

قياس مستوى الهوموسستين وبعض الهرمونات التكاثرية بأمصال النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض

*Measuring the level of homocysteine and
some reproductive hormones in the serology
of women with PCOS*

شيماء احمد صالح

أ.م.د. وسن نزهان حسين العاصي

* جامعة تكريت – كلية التربية للعلوم الصرفة / قسم الكيمياء

Shaymaa Ahmed Salih

Wasan Nazhan Hussien

Department of Chemistry, College of Education
for Pure Sciences, Tikrit University

الخلاصة:

هدفت الدراسة الحالية إلى تحديد عدد من العوامل المسببة لإصابة النساء بمتلازمة تكيس المبايض ومعرفة مدى تأثير الهوموسستين بأحداث تغيرات بالجسم مؤدية الى إصابة النساء بمتلازمة تكيس المبايض. وقد تم قياس بعض المتغيرات الكيموحيوية للنساء المصابات ومقارنتها مع مجموعة السيطرة، وتم جمع عينات الدم من (٤٠) امرأة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض و(٣٠) امرأة غير مصابة وتراوحت أعمارهن من (١٧_٤٠)، وقد شخّصت الإصابة بالمتلازمة وذلك على أساس حمل المرأة لأثنين على الأقل من أعراض متلازمة تكيس المبايض. وقد حملت النساء المصابات عدد من الصفات المظهرية إذ كانت ٨٢% منهن تعاني قلة بالإباضة ٧٥% تعاني من الشعرانية Hirsutism. وقيست تراكيز الهرمونات للمصابات بمتلازمة تكيس المبايض ولمجموعة السيطرة وقد شملت الهرمونات الهرمون اللوتيني فقد بلغ تركيزه للنساء المصابات (9.84_+3.40) mlU/ml مقارنة مع النساء الغير مصابات كان تركيزه (4.98_+1.67) mlU/ml وارتفاع بهرمون الحليب ng/ml (37.18_+) بالمقارنة مع تركيزه لمجموعة السيطرة ng/ml (20.06_+6.26) وارتفاع

بالهرمون الذكري (Testosteron) فقد كان تركيزه للنساء المصابات بالمقارنة مع مجموعة السيطرة وكان تركيزها (1.45 ± 0.49 mlU/ml) ولكن هذا الارتفاع لم يكون ارتفاعا معنويا، الهوموستين كان مستواه بالمرضى (21.05 ± 2.55) $\mu\text{mol/L}$ بالمقارنة مع السيطرة (2.12 ± 6.27) $\mu\text{mol/L}$ وكان الارتفاع معنويا . وقد استنتجنا من خلال هذه الدراسة علاقات ارتباطية موجبة بين مستويات الهوموستين والهرمون اللوتيني وعلاقة ارتباطية سالبة عكسية بين مستويات الهوموستين وتراكيز الهرمون الذكري وهرمون البرولاكتين.

الكلمات المفتاحية: الهوموستين ، متلازمة تكيس المبايض.

Abstract

This study was aimed to assessment a number of causative factors to infection with polycystic ovarian syndrome (POCS) in women. The effect of homocystien on other parameters that occur in the body leading to infection with POCS. In oddinanto some biochemical parameters were measured in compare with control. Foruty blood samples from women with POCS and 30 samples from healthy individual were collected with aged group between (17-40years). The infection with syndrome was diagnosed based on a women who have at least two of symptoms of POCS. The infected women have a number of phenotypic characteristics. They were 82% suffered from oligomenorrhea and 75% Hirsutism. Hormones concentration in women with POCS and control was also measured. Luteining human was reached to (9.84 ± 3.40) mlU/ml in infected women compared with healthy women was ($4.98 + 1.67$) mlU/ml). While , prolactin was elevated to (37.18 ± 9.28) ng/ml compared with control (20.06 ± 6.26) ng/ml also, there was anelevation in testosterone in infected women (1.45 ± 0.49) compared with control (0.30 ± 5.05) but these elevations were insignificant and was level homocystien in patina $\mu\text{mol/L}$ (21.05 ± 2.55) and compared

with control $\mu\text{mol} / \text{L}$ (6.27 ± 2.12) . It was we concluded that , there were a positive correlation between the levels of homocystein and lutein level , while there was negative correlation between homocystien level and testosterone and prolactin concentrations.

المقدمة:

ان متلازمة تكيس المبايض ،تعد من احد الأمراض الشائعة التي تصيب مبيض النساء خلال عمر الأنجاب (١) ،حيث يتم تشخيص هذا المرض سريريا ومن الذين وصفوه هم ستين وليفنثال بالاعتماد على أعراض تظهر على المريضة حيث تجتمع اثنين من الأعراض او اكثر ومن هذه الأعراض هي انقطاع الطمث او عدم انتظام التبويض وظهور حب بالوجه والشعرانية وزيادة الوزن (٢).وان الأسباب التي تؤدي للإصابة بمتلازمة تكيس المبايض تكون غير ثابتة بين النساء المصابات ولكن من اكثر الأعراض الموجودة بالنساء المصابات هو اختلال بالهورمونات ويحدث هذا المرض غالبا بسن المراهقة بسبب الزيادة السريعة التي تحدث بالوزن بهذا العمر خاصة وكذلك فإن طبيعة الجسم تحدث فيه تغيرات هرمونية وجسمانية وان هذه الأعراض تتباين بين النساء المصابات بمرور الوقت (٣) .

اقترحت نظريتين أساسيتين لتوضيح مسببات متلازمة تكيس المبايض:-

١-نظرية (LH-TIC) Luteinizing hormone-Theca Interstitial Cell:

تقترح ان ارتفاع تركيز الهرمون اللوتيني LH عن المستوى الطبيعي يكمن وراء ظاهرة تكيس المبايض . فهو يسبب الزيادة بنمو خلايا القراب الخلالية TIC وتطورها الى الحويصلات والتي تؤدي إلى الإفراط بإنتاج الاندروجين وحدوث التكيس للمبايض (٤)

٢- نظرية (GC) Follicle Stimulating Hormone-Granulosa Cell- (FSH)

هذه النظرية تقترح ان الانخفاض بمستوى هرمون FSH يؤدي الى القصور بتحفيز انزيم سايتوكروم P450 الاروماتي Cytochrome P450 aromatase للخلايا الحبيبية ممايؤدي الى الارتفاع بمستوى الاندروجين. تفترض هذه النظرية ان متلازمة تكيس المبايض من الممكن ان تنتج عن حدوث تغير بنظام عمل الانسولين لحدوث خلل بعامل النمو (IGF) IGFInsulin Growth Factor ، وان IGF هو احد عوامل النمو التي تحد منفعالية الغدد التناسلية ، ويكون له دور فعال بعملية نمو الحويصلات المبيضية وتمايزها عن طريق دوره بالتأثير على الهرمونات المعتمدة بعملية نمو الحويصلات المبيضية حيث يقوم بمضاعفة الاستجابة البايولوجية لمنظمات Selectogenic & atretogenic او تخفيفها . تسهم عدة مسارات بالإصابة بمتلازمة تكيس المبايض وتتضمن مسارات أيض وتنظيم بناء الهرمونات الستيرويدية

، المسارات التنظيمية لعمل الغدد التناسلية ، مسارات تنظيم الطاقة والسمنة بالجسم ومسارات عمل الأنسولين^(٥).

الهرمونات المسؤولة عن متلازمة تكيس المبايض :
الهرمون اللوتيني:

هرمون ينتج من قبل خلايا β الموجودة بالفص الأمامي للغدة النخامية وذلك استجابة لافراز الهرمون المحرر لتحت المهاد او المحرر لمحفزات المناسل (gonadotropin releasing hormone0 (GnRH) من تحت المهاد ، وهو من الهرمونات البروتينية السكرية وزنه الجزيئي يصل الى (٢٦،٠٠٠) دالتون . هذا الهرمون يقوم بتنظيم عملية التبويض بعد ان تنضج الحويصلات بعد الوصول الى سن البلوغ لذا يسمى هذه الهرمون بهرمون الاباضة ويشارك في تكوين الجسم الاصفر بعد عملية الاباضة وايضا يشارك في افراز هرمون الاستروجين مشتركاً مع هرمون (FSH) Follicle Stimulating Hormone^(٦).

هرمون البرولاكتين

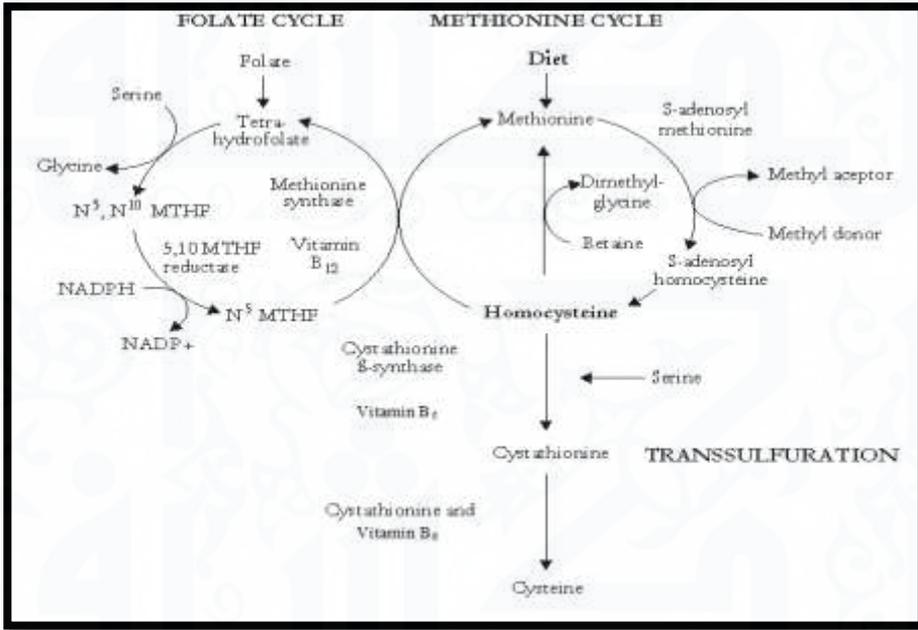
يفرز البرولاكتين بواسطة خلايا حامضية تدعى (Lactotrophs) من الغدة النخامية الامامية gland Anterior pituitary ويكون هذا الهرمون ذا استجابة لهرمونات الاستروجين. وان لهذا الهرمون دور كبير في تطور ونمو الخلايا والغدد اللبنية ، ويزداد مستواه في الجسم خلال النوم عند كل الجنسين. وحالة الجسم تاتير على مستوى هذا الهرمون ومنها الاضطراب النفسي ، الاجهاد ، القلق حيث كلها تزيد من افراز هرمون البرولاكتين. ففي حالة الاصابة بمتلازمة تكيس المبايض يزداد مستوى هرمون البرولاكتين وقد يؤدي الى ان يفرز الحليب من الصدر او اضطراب الدورية الشهرية^(٧).

الهرمون الذكري Testosterone

احد الهرمونات الستيرويدية وينتمي الى مجموعة الاندروجينات ، ان الهرمون الذكري يفرز بكميات قليلة من الغدة الكظرية ، وكميات كبيرة من الخصيتين ، وان الغدة النخامية تقوم بالسيطرة على افراز الهرمون الذكري عن طريق افراز هرمون LH^(٨). ويوجد الهرمون الذكري في جسم الاناث ولكن بنسب قليلة جدا ، ويتواجد نتيجة تحول Androstanedione الذي يتم إفرازه من المبيضان والادرنايين الذي يفرز من الغدة الكظرية^(٨) ، ويرتفع مستواه في الجسم في حالات ومنها أورام الخصيتين التي تفرز التستستيرون (Testosterone)، وأورام الغدة الكظرية ، وعند الاصابة بمتلازمة تكيس المبايض بينما ينخفض مستواه في حالات المداواة بالأستروجين للرجل وعند حدوث قصور في الغدة النخامية وكذلك عند تشمع الكبد أحيانا^(٩).

الهوموسستين

هو حامض اميني حاوي على الكبريت ولا يوجد في البروتينات ولكنه يشتق من مركبات وسطية لأيض الحامض الأميني الميثيونين Methionine، وبالخطوة الأولى من المسار يحفز أنزيم ادينوسايل ترانسفيريز (adenosyl transferase) عملية نقل ثمالة الادينوسين من ATP إلى الميثيونين ، فيتولد مركب S-ادينوسايل ميثيونين (S-AMT) ، أن مجموعة المثل بعد ذلك يمكن أن تنتقل إلى عدد كبير من المركبات المستقبلية ومن ضمنها DNA و RNA والبروتينات والليبيدات ، وهذا التفاعل يعد مفتاحاً لعدة عمليات ايضية، بشكل خاص مثيلة DNA والذي له أهمية بعملية التعبير الجيني^(١٠). ان الفسلة المرضية لهذه المتلازمة معقدة لكونها تسبب العديد من العلامات المظهرية ، حيث ترتبط مع العديد من الامراض المزمنة مثل السكري وارتفاع ضغط الدم واضطراب دهون الدم Dyslipidemia وأمراض القلب والأوعية الدموية (أمراض القلب الوعائية) والأورام الخبيثة التي تظهر في سن مبكر^(١١) .

المسار الأيضي للهوموسستين^(١٢)

تشير الدراسات الحديثة الى ان المؤشرات الحيوية لمصل الدم في أمراض القلب الوعائية تكون غير طبيعية في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض مثل الحساسية العالية للهوموسستين وبروتين سي C-reactive protein ، والاديبونكتين Adiponectin وبما ان فرط الهوموسستين في الدم يعد حامل خطورة لأمراض القلب الوعائية لذا فإن مستوياته تكون عالية في النساء المصابات بمتلازمة

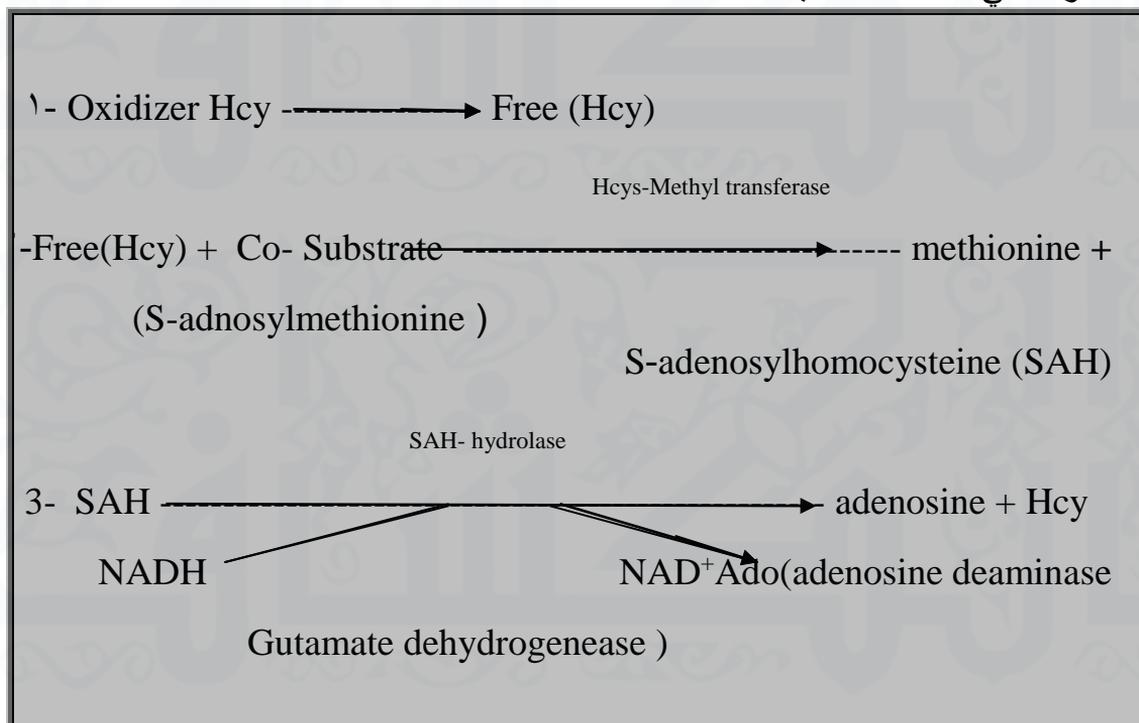
تكيس المبايض اكثر من السليمات . بينت العديد من الدراسات أن مستويات الهوموستتين العالية في النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض يمكن ان يحدث بسبب عيوب وراثية بالأنزيمات المشاركة في أيض الهوموستتين ، مثل انزيم (Methylene tetrahydra folate reductase MTHFR) . او النقص في المجاميع المرافقة للأنزيمات (الفيتامينات) مثل فيتامين B₆ , B₁₂ و حامض الفوليك ،ايضا عوامل إضافية تتضمن بعض الامراض المزمنة وتعاطي أدوية معينة والظروف الصحية (١٣). لقد أوضحت دراسة Framing Lam بأن فرط الهوموستتين يرتبط مع فرط الانسولين أذ يقوم الانسولين بتنشيط نشاط أنزيم Cysta thionine B- Synthetase (CBS) الكبدية الذي يزيد من مستويات الهوموستتين في مصل الدم (١٤).

طرائق العمل:

تم جمع العينات من النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض المراجعات للمستشفيات بمحافظة صلاح الدين والعيادات الطبية وكذلك جمع العينات من النساء السليمات من عامة المجتمع وكان جميعهن من محافظة صلاح الدين. شملت الدراسة الحالية على (٧٠) عينة (٣٠) عينة منها لمجموعة سيطرة و(40) عينة منها هي عينات لنساء مصابات بمتلازمة تكيس المبايض، وتراوحت أعمارهن ما بين (17_40) سنة. وهذا بعد التأكد من إصابتهم بمتلازمة تكيس المبايض وذلك عن طريق تشخيص الطبيبة المختصة لهم استنادا الى الأعراض السريرية الموجودة لكل مريضة، بالإضافة إلى الفحص بالموجات فوق الصوتية(السونار) وقد تم اعتماد استمارة استبيان لكل مصابه تدون فيها معلومات خاصة لكل منهن

الفحوصات السريرية: تم قياس الهرمونات ذات العلاقة بمتلازمة تكيس المبايض وهي الهرمون اللوتيني وهرمون البرولاكتين والهرمون الذكري Testosterone باستخدام عدة الفحص الخاصة بالهرمونات والمستوردة من شركة Biomerieux واعتمد مبدأ قياس تراكيز الهرمونات المطلوب قياسه على أساس Combines enzyme immunoassay sandwich method with a final fluorescent detection اذ يحدث تنافس بين المستضد الموجود في العينة والمستضد المعلم ب anti-LH antibodies المغطية ال SPR1 وفي النهاية يتكون ناتج مشع ويتم قياس كمية الاشعاع هذا عن طريق الجهاز وبشكل اوتوماتيكي. ويتم قياس كمية الإشعاع عند طول موجي ٤٥٠ نانومتر (١٥) وتعتمد شدة الإشعاع على التركيز النسبي للمستضد الموجود بالعينة. تم تقدير مستوى الهوموستتين في مصل المصابات بمتلازمة تكيس المبايض المحضر باستخدام العدة التشخيصية (Kit) المجهر من الشركة (CRYSTAL CHEM, INC. USA) بطريقة الحولقة الانزيمية إذ إن مبدأ الفحص يعتمد على تحليل المادة الأساس المساعدة وتحويلها إلى ناتج Co-Substrate وهي جزيئة ليست المادة الأساس التي يحولها الانزيم وهي لا تحتوي

على الهوموسستين بهذا التحليل . حيث ان النسبة الطبيعية هي (١٢-٧) $\mu\text{mol/L}$ وكما في المعادلات الآتية (١٦)



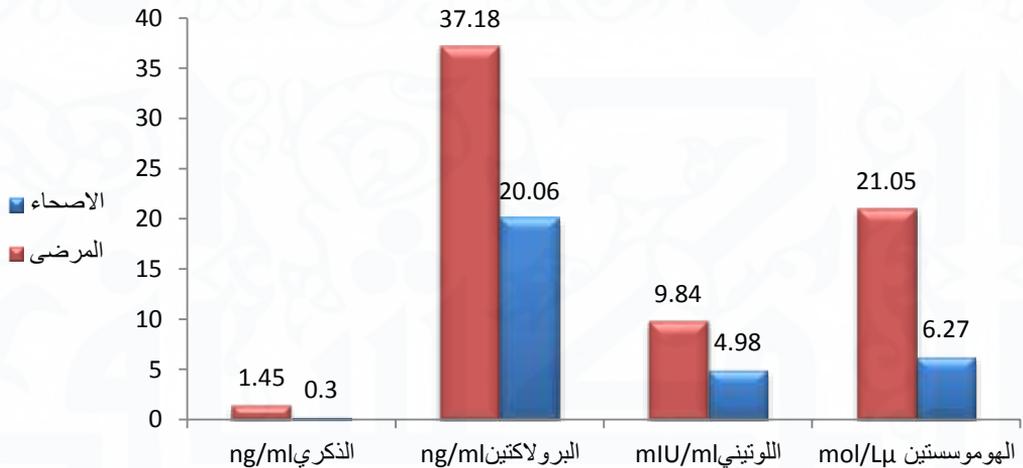
شكل (١) يوضح تفاعل التحولق الأنزيمي للهوموسستين

المناقشة:

لقد أظهرت نتائج الدراسة الحالية ان ٧٥% من مجموع النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض يمتلكن الشعرانية ، وان ٨٢% منهن كانت تعاني من عدم انتظام أوقات الطمث وقلة الاباضة ، وان ٤٠% من مجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض لديهن تكيسات على مبايضهن حيث شخصن عن طريق اجتماع اثنين من الأعراض ، و٤٥% منهن شخصن عن طريق اجتماع ثلاثة من الأعراض المذكورة سابقا . حيث ان صفة عدم انتظام الاباضة تعتبر الصفة الأولى ومن بعدها تأتي صفة السمنة والشعرانية وادرار الحليب هذا يتطابق مع ماجاء بدراسة (عمير)^(١٧).

جدول (١) يبين قياس مستوى الهرموسستين وتراكيز الهرمونات المتأثرة بمتلازمة تكيس المبايض

Cases Parameters	Mean \pm ST.PTV	
	المرضى	الاصحاء
الهرموسستين	21.05 \pm 2.55	6.27 \pm 2.12
الهرمون اللوتيني	9.84 \pm 3.40	4.98 \pm 1.67
هرمون البرولاكتين	37.18 \pm 9.29	20.06 \pm 6.26
الهرمون الذكري	1.45 \pm 0.49	.30 \pm 5.05 ^o



شكل (٢) يمثل تراكيز الهرموسستين والهرمونات التكاثرية لمجموعة النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض ومجموعة السيطرة

ان جدول (1) يبين لنا ارتفاع بتركيز الهرمون اللوتيني. بأمصال المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (9.84 \pm 3.40 mIU/ml) مقارنة مع مجموعة السيطرة حيث كان تركيزه (4.98 \pm 1.67 mIU/ml) عند مستوى احتمالية $p < 0.01$ وهذا يتفق مع ما جاء بدراسة عبد الرزاق^(١٨) ودراسة Spuy و Dyer^(١٩) ولا يتوافق مع ما جاء

بدراسة عباس Sultana^(٢٠) الذي بين ان هنالك انخفاضاً معنوياً بتركيز الهرمون اللوتيني بأمصال النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض. حيث أن الزيادة بمستوى إفراز الهرمون اللوتيني LH تقوم بتحفيز خلايا القراب الموجودة بالمبيض على إفراز الاندروجين وهو بدوره يزيد من إفراز هرمون LH بالوقت نفسه حيث يقوم الاندروجين بتنشيط إنتاج SHBG وهذا يؤدي الى ارتفاع نسبة الاندروجين الحر بدم المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وهذا يكون سبب ظهور الشعرانية بجسم النساء المصابات وهذا ماجاء به دراسة Braide^(٢١) وجماعته الذين اشاروا الى وجود ارتفاع بتركيز الهرمون اللوتيني بأمصال النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض بالمقارنة مع مجموعة السيطرة ، وقد يعود ذلك الى ارتفاع بهرمون الأنهين B بأمصال المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (PCOS) لأن الأرتفاع بهرمون الأنهين يرافقه ارتفاع الهرمون اللوتيني وهذا الاختلال الحاصل بالهرمونات يسبب اضطراب بأوقات الطمث او انعدام التبويض وهذا يتفق مع ماجاء بدراسة hFischtag^(٢٢). كما يمكن تفسير الزيادة المعنوية بتركيز الهرمون اللوتيني على اساس وجود اختلال بمحور النخامية تحت المهاد حيث ان هذا يؤدي الى زيادة التحرير النبضي للهرمون اللوتيني ويتطابق مع دراسة (Taylor)^(٢٣). ويمكن أن يعود سبب ارتفاع مستوى تركيز الهرمون اللوتيني أيضاً على اساس انخفاض مستوى هرموني البروجسترون والاستروجين لان مستوى الهرمون اللوتيني يثبط بارتفاع هذين الهرمونين عن طريق التغذية الراجعة السالبة وفي حالة الاصابة بمتلازمة تكيس المبايض . كما ان جدول (1) يبين ارتفاع مستوى تركيز هرمون البرولاكتين ارتفاعاً معنوياً بمصل دم النساء المصابات عند مستوى احتمالية $p < 0.01$ وان تركيز هرمون البرولاكتين هو $(37.18 \pm 9.28) \text{ ng/ml}$ للنساء المصابات مقارنة مع مجموعة السيطرة $(20.06 \pm 6.26) \text{ ng/ml}$. أن الزيادة بمستوى تركيز هرمون البرولاكتين لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض عن المستوى الطبيعي قد يعود الى زيادة تحفز الخلايا المسؤولة عن افراز الهرمون الموجودة بالفص الامامي للغدة النخامية وتدعى Lactotrophes مما يؤدي الى زيادة إفرازه وتكون زيادته مرتبطة دائماً مع در الحليب لدى النساء وهذا ما تعانيه بعض النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض وهذا يتوافق مع ما جاء بدراسة Eskandari⁽²⁴⁾. حيث ان الارتفاع بمستوى هرمون البرولاكتين قد يؤدي ألى تحفيز الغدة الكظرية على افراز Dehydroepiandrosterone (DHEA-S) وهو من أحد أنواع الاندروجينات حيث يرتفع مستواه بحاله اصابة النساء بمتلازمة تكيس المبايض ، وان افراز هذا الهرمون يكون متحكم غالباً بواسطة التأثير التثبيطي لـ تحت المهاد (Hypothalamus) ومن خلال واحد او اكثر من العوامل التي تثبط البرولاكتين Prolactin inhibitory Factor (PIF) والتي قد تصل الى النخامية عن طريق الأوعية البوابية Portal Vessels لغدة تحت المهاد، وأن التراكيز العالية من البرولاكتين تقوم بتنشيط انتاج منشطات القند (gonadotrophins) في كل من الذكور

والاناث ، على الرغم من أن افرازه شائع بكثرة بالنساء (Goblla)⁽²⁵⁾، وأن التراكيز العالية من هرمون البرولاكتين من الممكن ان تؤدي الى عدم انتظام الدورة الشهرية Irregular menstruation ، و كذلك نقصان بالجسم الأصفر (Corpus luteum)، وزيادة بتراكيز الاندروجينات او منشطات الذكورة (Androgens). يبين الجدول (1) تركيز الهرمون الذكري بأمصال النساء المصابات بمتلازمة تكيس المبايض (1.45 ± 0.49 mlU/ml) بالمقارنة مع مجموعة السيطرة حيث بلغ تركيزه (1.30 ± 0.05 mlU/ml) لا توجد فروقات معنوية بأمصال النساء المصابات ومجموعة السيطرة ، وهذا يتوافق مع دراسات أجريت لفترات طويلة والتي أكدت ارتباط ارتفاع مستوى الأندروجين بضعف الخصوبة والانجاب عند النساء ، وعند الإصابة بمتلازمة تكيس المبايض قد يصاحبها في بعض الاحيان ارتفاع بتراكيز الهرمون الذكري والاصابة بالبدانة و ظهور الشعر وانقطاع او ندرة الحيض وهذا يتفق مع دراسة (Maha)^(٢٦) وان هذه النتائج تشير الى حدوث اضطراب بالهرمونات المفترزة من المبيض والتي تؤثر على هرموني الاستروجين والبروجسترون ، ومن الممكن تفسير الفروقات الغير معنويه بين المصابات ومجموعة السيطرة على ان النساء المصابات يتناولن علاج المتفورمين ولمدة لا تقل على ثلاثة أشهر مما يدل على أستجابتها للعلاج والذي يتميز بتقليله لعملية تصنيع الكلوكوز من مصادر غير كاربوهيدراتية (gluconeogenesis) والتي تحدث بالكبد وتقل امتصاص الكلوكوز بالامعاء وبالتالي خفض مستوى الانسولين ويقلل من اندروجينات المبيض لذلك فهو يساعد على تقليل احتمال الإصابة بمتلازمة تكيس المبايض^(٢٧) . أظهرت الدراسة الحالية ان هنالك ارتفاعا معنويا في مستوى الهوموستتين بأمصال النساء النصابات بمتلازمة تكيس المبايض والذي كان مستواه عند المصابات $21.06 \pm \mu\text{mol} / \text{L}$ مقارنة مع مجموعة السيطرة $(6.27 \pm 2.12) \mu\text{mol} / \text{L}$ عند مستوى الاحتمالية $P \leq 0.01$ وتدل النتائج على ان مستوى الهوموستتين يرتفع عند النساء المصابات ب PCOS ، وبالرغم من الدراسات العديدة حول مسييات متلازمة تكيس المبايض لدى بعض النساء الا ان السبب الحقيقي لهذه المتلازمة ما زال مجهولا ، لذا فإن العديد من الدراسات أشارت الى ان المستويات العالية من الهوموستتين تلعب دورا مهما في إمرضيه هذه المتلازمة ، فقد بينت الدراسة ان المستويات العالية من الهوموستتين تلعب دور وظيفي في الاضطرابات الأيضية التي تحدث في تراكيز الأندروجين وأضعاف عملية الإباضة^(٢٨) وبينت الدراسات ارتباط PCOS مع المستويات العالية من الهوموستتين له علاقة بمقاومة الانسولين Ensulin Rosistance فقد لوحظت مستويات الهوموستتين المرتفعة في حالات الارتفاع المفرط للأنسولين ، لذا فقد أقترح بأن الهوموستتين له دور كبير كعامل خطورة للإصابة بأمراض القلب الوعائية لدى النساء المصابات ب PCOS^(٢٩) . وأوضحت الدراسات بأن عوامل النمو المرتبطة بالأنسولين كعامل نمو IGF - 1 والأنسولين المرتبط بالبروتين 3-IGFBP بالسيطرة والتنظيم على نضوج (بلوغ) الجريبات

المبيضية وعلى عملية بناء الستيرويدات Steroideo gensiiss لذا فإن التأثيرات المباشرة والغير مباشرة لهذه العوامل IGF – 1 و IGFBP -3 تشترك وبشكل مستقل مع تكوين خثرات في الأوعية الدموية مما يجعل المصابات بمتلازمة تكيس المبايض أكثر عرضة للإصابة بأمراض الأوعية القلبية، يرتبط ارتفاع الهوموستتين مع تخثر الأوعية الدموية وهذا يكون السبب رئيسي في الاسقاطات المبكرة وتحطم الاوعية الدموية المزمن للنساء المصابات (١٣) .

المصادر

1. Legro , R.S . and Strauss, J.F(2002) . Molecular progress in infertility : polycystic ovarian syndrome . Fertil and Steril . 78;569 – 576 .
2. Battaglia , C. ; Regnani , C. ; Mancini , F .; Iughetti , ; Flamigni , C . and Venturoli, S. (2002) . Polycystic ovaries in childhood : a common finding in daughters of PCOS patients .A pilot study . Human Reproduction . 17 : 771 -776 .
3. Azziz , R.; Carmina, E.; Dewailly, D.; Diamanti – Kandarakis , E.; Escobar – Morreale , H. F . and Futterweit , W. (2006). Positions statement : criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome : an Andropgen Excess Society guideline. J . Clin . Endocrinol . Metab . 91(11) :4237 – 45 .
4. Nazir, F.(2008). Clinical and genetic studies of polycystic ovarian syndrome. Ph.D. Thesis, Univer. of Quaid-I-Azam.
5. Urbanek , M. ; Legro, R. S. ; Drisoll , D. A. ; Azziz , R. ; Ehrmann , D. A. ; Norman, R.J.; Strauss, J.F. ; Spielman, R.S. and Dunaif, A.(1999). Thirty seven candidate genes for polycystic ovary syndrome : strongest evidence for linkage is with follistatin. Proc Natl. Acad. Sci. 96: 8573-8578.
6. Graaff, K.M.V.& Rhee, R.W.(2001). Human anatomy and physiology. Mc Graw – Hill . PP : 97-104.
7. Beltran, L; Fahie-Wilson, MN; McKenna, T.J; Kavanagh, L; Smith, T.P (2008). "Serum total prolactin and monomeric prolactin reference intervals determined by precipitation with

- polyethylene glycol: evaluation and validation on common immunoassay platforms". Clin. Chem. 54 (10): 1673–81.
8. Clarke R, stansbie D. Assessment of homocysteine as a cardiovascular risk factor in clinical practice Ann clin Biochem 2007;(6):624-632.
 9. Bassil N , Alkaade S, Morley JE (2009), " The benefits and risks of testosterone replacement therapy : a review" ,Ther Clin Risk Manag , 5 (3) : 427 _ 448 .
 10. Rodrigo R, Passalacqua W. Araya J, orellana M,rivera G. Implications of oxidative stress and homocysteine ithe pathophysiology of essential hypertension jcardiovasc pharmacol 2008; 42(4):453-461.
 11. Clap BR, Hirsch fiekl GM, storry C, et.al Inflammation and eno thelial function:direct vascular effects of human c-reactive protein on nitric oxide bioavalia bifidity. Circulation 2005; 111:1530-1536.
 12. Rassoul F, Richter V, Janke C, Purschwitz K, Klötzer B, Geisel J. Herrman W. 2000."Plasma homocysteine and lipoprotein profile in patients with peripheral arterial occlusive disease". Angiology 51:189-96.
 13. Pratio C , Coswami SK , etal . Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome : Role of Hyperhomocysteinemia and Insulin Resistance . PLOs one . 2013 ; 8(5) .
 14. Salchpour S, Taherzade P , Neisani Samani E . Homocysteine and Insulin resistance related to PCOS . Intenational Journal of fertility and sterility (IJFS) 2016 ; 3(3) : 101 – 104 .
 15. Morimoto, Y.; Oku , Y.; Sonoda, M.; Haruki, A.; Ito, K.; Hashimoto , S . and Fukuda , A. (2007) . High oxygen atmosphere improves human follicle development in organ cultures of ovarian cortical tissues in vitro . Human Rep . 22(22) :3170- 3177 .
 16. Mel.can.R.et al N. Engl.J.Med.(2004) ,350:2042-2049 .
١٧. عمير ، هديل عبد الهادي (٢٠١٣) " الكشف عن تعدد اشكال الجينات المشفرة للبناء الحيوي للهرمونات الستيرويدية لدى النساء المصابات بمتلازمة تكيس

المبايض في محافظة صلاح الدين. أطروحة دكتوراه علوم حياة كلية العلوم/جامعة تكريت .

١٨. عبد الرزاق، لينا قيس ياسين (٢٠١٠) ،دراسة عدد من المعايير الدموية والكيموحيوية وبعض الهرمونات لدى النساء العقيمات في محافظة صلاح الدين. رسالة ماجستير، كلية العلوم/جامعة تكريت .

19. Spuy, Z.M. and Dyer, S.J.; (2004). The pathogenesis of infertility and early pregnancy loss in polycystic Ovary syndrome. Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol. 18 : 755-771 .

٢٠. عباس ، مادلين قاسم . (٢٠٠٨). التأثير الفسلجي لمستويات عدد من الهرمونات ومكونات الدم في النساء العقيمات من المراجعات لمستشفى تكريت التعليمي ، رسالة ماجستير . كلية التربية/ جامعة تكريت

21. Braide, A. S; Adegoke, O. A;, Bamigbowu, E. O. and Ayodele, Martins, B.O. (2011). Gonadotrophic Hormones, Progesterone and Prolactin Levels among Infertile Women Attending University of Port Harcourt Teaching Hospital. Europ.J.of Scientific Research Vol.57 (2) , pp.366-372 .

22. Fischtach , ; Boazhir Shterg. M.D. ; Michael , ; Conn, PhD ; Gabriel , I. and Lynnette (2000) Ectopic luteinizing hormone secretion and Anovulation , J. England Medicin Vol.(23) p:348-4 .

23. Taylor , A. E.; Mc Court, B . and Martin, K. A.(1997) .Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. J . Clin. Endocrinol. Metab. 82:2248-2256.

24. Eskandrali and Z. pcos woman show significantly higher homocysties level , indepenedent to glucose E2 level " Reprod Bio ued 2010 ; 14 (8) PP: 495-500.

25. Goblla, C ; Bolognani, F; Della-sota, R. L. and Goya, R. G. (2001) .Luteinizing hormone in an oestrous crossbred bitches .Reprod. Domest. Anim, 36: 41-45.

26. Maha F . (2016) " Assessment of leptin levels in the different genotypes and teptin receptor genes in the woman with polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus type 2 in Iraq population .

27. Ehramann, D. A.; Liljenquist, D. R.; Kasza, K.; Azziz, R.; Legro, R.S. & Ghazzi, M. N. (2006) :Prevalence and Predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrin. Metab.; Jan ; 91(1); 48-53.
28. Rekha , S., Patel M.L., pooja , G ., Amita, D., pushlata , S atei . Correlataion between elevated homocysteine levels and insulin resislance in infertile women with or without polycystic ovary syndrome in North Indian population . Academic Journal 5 (3) : 116 – 123 .
29. Temel I , Celik O, Sahin I , . Serum nonesterified fatty acids , ghrelin , and homocysteine levels in women with polycystic ovary syndrome . Turk J med sic 2010 ; 40 (2) : 221-228.