

۲۸۷۸۹

۱۳۸۰ / ۴ / ۲۰

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت اخذ درجه دکترای تخصصی رشته جراحی زنان و زایمان

موضوع

بررسی اثر متفورمین در تنظیم سیکل‌های قاعدگی در بیماران دارای تخمدان پلی

کیستیک دچار الیگوآمنوره

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر فرزانه چوبساز

12799

استاد مشاور

آقای مهندس هاشمیان

نگارش

بتوله ابرش پور

۳۵۷۸۹

سال تحصیلی ۷۸-۷۹



تقدیم به

استاد گرامی سرکار خانم

دکتر فرزانه چوپساز

که با راهنماییهای خود در انجام

این امر مرا یاری دادند



با تشکر از

استاد مشاور محترم

آقای مهندس هاشمیان

فهرست مطالب

صفحه

فصل اول

۲	عدم تخمک گذاری
۳	علت دقیق عدم تخمک گذاری
۴	تخمندان پلی کیستیک
۵	علائم بالینی در تخمدانهای پلی کیستیک
۷	پاتولوژی
۱۵	مطالعات رادیولوژیک
۱۵	خطرات دراز مدت
۱۶	متفورمین و نقش آن در درمان PCOS
۱۷	اساس استفاده از متفورمین در درمان PCOS

فصل دوم

۲۱	خلاصه طرح انجام شده
۲۲	مقدمه و معرفی طرح
۲۳	بررسی متون
۲۵	اهداف و فرضیات
۲۶	خلاصه روش اجراء
۲۷	جدول متغیرها
۲۹	نتایج
۲۹	بحث
۳۰	نتیجه گیری
۳۱	جدول
۳۲	منابع و مأخذ
۳۳	خلاصه طرح به انگلیسی

فصل اول

عدم تخمک‌گذاری:

عدم تخمک‌گذاری مسئله شایعی است که تظاهرات کلینیکی متفاوتی شامل آمنوره قاعدگیهای نامنظم و هیرسوتیسم دارد. عوارض جدی عدم تخمک‌گذاری مزمن نازایی و خطر بیشتر سرطان آندومتر و شاید سرطان پستان است. حدود ۳۰٪ نازائیهها به علت عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌باشد و از این بین *PCOS* شایعترین علت عدم تخمک‌گذاری مزمن است. تخمک‌گذاری طبیعی احتیاج به هماهنگی سیستم قاعدگی در تمام سطوح یعنی محور مرکزی هیپوتالاموس، هیپوفیز، علائم فیدبک و پاسخهای موضعی داخل تخمدان دارد. عدم تخمک‌گذاری می‌تواند مربوط به هریک از این عوامل در هر کدام از این سطوح باشد نتیجه نهایی یک اختلال عملکردی است که شامل عدم تخمک‌گذاری و بدنبال آن ایجاد تخمدانهای پلی‌کیستیک است.

پاتوژنز: درست قبل از قاعدگی و طی آن فرار از فیدبک منفی استروژن، پروژسترون *Inhibin* منجر به افزایش ترشح *FSH* توسط هیپوفیز قدامی می‌شود این افزایش اولیه *FSH* برای رشد فولیکولی و ساخت استروئیدها ضروری است با ادامه رشد فولیکول عوامل اتوکراین، پاراکراین تولید شده در داخل فولیکول باعث حفظ حساسیت فولیکول به *FSH* شده و اجازه میدهد که تبدیل از محیط میکروسکوپی آندروژنی به محیطی با غلبه استروژن انجام شود. این تغییر برای عمل کامل و موفقیت آمیز فولیکول ضروری است عمل مداوم و توأم *FSH* و *Activin* منجر به ظهور گیرنده‌های *LH* بر روی سلولهای گرانولوزا می‌شود این کار برای لوتئینی شدن و تخمک‌گذاری لازم می‌باشد تخمک‌گذاری در اثر افزایش سریع استرادیول موجود در گردش خون برانگیخته می‌شود پاسخ فیدبک مثبت در سطح هیپوفیز قدامی و شاید هیپوتالاموس موجب اوج‌گیری *LH* در وسط سیکل می‌شود که برای خروج تخم و تولید جسم زرد ضروری می‌باشد افزایش پروژسترون به دنبال تخمک‌گذاری به موازات افزایش استرادیول برای دومین بار در سیکل مجدد دوره لوتئال ۱۴ روزه می‌شود که از اختصاصات آن کمبودن *FSH* و *LH* است پیشرفت جسم زرد همزمان با افت هورمون‌ها به *FSH* امکان افزایش مجدد را می‌دهد و بنابراین یک دوره جدید آغاز می‌گردد.

در مرحله فولیکولی اولیه *Activin* تولید شده توسط گرانولوزای فولیکولهای نابالغ عمل *FSH* را بر روی فعالیت آروماتاز و ایجاد گیرنده *LH* و *FSH* افزایش می‌دهد و به‌طور همزمان ساخت آندروژن را در سلولهای تکا مهار می‌کند در وسط و اواخر فاز فولیکولار افزایش تولید اینهیبین توسط گرانولوزا و کاهش *Activin* ساخت آندروژن را در سلولهای تکا افزایش داده و با اینکار ماده اولیه تولید استروژن بیشتر را در

گرانولوزا فراهم می‌کند در گرانولوزای بالغ اکتیوین از لوتئینه شدن نابالغ و تولید پروژسترون جلوگیری می‌کند.

فولیکول موفق فولیکولی است که بالاترین میزان فعالیت آروماتاز و گیرنده LH در پاسخ به *fsH* را داشته باشد و همچنین با بالاترین میزان استروژن، بیشترین میزان تولید *Inhibin* شناخته می‌شود غلظت اصلی آندروژنها در سلولهای گرانولوزا فعالیت آروماتاز و تولید اینهیبین را تحریک می‌کند و اینهیبین به نوبه خود باعث تقویت تحریک LH جهت ساخت آندروژن در سلولهای تکا می‌شود و تولید آندروژن ناشی از تحریک LH در سلولهای تکا توسط فعالیت اتوکترین فاکتور رشد شبه انسولینی *IGF 1* تشدید می‌شود. با رشد فولیکول تولید اینهیبین تحت کنترل LH درمی‌آید رمز تخمک‌گذاری و عمل لوتئال موفق در تبدیل تولید *Inhibin* به پاسخ‌دهی LH نهفته است که از این طریق *fsH* به طریق مرکزی مهار و عمل LH به شکل موضعی افزایش می‌یابد.

کنترل این مکانیسم دوره‌ای توسط موادی که بعنوان هورمونهای کلاسیک عمل کرده (*LH* و *fsH*) - استرادیول و *Inhibin*) و مسئول انتقال پیامها بین تخمدان و محور هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌باشند و همچنین توسط عوامل اتوکترین، پاراکرین شامل (*IGF 1* - *IGF 2* - *Inhibin* - اکتیوین) که فعالیتهای داخل فولیکول تخمک‌گذار را هماهنگ می‌کنند صورت می‌گیرد.

اختلال عمل سیکل قاعدگی ممکن است مربوط به یک اختلال در یکی از وظایف مختلف هر کدام از این مواد یا عدم توانایی در پاسخ به این علائم باشد.

علت دقیق عدم تخمک‌گذاری: عمل تخمک‌گذاری طبیعی در سیکل قاعدگی به همکاری دینامیک اعمال پیچیده‌ای احتیاج دارد عمل غیرطبیعی ممکن است به علت عدم همکاری در تمام سطوح محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان باشد. بنابراین کاهش مختصر در استرادیول با پاسخ مرکزی کمتر از حد طبیعی و درجات مختل یا نامتناسبی از رشد و عمل فولیکولی همراه است اختلال عمل بوسیله مکانیسمهای فیدبک داخلی در داخل سیستم ایجاد شده و عدم تخمک‌گذاری می‌تواند بصورت یک مشکل مداومی درآید به جز موارد شدیدی نظیر تومورهای هیپوفیزی‌اشتهایی عصبی، دیس‌ژنزی گنادو شاید پرولاکتین بالا و چاقی برای یافتن علت عمل غیرطبیعی قاعدگی معمولاً غیرممکن است که بتوان یک عامل را مقصر دانست تعیین علت دقیق نه تنها اغلب غیرممکن است بلکه معمولاً لازم هم نیست بدون توجه به ماهیت علت اولیه مسئله حالت

بالینی نهایی اختلال عمل قابل پیش‌بینی است و به راحتی تشخیص داده می‌شود در بیمارانی که دچار اختلال قاعدگی یا عدم وجود آن هستند ولی از نظر مسائل دیگر سالمند تشخیص در یکی از ۳ گروه زیر خواهد بود:

۱- نارسایی تخمدان

۲- نارسایی مرکزی

۳- اختلال عمل بصورت عدم تخمک‌گذاری

در اختلال عمل به علت عدم تخمک‌گذاری در بیماری که تولید استروژن و گونادوتروپین غیرهماهنگ است و تخمک‌گذاری نمی‌کند با تظاهرات مختلف بالینی مراجعه می‌نماید علائم و نشانه‌های بالینی بستگی به مقدار عمل باقیمانده گناد دارد و بصورت یکی از مسائل زیر بروز می‌کند:

۱- آمنوره

۲- هیرسوتیسم

۳- خونریزی ناشی از اختلال عملکرد

۴- هیپرپلازی و کانسر آندومتر

۵- بیماری پستان

۶- نازایی و تحریک تخمک‌گذاری و بالاخره تخمدانهای پلی‌کیستیک

بحث ما در این قسمت در مورد تخمدانهای پلی‌کیستیک، پاتولوژی آن، پاتوفیزیولوژی، اختلالات آزمایشگاهی، مقاومت به انسولین در این بیماران، درمانهای مختلف *PCO* و جدیداً استفاده از متفورمین و یا همچنین جدیدترین مقالات استفاده از تروگلیتازون به عنوان یک عامل حساس‌کننده به انسولین در درمان این بیماران صحت خواهد شد.

تخمدان پلی‌کیستیک: همراهی آمنوره و تخمدانهای پلی‌کیستیک دو طرفه برای اولین در سال ۱۹۳۵ توسط اشیتن و لونتال (*Stein - Leventhal*) توصیف گردید و سالها با عنوان سندرم اشیتن - لونتال شناخته می‌شد قبول این سندرم به عنوان یک پدیده بالینی منحصر بفرد منجر به یک برخورد خشک با این مسئله به مدت چندین سال شد تنها خانمهایی که تاریخچه الیگومنوره، هیرسوتیسم و چاقی به همراه تخمدانهای پلی‌کیستیک بزرگ داشتند جزء این سندرم محسوب می‌شدند از لحاظ کلینیکی بهتر است از عنوان مشخص و حتی عنوان بیماری یا سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده نشود و به‌تراست که این مشکل را به عنوان یک

عدم تخمک‌گذاری مداوم با طیفی از علل و تظاهرات بالینی بدانیم. یک تعریف جدید از سندرم تخمدانهای پلی کیستیک که پذیرفته شده نیز هست معیارهای تشخیصی شامل حضور هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن و رد علل ثانویه مثل تئوپلاسم، هیپرپرولاکینمی و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال با شروع در بالین (*adult onset*) می‌شود.

اتیولوژی تخمدانهای پلی کیستیک: مسئله‌ای که سالها توجه متخصصین زنان و زایمان و متخصصین غدد داخلی را به خود مشغول کرده است علل ایجاد تخمدانهای پلی کیستیک است امروزه جوابی با منطق و کاربرد بالینی مناسب موجود است اختصاصات تخمدان پلی کیستیک وقتی عدم تخمک‌گذاری برای مدت طولانی تداوم باید ظاهر می‌شود تشخیص چه با سونوگرافی و چه با شاخصهای بیوشیمیایی و بالینی معمول داده شود. یک برش متقاطع در هر زمان در خانمی که تخمک‌گذاری نمی‌کند نشان خواهد داد که ۷۵٪ آنها تخمدان پلی کیستیک دارند چون علل زیادی برای عدم تخمک‌گذاری وجود دارد پس علل ایجاد تخمدانهای پلی کیستیک نیز متعدد است. به عبارت دیگر تخمدانهای پلی کیستیک در نتیجه اختلال عملکرد است نه یک نقص موضعی یا مرکزی خاص. پافشاری بر روی یک علامت بالینی یا علامتی از غدد داخلی جهت تشخیص لازم تخمدان پلی کیستیک منجر به انتخاب بیمارانی می‌شود که تنها همین علامت را دارند در حالیکه ممکن است بیماران به علائم دیگر بیماری مبتلا باشند.

علائم بالینی در تخمدانهای پلی کیستیک: شایعترین علامت بیماران در ایالات متحده هیرسوتیسم است البته علائم مرادنگی واقعی نادر است ولی حدود ۷۰٪ بیماران از هیرسوتیسم که زیبایی آنها را برهم زده است شاکی هستند ولی در نواحی نظیر ژاپن در ۲۰-۱۰ درصد بیماران این علامت دیده می‌شود و شاید علت این تفاوت اختلافات ژنتیک در میزان فعالیت آنزیم α 5 ردوکتاز باشد.

۲- حدود ۵۰٪ بیماران با آمنوره، الیگومنوره و حدود ۳۰٪ بیماران با خونریزیهای نامنظم و یا زیاد یا منومترورازی مراجعه می‌کنند.

۳- یکی دیگر از علائم این بیماران چاقی است ولی با توجه به اینکه عدم تخمک‌گذاری مزمن علل متفاوتی دارد وجود چاقی ارزش تشخیصی چندانی ندارد.

۴- ناباروری نیز یکی از شکایت شایع این بیماران است عدم تخمک‌گذاری مزمن علت ۳۰٪ نازایی‌ها را شامل می‌شود و در این میان *PCOS* شایعترین علت است.

در جدول ارائه شده در زیر شایعترین تظاهرات بالینی در بیماران *PCOS* نشان داده شده است.

TABLE 15-10. Incidence of Symptoms Associated with Polycystic Ovarian Syndrome*

Symptom	Incidence (%)		No. of Usable Cases
	Mean	Range	
Infertility	74	35-95	596
Hirsutism	69	17-83	819
Amenorrhea	51	15-77	640
Obesity	41	16-49	600
Functional bleeding	29	6-65	547
Dysmenorrhea	23		75
Corpus luteum at surgery	22	0-71	391
Virilization	21	0-28	431
Biphasic body temperature	15	12-40	288
Cyclic menses	12	7-28	395

*Tabulated from 187 references with a total of 1079 cases. The number of usable cases indicates how many of the 1079 total cases could be evaluated for the presence or absence of a particular symptom.

Adapted from Goldzieher IW, Axelrod LR. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1963; 14:631-653.

پاتولوژی: از نظر ماکروسکوپی تخمدانهای *PCOS* دو تا پنج برابر اندازه طبیعی هستند. سطح مقطع آنها قشر سفید رنگ را نشان می‌دهد که کیستهای متعددی دارد و بطور معمول قطری کمتر از ۱ cm دارند از لحاظ میکروسکوپی قشر سطحی فیبروزه و کم سلول است و ممکن است عروق خونی برجسته‌ای داشته باشد علاوه بر فولیکولهای کوچکی که دچار آترزی شده‌اند تعداد فولیکولهایی که تکای داخلی آنها ضخیم شده افزایش پیدا می‌کند استروما ممکن است سلولهای استرومایی لوتئینه را نشان دهد.

در این قسمت شکل ظاهری تخمدانهای پلی کیستیک یک مقطع ماکروسکوپی و شکل میکروسکوپی *PCOS*

دیده می‌شود.

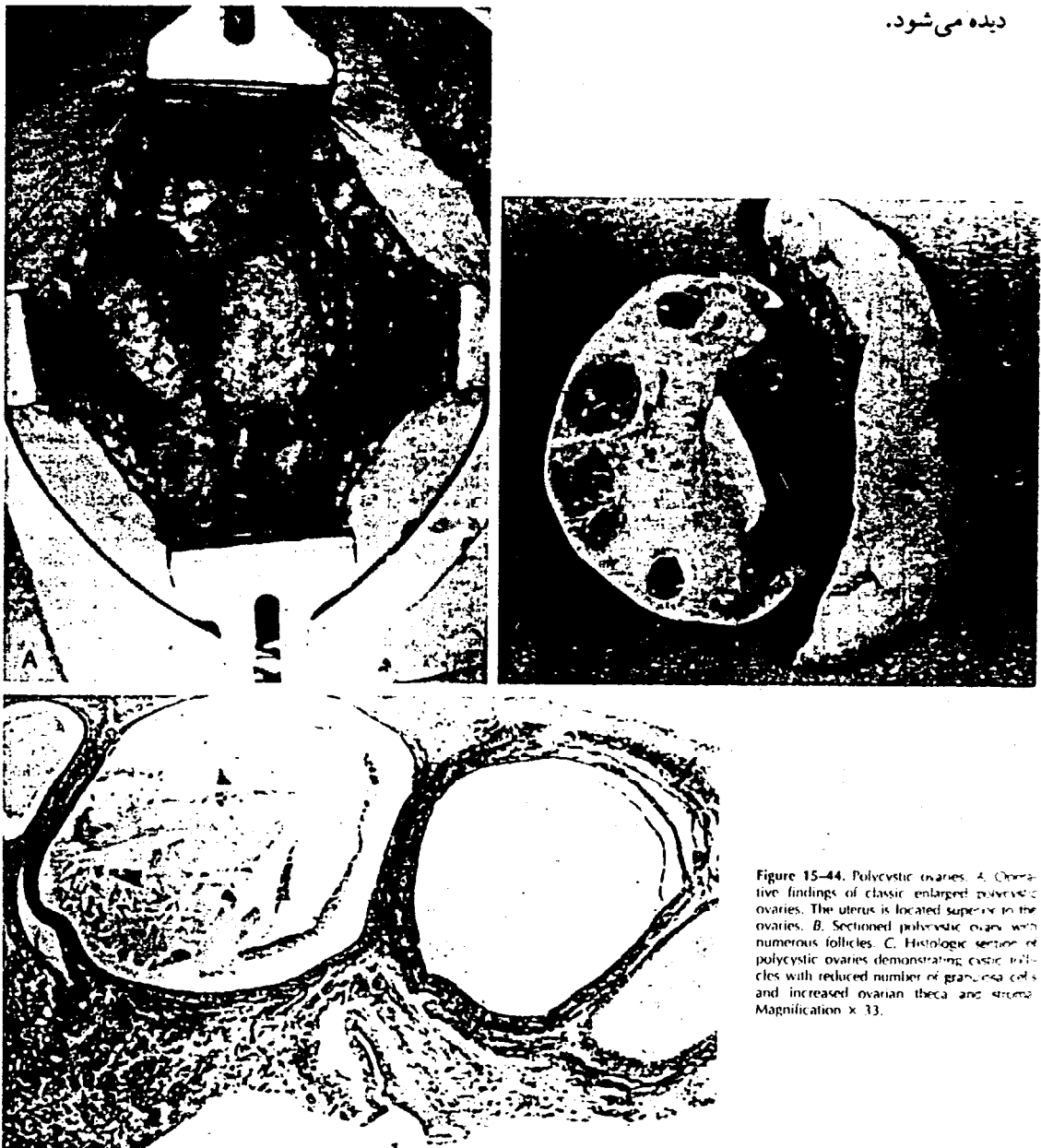


Figure 15-44. Polycystic ovaries. A. Operative findings of classic enlarged polycystic ovaries. The uterus is located superior to the ovaries. B. Sectioned polycystic ovary with numerous follicles. C. Histologic section of polycystic ovaries demonstrating cystic follicles with reduced number of granulosa cells and increased ovarian theca and stroma. Magnification x 33.

پاتوفیزیولوژی: هیپراندروژنیسم و عدم تخمک گذاری که در *PCOS* وجود دارد به علت وجود ناهنجاریهایی در چهار قسمت فعال از نظر عملکرد درون ریز پدید می آیند.

۱- تخمدانها

۲- غدد آدرنال

۳- محیط (چربی)

۴- قسمت هیپوتالاموس - هیپوفیز

در این مبحث اختلال در این ۴ قسمت در *PCOS* بررسی می شود.

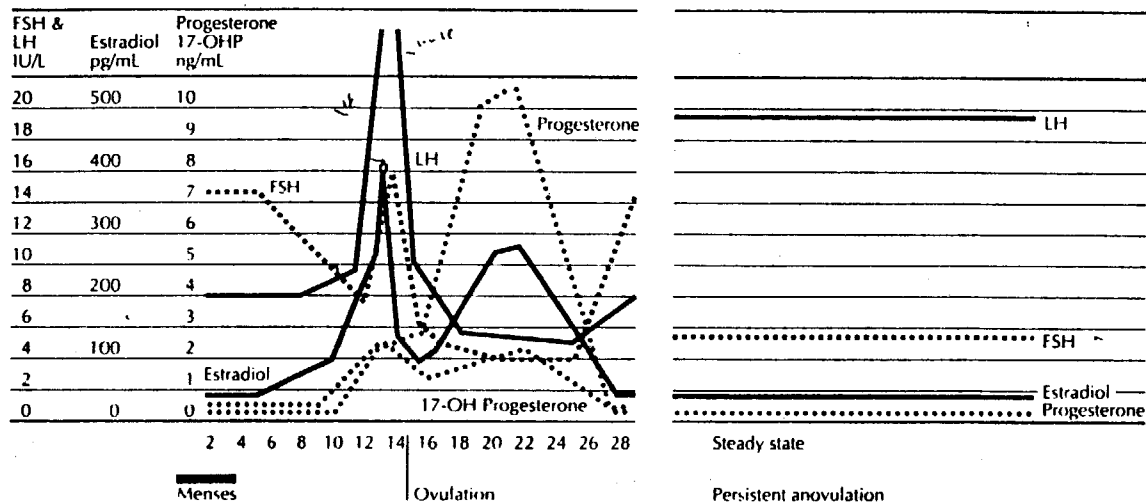
۱- **تخمدانها:** در مبتلایان به *PCOS* تخمدانها باید عامل اصلی برای ساخت آندروژنها محسوب شوند. به هم خوردن تنظیم سیتوکروم *P450 17* آلفا هیدروکسیلاز که آنزیم تولیدکننده آندروژنها در آدرنال و تخمدان است، ممکن است مکانیسم بیماریزای مرکزی باشد که زمینه ساز هیپراندروژنیسم در *PCOS* است. استروما، تکا و گرانولوزای تخمدان در ایجاد هیپراندروژنیسم نقش کمکی دارند و بوسیله *LH* تحریک می شوند. مسئله ای که جدیداً مورد توجه قرار گرفته است عدم وجود پالسهای اینهیبین *B* در وسط فاز فولیکولار در سندرم *PCO* است. و این پالسا بطور موفقیت آمیزی بوسیله *LOD* یا دیاترمی لاپاراسکوپییک تخمدان آغاز می شوند و یک مکانیسم احتمالی جهت تنظیم فوری فولیکول غالب می باشد. *fsH* بوسیله تعدادی از مولکولهای تنظیم کننده شامل *GNRH*، استرادیول اینهیبین و اکتوتین تنظیم می شود ارتباط موقتی نزدیکی بین تغییرات در سطوح اینهیبین *B* و *fsH* در وسط فاز فولیکولار وجود دارد که نشان دهنده این مسئله است که آزاد شدن اینهیبین *B* بوسیله فولیکول پراولیتوری (*Preovulatory*) بطور کرتیکال تنظیم کننده ترشح *fsH* از هیپوفیز می باشد.

سطوح اینهیبین *B* در زنان دچار *PCOS* در حالت پایه بالا بوده و همچنین در وسط فاز فولیکولار حالت ثبات مداوم خود را حفظ می کند. اینهیبین با توجه به اینکه یک عامل محرک تولید آندروژنها است، بالا بودن مداوم آن منجر به افزایش تولید آندروژنها و مهار فعالیت آروماتاز می گردد و با استفاده از دیاترمی لاپاراسکوپییک تخمدان (*LOD*) موفق به کاهش سطوح اینهیبین و همچنین ایجاد حالت پالسی در فاز میدفولیکولار شده و به این طریق سیکل تولید آندروژن و مهار آروماتاز در داخل تخمدان شکسته شده و با این کار میزان تخمک گذاری با استفاده از کلومیفن افزایش پیدا کرده است که این مسئله نیز نقش عوامل اتوکرین، پاراکرین در

ایجاد *PCOS* را نشان می‌دهد.

وضعیت هورمونی در بیماران مبتلا به *PCO*: برعکس حالات اختصاصی تغییر هورمونها در سیکل طبیعی سطح ثابت استروئیدهای جنسی همراه با *PCOS* دیده می‌شود این حالت ثبات نسبی است و در این حالت شدید می‌شود تا یک تصویر کلی از این مسئله را نشان دهد در بیماران دچار عدم تخمک‌گذاری مداوم تولید متوسط روزانه استروژن و آندروژن هر دو افزایش یافته و بستگی به تحریک *LH* دارد.

در شکل زیر منحنی تغییرات هورمونی در حالت طبیعی و در بیماران *PCOS* دیده می‌شود.



در گردش خون بیماران تستوسترون، آندروستیزون، *DHEAS*، *DHEA*، *170 HP* و استرون بیش از حد طبیعی است. تستوسترون و آندروستین دیون، *DHA* مستقیماً از تخمدان ترشح می‌شوند در حالیکه *DHEAS* از غدد فوق کلیه ترشح می‌شود غدد فوق کلیوی نیز در *PCOS* درگیر می‌شوند زیرا اختلال مرکزی اولیه را در سیستم سیتوکروم α 17 P450 هیدروکسیلار می‌دانند که هم در تخمدان و هم در کلیه درگیر است.

تستوسترون با چند روش با فعالیت هورمونی مربوط به *PCOS* در ارتباط است.

۱- سطوح کلی و آزاد بطور مستقیم با سطوح *LH* ارتباط دارد با این وجود به علت اثرات آندروژن‌ها به روی

SHBG با وجود نرمال بودن تستوسترون کلی ممکن است سطوح آزاد این هورمون افزایش یافته باشد.

۲- در بیماران *Pco* تخمدانها نسبت به تحریک گنادوتروپینها حساسیت بیشتری را نشان میدهند که احتمالاً در نتیجه به هم خوردن تنظیم سیتوکروم *P450* α ۱۷ هیدروکسیلاز می باشد.

۳- درمان با ترکیبات مشابه *GNRH* بطور مؤثری سطوح سرمی تستوسترون و آندروستن دیون را سرکوب می کند.

بالا بودن غلظت آندروژنها در تخمدانها بلوغ فولیکولی را سرکوب می کند و همانطور که جدیداً نیز مطرح شده عدم وجود پالسهای *Inhibin B* در وسط فاز فولیکولار عاملی در جهت تولید آندروژنها در داخل تخمدان است بالا بودن غلظت آندروژن در داخل تخمدان منجر به مهار بلوغ فولیکولی و آترزی فولیکولی می شود ولی با این وجود سلولها تکای تخمدان هیپرپلاستیک شده و فعالیت بیش از حد دارند. عقب افتادن بلوغ فولیکولی منجر به غیرفعال شدن سلولهای گرانولوزا همراه با به حداقل رسیدن فعالیت آروماتاز و در نتیجه مقادیر کم و ثابت استرادیول می شود و غلظت آندروژنها افزایش می یابد.

نقش آدرنال در *Pco*: آدرنال نیز سهم مهمی در ایجاد *Pcos* ایفا می کند هرچند *P450* ۱۷ آلفا هیدروکسیلاز که تولیدکننده آندروژن است و فعالیتش بیش از حد شده است در تخمدانها و غدد آدرنال وجود دارد. *DHEAS* تنها در ۵۰٪ بیماران افزایش می یابد پاسخ بیش از حد *DHEAS* نسبت به تحریک با *ACTH* و شروع علائم در حوالی بلوغ منجر به این نظریه شده است که *Pcos* یک آدرنالک تشدید شده است.

نقش بافت چربی و پوست در *Pcos*: قسمت محیطی که همان بافت چربی و پوست است سهم خود را در ایجاد *Pcos* به روشهای متعدد ایفا می کند.

۱- وجود آنزیم 5 آلفا ردوکتاز در پوست تا حد زیادی پیدایش یا فقدان هیرسوتیسم را کنترل می کند.

۲- فعالیت آروماتاز و ۱۷ پتاهیدروکسی استروئید دهیدروژناز در سلولهای چربی افزایش می یابد و آروماتیزاسیون محیطی با افزایش وزن بیشتر می شود.

۳- در حالیکه سطح استرادیول در مبتلایان به *Pcos* در مرحله فولیکولی قرار دارد سطوح استرون بر اثر آروماتیزاسیون محیطی آندروستن دیون افزایش می یابد و این حالت هیپراندروژنی مزمن منجر به معکوس شدن نسبت استرون / استرادیول می شود.