

بررسی حذف DNA میتوکندریایی در بیماری اندومتريوز

الناز صلاحی

اندومتريوز یکی از اختلالات شایع در زنان در دوران تولیدمثلی است که مشخصه آن حضور بافت غدد و استرومای اندومتر (لایه داخلی رحم) در خارج از رحم می باشد. این بیماری معمولاً با درد لگنی و ناباروری همراه است. سبب شناسی اندومتريوز هنوز به درستی مشخص نشده است. چندین تئوری در رابطه با آن وجود دارد. به نظر می آید تنش اکسیداتیو یکی از عوامل دخیل در پاتوژنز این بیماری باشد. رادیکال های آزاد در داخل سلول از زنجیره انتقال الکترون میتوکندریایی منشأ می گیرند. در صورت افزایش این رادیکال ها نسبت به آنتی اکسیدان ها، تنش اکسیداتیو پدید می آید. به نظر می آید DNA میتوکندریایی (mtDNA) به دلیل فقدان سیستم حفاظتی و تعمیری کافی، یکی از اهداف مورد تخریب تنش اکسیداتیو باشد. هدف از این مطالعه بررسی جهش حذف 4977 bp در mtDNA بیماران مبتلا به اندومتريوز است. طی این بررسی نمونه بافت اندومتر 40 زن مبتلا به اندومتريوز و 50 زن سالم به عنوان شاهد تهیه و DNA این نمونه ها استخراج و با روش Gap-PCR حذف مذکور بررسی گردید. آنالیز آماری اختلاف معنی داری را در میزان حذف 4977 bp در mtDNA در نمونه های بیمار (60٪) و کنترل (8٪) نشان داد. در نتیجه، فرکانس بالای حذف 4977 bp در DNA میتوکندریایی اندومتر، احتمالاً یک فاکتور مهم در افراد مبتلا به اندومتريوز می باشد،  $Odds\ Ratio\ [OR] = 17.25, P < 0.0001$ ,  $confidence\ interval\ [CI] = 5.18-57.36$ . اگرچه، مطالعات بیشتر و نیز در جوامع آماری بزرگتر جهت درک نقش حذف 4977 bp در mtDNA ی اندومتر بیماران اندومتريوزی مورد نیاز است.

کلیدواژه: اندومتريوز، DNA میتوکندریایی، حذف 4977 bp، تنش اکسیداتیو، ناباروری.

Abstract

Analysis of Mitochondrial DNA deletion in endometriosis

Elnaz Salahi

Endometriosis is a multifactorial gynecological condition characterized by the presence of ectopic endometrial and stromal tissue outside the uterus. It is frequently associated with debilitating pelvic pain and infertility. Exact pathophysiology of endometriosis is unclear and there are several theories about that. Free radicals and Oxidative stress have been proposed to be involved in the pathogenesis of the disease. Reactive oxygen species form as a natural byproduct of the normal metabolism of oxygen in the mitochondria and the mitochondrial DNA (mtDNA) has been hypothesized to be a major target for ROS damage because of their inadequate repairing process. The aim of this study was to investigate the association of mitochondrial DNA (mtDNA) deletion mutation (4977 bp deletion) and endometriosis in northern Iran. The mitochondrial genotype of 40 women with endometriosis and 50 healthy controls were compared. Total DNA was extracted from endometriotic bioptic tissues of patients and controls. After DNA extraction Gap-PCR was performed. Assessing indicate that 60% of patients and 8% of controls show mtDNA deletion. There was a significant difference in distribution of 4977 bp deletion in this research (Odds Ratio [OR] = 17.25,  $P < 0.0001$ , confidence interval [CI] = 5.18-57.36). According to this study apparently mtDNA 4977 bp deletion associated with endometriosis in northern Iran. However larger population-based studies are needed to determine the relation between this deletion and endometriosis.

*Key words: Endometriosis, mtDNA, 4977 bp deletion, oxidative stress, Infertility.*

### ۱- مقدمه

#### ۱-۱- اندومتریوز

اندومتریوز<sup>۱</sup> یک بیماری رایج در زنان و وابسته به استروژن است. شیوع این بیماری بیشتر در سنین تولیدمثلی است و مشخصه آن از نظر بافتی، حضور بافت غدد و استرومای اندومتر (لایه داخلی رحم) در خارج از رحم می باشد ( Eskenazi and Warner, 1997). اولین بار این بیماری در سال ۱۸۶۰ توسط Rokitansky گزارش شد. در حدود سال های ۱۹۲۱ تا ۱۹۲۷ دانشمند دیگری به نام Sampson تئوری را ارائه داد که امروزه بیشتر قابل توجه و پذیرش است. Sampson اعتقاد داشت ضایعات اندومتریوزی حاصل ورود سلول های اندومتریالی، طی قاعدگی برگشتی<sup>۲</sup> به فضای صفاقی هستند ( Sampson, 1927). در دهه های اخیر نیز اندومتریوز را اختلالی همراه با درد لگنی و ناباروری به شمار می آورند (Koninckx, 1998).

#### ۱-۱-۲- اپیدمیولوژی

اپیدمیولوژی اندومتریوز به درستی توصیف نشده است. میزان شیوع دقیق آن مشخص نیست و در مورد میزان بروز و عوامل موثر در ایجاد این بیماری اختلاف نظر وجود دارد (Cramer and Missmer, 2002). این بیماری تقریباً حدود ۱۵-۵٪ از زنان در سنین تولیدمثلی و ۵-۳٪ را در دوران یائسگی درگیر می کند (Viganò *et al.*, 2004). تخمین زده می شود که حدود ۷ میلیون نفر در امریکا مبتلا به این بیماری باشند (Vinatier *et al.*, 2001). در انگلستان تعداد زنان مبتلا به اندومتریوز ۲ میلیون نفر گزارش شده است. این نتایج مشابه بررسی در استرالیا است (Treloar *et al.*, 2005). این بیماری در سیاه پوستان آفریقایی شیوع کمتری دارد و در آسیای شرقی شایع تر است اما در هر نژاد و قومی یافت می شود (Sangi-Haghpeykar, 1995; Hasson, 1976). در ۶۰-۴۰٪ زنان با عارضه درد لگنی و در ۵۰-۲۰٪ زنان با مشکل ناباروری، بیماری اندومتریوز دیده می شود (Ajossa *et al.*, 1994; Eskenazi and Warner, 1997).

---

1. Endometriosis

2. Retrograde menstruation

### ۱-۱-۳- آسیب شناسی<sup>۱</sup>

اگرچه شناسایی اولیه این بیماری به بیش از ۱۰۰ سال قبل می رسد اما مکانیسم های آسیب شناختی دخیل در رشد و ماندگاری این شرایط هنوز ناشناخته مانده است (Halme *et al.*, 1984). کمبود اطلاعات در مورد پاتوفیزیولوژی اندومتريوز به این دلیل است که معمولاً این بیماری در مراحل پیشرفته تشخیص داده می شود (Tirado-González *et al.*, 2010). چندین مشخصه عمومی اندومتريوم بیماران مبتلا به اندومتريوز، می تواند توجه کننده جنبه های فیزیوپاتولوژیکی این بیماری باشد:

۱. تولید بیشتر استروژن
۲. حفاظت خود از اثرات مضر سیستم ایمنی
۳. تمایل به ایمپلنت شدن
۴. تمایل به تکثیر و تهاجم به بافت ها
۵. ایجاد مضرات برای صفاق
۶. حفظ خود از آپوپتوزیس فیزیولوژیکی
۷. بیان غیرطبیعی پروتئین های شوک حرارتی<sup>۲</sup> (hsp)
۸. تمایل به ترشح مواد خاص
۹. افزایش رگ زایی در اندومتريوم (Vinatier *et al.*, 2001).

---

1. Pathology

2. Heat shock protein

### ۱-۱-۴- طبقه بندی اندومتريوز

با شیوع بیماری اندومتريوز در میان گروه وسیعی از افراد، فکر ایجاد یک طبقه بندی استاندارد شکل گرفت. سیستم طبقه بندی اولیه سعی داشت با امتیازدهی، گسترش آسیب شناسی بیماری را تعریف نماید. این طبقه بندی در سال ۱۹۷۹ توسط مجمع باروری امریکا<sup>۱</sup> (AFS) که بعدها به ASRM<sup>۲</sup> تغییر نام داد، ارائه شد. این طبقه بندی در سال ۱۹۸۵ مجدداً مورد تجدید نظر قرار گرفت (American Fertility Society, 1985). این بازبینی یک دید سه بعدی برای اندومتريوز فراهم می آورد و بین بیماری در حالت سطحی و حالت تهاجمی تمایز ایجاد می کرد. اما متأسفانه هیچکدام از این دو سیستم نتوانستند پیش بینی اطلاعات را در رابطه با باروری و شدت درد لگنی داشته باشند (Guzick et al., 1997). همان طور که در شکل (۱-۱) مشاهده می شود، در طبقه بندی صورت گرفته توسط ASRM، شدت بیماری بصورت درجه بندی از I تا IV مشخص شده و اساس آن بر میزان حضور بافت اندومتريالی در موضع مورد نظر و میزان اسکار<sup>۳</sup> (جوشگاه) ایجاد شده در محل است. درجه I و II به ترتیب به عنوان مراحل خفیف و ملایم و درجه III و IV به عنوان مراحل متوسط و شدید تعریف شده اند (American Fertility society, 1997).

### ۱-۱-۵- تئوری های دخیل در بیماری

اگرچه علت قطعی اندومتريوز ناشناخته باقی مانده اما چندین مکانسیم در رابطه با بیماری زایی آن به شرح زیر وجود دارد:

#### ۱-۱-۵-۱- تئوری برگشت قاعدگی و جایگزینی متاستازی<sup>۴</sup>

- 
1. American Fertility Society
  2. American Society for Reproductive Medicine
  3. Scar
  4. Implantation metastasis theory

تئوری که بیشتر مورد توجه است، برگشت قاعدگی و جایگزینی متاستازی است که اولین بار توسط سمپسون در سال ۱۹۲۷ ارائه شد. این تئوری بیانگر این است که احتمالاً بافت های اندومتریومی موجود در بازگشت قاعدگی از طریق لوله های فالوپ، طی قاعدگی، تحت شرایط خاص می توانند در فضای صفاقی جایگزین شده و تکثیر شوند (Sampson, 1927). بر اساس اطلاعات اپیدمیولوژیکی و تجربی می توان فرض کرد که مقدار قاعدگی برگشتی و به دنبال آن سلول های اندومتریالی نقش مهمی در رشد اندومتریوز دارند (D'Hooghe and Debrock, 2002). قاعدگی برگشتی را مایع صفاقی قرمز تعریف می کنند (Halme *et al.*, 1982) که ۵۰٪ طی کولدوسکوپی و ۹۰-۷۰٪ طی لاپاراسکوپی زنان مبتلا به اندومتریوز قابل مشاهده است (Halme *et al.*, 1984; Polishuk and Sharf, 1965). اگرچه مدرکی دال بر بیشتر بودن غلظت سلول های اندومتریالی در فضای صفاقی، طی قاعدگی نسبت به زمان های دیگر سیکل وجود ندارد (Bokor, *et al.*, 2009).



**THE AMERICAN FERTILITY SOCIETY  
REVISED CLASSIFICATION OF ENDOMETRIOSIS**

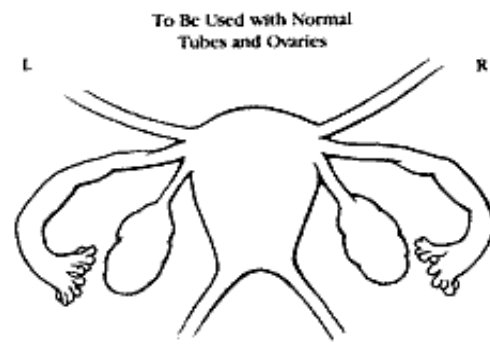
Patient's Name \_\_\_\_\_ Date \_\_\_\_\_  
 Stage I (Minimal) - 1-5      Laparoscopy \_\_\_\_\_ Laparotomy \_\_\_\_\_ Photography \_\_\_\_\_  
 Stage II (Mild) - 6-15      Recommended Treatment \_\_\_\_\_  
 Stage III (Moderate) - 16-40  
 Stage IV (Severe) - >40  
 Total \_\_\_\_\_ Prognosis \_\_\_\_\_

PERITONEUM	ENDOMETRIOSIS	< 1cm	1-3cm	> 3cm	
		Superficial	1	2	4
	Deep	2	4	6	
OVARY	R Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
	L Superficial	1	2	4	
	Deep	4	16	20	
POSTERIOR CULDESAC OBLITERATION		Partial	Complete		
		4	40		
OVARY	ADHESIONS	< 1/3 Enclosure	1/3-2/3 Enclosure	> 2/3 Enclosure	
	R Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	L Filmy	1	2	4	
	Dense	4	8	16	
	TUBE	R Filmy	1	2	4
		Dense	4*	8*	16
		L Filmy	1	2	4
Dense		4*	8*	16	

\*If the fimbriated end of the fallopian tube is completely enclosed, change the point assignment to 16.

Additional Endometriosis: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

Associated Pathology: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_



شکل (۱-۱) طبقه بندی اندومتریوز توسط مجمع پزشکی باروری امریکا. طبقه بندی اولیه در سال ۱۹۷۹ ایجاد شد و سپس در سال ۱۹۸۵ مورد تجدید و بازبینی قرار گرفت. در طبقه بندی نهایی بیماری اندومتریوز با توجه به عمق زخم و شدت چسبندگی ایجاد شده به چهار دسته خفیف (I)، ملایم (II)، متوسط (III) و شدید (IV) تقسیم شد (برگرفته از American Society for Reproductive Medicine, 1997).

### ۱-۱-۵-۲- تئوری متاپلازی سلومیک<sup>۱</sup>

تئوری متاپلازی سلومیک اولین بار توسط مایر در (۱۹۱۹) ارائه شد. با توجه به اینکه منشا تخمدان و لوله مولر مشابه هم و از اپیتلیوم صفاقی است، اپیتلیوم زایای تخمدان قابلیت تبدیل<sup>۲</sup> (ترانسفورم) شدن به اندومتریوم را از طریق متاپلازی دارد (Cullen, 1896). تئوری متاپلازی می تواند توجیه کننده ایجاد اندومتریوز در غیاب قاعدگی باشد و به همین دلیل مورد توجه قرار گرفت (Doty *et al.*, 1980).

### ۱-۱-۵-۳- تئوری القا<sup>۳</sup>

تئوری القا توسط لواندر و نورمن (۱۹۵۵) معرفی شد. در واقع این تئوری برگرفته از تئوری سلومیک است. بر اساس این تئوری فاکتورهای داخلی، بیوشیمی و ایمونولوژیکی قادرند در سلول های مزانشیمی، تمایز ایجاد کرده و آن را به اندومتریوم تبدیل کنند (Levander and Norman, 1955).

### ۱-۱-۵-۴- فاکتورهای ژنتیکی و ایمونولوژیکی

در توضیح مورد چهارم یعنی فاکتورهای ژنتیکی و ایمونولوژیکی، دیده شده که احتمال شیوع این بیماری در افراد فامیل بخصوص افراد درجه یک، حتی تا ۷ برابر هم بیشتر می شود. در دوقلوهای همسان احتمال ایجاد اندومتریوز نسبت به دوقلوهای ناهمسان بیشتر است (Pratibha and Robert, 2005).

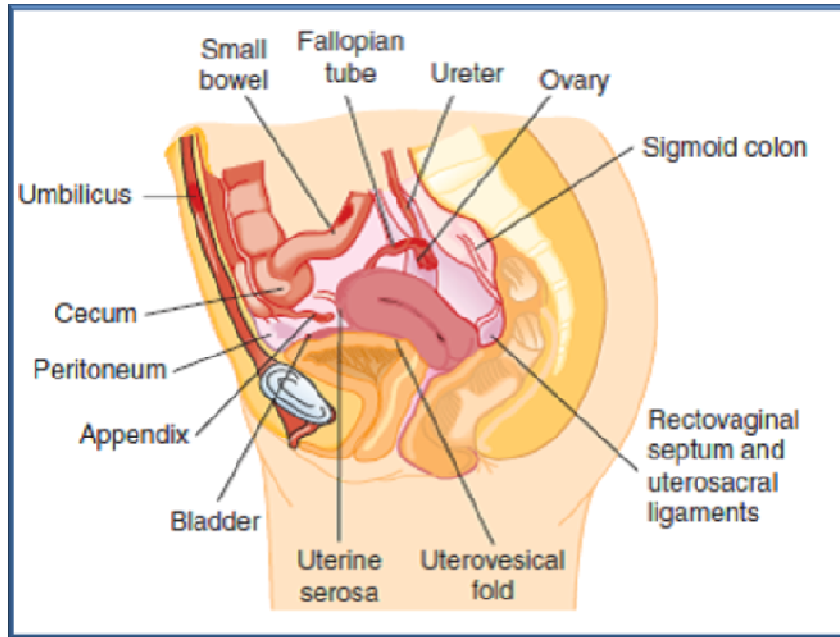
- 
1. Metaplasia theory
  2. Transformation
  3. Induction theory



بسیاری از این ایمپلنت ها تمایل خودبخودی به دفع شدن دارند و ممکن است ناپدید شوند و یا به صورت ضایعات سفید، سیاه یا جوشگاه در صفاق درآیند. در برخی از زنان این ضایعات توسعه یافته و منجر به بیماری اندومتريوز می شوند (Vinatier *et al.*, 2001).

### ۱-۱-۶- مکان یابی و ظهور بیماری

معمولاً اندومتريوز در لگن خاصره مشاهده می شود (Jenkins *et al.*, 1986). به ندرت در مکان هایی مانند ریه و حتی مغز دیده می شود (Di Palo *et al.*, 1989). حتی مواردی در مردان هم گزارش شده است (Oliker and Harris, 1971). و همچنین به صورت نادر در پریکارد و پرده جنب نیز مشاهده می شود (Giudice and Kao, 2004). در لگن به دلایل نامشخص معمولاً در سمت چپ یافت می شود (Vercellini *et al.*, 2004). شاید مسیر جریان مایع صفاقی در این موضوع موثر باشد (Chapron *et al.*, 2003). ضایعات اندومتريوزی، هر ساختار لگنی را می تواند تحت تاثیر و نفوذ قرار دهد. بیشتر صفاق لگن را درگیر می کند (شکل ۱-۲). همچنین در مثانه، رباط رحمی- خاجی، رکتوم، کولون سیگموئید و شدیدترین حالت آن حضور در عقده (ندول) رکتوواژینال است. در تخمدان، کیست های اندومتريومی می توانند شکل بگیرند که به دلیل تجمع خون کهنه درون این کیست ها، به رنگ قهوه ای شکلاتی درمی آیند (علت نامگذاری آنها به کیست های شکلاتی Chocolate cysts). این کیست ها معمولاً به دیواره جانبی لگن متصل می شوند. به ندرت خود رحم نیز می تواند تحت نفوذ اندومتريوز قرار گیرد (Lucero *et al.*, 1988).



شکل (۲-۱) نواحی شایع درگیر در اندومتریوز در داخل فضای شکم و لگن. زخم های اندومتریوزی می توانند ساختارهای مختلفی از جمله لگن، تخمدان، صفاق و سپتوم رکتوواژینال را تحت تاثیر و نفوذ قرار دهند (برگرفته از <http://www.accessmedicine.ca>)

### ۱-۱-۷- علائم بیماری

نشانه های مهم کلینیکی اندومتریوز ناباروری، مقاربت دردناک<sup>۱</sup>، قاعدگی دردناک<sup>۲</sup>، دفع دردناک<sup>۳</sup> و درد مزمن لگنی (حتی بصورت دوره های طولانی مدت شش ماهه) است. از نشانه های نادر بیماری می توان به وجود خون در ادرار و مدفوع اشاره کرد. به دلیل همپوشانی این شرایط، تشخیص اندومتریوز کار راحتی نیست و گاه تا ۵ سال ممکن است تشخیص آن به تأخیر بیافتد (Treloar *et al.*, 2005; Hadfield *et al.*, 1996). علت اصلی درد در بیماران مبتلا به اندومتریوز ناشناخته می باشد، اما احتمال می رود آزاد شدن سیتوکین های پیش التهابی و پروستاگلاندین ها در ایجاد درد دخیل باشند (Giudice and

1. Dyspareunia
2. Dysmenorrhoea
3. Dyschezia

(Kao, 2004). همچنین مدارکی وجود دارد که پیشنهاد می کند درد در افراد مبتلا به اندومتريوز در عمق بخش مورد تهاجم ایمپلنت ها تجمع یافته و جایگاه درد به شناسایی محل ضایعات کمک می کند (Chapron *et al.*, 2003; Koninckx *et al.*, 1991). برخی مطالعات نیز پیشنهاد می کند که شاید درد در اندومتريوز حاصل تهاجم عصبی ایمپلنت های اندومتريوتیکی باشد که نهایتاً یک بخش حساس عصب سمپاتیکی را ایجاد می کند و می تواند به سیستم عصبی مرکزی ختم شود (Berkley *et al.*, 2005). این درد ها به شکل های مختلف (بصورت مزمن یا دوره ای) خود را بروز می دهند (Mathias *et al.*, 1996). دردهای دوره ای قبل از قاعدگی شروع شده و در طول دوره تا پایان آن ادامه می یابد. درد در نواحی اسکلتی ماهیچه ای نیز رایج است. بیش از ۶۰-۴۰٪ زنان مبتلا به دردهای لگنی، پس از لاپاراسکوپی، تشخیص اندومتريوز برای آنها مطرح می گردد. برخی محققین اعتقاد دارند که بین شدت درد و درجه اندومتريوز ارتباط مستقیم وجود دارد (Pritts and Taylor, 2003).

اندومتريوز می تواند در طیف متفاوتی از نظر رنگ و ترکیب بافتی ظاهر شود. از یک وزیکول شفاف و یک پلاک سفید فیبری تا خونروی و ضایعات غده ای آبی و سیاه که می تواند سطحی بوده و یا تا عمق ۵ mm صفاق نفوذ کند. همین موارد تشخیص آن را مشکل می کند (Barton-Smith, 2006).

### ۱-۱-۸- روش های تشخیص

#### ۱-۱-۸-۱- معاینه بالینی

در بسیاری از زنان مبتلا به اندومتريوز ممکن است معاینه بالینی طبیعی باشد. ندولهایی در رباط رحمی - خاجی یا کولدوساک، جابجایی طرفی در نتیجه اسکار یوتروساکرال، تورم دردناک دیواره رکتواژینال و بزرگی یک طرفه تخمدان (کیستیک) از یافته های بالینی می باشد (Koninckx *et al.*, 1996). گاه نیز این جوش خوردگی های (اسکار) اندومتريوزی در محل اعمال جراحی مانند سزارین ایجاد می شوند (Koger *et al.*, 1993; Zhu *et al.*, 2002). معاینه با اسپکلوم (آینه طبی) می تواند در ۱۴٪ مبتلایان به اندومتريوز به تشخیص کمک نماید (Chapron *et al.*, 2002).

### ۱-۸-۲-۱- روش های تصویربرداری

امروزه تلاش های گسترده ای برای کشف روش های غیر تهاجمی در تشخیص بیماری اندومتریوز صورت گرفته است، از جمله این روش ها می توان به سونوگرافی، CT اسکن و MRI به عنوان سه تکنیک رایج اشاره نمود. سونوگرافی از راه واژن قادر به بررسی اندومتر، کیست های اندومتریوتیک (اندومتریوما) و اندومتریوز رکتواژینال است. مطالعات نشان می دهد که از MRI به عنوان یک روش غیر تهاجمی با حداکثر حساسیت و اختصاصی بودن برای تشخیص اندومتریوما و چسبندگی های اندومتریوزی می توان استفاده نمود (Carbognin *et al.*, 2004; Guerriero *et al.*, 1996).

### ۱-۸-۳-۱- روش های آزمایشگاهی

در حال حاضر جهت تشخیص اندومتریوز هیچ گونه تست آزمایشگاهی به صورت اختصاصی وجود ندارد. اخیراً کاربرد بالینی بالقوه اندازه گیری آنتی ژن سطحی CA125 به عنوان یک مارکر برای تشخیص اندومتریوز مطرح شده است. CA125 گلیکوپروتئینی با وزن مولکولی ۲۰۰ KD می باشد که از مشتقات اپیتلیومی سلومیک، مانند اندومتر، صفاق، لوله فالوپ و اندوسرویکس تولید می شود و به علت ریزش از سطوح غشایی این سلول ها، در گردش خون محیطی پدیدار می گردد (Pittaway, 1989; Patton *et al.*, 1986). غلظت خونی این مارکر در ۸۰٪ از بیماران مبتلا به سرطان تخمدان، بیماری های حاد لگنی، در دوره خونریزی قاعدگی و بیماران مبتلا به اندومتریوز افزایش می یابد (Bedaiwy and Falcone, 2004). غلظت CA125 در افراد سالم ۸ تا ۲۲ واحد در یک میلی لیتر خون است. در افراد مبتلا به اندومتریوز غلظت آن به ۱۵ تا ۸۶ واحد در یک میلی لیتر خون افزایش می یابد (Falconer *et al.*, 2005). مارکر دیگر، آنتی ژن سرطانی CA19-9<sup>۱</sup> است که در فرم های شدید اندومتریوز در سرم افزایش می یابد (Harada *et al.*, 2002).

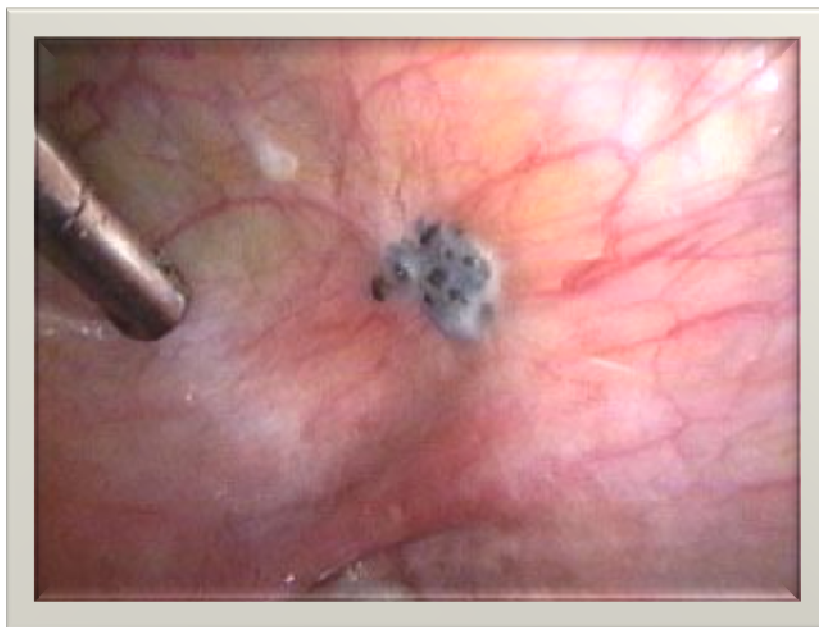
### ۱-۸-۴-۱- یافته های لاپاراسکوپی

---

1. Cancer (Carbohydrate) Antigen 19-9

## مقدمه

لاپاراسکوپی یکی از رایج ترین روش های تهاجمی جهت تشخیص بیماری اندومتريوز می باشد که در این روش حفره لگنی و شکم به طور سیستماتیک از نظر وجود ضایعات اندومتريوزی بررسی می شود. این بررسی شامل مشاهده روده، مثانه، رحم، لوله های فالوپ، تخمدان ها، کولدوک خلفی و رباط های رحمی با یک پروب کند به نام لاپاراسکوپ است ( Kennedy *et al.*, 2002; Jacobson *et al.*, 2005). یافته های مشخص در لاپاراسکوپی (شکل ۱-۳)، شامل وجود ضایعات با رنگ های متفاوت است. این ضایعات ممکن است قرمز (قرمز- قرمز صورتی) و یا سفید (سفید- زرد قهوه ای) و یا سیاه باشند (این مورد به دلیل رنگدانه های هموسیدرین سلول های قاعدگی است) (Jansen and Russel, 1986).



شکل(۱-۳) ضایعات اندومتريوزی. یافته های حاصل از لاپاراسکوپی زنان مبتلا به اندومتريوز شامل ضایعاتی مانند ضایعات سیاه می باشد (برگرفته از <http://www.centerforgynsurgery.com>).

### ۱-۱-۹- روش های درمانی

بیماران مبتلا به اندومتريوز مشخصاً با شکایاتی مانند توده لگنی، ناباروری و یا درد لگن به پزشک مراجعه می کنند. تشخیص اندومتريوز به دلیل بروز علائم متفاوت کمی سخت است. گاهی این علائم با اختلالات دیگری چون بیماری های التهاب لگنی همپوشانی پیدا می کند. پس از تشخیص، انتخاب روش درمانی بستگی به شرایط زیر دارد:

- سن بیمار
- تصمیم فرد برای بارداری
- شیوه های درمانی پیشین
- شدت علائم موجود
- مکان و شدت بیماری (McVeigh, 2005).

### ۱-۱-۹-۱- درمان دارویی

ایده اصلی که منجر به شروع درمان دارویی (هورمونی) برای اندومتريوز شد، این بود که هورمون های استروئیدی تنظیم کننده های اصلی رشد و عملکرد بافت اندومتر هستند و اکثر ایمپلنت های اندومتريوزی گیرنده های استروژن، پروژسترون و آندروژن را در سطح خود دارند. بنابراین پاسخ سلول های نابجا، مشابه پاسخ سلول های طبیعی اندومتر خواهد بود (Olive, 2003). به طور کلی استروژن رشد این سلول ها را تحریک می کند. آندروژن موجب تحلیل (آتروفی) در آنها می شود و پروژسترون در حضور مقادیر کم استروژن، رشد ایمپلنت ها را مهار می کند (Barbieri, 1998). امروزه روش های درمانی مورد استفاده، شامل داروهایی هستند که مهارکننده عملکرد تخمدان، محدودکننده رشد و فعالیت اندومتريوز و درد حاصل از آن شوند (Rice, 2002; Gibbons, 2004). از مهم ترین داروها می توان به مهارکننده های آروماتاز اشاره نمود. آروماتاز یک آنزیم کلیدی در سنتز استروژن است که باعث تبدیل آندروژن تولید شده از تخمدان یا غده آدرنال به استروژن می گردد. آروماتاز در سلول های گرانولوزای فولیکول، جفت، بافت چربی و مغز بیان می شود، اما در سلول های اندومتر طبیعی وجود

ندارد. مطالعات محققان بر روی ایمپلنت های اندومتری بیان غیر عادی آروماتاز را در آنها نشان می دهد. افزایش استروژن حاصل از فعالیت این آنزیم در محیط لگنی، باعث تکثیر سلول های اندومتری نابجا شده و خود با فیدبک مثبت می تواند تولید پروستاگلندین  $E_2$  را از این سلول ها افزایش دهد و این اتفاق منجر به تحریک بیشتر فعالیت آروماتاز می شود و بقای اندومتريوز را تسهیل می نماید (Bulun *et al.*, 2004; Nobel *et al.*, 1997). مهارکننده های آروماتاز با مهار فعالیت آروماتاز مانع از تبدیل آندروژن به استروژن شده و از ساخت آن جلوگیری می کند و در بهبود بیماری از این طریق نقش موثری دارد (Bulun *et al.*, 2000). گروه دوم از داروها آگونیست های GnRH می باشند. این داروها با کاهش در گیرنده های هیپوفیزی، در نتیجه کاهش ترشح LH و FSH مانع از ساخت استروژن می شوند و در نتیجه سبب کاهش رشد در ایمپلنت های اندومتريوزی می گردد (Lessey, 2000). دسته ی دیگر از داروهای مورد استفاده آندروژن ها هستند. دانازول مثالی از این دسته می باشد که باعث کاهش ترشح GnRH از هیپوتالاموس شده، از طرفی با ایجاد محیطی غنی از آندروژن در ساخت LH و FSH اختلال ایجاد می کند و در نهایت ساخت استروژن را کاهش می دهد. آموره حاصل از مصرف دانازول از لانه گزینی قطعات دیگری از اندومتر رحم، در درون حفره لگنی جلوگیری می کند (Vercellini *et al.*, 1994). آنتاگونیست های استروژنی گروه دیگری از داروها هستند که در درمان بیماری اندومتريوز مورد استفاده قرار می گیرند. آنتاگونیست های استروژنی موجب کاهش در گیرنده های استروژنی در سطح ایمپلنت های اندومتريوز می شود و دریافت استروژن را در آنها تعدیل نموده و اثرات درمانی خود را اعمال می کند (Meresman *et al.*, 2000).

### ۱-۹-۲- درمان جراحی

استفاده از روش جراحی زمانی پیشنهاد می شود که فرد به درمان های دارویی پاسخ مثبتی نمی دهد و از شدت بیماری رنج می برد. از آنجایی که در اغلب مبتلایان به اندومتريوز حفظ عملکرد تولیدمثلی مد نظر است، لذا بهتر است از روشی با کمترین خاصیت تهاجمی و کمترین هزینه استفاده شود. هدف از جراحی برداشتن ضایعات قابل رویت و چسبندگی ها با حفظ ارتباط طبیعی آناتومیک در فرد بیمار می باشد. بهترین روش برای این گروه از بیماران لاپاراسکوپي است که هزینه و خطرات کمتری دارد (Adamson, 2003). از جمله خطرات این روش برداشتن بخشی از تخمدان سالم به همراه فولیکول هاست که عوارض آن کاهش پاسخگویی تخمدان در مراحل درمانی تولیدمثلی و افزایش خطر یائسگی زودرس در فرد بیمار است (Garcia-Velasco *et al.*, 2004; De Boer *et al.*, 2003).

### ۱-۱-۱- سبب شناسی

#### ۱-۱-۱-۱- اختلالات قاعدگی

بیماران مبتلا به اندومتريوز دارای اختلالات قاعدگی از جمله کوتاه بودن چرخه قاعدگی (کمتر از ۲۷ روز)، طولانی بودن مدت خونریزی (بیشتر از ۸ روز) و زیاد بودن حجم خونریزی هستند. این عوامل مقدار قاعدگی برگشتی را در این افراد افزایش می دهد (Baggish, 2003).

#### ۱-۱-۱-۲- نقایص آناتومیکی

انسداد لوله های دستگاه تولیدمثلی از طریق افزایش بازگشت قاعدگی می تواند باعث رشد و پیشرفت اندومتريوز شود (Breech and Laufer, 1999). شیوع اندومتريوز در زنانی که مبتلا به انسداد لوله فالوپ هستند بین ۷-۱٪ است (Duignan et al., 1972). به نظر می آید درمان چنین نقایصی خطر رشد اندومتريوز را کاهش دهد (Joki-Erkila and Heinonen, 2003).

#### ۱-۱-۱-۳- هورمون ها

اندومتر در موقعیت طبیعی (یوتوپیک) و موقعیت نابجا (اکتوپیک) یک بافت پاسخگو به هورمون است (Bulun et al., 2010). استروژن یکی از این هورمون هاست که دخیل در رشد اندومتريوز است. در سنین تولیدمثلی اندام اصلی تولیدکننده استروژن تخمدان ها هستند. البته در دیگر بافت های بدن نیز از جمله در فیبروبلاست های پوست، سنسیشیوتروفوبلاست جفتی، بافت چربی و مغز، ساخت استروژن صورت می گیرد (Michael et al., 1997). آروماتاز یکی از آنزیم های دخیل در مسیر بیوسنتز استروژن است. بررسی ها نشان می دهند که در ایمپلنت های اندومتريالی اطراف تخمدان و اندومتريوما میزان mRNA آروماتاز بالاست (Noble et al., 1997). اختلال در مسیر پیام رسانی پروژسترون در اندومتر یوتوپیک و اکتوپیک منجر به اختلالات عملکردی از جمله ناباروری و اندومتريوز می گردد (Aghajanova et al., 2009).



### ۱-۱-۱-۳- عوامل محیطی

از عوامل محیطی موثر در اندومتريوز می توان به عوامل فیزیکی و سموم محیطی اشاره نمود. عوامل فیزیکی شامل پرتوهای مانند اشعه X، گاما، پرتو UV و ماکروویو می باشد.

در رابطه با سموم محیطی مطالعات نشان می دهند که در بندناف ۲۸۷ نوع ماده شیمیایی شناسایی شده که در این میان دیوکسین<sup>۱</sup> به دلیل اینکه سمی ترین ماده ای است و هنوز توسط بشر تولید می شود، بیشتر مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است (Jacobson-Dickman and Lee, 2009; Carpenter, 2006). این ترکیب، از آلاینده های بسیار پایدار در طبیعت محسوب می شود و نیمه عمری بین ۸ تا ۱۳۲ سال دارد. تحقیقات نشان می دهند اگر زنی بصورت طولانی مدت در معرض دیوکسین قرار گیرد، احتمال وقوع اندومتريوز در این فرد افزایش می یابد. دیوکسین در سیستم ایمنی تاثیر می گذارد، بطوریکه تولید سیتوکین های دخیل در تنظیم فیزیولوژی رحم را مختل می کند (Tabibzadeh, 1994; Zhao *et al.*, 2002). همچنین این ترکیبات ژن های آغازکننده التهاب را روشن نموده و در مسیر رشد طبیعی اختلال ایجاد می نمایند. لذا باعث رشد و پیشرفت اندومتريوز می شوند (Rier and Foster, 2002; Bulun *et al.*, 2000).

### ۱-۱-۱-۵- تغذیه

اندومتريوز یک بیماری وابسته به استروژن است اما گرفتگی های عضلانی و دردهای شکمی در این بیماران حاصل ساخت پروستاگلاندین در بدن است. پروستاگلاندین ها به دو دسته مضر و مفید برای بدن تقسیم می شوند و برای حضور نوع مفید آن در بدن از رژیم تغذیه ای حاوی روغن هایی چون امگا-۳ می توان استفاده کرد. از جمله خوراکی های مفید حاوی امگا-۳، می توان به روغن ماهی، روغن زیتون و روغن گردو اشاره کرد. در رژیم تغذیه ای افراد مبتلا به اندومتريوز وجود موادی چون لوبیا، نخود، سبزیجات، بروکلی و شلغم پیشنهاد می شود. از سوی دیگر مصرف چربی های اشباع از جمله کره به دلیل ساخت

---

1,2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD)

پروستاگلاندین های مضر و نیز گوشت قرمز، کافئین، شکلات، عسل، شکرهای فرآوری شده، الکل، کنسروها و ادویه جات به دلیل ایجاد تحریک و التهاب برای مبتلایان به اندومتريوز مضر است (برگرفته از <http://www.endo-resolved.com>).

### ۱-۱-۱-۶- سیستم ایمنی

در ضایعات اندومتريوتيكي و مایع صفاقي بیماران مبتلا به اندومتريوز افزایش فعالیت ماکروفاژها دیده می شود. برخی عوامل محیطی و مستعد بودن فاکتورهای ژنتیکی در کنار نقایص سیستم ایمنی شاید به سلول های اندومتريوز قدرت مقاومت در محیط صفاقي را می دهد (Braun and Dmowski, 1998; Gazvani *et al.*, 2002). مطالعات نشان می دهند که در زنان مبتلا به اندومتريوز فعالیت ماکروفاژها در فضای صفاقي افزایش می یابد و در نتیجه باعث ایجاد واکنش های التهابی و تثبیت اندومتريوز می گردند. افزایش فعالیت ماکروفاژها با افزایش ساخت و ترشح میانجی کننده های التهابی همراه است. این ترکیبات شامل سيتوکين ها (Taylor *et al.*, 1997)، فاکتور نکروزی تومور آلفا<sup>۱</sup>، اینترلوکین ها (از جمله اینترلوکین ۱ و ۲ و ۶ و ۸ و ۱۰)، فاکتورهای فعال کننده پلاکت ها، RANTES<sup>۲</sup>، فاکتور رشد فیبروبلاستی، فاکتور رشد هیپاتوسیته هستند. همچنین غلظت فاکتورهای رگ زایی و فیبرونکین در فضای صفاقي بیماران اندومتريوزی در مقایسه با افراد سالم، بیشتر است (Donnez *et al.*, 1998; Wu and Ho, 2003). لنفوسیت ها با اتصال به آنتی ژن های سلول های بیگانه، آنها را از بین می برند، در برخی از بیماران مبتلا به اندومتريوز، نکروز و تخریب ایمپلنت های اندومتريوزی به علت کاهش عبور لنفوسیت ها از عروق خونی و رسیدن به محل التهاب (در نتیجه تقلیل غلظت آن در مایع صفاقي) کاهش می یابد. محققان دلیل این را ناشی از جهش ژن ICAM-1<sup>۳</sup> در برخی از این افراد می دانند. محصول این ژن به عنوان یک گیرنده در سطح سلول های اندوتلیالی عروق عمل نموده و دیپدز لنفوسیت ها را به مایع صفاقي امکانپذیر می سازد (Steel *et al.*, 1984). خاصیت سيتوتوکسيكي سلول های کشنده طبیعی<sup>۴</sup> در افراد مبتلا به اندومتريوز در مقایسه با زنان سالم کاهش می یابد و در نتیجه فعالیت NKs به عنوان یکی از عوامل مهم سیستم ایمنی، در این زنان مهار می گردد و تکه های اندومتري رفاکس یافته در محیط نابجا باقی

---

1. TNF- $\alpha$

2. Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted

3. Intracellular Adhesion Molecule-1

1. Natural Killer Cells

می مانند و بیماری می تواند پیشرفت کند. فعالیت سلول کشنده طبیعی همچون TNF- $\beta$  در مایع صفاقی این گروه از زنان به اثبات رسیده است (Tanaka *et al.*, 1992). فاز قاعدگی دستگاه تولیدمثلی در اندومتر و تخمدان، شامل ترشح ترکیبات التهابی است (Vakkila and Lotze, 2004; Balkwill *et al.*, 2005). اینترلوکین ۱- به عنوان یک سیتوکین پیش التهابی به صورت فیزیولوژیکی در تخمک گذاری (Gerard *et al.*, 2004)، لانه گزینی<sup>۱</sup> (Sheth *et al.*, 1991) و نیز سرطان تخمدان (Toutirais *et al.*, 2003)، تومورهای اندومتریالی (Nishida *et al.*, 2004) و اندومتریوز (Kharfi *et al.*, 2002) وجود دارد. بسیاری از بررسی ها تاثیرات اتوکراین و پاراکراین اینترلوکین ۱- را در چسبندگی سلولی نشان می دهند، بطوریکه در مایع صفاقی زنان مبتلا به اندومتریوز افزایش می یابد و به نظر می آید می تواند باعث رشد، چسبندگی، قدرت تهاجم و رگ زایی سلول های اندومتریالی در خارج از فضای رحمی شود (Iizuka *et al.*, 1999; Apte *et al.*, 2000). در مقابل آنتاگونیست های اینترلوکین ۱- که در اندومتر یوتوپیک وجود دارد، در مایع صفاقی مبتلایان به اندومتریوز کاملاً کاهش می یابد (Zhang *et al.*, 2007). با توجه به این موضوع، محققین اعتقاد دارند بهم خوردن تعادل بین سطح اینترلوکین ۱- و آنتاگونیست گیرنده طبیعی آن، منجر به رشد نامحدود اندومتر اکتوپیک می گردد (Keita *et al.*, 2010). اینترلوکین ۸- به عنوان یک فاکتور رشد اتوکراین در اندومتریوم است که به نظر می آید تاثیر خود را از طریق آغاز چرخه های مضر اتصال سلول های اندومتریالی، تهاجم، رشد سلولی، مقاومت ایمنی و ترشح بیشتر این سیتوکین ها در محل های نابجا اعمال می کند (Arici *et al.*, 1998; Selam *et al.*, 2002).

### ۱-۱-۱-۷- عوامل ژنتیکی

اندومتریوز یک بیماری چندعاملی است. در چنین بیماری های پیچیده ای تعیین جایگاه دقیق اللی در ژنوم کار دشوار است، به دلیل اینکه از توارث کلاسیک مندلی تبعیت نمی کنند. به طور کلی ژن های بررسی شده در ارتباط با بیماری اندومتریوز را می توان به چند دسته تقسیم کرد: ژن های دخیل در متابولیسم زنوبیوتیک، ژن های دخیل در فعالیت استروئیدها و گیرنده های آنها و گروه دیگر شامل ژن های مربوط به واکنش های التهابی و رگ زایی هستند. در جدول (۱-۱) این ژن ها به تفکیک عملکرد، جایگاه کروموزومی و آمار مطالعات صورت گرفته آورده شده است.

Process regulated	Candidate gene	Gene symbol	Chromosomal locus	Number of positive studies	Number of negative studies
Xenobiotic metabolism	Glutathione <i>M</i> -transferase 1	<i>GSTM1</i>	1p13.3	9	12
	Glutathione <i>S</i> -transferase 1	<i>GSTT1</i>	22q11.2	7	7
	<i>N</i> -acetyl-transferase 2	<i>NAI2</i>	8p22	1	4
	Aryl hydrocarbon receptor repressor	<i>AHR</i>	5p15	3	1
Hormone receptors or metabolism	Estrogen receptor $\alpha$	<i>ESR1</i>	6q24-27	8	3
	Progesterone receptor	<i>PR</i>	11q22-33	4	2
	Cytochrome P450, family 17, subfamily A, polypeptide 1	<i>CYP17A1</i>	10q24	3	6
	Cytochrome P450, family 19, subfamily A, polypeptide 1	<i>CYP19A1</i>	15q21	5	2
	Cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1	<i>CYP11A1</i>	15q24	1	3
	Hydroxysteroid (17- $\beta$ ) dehydrogenase 1	<i>HSD17B1</i>	17q11-21	3	0
Inflammation or angiogenesis	Tumor necrosis factor $\alpha$	<i>TNFA</i>	6p21.3	2	7
	Interleukin-6	<i>IL-6</i>	7p15.3	4	4
	Interleukin-10	<i>IL-10</i>	1q31-32	7	0
	Vascular endothelial growth factor A	<i>VEGFA</i>	6p21-12	5	1
	Intercellular adhesion molecule 1	<i>ICAM1</i>	19p13	2	3
Other processes	Galactose-1-phosphate uridyl transferase	<i>GALT</i>	9p13	2	2
	Tumor suppressor p53	<i>TP53</i>	17p13	2	7
	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1-9 $\beta$ chain	<i>HLA-DRB1</i>	6p21	3	4

جدول (1-1) مطالعات صورت گرفته بر روی ژن های احتمالی دخیل در پاتوژنز اندومتريوز. این ژن ها در این جدول بر اساس فعالیت خود به چهار دسته تقسیم می شوند. دو ستون انتهایی جدول نشان دهنده تعداد مطالعات صورت گرفته در ارتباط با ژن مربوطه و بیماری اندومتريوز است. این آمار به صورت مثبت و یا منفی گزارش شده که به ترتیب نشان دهنده وجود و عدم وجود ارتباط ژن مورد نظر و بیماری اندومتريوز است (برگرفته از Dun et al., 2010).

GSTs آنزیم های دخیل در سم زدایی طیف وسیعی از ذرات سمی و سرطان زا، از جمله دیوکسین هستند. ژن های *GSTM1* و *GSTT1* دو موردی هستند که پلی مورفیسم آنها در ارتباط با اندومتريوز بررسی شده است. این دو ژن به ترتیب روی کروموزوم های 1p13 و 22q11 قرار دارند. آنالیز 14 مطالعه روی *GSTM1* و 9 مطالعه روی *GSTT1* نشان می دهد که ژنوتیپ نول<sup>1</sup> *GSTM1* به عنوان فاکتور خطر در بیماری اندومتريوز محسوب نمی شود، در حالیکه در مورد *GSTT1*، پلی مورفیسم این ژن با ریسک ابتلا به اندومتريوز اندکی مرتبط است. پلی مورفیسم های متعددی از ژن های گیرنده های استروئیدی، ژن های دخیل در متابولیسم استروئیدها، ژن های سیتوکین ها از جمله اینترلوکین-6، اینترلوکین-10 و -TNF بررسی شده اند. نتایج حاصل از این بررسی ها متناقض هستند، بطوریکه برخی از آنها نشان دهنده ارتباط پلی مورفیسم مورد نظر و بیماری اندومتريوز بوده و برخی دیگر این ارتباط را رد می کنند (Dun et al., 2010).