

## تخمدان پلی کیستیک یک سندرم التهابی مزمن خفیف:

### بررسی نقش اینترلوکین ۱ آلفا، ۱ بتا، ۱۷ A و TNF $\alpha$

دکتر فریده ظفری زنگنه<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا عبدالهی<sup>۲</sup>، محمد مهدی نقی زاده<sup>۳</sup>،

مریم باقری<sup>۴</sup>

۱. استادیار مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر(عج)، بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه پاتولوژی بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. مربی گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.
۴. کارشناس ارشد مامایی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر(عج)، بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۶/۱۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۳

#### خلاصه

**مقدمه:** تخمدان پلی کیستیک طیف وسیعی از اختلالات آندوکرینی و متابولیکی در بیماران مبتلاست. مطالعات دهه اخیر التهاب مزمن با درجه یا شدت پایین را علت طولانی مدت شدن این سندرم می داند و این مطالعه به بررسی سایتوکاین های فاکتور تومور نکروزیس آلفا، اینترلوکین های یک آلفا، یک بتا و ۱۷ A در سرم خون بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک پرداخته است. هدف اصلی این مطالعه بررسی نقش سیستم سمپاتیک در الگوی خاص سایتوکاین ها (سمپاتو-ایمونولوژیک) در این بیماری می باشد.

**روش کار:** این مطالعه موردی شاهدهی در سال ۱۳۹۱ بر روی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (۸۵ نفر) و زنان سالم در گروه شاهد (۸۵ نفر) انجام شد. چهار سایتوکاین یک آلفا، یک بتا، ۱۷ A و تومور نکروزیس فاکتور در سرم خون هر دو گروه بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) و آزمون های تی، کای دو و من ویتنی انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** اینترلوکین یک (آلفا و بتا) در گروه PCO بیشتر از گروه کنترل بود که این تفاوت در اینترلوکین یک آلفا کاملاً مشهود ( $p < 0/001$ ) و افزایش اینترلوکین یک بتا در گروه بیماران مبتلا به PCO نیز معنی دار بود ( $p = 0/017$ ). مدیاتور التهابی IL-17 A در سرم خون بیماران مبتلا به PCOs به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ). مدیاتور TNF- $\alpha$  در دو گروه تغییر معنی داری نداشت ( $p = 0/119$ ).

**نتیجه گیری:** پلی کیستیک شدن تخمدان ها می تواند یک بیماری التهابی مزمن خفیف باشد چرا که سایتوکاین های ۱ آلفا و بتا، مخصوصاً آلفا به شدت در این بیماران افزایش نشان می دهد.

**کلمات کلیدی:** اینترلوکین ۱ آلفا و ۱ بتا، اینترلوکین A17، تخمدان پلی کیستیک، سیستم ایمنی، فاکتور یا عامل تومورنکروزیس آلفا

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فریده ظفری زنگنه؛ بیمارستان ولیعصر(عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.  
تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۱۶؛ پست الکترونیک: zangeneh14@gmail.com

## مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک با درجه شیوع ۱۸-۴ درصد، یک اختلال اندوکراین- متابولیکی و شایع ترین علت ناباروری با عدم تخمک گذاری و هیپرآندروژنیسم در زنان است (۱). عدم تخمک گذاری، تقریباً عامل ۴۰٪ نازایی زنان است که بسیاری از این زنان به سندرم تخمدان پلی کیستیک مبتلا می باشند (۲). با وجود تحقیقات گسترده ای که در دنیا بر روی این بیماری صورت گرفته است، ولی هنوز اتیولوژی آن ناشناخته است که می تواند ناشی از پیچیدگی پاتوفیزیولوژی با اختلال عملکرد اندوکراین- متابولیک در محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال در بیماران باشد. مطالعات دهه اخیر نشان داده اند که تخمدان پلی کیستیک می تواند یک مرحله پیش التهابی<sup>۱</sup> باشد، چرا که شیوع بیماری های قلبی - عروقی، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک در این بیماران بالاست. فاکتور تومور نکروزیس آلفا (TNF $\alpha$ ) یک آدیپوکین است که در التهاب سیستمیک دخالت داشته و از گروه سایتوکین هاست و باعث تحریک واکنش در فاز یا مرحله حاد التهاب می شود. این فاکتور التهابی اساساً توسط ماکروفاژها، لنفوسیت ها، سلول های ماست سل، بافت چربی، مایوسیت قلبی، سلول های آندوتلیوم و نورون ها تولید می شود. مقادیر زیادی از این فاکتور توسط اینترلوکین ۱ آزاد می شود. این فاکتور در هیپوتالاموس نیز باعث تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- آدرنال و ترشح CRH (کورتیکوتروپین ریلیزینگ هورمون) می شود (۳). امروزه درمان فارماکولوژیک با مهار کننده این فاکتور در بیماری هایی مانند آرتریت روماتوئید، پسوریازیس، آسم و روده تحریک پذیر صورت می گیرد که به دلیل افزایش فاکتور مذکور در پاسخ التهابی است که به نوبت باعث مشکلات بالینی همراه با اختلالات اتوایمن می شود. وقایع فسفریلاسیون در سیگنال یا پیام TNF نقش مهمی را در تعدیل پاسخ های سلولی جهت تنظیم مرگ یا حیات سلول بر عهده دارند (۴).

TNF $\alpha$  و IL6، از جمله عوامل التهابی هستند که با شاخص توده بدنی و مقاومت انسولینی ارتباط دارند (۵).

اینترلوکین ها، گروهی از سایتوکاین ها (پروتئین های ترشح شده و مولکول های سیگنالینگ یا علامتی) هستند که اولین بار توسط گلبول های سفید بیان شدند (۶). نام اینترلوکین از سال ۱۹۷۹ انتخاب شد که ترکیب دو واژه اینتر (ارتباطی) و لوکین (لکوسیت) می باشد. اینترلوکین آلفا و بتا<sup>۲</sup> سایتوکین های هستند که در تنظیم پاسخ های ایمنی، واکنش های التهابی و هماتوپویزیس شرکت می کنند (۷). دو نوع گیرنده از این سایتوکاین تیپ ۱ و ۲ با مشخصات فارماکولوژیک متفاوت در موش سفید کلون شده است (۸). اینترلوکین ۱ در سیستم اعصاب مرکزی نیز نقش دارد. مطالعات نشان داده اند که فقدان ژن آن در موش سفید، به طور قابل توجهی موجب اختلال در تقویت طولانی مدت یا فرآیند برقراری تقویت طولانی مدت (LTP<sup>۳</sup>) در روند حافظه در هیپوکامپ می شود (۹). اینترلوکین ۱۷، یک سایتوکین پیش التهابی قوی است که توسط تی سل<sup>۴</sup> تولید می شود (۱۱). این سایتوکاین، یک سیستم سیگنالینگ مجزایی را نشان می دهد که به شدت در تکامل مهره داران حفظ شده و تاکنون ۶ زیر گروه ILA-F شناسایی شده است که دو نوع A و F از نقطه نظر بیولوژیکی و نقش تنظیمی، از همه شناخته شده تر می باشند (۱۲)؛ چرا که این دو نوع از نظر کدبندی ژنی به یکدیگر نزدیک ترند. از نظر عملکرد نیز این دو در فرآیندهای پیش التهابی دخالت می کنند (۱۳). عمل این دو اینترلوکین در پیشبرد التهاب مؤثر است و IL-17 ایزوفرم A، اساساً در تنظیم ایمنی با پیشبرد عوامل سایتوکاین ها و کموکاین های التهابی به حمله نوتروفیل ها و ماکروفاژها به محل التهاب می انجامد (۱۴). مطالعه سوخیخ و همکار (۱۹۹۹) نشان داد که بین سیستم ایمنی و دستگاه تولید مثل ارتباط وجود دارد و اینترلوکین یک آلفا، اینترلوکین ۶ و اینترفرون

<sup>2</sup> IL-1 alpha and IL-1 beta

<sup>3</sup> Long Term Potentiation

<sup>4</sup> activated memory T cells

<sup>1</sup> proinflammatory state

پزشک متخصص بر مبنای ضوابط یا کرایتریای رتردام در سال ۲۰۰۳ انتخاب شدند (۱۹). هر دو گروه با پر کردن فرم رضایت نامه و ضوابط کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران طرح مصوب به شماره ۹۱-۰۴-۳۹ سال ۱۳۹۱ وارد مطالعه شدند. از هر دو گروه ۱۰ سی سی خون گرفته شد و نمونه های سرمی در فریزر در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. سپس اینترلوکین های سرمی با کیت های اینترلوکین یک آلفا و بتا، ۱۷ و تومور نکروزیس فاکتور آلفا از شرکت Monobind کشور اتریش به روش الیزا اندازه گیری شد.

تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS (نسخه ۱۹) انجام شد. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار همراه با میانه نمایش داده شدند. جهت مقایسه علائم بیماری در دو گروه از آزمون تی، جهت مقایسه علائم بیماری در دو گروه از آزمون تی، آزمون کای دو و همچنین جهت مقایسه متغیرهای سایتوکاینی بین دو گروه از آزمون ناپارامتری من ویتنی استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

جزئیات مربوط به مقایسه فاکتورهای التهابی در جدول ۱ ارائه شده است. مدیاتور التهابی IL-17A نیز در بیماران مبتلا به PCOS به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود ( $p < 0/001$ ). میانه این فاکتور در گروه PCOS، ۳/۵ پیکوگرم بر میلی لیتر و در گروه کنترل، ۱۶/۳ پیکوگرم بر میلی لیتر بود. هرچند تفاوت مدیاتور TNF- $\alpha$  در دو گروه معنی دار نبود ( $p = 0/119$ )، اما مشابه سه فاکتور دیگر، این سایتوکاین نیز در گروه PCOS کمتر از گروه کنترل بود. از طرف دیگر هر دو مدیاتور مربوط به اینترلوکین یک در گروه PCOS بیشتر از گروه کنترل بود. این تفاوت در اینترلوکین یک آلفا کاملاً مشهود بود ( $p < 0/001$ )؛ به گونه ای که میانه این فاکتور التهابی در گروه PCOS، ۲۹۳/۲ پیکوگرم بر میلی لیتر و در گروه کنترل، ۸/۰ پیکوگرم بر میلی لیتر بود. افزایش اینترلوکین یک بتا در گروه بیماران

پیشرفت باروری، لانه گزینی تخم بارور شده در رحم نقش داشته، لذا اختلال آن می تواند دلیلی بر سقط جنین و نازایی باشد (۱۵). مغز و سیستم ایمنی، دو سیستم اصلی و تطبیقی در بدن می باشند که توسط تادا (۱۹۹۷) به سوپر سیستم معروف شده اند. گفتمان بین دو سیستم در پاسخ ایمنی، برای حفظ هموستاز بدن ضروری است و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک (SNS)، از سیستم های اصلی مسیر در این مکالمه متقابل می باشند (۱۶). بزدوسکی و همکاران (۱۹۸۳) سایتوکاین ها را در مسیر مغزی دخیل دانسته و دو مسیر اصلی مغز به سیستم ایمنی را سیستم مستقیم اتونوم و سیستم نورواندوکرین از طریق غده هیپوفیز ذکر کردند. نوراپی نفرین که به طور لوکال یا موضعی از وریکوزیته های غیر سیناپسی عصب سمپاتیک و یا از آدرنال وارد سیستم جریان خون می شود، عامل تنظیم کننده سیستم ایمنی می باشد (۱۷). مارکس و همکار (۲۰۰۹) اینترلوکین ۱۷ را عامل حفظ سد سیستم ایمنی معرفی کردند (۱۸). مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش سیستم ایمنی و نقش تنظیمی چهار سایتوکاین نامبرده در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک انجام شد تا شناخت بیشتر این ارتباطات در اتیولوژی یا سبب شناسی سندرم تخمدان پلی کیستیک مؤثر بوده و طبیعتاً به دنبال آن دارو درمانی مؤثر میسر شود.

### روش کار

این مطالعه موردی شاهدهی در سال ۱۳۹۲ بر روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. در این مطالعه از بین مراجعه کنندگان به مرکز ناباروری، ۸۵ بیمار که نازایی ناشی از PCOS داشتند در گروه مطالعه و ۸۶ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک، محدوده سنی ۲۰-۴۰ سال و شاخص توده بدنی زیر ۲۸ کیلوگرم بر متر مربع بود. تمام بیماران PCO مراجعه کننده به مرکز بهداشت باروری ولی عصر (عج) پس از تشخیص کلینیکی

مبتلا به PCOS نیز معنی دار بود ( $p=0/017$ ). میانه این فاکتور در گروه PCOS، ۵/۹ پیکوگرم بر میلی لیتر و در گروه کنترل، ۳/۰ پیکوگرم بر میلی لیتر بود (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه فاکتورهای التهابی در گروه‌های مطالعه

معنی داری	PCOs (۸۵ نفر)			کنترل (۸۶ نفر)			گروه	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	میانگین	انحراف معیار	میانگین		
Mann-Whitney	۵۰/۳	۹۲/۶	۸۰/۵	۱۶/۳۰	۱۲۱/۱۱	۵۹/۹۲	IL17 A (pg/ml)	
	<۰/۰۰۱							
	۰/۰۱۹	۱/۹۰	۴۲/۲۶	۱۰/۹۱	۶/۲۰	۱۷۲/۴۸	۴۵/۶۰	TNF (pg/ml)
	<۰/۰۰۱	۲۵/۲۹۳	۶/۲۲۸	۴۰/۱۴۰	۸/۰۰	۳۷/۸۹	۱۹/۳۲	IL-1a (pg/ml)
	۰/۰۱۷	۹۰/۵	۵۶/۴۰	۱۷/۳۸	۳/۰۵	۲۳/۶۵	۱۱/۵۵	IL1b (pg/ml)

## بحث

نقش دفاعی سیستم ایمنی به این صورت است که هرگاه ضربه یا آسیبی رخ دهد، باید این سیستم بتواند تمایز روشنی بین شرایط پاتولوژیک و مرگ سلولی برنامه ریزی شده جهت بالا بردن پاسخ التهابی به آسیب در بافت مورد نظر داشته باشد که نتیجه آن باید به ترمیم بافت بیانجامد و نباید باعث شکسته شدن مقاومت سلول های T در فعال شدن خودبخودی شود. بنابراین نباید یک پاسخ التهابی شدید باعث روند مرگ سلولی برنامه ریزی شده یا آپوپتوزیس در بافت شود. مولکول های درون سلولی قادرند بلافاصله از سلول های مجروح منتشر شوند و برای شروع به پاسخ مناسب اقدام نمایند. یکی از مشخصه های اصلی این مولکول های داخل سلولی، توانایی جذب لکوسیت به محل ضربه یا تروماست. در هموستاز بافت، سلول های آپوپتوز یا خودکشی برنامه ریزی شده توسط ماکروفاژها خورده می شوند تا به طور همزمان از فنوتیپ های التهابی جلوگیری شده و به طور سازگار از آسیب بافتی پیشگیری شود. باید توجه داشت که پس از آسیب بافتی که در طول هیپوکسی و یا شرایط اسیدی رخ می دهد و سلول از یک فرآیند نکروز می میرد، با ریلیز محتویات خود و با القاء پاسخ التهابی سریع، باعث آسیب بافت اطراف در کوتاه مدت می شود. اما یک روند پیش نیاز نیز برای بازسازی بافت و تعمیر آن رخ می دهد. مطالعه کوهن و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که اینترلوکین ۱ آلفا در سلول هایی که دچار خودکشی سلولی می

شوند، چسبیده به کروماتین باقی مانده و لذا ریلیز یا رهایشی در بخش خارج سلولی رخ نداده و از این رو سلول قادر به القاء روند التهابی نمی باشد. برعکس در سلول نکروز شده، اینترلوکین ۱ آلفا از کروماتین جدا شده و بعد از ریلیز باعث تحریک روند التهاب و القاء آن می شود. پیشتاز IL-1a جدا نشده که قادر به اتصال گیرنده IL-1R می باشد، باعث آغاز سیگنالینگ واسطه می شود. اتصال IL-1a به هسته در سلول های تحت آپوپتوز، نشان دهنده یک مکانیزم فیزیولوژیک به مهار پاسخ های التهابی است (۲۰). مطالعات دهه اخیر نشان داده اند که سندرم تخمدان پلی کیستیک می تواند یک بیماری التهابی مزمن با درجه پایین باشد که در آن سیستم نوروایمن و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال<sup>۶</sup> دچار اختلال می شود. نتایج حاصل از این نوع بررسی ها ارتباط مقاومت انسولینی و التهاب را نشان می دهند (۲۱). التهاب تحت بالینی یا ساب کلینیکال و مقاومت انسولینی، از پیش بینی های مهم بیماری های قلبی - عروقی هستند (۲۲). لذا در افزایش وقوع خطر بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک، بین التهاب و ویژگی های هورمون های متابولیکی ارتباط وجود دارد (۲۳). گفتن بین دو سیستم عصبی- ایمنی<sup>۷</sup> در پاسخ ایمنی، برای حفظ هموستاز بدن ضروری است و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و سیستم عصبی سمپاتیک (SNS) از سیستم های اصلی مسیر در این مکالمه

<sup>6</sup> neuro-immune-endocrine

<sup>7</sup> neuroimmune

فیزیولوژیک اینترلوکین ها، بالا بردن گلوکوکورتیکوئیدها در خون است (۳۳-۳۱). اینترلوکین یک قادر به افزایش بیان ژن گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی در هسته ترشحی هورمون رهایش کورتیکوتروپین (CRH) در هیپوفیز می باشد (۳۴)، (۳۵). میزان کورتیزول در سرم خون بیماران PCO نرمال گزارش شده است (۳۶) که به دلیل افزایش یا تنظیم افزایشنده بیان ژن گیرنده های گلوکوکورتیکوئیدی می باشد که توسط میلوتینویک و همکاران (۲۰۱۱) گزارش شد (۳۷). با توجه به این یافته ها می توان نقش فعالیت بالای سیستم سمپاتیک را در این بیماری تأیید و تأکید کرد (۳۸). جالب توجه است که مطالعه بسمن (۲۰۱۳) در زمینه سپسیس یا سیتی سمی، بیانگر یک ارتباط تعادلی بین کاتکولامین ها و اینترلوکین A ۱۷ می باشد که نتایج این تحقیقات روی انسان و مدل حیوانی آن بیانگر نقش تنظیمی یا رگولاتوری هورمون های آدرنال بر گروه اینترلوکین ۱۷ گزارش شد و نشان دادند که تولید اینترلوکین های گروه ۱۷ به فعالیت پروتئین کیناز نیاز دارد که توسط نورهورمون های استرس از جمله گلوکوکورتیکوئیدها و کاتکولامین ها آنتاگونیزه می شود (۳۹). لذا از آنجایی که کاتکولامین ها در این بیماری به دلیل پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک بالاست، باعث کاهش اینترلوکین A ۱۷ می شود. مطالعات یک دهه اخیر سندرم تخمدان پلی کیستیک را یک بیماری التهابی مزمن از نوع درجه پایین معرفی می کنند که همین التهاب مزمن نیز با نورآدرنالین در ارتباط است، چرا که نورآدرنالین نوروترانس میتر نوروايمن می باشد (۴۰).

### نتیجه گیری

پلی کیستیک شدن تخمدان ها می تواند یک بیماری التهابی مزمن خفیف باشد چرا که سایتوکاین های ۱ آلفا و بتا، مخصوصاً آلفا به شدت در این بیماران افزایش نشان می دهد که می تواند به دلیل پرکاری سیستم سمپاتیک باشد. برعکس اینترلوکین ۱۷A یک کاهش معنی داری نشان می دهد که آن نیز می

متقابل هستند (۱۶، ۲۴). مطالعات ۲۰ سال گذشته نشان داده اند که نورآدرنالین به عنوان یک نوروترانس میتر- نورومدولاتور در ارگان های لنفوئیدی دارای نقش اساسی است. نورآدرنالین از انتهای عصبی یا ترمینال این سیستم در ارگان مذکور آزاد شده و سلول های ایمنی هدف، آدرنوسپتورها را بیان ژن می نماید. لذا نورآدرنالین می تواند در تولید سایتوکین ها نقش آفرین باشد (۲۴). با توجه به اینکه سیستم سمپاتیک در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دچار پرکاری می شود (۲۵)، لذا میزان آدرنالین و نورآدرنالین در سرم خون این بیماران بالا است (۲۶) و این امر باعث تنظیم کاهشی در سطح گیرنده های آدرنژیک شده و با به هم خوردن هموستاز بین سیستم مذکور و اینترلوکین یک، افزایش معنی دار در میزان اینترلوکین ۱ حاصل می شود. باید توجه داشت که اینترلوکین یک، خود یک فعال کننده و اکتیواتور قوی برای محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به شمار می آید و روند استروئیدوزنزیس آدرنال در کنترل محور مذکور می باشد و این محور در زنان مبتلا نیز فعال تر می باشد. مطالعه اسماگین و همکاران (۱۹۹۶) نشان داد که انتهاهای عصبی یا ترمینال های نورآدرنژیکی در هیپوتالاموس در القاء اینترلوکین یک، نقش عمده ای در فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال دارد (۲۷). عصب گیری یا اینرواسیون نورآدرنژیکی هیپوتالاموس در پاسخ های آدرنوکورتیکالی اینترلوکین یک دخالت داشته و باعث فعالیت محور مذکور می شود (۲۸). مطالعات ژن در این زمینه نیز نقش اینترلوکین برجسته یک آلفا را تأیید می کند؛ چرا که پلی مورفیسم اینترلوکین یک آلفا در سندرم تخمدان پلی کیستیک بررسی و تأیید شده است (۲۹). اینترلوکین ۱۷A که یک فاکتور پیش التهابی دیگر است، دو عمل فیزیولوژیک مهم را بر عهده دارد، اول آن که فاکتور مهم در برقراری سد ایمنی است (۱۸) و دیگر آن که در ایفای نقش ایمونومدولاتوری (تعدیل و تنظیم کننده سیستم ایمنی) کاتکولامین ها و گلوکوکورتیکوئیدها بر سیستم ایمنی مؤثر است (۳۰). یکی از خواص ویژه

## تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران در مرکز تحقیقات باروری ولیعصر(عج) بیمارستان امام خمینی انجام شد، بدین وسیله از کارشناسان دلسوز این مرکز، سرکار خانم معصومی و باقری تشکر و قدردانی می شود.

تواند به دلیل پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک باشد. بنابراین، این افزایش و کاهش، بیانگر التهابی بودن روند بیماریست که با سیستم اعصاب سمپاتیک، محور HPA و غدد درون ریز نیز تداخل دارد و همین تداخلات است که بیماری را مولتی فاکتور و پیچیده می نماید.

## منابع

- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 162(2): CD007506.
- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greere IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clinical Endocrinol Metab* 2002; 87(2): 569-74.
- Walsh LJ, Trinchieri G, Waldorf HA, Whitaker D, Murphy GF (May 1991). Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor alpha, which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl. Acad Sci USA* 1991; 88(10):4220-4.
- Ihnatko R, Kubes M. TNF signaling: early events and phosphorylation. *Gen Physiol. Biophys.* 2007; 26(3):159-67.
- Samy N1, Hashim M, Sayed M, Said M. Clinical significance of inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: their relationship to insulin resistance and body mass index. *Dis Markers* 2009; 26(4):163-70.
- Brocker C, Thompson D, Matsumoto A, Nebert DW, Vasiliou V. Evolutionary divergence and functions of the human interleukin (IL) gene family. *Human Genomics* 2010; 5 (1): 30-55.
- Sims JE, March CJ, Cosman D, Widmer MB, MacDonald HR, McMahan CJ, et al. cDNA expression cloning of the IL-1 receptor, a member of the immunoglobulin superfamily. *Science*, 1988; 241 (4865): 585-9.
- Liu C, Hart RP, Liu XJ, Clevenger W, Maki RA, De Souza EB. Cloning and characterization of an alternatively processed human type II interleukin-1 receptor mRNA. *J. Biol Chem* 1996; 271 (34): 20965-72.
- Ben Menachem-Zidon O, Avital A, Ben-Menahem Y, Goshen I, Kreisel T, Shmueli EM, Segal M, et al. Astrocytes support hippocampal-dependent memory and long-term potentiation via interleukin-1 signaling. *Brain Behav Immun* 2011; 25 (5): 1008-16.
- Avital A, Goshen I, Kamsler A, Segal M, Iverfeldt K, Richter-Levin G, et al. Impaired interleukin-1 signaling is associated with deficits in hippocampal memory processes and neural plasticity. *Hippocampus* 2003; 13 (7): 826-34.
- Gurney AL, Aggarwal S. IL-17: prototype member of an emerging cytokine family. *J Leukoc Biol* 2002; 71(1):1-8.
- Wang X, Zhang Y, Yang XO, Nurieva RI, Chang SH, Ojeda SS, et al. Transcription of Il17 and Il17f are controlled by conserved noncoding sequence 2. *Immunity* 2012; 36(1): 23-31.
- Ishigame H, Kakuta S, Nagai T, Kadoki M, Nambu A, Komiyama Y, et al. Differential roles of interleukin-17A and -17F in host defense against mucocutaneous bacterial infection and allergic responses. *Immunity* 2009; 30(1):108-119.
- Jin W, Dong C. IL-17 cytokines in immunity and inflammation. *Emerging Microbes & Infections* 2013; 2: e60.
- Sukhikh GT, Vanko LV. Interrelationships between immune and reproductive systems in human. *Russ J Immunol* 1999; 4: 312-4.
- Tada T. The immune system as a supersystem. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:1-13.
- Besedovsky HO, del Rey AE, Sorkin E, Da Prada M, Burri R, Honegger C. The immune response evokes changes in brain noradrenergic neurons. *Science* 1983; 221(4610): 564-6.
- Marks BR1, Craft J. Barrier immunity and IL-17. *Semin Immunol* 2009; 21(3):164-71.
- The Rotterdam ESHRE/Asrm-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) 2004. *Human Reprod* 19(1):41-7.
- Cohen I, Rider P, Carmi Y, Braiman A, Dotan S, White MR, et al. Differential release of chromatin-bound IL-1alpha discriminates between necrotic and apoptotic cell death by the ability to induce sterile inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(6): 2574-9.
- Bloomgarden Z.T. Inflammation and insulin resistance. *Diabetes Care* 2003; 26(6): 1922-6.

22. Frishman WF. Biologic markers as predictors of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998; 104 (6): 18S–27S.
23. Orio F.Jr, Palomba S, Cascella T. The increase of leukocytes as a new putative marker of low-grade chronic inflammation and early cardiovascular risk in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(1): 2–5.
24. Elenkov I.J, Wilder R.L, Chrousos G.P, Vizi E.S. The Sympathetic Nerve—An Integrative Interface between Two Supersystems: The Brain and the Immune System .*Pharmacological Review.* 2000; 52(4): 595-638.
25. Sverrisdottir YB, Mogrent T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth?. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(3): E576–81.
26. Effect of Ramadan Fasting on Activity of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and fertility* 2012; 16(57):7-16.
27. Smagin GN, Swiergiel AH, Dunn AJ. Peripheral administration of interleukin-1 increases extracellular concentrations of norepinephrine in rat hypothalamus: comparison with plasma corticosterone. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21(1): 83-93.
28. Chuluyan H, Saphier D, Rohn W, Dunn AJ . Noradrenergic innervation of the hypothalamus participates in the adrenocortical responses to interleukin-1. *Neuroendocrinology* 1992; 56(1): 106–11.
29. Kolbus A1, Walch K, Nagele F, Wenzl R, Unfried G, Huber JC. Interleukin-1 alpha but not interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol* 2007; 73(2): 188-93.
30. Atsumi T, Singh R, Sabharwal L, Bando H, Meng J, Arima Y, et al. Inflammation amplifier, a new paradigm in cancer biology. *Cancer Res* 2014; 74(1): 8-14.
31. Besedovsky H.O, Sorkin E, Keller M, Mtiller J. Hormonal changes during the immune response. *Proc Soc Exp Biol* 1975; 150: 466-70.
32. Shek P.N, Sabiston B.H. Neuroendocrine regulation of immune processes: change in circulating corticosterone levels induced by the primary antibody response in mice. *Int J Immunopharmacol* 1983; 5(1):23-33.
33. Normann S, Besedovsky H, Schardt M, del Rey A. Interactions between endogenous glucocorticoids and inflammatory responses in normal and tumor-bearing mice: role of T cells. *J Leukocyte Biol* 1998; 44(6):551-8.
34. Besedovsky HO, Del Rey A, Sorkin E, Dinarello CA. Immunoregulatory feedback between Interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 1987; 233(4764): 652-54
35. Angeli A1, Masera RG, Sartori ML, Fortunati N, Racca S, Dovio A, et al. Modulation by cytokines of glucocorticoid action. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 876: 210-20.
36. Pasquali R, Gambineri A .Cortisol and the Polycystic Ovary Syndrome. *Expert Rev oEndocrinol Metab* 2012; 7(5): 555-66.
37. Milutinović DV, Macut D, Božić I, Nestorov J, Damjanović S, Matić G .Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis hypersensitivity and glucocorticoid receptor expression and function in women with polycystic ovary syndrome. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119(10): 636-43.
38. Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77(6): 791-801.
39. Bosmann M, Meta F, Ruemmler R, Haggadone MD, Sarma JV, Zetoune FS, et al. Regulation of IL-17 family members by adrenal hormones during experimental sepsis in mice. *Am J Pathol* 2013;182(4):1124-30.
40. Nakanishi m, Furuno T. Molecular Basis of Neuroimmune Interaction in an In Vitro Coculture Approach. *Cell Mol Immunol* 2008; 5(4):249-59.