



۱۴۱۳۱

سید

دانشکده علوم پایه  
گروه زیست شناسی  
گرایش سلولی تکوینی

بررسی پلی مورفیسم ژن گلوکاتایون S - ترانسفراز M1 در زنان  
مبتلا به اندومتريوز در جمعیت گیلان

از:

زهرا حسین زاده

استاد راهنما:

دکتر فرهاد مشایخی



۱۳۸۸ / ۲ / ۴

استاد مشاور:

دکتر زیور صالحی

دکتر زیبا ظهیری

معاونت ارتباطات  
تسبیح

شهریور ۱۳۸۸

۱۴۱۵۳۱

تقدیم به دو موجود مقدّس، دو بال پر قدرت زندگی‌م:  
آنان که ناتوان شدند تا من به توانایی برسم. موهایشان سپید شد تا من در اجتماع  
روسپید شوم و عاشقانه می سوزند تا روشن‌گر راهم باشند و گرمابخش وجودم.

پدرم و مادرم

خدای بزرگ را سپاس می گویم که با یاری و کمک او مراحل انجام این پروژه به پایان رسید. بر خود لازم می دانم از تمامی کسانی که مرا در طی این مسیر یاری نمودند، قدردانی نمایم.

از استاد فرزانه ام، جناب آقای دکتر فرهاد مشایخی که در مقام استاد راهنما همواره رهنمودهای گرانبهای ایشان راهگشای مسیری بود که جز با تجارب ایشان ممکن نمی گردید، کمال تشکر و قدردانی را دارم. سلامت و سربلندی ایشان را آرزومندم.

از اساتید محترم مشاور، سرکار خانم دکتر زیور صالحی که با راهنمایی های ارزشمندشان موجب دلگرمی من در مراحل انجام این پروژه و تدوین این پایان نامه بود و سرکار خانم دکتر زیبا ظهیری، متخصص زنان و زایمان به خاطر همکاری های ارزنده شان، صمیمانه سپاسگزاری می کنم. سعادت و بهروزی ایشان را آرزومندم.

از جناب آقای دکتر فرزاد رجایی و جناب آقای دکتر علی نیک پی، اساتید مدعو خارجی و داخلی که قبول زحمت فرموده و پایان نامه اینجانب را بدقت مطالعه و داوری نمودند، تشکر و قدردانی می کنم.

از خواهر بزرگم خانم دکتر یاسمن حسین زاده که در مراحل جمع آوری نمونه در این پروژه کمکهای ارزنده ای به من نمودند، صمیمانه تشکر می کنم. از برادرم مهندس علی حسین زاده که در مراحل تدوین این پروژه مرا یاری نمودند، تشکر و قدردانی می کنم. از خواهر کوچکم بنفشه نازنین که با وجود پرمهرش، شادی بخش لحظاتم و موجب دلگرمی من در مراحل انجام این پژوهش بود، سپاسگزاری می کنم.

همچنین تشکر صمیمانه خود را از همه همکاران و دوستان خوبم در آزمایشگاههای تکوین و ژنتیک و تمامی کسانی که به نحوی در انجام این پروژه مرا یاری نمودند، ابراز می دارم.

در پایان خالصانه ترین و صمیمانه ترین سپاس ها را نثار خانواده عزیزم می کنم که همواره حمایتگر من در تمام مراحل زندگی هستند.

والسلام

۱۴ شهریور ۱۳۸۸

فهرست مطالب

عنوان.....	صفحه.....
چکیده فارسی.....	ر
چکیده انگلیسی.....	ز
فصل اول: مقدمه	
۱- مقدمه.....	۲
۱-۱- زیست شناسی بیماری اندومتريوز.....	۲
۱-۲- اپیدمیولوژی بیماری اندومتريوز.....	۳
۱-۳- طبقه بندی بیماری اندومتريوز.....	۳
۱-۴- علايم و نشانه های بیماری اندومتريوز.....	۵
۱-۵- علت شناسی بیماری اندومتريوز.....	۶
۱-۵-۱- تئوری قاعدگی رو به عقب.....	۶
۱-۵-۲- تئوری متاپلازی سلومی.....	۷
۱-۵-۳- تئوری القا.....	۷
۱-۵-۴- تئوری پیوند مستقیم.....	۷
۱-۶- عوامل موثر در ایجاد اندومتريوز.....	۷
۱-۶-۱- عوامل ایمنولوژیک.....	۸
الف- ماکروفاژها.....	۸
ب- لنفوسیتها.....	۸
ج- سلول های کشنده طبیعی.....	۹
۱-۶-۲- عوامل محیطی.....	۹
۱-۶-۳- عوامل ژنتیکی.....	۱۱
۱-۶-۳-۱- CYP1A1.....	۱۱
۱-۶-۳-۲- CYP17 (cytochrome P450c17- $\alpha$ ).....	۱۲

- ۱۲..... CYP19-۳-۳-۶-۱
- ۱۲.....۴-۳-۶-۱ فاکتور رشد ترانسفورمینگ بتا ( $TGF-\beta$ ).....
- ۱۲..... VEGF-۵-۳-۶-۱
- ۱۲..... P53 ژن-۶-۳-۶-۱
- ۱۳.....۷-۳-۶-۱ ماتریکس متالو پروتئیناز-۹ ( $MMP-9$ ).....
- ۱۳.....۸-۳-۶-۱ فاکتور نکروز کننده تومور آلفا ( $TGF-\alpha$ ).....
- ۱۳.....۹-۳-۶-۱ گالاکتوز ۱-فسفات اوریدیل ترانسفراز ( $GALT$ ).....
- ۱۴.....۱۰-۳-۶-۱ خانواده بزرگ ژن گلوکاتایون اس-ترانسفراز ( $GST$ ).....
- ۱۵.....۱-۱۰-۳-۶-۱ خانواده ژن گلوکاتایون اس-ترانسفراز  $\mu$  انسانی.....
- ۱۵.....۲-۱۰-۳-۶-۱ ژن گلوکاتایون اس-ترانسفراز  $M1$  ( $GSTM1$ ).....
- ۱۶.....۳-۱۰-۳-۶-۱ گلوکاتایون.....
- ۱۶.....۴-۱۰-۳-۶-۱ عملکرد آنزیم گلوکاتایون اس-ترانسفراز  $M1$  ( $GSTM1$ ).....
- ۱۶.....۵-۱۰-۳-۶-۱ نحوه عملکرد آنزیم  $GSTM1$  در واکنش میان یک ترکیب سمی الکتروفیل با گروه تیول گلوکاتایون احیا شده.....
- ۱۷.....
- ۱۸.....۶-۱۰-۳-۶-۱ ساختار آنزیم  $GSTM1$ .....
- ۱۸.....۷-۱۰-۳-۶-۱ چند شکلی (پلی مورفیسم).....
- ۱۹.....۸-۱۰-۳-۶-۱  $GSTM1$  و پلی مورفیسم.....
- ۲۰.....۹-۱۰-۳-۶-۱  $GSTM1$  و پاتوژنز.....
- ۲۰.....۷-۱ اثر هورمون استروژن در اندومتريوز.....
- ۲۱.....۸-۱ اندومتريوز و رژیم غذایی.....
- ۲۱.....۱-۸-۱ غذاهایی که بیمار مبتلا به اندومتريوز نباید مصرف کند یا باید کم مصرف کند.....
- ۲۲.....۲-۸-۱ غذاهای مفید در اندومتريوز.....

عنوان.....	صفحه.....
۹-۱- اندومتريوز و ناباروري.....	۲۲.....
۱۰-۱- اندومتريوز و سرطان.....	۲۳.....
۱-۱۰-۱- اندومتريوز و سرطان تخمدان.....	۲۴.....
۲-۱۰-۱- تشابهات مولكولي و ژنتيكي اندومتريوز و سرطان.....	۲۴.....
۳-۱۰-۱- مقاومت به آپوپتوزيس.....	۲۴.....
۴-۱۰-۱- عدم محدوديت در تكثير و توليدمثل.....	۲۵.....
۵-۱۰-۱- حفظ آنژیوژنز.....	۲۵.....
۶-۱۰-۱- تهاجم و متاستازي بافت.....	۲۵.....
۱۱-۱- راههای تشخيص بيماري اندومتريوز.....	۲۵.....
۱-۱۱-۱- شرح حال.....	۲۵.....
۲-۱۱-۱- معاینه بالینی.....	۲۵.....
۳-۱۱-۱- مطالعات تصويربرداري (سونوگرافي- MRI- CT اسکن).....	۲۶.....
۴-۱۱-۱- مطالعات آزمایشگاهی (سنجش CA-125).....	۲۶.....
۵-۱۱-۱- یافته های لاپاروسكوبي و لاپاروتومي.....	۲۷.....
۶-۱۱-۱- تایید بافتی.....	۲۸.....
۱۲-۱- راههای درمان بيماري اندومتريوز.....	۲۸.....
۱-۱۲-۱- پیشگیری.....	۲۸.....
۲-۱۲-۱- برخورد انتظاری.....	۲۸.....
۳-۱۲-۱- درمان دارویی.....	۲۹.....
۱) قرص های خوراکی جلوگیری از حاملگی.....	۲۹.....
۲) پروژستين ها.....	۲۹.....
۳) دانازول.....	۳۰.....

عنوان..... صفحه

۳۰..... (۴) ژسترینون

۳۰..... (۵) آگونیستهای GnRH

۳۰..... (۶) آنتاگونیستهای پروژسترون

۳۰..... ۴-۱۲-۱- درمان جراحی

۳۱..... ۱-۱۳-۱- هدف از تحقیق

### فصل دوم: مواد و روشها

۳۳..... ۱-۲- مواد

۳۳..... ۱-۱-۲- مواد و وسایل مصرفی استخراج DNA

۳۳..... ۲-۱-۲- مواد مصرفی در الکتروفورز ژل آگارز برای ارزیابی کیفیت DNA استخراج شده

۳۳..... ۳-۱-۲- مواد مصرفی در PCR

۳۴..... ۴-۱-۲- مواد مصرفی در الکتروفورز محصولات PCR و رنگ آمیزی ژل پلی اکریلامید

۳۴..... ۵-۱-۲- بافرها و محلول ها

۳۴..... الف) بافر TBE ۱۰x

۳۴..... ب) استوک آمونیوم پر سولفات ۱۰ درصد (APS)

۳۵..... پ) استوک اکریلامید ۳۰ درصد

۳۵..... ت) بافر A (محلول تثبیت کننده)

۳۵..... ث) بافر B (محلول رنگ آمیزی)

۳۵..... ج) بافر C (محلول ظاهر سازی)

۳۵..... TEMED (Tetramethylethylenediamine)

۳۵..... ۲-۲- وسایل و تجهیزات مورد نیاز

۳۶..... ۳-۲- روش کار



عنوان.....	صفحه.....
۱-۳-۲- نمونه برداری.....	۳۶.....
۲-۳-۲- استخراج DNA ژنومی از خون.....	۳۶.....
۳-۳-۲- بررسی کیفیت تخلیص DNA با ژل آگارز.....	۳۷.....
۴-۳-۲- انجام واکنش زنجیره ای پلیمرازی (PCR) (Polymerase Chain Reaction).....	۳۸.....
۱-۴-۳-۲- Internal Standard-Controlled PCR جهت تشخیص فعال یا غیرفعال بودن ژن GSTM.....	۳۸.....
۱-۱-۴-۳-۲- آغازگرهای (primer) مورد استفاده.....	۳۹.....
۲-۱-۴-۳-۲- چرخه حرارتی PCR.....	۴۰.....
۳-۱-۴-۳-۲- پروفایل حرارتی واکنش PCR.....	۴۰.....
۴-۱-۴-۳-۲- الکتروفورز جهت بررسی کیفیت محصول PCR.....	۴۱.....
۲-۴-۳-۲- Nested PCR.....	۴۱.....
۱-۲-۴-۳-۲- واکنش اول Nested PCR.....	۴۱.....
۱-۱-۲-۴-۳-۲- آغازگرهای (primer) مورد استفاده در مرحله اول Nested PCR.....	۴۱.....
۲-۱-۲-۴-۳-۲- چرخه حرارتی مرحله اول Nested PCR.....	۴۳.....
۳-۱-۲-۴-۳-۲- پروفایل حرارتی واکنش اول Nested PCR.....	۴۴.....
۲-۲-۴-۳-۲- واکنش دوم Nested PCR.....	۴۷.....
۱-۲-۲-۴-۳-۲- آغازگرهای (primer) مورد استفاده در مرحله دوم Nested PCR.....	۴۵.....
۲-۲-۲-۴-۳-۲- چرخه حرارتی مرحله دوم Nested PCR.....	۴۶.....
۳-۲-۲-۴-۳-۲- پروفایل حرارتی واکنش دوم Nested PCR.....	۴۶.....
۴-۲-۲-۴-۳-۲- روش الکتروفورز محصولات PCR روی ژل آگارز ۲٪.....	۴۷.....
۵-۲-۲-۴-۳-۲- روش الکتروفورز محصولات PCR روی ژل اکریلامید ۷٪.....	۴۷.....
۶-۲-۲-۴-۳-۲- رنگ آمیزی ژل پلی اکریلامید با نیترات نقره.....	۴۷.....
۴-۲- آنالیزهای آماری.....	۴۸.....

فصل سوم: نتایج

۳- نتایج..... ۵۰

۳-۱- مشخصات بیماران..... ۵۰

۳-۲- نتیجه بررسی کیفیت DNA استخراج شده..... ۵۰

۳-۳- نتایج واکنش زنجیره ای پلیمرازی (PCR)..... ۵۱

۳-۳-۱- نتایج PCR جهت بررسی فعال یا غیر فعال بودن ژن GSTM1..... ۵۱

۳-۳-۱-۱- بررسی کیفی قطعات DNA تکثیر شده توسط ژل پلی اکرلامید ۷٪ (الکتروفورز عمودی)..... ۵۱

۳-۳-۱-۲- بررسی کیفی قطعات DNA تکثیر شده توسط ژل آگارز ۲٪ (الکتروفورز افقی)..... ۵۲

۳-۳-۲- نتایج Nested PCR..... ۵۳

۳-۳-۲-۱- بررسی کیفی قطعات DNA تکثیر شده توسط ژل پلی اکرلامید ۷٪ (الکتروفورز عمودی)..... ۵۴

۳-۳-۲-۲- بررسی کیفی قطعات DNA تکثیر شده توسط ژل آگارز ۲٪ (الکتروفورز افقی)..... ۵۵

۳-۴-۱- بررسی آنالیزهای آماری..... ۵۶

۳-۴-۱-۱- بررسی فراوانی حذف در ژن GSTM1 در زنان مبتلا به اندومتریوز و زنان سالم..... ۵۶

۳-۴-۱-۲- بررسی فراوانی ژنوتیپی و اللی در زنان مبتلا به اندومتریوز و زنان سالم دارای ژن GSTM1 فعال..... ۵۸

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۴-۱- بحث..... ۶۳

۴-۲- پیشنهادات..... ۶۷

منابع..... ۶۸

پیوست..... ۷۴

فهرست جدول ها

عنوان..... صفحه

جدول ۱-۲- مواد مصرفی در Internal Standard-Controlled PCR ..... ۳۸

جدول ۲-۲- فهرست آغازگرهای مورد استفاده..... ۳۹

جدول ۳-۲- چرخه حرارتی PCR جهت فعال یا غیر فعال بودن ژن GSTM1 ..... ۴۰

جدول ۴-۲- مواد مصرفی در مرحله اول واکنش Nested PCR ..... ۴۱

جدول ۵-۲- فهرست آغازگرهای مورد استفاده در مرحله اول Nested PCR ..... ۴۳

جدول ۶-۲- چرخه حرارتی مرحله اول Nested PCR ..... ۴۳

جدول ۷-۲- مواد مصرفی در مرحله دوم Nested PCR ..... ۴۴

جدول ۸-۲- فهرست آغازگرهای مورد استفاده در مرحله دوم Nested PCR ..... ۴۵

جدول ۹-۲- چرخه حرارتی مرحله دوم Nested PCR جهت ال A و B ..... ۴۶

جدول ۱-۳- تعداد و درصد حذف ( Deletion ) مشاهده شده در افراد سالم و بیمار و نتیجه آزمون Odds-Ratio ..... ۵۷

جدول ۲-۳- تعداد و درصد ال ها و ژنوتیپ های مشاهده شده بین افراد سالم و بیمار دارای ژن GSTM1 فعال..... ۶۱

## فهرست شکل ها

عنوان.....	صفحه.....
شکل ۱-۱ تصویر مربوط به طبقه بندی بیماری اندومتريوز.....	۴.....
شکل ۱-۲ خانواده ژن گلوٲاتيون اس- ترانسفرازهاي سيتوزولي انساني.....	۱۴.....
شکل ۱-۳ تصوير مربوط به ساختار ژني GSTM1.....	۱۵.....
شکل ۱-۴ واكنش پيوند بين ۱-كلرو ۲و ۴-دي نيترو بنزن و گلوٲاتيون احيا شده كه بوسيله آنزيم GSTM1 تسهيل مي شود.....	۱۷.....
شکل ۱-۲ جایگاه اتصال پرایمرهای G1 و G2 بر روی ژن GSTM1 در کروموزم ۱.....	۳۹.....
شکل ۲-۲ پروفایل حرارتی واکنش PCR.....	۴۰.....
شکل ۳-۲ جایگاه اتصال پرایمرهای G6 و G18 بر روی ژن GSTM1 در کروموزم ۱.....	۴۲.....
شکل ۴-۲ پروفایل حرارتی واکنش اول Nested PCR.....	۴۴.....
شکل ۵-۲ جایگاه اتصال پرایمرهای (G8 و G7 و G9) بر روی ژن GSTM1 در کروموزم ۱.....	۴۵.....
شکل ۶-۲ پروفایل حرارتی واکنش دوم Nested PCR جهت ال A و B.....	۴۶.....
شکل ۱-۳ نمونه ای از DNA استخراج شده با استفاده از کیت DNG (سیناژن) بر روی ژل آگارز ۰/۸٪.....	۵۱.....
شکل ۲-۳ تصویر مربوط به ژل اکريلاميد ۷٪ محصول PCR جهت بررسی فعال يا غير فعال بودن ژن GSTM1.....	۵۲.....
شکل ۳-۳ تصویر مربوط به ژل آگارز ۲٪ محصول PCR جهت بررسی فعال يا غير فعال بودن ژن GSTM1.....	۵۳.....
شکل ۴-۳ تصویر مربوط به ژل اکريلاميد ۷٪ محصول Nestrđ PCR جهت ال A.....	۵۴.....
شکل ۵-۳ تصویر مربوط به ژل اکريلاميد ۷٪ محصول Nested PCR جهت ال B.....	۵۴.....
شکل ۶-۳ تصویر مربوط به ژل آگارز ۲٪ محصول Nested PCR جهت ال A.....	۵۵.....
شکل ۷-۳ تصویر مربوط به ژل آگارز ۲٪ محصول Nested PCR جهت ال B.....	۵۶.....
شکل ۸-۳ نتايج مربوط به فعال بودن و غير فعال بودن ژن GSTM1 در افراد سالم و بیمار.....	۵۸.....
شکل ۹-۳ نتايج مربوط به فراواني ژنوتيب هاي مشاهده شده در دو گروه سالم و بیمار دارای ژن GSTM1 فعال.....	۵۹.....
شکل ۱۰-۳ نتايج مربوط به فراواني ال هاي مشاهده شده در دو گروه سالم و بیمار دارای ژن GSTM1 فعال.....	۶۰.....

بررسی پلی مورفیسم ژن گلوکوتایون S- ترانسفراز M1 در زنان مبتلا به اندومتريوز در جمعیت گیلان  
 زهرا حسین زاده

اندومتريوز، بیماری است که در آن بافت های مشابه اندومتريوم در فضای خارج از حفره رحمی یافت می شوند. اندومتريوز یکی از فراوان ترین بیماری های زنان است که با نازایی و درد لگنی همراه است. اگر چه علت دقیق بیماری اندومتريوز نامشخص است، اما بطور کلی فاکتورهای ژنتیکی، محیطی، ایمنولوژیک، رگ زایی و سیستم غدد در آن درگیر هستند. کاشته شدن بافت اندومتر ریفلاکس یافته بر روی حفره صفاق در طی سیکل قاعدگی، متداول ترین تئوری برای توضیح علت ایجاد این بیماری است. ژن های کدگذار آنزیمهای گلوکوتایون اس-ترانسفراز (GST) M1 و T1 و آریل آمین N- استیل ترانسفراز (NAT) مورد مطالعه زیادی قرار گرفته اند، برای اینکه شواهد نشان داده اند که قرار گرفتن در معرض آلوده کننده های محیطی بویژه دیوکسین، می تواند یکی از علل بیماری اندومتريوز باشد. ژنهای GSTM1 و GSTT1 در سم زدایی از محصولات استرس های اکسیداتیو نقش دارند. با توجه به اینکه در مطالعات بسیاری ارتباط میان اندومتريوز و پلی مورفیسم ژن GSTM1 گزارش شده است، ما ارتباط بین پلی مورفیسم این ژن و بیماری اندومتريوز را در جمعیتی از ایران مورد بررسی قرار دادیم. ۲۴ نفر بیمار مبتلا به اندومتريوز و ۳۵ نفر بعنوان کنترل در این مطالعه انتخاب شدند. DNA ژنومی از سلول های لکوسیت استخراج شد. آنالیز PCR انجام شد. (۱) تشخیص میان GSTM1-فعال از GSTM1-غیر فعال با استفاده از Internal Standard-Controlled PCR. و (۲) تشخیص دقیق اللی با استفاده از Nested PCR. نتایج نشان داد که ۶۲/۵٪ از ۲۴ نفر بیمار مبتلا به اندومتريوز دارای GSTM1-غیر فعال هستند (ژنوتیپ GSTM1 0/0 دارند) در مقایسه با ۲۵/۷٪ در گروه کنترل ( $P=0.01$ ). بعلاوه زنان دارای ژنوتیپ GSTM1 0/0، ۴ برابر بیشتر در معرض خطر پیشرفت اندومتريوز قرار دارند در مقایسه با زنان دارای دیگر ژنوتیپ ها ( $P=0.006$  و  $95\% CI=1.57-14.77$ ،  $OR=4.81$ ). هیچ تفاوت معنی داری در توزیع ژنوتیپ های فعال در بیماران و کنترل ها مشاهده نشد. نسبت بالای افراد دارای GSTM1-غیر فعال در میان بیماران مبتلا به اندومتريوز، بیانگر دخالت و همکاری سموم محیطی در پاتوژنز اندومتريوز در جمعیت مورد مطالعه ما می باشد.

کلید واژه: پلی مورفیسم، گلوکوتایون S- ترانسفراز M1، اندومتريوز

## Abstract

The investigation of glutathione S-transferase M1 gene polymorphism and endometriosis in a population of Guilan province

Zahra hosseinzadeh

Endometriosis is defined as a condition in which tissue histologically similar to endometrium is found at sites outside the uterine cavity. It is a frequent disorder that commonly presents with infertility and pelvic pain. Although the precise aetiology of endometriosis is unclear, it is generally considered to involve multiple genetic, environmental, immunological, angiogenic and endocrine processes. Implantation of viable endometrium reflexed in to the peritoneal cavity during menstruation is the most widely invoked theory to explain its origin. The genes encoding the enzymes glutathione S-transferase (GST) M1 and T1 and arylamine N-acetyltransferase (NAT) have been studied because of data suggesting that exposure to environmental pollutants, in particular dioxins, may be implicated in the aetiology of the disease. Two of the genes for GST isoenzymes, GSTM1 and GSTT1 appears to be important in the detoxification of products of oxidative stress. In view of the previously reported association between endometriosis and the GSTM1 null mutation, we aimed to investigate the association of GSTM1 gene polymorphism and endometriosis in an Iranian population. 24 endometriosis patients and 35 normal women were enrolled this study. Genomic DNA was extracted from leukocytes. The PCR analysis were carried out: (1) to distinguish between GSTM1-positive and GSTM1-negative subjects (internal standard-controlled PCR) and (2) for precise allelic (nested PCR). The results demonstrate that 62.5% of our 24 endometriosis patients had GSTM1 deficiency (GSTM1 0/0 genotype) compared with 25.7% in the control group ( $P=0.01$ ). Moreover, women with the GSTM1 0/0 genotype have four-times the risk of developing endometriosis as compared to women with other genotypes ( $OR=4.81$ ; 95%  $CI=1.57-14.77$ ;  $P=0.006$ ). There was no significance difference in distribution of GSTM1 active genotypes in patients and controls. The high proportion of GSTM1-deficient individuals among endometriosis patients might be interpreted as evidence of participation of environmental toxins in the pathogenesis of endometriosis in our population.

Key word: Polymorphism, GSTM1= Glutathione S-Transferase M1, Endometriosis

# فصل اول

## مقدمه

## ۱- مقدمه

نازایی و ناباروری از جمله مشکلات و بیماری های شایع اما قابل پیشگیری و در برخی موارد قابل درمان در زنان است. مطابق با آمار شیوع این بیماری در دنیای امروز رو به افزایش است. اما در عین حال با پیشرفت علم پزشکی و کشف علل ابتلاء به ناباروری و روش های جدید درمانی، امید به بهبود و باروری بیش از گذشته شده است. یکی از مهمترین و اصلی ترین علت ایجاد ناباروری در زنان ابتلاء به بیماری اندومتریوز است، بطوریکه ۱۵-۱۰ درصد از جمعیت زنان در کل دنیا به این بیماری مبتلاء هستند. درد شدید و نازایی دو عارضه مهم ابتلاء به بیماری اندومتریوز محسوب می شود که می تواند زندگی روزانه فرد را مختل کرده و از لحاظ جسمی و روانی صدماتی را به فرد مبتلاء وارد کند [Topalski et al., 2001].

## ۱-۱- زیست شناسی بیماری اندومتریوز

اندومتر داخلی ترین لایه از سه لایه تشکیل دهنده رحم (از داخل به خارج شامل اندومتر<sup>۱</sup> - میومتر<sup>۲</sup> - پری متر<sup>۳</sup>) می باشد که بافت آن با شروع سیکل ماهانه شروع به ریزش می کند و پس از اتمام دوره مجددا رشد می کند. اندومتریوز عبارت است از اختلالی که در آن بافت اندومتر در نقاطی نابجا و غیرمعمول در خارج از رحم ظاهر شود [Memarzade et al., 2006]. این بافت می تواند روی سطح تخمدان، دیواره خارجی رحم، لوله های رحمی<sup>۴</sup>، حفره لگن، دیواره روده ها، مثانه، کلیه و ندرتا در نقاطی دورتر مثل مخاط بینی، ریه ها و سلول های مغزی ظاهر شود و رشد کند [Jimbo, H. et al., 1997]. ضایعات اندومتریالی ممکن است تقریبا در هر نقطه از بدن بوجود آید، اما شایعترین محل بروز آن حفره لگنی است [Hill et al., 2003].

پس از ظهور و رشد بافت اندومتر در سایر نقاط بدن این بافت در پاسخ به تحریکات هورمونی در قاعدگی شروع به ریزش می کند و منجر به خونریزی های ماهانه در این مناطق می شود. این وضعیت در جاهایی که امکان خروج خون وجود ندارد میتواند باعث درد های شدید و التهاب شود [Bergqvist et al., 1993]. اگر چه گاهی اوقات این بیماری هیچگونه علامت و نشانه ای ندارد، اما در برخی موارد می تواند باعث درد های شدید لگنی، التهاب و نازایی شود [Memarzade et al., 2006]. اندومتریوز بیماری است که مستعد پیشروی و عود است. رشد و پیدایش این بیماری وابسته به هورمون استروژن است [Kruitwagen et al., 1991]. رشد نابجای ضایعات اندومتریالی به گونه ای است که سیستم ایمنی بدن فرد را تقلیل می دهد [Kennedy et al., 1995].

<sup>1</sup> -Endometrium

<sup>2</sup> -Myometrium

<sup>3</sup> -Primetrium

<sup>4</sup> -Faloppian Duct



بیماری اندومتریوز از نظر ظاهر، از تعداد کمی ضایعه کوچک بر روی اعضای سالم مانند لگن تا کیستهای اندومتریوتیک تخمدانی که آناتومی لوله های رحمی و تخمدان را به هم می زنند و نیز چسبندگی های وسیع در روده، مثانه و رحم متفاوت است [Giudice et al., 2004].

### ۱-۲- اپیدمیولوژی بیماری اندومتریوز

میزان واقعی و دقیق شیوع بیماری اندومتریوز در جمعیت زنان نامشخص است. دلیل اصلی این مسئله این است که جراحی تنها روش معتبر برای تشخیص این بیماری است و معمولاً در زنان بدون علامت انجام نمی شود [Holt et al., 2000]. شیوع سنی بیماری اندومتریوز معمولاً بین ۲۰-۴۰ سالگی است. همچنین این بیماری در زنانی که برای عقیم سازی تحت عمل جراحی قرار گرفته اند و لوله های رحمی آنها بسته شده ۴ درصد، در زنانی که تحت عمل جراحی هیستروکتومی<sup>۱</sup> قرار گرفته اند ۱۷ درصد، در زنانی که خویشاوندان درجه اول آنها به این بیماری مبتلا هستند ۷ درصد، در زنان نابارور ۲۵-۵۰ درصد و در زنانی که تحت لاپاروسکوپی<sup>۲</sup> قرار گرفته اند ۵۰ درصد تخمین زده شده است [Missmer et al., 2003]. بیماری اندومتریوز عمدتاً در زنانی که در سنین باروری قرار دارند دیده میشود و بندرت در دختران نوجوان و در زنان پس از یائسگی گزارش می شود. کمتر از ۵ درصد از زنانی که به دلیل اندومتریوز نیاز به جراحی پیدا می کنند، یائسه هستند [Giudice et al., 2004]. در مورد تاثیر نژاد و وضعیت اجتماعی-اقتصادی بر شیوع اندومتریوز اختلاف نظرهایی وجود دارد. بسیاری معتقدند اندومتریوز در زنان دارای سطوح اجتماعی-اقتصادی بالاتر شایعتر است. زیرا این زنان حاملگی را به تاخیر می اندازند و این امر یک ریسک فاکتور برای توسعه و پیشرفت بیماری اندومتریوز است. اما این بیماری در زنان همه گروههای نژادی و اجتماعی دیده می شود و می تواند بدون توجه به شرایط اجتماعی-اقتصادی بروز نماید [Memarzade et al., 2006]. همچنین شواهد نشان می دهد میزان شیوع اندومتریوز در زنان سفیدپوست و سیاه پوست دارای سطح اجتماعی-اقتصادی یکسان مشابه است [Kennedy et al., 2005].

### ۱-۳- طبقه بندی بیماری اندومتریوز

برای مرحله بندی اندومتریوز چندین نوع طبقه بندی مطرح شده است. سیستم ارائه شده توسط انجمن باروری امریکا (AFS)<sup>۳</sup> که در سال ۱۹۷۹ منتشر گردید و در سال های ۱۹۹۷-۱۹۸۵ مورد تجدید نظر قرار گرفت بیشترین کاربرد را دارد. این طبقه بندی بر اساس ظاهر، اندازه، شدت اختلال و محل ضایعه اندومتریوزی و وسعت چسبندگیهای همراه آنها استوار

<sup>1</sup> - Hysterectomy

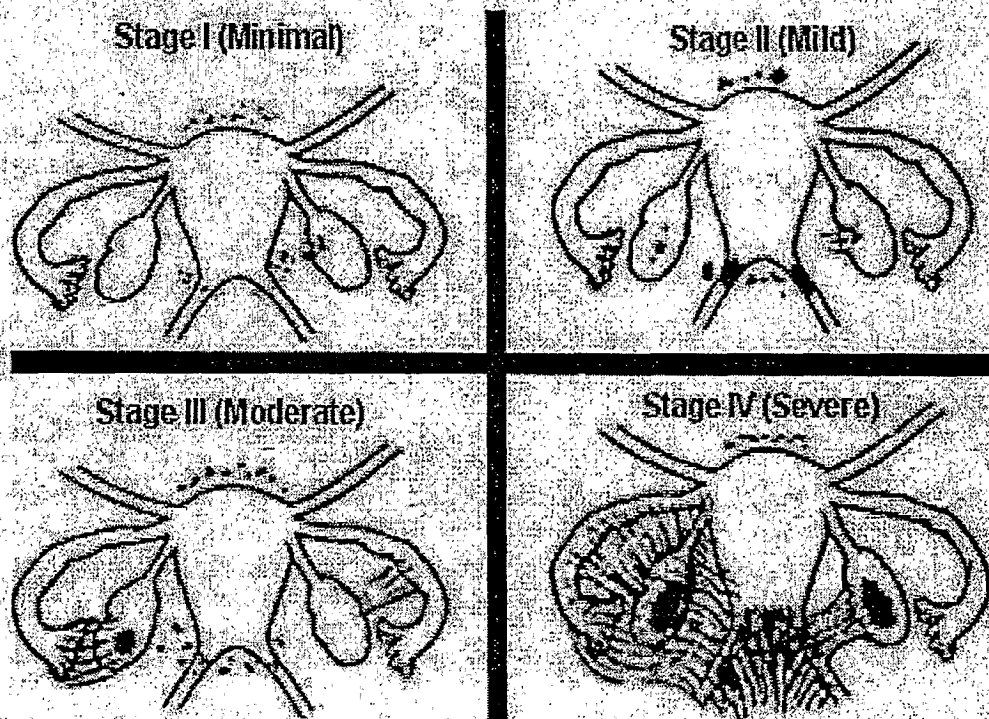
<sup>2</sup> - Laparoscopy

<sup>3</sup> - American Fertility Society

است. در این سیستم مورفولوژی ایمپلنتهای اندومتریالی با رنگهای روشن، قرمز و قهوه ای تیره طبقه بندی می شود، که در مراحل اولیه بصورت وزیکول های شفاف حاوی مایع می باشند، اما بتدریج با بروز خونریزی در آن به رنگ قرمز در می آیند [Bergqvist *et al.*, 1993]. زمانیکه ضایعات اندومتریوز وسیع و شدید باشند و بصورت یک توده معمولاً در تخمدان ها در آمده باشند به آن اندومتریوما<sup>۱</sup> می گویند که به دلیل وجود خونریزی قدیمی در داخل این ضایعات به آن کیست شکلاتی نیز می گویند [American Fertility Society]

در این سیستم بیماری اندومتریوز به چهار مرحله تقسیم می شود:

مرحله ۱: بیماری جزئی<sup>۲</sup> - مرحله ۲: بیماری خفیف<sup>۳</sup> - مرحله ۳: بیماری متوسط<sup>۴</sup> - مرحله ۴: بیماری شدید<sup>۵</sup> [Olive *et al.*, 1995] (شکل ۱-۱)



شکل ۱-۱) تصویر مربوط به طبقه بندی بیماری اندومتریوز [گرفته شده از [www.Endo-resolved.org](http://www.Endo-resolved.org)]

- 1 - Endometrioma
- 2 - Minimal
- 3 - Mild
- 4 - Moderate
- 5 - Sever

این سیستم طبقه بندی مورد انتقاد قرار گرفته چون محققان نتوانسته اند ارتباطی را میان درد وابسته به اندومتريوز و این سیستم پیدا کنند [Giudice *et al.*, 2004].

#### ۱-۴- علائم و نشانه های بیماری اندومتريوز

علائم و نشانه های این بیماری بسیار متغیر بوده و بر حسب محل گرفتاری و شدت بیماری متفاوت می باشد. بطور کلی علائم و نشانه های شایع این بیماری عبارتند از :

(۱) درد لگنی : ۳۰ درصد بیماران دچار درد مزمن لگن به اندومتريوز مبتلا هستند. این درد ممکن است بصورت مبهم یا واضح توصیف شود و معمولاً در حوالی زمان قاعدگی تشدید می شود. این ناراحتی ممکن است یک یا دو طرفه باشد و بسیاری از بیماران ممکن است از کمر درد یا احساس فشار در رکتوم شکایت داشته باشند.

(۲) دیسمنوره<sup>۱</sup> : درد هنگام قاعدگی. این درد ثانویه و پیشرونده است. یک روز قبل از خونریزی شروع شده و حدود ۳ روز تداوم می یابد. خوردن داروهای مسکن رایج جهت تسکین درد در مورد آن بی اثر است.

(۳) دیس پارونیا<sup>۲</sup> : درد هنگام مقاربت. بروز دیس پارونیا در زنان دارای ایمپلنت های مهاجم اندومتريوزی در دیواره رکتواژینال، لیگامنت های رحمی و واژن شایعتر است.

(۴) خونریزی رحمی غیرطبیعی : در ۳۰ درصد بیماران مبتلا به اندومتريوز بصورت الیگومنوره، پلی منوره و لکه بینی وسط چرخه قاعدگی تظاهر می کند. خونریزی غیرطبیعی احتمالاً ناشی از بیماری های همراه با اندومتريوز مانند فیبروئیدهای رحم است.

(۵) اختلالات باروری : زمانی که اندومتريوز وسیع و شدید باشد و لگن، تخمدان ها و لوله های رحمی را درگیر نماید می تواند با اختلالات باروری همراه شود. این اختلالات میتواند بصورت ضعف باروری<sup>۳</sup> و ناباروری<sup>۴</sup> باشد.

(۶) علائم مجاری ادراری : درگیری مثانه باعث ایجاد تکرر ادرار و احساس فوریت دفع ادرار می گردد. تهاجم این ضایعات به مخاط مثانه باعث ایجاد خون در ادرار می شود. گرفتاری حالب ها و یا بندرت کلیه ها باعث درد پهلوها یا وجود خون در ادرار بطور واضح می شود .

<sup>۱</sup> - Dysmenorrhea

<sup>۲</sup> - Dyspareunia

<sup>۳</sup> - Subfertility

<sup>۴</sup> - Infertility

۷) علایم مجاری گوارشی : علایم مطرح کننده درگیری مجاری گوارشی در اندومتريوز عبارتند از اسهال، استفراغ، تهوع، خونریزی رکتال، یبوست. تمامی این علایم بصورت دوره ای تشدید می شوند.

۸) علایم ریوی : اندومتريوز ریوی باعث بروز خلط خونی و تنگی نفس بصورت ماهیانه می شود، که معمولا مرتبط با زمان قاعدگی هستند.

۹) سقط خودبخودی : در برخی مطالعات ارتباط احتمالی میان اندومتريوز و سقط خودبخودی دیده شده است.

۱۰) اختلالات اندوکرینولوژیک : اندومتريوز در برخی موارد با عدم تخمک گذاری، تکامل غیر طبیعی فولیکول و اختلال در رشد فولیکول، اختلال در ترشح LH، سندروم فولیکول لوئینیزه پاره نشده همراه است [Ramey et al., 1993].

### ۱-۵- علت شناسی بیماری اندومتريوز

علت بیماری اندومتريوز نامشخص است. برای توضیح بافت شناسی این بیماری و توجیه بروز آن چندین نظریه مطرح شده است. اما هیچیک از آنها تمام تظاهرات بیماری را به نحو رضایتبخشی توجیه نمی کنند.

#### ۱-۵-۱- تئوری قاعدگی رو به عقب (نظریه کاشته شدن نابجای بافت اندومتر)<sup>۱</sup>

این تئوری در دهه ۱۹۲۰ توسط سمپسون<sup>۲</sup> مطرح شد، بیان میکند که بافت اندومتر رحم در طی خونریزی دوره قاعدگی پوسته پوسته شده و کنده می شود، این پوسته ها از راه لوله های رحمی عبور کرده، به فضای داخل صفاق راه یافته و بر سطح ساختمانهای لگنی کاشته می شوند و به ضایعات اندومتريوز تبدیل می شوند. بنابراین ایجاد اندومتريوز ممکن است به مقدار بافت اندومتری که به حفره صفاق می رسد، فاکتورهای خاصی که اتصال سلولهای اندومتر به صفاق و تخمدانها را تسهیل می کنند و یا توانایی سیستم ایمنی فرد در پاکسازی باقیمانده های خون قاعدگی بازگشته از رحم ارتباط داشته باشد. این تئوری که به نام تئوری کاشته شدن نیز معروف است، براحتی توجیه می کند که چرا اندومتريوز روی سطوح صفاقی، تخمدان و مثانه بیشتر دیده می شود، اما توضیح نمی دهد که چرا با وجود این که بروز قاعدگی رو به عقب در زنان مبتلا به اندومتريوز و در زنان غیر مبتلا متشابه است، همه زنان به اندومتريوز مبتلا نمی شوند و یا چرا در مواردی اندومتريوز در ریه، مغز یا سایر بافتهای بدن دیده می شود [Halme et al., 1983].

<sup>۱</sup> - Retrograde Menstruation

<sup>۲</sup> - Sampson