



جامعة كربلاء
كلية التربية للعلوم الصرفة
قسم علوم الحياة

دراسة بعض العوامل الوراثية وعوامل الخطورة في النساء المصابات
بالتليف الرحمي في محافظة كربلاء

رسالة مقدمة

إلى مجلس كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل
درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان
من قبل الطالبة

وديان عبد الكريم ابراهيم اليساري

بكالوريوس علوم حياة / كلية التربية للعلوم الصرفة

جامعة كربلاء/2015

بإشراف

أ.د. لقاء حسون صكبان

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

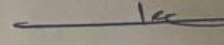
﴿ يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ﴾

صدق الله العلي العظيم

(سورة المجادلة- الآية: ١١)

إسراء المشرف على الرسالة

أشهد أن اعداد هذه الرسالة الموسومة: (دراسة بعض العوامل الوراثية وعوامل الخطورة في النساء المصابات بالتليف الرحمي في محافظة كربلاء) قد جرى تحت اشرافي في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وهي جزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في علوم الحياة / علم الحيوان.

التوقيع: 

الاسم : د. لقاء حسون صكبان

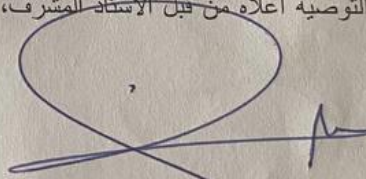
المرتبة العلمية: استاذ

مكان العمل: كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء.

التاريخ : / / ٢٠٢٣

توصية رئيس قسم علوم الحياة

إشارة الى التوصية أعلاه من قبل الأستاذ المشرف، أحيل هذه الرسالة الى لجنة المناقشة لدراستها وبيان الرأي فيها .



التوقيع:

الاسم : د. نصير مرزا حمزة

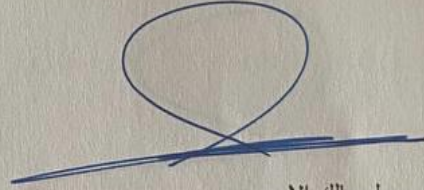
المرتبة العلمية : أستاذ

مكان العمل : كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة كربلاء

التاريخ : / / ٢٠٢٣

إقرار المقوم اللغوي

أشهد ان هذه الرسالة الموسومة: (دراسة بعض العوامل الوراثةية وعوامل الخطورة في النساء المصابات بالتليف الرحيمي في محافظة كربلاء) تمت مراجعتها من الناحية اللغوية وتصحيح ما ورد فيها من أخطاء لغوية وتعبيرية وبذلك أصبحت الرسالة مؤهلة للمناقشة بقدر تعلق الامر بسلامة الأسلوب وصحة التعبير.

 التوقيع:

الاسم : د. مسلم مالك الاسدي

المرتبة العلمية: استاذ

مكان العمل : جامعة كربلاء / كلية العلوم الاسلامية

التاريخ: / / ٢٠٢٣

إقرار لجنة المناقشة

نحن اعضاء لجنة المناقشة الموقعين أدناه نشهد بأننا قد اطلعنا على الرسالة الموسومة: (دراسة بعض العوامل الوراثية وعوامل الخطورة في النساء المصابات بالتليف الرحمي في محافظة كربلاء) المقدمة من قبل الطالبة (وديان عبد الكريم ابراهيم محمد) كجزء من متطلبات نيل درجة الماجستير في قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة / جامعة كربلاء وبعد اجراء المناقشة العلمية وجد انها مستوفية لمتطلبات الشهادة وعلية نوصي بقبول الرسالة بتقدير (امتياز).

رئيس لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم: د.ياسمين خضير خلف

المرتبة العلمية: استاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢٣

عضو لجنة المناقشة

التوقيع: 

الاسم: د.اسيل رحيم مردان

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة القادسية/ كلية التربية

التاريخ: / / ٢٠٢٣

عضو لجنة المناقشة

التوقيع: 

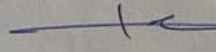
الاسم: د.زينب نزار جواد

المرتبة العلمية: أستاذ مساعد

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢٣

المشرف

التوقيع: 

الاسم: د.لقاء حسون صكبان

المرتبة العلمية: استاذ

مكان العمل: جامعة كربلاء/ كلية التربية للعلوم الصرفة

التاريخ: / / ٢٠٢٣

مصادفة عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة

التوقيع: 

الاسم: د.حميدة عيدان سلمان

المرتبة العلمية: استاذ

التاريخ: / / ٢٠٢٣

الأهداء

إلى من بذل الغالي والنفيس في سبيل وصولي لدرجة علمية عالية والدي العزيز

إلى من ببركاتها أكملت مسيرتي الدراسية إلى سر ومصدر قوتي

إلى نور عيني وضوء دربي والدتي حفظها الله

إلى السند والعضد والساعد اخي واخواتي

إلى من وقف بجانبني ليشد ازري ويهيج ايام عمري زوجي حيدر

إلى الذين كانوا دائماً عوناً لي زميلات العمل والدراسة

إلى كل من ساندني ولو بابتسامة أهدي جهدي وديان

الشكر والتقدير:

الحمد لله على نعمه كلها بمحامده كلها والحمد لله كما يحب ربنا أن يحمد ، اللهم ما بنا من نعمة أو عافية من دين أو دنيا فمك وحدك لا شريك لك، لك الحمد ولك الشكر بها علي حتى ترضى وبعد الرضا، مع انتهائي من وضع اللمسات الاخيرة لهذه الرسالة أرفع يد الضراعة شاكرة الله على ما الهمني من قوة وصبر في إنجاز هذا العمل المتواضع.

أما بعد :

أتقدم بوافر الشكر والاحترام والامتنان إلى الأستاذة المشرفة (ا. د لقاء حسون صكبان) لما بذلته من جهد في المتابعة والإرشاد ولتوجيهاتها السديدة طيلة مدة البحث فجزاها الله خيرا ووفقها لخدمة العلم .

كما أتقدم بجزيل الشكر والامتنان إلى عمادة كلية التربية للعلوم الصرفة وأساتذة ومنتسبي قسم علوم الحياة لمساندتهم لي وتذليلهم الصعوبات سائلا الله عز وجل أن يوفقهم جميعاً وخص بالذكر منهم الأستاذ (ا. د نصير مرزا حمزة) رئيس قسم علوم الحياة لما أولاه من رعاية خاصة لطلبة الدراسات العليا جزاه الله خيرا ووفقه لخدمة المسيرة العلمية.

واقدم شكري وامتناني إلى منتسبي مستشفى النسائية والتوليد التعليمي في كربلاء وخص بالذكر الدكتورة (حميدة هادي عبد الواحد) لمساعدتها لي بجمع عينات المرضى ، وإنه من الواجب أن أقدم تقديري الخالص للإخوة والأخوات في (مركز الامين للابحاث) لما قدموه من دعم معنوي خلال مدة الجزء العملي ، وأقدم شكري الجزيل لجميع المرضى والمتطوعات من الأصحاء اللذين وافقوا على سحب الدم منهم وقدموا المعلومات الشخصية اللازمة لإنجاز الرسالة وأسأل الله أن يمن على الجميع بالصحة والعافية ، كما اشكر عائلتي لما تجشموه من عناء طيلة مدة الدراسة ولما قدموه من دعم معنوي ومادي واشكر كل من ساعد في إتمام هذا البحث وقدم لي العون ومد لي يد المساعدة وزودني بالمعلومات اللازمة وفقهم الله جميعا وسدد خطاهم.

الباحثة

الخلاصة :

التليف الرحمي (Uterine Fibrosis) UFs او الورم الليفي احد أكثر الأورام الحميدة شيوعاً لدى النساء، تظهر عادة في سن الانجاب، وتتميز بتضخم انسجة العضلات الملساء الرحمية.

أجريت هذه الدراسة للتعرف عن بعض الجوانب الوراثية الجزيئية للنساء المصابات بالتليف الرحمي أخذت عينات الدم من مستشفى النسائية والتوليد في محافظة كربلاء والتي شملت (50) امرأة مصابة بالتليف الرحمي مع (50) امرأة سليمة ظاهرياً (مجموعة السيطرة) تراوحت أعمارهن بين (30-60) سنة وخلال المدة من 10 تشرين الاول / 2022 ولغاية 15 شباط / 2023، درس تأثير بعض عوامل الخطورة لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي، ومنها دليل كتلة الجسم BMI، العمر، التاريخ العائلي للمريضة، استخدام موانع الحمل الفموية، فترات الحيض، الاجهاض وعدد الولادات.

تناولت الدراسة ايضا قياس مستوى تركيز فيتامين (د) في مصول الدم عند النساء المصابات بالـ UFs ومقارنتها بمجموعة نساء السيطرة، وكذلك دراسة تعدد الأشكال لجين مستقبلات فيتامين (د) (*Vitamin D receptors -VDR* (rs2228570) باستخدام تقنية (RFLP- PCR) وباستخدام الأنزيم القاطع *FOK1* في كل من مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ومجموعة نساء السيطرة وتحديد الارتباط بين الأشكال الاليلية لجين *VDR* مع تركيز فيتامين (د)، ودراسة التعدد الشكلي لجين عامل نخر الورم الفا *Tumor necrosis factor- alpha* (rs1800629) بتقنية (Allele Specific PCR) في كل من مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ومجموعة نساء السيطرة، ودراسة ارتباط التعددات الشكلية لجينات المدروسة (*TNF-α_VDR*) مع دليل كتلة الجسم BMI في كلا المجموعتين .

توصلت الدراسة إلى وجود ارتفاع في النسب المئوية لبعض عوامل الخطورة للنساء المصابات بالتليف الرحمي فوجد زيادة عند مستوى معنوية ($P \leq 0.01$) في النسبة المئوية لدليل كتلة الجسم Body Mass Index(BMI) للنساء المصابات بالـ UFs مقارنة بنساء السيطرة، اذ بلغت النسبة (30.42 ± 4.42) و (26.16 ± 4.74) Kg/m² على التوالي في حين لم يلاحظ وجود اختلاف معنوي بين معدلات الأعمار ما بين نساء المصابات والنساء الغير المصابات، كذلك لوحظ ارتفاع في النسب المئوية لدى النساء ذوات الدورة الشهرية الغير منتظمة إذ لوحظ أن (52%) من النساء المصابات بالـ UFs يعانين من عدم انتظام الدورة الشهرية ووجود اضطرابات في المستويات الهرمونية لديهن مقابل (48%) من النساء المصابات ذوات الدورة الشهرية المنتظمة، وارتفعت نسبة النساء عديمات

الانجاب إلى (60%) مقابل (40%) من النساء المصابات بالخصبات، أما بالنسبة لمستوى قياس تركيز فيتامين (د) أظهرت النتائج إلى وجود انخفاض كبير في مستوى تركيز فيتامين (د) في مجموعة النساء المصابات بـ UFs وبفروق عالية المعنوية عند مستوى ($P \leq 0.01$)، وبلغ مستوى فيتامين (د) لديهن (20.14 ± 12.6) نانوغرام/مل بالمقارنة مع مستوى تركيز فيتامين (د) في نساء السيطرة الذي وصل تركيزه (29.60 ± 12.1) نانوغرام/مل .

نتائج الدراسة الجزيئية أظهرت ان لجين (rs2228570) Vitamin D receptors (VDR) وجود اليلين وثلاث أشكال وراثية (CT.TT.CC) في كل من مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ونساء السيطرة، ولوحظ عدم وجود اختلاف معنوي في أعداد والنسب المئوية لتكرار الانماط الجينية (CT.TT.CC) لكلا المجموعتين وتكراراتك الاليلات داخل المجموعة الواحدة (مجموعة UFs والسيطرة) مع ظهور ارتفاع في تكرار النمط الجيني (CT) في المجموعتين والذي بلغ 25 (50%) في مجموعة نساء UFs مقابل 20 (40%) في مجموعة السيطرة.

وعند مقارنة علاقة التعدد الشكلي لجين VDR مع تركيز فيتامين (د) تبين وجود ارتباط معنوي عند مستوى معنوية ($P \leq 0.01$) ($P = 0.1211^{**}$) بين النمط الجيني (CT) وانخفاض مستوى تركيز فيتامين (د) والذي بلغ (18.52 ± 9.35) نانوغرام/مل في النساء المصابات بالـ UFs مقابل (26.10 ± 4.95) نانوغرام/مل عند النساء السليمات.

إما بالنسبة لجين (rs1800629) *Tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α -308) فقد تبين وجود اليلين وثلاث تعددات شكلية (GG.GA.AA) في كل من مجموعة النساء المصابات ونساء السيطرة، ولوحظ وجود فرق معنوي ($P \leq 0.05$) ($P = 0.0291^{*}$) للنسبة المئوية لتكرار النمط الجيني (GG) 30 (60%) في النساء المصابات بالـ UFs مقابل 40 (80%) لدى النساء السليمات، كذلك لوحظ هنالك انخفاض في النسبة المئوية للنمط الجيني AA في كلا المجموعتين حيث وصلت نسبته في مجموعة الـ UFs إلى 2 (4%) مقابل 0 (0%) لدى مجموعة السيطرة، أما النمط الجيني GA فكانت النسبة المئوية لظهوره 18 (36%) و 10 (20%) للمجموعتين على التوالي وبدون وجود فرق معنوي ($P > 0.05$)، وعند مقارنة دليل كتلة الجسم BMI مع الأشكال الأليلية لجينات (VDR .TNF- α) فقد لوحظ ارتباط النمط الجيني (CT) لجين VDR عند مستوى معنوية ($P \leq 0.01$) ($P = 0.0012^{**}$) مع النسبة المئوية لمعدل BMI لمجموعتي التليف الرحمي والسيطرة حيث سجلت أعلى نسبة مئوية لمعدل BMI (31.66 ± 4.32) عند النمط الجيني CT لمجموعة الـ UFs، كذلك وجد ارتباط النمط الجيني (GG) لجين TNF- α مع دليل كتلة الجسم BMI في كلا المجموعتين وعند مستوى المعنوية ($P \leq 0.01$)

(P =0.0001**) ووصل قيمة أعلى معدل لـBMI (30.52±4.40) عند مجموعة الـ UFs مقابل (25.84±4.21) لمجموعة السيطرة، في حين لم تظهر اي فروق احصائية بين النسب المئوية لجين $TNF-\alpha$ والنسب المئوية لمعدل لـBMI لمجموعتي الـ UFs والسيطرة بالنسبة للنسب المئوية للأنماط الوراثة (GA.AA).

قائمة المحتويات

رقم الصفحة	اسم الموضوع
I	شكر وتقدير
IV-II	الخلاصة
VIII-V	قائمة المحتويات
IX-VIII	قائمة الجداول
X-IX	قائمة الأشكال
X	قائمة المختصرات
3-1	الفصل الأول : المقدمة Introduction
31-4	الفصل الثاني : استعراض المراجع Literature review
4	1-2 الرحم Uterus
5	2-2 الاورام الحميدة Benign tumor
7-5	3-2 الاورام الحميدة الرحمية Uterine polyps
9-8	1-3-2 انواع التليف الرحمي Types of uterine fibrosis
9	2-3-2 اصل التليف الرحمي The origin of uterine fibrosis
10-9	3-3-2 أعراض التليف الرحمي Symptoms of uterine fibrosis
11	4-2 اسباب نشوء التليف الرحمي Causes of uterine fibrosis
12	1-4-2 العوامل الهرمونية Hormonal factors
13	2-4-2 العوامل المرضية Pathological factors
13	5-2 عوامل الخطورة risk factors
13	1-5-2 العمر Age
14	2-5-2 السمنة Obesity
15	3-5-2 العامل الوراثي Genetic factor
15	4-5-2 الحيض المبكر Early menarche
16	5-5-2 العرق Race
16	6-5-2 ارتفاع ضغط الدم Hypertension
17	7-5-2 عامل الانجاب reproductive factor
17	8-5-2 استهلاك الكحول Consumption alcohol

17	Nutrition 9-5-2 التغذية
18-17	Common 6-2 الخصائص المشتركة بين اورام التليف الرحمي وسرطان الرحم characteristics between uterine fibrosis and uterine cancer
18	Uterine fibrosis and its 7-2 التليف الرحمي وتأثيراته على الانجاب effects on reproductive
19-18	Prevalence of uterine fibrosis 8-2 انتشار التليف الرحمي
19	9-2 علاقة الوراثة مع الإصابة بأورام التليف الرحمي
22-19	<i>Vitamin D Receptor gene (VDR)</i> 1-9-2 جين
22	Sources of Vitamin D 1-1-9-2 مصادر فيتامين (د)
23	Vitamin D functions 2-1-9-2 وظائف فيتامين (د)
26-24	<i>Tumor Necrosis Factor alpha gene (TNF-α -308)</i> 2-9-2 جين
26	3-9-2 جينات السيتوكروم (CYP450)
27-26	MED12 4-9-2 جين
27	Cytokines and tumors of uterine 10-2 السايوكينات واورام التليف الرحمي fibrosis
28	Diagnosis of uterine fibrosis 10-2 تشخيص التليف الرحمي
28	Methods of Treatment 11-2 طرق العلاج
29-28	Surgical intervention 1-11-2 التدخل الجراحي
29	Hormonal treatment 2-11-2 العلاج الهرموني
30	Uterine artery embolization 3-11-2 قسطرة الشريان الرحمي
30	Treatment with vitamin D and its 4-11-2 العلاج بفيتامين (د) ومستقبلاته receptors
31-30	Androgen treatment 5-11-2 العلاج بهرمونات الاندروجين المصنعة
43-32	Materials and Methods الفصل الثالث: المواد وطرائق العمل
32	1-3 الاجهزة و المواد
32	1-1-3 الاجهزة والمعدات المستخدمة في الدراسة
33	2-1-3 المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة
33	2-3 طرائق العمل Methods

33	1-2-3 جمع المعلومات
34	2-2-3 Collect blood samples جمع عينات الدم
35-34	3-2-3 قياس تركيز فيتامين (د) للنساء المصابات بالتليف الرحمي UFs ومجموعة السيطرة
35	4-2-3 Molecular Study الدراسة الجزيئية
36-35	1-4-2-3 طريقة استخلاص الـ DNA DNA extraction method
37	2-4-2-3 Agarose Gel Electrophoresis الترحيل الكهربائي على هلام الاكاروز
38	3-4-2-3 Molecular detection of the الجيني للكشف للجينات المدروسة studied genes
40	4-4-2-3 Polymerase Chain Reaction (PCR) أنزيم البلمرة المتسلسل
41-40	5-4-2-3 البرامج المستخدمة في الدراسة الجزيئية للجينات المدروسة
42	6-4-2-3 Electrophoresis of الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعل البلمرة المتسلسل PCR products
42	7-4-2-3 الكشف الجزيئي بتقنية الـ (polymorphisms RFLP)
42	8-4-2-3 الترحيل الكهربائي لنواتج الكشف الجزيئي باستخدام تقنية RFLP-PCR
43	9-4-2-3 الكشف الجزيئي باستخدام تقنية (Allele Specific PCR)
43	التحليل الإحصائي
70-44	Results and Discussion الفصل الرابع : النتائج والمناقشة
44	1-4 عوامل الخطورة لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي Risk factors for Women with Ufs
45-44	1-1-4 دليل كتلة الجسم Body Mass Index
47-46	2-1-4 العمر Age
48	3-1-4 Family History التاريخ العائلي
49	4-1-4 Oral Contraceptive موانع الحمل الفموية
50	5-1-4 Menstrual periods فترات الحيض
50	6-1-4 Miscarriages الاجهاض
51	7-1-4 Number of births عدد الولادات

54-52	2-4 حساب تركيز فيتامين (د) لمصل النساء المصابات بالـ UFs والسيطرة.
54	3-4 الدراسة الجزيئية Molecular Study
54	1-3-4 الاستخلاص والترحيل الكهربائي للـ DNA
59-55	2-3-4 التشخيص الجزيئي لجين مستقبل فيتامين D باستخدام تقنية RFLP-PCR
62-59	3-3-4 ارتباط التعدادات الشكلية لجين VDR مع مستوى تركيز فيتامين D
66-62	4-3-4 التشخيص الجزيئي عن التعدد الشكلي لجين TNF- α باستخدام تقنية Allele Specific PCR
70-66	5-3-4 علاقة دليل كتلة الجسم (BMI) مع التعدادات الشكلية للجينات (VDR و TNF-a)
72-71	الاستنتاجات و التوصيات: Recommendations and Conclusions
93-73	المصادر: References
	Summary

قائمة الجداول

رقم الصفحة	اسم الجداول
32	جدول(1-3) الأجهزة والمستلزمات المختبرية المستخدمة و شركة التصنع والمنشأ
33	جدول(2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة
37	جدول(3-3) يوضح مكونات عدة استخلاص الـ DNA Extraction Kit Components
39	جدول(4-3) تسلسل البوادي المستخدمة في الكشف الجزيئي
40	جدول(5-3) المواد المستخدمة في الكشف الجزيئي باستخدام تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل للعينات المدروسة .
41	جدول(6-3) البرنامج المستخدم للتعرف على التعدد الشكلي لجين VDR باستخدام تقنية (PCR-RFLP)
41	جدول(7-3) البرنامج المستخدم للتعرف على التعدد الشكلي لجين TNF- α باستخدام تقنية (ARMS- PCR)
44	جدول(1-4) معدل كتلة الجسم (BMI) والعمر عند النساء المصابات بالـ UFS

	ونساء الغير مصابات بالمرض (السيطرة)
46	جدول(2-4) يوضح معدل العمر عند النساء المصابات بالتليف الرحمي ونساء السيطرة
48	جدول(3-4) النسب المئوية لبعض عوامل الخطورة في النساء المصابات بالـUFs
54	جدول(4-4)معدل تركيزفيتامين د (نانو غرام / مل) في مصل الدم النساء المصابات بالـUFs مقارنة بمجموعة السيطرة
58	جدول(5-4) النسب المئوية للتعدد الشكلي لجين VDR في النساء المصابات UFs ونساء السيطرة
60	جدول(6-4) يوضح علاقة التعدادات الشكلية لجين VDR مع تركيز فيتامين د في المجموعتين
63	جدول(7-4) النسب المئوية للتعدد الشكلي لجين TNF-a في النساء المصابات UFs ونساء السيطرة
67	جدول(8-4) يوضح علاقة التعدادات الشكلية لجين VDR مع دليل كتلة الجسم في المصابات ومجموعة السيطرة
69	جدول(9-4)علاقة التعدادات الشكلية لجين TNF- α مع دليل كتلة الجسم BMI في النساء المصابات ومجموعة نساء السيطرة

قائمة الاشكال

رقم الصفحة	الاشكال
5	الشكل(1-2) تركيب الجهاز التناسلي الأنثوي النموذجي
7	الشكل(2-2) مقطع تشريحي ونسيجي يوضح العقد الليفية لمريضات UFs
11	الشكل(3-2) يوضح التليف الرحمي بالموجات فوق الصوتية ككتلة داكنة
16	الشكل(4-2) عوامل الخطر المتعلقة بالتليف الرحمي
22	الشكل(5-2) تعدد الاشكال في جين مستقبلات فيتامين (د)
23	الشكل(6-2) مسارات فيتامين د في جسم الإنسان
55	الشكل(1-4) الترحيل الكهربائي لحزم الـ DNA الكروموسومي
56	الشكل(2-4) ناتج تفاعل البلمرة المتسلسل PCR قبل عملية القطع بالانزيم القاطع <i>FOK1</i> لجين <i>VDR</i>

57	الشكل (3-4) الترحيل الكهربائي لنتاج جين VDR باستخدام الأنزيم القاطع <i>FOK1</i>
64	الشكل (4-4) الترحيل الكهربائي لجين <i>TNF-a</i> على هلام الاكاروز

قائمة المختصرات

الرمز	المصطلح
ART	Assisted reproductive technologies
BMI	Body Mass Index
ECM	Extra cellular matrix
ER	Estrogen receptor
FOK1	Flavobacterium okeanokoites
FSH	Follicle-stimulating hormone
GnRH	gonadotropin-releasing hormone analogs
HMB	Heavy menstrual bleeding
IF-n	Interferon
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL-1	Interleukin 1
IL-13	Interleukin 13
IL-15	Interleukin 15
IL-6	Interleukin 6
LH	Luteinizing hormone
PCOS	Polycystic ovary syndrome
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCR – RFLP	Polymerase chain reaction – Restriction Fragment Length Polymorphism
SHBG	Sex hormone binding globulin
SNPs	Single-nucleotide polymorphism

<i>TNF-α</i>	Tumor necrosis factor-alpha
UFs	Uterine Fibrosis
<i>VDR</i>	Vitamin D receptors

التليف الرحمي (Uterine Fibrosis) UFs أو الورم الليفي الرحمي هي أورام عضلية ملساء تنمو في عضل الرحم، ذو مسببات متعددة تحددها العوامل الوراثية والهرمونية والبيئية، وهو أحد أكثر الاضطرابات شيوعاً بين النساء في جميع أنحاء دول العالم (Ponomarenko *et al.*,2020)، يقدر انتشاره بنسبة 70%، مع ارتفاع معدل الإصابة في الإناث في سن الإنجاب، ولا يتم ملاحظته في الفتيات قبل سن البلوغ مما يشير إلى أن أصل المرض يعتمد على التغيرات الهرمونية (Al-Hendy *et al.* 2017)، قد يختلف في الحجم من عدة مليمتترات إلى 20سم أو أكثر، تعاني 30 % من النساء المصابات أعراض شديدة تشمل نزيف الرحم الغزير uterine bleeding والعقم infertility والولادات المبكرة premature births والاجهاض المتكرر Recurrent pregnancy loss (Giuliani *et al.*,2020)، واضطرابات الدورة الشهرية irregular menstruation واحتباس البول urinary retention والام الحوض pelvic pain وفقر الدم Anemia وتقلصات في الحوض Pelvic cramps (Machado- Lopez *et al.*,2021).

تعتبر الزيادة في الوزن Obesity والاستعداد الوراثي Genetic predisposition من اكثر عوامل الخطر لحدوث المرض في عدد كبير من النساء (Yang *et al.*,2022)، وفقا لبعض الدراسات التي أشارت أن نمو UFs يعتمد في الغالب على الهرمونات الستيرويدية الجنسية Steroid hormones إذ أن المستويات المرتفعة من الاستروجين Estrogen والبروجسترون Progesterone تُعد من أهم العوامل التي تحفز نمو وتكوين المرض (Lima *et al.*,2021)، تم تأكيد الدور الاساسي لهرمون الاستروجين في الفيسيولوجيا المرضية لأورام التليف الرحمي من خلال حقيقة ان الإصابة بـ UFs ينخفض بشكل كبير بعد سن اليأس، فضلا عن ذلك لوحظ زيادة في معدلات حدوث UFs لدى النساء اللواتي لديهن فرط في الاستروجين (Borahay *et al.*,2017)، ومع ذلك لا يزال السبب الرئيسي للمرض غير معروف بشكل دقيق مع اشارة بعض الدراسات أن عامل الوراثة والجينات قد تلعب دوراً مهماً في حدوث المرض (Islam *et al.*,2018) يُعد فيتامين (د) من أهم الفيتامينات التي لها ارتباط كبير مع حدوث الكثير من الإصابات بالعديد من الأمراض المختلفة ومنها مرض التليف الرحمي يتكون فيتامين (د) من مجموعة من المركبات الستيرويدية القابلة للذوبان في الدهون والتي لها تأثيرات متعددة الاتجاهات في جسم الإنسان (Narvaez *et al.*,2020)، ينتشر نقص فيتامين (د) في جميع أنحاء العالم ويمكن أن يكون ناجماً عن عوامل بيئية مثل التعرض للشمس والنظام الغذائي والإجهاد يتم إنتاجه إما في الجلد عن طريق عمل الأشعة فوق البنفسجية استجابة للتعرض المباشر لأشعة الشمس أو الحصول عليه من النظام الغذائي والمكملات (Dimakopoulos *et al.*,2019)، تم تعيين موقع جين VDR على الذراع الطويلة للكروموسوم 12(12q12-14)، يرتبط التعدد الشكلي لجين VDR

(rs2228570) بحالات مختلفة من الامراض الهرمونية (Yilmaz et al.,2018)، خلال الأعوام الماضية جذب فيتامين (د) اهتماماً متزايداً ويرجع ذلك إلى الاكتشافات الحديثة حول تأثير فيتامين (د) على العديد من النتائج الصحية والتباين الكبير في انتشار نقص فيتامين (د) عبر البلدان في جميع أنحاء العالم، يمارس فيتامين (د) تأثيره القوي على جسم الإنسان عن طريق نوع معين من المستقبلات (VDR) توجد هذه المستقبلات في مختلف الأعضاء بما في ذلك الجهاز العصبي والجهاز العضلي الهيكلي والجهاز المناعي وكذلك الجهاز التناسلي بما في ذلك عضل الرحم (Protic et al.,2017) يلعب فيتامين (د) دوراً مهماً في الحفاظ على وظائف الجسم الأساسية لذلك تمثل المستويات المنخفضة من فيتامين(د) مصدر خطر للعديد من الامراض (Ismailova and White.,2021)، وجدت الدراسات أن مستوى التعبير عن مستقبلات فيتامين (د) لدى النساء المصابة بـ UFs قد انخفض بشكل ملحوظ مقارنة بالنساء الأصحاء (Lima et al.,2021)، وكشفت العديد من التجارب السريرية إن تناول مكملات فيتامين (د) في حالات UFs المصابة بنقص الفيتامين قد منع نمو وتطور UFs وقلل من اعراضه (Saponaro et al.,2020).

عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha-308$) هو احد السيتوكينات ويطلق عليه أيضاً بـ Cachexin او Cachectin (Swardfager) et al.,2010، يتم انتاجه بشكل رئيسي من الخلايا الوحيدة Monocyte، والخلايا الضامة Macrophages، وكذلك ينتج من الخلايا البدينة Mast Cells والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells وغيرها من خلايا الجهاز المناعي (Jang et al.,2021)

يقع الجين $TNF-a$ على الكروموسوم (6P21) يتكون $TNF-\alpha$ من 157 حمض أميني بوزن جزيئي يبلغ 17 كيلو دالتون، يرتبط TNF بنوعين من المستقبلات المرتبطة بالغشاء الخارجي على الخلايا المستهدفة TNFR1 TNFR2 (Abutorabi et al .,2015).

يساهم عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha-308$) في العديد من العمليات منها ايض الدهون والتخثر ومقاومة الانسولين ووظائف الخلايا الطلائية التي تبطن الاوعية الدموية له تأثيرات متعددة الاتجاهات على أنواع مختلفة من الخلايا (Jang et al.,2021)، وكذلك المرتبطة بعضل الرحم (Wolanska et al,2010)، ومن الممكن أن يكون لعامل $TNF-\alpha-308$ دور منظم رئيسي للاستجابات الالتهابية ومن المعروف أنه يشارك في التسبب في بعض الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية، كما أنه يلعب دوراً رئيسياً في دورة الخلية كونه المتحكم في عمليات النمو والتمايز والاستماتة (Islam et al.,2018) وقيامه بعدة وظائف حيوية وفسلجية بما في ذلك، تحفيز عملية البلعمة ، قلة الشهية وتعديل

مقاومة الأنسولين بالإضافة كونه عاملاً مضاداً للأورام من خلال تحفيزه للجهاز المناعي في محاربة الخلايا السرطانية (Wolanska *et al.*,2010) وعلى الرغم من الخصائص المضادة للسرطان لـ $TNF-\alpha$ ، فإن المستويات المرتفعة من $TNF-\alpha$ ليست دائماً قادرة على تدمير جميع الخلايا غير الطبيعية (Postal *et al.*,2016).

ونظراً للزيادة الكبيرة في أعداد النساء المصابات بمرض تليف الرحم في محافظة كربلاء ولقلة الدراسات التي تخص الجانب الوراثي الجزيئي تم اجراء هذه الدراسة التي هدفت إلى :

1- دراسة تأثير بعض عوامل الخطورة في حصول الإصابة بالتليف الرحمي مثل العمر، السمنة ، التاريخ العائلي للإصابة ، استخدام موانع الحمل ، فترات الحيض ، الاجهاض ، عدد الولادات.

2- قياس مستوى تركيز فيتامين D لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي ومقارنته بمجموعة السيطرة.

3- دراسة تعدد الأشكال لجين مستقبلات فيتامين (د) (VDR) Vitamin D receptors gene (rs2228570) باستخدام تقنية الـ RFLP- PCR في كل من مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ومجموعة نساء السيطرة وتحديد الارتباط بين الأشكال الأليلية للجين مع مستوى فيتامين D.

4- دراسة التعدد الشكلي لجين عامل نخر الورم الفا (Tumor necrosis factor-alpha rs1800629) $TNF-\alpha$ بتقنية الـ Allele Specific PCR في كل من مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ومجموعة نساء السيطرة.

5- دراسة ارتباط التعددات الشكلية للجينات المدروسة (VDR .TNF) مع دليل كتلة الجسم BMI في المجموعتين.

1-2 الرحم Uterus

يتكون الجهاز التناسلي الانثوي من الرحم Uterus وقناتي فالوب Fallopian tube والمبيضين ovaries والمهبل vagina، الرحم وهو عبارة عن عضو مجوف على شكل كمثرى سميك الجدران قادر على التوسع يقع في منتصف تجويف الحوض خلف المثانة مباشرة وأمام المستقيم، يبلغ متوسط أبعاد الرحم عند الأنثى البالغة 8 سم وعرضه 5 سم وسمكه 4 سم ، يبلغ متوسط حجم تجويف الرحم ما بين 80 مل - 200 مل والوظيفة الرئيسية للرحم هي تغذية الجنين النامي قبل الولادة (Ameer et al.,2022).

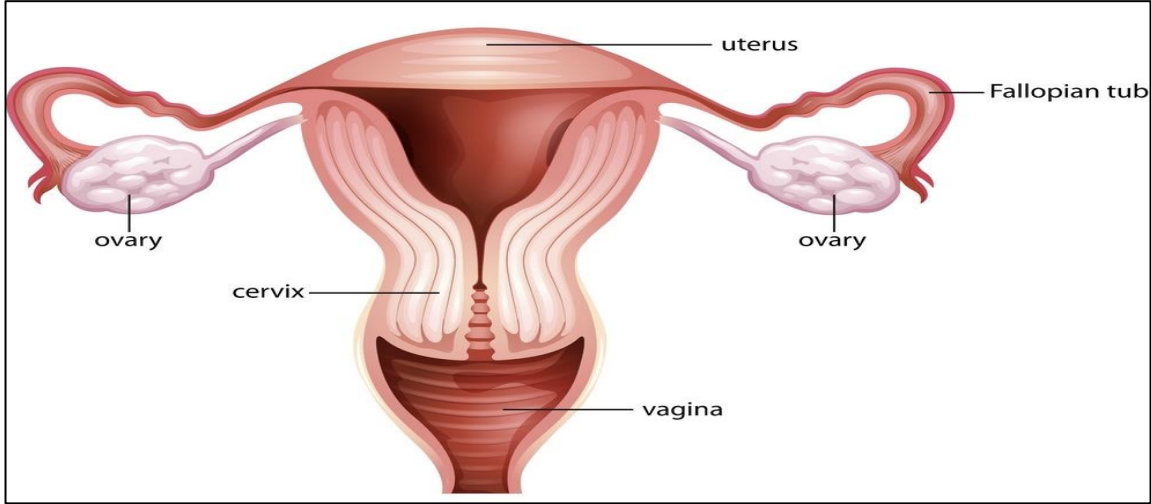
تختلف سماكة وهيكل بطانة الرحم بناءً على التحفيز الهرموني، ينقسم الرحم إلى عدة أقسام تشريحية رئيسية وهي :

- 1- القاع Fundus وهي منطقة منحنية تمثل الجزء العلوي والأوسع من الرحم يتصل بقناتي فالوب.
- 2- الجسم Corpus الجزء الرئيسي من الرحم ، ويبدأ مباشرة أسفل مستوى قناتي فالوب ويستمر نزولاً وهو المكان الذي تزرع فيه البويضة المخصبة اثناء فترة الحمل.
- 3- البرزخ Isthmus ويقع ما بين الرحم وعنق الرحم، وهو المكان الذي يبدأ فيه الرحم في الضيق.
- 4- عنق الرحم cervix uteri هو الجزء السفلي والذي يمتد نزولاً من البرزخ ويفتح في المهبل (Craig et al.,2022).

يتكون جدار الرحم من ثلاث طبقات من الأنسجة :

- أ- محيط الرحم Perimetrium، او الطبقة الخارجية هي طبقة رقيقة من الأنسجة مصنوعة من الخلايا الظهارية التي تغلف الرحم.
- ب- عضل الرحم Myometrium او الطبقة الوسطى تشكل معظم حجم الرحم وهي الطبقة العضلية المكونة بشكل أساسي من خلايا العضلات الملساء.
- ج- بطانة الرحم Endometrium أو الطبقة الداخلية وتسمى أيضاً بالطبقة الوظيفية والقاعدية وهي الطبقة الأكثر حيوية، إذ إنها ذات تخصصية وأهمية عالية في الوظائف التناسلية والدورة الشهرية، كما أنها تستجيب لتغيرات الهرمونية التي ينتجها المبيض وفي حالة هناك تلف في بطانة الرحم فقد يؤدي ذلك إلى تكوين التصاقات الرحم أو ما تعرف بمتلازمة أشرمان (Ameer et al.,2022)، عادةً النساء في سن الإنجاب، تنمو لديهن البطانة كل شهر للتهيئة لحدوث الحمل، إذا لم يتم تخصيب البويضة فيتم التخلص من البطانة ويعرف التدفق باسم (الحيض).

اما عندما تطلق المرأة بيضة من مبيضاها (Ovulates) تنتقل البيضة أسفل أنبوب فالوب الخاص بها إلى الرحم إذا تم تخصيب البويضة بواسطة حيوان منوي فسوف تغرس في بطانة الرحم وتنمو لتكون جنين (Strauss *et al.*,2013)، ومع اقتراب سن الياس تصبح الدورة الشهرية غير منتظمة وتتوقف في النهاية عن انقطاع الحيض وعندها تتوقف المبايض عن صنع الهرمونات وإطلاق البويض (Eric *et al.*,2010).



شكل (1-2) تركيب الجهاز التناسلي الأنثوي النموذجي (Sefah *et al.*,2023)

2-2 الأورام الحميدة Benign tumor

تُعرف الأورام الحميدة بكونها أورام خلوية تنتج من تجمع الخلايا في مواضع معينة من الجسم ، تكون الخلايا فيها مشابهة لخلايا نسيجها الاصلي تتميز بمحدودية تطورها ونموها البطيء وعدم انتشارها إلى الاعضاء المجاورة، ولا تعود مرة أخرى بعد ازالتها على عكس الاورام الخبيثة لذلك لا تشكل خطراً كبيراً على حياة الفرد (Moradi and Shokri .,2021).

3-2 الأورام الحميدة الرحمية Uterine polyps

أورام بطانة الرحم أو الأورام الرحمية تُعد نمواً غير طبيعياً يحتوي على كمية من الغدد والأوعية الدموية التي تظهر من بطانة الرحم، تتشكل الأورام الحميدة الرحمية عندما يكون هناك نمو مفرط لأنسجة بطانة الرحم، ترتبط ببطانة الرحم بواسطة ساق رقيقة أو قاعدة واسعة وتمتد إلى داخل الرحم وعادة ما تكون الاورام الحميدة الرحمية غير سرطانية ، ولكنها قد تسبب مشاكل في الدورة الشهرية (الحيض) أو

الخصوبة إذا تركت دون علاج ، تتراوح في الحجم ما بين حوالي 5 ملم إلى أورام كبيرة تملئ تجويف الرحم بأكمله إذ تؤثر الاحجام الكبيرة منها على مظهرها في تنظير الرحم، قد تكون الأورام الحميدة طرية وكيسية أو صلبة وليفية، قد تكون، مفردة أو متعددة ويمكن العثور عليها في جميع الفئات العمرية والأكثر شيوعاً عند سن 40 عاماً و ذروة الإصابة تكون بين سن 40- 49 عام (Nijkang *et al.*,2019)، يقدر انتشار الأورام الحميدة في بطانة الرحم لدى النساء في سن الإنجاب اللواتي يعانين من نزيف الرحم غير الطبيعي ما بين 20- 40% وتبدأ بالتلاشي والتراجع بعد انقطاع الحيض (Ali *et al.*,2021)، يمكن أن تمتد إلى تجويف بطانة الرحم على شكل ورم ، قد تكون بدون أعراض أو يصاحبها نزيف رحمي غير طبيعي، وقد تُشفى الزوائد والتنوءات اللحمية الصغيرة بدون أعراض من تلقاء نفسها، يقلل هرمون البروجسترون ومنبهات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية من أعراضها، في حين أن العلاج النهائي هو الاستئصال الجراحي (Clark *et al.*,2015; Ameer *et al.*,2022) المظهر السريري الرئيسي للأورام الرحمية هو نزيف الرحم غير الطبيعي، إذ تصل نسبة النساء اللواتي تعاني منه حوالي 65% من النساء اللواتي تم تشخيص إصابتهن بالورم الليفي الرحمي (Whitaker *et al.*,2016).

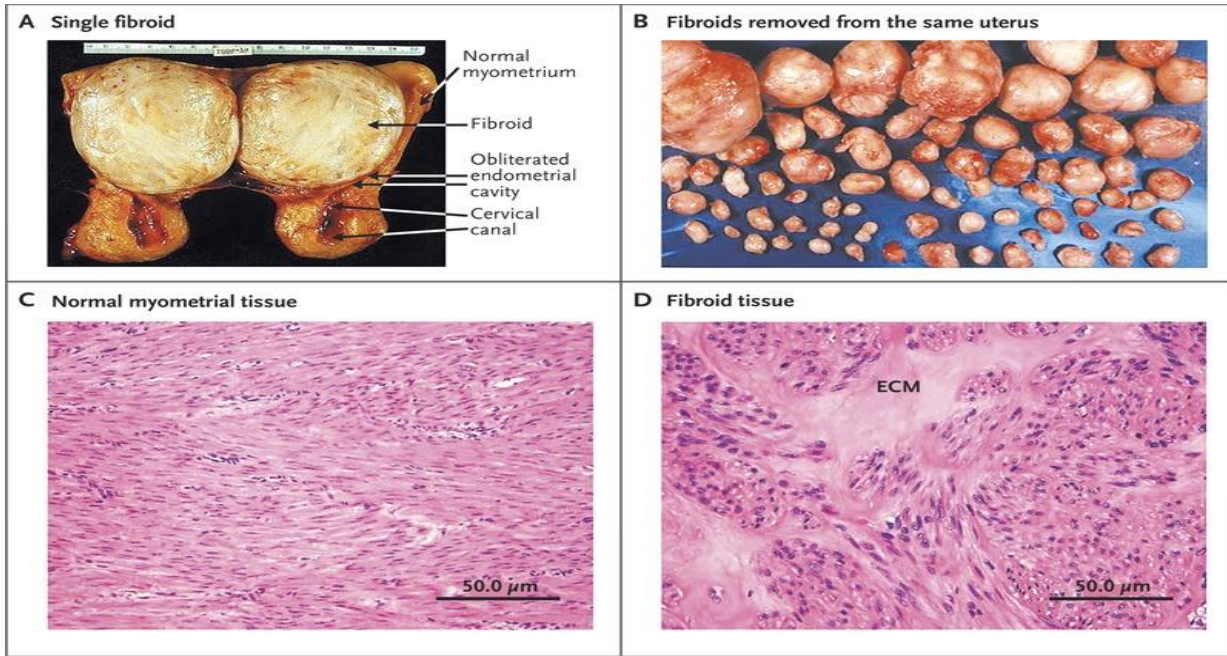
غالباً ما يتم اكتشاف هذه الأورام في النساء بدون أعراض في الفحص الروتيني بالموجات فوق الصوتية (Luerti *et al.*,2019)، قد تسبب الأورام الحميدة الرحمية العديد من المشاكل الصحية لدى النساء ومنها حالات العقم Infertility والإجهاض المتكرر Recurrent miscarriage (Mouhayar *et al.*,2017)، ومن أسباب العقم عند وجود هذه الأورام في بطانة الرحم هو سد قناة عنق الرحم أو الدخول إلى قناة فالوب الذي يؤدي إلى إعاقة نقل الحيوانات المنوية، يمكن أن تمنع مساحة السطح للورم انغراس الجنين في بطانة الرحم التي تعمل كمساحة تشغل حيزاً، علاوة على ذلك ، قد تخلق الأورام الحميدة استجابة التهابية مماثلة داخل الرحم يزعج انغراس الجنين (Nijkang *et al.*,2019).

إن الأسباب الرئيسية لهذه الأورام في بطانة الرحم غير واضح تماماً وغير معروفة، ومع ذلك هناك عدة نظريات مقترحة تتعلق بمسببات هذه الأورام، إذ يعتقد نتيجة لزيادة تركيز هرمون الاستروجين في خلايا الأورام الرحمية مقارنة ببطانة الرحم الطبيعية، كذلك انخفاض مستويات مستقبلات البروجسترون في الأورام الحميدة ، ولوحظ أن النساء اللواتي يخضعن للعلاج بالهرمونات البديلة لديهن نسبة أعلى للإصابة بالأورام الحميدة الرحمية، قد يكون هذا بسبب التحفيز المستمر لبطانة الرحم بواسطة الاستروجين (Ishikawa *et al.*,2010).

يتأثر الرحم بمجموعة مختلفة من الاضطرابات النسائية، بما في ذلك التدلي، والالتهابات، والتشوهات والالتصاقات، والسرطان ، تعتبر أورام التليف الرحمي من الأورام الحميدة الشائعة عند الإناث وغالباً ما

يظهر مع أورام متعددة منفصلة في تجويف الرحم، نادرًا ما يتحول إلى ورم خبيث، يقل حجمه أو يبدا بالتلاشي بعد انقطاع الحيض، قد يسبب نزيفًا غزير في الرحم ويؤدي إلى الإجهاض، يؤدي النزيف الحاد إلى فقر الدم الناجم عن نقص الحديد (Rosa et al.,2018).

تلعب بعض العلاجات دور في التسبب بالورم الحميد كعلاج تاموكسيفين، الذي غالبًا ما يستخدم في علاج سرطان الثدي، له آثار على الأنسجة التي تحتوي على مستقبلات هرمون الاستروجين، يعمل تاموكسيفين كعامل مضاد للسرطان على أنسجة الثدي، ارتبط استخدام تاموكسيفين المزمّن بتطور الأورام الحميدة في بطانة الرحم (Ludwin et al.,2020)، الأدوية عن طريق الفم ليست فعالة في كثير من الأحيان لذلك يلجأ إلى الجراحة في أغلبية الحالات ، ويعد استئصال الرحم ثاني أكثر العمليات الجراحية شيوعًا التي يتم إجراؤها على النساء المصابات بالورم الليفي الرحمي (Paul et al.,2018).



شكل (2-2) مقطع تشريحي ونسيجي يوضح العقد الليفية لمريضات UFs

(Bulun.2013)

Single fibroid –A

Fibroid removed from the same uterus – B

Normal myometrial tissue –C

Fibroid tissue –D

1-3-2 أنواع التليف الرحمي Types of uterine fibrosis

يتحفظ ويتطور الـ UFs ضمن ثلاث اجزاء تشريحية من الرحم وتم تصنيف أورام التليف الرحمي الى عدة أنواع :

- 1 - الأورام تحت المصلية Subserosal
- 2 - الأورام تحت الجدار Intramural
- 3 - الأورام تحت المخاطية Submucosal
- 4 - الأورام ذات السُوَيْقة (Bulun.2013) Pedunculated

1-1-3-2 الأورام تحت المصلية Subserosal

تقع تليفات الرحم من نوع تحت المصل خارج عضل الرحم، ووجد أنها لا تؤثر على حدوث عملية الحمل او على معدلات الخصوبة (Zepiridis *et al.*,2016)، وتعد أكثر أنواع أورام التليف الرحمي انتشارا ولوحظ أن النساء المصابات بتليف الرحم من النوع تحت المصلي ليس لديهن فروق ذات دلالة إحصائية عن النساء اللواتي يخلون من أعراض الإصابة (Gomez *et al.*, 2021).

2-1-3-2 الأورام تحت الجدار Intramural

يمتاز هذا النوع من التليف الرحمي بأخترق عضل الرحم دون حدوث تشويه في تجويف بطانة الرحم وعادةً تؤثر سلبا على عملية حدوث الحمل في وقت مبكر وبالتالي تتسبب بتأخير الحمل لفترة طويلة، هي أكثر الأنواع شيوعا ويجب ازالتها، وأكدت دراسات مختلفة إن النساء اللواتي خضعن لعملية استئصال التليف كانت أغلب أنواع تليفات الرحم من النوع تحت الجدار (Sefah *et al.*,2023).

3-1-3-2 الأورام تحت المخاطية Submucosal

هذا النوع يسبب تشوهاً داخل تجويف الرحم، أو يقوم بتعطل أمداد الدم لبطانة الرحم، مما قد يؤثر على انغراس الجنين خلال فترة الحمل، وفي دراسة حديثة أكد العديد من الباحثين، أن تليف الرحم من نوع تحت المخاطي يخفض من معدلات الخصوبة ومن المحتمل ان النزيف الحاد والغزير خلال إصابة بالتليف

قد يكون سببه تليف الرحم من النوع تحت المخاطي، مما قد يؤثر على عمليات الزرع بتقنية التلقيح الاصطناعي (Sefah et al.,2023).

4-1-3-2 الأورام الليفية ذات السُوَيْقة Pedunculated

هذا النوع من أنواع التليف لا تنمو في مكان معين، يمكن أن تحدث خارج وداخل تجويف الرحم، وهي تتصل بالرحم بواسطة ساق وعائي قد يكون هذا النوع من التليفات غير مصحوب بأعراض ، ولكن يمكن أيضاً أن يسبب أعراض إذا نمت وبدأت في الضغط على كتل أخرى أو انفصلت وأصبحت طفيلية في الحوض، التليفات الطفيلية هي حالات غير شائعة ونادرة الحدوث ينفصل فيها التليف تحت المصل المعنق عن الرحم ويطور إمدادات دموية بديلة من مصادر أخرى، مثل الأوعية الدموية (Gomez et al.,2021).

2-3-2 أصل التليف الرحمي The origin of uterine fibrosis

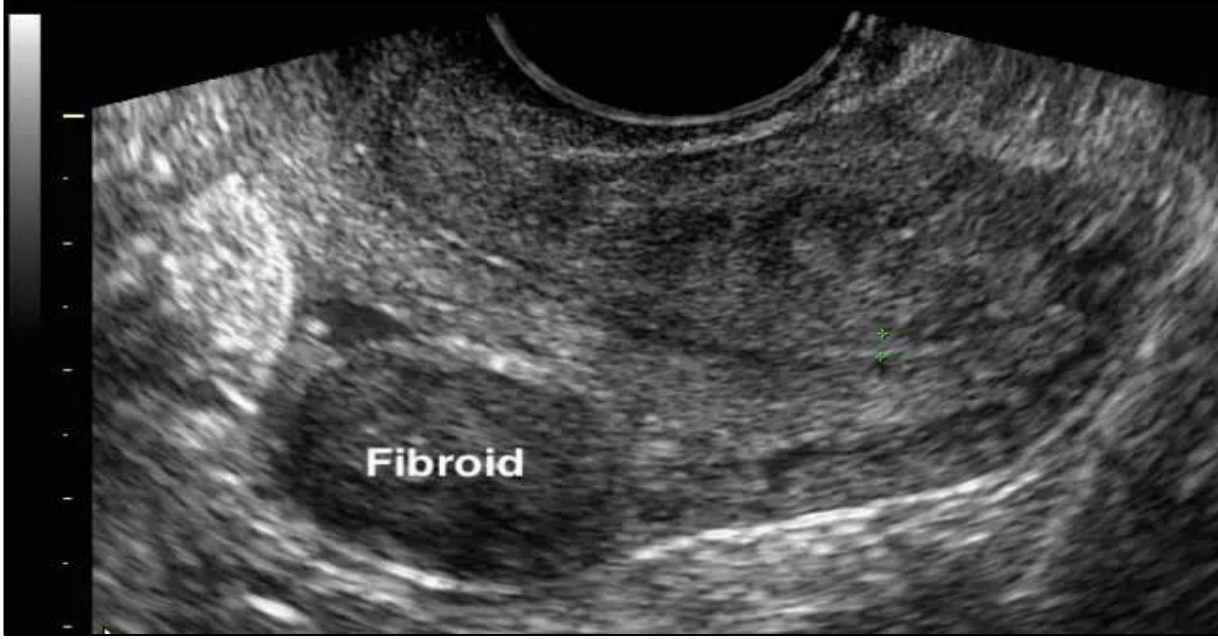
الآليات وراء التسبب في الإصابة بالتليف الرحمي غير معروفة إلا أنه يعتقد أصل نمو الورم هو من الخلايا الجذعية لععضل الرحم، قد يكون التعرض البيئي الضار لععضل الرحم في وقت مبكر من العمر للمواد الكيميائية المسببة لحدوث اضطرابات الغدد الصماء بمثابة الضربة المبكرة للحث على إعادة برمجة الخلايا الجذعية الطبيعية لععضلة الرحم مما يؤدي إلى تعزيز تلف الحمض النووي وعدم استقراره وحدوث طفرات وتحولها إلى خلايا جذعية منشئة للورم، يتميز تطور الورم ونموه بشكل أساسي بتكاثر الخلايا وتثبيط موت الخلايا المبرمج Apoptosis، والترسب المفرط لطبقة Extracellular matrix (ECM)، وغيرها من المسارات البيولوجية المهمة، من عوامل خطورة الإصابة بالورم الإستجابة المفرطة لهرمونات الستيرويد ، ونقص فيتامين (د)، وتغير Microbiome الجهاز التناسلي، كلها عوامل تساهم في عملية الالتهاب المزمن وبالتالي قد تنشط هذه العوامل المسارات التي يعتمد عليها تكاثر الخلايا مما يؤدي في النهاية إلى تطور الورم (Baird et al.,2020).

3-3-2 أعراض التليف الرحمي Symptoms of uterine fibrosis

على الرغم من أن العديد من حالات التليف الرحمي لا تظهر عليها أعراض أو تظهر عليها أعراض بسيطة وبالتالي تبقى هذه الحالات غير مشخصة، ولكن نسبة 40 % منها تظهر مجموعة مختلفة من الأعراض حسب الحجم والموقع، على الرغم من أن هذه الأورام حميدة، إلا أنها مرتبطة بأمراضية كبيرة وتعتبر المؤشر الأساسي لاستئصال الرحم ، ومصدراً رئيسياً لضعف الجهاز التناسلي الانثوي في كثير من الحالات (Al-Hendy et al.,2017)، يتم تحديدها عادة في النساء اللواتي يعانين من آلام الحوض

أعراض الانسداد، العقم، الإجهاض المتكرر، الولادة المبكرة، مشاكل الخصوبة، تقلصات في الحوض تغيرات في بطانة الرحم بما في ذلك غزارة الحيض، هي الأعراض الأكثر شيوعاً المرتبطة بأورام التليف الرحمي (Ali et al., 2020)، فضلاً عن كونها عاملاً يسبب ضعف الجهاز التناسلي الأنثوي والضعف العام للجسم من خلال عدة آليات منها التثوية في تجويف الرحم، وزيادة انقباض عضلات الرحم، والشعور بضغط أسفل البطن، وكذلك يمكن أن يتداخل انتفاخ البطن، وضغطه على الحوض مع ضعف الكلية والأوعية الدموية، أما في حالات الحمل فقد ارتبط ظهورها بالولادة المبكرة وانخفاض في وزن الجنين عند الولادة (Donnez and Dolmans ., 2020) أكدت إحدى الدراسات أن أغلبية حالات غزارة الحيض يعود إلى أورام التليف الرحمي، وصفت تقارير الحالات الفردية أوراماً كبيرة جداً لدرجة تؤدي إلى عدم الراحة في الحوض وفشل في الجهاز التنفسي والأعراض البولية والإمساك أثناء فترة الحمل يمكن أن يؤدي الجمع بين الأورام الليفية الكبيرة وتضخم الرحم إلى أعراض انسداد المسالك البولية (Giuliani et al., 2020)، كذلك وجد علاقة تربط بين حالات انفصال المشيمة ومضاعفات الحمل وموت الجنين داخل الرحم مع الإصابة بالتليف الرحمي فضلاً عن ارتباطها بعسر الولادة والولادة القيصرية ونزيف ما بعد الولادة، وغالباً ما يسبب التليف دورات شهرية غير المنتظمة، مع زيادة في طول الدورة والنزيف الحاد.

إن هذه الأورام لا علاقة لها بسرطان الرحم ولا يمكن أن تتحول لسرطان إلا في حالات نادرة، ومن الممكن أن تبقى هذه الأورام صغيرة الحجم أو قد تكبر لتصبح ضخمة جداً مما يؤدي إلى ضرورة التدخل الجراحي لاستئصالها أو استئصال الرحم في الحالات الشديدة للنساء اللواتي لا يرغبن بالحمل (Zhao et al., 2017).



شكل (2-3) التليف الرحمي بالموجات فوق الصوتية ككتلة داكنة

(Tîrnovanu *et al.*,2022)

4-2 اسباب نشوء التليف الرحمي Causes of uterine fibrosis

هناك العديد من العوامل التي تعد من مسببات الاصابة بالتليف الرحمي، ومنها التقدم في العمر Age التاريخ العائلي family history، ارتفاع ضغط الدم Hypertension، استخدام وسائل منع الحمل عن طريق الفم (Al-Hendy *et al.*,2017)، بالإضافة الى عوامل أخرى منها السمنة Obesity، الحيض المبكر early menarche، انتباز بطانة الرحم Endometriosis ونقص فيتامين(د) (Mohammedi *et al.*,2020).

كذلك تساهم العوامل المرتبطة بتدخين التبغ والتعرض للظروف البيئية الضارة في وقت مبكر من العمر في نمو التليف الرحمي (Makala *et al.*.,2020)، بالإضافة الى اختلال التوازن الهرموني المرتبط بالمبيض حيث تلعب فترة ما قبل انقطاع الحيض دورهم تبدأ فيها مستوى بعض الهرمونات كالهرمون المنشط للجريب FSH في الزيادة تدريجياً وأنخفاض مستويات هرمونات أخرى (Bacon *et al.*,2017) تعد العوامل البيولوجية أحد مسببات هذه الأورام بما في ذلك النظام الغذائي وزيادة التوتر والتأثيرات البيئية والعرقية وداء السكري إضافة الى التغيرات الجينية وعوامل النمو المختلفة والسايوتوكينات، ويُعتقد أن عدم تنظيم العمليات الالتهابية متورط في بدء تكوين الورم، وترسب المصفوفة خارج الخلية

Extracellular matrix ، وتكاثر الخلايا، والتهاب الأنسجة ، هي الأحداث الخلوية الرئيسية تعمل على نمو وتطور أورام التليف (Islam et al.,2018).

ومن أهم مسببات الإصابة بالتليف الرحمي او التي يمكن تقسيمها إلى عدة أسباب رئيسية :

1-4-2 العوامل الهرمونية Hormonal factors

اثبتت الكثير من الدراسات ان التليف الرحمي من الاورام التي تعتمد على الهرمونات ، ارتبط تطور ونمو UFs في النساء المصابات على هرمونات الستيرويدات الجنسية sex steroid hormones وأن المستويات المرتفعة من الاستروجين والبروجسترون لها دور في تحفيز الورم (Ciebiera et al.,2018a) يقوم هرمون الاستروجين بتحفيز نمو بطانة الرحم خلال كل دورة شهرية استعدادًا للحمل تحتوي أورام التليف على مستقبلات هرمون الاستروجين أكثر من خلايا عضل الرحم الطبيعي (De et al.,2011).

البروجسترون هرمون سترويد يتم انتاجه من الجسم الأصفر، يمنع البروجسترون موت الخلايا المبرمج الذي يحدث في اغشية الجنين وبالتالي يقوم بحماية الأغشية من التمزق الذي يؤدي للولادة المبكرة ، تشكل المستويات العالية من البروجسترون عامل خطر في نمو خلايا عضل الرحم الغير طبيعي (Giuliani et al.,2020) كما تم تأكيد الدور المهم لهرمون الاستروجين وارتباطه بأمراض UFs من خلال حقيقة أن UFs نادراً ما يحدث قبل الحيض وينخفض بعد سن اليأس، مما يدعم دور الهرمونات الجنسية وارتباطها المباشر بحدوث الإصابة، كذلك لوحظ زيادة كبيرة في معدلات نمو UFs في حالات فرط الاستروجين (Borahay et al., 2017)، يؤثر هرمون الاستروجين على العمليات الفسيولوجية ويلعب دوراً مهماً في العديد من الامراض منها السرطان ،السمنة، انتباز بطانة الرحم والعديد من الامراض النسائية (Hamilton et al.,2016)، يتم إنتاج هرمون الاستروجين بشكل رئيسي في المبايض والخصيتين، يؤثر الاستروجين على نمو العديد من الأنسجة المستهدفة ووظيفتها وتمايها، يتم توزيع الهرمون في جميع أنحاء السطح الداخلي والخارجي للخلايا،ولكن يتم الحفاظ عليه بألفة وخصوصية عالية في الخلايا المستهدفة عن طريق بروتين رابط داخل النواة يسمى مستقبل الأستروجين (ER) Estrogen receptor والذي يكون على نوعين هما ER a و ER b، يتم التوسط في التأثيرات الفسيولوجية لهرمون الاستروجين بواسطة ER، ينشط الاستروجين بشكل فعال تكاثر الخلايا في الورم الليفي ، وقد ارتبطت المستويات العالية من الاستروجين بزيادة حجم الأورام الليفية، في حين أن الأدوية التي تقلل نشاط الاستروجين يمكن أن تحفز انكماش وتقلص الورم، تُعزى هذه التأثيرات إلى الدور المباشر لهرمون الاستروجين على مستقبلات هرمون الاستروجين في خلايا الورم، فضلا عن التغيرات في مستوى

الاستروجين التي تحدث أثناء الحمل، قد يساهم ارتفاع هرمون البروجسترون أثناء الحمل أيضاً في تنظيم نمو الورم (Borahay *et al.* 2017).

2-4-2 العوامل المرضية Pathological factors

تؤدي العديد من الأمراض الى التسبب أو المساهمة بتطور التليفات الرحمية إذ تعمل التهابات الجهاز التناسلي المزمنة إلى تعزيز ونمو الأنسجة الليفية أو تغيير نشاط بطانة الرحم وكذلك تعمل على أضعاف عمليات اصلاح الانسجة الرحمية وتعزيز تكوين التليف الرحمي إذ تشارك العديد من الأمراض النسائية بالتسبب بتحفيز الورم ومنها انتباز بطانة الرحم وهو أحد الامراض التي تصيب الجهاز التناسلي الانثوي نتيجة لنمو نسيج مشابه للنسيج الذي يبطن الرحم خارج الرحم، كذلك الإصابة بمتلازمة تكيس المبيض المتعدد (PCOS) polycystic ovary syndrome لها دور كبير في ارتفاع حالات الإصابة بـ UFs بمعدل 65 % مقارنة بالنساء الغير المصابات بالمتلازمة وهذا قد يعود إلى ارتفاع مستوى هرمون Luteinizing hormone (LH) لديهن (Galindo. 2018)، كما أشار Haan وجماعته (2015) إلى وجود علاقة ما بين ارتفاع ضغط الدم وحدوث الأورام الليفية ، مما يشير إلى أن النساء المصابات بارتفاع ضغط الدم أكثر عرضة للإصابة بالتليفات الرحمية.

2-5 عوامل الخطورة Risk factors

تلعب العديد من العوامل دوراً مهماً في التسبب لحدوث التليفات الرحمية لدى النساء والتي تعمل على زيادة نسبة الإصابة ومن هذه العوامل هي :

2-5-1 العمر Age

يشكل العمر عامل خطر لتطور الورم ترتفع حالات الإصابة عند النساء اللواتي لا تقل أعمارهن عن 40 سنة (Pavone *et al.*,2018)، أشار Morhason-Bell وجماعته (2022) إلى زيادة الإصابة لديهن بمعدل 25-20% للنساء في سن الانجاب و30-40% من النساء فوق 40 عاماً، كما يزداد خطر الإصابة بـ UFs حوالي 4-11 مرة لدى النساء اللواتي تتراوح اعمارهن بين 40-55 عاماً مقارنة بالنساء اللواتي تتراوح اعمارهن بين 20-30 عاماً، أكدت الدراسات أن حالات الإصابة بـ UFs لا تحدث قبل سن البلوغ ويقل معدل ظهورها بعد سن اليأس، كذلك يؤدي انقطاع الحيض في سن متأخر الى زيادة خطر الإصابة بسبب التعرض للاستيرويدات الجنسية (Sparic *et al.*,2016) ووجد بعد انقطاع الحيض تبدأ الأورام بالتنقل والتلاشي إلا أن استخدام بعض العلاجات قد يتسبب في إعادة نموها كالعلاج بالهرمونات البديلة (Yang *et al.*,2022).

Obesity 2-5-2 السمنة

تعد السمنة مرض استقلابي مزمن ينتج عن تفاعل عدة عوامل، اكدت دراسات مختلفة أن مؤشر كتلة الجسم يصل ما بين 25-70% لدى النساء المصابة بالتليف الرحمي، وبلغت نسبة 24 % من النساء البدنيات واللواتي خضعن لعمليات استئصال الرحم بسبب الاورام الليفية (Sefah et al., 2023).

تؤدي السمنة إلى تغييرات في وظيفة جهاز الغدد الصماء، وتؤثر على مستويات الهرمونات الجنسية في الدم وتغير أنماط الإفراز والمسارات الأيضية للهرمونات وأدوارها في الأعضاء المستهدفة (Sun et al., 2019).

تنتج الأنسجة الدهنية السابتوكينات المختلفة وعوامل النمو التي تلعب دوراً في تنظيم العمليات المرضية والفسيولوجية المختلفة (Ellulu et al., 2017)، يحدث UFs بشكل اكبر عند النساء البدنيات واللاتي خضعوا للعلاج بالهرمونات، اكدت الدراسات السابقة ارتباط كل كيلو غرام زائد من وزن الجسم بزيادة خطر الإصابة بـ UFs ، فإن زيادة مؤشر كتلة الجسم بوحدة واحدة، وارتفاع نسبة الدهون في الجسم تزيد من خطر الإصابة بالمرض ،غالباً ما تكون النساء البدنيات اكثر عرضة لاختلال التوازن في الهرمونات نتيجة الإباضة، مما يؤدي الى زيادة مستوى هرمون الاستروجين بسبب التحويل المحيطي للأندروجين تشير الدراسات في الواقع إلى أن UFs يمكن أن يكون معتمداً على هرمون الاستروجين أو على هرمون البروجسترون، وبالتالي فإن أي خلل في هذه الهرمونات يؤدي إلى تحفيز UFs أو تطوره (Yang et al., 2022) ومع ذلك فإن الدراسات حول مخاطر الأورام الليفية لدى النساء المصابات بالبدانة ، وخاصة ذوات منطقة الدهون الحشوية الكبيرة نسبياً نادرة.

تشمل التفسيرات المحتملة لزيادة حدوث التليفات الرحمية لدى النساء المصابات بالبدانة هو تغير عملية التمثيل الغذائي للهرمونات الجنسية ، وانخفاض مستوى Globulin المرتبط بالهرمونات الجنسية والالتهاب المنتظم، يُفترض أن الأنسجة الدهنية تؤثر على أنسجة الغدد الصم، فإن زيادة الدهون في الجسم ستزيد من كمية هرمون الاستروجين في الجسم والاستروجين هو المحرك الاساسي لهذه الأورام ، حيث يمكن أن يكون الالتهاب دافعاً وذلك بسبب تراكم الخلايا الدهنية ، اذا حصل فيها زيادة في السيتوكينات الإلتهابية

في الجسم والتي يمكن أن تدفع نمو بروتينات المصفوفة خارج الخلية Extracellular matrix (ECM) في أورام التليف (Soave and Marci., 2018) علاوة على ذلك، فإن النساء البدنيات المصابات بمرض السكري من النوع الثاني أكثر عرضة للإصابة بالورم والتي ارتبطت مع ارتفاع تركيز عامل النمو الشبيه بالأنسولين (Insulin-like Growth Factor IGF) بالإضافة أن مقاومة الأنسولين تلعب دوراً في تطور الأورام الليفية الرحمية لدى النساء البدنيات (Sommer et al., 2015).

3-5-2 العامل الوراثي Genetic factor

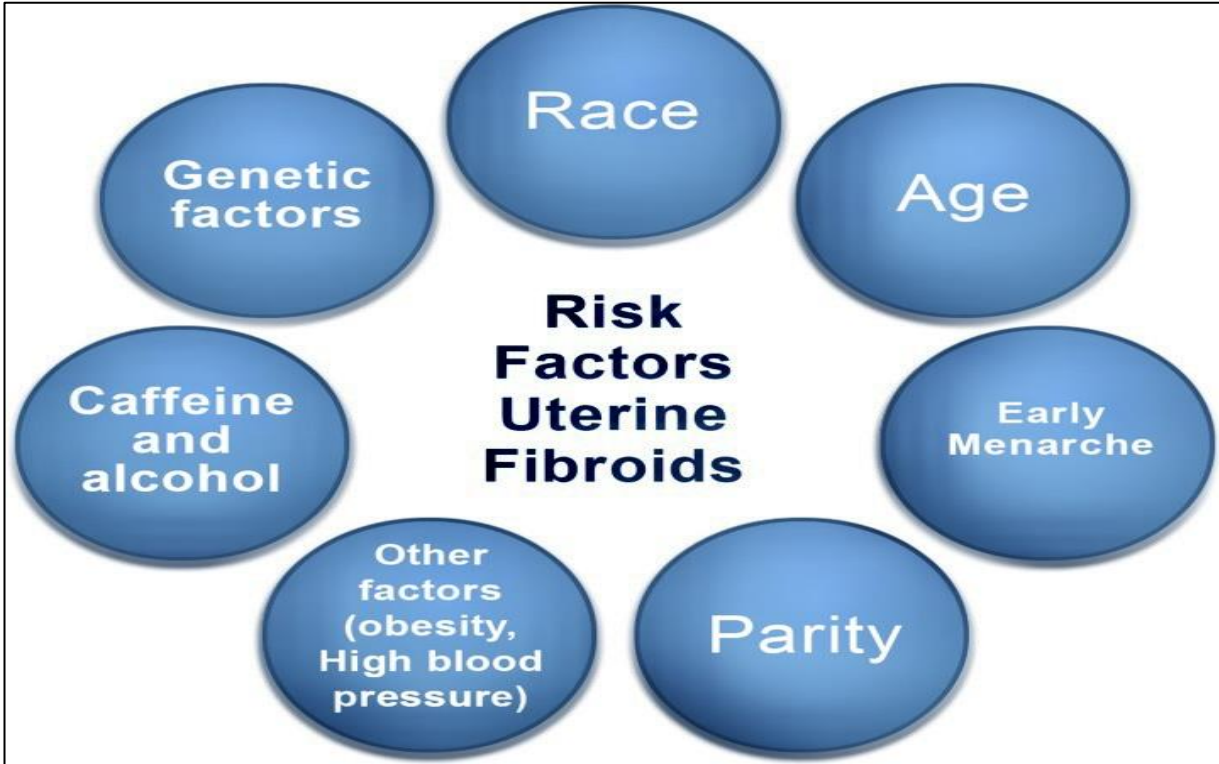
يشكل العامل الوراثي دوراً مهماً في نمو أورام التليف، أشارت العديد من الدراسات إلى زيادة خطر الإصابة بـ UFs لدى النساء ذوات التاريخ العائلي الايجابي للمرض (Wise *et al.*, 2004)، أشارت دراسة Välimäki وجماعته (2018) إلى أهمية الاستعداد الوراثي لحدوث الـ UFs إذا أكد أن إصابة أحد أفراد الأسرة (الأم أو الأخت) بالورم يزيد من خطر الإصابة (Välimäki *et al.*, 2018).

وجد ما يقارب حوالي 40% من حالات الإصابة بالـ UFs تنتج من تغيرات في الكروموسومات (العديدية والشكلية) نتيجة عمليات الانتقال بين الكروموسومات 4 و6 والكروموسومات 10 و12 مع حدوث أنواع أخرى من الأورام مثل الورم الكلوي والورم الرئوي (Manta *et al.*, 2016)، توصلت عدة دراسات عن حدوث أنواع مختلفة من الطفرات لدى النساء المصابة بالـ UFs والتي شملت تغيير التعبير الجيني وعوامل النمو، وجينات الإصلاح، وجينات المصفوفة خارج الخلية Extracellular matrix، وجينات الكولاجين والمائتوكوندريا كذلك اتاحت استخدام الأساليب الحديثة للوراثة الجزيئية في الجانب الطبي الحصول على معلومات عن المسببات الهرمونية والمرضية والجينية المتعلقة بنمو الأورام الليفية الرحمية لدى النساء (Baranov *et al.*, 2019).

مع ذلك لم تُعرف لحد الآن وبشكل دقيق نسبياً أهم الجينات المسؤولة عن نشأة التليف الرحمي ولكن كانت هناك بعض الاقتراحات المتعلقة بالدور المساهم للعمر والعرق والحيض المبكر والسمنة وهرمونات الستيرويد في الاستعداد للورم (Pavone *et al.*, 2018).

4-5-2 الحيض المبكر Early menarche

يشكل الحيض المبكر قبل سن عشرين سنوات عامل خطورة لنمو الـ UFs عند النساء، حيث وجدت دراسات أكدت فيها وجود علاقة ما بين النساء اللواتي يعانين من الحيض بوقت مبكر والإصابة بالـ UFs، بالإضافة إلى أن الحيض المبكر هو أحد العوامل الخطرة للإصابة بالإمراض المختلفة ومنها اعتلال الأوعية الدموية ومرض السكري من النوع الثاني، وكذلك سرطان بطانة الرحم وسرطان الثدي وهذه الأمراض قد ترتبط مع أورام التليف الرحمي، بالمقابل إن ظهور الحيض بعد سن 16 يُعد عامل من عوامل الوقاية للإصابة بالورم (Manta *et al.*, 2016).



شكل (2-4) عوامل الخطر المتعلقة بالتليف الرحمي (Donnez & Dolmans 2016)

5-5-2 Race العرق

تميل أعراض الـ UFs لدى النساء بظهورها بصورة أكبر بين النساء المنحدرات من أصل افريقي ويعزى ذلك إلى ارتفاع الستيرويدات لديهن، أو بسبب نقص فيتامين (د) لدى النساء ذوات البشرة السمراء اذ وجد أن النساء من ذوات الأصل الأفريقي يعانين من نقص فيتامين (د) بمعدل 5-10 مرات أكثر من النساء ذوات البشرة البيضاء نتيجة الامتصاص المحدود للأشعة فوق البنفسجية وهو امر مهم لعملية التمثيل الغذائي لفيتامين (د) (Ciebiera *et al.*,2021).

6-5-2 ارتفاع ضغط الدم Hypertension

تم تناول العلاقة بين الأورم الليفية وارتفاع ضغط الدم في العديد من الدراسات حيث وجدت ارتباطاً إيجابياً مهماً بينهما (Haan *et al.*,2018)، يرتبط ارتفاع ضغط الدم بزيادة خطر الإصابة بالمرض بغض النظر عن استخدام الأدوية الخافضة للضغط فالنساء اللواتي يعانين من ارتفاع ضغط الدم يكونن أكثر عرضة للإصابة بالـ UFs بخمس مرات (Yang *et al.*,2020).

7-5-2 عامل الانجاب Reproductive factor

أكدت الدراسات وجود علاقة عكسية بين عدد الولادات والـ UFs، ويعود ذلك إلى زيادة تمايز عضل الرحم اثناء فترة الحمل، مما يجعل الأنسجة أقل عرضة لتأثير الطفرات الجينية التي تسبب الورم (Reis *et al.*,2016) النساء اللواتي لا يلدن هن اكثر عرضة للإصابة بالمرض من النساء متعدّدات الولادة (Stewart *et al.*,2017)، قد يقلل كل طفل من خطر الإصابة بهذه الحالة المرضية، ويعزى ذلك إلى تعرضهن اثناء الحمل لهرمونات الستيرويد ويحصل اعادة تشكيل لانسجة الرحم بعد كل حمل وهذا يؤدي الى انخفاض تكوين الأورام الرحمية (Yang *et al.*,2022).

8-5-2 استهلاك الكحول Alcohol consumption

على الرغم من أن الآلية الأساسية غير معروفة، أدى تناول الكحول إلى تغيير عوامل النمو والسيطوكينات والتي تلعب دورًا في التسبب في الإصابة بالورم، قد يكون تلف الحمض النووي الناجم من الكحول أحد العوامل المساهمة لحدوث الإصابة (Yang *et al.*,2022)، كذلك يؤدي استهلاك الكحول إلى الإجهاد التأكسدي، والتغيرات لا جينية، والتغيرات في مستويات الهرمونات والسيطوكينات وعوامل النمو التي تؤدي إلى مشاكل في الإنجاب (Akison *et al.*,2019).

لا يزال تأثير التدخين على الورم مثيرًا للجدل، وجدت عدة دراسات أن مستويات الاستراديول والاسترون انخفضت عند المدخنين كما ان تدخين السجائر يغير من مستويات هرمون الاستروجين، وان مكونات دخان السجائر تؤدي إلى تأثيرات مرتبطة بالاستروجين لتعزيز تكاثر الخلايا (Garaycochea *et al.*,2018).

9-5-2 التغذية Nutrition

يرتبط تناول الكثير من اللحوم الحمراء (مثل لحم البقر) بزيادة مخاطر الإصابة بالتليف الرحمي بالمقابل يبدو أن تناول الكثير من الخضار يحمي النساء من خطر الإصابة (Ciebiera *et al.*,2020a).

6-2 الخصائص المشتركة بين اورام التليف الرحمي وسرطان الرحم Common characteristics between uterine fibrosis tumors and uterine cancer

سرطان الرحم والأورام الليفية تشترك في العديد من السمات الشائعة التي تعقد التشخيص التفريقي :

أولاً ، ينشأ كلا الورمين من عضل الرحم ككتل بؤرية داخل جدار الرحم ،ثانياً يعتبر نزيف الرحم غير الطبيعي وألم الحوض هي من العلامات والأعراض الأولية لكل من سرطان الرحم والاورام الليفية مما يجعل من الصعب التفريق بينهما (Kho et al.,2016) .

ثالثاً ، سرطان الرحم والأورام الليفية تشترك في العديد من الخصائص التي لا يمكن تمييزها عن طريق الاختبارات التشخيصية السريرية (Hosh et al.,2016)، الكثير من أورام سرطان الرحم يمكن أن يشتهب بها من حالات الاورام الليفية وغالبًا ما يتم معالجتها باستخدام علاجات طفيفة التوغل ، فإن التشخيص الخاطئ لاورام سرطان الرحم يمكن أن يؤدي إلى تأخيرات كبيرة في العلاج ، مما يؤدي إلى زيادة معدلات الاعتلال والوفيات (Sun et al.,2019).

7-2 التليف الرحمي وتأثيراته على الانجاب Uterine fibrosis and its effects on reproductive

يلعب الـ UFs دوراً كبيراً في مختلف جوانب الصحة الإنجابية ، حوالي مايقارب من 5- 10 % من حالات العقم يكون سببها حالات الـ UFs (Zepiridis et al. 2016)، يمكن أن يحدث بسبب موقع نمو الورم، والذي يمكن أن يسد قناتي فالوب ويعطل مرور الأمشاج بالإضافة إلى ذلك يؤثر الـ UFs على معدل نجاح النساء اللواتي يستخدمن تقنيات الإنجاب المساعدة والتي تعرف بـ Assisted reproductive technologies (ART) أثناء فترة الحمل بسبب زيادة الحاصلة للهرمونات، تميل العديد من النساء الحوامل إلى نمو كبير في حالات UFs اثناء فترة الحمل الا أن بعد الولادة تعاني 70 % من النساء من تقلص وانكماش أورامهن (Carpini et al., 2019)، يُفترض أن يكون هذا التقلص ناتجاً عن نقص تروية الرحم عندما تتمزق المشيمة من جدار الرحم، مما يتسبب في فقد كميات هائلة من الدم للتخفيف من فقدان الدم هذا ، يعاني الرحم من التخثر ، مما يقلل من تدفق الدم ويقطع أيضاً إمداد الدم الى UFs ، مما يؤدي إلى تقلصها (Sefah et al.,2023).

8-2 انتشار التليف الرحمي Prevalence of uterine fibrosis

أظهرت الدراسات صعوبة تحديد مدى انتشار الأورام الليفية نظراً لأن غالبية حالات التليف الرحمي بدون أعراض، يمكن أن تؤثر طرق تحديد الانتشار على الحالات المسجلة، وجدت دراسة أنه باستخدام التشخيص السريري فقط ، يبلغ معدل انتشار الأورام الليفية حوالي 33% ولكن عند استخدام الموجات فوق الصوتية ترتفع نسبة الإصابة إلى ما يقارب 50% عند النساء ، ومع التشخيص النسيجي يرتفع معدل الإصابة إلى ما حوالي 77% (Sefah et al.,2023).

لوحظ وجود الأورام الليفية بمعدل مرتفع، خاصة عند النساء ذوات البشرة السمراء، وجدت دراسة أجريت منذ حوالي 30 عامًا أن احتمال حدوث الاورام الليفية لدى النساء السود يزيد بنسبة 3 إلى 4 مرات من النساء البيض (Marshall. 1997)، تزداد احتمالية إصابة النساء ذوات البشرة السوداء بهذه الأورام بثلاث مرات تقريبًا مقارنة بالنساء البيض (Sefah et al.,2023).

سجلت الدراسات الحديثة في المملكة المتحدة حوالي 80 % من النساء السود اللواتي يعانين من الاورام الليفية (Florence and Fatehi .,2022)، علاوة على ذلك، أظهرت الدراسات أن النساء السود أكثر عرضة للإصابة بأورام ليفية متعددة، في دراسة أجريت في إحدى الولايات، كان لدى 57% من النساء السود سبعة أورام أو أكثر، بينما كان لدى 36% من النساء البيض سبعة أو أكثر من الأورام الليفية بالإضافة إلى كون العرق عامل خطر ثابتًا، فقد ارتبط السن المبكر عند الحيض بزيادة خطر الإصابة بأورام التليف الرحمي (Manta et al.,2016).

9-2 علاقة الوراثة مع الإصابة بأورام التليف الرحمي The relationship of genetics with the injury of tumor uterine fibrosis

أورام التليف الرحمي من الأمراض الغير سرطانية الاكثر شيوعاً في الأعضاء التناسلية الانثوية (Adawe et al.,2022)، أصل هذه الاورام متعدد العوامل إذ تلعب العوامل الهرمونية والوراثية والعوامل الاخرى ذات الصلة دوراً مهماً بتحفيزها وتطورها (Galindo et al.,2018).

أظهرت الدراسات أن العوامل الوراثية تنذر بزيادة خطر الإصابة بأورام التليف الرحمي (Stewart et al. 2017) واتاح الادخال الواسع لأساليب الوراثة الجزيئية الحديثة في الجانب الطبي الحصول على معلومات عن المسببات الهرمونية والمرضية والجينية المتعلقة بتطور نمو الورم، لوحظ العديد من الجينات التي تساهم في حدوثه منها الجينات التي تشترك في بناء وعمل أيض الستيرويدات والجينات التي تلعب دور في استقلاب الكالسيوم والتمثيل الغذائي والجينات التي تلعب دور في عمليات الالتهاب والمناعة (Baranov et al.,2019).

1-9-2 جين Vitamin D Receptor gene (VDR)

ينتمي مستقبل فيتامين د Vitamin D receptor (VDR) إلى عائلة مستقبلات الهرمونات الستيرويدية، ويتوسط تأثيرات 1-25 ثنائي هيدروكسي فيتامين D على التعبير الجيني، يتوزع جين VDR على الكروموسوم 12q12-q14، تم تعيين العديد من تعدد الأشكال في جين VDR من بين هذه الأشكال المتعددة (Hassan et al.,2021) FOK1 (rs2228570) تم ربط تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNP)

لجين VDR (FokI) rs2228570 بحالات مرضية مختلفة مثل سرطان الثدي وغيرها (Shahbazi,2016)، أكدت الدراسات السابقة أن أورام التليف الرحمي تعبر عن مستويات منخفضة من VDR مقارنة بعضل الرحم الطبيعي، مما يشير إلى انخفاض VDR عامل خطر لتسبب الورم.

FOK1 هو موقع التقييد في exon2 من الجين يغير تسلسل النيوكليوتيدات لكودون البداية الأولى من ATG إلى ACG (T/C) polymorphism، مما يؤثر على بنية الجينات، ويؤدي إلى متغيرين، النمط الوراثي TT (المتغير البري)، تحدث الترجمة في موقع ATG الأول (مما يعطي النسخة الأطول من بروتين 427 حمضا أمينيا) بينما تبدأ الترجمة في النمط الجيني CC (المتغير المتحور) في موقع ATG الثاني، (مما ينتج 424 بروتين حمضا أمينيا)، والذي يتم تقصيره بثلاثة أحماض أمينية، يشكل VDR متجانسا مع مستقبلات الريتينويد X، يرتبط هذا المتجانس بعناصر استجابة فيتامين (د) (VDREs) في المنطقة المروجة للجينات المنظمة لفيتامين (د) مما يتيح تفاعل البروتينات التنظيمية وبالتالي التوسط في النسخ، قد يؤثر تعدد أشكال Fok1 على وظيفة VDR مما يؤدي إلى تغيير كفاءة الارتباط بفيتامين (د) (Panda et al.,2019)، يحتوي جين VDR على أربعة أشكال متعددة (ApaI, Bsm1 و Taq1 و Fok1) وغالبًا ما يتم ارتباطها فيما يتعلق بالعديد من امراض الجهاز التناسلي الانثوي .

Bsm1 (rs1544410 A / G) TaqI ،Fok1 (rs228570 T / C) Apa1 (rs7975232 A / C) ((rs731236 T / C) يحتوي VDR على ما لا يقل عن 11 exons منتشرة عبر 60 كيلوبايت من الحمض النووي (Gulec et al.,2018) .

ينتمي مستقبل VDR إلى عائلة المستقبلات النووية Nuclear Receptor Superfamily، يعتبر VDR ومستقبله dihydroxyvitamin D3-25 ضروريان من أجل امتصاص الكالسيوم، وتنظيم نمو الخلية و تثبيط نمو الخلية السرطانية (Du et al.,2017).

يمثل نقص فيتامين (د) مشكلة صحية عامة تشير التقديرات إلى أن أكثر من مليار شخص يعانون من نقص فيتامين (د) في جميع أنحاء العالم، يتم اصطناع فيتامين (د) في الجلد من 7-dehydrocholesterol عند التعرض الكافي لأشعة الشمس بعدها ينقل عن طريق البروتين المرتبط بفيتامين (د) إلى الكلى والكبد، بعد ذلك يتم تحويله إلى hydroxyvitamin D-25 وفي النهاية يحمل إلى الأنسجة المستهدفة (Maria et al.,2022)

يقوم فيتامين (د) بتنظيم العمليات البيولوجية في الأنسجة كالانتشار والتمايز الخلوي وينظم تكاثر الخلايا السرطانية وتم ربط المستويات المنخفضة من فيتامين (د) مع العديد من الأمراض منها السكري والسرطان وامراض المناعة الذاتية (Ismailova and White., 2021) .

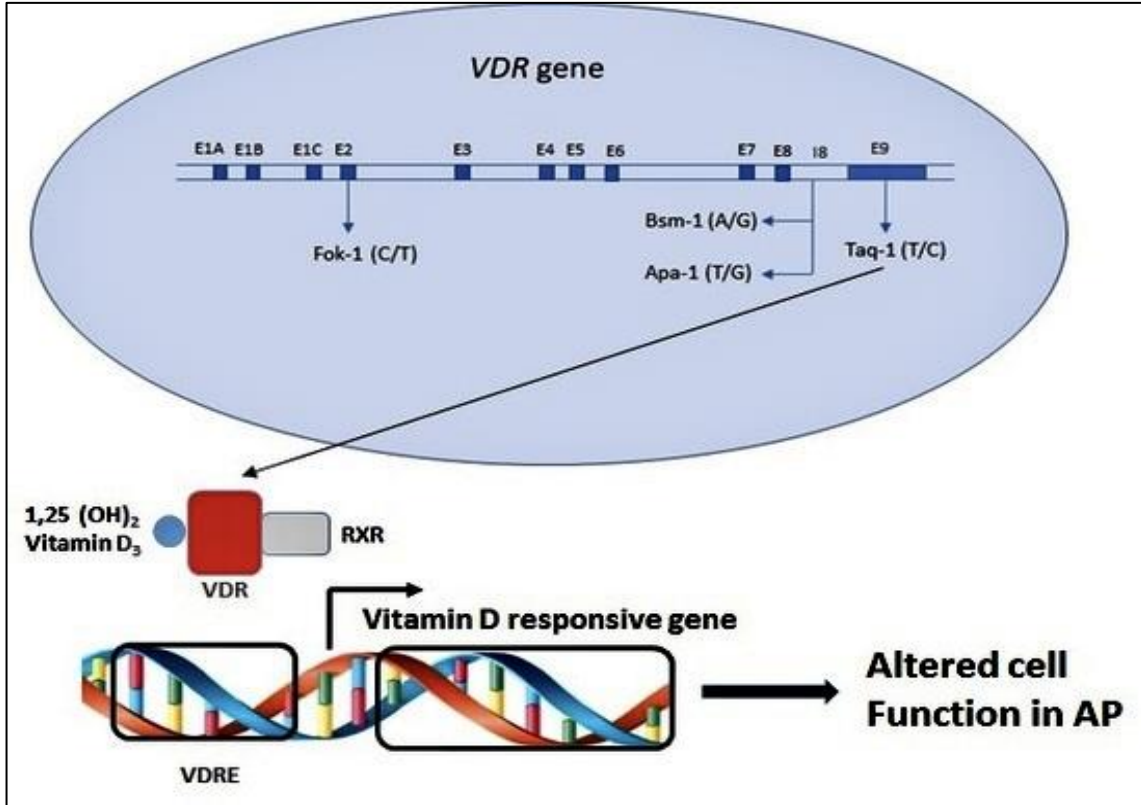
أشارت العديد من الدراسات ان نقص فيتامين (د) قد يكون مرتبطاً ارتباطاً وثيقاً بحدوث الـ UFs (Srivastava *et al.*, 2020)، ووجدت دراسات اخرى أن مستويات مصلى فيتامين (د) في المرضى الذين يعانون من الـ UFs قد انخفضت بشكل ملحوظ مقارنةً بمستوياته الطبيعية (Li *et al.*, 2020)، كما كشفت العديد من التجارب السريرية أن تناول مكملات فيتامين (د) في حالات الـ UFs المصابة بنقص فيتامين (د) يعمل على منع نمو هذه الأورام، قد تؤدي مكملات فيتامين (د) إلى تثبيط نمو الأنسجة الليفية وتقليل الأعراض المرتبطة بالأورام الليفية، وتقليل الحاجة إلى العلاج الجراحي أو الطبي لتطور أورام التليف (Suneja *et al.*, 2021)، ويمكن أن يكون لدورة العلاج طويلة الأمد تأثيرات مضادة للتخفيف ونمو المرض، بالإضافة إلى ذلك، لوحظ وجود علاقة سلبية بين انخفاض مستويات مستقبلات فيتامين (د) (VDR) وزيادة مستويات هرمون الاستروجين (α -ER) ومستقبلات البروجستيرون بنوعها (PR-A، PR-B) في أورام الـ UFs (Al-Hendy *et al.*, 2015)، تشير التقديرات إلى أن نقص فيتامين (د) يؤثر على أكثر من 25 - 50% من مرضى الـ UFs، ووجدت العديد من الدراسات أن المستويات المنخفضة من فيتامين (د) يمكن أن تساهم في تطوير UFs لدى النساء الأمريكيات من أصل أفريقي والقوقاز والآسيويات على حد سواء (Xu *et al.*, 2021)، يؤدي نقص فيتامين (د) إلى تنشيط نمو الخلايا الليفية، وتفاقم تلف الحمض النووي، وتقليل قابلية إصلاح الحمض النووي، ويزيد من الالتهاب المزمن (El husseini *et al.*, 2018).

يقلل فيتامين (د) من تكاثر النسيج الليفي، والتأثير على عملية التعبير الجيني في مسارات التكاثر والموت المبرمج، بالإضافة إلى تأثيره على مستقبلات هرمون البروجسترون والاستروجين (Corachan *et al.*, 2021) وفقاً لدراسة اجريت اكدت دعم فكرة تناول مكملات فيتامين (د) كوسيلة للوقاية من السرطان (Grant, 2018)، قد يؤدي الاستخدام المزمن لجرعات عالية من مكملات فيتامين (د) إلى آثاره السامة، والتي تتجلى في فرط كالسيوم الدم الشديد وقصور في نشاط جارات الغدة الدرقية، مما يؤدي إلى حدوث كسور وألم عظمي مفصلي، الآثار غير المرغوب فيها لفيتامين (د) يمكن تجاوزها بجرعات عالية من العلاجات قصيرة المدى بدلاً من الأخطاء الطويل المدى (Tebben *et al.*, 2016).

في إحدى الدراسات أخذت 53 امرأة مكملات فيتامين (د)، والتي أعادت مستوى فيتامين (د) الطبيعية في مصلى النساء اللواتي يعانين من الـ UFs (قطرها أقل من 50 ملم وأقل من 4 أورام)، في هؤلاء النساء وبالتالي الحد من تطور المرض (Ciavattini *et al.*, 2016)، تم تأكيد انخفاض مستويات فيتامين (د) في المصل في العديد من أمراض النساء والتوليد، مثل العقم أو متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، من المعروف أيضاً أن فيتامين (د) يؤثر على انتظام الدورة عن طريق تأثيره على الهرمونات مثل الأنسولين

أو الأندروجينات ، أكدت دراسات مختلفة أن المستويات المنخفضة من مصّل الدم فيتامين (د) ارتبطت بعدم انتظام الدورة الشهرية (Jukic *et al.*,2015).

فيتامين (د) يقدم وسيلة فعالة ومنخفضة التكلفة للوقاية أو العلاج من أعراض UFs، ويمكن أن تصبح مكملات / أدوية فيتامين د علاجاً جديداً ضد UFs (Ciebiera *et al.*,2017).



شكل (5-2) تعدد الاشكال في جين مستقبلات فيتامين (د) (Gulec *et al.*,2018)

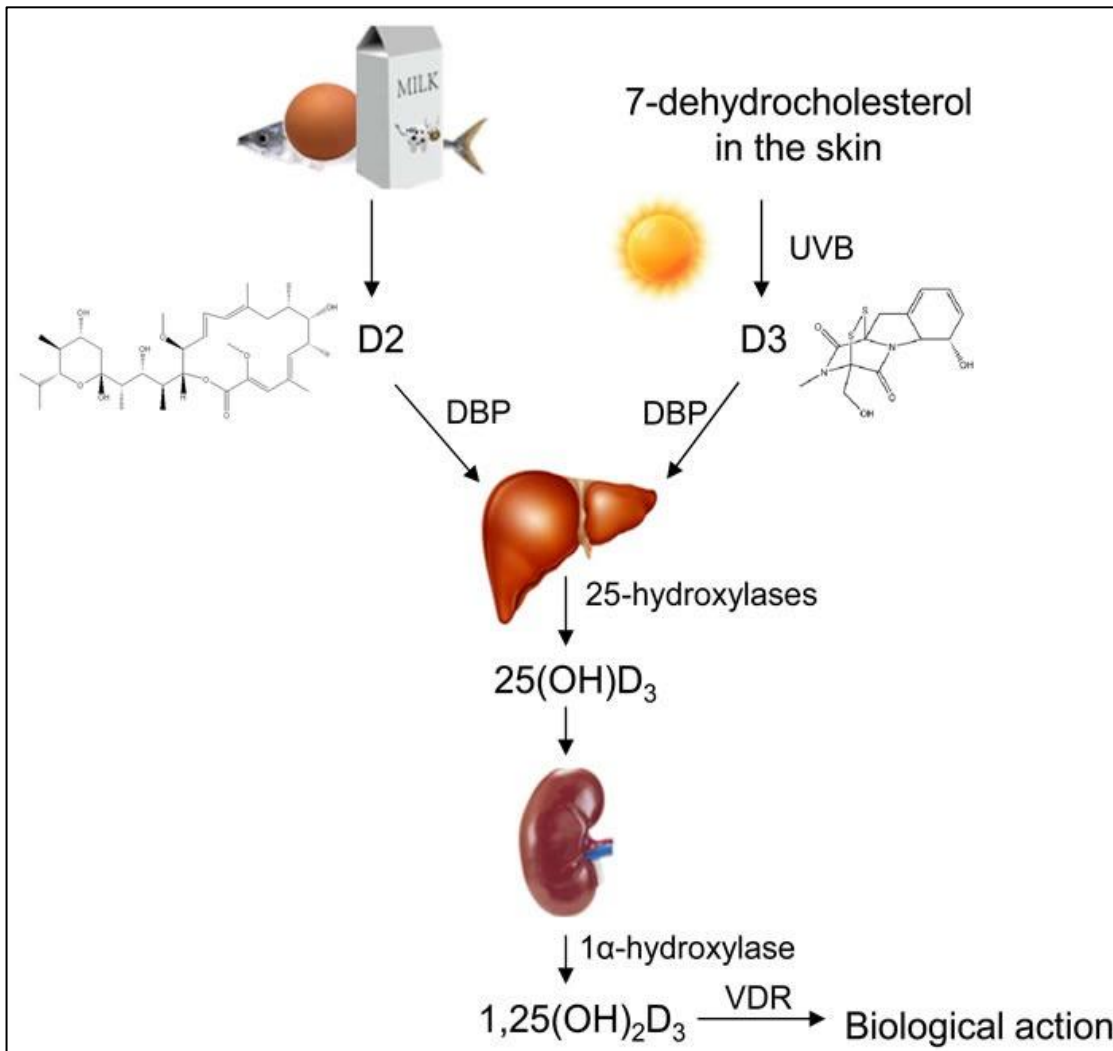
1-1-9-2 مصادر فيتامين د Sources of Vitamin D

على الرغم من أنه مُدرج تقليدياً ضمن الفيتامينات، فإن فيتامين (د) يصنف أيضاً كهرمون (Pike *et al.*,2017) تم اكتشافه لأول مرة وتسميته بواسطة McCollum في عام 1992 على الرغم من العثور على ما لا يقل عن عشرة أنواع من فيتامين (د)، يمكن أن يوجد فيتامين (د) في عدة أشكال منها فيتامين D1 أو كالسيفيرول Calciferol (غالباً ما يوجد في زيوت السمك) ، وفيتامين D2 - إرغوكالسيفيرول Ergocalciferol (موجود في النباتات) وفيتامين D3 - كوليالكالسيفيرول Cholecalciferol (ينتج في الجلد) (Ciebiera *et al.*,2018) يتم تصنيع فيتامين (د) بوفرة في الجلد عند تعرضه لأشعة الشمس

تعتبر المكملات الغذائية، والأغذية المدعمة والأغذية الطبيعية المركزة، مصدراً ثانوياً آخر للفيتامين (D) (Du et al.,2017).

2-1-9-2 وظائف فيتامين د Vitamin D functions

فضلا عن زيادة امتصاص الكالسيوم والمعادن في الأمعاء ، يتحكم فيتامين (د) أيضاً في نسبة الكالسيوم إلى الفوسفور في الدم ، ويلعب دوراً مهماً في الوقاية من هشاشة العظام ومحاربة الخلايا السرطانية ، وقد يحمي فيتامين (د) كبار السن من آثار مرض الزهايمر ويوقف الخسارة المفرطة للمعادن من الكلى وتحفيز الجهاز المناعي للجسم، إذ تتمثل الوظيفة الأساسية لفيتامين (د) في الحفاظ على صحة العظام عن طريق تنشيط الخلايا وزيادة قوة العضلات (Giustina et al.,2019).



شكل (6-2) مسارات فيتامين د في جسم الإنسان (Du et al.,2017)

Tumor Necrosis Factor alpha gene (TNF- α -308) جين 2-9-2

عامل نخر الورم الفا وهو سيتوكين بروتيني يشارك في عملية حدوث التهابات كعضو من عائلة TNF يعتبر منظم رئيسي للجهاز المناعي، TNF تم تحديده كمنظم رئيسي للاستجابات الالتهابية ومن المعروف أنه يشارك في التسبب في بعض الأمراض الالتهابية وأمراض المناعة الذاتية، تم اكتشافه قبل 25 عاماً تقريباً من خلال قدرته على قتل الخلايا السرطانية نتيجة التنخر النزفي للأورام (van et al.,2023)، يتم انتاجه بشكل رئيسي من الخلايا الوحيدة Monocytes، والخلايا الضامة Macrophages ، وكذلك ينتج من الخلايا البدينة Mast Cells والخلايا القاتلة الطبيعية Natural Killer Cells، وغيرها من خلايا الجهاز المناعي استجابة لبعض السموم الداخلية Endotoxins (Jang et al.,2021).

ويسمى أيضا Cachexin او Cachectin، لديه مجموعة واسعة من الأنشطة الخلوية، مع دوره الرئيسي في مجموعة من العمليات الالتهابية، في الواقع هو احد السيتوكينات الأكثر بحثاً على نطاق واسع في مختلف المجالات، يستخدم على نطاق واسع في الأدوية، ودوره البيولوجي في مختلف الأمراض ومشاركته في عملية اكتشاف الأدوية للاضطرابات العصبية، لديه آثار على الآليات المضادة للسرطان وأيضاً له دور في اضطرابات الجهاز العصبي والجهاز التناسلي (Kany et al.,2019).

ويؤثر في عدد من العمليات مثل أيض الدهون والتخثر ومقاومة الانسولين ووظائف الخلايا الطلائية التي تبطن الاوعية الدموية له تأثيرات متعددة الاتجاهات على أنواع مختلفة من الخلايا (Jang et al.,2021)، ومنها المرتبطة بعضل الرحم (Wolanska et al.,2010) .

TNF α وهو سيتوكين ذو طبيعة بيولوجية مزدوجة لأنه قد يسبب العديد من الآثار غير المرغوب فيها (Bradley.,2008)، كما يساهم بشكل رئيسي في دورة الخلية، كونه المتحكم في عمليتي النمو والتميز (Islam et al.,2018)، ويلعب دوراً هاماً في التعبير عن اضطرابات الجهاز المناعي وأمراض الأورام (الأورام السرطانية والغير سرطانية) (Medikare et al.,2015) .

تتوسط الاستجابات الالتهابية في بطانة الرحم السيتوكينات المؤيدة للالتهابات مثل عامل نخر الورم ألفا (TNF- α) لأول مرة تم التعرف على TNF- α في السائل البريتوني للنساء المصابات ببطانة الرحم المهاجرة، والتي أثبت وجود ارتباط ما بين أمراض الرحم واضطرابات الجهاز المناعي (Abutorabi et al.,2015)، له عدة وظائف بيولوجية، بما في ذلك تحفيز البلعمة، وقمع الشهية، وتعديل مقاومة الأنسولين، يمكن أن يكون عاملاً مضاداً للأورام مما يحفز جهاز المناعة على محاربة الخلايا السرطانية (Wolanska et al.,2010) .

كذلك وجد أن $TNF-\alpha$ منظم مهم للتعبير الجيني قد يتسبب تفاعل السيتوكينات ومستقبلاتها في تضخيم مسارات الإشارات الخلوية والحث على التعبير عن البروتينات المسؤولة عن تكاثر الخلايا أو التغيرات في عملية التمثيل الغذائي الطبيعي (Protic et al.,2016).

على الرغم من أن العديد من السيتوكينات تشارك في بيولوجيا الـ UFs ، إلا أن عامل نخر الورم $TNF-\alpha$ هو أحد أهم السيتوكينات المرتبطة بعزل الرحم إذ تم العثور على زيادة في مستويات $TNF-\alpha$ لدى النساء المصابات بأورام التليف الرحمي مقارنة مع عضل الرحم الطبيعي (Ciebiera et al.,2018b) ارتبط الخلل في عملية تنظيم مستويات $TNF-\alpha$ في الجسم بعدد من الحالات المرضية من أهمها أمراض المناعة الذاتية وأنواع من أمراض السرطان وتصلب الشرايين ومرض الزهايمر بالإضافة إلى التهاب الأمعاء، (Wang et al.,2020).

تعتبر جينات السيتوكينات الالتهابية ومنها جين $TNF-\alpha$ من أهم المسببات المهمة في العديد من الأمراض النسائية ومنها الانتباز البطاني الرحمي (Cabrerera et al.,2022)، كما أكدت الدراسات أن المستويات العالية من $TNF-\alpha$ تتواجد بشكل كبير عند كبار السن ، بينما يتم التعبير عنها بشكل ضئيل في المراهقين والشباب ، مما يشير إلى مستويات $TNF-\alpha$ تزداد مع تقدم في العمر، يقع الجين على الكروموسوم 6 بين 6p21.1 و 6p21 ، وهو داخل منطقة مستضد الكريات البيض البشرية من الفئة الثالثة ، هذا يشير إلى أن $TNF-\alpha$ هو وسيط مهم للاستجابات الالتهابية مع أنشطة بيولوجية متعددة (Abutorabi et al .,2015).

يتم التعبير عن $TNF-\alpha$ في الخلايا المناعية ، وكذلك في خلايا العضلات الملساء كاستجابة عند إصابة الأنسجة أو عند الاستجابة المناعية، يمكن لجين $TNF-\alpha$ إحداث مجموعة واسعة من مسارات الإشارات داخل الخلايا (مثل موت الخلايا المبرمج ، وبقاء الخلية ، والالتهاب)، في كثير من الحالات الاصابة UFs يكون تركيز $TNF-\alpha$ المرتفع في الدم أحد أسباب وجود الأعراض السريرية عند المرضى (Ciebiera et al.,2018b) أثبتت الدراسات التي أجريت دوره كمنظم لموت الخلايا المبرمج ودوره في تثبيط موت الخلايا المبرمج بوساطة مستقبلات $TNF-\alpha$ وبالتالي من المرجح أن يلعب $TNF-\alpha$ دوراً مهماً في تنظيم موت الخلايا المبرمج في خلايا الورم الليفي الرحمي (Medikare et al.,2015).

وجدت العديد من الدراسات التي أشارت الى المرضى الذين يعانون من الـ UFs لديهم ما يقارب ضعف معدل تركيز مستويات $TNF-\alpha$ في مصل الدم مقارنة بالنساء الأصحاء وهذه النتائج تؤكد إلى ارتباط $TNF-\alpha$ بحالات الاصابة UFs (Ciebiera et al.,2018b).

أن تعدد الأشكال الأليلية لجين $TNF-\alpha$ يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الثدي، وسرطان الغدد الليمفاوية، وسرطان البروستات، وسرطان بطانة الرحم ،سرطان المعدة ،وسرطان الكبد Qidwai et

(al.,2011)، وكلما زادت مستويات عامل نخر الورم في مصل دم المريضات، زاد الحجم الكلي للأورام الليفية، ومن الممكن أن يصبح تركيز مصل $TNF-\alpha$ علامة تستخدم للتشخيص السريري لـ UFs، قد تفتح المزيد من الدراسات حول مستويات $TNF-\alpha$ في المرضى الذين يعانون من أمراض مشابهة لـ UFs مثل سرطان الرحم، تشخيص جديداً في الأمراض النسائية، قد يكون من الممكن حتى استخدام $TNF-\alpha$ لتقدير مخاطر تطور UFs أو لتقييم فعالية العلاج (Ciebiera et al.,2018b)، ومن الجينات الأخرى التي لها علاقة بالأصابة بالتليف الرحمي هي:

2-9-3 جينات السيتوكروم (CYP450)

عبارة عن مجموعة من الإنزيمات المشاركة في التخليق الحيوي لهرمون الستيرويد وكذلك في التنشيط الأيضي للمواد المسرطنة (CYP1A1 و CYP1B1) من الإنزيمات الرئيسية المشاركة في تخليق هرمون الإستروجين، يقع جين CYP1A1 على الكروموسوم 15q22-q24، حتى الآن، تم تحديد 19 شكلاً شائعاً لهذا الجين، تعمل الهيدروكربونات متعددة العطرية والمواد الكيميائية الأخرى كمحفزات بالإضافة إلى تنظيم التعبير الجيني، تم تعيين جين CYP1B1 على الكروموسوم 2p21-p22 وهو مشابه في الحجم لجين CYP1A1 حالياً تم الإبلاغ عن ما يقرب من 42 متغيراً شائعاً للأليل CYP1B1، تمت دراسة الأشكال المتعددة لجينات CYP1A1 و CYP1B1 فيما يتعلق بالأمراض ذات الصلة بالهرمونات مثل التهاب بطانة الرحم وسرطان الثدي وسرطان بطانة الرحم، في العديد من الدراسات السابقة اكدت ارتباط هذه الجينات مع الأصابة بالامراض المتعلقة بالجهاز التناسلي الانثوي (Ye et al.,2008).

2-9-4 جين MED12

يلعب العامل الوراثي دور بالتسبب بالأصابة إذ لوحظ حدوث طفرات لجين MED12 المحمول على كروموسوم X بنسب عالية التردد في النساء المصابات بالأورام الرحمية المختلفة، اشارت الدراسات إلى علاقة جين MED12 في حدوث الأورام الليفية، إذ أن طفرات MED12 تحدث بشكل متكرر في النساء من أصل أفريقي مقارنة بالنساء المنحدرات من أصل غير أفريقي (He et al.,2021)، وكذلك مرتبطة بزيادة عدد الورم وحجم الورم وفي دراسة أخرى شملت 750 من مجموعة من مصابات بأورام التليف اللواتي تعرضوا لاستئصال الرحم وجدوا أن طفرات MED12 ترتبط بشكل إيجابي بأورام التليف من النوع تحت المصل مقارنة بالانواع الأخرى، يُعتقد أن طفرات MED12، هي الأسباب الكامنة وراء حوالي 70% من الأورام الليفية الرحمية، ومع ذلك، فإن الـ 30% المتبقية من الأورام الليفية الرحمية لا تحتوي على طفرات MED12، مما يشير إلى أن دور طفرات MED12 في التسبب في الأورام الليفية الرحمية غير واضح (Heinonen et al.,2017).

تختلف الأورام الليفية الرحمية في الحجم وعدد العقيدات، تم الإبلاغ عن أن الأورام الليفية الرحمية التي تحمل طفرات MED12 أصغر حجمًا وغالبًا ما تكون أكثر عددًا من تلك التي لا تحتوي على طفرات MED12، اقترحت عدة دراسات وجود روابط بين طفرات MED12 والأنماط الظاهرية المختلفة للأورام الليفية الرحمية (Park et al.,2018).

10-2 السيتوكينات وأورام التليف الرحمي Cytokines and tumors of uterine fibrosis

السيتوكينات عبارة عن بروتينات منخفضة الوزن الجزيئي يتم إنتاجها وإطلاقها بواسطة خلايا الجهاز المناعي لديها مجموعة واسعة من التأثيرات البيولوجية، إذ تؤثر السيتوكينات على جميع العمليات البيولوجية المعروفة تقريبًا، بما في ذلك التطور الجنيني، والتسبب في الالتهاب، فضلًا عن الاستجابات المحددة وغير المحددة لمولدات المضادات (Ciebiera et al.,2018)، تكون مسؤولة عن إرسال الإشارات داخل الخلايا عن طريق الارتباط بمستقبلات سطحية معينة (Turner et al.,2014)، تم تحديد العديد من السيتوكينات التي لها دوراً مهماً في بيولوجيا عضل الرحم وأورام التليف الرحمي (Sivarajasingam et al.,2016)، إذ تشارك السيتوكينات مثل IL-1 و IL-6 و IL-11 و IL-13 و IL-15 و Interferon IF-n و $TNF-\alpha$ في مسارات حاسمة في الفسيولوجية المرضية لأورام الـ UFs من خلال تأثيرها على عملية الالتهاب وتكوين الأوعية الدموية الجديدة وتنظيم إعادة تشكيل الأنسجة وقد تكون هذه السيتوكينات مسؤولة أيضًا عن الأعراض المرتبطة بالـ UFs، مثل الألم والعمق وأمراض الولادة (Nisenblat et al.,2016).

11-2 تشخيص التليف الرحمي Diagnosis of uterine fibrosis

غالباً ما يتم تشخيص الـ UFs عن طريق فحص الحوض ويمكن استخدام إجراءات تشخيصية أخرى لتحديد وجود أورام الـ UFs وموقعها وحجمها والتأكد من حالات أخرى، مثل أورام المبيض أو كتل الأمعاء في بعض الحالات ، قد يكون الاختبار التشخيصي مفيداً في تحديد أفضل طرق العلاج، قد يُظهر عدد من الاختبارات مزيداً من المعلومات حول التليف الرحمي، بما في ذلك التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر Vagina، يتمتع التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر Vagina بأقل حساسية وخصوصية ويعد أفضل اختبار بناء على طبيعته غير الجراحية وكفاءته العالية، قد يكون التصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً في تقييم هذه الأورام، يُفضل التصوير بالرنين المغناطيسي عند الحاجة إلى رسم خرائط دقيقة لأورام التليف (عادةً للأغراض الجراحية) خلال الفحص الطبيعي للحوض، قد يتم اكتشاف الورم لأول مرة، وهناك العديد من الإجراءات التشخيصية التي يمكن أن تكشف بدقة عن مزيد من التفاصيل حول الورم، قبل بدء العلاج ومنها التصوير المقطعي المحوسب، تنظير الرحم، تصوير الرحم، منظار البطن (Igboeli et al., 2019 ; Sarkodie et al., 2016).

12-2 طرق العلاج Methods of Treatment

علاج الأورام الليفية الرحمية يعتمد على العديد من العوامل منها عمر المرأة وحجم وموقع الورم وشدة الأعراض ورغبة المرأة في الإنجاب، وتكون العلاجات متنوعة، كاستخدام العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات (NSDIS) Non-steroid anti-inflammatory أو البدائل غير الهرمونية المستخدمة في علاج (UFs) وكذلك مضادات الهرمون المحفز للغدد التناسلية (GnRH) Gonadotropin-releasing hormone التي تستخدم بشكل تقليدي لعلاج الأورام الليفية (Moroni et al., 2014).

1-12-2 التدخل الجراحي Surgical intervention

بعد تشخيص الورم الليفي يتم البحث عن العلاج الأمثل للأورام الليفية ومن بين العديد من العلاجات يتم استخدام الجراحة في غالبية الاحيان استئصال الورم الليفي هو الاكثر شيوعا اكدت احدى الدراسات ان 85 % من حالات الاصابة بـ UFs كانت استئصال الورم لدى النساء اللواتي يرغبن بالانجاب و15 % من حالات الجراحة استئصال الرحم (Okon et al., 2020).

تجري عملية استئصال الورم بمعدل اكبر من استئصال الرحم كون عملية استئصال الرحم تلغي امكانية حدوث الحمل لدى النساء اللواتي يرغبن الانجاب في المستقبل، يعود الاستخدام الواسع للجراحة كعلاج

لحالات UFs إلى عدة أسباب، أحد هذه الأسباب تميل النساء للانتظار طويلا للحصول على نتيجة فعلية من العلاجات التقليدية وفي تلك الحالات تميل الأورام الليفية إلى أن تكون شديدة الأعراض أو كبيرة وتقل من إمكانية استخدام العلاجات الأخرى، لذلك فالجراحة هي العلاج الفعال في جميع أنحاء العالم التي تؤدي إلى عدم تطور الـ UFs والتخلص من الأعراض المرتبطة به (Florence and Fatehi, 2022)، مع ذلك ليست هناك حاجة دائمة إلى استئصال الرحم بالكامل إلا إذا كان هناك خطر بسبب نزيف الرحم الحاد أو كان حجم الورم كبير، كذلك تعتبر طرق العلاج غير الجراحية المستخدمة في غالبية البلدان مثل العلاجات الهرمونية كهرمونات مُعدّلات هرمون البروجسترون باهظة الثمن مقارنة بالعلاجات الجراحية (Igboeli et al., 2019).

2-12-2 العلاج الهرموني Hormonal treatment

أظهرت معدلات الاستروجين والبروجسترون مع التدخلات الهرمونية الأخرى القدرة على إبطاء نمو الأورام الليفية الرحمية (Farris et al., 2019)، أكدت الدراسات أن تناول الأشكال المركبة من موانع الحمل الفموية لتنظيم مستويات هرمونات البروجسترون والاستروجين في الجسم معالجة بطيئة (Florence and Fatehi, 2022)، توصف حبوب منع الحمل المركبة للنساء المصابات والغير مصابات بـ UFS للسيطرة على نزيف الحيض الغزير ولا يتوقع أن تناول أقراص منع الحمل المركبة تقلص من حجم الورم إلا أنها تعمل على منع تكاثر بطانة الرحم وبذلك تقلل من نزيف الحيض لديهم (Kashani et al., 2016)، استخدام منبهات الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية gonadotropin-releasing hormone analogs (GnRH) تعمل على تقليل نزيف الرحم الغزير والتفاعلات الالتهابية وكذلك تقلل من حجم الورم قبل إجراء العمليات الجراحية وتعمل على تثبيط ومنع إنتاج هرمونات الاستروجين والبروجسترون مما يؤدي إلى تقليل مستويات هرمونات Luteinizing hormone (LH) (FSH) Follicle-stimulating hormone (Estrogen) والاستروجين والتي تعمل على تقليل أحجام الأورام يتم استخدامها قبل الجراحة لتقليل مخاطر النزيف ويجب استخدام علاج GnRH-a لفترات قصيرة فقط (أقل من 6 أشهر)، كونها تسبب ضعف العظام، وانقطاع الحيض، يمكن أن تشمل الآثار الجانبية لـ GnRH الهبات الساخنة، والاكتئاب، وتساقت الشعور بعدم القدرة على النوم، والأم المفاصل (Commandeur et al., 2015).

أكدت عدة دراسات العلاقة العكسية بين عامل الانجاب والاصابة بالورم ، والسبب يكمن بإعادة تشكيل المادة بين الخلية خارج الخلية (ECM) والتعبير المحدد عن مستقبلات هرمونات peptide والمنشطات التي تسببها الولادة والحمل، تهدف بعض طرق العلاج إلى تقليل تراكيز هرمونات الاستروجين

والبروجسترون عن طريق إطلاق الغدد التناسلية وبالتالي يقل حجم الورم، وكذلك يتم تقليل حجم الورم عن طريق anti- progesterone mifepristone ويتقلص حجم الورم بعد انقطاع الحيض (Ciavattini *et al.*,2013).

3-12-2 قسطرة الشريان الرحمي Uterine artery embolization

قسطرة الشريان الرحمي الذي يعرف كذلك بانصمام شريان الورم الليفي، يعد من الطرق الامنة وأحد الإجراءات البديلة للتدخل الجراحي الذي تؤدي الى تقلص حجم الـ UFs ، والتقليل من أعراضه والحفاظ على الرحم، وهو إجراء طفيف التوغل لعلاج حالات الأورام الغير سرطانية (الحميدة) التي تنشأ في الرحم ، عن طريق منع وصول الدم إلى الأورام الليفية، مما يسبب تقلصها، يوصي الأطباء بهذا النوع من العلاج كعلاج آمن وفعال للأورام الليفية المتعددة أو الأورام اللفية الكبيرة جداً وكذلك تشير الأدلة أن غالبية النساء اللاتي خضعن للقسطرة لم يصبن مرة أخرى بأورام التليف ثنائية (Salehi *et al.*,2016).

4-12-2 العلاج بفيتامين (د) ومستقبلاته Treatment with vitamin D and its receptors

فيتامين(د) عبارة عن مجموعة مركبات الستيرويد التي لها تأثير كبير على أجزاء كثيرة من جسم الإنسان ويعتقد أن هذا الفيتامين ينظم تكاثر الخلايا وتمايزها ويمنع تكوين الأوعية الدموية ويحفز موت الخلايا المبرمج (Ciebiara *et al.*,2018a) اشارت الدراسات السريرية أن مستويات فيتامين (د) لها تأثير كبير على حالات الإصابة بـ UFs (Arjeh *et al.*,2020)، حيث لوحظ انخفاض معدل انتشار الـ UFs بين النساء اللواتي لديهن مستويات عالية من فيتامين (د) في مصل الدم، حيث ينخفض نمو وتطور الـ UFs عند النساء اللواتي تم علاجهن بالفيتامين (Mohammadi *et al.*,2020)، قديمع فيتامين (د) نمو الورم، ويقلل من الأعراض المرتبطة بأورام التليف، ويقلل من الحاجة إلى العلاج الجراحي أو الطبي لإزالة الورم (Suneja *et al.*,2021 ; Tanha *et al.*,2021).

5-12-2 العلاج بهرمونات الاندروجين المصنعة (Danazol) Androgen treatment

دانازول Danazol هرمون اصطناعي ينتمي إلى فئة هرمونات الاندروجين (Androgens)، ويعمل على تثبيط إفراز موجهاً الغدد التناسلية من الغدة النخامية (Pituitary Gland) وهو مشتق من إيزوكسازول Isoxazol للستيرويد الاصطناعي 17 ألفا ايثينيل تستيرون 17-alpha Methyl (testosterone) ، يعمل على تقليص عمر الأورام الليفية وأمراض تليف الثدي Fibrocystic breast disease، اكدت الدراسات أن Danazol علاج فعال لتقليص حجم الأورام والسيطرة على أعراضها

على الرغم من فعاليته في علاج الكثير من الأمراض النسائية ومنها انتباز بطانة الرحم Endometriosis وأورام التليف الرحمي، إلا أن استخدامه محدود بسبب آثاره الجانبية الغير مرغوب فيها على سبيل المثال حب الشباب الشعرانية ، زيادة الوزن ، التهيج ، آلام العضلات والعظام ، الهبات الساخنة وضمور الثدي (Ashfaq et al.,2023).

3-1. الأجهزة والمواد

3-1-1. الأجهزة والمعدات المستخدمة

جدول (3-1) الأجهزة والمستلزمات المستخدمة و شركة التصنع والمنشأ

الشركة المصنعة والمنشأ	اسم الجهاز أو المستلزم		ت
صنع محلي	cooled Box	الصندوق المبرد لنقل العينات	1
Jeitech (Korea)	Laminar flow cabinet	الكابينة المعقمة	2
Labtech (Korea)	Water bath	حمام مائي	3
Hereaus (Germany)	Centrifuge	جهاز النبذ المركزي	4
Hettich (Germany)	Cooling Centrifuge	جهاز النبذ المركزي المبرد	5
Sartorius(Germany)	Electrical sensitive balance	ميزان الكتروني حساس	6
Labtech (Korea)	Magnetic stirrer	محرك مغناطيسي	7
Cleaver scientific (USA)	<i>Polymerase chain reaction</i>	جهاز تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل	8
Cleaver scientific (USA)	Gel electrophoresis apparatus	جهاز الترحيل الكهربائي	9
Cleaver scientific (USA)	Photo documentation system	نظام التوثيق الفوتوغرافي	10
Cleaver scientific (USA)	Electrophoresis constant power supply	مجهز الطاقة الكهربائية المستمر	11
Cleaver scientific (USA)	UV light transillminator	جهاز الإظهار بالأشعة فوق البنفسجية	12
Dubuque (USA)	Vortex	مازج	13
Dubuque (USA)	mini vidas	جهاز ميني فايدز	14

2-1-3. المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة

جدول (2-3) المواد الكيميائية المستخدمة في الدراسة

الشركة المصنعة والمنشأ	أسم المادة		ت
Marliju (Korea)	Agarose	اكاروز	1
BDH chemical (England)	Ethidium Bromide	بروميد الاثيديوم	2
Macrogen (Korea)	Primers	بوادئ	3
Favorgen (Vienna)	DNA extraction kit	عدة استخلاص الـ DNA	4
Bioneer (Korea)	Bromophenol Blue	صبغة تحميل DNA برومو فينول الزرقاء	5
BIO BASIC (Canada)	10X TBE Buffer Solution	محلول بفر منظم	6
Bioneer (Korea)	DNA ladder Marker (bp 1500- 100)	معلومات الحجم	7
Aquarama (Canada)	Deionized water	ماء مزال الأيون	8
Biolabs (England)	Restriction Enzyme <i>FOK1</i>	الانزيم القاطع <i>FOK1</i>	9

2-3. طرائق العمل: Methods

1-2-3. جمع المعلومات:

تم جمع المعلومات من النساء المشمولة بالدراسة (مصابات التليف الرحمي UFs) من خلال أستمارة أستبيان وضعت لبيان بعض المعلومات المرتبطة بالمرض لدراسة علاقة وتأثير بعض عوامل الخطورة على نسبة الإصابة والتي شملت (دليل كتلة الجسم BMI ، العمر، التاريخ العائلي للمريضة ، أستخدم موانع الحمل الفموية ، فترات الحيض ، الإجهاض، عدد الولادات و قياس تركيز مستوى فيتامين(د).

2-2-3. جمع عينات الدم Blood Samples Collection

جمعت عينات الدراسة من مستشفى النسائية والتوليد التعليمي في محافظة كربلاء ، شملت الدراسة (50) من النساء المصابة بمرض التليف الرحمي والتي شخصت سريرياً بالإصابة بالمرض من قبل دكتورة نسائية فضلاً عن (50) امرأة من الأصحاء وللفترة من 10 تشرين الاول/ 2022 ولغاية 15 شباط/2023 وتم استثناء النساء المعالجات بالأدوية والمصابات بالإمراض الأخرى وفق الطريقة الآتية :

1- سحب (5 ml) من الدم الوريدي بواسطة محقنه طبية من مراجعات مستشفى النسائية والتوليد التعليمي المصابة بـ UFs بالإضافة إلى مجموعة السيطرة ، و قسمت عينة الدم إلى :

2- وضع (3 ml) في أنابيب تحتوي مادة مانعة للتخثر EDTA بعد ما تم رجها بلطف لمنع تخثر الدم واستخدمت لإجراء الفحوصات الجزيئية.

3- وضع (2ml) في أنابيب بلاستيكية serum tubes لغرض قياس تركيز فيتامين د حيث فصل المصل serum بعملية الطرد المركزي بسرعة 3000 rpm لمدة 20 دقيقة ثم حفظ بدرجة حرارة (-20) م° لحين قياس تركيز الفيتامين .

3-2-3. قياس تركيز فيتامين (د) للنساء المصابات بالـ UFs ومجموعة نساء السيطرة.

تم قياس مستوى تركيز فيتامين (د) لعينات الدراسة بواسطة جهاز mini Vidas وأجري الفحص في مختبر الصادق للتحليلات .

يعتبر جهاز mini Vidas من الاجهزة المتطورة والحديثة والتي تتميز بدقة النتائج وسرعة الاداء طريقة العمل :

1- يوضع المصل serum في شريط يسمى strip يحتوي هذا strip على 10 حفر وهي كما يلي :

sample well = 1 ، 2 ، 3 ، 4 ، 5 = empty wells ، 6 = conjugate well ، 7 ، 8 ، 9 = wash ، 10 = buffer ، substrate المكون الثاني هو انبوب مخروطي صغير يعمل كمامة يسمى SPR.

2- يحتوي ال SPR على antibody حيث يقوم بشطف المصل الموجود في الحفرة الاولى فيتفاعل antigen الموجود في المصل مع antibody الموجود في الحفرة 6 المرتبط مع الانزيم.

3- بالتأكد ليس كل الجزيئات تتفاعل فيقوم SPR بشطف محلول الغسل من احد الحفر (7، 8، 9) ويرجعه الى احد الحفر الفارغة (2، 3، 4، 5) من اجل ان يبقى ال antigen & antibody الملتصقان فقط في

SPR وهذه العملية تتكرر عدة مرات ويوجد لدينا في الحفرة السادسة Antibody + conjugate enzyme

4- يتم التخلص من conjugate غير المتفاعل بواسطة محلول الغسل بشطفه من احد الحفر ثم ارجاعه للحفر الفارغة

5- يوجد في الحفرة الاخيرة Fluorescence substrate وهي مادة مفلورة.

6- تتفاعل مكونات SPR مع مادة Fluorescence substrate حيث يبقى في خلية القياس فقط الانزيم المرتبط بالsubstrate ثم يسقط عليه flash lamp

وبحسب نظرية الضوء المفسر تأخذ هذه الجزيئات طاقة 370 وتبعث طاقة 450 يسجلها الجهاز على شكل نتائج للتحليل وهنا ينتهي التحليل.

4.2-3. الدراسة الجزيئية Molecular Study

تم أستخلاص الحامض النووي الـ DNA من عينات الدم المشمولة بالدراسة (50) عينة من نساء المصابة بالـ UFs و (50) عينة للسيطرة لغرض إجراء الكشف الجزيئي لعينات *Tumor necrosis factor alpha (TNF-α gene)* و *Vitamin D receptor (VDR gene)* (rs1800629) بأستخدام تقنيات (RFLP-PCR) و (Allele Specific PCR) على التوالي.

1.4-2-3. طريقة استخلاص الحامض النووي الـ DNA Extraction

Method

تم أستخلاص الـ DNA من الدم حسب تعليمات العُدّة (Kit) المجهزة من شركة *FAVORGEN* وحسب الخطوات التالية :

1- أضيف 300 µl من الدم إلى أنبوبة ابندروف حجم (1.5 ml) ثم أضيف لها 900µl من محلول RBC lysis Buffer ومزج الخليط بلطف وترك بدرجة حرارة الغرفة لمدة (10 دقائق) لتحليل خلايا الدم.

2- نبذت بعدها الأنابيب بجهاز الطرد المركزي المبرد بسرعة (3000 rpm) دورة/ دقيقة لمدة 5 دقائق.

- 3- أهمل الرائق بلطف من دون أتلاف الطبقة البيضاء مع بقاء حوالي 50µl من الرائق لغرض مزج طبقة الخلايا البيضاء بواسطة جهاز المازج الكهربائي Vortex.
- 4- أضيف 100µl من محلول RBC lysis Buffer الى الأنابيب ومزجت المحتويات بجهاز Vortex ثم حضنت الأنابيب بالحاضنة لمدة (10) دقائق بدرجة حرارة C° (60) مع ملاحظة رج الأنابيب ثلاث مرات (كل 3 دقائق).
- 5- أضيف 200 µl من محلول FABG Buffer إلى الأنابيب ومزجت بلطف بالمازج الكهربائي ثم وضعت في درجة حرارة الغرفة لمدة (10) دقائق مع رج الأنابيب ثلاث مرات (كل 3 دقائق).
- 6- أضيف 200 µl من كحول الإيثانول ثم مزج الخليط لمدة 10 ثواني ثم نبذت الأنابيب لمدة (5) دقائق بسرعة 15000 rpm.
- 7- نقل بعدها خليط FABG الى انابيب تجميع جديدة نبذت الأنابيب لمدة دقيقة واحدة و بسرعة (rpm 14000).
- 8- أضيف 400 µl من محلول W1 Buffer الى انابيب FABG ونبذت الأنابيب لمدة 30 ثانية وبسرعة 14000 rpm.
- 9- أضيف 600 µl من محلول Wash Buffer إلى الأنابيب FABG ونبذت لمدة 30 ثانية بسرعة 14000 rpm.
- 10- نقل انابيب FABG الى انابيب جديدة 1.5ml ونبذت لمدة 30 ثانية وبسرعة 14000 .
- 11- أضيف 100 µl Elution Buffer (المسخن مسبقاً في حمام مائي تحت درجة حرارة 70 °C) إلى أنابيب FABG للحصول على تنظيف فعال.
- 12- حضنت انابيب FABG لمدة 10 دقائق بدرجة 37 °C في الحاضنة ونبذت بعدها الأنابيب لمدة دقيقة واحدة وبسرعة 14000 لاستخراج الحمض النووي.
- 13- حفظت الأنابيب بدرجة حرارة (-20°) لحين الاستعمال.

جدول (3-3) يوضح مكونات عدة استخلاص الـDNA Extraction Kit Components

المكونات	الكمية
RBC Lysis Solution (RBC)	135 ml
FABG Buffer	40ml
W1 Buffer	45ml
Wash Buffer	25ml
Elution Buffer	30ml

3-2-4-2. الترحيل الكهربائي على هلام الاكاروز Agarose Gel Electrophoresis

بعد استخلاص الـ DNA اعتمدت طريقة (Sambrook *et al.*,1989) للتأكد من وجود الـ DNA بعد أستخلاصه من الدم.

A. مواد الترحيل الكهربائي Reagents of Gel Electrophoresis

1- أكاروز Agarose

2- محلول بفر المنظم 10 X TBE buffer solution

3- صبغة تحميل الدنا DNA loading Dye

4- بروميد الاثديوم Ethidium Bromide

B. خطوات الترحيل الكهربائي Protocol of Gel Electrophoresis**- تحضير هلام الأكاروز Agarose**

- 1- أذيب (0.8) غم من الأكاروز في (100مل) من محلول 1 X TBE بواسطة تسخين المزيج إلى درجة الغليان باستخدام الحمام المائي إلى أن تم إذابة كل دقائق الهلام إذ يبدو المزيج صافي من دون أي دقائق عالقة من المسحوق .
- 2- أضيف (2 µl) من بروميد الأثيديوم Ethidium Bromide إلى سائل الأكاروز بعد ان يبرد وقبل ان يتجلط السائل مع تحريك سائل الأكاروز لكي يمتزج ولتجنب حدوث فقاعات.
- 3- صب المزيج في صفيحة الإسناد الخاصة بجهاز الترحيل الكهربائي وبعد غمس المشط comb قرب إحدى نهايتي الصفيحة ثم يترك المزيج ليتصلب في درجة حرارة الغرفة.
- 4- يتم رفع المشط وكذلك مساند الصفيحة ، ووضعت الصفيحة في مسندها في وحدة الترحيل الكهربائي ثم غطيت ببفر الترحيل 1X TBE إذ تم تغطية الهلام.

الترحيل الكهربائي لـ DNA المحمل Electrophoresis of loaded DNA

مزج 10 µl من الـ DNA مع 2µl من DNA loading dye (صبغة البروموفينول الزرقاء Bromophenol Blue) إذ وضعت العينات في الحفر المفردة من الهلام ، رحلت العينات من الكاثود (-) إلى الأنود (+) على طاقة كهربائية مقدارها (60 فولت) ولمدة ساعة واحدة ، تم استخدام جهاز مطياف الأشعة فوق البنفسجية (UV Light transillminator) لغرض مشاهدة حزم الـ DNA ، ان الحزم الملونة بصبغة بروميد الإيثيديوم (Ethidium bromide) صورت باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system).

3-4-2-3 . الكشف الجزيئي للجينات المدروسة**1- اختيار البودئ**

أختيرت البودئ (Primers) الخاصة بتضخيم قطعة من كل جين من الجينات قيد الدراسة كما في الجدول (3-4) لغرض الكشف الجزيئي عن تعدد أشكال النيوكلييدات المفردة SNPS في جينات الدراسة.

جدول (3-4) تسلسل البودائ المستخدمة في الكشف الجزيئي عن تعدد أشكال النيوكليدات المفردة SNPS في الجينات المدروسة.

أسم الجين ومختصره	تسلسل البودائ (البرايمرات)	المصادر
<i>Tumor necrosis factor alpha TNF-α gene (rs1800629)</i>	<p>F Primer (Common) 5`-TCTCGGTTTCTTCTCCATCG-3`</p> <p>R Primer 1 (G allele) 5`-ATAGGTTTTGAGGGGCATGG-3`</p> <p>R Primer 2 (A allele) 5`-ATAGGTTTTGAGGGGCATGA-3`</p>	(Ahmed et al.,2020)
<i>Vitamin D receptor VDR gene (rs2228570)</i>	<p>F-5'-CTGGCACTGACTCTGGCTCT-3'</p> <p>R-5'-GGGCTCACCTGAAGAAGCCT-3'</p>	(Shahbazi.,2016)

2- تحضير البودائ Primers Dilution

جُهزت البودائ جميعها من شركة Bioneer Company/ Korea كمسحوق Lyophilized product ، تم تحضير محلول التخزين (Stock solution) ومحلول العمل (Working solution) بحسب تعليمات شركة Bioneer، حُضِر محلول التخزين وذلك بإضافة الماء المزال الأيون (Deionized water) للحصول على التركيز النهائي للعالق (100 picomols/ μl)، أما محلول العمل (Working solution) فقد تم تحضيره بواسطة سحب (10 μl) من محلول التخزين (100 picomols/ μl) وتخفيفه بـ (90 μl) من الماء المزال الأيون للحصول على التركيز النهائي لمحلول العمل وال (10 μl Picomols/ μl) وتم حفظ البودائ بالتجميد بدرجة (-20) م°.

3-2-4-4. تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل للجينات المدروسة.

Polymerase Chain Reaction (PCR) for Study genes

يوضح الجدول رقم (3-5) المواد المستخدمة في الكشف الجزيئي باستخدام تفاعل أنزيم البلمرة المتسلسل PCR للعينات المدروسة .

المادة	التركيز
Taq DNA polymerase master mix	1 U
Each: d NTP(d ATP ,d CTP, d GTP, d TTP	250 μ M
Tris- KCl (pH 9.0)	10 Mm
Mgcl2 Stabilizer and tracking dye	30 Mm
Template DNA	1.5 Mm
Primer	5-10 ng
H ₂ O	18 μ l
Free Water -Nuclease	17 μ l

مزجت جميع المواد المذكورة في الجدول أعلاه بواسطة المازج (vortex) ثم نقلت الأنابيب إلى جهاز البلمرة المتسلسل الـ PCR و تم تشغيل الجهاز بحسب البرنامج المعد لكل الجين .

3-2-4-5. البرامج المستخدمة في الدراسة الجزيئية للجينات المدروسة

الجدول الآتية تمثل البرامج المستخدمة في الكشف الجزيئي للجينات المدروسة *VDR* و *TNF- α* باستخدام تقنية (RFLP-PCR) و (Allele Specific PCR) على التوالي .

جدول (6-3) البرنامج المستخدم للتعرف على التعدد الشكلي لجين (VDR) باستخدام تقنية (RFLP-PCR)

No.	Steps	Temperature	Time	No. of cycles
1	Initial Denaturation	94C°	5min.	1
2	Denaturation	95C°	30sec.	30
3	Annealing	55C	30sec.	
4	Extension	72C°	30sec	
5	Final Extension	72C°	5min	1

جدول (7-3) البرنامج المستخدم للتعرف على التعدد الشكلي لجين $TNF-\alpha$ باستخدام تقنية (Allele Specific PCR)

No.	Steps	Temperature	Time	No. of cycles
1	Initial Denaturation	95C°	2min.	1
2	Denaturation	95C°	30sec.	30
3	Annealing	65C	15sec.	
4	Extension	72C°	50sec	
5	Final Extension	72C°	60sec	1

6-4-2-3. الترحيل الكهربائي لنواتج تفاعل البلمرة المتسلسل Electrophoresis of**PCR products**

تم ترحيل (5µl) من الـ DNA ladder مع (10 µl) من نواتج PCR في هلام الأكاروز وبتركيز (2%) إذ تم الترحيل بطاقة كهربائية مقدارها 60V ولمدة ساعة واحدة ، صُيغ الجل بصبغة بروميد الأثيديوم السائلة وبكمية (2µl) تم مشاهدة الحزم بواسطة (UV transiluminater) ، وتم تصويرها باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system).

7-4-2-3.الكشف الجزيئي لجين VDR بتقنية**Restriction Fragment length polymorphisms (RFLP)**

تم استخدام نواتج الـ PCR لجين *VDR* لغرض الكشف الجزيئي بتقنية الـ PCR-RFLP عن التعددات الشكلية لهذا الجين إذ قطعت نواتج الـ PCR لجين *VDR* باستخدام انزيم القطع (*FOKI*) وذلك بإضافة 5µl من ناتج تضخيم جين *VDR* في أنبوبة ثم أضيف إليها 1 µl من الأنزيم القاطع (*FOKI*) مع إضافة 5µl (x1) من (10X NE Buffer) ليكون حجم المزيج الكلي 25µl بعد إكمال الحجم بإضافة الماء مزال الأيونات ، تم بعددها حضن المزيج بدرجة حرارة 37 °C لمدة 12 ساعة ، رحل بعدها على هلام الأكاروز بتركيز 2% وسوف تظهر ثلاث انماط جينية

طبيعي متماثل الزيجة Homozygous (TT) بحجم (204) زوج قاعدي

غير متماثل الزيجة Heterozygous (CT) بحجم (204,156,49) زوج قاعدي

طافر متماثل الزيجة Homozygous (CC) بحجم (156,49) زوج قاعدي

8-4-2-3. الترحيل الكهربائي لنواتج الكشف الجزيئي باستخدام تقنية (RFLP-PCR)

رحل ناتج جين *VDR* بعد إضافة الإنزيم القاطع *FOKI* له وكان الترحيل على هلام الأكاروز بتركيز 2% بطاقة كهربائية مقدارها 60V ولمدة ساعة ، تم تصبغ الهلام بصبغة بروميد الأثيديوم السائلة وشوهدت الحزم بواسطة مطياف الأشعة فوق البنفسجية (UV transiluminater) ، وتم تصويرها باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system) .

9-4-2-3. الكشف الجزيئي باستخدام تقنية (Allele Specific PCR)

تم إجراء التفاعل في أنبوب تفاعل البوليميراز المتسلسل المنفصل بتقنية Allele Specific PCR الذي يحتوي على 25 µl المتكون من 12.5µl (Master Mix) و 5µl من (DNA Template) و 2µl من (Forward primer) و 2µl من (Reverse primer) و 3.5 µl من (Nucleae-free water) و حددت درجة حرارة التلدين المثلى (65 درجة مئوية)، تم تعيين البرنامج في الجدول (3-7) في الدورة الحرارية لتضخيم شظايا الحمض النووي المستهدفة ، ثم يرحد على هلام الاكاروز بتركيز 2% وعلى طاقة كهربائية مقدارها 60V ولمدة ساعة بعدها صبغ الهلام بصبغة بروميد ألانثيديوم السائلة وشوهدت الحزم بواسطة مطياف الأشعة فوق البنفسجية (UV) transiluminater ، وتم تصويرها باستخدام جهاز التوثيق الفوتوغرافي (Photo documentation system)، وسوف تظهر ثلاث انماط جينية (GG,GA,AA) بحجم 184 زوج قاعدي.

التحليل الإحصائي

حللت الاختبارات كافة التي اجريت في الدراسة احصائيا باستخدام برنامج (Special Packages of Social Since (SPSS 22.V لحساب متوسط SD ومقارنة القيم المتوسطة بين مجموعات المرضى ومجموعة السيطرة ،تم استخدام الانحدار اللوجستي متعدد الحدود باستخدام برنامج Windows SPSS لتقييم ارتباط النمط الجيني وترددات الأليل مع التلief الرحمي ، تم استخدام نسبة الأرجحية (OR) وفاصل الثقة (CI 95%) للتعبير عن بيانات المخرجات، تم إجراء قيم OR المعاد حسابها و (CI 95%) لتحليل نتائج الدراسة وتم اعتماد مستوى المعنوي $P < 0.01$ و $P < 0.05$ لمعرفة الفروقات الإحصائية لعينات الدراسة.

1-4 عوامل الخطورة لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي Risk factors for Women with UFs

1-1-4 دليل كتلة الجسم Body Mass Index

تشير النتائج في جدول (1-4) إلى وجود زيادة معنوية $P \leq 0.01$ في معدل دليل كتلة الجسم (BMI) الذي بلغ (30.42 ± 4.24) كغم/م² مقارنةً مع النساء الغير مصابات بالمرض (السيطرة) (26.16 ± 4.74) كغم/م²، وتُعد زيادة الوزن وارتفاع مؤشر كتلة الجسم من أهم العلامات الظاهرية المميزة التي تدل على الإصابة بمرض التليف الرحمي UFs.

جدول (1-4) معدل كتلة الجسم (BMI) والعمر عند النساء المصابات بالـ UFS ونساء الغير مصابات بالمرض (السيطرة)

المجموعات	دليل كتلة الجسم (Kg/m ²) (BMI) Mean ± SD
النساء المصابات بالـ UFs	A 30.42 ± 4.24
النساء غير المصابات (السيطرة)	B 26.16 ± 4.74
P. Value	0.0001**

(Mean ± SD) المتوسط ± الانحراف القياسي.

المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة ضمن المجال الواحد تختلف معنوياً.

أشارت العديد من الدراسات حول أهمية السمنة وزيادة الوزن عند النساء المصابة بمرض التليف الرحمي، حيث اتفقت نتائج دراستنا الحالية مع (Giri et al.,2017. Qin et al.,2021) التي

اعتبرت أن السمنة هي احد عوامل الخطورة لـ UFs وأن النساء ذوات مؤشر كتلة الجسم BMI المرتفع يميلون إلى الإصابة بالـ UFs مقارنةً مع النساء ذوات مؤشر كتلة الجسم الطبيعي .

تعتبر السمنة مرض استقلابي مزمن ناتجة عن تفاعل عدة عوامل مع بعضها البعض، يتم تعريف السمنة بانها الزيادات الكبيرة في الأنسجة الدهنية، والتي ثبت أنها تلعب أدواراً تنظيمية للغدد الصماء والتمثيل الغذائي والمناعة في الجسم (Afrin et al.,2023)، السمنة المفرطة تلعب دوراً هاماً في التسبب بالمرض بسبب الزيادة في إنتاج هرمون الإستروجين المحيطي في انسجة الجسم حيث وجد أن النساء البدنيات يمثلن 24% من النساء اللواتي يخضعن لعملية استئصال الورم واستئصال الرحم بسبب أورامهن (Sefah et al.,2023).

ويتم استقلاب هرمون الأندروجين إلى هرمون الاستروجين عن طريق انزيم (Aromatase) الموجود في الأنسجة الدهنية، كذلك لوحظ انخفاض إنتاج البروتين (globulin) المرتبط بالهرمونات الجنسية Sex hormone binding globulin (SHBG) في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرط يرتبط هذا البروتين بجزء كبير مع الهرمونات، وبالتالي يقلل من تأثيرها الهرموني على الأنسجة أكدت عدد من الدراسات تأثير السمنة على حدوث UFs، حيث أن أكثر من 50% من النساء المصابات يعانين من زيادة الوزن (Ciebiera et al.,2016)، تؤدي السمنة الى تغيرات في وظائف جهاز الغدد الصم مما قد تؤثر على مستويات الهرمونات الجنسية وتغير في أنماط المسارات الايضية للهرمونات، كذلك النساء البدنيات اكثر تعرضاً بالإصابة UFs بسبب اختلال التوازن في الهرمونات حيث تعمل الخلايا الدهنية لديهن على تعزيز تكاثر الورم الليفي، وحدث الالتهاب (Afrin et al.,2023).

وهناك دراسات أشارت إلى وجود ارتباطاً إيجابياً بين مؤشر كتلة الجسم المرتفع (BMI) عند النساء ذوات الأصول الأفريقية وزيادة خطر الإصابة بالـ UFs (Giri et al.,2017) ولوحظ ان تقييد وتقليل السعرات الحرارية وفقدان الوزن قد قلل بشكل فعال من علامات الالتهاب في العديد من أعضاء الجسم (Miyazawa et al.,2018) ، كما أكدت نتائج دراسات أخرى أن النساء المصابات بالـ UFs لديهن مخاطر زيادة الوزن أو السمنة أكثر من غير المصابات بالورم (AlAshqar et al.,2019) لذلك تمثل السمنة في الوقت الحاضر عبئاً عالمياً كبيراً للصحة العامة ومصدر قلق رئيسي للنساء للإصابة بالعديد من الأمراض المختلفة.

Age. العمر. 2-1-4

جدول (2-4) يوضح معدل العمر عند النساء المصابات بالـ UFS ونساء الغير مصابات بالمرض (السيطرة)

العمر (Years) Mean ± SD	المجموعات
A 44.82±6.78	النساء المصابات بالـ UFs
A 42.74±7.35	النساء غير المصابات (السيطرة)
0.1444	P. Value

(Mean ± SD) المتوسط ± الانحراف القياسي.

المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة ضمن المجال الواحد تختلف معنوياً.

في دراستنا على الرغم من عدم وجود فروق معنوية ($P>0.05$) في العمر بين مجموعة UFs ومجموعة التحكم فإن التليف الرحمي كان مرتبط ارتباطاً وثيقاً عند النساء الأكبر سناً (عمر 40 عاماً فما فوق)، يفسر حدوث التليف الرحمي بنسبة أكبر عند النساء اللواتي تتراوح أعمارهم بين (40-50) هو ارتفاع في نسب هرمون الاستروجين خلال سنوات الانجاب ، إذ يلعب الأستروجين دوراً بارزاً في تعزيز نمو الورم وتظهر خلايا العضلات الملساء في الورم الليفي تعبيراً متزايداً لمستقبلات هرمون الاستروجين إذ يكون تركيز هرمون الاستروجين في أنسجة الورم الليفي أعلى مما في خلايا عضل الرحم الطبيعي كذلك دور أحد العوامل المساهمة في ارتفاع نسب الأستروجين هو أنزيم

(Aromatase) الذي يقوم بتحويل الاندروجين إلى كميات متزايدة من الاستروجين (Wise *et al.*, 2016).

اظهرت نتائج الدراسة ان أعلى نسبة إصابة بالتليف الرحمي كانت في الفئة العمرية (41-50) إذ بلغت 32% (64%) بينما سجلت أقل نسبة إصابة بالمرض في الفئة العمرية (51-60) إذ بلغت 7% (14%) أما الفئة العمرية (30-40) فقد سجلت نسبة 11% (22%) ولم يظهر التحليل الاحصائي فروقات معنوية $P > 0.05$ بين متوسطات الاعمار لكل من النساء المصابات بالـ UFs والسيطرة كما في جدول (4-2).

توافقت نتائج الدراسة الحالية مع ما توصل اليه (Pavone *et al.*, 2018) الذي اشار أن عامل العمر من اهم عوامل الخطورة المؤثرة على الاصابة بالتليف الرحمي كما بين أن حالات الاصابة ترتفع عند النساء اللواتي لا تقل اعمارهن عن 40 عاما، كما اشار (Morhason-Bello *et al.*, 2022) زيادة خطر الإصابة بالـ UFs حوالي (4-11) مرة لدى النساء اللواتي تتراوح اعمارهن بين (40-55) عاما مقارنة بالنساء اللواتي تتراوح اعمارهن بين (30-40) عاما، في حين اشار الباحث (Yu *et al.*, 2018) أن حدوث UFs وصل إلى ذروته لدى النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين (40-45) عامًا واثبت أن حدوث UFs يزداد تدريجياً بالتقدم في العمر خلال سن الانجاب.

تميل حالات UFs الى الزيادة مع التقدم في العمر خلال سن الانجاب وتنخفض خلال سن اليأس يشكل العمر عامل خطورة لتطور UFs، اكدت نتائج الدراسات أن حالات الاصابة بالـ UFs لا تحدث قبل سن البلوغ ويقل معدل ظهورها بعد سن اليأس، كذلك يؤدي انقطاع الحيض في سن متأخر الى زيادة خطر الإصابة بسبب التعرض لهرمونات الستيرويدات (الاندروجينات، والإستروجين، والبروجسترون) التي تنتجها الغدد التناسلية الأنثوية (Sparic *et al.*, 2016).

Family History 3-1-4. التاريخ العائلي

جدول (3-4) النسب المئوية لبعض عوامل الخطورة في النساء المصابات بالـ UFs

النسبة المئوية	العدد	عوامل الخطورة
%14	7	Family History تاريخ العائلة (Yes)
%84	43	(No)
%16	8	Oral Contraceptive موانع الحمل (Yes)
%84	42	(No)
%52	26	Menstrual periods فترات الحيض (غير منتظمة)
%48	24	(منتظمة)
%30	15	miscarriage الاجهاض (Yes)
%70	35	(No)
%40	20	number of births عدد الولادات (Yes)
%60	30	(No)

اظهرت نتائج الجدول (3-4) علاقة التاريخ العائلي للنساء المصابات على نسب الإصابة بالـ UFs وجد أن 7(14%) من المصابات لديهن تاريخ عائلي مع الإصابة بالتليف الرحمي (أقارب من الدرجة الأولى) مقارنة مع 43(86%) من المصابات اللواتي لا يمتلكن تاريخ عائلي للمرض .

التاريخ العائلي للإصابة بالـ UFs هو عامل من عوامل الخطورة للإصابة بالتليف الرحمي عند النساء حيث أن إصابة الأقارب من الدرجة الأولى تضاعف من خطر الإصابة وأشار الباحث

(Välimäki *et al.*,2018) إلى أهمية الاستعداد الوراثي لحدوث UFs إذ أن إصابة أحد أفراد الأسرة (الأم أو الأخت) بالـ UFs يزيد من خطر حدوث المرض .

وجد Kwas وجماعته (2021) في دراسته إلى إمكانية حدوث التليف الرحمي عند النساء بسبب توارث الجينات الحاملة للمرض، كما بين أن النساء اللواتي لديهن تاريخ عائلي للإصابة أم أو أخت تكون فرصة الإصابة لديهن أعلى بثلاث مرات من المتوسط ، كما أكد ان التاريخ الامهات للنساء المصابات بالتليف قد يكون اكبر عامل من عوامل الخطورة لتطور الورم وبين أن أورام التليف أكثر شيوعاً بمقدار 2.2 مرة عندما تكون هناك نساء مصابات في العائلة من الدرجة الأولى .

4-1-4. موانع الحمل الفموية Oral Contraceptive

تعد موانع الحمل احد العوامل المهمة والمؤثرة على الإصابة بالتليف الرحمي إذ بينت نتائج جدول (3-4) أن حوالي 8 (16%) من النساء يستخدمن موانع الحمل الفموية في حين 42 (84%) لم يكن يستخدمن موانع الحمل عن طريق الفم.

تباينت نتائج الدراسات حول تأثير موانع الحمل الفموية في خطر الإصابة بالـ UFs ، اشارت دراسة (Kwas *et al.*,2021) إلى زيادة خطر أورام التليف الرحمي مع استخدام وسائل منع الحمل الفموية لاحظ الباحث عن مخاطر متزايدة بنسبة (20-29%) بين النساء اللواتي بدأن باستخدام حبوب منع الحمل الفموية مقارنة بالنساء اللواتي لا يستخدمهن موانع الحمل .

حبوب منع الحمل الفموية هي الشكل الأكثر شيوعاً من وسائل منع الحمل الذي يشيع استخدامها عند غالبية النساء مجتمعاتنا ، تحتوي معظم الموانع المستخدمة لمنع الحمل على هرمون الأستروجين أو المواد التي تحتوي على هرمون الاستروجين وبالتالي تزيد من قابلية حدوث الإصابة بالتليف الرحمي (Cooper *et al.*,2022) في حين لم يجد آخرون في دراسات أخرى ومنها دراسة (Berisavac *et al.*,2009) الذي لم يجد علاقة ارتباط بين حدوث أورام التليف واستخدام وسائل منع الحمل الفموية عند النساء .

5-1-4. فترات الحيض Menstrual periods

إن أغلب النساء المصابات بالـ UFs يعانين من اضطرابات كبيرة في فترات الحيض ، إذ يلاحظ في الجدول (3-4) أن 26(52%) لديهن حالة عدم انتظام الدورة الحوضية مقابل 24(48%) كانت لديهن دورة حوضية منتظمة .

يُعرّف نزيف الحيض الغزير (HMB) (Heavy menstrual bleeding) بأنه فقدان المفرط لدم الحيض الذي يؤثر على صحة الحالة الجسدية والاجتماعية والعاطفية أو المادية ، يمكن أن يحدث من تلقاء نفسه أو بالاشتراك مع أعراض أخرى مثل آلام الحوض الحادة والمزمنة ، أو العقم (Uimari et al.,2021).

الأسباب المحتملة لـ HMB عديدة مثل اضطرابات التبويض ، والعضال الغدي ، والانتباز البطاني الرحمي ، والأورام الحميدة في بطانة الرحم ، وتضخم بطانة الرحم (Stewart et al.,2016)، ومع ذلك فإن وجود أورام التليف الرحمي احد اكثر الأسباب لحصول حالات النزف الحوضي HMB عند النساء .

توافقت دراستنا مع دراسة (Xie et al.,2022) التي اشارت إلى أن عدم انتظام الدورة الحوضية عند النساء المصابات بالـ UFs نتيجة الاضطرابات في المستويات الهرمونية العالية والتي تلعب الدور الأكبر في اضطرابات الدورة الحوضية منها ارتفاع مستوى هرمون الاستروجين عن الحد الطبيعي في حصول خلل في عمل الهرمونات وبالتالي اضطراب الدورة الشهرية وعدم انتظامها.

6-1-4. الاجهاض Miscarriages

تم دراسة علاقة حدوث عمليات الإجهاض عند النساء مع الاصابة بالتليف الرحمي ، ووجد نسبة 15(30%) من النساء المصابات لديهن حالات اجهاض مقابل 35 (70%) لم يتعرضن للاجهاض هناك العديد من العوامل التي تؤدي دوراً رئيساً في زيادة مخاطر حالات الاجهاض المتكررة تشير بعض المصادر إلى أن أورام التليف الرحمي مرتبطة بالعقم infertility ، إذ أن هذه الأورام تسبب حوالي 1-3(%) من حالات العقم المختلفة و7(%) من حالات الإجهاض المتكرر (Song et al.,2017).

هنالك العديد من العوامل الشائعة المؤدية إلى الإجهاض ومنها : التغيرات النسيجية التي يسببها الورم في الرحم، ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين، تقلص الرحم، وضعف تقبل بطانة الرحم .

كذلك تزيد أورام التليف الرحمي أيضًا من خطر حدوث مضاعفات الحمل ومنها الولادة المبكرة، والوضع غير الطبيعي للجنين، وانسداد المشيمة، وانفصال المشيمة، الولادة القيصرية، ونزيف ما بعد الولادة، وزيادة معدل الإصابة بعدوى النفاس (Timovanu *et al.*,2022).

7-1-4. عدد الولادات Number of births

لوحظ في جدول (3-4) ارتفاع نسبة العقم لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي ، فقد وصلت النسبة المئوية 30 (60%) من النساء المصابات اللواتي لا يمتلكن أطفال مقابل 20 (40%) من النساء المصابات الخصبات، أكدت الدراسات وجود علاقة عكسية بين عامل الانجاب والـ UFs ويعود ذلك إلى زيادة تمايز عضل الرحم اثناء فترة الحمل، مما يجعل الأنسجة أقل عرضة لتأثير الطفرات الجينية التي تسبب الورم (Reis *et al.*,2016).

توافقت دراستنا مع دراسات الباحثين (Stewart *et al.*,2017 ؛ Yang *et al.*,2022) التي اشارت أن النساء اللواتي لا يلدن هن اكثر عرضة للإصابة بالمرض من النساء متعدّدات الولادة ، وقد يقلل كل طفل لاحق من خطر الإصابة بهذه الحالة المرضية، ويعزى ذلك الى تعرض النساء اثناء الحمل لهرمونات الستيرويد ويحصل اعادة تشكيل لأنسجة الرحم بعد كل حمل وهذا يؤدي الى انخفاض حدوث المرض .

تم اقتراح نظريات مختلفة لشرح آثار أورام التليف الرحمي على الخصوبة، منها الموقع التشريحي للورم الذي يُعد عامل مهم في تسبب الأورام بحدوث العقم، قد تسبب أورام التليف خللاً في انقباض الرحم الذي قد يتداخل مع هجرة الحيوانات المنوية أو نقل البويضات ، قد تترافق أورام UFs أيضًا مع فشل الزرع أو توقف الحمل بسبب اضطراب الأوعية الدموية في بطانة الرحم أو التهاب بطانة الرحم.

عادة ما تلاحظ حدوث الكثير من المشاكل والحالات التي تسبب العقم عند النساء اللواتي يعانين من الـ UFs مثل انخفاض في نسبة الحمل، وفشل في عمليات الزرع والولادات القيصرية مقابل زيادة معدل حدوث الاجهاض لديهن (Freytag *et al.*,2021).

4-2. حساب تركيز فيتامين (د) لمصل النساء المصابات بالـ UFs والسيطرة.

تم قياس تركيز فيتامين (د) في مصل (50) عينة مصابة بالـ UFs و (50) عينة من النساء السليمات (السيطرة)، حيث أشارت النتائج الموضحة في الجدول (4-4) وجود انخفاض معنوي ($P \leq 0.01$) في معدل تركيز فيتامين (د) عند النساء المصابة بالتليف الرحمي مقارنةً مع تركيزه في مصل النساء السليمات، فقد بلغ مستوى فيتامين (د) في نساء الـ UFs (20.14 ± 12.6) نانو غرام /مل. مقابل (29.60 ± 12.1) نانو غرام/مل عند مجموعة نساء السيطرة .

فيتامين (د) له وظائف متعددة الخواص في بعض التطبيقات السريرية وخاصة في تنظيم عملية التمثيل الغذائي، على الرغم من أن أسباب أورام التليف الرحمي لا تزال غير واضحة، إلا أن الأدلة المتزايدة تشير إلى أن اضطراب التمثيل الغذائي يُعد سبباً مهماً في حدوث الورم وتطوره ، وقد يلعب فيتامين (د) دوراً مهماً لهذه الأورام من خلال تنظيم عملية التمثيل الغذائي وبالتالي يعتبر فيتامين (د) كعامل مضاد للأورام يظهر نشاطاً كبيراً في جسم الإنسان لذلك يمكن أن توفر مكملات فيتامين (د) رؤى جديدة للوقاية أو العلاج في الطب الدقيق للأورام الإنجابية للإناث، والتي يمكن أن تكون مفيدة لتحسين التشخيص وتأخير تطور الأورام (Yan et al.,2018).

اتفقت نتائج الدراسة الحالية مع نتائج الباحثين (Kumari et al.,2022 ؛ Guo et al.,2022 ؛ Tunau et al.,2021) التي أشاروا فيها إلى وجود انخفاض كبير في معدلات تركيز فيتامين(د) لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي مقارنةً مع الأصحاء من هذا المرض، إذ يعد انخفاض مستوى فيتامين (د) عن المستويات الطبيعية علامة تنبؤ مهمة في حدوث المرض، كذلك في دراسة قام بها (Harmon et al.,2022) أشار إلى انخفاض معدل انتشار أورام التليف بين النساء اللواتي لديهن مستويات أعلى من فيتامين (د) في مصل الدم، كما أكدت الدراسة انخفاض نمو الورم عندما يعالج المشاركون بمكملات فيتامين (د).

عادةً يؤثر انخفاض مستويات فيتامين (د) في الإصابة بالعديد من الأمراض النسائية ، حيث بين Ciebiera وجماعته (2020) ارتباط انخفاض مستوى فيتامين (د) مع الإصابة بأمراض العقم، متلازمة المبيض المتعدد الأكياس وغيرها من الأمراض، أن نقص فيتامين (د) شائعاً في كل من النساء المصابة بحالات الأورام الحميدة والأورام الخبيثة للجهاز التناسلي، مما يشير إلى الحاجة إلى رفع مستوى فيتامين د لديهن كخطوة من خطوات العلاج .

تبدأ عواقب نقص فيتامين (د) في منتصف العمر وتأتي في سن الثلاثين إلى سن الشيخوخة وبالتالي فإن هذه الأعمار أكثر عرضة للإصابة بنقص فيتامين (د) بسبب عوامل الخطر المختلفة: منها انخفاض المدخول الغذائي، وانخفاض التعرض لأشعة الشمس، واستخدام منتجات واقية من إشعة الشمس، وانخفاض سمك الجلد، وعدم القدرة على امتصاص فيتامين (د) المعوي (Wise et al., 2016). ونقص التنشيط البيولوجي لفيتامين (د) في الكلى والكبد أو كليهما، كذلك يؤدي وباء السمنة المتزايد، الذي يؤدي إلى عزل فيتامين (د) في الأنسجة الدهنية، إلى زيادة خطر نقص فيتامين (د) (Kaur et al., 2017).

أن عدم كفاية فيتامين (د) يمكن أن يعزز حدوث أنواع مختلفة من امراض السرطان ووفياته بالإضافة إلى ذلك أن المستويات المنخفضة من فيتامين (د) ترتبط ارتباطا كبيرا بارتفاع خطر الإصابة بسرطان الجهاز التناسلي الانثوي بين النساء ذوات الوزن الزائد (Yan et al., 2018)، ترتبط العديد من الامراض بنقص فيتامين (د)، بما في ذلك أمراض المناعة الذاتية وأمراض القلب والأوعية الدموية وأنواع مختلفة من مرض السكري والأمراض العصبية والأمراض النفسية وأنواع من السرطان وبعض امراض النساء منها نتائج الحمل السلبية (Pludowski et al., 2018).

لذلك يعد نقص فيتامين (د) مصدر قلق كبير للصحة العامة في جميع أنحاء العالم (Cui et al., 2023). بالإضافة إلى ذلك، أظهرت نتائج الدراسات الحديثة أن انخفاض مستوى فيتامين (د) في الدم يزيد من خطر الوفاة لجميع الأسباب (Gaksch et al., 2017)، في حين أن مكملات فيتامين (د) قد تقلل من خطر الوفاة لدى مرضى الأورام (Zhang et al., 2019).

تم تقسيم مستويات فيتامين (د) إلى 3 مجاميع الأولى النقص (أقل من 20 نانو غرام / مل) الثانية غير كافي (21-29 نانو غرام / مل) والثالثة الكفاية (30 نانو غرام / مل أو أعلى)، كما وصف التركيز الأمثل لفيتامين (د) على أن يتراوح من 40 إلى 60 نانو غرام / مل للحفاظ على مخاطر سمية نقص الفيتامين (Pludowski et al., 2018).

جدول (4-4) معدل تركيز فيتامين د (نانو غرام / مل) في مصلى الدم النساء المصابات بالـ
UFs مقارنة بمجموعة السيطرة (Mean \pm SD).

(ng/ ml) Vitamin D	المجموعات
A 20.14 \pm 12.6	UFs
B 29.60 \pm 12.1	Control
0.0002**	P. Value

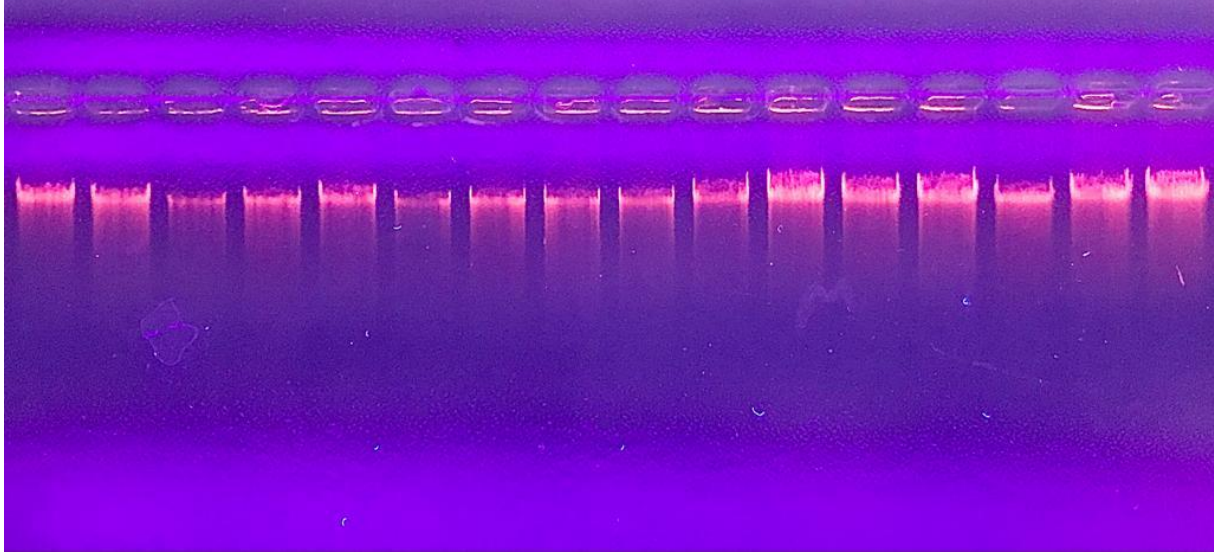
Mean \pm SD : المتوسط \pm الانحراف القياسي

المتوسطات التي تحمل حروف مختلفة ضمن المجال الواحد تختلف معنوياً.

3-4. الدراسة الجزيئية Molecular Study

1-3-4. الاستخلاص والترحيل الكهربائي لـ DNA

تم استخلاص الحامض النووي الـ DNA الكروموسومي من جميع عينات الدم المشمولة بالدراسة (مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي ومجموعة نساء السيطرة)، ثم رحلت العينات كهربائياً للتأكد من وجود حزم الـ DNA الكروموسومي على جل الاكاروز وبتركيز 0.8 عند 60 فولت ولمدة ساعة واحدة وتمت مشاهدة حزم دنا في معظم العينات تحت جهاز الأشعة فوق البنفسجية بعد تلوينها بصبغة الاثيديوم شكل(1-4).

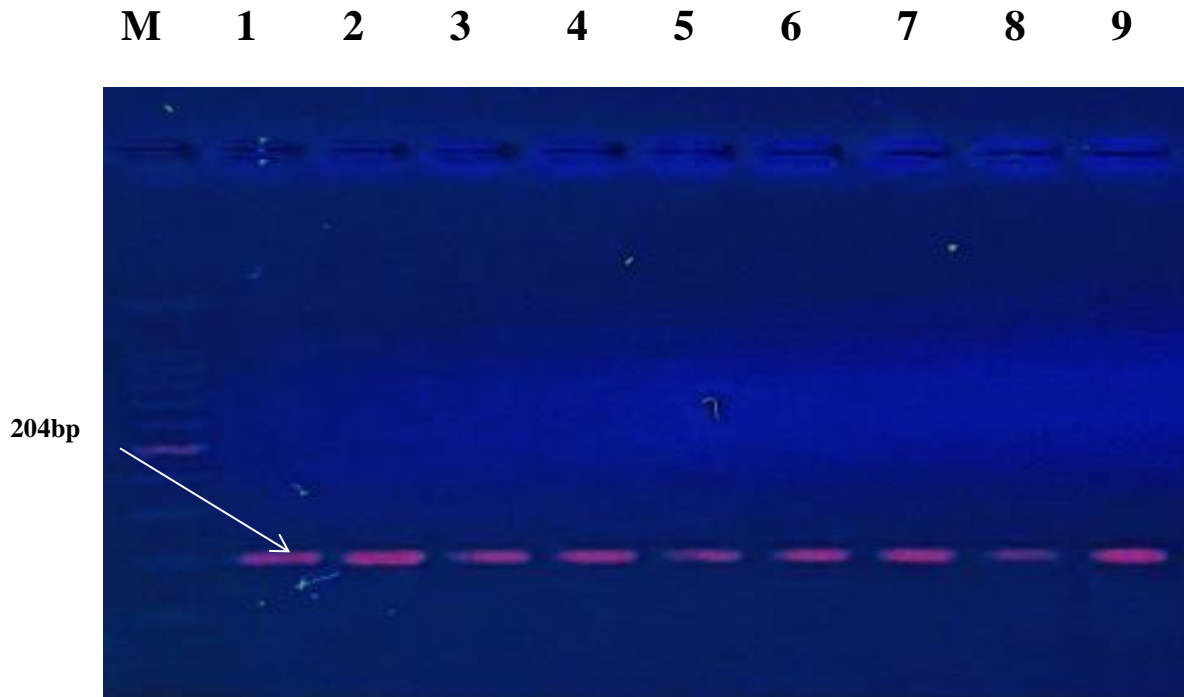


شكل (1-4) الترحيل الكهربائي لحزم الـ DNA الكروموسومي على 0.8% جل الأكاروز عند 60 فولت ولمدة ساعة واحدة

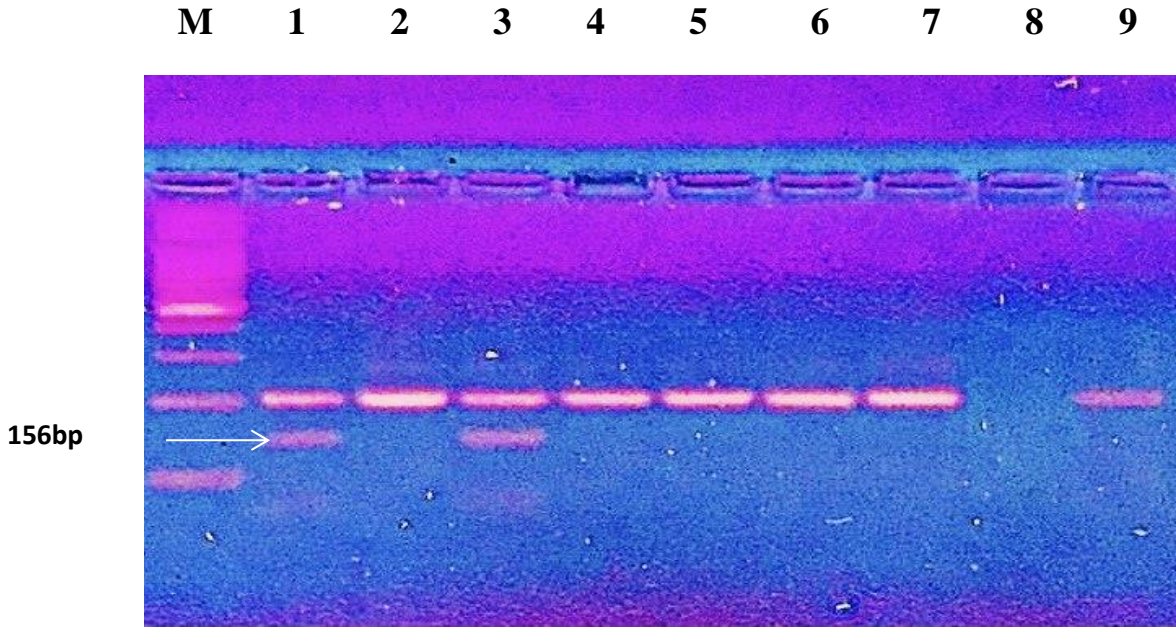
2-3-4. التشخيص الجزيئي لجين مستقبل فيتامين (د) VDR باستخدام تقنية RFLP-PCR
تعد تقنية تباين أطوال قطع التقييد Restriction Fragment length polymorphisms والتي تعرف بتقنية (RFLP -PCR) إحدى طرق تحويلات تقنية تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) والتي أستخدمت لدراسة التعددات الشكلية لجين (VDR) vitamin D receptor، يوضح الشكل (2-4) الترحيل الكهربائي لعينات الدراسة لجين VDR قبل التقطيع بالإنزيم القاطع *FOK1* (*Flavobacterium okeanoikoite*) يقطع إنزيم *FOK1* القواعد النتروجينية Thymine و Cytosine.

يشير ناتج تفاعل البلمرة المتسلسل PCR لجين VDR بعد ترحيلها كهربائياً على هلام الأكاروز بتركيز 2% عند فرق جهد 60 فولت ولمدة ساعة واحدة يوضح المجال M الدليل الحجمي DNA ladder بحجم (100-1500) زوج قاعدة، والمجال (1,2,3,4,5,6,7,8,9) يمثل حجم حزم العينات (المرضى) (204) زوج قاعدة التي ظهر بها الجين قبل القطع بالإنزيم القاطع، شخّصت العينات في مجموعة التليف الرحيمي ومجموعة السيطرة باستخدام تقنية RFLP-PCR.

ويوضح الشكل (3-4) الترحيل الكهربائي للكشف عن التعدد الشكلي لجين VDR بعد القطع بأنزيم *FOKI* اذ قطع ناتج تفاعل PCR وأجرى الترحيل الكهربائي على هلام الاكاروز بتركيز 2% لمدة ساعة وطاقة مقدارها 60 فولت ، يشير المجال (1,3) الى الطراز الجيني CT بحجم (204, 156,48) زوج قاعدي ، والمجال (2,4,5,6,7,8,9) إلى الطراز الجيني TT بحجم (204) زوج قاعدي ويمثل المجال M الدليل الحجمي بحجم (1500–100) زوج قاعدي ويتضح من الشكل انخفاض كبير للطراز الجيني CC.



شكل (2-4) ناتج تفاعل البلمرة المتسلسل PCR قبل عملية القطع بالانزيم القاطع *FOKI* لجين *VDR* بحجم (204) زوج قاعدي بعد ترحيلها كهربائياً على هلام الاكاروز بتركيز 2% عند طاقة كهربائية 60V ولمدة ساعة واحدة
المجال M. DNA Ladder بحجم (1500–100)
والمجال (1,2,3,4,5,6,7,8,9)
يمثل حجم حزم العينات (المرضى) (204) زوج قاعدي



شكل (3-4) الترحيل الكهربائي لنتائج جين VDR باستخدام الأنزيم القاطع *FOKI* على هلام الاكاروز وبتركيز 2% عند طاقة كهربائية 60V ولمدة ساعة واحدة

المجال M. DNA Ladder بحجم (100–1500)

يشير المجال (1,3) الى الطراز الجيني CT بحجم (204, 156, 48) زوج قاعدي

والمجال (2,4,5,6,7,8,9) إلى الطراز الجيني TT بحجم (204) زوج قاعدي

يتضح من نتائج الجدول (4-5) الخاص بتوزيع التعدادات الشكلية لجين *VDR* في مجموعة نساء UFs ومجموعة نساء السيطرة، عدم وجود فروق ذو دلالة معنوية في الاعداد والنسب المئوية لتكرار الانماط الجينية (TT.CT.CC) عند المقارنة بين مجموعة النساء المصابات UFs والسيطرة وظهور ارتفاع في تكرار النمط الجيني (CT) في المجموعتين فقد بلغ (50%) في مجموعة النساء UFs مقابل 20 (40%) في مجموعة السيطرة (P=0.315) أما النساء الحاملات النمط الجيني (TT) من مجموعة المصابات كانت بنسبة 17(34%) والسيطرة بنسبة 16 (32%) اما بالنسبة للنمط الجيني (CC) فقد كان 8(16%) مقابل مجموعة السيطرة بنسبة 14(28%) ، فضلا عن ظهور ارتفاع في تكرار الأليل (T) في المجموعتين فقد بلغت النسب 59% و 52% على التوالي في حين انخفض ظهور الأليل (C) بنسبة 41% و 48% على التوالي للمجموعتين.

جدول (5-4) النسب المئوية للتعدد الشكلي لجين *VDR* في النساء المصابات *UFs* ونساء السيطرة

O.R (CI %95)	Chi- squared	p Value	التعدد الشكلي لجين <i>VDR</i> في نساء السيطرة (N) %	التعدد الشكلي لجين <i>VDR</i> في نساء <i>UFs</i> (N) %	التعددات الشكلية لجين <i>VDR</i>
0.667(0.3 154 to 1.496)	1.01	0.3149	(40%) 20	(50%) 25	CT
0.9315(0. 3980 to 2.075)	0.05	0.8316	(32%) 16	(34%) 17	TT
2.042(0.7 924 to 5.486)	2.089	0.1475	(28%) 14	(16%)8	CC
			1.974	0.1528	Chi-squared
			0.3726	0.9265	p Value
0.7528(0. 4226 to 1.327)	0.9962	0.3193	52	59	T allele (Total)
			48	41	C allele (Total)

أن نتائج الدراسة الحالية كانت مطابقة لما توصل إليه دراسة (Rahi *et al.*,2018) الذي بحث فيها عن التعدد الشكلي لجين *VDR* في المجتمع العراقي وكانت فيها نسبة تكرار الأليل (T) مرتفعة مقارنة مع الأليل (C)، كذلك تطابقت دراستنا مع دراسة (Mo *et al.*,2019) الذي اكدت نتائج دراسته ارتفاع نسبة الأليل (T) وانخفاض نسبة الأليل (C) لتعددات الشكلية لجين *VDR*، في حين اختلفت نتائج

الدراسة الحالية مع دراسة (Gulec *et al.*,2018) التي اشارت نتائجها الى ارتفاع في نسبة الاليل (C) في المجموعتين مقارنة بالاليل (T) لجين VDR، أيضا توافقت دراسة الباحث (Ciebiera *et al.*,2019) مع نتائج دراستنا الحالية بالنسبة لعدم وجود اختلافات كبيرة في التعدادات الشكلية لجين VDR في المجموعتين و بعدم ارتباطها مع المرض .

يمتلك جين VDR تعددات شكلية وهي (TT. CT. CC) ترتبط هذه التعدادات بزيادة خطر العديد من الامراض المتعلقة بالجهاز التناسلي الأنثوي ومنها سرطان الرحم ،تكريس المبايض، سرطان المبيض، وغيرها (Albahlol *et al.*,2023) اتفقت نتائج دراستنا مع دراسة (Shahbazi .2016) من حيث ظهور الطرز الجينية لجين VDR بنفس احجام حزم الدراسة (204,156, 49) وبتقنية PCR .RFLP

على الرغم من نتائج الدراسات السابقة الإيجابية المتعلقة بالمخاطر المتزايدة لجين VDR وتأثيره على مصابات التليف الرحمي لم تظهر نتائج دراستنا فروق ذو دلالة معنوية للتعدادات الشكلية لجين VDR مع التليف الرحمي، ربما يكون السبب ناتجا عن العرق للعينات السكان الذين تم التعامل معهم بالإضافة الى العوامل الوراثية ودور السيتوكينات وعوامل النمو والعوامل الهرمونية (Cardozo *et al.*,2018) ، أن النساء المصابات بالـ UFs تكون أكثر عرضة للإصابة بالأمراض النسائية، ويساهم في ذلك الزيادة الحاصلة في هرمونات الأستروجين والبروجسترون مع زيادة في هرمون الاستراديول (Chantalat *et al.*,2020).

التباين الكبير في نتائج الدراسات حول علاقة التعدادات الشكلية لجين VDR مع الإصابة بالتليف الرحمي قد يكون سببه تأثير وتداخل عوامل الخطورة والسمنة والتدخين والعمر وعامل الانجاب وحالات الاجهاض وغيرها مع الأمراض (Vergara *et al.*,2021).

4-3-3. ارتباط التعدادات الشكلية لجين VDR مع مستوى تركيز فيتامين D

في العديد من الدراسات السريرية، كان لدى النساء الذين يعانون من التليف الرحمي مستويات منخفضة من فيتامين (د)، مما يشير إلى العلاقة بين نقص تركيز فيتامين (د) و حدوث الأمراض المتعلقة بالجهاز الانثوي (Shahbazi ,2016) وهذا يوافق نتائج دراستنا التي بينت وجود انخفاض كبير في تركيز فيتامين (د) في المصل الدم عند النساء المصابات بالتليف الرحمي مقارنة بمستوى تركيزه في النساء السليمات.

جدول (4-6) يوضح علاقة التعدادات الشكلية لجين *VDR* مع تركيز فيتامين د في المجموعتين

P .Value	تركيز فيتامين د (نانو غرام /مل) في نساء السيطرة Mean ±SD	تركيز فيتامين د (نانو غرام /مل) في النساء المصابات Mean ±SD	التعدادات الشكلية لجين <i>VDR</i>
0.1211**	26.10± 4.95	18.52± 9.35	CT
0.3844	30.56 ±15.81	24.35 ±17.16	TT
0.0061	33.50± 13.82	16.25± 9.47	CC

يلاحظ في الجدول (4-6) عند دراسة التعداد الشكلي لجين *VDR* مع مستويات تركيز فيتامين د (د) في مجموعتي نساء *UFs* ونساء السيطرة، حيث بينت نتائج التحليل الإحصائي عند مستوى 0.01 وجود فروق ذو دلالة معنوية للنمط الجيني (CT) مقارنة بين مجموعة النساء المصابات ومجموعة الأصحاء مع انخفاض تركيز فيتامين د (د)، بينما وجد عدم وجود الفروق ذو دلالة احصائية $P > 0.01$ بين الانماط الجينية (TT, CC) لجين *VDR* لكلا المجموعتين مع تركيز فيتامين د (د).

أشار الباحثون (Abouزيد *et al.*, 2021 ; Ciebiiera *et al.*, 2021) الى وجود ارتباط معنوي بين قياس مستويات فيتامين د (د) وظهور الأشكال الأليلية لجين *VDR* وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية بينما اختلفت نتائج دراسة (Gariballa *et al.*, 2023) إذ أظهرت عدم وجود فروق ذات دلالة معنوية بين مستويات فيتامين د (د) والتعداد الشكلي في جين *VDR* كذلك أشار (Halder *et al.*, 2016) في دراسته أن تعدد الأشكال الجينية في الجينات المرتبطة بفيتامين د (د) قد تؤثر بشكل كبير على

مستويات تركيز فيتامين (د) في مصل الدم ووفقاً لظهور التعدادات الشكلية والنسب المئوية لها كان تركيز فيتامين (د) أعلى في النساء اللواتي يحملن الأنماط الجينية (TT,CC) مقارنة بالنساء اللواتي يحملن النمط الجيني (CT)، إذ وجدنا في دراستنا أن بعض أشكال جين *VDR* وليس جميعها قد ترتبط بانخفاض وقلة مستويات فيتامين (د) مع الأستعداد الوراثي لحدوث التليف الرحمي لدى النساء في المجتمع العراقي، كذلك أشار (Ciebiera et al.,2021) أن التعدادات الشكلية لجين *VDR* (rs2228570) ليست جميعها عوامل خطيرة لانخفاض فيتامين (د) في مصل دم النساء اللواتي يعانين من التليف الرحمي إذ كانت مستويات فيتامين (د) منخفضة جداً عند النساء اللواتي يحملن النمط الجيني (CT) مقارنة بالأنماط الأخرى للجين (TT,CC)، لذلك قد تؤثر الطفرات الجينية لـ *VDR* وتعدد الأشكال الأليلية والاستجابة لمكملات فيتامين (د) على قابلية الإصابة بالتليف الرحمي، خاصة في المناطق التي ينتشر فيها نقص فيتامين (د).

هنالك الكثير من الأبحاث والدراسات التي أشاروا فيها إلى الدور المحتمل للاختلافات الشكلية لجين *VDR* في حدوث تطور العديد من الأمراض، على سبيل المثال أمراض المناعة الذاتية ومختلف أنواع السرطان والالتهابات (Deuster et al.,2017) وثبت أن أشكال مختلفة من جين *VDR* لها دور في الفسيولوجية المرضية لأمراض الجهاز التناسلي الأنثوي (Siddamalla et al.,2018) إذ أظهرت الدراسات الحديثة وجود علاقة بين انخفاض مستوى فيتامين (د) وأمراض الجهاز التناسلي الأنثوي كسرطان الرحم ومتلازمة المبيض المتعدد الأكياس (Sonuga et al.,2022)، وثبت أن *VDR* (rs2228570) يؤثر على الوظيفة البايولوجية لفيتامين (د) وتم التوصل أن هذه الاختلافات الجينية الشكلية يمكن أن تؤدي إلى حدوث خلل كبير في المستقبلات داخل جين *VDR*، مما قد يؤثر على مستويات فيتامين د في المصل (Hassan et al.,2019).

أكتسب فيتامين (د) ومستقبلاته (*VDR*) أهمية كبيرة إذ أن الستيرويد القابل للذوبان في الدهون و *VDR* يلعبان دوراً مهماً في توازن مستوى الكالسيوم وعملية التمثيل الغذائي، زاد الاهتمام بفيتامين (د) ومستقبلاته عندما تبين تأثيره على حدوث الكثير من المشاكل والأمراض المختلفة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري والسرطان، أهتمت عدد من الدراسات السريرية والوبائية على تأثير فيتامين (د) على تطور امراض ووفيات السرطان، ترتبط المستويات العالية من فيتامين (د) بانخفاض خطر الإصابة بأنواع معينة من السرطان (الثدي، المستقيم، المعدة، أمراض الدم، الرأس والرقبة، الكلى، الرئة، المبيض، الكبد، البنكرياس، البروستات وسرطان الجلد) من خلال دور فيتامين (د) بمنع حدوث عملية الانتشار ويحث على تمايز الخلايا السرطانية في المختبر وفي داخل الجسم الحي (Kaur et al.,2017).

تباينت نتائج الدراسات بخصوص تأثير التعدد الشكلي لجين *VDR* على مستويات تركيز فيتامين (د) ويعلل ذلك إلى تأثير عوامل أخرى على ظهور الأشكال الأليلية والتي لها علاقة مع النمط الغذائي والنشاط البدني وكمية التعرض لأشعة الشمس، كذلك تعد العوامل البيئية والتفاعل بين الجينات وحجم عينة الدراسة أسباباً في وجود هذا الاختلاف (Gariballa et al.,2023).

4-3-4. التشخيص الجزيئي عن التعدد الشكلي لجين *TNF-α* باستخدام تقنية Allele Specific PCR

تفاعل البلمرة المتسلسل الخاص بالأليل هو تقنية تعتمد على البرايمرات الخاصة بالأليل، والتي يمكن استخدامها لتحليل تعدد أشكال النوكليوتيدات المفردة (SNP) بشكل فعال بما في ذلك تعدد أشكال الانتقال والتحويل والإدخال / الحذف وتم استغلالها في دراسة أبحاث الأمراض والتشخيص الجزيئي والأدلة البيولوجية الجنائية، شخّصت العينات في مصابات التليف الرحمي ونساء السيطرة جزئياً باستخدام تقنية Allele Specific PCR .

يقع الجين *TNF-α* في كرموسوم 6P21 ، يتكون *TNF-α* من 157 حمض أميني بوزن جزيئي يبلغ 17 كيلو دالتون، المصدر الرئيسي *TNF-α* هو من خلايا الجهاز المناعي، على الرغم من أن أنواع الخلايا الأخرى قد تنتج أيضاً، يعمل أيضاً في أجزاء مختلفة من الجسم كساييتوكين رئيسي في عمليات الالتهاب والمناعة وهذا يشير إلى أن *TNF-α* هو وسيط مهم للاستجابات الالتهابية ذات الأنشطة البيولوجية المتعددة (Al-Awsi et al.,2019).

يوضح الشكل (4-4) الترحيل الكهربائي للكشف عن التعدادات الشكلية لجين *TNF-α* على هلام الأكاروز بتركيز 2% عند 60 فولت ولمدة ساعة واحدة.

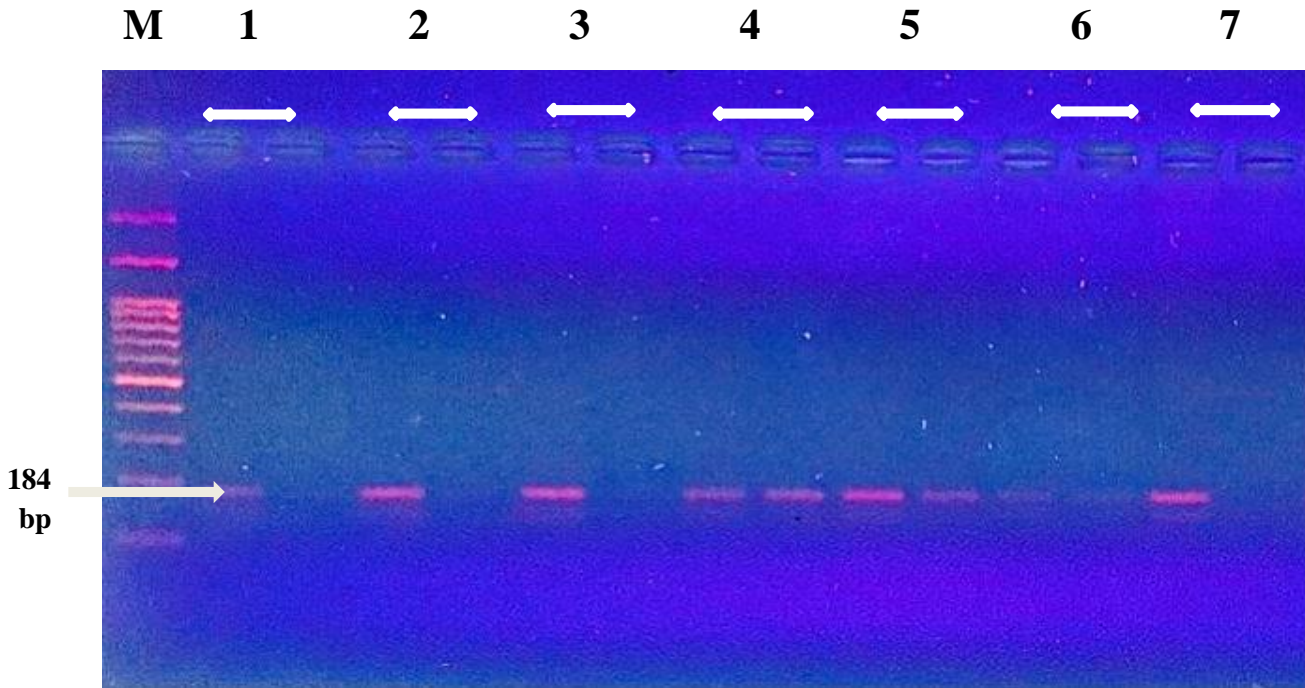
في دراستنا اخترنا SNPs لجين السيتوكين المسبب لحدوث الالتهابات الذي يمكن أن يساعد على تطور الـ UFs وتم تأكيد العلاقة بين جين *TNF-α* وأمراض المتعلقة بالجهاز التناسلي الانثوي في العديد من الدراسات السابقة ومنها (Babaabasi et al.,2019) تشير النتائج من خلال الشكل

(4-4) المجالات (1,2,3,7) أشارت إلى الطراز الجيني (GG) وبحجم (184) زوج قاعدي وتشير المجالات (4,5,6) إلى الطراز الجيني (GA) وبحجم (184) زوج قاعدي ويمثل المجال M الدليل الحجمي بحجم (1500-100) زوج قاعدي مع انخفاض ظهور الطراز الجيني (AA).

يتضح من نتائج الجدول (7-4) الخاص بتوزيع الانماط الجينية لجين *TNF-a* على مجموعة النساء المصابات بالـ UFs ومجموعة النساء الأصحاء، وجود فروق ذات دلالة معنوية $P \leq 0.05$ في نسبة تكرار النمط الجيني (GG) بين الانماط الثلاث (GG.GA.AA) فكانت النسب في مجموعة النساء المصابات بـ UFs 30(60%) مقابل مجموعة السيطرة 40 (80%) ($P=0.0291^*$) كذلك وجود فروق ذو دلالة معنوية $P \leq 0.05$ في نسبة تكرار الاليل (G) في المجموعتين ($P=0.021^*$).

جدول (7-4) النسب المئوية للتعدد الشكلي لجين *TNF-a* في النساء المصابات UFs ونساء السيطرة

O.R (CI %95)	Chi-squared	p Value	التعدد الشكلي لجين <i>TNF-a</i> في نساء السيطرة	التعدد الشكلي لجين <i>TNF-a</i> في نساء UFs	التعدادات الشكلية لجين <i>TNF-a</i>
0.667(0.3154 to 1.496)	4.8	0.0291*	40 (80%)	30 (60%)	GG
0.9315(0.3980 to 2.075)	3.175	0.0748	10 (20%)	18 (36%)	GA
2.042(0.7924 to 5.486)	2.041	0.1531	0 (0%)	2 (4%)	AA
			1.11	0.3922	Chi-squared
			0.5738	0.8219	p Value
2.54(1.16 to 5.53)	5.36	0.021*	90	78	G allele (Total)
			10	22	A allele (Total)



شكل (4-4) الترحيل الكهربائي لجين *TNF-α* على هلام الاكاروز وبتركيز 2% عند فرق جهد 60 فولت ولمدة 1 ساعة في النساء المصابات UFs ونساء السيطرة

المجال M. DNA Ladder بحجم (100–1500)

المجال (1,2,3,7) أشارت إلى الطراز الجيني (GG) وبحجم (184) زوج قاعدي ويشير المجال (4,5,6) إلى الطراز الجيني (GA) وبحجم (184) زوج قاعدي

وكانت النسب المئوية لتكرار الانماط الجينية (GA.AA) في مجموعة التليف الرحمي 18 (36%) و 2 (4%) مقابل مجموعة السيطرة فكانت النسبة المئوية 10 (20%) و 0 (0%) على التوالي.

لوحظ في نتائج الدراسة ان النمط الجيني (GA) كان سائداً لدى مجموعة النساء المصابات بالتليف الرحمي مقارنة بنساء السيطرة مع انخفاض معدل حدوث النمط الجيني (AA) في كلتا المجموعتين واتفقت هذه النتيجة مع ما تم التوصل اليه في دراسة Medikare وجماعتها (2015) حيث ان هذه الانماط الجينية لجين *TNF-α* لها العديد من الاثار لمختلف امراض النساء .

تتوافق نتائجنا الحالية مع النتائج التي توصلت اليها (Medikare et al.,2015) في سكان الهند التي اشارت إلى أنه لا يوجد ارتباط للنمط الجيني (AA) وحدث الإصابة بالتليف الرحمي ، كذلك توافقت نتيجة دراستنا مع دراسة (Ahmed et al.,2020) في المجتمع السعودي من حيث ظهور نفس

الانماط الجينية لجين *TNF-a* وبنفس الأعداد والنسب المئوية وظهرت الحزم الخاصة بالانماط الجينية الثلاث بحجم 184 زوج قاعدي بتقنية Allele Specific PCR.

تلعب العديد من السيتوكينات دوراً مهماً في بيولوجية بطانة الرحم، إذ تشارك الإنترلوكينات مثل IL-1 و IL-15 والإنترفيرون IFN وعامل نخر الورم *TNF-a* في مسارات حاسمة في الفيزيولوجيا المرضية للـ UFs هذه السيتوكينات لها تأثير على الالتهاب وتكوين الأوعية الدموية الحديثة وتنظيم إعادة تشكيل الأنسجة، إذ اشارت نتائج الدراسات إلى وجود حالة " شبيهة بالالتهاب" لدى النساء المصابات بـ UFs حيث *TNF-a* هو محفز التهاب قوي، و يمكن إرجاع أصل العديد من الأعراض التي أبلغت عنها النساء المصابات بالتليف الرحمي إلى تأثير *TNF-a* ، إذ تكون هذه السيتوكينات مسؤولة عن الأعراض المرتبطة بـ UFs أي الأم وحالات الاجهاض والعمق وأمراض التوليد (Ciebiera et al.,2018b).

ان مجموعة السيتوكينات التي ينتمي لها جين *TNF-a* تتميز بدورها الفعال في تأثير على اغلبية أمراض النساء ومن المعروف أن نمو الأورام الليفية يعتمد على انتاج هرمونات الاستروجين والبروجسترون، والتي بدورها قد تؤثر على التعبير الجيني للعديد من الجينات وعوامل النمو (Drakou et al.,2019).

قد تكون هناك علاقة بين بعض حالات العمق المرتبطة بالتليف الرحمي وبين عدم تنظيم مستويات تركيز *TNF-a* ،اذ لوحظ في بعض الحالات لدى النساء اللواتي يمتلكن تاريخ من العمق بسبب UFs زادت تراكيز *TNF-a* لديهن مقارنة بنساء السيطرة الخصبات ،بالإضافة ذلك، تلعب مستويات *TNF-α* المتزايدة دوراً ضاراً فيما يتعلق بنتائج الإنجاب الاصطناعي (Ciebiera et al.,2020b).

هناك احتمال أن تصبح مستويات مصل *TNF-α* علامة تستخدم للتحقق السريري في حالة UFs أو أورام النساء المختلفة ، وفقاً لعدة دراسات ، يمكن تشخيص النساء بالتليف الرحمي فقط باستخدام قياس مستوى *TNF-α* في المصل، وهذا يفتح المجال في المستقبل حول اعتماد مستويات *TNF-α* في المرضى الذين يعانون من أمراض مشابهة لـ UFs، مثل سرطان الرحم أو العضل الغدي، فصلاً جديداً في تشخيص أمراض النساء (Ciebiera et al.,2018b).

أشارت نتائج دراستنا الى دور الفعال الذي يلعبه النمط الجيني (GG) لجين *TNF-a* على خطر الإصابة بالتليف الرحمي في المجتمع العراقي، إذ يشارك عامل نخر الورم في تحريض الاستجابات

الالتهابية والتفاعلات الحادة، والتي بدورها تسبب العديد من المشاكل المرتبطة بمختلف الأمراض المعدية وأمراض المناعة الذاتية وأمراض النساء.

عامل نخر الورم $TNF-\alpha$ من الجينات المؤيدة للالتهابات متعدد القدرات، يشارك في مجموعة واسعة من مسارات الإشارات داخل الخلايا مثل موت الخلايا المبرمج وبقاء الخلايا والالتهاب (Ciebiera *et al.*,2018b) وإن الحفاظ على توازن مناسب بين تكاثر الخلايا وموت الخلايا يحدد نمو الورم الليفى وبالتالي يلعب موت الخلايا المبرمج دوراً حيوياً في توازن الأنسجة عن طريق المساعدة في إزالة الأنسجة التالفة أو الزائدة، يمكن أن يحدث التمزق في توازن الأنسجة بسبب التنظيم غير الطبيعي بين الانتشار والاستجابات الاستماتية مما يؤدي إلى نمو الأورام الليفى، يمتلك جين $TNF-\alpha$ مجموعة واسعة من الأنشطة التي تشمل كل من النشاط المؤيد للورم والمضاد للورم، يمكن أن يكون تطور الورم الليفى بسبب خلل التنظيم والإفراط في إنتاج $TNF-\alpha$ (Medikare *et al.*,2015).

هناك العديد من الدراسات حول تأثير تعدد أشكال جين $TNF-\alpha$ 308 على الأورام المختلفة، مع زيادة في ظهور الأليل G بين عينات المرضى الذين يعانون من الأورام (Mercogliano *et al.*,2020).

5-3-4. علاقة دليل كتلة الجسم (BMI) مع التعدادات الشكلية لجين VDR و $TNF-\alpha$

تعد البدانة من أهم عوامل الخطورة المرتبطة بالإصابة بالتليف الرحمي إذ يتضح من خلال نتائج الجدول (4-8) حول علاقة التعدادات الشكلية لجين VDR مع مقدار كتلة الجسم (BMI) في مجموعتي الـ UFs والسيطرة، ويلاحظ وجود ارتباط معنوي لجين VDR مع النمط الجيني (CT) للمجموعتين ($P=0.0012^{**}$) مع دليل كتلة الجسم.

ومن دراسة العلاقة ما بين التعدادات الشكلية لجين VDR ودليل كتلة الجسم في المجموعتين، فقد تم التوصل إلى عدم وجود فروق ذات دلالة معنوية $P \leq 0.01$ بين الانماط الجينية (CC,TT) للجين VDR ودليل كتلة الجسم لكل من النساء المصابات بالـ UFs والسيطرة، أشار الباحث (Ciebiera *et al.*,2019) إلى وجود علاقة معنوية بين دليل كتلة الجسم BMI والنمط الجيني (CT) لجين VDR وهذا يتفق مع نتائج الدراسة الحالية بينما اختلفت نتائج دراسة (Gariballa *et al.*,2023) مع نتائج دراستنا إذ لم تظهر علاقة معنوية $P > 0.01$ بين التعدادات الشكلية لجين VDR مع دليل كتلة الجسم.

جدول (4-8) يوضح علاقة التعدادات الشكلية لجين *VDR* مع دليل كتلة الجسم في النساء المصابات ومجموعة السيطرة

P. Value	BMI Mean \pm SD Control	BMI Mean \pm SD Patients	التعدادات الشكلية لجين <i>VDR</i>
0.1428	25.56 \pm 3.47	28.72 \pm 4.39	TT
**0.0012	26.64 \pm 4.49	31.66 \pm 4.32	CT
0.1404	26.16 \pm 6.35	30.19 \pm 4.03	CC

نظراً لأن مستقبلات فيتامين د (*VDR*) موزعة على نطاق واسع على طول العديد من أنسجة الجسم فقد يؤثر تعدد أشكال جيناتها على خطر الاضطرابات الأيضية المرتبطة بفيتامين (د) ودور *VDR* المهم في العديد من المسارات الخلوية مما يسبب ويطور العديد من الأمراض، إذ يلعب جين *VDR* في الخلايا الشحمية دوراً في عملية تنظيم استقلاب الطاقة وحدوث السمنة ويمكن أن تشارك التعدادات الشكلية لجين *VDR* في تطور العديد من الاضطرابات الأيضية، والتعدادات الشكلية لجين *VDR* بأمراض متلازمة التمثيل الغذائي والعديد من التغيرات الأيضية المرتبطة بالسمنة واضطرابات كتلة العظام والأورام ووجدت كذلك علاقة تربط بين مؤشرات السمنة وانخفاض تركيز فيتامين (د) (Wysoczańska et al.,2018).

يتم الحصول على فيتامين (د) أما تناوله غذائياً أو الحصول عليه من التعرض لأشعة الشمس ويتم تخزينه في الخلايا الدهنية في الجسم إذ يفسر هذا سبب معاناة الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة بشكل مزمن من نقص الفيتامين حيث يرتبط فيتامين (د) بشكل كبير بحالات السمنة وخاصة بحيط الخصر، على الرغم من ملاحظة النقص في مستوى فيتامين (د) في عامة السكان، لكن النساء هم الفئة الأكثر تضرراً على بهذا النقص، ومن الأسباب التي قد تسهم في الانتشار المرتفع الملحوظ لنقص فيتامين (د) منها لون البشرة فالبشرة الداكنة إذ تحتوي على الميلانين العالي الذي قد يؤثر على

التمثيل الغذائي لفيتامين (د)، والتعرض القليل لأشعة الشمس بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تؤدي السمنة والأمراض المرتبطة بها إلى زيادة المشاكل الصحية (Zaki et al.,2017).

اما بالنسبة لجين $TNF-\alpha$ يتضح من الجدول (4-9) وجود فروق ذو دلالة معنوية $P \leq 0.01$ بين النمط الجيني (GG) لجين $TNF-\alpha$ ($P = 0.0001^{**}$) لدى النساء المصابات والغير مصابات بالتليف الرحيمي مع دليل كتلة الجسم في حين لم تظهر نتائج الدراسة أي فروق احصائية $P > 0.01$ بين النسب المئوية لجين $TNF-\alpha$ ودليل كتلة الجسم للمجموعتين بالنسبة للنسب المئوية للأنماط الوراثية (GA.AA)، حيث أشار (Wodarczyk et al.,2020) أن تعدد الأشكال $TNF-\alpha$ (G/A) يمكن ان يرتبط مع هرمون Leptin مما يشير إلى تأثير جين $TNF-\alpha$ على السمنة والمضاعفات الصحية المرتبطة بها، كما أكد أن المرضى الذين يحملون الاليل (G) لديهم خطر مرتفع للإصابة بمتلازمة التمثيل الغذائي مقارنة بحاملي الأليل (A).

يعتبر عامل نخر الورم ألفا ($TNF-\alpha$) من السيتوكينات متعددة الوظائف وهو بروتين لنقل إشارات الخلية المشاركة في عملية الالتهاب ويتم تصنيعه بواسطة الخلايا الشحمية والخلايا البطانية وخلايا العضلات الملساء والخلايا الليفية والكريات البيض والبلاعم، يمكنه أيضاً المشاركة في تنظيم العديد من العمليات الخلوية مثل الوظائف المناعية والتمايز والانتشار وموت الخلايا المبرمج ومسارات الطاقة (Wang et al.,2016).

عملية الالتهاب التي يشارك فيه بروتين $TNF-\alpha$ هي سمة مميزة للسمنة، وتلعب دوراً هاماً في التسبب في حدوث الأمراض المصاحبة المرتبطة بالسمنة، يرتبط الالتهاب بالضرر الذي يلحق الجزيئات الحيوية الخلوية، بما في ذلك الحمض النووي الـ DNA مما يؤدي إلى إحداث اضطرابات في إشارات الخلايا والتحكم في دورة الخلية وحدث الطفرات الجينية، أكدت الدراسات بأن السيتوكينات المسببة للالتهاب تزيد من شيخوخة الخلايا وتوقف النمو (Włodarczyk et al.,2020)، إذ أن دور الالتهاب المزمن كعامل مهم يؤدي إلى تطور بعض الأمراض كالأورام الخبيثة والأورام الحميدة وتصلب الشرايين وأمراض القلب والأوعية الدموية، إذ ترتبط السمنة بارتفاع خطر الإصابة بهذه الأمراض (Lacey et al.,2017) تتأثر السمنة بتعدد الأشكال في جين عامل نخر الورم $TNF-\alpha$ وترتبط بزيادة مستويات $TNF-\alpha$ في المصل، وهذا يدعم الفرضية القائلة بأن جين $TNF-\alpha$ يمكن أن يشارك في زيادة دهون الجسم والمستويات الغير طبيعية من الكوليستيرول أو الدهون الثلاثية (Divella et al.,2019) السمنة لا تحدث فقط بسبب الاستهلاك المفرط للغذاء وعادات الأكل الغير صحية وأرتفاع السرعات الحرارية أو ضعف النشاط البدني إذ تلعب العوامل الوراثية دوراً هاماً فيها

وحدوث الطفرات إما على مستوى جين واحد أو على العديد من الجينات والاختلافات الجينية بين الأفراد وكذلك تناول الأدوية المسببة للسمنة (Divella et al.,2019).

جدول (9-4) يوضح علاقة التعدادات الشكلية لجين $TNF-\alpha$ مع دليل كتلة الجسم BMI في النساء المصابات ومجموعة نساء السيطرة

P. Value	BMI Control Mean \pm SD	BMI Patients Mean \pm SD	التعدادات الشكلية لجين TNF
**0.0001	25.84 \pm 4.21	30.52 \pm 4.40	GG
0.4655	27.45 \pm 6.56	29.83 \pm 4.56	GA
-----	-----	34.35 \pm 2.05	AA

الدور الذي تلعبه السمنة في تطور الإضطرابات المرتبطة بها دوراً معقداً وربما يرجع إلى تفاعل العوامل الوراثية والتمثيل الغذائي وأرتباط العديد من الجينات المرشحة في التسبب في إحداث السمنة ومن أهم هذه الجينات هو جين عامل نخر الورم ($TNF-\alpha$) الذي يفرز بشكل رئيسي من الخلايا الدهنية، وقد أرتبطت المستويات المرتفعة لهذا السيتوكين بالسمنة ومقاومة الأنسولين (Shehab et al.,2023)

يعتقد أن السيتوكينات المؤيدة للالتهابات تلعب دوراً في أحداث الكثير من لاضطرابات الغذائية، والتي تم دراستها مؤخراً بشكل متزايد، إذ تشير نتائج الدراسات إلى أن مستوى الجزيئات الالتهابية عادة ما يزداد في السمنة إذ يتميز النسيج الدهني لدى المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة بزيادة مستوى بعض السيتوكينات، وأشارت الدراسات عن وجود علاقة إيجابية بين عامل نخر الورم $TNF \alpha$ والكتلة الدهنية ومؤشر كتلة الجسم (BMI)، ووجد أن $TNF-\alpha$ وهو عامل مهم للتعبير الجيني لا يرتبط فقط بالسمنة ولكن أيضاً بالاضطرابات المسببة لها إذ يؤثر $TNF-\alpha$ على عملية استقلاب الدهون ويمكن

أن يؤدي إلى ارتفاع الدهون الثلاثية نتيجة تقليل نشاط أنزيم Lipase بالإضافة إلى زيادة تخليق الأحماض الدهنية (Mărginean *et al.*,2019).

بشكل عام أرتبط خطر الإصابة بتليف الرحم لدى النساء بمؤشر كتلة الجسم الأعلى مقارنة بالنساء اللواتي لديهن مؤشر كتلة الجسم الطبيعي. جاءت نتائج دراستنا أن المرضى الذين يعانون من UFs لديهم زيادة في مؤشر كتلة الجسم مقارنة بالسيطرة إذ يرتفع إنتاج هرمون الاستروجين لدى النساء البدينات ، مما يجعلهن أكثر عرضة لأمراض الرحم (Afrin *et al.*,2023).

النساء البدينات أكثر عرضة للمرض بسبب عدم التوازن في مستوى الهرمونات لديهن ، حيث تعزز الخلايا الدهنية انتشار الأورام الليفية والالتهابات ،لذلك تشكل السمنة عامل خطر لتليف الرحم حيث أن النساء المصابات بمؤشر كتلة الجسم الأعلى أكثر عرضة للنمو من النساء ذوات مؤشر كتلة الجسم الطبيعي (Ciebiera *et al.*,2018a) وهذا ما تم العثور عليه في دراستنا كما أن النساء البدينات معرضات لخطر متزايد لتطور العديد من الأمراض المزمنة بما في ذلك أمراض القلب والأوعية الدموية وارتفاع ضغط الدم ومرض السكري والسكتة الدماغية والعديد من أنواع السرطان والاضطرابات العضلية الهيكلية وأمراض المرارة (Blüher *et al.*,2019) ، بالإضافة الى حدوث العديد من المضاعفات الأخرى التي ترتبط فيها السمنة مع متلازمة المبيض المتعدد الأكياس (PCOS) (Upadhyay *et al.*,2018) .

الاستنتاجات Conclusions

1- كان لعوامل الخطورة التي شملت (قياس كتلة الجسم BMI ، العمر والتاريخ العائلي للمرض وفترات الحيض والأجهاض وعدد الولادات) تأثير على الإصابة بمرض التليف الرحمي لدى النساء في محافظة كربلاء فقد لوحظ وجود زيادة معنوية بكتلة الجسم في النساء المصابات بالتليف الرحمي وكذلك ارتفاع النسبة المئوية للنساء ذوات الدورة الشهرية الغير منتظمة وارتفاع النسبة المئوية لنساء المصابات عديمات الولادة (العقيمت) مقارنة بالنساء السليمات.

2- انخفاض كبير في مستويات تركيز فيتامين (د) لدى النساء المصابات بالتليف الرحمي مقارنة بمجموعة النساء السليمات وعدم وجود ارتباط معنوي بين التعدادات الشكلية لجين *Vitamin D (VDR)* *receptors* مع الأصابة بمرض التليف الرحمي ومجموعة السيطرة ووجود ارتفاع في النسبة المئوية لتكرار النمط الجيني (CT) لكلا المجموعتين مع انخفاض في ظهور النمط الجيني (CC) في مجموعتي التليف الرحمي والسيطرة أما بالنسبة لدراسة الارتباط بين الأشكال الاليلية لجين (VDR) مع قياس تركيز فيتامين (د) فقد لوحظ وجود ارتباط معنوي بين النمط الجيني (CT) مع انخفاض مستوى تراكيز فيتامين (د) في كلا المجموعتين وارتفاع مستوى تركيز فيتامين (د) للنساء ذوات الأنماط الجينية (TT) و(CC).

3- أظهرت الدراسة وجود ارتباط ذو فروق معنوية بين نمط الجيني (GG) لجين عامل نخر الورم الفا *Tumor necrosis factor alpha (TNF-a)* في المجموعتين مع انخفاض في ظهور النمط الجيني (AA) في مجموعتي النساء المصابات بالتليف الرحمي ونساء السيطرة.

4- التعداد الشكلي لجينات (VDR) و(*TNF-a*) أظهر وجود علاقة مع قياس مؤشر كتلة الجسم في المجموعتين فكان للنمط الجيني (CT) لجين (VDR) ارتباط معنوي مع مؤشر كتلة الجسم في المجموعتين اما بالنسبة لجين (*TNF-a*) فكان للنمط الجيني (GG) ارتباط مع BMI في مجموعتي نساء التليف الرحمي ونساء السيطرة.

Recommendations

التوصيات

- 1- أذخالف الفحص الجزيئي كوسيلة للكشف المبكر عن أورام التليف الرحمي في المستشفيات العراقية لغرض الكشف بصورة مبكرة عن أي ضرر في الجينات الرئيسية المسببة للمرض.
- 2- اجراء دراسات جزيئية ونسجية وفسلجية للحالات المرضية للحالات الصعبة للأورام التليف الرحمي مع دراسة تعددات شكلية أخرى لجينات *VDR* و *TNF-a* والجينات الأخرى المرتبطة بأورام التليف الرحمي.
- 3- التقليل من أوزان النساء اللواتي يعانين من السمنة خصوصاً ذوات التاريخ العائلي الإيجابي للمرض .
- 4- ضرورة قياس مستوى تركيز فيتامين (د) للنساء اللواتي تتراوح أعمارهن فوق (40) عاماً للنساء المعرضات لعوامل الخطورة مع معالجة نقص الفيتامين.
- 5- أتباع النظام الغذائي الصحي الذي يعمل على تقليل فرص الإصابة بمرض التليف الرحمي عند النساء وذلك من خلال موازنة الهرمونات التي تسبب نمو هذه الأورام، كما أن تناول بعض الأطعمة يساعد في تخفيف أعراض الأورام الليفية في حالة الإصابة بها.
- 6- ممارسة الرياضة بانتظام والتي تساعد في تقليل مخاطر الإصابة بالأورام الليفية ، حيث أن الرياضة تساعد في الحفاظ على التوازن الهرموني بالجسم، كما أنها تقلل الإلتهابات في الجسم، وما تسببه من مخاطر صحية عديدة لذلك ينصح بالإهتمام بممارسة الرياضة يومياً.

- Abotorabi, M; Ayremlou, P., Behroozi-Lak ,T and Nourisaeidlou, S. (2017)** .The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance, visceral fat and adiponectin in vitamin D deficient women with polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 34(6):489–494.
- Abouزيد, M; Kruszyna, M; Burchardt, P; Kruszyna, Ł; Główka, FK and Karaźniewicz-Łada M. (2021)** .Vitamin D Receptor Gene Polymorphism and Vitamin D Status in Population of Patients with Cardiovascular Disease-A Preliminary Study. *Nutrients*. 6;13(9):3117.
- Abutorabi, R; Baradaran, A; Sadat Mostafavi, F; Zarrin, Y and Mardanian, F. (2015)**. Evaluation of Tumor Necrosis Factor Alpha Polymorphism Frequencies in Endometriosis. *Int J Fertil Steril*;9(3):329-37.
- Adawe, M; Sezalio, M; Kanyesigye, H., Kajabwangu, R; Okello, S; Bajunirwe, F; et al. (2022)**. Prevalence, clinical presentation and factors associated with Uterine fibroids among women attending the Gynecology Outpatient Department at a large Referral Hospital in Southwestern Uganda. *East Afr. Sci.* 4 (1), 38–53. 10.24248/easci.v4i1.58.
- Afrin, S; El Sabah, M; Manzoor, A; Miyashita-Ishiwata, M; Reschke, L and Borahay, MA. (2023)**. Adipocyte coculture induces a pro-inflammatory, fibrotic, angiogenic, and proliferative microenvironment in uterine leiomyoma cells. *Biochim Biophys Acta Mol basis Dis* 1869:166564.
- Ahmed, A.A; Rasheed, Z., Salem, T., Al-Dhubaibi, M.S., Al Robaee, A.A. and Alzolibani, A.A.(2020)**.TNF- α —308G/A and IFN- γ +874A/T Gene Polymorphisms in Saudi Patients with Cutaneous Leishmaniasis. *BMC Medical Genetics*, 21,104.
- Akison, LK; Moritz, KM; and Reid, N.(2019)**.Adverse reproductive outcomes associated with fetal alcohol exposure: a systematic review. *Reproduction*. 1;157(4):329-343.

- AlAshqar, A.; Patzkowsky, K.; Afrin, S.; Wild, R.; Taylor, H.S. and Borahay, M.A. (2019).**Cardiometabolic Risk Factors and Benign Gynecologic Disorders. *Obstet. Gynecol*, (74), 661–673.
- Al-Hendy, A; Myers, ER and Stewart E. (2017).**Uterine Fibroids: Burden and Unmet Medical Need. *Semin Reprod Med*;35(6):473-480.
- Al-Hendy,A; Diamond, MP; El-Soheemy, A; Halder SK.(2015).** 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulates expression of sex steroid receptors in human uterine fibroid cells. *J Clin Endocrinol Metab*;100(4):E572-82.
- Ali, M; Sara, A R. and Al Hendy A. (2021).** Elagolix in the treatment of heavy menstrual bleeding associated with uterine fibroids in premenopausal women. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 14 (4), 427–437. 10.
- Ameer, MA; Fagan, SE; Sosa-Stanley, JN; and Peterson DC.(2022).** Anatomy, Abdomen and Pelvis: Uterus. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan–. PMID: 29262069.*
- Arjeh, S; Darsareh, F; Asl, ZA and Azizi Kutenaie ,M.(2020)** .Effect of oral consumption of vitamin D on uterine fibroids: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.*;39:101159.
- Ashfaq, S; and Can, AS. (2023).**Danazol. 11. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Jan–. PMID: 33232014.*
- Awsi, E. D; Chalap and, Abdulhussei,H.(2019)** .Investigation of Tumor Necrosis Factor-Alpha(TNFA) Gene Polymorphism in Patients with Hypertension in Al-Diwaniyah City Iraq .*Journal of Global Pharma Technology*,11(2) ,144-148.
- Babaabasi ,B; Ahani, A; Sadeghi, F; Bashizade-Fakhar, H and Khorram Khorshid, HR.(2019).**The Association between TNF-alpha Gene Polymorphisms and Endometriosis in An Iranian Population. *Int J Fertil Steril.*;13(1):6-11.
- Bacon, JL.(2017).**The Menopausal Transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.*;44(2):285-296.

- Baird, DD; Patchel ,SA; Saldana, TM; Umbach, DM; Cooper, T; Wegienka, G and Harmon QE. (2020)** .Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol.*;223(3):402.e1-402.e18.
- Baranov, VS; Osinovskaya, NS; and Yarmolinskaya MI. (2019)** .Pathogenomics of Uterine Fibroids Development. *Int J Mol Sci.* 6;20(24):6151.
- Berisavac, M; Sparić, R and Argirović, R. (2009)**.Contraception: modern trends and controversies. *Srp Arh Celok Lek.*;137(5-6):310-9.
- Blüher, M.(2019)**.Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.*;15(5):288-298.
- Borahay, MA; Asoglu, MR; Mas, A; Adam, S; Kilic, GS and Al-Hendy A.(2017)**.Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications. *Reprod Sci.*;24(9):1235-1244.
- Bradley, JR.(2008)** .TNF-mediated inflammatory disease. *J Pathol.*;214(2):149-60.
- Bulun SE.(2013)**.Uterine fibroids. *N Engl J Med.* 3;369(14):1344-55.
- Cardozo, ER; Foster, R; Karmon A.E., Lee A.E; Gatune L.W; Rueda B.R. and Styer., A.K.(2018)**. MicroRNA 21a-5p overexpression impacts mediators of extracellular matrix formation in uterine leiomyoma. *Reprod. Biol. Endocrinol.*;16):46.
- Chantalat, E; Valera, M.C; Vaysse, C; Noirrit, E; Rusidze, M; Weyl ,A; Vergriete, K., Buscail E., Lluel P., Fontaine C., et al.(2020)**.Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int. J. Mol. Sci.*;21):2815.
- Ciavattini, A., Delli, Carpini G., Serri, M., Vignini, A., Sabbatinelli, J., Tozzi A., Aggiusti A. and Clemente N.(2016)** .Hypovitaminosis D and “small burden” uterine fibroids: Opportunity for a vitamin D supplementation. *Medicine.*,(95):e5698.
- Ciebiera ,M., Włodarczyk, M., Wrzosek ,M., Męczekalski, B., Nowicka ,G., Łukaszuk, K., Ciebiera, M., Słabuszewska-Jóźwiak, A., Jakiel G.(2017)**.Role

of Transforming Growth Factor β in Uterine Fibroid Biology. *Int J Mol Sci.* 17;18(11):2435.

Ciebiera, M ., Wrzosek, M., Wojtyła, C., Zaręba, K., Nowicka, G., Jakiel, G and Włodarczyk, M. (2019) .Vitamin D receptor gene polymorphisms and uterine fibroid incidence in Caucasian women. *Arch Med Sci.*30;17(6):1643-1650.

Ciebiera, M., Ali, M ., Prince, L ., Jackson-Bey, T., Atabiekov, I., Zgliczyński, S and Al-Hendy A.(2020)a.The Evolving Role of Natural Compounds in the Medical Treatment of Uterine Fibroids. *J Clin Med.*14;9(5):1479.

Ciebiera, M., Ali, M., Prince, L., Zgliczyński, S., Jakiel, G., Al-Hendy A.(2021).The Significance of Measuring Vitamin D Serum Levels in Women with Uterine Fibroids. *Reprod;*28(8):2098-2109.

Ciebiera, M., Jakiel, G., Nowicka, G., Laganà, A.S., Ghezzi ,F., Łoziński, T., Wojtyła, C.and Włodarczyk, M. (2020)b.The effect of ulipristal acetate on tumor necrosis factor alpha, insulin-like growth factor 1, and plasminogen activator inhibitor-1 serum levels in patients with symptomatic uterine fibroids. *Arch. Med Sci.*;16.

Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Ciebiera, M., Zareba, K., Lukaszuk, K., and Jakiel, G. (2018)a.Vitamin D and uterine fibroids-review of the literature and novel concepts. *Int. J. Mol. Sci.* 19 (7), E2051. doi:10.3390/ijms19072051

Ciebiera, M., Włodarczyk, M., Słabuszewska-Józwiak, A., Nowicka, G., Jakiel G.(2016). Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil Steril.*;106(7):1787-1792.

Ciebiera, M.; Włodarczyk, M.; Wrzosek, M.; Wojtyła, C.; Blazej, M.; Nowicka, G.; Lukaszuk, K.; Jakiel, G.(2018)b.TNF-alpha serum levels are elevated in women with clinically symptomatic uterine fibroids. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, (32), 2058738418779461.

- Clark, T.J., Middleton, L.J., Cooper, N.A., Diwakar, L., Denny, E., Smith P, Gennard, L., Stobert. L., Roberts, TE., et al.,(2015).**A randomized controlled trial of Outpatient versus inpatient Polyp Treatment (OPT) for abnormal uterine bleeding. *Health Technol Assess.*;19(61):1-194.
- Cooper, D.B., Patel, P.and Mahdy, H. (2022).**Oral Contraceptive Pills. 24. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;-. PMID: 28613632.*
- Corachán ,A ., Trejo, MG ., Carbajo-García, MC ., Monleón, J., Escrig, J., Faus, A., Pellicer ,A ., Cervelló, I .and Ferrero, H. (2021).** Vitamin D as an effective treatment in human uterine leiomyomas independent of mediator complex subunit 12 mutation. *Fertil Steril*;115(2):512-521.
- Craig, ME., Sudanagunta, S. and Billow, M.(2022).** *StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25,. Anatomy, Abdomen and Pelvis: Broad Ligaments.*
- Cui, A., Zhang, T ., Xiao, P., Fan ,Z ., Wang ,H. and Zhuang Y. (2023).** Global and regional prevalence of vitamin D deficiency in population-based studies from 2000 to 2022: A pooled analysis of 7.9 million participants. *Front Nutr.* 17;10:1070808.
- Danis-Wlodarczyk, K.,Dąbrowska, K. and Abedon ST.(2021).**Phage Therapy: The Pharmacology of Antibacterial Viruses. *Curr Issues Mol Biol.*;(40):81-164.
- De Vivo, A ., Mancuso, A ., Giacobbe ,A., Savasta, LM., De Dominici, R., Dugo, N ., Dugo, C. and Vaiarelli A.(2011).**Uterine myomas during pregnancy: a longitudinal sonographic study. *Ultrasound Obstet Gynecol*;37(3):361-5.
- Delli Carpini, G.,Verdecchia, V., Papiccio, M., Grelloni C, Ciavattini A. (2019).**Comparison of uterine fibroids' growth pattern during pregnancy according to fetal sex: an observational study. *Biol Sex Differ.* 27;10(1):53.

- Deuster, E., Jeschke, U., Ye, Y., Mahner, S. and Czogalla, B. (2017).** Vitamin D and VDR in Gynecological Cancers-A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 4;18(11):2328.
- Dimakopoulos, I., Magriplis, E., Mitsopoulou, A.-V., Karageorgou, D., Bakogianni, I., Micha, R., et al. (2019).** Association of Serum Vitamin D Status with Dietary Intake and Sun Exposure in Adults. *Clin. Nutr. ESPEN* 34, 23–31.
- Divella, R., Daniele, A., DE Luca, R., Mazzocca, A., Ruggieri, E., Savino, E., Casamassima, P., Simone, M., Sabba, C. and Paradiso, A. (2019).** Synergism of Adipocytokine Profile and ADIPOQ/TNF- α Polymorphisms in NAFLD-associated MetS Predict Colorectal Liver Metastases Outgrowth. *Cancer Genomics Proteomics.* ;16(6):519-530.
- Dolmans, MM., Cacciottola, L. and Donnez, J. (2021).** Conservative Management of Uterine Fibroid-Related Heavy Menstrual Bleeding and Infertility: Time for a Deeper Mechanistic Understanding and an Individualized Approach. *J Clin Med*;10(19):4389.
- Donnez, J. and Dolmans, MM. (2020).** Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. *Reprod Biomed Online*;41(3):431-442.
- Donnez, J. and Dolmans, MM. (2016).** Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* ;22(6):665-686.
- Drakou, A., Mavrogianni, D., Ntzeros, K., Protopapas, A., Drakakis, P. and Loutradis, D. (2019).** Association between tumor necrosis factor- α gene-1031T/C promoter polymorphism and endometriosis in a European population. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 20;40(2).
- Du, C., Yang, S., Zhao, X. and Dong H. (2017).** Pathogenic roles of alterations in vitamin D and vitamin D receptor in gastric tumorigenesis. *Oncotarget.* 25;8(17):29474-29486.

- Elhusseini ,H., Elkafas ,H., Abdelaziz, M., Halder, S., Atabiekov, I., Eziba, N., Ismail, N., El Andaloussi, A., Al-Hendy A.(2018).**Diet-induced vitamin D deficiency triggers inflammation and DNA damage profile in murine myometrium. *Int J Womens Health* .29;10:503-514.
- Ellulu, MS., Patimah, I., Khaza'ai, H ., Rahmat, A. and Abed, Y.(2017).**Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Arch Med Sci* ;13(4):851-863.
- Eric, A.; Newsholme and Tony, R. L. (2010).** Functional biochemistry in health and disease. 1st Ed. John Wiley & Sons. 433-435.
- Farris, M., Bastianelli ,C., Rosato, E., Brosens, I., Benagiano, G. (2019).**Uterine fibroids: an update on current and emerging medical treatment options. *Ther Clin Risk Manag.* 23;15:157-178.
- Florence, AM . and Fatehi, M.(2023).** Leiomyoma.Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; PMID: 30855861.
- Freytag, D., Günther, V., Maass, N., and Alkatout, I. (2021).** Uterine fibroids and infertility. *Diagnostics* 11 (8), 1455.
- Gaksch ,M., Jorde ,R ., Grimnes, G., Joakimsen, R ., Schirmer, H., Wilsgaard, T., et al. (2017).**Vitamin D and mortality: individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PLoS One.*;12(2):e0170791.
- Galindo ,L.J., Hernández-Beeftink, T ., Salas, A ., Jung ,Y ., Reyes, R., de Oca ,FM ., Hernández, M. and Almeida, T.A. (2018).** HMGA2 and MED12 alterations frequently co-occur in uterine leiomyomas. *Gynecol Oncol*;150(3):562-568.
- Garaycochea, J.I ., Crossan, G.P., Langevin ,F., Mulderrig, L., Louzada ., S, Yang F, Guilbaud G, Park N, Roerink S, Nik-Zainal S, Stratton MR, Patel KJ. (2018) .** Alcohol and endogenous aldehydes damage chromosomes and mutate stem cells. *Nature.* 11;553(7687):171-177.

- Gariballa, S., Al-Bluwi, G.S.M. and Yasin, J.(2023).**Frequency of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms in a Population with a very High Prevalence of Vitamin D Deficiency, Obesity, Diabetes and Hypertension. *Biomedicines*. 18;11(4):1202.
- Giri,A.,Edwards,T. L., Hartmann, K. E., Torstenson, E. S., Wellons, M., Schreiner, P. J., et al. (2017).** African Genetic Ancestry Interacts with Body Mass Index to Modify Risk for Uterine Fibroids. *PLoS Genet*.13(7),e1006871.
- Giuliani ,E., As-Sanie, S. and Marsh,E.E.(2020).**Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.* ;149(1):3–9.
- Giustina, A., Adler, RA., Binkley, N., Bouillon ,R., Ebeling, PR., Lazaretti-Castro, M., Marcocci, C., Rizzoli ,R., Sempos, CT., Bilezikian ,JP.(2019).** Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 1;104(2):234-240.
- Gomez, E., Nguyen ,M. L. T., Fursevich, D., Macura, K. and Gupta A. (2021).** MRI-based pictorial review of the FIGO classification system for uterine fibroids. *Abdom. Radiol.* 46 (5), 2146–2155.
- Grant, WB. (2018).**A Review of the Evidence Supporting the Vitamin D-Cancer Prevention Hypothesis in 2017. *Anticancer Res*;38(2):1121-1136.
- Güleç Yılmaz, S., Gül, T., Attar, R., Yıldırım, G., and İşbir, T. (2018).** Association between Fok1 Polymorphism of Vitamin D Receptor Gene with Uterine Leiomyoma in Turkish Populations. *J. Turk. Ger. Gynecol. Assoc.* 19 (3), 128–131. doi:10.4274/jtgga.2018.0002
- Guo, W ., Dai, M ., Zhong, Z., Zhu, S., Gong, G., Chen, M., Guo, J. and Zhang, Y.(2022).**The association between vitamin D and uterine fibroids: A mendelian randomization study. *Front Genet.* 21;13:1013192.
- Haan YC, Oudman I, de Lange ME, Timmermans A, Ankum WM, van Montfrans GA, Brewster LM.(2015).**Hypertension risk in Dutch women with symptomatic uterine fibroids. *Am J Hypertens*;28(4):487-92.

- Haan, YC., Diemer, FS., Van Der Woude., L, Van, Montfrans, GA., Oehlers, GP. and Brewster LM. (2018)** .The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids. *J Clin Hypertens (Greenwich)*;20(4):718-726.
- Halder, S. and Al-Hendy, A.(2016)**.Hypovitaminosis D and high serum transforming growth factor beta-3: important biomarkers for uterine fibroids risk. *Fertil Steril*; 106: 1648-9.
- Hamilton, KJ., Hewitt, SC., Arao, Y.and Korach, KS.(2016)**. Estrogen Hormone Biology. *Curr Top Dev Biol.*;125:109-146.
- Harmon, QE., Patchel, SA., Denslow, S., LaPorte, F., Cooper, T., Wise, L.A., Wegienka, G. and Baird ,D.D. (2022)**.Vitamin D and uterine fibroid growth, incidence, and loss: a prospective ultrasound study. *Fertil Steril.*;118(6):1127-1136.
- Hassan, I., Bhat, YJ., Majid, S., Sajad, P., Rasool, F., Malik, RA. and Ul Haq .I.(2019)**.Association of vitamin d receptor gene polymorphisms and serum 25-hydroxyvitamin d levels in vitiligo- a case-control study. *Indian dermatol Online J* 10: 131-138, 2019.
- Hassan, NE., El-Masry, SA., Zarouk, WA., Eldeen, GN., Mosaad, RM., Afify, MAS., Aly, MM. and Khalil, A. (2021)**.Narrative role of vitamin D receptor with osteoporosis and obesity in a sample of Egyptian females: a pilot study. *J Genet Eng Biotechnol.* 5;19(1):115.
- He, C., Nelson, W., Li, H., Xu ,Y.D., Dai, XJ., Wang, YX., Ding, YB., Li ,Y.P. and Li, T. (2022)** .Frequency of MED12 Mutation in Relation to Tumor and Patient's Clinical Characteristics: a Meta-analysis. *Reprod Sci* ;29(2):357-365.
- Heinonen, H.R., Pasanen, A., Heikinheimo, O., et al. (2017)**.Multiple clinical characteristics separate MED12-mutation-positive and -negative uterine leiomyomas. *Sci Rep.*;7(1):1015.
- Holick, M.F.(2017)**.The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, (18), 153–165.

- Hosh, M., Antar, S., Nazzal, A., Warda, M., Gibreel, A. and Refky, B.(2016)** .Uterine Sarcoma: Analysis of 13,089 Cases Based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Int J Gynecol Cancer* ;26(6):1098-104.
- Igboeli, P., Walker, W., McHugh, A., Sultan, A., and Al-Hendy, A. (2019).** Burden of uterine fibroids: An african perspective, A call for action and opportunity for intervention. *Curr. Opin. Gynecol. obstetrics* 2 (1), 287–294.
- Ishikawa, H., Ishi, K., Serna, V.A., Kakazu, R., Bullen, S.E. and Kurita T.(2010)** .Progesterone is essential for maintenance and growth of uterine leiomyoma. *Endocrinology.*;151(6):2433-42.
- Islam, MS., Ciavattini, A., Petraglia, F., Castellucci, M. and Ciarmela, P.(2018).**Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update.*1;24(1):59-85.
- Ismailova, A. and White, JH. (2022).**Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.*;23(2):265-277.
- Jang,D.-i.;Lee ,A-H. ;Shin, H.-Y.; Song, H.-R.; Park, J.-H.; Kang, T.-B.; Lee, S.-R. and Yang, S.-H (2021).** The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci.*,(22), 2719.
- Jukic, A.M., Steiner, A.Z. and Baird, D.D. (2015).** Association between serum 25-hydroxyvitamin D and ovarian reserve in premenopausal women. *Menopause.*;22:312–316.
- Kany, S., Vollrath, J.T. and Relja,B. (2019).**Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 28;20(23):6008.
- Karonova, T., Rudenka, E., Misiorowski, W., Zakharova, I., Rudenka, A., Łukaszewicz, J., Marcinowska-Suchowierska, E., Łaszcz, N., Abramowicz, P., Bhattoa, HP.and Wimalawansa, S.J.(2018).**Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*;175:125-135.

- Kaur, H., Bala, R. and Nagpal, M. (2017)** .Role of Vitamin D in urogenital health of geriatric participants. *J Midlife Health.*;8(1):28-35.
- Kho, K.A., Lin, K., Hechanova, M. and Richardson, D.L. (2016)**.Risk of Occult Uterine Sarcoma in Women Undergoing Hysterectomy for Benign Indications. *Obstet Gynecol.*;127(3):468-473.
- Kolhe S. (2018)**.Management of abnormal uterine bleeding - focus on ambulatory hysteroscopy. *Int J Womens Health.* 22;10:127-136.
- Kumari, R., Nath, B., Kashika, Gaikwad., HS. and Sharma, M. (2022)**.Association between serum vitamin D level and uterine fibroid in premenopausal women in Indian population. *Drug Discov Ther.*;16(1):8-13.
- Kwas, K., Nowakowska, A., Fornalczyk, A., Krzycka, M., Nowak, A., Wilczyński, J. and Szubert, M. (2021)**.Impact of contraception on uterine fibroids. *Medicina (Kaunas)* , 57:717. 10.3390/medicina57070717.
- Lacey, B., Herrington, WG., Preiss ,D., Lewington, S.and Armitage, J. (2017)**.The Role of Emerging Risk Factors in Cardiovascular Outcomes. *Curr Atheroscler Rep.*;19(6):28.
- Li, S., Chen, B., Sheng, B., Wang, J., and Zhu, X. (2020)**. The Associations between Serum Vitamin D, Calcium and Uterine Fibroids in Chinese Women: A Case-Controlled Study. *J. Int. Med. Res.* 48 (5), 030006052092349.
- Lima, M.S.O., da Silva, BB., de Medeiros, ML., Dos Santos, AR., do Nascimento Brazil, ED., Filho WMNE., Ibiapina, JO., Brito, A.G.A. and Costa, P.V.L. (2021)**. Evaluation of vitamin D receptor expression in uterine leiomyoma and nonneoplastic myometrial tissue: a cross-sectional controlled study. *Reprod Biol Endocrinol.* May 5;19(1):67.
- Ludwin, A., Lindheim, S.R., Booth, R. and Ludwin, I. (2020)**.Removal of uterine polyps: clinical management and surgical approach. *Climacteric.*;23(4):388-396.
- Machado-Lopez A., Simón, C. and Mas, A. (2021)**. Molecular and Cellular Insights into the Development of Uterine Fibroids. *Int. J. Mol. Sci.* 22 (16), 8483.

- Maltese, G., Fontanella, C., Lepori, S., Scaffa, C., Fucà, G., Bogani, G., Provenzano, S., Carcangiu, M.L., Raspagliesi, F. and Lorusso, D. (2018).** Atypical Uterine Smooth Muscle Tumors: A Retrospective Evaluation of Clinical and Pathologic Features. *Oncology*.;94(1):1-6.
- Manta, L., Suci, N., Toader, O., Purcărea, R.M., Constantin, A. and Popa, F.(2016).**The etiopathogenesis of uterine fibromatosis. *J Med Life*;9(1):39-45.
- Mărginean, CO., Mărginean, C., Iancu, M., Moldovan, V.G., Melit, L.E. and Bănescu, C. (2019).**The impact of TNF- α 308G>A gene polymorphism on children's overweight risk and an assessment of biochemical variables: A cross-sectional single-center experience. *Pediatr Neonatol*.;60(1):19-27.
- Marshall, L., Spiegelman, D., Barbieri, R. L., Goldman, M. B., Manson, J. E., Colditz, G. A., et al. (1997).** Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstetrics Gynecol.* 90 (6), 967–973.
- McWilliams M.M., Chennathukuzhi V.M.(2017).**Recent advances in uterine fibroid etiology. *Semin. Reprod. Med.* ;35:181–189.
- Medikare, V., Ali, A., Ananthapur, V., Deendayal, M. and Nallari, P.(2015).** Susceptibility Risk Alleles of -238G/A, -308G/A and -1031T/C Promoter
- Mercogliano, MF., Bruni, S., Elizalde, P.V. and Schillaci ,R. (2020) .**Tumor Necrosis Factor α Blockade: An Opportunity to Tackle Breast Cancer. *Front Oncol.* 22;10:584.
- Miyazawa, T.; Nakagawa, K.; Kim, S.H.; Thomas, M.J.; Paul, L.; Zingg, J.M.; Dolnikowski, G.G.; Roberts, S.B.; Kiura, F.; Miyazawa, T.; et al. (2018)** .Curcumin and piperine supplementation of obese mice under caloric restriction modulates body fat and interleukin-1 β . *Nutr. Metab*, 15, 12.
- Mo ,M., Pan, L., Tan, L., Jiang, L., Pan, Y., Li, F. et al. (2019).**Association between VDR gene FokI polymorphism and renal function in patients with IgA nephropathy. *Peer J*.;7:e7092.

- Mohammadi, R., Tabrizi, R., Hessami, K., Ashari, H., Nowrouzi-Sohrabi, P., Hosseini-Bensenjan, M. and Asadi, N.(2020).** Correlation of low serum vitamin-D with uterine leiomyoma: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*,14;18(1):85.
- Moradi, S., Mohsen, K., and Shokri,V.(2021).** Prostate Cancer as a Multifactorial Disorder; an Overview of Different Sides of Disease.(3): 143-50.
- Morhason-Bello, IO. and Adebamowo, CA. (2022).**Epidemiology of uterine fibroid in black African women: a systematic scoping review. *BMJ Open*. 3;12(8):e052053.
- Moroni, R. M., Vieira, C. S., Ferriani, R. A., Candido-dos-Reis, F. J., and Brito, L. G. O.(2014).** Pharmacological treatment of uterine fibroids. *Annals of medical and health sciences research*, 4(3), 185-192.
- Mouhayar Y, Yin O, Mumford SL, Segars JH. (2017).**Hysteroscopic polypectomy prior to infertility treatment: a cost analysis and systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; 213: 107–115.
- Narvaez, J., Maldonado, G., Guerrero, R., Messina, O. D., and Ríos, C.(2020).** Vitamin D Megadose: Definition, Efficacy in Bone Metabolism, Risk of Falls and Fractures. *Open Access Rheumatol*. 12, 105–115.
- Nijkang. NP., Anderson, L., Markham, R. and Manconi, F.(2019).**Endometrial polyps: Pathogenesis, sequelae and treatment. *SAGE Open Med*. 2;7:2050312119848247.
- Nisenblat, V., Bossuyt, PM., Shaikh, R., Farquhar, C., Jordan, V., Scheffers, C.S., Mol, B.W., Johnson, N. and Hull, ML.(2016).** Blood biomarkers for the non-invasive diagnosis of endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev*.1(5):CD012179.
- Okon, O. A., Ago, B. U., and Eyong., E. (2020).** Presentation and surgical treatment outcomes of patients with uterine fibroids in a tertiary centre, south- south Nigeria. *Afr. J. Health Sci*. 33 (5), 41.

- Panda, S., Tiwari ,A., Luthra, K., Sharma, S.K. and Singh,A. (2019).** Association of Fok1 VDR polymorphism with Vitamin D and its associated molecules in pulmonary tuberculosis patients and their household contacts. *Sci Rep.* 24;9(1):15251.
- Paul, PG., Gulati, G., Shintre, H., Mannur, S., Paul, G. and Mehta, S. (2018).** Extrauterine adenomyoma: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*;228:130-136.
- Pavone, D., Clemenza, S., Sorbi, F., Fambrini, M., and Petraglia, F. (2018).** Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 46, 3–11.
- Pike, JW. and Christakos, S. (2017)** .Biology and Mechanisms of Action of the Vitamin D Hormone. *Endocrinol Metab Clin North Am*;46(4):815-843.
- Pludowski P, Holick MF, Grant WB, Konstantynowicz J, Mascarenhas MR, Haq A, Povoroznyuk V, Balatska N, Barbosa AP, Karonova T, Rudenka E, Misiorowski W. et al (2018)** .Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol*;175:125-135.
- Ponomarenko, I.; Reshetnikov, E.; Polonikov, A.; Verzilina, I.; Sorokina, I.; Yermachenko, A.; Dvornyk, V. and Churnosov, M. (2020).** Genes for Age at Menarche Are Associated With Uterine Leiomyoma. *Front. Genet.* 11, 512940.
- Postal, M.; Lapa, A.T.; Sinicato, N.A.; de Oliveira Pelicari, K.; Peres, F.A.; Costallat, L.T.; Fernandes, P.T.; Marini, R.m and Appenzeller, S.(2016).**Depressive symptoms are associated with tumor necrosis factor alpha in systemic lupus erythematosus. *J. Neuroinflamm.*, 13, 5.
- Protic, O., Islam, MS., Greco, S., Giannubilo ,SR., Lamanna, P., Petraglia F, et al (2017).** Activin A in inflammation, tissue repair, and fibrosis: Possible role as inflammatory and fibrotic mediator of uterine fibroid:development and growth. *Semin Reprod Med* 35:499-509

- Qidwai T, Khan F. (2011).** Tumour necrosis factor gene polymorphism and disease prevalence. *Scand J Immunol*;74(6):522-47.
- Qin, H., Lin, Z., Vásquez, E., Luan, X., Guo, F., and Xu, L. (2021).** Association between Obesity and the Risk of Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Epidemiol. Community Health* 75 (2), jech–2019.
- Rahi, S.A., Al-Tuma, F.H., Al-Ganabi, A. M. and Al-Tu'ma, J.F.(2018).** Polymorphism of Vitamin D Receptor (rs2228570) in Sera of Coronary Artery Diseases and its Association with Various Anthropometric and Biochemical Parameters, *AL-Qadisiya Medical Journal*.(14).25.
- Reis, F., M., Bloise, E., and Ortiga-Carvalho, T. M. (2016).** Hormones and pathogenesis of uterine fibroids. *Best Pract. Res. Clin. Obstetrics Gynaecol.* 34, 13–24.
- Rosa, P. and Pidhorecky, I.(2018).** A Case of Intravenous Leiomyomatosis with Involvement of a Renal Vein. *Ann Vasc Surg.*;53:271.e11-271.e13.
- Sadeghi, S., Khorrami, M., Amin-Beidokhti, M., Abbasi, M., Kamalian, Z., Irani, S., Omrani, M., Azmoodeh, O. and Mirfakhraie, R.(2016)** .The study of MED12 gene mutations in uterine leiomyomas from Iranian patients. *Tumour Biol.*;37(2):1567-71.
- Salehi, M., Jalilian, N., Salehi, A. and Ayazi M. (2016).** Clinical Efficacy and Complications of Uterine Artery Embolization in Symptomatic Uterine Fibroids. *Glob J Health Sci*, 8(7):245-50.
- Sambrook, J.; Fritsch, E.F. and Maniatis, T. (1989).** *Molecular cloning: A laboratory manual* . 2nd edition, Cold spring harbor laboratory press, cold spring Harbor, New York.
- Saponaro, F., Saba, A., and Zucchi, R. (2020).** An Update on Vitamin D Metabolism. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (18), 6573.

- Sarkodie, B. D., Botwe, B. O., Adjei, D. N., and Ofori, E. (2016).** Factors associated with uterine fibroid in Ghanaian women undergoing pelvic scans with suspected uterine fibroid. *Fertil. Res. Pract.* 2 (1), 9–7.
- Sefah, N., Ndebele, S., Prince, L., Korasare, E., Agbleke, M., Nkansah ,A., Thompson, H., Al-Hendy, A. and Agbleke, A.A.(2023).**Uterine fibroids - Causes, impact, treatment, and lens to the African perspective. *Front Pharmacol.*10;(13):1045783.
- Shahbazi, S.(2016).**Exploring the link between VDR rs2228570 and uterine leiomyoma in Iranian women. *Egypt J Med Hum Gen.*;17:115–8.
- Shehab, M., Alali, A., Al-Hindawi, A., Alsayegh, A., Aldallal, U., Abdullah, I., Albaghli, A., Alrashed, F., Alfadhli, A. and Bessissow T. (2023) .**Impact of tumor necrosis factor antagonist combination and anti-integrin therapies on body mass index in inflammatory bowel disease: A cross-sectional study. *Front Med (Lausanne).* 6;9:1045661.
- Siddamalla, S., Reddy, T.V., Govatati, S., Erram, N., Deenadayal, M., Shivaji., S. and Bhanoori, M.(2018).**Vitamin D receptor gene polymorphisms and risk of polycystic ovary syndrome in South Indian women. *Gynecol Endocrinol*;34(2):161-165.
- Sivarajasingam ,S.P., Imami, N. and Johnson, MR. (2016).** Myometrial cytokines and their role in the onset of labour. *J Endocrinol.*;231(3):R101-R119.
- Soave, I, and Marci, R. (2018) .**From obesity to uterine fibroids: an intricate network. *Curr Med Res Opin.*;34(11):1877-1879.
- Sommer, EM., Balkwill, A., Reeves, G., Green, J., Beral, D.V. and Coffey ,K.(2015).**Million Women Study Collaborators. Effects of obesity and hormone therapy on surgically-confirmed fibroids in postmenopausal women. *Eur J Epidemiol.*;30(6):493-9.

- Song, L., Shen, L., Mandiwa, C., Yang, S., Liang, Y., Yuan, J. and Wang, Y. (2017).** Induced and Spontaneous Abortion and Risk of Uterine Fibroids. *J Womens Health (Larchmt).*;26(1):76-82.
- Sonuga, A., Sonuga, O., Oyeyemi, O., Makanjuola, A.(2022).**Hypovitaminosis D in pregnancy: implication for the risk of development of pregnancy complications. *International Journal of Research and Reports in Gynaecology* ;5(3):161–171
- Sparic, R. Mirkovic, L., Malvasi, A. and Tinelli, A.(2016).**Epidemiology of Uterine Myomas: A Review. *Int J Fertil Steril.*;9(4):424-35.
- Srivastava, P., Gupta, H. P., Singhi, S., Khanduri, S., and Rathore, B.(2020).** Evaluation of 25-hydroxy Vitamin D3 Levels in Patients with a Fibroid Uterus. *J. Obstetrics Gynaecol.* 40 (5), 710–714.
- Stewart, EA., Laughlin-Tommaso ,SK., Catherino ,WH., Lalitkumar, S., Gupta, D. and Vollenhoven, B. (2016) .** Uterine fibroids. *Nat Rev Dis Prim.* 2:16043.
- Stewart,EA., Cookson, CL., Gandolfo, RA. and Schulze-Rath, R. (2017).**Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*;124(10):1501-1512.
- Strauss III, J. F.and Barbieri, R. L. (2013).** Physiology, pathophysiology, and clinical management, *Yen & Jaffe's reproductive endocrinology*, 7th Ed. Elsevier. 233-191.
- Sun, S., Bonaffini ,P.A., Nougaret, S., Fournier, L., Dohan, A., Chong, J., Smith, J., Addley, H. and Reinhold, C. (2019).** How to differentiate uterine leiomyosarcoma from leiomyoma with imaging. *Diagn Interv Imaging.*;100(10):619-634.
- Suneja, A., Faridi, F., Bhatt, S., Guleria, K., Mehndiratta, M. and Sharma,R. (2021) .**Effect of Vitamin D3 Supplementation on Symptomatic Uterine Leiomyoma in Women with Hypovitaminosis D. *J Midlife Health.*;12(1):53-60.
- Tanha, DF., Feizabad, E., Vasheghani Farahani ,M., Amuzegar, H., Moradi ,B.and Samimi Sadeh, S. (2021) .**The Effect of Vitamin D Deficiency on Overgrowth

of Uterine Fibroids: A Blinded Randomized Clinical Trial. *Int J Fertil Steril.* ,15(2):95-100.

Tebben P.J., Singh R.J, and Kumar, R. (2016). Vitamin d-mediated hypercalcemia: Mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endocr. Rev.*;37:521–547.

Tîrnovanu, MC., Lozneanu, L., Tîrnovanu, ŞD., Tîrnovanu, VG., Onofriescu, M., Ungureanu ,C., Toma ,BF., Cojocaru E.(2022). Uterine Fibroids and Pregnancy: A Review of the Challenges from a Romanian Tertiary Level Institution. *Healthcare (Basel).* 6;10(5):855.

Tunau, K.A., Garba ,J.A., Panti, A.A., Shehu, C.E/, Adamu, A.N., AbdulRahman, M.B. and Ahmad, M.K. (2021). Low plasma vitamin D as a predictor of uterine fibroids in a nigerian population. *Niger Postgrad Med J.*28(3):181-186.

Turner, M.D., Nedjai,B., Hurst, T. and Pennington D,J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta.*;1843(11):2563-2582.

Uimari, O., Nazri H, Tapmeier T.(2021). Endometriosis and uterine fibroids (leiomyomata): comorbidity, risks and implications. *Front Reprod Heal.* 3:18.

Upadhyay, J., Farr, O., Perakakis ,N., Ghaly, W. and Mantzoros C. (2018). Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*;102(1):13-33.

Välimäki, N., Kuisma, H., Pasanen, A., Heikinheimo, O., Sjöberg, J., Bützow, R., Sarvilinna N, Heinonen HR, Tolvanen J, Bramante S, , Kaasinen E, Palin K. et al.(2018). Genetic predisposition to uterine leiomyoma is determined by loci for genitourinary development and genome stability. *Elife.*18(7):e37110.

Van, Loo. G. and Bertrand MJM. (2023) .Death by TNF: a road to inflammation. *Nat Rev Immunol.*;23(5):289-303.

Vergara, D., Catherine, WH., Trojano, G. and Tinelli, A. (2021) .Vitamin D: Mechanism of Action and Biological Effects in Uterine Fibroids. *Nutrients.* 11;13(2):597.

- Wang, J., He, Y., Yang, Y., Song, T., Chen, N. and Zhou, Y. (2015).** Association between the TNF-alpha G-308A polymorphism and risk of ischemic heart disease: a meta- analysis. *Int J Clin Exp Med* 8(6):8880– 8892.
- Wang, Y., Che, M., Xin, J., Zheng, Z., Li, J. and Zhang, S.(2020) .**The role of IL-1 β and TNF- α in intervertebral disc degeneration. *Biomed Pharmacother*,(131):110660.
- Whitaker, L. and Critchley, H.O. (2016).** Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*;34:54-65.
- Whynott, R.M., Vaught, K.C.C. and Segars, J.H.(2017) .**The Effect of Uterine Fibroids on Infertility: A Systematic Review. *Semin Reprod Med.*;35(6):523-532.
- Wise, L.A., Laughlin-Tomaso, SK.(2016).**Epidemiology of uterine fibroids from menarche to menopause. *Clin Obstet Gynecol*:59(1):2-24.
- Wise, L.A., Palmer, J.R., Harlow, B.L., Spiegelman, D., Stewart, E.A., Adams-Campbell, L.L. and Rosenberg, L. (2004).**Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study.*Am J Epidemiol.* 15;159(2):113-23.
- Włodarczyk, M., Ciebiera, M. and Nowicka, G.(2020).**TNF- α G-308A genetic variants, serum CRP-hs concentration and DNA damage in obese women. *Mol Biol Rep.*;47(2):855-866.
- Wolanska, M.; Taudul, E.; Bankowska-Guszczyn, E.; and Kinalski, M (2010).**Tumor necrosis factor in uterine leiomyomas at various stages of tumor growth. *Ginekol. Pol*, 81, 431–434.
- Wysoczańska-Klaczyńska, A., Ślęzak, A., Hetman, M. and Barg, E.(2018).**Wpływ polimorfizmów genu VDR na otyłość, zmiany metaboliczne, zaburzenia masy kostnej i procesy nowotworowe [The impact of VDR gene polymorphisms on obesity, metabolic changes, bone mass disorders and neoplastic processes]. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*;24(2):96-105.

- Xie, S., Jiang, M., Liu, H., Xue, F., Chen, X. and Zhu X. (2022).** Association of Vitamin D Anabolism-Related Gene Polymorphisms and Susceptibility to Uterine Leiomyomas. *Front Genet*;13:844684.
- Xu ,F., Li, F., Li, L., Lin, D., Hu, H. and Shi Q. (2021).** Vitamin D as a risk factor for the presence of asymptomatic uterine fibroids in premenopausal Han Chinese women. *Fertil Steril.*;115(5):1288-1293.
- Yan, L., Gu, Y., Luan, T., Miao, M., Jiang, L., Liu, Y., Li, P. and Zeng, X. (2018)** .Associations between serum vitamin D and the risk of female reproductive tumors: A meta-analysis with trial sequential analysis. *Medicine (Baltimore)*;97(15):e0360.
- Yang, Q., Ciebiera, M., Bariani, MV., Ali, M., Elkafas, H., Boye,r T.G. and Al-Hendy, A. (2022).**Comprehensive Review of Uterine Fibroids: Developmental Origin, Pathogenesis, and Treatment. *Endocr Rev.*13;43(4):678-719.
- Yu, O., Scholes, D., Schulze-Rath, R., Grafton, J., Hansen, K., and Reed, S. D. (2018).** A US Population-Based Study of Uterine Fibroid Diagnosis Incidence, Trends, and Prevalence: 2005 through 2014. *Am. J. Obstetrics Gynecol.* 219(6), e1 e591–591 e598.
- Zaki, M., Kamal, S., Basha, WA., Youness, E., Ezzat, W. and El-Bassyouni H.(2017).** Association of vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) with vitamin D deficiency, metabolic and inflammatory markers in Egyptian obese women. *Genes Dis.* 18;4(3):176–82.
- Zepiridis, L.I., Grimbizis, G.F. and Tarlatzis, B.C.(2016).**Infertility and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*;34:66-73.
- Zhang, Y., Fang, F., Tang, J., Jia, L., Feng, Y. and Xu, P., (2019)** .Faramand A. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 12;366:l4673.

Zhao, R., Wang, X., Zou, L., Li, G., Chen, Y., Li, C. and Zhang, W. (2017) .Adverse obstetric outcomes in pregnant women with uterine fibroids in China: A multicenter survey involving 112,403 deliveries. PLoS One.14;12(11):e0187821.

Summary

Summary

Uterine Fibrosis (UF) is one of the most common in women it occurs at reproductive age and grows with uterine smooth tissue growth. this study was conducted to identify some of the molecular genetic aspects of women with UFS (Uterine Fibrosis) blood samples were taken from the Obstetrics and gynecology hospital in karbala governorate, which included (50) women with uterine fibrosis with (50) apparently healthy women (control group) aged between (30-60) years and during the period from 10 October/ 2022 to 15 February /2023. the study included several axes. the first axis included the study of the impact of some risk factors in women with UFs, including the body mass index (BMI), age, patient's family history, the use of oral contraceptives menstrual periods, abortion and number of births. the second axis dealt with the study of the level of vitamin D concentration in the blood serum of women with UFs and compared it to a group of control women. the third axis included a study of polymorphisms of the vitamin D receptor gene -*VDR* (rs2228570) using the RFLP-PCR technique. using the FokI categorical enzyme in each of the group of women with uterine fibrosis and the group of control women and to determine the association between the allelic forms of the *VDR* gene with vitamin D concentration, The fourth axis included a study of the polymorphism of the tumor necrosis factor- α gene (rs1800629) (*TNF- α -308*) using the (Allele Specific PCR) technique in both the group of women with uterine fibrosis and the group of control women. as for the last axis. it included Study of association of polymorphisms of *VDR* and *TNF- α -308* genes with body mass index (BMI) in both cohorts. the study found an increase in the percentages of some risk factors for women with uterine fibrosis. It found an increase at a significant level ($P \leq 0.01$) in the percentage of Body Mass Index (BMI) for women with UFs compared to control women. as the percentage reached (30.42 ± 4.42) and (26.16 ± 4.74) m²/Kg. respectively. while no significant difference

Summary

was observed between the age rates between infected women and non-infected women. an increase in the percentages was also observed in women with irregular menstrual cycles, as it was noted that (52 %) of women with UFs suffer from irregular menstrual cycles and disturbances in their hormonal levels. compared to (48%) of infected women with regular menstruation. and the percentage of childless women increased to (60%) compared to (40%) of infected women with multiple births .as for the level of measuring vitamin D concentration. the results showed that there was a significant decrease in the level of vitamin D concentration in the group of women with UFs, with highly significant differences at the level ($P \leq 0.01$). and their vitamin D level reached (20.14 ± 12.6) nano grams/ml compared to the level of vitamin D concentration in control women. whose concentration reached (29.60 ± 12.1) nano grams/ml.

as for the results of the molecular study, the results for the vitamin D receptor (VDR) gene (rs2228570) showed the presence of two alleles and three genotypes (CC.TT.CT) in both the group of women with uterine fibrosis and the control women. there was no significant difference in the numbers and percentages of repeat patterns. (CT.TT.CC) for both groups and the frequency of those alleles within one group (UFs and control group) with an increase in the frequency of the genotype (CT) in both groups, which amounted to 25 (50%) in the UFs group compared to 20 (40%) in the control group. when comparing the polymorphisms of the VDR gene with vitamin D concentration. it was found that there was a significant correlation at a significant level ($P \leq 0.01$) ($P = 0.1211^{**}$) between the genotype (CT) and the low level of vitamin D concentration, which amounted to (18.52 ± 9.35) ng/ml in women with UFs vs. (26.10 ± 4.95) ng/ml in healthy women. as for the gene of tumor necrosis factor-alpha- (TNF- α -308) (rs1800629). the presence of two alleles and three polymorphisms (GG.GA.AA) was found in both the affected and control women, A significant difference ($P \leq 0.05$) ($P = 0.0291^*$) for the percentage of recurrences of the genotype (GG)

Summary

was observed 30(60%) in women with UFs versus 40 (80%) in healthy women. and there was a decrease in the percentage For the AA genotype in both groups. its percentage in the UFs group reached 2 (4%) compared to 0 (0%) in the control group.while the GA genotype was 18 (36%) and 10 (20%) for the two groups respectively. and without a significant difference ($P>0.05$). and when comparing body mass index (BMI) with the allelic forms of the (*VDR* and *TNF- α*) genes, the association of the genotype (CT) of the *VDR* gene) was observed at a significant level ($P\leq 0.01$)($P=0.0012^{**}$)with the average percentage of BMI for the uterine fibrosis and the control groups.where the highest percentage of BMI (31.66 ± 4.32) was recorded for the CT genotype of the UFs group. also.the association of the genotype (GG) of the (*TNF- α*) gene with body mass index (BMI) was found. in both groups and at the level of significance ($P\leq 0.01$).

($P= 0.0001^{**}$) and the highest mean value of BMI reached (30.52 ± 4.40) in the UFs group versus (25.84 ± 4.21) for the control group, while no statistical differences appeared ($P>0.01$) between the percentages of a gene *TNF- α* and BMI percentages for the two UFs and control groups relative to the percentages of genotypes (GA.AA).

(ملحق رقم 1) استمارة الاستبيان المعتمدة في دراسة التليف الرحمي

قياس تركيز فيتامين D	استخدام موانع الحمل الفموية	التاريخ العائلي للمريضة	فترات الحيض	الاجهاض	عدد الولادات	دليل كتلة الجسم (BMI)	العمر



Karbala University

College of Education for Pure Sciences

Department of biology

Studying of some genetic and risk factors in women with uterine fibrosis in karbala province

A Thesis

Submitted to the Council of College of Education for Pure Science / University
of Karbala in partial fulfillment of the requirements for the degree of master in
Biology-Zoology

By

Wedyan Abd Al-kareem Ibrahim Al-Yassari

B.Sc.Biology / University of Karbala / 2015

Supervised by

Prov. Dr. Laqaa. H .Saqban

2023 A.D.

1445 A.H