وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جـــــامعـــــة ديـــــالى
كلية التربية للعلوم الصرفـــة
قســـم عـــلـــوم الحيـــاة

# دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين مع حالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى

رسالة مقدمة الى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة في جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة تخصص الأحياء المجهرية / مناعة

**من قبل**

**محمد علي محمد البدري**

**بكالوريوس علوم حياة / جامعة بغداد**

**بإشراف**

**الأستـــاذ الدكتـــور**
**عباس عبـود فرحان الدليمي**
**كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة ديالى**

**الأستاذ المساعد الدكتور**
**عبدالرزاق شفيق حسن الجميلي**
**كليـــة الطب البيطـــري / جامعة ديـالى**

**1433 هـ**

بسم الله الرحمن الرحيم

﴿ وَزَكَرِيَّا إِذْ نَادَىٰ رَبَّهُ رَبِّ لَا تَذَرْنِي فَرْدًا وَأَنتَ خَيْرُ الْوَارِثِينَ ( 89 ) فَاسْتَجَبْنَا لَهُ

وَوَهَبْنَا لَهُ يَحْيَىٰ وَأَصْلَحْنَا لَهُ زَوْجَهُ إِنَّهُمْ كَانُوا يُسَارِعُونَ فِي الْخَيْرَاتِ وَيَدْعُونَنَا رَغَبًا

وَرَهَبًا وَكَانُوا لَنَا خَاشِعِينَ ( 90 ) ﴾

سورة الأنبياء الآيات ( 89 – 90 )

# الإهداء

# *Dedication*

إلى كل أنثى سهرت ليلها ...

وبصوت خافت تناجي ربها ...

وتنادي بظلمة الليل يارب يارب يارب ...

( رَبِّ لَا تَذَرْنِي فَرْدًا وَأَنتَ خَيْرُ الْوَارِثِينَ ) ...

وإلى كل إمراة آمنت بعظمة خالقها فرضخت لقوله ( وَكَفَّلَهَا زَكَرِيَّا كُلَّمَا دَخَلَ عَلَيْهَا زَكَرِيَّا ) ..

إلى كل رجل يتمزق قلبه حين يرى طفلا باكيا او ضاحكا ...

ويتمنى أن يرزق ولدا صالحا ...

فينادي كل يوم (رَبِّ لَا تَذَرْنِي فَرْدًا وَأَنتَ خَيْرُ الْوَارِثِينَ ) ...

أهدي ثمرة جهدي المتواضع

**بسم الله الرحمن الرحيم**

## إقرار المشرفين وترشيح لجنة الدراسات العليا

**نشهد بأن إعداد هذه الرسالة الموسومة بـ ( دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين مع حالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى ) التي قدمها طالب الماجستير محمد علي محمد البدري كانت باشرافنا في كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة ديالى وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة تخصص الاحياء المجهرية / مناعة .**

**التوقيع**
**المشرف: أ.د. عباس عبود فرحان الدليمي**
**المرتبة العلمية:استاذ دكتور**
**كلية التربية للعلوم الصرفة /جامعة ديالى**
**/ / 2012**

**التوقيع**
**المشرف: أ.م.د. عبدالرزاق شفيق حسن الجميلي**
**المرتبة العلمية : استاذ مساعد دكتور**
**كلية الطب البيطري / جامعة ديالى**
**/ / 2012**

**توصية رئيس قسم علوم الحياة**

**بناءا على التوجيهات المتوافرة نرشح هذه الرسالة للمناقشة :**

**التوقيع**
**أ.م.د. نجم عبدالله جمعة**
**رئيس لجنة الدراسات العليا / رئيس قسم علوم الحياة**
**/ / 2012**

## إقرار الخبير اللغوي

أشهد إن هذه الرسالة الموسومة بـ ( **دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين مع حالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى** ) المقدمة من قبل طالب الماجستير **محمد علي محمد البدري** قسم علوم الحياة تخصص الاحياء المجهرية / مناعة قد جرى تقويمها من الناحية اللغوية من قبلي ، واجيزها للمناقشة من الناحية اللغوية .

**التوقيع**

**الأسم : أ.م.د. باسم محمد ابراهيم**

**الجامعة / ديالى**

**التاريخ : / / 2012**

## إقرار المقوم العلمي

**أشهد ان هذه الرسالة الموسومة بـ(دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين مع حالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى ) المقدمة من قبل طالب الماجستير محمد علي محمد البدري قسم علوم الحياة تخصص الاحياء المجهرية / مناعة قد تم مراجعتها من الناحية العلمية وبذلك أصبحت الرساله مؤهله للمناقشه .**

**التوقيع**

**الاسم : علي حسن محمد الحسيني**

**الجامعة : ديالى / كلية الطب**

**التاريخ : / / 2012**

## إقرار لجنة المناقشة

نشهد اننا اعضاء لجنة المناقشة اطلعنا على هذه الرسالة الموسومة بـ( **دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين مع حالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى** ) وقد ناقشنا الطالب **محمد علي محمد البدري** في محتوياتها وفيما له علاقة بها ونعتقد بأنه جدير بالقبول لنيل درجة الماجستير علوم في علوم الحياة تخصص الاحياء المجهرية / مناعة بتقدير ( إمتياز ) .

**عضو اللجنة**

**التوقيع**

**الاسم : أ.د. ماجد محمد محمود**

**الجامعة : المستنصرية /كلية العلوم**

**التاريخ: / 1 / 2013**

**عضو اللجنة**

**التوقيع**

**الاسم :أ.م.د. محمد خليفة خضير**

**الجامعة : ديالى /كلية العلوم .**

**التاريخ : / 1 / 2013**

**رئيس اللجنة**

**التوقيع**

**الاسم : أ.د. سعدي محمد محمود**

**الجامعة : بغداد /كلية التربية إبن الهيثم للعلوم الصرفة**

**التاريخ : / 1 / 2012**

**عضو اللجنة ( المشرف )**

**التوقيع**

**الاسم :أ. د. عباس عبود فرحان الدليمي**

**الجامعة : ديالى /كلية التربية للعلوم الصرفة**

**التاريخ : / 1 / 2013**

**عضو اللجنة ( المشرف )**

**التوقيع**

**الاسم :أ.م . د. عبدالرزاق شفيق حسن الجميلي**

**الجامعة : ديالى /كلية الطب البيطري**

**التاريخ : / 1 / 2013**

**مصادقة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة**

**اصادق على ماجاء في قرار اللجنة اعلاه**

**التوقيع**

**عميد الكلية :أ. د. عباس عبود فرحان**

**التاريخ : / 1 / 2013**

# الشكر والتقدير

الحمد لله وكفى والصلاة والسلام على المصطفى وعلى اله وصحبه اهل الصدق والوفى وعلى من سار على نهجهم واقتفى واشهد ان لا اله الا الله وان محمدا رسول الله .

اتقدم باسمى الفاظ الشكر وابهج عبارات التقدير الى كل اساتذتي في قسم علوم الحياة في جامعة بغداد وجامعة ديالى وكل من علمني حرفا واحدا في رحلتي لطلب العـــــلم هذه واخـــــص بالذكر منهم المشرفيـــن على رســالتي هذه الاستاذ الدكتور **عباس عبود فرحان الدليمي** والاستاذ المساعد الدكتور **عبدالرزاق شفيق حسن الجميلي** اللذين كانا السند الثابت والبحر المادد الذي اثرى رسالتي هذه بالمعلومات البينة والملاحظات القيمة فلهما مني جزيل الشكر والامتنان والحب الصادق والعرفان وانه لشرف لي ان كانا مشرفين على رسالتي هذه .

كما واتقدم بالشكر الجزيل المقرون بالدعاء الى الدكتور **سعدي محمد محمود** و **الدكتورة حازمة موسى** على النصح والسند والمساعدة التي قدماها لي فلهم مني جميل الشكر وعظيم الامتنان .

يسعدني ان اشكر السيد حميد يونس محمد الذي كان نعم الاخ والسند لي في تذليل الكثير من الصعوبات التي واجهتني في طريقي هذا فله مني جميل الشكر وعظيم الامتنان وجزاه الله عني كل خير .

يشرفني ان اقر بالشكر للسيد عبدالهادي موفق خميس و الست اسماء حسيب الجوراني وجميع الاخوة في مختبر النور للتحليلات المرضية وجميع من ساعدني وساندني في طريقي هذا .

كما واتقدم بالشكر والامتنان الى البطون التي جاعت لكي تزيدني علما عائلتي فلهم مني اجمل عبارات الحب واعبق كلمات العرفان ...

الباحث

**محمد علي محمد البدري**

# الخلاصة


اجريت هذه الدراسة في محافظة ديالى للفترة من 20 / حزيران / 2011 ولغاية 10 / تشرين الثاني / 2012 في مختبر الصحة العامة في بعقوبة ، لدراسة دور هرمون اللبتين وبعض العوامـــــل المناعية مثل Interleukin– 6 و C. Reactive Protein في العقم لدى الرجال والنساء مع دراسة تأثير بعض العوامل الديموغرافية مثل العمر والطول ومشعر كتلة الجسم على كلٍ من هرمون اللبتين و6 – IL .

شملت الدراسة 186 شخصا من المتطوعين من الرجال والنساء إذ قسمت الى اربع مجاميع : الاولى مجموعة الرجال العقيمين والتي تألفت من 70 رجلا بمعدل عمر ( 34,97 ± 0,67 ) والتي تضمنت 14 رجلا يعاني من العقم الاولي و 56 رجلا يعاني من العقم الثانوي ، كما تضمنت المجموعة ايضا 26 رجلا يعاني من حالة اللانطفية و 44 رجلا يعانـــي من حالة قلة النطف ، والثانـــية هي مجموعة النساء العقيمـــات والتي تألفت من 70 إمرأة بمعـــــــدل عمر ( 30,81 ± 0,43 ) والتي تضمنت 26 إمراة تعانـــــــي من العقم الاولي و 44 إمراة تعانـــي من العقم الثانوي ، والثالثة هي المجموعة الضـــابطة للرجال والتي شملت 18 شخصا من الرجال الخصبين بمعـدل عمر ( 31,16 ± 0,35 ) ، والرابعة هي المجموعة الضابطة للنســـــــاء والتي شملت 18 امرأة خصيبة بمعدل عمر ( 24,66 ± 0,22 ) .

جمعت عينات السائل المنوي للرجال بطريقة الاستمناء من المراجعين لـ ( مختبر الصحة العامة و العيادة الاستشارية الخارجية لمستشفى بعقوبة التعليمي والمركز الصحي في ناحية جلولاء وبعض المختبرات التخصصية الاهلية في جلولاء وبعقوبة ) واجري عليها الفحص العام للسائل المنوي ، كما جمعت عينات الدم من الرجال والنساء في مجموعة العقيمين والمجموعة الضابطة واجري عليها فحص هرمون اللبتين وفحص 6 – IL بطريقة الإمتزاز المناعي المرتبط بالانزيم ، وفحص CRP بالطريقة النوعية والطريقة الكمية .

اظهرت نتائج الدراسة الحالية ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين ( 34,11 ± 0,89 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين في المجموعة الضابطة (1,06 ± 0,07 ) وان الفرق ذي دلالة احصائية معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) ، أظهرت الدراسة الحاليـــــة أن مستوى هرمون اللبتين لدى الرجـــــال الذين يعانـــون من العقم الاولي ( 11,79 ± 0,64 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين في المجموعة الضابطة ( 1,06 ± 0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما أظهرت الدراسة ايضاً ان مســتوى هرمون اللبتين لدى الرجال الذين يعانون من العقـــــم الثانـوي ( 9,50± 0,59 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين في المجموعة الضابطة ( 1,06 ± 0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) .

بينت الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتيـــن لدى النساء العقيمـات ( 25,09 ± 1,44 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات في المجموعة الضابطة ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) كما أظهرت الدراسة ايضا أن مستوى هرمون اللبتين لدى النسـاء اللـواتي يعانين من العقـــم الاولي ( 23,30 ± 0,83 ) اعلى من مستواه لـــدى النســاء الخصبـــــات في المجموعـــــة الضابطة ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائـــــي ذي دلالة معنوية وتحـــت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى هرمون اللبتين لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الثانوي (26,11 ± 0,97 ) اعلى من

مستواه لدى النساء الخصبات في المجموعة الضابطة ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) .

أظهرت الدراسة الحالية ان مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين ( 33,20 ± 2,08 ) اقل من مستواه لدى الرجال الخصبين في المجموعة الضابطة ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنـــــوية وتحت درجة احتمالية ( P<0.05 ) . فيما أظهرت الدراسة ايضـا أن مستـوى IL – 6 لدى الرجال الذيـــن يعانـون من العقـم الاولي ( 34,03 ± 1,46 ) ادنى من مستواه لدى الرجال الخصبين في المجموعة الضابطة ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصـــــائي ذي دلالة معنـوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى IL – 6 لدى الرجـــال الذين يعانون من العـــقم الثانـــوي ( 29,17 ± 1,32 ) ادنى من مستواه لدى الرجال الخصبيـــــن ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) .

أظهرت الدراسة الحالية ان مستوى IL – 6 لدى النساء العقيمات ( 36,17 ± 2,18 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات في المجموعة الضابطة مع عدم وجود فرق احصائي ، فيما بينت الدراسة ايضا أن مستـوى IL – 6 لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الاولي ( 36,15 ± 1,77 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبـــات في المجموعة الضابطة ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق احصائي ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى IL –6 لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الثانوي ( 36,20 ± 1,61 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبـات في المجموعة الضابطة ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق احصائي .

أظهرت الدراسة الحالية أن نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال العقيمين ( 35,45 % ) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجـال الخصبين في المجموعة الضابطة ( 0,91 % ) ، وان نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء العقيمات ( 59,09 % ) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء الخصبات في المجموعة الضابطة ( 4,55 % ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,01 ) .

بينت الدراسة الحالية وجود علاقة ايجابية بين العمر وهرمون اللبتين مع عدم وجود فر ق احصائي ، وعلاقة سلبية بين العمر و IL – 6 مع عدم وجود فرق احصائي ، كما اوضحت الدراسة ايضا وجود علاقـــة سلبية ذات فرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحـــــــــــت درجة احتمالية ( P<0,01 ) بين الطـــــول وهرمون اللبتين وعلاقة ايجابية بين الطـول و IL – 6 مع عدم وجود فرق احصائي ، كما بينت الدراسة ايضا وجود علاقة ايجابية ذات فرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,01 ) بين مشعر كتلة الجسم وهرمون اللبتين وعلاقة سلبية بين مشعر كتلة الجسم و IL – 6 مع عدم وجود فرق احصائي .

# قائمةالمختصرات

| المختصر | المصطلح |
|---|---|
| LH | Luteinizing Hormone |
| FSH | Follicle Stimulating Hormone |
| B.M | Bone Marrow |
| BMI | Body Mass Index |
| NK-Cell | Natural Killer Cell |
| Ob-R | Obese Receptor |
| LR | Leptin Receptor |
| TMB | Tetra methyl Benzidin |
| HRP | Horse Raddish Peroxidases |
| IL – 6 | Interleukin – 6 |
| CRP | C- Reactive Protein |
| APR | Acute Phase Response |
| APP | Acute Phase Protein |
| JAK | Janus Kinesis |
| STAT | Signal Transducers and Activators Transcription |
| ELISA | Enzyme Linked Immunosorbant Assay |
| APC | Antigen Presenting Cells |

# قائمة المصطلحات

| المصطلح | معناه |
|---|---|
| Infertile | عقيم |
| Primary Infertility | عقم اولي |
| Secondary Infertility | عقم ثانوي |
| Varicocele | القيلة الدوالية |
| Hypothalamus | تحت المهاد |
| Gonadotrophic Hormone | هرمونات محررة القند |
| Follicle Stimulating Hormone | الهرمون محفز الجريبات |
| Luteinizing Hormone | الهرمون اللوتيني |
| Liydig Cells | خلايا لايدك |
| Leptin Hormone | هرمون اللبتين |
| Glucose Metabolism | ايض الكلوكوز |
| Sexual Maturation | البلوغ الجنسي |
| Immune System | الجهاز المناعي |
| Thyroid Gland | الغدة الدرقية |
| White Adipose Tissues | الانسجة الدهنية البيضاء |
| Incapacitated | غير الممكنة |
| Capacitation | عملية التمكين |
| Follicular Wall | جدار الجريبات |
| Oocyte | سليفة البيضة |
| Endometrial | البطانة الداخلية |
| Acute Phase Protein | بروتينات الطور الحاد |
| Genital Tract Infection | اصابة القناة التناسلية |
| Oligozoospermia | قلة النطف |
| Teratospermia | تشوه النطف |
| Asthenospermia | وهن النطف |
| Immunological Factor | عوامل مناعية |
| C. Reactive Protein | بروتين سي التفاعلي |
| Spermatozoa | الحيوانات المنوية |
| Seminal Fluid | السائل المنوي |

| | |
|---|---|
| Unprotected Intercourse | الجماع غير المحمي |
| Qualitative Defect | خلل نوعي |
| Congenital | تشوه خلقي |
| Ovulation Disorder | اضطرابات الاباضة |
| Tubal Damage | اضرار الانبوب |
| Endometriosis | التهاب البطانة الداخلية |
| Hyperprolactinemia | فرط هرمون الحليب |
| Reproductive Tract Disease | امراض القناة التناسلية |
| Ectopic Pregnancy | الحمل خارج الرحم |
| Hypogonadisim | قصور المناسل |
| Epididymis | البربخ |
| Ejaculation Duct | القناة القاذفة |
| Antisperm Antibodies | الاجسام المضادة للنطف |
| Prostatitis | التهاب البروستات |
| Polycystic ovary syndrome | متلازمة تكيس المبايض |
| Curettage | قشط الرحم |
| Synechie | اندغام نسيجي |
| Hymen | غشاء البكارة |
| Blood testes barrier | الحائل الدموي القندي |
| Sperm Phagocytosis | بلعمة النطف |
| Cytokines | الوسائط الخلوية |
| Body Mass Index | مشعر كتلة الجسم |
| Pleotropic | الوفرة |
| Opsinion Factor | عامل استساغة |
| Energy Expenditure | الطاقة المخزونة |
| Monoclonal Antibodies | اضداد احادية النسيلة |

# قائمة المحتويات


| التسلسل | الموضوع | الصفحة |
|---|---|---|
| | قائمة المختصرات | XI |
| | قائمة المصطلحات | XII |
| | قائمة الجداول | XIX |
| | قائمة الاشكال | XX |
| | الفصل الاول : المقدمة | |
| 1 – 1 | المقدمة | 1 |
| 2 – 1 | اهداف الدراسة | 3 |
| | الفصل الثاني : استعراض المراجع | |
| 1 – 2 | نبذة تاريخية عن العقم | 4 |
| 2 – 2 | تعريف العقم | 4 |
| 3 –2 | الوبائية | 5 |
| 4 – 2 | تصنيف العقم | 5 |
| 1 – 4 – 2 | حسب نوع العقم | 5 |
| 1 – 1 – 4 – 2 | العقم الاولي | 5 |
| 2 – 1 – 4 – 2 | العقم الثانوي | 5 |
| 2 – 4 – 2 | حسب الجنس | 6 |
| 1 – 2 – 4 – 2 | عقم الرجل | 6 |
| 2 – 2 – 4 – 2 | عقم المرأة | 6 |
| 3 – 2 – 4 – 2 | العقم غير المفسر | 7 |
| 5 – 2 | اسباب العقم | 7 |
| 1– 5 – 2 | اسباب العقم لدى الرجل | 7 |
| 1 – 1 – 5 – 2 | الاضطرابات الهرمونية | 7 |
| 2 – 1 – 5 – 2 | قصور المناسل الناشيء عن قصور المحرض القندي | 8 |
| 3 – 1 – 5 – 2 | دوالي الخصيتين | 8 |
| 4 – 1 – 5 – 2 | انسدادات القناة الناقلة | 9 |

| | | |
|---|---|---|
| 2 – 5 – 1 – 5 | الاسباب الوراثية | 9 |
| 2 – 5 – 1 – 6 | التهاب المسلك التناسلي | 10 |
| 2 – 5 – 1 – 7 | العوامل الكيميائية | 10 |
| 2 – 5 – 1 – 8 | العوامل الفيزيائية | 11 |
| 2 – 5 – 1 – 9 | فركتوز البلازما المنوية | 11 |
| 2 – 5 – 1 – 10 | التدخين وتناول الكحول | 12 |
| 2 – 5 –2 | اسباب العقم عند المرأة | 12 |
| 2 – 5 – 2 – 1 | اسباب تتعلق بالمبيضين | 12 |
| 2 – 5 – 2 – 2 | اسباب تتعلق بأنبوبي فالوب | 13 |
| 2 – 5 – 2 – 3 | اسباب تتعلق بالرحم | 13 |
| 2 – 5 – 2 – 4 | اسباب تتعلق بالمهبل | 14 |
| 2 – 5 – 2 – 5 | الاسباب الهرمونية | 14 |
| 2 – 6 | دور الجهاز المناعي في العقم | 15 |
| 2 – 6 – 1 | أساس العقم المناعي | 15 |
| 2 – 6 – 2 | الوسائط الخلوية | 16 |
| 2 – 6 – 2 – 1 | البين ابيضاضي ستة | 17 |
| 2 – 6 – 2 – 2 | دور البين ابيضاضي ستة المناعي | 18 |
| 2 – 6 – 3 | استجابة الطور الحاد | 19 |
| 2 – 6 – 3 – 1 | بروتين سي التفاعلي | 20 |
| 2 – 6 – 3 – 2 | دور بروتين سي التفاعلي المناعي | 21 |
| 2 – 6 – 4 | هرمون اللبتين | 22 |
| 2 – 6 – 4 – 1 | تركيب هرمون اللبتين | 22 |
| 2 – 6 – 4 – 2 | تصنيع هرمون اللبتين | 23 |
| 2 – 6 – 4 – 3 | مستقبلات هرمون اللبتين | 24 |
| 2 – 6 – 4 – 4 | اللبتين والسمنة | 26 |
| 2 – 6 – 4 – 5 | مشعر كتلة الجسم | 26 |
| 2 – 6 – 4 – 6 | هرمون اللبتين والتكاثر | 27 |
| 2 – 6 – 4 – 7 | وظائف هرمون اللبتين | 27 |

| | الفصل الثالث : المواد وطرائق العمل | |
|---|---|---|
| 1 – 3 | المواد | 30 |
| 1 – 1 – 3 | الاجهزة المختبرية | 30 |
| 2 – 1 – 3 | العدد المختبرية والمواد الكيميائية | 31 |
| 1 – 2 – 3 | مجموعات الدراسة | 31 |
| 1 – 1 – 2 – 3 | مجموعة العقيمين | 31 |
| 2 – 1 – 2 – 3 | المجموعة الضابطة | 31 |
| 2 – 2 – 3 | جمع النماذج | 31 |
| 1 – 2 – 2 – 3 | عينات السائل المنوي | 31 |
| 2 – 2 – 2 – 3 | عينات الدم | 32 |
| 3 – 3 | طرائق العمل | 32 |
| 1 – 3 – 3 | تحديد بعض العوامل الديموغرافية | 32 |
| 1 – 1 – 3 – 3 | تحديد الوزن | 32 |
| 2 – 1 – 3 – 3 | تحديد الطول | 32 |
| 3 – 1 – 3 – 3 | تحديد مشعر كتلة الجسم | 32 |
| 2 – 3 – 3 | فحص السائل المنوي | 32 |
| 3 – 3 – 3 | فحص هرمون اللبتين | 33 |
| 1 – 3 – 3 – 3 | مبدأ الفحص | 33 |
| 2 – 3 – 3 – 3 | طريقة العمل | 33 |
| 1 – 2 – 3 – 3 – 3 | تحضير المحاليل | 33 |
| 1 – 1 – 2 – 3 – 3 – 3 | تحضير المحلول القياسي | 33 |
| 2 – 1 – 2 – 3 – 3 – 3 | تحضير محلول الغسل | 33 |
| 2 – 2 – 3 –3 – 3 | خطوات العمل | 34 |
| 4 – 3 –3 | فحص البين ابيضاضي ستة | 35 |
| 1 – 4 – 3– 3 | مبدأ الفحص | 35 |
| 2 – 4– 3 – 3 | طريقة العمل | 36 |
| 1 – 2– 4 – 3 – 3 | تحضير المحاليل | 36 |
| 1– 1 – 2 – 4– 3 –3 | تحضير محلول الغسل | 36 |

| | | |
|---|---|---|
| 2 – 1 – 2 –4 – 3 –3 | تحضير محلول الركيزة | 36 |
| 3 – 1 – 2 – 4 – 3 – 3 | تحضير المحلول القياسي لـ البين ابيضاضي ستة | 36 |
| 2 – 2 – 4 – 3 – 3 | خطوات العمل | 37 |
| 5 – 3 – 3 | فحص بروتين سي التفاعلي | 38 |
| 1 – 5 – 3 – 3 | مبدأ الفحص | 38 |
| 2– 5 – 3 – 3 | طريقة العمل | 38 |
| 1 – 2– 5 – 3 – 3 | الطريقة النوعية | 38 |
| 2– 2– 5 – 3 – 3 | الطريقة الكمية | 38 |
| 4 – 3 | التحليل الاحصائي | 39 |
| | الفصل الرابع : النتائج والمناقشة | |
| 1 – 4 | مجموعات الدراسة | 40 |
| 2 – 4 | النتائج | 43 |
| 1– 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين | 43 |
| 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين لدى الرجال | 43 |
| 1– 1 – 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال | 43 |
| 2– 1 – 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين على نوع العقم لدى الرجال | 44 |
| 3 – 1 – 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في حالة النطف لدى الرجال | 44 |
| 2 –1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في النساء | 45 |
| 1– 2 – 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء | 45 |
| 2 – 2– 1 – 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء | 46 |
| 2 – 2 – 4 | تأثير البين ابيضاضي ستة | 46 |
| 1– 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 لدى الرجال | 46 |
| 1– 1 – 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 في العقم لدى الرجال | 46 |
| 2– 1 – 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى الرجال | 47 |
| 3– 1 – 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 على حالة النطف لدى الرجال العقيمين | 48 |
| 2 – 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 في النساء | 48 |
| 1 – 2 –2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 لدى النساء العقيمات | 48 |
| 2 – 2 – 2 – 2 – 4 | تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى النساء | 49 |

| | | |
|---|---|---|
| 3 – 2 – 4 | تأثير بروتين سي التفاعلي CRP | 50 |
| 1 – 3 – 2 – 4 | العدد والنسبة المئوية للرجال العقيمين والنساء العقيمات في فحص CRP | 50 |
| 2 – 3 – 2 – 4 | العدد والنسبة المئوية للرجال والنساء العقيمين والخصبين السلبين والايجابين في فحص CRP | 51 |
| 5 – 2 – 4 | تأثير العوامل الديموغرافية | 52 |
| 3 – 4 | المناقشة | 52 |
| 1 – 3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال | 53 |
| 2 – 3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى الرجال | 53 |
| 3 – 3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين على حالة النطف لدى الرجال | 53 |
| 4 –3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء | 54 |
| 5 – 3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء | 54 |
| 6 – 3 – 4 | تأثير IL–6 في العقم لدى الرجال | 55 |
| 7 – 3 – 4 | تأثير IL–6 في العقم لدى النساء | 55 |
| 8 –3 – 4 | تأثير IL–6 في نوع العقم لدى النساء | 55 |
| 9 – 3 –4 | تأثير CRP في العقم لدى الرجال والنساء | 56 |
| 10 – 3 – 4 | تأثير العوامل الديموغرافية على هرمون اللبتين و IL–6 | 56 |
| | الاستنتاجات والتوصيات | |
| 1 – 5 | الاستنتاجات | 57 |
| 2 – 5 | التوصيات | 58 |
| | المصادر | |
| | المصادر العربية | 59 |
| | المصادر الاجنبية | 60 |

# قائمة الجداول


| رقم الجدول | العنـــــــــــــــوان | الصفحـــــة |
|---|---|---|
| 1 – 3 | الاجهزة المستخدمة في الدراسة | 29 |
| 2 – 3 | المواد والعدد المختبرية المستخدمة في الدراسة | 30 |
| 1 – 4 | العدد والمعدل للعمر حسب الجنس للعينة المدروسة | 42 |
| 2 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال | 42 |
| 3 – 4 | تأثير هرمون اللبتين على نوع العقم لدى الرجال | 44 |
| 4 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في حالة النطف لدى الرجال العقيمين | 46 |
| 5 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء | 48 |
| 6 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء | 50 |
| 7 – 4 | تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال والنساء | 52 |
| 8 – 4 | تأثير IL – 6 في العقم لدى الرجال | 54 |
| 9 – 4 | تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى الرجال | 56 |
| 10 – 4 | تأثير IL – 6 على حالة النطف لدى الرجال العقيمين | 57 |
| 11 – 4 | تأثير IL – 6 في العقم لدى النساء | 59 |
| 12 – 4 | تأثير IL – 6 في نوع العقم | 61 |
| 13 – 4 | تأثير IL – 6 على الر جال العقيمين والنساء العقيمات | 62 |
| 14 – 4 | العدد والنسبة المئوية للرجال العقيمين والنساء العقيمات الايجابين والسلبين في فحص CRP | 64 |
| 15 – 4 | العدد والنسبة المئوية للرجال الغقيمين والنساء العقيمات الايجابين والسلبين في فحص CRP | 66 |
| 16 – 4 | معامل الارتباط ( علاقة ) العمر والطول ومشعر كتلة الجسم مع كلا من هرمون اللبتين و IL – 6 | 70 |

# قائمة الاشكال


| رقم الشكـــل | العنـــــــــــــــــوان | الصفحـــــــــة |
|---|---|---|
| 1 – 2 | دور IL – 6 في افراز بروتينات الطور الحاد | 18 |
| 2 – 2 | الفرق في استجابة بروتينات الطور الحاد | 19 |
| 3 – 2 | مواقع ارتباط الفوسفوكولين المعتمدة على الكالسيوم | 20 |
| 4 –2 | تركيب هرمون اللبتين | 22 |
| 5 – 2 | دور اللبتين في تنظيم وزن الجسم | 23 |
| 6 – 2 | مستقبلات هرمون اللبتين | 24 |
| 7 – 2 | مستقبل اللبتين ومسلك JAK– STAT | 24 |
| 8 – 2 | اهم ادوار اللبتين المناعية | 28 |
| 1 – 4 | انواع العقم لدى الرجال في الدراسة | 39 |
| 2 – 4 | حالة النطف للرجال العقيمين في الدراسة | 40 |
| 3 – 4 | انواع العقم لدى النساء في الدراسة | 40 |
| 4 – 4 | اعداد مجاميع الدراسة | 41 |
| 5 – 4 | متوسط اعمار مجاميع الدراسة | 41 |

# ألفصل ألأول

# المـــــقـــــدمـــــــة

# Introduction

# ألفصل الثاني

# استعـراض المراجـــع

# Literature Review

# ألفصل الثالث

# المـــــواد وطرق العمـــل

# Materials and Methods

# ألفصل الرابع

# النتـــائج والمناقشـــة

# Results and Discussion

# ألاستنتاجات والتوصيات

# Conclusions and Recommendations

# المصـــــــــــادر

# References

# الفصل الأول

# المـقـــــــــــدمة

# Introduction

## 1-1 : المقدمة Introduction

يُعرف العقم أو عدم الخصوبة Infertility على إنه عدم القدرة على حدوث الحمل بعد مدة 12 شهراً من العلاقة الجنسية غير المنقطعة بنسبة ( 25% ) من الأزواج ، ويعد العقم مسؤولية مشتركة بين الذكر والانثى ولهذا السبب يتم تقويـــــــــم حالة الزوجـــين سوية عند البدء بدراسة اسباب العقم ، ويعتقد بعض الباحثيـــن إن مـســـؤولية عدم الاخصاب متســـاوية بين كلا الزوجين ( **Bhushan *et al*., 2009** ) ، ويعتمد ( 15 % ) من الازواج غيـــــر الخصيبين على الاستشارة الطبية لزيـــــادة قدرتهم على احداث الحمـــل وبالاعتماد عـــلى العقاقـــير الطبية الخاصة بالعقم في حين يبقى اقل من ( 10 % ) غير خصيبـين بالرغم من الاستشارة الطبية وتناول العقاقيـــر ( **Dohle *et al*., 2008** ) .

يصنف العقم الى العقم الأولي Primary infertility ويعـــــني عدم حصول حمل مسبق ، والعقم الـــثانوي Secondary infertility ويعنـي ان الحمل حصـــــــــــل مسبقا ولو لمـرة واحدة ( **Hugues and Cedrin – Durnerin, 2001** ) .

يكون الرجل مسؤولا عن ( 30 % ) من حالات العقم والتي تعود الى اسباب متعلقة بالرجل Male factor وتكون المرأة مسؤولة عن ( 30 % ) من حالات العقم والتي تعود الى اسباب مرتبطة بالمرأة Female factor ويكون كلا الزوجين مسؤولين عن ( 30 % ) من الاسباب وتسمى اسباب مشتركة Combined factor وتبقى ( 10 % ) من اسباب العقم غير مفسرة Unexplained factor ( **Holden *et al*., 2005** ) .

توجد عوامل عدة قد تكون مسؤولة عن انخفاض مستويات الحمل منها تقدم العمر وتكرار الجماع وعدم انتظام التبويض والحالة النفسية للأزواج ( **Eskenazi *et al*., 2003** ) ، وتعد الاضطرابات الخصوية كالاصابة بالقيلة الدوالية Varicoceles والعدوى Infection والشذوذ الكروموسومي Chromosomal abnormality والجروح Injuries والادوية Drugs والسموم Toxins من اهم الاسباب المؤدية الى العقم وهناك اسباب مابعد خصوية تسهم بشكل واضح في احداث العقم مثل الاضطرابات الحاصلة في عملية نقل النطف والاضطرابات في حركة النطف ووظيفتها هذا وتلعب الاختلالات الهرمونية Hormones disorders الحاصلة في الغدة النخامية Pituitary gland و تحت المهاد Hypothalamus دوراً كبيراً في العقم ( **كايتون، 1997** ) .

ان هرمون اللبتين هو هرمون اكتشف حـــديثا كوسيط عصبي هرموني في مختـــلف اجهزة الجسم ومنها الجهـــــــاز التكاثري وهو يتكـــون من الخلايا الدهنية التي لهـــا دورا في وزن الجســـم

( **Najem et al., 2012** ) ، كما انه يؤثر على ايض الكلوكوز Glucose metabolism والبلوغ الجنسي Sexual maturation والتكاثر Reproduction والجهاز المناعي Immune system والغدة الدرقية Thyroid gland وهرمون النمو Growth hormone ( **Hedayati *et al.*, 2011** ) ، يصنع هرمون اللبتين في الانسجة الدهنية البيضاء White adipose tissue وله تركيب يشبه تركيب الوسائط الخلوية ( **Skoczen *et al.*, 2011** ) ، تشير الدراسات الحديثة الى ان اللبتين يلعب دوراً مهماً في نقل الطاقة الى الجهاز التكاثري حيث يزود النطف غير الممكنة Incapacitated بالطاقة التي تستهلكها في عملية التمكين Capacitation ( **Jorsaraei *et al.*, 2010** ) .

ان الوسائط الخلوية هي بروتينات ذات اوزان جزيئية صغيرة تلعب دوراً مهماً في الاستجابة المناعية ولها تاثيراً مهماً في التكاثر من خلال الجهاز العصبي والغدد الصم Neuro-endocrine وكذلك تؤثر على المبايض Ovaries حيث تحفز افراز المواد المرتبطة بالاباضة Ovulation مثل تحفيز افراز البروستاكلانديات Prostaglandins الضرورية في تمزيق جدار الجريبات Follicular wall لتحرير البيضة Oocyte وكذلك تؤثر على الخصى Testis والبطانة الداخلية للرحم Endometrial والمشيمة Placenta ( **Desai, 2007** ) .

يلعب Interleukine - 6 دوراً مهماً 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 ، إن IL – 6 له علاقة بالعقم وهو مهم جداً في تشخيص العقم ومعالجته ( **Naz and Kaplan, 1994** ) .

يكون مستوى IL – 6 مرتفعا لدى الاشخاص المصابين بالدوالي Varicocele والتهاب القناة التناسلية Genital tract infection والاشخاص المصابين بقلة النطف Oligozoospermia والاشخاص المصابين بتشوه النطف Teratospermia والاشخاص المصابين بوهن النطف Asthenospermia اذا ماقورنوا بالاشخاص الطبيعين ( **Martinez *et al.*, 2007** ) .

## 2-1 : أهداف الدراسة Aim of study

**اولا** – دراسة العلاقة بين مستوى هرمون اللبتين Leptin hormone وحالات العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى .

**ثانيا** – دراسة دور بعض العوامل المناعية Immunological marker مثل بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein و البين ابيضاضي ستة IL – 6 مع العقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى .

**ثالثا** – تحديد بعض العوامل الديموغرافية مثل العمر ، والطول و مشعر كتلة الجسم Body Mass Index عند كلا من الرجال والنساء وعلاقتها بمستوى هرمون اللبتين والبين ابيضاضي-6 IL – 6 .

# الفصل الثاني

# استعـــــراض المراجـــــع

# Letriture Reviw

## 2-1: نبذة تاريخية عن العقم History of infertility

يعدّ العقم مشكلة قديمة قدم الانسان ، إذ إن معاناة الازواج من العقم موثقة منذ بداية تدوين التاريخ في حضارات العالم ( **Rutsteinm and Shah, 2004** ) ، وغالبا ماكانت تحمل المرأة مسؤولية العقم بأعتبارها مصدر المشكلة ( **Walraven *et al*., 2001** ) ، وجاءت فيما بعد بعض درجات الوعي حول مسؤولية الرجل عن العقم من خلال كتابات أبي قراط Hippocrates حيث يعد أول من كتب عن السائل المنوي في كتابه البذرة والجنيـــــن The seed and the fetus لكن حتى تطوير تجارب مختبر خصائص السائـــل المنوي ، قبل اكثر من 100 سنـــــة كان العقم عند الذكـــر يعـــد متوافراً فقط عندما يوجد عجز في الانتصـــــاب عند الرجال ( **Bartoove *et al*., 1993** ) وفي عام 1668 اثبت العـــالم Rengnier ان الخصـــوبة مرتبطة بالسائل المنـوي المفرز من الخصى Testis ( **Seibel and Zilberstain, 1995** ) ، الذي وضح لاحقا من قبل العالم Van Leuwenhoek`s ( **Comhair and Varmeulen, 1995** ) ويعد العالم فان ليفنهوك Van Leeuwenhoek's أول من اكتشف الحيوانات المنوية Spermatozoa في السائل المنوي Seminal fluid في عام 1677 ( **Pantke *et al*., 2008** ) ، بينما يعد العالم Smellie اول من وصف عملية الاخصاب في عام 1752 ( **Morice *et al*., 1995** ) ، وفي عام 1841 اوضح العالم van kollikers ان الحيوانات المنوية تنتج بعملية الانقسام الخلوي في الانابيب الناقلة للمني ( **Marshburn, 1997** ) .

قد ادت دراسات العديد من العلماء الاخرين الى اثبات الاساس العلمي لجعل فحص الحيوانات المنوية فحصا اساسيا في تشخيص العقم عند الرجال ( **Anderson and Hill, 1988** ) ، واصبح الان تقييم وتشخيص الخلايا غير المنوية وتحديد الاجسام المضادة للنطف جزء من اساسيات تحليل السائل المنوي ، وبالرغم من توافر تقنيات التكاثر المتطورة يبقى تحديد اسباب العقم لدى الرجل من اهم الخطوات في العلاج المباشر لمعظم الحالات ( **Paul and Turek, 2004** ) .

## 2-2: تعريف ألعقم Infertility definition

العقم هو عدم حصول الحمل رغم ارادة الزوجين ( **الحافظ، 2001** ) ويعتبر الزواج عقيماً اذا مرت سنة كاملة على ممارسة العلاقة الجنسية بشكل طبيعي بمعدل لايقل عن مرتين اسبوعياً دون اللجوء الى أي وسيلة لمنع الحمل ولم يحصل حمل ( **خطاب و ابو جريبان، 2007** ) .

اما **ابو الرب** فقد عرف العقم في عام 2006 على انه صعوبة او مشاكل الانجاب والتي قد تحرم الاباء والامهات لفترة معينة من الزمن وبعد مراجعة الاطباء لابد من حصول الحمل .

كذلك عرف العقم Infertility من قبل منظمة الصحة العالمية World Health Organization ( WHO ) على انه الفشل في تحقيق الحمل بعد مرور 12 شهرا من الممارسة الجنسية الفعالة ومن غير استخدام اية موانع ( **Trost and Nehra, 2011** ) .

## 2-3: الوبائية Epidemiology

يعد العقم من المشـــاكل الطبية Medical والاجتماعية Social المهمة على مستوى العــالم ( **Emokpae *et al*., 2006** ) ، حسب الدراسات الحديـــــثة لمنظمة الصحة العالمية ( WHO ) ان حوالي ( 8 – 10 % ) من الازواج في العـــــالم يعانون من احد اصناف العـــــقم ، بينما يعاني ( 14 % ) من الازواج في اوربا Europe من المشكـلة ( **Roupa *et al*., 2009** ) وفي الولايات المتحدة الامريكـية United state يعانـــي ( 15 % ) من الازواج Couple من الـــعقـم Infertility ( **Makker *et al*., 2009** ) ، وقد تمت اول دراسة حول وبائية العقم في اسكتلـــندا سنة 1886 من قبل Mathews Duncan في كتـــابه الخصوبة والعقم Fertility and Sterility ( **Irvine, 1998** ) ، يصيب العقم كلا الجنسين الذكور Male والاناث Female وان ( 25 % ) من الازواج غير قادرين على تحقيق الحمل بعد مرور سنة كاملة من الممارسة الجنسية بهدف انجاب الاطفال ، في حين ( 15 % ) من الازواج بحاجة الى مساعدة طبية لعلاج حالة عدم الخصوبة لديهم ، فيما يبقى ( 5 % ) من الازواج بدون اطفال رغم التدخل الطبي ( **Dohle *et al*., 2004** ) .

## 2-4: تصنيف العقم Classification of infertility

### 2-4-1: حسب نوع العقم According type of infertility

#### 2-4-1-1: العقم الاولي Primary infertility

يقصد بالعقم الاولي Primary infertility عدم مقدرة الزوجين على تحقيق الحمل اطلاقا بعد مرور سنة او اكثر من الممارسة الجنسية غير المحمية Unprotected intercourse وبهدف الانجاب ( **Kanal and Sharma, 2006** ) .

#### 2-4-1-2: العقم الثانوي Secondary infertility

يقصـــــد به عدم مقدرة الزوجين على تحقيق الحمل مرة ثانية بعد ان تحقـــــق للمـــــرة الاولى ( **Seshagiri, 2001** ) .

يعـد العقم ثانويا اذا حدث الحمل ولو لمرة واحدة سواءً انتهى هذا الحمل بالاسقاط او بالـــــولادة ( **خطاب و ابو جريبان، 2007** ) .

## 2-4-2: حسب الجنس According sex

### 2-4-2-1: عقم الرجل Male infertility

ان الرجل مسؤول عن ( 30 % ) من حالات العقم ، حيث يظهر عقم الرجل اما كخلل نوعي في السائل المنوي Qualitative defect in seminal fluid مثل تشوه النطف Teratozoospermia ووهن النطف Asthenozoospermia او كخلل كمي Quantitative defect في السائل المنوي مثل اللانطفية Azoospermia وقلة النطف Oligozoospermia ( **Ferlin, 2007 ; Holden *et al*., 2005 ; Hargreave, 2000** ) ، تتعدد اسباب العقم لدى الرجل فمنها مايكون خلقياً Congenital ومنها مايكون مكتسباً Acquired ، وإن من اهم اسباب العقم لدى الرجل هو التهاب القناة التناسلية Genital tract infection ودوالي الخصيتين Varicocele وامراض الغدد الصماء Endocrinopathies والأسباب المناعية Immunological causes Testis والأسباب الوراثية Genetic causes والأسباب البيئية Environmental causes ( **Vogt, 2004** ) .

### 2-4-2-2: عقم المرأة Female Infertility

تكون المرأة مسؤولة عن حوالي ( 30 % ) من حالات العقم بشكل عام ، إذ إن ثلث حالات العقم تعزى إلى عوامل خاصة بالمرأة Female factors ، إن التقييم الوظيفي لمحور تحت المهاد – النخامية – المبايض Hypothalamic – Pituitary – Ovarian Axis (HPOA) يتم من خلال معايرة الهرمون المحفز للجريبات Follicle Stimulating Hormone والهرمون اللوتيني Luteinizing Hormone وهرمون الحليب Prolactin والاستراديول Estradiol و البروجستيرون Progesterone إذ تعد هذه الهرمونات أساسية في تشخيص أي خلل في HPOA ( **Holden *et al*., 2005 ; Demers , 2003 ; Nye, 2003** )

تؤدي العديد من العوامل إلى حدوث العقم عند النساء ومنها: العمر Age والتدخين Smoking ومشعر كتلة الجسم Body Mass Index وتناول الكحول Alcohol والكافيين Caffeine والعقاقير Drugs ( **Jose – Miller and Boyden , 2007** ) ، كذلك لوحظ ان هناك بعض العوامل الاخرى التي من شأنها قد تكون سببا في حدوث العقم لدى السيدات Female infertility ومنها الحمل خارج الرحم Ectopic pregnancy والإصابة ببعض الكائنات المجهرية كـ *Neisseria gonorrhea* ، و *Chlamydia trichomonatis* الذي يؤدي الى امراض الانابيب Tubal disease والخلل في افرازات عنق الرحم Abnormal cervical mucous ( **Zenzes, 2000** ) .

### 2-4-2-3: العقم غير المفسر Unexplained infertility

يشير مصطلح العقم غير المفسر Unexplained infertility الى حالة عدم وجود أية أسباب طبية واضحة لدى كلا الزوجين بعد اجراء كافة الفحوصات المتعلقة بالعقم **( Dooley, 2006 )** ، وان هناك مايقارب (2 – 15 % ) من الازواج العقيمين لم تتوافر لديهم اي اسباب طبية تشير الى امكانية حدوث العقم ، ويعد تشخيص هذه الحالة صعبا ومحرجا للطبيب المعالج حيث انه لن يتمكن بعدها من اعطاء العلاج المناسب ، واظهرت نتائج الدراسات التي قام بها Wu and Gocial في عام 1988 على الازواج الذين يعانون من العقم غير المفسر Unexplained infertility إن عدم حصول الحمل لفترة أقل من ثلاث سنوات هي حالة طبيعية ، وان غالبية الازواج الذين يعانون من العقم غير المفسر يتحقق لهم ذلك بعد مرور سنتين **( Phillips, 2008 )** .

## 2-5: أسباب العقم Causes of infertility

## 2-5-1: أسباب العقم عند الرجل Male causes

### 2-5-1-1: الاضطرابات الهرمونية Hormonal causes

تعد الاضطرابات الهرمونية التي تصيب تحت المهاد Hypothalamus من اهم الاسباب للعقم عند الذكور حيث ان للمحـــور الهرموني المكـون من مركز تحت المهـــاد Hypothalamus والغـــدة النخاميـــة Piturity gland والمنـــــــــاسل Gonads دوراً مهماً في انتاج النـــــطف **( Sheckter *et al.*, 1998 )** ، ويعود سبب العقم عند ( 20 % ) من الرجال العقيمين الى اختلال مستوى هرمونات Testosterone و LH و FSH **( Shaban, 2007 )** ، اذ يسبب إنخفاض مستوى هرمون التستيرون Tetsterone في مصل دم الرجال الى قصور القندية Hypogonadisim ويصنف هذا القصور الى صنفين أولي وثانوي إعتماداً على مستويات LH و FSH ويعرف قصور القندية ألأولي Primary hypogonadisim انه انخفاض مستوى هرمون التستيرون Testosterone في الدم مع مستوى طبيعي او مرتفع قليلا لهرموني LH و FSH ، كما في متلازمة كلنفلتر Klinefelter`s syndrome ، اما قصور القندية الثانوي Secondary hypogonadisim فيعرف على انه انخفاض في مستوى هرمون التستيرون Testosterone مع انخفاضاً في مستوى هرموني LH و FSH كما في متلازمة كالمان Kallman`s syndrome **( Girardi, 2004 )** .

يرتبط مستوى هرمون FSH بعدد سليفات النطف Spermatogonia ، إذ يقل مستوى سليفات النطف بشكل واضح عند ارتفاع مستوى هذا الهرمون **( Dohle *et al.*, 2008 )** ، وإن هذ الإرتفاع مع المستوى الطبيعي لكلاً من هرموني Testosterone و LH يشير الى عدم كفاءة خلايا سرتولي مع وظيفة طبيعية لخلايا لايدك وفي هذه الحالة يكون الذكور مصابين بقلة النطف Oligozoospermia او انعدام النطف Azoospermia **(Shear and O`Brien, 2007** ) ، تؤدي المستويات المنخفضة لكل

من هرمونات LH ، FSH و Testosterone الى قلة النطف Oligozoospermia واحيانا انعدامها Azoospermia ويعود السبب في انخفاض تلك الهرمونات احيانا الى الاصابة ببعض التشوهات في الخصيتين او التعرض للاشعاع **( Girardi, 2004 )** .

يفرز هرمون الحليـــب Prolactin من فص النخامية الامامي وهو المسؤول عن افراز الحليب في الغدد اللبنية ، وفي الذكور يمتد تأثيره الى ابعد من الغـــدد اللبنية اذ يؤثر في اعضـــــاء اخرى مثل المناسل حيث ان هرمـــون الحليب يرتـــفع عندما يـــنخفض هرموني LH و FSH **( Haddad and Thomas, 2007 )** ، وان هرمون الحليب يجب ان يبقى بمستوى منخفض ، إذ ان ارتفاعه يسبب اخماداً في هرموني LH و FSH وبالتالي اخماداً في انتاج هرمون التستيرون Testosterone وعملية الانطاف Spermatogenesis **( Girardi, 2004 )** .

## 2-5-1-2: قصور المناسل الناشئ عن قصور المحرض القندي Hypogonadotrophic hypogonadisim

يحدث قصور محرضات القند الأولي Primary hypogonadotrophic hypogonadisim اما بسبب امراض الغدة النخامية Piturity gland او بسبب إضطرابات تحت المهاد Hypothalamic وان الإضطرابات الهرمونية التي تحدث في تحت المهاد Hypothalamus من الممكن ان تحدد بسهولة ، وان قصور الغدد الصماء قد يسبب فشلاً في عملية تشكل النطف Spermatogenesis ونقصاً في هرمون التستيرون Testosterone بسبب النقص في افراز الهرمون اللوتيني LH والهرمون محفز الجريبات FSH ، بينما يحدث قصور محرضات القند الثانوي Secondary hypogonadotrophic hypogonadisim اما بسبب السمنة Obesity اوبسبب بعض الادوية Drug او بسبب بعض الهرمونات والقشريات المنشطة Hormon's and anabolic steroid **( Dohle *et al*., 2005 )** .

## 2-5-1-3: دوالي الخصيتين Varicocele

تعرف دوالي الخصيتيـــن Testis Varicocele على إنها حالـــة توسع الأوردة في الخصية Testicular veins ، وتحـــــدث في الجهة اليسرى بنسبة ( 78 – 93 % ) من الحـالات **( Redmon *et al*., 2002 )** ، وتعد دوالي الخصيتين Testis Varicocele من أهم أسباب العقم عند الرجل على المستوى العالمي حيث تصيب حوالي ( 15 % ) من الرجال الاسوياء و ( 40 % ) من الرجال المصابين بالعقم الاولي Primary infertility وحوالي ( 70 % ) من الرجال المصابين بالعقم الثانوي Secondary infertility ، وإن النظرية التي تفسر الية تسبب دوالي الخصيتين بفشل عملية توالد النطف Spermatogenesis هي نقص الاوكسجين Oxygen deprivation وعدم مقدرة الاوردة على التصـــــريف Poor venous drainage الذي يؤدي الى تراكم السموم القندية

Gonadotoxins في الخصية Testis وزيادة عوامل الاكسدة Oxidants في المني Semen **( Heidari *et al.*, 2011 )** .

### 2-5-1-4: إنسدادات القناة الناقلة Obstruction of passage

تؤدي الانسدادات Obstruction التي تحدث في اي مكان من القناة الناقلة كالبربخ Epididymis والقناة القاذفة Ejaculatory duct والاحليل Urethra الى حالة انعدم الحيوانات المنوية Azoospermia في السائل المنوي المقذوف Seminal fluid ejaculation ، وقد تكون هذه الانسدادات بسبب خلقي Congenital مثل غياب النبيبات الناقلة Vasdeferens او بسبب الالتهابات Infection مثل الاصابة بالتدرن Tuberculosis او بسبب جراحي Surgery مثل عملية رفع البروستات Vasectomy **( Wolff *et al.*, 1990 )** .

### 2-5-1-5: الأسباب الوراثية Genetic causes

تتسبب الاختلالات الوراثية Genetic disorder في ( 15 – 30 % ) من حالات العقم عند الرجل ، حيث تساهم المشاكل الوراثية في حدوث العقم من خلال التأثير على العديد من العمليات الفسلجية Physiological process كالتأثير على الهرمونات Hormonal homeostasis وعلى عملية توالد النطف Spermatogenesis وعلى نوعية النطف Sperm quality **( O`Brien *et al.*, 2010 )** ، وتشير الدراسات الى وجود عدد من الجينات التي تنظم عملية تكوين النطف وتقع اكثر هذه الجينات على الكروموسوم الجنسي Y الذي يحتوي على 34 جيناً **( Chuang *et al.*, 2004 )** . تصبح بعض الجينات ذات العلاقة بالعقم عند تعرضها لعوامل خارجية مثل الاشعاع جينات مختلة Defective genes وهذه الجينات يمكن ان تتوارث ، ومن بين المشاكل التي قد تحدث احتمالية حدوث طفرات من الممكن ان تمر عبر الاجيال من خلال الذكور الذين يخضعون لتقنيات الاخصاب التي يتم من خلالها تنشيط النطف **( Dohle *et al.*, 2008 )**.

ومن أكثر الحالات الوراثية شيوعاً عند الذكور العقيمين هي وجود الحالات الشاذة في الكروموسومات كما في متلازمة كلنفلتر Klinefelterś syndrome **( Chuang *et al.*, 2004 )** ، وهذه الحالة اكثر شيوعاًعند ذكور اللانطفية وتقدر بنحو ( 14% ) من الحالات الوراثية ، اذ ان هذا المرض الوراثي ينتج عن وجود كروموسوم X اضافي Extra X chromosome; 47,XXY **( Turek, 2004 )** ، وتتميز هذه الحالة بصغر حجم الخصية (نحو2 سم) وتصلبها مع ارتفاع في مستوى هرمونيّ LH و FSH وانخفاض في مستوى هرمون Testosterone **( Hirsh, 2007 )** ، ومن الحالات الأخرى فقدان جزء من الذراع الطويل للكروموسوم Y Microdeletion Yq of long arm وقد لوحظت هذه الحالة في ( 10 – 15 % ) من الذكور المصابين باللانطفية و ( 5 – 10 % ) من الذكور المصابين بقلة النطف غير معروفة السبب وظهر انها تسبب إخلالاً

في عملية الانطاف ، اما الحـــــــــالات الشاذة في الكروموسومـــــــــات الجسمية Autosomal chromosomes فتشـكل ( 1,5% ) مـن حـالات الكروموسـومات الشـاذة فـي الـذكور العقيمـين **( Stuart and Niederberger, 2004; Chuang *et al*., 2004 ; Tzschach *et al*., 2001)** مثل متلازمة نونان Noonanś syndrome والتليف الحويصلي Cystic fibrosis اذ يسبب اضطراب في انتاج الهرمونات ويؤثر في عملية الانطاف **( Patrizio and Broomfield, 2004 ) .**

## 2-5-1-6: التهاب المسلك التناسلي Genital tract infection

يعـد التهاب المسالك التناسلية الذكرية من الأسباب المهمة في عقم الرجال و يـؤلف نسبة ( 10% ) من الرجال العقيمين **( Sanoka-Maciejewska *et al*., 2005 )** ، إذ يلعب التهاب المسلك التناسلي البولي Genital-urinary tract كإصابة البربخ Epididymis والحويصلات المنوية Seminal vesicle والبروستات Prostate والاحليل Urethra دوراً كبيراً في الكثير من حالات العقم ويعد وجود الأجسام المضادة للنطف Antisperm antibodies من أهم المؤشرات على حدوث إلتهاب مزمن Chronic infection في غياب العلامات السريرية الاخرى Clinical symptoms ، وتوجد أعداد كثيرة من الجراثيم Bacteria والفايروسات Viruses والاحياء الاخرى Other organism التي تصيب الجهاز التناسلي البولي الذكري Male genito-urinary system ومن أهمها هي الكلاميديا Chlamydia والتي تعتبر من الامراض المنتقلة جنسياً Sexually transmitted disease والتي تلعب دوراً في إلتهاب البروستات Prostatitis والتهاب الإحليل Urethritis ومن أهم علامات الأصابة بالكلاميديا هو الالم Pain والاحساس بالحرقة Burning sensation بعد البول Urination والقذف Ejaculation **( Olayemi, 2010 )** ، كذلك من الممكن ان توجد اعداد كبيرة من فايروس الحلأ النطاقي ( HSV ) Herpes simplex virus ، وفيروس الورم الحليـــــمي البشري ( HPV ) Human Papilloma virus عند الرجال العقيمين حيث ان هذه الفايروسات لها تأثيراً سلبياً على حـــــيوية النطف Sperm motility **( Rowe *et al*., 2000 )** .

## 2-5-1-7 : العوامل الكيميائية Chemical factors

إن من أهم العوامل الكيميائية هي العقاقير والتي تؤثر بعضها على عملية توالد النطف وفي وظائف هرمون Testosterone ومن ثم في نوعية النطف ، ومن هذه العقاقير تلك التي تُستعمل في علاج القرحة المعدية او بعض الادوية التي تستخدم لعلاج ارتفاع صغط الدم ، كما إن بعض العقاقير البنائية Anabolic steroids التي تحوي كمية عالية من الحديد ، والتي يستعملها بعض الرياضيين لها تاثيرات جانبية شديدة في التناسل Reproduction ومنها حالة قلة النطف واللانطفية ، وكذلك العقاقير

المستخدمة في علاج الامراض السرطانية ، اذ تعمل على إيقاف الخلايا المنقسمة ومن ثم يؤثر ذلك في عملية الانطاف ( **Turek, 2004** ).

ومن العوامل الكيميائية الاخرى هو التعرض للمعادن الثقيلة Heavy metals اذ يؤدي تعرض العاملين للمعادن في بعض الصناعات مثل صناعات البطاريات وصناعات الطلاء وغيرها من الصناعات التي تُستخدم فيها المعادن الثقيلة الى الاضرار بعملية الانطاف واقلال النطف ونسبة حركتها وزيادة اشكالها غير الطبيعية ( **Telisman *et al*, 2000** ) ، بحيث صنف البعض منها حديثا (مثل الكادميوم والرصاص) على إنها سامة للجهاز التكاثري في الذكور Male reproductive toxicant ( **Meeker *et al*., 2008** ) ، كما إن للمبيدات الزراعية دوراً في العقم لدى الرجل اذ يعاني بعض العاملين في المبيدات الزراعية من ضعف في عملية الانطاف وانخفاضاً في اعداد النطف اذا تعرضوا الى تراكيز عالية من تلك المبيدات ، وقد يعود المتعرض لها إلى حالته الطبيعية اذا ابتعد عن تلك المواد السامة ( **Paul and Frazier, 2000** ).

## 2-5-1-8 : العوامل الفيزيائية Physical factors

إن تعرض الأعضاء التناسلية الذكرية لدرجات حرارة عالية نسبياً قد يكون سبباً للتأثير في عملية الانطاف واتلاف الخصى والاصابة بدوالي الخصيتين ، كما يؤثر التعرض للأشعة المؤينه Ionizing radiation مثل أشعة X (X-rays) أو الأشعة المستخدمة في العلاج في عملية انقسام الخلايا واضعاف عملية الانطاف ( **Baker, 2008** ) ، وحديثاً سلط الضوء على الأشعة الكهرومغناطيسية Radio-frequency electromagnetic radiation المستخدمة في الهواتف النقالة Mobile phones واتضح أن تعريض السائل المنوي لها خارج الجسم يؤدي إلى انخفاض واضح في حركة النطف وزيادة الضرر في المادة الوراثية لها ( **DeLuliis *et al*., 2009** ) .

## 2-5-1-9 : فركتوز البلازما المنوية Seminal Plasma Fructose

يفرز الفركتوز من الحويصلات المنوية Seminal vesicles والغدد الجنسية المساعدة Accessory sex glands ويعد فركتوز البلازما المنوية المصدر الكاربوهيدراتي الرئيس والمهم في حركة النطف ( **Lu *et al*., 2007** ) ، بحيث يعد اختبار فركتوز البلازما المنوية من اكثر المؤشرات الكيموحيوية اهمية لتقييم الحالة المرضية للحويصلات المنوية Seminal Vesicles ( **Igbinaduwa, 2007 ; Buckett and Lewis-Jones, 2002** ) ، أن تركيز الفركتوز في السائل المنوي الطبيعي يكون ( 120 – 450 mg/dl ) ، وان انخفاض تركيزه عن المدى الطبيعي قد يتسبب بقلة حجم السائل المنوي وانخفاض في قيمة الحامضية وهذا يكون مؤشراً على وجود التهابات او اضطرابات في الحويصلات المنوية او نقصاً في هرمون Androgen أو اضطراباً جزئياً في القنوات

القاذفة ، وغالباً ما يكون الذكور المصابون باللانطفية او قلة النطف الشديد يعانون من قلة الفركتوز في السائل المنوي وذلك لدوره الفعال في تزويد النطف بالطاقة **( Alam and Niederberger, 2004 )**

### 2-5-1-10 : التدخين وتناول الكحول Smoking and alcohol drinking

يؤدي تناول السجائر والكحول إلى انخفاض تركيز هرمون Testosterone في مجرى الدم ، اذ يحتوي دخان السجائر على عدة عوامل كيمياوية يمكن أن تسهم في تقليل حجم السائل المنوي المقذوف وزيادة حامضيته ، ويمكن أن تؤدي الى العجز الجنسي اذ تسبب اختزالاً في عدد الحيوانات المنوية Low sperm ، كما انه يسبب انخفاضاً في حيوية النطف Decrease sperm motility ، ويزيد من عدد النطف غير السوية الشكل Increase abnormal sperm morphology **( Künzle *et al.*, 2003 ; Saleh *et al.*, 2002 )** ، وقد اثبتت الدراسات ان السائل المنوي للمدخنين يحتوي على درجة عالية من الجهد التأكسدي Oxidative stress وان امكانية السائل المنوي المضادة للاكسدة Antioxidant capacity للمدخنين اقل من نظرائهم غير المدخنين ، هذا وقد اثبتت الدراسات ان الأباء المدخنين مسؤولين عن ( 15 % ) من حالات سرطان اطفالهم ، كذلك اثبتت الدراسات ان الافراط في تعاطي الكحول Alcohol drinking له تأثيراً سلبياً على حيوية النطف حيث انه من الممكن ان يسبب جهداً تأكسدياً جهازياً Systemic oxidative stress الذي يمتد الى القناة التناسلية ومن ثم يسبب نقصاً في حيوية النطف **( Sépaniak *et al.*, 2006 ; Saleh *et al.*, 2002 ; Fraga *et al.*, 1996 )** .

## 2-5-2 : اسباب العقم عند المرأة Female causes

### 1-2-5-2 : اسباب تتعلق بالمبيضين Ovulatory causes

يعد المبيض من اهم الاعضاء في الجهاز التناسلي الانثوي وهو ذي شكل بيضوي يحتوي بداخله ملايين البيوض وله وظيفتان فسيولوجيتان اساسيتان هما انتاج البيوض الناضجة في منتصف كل دورة شهرية والثانية هي افراز الهرمونات الجنسية مثل الاستروجين Estrogen والبروجستيرون Progesterone والتي تلعب دوراً اساسياً في نضج البويضة والعوامل الانثوية الاخرى **( ابو الرب، 2006 )** ، وقد لوحظ ان( 40 % ) من اسباب العقم لدى المرأة هي بسبب الخلل في وظائف المبيض **( Makar and Toth, 2002 )** ، ومن اهم الاسباب لعدم الاباضة هو الزيادة في مشعر كتلة الجسم BMI إذ إن الزيادة في مشعر كتلة الجسم يؤدي الى مقاومة للانسولين وبالتالي ان زيادة مستوى الانسولين بالدم Hyperisulinaemia حيث يؤدي هذا الارتفاع الى تثبيط تحول التستيرون Testosterone الى الاستروجين Estrogen وان انخفاض مستوى الاستروجين Estrogen يؤدي الى عدم الاباضة ومن ثم الى العقم **( Nsonwu-Anyanwu *et al.*, 2011 )** ، ومن الامراض الاخرى التي تصيب المبايض هو مرض تكيس المبايض polycystic ovary syndrome

وهو من الامراض الايضية المرتبطة بالغدد الصماء حيث يحدث هذا المرض بنسبة (5 – 10% ) من النساء بسبب خلل ايضـــــي يؤدي الى تراكـــــم مفرط للدهون Excessive accumulation of fat وكذلك يسبب مرض تكيس المبايض Polycystic ovary syndrome **( Mahde *et al.*, 2009 )** مقاومة للانسولين Insulin resistance وفقدان وظيفة الطبقة الاندوثيلية Endothelial dysfunction **. ( Fatemeh *et al.*, 2011 )**

## 2-2-5-2 : اسباب تتعلق بأنبوبي فالوب Fallopian tubes causes

يعد انبوب فالوب قناة صغيرة ودقيقة جدا ذات اهمية كبرى توجد بين المبيض والرحم ولها وظائف فسيولوجية بالـــــــــغة الاهمية حيث يوجد في نهايتـــــــها اهداب وزوائد على شكـــل اصابع لتلتقط البيضة الناضجة بوساطة السطح الداخلي المؤلف من ثنايا انســـــجة دقيقة مغطاة باهداب دقـــــــيقة للغاية تساهم في سير البويضة ليتم إخصـــــابها بواسطة حيوان منوي وذلك في الثلث الخارجي لهذه القناة **( ابو الرب، 2006 )** ومن ثم تقوم بنقل البيضة المخصبة باتجاه الرحم وتفتح الأنابيب عند نهايتها الخارجية الجانبية في داخل التجويف الخلبـــــي peritonial cavity حيثُ تكون هذه الفتحة قريبة الصلة بالمبيض الواقع بجانبـــــــها وتكـــــون مشرطـــة مشابهة لشكل القمـــــــع Funnal shaped **( Guyton and Hall, 1996 )** ويسمى الجزء الأوسط لانبوب فالوب بالأنبورة Ampulla بينما يطلـــــق على الجزء المجاور للرحم بالبرزخ Isthmus وتمتـــــد زوائد إصبعيـــــة الشكل من خلايا هدبية على السطـــــــح الداخلي لقنوات فالوب وذلك خلال التبويض فتساعد بحركتها الاهتزازية على نقل البويضة إلى الأسفل حتى الرحم فإذا لم يتم الإخصاب فإنها تتحطم نهائياً أو تختـــفي **( ليوس، 2003 )** . وتصيـــــب امراض الانابيب حوالي ( 25 % ) من النســـــاء العقيـــــمات وبصورة عامة فهي تتمـــــايز من التصـــاقات متوسطة Mild adhesion الى انسداد كـــــامل Complete blockage **( Merekar Abhijit *et al.*, 2009 )** وإن اي إنسداد في انبوبي فالوب أحدهما أو كلاهما يؤدي إلى عدم أمكانية البويضة من أن تمر بنجاح خلال الأنبوب باتجاه الرحم ويكون سبب غلق هذه الأنابيب نتيجة الألتهابات الحوضية المزمنة أو داء البطانة الرحمية أو نتيجة عمليات جراحيـــــــــــة لإزالـــــة الحمل الخارجي **( Fıçıcıoğlu *et al.*, 2000 )** . وان اي تلف في الانابيب يتسبب بمـــع النطفة من تلقيـــح البيضة ونزولها الى الرحـم مما يؤدي الى العقم **( Lashen, 2004 )** .

## 2-2-5-3 : اسباب تتعلق بالرحم Uterine causes

يعد الرحم عضواً عضلياً كمثري الشكل يقع داخل التجويف البطني يتصل فراغه من الأسفل بالمهبل ومن الأعلى بقناتي فالوب طوله ( 7.5 سم ) وعرضه ( 5 سم ) يتركب من أربعة أجزاء هي القاع Fundus والبرزخ Isthmus والعنق Cervix والجزء المهبلي الذي تخترقه القناة العنقية ويبرز إلى المهبل ويتكون جدار الرحم من ثلاث طبقات هي طبقة خارجية أو بريتون الرحم Perimetrium والطبقة

الوسطى أو عضل الرحم Myometerium والطبـقة الداخـــلية أو بطـــانة الرحم Endometerium ( **Guyton and Hall, 1996** ) ، وقد يطرأ على الرحـــم بعض التغيرات التي تحـــول دون تلقيح البويضة او دون تعشيشها في جدار الرحم وهي الحـــالة الاكثر شيوعا ، وغالبا ماتكون هذه التغيرات ناجمة عن التهاب بطانة الرحم Endometriosis اي الغشاء المخاطي الذي يكســـو الرحم من الداخـل ( **فاخوري، 2008** ) ، ان ( 30 – 40 % ) من النساء المصابات بالتهاب بطانة الرحم Endometriosis يعانين من العقم Infertility ويحدث هذا المرض نتيجة نمو طبقة في بطانة الرحم تسمى الطبقة الداخليـة Endometrium **( Merekar Abhijit *et al.*, 2009 )** وقد تصاب البطانة احيانا باندغام نسيجي synechie ( اتحاد نسيجين متقاربين من المفروض اصلا ان يكون احدهما مستقلا عن الاخر ) وغالبا مايحدث هذا الاندغام على اثر عملية كشط للرحم Curettage بعد الاجهاض وفي حالة الاندغامات الكثيرة فانه يقتضـــي اجراء عملية جراحية ، وقد يتعرض جدار الرحـــم احيانا للتشوه نتيجة اصابته بالتورم الليـــفي Fibrosis ، الذي من الممكن ان يؤدي الى العقم او يسبب اجهاضات متكررة ( **كهن وجماعته، 2003** ) .

## 2-5-2-4 : اسباب تتعلق بالمهبل Vaginal causes

يعد المهبل Vagina أحد أهم أعضاء الجهاز التناسلي الأنثوي الذي يبدء بفتحة غشاء البكارة Hymen وينتهي بعنق الـــرحم Cervical وهو على شكل انبوب Tubular مكون من الياف عضلية Fibromuscular له وظيفـــــتان أساسيتان هما الجماع Intercourse والـــــولادة Childbirth **( Auble *et al.*, 2010 ; Belman *et al.*, 2002 )** ويبطن المهبل من الداخل نسيج طلائي حرشفي مطبق Stratified squamous epithelium tissue الذي يتثخن ويتضاعف نتيجة الاستجابة لفعل الاستروجين Estrogen **( Boris and Borbes, 2000 )** ، وهو ذو نظام بيئي Ecosystem مكون من اس هايدروجيني pH حامضي Acidic ونبيت طبيعي لبكتريا موجبة لصبـغة گرام Gram positive bacteria مثل *Lactobacillus* **( Boskey *et al.*, 2001 )** ، ويمكن تقسيم المشاكل المهبلية التي تؤدي الى العقم الى حالتين الاولى هي مشاكل او عيوب خلقية كما في حالة النمو غير الطبيعي للفرج او المهبل والثانية هي ان المهبل طبيعي من ناحية التكوين لكن هناك بعض الحالات المرضية تسبب له خللاً وظيفياً كما في حالة القرح والجروح التي تؤلم المرأة عند الاتصـــــال الجنسي ( **رفعت، 2001** ).

## 2-5-2-5 : الاسباب الهرمونية Hormones cau ses

تقسم هرمونات المبيض إلى ثلاث مجاميع من الهرمونات الستيرويدية وهي الأستروجينات Estrogens والبيروجستيرون Progesteron والأندروجينات Endrogens ويتم تخليقها جميعاً في المبيض حيثُ يتوقف معدل هذا التخليق على هرمونات الغدة النخامية المنبهة للغدد الجنسية وهي الهرمونات الموجهة للقند Gonodotropins ( **عبد الهادي، 2001** ) . إن السبب السائد لحدوث العقم

هو عدم الاباضة حيث إن البويضة لا تتخصب وهذا يؤثر على الدورة الشهرية من حيث عدم انتظامها أو غيابها **( Frey and Patel, 2004 )** ، وقد أشار **Lingen** عام 2005 إلى أنّ نسبة حدوث العقم بسبب عدم حدوث الاباضة هو ( 40 % ) وترجع أسبابها إلى اختلالات هرمونية أو بسبب متلازمة تكيس المبايض (PCOS) .

تُسبب المشـــاكل الهرمونية فشلاً في إنتاج البويضة الناضجة حيث لا يتمكن المبيض من إنتاج الحويصلات المبيضية Follicls التي تكونها **( W. H. Z., 2004 )** أو عدم حدوث الاباضة نتيجة اضطرابات الغدة النخامية وتحت المهـــاد Hypothalamic-pituitary disorder ومن المشاكل الهرمونية الأخرى هي فرط إفراز هرمون الحليب hyperprolactinemia الذي يحفز الثديين على إنتاج الحليب بكمية كبيرة مما يؤثر على التوازن الهرموني في الجسم وبالتالي يؤثر على عدم الاباضة **( المكاوي، 2000 )** .

## 2-6 : دور الجهاز المناعي في العقم Role of immune system in infertility

يؤلف العقـــم المناعي نسبة ( 10 – 15 % ) من حـــــالات العقم وهو المسؤول عن نحو اكثر من ( 30% ) من الازواج المصابين بحالات عقـــــــم غير معللة Unexplaind infertility **( Quaas and Dokras, 2008 )** ، ان الاسباب المناعية للعقم Immunological infertility causes عرفت في بدايات القرن الماضي ألا ان البحث المنشور في سنة 1959 من قبل الباحثين Rumke and Hellinga يعد حجة في الاقناع بصحة نظرية العقم المناعي Immunological infertility theory إذ تم اثبات وجود اضداد للنطف Antisperm antibodies في نحو ( 3,3 % ) من الذكور العقيمين Infertile men **( Marmar, 2001 )** ،

### 1.6.2 : اساس العقم المناعي Basic of immunological infertility

تعد النطفة البشرية خلية معقدة جداً ، فهي تحتوي على مستضدات سطحية Surface antigens سواء كانت هذه المستضدات موجودة على رأس النطفة ام على القطعة الوسطية للنطفة ام على ذنب النطفة ، كما يمكن لهذه المستضدات الوجود داخل سايتوبلازم النطفة ، وفضلاً عن مستضدات النطف فأن البلازما المنوية تحتوي على مستضدات مشابهة ايضاً **( Lombardo *et al*., 2004 )** .

ان احتواء المسلك التناسلي الذكري على مستضـدات قد يـــؤدي الى تفاعلها مع الاضـــــداد الذاتية Autoantibodies ، وتتسبب بالاصـــــــــابة بمـرض مناعـــــي ذاتي Autoimmune disease **( Bronson *et al*., 1999 )** ، إلا ان المستضدات النوعية للنطف لا تعبر عن نفسها الى حين البلوغ الجنسي ، فانها تكون حينئذٍ مادة غريبـــة عن جهاز مناعة الذكر بعد سن البلوغ ، وعلى الـرغم مـن قوتهـا المستضـدية Antigenicity ، فـأن معظـم الـذكور لاينتجـون اضـداداً ضـد نطفهـم **( Witkin, 2004 )** ، وتُعزل هذه النطف حال ظهورها في سن البلوغ بوساطة حائل فسلجي محكم يسمى بالحائل القندي Blood-testis barrier ، الذي يتكون من خلايا سرتولي مع الغشاء القاعدي

Basal membrane والطبقة الظهارية Epithelial Layer المغطية لجهاز نقل النطاف من النبيبات الى الاحليـل Urethra **(Speroff *et al*., 1999 )** ، وبسبب هذا الحائل فأن المستضدات لاتدخل الى الدورة الدموية ، ألا إن أي خلل في هذا الحائل يؤدي الى تكوين اضداد النطف **( Turek, 2004 )** ، وهذا يحدث في عدة حالات منها إصابات الاسهر Vasectomy التي تحدث في حالات استئصال الاسهر او إصابات الاسهر الاخرى وبنسبة ( 70% ) من الرجال المصابين بأضداد النطف بسبب إصابات الأسهر **(Farren, 2007 )** ، والقيلة الدوالية في الخصى Varicocele **(Sandlow, 2004)** ، و تأثر الخصية كما في حالة التواء الخصية Testicular torsion و خزع الخصية Testicular biopsy وجراحة الخصـــــــية Testicular surgery واختفاء الخصية Cryptorchidism واصابة الخصية Testicular trauma وتليف الخصية Testicular atrophy **( Witkin, 2004 )** ، كما تحدث ايضا في حالة أنسداد المسلك التنـــاسلي الذكري Male reproductive tract obstruction **( Sanocka *et al*., 2004 )** ، وفي بعض حالات الاتصال الجنسي الشرجي Anal intercourse التي قد تؤدي الى تكون اضداد ضد النطف Anti-Sperm antibodies ASA بسبب ملامسة النطف لاجزاء من الجهاز الهضـمي والتحفيـز عـلى انتاج الاضداد **( Witkin, 2004 )** .

اكتشفت اغلب أضداد النطف دون اي شذوذ مصاحب لها في القناة التناسلية وفي هذه الحالة يكون الهـــــدف من الاستجابة المناعية للنطف غير معروف ، وهذا يـــــدل على ان آليات الدفاع لمواقـع التنظـيم المنـاعي فـي القنـوات التناسـلية للـذكور والإنـاث تـــــــؤدي دوراً مهـــــماً فـي ذلـك **( Hunt and Tung, 2001 ) .**

## 2.6.2 : الوسائط الخلوية Cytokines

الوسائط الخلوية Cytokine هي جزيئات بروتينية ذائبة ذات وزن جزيئي منخفض تشترك في المناعية المتأصلة Innate immunity وكذلك المناعة المكتسبة Adaptive immunity بما في ذلك التمايز Differentiation والاستجابة الالتهابية Inflammatory response ، تقسم الوسائط الخلوية Cytokines حسب اصلها او موقع افرازها الى Monokines وهي تلك الوسائط التي تفرز من قبل خلايا وحيدة النوى Monocyte و Lymphokines وهي تلك الوسائط التي تفرز من قبل الخلايا اللمفاوية Lymphocyte التائية T cells والخلايا البائية B Cells **( Dasgupta, 2007 )** ، في حين يسمى بعضها بين الابيضاضيات Interleukins وهي تلك الوسائط التي تفرز من خلايا الدم البيضاء Leukocytes بينما يسمى بعضها عوامل نمو Growth factor وتسمى الاخرى وسائط كيميائية Chemokine ، تلعب الوسائط الخلوية دوراً مهماً في تنظيم الاستجابة المناعية Immune response للألتهابات الموقعية locally inflammation والالتهابات الجهازية Systemic inflammation اما من ناحية موقع عملها فإنها من الممكن ان تعمل على نفس الخلية التي تقوم بافرازها وتسمى Autocrine action ، او انها تعمل على الخلايا المجاورة للخلية التي قامت بافرازها

وتسمى Endocrine ، او قد تعمل بعيداً عن الخلايا التي قامت بافرازها وتسمى Paracrine action ( **Jayapal, 2007** ) ، يرتبط كل وسيط خلوي بمستقبل خاص على سطوح الخلايا التي يعمل عليها Specific cell surface receptor ، حيث تؤثر الاشارات الداخل خلوية Intracellular signaling المنقولة بعد الارتباط على وظيفة هذه الخلايا ، وقد عرفت الوسائط الخلوية في الاصل على انها بروتينات منظمة للمناعة Immuno - regulatory protein ، ولها تأثيراً على الافرازات العصبية للجهاز التناسلي Neuro - endocrin events of reproduction من خلال التأثير على وظائف المبايض Ovarian ووظائف الخصى Testis ووظائف البطانة الداخلية للرحم Endometrium ونمو الجنين والمشيمة Embryo and placenta والولادة Parturition ايضاً ، كما ان لها القدرة على تنظيم عمل الهرمونات Hormones في الخلايا الهدف Target cells التي تعمل عليها ، وفي الجانب الاخر للهرمونات القابلية على تنظيم افراز Production وعمل Action الوسائط الخلوية Cytokines من خلال ثلاثة مستويات مختلفة هي افراز الوسائط الخلوية Secretion of Cytokines ، التعبير عن مستقبلات الوسائط الخلوية Cytokines receptor expression والاستجابة الخلوية Cellular response ( **Desai, 2007** ) ، تشترك الوسائط الخلوية Cytokines في الية السيطرة الموقعية locally على وظائف الخصى Testicular function من خلال تنظيم الالتهابات Inflammatory والاستجابة المناعية Immune response ، تنتج الوسائط الخلوية من قبل العديد من الخلايا في القناة التناسلية الذكرية Male genital tract وتعمـــل في النهاية على جزء من هذه القناة ، حيث انها من الممكن ان تنتج من قبل الخصى Testis والبربخ Epididymis او الخلايا المناعية Immune cells الموجودة في هذه القناة حتى في غياب الالتهابات Inflammatory ( **Koçak *et al.*, 2002** ) .

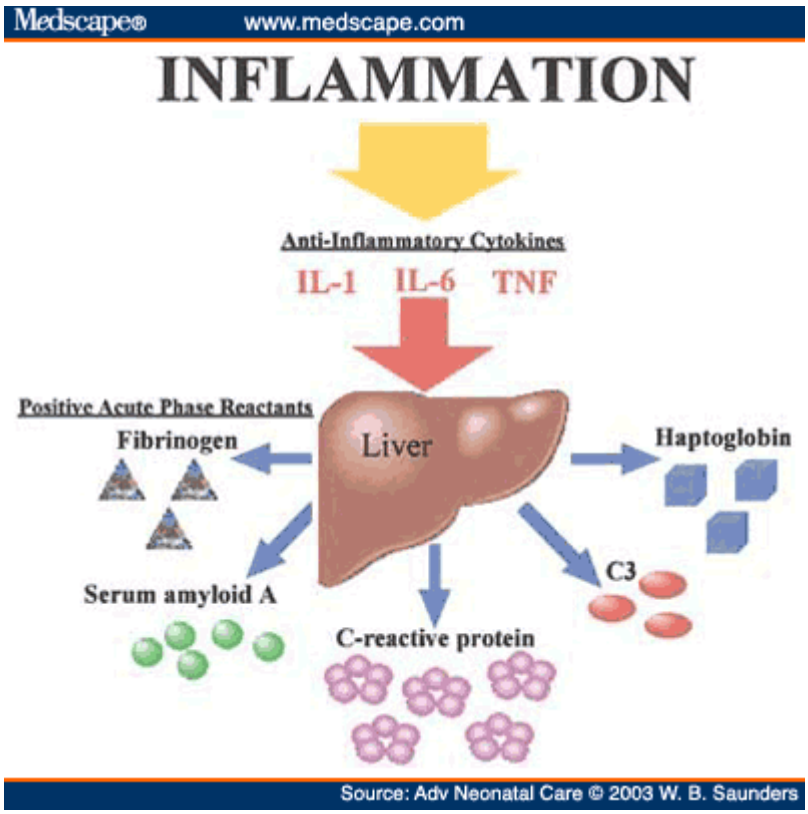
## 1.2.6.2 : البين ابيضاضي ستة Interleukin-6

هو بروتين كاربوهيدراتي مفسفر Phosphorylated glycoprotein يتكون من 185 حامضاً امينياً Amino acid ( **Hefler *et al.*, 2003** ) ، يعتبر وسيط خلوي متعدد الوظائف Multifunctional cytokines عند بدء الالتهابات ، إذ يفرز في الحالة الطبيعية بنسبة منخفضة ولكن تركيزه يرتفع اثناء العدوى Infection والجروح Trauma والضغط Stress وكذلك السمنة Obesity ، ( **Kanda and Takahshi, 2004 ; Stephens and Humphries, 2003** ) يفرز IL – 6 من قبل العديد من الخلايا مثل الخلايا اللمفاوية Lymphocyte الخلايا التائية T cells والخلايا البائية B cells والخلايا الليفية Fibroblast والخلايا البلعمية وحيدة النوى Mononuclear phagocyte والخلايا الاندوثيلية Endothelial cells والخلايا العدلة Neutrophils والخلايا الكبدية Hepatocyte والخـــلايا العصبية Neurons والخلايا النجمـــــــية Astrocyte ( **Naka *et al.*, 2002 ; Wollert and Drexler, 2001** ) ، يتـــــــــراوح وزنـــه الجزيئي بين

( 22 – 33 ) كيلو دالتون ويقع الجين المسؤول عن التشفير عن IL – 6 في الانسان على الكروموسوم السابع Chromosome 7 ( **Jayapal, 2007** ) ، يعمل IL – 6 في الخلايا الهدف عن طريق الاشارات Signaling بعد ارتباطه بمستقبلاته الخاصة والتي تسمـــــى مستقبلات IL – 6 المرتبطة Bounded والتي تتألف من وحدتين من البروتينات الكاربوهيدراتية Glycoprotein وهما الفا alpha ( 80 ) كيلو دالتون التي توجد خصيصاً على سطوح الخلايا الكبدية Hepatocyte والخلايا وحيدة النوى Monocyte ، وبيتـــا beta ( 130 ) كيلو دالتون التي توجد في معظم الانسجة الاخرى ( **Jones *et al*., 2005 ; Jones and Rose-John, 2002** ) ، بالاضافة الى شكلاً آخر من المستقبلات وهي الفا alpha ( 50 ) كيلو دالتون والتي هي مستقبلات ذائبة Soluble receptor توجد بتراكيز منخفضة في مصـــــــل Serum وادرار Urine الاشخاص الاسوياء ، يدل الارتفاع في مستوى مستقبـــــــلات IL – 6 الذائبة على استجابة مناعيـــــــــة للامراض Disease response . **( Narazaki *et al*., 1993)**

## 2-6-2-2 : دور البين ابيضاضي ستة المناعي Immunological IL - 6 role

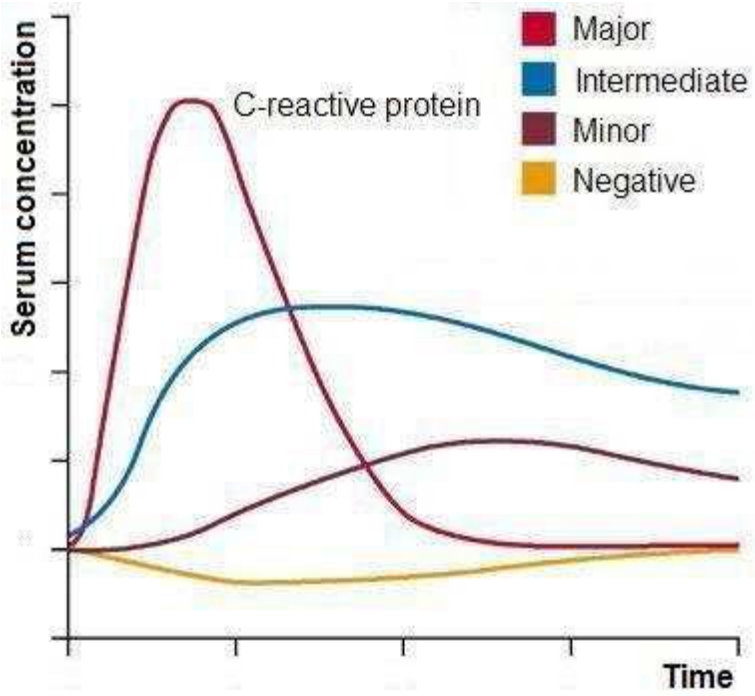
يشترك IL – 6 في العديد من الوظائف البايولوجية ومن اهمها انه يساهم في تمايز Diffrentiation الخلايا البائية B cells وانتاجها للكلوبينات المناعية Immunoglobulin production وكذلك يساهم في حث الخلايا الكبدية على افراز بروتينات الطور الحاد Acute phase protein ( **Jayapal, 2007** ) ، ومن اهمها هو بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein كما في الشكل ( 2 -1 ) كما انه يشارك في الاستجابة المناعية Immune response ، والاستجابة لضرر الانسجة Tissue injury إذ إنه يساهم في انتاج الاجسام المضادة Antibodies لحماية الغشاء المخاطي لعنق الرحم Cervical mucosa من العدوى Infection مثل العدوى بفيروس الورم الحليمي البشري HPV الذي يسبب تورماً في عنق الرحم Uterine cervical ، كما انه يحفز الخلايا القاتلة الطبيعية ( Natural killer cells ( NK cells على قتل الخلايا الســـرطانية Cancer cells ( **Tjiong *et al*., 1999** ) ، يتميز IL – 6 بخاصية الوفرة Pleiotropic حيث انه يشترك في العديد من العمليات الفسلجية Physiologic والامراضية Pathogenesis ، ويساهم في فسلجة التكاثر Reproductive physiology من خلال تنظيم افراز قشريات المبيض Ovarian steroid production ونشوء الجريبات Folliculogenesis ( **Bhanoori *et al*., 2005** ) ، كما وجد ان IL – 6 يحفز افراز الهرمون اللوتيني ( Luteinizing hormone ( LH والهرمون محفز الجريبات ( Follicle stimulating hormone ( FSH في خلايا الغدة النخامية Pituitary gland cells ، كما أنه يحفز افراز هرمون الحليب Prolactin hormone من الفص الامامي للغدة النخامـية Anterior Pituitary gland ( **Guzmán *et al*., 2010** ) .




الشكل ( 2 – 1 ) دور IL – 6 في افراز بروتينات الطور الحاد **( Saunders, 2003 )**

## 2-6-3 : استجابة الطور الحاد Acute phase response

تنشأ إستجابة الطور الحاد Acute phase response بوساطة مجموعة من التفاعلات الالتهابية Inflammatory reaction التي تبدء نتيجة وجود جرثومة Microbes او تمزق الانسجة Tissue damage ، وفي الانسان Human تنشأ استجابة الطور الحاد Acute phase response عن طريق زيادة افراز الخلايا الكبدية Hepatocyte لبروتينات الطور الحاد Acute phase protein **( Sjöwall *et al.*, 2005 )** ، التي تقسم الى اربعة مجاميع رئيسة حسب سرعة استجابتها للالتهابات Inflammations وهي بروتينات الطور الحاد الكبيرة Major acute phase protein وبروتينات الطور الحاد المتوسطة Intermediate acute phase protein وبروتينات الطور الحاد القليلة Minor وبروتينات الطور الحاد السالبة Negative acute phase protein إذ تتميز بروتينات الطور الحاد الكبيرة Major acute phase protein والتي من اهمها هو بروتين سي التفاعلي C.Reactive protein بانها ذات تركيز واطيء في الحالة الطبيعية ولكنها تزداد بسرعة عند حدوث الالتهابات Inflammations ، بينما تستجيب بروتينات الطور الحاد المتوسطة والقليلة Intermediate and Minor acute phase response ببطئ شديـــــد عند حدوث الالتهابات Inflammations ، في حين ان بروتينات الطـــــور الحاد السلبية Negative يعاد تنظيمها اثناء استجابة الطـور الحـاد **( Mackiewicz *et al.*, 1993 )** كما هو موضح في الشكل ( 2 – 2 ) .

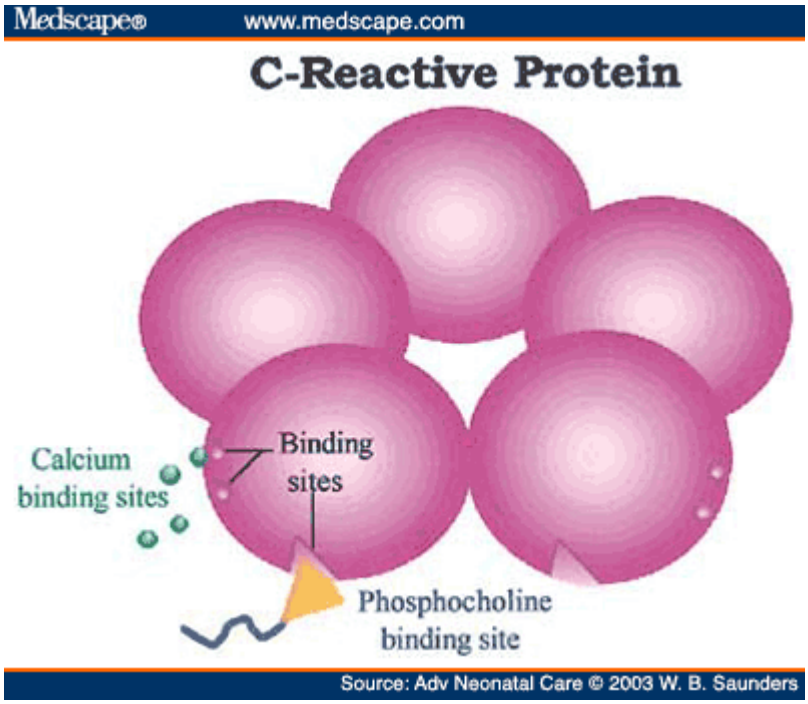



الشكل ( 2 – 2 ) سرعة استجابة بروتينات الطور الحاد **( Gabay and Kushner, 1999 )**

## 2-6-3-1 : بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein

يعد بروتين سي التفاعلي CRP من اهم بروتينات الطور الحاد Acute phase protein التي تعتبر من العوامل الالتهابية Inflammatory marker **( Kruse *et al.*, 2010 )** ، تم اكتشافه في عام 1930 من قبل العالمين Tillett و Francis في مصل الاشخاص المصابين ببكتريا Streptococcus infection **( Boncler and Watala, 2009 )** ، يتراوح وزنه الجـــزيئي بين ( 110 – 120 ) كيلو دالتون **( Arefi *et al.*, 2010 )** ، ينتـــمي الى عائلة البروتينات Pentraxin حيث انه يتألف من خمس وحدات بروتينية متـــماثلة Five identical protein unit **( Janeway *et al.*, 2005 )** ، تترتب بشكل دائري التناظر Cyclic symmetry وكل وحدة بروتينية تحتوي على موقع لارتباط الفوسفوكولين Phosphocholine binding sit **( Szalai, 2004 )** ، كما في الشكل ( 2 – 3 ) وقد جاءت تسميته ببروتين سي التفاعلي من ارتباطه بمتعدد السكريات سي C. Polysaccharide لبكتريا *Streptococcus pneumonia* معتمداً على الكالسيوم Calcium depended binding **( Culley *et al.*, 2000 )** ، كما تعتبر افضل دراسة لوصف هذا البروتين في البشر هي الدراسة التي قام بها العالمان Tillet و Francis في عام 1930 حيث اعتبرت كعوامل مصلية مسؤولة عن تفاعلات الطور الحاد Acute phase مع الركيزة سي C. Substance المكونة من سكريات متعددة – سي C. Polysaccharide في الجدار الخلوي Cell wall لبكتريا *Pneumococcal* ، وتم تنقية بروتين سي التفاعلي CRP في عام 1941 من قبل العالميـــن

Mac Leod و Avery ، هذا وقد تم تطـــوير الاجسام المضادة لبروتيـــن سي التفاعلي-Anti CRP antibody وبلورتها من قبل العـــالم Mc Carty في عام 1947 ، كما تم وصف تسلسل الاحماض الاميـــنية Sequence of amino acid لهذا البروتين من قبل Oliveira وجمـــاعته **( Ribeiro, 1997 )** ، يفرز بروتين سي التفاعلي CRP من الخلايا الكبدية Hepatocyte تحت تأثير من الوسائط الخلوية Cytokines ومن اهم الوسائط الخلوية المسؤولة عن افرازه هو الوسيط الخلوي البين ابيضاضي – ستة IL – 6 كدلالة على استجابة التهابيـة جهازية Systemic inflammation للعديد من الامـــراض Disease **( Komiya *et al.*, 2011 ) .**




الشكل ( 2 – 3 ) مواقع ارتباط الفوسفوكولين المعتمدة على الكالسيوم **( Saunders, 2003 ) .**

## 2-3-6-2 : دور بروتين سي التفاعلي المناعي Immunological CRP role

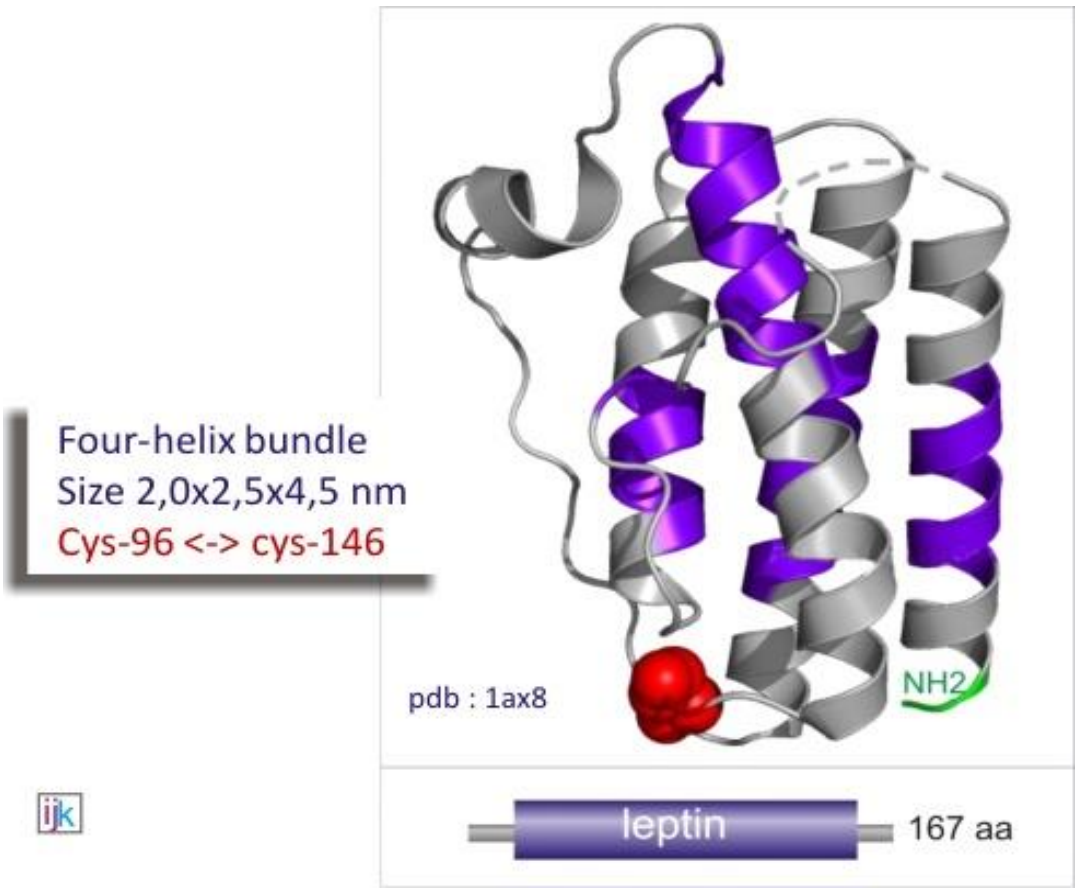
يوجد بروتين سي التفاعلي CRP في مصل الاشخاص الطبيعين بنسبة قلـــيلة جداً تقدر بـ ( 0.2 ) mg/ dl وتقوم الخلايا الكبديـــة Hepatocytes بإفرازه تحت تأثير من الوسيـــط الخلوي IL – 6 كأستجـــابة مناعية لحدوث اصابة التهابية حيث تزداد نسبته بشكل سريع جـداً خـــلال فترة ( 24 – 48 ) ساعة لتصل الى مايقرب ( 20 ) mg/dl في الالتهابات الشديدة والحادة حيث ان هذا البروتين يعمل كعامل استساغة Opsinion factor يساهم في تقديم الممرض الى الخلايا البلعمية لكي تقوم بألتهامه **( Jayapal, 2007 )** ، كما يتميز بقدرته على تفعيل المسلك التقليدي Classical pathway لنظام المتمم Complement **( Culley *et al.*, 2000 ) .**

## 2-6-4 : هرمون اللبتين Leptin Hormone

ان كلمة لبتين مشتقة من الكلمة الاغريقية Leptos وتعني الخفة Thin وهو هرمون بروتيني ذو وزن جزيئي ( 16 ) كيلو دالتون **( Brennan and Mantzoros, 2006 )** ، ويشفر عنه بوساطة Ob - gene والذي يدعى جين السمنة Obese والمتمركز على الكروموسوم السابع في الانسان **( Green *et al.*, 1995 )** ، الذي تم اكتشافه سنة 1994 **( Choobineh *et al.*, 2009 )** يلعب اللبتين دوراً مهماً في تنظيم الطاقة الماخـــوذة Intake energy من خلال ارتباطه بمستقبلات في تحت المهاد Hypothalamus receptor وتأثيره على مركز السيطرة على الشهية في الدماغ Appetite controlling center ، كما تزيد مستقبلات اللبتين من فعالية الجهاز العصبي الودي Sympathetic nervous system على تخزين الطاقة في الانسجة الدهنية Adipose tissues من خلال تأثيره على التعبير الجيني للبتين Leptin gene expression **( Prpic *et al.*, 2003 )** ، يقوم اللبتين بتنظيم الايض ويرتبط بعلاقة كبيرة مع مشعر كتلة الجسم BMI **( Stannus *et al.*, 2010 )** ، كذلك وجد ان لهذا الهرمون دوراً مهماً في تنظيم وزن الجسم Body weight والتكاثر Reproductive والبلـــوغ Puberty والعـــديد من الوظـــــائف المناعية Immune function ( **Farooqi and O`Rahilly, 2009 ; Machied and Luncvan, 1999** ) ، يدور هرمون اللبتين في المصل بشكليـــــن الاول هو الشكل الحـــــر Free form ذي الوزن الجزيئي ( 16 ) كيلو دالتون ، اما الثاني فهـــــــو على شكل مرتبط بالبروتين Bound to protein **( Lahlou *et al.*, 2000 )** .

## 2-6-4-1: تركيب هرمون اللبتين Leptin hormone structure

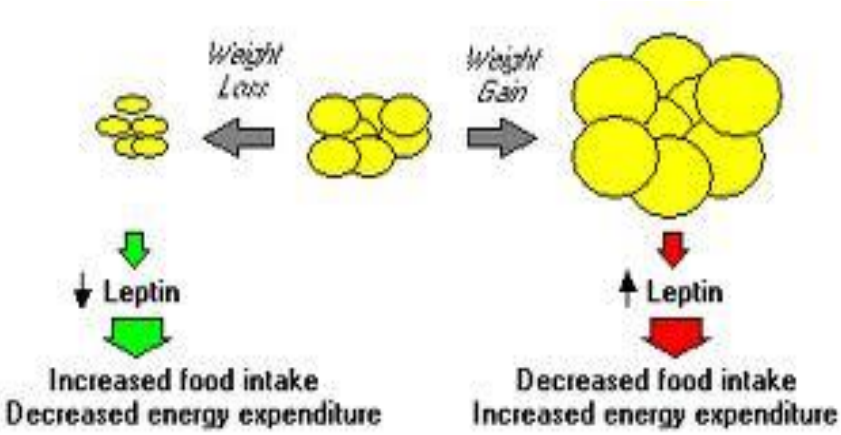
ان اللبتين هو وسيط خلوي حلزوني Helical Cytokines وان تركيبه يشبه تركيب IL – 2 وان مستقبلاته تنتمي الى مستقبلات الصنف الاول من الوسائط الخلوية Cytokines ولكنه يسمى هرمونا لسبب واحد فقط هو انه لم يكتشف من قبل علماء المناعة **( Lord, 2002 )** ، ويتألف من 167 حامضاً امينياً Amino acid ، وبروتين ذي وزن جزيئي 16 كيلو دالتون **( Madej *et al.*, 1995 )** ، يتركب اللبتين من اربعة سلاسل حلزونية Four helix bundle مع قطعة شريط قصيرة جداً One very short strand segment وحلقتين طويلتين نسبياً ومرتبطتين من الداخل Two relatively long interconnected loops ( **Zhang *et al.*, 1997** ) ، يحتوي على اصرة ثنائية الكبريت Disulfide bond الضرورية في فعالية الهرمون الحياتية **( Grasso *et al.*, 1997 )** ، كما في الشكل ( 2 – 4 ) ، هذا وان تركيب اللبتين البشري Human leptin يشبه تركيب اللبتين في الفأر Mouse leptin بنسبة ( 84 % ) ويشبه تركيب اللبتين في الأرانب Rat leptin بنسبة (83 % ) **( Soodini and Hamdy, 2004 )** .




الشكل ( 2 – 4 ) تركيب هرمون اللبتين ( **Zhang *et al*., 1997** )

## 2-4-6-2 : تصنيع هرمون اللبتين Leptin hormone synthesis

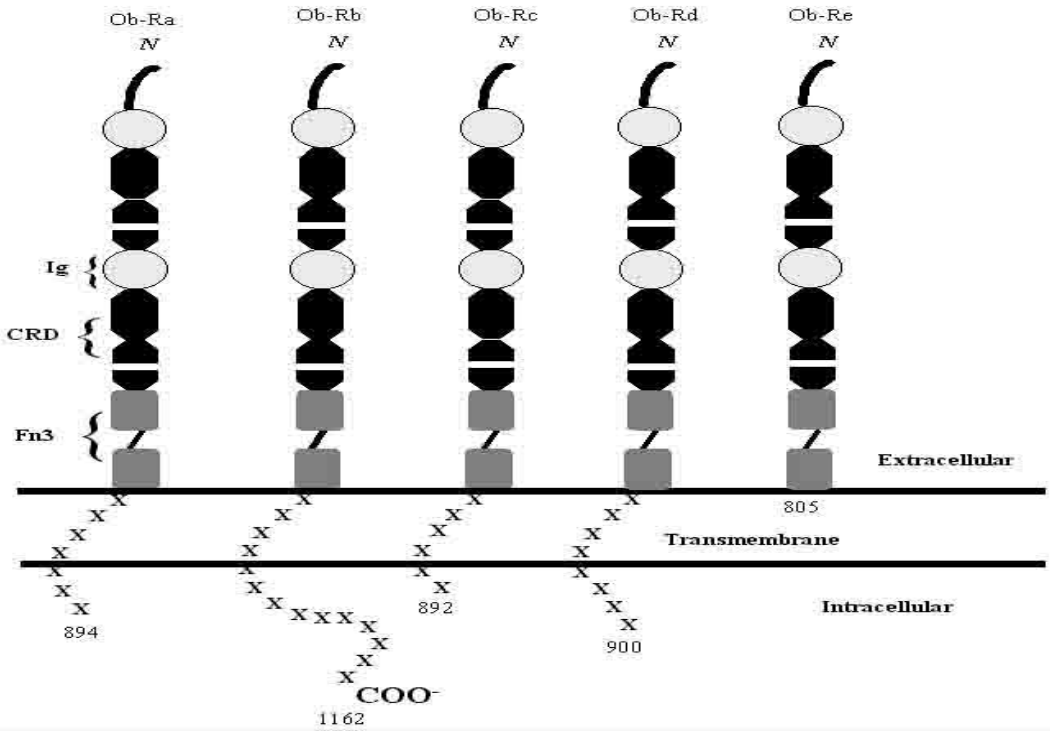
اللبتين البشري هو هرمون بروتيني يتكون من 167 حامضاً امينياً يصنع في البدء في الخلايا الدهنية Adipocyte الموجودة في الأنسجة الدهينة البيضاء White adipose tissues وان مستوى اللبتين في الدم يتناسب مع كمية الدهون الموجودة في الجسم ، كما في الشكل ( 2 – 5 ) ( **Margetic *et al*., 2002** ) ، بالاضافة الى الانسجة الدهنية البيضاء يمكن ان ينتج اللبتين من الانسجة الدهنية البنية Brown Adipose tissue والمشيمة placenta والمبايض Ovaries والعضلات الهيكيلة skeletal muscle والمعده stomach ونخاع العظم Bone marrow والغدة النخامية pituitary gland والكبد liver ( **De Rosa *et al*., 2006** ) ، كما انه يفرز عادة من الانسجة الدهنية Adipose tissue التي توجد في الاعضاء اللمفاوية الاولية والثانوية Primary and secondary lymphoid organ ويلعب دوراً مهماً في تنظيم الايض Metabolic والمناعة Immunity ( **Pond, 2000 ; Laharrague *et al*., 1998** ) .




الشكل ( 2 – 5 ) العلاقة بين نسبة الدهون وهرمون اللبتين ( **Halaas *et al*., 1995** )

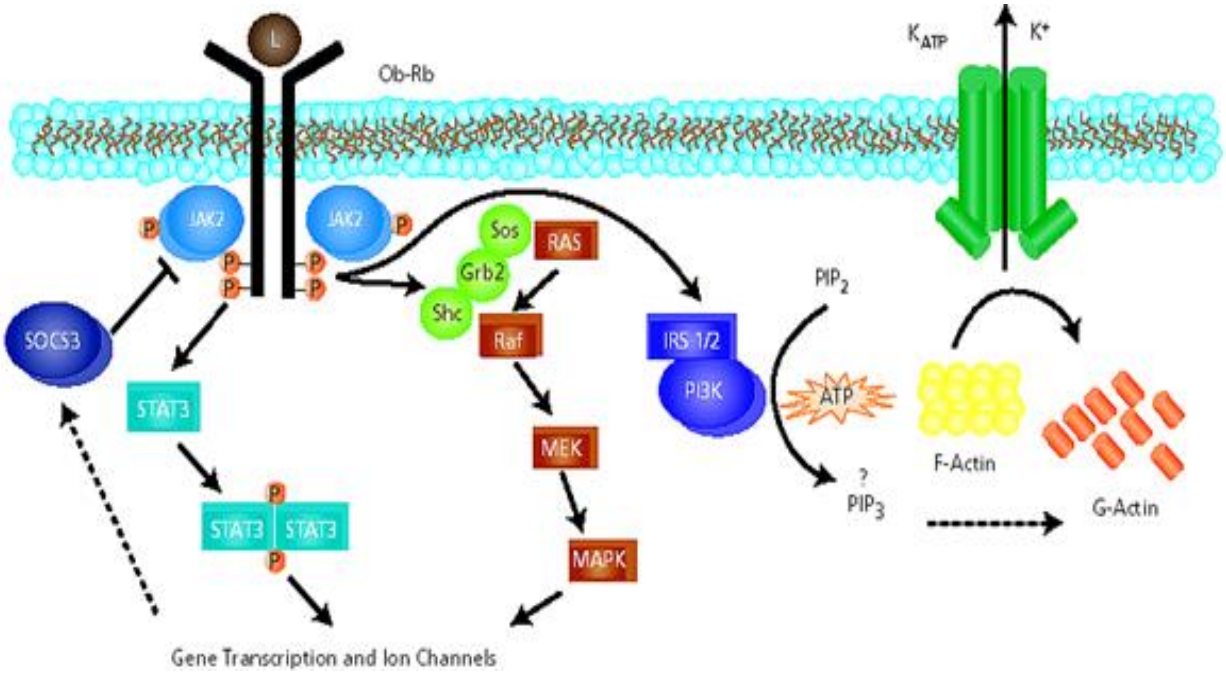
### 2-6-4-3 : مستقبلات هرمون اللبتين : Leptin hormone receptors

تنتمي مستقبلات اللبتين Ob- R الى الصنف الاول من عائلة مستقبلات الوسائط الخلوية Cytokine receptor family **( Lam and Lu, 2007 )** ، والتي تشبه مستقبل البين ابيضاضي ستة IL – 6 حيث انها تحتوي على جزء ناقل للاشارة خارج خلوي Extracellular ligand-domain وجزء ناقل عبر الغشاء الخلوي Transmembrane signaling domain وجزء ناقل سايتوبلازمي Cytoplasmic signaling domain **( Taga and Kishimoto, 1997; Tartaglia, 1997)** حيث توجد5 اشكال لمستقبلات اللبتين هي ( Ra , Rb , Rc , Rd , Re ) وان اصغر شكل من هذه المستقبلات هو Ra الذي يفقد في النطاق الداخل الخلوي ، وان اطول شكـــل من مستقبلات اللبتـــين هو Rb الذي يقـــوم بوظيفة استقبال اللبتـــين عبر الاغشة وفي نطاق السايتوبلازم كما في الشكـــل ( 2 – 6 ) ويعبر عن مستقبلات اللبتين في الانسجة المحيطية peripheral tissue كالكبد والقلب والكلية والرئة والامعاء الدقيقة والخلايا النخامية والخصى والمبايض والطحال والبنكرياس والغدة الكظـرية **( El-Yassin, 2004 )** ، عند ارتباط اللبتين بمستقبلاته في الخلايا يحفز مسلك يسمى مسلك Janus Kinases ( JAK ) **( Otero *et al*., 2005 )** ويعد مستقبل اللبتين Ob-Rb هو المستقبل الوحيد من مستقبلات اللبتين الذي يحتوي بقايا للثايروسين الداخل خلوية Intracellular tyrosine residues الذي يعتمد على الفسفرة Phosphorylation ليسمح بالتفاعل مع بروتين ناقل للاشارة ومفعل للاستنساخ Signal transducers and activators transcription ( STAT) ، حيث ان هذا البروتين (STAT protein ) ينتـــــقل فيما بعد الى النواة Nucleus لكي يتفـــاعل Interaction مع عنصر خاص بالحـــامض النـــووي منقوص الاوكسجين DNA في جزء الباديء promoter للجيـــن الهدف Target gene لكي ينظـم عملية التعبير الجينـــي Regulate gene expression **( Sweeney, 2002 ; Tartaglia, 1997 )** كما في الشكل ( 2 – 7 ) .




Ig = Imunoglobulin domain; CRD = Cytokine receptor domain; Fn3 = Fibronectin III domain.

الشكل ( 2 – 6 ) مستقبلات هرمون اللبتين ( **William Jr and Curi, 2001** )




الشكل ( 2 – 7 ) مستقبل اللبتين ومسلك JAK-STAT **( Harvey and Ashford, 2003 )**

### 2-6-4-4 : اللبتين والسمنة Leptin and the obesity

ترتبط السمنة Obesity وفرط الجوع Hyperphagia في الانسان مع الطفرات الوراثية Mutation لجين السمنة Ob - gene ، إذ تسبب السمنة اختزال الطاقة المستهلكة Energy expenditure وخللاً في التكاثر Reproduction وإضطـراباً في الايض Metabolic ، وقد وجد ان مستوى هرمون اللبتيـــن Leptin ذو تركيز عالي لدى الاشخاص البدنـــاء حيث انه يعتبر هرموناً منظماً لتوازن الغذاء الداخل Food intake والطـــاقة المستهلكة Energy expenditure من خلال الاشارات التي ينقلها الى الدمـــــاغ حول التغيرات في الطاقة المخزنة Energy stored **( Matarese *et al.*, 2002 )** ، وتعلل الزيادة في مستوى اللبيتن في مصل serum الانسان مع الزيادة في مستوى الدهون في الـدم حـيث ان الزيادة في الانسجة الدهنية تحصل عادة بسبب الزيادة في التعبير عن Ob messenger RNA بوساطة الخلايا الدهنيـة **( Susan *et al.*, 2000 )** ، وقد حددت علاقة سلبية بين السمنة Obesity والخصوبة Fertility قبل 2500 سـنة مـن قبل ابي قراط Hippocrates ، ترتبط السمـنة بعدم انتظام الدورة الشهرية Menstrual irregularities وعـدم الاباضة المزمن Chronic anovulation ومتلازمة تكيس المبايـض Polycystic ovary syndrome والعقـم Infertility لـدى النسـاء **( Al-Hassani and Zohani, 2008 )** ، 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 الرجـال الناتج من السمنة من الممكن ان يسبـب تغيرات كبيرة في عملية توالد النطف Spermatogenesis والمعـالم الاخرى للتكاثر لدى الرجـال Male reproduction **. ( Du Plessis *et al.*, 2010 )**

### 2-6-4-5 : مشعر كتلة الجسم Body mass index

يساهم الانحراف عن وزن الجسم الطبيعي او المثالي سواء كان الزيادة او النقصان في العقم عند النساء اذ ترتبط السمنة Obesity ارتباطا قوياً مع العقم وعدم انتظام الدورة الشهرية ، تعرف السمنة على انها الزيـادة الحاصلة في دهون الجسم مؤدية الى اعتلال الصحة والاصابة بمختلف الامـراض **( Norman *et al.*, 2004 ; Rich- Edwards *et al.*, 2002 )** ، وقد عرفت الجمعية الوطنية للصحة ومؤسسة الصـحة الامريكية الوزن الصحي عندما يكون BMI تحت ( 25 % ) بالاعتماد على الاحصائيات التي تظهر زيادة المخاطـر عندما يكون BMI اكبر من ( 25 % ) اذ ترى منظمة الصحة العالمية WHO زيادة نسبـة المخاطر بزيادة BMI عـن ( 30 % ) او اكـثر ، اما عندما يكون BMI ( 17,5 – 20 % ) فانه يكون تحت المستوى الطبيعي Under weight ويؤدي ذلك الى عسر الاباضة Ovulatory dysfunction وتلاحظ هذه الحالة عند النساء اللواتي يعانين من اضطراب في تناول الطعـام وفقدان الشهية Anorexia او اللواتي يتبعن نظام غـذائي قليل السعرات

الغـــــذائية او نظـــام غذائي نباتي فقط مما يسبب العقم في النهاية بسبب فـقدان العناصر الغذائية المهمة للجسم ( **Silva *et al.*, 1999 ; Vander *et al.*, 1998 ; Rushton *et al.*, 1991** ) .

يمكن حساب مشعر كتلة الجسم BMI في الرجال والنساء من خلال القانون الاتي :

مشعر كتلة الجســـــم BMI = ( الـــوزن مقاساً بوحد كغ ) \ ( الطول مقاساً بوحدة المتـــر )$^2$ **( Champe *et al.*, 2008 )** .

## 2-6-4-6 : هرمون اللبتين والتكاثر Leptin hormone and reproduction

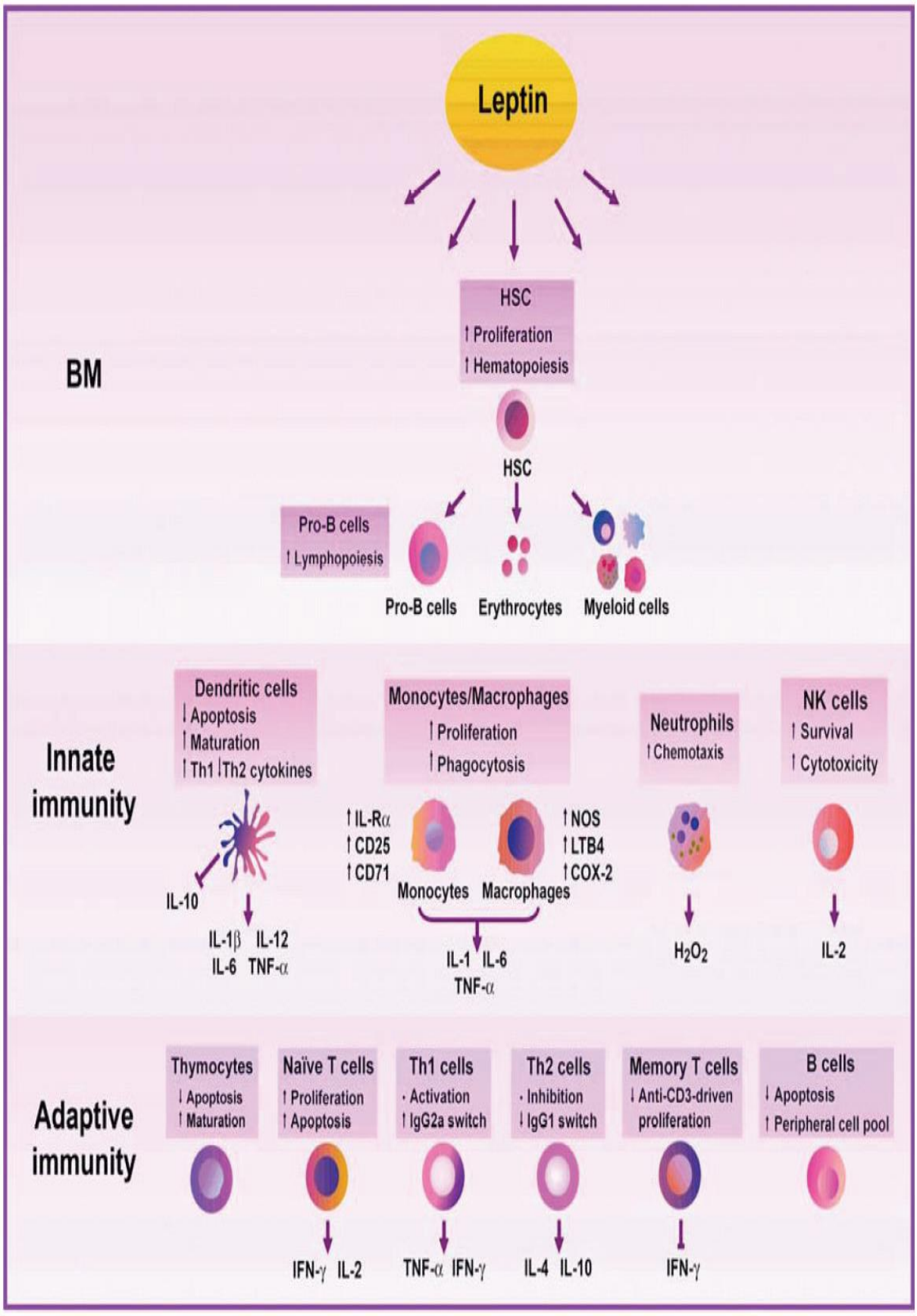
ترتبط دورات الاباضة Ovulatory cycles في اناث اللبائن بما في ذلك اناث الانسان في توازن الطاقة Energy balance واشارت بعض الدراسات الى ان مستوى اللبتين الخارج عن الطبيعي له تأثيراً سلبياً على جودة الاباضة في عملية التلقيح خارج الجسم In- Vitro- Fertilization IVF **( Anifandis *et al.*, 2005 )** ، ان مستـــــوى اللبتين في الانـــــاث اكثر بمعدل ( 2 – 3 ) مرة منه في الرجال المماثليـــن لهـــن في مستوى الدهـــون في الجسم ، ان كـــلا هرمـــــوني الاســـتروجين والتستـيرون Estrogen and Testosterone يساهمـــــان في ذلك حيث ان الذكور والاناث قبل البلوغ لهم مستوى متماثل من هرمون اللبتين Leptin اذا تساوو في كتلة الدهون في الجسم **( Lagioe *et al.*, 1999 ; Arslanian *et al.*, 1998 )** ، ويرتبط المستوى المرتفع لهرمون اللبتين في الدم مع حالة العقم **( Zhang *et al.*, 1994 )** ، إذ يلـــعب هرمون اللبتين دوراً مهماً في تكيس المبايض PCOS من خلال التاثير على الهرمـونات محفـــــــــزة القند GnRH والهرمونات محرضات المناســـل النخامية Pituitary gonadotrophs و المبـايـــــض Ovaries **( Mantzoros *et al.*, 1997 ; Jacobs *et al.*, 1997 ; Barash *et al.*, 1996 )** .

## 2-6-4-7 : وظائف هرمون اللبتين Leptin`s hormone function

يلعب اللبتين دوراً اساسياً في تزويد الدماغ بالمعلومات الضرورية عن كمية الدهون المخزونة في الجسم لكي يقوم الدماغ بتنظيم الطاقة الداخلة Energy intake والمستهلكة Energy expenditure وهو بهذا يحافظ على وزن الجسم ثابتاً ، كما انه يلعب دوراً مهماً في نقل الاشارات الكيميائية الى الدماغ Brain وجهاز الغدد الصم Endocrine system إذ انه يثبـــط البيتيد العصبي واي Neuropeptide Y لجـــزء تحت المهاد والذي يـــــؤدي الى تثبيط الهرمونات محرضـــة القند ( GnRH ) ، كما يسبب التركيز الواطـــيء للبتين خللاً في افراز محرضـــــات القند Gonadotropin **( Zhang *et al.*, 1994 )** .

يـــــؤدي اللبتين Leptin دوراً مهماً في الجهاز المناعي Immune system من خـــــلال الدور الذي يقوم به في المناعة الذاتيـــــة **( Li *et al.*, 2006 )** Innate immunity ، بما في ذلك دوره في عمل الخلايـــا المقدمة للمستضد Antigen presenting cells (APCs)

والخلايـــــــا القاتلة الطبيعية Natural killer cells (NK cells) والخلايا العدلة Neutrophils ( **Farooqi *et al*., 2002 ; Ozata *et al*.,1999** ) ، كما انه يلعب دوراً مهماً في تنظيم عمل الخلايا البلعمية Macrophage حيث ان النقص في مستوى اللبتين يؤدي الى تبدل في مظهر Phenotype الخلايا البلعمية Macrophage ( **Faggioni *et al*., 2001** ) ، كما ان هرمون اللبتين Leptin يشترك في المناعة المكتسبة Adaptive immunity بشكل مباشر عن طريق تنظيم الاستجابة المناعية المتوسطة بالخـلايا التائية T – cells mediated immune response من خلال التعبير عن مستقبلات اللبتين الفعـــالة على العديد من الخلايا التائية T-cells والخلايا البائية B – cells ( **Bennett *et al*., 1996** ) ، هذا ويلعب اللبتين دوراً مهماً في أمراض المناعة الذاتية Autoimmune disease من خلال اشتراكه في الاستجابة الالتهابية Inflammatory response ( **Matarese *et al*., 2004** ) ، اما على مستوى نخاع العظم Bone marrow (BM) فان للبتين تأثيراً آخر من خلال دوره في تنظيم عملية نشوء الخلايا Hematopoiesis وتحفيزه لتضاعف الخلايا الجذعية Stem cells وكذلك قيامه بزيادة نسل الخلايا اللمفاوية Lymphoid والخلايا النخاعينية Myeloid ونسل الخلايا الحـــــمراء Erythroid ( **Bennett *et al*., 1996** ) ويوضح الشكـــل ( 2 – 8 ) اهم ادوار اللبتين المناعية .




الشكل ( 2 – 8 ) اهم ادوار اللبتين المناعية ( **Bennett *et al*., 1996** )

# الفصل الثالث

# المواد وطرائق العمل

# Materials and Methods

## 3-1 : المواد Materials

### 3-1-1 : الاجهزة المختبرية

استخدمت الاجهزة المدرجة في الجدول ( 3 – 1 ) .

| التسلسل | اسم الجهاز | الشركة او المنشأ |
|---|---|---|
| 1 | جهاز الطرد المركزي Centrifuge | Tiwan |
| 2 | جهاز قياس الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA | USA |
| 3 | الحاضنة Incubator | Germany |
| 4 | المجهر الضوئي Microscope | China |
| 5 | الثلاجة Refrigerator | Turky |
| 6 | الحمام المائي Water bath | Germany |
| 7 | الميزان الحساس Sensitive balance | Germany |
| 8 | الماصة الدقيقة Micro pipit | Germany |
| 9 | الماصة المدرجة Graduated pipit | China |
| 10 | أنابيب بلاستيكية Plastic tube | Jordan |
| 11 | العلب المدرجة Graduated cups | Germany |
| 12 | شريحة عد الخلايا Hemocytometer | Germany |
| 13 | مسطرة لقياس الطول | China |

### 3-1-2: العدد المختبرية والمواد الكيميائية

استخدمت العددالمختبرية والمواد الكيمائية المدرجة في الجدول ( 3 - 2 ) .

| التسلسل | العدة او المادة | الشركة او المنشأ |
|---|---|---|
| 1 | عدة فحص هرمون اللبتين leptin kits | DRG |
| 2 | عدة فحص IL-6 | R&D system |
| 3 | عدة فحص بروتين سي التفاعلي C.Reactive protein kits | Linear |
| 4 | الماء المقطر Distilled water | Iraq |
| 5 | بيكاربونات الصوديوم Sodium bicarb | Iraq |

### 3-2-1 : مجموعات الدراسة Study groups

#### 3-2-1-1 : مجموعة العقيمين Infertile group

تضمنت الدراسة 70 رجلاً يعاني من العقـم الذي شمل العقم الاولي Primary infertility 56 رجلا والعقم الثانوي Secondary infertility 14 رجلا ، كان 26 منهم يعانون من حالة اللانطفية Azoospermia و 44 منهم يعانون من حالة قلة النطف Oligozoospermia ، كما تضمنت الدراسة 70 امرأة تعاني من العقم الذي شمل العقم الاولي Primary infertility 44 امرأة والعقم الثانوي Secondary infertility 26 امرأة .

#### 3-2-1-2 : المجموعة الضابطة Control group

تضمنت الدراسة ايضا مجموعة ضابطة لرجال خصيبين لا يعانون من اية مشاكل في الخصوبة شملت 18 رجلا ، كما تضمنت مجموعة ضابطة من نساء خصبات لا يعانين من اية مشاكل في الخصوبة شملت 18 أمرأة .

### 3-2-2 : جمع النماذج Collecting sample

#### 3-2-2-1 : عينات السائل المنوي Seminal fluid sample

جمعت عينات السائل المنوي بطريقة الاستمناء باليد Masturbation في قدح بلاستيكي نبيذة Disposable container له فوهة عريضة ومدرجة وبدون استخدام اية مواد كيميائية مزلقة لانها قد تلوث السائل المنوي وتؤثر على حيويته ، إذ اخذت عينات السائل المنوي بعد ان تم التأكد من

الانقطاع الجنسي Sexual absences لفترة ( 3 – 5 ) يوم لاتزيد ولاتنقص وقد تم توسيم الوعاء بإسم المريض والوقت وتاريخ اخذ العينة وبعدها وضعت العينات في الحاضنة Incubator وبدرجة حرارة 37 مئوية لحين تميعها وتم اجراء الفحص العام للسائل المنوي لكل مريض Seminal Fluid Analysis .

### 3-2-2-2 : عينات الدم Blood sample

سحب ( 5 ) مل من الدم الوريدي لكلٍ من مجموعة الذكور العقيمين Infertil male ومجموعة الإناث العقيمات Infertile female والمجموعة الضابطة Control sample بوساطة محاقن طبية نبيذة ووضعت بانابيب بلاستكية نبيذة ومن ثم فصلت بوساطة جهاز الطرد المركزي بسرعة ( 3500 ) دورة / دقيقة لمدة عشر دقائق للحصول على مصل الدم الذي تم اجراء الفحوصات المناعية والهرمونية عليه فيما بعد .

## 3-3 :طرائق العمل Methods

### 3-3-1 : تحديد بعض العوامل الديموغرافية Determine demographic factor

### 3-3-1-1 : تحديد الوزن Weight determination

تم قياس الوزن للرجال العقيمين والنساء العقيمات وكذلك الرجال والنساء في العينة الضابطة بأستخدام قبان الكتروني .

### 3-3-1-2 : تحديد الطول Height determination

تم قياس الطول للرجال العقيمين والنساء العقيمات وكذلك الرجال والنساء في العينة الضابطة بأستخدام مسطرة سنتمترية طويلة .

### 3-3-1-3 : تحديد مشعر كتلة الجسم BMI determination

تم تحديد مشعر كتلة الجسم BMI من خلال القانون الاتي :

مشعـــــــــر كتلة الجســم = ( الوزن مقاســـاً بالكيلوغرام ) \ ( الطول مقاساً بالسنتيمتر )$^2$

. ( Champe *et al*., 2008 )

### 3-3-2 : فحص السائل المنوي Seminal fluid analysis

تم اجراء فحص السائل المنوي بمساعدة اثنين من الاختصاصين في مجال فحص السائل المنوي حسب الطريقة التقليدية المتبعة في جميع المختبرات ، حيث تم تقسيم النماذج المفحوصة الى قليلي النطف Oligozoospermia وهم الاشخاص اللذين كان العدد الكلي Total count لحيواناتهم المنوية هو اقل من ( 20,000,000 ) حيوان منوي ( **WHO, 2002** ) ، وعديمي النطف Azoospermia وهم الاشخاص الذين لم يشاهد لهـــم اي حيوان منوي في كل السائل المنوي المقذوف . ( **Dohle *et al.*, 2008** )

## 3-3-3 : فحص هرمون اللبتين Leptin test

### 3-3-3-1 : مبدأ الفحص Principle of test

تم فحص اللبتين بتقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم ELISA بطريقة الشطيرة Sandwich ، حيث تحتوي الحفر Wells في طبق الاختبار على اضداد احادية النسيلة Monoclonal antibodies موجهة الى مواقع مستضدية محددة على جزيئة اللبتين Leptin molecule وخلال عملية اضافة المصل الى الحفر وحضنها سوف يتكون معقد Sandwich ناتج من ارتباط اللبتين مع الاضداد المخصصة ضده والموجودة داخل الحفر Wells وبعد عملية الحضن 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 تغير الكثافة اللونية Color intensity لتحديد تركيز اللبتين Leptin concentration في مصل المريض . ( **Considine *et al.*, 1996** )

### 3-3-3-2 : طريقة العمل Procedure

### 3-3-3-2-1 : تحضير المحاليل Reagent preparation

### 3-3-3-2-1-1 : تحضير المحلول القياسي Standard Reagent Preparation

تم اعادة تحضير المحلول القياسي عن طريق مزج محتويات علبة المادة القياسية مع ( 0.5 ) مل من الماء المقطر Distilled water وتركت لفترة عشر دقائق قبل الاستخدام .

### 3-3-2-1-2 : تحضير محلول الغسل Washing Reagent prepration

تم اضـــــــافة ( 30 ) مل من محلول الغسل المركز Concentrated washing solution الى ( 1170 ) مل من الماء المقطر منزوع الايونية Deionized distelled water حـــــــيث اصبح الحجم النهائي ( 1200 ) مل .

### 3-3-2-2 : خطوات العمل Working steps

1 – تم اخراج الطبق الصغير Micro-plate الحاوي على 96 حفرة Wells مغلفة بالاجسام المضادة للبتين Anti-Leptin antibody من الغلاف الخاص به وثبت على سطح مستوي .

2 – اضيف ( 15 ) مايكرولتر من كل من المادة القياسية Standard وعينات المجموعة الضابطة Controls groups sample وعينات مجموعة العقيمين Infertile groupe sample بوساطة الماصة الدقيقة Micro-pipit الى الحفر المحددة .

3 – اضيف ( 100 ) مايكرولتر من محلول مساعد منظم Assay buffer لكل حفرة .

4 – حضن الطبق بدرجة حرارة الغرفة لمدة ( 120 ) دقيقة بدون تغطيته .

5 – حرك الطبق بلطف وافرغت الحفر من محتوياتها ومن ثم غسلت ثلاث مرات بوساطة محلول غسل مخفف Diluent washing solution بحجم ( 300 ) مايكرولتر لكل حفرة .

6 – وضع الطبق على ورق ماص لازالة القطرات المتبقية .

7 – اضيفت ( 100 ) مايكرولتر من مادة المصل المضاد Antiserum لكل حفرة والتي هي Anti-Leptin antibody .

8 – ترك الطبق لمدة ( 30 ) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

9– افرغت الحفر من محتوياتها عن طريق السكب وبعدها غسلت ثلاث مرات بوساطة محلول غسل مخفف Diluent washing solution بحجم ( 300 ) مايكرولتر لكل حفرة .

10– اضيف ( 100 ) مايكرولتر من المعقد الانزيمي Enzyme complex لكل حفرة ، وهي اضداد للبتين موسمة بالانزيم Horse-Raddish peroxidases ( HRP ) والذي يعرف بالمقترن Conjugate ، ويستخدم للكشف عن الاضداد النوعية المرتبطة في نماذج الفحص .

11 – حضن الطبق لمدة ( 30 ) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

12 – افرغت الحفر من محتوياتها وغسلت لثلاث مرات بوساطة محلول غسل مخفف بحجم ( 300 ) مايكرولتر لكل حفرة .

13 – اضيف ( 100 ) مايكرولتر من محلول الركيزة Substrate solution لكل حفرة ، إذ يقوم هذا المحلول باعطاء صفة لونية للتفاعل بين الاضداد والمستضدات ويتكون هذا المحلول من Tetramethyl bezidin chromogen (TMB-chromogen ) .

14 – تركت لفترة ( 15 ) دقيقة بدرجة حرارة الغرفة .

15 – تم ايقاف التفاعل باضافة ( 50 ) مايكرولتر من محلول إيقاف التفاعل Stop reaction solution لكل حفرة ، الذي يتكون من حامض الكبريتيك H2SO4 بعيارية 0.5 مولاري .

16 – تم استخلاص النتائج من خلال قراءة الامتصاصية Absorbance للحفر بوساطة جهاز ELISA وعلى الطول الموجي (450 ) نانومتر ومن ثم تم رسم منحنى Curve بين تركيز المادة Concentration القياسية Standard والكثافة اللونية Optical density وبعدها تم تسقيط قراءات العينات قيد الدراسة على المنحنى لاستخراج تركيزها .

## 3-3-4 : فحص البين ابيضاضي – 6 IL – 6 test

### 3-3-4-1 : مبدأ الفحص Principle of test

يعتمد مبدأ فحص البين ابيضاضي-6 teset 6 – IL على تقنية الامتزاز المناعي المرتبط بالانزيم Enzyme Linked Immunoassay بطريقة الشطيرة Sandwich حيث توجد في حفر الطبق لعدة الفحص اضداد احادية النسيلة Monoclonal antibodies مثبتة ومخصصة للبين ابيضاضي – ستة 6 – IL ، وعند اضافة مصل البشري Human serum او المادة القياسية Standard سوف تتكون معقدات ناتجة من ارتباط المستضدات Antigens التـــي هي البين ابيضاضي ستـــة 6 – IL الموجود في المصل والاجسام المضادة Antibodies الموجودة في الحفـــر حيث ان اي كمية من البين ابيضاضي – ستة 6 – IL موجودة في المصل سوف ترتبط بالاجسام المضادة المخصصة لها والمثبتة في حفر الطبق ، وعند غسل الحفر سوف تزال المواد غير المرتبطة من داخل الحفر ، وبعدها يتم اضافة انزيم رابـــط للاجسام المضادة بالمستضدات حيـــث 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 لاظهار اللون اللذي سيحدد نسبة IL – 6 الموجودة في العينة وعند انتهاء التفاعل سوف يتم قياس النسبة بواسطة جهاز ELISA من خلال التطور اللوني الذي ظهر ( **Jones, 2005** ) .

### 3-3-4-2 : طريقة العمل Procedure

### 3-3-4-2-1 : تحضير المحاليل Reagent preparation

### 3-3-4-2-1-1 : تحضير محلول الغسل Washing Reagent Preparation

تم اذابة ( 20 ) مل من محلول الغسل المركز Washing buffer concentrate في ( 480 ) مل من الماء المقطر Distilled water حيث حضر ( 500 ) مل من محلول الغسل Washing buffer .

### 3-3-4-2-1-2 : تحضير محلول الركيزة Substrate Reagent Preparation

حضر محلول الركيزة بإضافة الكاشـــف اللوني Color reagent A الذي هو عبارة عن بيروكسيد الهيدروجين الى الكاشـــف اللوني Color reagent B الذي هو Tetramethyl benzidinn ( Chromogen ) بحجم متساوي وقبل ( 15 ) دقيقة من استخدامه .

### 3-3-4-2-1-3 : تحضير المحلول القياسي للبين ابيضاضي-ستة IL-6 standard Prepration

تم اعادة تحضير المحلول العياري Reconstitute standard solution مع ( 5 ) مل من RD6F الذي هو محلول عياري مخفف Calibrator diluent solution من مصل حيواني والذي نتج عنه محلول يسمى محلول أصل Stock solutions ( 300 ) pg/ml ثم ترك لمدة ( 15 ) دقيقة مع التحريك اللطيف وعمل له تخفيف متسلسل حيث اضيف ( 767 ) مايكرولتر من محلول التخفيف العياري RD6F الى الانبوب الاول و( 500 ) مايكرولتر الى بقية الانابيب ، بعدها تم استخدام المحلول الأصل Stock solution لانتاج تخافيف متسلسلة Series dilution حيث اخذ ( 333 ) مايكرولتر من المحلول القياسي ذو التركيز ( 300 pg/ml ) واضيف الى الانبوب الاول فاصبح الحجم ( 1000 ) مايكرولتر ومن ثم اخذت ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب الاول وأُضيفت الى الانبوب الثاني ومزجت جيداً ، من ثم أخذت ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب الثاني واضيـــفت الى الانبوب الثالث ومزجت جيداً ، بعدهـــا تم اخذ ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب الثالث واضيف الى الانبـــــــوب الرابع ومزجت جيدا ، من ثم اخذت ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب الرابع واضيفت الـــــى الانبوب الخامس ومزجت جيدا ، وبعدها اخذت ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب الخامس واضيف الى الانبوب السادس ومزجت بصورة جيدة ، وفي النهاية اخذت ( 500 ) مايكرولتر من الانبوب السادس واهملت .

### 3-3-4-2-2 : خطوات العمل Working steps

1 – تم إخراج الطبق الصغير Micro-plate الحاوي على 96 حفرة Wells حاوية على أجسام مضادة لـ IL-6 مكونة في الفأر Anti-IL-6 antibodies من الغلاف الخاص به وإزالة الاشرطة الملصقة عليه.

2 – أخذت ( 100 ) مايكرولتر من RD1W الذي هو محلول بروتيني Buffered protein واضيف الى جميع الحفر في الطبق .

3 – اضيف الى الحفر ( 100 ) مايكرولتر من كل من عينات مجموعة العقيمين Infertile groups sample وعينات المجموعة الضابطة Control groups sample والمادة القياسية Standard وغطيت بأشرطة لاصقة ثم حضنت ساعتين بدرجة حرارة الغرفة .

4 – فتحت الاشرطة اللاصقة وسكبت محتويات الحفر وغسلت بوساطة محلول الغسل ثلاث مرات بحجم ( 400 ) مايكرولتر ثم وضع الطبق على ورق نشاف لضمان ازالة جميع القطرات المتبقية .

5 – تم اضافة ( 200 ) مايكرولتر من IL-6 conjugate الذي هو عبارة عن اضداد معلمة بالانزيم Horseradish peroxidase إلى جميع الحفر Wells وغطيت باشرطة لاصقة وحضنت لمدة ساعتين بدرجة حرارة الغرفة .

5 – فتحت الاشرطة اللاصقة وسكبت محتويات الحفر Wells content وغسلت بوساطة محلول الغسل ثلاث مرات بحجم ( 400 ) مايكرولتر ثم وضع الطبق Micro-plate على ورق نشاف لضمان ازالة جميع القطرات المتبقية .

6 – اضيف ( 200 ) مايكرولتر من محلول الركيزة Substrate solution وحضنت بدرجة حرارة الغرفة وبمعزل عن الضوء .

7 – تم اضافة ( 50 ) مايكرولتر من محلول ايقاف التفاعل Stop reaction solution الذي هو حامض الكبريتيك $H_2SO_4$ الى جميع الحفر Wells حيث تغير اللون في الحفر من اللون الازرق الى الاصفر .

8 – تم استخلاص النتائج من خلال تحديد الكثافة اللونية Optical density لجميع الحفر Wells خلال فترة نصف ساعة من ايقاف التفاعل باستخدام جهاز ELISA على الطول الموجي ( 450 ) نانومتر ومن ثم تم تحديد الكثافة اللونية لكل من عينات العقيمين وعينات المجموعة الضابطة والمادة القياسية وعمل منحنى لتحديد تركيز عينات مجموعة العقيمين ومجموعة العينة الضابطة

## 3-3-5 : فحص بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein test

### 3-3-5-1 : مبدأ الفحص Principle of test

يعتمد هذا الفحص على حدوث تفاعل التلازن Agglutination بين بروتين سي التفاعلي CRP بوصفه مستضداً Antigen والاضداد 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 ( **Gerwurz *et al*., 1982** ) .

### 3-3-5-2 : طريقة العمل Procedure

### 3-3-5-2-1 : الطريقة النوعية Qualitative method

1- تم اخذ ثلاث قطرات من المصل لكل عينة ووضعت على صفيحة ذات ارضية سوداء Black plate ground واضيف على القطرة الاولى مادة قياسية موجبة positive control ، وعلى القطرة الثانية مادة الفحص ، وعلى القطرة الثالثة مادة قياسية سالبة Negative control .

2 – مزجت القطرات الثلاث جيداً بوساطة عيدان خشبية Wooden stick .

3 – حركت الصفيحة لمدة دقيقتين وبعدها تم تسجيل النتائج .

4 – اعتبرت العينات التي لم يظهر فيها التلازن عينات سالبة ولاتحتاج الى قياسها بالطريقة الكمية لان نسبة البروتين التفاعلي سي في المصل غير مرئية اي اقل من ( 5 ) mg/dl والتي هي نسبة طبيعية ، اما العينات التي ظهر فيها التلازن فقد تم فحصها بالطريقة الكمية لان نسبة البروتين التفاعلي سي فيها اعلى من ( 5 ) mg/dl والتي هي نسبة غيرطبيعية .

### 3-3-5-2-2 :الطريقة الكمية Quantitative method

1 – اخذت ستة انابيب زجاجية ووضع في كـــل انبوبة ( 50 ) مايكرولتر من محلول فسلجي ذو تركيز ( 0.9 % ) .

2 – اضيف الى المحلول الفسلجي في الانبوبة الاولى ( 50 ) مايكرولتر من مصل الشخص المطلوب الفحص له ومزج جيدا .

3 – اخذ ( 50 ) مايكرولتـــر من الانبوب الاول واضيف على الانبوب الثاني ومن ثم اخذ ( 50 ) مايكرولتر من الثاني واضيف على الثالث الى ان اكتمل التخفيف حيث اهمل الـ ( 50 ) مايكرولتر الاخير وتكونت ستة انابيب مخففة بالتسلسل ( 1:2 , 1:4 , 1:8 , 1:16 , 1:32 , 1:64 ) .

4 – اخذت قطرة من كل انبوب واضيف لها حجم مساوي لها من محلول العمل ومزجت جيدا ثم حركت جيدا لمدة دقيقتين

5 – تم استخلاص النتائج من خلال ملاحظة الدوائر الستة Six circles على لوحة الفحص التلازني السوداء Black background وتحديد اخر دائرة ظهر بها التلازن Agglutination وبعدها تم ضرب نسبة التخفيف للانبوب الذي يمثل هذه الدائرة بالنسبة الطبيعية والتي هي ( 5 ) mg/dl حيث سجل ناتج الضرب كنتيجة للفحص النهائي .

## 3-4 : التحليل الإحصائي Statastatical analysis

أستعمل البرنامج SAS في التحليل الإحصائي لدراسة تأثير العوامل المختلفة في الصفات والنسب المدروسة، وقورنت الفروق المعنوية بين المتوسطات باختبار T-test، في حين استعمل اختبار مربع كاي (Chi-square) لمقارنة الفروق المعنوية بين النسب المدروسة **( SAS, 2004)** .

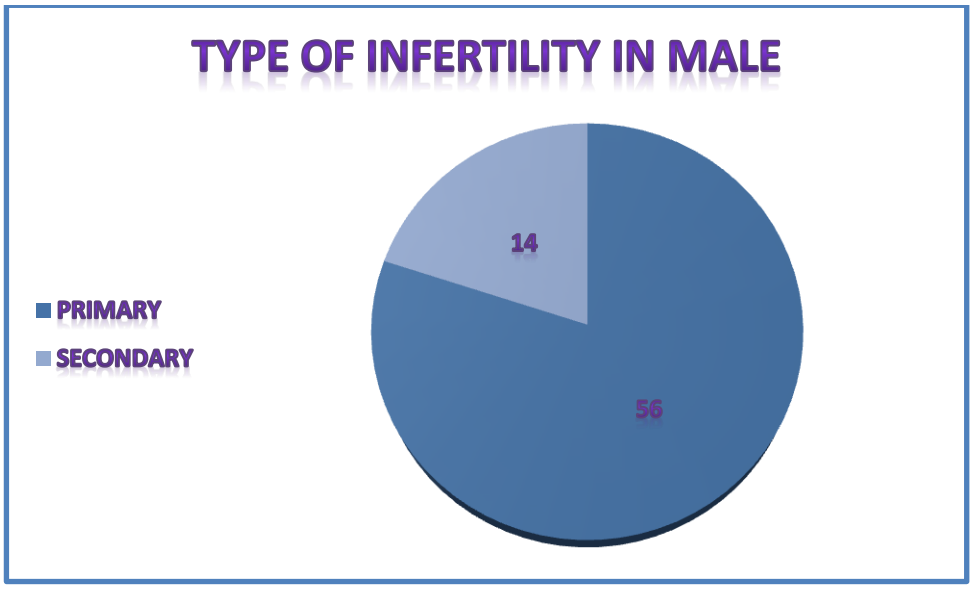
# الفصل الرابع

# النتائج والمناقشة

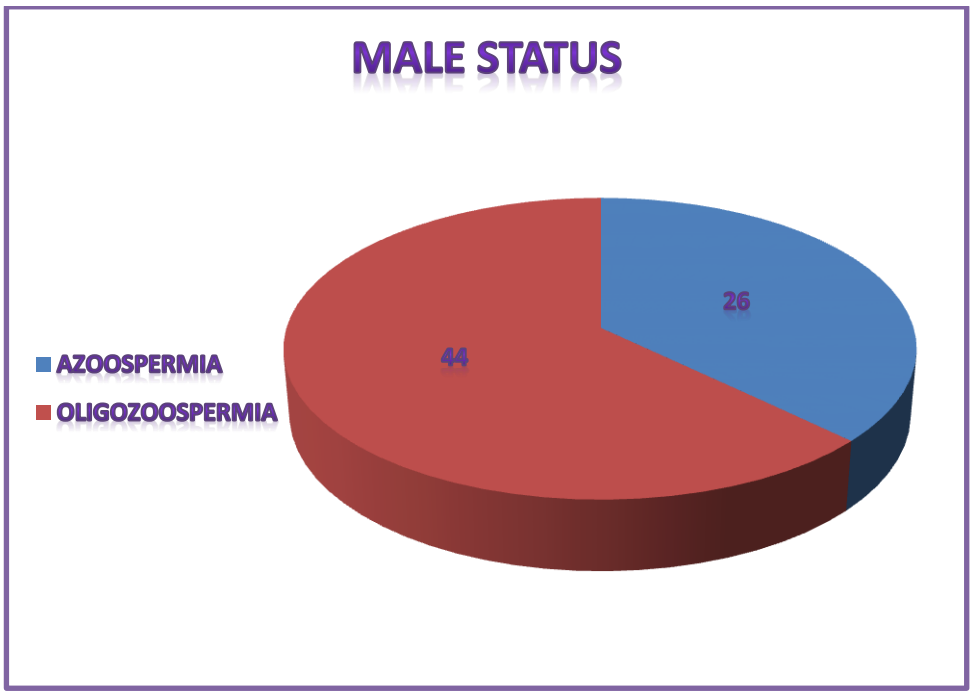
# Results and Discussion

## 4-1: مجموعات الدراسة Study group

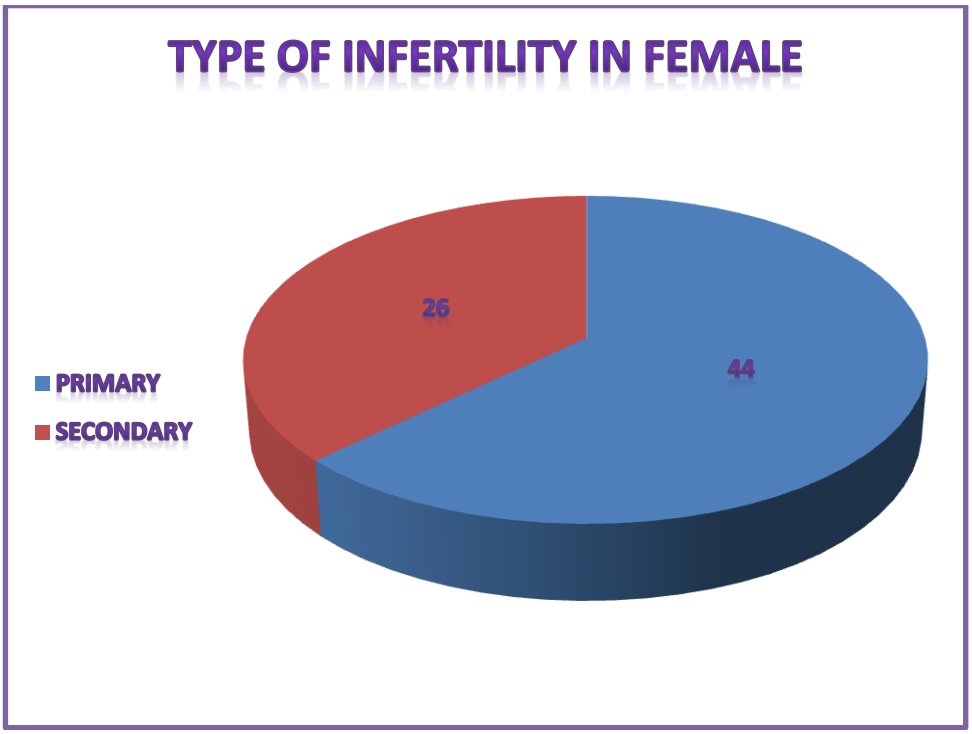
شملت هذه الدراسة 186 شخصا من الرجال والنساء العقيمين والخصبين إذ قسمت الى مجموعتين الاولى هي مجموعة الرجال التي تضمنت 70 رجلاً يعاني من العقم الذي شمل العقم الاولي 56 والعقم الثانوي 14 كما في الشكل ( 4 – 1 ) ، كان 26 منهم يعانون من حالة اللانطفية Azoospermia و 44 منهم يعانون من حالة قلة النطف Oligozoospermia كما في الشكـــــل ( 4 – 2 ) ، والثانية هي مجموعة النساء التي تضمنت 70 امرأة تعاني من العقم الذي شمل العقم الاولي 44 والعقم الثانوي 26 كما في الشكل ( 4 – 3 ) ، والثالثة هي مجموعة الرجال الخصبين التي تضمنت 18 رجلا خصيبا والرابعة هي مجموعة النساء الخصبات التي تضمنت 18 امرأة خصبة ، يوضح الشكل ( 4 – 4 ) مجموعات الدراسة من الرجال والنساء العقيمين والخصيبين ، كان متوسط اعمار الرجال العقيمـــين هو( 34,97 ± 0,67 ) بينما كان متوسط اعمار النســـاء العقيمـــــات هو ( 30,81 ± 0,43 ) ومتوسط اعمار الرجال الخصبين هو ( 31,16 ± 0,35 ) فيما كان متوسط اعمار النساء الخصبات هو ( 24,66 ± 0,22 ) كما في الجدول ( 4 – 1 ) والشكل ( 4 – 4 ) .



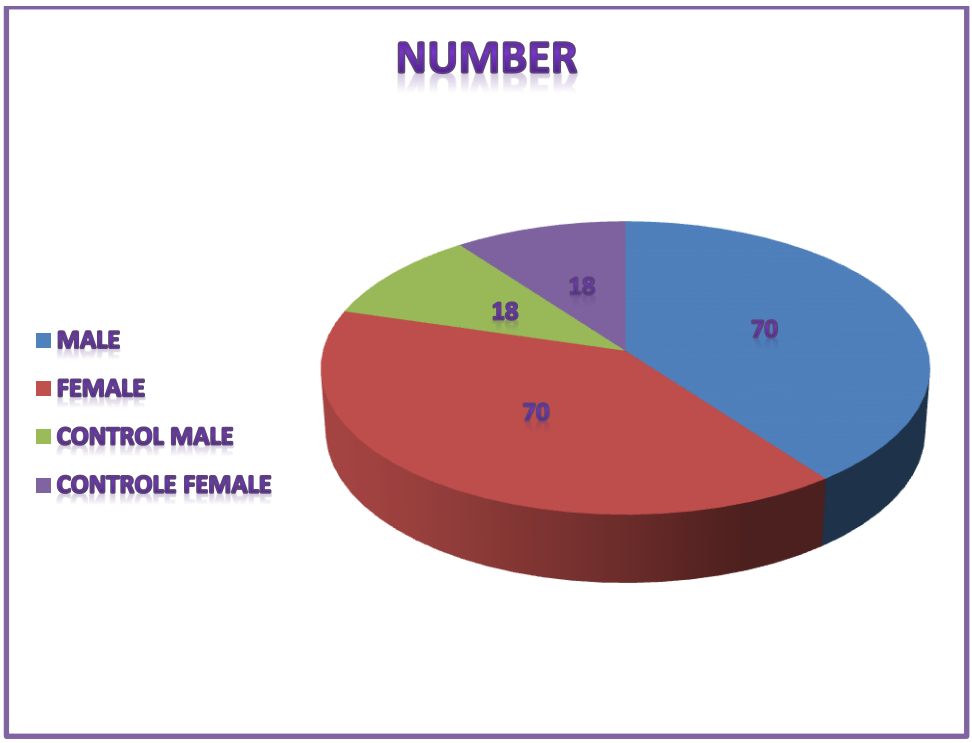

الشكل ( 4 – 1 ) أنواع العقم لدى الرجال في الدراسة .



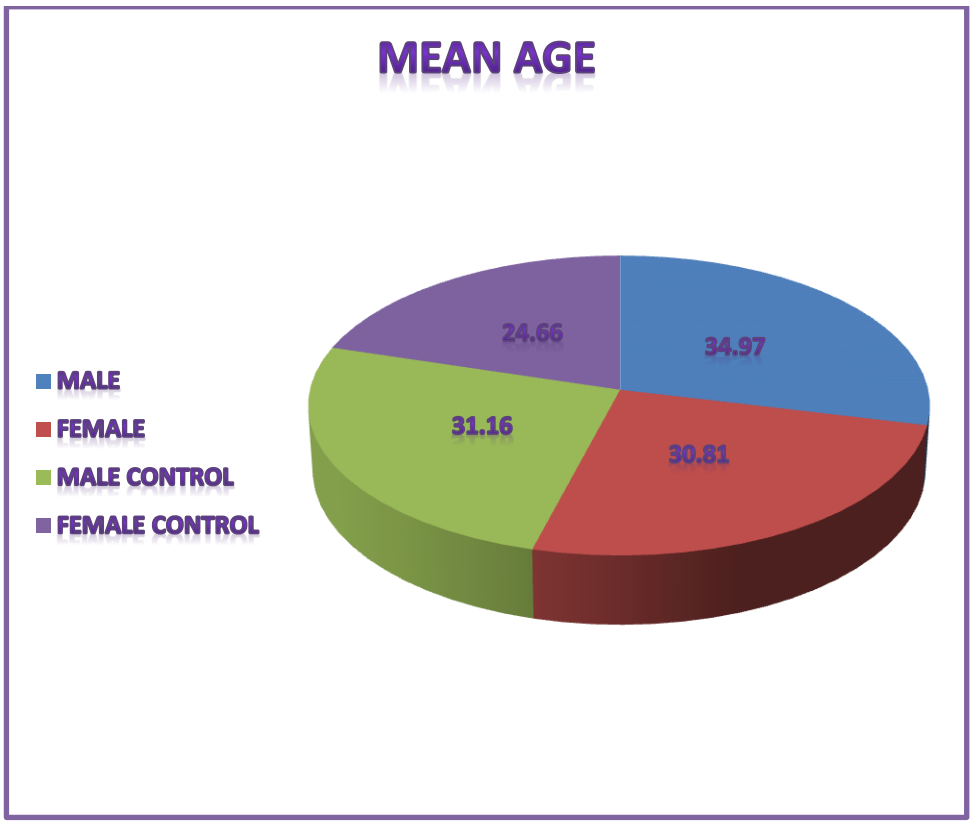

الشكل ( 4 – 2 ) حالة النطف للرجال العقيمين في الدراسة .




الشكل ( 4 – 3 ) أنواع العقم لدى النساء في الدراسة




الشكل ( 4 – 4 ) أعداد مجموعات الدراسة




الشكل ( 4 – 5 ) متوسط اعمار مجموعات الدراسة .

**الجدول ( 4 – 1 ) العدد والمعدل للعمر حسب الجنس في العينة المدروسة**

| الفئة | العدد | المعدل ± الخطأ القياسي |
|---|---|---|
| رجال عقيمين | 70 | 34,97 ± 0,67 |
| نساء عقيمات | 70 | 30,81 ± 0,43 |
| رجال خصبين ( مجموعة ضابطة ) | 18 | 31,16 ± 0,35 |
| نساء خصبات ( مجموعة ضابطة ) | 18 | 24,66 ± 0,22 |

## 4-2 : النتائج

## 4-2-1: تأثير هرمون اللبتين

### 4- 2-1-1: تأثير هرمون اللبتين لدى الرجال

### 4-2-1-1-1: تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين ( 34,11 ± 0,89 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبيـن ( 1,06 ± 0,07 ) وان الفرق ذي دلالة احصائية معنوية وتحت درجة احتمالية ( $p<0,05$ ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 2 ) .

**الجدول ( 4 – 2 ) تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال .**

| الرجال | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للبتين |
|---|---|---|
| العقيمين | 70 | 34,11 ± 0,89 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 18 | 1,06 ± 0,07 |
| قيمة T-test | --- | 5,187 * |
| * (P<0,05) | | |

## 4-2-1-2: تأثير هرمون اللبتين على نوع العقم لدى الرجال .

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال الذين يعانون من العقم الاولي ( 11,79 ± 0,64 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 1,06 ± 0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما أظهرت الدراسة ايضاً ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال الذين يعانون من العقم الثانوي ( 9,50± 0,59 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 1,06 ± 0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 3 ) .

**الجدول ( 4 – 3 ) تأثير هرمون اللبتين على نوع العقم لدى الرجال .**

| النوع | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للبتين |
|---|---|---|
| العقم الاولي | 56 | 11,79 ± 0,64 |
| العقم الثانوي | 14 | 9,50± 0,59 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 18 | 1,06 ± 0,07 |
| LSD | --- | 4,671 * |
| * (P<0,05) | | |

## 4-2-1-3: تأثير هرمون اللبتين على حالة النطف لدى الرجال

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين في حالة اللانطفية ( 12,90 ± 0,67 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 1,06±0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما أظهرت الدراسة ايضاً ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال في حالة قلة النطف ( 10,41± 0,48 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 1,06± 0,07 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 4 ) .

**الجدول ( 4 – 4 ) تأثير هرمون اللبتين على حالة النطف لدى الرجال العقيمين**

| الحالة | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للبتين |
|---|---|---|
| حالة اللانطفية | 26 | 0,67 ± 12,90 |
| حالة قلة النطف | 44 | 0,48 ± 10,41 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 18 | 0,07 ±1,06 |
| LSD | --- | 4,288 * |
| P<0,05 | | |

## 4-2-1-2: تأثير هرمون اللبتين في النساء

### 4-2-1-2-1: تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء

اظهرت الدراسة الحاليـــــة ارتفاعا في مستوى هرمون اللبتين لدى النســـاء العقيمـــــات ( 25,09 ± 1,44 ) مقارنة بالنساء الخصبـات ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 5 ) .

**الجدول ( 4 – 5 ) تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء .**

| النساء | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للبتين |
|---|---|---|
| العقيمات | 70 | 1,44 ± 25,09 |
| الخصبات ( المجموعة الضابطة ) | 18 | 0,64 ± 8,00 |
| قيمة T-test | --- | * 8,053 |
| * (P<0,05) | | |

### 4-2-1-2-2: تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء .

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى هرمون اللبتين لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الاولي ( 23,30 ± 0,83 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى هرمون اللبتين لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الثانوي (26,11 ± 0,97 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات ( 8,00 ± 0,64 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 6 ) .

**الجدول ( 4 – 6 ) تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء**

| النوع | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للبتين |
|---|---|---|
| عقم اولي | 44 | 23,30 ± 0,83 |
| عقم ثانوي | 26 | 26,11 ± 0,97 |
| الخصبات ( المجموعة الضابطة ) | 18 | 8,00 ± 0,64 |
| LSD | --- | 6,106* |
| * (P<0,05) | | |

## 4-2-2: تأثير البين ابيضاضي ستة IL – 6

### 4-2-2-1: تأثير IL -6 في الرجال

### 4-2-2-1-1: تأثير IL – 6 في العقم لدى الرجال

أظهرت الدراسة الحالية انخفاضا في مستوى IL -6 لدى الرجال العقيمين ( 33,20 ± 2,08 ) مقارنة بالرجال الخصبين ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 7 ) .

**الجدول ( 4 – 7 ) تاثير IL – 6 في العقم لدى الرجال .**

| الرجال | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للـ IL-6 |
|---|---|---|
| العقيمين | 35 | 33,20 ± 2,08 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 9 | 42,33 ± 2,53 |
| قيمة T-test | --- | 8,220 * |
| * (P<0,05) | | |

## 4-2-2-1-2: تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى الرجال

أظهرت الدراسة الحالية أن مستـــــوى IL – 6 لدى الرجال الذين يعانــون من العقم الاولي ( 34,03 ± 1,46 ) ادنى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصـــــائي ذي دلالة معنــوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى IL – 6 لدى الرجـــال الذين يعانون من العــقم الثانــوي ( 29,17 ± 1,32 ) ادنى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 8 ) .

**الجدول ( 4 – 8 ) تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى الرجال .**

| النوع | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للـ IL-6 |
|---|---|---|
| عقم اولي | 29 | 34,03 ± 1,46 |
| عقم ثانوي | 6 | 29,17 ± 1,32 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 9 | 42,33 ± 2,53 |
| LSD | --- | 7,719* |
| * (P<0,05) | | |

### 4-2-2-1-3: تأثير IL – 6 على حالة النطف لدى الرجال العقيمين

أظهـــــــرت الدراسة الحالية أن مستوى IL – 6 لدى الرجال في حـــــــــالة اللانطفية ( 30,40 ± 1,67 ) اقل من مستـــواه لدى الرجال الخصبيـــــــن ( 42,33 ± 2,53 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنـــــــوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى IL – 6 لدى الرجال في حالة قلة النطف ( 35,30 ± 1,89 ) اقل من مستواه لدى الرجال الخصبين (42,33 ± 2,53 ) بفرق احصـائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,05 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 9 ) .

**الجدول ( 4 – 9 ) تأثير IL-6 على حالة النطف لدى الرجال العقيمين .**

| الحالة | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للـ IL-6 |
|---|---|---|
| حالة اللانطفية | 15 | 30,40 ± 1,67 |
| حالة قلة النطف | 20 | 35,30 ± 1,89 |
| الخصبين ( المجموعة الضابطة ) | 9 | 42,33 ± 2,53 |
| LSD | --- | 5,892* |
| * (P<0,05) | | |

## 4-2-2-2: تأثير IL – 6 في النساء

### 4-2-2-2-1: تأثير IL – 6 لدى النساء العقيمات

أظهرت الدراسة الحالية أن مستوى IL – 6 لدى النساء العقيمات ( 36,17 ± 2,18 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق معنوي ، كما هو موضح في الجدول ( 4 – 10 ) .

**الجدول ( 4 – 10 ) تأثير IL-6 في العقم لدى النساء .**

| النساء | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للـ IL-6 |
|---|---|---|
| العقيمات | 35 | 36,17 ± 2,18 |
| الخصبات | 9 | 32,22 ± 1,74 |
| قيمة T-test | --- | NS 8,370 |
| NS: غير معنوي | | |

## 4-2-2-2-2 : تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى النساء

أظهـــرت الدراسة الحالية أن مستــوى IL – 6 لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الاولي ( 36,15 ± 1,77 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبـــات ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق معنوي ، كما اظهرت الدراسة ايضا ان مستوى IL -6 لدى النساء اللواتي يعانين من العقم الثانوي ( 36,20 ± 1,61 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبـات ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق معنوي كما هو موضح في الجدول ( 4 – 11 ) .

**الجدول ( 4 – 11 ) تأثير IL – 6 لدى النساء حسب نوع العقم**

| النوع | العدد | المتوسط ± الخطأ القياسي للـ IL-6 |
|---|---|---|
| العقم الاولي | 20 | 36,15 ± 1,77 |
| العقم الثانوي | 15 | 36,20 ± 1,61 |
| الخصبات ( المجموعة الضابطة ) | 9 | 32,22 ± 1,74 |
| LSD | --- | 6,819 NS |
| NS : غير معنوي | | |

## 4-2-3: تأثير بروتين سي التفاعلي CRP

### 4-2-3-1: العدد والنسبة المئوية للرجال والنساء العقيمين في فحص CRP

أظهرت الدراسة الحالية أن نسبة السلبيـــــة في فحص CRP لدى الرجـــــــــال العقيمين ( 86,11 % ) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجـــــــال العقيمين ( 37,50 % ) بينما كانت نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء العقيمات ( 62,50 % ) اعلى من نسبة السلبية في فحص CRP لدى النساء العقيمات ( 13,89% ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,01 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 12 ) .

**الجدول ( 4 – 12 ) العدد والنسبة المئوية للرجال العقيمين والنساء العقيمات الايجابين والسلبين في فحص CRP .**

| الجنس | الحالة الصحية | موجب | | سالب | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | العدد | النسبةالمئوية (%) | العدد | النسبة المئوية (%) |
| الرجال | عقيمين | 39 | 37,50 | 31 | 86,11 |
| النساء | عقيمات | 65 | 62,50 | 5 | 13,89 |
| العدد الكلي | --- | 104 | 100% | 36 | 100% |
| قيمة مربع كاي | --- | --- | ** 9,54 | -- | ** 7,63 |
| ** (P<0,01) | | | | | |

**4-2-3-2 : العدد والنسبة المئوية للرجال والنساء العقيمين والخصبين الايجابين والسلبين في فحص CRP .**

أظهرت الدراسة الحالية أن نسبة الرجال العقيمين الايجابين في فحص CRP ( 35,45 % ) اعلى من نسبة الرجـال الخصبين الايجابين في فحـص CRP ( 0,91 % ) ، ان نسبة النساء العقيمات الايجابيات في فحص CRP ( 59,09 % ) اعلى من نسبة النساء الخصبات الايجابيات في فحص CRP ( 4,55 % ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,01 ) كما هو موضح في الجدول ( 4 – 13 ) .

**الجدول ( 4 – 13 ) العدد والنسبة المئوية للرجال العقيمين والنساء العقيمات الايجابين والسلبين في فحص CRP**

| الجنس | الحالة الصحية | موجب | | سالب | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | العدد | النسبةالمئوية (%) | العدد | النسبة المئوية (%) |
| الرجال | عقيمين | 39 | 35,45 | 31 | 46,97 |
| الرجال | خصبين | 1 | 0,91 | 17 | 25,76 |
| النساء | عقيمات | 65 | 59,09 | 5 | 7,57 |
| النساء | خصبات | 5 | 4,55 | 13 | 19,70 |
| العدد الكلي | --- | 110 | %100 | 66 | %100 |
| قيمة مربع كاي | --- | --- | ** 9,54 | -- | ** 7,63 |
| ** (P<0.01) | | | | | |

## 4-2-5: تأثير العوامل الديموغرافية على مستوى هرمون اللبتين و IL-6

أظهــرت الدراسة الحالية وجود علاقة ايجابية بين العمر وهرمون اللبتين ، وعلاقة سلبيـــــــــة بين العمر و IL – 6 ، كما اوضحت الدراسة ايضا وجود علاقة سلبية ذات فرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجـــة احتمالية ( P<0,01 ) بين الطول وهرمون اللبتين ، وعلاقة ايجابيـــــــة بين الطول و IL – 6 ، كما بينت الدراسة ايضا وجود علاقة ايجابية ذات فرق احصائي ذي دلالة معنوية ( P<0,01 ) بين مشعر كتلة الجسم وهرمون اللبتين ، وعلاقة سلبية بين مشعر كتلة الجسم و IL – 6 كما هو موضح في الجدول ( 4 – 14 ) .

**الجدول ( 4 – 14 ) علاقة العمر والطول ومشعر كتلة الجسم مع كلٍ من هرمون اللبتين و IL – 6**

| الصفات | اللبتين | IL-6 |
|---|---|---|
| العمر | NS 0,01 | NS 0,004 - |
| الطول | ** 0,34 – | NS 0,001 |
| مشعر كتلة الجسم | ** 0,36 | NS 0,003 - |
| ** (P<0,01) ، NS : غير معنوي. | | |

## 4-3 : المناقشة

يعد العقم من المشاكل الطبية والاجتماعية المهمة على مستوى العالم ، وحسب الدراسات الحديثة لمنظمة الصحة العالمية WHO ان ( 8 – 10 % ) من الازواج في العالم يعانون من احد اصناف العقم ، بينما يعاني ( 14 % ) من الازواج في اوربا من المشكلة ذاتها ، وفي زمن تزايد فيه اللجوء الى عمليات الاخصاب خارج الجسم جاءت هذه الدراسة لتبين ان هرمون اللبتين والعوامل المناعية الاخرى كـ IL – 6 و CRP من المؤشرات المهمة ذات العلاقة بالعقم لدى الرجال والنساء في محافظة ديالى .

## 4-3-1 : تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى الرجال

تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة السابقة التي اجريت في فلسطين والتي اشارت الى الارتفاع في مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين ( 26,1 ± 21,2 ) مقارنة بالرجال الخصبين ( 12,4 ± 7,6 ) (**Jaber, 2011** ) ، والدراسة التي اجريت في تكريت والتي اشارت الى الارتفاع في مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين ( 15,262 ± 1,406 ) مقارنة بالرجال الخصبين ( 6,918 ± 0,609 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,01 ) ( **Najem *et al.*, 2012** ) ، إذ تشير الدراسات السابقة الى وجود علاقة بين الارتفاع في مستوى هرمون اللبتين وهرمون الاندروجين Androgen في الرجال العقيمين إذ ان الفرط في مستوى هرمون اللبتين قد يتسبب في النقص في مستوى هرمون الاندروجين Androgen لدى الرجال البدينين( **Isidori *et al.*, 1999** ) ، كما اثبت **Behre** وجماعته عام 2003 وجود علاقة وثيقة بين الفرط في هرمون اللبتين والانخفاض في مستوى هرمون التستيرون Testesterone لدى الرجال العقيمين .

## 4-3-2 : تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى الرجال

تشير الدراسة الحالية الى ان مستوى هرمون اللبتين مرتفع بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) لدى الرجال المصابين بالعقم الاولي ( 11,79 ± 0,64 ) والرجال المصابين بالعقم الثانوي ( 9,50 ± 0,59 ) مقارنة بالرجال الخصبين ( 1,06 ± 0,07 ) ، يلعب الفرط في هرمون اللبتين او الفرط في التعبير عن مستقبلاته في الخصى دوراً في حدوث العقم لدى الرجال من خلال التسبب في اختلال وظيفي في عملية تكوين النطف Spermatogenesis **( Ishikawa *et al.*, 2007 )** .

## 4-3-3 : تأثير هرمون اللبتين على حالة النطف لدى الرجال

تشير الدراسة الحالية الى وجود علاقة بين هرمون اللبتين وحالة اللانطفية لدى الرجال العقيمين بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0.05 ) ، إذ تشير بعض الدراسات الى وجود علاقة عكسية بين هرمون اللبتين وهرمون التستيرون حيث اظهرت بعض الدراسات ان الفرط في مستوى هرمون اللبتين يلعب دوراً في انخفاض مستوى هرمون التستيرون Testesterone (**Madah *et al.*, 2001** ) حيث انه يؤثر مباشرةً على انتاج التستيرون Testesterone من خلال الارتباط بخلايا لايدك Leydig cell **( Ishikawa *et al.*, 2007 ) .**

تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة السابقة في مصر والتي اشارت الى ان مستوى هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين الذين يعانون من قلة النطف ( 16,3 ± 13,98 ) اعلى من مستوى هرمون

اللبتين لدى الرجال الخصبين ( 8,65 ± 6,88 ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( p<0,01 ) ، حيث تشير هذه النتيجة الى الترابط بين هرمون اللبتين وفسلجة التكاثر ( **Hanafy *et al.*, 2007** ) فيما اشارت الدراسات السابقة ان تأثير هرمون اللبتين على الوظائف التكاثرية ينشأ من خلال تأثيره على المركز المرتبط بنظام الغدد الصم Neuroendocrine system و تأثيره على مستوى هرمون الاندروجين Androgen و على عملية توالد النطف Spermatogenesis او من خلال التأثير المباشر على انسجة الخصى **( Soyupek *et al.*, 2005 )** ، كما وجد انه يؤثر بشكل مباشر على عملية نشوء الستيرويدات Steroidogenesis **( Tena-Sempere and Barreiro, 2002 )** .

### 4-3-4 : تأثير هرمون اللبتين في العقم لدى النساء

تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة السابقة التي اجريت في باكستان والتي بينت ان مستوى هرمون اللبتين لدى النساء العقيمات ( 69,7 ± 40,2 ) اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات ( 41,1 ± 27,3 ) إذ تشير الدراسات السابقة الى ان الفرط في مستوى هرمون اللبتين يؤدي الى العقم لدى النساء ( **Shafi and Afzal, 2008** ) ، ومن الممكن ان يفسر الفرط في مستوى هرمون اللبتين لدى النساء العقيمات الى اشتراك هذا الهرمون في فسلجة العقم المرضية ( **Demir *et al.*, 2007** ) ، إذ ان هرمون اللبتين يلعب دورا مهما في متلازمة تكيس المبايض polycystic ovary syndrom من خلال التاثير على الهرمونات محفزة القند GnRH أو التأثير على محرضات المناسل النخامية Piturity gonadotrophs او التأثير على المبايض Ovaries ( **Mantzoros *et al.*, 1997 ; Jacobs, 1997 ; Barash *et al.*, 1996** ) ، هذا وان دورات الاباضة ovulatory cycles في اناث اللبائن بما في ذلك اناث الانسان ترتبط ارتباطا وثيقا في توازن الطاقة energy balance واشارة بعض الدراسات الى ان مستوى هرمون اللبتين الخارج عن الطبيعي له تأثير سلبي على جودة الاباضة في عملية التلقيح خارج الجسم In- Vitro- Fertilization **( Anifandis *et al.*, 2005 )** .

### 4-3-5 : تأثير هرمون اللبتين في نوع العقم لدى النساء

بينت نتائج الدراسة الحالية ان مستوى هرمون اللبتين مرتفع وبفرق احصائي معنوي وتحت درجة احتمالية ( p<0,05 ) لدى النساء المصابات بالعقم الاولي او الثانوي مقارنة بالنساء الخصبات ، ان هرمون اللبتين هو هرمون بروتيني يفرز من الخلايا الشحمية وان مستواه في المصل يرتبط بمستوى الكتل الدهنية في الجسم ويلعب دوراً رئيسياً في تنظيم وزن الجسم من خلال التأثير على جزء تحت المهاد Hypothalmus ، كما وجد ان لهرمون اللبتين دورا مهما في الوظيفة التكاثرية **( Di Carlo *et al.*, 2002 )** ، من خلال ارتباطه الوثيق بالعقم لدى النساء

ومتلازمة تكيس المبايض ( **Brzechffa *et al*., 1996** ) والتأثير على وظيفة تحت المهاد Hypothalmus والغدد الصم Pituitary gland أو التأثير المباشر على عمـل جريبات المبايض Ovarian follicle أوأحـــداث العقم من خلال التســـبب بفرط الاندروجين Hyperandrogenisim ( **Bellver *et al*., 2006 ; Pasquali and Gambineri 2006** ) وقد وجد ان هرمون اللبتين يقوم بتثبيط تحول الاندروجين Androgen الى استروجين Estrogen وان النقص في مستوى هرمون الاستروجين Estrogen يؤثر على نمو الجريبات Follicle كما يؤثر ايضا على عملية الاباضة Ovulation ( **Zachow *et al*., 1999** ) .

## 4-3-6 : تأثير IL-6 في العقم لدى الرجال

تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة التي اجريت في الولايات المتحدة الامريكية والتي اشارت الى ان مستوى IL – 6 لدى الرجال العقيمين ( 35,75 ± 28,80 ) اعلى من مستواه لدى الرجال الخصبين ( 6,90 ± 5,65 ) ( **Naz and Kaplan, 1994** ) ، وتشير الدراسات السابقة الى اشتراك الوسائط الخلوية Cytokines في الية السيطرة الموقعية locally على وظائف الخصى Testicular function من خلال تنظيم الالتهابات Inflammatory والاستجابة المناعية Immune response ، ان الوسائط الخلوية تنتج من قبل العديد من الخلايا في القناة التناسلية الذكرية Male genital tract وتعمل في النهاية على جزء من هذه القناة ، إذ انها من الممكن ان تنتج من قبل الخصى Testis والبربخ Epididymis او الخلايا المناعية Immune cells الموجودة في هذه القناة حتى في غياب الالتهابات Inflammatory ( **Koçak *et al*., 2002** ) .

## 4-3-7 : تأثير IL – 6 في العقم لدى النساء

تتفق نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة السابقة التي اجريت في تركيا والتي اشارت الى الارتفاع في مستوى IL – 6 لدى النســـاء العقيمات ( 5,71 ± 1,81 ) مقارنة بالنســـاء الخصبات ( 4,31 ± 1,79 ) وقد يعزى سبب الارتفاع في مستوى IL – 6 الى ان هذا الوسيط الخلوي يشترك في فسلجة العقم ( **Demir *et al*., 2009** ) ، حيث تشير الدراسات السابقة الى اشتراك IL – 6 في العديد من الوظائف البايولوجية ومن اهمها انه يساهم في تضاعف Proliferation الخلايا البائية B cells وانتاجها للكلوبينات المناعية Immunoglobulin production وكذلك يساهم في حث الخلايا الكبدية على افراز بروتينات الطور الحاد Acute phase protein ( **Jayapal, 2007** ) ومن اهمها هو بروتين سي التفاعلي C. Reactive protein كما انه يشارك في الاستجابة المناعية Immune response والاستجابة لضرر الانسجة Tissue injury حيث انه يساهم في انتاج الاجسام المضادة Antibodies لحماية الغشاء المخاطي لعنق الرحم Cervical mucosa من العدوى Infection مثل العدوى بفايروس الورم الحليمي البشري HPV الذي يسبب تورماً في عنق الرحم Uterine cervical ،

كما انه يحفز الخلايـــــــــــا القاتلة الطبيعية NK cells على قتل الخلايا السرطانية Cancer cells . **( Tjiong *et al.*, 1999 )**

## 4-3-8 : تأثير IL – 6 في نوع العقم لدى النساء

تشير الدراسة الى أن مستوى IL – 6 لدى النساء المصابات بالعقم الاولي ( 36,15 ± 1,77 ) والنساء المصابات بالعقـــــم الثانوي ( 36,20 ± 1,61 ) اعلى من مستـــواه لدى النساء الخصبات ( 32,22 ± 1,74 ) مع عدم وجود فرق معنوي ، فيما تدل الدراســـات السابقة الى ان IL – 6 يحـــفز افراز الهرمون اللـــــوتيني LH والهرمون محفز الجريبات FSH في خلايا الغدة النخامية Pituitary gland cells ، كما أنه يحفـــز افراز هرمون الحليـــب Prolactin hormone من الفـــص الامامي للغـــدة النخاميـة Anterior Pituitary gland **( Guzmán *et al.*, 2010 )** .

## 4-3-9 : نسبة CRP لدى الرجال والنساء العقيمين والخصبين

تشير الدراسة الحالية الى ان نسبة الايجابيـــة في فحـــص CRP لدى الرجـــال العقيميـــن ( 35,45 % ) اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجـــال الخصبيـــن ( 0,91 % ) بفرق احصائي ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( 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 ذي دلالة معنوية وتحت درجة احتمالية ( P<0,01 ) اظهرت الدراسة الحالية فيما سبق ان نسبـــــة هرمون اللبتين لدى العقيمين اعلى من مستواه لدى الخصبين وقد اثبتت الدراسات السابقة ان هنـــــاك علاقة بين هرمـــــون اللبتين و مشعر كتلة الجسم BMI **( Panidis *et al.*, 1999 )** ، وان الارتفاع في مشعر كتلة الجسم يؤدي الى ارتفاع نسبة CRP كما اشارت اليه الدراسة التي اجريت في المملكة المتحدة **( Timpson *et al.*, 2011 )** .

## 4-3-10 : تأثير العوامل الديموغرافية على هرمون اللبتين و IL- 6

بينت الدراسة الحالية وجود علاقة ايجابية بين العمر وهرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمات ، اذ تشير الدراسات السابقة الى ان العمر له علاقة وثيقة مع التغيير في مستوى العديد من الهرمونات ومن هذه الهرمونات هو هرمون اللبتين كما ان هناك علاقة بين العمر ومستوى الدهون وكذلك مشعر كتلة الجسم **( Isidori *et al.*, 2000 )** ، كما ان هناك علاقة سلبية بين العمر و IL – 6 إذ انه كلما زاد العمر قل تركيز IL – 6 ، فيما بينت الدراسة ايضا وجود علاقة سالبة ذات فرق احصائي معنوي وتحت درجة احتمالية ( P<0,01 ) بين الطول وهرمون اللبتين إذ انه كلما قل الطول ارتفع تركيز هرمون اللبتين حيث تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع الدراسة التي اجريت في الصين والتي اشارت الى عدم وجود علاقة بين هرمون اللبتين والطول **( Zhong *et al.*, 2005 )** ، كما ان هناك

علاقة ايجابية بين الطول و IL – 6 حيث انه كلما زاد الطول زاد تركيز IL – 6 ، كما بينت الدراسة ايضا ان هناك علاقة ايجابية ذات فرق احصائي معنوي وتحت درجة احتمالية ( P<0,01 ) بين مشعر كتلة الجسم وهرمون اللبتين إذ انه كلما زاد مشعر كتلة الجسم زاد تركيز هرمون اللبتين ، اذ تتفق هذه الدراسة مع الدراسة التي اجريت في فرنسا والتي اشـــــارت الى وجود علاقـــــــة بين مشعر كتلة الجسم BMI وهـــــرمون اللبتين وبفـــــرق احصائي معنوي وتحت درجة احتماليـــة ( P<0.05 ) **( Couto-silva *et al*., 2000 )** ، إن هرمون اللبتين وجد حديثا له دوراً اساسياً بوصفه وسيطاً عصبياً هرمونياً في مختلف اجهزة الجسم ومنها الجهاز التكاثري الذكري ويلعب دوراً مهماً في وزن الجسم فيما تعتبر السمنة سببا من اسباب العقم لدى الرجال **( Najem *et al*., 2012 )** ، فيما اوضحت الدراسة ايضا عن وجود علاقة سالبة بين مشعر كتلة الجسم و IL – 6 إذ انه كلما زاد مشعر كتلة الجسم قل تركيز IL – 6 ، اذ تختلف نتيجة الدراسة الحالية مع نتيجة الدراسة التي اجريت في الولايات المتحدة الامريكية والتي اشارت الى الارتفاع في مستوى IL – 6 عند الارتفـــــاع في مشعر كتلة الجسم BMI **. ( Khaodhiar *et al*., 2004 )**

# الإستنتاجات والتوصيات

# Conclusions and Recommendations

## الأستنتاجات Conclusions

من خلال الدراسة الحالية نستنتج مايلي :

1- ان مستوى هرمون اللبتين قد ارتفع وبفرق احصائي ذي دلالة معنوية لدى الرجال المصابين بالعقم الأولي والعقم الثانوي والرجال المصابين بحالة اللانطفية وحالة قلة النطف مقارنة بالرجال الخصبين .

2- ان مستوى هرمون اللبتين قد ارتفع وبفرق احصائي ذي دلالة معنوية لدى النساء المصابات بالعقم الاولي والثانوي مقارنة بالنساء الخصبات .

3- ان مستوى IL-6 لدى الرجال المصابين بالعقم الأولي والعقم الثانوي وحالة اللانطفية وحالة قلة النطف اقل من مستواه لدى الرجال الخصبين .

4- ان مستوى IL – 6 لدى النساء المصابات بالعقم الاولي والعقم الثانوي اعلى من مستواه لدى النساء الخصبات .

5- ان نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال العقيمين اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى الرجال الخصبين ، وان نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء العقيمات اعلى من نسبة الايجابية في فحص CRP لدى النساء الخصبات .

6 – هناك علاقة ايجابية بين العمر وهرمون اللبتين وعلاقة سلبية بين العمر وهرمون اللبتين ، ان هناك علاقة سلبية بين الطول وهرمون اللبتين وعلاقة ايجابية بين الطول وهرمون اللبتين ، وان هناك علاقة ايجابية بين هرمون اللبتين ومشعر كتلة الجسم وعلاقة سلبية بين هرمون اللبتين ومشعر كتلة الجسم .

## التوصيات Recommendations

1- دراسة تأثير IL – 6 لدى النساء العقيمات المصابات بمتلازمة تكيس المبايض والرجال المصابين بالقيلة الدوالية .

2- دراسة تاثير CRP على الرجال العقيمين المصابين بالقيلة الدوالية والنساء الغقيمات المصابات بالتهاب البطانة الداخلية للرحم .

3- دراسة تأثير هرمون اللبتين لدى الرجال العقيمين والنساء العقيمات الذين يعانون من خلل في الهرمونات الجنسية .

## المصادر العربية :


- القرآن الكريم .
- ابو الرب ، محمود ( 2006 ) . كيف نعالج العقم ، الطبعة الاولى ، دار عـــالم الثقافة . عمان .
- المكاوي، سعد الدين محمد (2000)، فسيولوجيا الغدد الصماء والهرمونات، الطبعة الأولى، منشأة المعارف (الأسكندرية)، كلية الزراعة – جامعة الأسكندرية – فرع الدمنهور.
- الحافظ ، محمود . ( 2001 ) . الامراض النسائية ، الطبعة الثانية ، الجزء الاول ، دار عـــــلاء الدين . دمشق .
- حتي، يوسف (1980)، قاموس حتي الطبي، أنكليزي – عربي، الجامعة الأمريكية، بيروت .
- خطاب ، مهنا علي وابوجريبان ، محمد ابراهيم ( 2007 ) . الاجهـــــاض – مضاعفاته الطبـــية واحكامه الشرعية ، الطبعة الاولى ، دار الشروق للتوزيع والنشر . رام الله .
- رفعت، محمد ( 2001 ) ، العقم والامراض التناسلية ، مؤسسة عزالدين للطباعة والنشر ، مصر ، كلية الطب – جامعة القاهرة .
- عبد الهادي، عايدة (2004)، فسيولوجيا جسم الأنسان، الطبعة الأولى (الإصدار الأول)، دار الشرق للنشر والتوزيع، عمّان، جامعة النجاح – نابلس .
- فاخوري ، سيبرو ( 2008 ) . موسوعة المرأة الطبية ، الطبعة السابعة ، دار العلم للملايـــــــــن . بيروت
- كايتون ، آرثر (1997) . الفسيولوجيا الطبية والفسيولوجيا المرضية ، الجزء الثالث ، ترجمة حسان احمد قمحية . المركز التقني المعاصر ، دار أبن النفيس .
- كهن ، جان وكان– ناثان ، جاكلين وڤيردو ، كريستيان ( 2003 ) . موسوعة الحياة الجنسيـــــة ، ترجمة محمد حسين شمس الدين . شركة دار الفراشة للطباعة والنشر والتـــــــــــوزيع . بـــــيروت
- ليوس، نجيب، ( 2003 ) ، الجهاز التناسلي الأنثوي والدورة الشهرية الطبيعية. الخصوبة الطبيعية. الخصوبة دوت كوم (معلومات شاملة) .

## المصادر الاجنبية :


- **Alam, S. and Niederberger,C.** (2004). Semen analysis. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T. K., Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. (eds). Hanley and Belfus, INC. USA.
- **Al-Hasani**, **S. and Zohni, K.** ( 2008 ) . The overlooked role of obesity in infertility . Journal of Family and Reproductive Health . 2(3) .
- **Anderson**, **D. J. and Hill, J. A.** ( 1988 ) . Cell-mediated Immunity in infertility . American Journal for Reproductive Immunology and Microbiology . 17(1):22-30 .
- **Anifandis, G.** ; Koutselini, E. ; Louridas, K. ; Liakopoulos, V. ; Leivaditis, K. ; Mantzavinos, T. ; Sioutopoulou, D. and Vamvakopoulos, N. ( 2005). Estradiol and leptin as conditional prognostic IVF markers . Reprod . 129(4): 531–534.
- **Arefi, S.** ; Babashamsi, M. ; Panahi, P. Sh. ; Saruiy, L. A. and Zeraati, H. ( 2010 ) . C- reactive protein level and pregnancy rate in patients undergoing IVF/ICSI . Iranian Journal of Reproductive Medicine . 8(4):197-202 .
- **Arslanian, S.** ; Suprasongsin, C. ; Kalhan, S. C. ; Drash, A. L. ; Brna, R. and Janosky, J. E. ( 1998 ) . Plasma leptin in children; relationship to puberty, gender, body composition, insulin sensitivity and energy expenditure. Metabolism . 47(3): 309-312.
- **Aubel, K.** ; Brummett, J. ; Brummett, T. ; Meyers, M. ; Kraus, G. ; Rogge, R. ; Oles, B. and Heidi, R. ( 2010 ) . Health and Wellness for life . Human Kinetics , Inc. USA .
- **Baker, H. W. G.** (2008). Clinical management of male infertility. Cited by: http: //www. Endotext./Org./ Australia.
- **Barash, I. A**. ; Cheung, C. C. ; Weigle, D. S. ; Ren, H. ; Kabigting, E. B. ; Kuijper, J. L. ; Clifton, D. K. and Steiner, R. A. ( 1996 ) . Leptin is metabolic signal to the reproductive system . Endocrinolgy . 137(7):3144-3147 .

- **Bartoove**, **B.** ; Eltes, F. ; Pansky, M. ; Lederman, H. ; Caspi, E. and Saffer, Y. (1993) . Estimating fertility potential via semen analysis data. Hum. Reprod. 8: 65-70.
- **Behre**, **H. M.** ; Simoni, M. and Nieschlaget, E. ( 2003 ) . Strong association between serum levels of leptin and testosterone in men . Clin Endocr. 47(2):237-240 .
- **Bellver, J**. ; Busso, C. ; Pellicer, A. ; Remohi, J. and Simon, C. ( 2006 ) Obesity and assisted reproductive technology outcomes. Reprod Biomed Online 12:562–568
- **Belman, A. B. ;** King, L. R. and Karmer, S. A. ( 2002 ) . Clinical pediatric urology . 4th edition . Martin Dunitz . USA .
- **Bennett**, **B. D**. ; Solar, G. P. ; Yuan, J. Q. ; Mathias, J. ; Thomas, G. R. and Matthews, W. A. ( 1996 ) . Role for leptin and its cognate receptor inhematopoiesis. Curr Biol. 1170-1180.
- **Bhanoori**, **M.** ; Babu, K. A. ; Deenadayal, M. Kennedy, S. and Shivaji, S. ( 2005 ) . The interleukin-6 – 174G/C promoter polymorphism is not associated with endometriosis in south indian women . Journal for Gynecologic Investigation . 12(5) .
- **Bhushan, S.**, Schuppe, H., Fijak, M. and Meinhardt, A. (2009). Testicular infection: microorganisms, clinical implications and host-pathogen interaction. J. Reprod. Immunol. 4-10.
- **Boncler, M. and Watala**, C. ( 2009 ). Regulation of cell function by isoforms of C-reactive a comoarative analysis . Acta Biochimica Polonica Journal . 56(1):17-31 .
- **Boris, S. and Barbes, C.** ( 2002 ) . Role played by lactobacilli in controlling the population of Vaginal pathogens . Microbes Infect. 2 : 543- 546 .
- **Boskey, E.** R. ; Cone, R. A. ; Whaley, K. J. and Moench, T. R. ( 2001 ) . Origins of Vaginal acidity : High D/L lactate ratio is consistent with bacteria being the primary source . Hum. Reprod. 16: 1809-1813 .

- **Brennan, A. M. and Mantzoros, C. S**. ( 2006 ) . The role of leptin in human physiology and pathophysiology – emerging clinical application . Nat Clin Pract Endocrinology and Metabolism . 2(6):318-327 .
- **Bronson, R. A.** (1999). Review antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. J. Reprod. Immunol. 45: 159-183.
- **Brzechffa, P. R.** ; Jakimiuk, A. J. ; Agarwal, S. K. ; Weitsman, S. R. Buyalos, R. P. and Magoffin, D. A. ( 1996 ) . Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 81:4166–4169.
- **Buckett, W. M. and Lewis-Jones, D. I**. (2002). Fructose concentrations in seminal plasma from men with non obstructive azoospermia. Arch. Androl. 48: 23-27.
- **Champe, P. C**. ; Harvey, R. A. and Ferrier, D. R. ( 2008 ) . Obesity . In : Biochemistry . 4th Edition . Lippincott`s Williams & Wilkins .: 349 – 372 .
- **Choobineh**, H. ; Dehghani, S. J. ; Alizadeh, Sh. ; Ghobadi, V. D. ; Saiepour, N. ; Meshkani, R. and Eionollahi, N. ( 2009 ).Evaluation of leptin in major beta- thalassemic patients . IJHOSCR .3(4).
- **Chuang, W. W**. ; Lo, K. C. and Lamb, D. J. (2004).Genetic basis of male infertility. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T., Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. Hanley and Belfus, USA. pp: 76-82.
- **Comhaire, F. and Vermeulen, L**. ( 1995 ) . Human semen analysis . Human Reproductive Journal . 1(4):343-362
- **Considine, R. V**. ; Sinha, M. K. ; Heiman, M. L. ; Kriau, 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 .
- **Couto-Silva, A. C. ;** Trivin, C. Esperou, H. ; Michon, J. ; Fischer, A. and Brauner, R. ( 2000 ) . Changes in height, weight and plasma leptin after bone marrow transplantation . Bone Marrow Transplant. 26(11):1205-1210 .

- **Culley, F. J.** ; Bodman-Smith, K. B. ; Ferguson, M. A. J. ; Nikolaev, A. V. ; Shantilal, N. and Raynes, J. G. ( 2000 ) . C-reactive protein binds to phosphorylated carbohydrates . Glycobiology Journal . 10(1):59-65 .
- **Dasgupta**, A. ( 2007 ) . Cytokine of immune reaction . In:306-308 . Immunology . First Edition . JPBMP . Delhi .
- **De Rosa,** ; V. Procaccini, C. ; La Cava, A. ; Chieffi, P. ; Nicoletti, G. F. ; Fontana, S. ; Zappacosta, S. and Matarese, G. ( 2006) . Leptin neutralization interferes with pathogenic T cell autoreactivity in autoimmune encephalomyelitis. J Clin Invest. 116(2):447-455.
- **DeLuliis, G. N**., Newey, R. J., King, B. V. and Aitken, R. J. (2009). Mobile phone radistion induces reactive oxygen species production and DNA damage in human spermatozoa in vitro. PLoS One. 4: 6446-6448.
- **Demers, L. M. ( 2003 )** . General endocrinology. In: Clinical Chemistry . Kaplen, L.A. ; Peesce, A. J. and Kozmierczak, C. S. First eds. Mosby . London : 809-826.
- **Demir, B.** ; Guven, S. ; Guven, E. S. ; Atamer,Y. and Gul, T. ( 2009 ) . Serum IL – 6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility . American Journal of Reproductive Immunology . 62(4):261-267 .
- **Demir, B.** ; Guven, S. ; Guven, ES. ; Atamer,Y. ; Gunalp, GS. and Gul, T. ( 2007 ). Serum leptin level in women with unexplained infertility . American Journal of Reproductive Immunology . 75(2):145-149 .
- **Desai,** P. ( 2007 ) . Cytokines in obstetricsand gynecology . The Journal of Obstetrics and Gynecology of India . 57(3):205-209 .
- **Di Carlo**, C. ; Tommaselli, G. A. and Nappi, C. ( 2002 ) . Effect of sex steroid hormones and menopause on serum leptin concentration . Gynecol Endocrinology . 16:479-491
- **Dohle, G.** ; Weidner, W. ; Jungwirth, A. ; Colpi, G. and Papp, G. (2004) Guidelines on male infertility. European Association of Urology .

- **Dohle, G. R.** ; Colpi, G. M. ; Hargreave, T. B. ; Papp, G. K. ; Jungwirth, A. and Weidner, W. ( 2005 ). EAU guidelines on male infertility . European Urology . 48 : 703-7011 .
- **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.
- **Dooley**, **M**. (2006). Fit for fertility: Overcoming infertility and preparing for pregnancy. London: Hodder Mobius .
- **Du Plessis**, **S. S**. ; Cabler, S. ; Mc Alister, D. A. ; Sabanegh, E. and Agarwal, A. ( 2010 ).The effect of obesity on sperm disorders and male infertility . Journal of Urology . 7 .
- **EL-Yassin**, **D. H.** ( 2004 ) . Review article leptin: Anew aspect of amulti functional protein. AJPS. 1(1) .
- **Emokpae**, **M. A.** ; Uadia, P. O. ; Mohammed, A. Z. and Omale-Itodo, A. ( 2006 ). Hormonal abnormalities in azoospermic men in Kano, Northern Nigeria . Indian J Med Res . 124: 299-304 .
- **Eskenazi,** B. A. J. ; Wyrobek, E. ; Sloter, S. A. ; Kidd, L. ; Moore, S. and Youny, D. (2003) . The association of age and semen quality in healthy men. Human reproduction . 2: 447-454.
- **Faggioni,** R. ; Feingold, K. R. and Grunfeld, C. ( 2001 ). Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition . FASEB Journal . 15:2565-2571 .
- **Farooqi**, **I. S**. ; Matarese, G. ; Lord, G. M. ; Keogh, J. M. ; Lawrence, E. ; Agwu, C. ; Sanna, V. ; Jebb, S. A. ; Perna, F. ; Fontana, S. ; Lechler, R. I. ; De Poli, A. M. and O`Rahily, S. ( 2002 ). Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness, and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. J. Clin Invest. 110 ( 8 ) :1093-1103.
- **Farooqi**, **I. S. and O'Rahilly, S.** ( 2009) . Leptin: a pivotal regulator of human energy homeostasis. Am. J. Clin. Nutr. 89(3):980S-984S.

- **Farren, G.** (2007). Male infertility tests. Vhi Health Care. 28th ed. Ireland
- **Fatemeh**, **P. F. T.** ; Beitollah, A. ; Ali-Reza, O. and Sadagiani, M. ( 2011 ) Effect of zinc supplementation on inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome . Shiraz E-Medical Journal . 12(1).
- **Ferlin**, **A**. ; Arredi, B. ; Speltra, E. ; Cazzadore, C. ; Selice, R. ;Garolla, A. ; Lenzi, A. and Foresta, C. (2007). Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a ten year experience in Italy. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 92:762-770
- **Fıçıcıoğlu,** C. ; Yıldırır, S. ; Alpay, Z. and Özden, S. ( 2000 ) . Radionuclide hysterosalphingographic evaluation ofunexplained infertility cases. Middle East Fertility Society Journal . 5(3):226-230.
- **Fraga**, **C. G**. ; Motchnik, P. A. ; Wyrobek, A. J. ; Rempel, D. M. and Ames, B. N. ( 1996 ) . Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA . Mutation Research Journal . 351(2):199-203 .
- **Frey, K. A. and Patel, K.S.** (2004). Initial Evolution and Management of Infertility by the primary Care physician mayo Clin Proc. 79 ( 11 ): 1439 – 43.
- **Gabay**, **C. and Kushner, I**. ( 1999 ). Acute-phase proteins and other sytemic responses toinflammation. The New England Journal of Medicine 340, 448-454
- **Gerwurz, H.** ; Mold, C. ; Siegel, J. and Fiedel, B. ( 1982 ) . C-Reactive protein and the acute phase response . Adv Intern Med . 27: 345-371 .
- **Girardi**, **S. K.** (2004). Endocrine disorders. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T. K. ; Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. Ferist Edition . Hanley and Belfus. INC. USA. 37-48.
- **Grasso**, **P.** ; Leinung, M. C. ; Inher, S. P. and Lee, D. W. (1997). In vitro effects of leptin related synthetic peptides on body weight and food intake in female ob/ob mice: localization of leptin activity to domains between amino acid residues 106–140.Endocrinology 138:1413–18.

- **Green**, E. D. ; Maffei, M. ; Braden, V. V. ; Proenca, R. ; De Silva, U. ; Zhang, Y. ; Chva, S. C. Jr. ; Leibel, R. L. ; Weissenbach, J. and Friedman, J. M. ( 1995 ) . The human Obese gen:RNA expression pattern and mapping on the physical , cytogenetic , and genetic maps of chromosome 7 . Genome Research . 5(1):5-12 .
- **Guyton**, **A. C. and Hall, J. E.** (1996). Female physiology before pregnancy; and the female hormones. In: Text Book of Medical Physiology. 9th ed. W. B. Saunders Company, Philadelphia. 929 – 942.
- **Guzmán**, **C.** ; Hallal-Calleros, C. ; López,-Griego, L. and Morales-Montor, J. ( 2010 ). Interleukin-6: A cytokine with a pleiotropic role in the neuroimmunoendocrine network . The Open Neuroendocrinology Journal . 3:152-160 .
- **Haddad**, **G. and Thomas, M. A**. (2007). Hyperprolactinemia. In: Reproductive Endocrinology and Infertility. Edited by V.Lewis, Vademecum, Landes Bioscience. USA.89-94.
- **Haider**, **G.** ; Rani, Sh. ; Talpur, S. ; Zehra, N. and Munir, A. ( 2010 ). Laparoscopic evaluation of female infertility . Journal of Ayub Medical College Abbottabad . 22(1):136-138 .
- **Halaas, J. L**. ; Gajiwala, Ks. ; Maffel, M. ; Cohen, S. L. ; Chait, B. T. ; Rabinowitz, D. ; Lallone, R. L. ; Burley, S. K. and Friedman, J. M. ( 1995 ) . weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. Science . 269(5223):543-546 .
- **Hanafy**, **S.** ; Halawa,F. A. ; Mostafa, T. ; Mikhael, N. W. and Khalil, K. T. ( 2007 ). Serum leptin correlates in infertile Oligozoospermic male . Andrologia Journal . 39:177-180 .
- **Hargreave**, **T. B**. (2000). - Genetic basis of male fertility. British Medical Bulletin . 56: 650-67
- **Harvey, J and Ashford, M. L. J.** ( 2003 ) . Leptin in the CNS: much more than a satiety signal . Neuropharmacology . 44:845-854 .

- **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 .
- **Hefler**, L. A. ; Grimm, Ch. ; Ackermann, S. ; Malur, S. ; Radjabi-Rahat, A. R. ; Leodolter, S, ; Beckmann, M. W. ; Zeillinger, R. ; Koelbl, H. ( 2003 ) . An interleukine-6 gene promoter polymorphism influences the biological phenotype of ovarian cancer . Cancer Research Journal. 15(63):3066-3068.
- **Heidari, M. M.** ; Khatami, M. and Talebi, A. R. ( 2011 ). The POLG gene polymorphism in Iranian Varicocele – associated infertility patients . Iranian journal of basic medical sciences . 15(2):739-744 .
- **Hirsh, A. V.** (2007). The management of infertile men presenting in the assisted conception unit. In: Textbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproduction. 3rd ed. Edited by P. R. Brinsden. Informa Health care, UK.
- **Holden**, **C. A.** ; McLachlan, R. I. ; Cumming, R. ; Wittert, G. ; Handelsman, D. J. ; De-Kretser, D. M. and Pitts, M. (2005). Sexual activity, fertility and contraceptive use in middle-aged and older men: men in Australia, telephone survey (MATES). Human Reproduction. 20: 3429-3434.
- **Hugues**, **J. M. and Cedrin–Durnerin, I.** (2001) . Endocrine characteristics of ART cycles. In: Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Laboratory and Clinicla perpectives. Gardner, D. K., Weissman, A., Howles, C. M., and Shoham, Z. (eds.). Martin Duntiz, United Kingdom: 459 – 478
- **Hunt, J. S. and Tung, K. S.** (2001). Immunologic Aspects of fertility and infertility. In: Smart́s Immunologic Diseases. Austen, K. F., Frank, M. M., Atkinson, J. P., Cantor, H. I. and Samter, M. (eds). 6th ed. Lippincott Williams and Wikins. .66.
- **Igbinaduwa, P.** and Igbinaduwa, B. (2007). The predictive value of glucose-fructose ratio in seminal plasma. World Applied Sciences Journal. **2**: 602-605.
- **Irvine**, S. ( 1998 ) . Epidemolgy and aetiology of male infertility . Human Reproductive Journal . 13(1):33-44 .

- **Ishikawa, T.** ; Fujioka, H. ; Ishimura, T. ; Takenaka, A. and Fujisawa, M. ( 2007 ) . Expression of leptin and leptin receptor in testis of fertile and infertile patient . Androl . 39:22-27 .
- **Isidori,** A. M. ; Caprio, M. ; Strollo, F. ; Moretti, C. ; Isidori, A. and Fabbri, A. ( 1999 ) . Leptin and androgen in male obesity evidence for leptin contribution to reduce androgen levels . J Clin Endocr & Metab 84( 10 ) : 3673-3680 .
- **Isidori, A. M**. ; Stollo, F. ; More, M. Caprio, M. Aversa, A. Moretti, C. Frajese, G. ; Riondino, G. and Fabbri, A. ( 2000 ) . J. Clin. Endocrinol. Metab. 85(5):1954-1962 .
- **Jaber, E.** ( 2011 ) . Leptin status and some biochemical parameters in germ cell aplasia among infertile men in Gaza strips . M.Sc.Thesis . Faculty of Medicine The Islamic University of Gaza .
- **Jacobs,** H. S. ( 1997 ) . PCOS . In: Infertility comprehensive text . 2nd . Stamford . : Appleton and Lang .
- **Janeway**, **C. A.** ; Travers, P. and Shlomchik, M. J. ( 2005 ) . Innate Immunity . In : Immunobiology : the immune system in health and disease . Garland Science Publishing . : 37-100 .
- **Jayapal, V**. ( 2007 ) . Cytokines . In : Fundamental of Medical Immunology . 6th Ed . Jaypee Brothers Medical Publishers . LTD . P: 122 – 135
- **Jones, S. A**. ( 2005 ) . Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6 . Journal of Immunology 175(6):3463-3468 .
- **Jones**, **S. A. and Rose-John, S.** ( 2002 ). The role of soluble receptors in cytokine biology: The agonistic properties of the sIL-6R/IL-6 complex. Biochim Biophys Acta . 1592: 251-63.
- **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 an its relationship to semen parameters . Iranian Journal of Reproductive Medicine . 8(3):95-100 .

- **Jose –Miller, A. and Boyden, M. D.** ( 2007 ) . Infertility . American Family Physician . 75(6):849-856.
- **Kanal, P. and Sharma**, **S**. ( 2006 ). Study of primary infertility in females by diagnosis laparoscopy . Internet Journal of Medical Update . 1(2).
- **Kanda, T. and Takahashi**, **T**. ( 2004 ) . Interleukin-6 and cardiovascular diseases. Jpn Heart J . 45: 183-93.
- **Khaodhiar, L. ;** Ling, P. R. ; Blackburn, G. L. and Bistrian, B. R. ( 2004 ) . Serum levels of interleukin-6 and C-reactive protein correlation with body mass index across the broad range of obesity . JPEN. 28(6):410-500 .
- **Koçak**, **I.** ; Yenisey, Ç. ; Dünder, M. ; Okyay, P. and Serter, M. (2002). Relationship between seminal plasma interleukin-6 and tumer necrosis factor α levels with semen parameters in fertile and infertile men . Urol. Res. 30:263-267 .
- **Komiya**, **K.** ; Ishii, H. ; Teramoto, Sh. ; Takahashi, O. ; Eshima, N. ; Yamaguchi, O. ; Ebi, N. ; Murakami, J. ; Yamamoto, H. and Kadota, J. (2011). Diagnostic utility of C-reactive protein combined with brain natriuretic peptide in acute pulmonary edema: a cross sectional study . Respiratory Research . 12:83 .
- **Kruse, A. L**. ; Luebbers, H. T. and Grätz, K. W. ( 2010 ). C-reactive protein levels with head and neck cancer . Head and Neck Oncology Journal . 2:21 .
- **Künzle, R**. ; Mueller, M. D. ; Hänggi, W. ; Birkhäuser, M. H. ; Drescher, H. and Bersinger, N. A. ( 2003 ) . Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples . Fertility and Sterility Journal . 79(2):287-291 .
- **Lagioe**, **P.** ; Signorello, L. B. and mantzoros, C. S.( 1999 ). Hormonal, lifestyle and diatory factors in relation to leptin among elderly men. Ann. Nutr. Metab. 43(1): 23-9.
- **Laharrague**, **P**. ; Larrouy, D. ; Fontanilles, A. M. ; Truel, N. Campfield, A. ; Tenenbaum, R. ; Galitzky, J. ; Corberand, J. X. ;Penicaud, L. and Casteilla,

L. ( 1998 ) . High expression of leptin by human bone marrow adipocyte in primary culture . FASEB Journal . 12(9):747-752 .

- **Lahlo**u, **N.** ; Clement, K. ; Carel, JC. ; Vaisse, C. ; Lotton, C. ; Bihan, Y. L. ; Basdevant, A. ; Lebouc, Y. ; Froguel, P. ; Roger, M. and Guy-Grand, B. ( 2000 ). Soluble leptin receptor in serum of subject with complete resistance to leptin : relation to fat mass . Diabetes . 49(8):1347-1352 .
- **Lam, Q. L. K. and Lu, L**. ( 2007 ). Role of leptin in immunity. Cellular & Molecular Immunology . 4(1):1-13 .
- **Lashen**, **A. M. A. H.** ( 2004 ) . Female infertility . In: Obstetrics and Gynaecology . Cardozo, L. ; Drife, J. ; Kean, L. ; Kilby, M. D. ; Kitchener, H. C. and Ledger, W. L. First edition . Charon Tec Pvt. Ltd. Chennai . 566-578 .
- **Li, J. ; Li, F. and Zhao, A**. ( 2006 ). Inflammation and leptin . Drug discovery tody : disease mechanisms . 3(3).
- **Lima**, **N**. ; Cavaliere, H. ; Knobel, M. ; Halpern, A. and Medeieros-Neto, G. ( 2000 ) . Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat . Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 24: 1433-1437.
- **Lingen**, K. (2005). Infertility in women: third Age Inc. EBSCO publishing.1 – 5.
- **Lombardo, F.** ; Gandini, L. ; Dondero, F. and Lenzi, A. (2001). Immunology and immunopathology of the male genital tract: antisperm immunity in natural and assisted reproduction. Hum. Reprod. **7**: 450-456.
- **Lord**, **G.** ( 2002 ). Role of leptin in immunology .Nutrition Reviews . 60(10):35-38 .
- **Lu, J.** ; Chen, F. ; Xu, H. ; Huang, Y. and Lu, N. (2007). Standardization and quality control for determination of fructose in seminal plasma. J. Androl.28 ( 2 ) .

- **Machied, W. and Luncvan**, **G**.( 1999 ) . Gender Differences in leptin levels and physiology: a role for leptin in human reproduction. The journal of gender-specific Medicine, 2(5):46-51.
- **Mackiewicz**, **A**. ; Kushner, I. and Baumann, H. ( 1993 ). Acute phase proteins: Molecular biology, Biochemistry, and clinical applications. CRC Press, London, UK. : 3-665.
- **Madah**, M. ; Jazayery, A. ; Mirdamodi, R. ; Eshraghian, M. R. and Jalali, M. ( 2001 ) . Sex hormones, leptin and anthropmetric indices in men . J. Reprod. And Infer. 2(6):4-13 .
- **Madej**, **T.** ; Boguski, M. S. and Bryant, S. H. ( 1995 ) . Threading analysis suggests that the obese gene product may be a helical cytokine. FEBS. Lett. 2: 373 (1): 13-8.
- **Mahde**, A. ; Shaker, M. and Al-Mashhadani, Z. ( 2009 ) . Study of omentin1 and other adipokines and hormones in PCOS patients .OMJ. 24: 108-118 .
- **Maker**, **R. S. and Toth, T. L**. ( 2002 ) .The evaluation of infertility . American Journal for Clinical Pathology . 117(1):95-103 .
- **Makker**, **K**. ; Agarwal, A. and Sharma, R. ( 2009 ) . Oxidative stress and male infertility . The Indian Journal of Medical Research . 129(4):357-367
- **Mantzoros**, **Cs**. ; Dunaif, A. and Flier, J. S. ( 1997 ). Leptin concentration in the PCOS. J Clin Endocrinol Metab . 82:1687-1691 .
- **Margetic**, **S**. ; Gazzola, C. ; Pegg, G. G. ; and Hill, R. A. ( 2002 ) . Leptin a review of its peripheral action and interaction . Int. J. Obes. Relat. Meta. Disord. 26(11):1407-1433 .
- **Marmar, J. I**. (2001). The diagnosis and treatment of male infertility in the millennium. Int. J. Fertil. 46: 116-136.
- **Marshburn**, **P. B**. ( 1997 ) . Antisperm antibodies and infertility. Infert. Reprod. Med, Clin. N. Am. 18(2):243-266.
- **Martinez, P.** ; Proverbio, F. and Camejo, M. I. ( 2007 ) . Serum lipid peroxidation and pro-inflammatory cytokines . Asian J Androl. 9(1):102-107.

- **Matarese**, G. ; La-Cava, A. ; Sanna, V. ; Lord, G. M. ; Lechler, R. I. ; Fontana, S. and Zappacosta, S. ( 2002 ) . Balancing susceptibility to infection and autoimmunity: a role for leptin? Trends Immunol. 23(4):182-187.
- **Matarese, G**. ; Procaccini, C. and Rosa, V. D. ( 2004 ). The intricate between immune system and metabolism . Trends in Immunology Journal . 25(4):193-200 .
- **Meeker, J. D.**, Rossano, M. G., Protas, B., Diamond, M. P., Puscheck, E., Daly, D., Paneth, N. and Wirth, J. J. (2008). Cadmium, Lead, and other metals in relation to semen quality: Human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. Environ. Health. Perspect. 116: 1473-147.
- **Merekar Abhijit**, **N.** ; Pattan, S. R. ; Dighe, N. S. ; Parjane, S. K. ; Gaware, V. M. and Deithankar, A. S. ( 2009 ). Female infertility – causes and theire diagnostic tests : A review . International Journal of Pharmaceutical Research and Development – online .8.
- **Morice, P. ;** Josset, P. ; Chapron, C. and Dubuisson, J. B. ( 1995 ) . History of infertility . Human Reproductive Update . 1(5):497-504 .
- **Najem**,**W. S**. ; AL-Tayar, A. A. A. and Al-Chalaby, S. S. ( 2012 ) . The relationship between leptin and testosterone in infertile men . Tikrit Journal of Pharmaceutical Sciences . 8(1):106-112 .
- **Naka, T.** ; Nishimoto, N. and Kishimoto, T. ( 2002 ) . The paradigm of IL-6: From basic science to medicine. Arthritis Res. 4 Suppl 3: S233-42.
- **Narazaki**, **M.** ; Yasukawa, K. ; Saito, T. ; Ohsugi, Y. ; Fukui, H. ; Koishihara, Y. ; Yancopoulos, G. D. ; Taga, T. and Kishimoto, T. ( 1993 ) . Soluble forms of the interleukin-6 signal-transducing receptor component gp130 in human serum possessing a potential to inhibit signals through membrane-anchored gp130. Blood J. 6 -112 :82
- **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 .

- **Norman, R. J.** ; Noakes, M. W. ; Davies, M. J. ; Moran, L. and Wang, J. X. (2004). Improving reproductive performance in over weight /obese women with effective weight management. Hum . Reprod . Update . 10: 267–280.
- **Nsonwu-Anyanwu**, **A. C.** ; Charles-Davies, M. A. ; Oni, A. A. and Bello, F.A. ( 2011) . Chlamydial infection ,plasma peroxidation and obesity in tubal infertility . Annals of Ibadan Postgraduate Medicine .9(2):83-88 .
- **Nye, E.** ( 2003 ) **.** The gonads. In : Clinical Chemistry . Kaplen, L. A. ; Peesce, A. J. and Kozmierczak, C. S. First eds. Mosby .London : 849-875.
- **O`Brien, O. F. K. L.** ; Varghese, A. C. and Agarwal, A. ( 2010 ). The genetic causes of male factor infertility : A review . Fertility and Sterility. 93(1).
- **Olayemi, F. O.** (2010). A review on some causes of male infertility . African journal of biotechnology . 9(20):2834-2848 .
- **Otero,** M. ; Lago, R. ; Lago, F. ; Casanueva, F. F. ; Dieguez, C. ; Gómez-Reino, J. J. and Gualillo, O. ( 2005 ). Leptin , from fat to inflammation: old and new insights . FEBS . 579(2):295-301 .
- **Ozata, M.** ; Ozdemir, I. C. and Licinio, J. ( 1999 ) . Human leptin deficiencycaused by a missense mutation: multiple endocrine defects,decreased sympathetic tone, and immune system dysfunctionindicate new targets for leptin action, greater central than peripheral resistance to the effects of leptin, and spontaneous correction of leptin-mediated defects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 84:3686-3695.
- **Panidis, A. ;** Kourtis, K. ; Stergiopoulos, E. ; Spanos, G. and Vlassis, ( 1999 ) . Correlation between serum leptin levels and age, duration of postmenopausal period and body mass index. Hippokratia.gr. 3(2).
- **Pantke**, P. ; Diemer, T. ; Marconi, M. ; Bergmann, M. ; Steger, K. ; Schuppe, HC. and Weidner, W. ( 2008 ). Testicular sperm retrieval in azoospermic men . European Urology Supplements Journal . 7(12):703-714 .
- **Pasquali**, **R. and Gambineri, A.** ( 2006 ) . Metabolic effects of obesity on reproduction. Reprod. Biomed. Online . 12:542–551

- **Patrizio, P. and Broomfield, D.** (2004). The genetic basis of male infertility. In: Male Fertility and Infertility, Glover, T. D. and Barratt, C. L. R., Cambridge University Press. UK.162-177.
- **Paul, J. and Turek** ( 2004 ) . Male infertility. In: Smiths General Urology. McGranw H. San Francisco. 678-712.
- **Paul, M. and Frazier, L.** (2000). Reproductive disorders. In: Occupational Health, Recognizing and Preventing Work-related Disease and Injury. Levy, B. S. and Wegman, D. H. 4th edition . Lippincott Williams and Wilkins.589-592.
- **Phillips, K. M**. ( 2008 ). The psychofortology of women undergoing infertility treatment at a privately management health care unit . M.Sc.Thesis . Nelson Mandela Metropolitan University.
- **Pond, C. M**. ( 2000 ) . Adipose tissue , the anatomists` Cinderella, goes to the ball at last and meets some influential parameters . Postgraduate Medical Journal . 76:671-673 .
- **Prpic, V.** ; Watson, P. W. ; Frampton, I. C. ; Sabol, M. A. ; Jezek, G. E. and Cettys, T. W. ( 2003 ). Differential mechanisms and development of leptin resistance in A/J versus C57BL/6J mice during diet induced obesity. Endocrinology. 144(4):1155-1166 .
- **Quaas,** A. and Dokras, A. (2008). Diagnosis and treatment of unexplained infertility. Review Obstet. Gynecol. USA. 1: 69-76.
- **Redmon**, **J. B.** ; Carey, P. and Pryor, J. L. (2002). Varicocele the most common cause of male factore infertility .European Society of Human Reproductive and Embryology . 8(1):53-58 .
- **Ribeiro**, **M. A**. ( 1997 ). Levels of C-reactive protein in serum samples from healthy children and adults in Sao Paulo, Brazil . Brazilian journal of medical and biological research . 30:1055-1059 .
- **Rich-Edwards** , J. W. ; Spiegelman, D. ; Garland, M. ; Hertzmark, E. ; Hunter, D. J. ; Colditz, G. A. ; Willett, W. C. W. and HandManson, J. E.

(2002) . Physical activity, body mass index, and ovulatory disorder infertility. Epidemiology. 13: 184–190.

- **Roupa,** Z. ; Polikandrioti, M. ; Sotiropoulou, P. Faaros, E. ; Koulouri, A. ; Wozniak, G. and Gourni, M. ( 2009 ) . Causes of infertility in women at reproductive age . Health Science Journal . 3(2):80-87 .
- **Rowe, P. J**. ; Comhaire, F. H. ; Hargreave, T. B. and Mahmoud, A. M.( 2000 ) . WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile male .UK: Cambridge University press . 91 .
- **Rushton**, **D. H.** ; Ramsay, I. D. ; Gilkes, J. J. H. and Norris, M. J. (1991) . Ferritin and fertility. Lancet . 337:1554 .
- **Rutstein, S. and Shah, I.** ( 2004 ) . In fecundicity, Infertility, and Childlessness in developing Countries. DHS Comparative Reports Calverton. Maryland. USA . ORC Macro and the World Health Organization, No. 9 .
- **Saleh**, **R. A**. ; Agarwal, A. ; Sharma, R. K. ; Nelson, D. R. and Thomas, A. J. Jr. ( 2002 ) . Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study . Fertility and Sterility Journal . 78(3):491-499 .
- **Sandlow, L. I.** (2004). Evaluation of male reproductive disorders. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T. K., Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. Hanley and Belfus, INC. USA.23-30.
- **Sanocka, D.** ; Fraczek, M. ; Jedrzejczak, P.; Szumala-Kakol, A. and Kurpisz, M. (2004). Male genital tract infection: An influence of leukocytes and bacteria on semen. J. Reprod. Immunol. 62: 111-124.
- **Sanocka-Maciejewska, D**. ; Ciupinska, M. and Kurpisz, M. (2005). Bacterial infection and semen quality. J. Reprod. Immunol. 67: 50-56.
- **SAS**. ( 2004 ) . SAS / STAT Users Guide for Personal Computers Release 7.0 . SAS Institute Inc. Cary. Nac. USA .
- **Saunders, W. B**. ( 2003 ).The role of C-reactive protein in the evaluation and management of infants with suspected sepsis . Adv Neonatal care . 3(1):3-13 .

- **Seibel, M. M. and Zilberstain, M.** ( 1995 ) . The diagnosis of male infertility by semen quality: The shape of sperm morphology. Hum. Reprod. Journal . 10(2):247-252.
- **Sépaniak, S**. ; Forges, T. and Monnier-Barbaarino, P. ( 2006 ) . Cigarette smoking and fertility in women and men . Gynécologie , Obstétrique and Fertilité Journal . 34(10):945-949 .
- **Seshagiri, P. B.** ( 2001 ). Molecular insights into the causes of male infertility . J. Biosci. 26(4):429-435
- **Shaban, S. F. (**2007). Male infertility overview. Assessment, diagnosis and treatment. Chapel Hill, UNC. School of medicine, Georgia Reproductive Specialists. USA.
- **Shafi, R. and Afzal, M. N.** ( 2008 ). Status of serum leptin levels in female with infertility . Saudi Medical Journal . 29(10):1419-1422 .
- **Shear, S. and O`Brien, J**. (2007). Male infertility. In: Reproductive Endocrinology and Infertility. Landes Bioscience. USA. 194-201.
- **Sheckter, C. B**. ; Matsumoto, A. M. and Bremner, W. J. (1998). Testosterone administration inhibits gonadotropins secretion by an effect directly on the human pituitary. J.Clin. Endocrinol. Metab. 68: 397-401.
- **Silva, P. D.** ; Cool, J. L. ; Olson, K .L. ( 1999) . Impact of lifestyle choices on female infertility. J .Reprod. Med. , 44:288-296.
- **Sjöwall**, **Ch**. ; Bengtsson, T. and Skogh, T. ( 2005 ) . CRP and anti-CRP autoantibodies in systemic lupus erythematous .Current Rheumatology Reviews . 1 : 81-89 .
- **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

- **Soodini, G. R. and Hamdy, O.** ( 2004 ). Adiponectin and leptin in relation to insulin sensitivity . Metabolic Syndrome and Related Disease . 2(2):114-123 .
- **Soyupek, S.** ; Armagan, A. ; Serel, T. A. ; Hoscan, M. B. ; Perk, H. ; Karaoz, E. and Candir, O. ( 2005 ) . Leptin expression in the testicular tissue of fertile and infertile men . Arch Androl . 51 : 239-246 .
- **Speroff, L.** ; Glass, R. H. and Kase, N. G. (1999). Sperm and egg transport, fertilization, and implantation. male infertility. In: Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 6th ed. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia. : 1075-1096.
- **Stannus, O. P**. ; Jones, G. ; Quinn, S. J. ; Cicuttini, F. M. ; Dore, D. and Ding, Ch. ( 2010 ). The association between leptin , interleukine-6 ,and hip radiographic osteoarthritis in older people : a cross-sectional study . Arthritis Research and Therapy 12:R95.
- **Stephens, J. W. and Humphries, S. E**. ( 2003 ) . The molecular genetics of cardiovascular disease: Clinical implications. J Intern Med . 253: 120-7.
- **Stuart, A. and Niederberger, M. D.** (2004). Genetic Disorders. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T. K., Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. (eds). Hanley and Belfus, INC. USA.
- **Susan,** K. F. ; Mathew, R. P. and Ricci, C. D.( 2000 ) . Regulation of leptin production in humans. Journal of Nutrition. 130: 31275-315.
- **Sweeney, Sh. T**. ( 2002 ) . The source-seeking cognitive processes and behavior of the in-person archival researcher . Ph.D. To the faculty of the graduate school of the university of Taxes at Austin .
- **Szalai, A. J.** ( 2004 ) . C-reactive protein (CRP) and autoimmune disease: facts and conjectures . Clinical and Developmental Immunology Journal . 11(3/4):221-226 .
- **Taga, T. and Kishimoto, T.** (1997) . gp130 and the interleukin-6 family of cytokines. Annu. Rev. Immunol. 15, 797–819

- **Tartaglia, L. A.** ( 1997 ) . The leptin receptor . Journal of Biol. Chem. 272(10):6093-6096 .
- **Telisman, S**. ; Cvitkovic, P. ; Jurasovic, J. ; Pizent, A. ; Gavella, M. and Rocic, B. (2000). Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men. Environ. Health. Perspect. 108: 45-53.
- **Tena-Sempere, M. and Barreiro, M. L**. ( 2002 ) . Leptin in male reproduction : the testis paradigm . Mol Cell Endocrinol 188:9-13.
- **Timpson, N. J ;** Nordestgaard, B. G. ; Harbord, R. M. ; Zacho, J. ; Frayling, T. M. ; Tybjaerg-Hansen, A. and Smith, G. D. ( 2011 ) . C-reactive protein levels and body mass index : elucidating direction of causation through reciprocal Mendelian randomization . Int. J. Obes. 35(2):300-308 .
- **Tjiong**, M. Y. ; Van-Der-Vange, N. ; Ten-Kate, F. J. ; Tjong-A-Hung, S. P. ; ter Schegget, J. ; Burger, M. P. and Out, T. A. ( 1999 ) . Increased IL-6 and IL-8 levels in cervicovaginal .secretions of patients with cervical cancer . Gynecologic Oncology Journal . 73(2):285-291 .
- **Trost, L. W. and Nehra, A**. ( 2011 ). Guideline-based management of male infertility .Indian Journal Urology . 27: 49-57 .
- **Turek, P**. **J.** (1995). The reversibility of anabolic-induced azoospermia. J.Urol. 153: 1628-1630.
- **Turek, P**. **J.** (2004). Male infertility. In: Smith's General Urology. Tanagho, E. A. and McAninch, J. W. 15th edn. Lang Medical Books /McGraw-Hill, USA. 678-685.
- **Tzschach, A**., Thaamm, B. and Imthurn, B. (2001). Absence of Yq microdeletion in infertile men. Arch. Androl. **47**: 167-171.
- **Vander,** A. ; Sherman, J. and Luciano, D. (1998) . Human Physiology The Mechanisms of Body Function .7th ed. WBC McGraw-Hill. New York : 635-687.

- **Vogt, P. H**. (2004). Molecular genetic of human male infertility . from genes to new therapeutic perspectives . Current Pharmaceutical Design . 10:471-500.
- **Walraven,** G. ; Scherf, C. ; West, B. ; Ekpo, G. ; Paine, K. ; Coleman , R. ; Bailey, R. and Morison, L. (2001) . The burden of reproductive-organ disease in rural women in The Gambia, West Africa. Lancet. 14: 357(9263):1161-1167.
- **William Jr, W. N. and Curi, R.** ( 2001 ) . The response of skeletal muscle to leptin . Frontiers in Bioscience . 6: 90-97 .
- **Witkin, S. S.** (2004). Antisperm antibodies in infertility. In: Reproductive Medicine Secrets. Chan, P. T. K., Goldstein, M. and Rosenwaks, Z. (eds). Hanley and Belfus. INC. USA.
- **Wolff,** H. ; Politch, J. A. ; Martinez, A. ; Haimovici, F. Hill, J. A. and Anderson, D. J. ( 1990 ) . Leukocytospermia is associated with poor semen quality . Fertility and Sterility Journal . 53(3):528-536
- **Wollert, K. C. and Drexler, H.** ( 2001 ) . The role of interleukin-6 in the failing heart. Heart Fail. Rev. 6: 95-103.
- **Women's Health Zone**. **( W.H.Z.** ). (2004). Causes of infertility in women, reproductive health, infertility. Womens health zone. Net: 1 – 2.
- **World Health Orginazination ( WHO ) .** ( 2002 ) . Manual on basic semen analysis . 4th edition . NAFA and ESHRE-SIGA .
- **Zachow,** R. J. ; Weitsmana, S. R. and Magoffin, D. A. ( 1999 ) . Leptin impairs the synergistic stimulation by transforming growth factor-β of follicle-stimulating hormone-dependent aromatase activity and messenger ribonucleic acid expression in rat ovarian granulosa cells.Biol. Reprod. 61:1104–1109
- **Zenzes, M. T**. ( 2000 ) . Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos; Hum. Reprod. 6: 123–131 .
- **Zhang,** F. ; Basinski, M. B. ; Beals, J. M. ; Briggs, S. L. ; Churgay, L. M. ; Clawson, D. K. ; Dimarchi, R. D. ; Furman, T. C. ; Hale, J. E. ; Hsiung, H.

M. ; Schoner, B. E. ; Smith, D. P. ; Zhang, X. Y. ; Wery, J-P. and Schevitz, R. W. (1997). Crystal structure of the obese protein leptin-E100. Nature 387:206–9.

- **Zhang,** Y. ; Proenca, R. ; Maffei, M. ; Barone, M. ; Leopold, L. and Friedman, J. M. ( 1994 ) . Positional Cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 372: 425-431.
- **Zhong, N. ;** Wu, X. P. ; Xu, Z. R. ; Wang, A. H. ; Luo, X. H. ; Cao, X. Z. ; Xie, H. ; Shan, P. F. and Liao, E. Y. ( 2005 ) . Relationship of serum leptin with age, body weight, body mass index, and bone mineral density in healthy Chinese women . Clin. Chim. Acta. 351(1-2):161-168 .

# *Summary*

*The present study was conducted in Diyala province for the period from 20 / June / 2011 to 10 / Nov. / 2012 . The aims of study were to determine the role of leptin hormone and some immunological factor such as Creative protein and Interleukin – 6 in infertility in males and females with study the effect of some demographic factor effect such as age, height and BMI on both leptin hormone and IL – 6 levels.*

*The study include 186 persons of volunteers which are divided to four group ; 70 males with mean age ( 34.97 ± 0.67 ) years which divided 14 primary infertile males , 56 secondary infertile males , 26 azoospermic males and 44 Oligozoospermic males ; 70 female with mean age ( 30.81 ± 0.43 ) years which divided 26 primary infertile female and 44 secondary infertile female ; 18 fertile male as control group with mean age ( 31.16 ± 0.35 ) years and 18 fertile female as control group with mean age ( 24.66 ± 0.22 ) .*

*Seminal fluid samples were collected from volunteers and control male in masturbation method and blood sample collected from different health care centers including the public health laboratory, Baquba teaching hospital and primary health care center in Jalawla city . Leptin hormone and IL – 6 detected by using ELISA technique and CRP detected by qualitative method and quantitative method in central public health laboratory.*

*The results of this study showed that the level of leptin hormone in infertile male ( 34 .11 ± 0.89 ) is significantly higher compared with fertile male ( 1.06 ± 0.07 ) , $p<0.05$ . The study showed that the level of leptin hormone for the primary infertile males ( 11.79 ± 0.64 ) which is higher than the fertile males ( 1.06 ± 0.07 ) with statistical difference ( $p<0.05$ ) . The study showed that the level of leptin hormone for the secondary infertile males ( 9.50 ± 0.59 ) which is higher than the fertile males ( 1.06 ± 0.07 ) with statistical difference ( $p<0.05$ ) .*

*The results of this study showed that the level of leptin hormone in infertile females ( 25.09 ± 1.44 ) is significantly higher compared with fertile females ( 8.00 ± 0.64 ) , $p<0.05$ . The study showed that the level of leptin hormone for the*

*primary infertile females ( 23.30 ± 0.83 ) which is higher than the fertile females ( 8.00 ± 0.64 ) with statistical difference ( p<0.05 ) . The study showed that the level of leptin hormone for the secondary infertile females ( 26.11 ± 0.97 ) which is higher than the fertile females ( 8.00 ± 0.64 ) with statistical difference ( p<0.05 ) .*

*The results of this study showed that the level of IL – 6 in infertile males ( 33.20 ± 2.08 ) is significantly lower compared with fertile males ( 42.33 ± 2.53 ) , p<0.05 . The study showed that the level of IL - 6 for primary infertile males ( 34.03 ± 1.46 ) which is less than the fertile males ( 42.33 ± 2.53 ) with statistical difference ( p<0.05 ) . The study showed that the level of IL – 6 for secondary infertile males ( 29.17 ± 1.32 ) which is less than the fertile males ( 42.33 ± 2.53 ) with statistical difference ( p<0.05 ) .*

*The results of this study showed that the level of IL – 6 in infertile females' ( 36.17 ± 2.18 ) is no significantly higher compared with fertile females ( 32.22 ± 1.74 ) .The study showed that the level of IL – 6 for primary infertile females ( 36.15 ± 1.77 ) which is higher than the fertile females ( 32.22 ± 1.74 ) with no statistical difference . The study showed that the level of IL – 6 for the secondary infertile females ( 36.20 ±1.61 ) which is higher than the fertile females ( 32.22 ± 1.74 ) with no statistical difference .*

*The results of this study showed that the prevalence of positive in CRP test in infertile males ( 35.45 % ) is significantly higher compared with prevalence of positive in CRP test in fertile males ( 0.91 % ) , p<0.01 . The prevalence of positive in CRP test in infertile females ( 59.09 % ) is significantly higher compared with prevalence of positive in CRP test in fertile females( 4.55 % ), p<0.01 .*

*The study showed no significantly positive correlation between age and leptin hormone , negative correlation between age and IL – 6 . The study showed significantly negative correlation between height and leptin hormone , p<0.01 . A positive correlation with no significantly showed between height and IL – 6 . The study showed significantly positive correlation between leptin hormone and BMI, p<0.01 . A negative correlation with no significantly showed between IL – 6 and BMI .*

*Ministry of Higher Education& Scientific Research*
*University of Diyala*
*College of Education For Pure Science*
*Department of Biology*

# *The study of the association between leptin hormone with status of males and females infertility in Diyala province*

*A thesis*

*Submitted to the Council of the College of Education for Pure Science at the University of Diyala , a part of the Requirements obtain a Master of science degree in Biology, specialty Microbiology / Immunology*

*By*
*Mohammed Ali Mohammed AL-Badri*
*B.Sc. Biology*
*University of Baghdad*

*Supervised by*

*Professor PhD.*
*Abbas Abood F. Al-Duliami*
*College of Education for Pure Science*
*University of Diyala*

*Assistant Professor PhD.*
*Abdel- Razaq Sh. Al-Gumaily*
*College of Veterinary Medicine*
*University of Diyala*

*2012*