

Estimating the Level of Some Inflammatory Cytokines in the Serum of Women Exposed to Abortion and the Relationship with Toxoplasmosis

Raqaa Abd-Almuhsin Mohammed^{1*}, Salih Ismaiel Al-Ubaidi², Adeba Younis Shareef³, Hammo Al-Noaman⁴

^{1,2}Nineveh Health Directorate, Ministry of Health, Mosul, Iraq

^{3,4}Department of Biology, College of Science, University of Mosul, Mosul, Iraq

E-mail: ^{1*}raqaamuhsin82@gmail.com, ³shareefadeeba@yahoo.com

(Received September 20, 2020; Accepted November 15, 2020; Available online June 01, 2021)

DOI: [10.33899/edusj.2020.128415.1113](https://doi.org/10.33899/edusj.2020.128415.1113), © 2021, College of Education for Pure Science, University of Mosul.

This is an open access article under the CC BY 4.0 license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract

This study includes the collection of (90) blood samples, eighty samples belongs to patients experienced to spontaneous or recurrent abortions, and the ten samples from women with normal pregnancy. The results showed a significant increase in the levels of cytokines in patients serum as their concentrations were (218.15±105.1 pg/L for IL-1 β , 63.10±35.17 ng/L for TNF- α and 31.77±25.3ng/ml for IFN- γ) compared to the control as it(151.0±0.76 pg/L ,34.96±0.42 ng/L and 11.15±3.49 ng/ml) for the cytokines respectively. The level of cytokines reached (352.18 pg/L,117.8 ng/L and 63.8 ng/ml) for IL-1 β ,TNF- α and IFN- γ respectively in women infected with Toxoplasmosis compared to non-infected women (337.1 pg/L , 101.3 ng/L and 54.06 ng/ml). This indicate that toxoplasmosis has a role in the induction of immune system.

Keyword: Cytokine, Toxoplasmosis, Woman abortion

تقدير مستوى بعض الساييتوكينات الالتهابية في أمصال النساء المجهضات وعلاقته بداء المقوسات

رقاء عبد المحسن محمد صالح اسماعيل العبيدي^{1*}، أدبية يونس شريف حمو النعمان²

¹ دائرة صحة نينوى، وزارة الصحة، الموصل، العراق

² قسم علوم الحياة، كلية العلوم، جامعة الموصل، الموصل، العراق

الخلاصة

اشتملت الدراسة على جمع (90) عينة دم، (80) منها من نساء عانين من الاجهاض التلقائي او الإجهاض المتكرر و(10) كانت لنساء لم يسبق لهن التعرض للاجهاض، و تم قياس مستوى ثلاثة انواع من الساييتوكينات المنتجة من قبل خلايا Th-1 وهي سايتوكين IL-1 β و TNF- α و IFN- γ في عينات المرضى وعينات السيطرة. اظهرت النتائج ارتفاعا معنويا في مستوى الساييتوكينات في عينات المرضى وبلغت (pg/L 105.1 ± 218.15) لـ IL-1 β و (ng/L 35.17 ± 63.10) لـ TNF- α و (ng/ml 25.3 ± 31.77) لـ IFN- γ مقارنة بعينات السيطرة اذ بلغت (pg/L 0.76 ± 151.07) و (ng/L 0.42 ± 34.96) و

(3.49 ± 11.15 ng/ml) للساييتوكينات الثلاثة على التوالي. وبينت النتائج حدوث ارتفاع في مستوى الساييتوكينات IL-1 β و TNF- α و IFN- γ عند المصابات بداء المقوسات مقارنة بمستواها عند غير المصابات اذ بلغ مستوى الساييتوكينات (117.8 ng/L) , IL-1 β ($pg/L352.18$) و ($ng/ml 63.8$) للـ IFN- γ عند المصابات مقارنة بـ ($pg/L337.1$) و ($ng/L 101.3$) و ($ng/ml 54.06$) للساييتوكينات الثلاثة على التوالي عند غير المصابات مما يشير إلى أن الإصابة بداء المقوسات لها دور في حث الاستجابات المناعية.

الكلمات المفتاحية: المقوسات، اجهاض النساء

المقدمة

تمثل منطقة التداخل بين الام والجنين ظاهرة لتعايش كائنين يحملان خلفيات وراثية مختلفة إذ يبدأ جسم المرأة بعد ساعات من حدوث الاخصاب بالتأقلم وتحفيز الجهاز المناعي ويعتمد الى توليد العوامل الاولية للحمل التي تمتاز بخصائص منظمة للمناعة لأنجاح الحمل وان التوازن والتفاعل بين الخلايا القاتلة الطبيعية (Nk-Cells) وخلايا تي المساعدة Th-1 وخلايا تي المساعدة Th-2 والساييتوكينات المنتجة منها مثل IFN- γ , TNF- α و الانترولوكينات تعد السبب لنجاح الحمل [1].

وقد اجمعت معظم الدراسات ان زيادة تركيز الساييتوكينات المنتجة من خلايا Th-1 وزيادة تأثيرها في الخلايا القاتلة الطبيعية Nk-Cells يسبب مخاطر على الجنين ويزيد من حدوث الاجهاض، فيما يمتاز الحمل الطبيعي على انه يمثل حالة لسيادة خلايا Th-2, وان نجاح الحمل يعتمد على التوازن بين خلايا Th-1 وخلايا Th-2 [2]. في المراحل الاولى والمبكرة للحمل الطبيعي تكون ساييتوكينات خلايا Th-1 ضرورية من اجل تحوير الاوعية الدموية وتكوينها Vasculo genesis، وهذه العملية مهمة لإنجاح الحمل وزرع الجنين في بطانة الرحم [3]. وهكذا خلال المراحل الاخرى في الحمل الناجح يلاحظ حدوث تحول نحو تكوين ساييتوكينات Th-2 والتي تصبح هي السائدة على ساييتوكينات خلايا Th-1 وان التوازن المناسب بين ساييتوكينات خلايا Th-2, Th-1 [يعد مهما جدا للمحافظة على ثبات الحمل والاحداث اللاحقة فيه [4]. ان التفسير المحتمل لحدوث الاجهاض المتكرر هو ان الساييتوكينات ما قبل الالتهابية (y cytokines Proinflammator) قد تعمل على تحويل الخلايا القاتلة الطبيعية (Nk-Cells) الى خلايا قاتلة منشطة بالساييتوكين المنتج من الخلايا اللمفاوية (Lymphokine activated killer cell) والتي تعمل بدورها على تحليل الخلايا الارومية المشيمية Trophoblast. وان التأثير المباشر لساييتوكينات خلايا Th-1 هو تحفيز الانتحار الخلوي للخلايا الارومية المشيمية (Trophoblast) بواسطة الساييتوكينات TNF- α و IFN- γ وتثبيط إفراز الساييتوكينات المحفزة للنمو من الخلايا الطلائية الرحمية وكذلك تعمل ساييتوكينات خلايا Th-1 على تحفيز تنشيط اليات التجلط والتي قد تؤدي لاحقا الى التهاب الاوعية الدموية مما يؤثر على تجهيز الدم للجنين [5]، ومن الساييتوكينات ما قبل الالتهابية المنتجة من قبل خلايا Th-1 هو IFN- γ والذي يمكن ان يسبب تلف الانسجة خلال مدة الحمل يمكن ان يسبب تلف المشيمية ويمنع نمو الجنين وتطوره وذلك عن طريق تحوير فعالية الخلايا القاتلة الطبيعية Nk- Cells وتعديل تنشيطها وتكاثره [6]. وان حدوث الاجهاض التلقائي المتكرر بسبب زيادة تركيز IFN- γ قد يكون نتيجة رد فعل التهابي مفرط في بطانة الرحم المتصلة بالمشيمة وهذا الالتهاب يحفز بواسطة IFN- γ ، علاوة على ذلك فقد وجد ان IFN- γ له تأثير سام على الجنين من خلال تحفيز الانتحار الخلوي المبرمج [9] Apoptosis. كما يعد عامل النخر الخلوي Tumor Necrosis Factor- α والذي هو ساييتوكين قوي متعدد الفعالية اذ يسبب مجموعة هائلة من التأثيرات على مجموعة كبيرة من الخلايا. فقد ثبت انه يؤثر على تصنيع الهرمونات وتكوين المشيمة وتطور الجنين وتكوين الستيرويدات وله دور مهم في تمايز المشيمة وعملية الولادة، وفي ذات الوقت تم اثبات قدرته على انهاء الحمل [10].

اما انترلوكين 1- بيتا ($IL-1\beta$) فهو احد الساييتوكينات التي تعود لعائلة IL-1 Family وتشمّل هذه العائلة IL-1 α (IL-1F1)، $IL1\beta$ (IL-1F2)، $IL-1F3$ (IL-1F3)، $IL-1F4$ (IL-1F4)، $IL-18$. من الممكن افراز الساييتوكين $IL-1\beta$ خارج الخلايا ولهذا فهو عادة ما يوجد في المصل وفي الافرازات، وهو يلعب دوراً مهماً في تنظيم الاستجابة الالتهابية [11] ، فهو يحفز افراز العديد من الوسائط الالتهابية مثل $IL-6$ ، $IL-8$ و $TNF-A$ من خلال تأثيره على العديد من الخلايا مثل الخلايا الطلائية والبلاعم الكبيرة والخلايا العدلة وخلايا الدم احادية النواة وغيرها [12] .

ان الاصابة بطفيلي *Toxoplasma gondii* اثناء الحمل تسبب عواقب وخيمة وخطيرة على الجنين مثل تلف العين او ولادة جنين ميت او استسقاء الرأس [13] . ولا يوجد لقاح ضد هذا الطفيلي ولا يمكن ازالة الطور الكيسي cyst من الانسجة وهناك القليل من العلاجات الفعالة والنشطة لعلاج حالات الاصابة بهذا الطفيل [14] . وعند الاصابة به تبدأ دفاعات المضيف بالاستجابة مما يؤدي لا نتاج الساييتوكينات، اذ تقوم خلايا البلعم الشجري Dendritic Cells و خلايا البلعم الكبير Macrophage بتنشيط خلايا تي للمقاومة T- Cells وحثها لتمييز الى خلايا تي القاتلة (CD8 Cells) وخلايا تي المساعدة (CD4 Th-1 Cells) والتي تكون مسؤولة عن انتاج $IFN-\gamma$ والذي يلعب دوراً مهماً في كبح نمو الطفيلي [15] . ان طفيلي *T.gondii* من الطفيليات داخل خلوية وله تخصصية واطئة للمضيف ويملك تخصصية واطئة اذ يصيب الثدييات وكذلك الطيور، يتوطن هذا الطفيلي في جميع انحاء العالم مع ذلك فان نسبة (15-85%) من الاشخاص يكونون مصابين مع عدم وجود اعراض [16] . يعد طفيلي داء المقوسات من الطفيليات المهمة والتي تسبب اصابات مشتركة بين الحيوان والانسان وهو من اكثر العوامل المعدية انتشاراً في العراق [17]. وتهدف الدراسة الى مقارنة مستوى الساييتوكينات الالتهابية عند المريضة المجهضات مع النساء ذوات الحمل الطبيعي وكذلك دراسة تاثير الاصابة بداء المقوسات على مستوى هذه الساييتوكينات وحدث الاجهاض.

المواد وطرائق العمل

قياس تركيز الساييتوكينات $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ بطريقة Sandwich ELISA:

مبدأ القياس:

استخدمت صفائح Microtitre plate الحاوية على الحفر المغلفة بالأجسام المضادة نوع IgG لـ $IL-1\beta$ في العدة الخاصة للكشف عن هذا الساييتوكين وهكذا الحال بالنسبة للساييتوكين $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ والمجهزة من قبل الشركة Biossay Technology Laboratory والتي ترتبط مع الساييتوكين الخاص به المتواجد في مصل الدم عند اضافته الى الحفر وترتبط ايضاً مع الاجسام المضادة المعلمة Biotinylated human antibody يتم بعدها اضافة الانزيم Streptavidin – HRP الذي سوف يرتبط مع الاجسام المضادة المعلمة اما الانزيم غير المرتبط فيتم ازالته بعملية الغسل بعد التحضين لفترة زمنية. بعدها يتم اضافة المادة الاساس للانزيم والذي يؤدي لحدوث تفاعل لوني ، تتناسب شدته مع تركيز الساييتوكين في العينة. ثم يتم انهاء التفاعل باضافة محلول الايقاف Acidic Stop Solution وتقاس الامتصاصية عند طول موجي (450) nm.

جدول (1) مكونات عدة فحص السايبتوكينات

المادة	الكمية ml والحجم
محلول قياسي	0.5 ml
محلول لتخفيف المحلول القياسي	3 ml
Streptavidin – HRP	6 ml
محلول إيقاف التفاعل	6 ml
محلول المادة الاساس A	6 ml
محلول المادة الاساس B	6 ml
المحلول الدائري المركز للغسل	20 ml
Biotinylated human antibody	1 ml
صفحة ايليزا مغلقة مسبقا بالاجسام المضادة	شرائط x8 حفرة 12
دليل المستخدم	عدد 1 كتيب
غطاء الصفحة	عدد 2 غطاء
كيس حافظ للصفحة	عدد 1 كيس

طريقة العمل:

تحضير المحاليل وتخفيفها:

أ- تخفيف المحلول القياسي:

1- تركت العينات في المختبر لتصل درجة حرارة الغرفة.

2 - ثم نضيف 120 µl من المحلول القياسي المركز (pg/L800) للسايبتوكين (IL-1β) و (ng/ml 480) للسايبتوكين (IFN-γ) و (ng/L930) للسايبتوكين (TNF-α) الى الانبوب رقم 6 الحاوي على 120 µl من المحلول المخفف وبذلك تم الحصول على التركيز 8000 pg/l للسايبتوكين IL-1β وتركيز 480 ng/ml للسايبتوكين IFN- γ وتركيز 960 ng/ml للسايبتوكين TNF- α، ترك المزيج لمدة 15 دقيقة ثم حضرت تخافيف مضاعفة من المحلول القياسي وذلك بنقل 120 µl من الانبوب رقم 6 الى الانبوب رقم 5 الحاوي على 120 µl من المحلول المخفف وهكذا نستمر للحصول على التخافيف المتسلسلة للسايبتوكينات الثلاثة IL-1β , IFN-γ , TNF-α وحسب الجدول التالي:

الجدول (2) تحضير تخافيف السايبتوكينات

الانبوب رقم 5	الانبوب رقم 4	الانبوب رقم 3	الانبوب رقم 2	الانبوب رقم 1	السايبتوكينات
4000 pg/L	2000 pg/L	1000 pg/L	500 pg/L	250 pg/L	IL-1β
240 ng/ml	120 ng/ml	60 ng/ml	30 ng/ml	15 ng/ml	IFN-γ
480 ng/L	240 ng/L	120 ng/L	60 ng/L	30 ng/L	TNF-α

ب- تحضير المحلول الدائري للغسل (Wash Buffer):

تم تخفيف 20 ml من داريء الغسل المركز 25 مرة بماء مقطر حجمه 500 ml.

خطوات العمل:

1 -تم تحضير كل المحاليل , المحلول القياسي والعينات ثم تركت بدرجة حرارة الغرفة.

2- تم تحضير الشرائط اللازمة لعدد العينات اما الشرائط التي لم تستخدم تم خزنها بدرجة حرارة (2-8) م°.

- 3 - تم اضافة 50 µl من المحلول القياسي الى الحفر الستة الاولى.
 - 4 - واضيف 40 µl من المصل الى الحفر الباقية وتم اضافة 10 µl من Biotinylated Antibody للحفر الخاصة بالعينات فقط. ثم اضيف Streptavidin – HRP لجميع الحفر ومزجت جيدا وتم تغطية الصفيحة بالغطاء المرفق مع عدة الفحص وحضنت لمدة ساعة بدرجة حرارة (37) °م.
 - 5 - ازيل الغطاء وغسلت الصفيحة 5 مرات بالمحلول الداريء للغسل، اذ تم اضافة 0.35 µl من محلول الغسل وترك لمدة 30 ثانية لكل غسلة، ثم قابلت الصفيحة على ورقة للتشيف وامتصاص محلول الغسل الزائد من الصفيحة.
 - 6- أضيف 50 µl من محلول المادة الاساس A لكل الحفر ثم اضيف 50 µl من محلول المادة الاساس B ايضا لكل الحفر وحضنت الصفيحة بعد تغطيتها لمدة (10) دقائق بدرجة حرارة (37) °م في الظلام.
 - 7- اضيف 50µl من محلول ايقاف التفاعل لكل حفرة وتم ملاحظة تغير اللون من الازرق الى اللون الاصفر مباشرة.
 - 8 - تم قياس الكثافة الضوئية لكل حفرة باستخدام Microplate reader عند طول موجي 450nm تمت قراءة النتائج خلال 10دقائق من اضافة محلول ايقاف التفاعل Stop Solution. وتم حساب التركيز من خلال استخدام المنحني القياسي الذي يوضح العلاقة بين تركيز السايبتوكينات والكثافة الضوئية للعينات القياسية.
- فحص الكشف عن الاصابة بداء المقوسات باستخدام طريقة التلازن المناعي**
مبدأ الفحص:

ان محلول مستضدات طفيلي داء المقوسات هو عبارة عن معلق يتكون من جزيئات بوليستيرين المغلف سطحها بمستضدات طفيلي *T.gondii*. عند مزج المصل المأخوذ من مريض مصاب بهذا الطفيلي مع جزيئات Latex الخاصة بالكشف عن هذا الطفيلي سوف تتكون شبكة من التلازن نتيجة تكوين معقدات الضد-المستضد، وعند عدم وجود اصابة فان التلازن لا يمكن ملاحظته. تعد النتيجة موجبة عند وجود الاجسام المضادة بتركيز (4 IU/ml) [18].

مكونات عدة الفحص

- 1- محلول جزيئات Latex , يتم مزج المحلول جيدا قبل الاستخدام للتأكد من تجانسه.
- 2- محلول السيطرة الموجب , هذا المحلول يعطي نتيجة موجبة مؤكدة عند مزجه مع المحلول جزيئات Latex.
- 3- محلول السيطرة السالب , هذا المحلول يعطي نتيجة سالبة مؤكدة عند مزجه مع جزيئات Latex.
- 4- شريحة يتم اجراء التفاعل عليها و انبوبة وماصة للمزج.

طريقة العمل:

- 1- وضعت وحضرت جميع المحاليل وكذلك المصل عند درجة حرارة الغرفة.
- 2- خففت العينة اي المصل (1/8-1/2) باستخدام المحلول الملحي الفسلجي (0.9% NaCl)
- 3- تم وضع قطرة واحدة (50µl) من المصل المخفف على الشريحة الخاصة للفحص باستخدام الماصة المجهزة مع عدة الفحص.
- 4- تم اضافة (25 µl) من محلول Latex الى الشريحة باستخدام الماصة الخاصة المجهزة.
- 5- تم مزج القطرتين جيدا و وذلك بتدوير الشريحة.
- 6- تم ملاحظة ومراقبة تكون التلازن من عدمه خلال مدة لم تتجاوز (4) دقائق.

النتائج والمناقشة

مستوى السايبتوكينات IL-1β و TNF-α و IFN-γ في المريضات المعرضات لحالات الاجهاض:

اظهرت نتائج الدراسة وجود زيادة معنوية في مستوى السايوتوكينات $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ اذ بلغ مستواها في امصال المرضى قيد الدراسة ($pg/L 105.1 \pm 218.15$ و $ng/L 35.17 \pm 63.10$ و $ng/ml 3.49 \pm 11.15$ على التوالي) مقارنة بمستواها عند مجموعة السيطرة اذ بلغ ($pg/L 0.768 \pm 151.07$) لـ $IL-1\beta$ و ($ng/L 0.422 \pm 34.96$) لـ $TNF-\alpha$ و ($ng/ml 3.49 \pm 11.15$) لـ $IFN-\gamma$

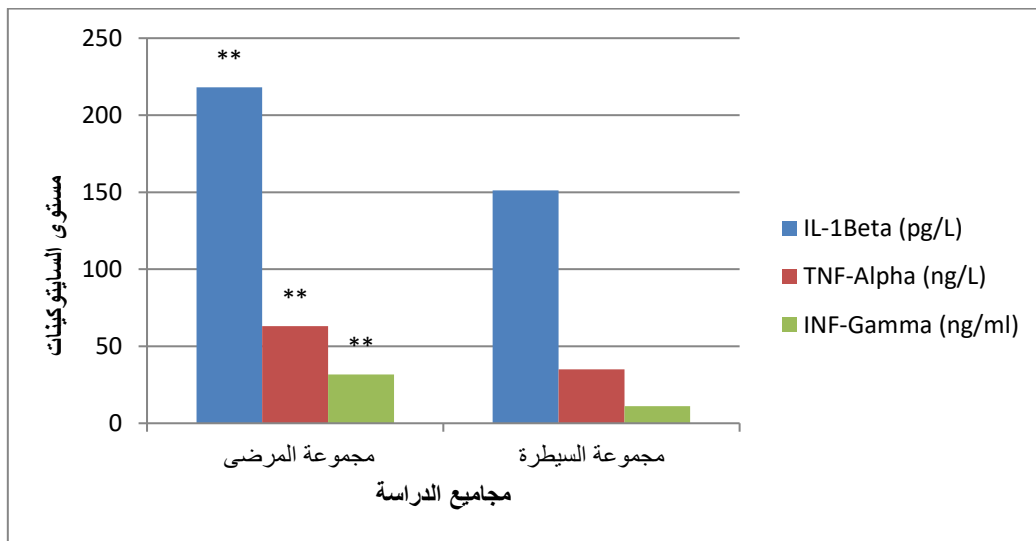
وكان الفرق معنوياً عند مستوى $P < 0.01$ كما موضح في الشكل (1).

تعد السايوتوكينات من البروتينات السكرية التي تنتج من قبل الخلايا للمفاوية المنشطة والبلاعم وبمدى أقل من الارومات الليفية والخلايا الجسمية خاصة خلايا بطانة الرحم والخلايا الجنينية المشيمية Trophoblast، اذ تعد السايوتوكينات مهمة من أجل تنظيم التداخلات بين الخلايا الرحمية وتأثيرات الغدد الصماء وتحديد عملية غزو الخلايا الجنينية المشيمية [19].

وتعد الخلايا للمفاوية من نوع CD4 من أهم الخلايا المناعية المسؤولة عن انتاج السايوتوكينات، وقد بين [20] Brann *et al.*, 2019 أن زيادة انتاج السايوتوكينات ما قبل الالتهابية مثل ($TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$) يرتبط مع حالات الاجهاض، ومن جهة أخرى تعد بعضاً من السايوتوكينات مهمة جداً للحفاظ على الحمل ولها دور مهم في عملية تكوين الجنين [21]. وأوضحت نتائج دراسة [22] حدوث ارتفاع ملحوظ في مستوى السايوتوكينات ما قبل الالتهابية في النساء المعرضات لحالات الاجهاض المتكرر بعينات السيطرة.

كما بين [23] وجود فرق معنوي عند مستوى $P < 0.05$ في مستوى سايوتوكين $TNF-\alpha$ اذ بلغ مستواه $27.40 pg/ml$ في عينات المريضاات المجهضات فيما كان $8.94 pg/ml$ عند مجموعة السيطرة وتوصل من خلال هذه النتيجة الى العلاقة الوثيقة بين $TNF-\alpha$ وحدوث حالات الاجهاض، وكذلك توصل [24] الى زيادة مستوى العديد من السايوتوكينات بضمنها $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ في النساء اللواتي يعانين من الاجهاض المتكرر مقارنة بالنساء ذوات الحمل الناجح. وتم التحري في دراسة [25] عن السايوتوكينات المنتجة من قبل خلايا Th-1 في النساء اللواتي يعانين من الاجهاض التلقائي المتكرر، وأوضح وجود زيادة واضحة في مستوى هذه السايوتوكينات في مجموعة المريضاات مقارنة مع مجموعة السيطرة.

كما تم توضيح دور سايوتوكين $IFN-\gamma$ وعلاقته بحالة الاجهاض من قبل [26]، اذ لاحظوا الزيادة المعنوية في مستواه لدى النساء اللواتي يعانين من مضاعفات الحمل والاجهاض والذي بلغ مستواه لديهن $31.88 pg/ml$ مقارنة بمستواه عند عينات السيطرة اذ كان $13.8 pg/ml$.



شكل (1): مقارنة مستوى السايوتوكينات $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ عند مجموعة المرضى ومجموعة السيطرة. كل عمود يمثل معدل النتائج التي حصل عليها من ثمانين مريضة وكان هناك فرقاً معنوياً بين مستوى السايوتوكينات ومجموعة السيطرة ($p < 0.01$) باستخدام التحليل الاحصائي T-test

التحري عن الإصابة بداء المقوسات Toxoplasmosis:

تم التحري عن وجود الأجسام المضادة لطفيلي *T.gondii* في (22) عينة مصل لمريضات اظهرن نتائج موجبة للإصابة بمتلازمة الدهون الفوسفاتية وتم اجراء الفحص باستخدام طريقة تلازن اللاتكس المعتمد على استخدام جزيئات Latex المغلفة بالمستضدات الخاصة بالطفيل *T. gondii*، وقد بينت النتائج أن 6 مريضات اظهرن نتيجة موجبة للإصابة بداء المقوسات، كان (5) منهن ضمن المجموعة المعرضة لثلاث اجهاضات أو أكثر ومريضة واحدة كانت قد تعرضت لحالتي اجهاض. ولم تظهر أي حالة موجبة بين المرضى اللواتي تعرضن لحالة اجهاض واحدة كما هو موضح في الجدول (3).

جدول (3): عدد الحالات الموجبة للإصابة بداء المقوسات وعلاقتها بعدد حالات الاجهاض

نسبتها المئوية %	عدد العينات السالبة	نسبتها المئوية %	عدد العينات الموجبة	عدد العينات المفحوصة	الإصابة بداء المقوسات المجاميع المدروسة
100%	1	0	0	1	مجموعة 1
75%	3	25%	1	4	مجموعة 2
70%	12	29.4%	5	17	مجموعة 3
72.7%	16	27.2%	6	22	المجموع

* المجموعة 1 (مريضات ذوات اجهاض واحد)، المجموعة 2 (مريضات تعرضن لاجهاضين)، المجموعة 3 (مريضات تعرضن لثلاث اجهاضات او اكثر) يتضح من النتائج العلاقة بين الإصابة بداء المقوسات مع تكرار حالات الاجهاض التلقائي وقد تم توثيق حدوث الاجهاض بسبب داء المقوسات ولا يزال يعد عامل خطر لتكرار حدوث الاجهاض [27]، وأظهرت دراسة [28] أن نسبة الإصابة بداء المقوسات بلغت 49.7% في النساء المعرضات للاجهاض، فيما سجل [29] نسبة 42.6% للإصابة بداء المقوسات وبينت نتائج الدراسة الحالية فيما يخص مستوى الساييتوكينات $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ لدى المجهضات المصابات بداء المقوسات وغير المصابات به وجود ارتفاع واضح في مستواها لدى المصابات بالداء وأن الفروقات كانت معنوية عند مستوى ($P \leq 0.05$) اذ بلغ مستوى الساييتوكينات $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$ و $IFN-\gamma$ (pg/L352.8 و ng/L117.8 و ng/ml 63.8 على التوالي) عند المجهضات المصابات بداء المقوسات. فيما بلغ (pg/L337.1 و ng/L 101.3 و ng/ml 54.06) عند المجهضات غير المصابات بداء المقوسات وكما موضح في الجدول (4).

جدول (4): مستوى الساييتوكينات لمجموعة المجهضات المصابات بداء المقوسات ومقارنتها مع مجموعة المجهضات غير المصابات

مستوى $IFN-\gamma$ ng/ml	مستوى $TNF-\alpha$ ng/L	مستوى $IL-1\beta$ Pg/L	العدد	مجاميع المرضى
63.8	117.8	352.8	6	المجهضات المصابات بداء المقوسات
54.06	101.3	337.1	16	المجهضات غير المصابات بداء المقوسات
0.05	0.01	0.001	22	P-value

وهذا يتفق مع دراسة [30] التي اشارت الى ارتفاع معدل تركيز $IFN-\gamma$ في النساء المجهضات المصابات بداء المقوسات ودراسة [18] التي اثبتت ارتفاع مستوى $IFN-\gamma$ في أمصال النساء المعرضات للاجهاض والمصابات بداء المقوسات وبنسبة أقل للساييتوكين $TNF-\alpha$ ، وتناولت دراسة [31] العلاقة ما بين الإصابة بداء المقوسات وتكوين اضرار الدهون الفوسفاتية وارتفاع مستوى الساييتوكينات ما قبل الالتهابية في النساء المجهضات، حيث بينت دراستهم ارتفاعاً في مستوى الأجسام المضادة للدهون القلبية ACA وازدادت الدهون الفوسفاتية والساييتوكين $IFN-\gamma$ في مجموعة النساء اللواتي يعانين من الاجهاض والمصابات بداء المقوسات.

- [1] Kaislasuo, J.; Simpson, S.; Petersen, J. F.; Peng, G.; Aldo, P.; Lokkegaard, E. and Mor, G. (2020). *American J. Rep. Immun.*, 83(1), e13195.
- [2] Ghasemnejad-Berenji, H.; Novin, M. G.; Hajshafiha, M.; Nazarian, H.; Hashemi, S. M.; Ilkhanizadeh, B.; Ghasemnejad-Berenji, M. (2018). *Biomed. Pharmac.*, 107:1277-1285.
- [3] Demir, R.; Yaba, A.; Huppertz, B. (2010). *Acta Histochemica*, 112(3): 203-214.
- [4] Dekel, N., Gnainsky, Y., Granot, I., Racicot, K., and Mor, G. (2014). *American J. Reproduc. Immun.* 72(2):141-147.
- [5] Raghupathy, R.; Kalinka, J. (2008). *Front Biosci.*, 13(1): 985-94.
- [6] Li, Y., Wang, Y., Ding, X., Duan, B., Li, L., & Wang, X. (2016). *Repr. Scien.*, 23(10):1402-1408.
- [7] Robertson, S. A. ; Moldenhauer, L. M. (2014). *Int. J. Dev. Biol.*, 58(2-3-4): 205-217.
- [10] Giannubilo, S. R.; Landi, B.; Pozzi, V.; Sartini, D.; Cecati, M.; Stortoni, P.; Emanuelli, M. (2012). *Cytokine*, 58(1):50-56.
- [11] Dinarello, C. A. (2010). *Europ. J. Immun.* 40(3):599-606.
- [12] Linjawi, S.; Li, T. C.; Laird, S. ; Blakemore, A. (2005). *Fertility and Sterility*, 83(5): 1549-1552.
- [13] Wallon, M. ; Peyron, F. (2018). *Pathogens*, 7(1): 25.
- [14] Montazeri, M.; Sharif, M.; Sarvi, S.; Mehrzadi, S.; Ahmadpour, E. ; Daryani, A. (2017). *Frontiers in Microbiology*, 8: 25.
- [15] Sasai, M.; Pradipta, A. ; Yamamoto, M. (2018). *Int. Immun.*, 30(3): 113-119.
- [16] El-Sherbini, M. S.; Abd El-Aal, A. A.; El-Sherbiny, W. S.; Attia, S. S.; Aziz, I. Z. A.; Nasr, G. M., ; Badr, M. S. (2019). *Egyptian J. Med. Hum. Gen.*, 20(1): 3.
- [17] AL-Mossawei, M. T.; AL-Mossawei, H. M.; AL-Dujaily, K. Y. (2016). *Baghdad Sci. J.*, 13(4): 714-720.
- [18] Desmonts, G. Couvreur, J. and Bull, N.Y. (1974). 50:146-159.
- [19] Shchuruk, Nv (2018). Peculiarities Of Cytokin Balance In Women With History Of Reproductive Losses In The Dynamics Of Complicated And Uncompressed Pregnancy. Current Issues Of Pediatrics, Obstetrics And Gynecology, (1). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2018.1.8803>
- [20] Bränn, E.; Edvinsson, Å.; Punga, A. R.; Sundström-Poromaa, I.; Skalkidou, A. (2019). *Scientific reports*, 9(1): 1-10.
- [21] Dutta, S. ; Sengupta, P. (2017). *J Preg. Reprod.*, 1(4): 1-3.
- [22] Paradisi, R.; Porcu, E.; Venturoli, S.; Maldini-Casadei, M. ; Boni, P. (2003). *American J. Reprod. Immun.*, 50(4): 302-308.
- [23] Al-Hilli, N. M. (2009). *Med. J. Babylon*, 6(3-4): 521-526.
- [24] Daher, S.; Denardi, K. D. A. G.; Blotta, M. H. S. L.; Mamoni, R. L.; Reck, A. P. M.; Camano, L.; Mattar, R. (2004). *J.Reprod. Immun.*, 62(1-2), 151-157.
- [25] Kim, H. R.; Park, A. J.; Lee, M. K. ; Cho, D. H. (2006). *Korean J. labo. Med.*, 26(3): 198-203.
- [26] Okpalaji, C.; Okerengwo, A.; Okpani, A.; Chinko, B. ; Bamigbowu, E. (2016). *IOSR J. Dent. Med. Sci.* 15(09): 77-79.

- [27] Ebadi, P.; Solhjoo, K.; Bagheri, K.; Eftekhar, F. (2011). J Jahrom Univ. Med. Sci., 9(1): 33-37.
- [28] Al-Masoudi, H. K. (2015). Med. J. Babylon, 12(4) , 934-942.
- [29] Mohammed, L. J. and Al-Janabi, M. S. (2019). Med. J. Babylon, 16(3) , 188-191.
- [30] Al-Sray, A. H.; Sarhan, S. R. ; Mohammed, H. A. (2019). Adv. Anim. Vet. Sci., 7(8): 657-663.
- [31] Ismael, A. K. and Salih, T. A. (2019). Baghdad Sci. J., 16(3): 697-706.