح من (15-39) سنة. جمعت هذه العينات عن طريق سحب الدم الوريدي ، اذ تم سحب بواقع ($10cm^3$) دم وريدي عن طريق استخدام محاقن طبية بلاستيكية وتم وضعه في انابيب اختبار معقمة وتم تركت لمدة (30) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة لغرض التخثر ، وبعدها وضعت في الجهاز الطرد المركزي لمدة (5) دقائق وبمعدل (3000 دورة / دقيقة) وقسم المصل الى كميات متساوية (250) مايكرولتر في انابيب صغيرة وتم تخزينها في درجة حرارة (20- م°) لحين اجراء التحاليل ، و استخدام كل قسم من المصل المحفوظ مرة واحدة لتجنب تكرار الذوبان والتجمد للنموذج .

الاختبارات المناعية

تقدير مستوى إنترليوكين - 10

مبدأ عمل الاختبار

هذا الاختبار يستخدم لقياس كمية البين الابيضاضي - 10 من خلال تقييد الاجسام المضادة لهذا الانترلوكين بحفر المعايرة الدقيقة ، وقد وضعت ال standards ، والعينات samples في هذه الحفر وبوجود (IL-10) حدث ارتباط باستهلاك الاجسام المضادة ، وبعدها تم ازالة المواد التي لم ترتبط ، وذلك باضافة مادة ال biotin اذ يعمل على ربط الاجسام المضادة المتخصصة (IL-10) عند اضافتها للحفر ، بعد عملية الغسل ، تم اضافة avidin الذي يعمل على ربط انزيم (HRP) واضافة انزيم (HRP) الى الحفر ومن ثم يجري عملية الغسل لازالة اي مادة لم ترتبط واي شوائب التي قد تعيق الكواشف (avidin – enzyme reagent) وبعد ذلك تضاف المادة الاساس الى الحفر، وبعد الانتهاء من اضافة هذه المحاليل تبدأ النسب اللونية بالتغيير وحسب كمية (IL-10) المرتبط في اول خطوة وثم يتوقف هذا التغيير اللوني الحاصل بعد اضافة المادة الموقفة للتفاعل (Sulfuric acid) وبعدها تقاس الكثافة اللونية وتقرأ النتيجة بجهاز قارئ الاليزا على طول موجي 450 نانوميتر(10) .

طريقة العمل

1- حضرت المحاليل القياسية والعينات حسب التعليمات وتم فتح صفيحة القياس لغرض البدء بالعمل.

2- اضيف 100 µl من standard والعينات في الحفر المخصصة لها وغطت الصفيحة بوساطة غطاء لاصق مجهز مع العدة التشخيصية وبعدها حضنت الصفيحة في جهاز الحاضنة بدرجة حرارة 37c ولمدة ساعتين .

3- ازيلت جميع السوائل من الحفر دون غسل .

4- تم اضافة 100µl من ال Biotin – antibody (1x) الى جميع الحفر غطت الصفيحة بغطاء لاصق جديد وحضنت مرة اخرى بدرجة حرارة 37c لمدة ساعة واحدة .

5- غسلت الصفيحة ثلاثة مرات ولمدة دقيقتين في كل مرة .

6- تم اضافة 100 µl من ال HRP – avidin (1x) الى كل الحفر وغطت الصفيحة بغطاء لاصق جديد ووضعت داخل الحاضنة و بدرجة حرارة 37c ولمدة ساعة واحدة .

7- وبعدها تم غسل الصفيحة خمس مرات ولمدة دقيقتين في كل مرة .

8- تم اضافة 90 µl من المادة الاساس (TMB) (Tetra Methyle Benzinide) الى كل الحفر وتم حضن الصفيحة بدرجة حرارة 37c ولمدة (15-30) دقيقة ويحفظ بعيدا عن الضوء

9- وتم اضافة 50µl من محلول التوقف (2m Sulfuric acid) الى كل الحفر فيتحول اللون من الازرق الى الاصفر .

10- وبعد مرور خمس دقائق من اضافة محلول التوقف تم قراءة الامتصاصية العينات على طول موجي (450) نانوميتر .

تقدير مستوى للحركي الخلوي TNF- α

مبدأ العمل

يستخدم هذا الاختبار لقياس عامل التنخر الورمي الفا من خلال تقييد الاجسام المضادة لعامل التنخر الورم بحفر المعايرة الدقيقة وقد وضعت ال standards ، والعينات samples في هذه الحفر وبوجود TNF- α حدث ارتباط باستهلاك الاجسام المضادة. بعدها تضاف الأجسام المضادة TNF- α المعلمة بالبيوتين anti TNF antibodies labeled with biotin والذي يتحد مع streptavidin-HRP ، الذي يشكل المعقد المناعي ، وبعدها يتم إزالة المواد غير المرتبطة وبعدها ذلك يحض وثم تجري عملية الغسل ، وبعدها تضاف المادة الاساس A و B الى الحفر ، ومن ثم يلاحظ تغير للون المحلول من الازرق الى للون الاصفر مع تأثير حامض ، وتتناسب طرديا درجة للون المحلول مع تركيز TNF- α البشري (11).

طريقة العمل

1- حضرت المحاليل القياسية والعينات حسب التعليمات وفتحت صفيحة القياس لغرض البدء بالعمل.

2- اضيف 50 مايكروليتر من standard و 50 مايكروليتر streptomycin-HRP داخل الحفر المخصصة لها.

3- تم اضافة 40 مايكروليتر من العينات Samples و 10 مايكروليتر منTNF-α antibodies و 50 مايكروليتر من streptavidin-HRP في الحفر المخصصة لها

4- غطيت الصفيحة بغطاء لاصق المجهز مع العدة التشخيصية وبعده تم حضن الصفيحة بداخل الجهاز الحاضنة لمدة 60 دقيقة وبدرجة حرارة 37 c .

5- تم ازاله غطاء الطبق بحذر وبعدها تم ازالة كل السوائل من الحفر، وغسل الصفيحة خمس مرات ولمدة دقيقتين في كل مرة .

6- تم اضافة 50 مايكروليتر من chromogen reagent A لكل الحفر ومن ثم اضافه 50 مايكروليترمن chromogen reagent B لكل الحفر مع الرج الخفيف ، وبعدها تحضن لمدة10 دقائق بدرجة حرارة 37c.

7- تم اضافة 50 مايكروليتر من محلول التوقف(stop solution) الى جميع الحفر فيحدث تغير اللون المحلول من الازرق الى الاصفر .

8- ثم قراءة الامتصاصية العينات على طول موجي (450) نانوميتر بعد خمس دقائق من اضافة محلول التوقف .

التحليل الاحصائي

تم تحليل بيانات جميع الاختبارات احصائياً باستعمال جهاز الكومبيوتر وعن طريق برنامج (SPSS) Statistical Package of Social Science 21.0 وباستخدام برنامج Microsoft Excel 2013 . وقد وصفت البيانات الرقمية كا المتوسط الحسابي والانحراف المعياري. باستخدام اختبار (T-Test) للعينات المستقلة للمقارنة بين مجموعتين . في حين، تم استخدام تحليل التباين (ANOVA) للمقارنة بين ثلاث مجموعات. عند مستوى احتمالية مساوي او اقل من (0.05) للتعرف على درجة معنوية الفروقات بين معدلات المعاملات (12).

النتائج والمناقشة

توزيع مجموعتي الدراسة بالنسبة للعمر

بين الجدول(1) و (2) عدم وجود فروق ذات دلالة احصائية (P> 0.05) في متوسط العمر بين المجموعات المدروسة. حيث كانت متوسط عمر النساء الحوامل (25.94 ± 6.12) سنة، مقارنة مع متوسط عمر النساء غير الحوامل (27.03 ± 6.34) سنة ، وكما بينت هذه الدراسة عدم وجود اي فروق معنوية في متوسط عمر النساء الحوامل خلال فترات الحمل الثلاثة اذ بلغت قيم المتوسطات في الفترة الاولى والثانية والثالثة (26.23 ± 6.62 ، 25.33 ± 5.76 ، 26.27 ± 6.14) سنة على التوالي ، وجاءت هذه نتائج متطابقة للمدى الطبيعي لعمر النساء الحوامل حيث يتراوح ما بين15-40 سنة ، وهذا ما وجده الباحث (13) في دراسة.

جدول(1): يوضح متوسط الأعمار في مجموعة الحوامل والسيطرة

		Mean	SD	p value
Age	Control	27.03	6.34	0.405^{NS}
	Pregnant	25.94	6.12	

جدول(2) : يوضح متوسط الأعمار بالنساء الحوامل خلال فترات الحمل الثلاثة

		Mean	SD	p value
Age	First trimester	26.23	6.62	0.803^{NS}
	Second trimester	25.33	5.76	
	Third trimester	26.27	6.14	

NS= لا يوجد فرق إحصائي معنوي ($p>0.05$)

الدراسة المناعية

قياس مستوى الحركيات الخلوية (TNF-alpha و IL-10) في المصل الدم

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ارتفاع معنوي عالي ذو دلالة احصائية ($p\leq0.001$) في مستويات IL-10 للنساء الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة اذ بلغت قيم المتوسطات (18.60 ± 6.04 ، 14.43 ± 1.92) pg/ml على التوالي ، وكذلك وجد فروق معنوية عالية خلال فترات الحمل الثلاثة والتي بلغت قيم المتوسطات (12.03 ± 2.94 ، 21.67 ± 3.21 ، 22.10 ± 5.11) pg/ml في الفترة الاولى والثانية والثالثة على التوالي . كما هو موضح في الجدول (3) و(4).

جدول(3) يوضح مستوى (TNF-alpha،IL-10) بالنسبة لنساء الحوامل وغير الحوامل

		Mean	SD	p value
TNF-alpha	Control	14.00	1.31	<0.001**
	Pregnant	11.54	1.98	
IL10	Control	14.43	1.92	<0.001**
	Pregnant	18.60	6.04	
TNF-alpha/IL10 ratio	Control	0.99	0.18	<0.001**
	Pregnant	0.72	0.41	

جدول(4) يوضح مستوى(TNF-alpha، IL-10) خلال فترات الحمل الثلاثة

		Mean	SD	p value
TNF-alpha	First trimester	13.24	1.84	<0.001**
	Second trimester	11.30	1.66	
	Third trimester	10.13	0.90	
IL10	First trimester	12.03	2.94	<0.001**
	Second trimester	21.67	3.21	
	Third trimester	22.10	5.11	
TNF-alpha/IL10	First trimester	1.15	0.44	<0.001**
	Second trimester	0.53	0.11	
	Third trimester	0.47	0.12	<0.001**

**= يوجد فرق احصائي معنوي عالي ($p \leq 0.001$)

العديد من الحركيات الخلوية لها أدوار مهمة في العديد من العمليات الفسيولوجية الطبيعية في المشيمة. أهم هذه الأدوار هي غزو الأرومة الغاذية وانتشار المشيمة والتكوين الوعائي ومع ذلك لا يمكن استبعاد آثار الضارة وبصورة عامة تعتبر الحركيات الخلوية من النوع الخلايا المساعدة الاولى (Th1) بما في ذلك TNF-α تعتبر من العوامل التي تسبب الاجهاض ، بينما الحركيات الخلوية Th2 (والتي تشمل IL-4 ، IL-5، IL-6 و IL-10) ترتبط مع الحمل الطبيعي اذ يعتبر الحمل هو حالة فريدة من نوعها والتي تمثل تحديا الشديد للجهاز المناعة اذ يحدث تحول للنظام المناعي للإناث الحوامل من الاستجابة الالتهابية(TH1 التي تساهم في رفض الجنين) الى الاستجابة المضادة للالتهابات (TH2 التي تسهل نقل السلبي من الأجسام المضادة لوضع الجنين) (14). يلاحظ من خلال هذه النتائج زيادة مستويات IL-10 مع تقدم عمر الحمل ، وجاءت هذه الدراسة متوافقة مع الدراسات الاخرى اذ اتفقت هذه النتائج مع الباحثين (15) حيث وجده ارتفاع مستويات IL-10 في النساء الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة وكذلك لوحظوا ارتفاع مستوياته مع تقدم عمر الحمل . كذلك اتفقت هذه النتائج مع الباحث (16) حيث لوحظ ارتفاع معنوي ملحوظ في المستوى اللبين ابيضاض- 10 الذي ربما قد يسهم في المحافظة على الحمل وإدامته، بينما وجده في النساء ذوات الإجهاض التلقائي المتكرر انخفاض في مستوى للبين الابيضاض – 10، وهذا ربما قد يؤكد بأن انخفاض مستواه ربما يؤدي الى تحفيز الإجهاض العفوي ، وكذلك وجد الباحثين (17) ارتفاع معنوي في مستوى IL-10 في الفئران الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة . وتشير هذه النتائج إلى أهمية البين الابيضاضي - 10 (IL-10) في الحفاظ واستمرار عملية الحمل، والذي يعد من الحركيات الخلوية المضادة للالتهابات (Anti-inflammatory) ويعمل على احداث التحمل (Tolerance) وذلك عن طريق التثبيط

الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب ، والذي ينتج من قبل الخلايا التائية المنظمة (Treg cells) (18) اذ يكون للخلايا التائية التنظيمية (Treg) دور مهم في التنظيم المناعي وتحمل الجنين، اذ تقوم بتثبيط إنتاج وتكاثر الحركيات الخلوية المنتجة من الخلايا التائية +CD8 و +CD4 وعملية نضج الخلايا التشجيرية والفعالية السمية للخلايا القاتلة الطبيعية وبعد ذلك تحدث عملية التحمل المناعي للجنين من قبل الأم، وتعد هذه الخلايا التائية التنظيمية من الخلايا التي تحافظ على عملية الحمل اذ تتأثر وظائف الخلايا Th1 وTh2 بالحركيات الخلوية المنتجة من قبل الخلايا $^{+}$ CD4 (19 $CD25^{+}$Treg cells، 20). يعمل IL-10 ايضا على تثبيط وظائف خلايا البلعمة ومنع افراز الحركيات الخلوية من النوع Th1 ويمنع رفض عملية غرس الجنين المختلف جينيا (Fetal-allograft rejection) (21). حيث تكون الاستجابة المناعية الكلية للام خلال عملية الحمل الطبيعي هي Th2 ، اذ تقوم الاورمة الغاذية للجنين والكريات الدم البيضاء الام بإفراز الحركيات الخلوية من النوع Th2 لمنع بدء الالتهابات التي قد تضر بسلامة حاجز المشيمة للام والجنين ولمنع رفض الجنين المغروس (22) اذ يقوم IL-10 خلال فترة الحمل بقمع نشاط المناعي للام للقبول الجنين المغروس ، ويزداد مستوياته بشكل ملحوظ خلال الحمل (23). كما أوضح كل من الجدول(3) و(4) فرق معنوي عالي ($p\leq0.001$) في مستوى TNF-α في النساء الحوامل مقارنة بمجموعة السيطرة اذ بلغت (11.54± 1.98 ، 14.00 ± 1.31)pg/ml على التوالي ، ووجده ايضا فرق معنوي عالي بين فترات الحمل المختلفة (الاولى والثانية والثالثة) (13.24± 1.84 ، 11.30± 1.66، 10.13± 0.90)pg/ml على التوالي ، وهذا ما وجده (24)اذ لوحظ زيادة في الاستجابة المناعية TH1 بما في ذلك TNF-αوانخفاض الاستجابة المناعية TH2 بما في ذلك IL-10 في النساء المجهضات ، بينما يلاحظ زيادة في لاستجابة المناعية TH2 في الحمل الطبيعي . هناك شبه اتفاق حول الدور السلبي لل TNF-α في الحمل، حيث ان الزيادة في مستوه وغيره من الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب تؤدي الى الاجهاض للنساء الحوامل وكذلك تعمل على تحفيز سرطان عنق الرحم عن طريق انتاج prostaglandin حيث يعتقد أن الحركيات الخلوية الالتهابية تعمل على تثبيط إنتاج الغدة ماتحت المهاد والغدة النخامية الموجه للغدد التناسلية وبالتالي تمنع تخليق هرمون البروجسترون من الجسم الأصفر وان TNF-α قد تبين لمنع توليد الستيرويد الأصفري في الرحم ، وتعمل كذلك على تحفيز الموت المبرمج الخلايا الأورمة الغاذية البشرية (14). حيث ووجده عند اعطاء ال TNF-α للفئران يتسبب في عملية اجهاضها اذ يعمل على منع عملية انغراس الجنين من خلال تأثيره السام في الزغيبات الاورمة الغاذية المشيمية (Villous trophoblast) ويثبط انتاج هرمون الموجه القند المشيمي البشري (HCG) وهرمون البروجسترون من خلايا المشيمة (25). كذلك يعيق التكوين المشيمة وبالتالي يثبط عملية انغراس الجنين وان هذا النوع من الحركيات الخلوية ينتج عند التقاء السطح البيني الجنيني – الامومي (Maternal-fetal interface) اذ ينتشر ويخترق الدم المحيطي(26) ويمكن ان يكون تأثيرTNF-α بشكل مباشر او غير مباشر وتعبر مستقبلات TNF-α عن خلايا الاورمة الغاذية المتمثلة ب(TNF-R1 ، TNF-R2) والتي تعمل على تنظيم تمايز وتكاثر الخلايا في عملية الحمل الطبيعي ،

وعلى الرغم من ان التعبير TNF-α في تطور المشيمة قد يكون ضروري عند مراحل محدده من الحمل ولكن الزيادة والتعبير الشاذ لل TNF-α يمتلك تأثيرا ضار في نمو ووظيفة المشيمة ، ويمكن ان يعمل على تحفيز الاجهاض العفوي بشكل غير مباشر من خلال تحفيز الخلايا الاندوثيلية (Endothelial cells) وخلايا الدم البيضاء منها الخلايا العدلة (Neutrophile) والوحيدة (Monocyte) التي تحرر مكونات المتمم والمؤكسدات التفاعلية وتعمل جميعها على تحطيم أنسجة الخلايا الساقطة الرحمية بشكل مباشر (27). بما ان الدراسات اشارت ان الزيادة في إنتاج الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب Th1 وانخفاض إنتاج الحركيات الخلوية المضادة للالتهاب Th2 تؤدي الى فقدان الحمل (حيث اقترح ان Th1 تؤدي الى فشل الحمل ، في حين تترافقTh2 مع نجاح الحمل (28،29)، ويعتبر TNF-α من الحركيات الخلوية البادئة للالتهاب ، فيرتفع مستوياته في المرضى الذين يعانون من الاجهاض مقارنة مع الحمل الناجح (30) ، وهذا ما وجده الباحث (31). على نقيض من ذلك IL-10 اذ يلعب دورا ايجابيا في منع فشل عملية الحمل من خلال تأثير الوقائي على الوحدة المشيمة الجنينية fetal-placental unit ، حيث يعمل على تثبيط إفراز الحركيات الالتهابية منها IL-6، TNF-α، IFN-γ ، ويعمل IL-10 بالاشتراك مع IL-4 و IL-13 يعمل على تعديل غزو الأرومة الغاذية (trophoblastic invasion) . بالتالي يعتبر IL-10 من الحركيات الخلوية الرئيسي لنجاح عملية الحمل والضروري لحفظ وتطور عملية الحمل اذ ان من خلال دوره المهم في عملية الكبت المناعي يعمل على تنظيم توازن بين الحركيات الخلوية البادئة والمضادة للالتهاب ، ومهم في نمو واعادة تكوين المشيمة والتي تعتبر مهمة في عملية الحمل (32). اذ ان من احدى الاليات المتضمنة في استمرار عملية الحمل والحفاظ على الجنين هي التغيرات التي تحدث في الاستجابة المناعية الخلوية والتي تتضمن تثبيط لاستجابة المناعية Th1 التي تنتج (TNF-α و IFN-γ) ، والتنظيم الفائق للاستجابة المناعية Th2 منها (IL-10 و IL-5 و IL-4) والذي وجده انها تظهر في غشاء الرحم الداخلي قبل عملية انغراس البيضة المخصبة والذي يزداد عشرة اضعاف في خلايا الساقط الرحمي (33) وترجع الزيادة الحاصلة في مستوى IL-10 وانخفاض TNF-α الى زيادة هرمون البروجسترون والاستروجين التي تصل الى مستويات مرتفعة خلال فترة الحمل ، وبالتالي فان هذه الزيادة تعمل على قمع الاستجابات المناعية للخلايا التائية المساعدة الاولىTh1 وتحفيزTh2(34).

المصادر

1. **Akkoca , A. N. ; Ozdemir , T. Z. ; Kurt , R. ; Sen , B. B. ; Yengil , E. ; Karatepe , C. ; Karapınar , O. S. and Ozer , C. (2014).** The physiological changes in pregnancy and their distribution according to trimester. *J.Gyn. Obs.* 2 (6): 86-90.
2. **Patricia , O. O. ; Christiana , B. A. and Raphael , O. J. (2013).** Evaluation of changes in renal functions of pregnant women attending antenatal clinic in Vom Plateau State, North-Central Nigeria. Arc. App. Sc. Res. 5 (4): 111-116.
3. **Oke , O. T. ; Awofadeju , S. O. and Oyedeji , S. O. (2011).** Haemorheological profiles in different trimesters among pregnant women in south west Nigeria. *Pak. J. Phy*. 7 (2): 17-19.
4. **Zen , M. ; Ghirardelloa , A. ; Iaccarinob , L. ; Tonona , M. ; Campanaa , C. ; Arientia , S. ; Rampuddaa , M. ; Canovaa , M. and Doriaa , A. (2010).** Hormones, immune response, and pregnancy in healthy women and SLE patients. *Sw. Med. Wk*. 140 (13-14): 187-201.
5. **Zhang , J .M. and An, J.(2007).** Cytokines, Inflammation and Pain. *Int. Ane. Clin*. 45(2): 27–37.
6. **Finnerty, C. C.; Herndon, D. N.; Chinkes, D. L. and Jeschke, M. G.(2007).** Serum cytokine differences in serverely burned children and withoutsepsis.*J. sho*. 27:4-9.
7. **Fortunato, S.J.; Menon, R.(2003).** IL-1 β is a better inducer of apoptosis in human fetal membranes than IL-6. Placenta. 24(10):922–928.
8. **Dennis, K.L.; Blatner,N.R.; Gounari,F. and Khazaie,K. (2013).** Current status of IL-10 and regulatory T-cells in cancer. *Cur. Opi. Onc.* 25(6): 637–645
9. **Said, E.A.; Dupuy, F.P.;Trautmann,L.; Zhang, Y.; shi, Y.; EL-Far, M.; Hill, B.J.; Noto,A.; Ancuta, P.; Peretz, Y.; Fonseca, S.G.; Van Grevenynghe, J.; Boulassel, M.R.;Bruneau,J.; Shoukry, N.H.; Routy, J.P.; Douek, D.C.; Haddad, E.K. and Sekaly, R.P.(2010)**.Programmeddeath-1-inducedinterlukin-10 production by monocytes impairs CD4+ Tcell activation during HIVinfection . Nat.Med.,16 (4) :452-459

10. **Talaro**, **K.P.(2005).** Immunization and Immune Assays In : Foundations in Microbiology Basic principles. *Fif. Edi. Nev Yor. McG. Hil.*: 490 – 491.

11. **Beutler, B.; Greenwald, D.; Hulmes, J.D. (1985**)." Identity of tumor necrosis factor and the macrophage secreted factor cachectin" *J.Nat*. 316: 552 – 554.

12. **Nisi, A. D.(2004).** Satistiscal analysis in medical research, 2nd(Ed). 22: 21-30.

13. **علوان ، محمد حسين. (2015)**.تقييم تأثير الحالة الفسلجية للحمل على بعض المؤشرات المناعية لدى النساء الحوامل ، رسالة ماجستير، كلية التربية للعلوم الصرفة ، جامعة ديالى

14. **El-Hashimi , W . K . ; Khalil , H . I . ; Al-Mayah , Q . S . and Al-Bashier , N . M . (2014) .** The role of cytokines, TNF-α, IL-6 and pregnancy associated hormones in Toxoplasma gondii induced abortion . *Euro. J. Exp. Bio.* 4(6):98-104.

15. **Jahromi, A. S .; Farjam , M . R .; Davami, M. H .; Makarem , A .; Karami , M. Y . ; Zareian , P . and Madan , A .(2011)** . Interleukin-10Mean Arterial Blood Pressure and Insulin Resistance in Normal Pregnancy . *OnL . J . Bio . Sci* . 11 (3): 84-89.

16. **عبدالله ، أسيل فخري خلف (2012)** . دراسة الحركيات الخلوية لخلايا Th1 وTh2 وTh17 وخلية T المنظمة في مصول النساء ذوات الإجهاض التلقائي المتكرر غير المعروف السبب والمصابات بالمقوسات الكونيدية ، رسالة ماجستير ، كلية العلوم للبنات ، جامعة بغداد : 39-40.

17. **Wang, A.; Liu, Q .; Zhang, J. and Zheng, R.(2015).** Berberine alleviates preeclampsia possibly by regulating the expression of interleukin-2/interleukin-10 and Bcl-2/Bax. *Int. J. Clin. Exp. Med.* .8(9):16301-16307.

18. **Cheng, X.; Liao, Y. H.; Ge, H.; Li, B.; Zhang, J. and Yuan, J. (2005).** TH1/TH2 functional imbalance after acute myocardial infarction: coronary arterial inflammation or myocardial inflammation. *J. Cli. Imm.* 25: 246-253.

19. **Akbar, A. N . ; Vukmanovic-Stejic, M . ; Taams, L. S. and Macallan, D. C. (2007).** The dynamic co-evolution of memory and regulatory CD4+ T cells in the periphery. *Nat. Rev. Imm* .pp: 231-237.

20. **Sakaguchi, S. (2005).** Naturally arising Foxp3-expressing CD25+ CD4+ regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self. *Nat. Imm*. 6: 345-352.

21. **Saini, V.; Arora, S.; Yadav, A. and Bhattacharjee, J. (2011).** Cytokines in recurrent pregnancy loss. Int. J. Cli. Che. 412: 702-708.

22. **Nmorsi , O .P .G . ; Isaac , C . ; Ohaneme , B . A . and Obiazi , H .A .K . (2010).** Pro-inflammatory cytokines profiles in Nigerian pregnant women infected with Plasmodium falciparum malaria . *Asi. Pac. J . Trop . Med* . 731-733

23. **Thaxton, J. E. and Sharma , S . (2010) .** Interleukin-10: A Multi-Faceted Agent of Pregnancy . *Am . J . Rep. Imm*. 63(6): 482–491

24. **Guo, P. F.; Du , M . R .; Wu, H . X.; Lin , Y.; Jin, L. P . D . J .(2010).** Thymic stromal lymphopoietin from trophoblasts induces dendritic cell-mediated regulatory TH2 bias in the decidua during early gestation in humans . *J.Blood* . 116 , 2061-2069.

25. **Salmon, J. E. (2004).** A non inflammatory pathway for pregnancy loss : innate immune activation . *J . Cli . Inv* . 114 : 15-17.

26. **Bates, M .D.; Quenby , S.; Takakuwa, K.; Johnson , P. M. and Vince, G .S.(2002).** Aberrant cytokine production by peripheral blood mononuclear cells in recurrent pregnancy loss. *Hum . Rep.* 17 (9) : 2439–2444.

27. **Berman , J.; Girardi , G . and Salmon , J . E . (2005).** TNF-α is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody- induced pregnancy loss . *J . Imm*. 174 : 485-490.

28. **Piccinni, M.P. (2005).**T Cells in Pregnancy. In Markert UR (ed): Immunology of Pregnancy.*Che. Imm*. 89:3-9.

29. **Walia, G.K.; Mukhopadhyay, R.; Saraswathy, K.N.; Puri, M. and Chahal , S.M.S. (2008).** Immuno-Molecular Etiology of Recurrent Pregnancy Loss and the Anthropological Perspective. *Int. J. Hum. Gen*. 8 (1-2): 227-235.

30. **Liu, R.X.; Wang, Y .; Wen, L.H. (2015).**Relationship between cytokine gene polymorphisms and recurrent spontaneous abortion. *Int .J.Clin .Exp. Med* .8(6):9786-92.

31. **عبود، رنا سعدي (2007)**. دور بعض المتغيرات المناعية والاصابات الفيروسية في احداث الاجهاضات العفوية المفردة والمتكررة . رسالة ماجستير ، كلية العلوم ، جامعة بغداد 107-109.

32. **Moreli , J . B . ; Ruocco , A . M . C . ; Vernini , J . M . ; Rudge , M . V . C . and Calderon , I . M . P .(2012).** Interleukin 10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Pregnancy. Asp. Int. Cli. Obs . Gyn. PP: 2-5.

33. **Dimitriadis , E .; White , C . A .; Johes , R . L . and Salamonser , L.A.(2005).** Cytokines, Chemokines and growth factor in endometrium related to implantation . *Hum . Rep. Upd.* 11: 613-630 .

34. **Al-Obaidi , A. B . and Habib , M . A .(2009).** IFN-γ Versus IL-10 in sttu Expression in Recurrent Spontaneous Abortion Bortion . *Ira. J . Med . Sci* .7 (1):21-29.