

باغچه خندان

طبابت همراه است،

همراه مکی قلب و اندیشه



سرشناسه	جهانگرد شونقاری، سمیرا، ۱۳۶۷-
عنوان و نام پدیدآور	اندوکرینولوژی زنان از تخمدان تا آدرنال: خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورد با پاسخ تشریحی تا بورد ۱۴۰۴ ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۵ = Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020 / ترجمه و تلخیص سمیرا جهانگردشونقاری؛ پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۴ سحر حسینی، زهرا حاج محمدحسینی.
مشخصات نشر	تهران: کاردیا، ۱۴۰۵.
مشخصات ظاهری	۱۴۶ ص: مصور، جدول، نمودار؛ ۲۹×۲۲ س.م.
شابک	شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۴۷-۱
مدیر تولید و برنامه ریزی	ریال
وضعیت فهرست نویسی	الیه شهدادی
یادداشت	فیپا
موضوع	کتاب حاضر برگرفته از کتاب " Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility, 9th. ed, 2020 اثر هیو اس. تیلور، لبنی پال، امرا سلی است. زنان -- بیماری‌های هورمونی -- Endocrine gynecology -- عقیمی زنان -- جنبه‌های هورمونی Infertility, Female -- Endocrine aspects -- پزشکی زنان -- Gynecology
شناسه افزوده	زنان -- بیماری‌های هورمونی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Endocrine gynecology -- Examinations, questions, etc. عقیمی زنان -- جنبه‌های هورمونی -- آزمون‌ها و تمرین‌ها Infertility, Female -- Endocrine aspects -- Examinations, questions, etc. پزشکی زنان -- آزمون‌ها و تمرین‌ها -- Gynecology -- Examinations, questions, etc. حسینی، سحر، ۱۳۶۸-
شناسه افزوده	حاج محمد حسینی، زهرا، ۱۳۷۲-
شناسه افزوده	تیلور، هیو اس. Taylor, Hugh S..
شناسه افزوده	پال، لبنی Pal, Lubna
شناسه افزوده	سلی، امرا Seli, Emre
شناسه افزوده	اسپراف، لیون، ۱۹۳۵ - Speroff, Leon
رده بندی کنگره	RG159
رده بندی دیویی	۲/۶۱۸
شماره کتابشناسی ملی	۱۰۰۲۴۱۷۳
اطلاعات رکورد کتابشناسی	فیپا

چاپ و لیتوگرافی: رزیدنت یار	اندوکرینولوژی زنان از تخمدان تا آدرنال - خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و
نوبت چاپ: اول ۱۴۰۵	بوردها با پاسخ تشریحی تا بوردها ۱۴۰۴ و ویژه آزمون ارتقاء و بوردها تخصصی ۱۴۰۵
تیراژ: ۱۰۰ نسخه	Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020
شابک: ۹۷۸-۶۲۲-۴۰۴-۴۴۷-۱	ترجمه و تلخیص: سمیرا جهانگرد شونقاری؛ پاسخدهی به سوالات پریا مهدوی، سحر حسینی، زهرا حاج محمدحسینی
ریال	ناشر: انتشارات کاردیا
بهاء:	صفحه آرا: رزیدنت یار - مهشید چگینی
	طراح و گرافیسیت: رزیدنت یار - مهرداد فیضی

آدرس: تهران میدان انقلاب - کارگر جنوبی - خیابان روانمهر - بن بست دولتشاهی پلاک ۱ واحد ۱۸
شماره تماس: ۰۶۶۴۱۹۵۲۰ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۰۸ - ۰۲۱ - ۸۸۹۴۵۲۱۶ - ۰۲۱، شماره تماس ویژه: ۰۹۱۰۹۵۹۶۷ - ۰۲۱

www.residenttyar.com

هر گونه کپی برداری از این اثر پیگرد قانونی دارد.

اندوکرینولوژی زنان از تخمدان تا آدرنال

از مجموعه

PRO LEVELS
OB/GYN 2026

خلاصه درس به همراه مجموعه سوالات آزمون ارتقاء و بورד تخصصی تا سال ۱۴۰۴ با پاسخ

تشریحی ویژه آزمون ارتقاء و بورد تخصصی ۱۴۰۵

Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility/2020

ترجمه و تلخیص

دکتر سمیرا جهانگرد شونقاری

رتبه برتر بورد تخصصی ۱۳۹۹ کشور

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

پاسخدهی به سوالات ۱۴۰۴

دکتر سحر حسینی

رتبه ۳ بورد تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران

دکتر زهرا حاج محمد حسینی

رتبه برتر بورد تخصصی ۱۴۰۲

عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی اراک





سپاس و ستایش شایستهٔ پروردگاری که کرامتش نامحدود و رمتش بی‌پایان است. اوست که بشر را دانش بیاموخت و با قلم آشنا کرد. به انسان فرصت آن داد که علم را به خدمت گیرد و با قلم خود و رسم فطوط گویا آن را به دیگران نیز بیاموزد.

خدایا از شاگردان درگاهت و محققان جوان راهت قرارم ده و یاری‌ام کن تا در آموختن نلغزم و آنچه را آموختم، به شایستگی عرضه کنم.

رزیدنت‌یار، حامی و پیشرو در نظام کمک آموزشی پزشکی کشور به سبک نوین و مطابق با آخرین پیشرفت‌های آموزشی در میانهٔ پزشکی با کادری مجرب و آشنا طی ۱۸ سال گذشته از منظر متفحصین همواره بهترین محصولات را ارائه و در دسترس مخاطبین خود قرار داده است.

اثر پیش رو با توجه به محتوی بسیار غنی در مبحث زنان و زایمان گردآوری شده و با استفاده از مفهومی نمودن مباحث و روان‌سازی توسط مؤلف محترم از منابع و رفرنس بوده و در روال گذر از گروه کنترل کیفیت (رزیدنت‌یار با جمعی از اساتید رتبه A را به خود اختصاص داده است، امید است با مطالعهٔ تمام مباحث پیش رو با یاری خداوند متعال پیروز و پایدار باشید.

مدیرمسئول انتشارات

مرجان پورندیم



مقدمه مؤلف

سر ارادت ما و آستان حضرت دوست
که هر چه بر سر ما می‌رود ارادت اوست
نظیر دوست ندیدم اگر چه از مه و مهر
نهادم آینه‌ها در مقابل رخ دوست

حافظ شیرازی

دوستان و همکاران گرامی

کتابی که پیش روی شماست سعی شده است که کاملاً منطبق بر کتاب رفرانس اصلی باشد و بصورت خلاصه وار که امکان مرور سریع و جمع بندی شده مطالب را فراهم میکند تهیه شده است .

دستیاران عزیز و متفحصین ممتزم زنان و زایمان همانگونه که مستمضرید کتاب اسپیروف یکی از کتاب هایی هست که مطالعه ان در جهت آمادگی برای آزمونهای ارتقا و بورده پالاش برانگیز و زمانبر هست لذا سعی شده است که نکات مهم و سوال برانگیز بصورت بولد شده مختصرو در عین مال کامل ذکر شود. امیدوارم که با مطالعه کتاب حاضر طعم شیرین مطالعه و درک کتاب اسپیروف را بپیشید.

با آرزوی موفقیت برا همه شما عزیزان

سمیرا جهانگرد

فهرست مطالب



فصل ۱۱ - عدم تخمک گذاری مزمن و سندرم تخمدان پلی کیستیک	۱۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۱	۳۹
فصل ۱۲ - هیرسوتیسم	۵۱
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۲	۶۹
فصل ۱۳ - تولیدمثل و آدرنال	۸۹
سوالات و پاسخنامه فصل ۱۳	۱۰۷
سوالات مورد و ارتقا سال ۱۳۹۶ به قبل	۱۱۹

عدم تخمک گذاری مزمن و سندرم تخمدان پلی‌ستیک

عدم تخمک گذاری بسیار شایع است و تظاهرات بالینی مختلفی دارد از جمله آمنوره، خونریزی غیرعملکردی رحم و هیرسوتیسم. این اختلال عواقب بالینی خطرناک از جمله نازایی و افزایش ابتلا به هایپرپلازی آندومتر و نئوپلازی نیز دارد. در بسیاری از زنان فاقد تخمک گذاری؛ پاتوفیزیولوژی شامل **مقاومت به انسولین** است که خطر ابتلا به DM و بیماری قلبی عروقی را افزایش می‌دهد.

در برخی موارد هیپواستروژنیسم منجر به استئوپروز زودرس می‌شود. عملکرد طبیعی تخمک گذاری نیازمند هماهنگی در تمام سطوح محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد است و اختلال در هر کدام از این سطوح می‌تواند منجر به عدم تخمک گذاری شود. در این فصل انواع مکانیسم‌های منجر به اختلالات تخمک گذاری و نیز عوارض بالینی عدم تخمک گذاری مزمن مرور می‌شود.

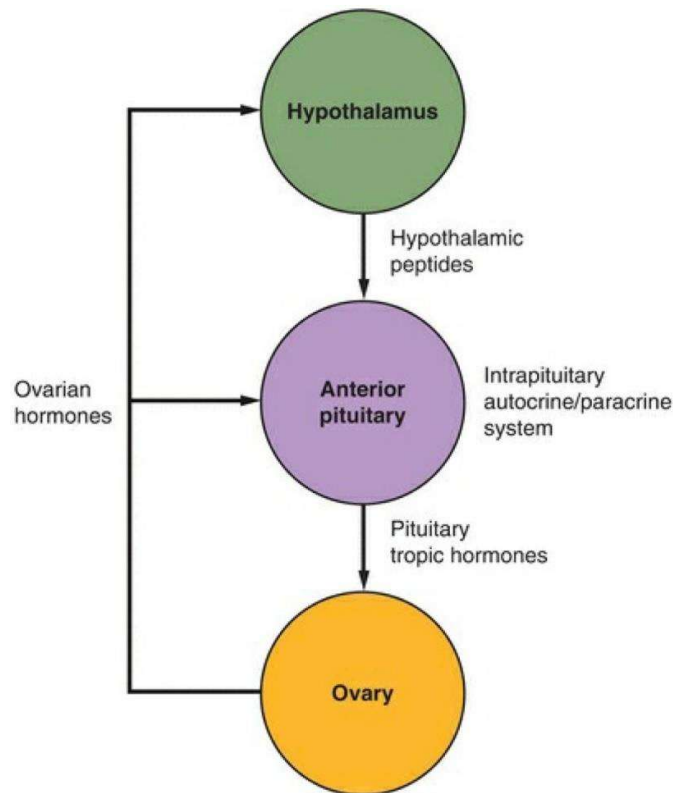


FIGURE 11.1



علل عدم تخمک‌گذاری

فیزیولوژی قاعدگی به طور مفصل در فصول ۴ و ۵ توضیح داده شده است. در این فصل خلاصه‌وار بحث خواهد شد. طی سیکل قاعدگی با پسرقت جسم زرد و نزدیک شدن قاعدگی در اواخر فاز لوتئال غلظت استرادیول، پروژسترون و Inhibin A تا سطوح پایه کاهش می‌یابد و بدین ترتیب محور از اثرات فیدبک منفی آنها رها می‌شود. در نتیجه فرکانس ترشح GnRH افزایش می‌یابد و موجب ترشح FSH از هیپوفیز می‌شود این FSH گروه جدیدی از فولیکول‌های آنترال کوچک را به خدمت می‌گیرد یا به بیان درست‌تر از مرگ برنامه‌ریزی شده توسط آپوپتوز نجات می‌دهد، فولیکول‌های آنترال کوچکی که از آپوپتوز نجات یافته‌اند شروع به ترشح Inhibin B می‌کنند.

در اواسط مرحله فولیکولار مکانیسم‌های اتوکراین و پاراکراین تخمدان و از جمله اکتیوین و عوامل رشد شبه انسولین فعالیت آروماتاز تحریک شده توسط FSH را در سلول‌های گرانولوزا افزایش می‌دهند تا به ایجاد و حفظ فضای کوچک استروژنی مورد نیاز برای حفظ رشد و نمو فولیکول‌ها کمک کنند. استروژنیک بودن محیط باعث رشد فولیکول‌ها و آندروژنیک بودن باعث آترزی آنها می‌شود. با رسیدن Inhibin B به حداکثر غلظت خود سطح استرادیول و Inhibin A که از سلول‌های گرانولوزای در حال رشد مشتق می‌شود شروع به افزایش می‌کند. دامنه ضربان LH در پاسخ به اثرات مهار ترکیبی این هورمون‌ها کاهش و تواتر ضربانها افزایش پیدا می‌کند. سطوح کاهش یافته FSH برای حمایت از ادامه رشد فولیکول انتخاب شده غالب کافی هست با این حال سطح FSH برای پشتیبانی از رشد و نمو فولیکول‌های کوچکتر کافی نیست. در اواخر فاز فولیکولار Inhibin A و عوامل رشد شبه انسولین با همدیگر موجب تولید آندروژن (تحریک شده توسط LH) در سلول‌های تکا می‌شوند که پیش ماده آروماتیزاسیون است پس FSH و استرادیول در ترکیب با هم موجب القای بروز گیرنده‌های LH بر سلول‌های گرانولوزا می‌شوند؛ این گیرنده‌ها وقتی فولیکول به بلوغ کامل می‌رسد موجب لوتئیزه شدن و تخمک‌گذاری می‌شوند و نهایتاً استرادیول با اثر فیدبک مثبت موجب جهش LH در میانه چرخه قاعدگی می‌شود. فوران LH رسش فولیکولی را کامل می‌کند و موجب به راه افتادن آشناری از وقایع می‌شود که نتیجه آنها رها شدن اووسیت و تشکیل جسم زرد است. بعد تخمک‌گذاری؛ سلول‌های گرانولوزای دیواره‌ای شروع به لوتئیزه شدن و تولید پروژسترون می‌کنند. بعد تخمک‌گذاری غلظت استرادیول ناگهان افت می‌کند پس دوباره به موازات تولید پروژسترون و Inhibin A از جسم زرد بالا می‌رود. با رسیدن پروژسترون به حداکثر میزان خود در میانه فاز لوتئال، فرکانس LH دوباره کاهش می‌یابد. اگر حاملگی اتفاق نیفتد و HCG جسم زرد را نجات ندهد جسم زرد پسرقت می‌کند و سطح استروژن و پروژسترون افت می‌کند و قاعدگی اتفاق می‌افتد.

عواملی که مکانیسم‌های مهاری مرکزی را فعال می‌کنند (مثل آنچه که در وضعیت قبل بلوغ وجود دارد) مثل استرس هیجانی - تغذیه‌ای - فیزیکی می‌توانند فعالیت نورون‌های تولید کننده GnRH را سرکوب کنند و منجر به الگوی اختلال عملکرد ترشح گنادوتروپین‌ها شوند که نهایتاً منجر به عدم رشد مناسب فولیکول‌ها و در نتیجه عدم تخمک‌گذاری می‌شود.

تومورهای هیپوفیزی

هم از طریق مهار ترشح گنادوتروپین موجب عدم تخمک‌گذاری می‌شوند، می‌توانند از طریق اثر فشاری مستقیم روی گنادوتروف‌ها یا ساقه هیپوفیز و یا تداخل با اثر مهاری دوپامین روی پرولاکتین موجب عدم تخمک‌گذاری شوند. با توجه به فیزیولوژی مطرح شده در ادامه به بررسی مواردی که می‌تواند منجر به عدم تخمک‌گذاری شود، می‌پردازیم.



هیپرپرولاکتینمی

با اختلال یا مهار ریتم ضربانی طبیعی GnRH منجر به سطوح غیر مؤثر یا بسیار پایین ترشح گنادوتروپین می‌شود افزایش پرولاکتین می‌تواند منجر به طیفی از اختلال عملکردی تخمک‌گذاری شود که طیف آن از فاز کوتاه لوتئال تا چرخه فاقد تخمک‌گذاری و آمنوره و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک گسترده است. معاینه پستان از طریق فشار دادن آرام و با هدف پیدا کردن شواهدی از گالاکتوره و اندازه‌گیری غلظت سرمی پرولاکتین بخش‌های مهمی از ارزیابی تمام زنان فاقد تخمک‌گذاری است.

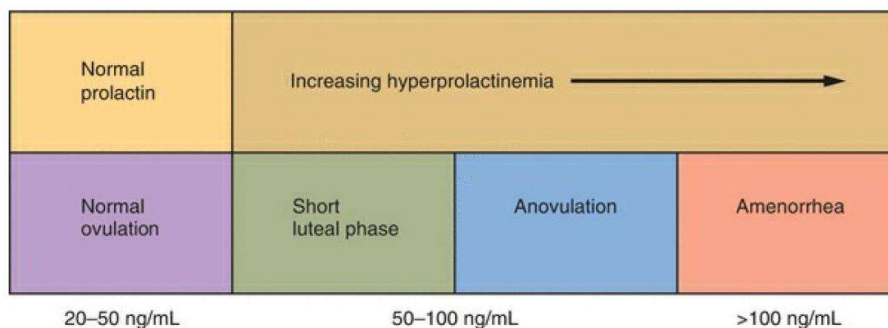


FIGURE 11.2

دینامیک ترشح غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها

اختلال ضربانی GnRH عامل اصلی الگوی ترشح غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها است. شایع‌ترین اختلال گنادوتروپینی؛ افزایش در میانگین سطح سرم LH است که به علت افزایش در دامنه و فرکانس LH است. غلظت FSH به طور معمولی طبیعی یا پایین است. این الگو می‌تواند به دلیل کاهش اثر مهاری دوپامین یا اپیوئیدهای هیپوتالاموس بر ترشح ضربانی GnRH باشد و یا از اختلال در فیدبک هورمون‌های استروئیدی مثل عدم وجود پروژسترون یا افزایش آندروژن باشد.

شواهد حاصل از مطالعه بر روی پریمات‌های غیرانسانی نشان می‌دهند که مواجهه قبل تولد با آندروژن بالا ممکن است ژنراتور GnRH را در جنین مونث به گونه‌ای تنظیم کند که منجر به افزایش ترشح LH و در نتیجه اختلال تکامل فولیکولی و هیپرآندروژنیسم تخمدان شود. افزایش شیوع عدم تخمک‌گذاری مزمن در زنان مبتلا به سرعت مثال دیگری از تأثیر اختلال در سیستم نورونی مرکزی بر روی تخمک‌گذاری است.

بالا بودن استروژن به صورت مزمن

پس خوراند غیرطبیعی استروژن از ۲ راه موجب عدم تخمک‌گذاری می‌شود:

- ۱- جلوگیری از افزایش ترشح FSH
- ۲- تکامل ضعیف فولیکولی ناشی از عدم افزایش مناسب FSH که در نتیجه آن تولید ناکافی استروژن اتفاق می‌افتد (افزایش استروژن باعث LH Surge می‌شود). (دقت کنید در عدم تخمک‌گذاری استروژن به صورت مزمن بالاست اما در حدی نیست که بتواند باعث افزایش ناگهانی LH شود).



افت استروژن در اواخر فاز لوتئال که به دلیل پسرقت جسم زرد اتفاق می‌افتد باعث افزایش FSH می‌شود که در نهایت موج تکاملی فولیکول را در سیکل بعدی ایجاد می‌کند. بنابراین سطح مداوم بالای استروژن می‌تواند از طریق فیدبک منفی مانع افزایش FSH شود که در نتیجه موجب عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شود.

حاملگی

شایع‌ترین مثال عدم تخمک‌گذاری هست (سطوح بالا و مداوم استروژن). سایر موارد شامل تومورهای تخمدانی مترشحه استروژن (تومور سلول گرانولوزا)، افزایش آندروژن آدرنال (که در فرآیند آروماتیزاسیون تبدیل به استروژن می‌شوند) هستند. بافت چربی فعالیت آروماتازی قابل توجهی دارد و یک مکانیسم برای همراهی چاقی و عدم تخمک‌گذاری مزمن است. کلیرانس و متابولیسم استروژن در برخی شرایط مثل بیماری تیروئیدی / کبدی مختل می‌شود. هم‌هایپر تیروئیدی هم‌هایپو تیروئیدی از طریق تغییر کلیرانس باعث عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شوند. هیپو تیروئیدی ممکن است با افزایش پرولاکتین همراه باشد (به دلیل افزایش سطح TRH که اثر تحریکی روی ترشح پرولاکتین هم دارد). در نتیجه در زنان فاقد تخمک‌گذاری و آمنوره اندیکاسیون ارزیابی TSH و پرولاکتین وجود دارد!

نقص در فوران LH

افزایش استرادیول از فولیکول‌های قبل تخمک‌گذاری در اواخر فاز فولیکولار باعث اثر فیدبک مثبت بر روی ترشح ناگهانی LH می‌شود در سطح هیپوفیز؛ که نهایتاً منجر به القای تخمک‌گذاری می‌شود (دلیل عدم تخمک‌گذاری در دیس ژنزی گنادی و نارسایی تخمدان) سیکل‌های فاقد تخمک‌گذاری در دو طرف طیف سن باروری مثل اوایل منارک و دوره قبل یائسگی شایع هستند (دقیقاً به دلیل همین مشکل که مشکل تکامل فولیکولی مناسب وجود دارد).

بیماری موضعی تخمدان

اکتیوین‌ها و اینهیبین‌ها و فاکتورهای رشد شبه انسولینی از طریق مکانیسم‌های اتوکراین و پاراکراین موضعی عمل می‌کنند تا ابتدا از طریق افزایش تعداد گیرنده FSH در داخل فولیکول غالب تأثیر FSH را افزایش دهند، سپس مجموعاً باعث بروز گیرنده LH می‌شوند که LH برای اعمال اثرات خود در زمان جهش در میانه‌ی چرخه قاعدگی به آنها نیازمند است. بنابراین اختلال یا نارسایی در هر یک از مکانیسم‌های موضعی فوق می‌تواند موجب عدم تخمک‌گذاری شود.

ایده دو سلول – دو گنادوتروپین (فصل ۴ و ۵) بر اهمیت حیاتی غلظت آندروژن موضعی تخمدان تکیه دارد. آندروژن‌ها در مقادیر پایین به عنوان پیش ماده آروماتیزاسیون (القا شده توسط FSH) و تولید استروژن عمل می‌کنند و در مقادیر بالاتر به آندروژن‌های قوی‌تر احیا و در موقعیت 5α تبدیل می‌شوند که قادر به تبدیل شدن به استروژن نیستند و فعالیت آروماتاز را هم مهار می‌کنند در نتیجه بالا بودن غلظت موضعی آندروژن‌ها موجب آترزی فولیکول‌ها و عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شود.

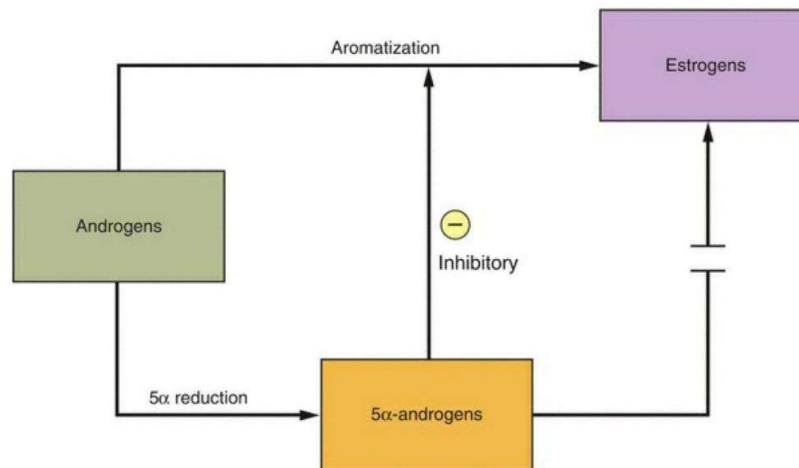


FIGURE 11.3

چاقی

چاقی با سه مکانیسم باعث عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شود:

- ۱) افزایش آروماتیزاسیون محیطی آندروژن‌ها که منجر به بالا بودن مزمن غلظت استروژن می‌شود.
- ۲) کاهش تولید SHBG کبدی که موجب افزایش استرادیول آزاد، تستسترون آزاد می‌شود.
- ۳) مقاومت به انسولین که منجر به افزایش جبرانی سطح انسولین و تحریک تولید آندروژن در استرومای تخمدان و افزایش آندروژن موضعی و آترزی فولیکول می‌شود.

تعیین علت عدم تخمک‌گذاری

اگرچه علل زمینه‌ای عدم تخمک‌گذاری ممکن است در برخی از زنان با نارسایی تخمدان آشکار باشد اما در اغلب موارد روشن شدن علت اصلی دشوار است و نیاز به ارزیابی بیشتر وجود دارد.

زنان مبتلا به فقدان قاعدگی یا اختلال عملکرد قاعدگی که از سایر جهات سالم هستند می‌توان به صورت زیر طبقه‌بندی کرد:

- ۱- هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک: ناشی از نارسایی تخمدانی و بازتابی از ناتوانی تخمدان در پاسخ به تحریک گنادوتروپینی به علت تهی شدن ذخایر فولیکولی است.
- ۲- هیپرگنادیسم هیپوگنادوتروپیک: نقایص مرکزی که بازتابی از نارسایی یا سرکوب هیپوفیز یا هیپوتالاموس است.
- ۳- اختلال عملکرد محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان که سبب تولید غیر همزمان گنادوتروپین و استروژن می‌شود و طیف وسیعی از علل و علائم بالینی دارد که شامل آمنوره - هیرسوتیسم - AUB - هیپرپلازی و سرطان آندومتر و ناباروری است. سندرم تخمدان پلی کیستیک آشکارترین و شایع‌ترین اختلال همراه با عدم تخمک‌گذاری مزمن است که ۴-۶٪ زنان از سنین باروری را شامل می‌شود. این جمله صحیح نیست که PCOS شایع‌ترین علت عدم تخمک‌گذاری است زیرا PCOS موجب عدم تخمک‌گذاری نمی‌شود بلکه نتیجه عدم تخمک‌گذاری مزمن است که خودش می‌تواند علل متعددی داشته باشد.



گرچه واژه PCOS اکنون کاملاً در فرهنگ لغات بالینی تثبیت شده است اما مهم است که تأکید کنیم PCOS یک اختلال آندوکراین اختصاصی یا مجزایی نیست که یک علت واحد یا پاتوفیزیولوژی منحصر به فرد داشته باشد بلکه PCOS یک اختلال هتروژنی است که بهترین رویکرد برای تشخیص آن از طریق رد سایر علل است.

TABLE 11.1 Common Causes of Anovulation

Common Causes of Anovulation	Diagnosis	Reviewed Elsewhere in This Volume
Pregnancy	Elevated hCG	Chapter 7
Thyroid dysfunction	Elevated TSH—primary hypothyroidism Suppressed TSH—primary hyperthyroidism	Chapter 20
Hyperprolactinemia	Elevated prolactin Abnormal pituitary imaging	Chapter 5
Late-onset CAH	Elevated total testosterone, DHEA-S, 17-OH progesterone	Chapter 13
Obesity/insulin resistance	Elevated fasting and/or provoked insulin levels	Chapter 19
Ovarian failure	Elevated FSH Suppressed estradiol, undetectable inhibin B, AMH	Chapters 10 and 17
Iatrogenic	Elevated prolactin	Chapter 4
Antianxiety/antidepressant	Elevated testosterone depending on the type of formulation	
Androgens		
Psychological stress	Prolactin may be elevated Normal or low-normal FSH/LH Low estradiol	Chapter 4
Eating disorders	Low to low-normal FSH/LH Low estradiol Low free T3 (anorexia)	Chapter 4

سندرم تخمدان پلی کیستیک

PCOS یک بیماری آندوکراین اختصاصی نیست بلکه سندرمی است که با مجموعه‌ای از علائم و نشانه‌ها ظاهر می‌شود که هیچ کدام از آنها برای آن جنبه تشخیصی ندارند. چنین در نظر گرفته می‌شود که دستیابی به یک تعریف روشن برای PCOS مهم است زیرا زنان مبتلا در معرض افزایش خطر ناباروری – AUB – کنسر آندومتر – چاقی – DMII – دیس لیپیدی – HTN و بیماری قلبی عروقی هستند از سوی دیگر این تشخیص می‌تواند تأثیراتی بر سلامت سایر اعضای خانواده داشته و با توجه به نیاز به درمان مادام‌العمر نیازمند پشتیبانی بیمه باشد.

TABLE 11.2 PCOS: Diagnostic Classification

Criteria	National Institute of Health (NIH) Criteria 1990	Rotterdam Criteria 2003	Androgen Excess and PCOS Society Criteria 2006
1 Irregular periods ^b	1 and 2 ^a	Any 2 of 3 ^a	1 and 2 ^a
2 Elevated serum androgens or Hyperandrogenism Hirsutism Acne Androgenetic alopecia			or 2 and 3 ^a
3 Polycystic ovarian morphology (PCOM) or polycystic ovary (PCO) ^c			

^aDifferential diagnoses that can mimic clinical presentation must be excluded.

^bEight or less menses per year.

^cOvarian volume >10 mL³ and/or >12 follicles between 2 and 9 mm in size in at least one ovary.



FIGURE 11.4

تاکنون چندین کنفرانس برای معیارهای تشخیصی PCOS تشکیل شده است که در آخرین کنفرانس در سال ۲۰۰۶ چنین نتیجه‌گیری شد که برای تشخیص PCOS وجود موارد زیر الزامی است:

- (۱) هیپرآندروژنیسم (بالینی یا آزمایشگاهی)
- (۲) اختلال عملکرد تخمدان (عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کم و یا تخمدان پلی کیستیک)
- (۳) رد کردن سایر علل همراه با تولید بیش از حد آندروژن یا اختلالات وابسته



بر اساس معیارهای AE-PCOS ۲۰۰۶ بی‌نظمی قاعدگی و یا ظاهر تخمدان پلی کیستیک می‌تواند به عنوان یک نشانه اختلال عملکرد تخمدان در نظر گرفته شود.

اخیراً انجمن AE-PCOS توصیه کرده‌اند که آستانه تعداد فولیکول کوچک مورد نیاز برای تشخیص PCOS نیز بایستی از بیشتر از ۱۲ عدد به بیشتر از ۲۵ عدد افزایش یابد.

زنان فاقد تخمک‌گذاری یا با تخمک‌گذاری کم بدون علائم بالینی یا آزمایشگاهی فزونی آندروژن کمتر تحت تأثیر عواقب PCOS قرار دارند.

اخیراً AMH که عضوی از خانواده فاکتور رشد تغییر دهنده بتا (TGBE) است به عنوان یک مارکر شریک برای PCOS شناخته شده است.

AMH به وسیله سلول‌های گرانولوزا تولید می‌شود و بالاترین میزان آن در سلول‌های گرانولوزای فولیکولار کوچکتر از ۴ mm مشاهده می‌شود. در زنان PCOS مقدار زیادی AMH وجود دارد. شواهد موجود از نقش آندروژن‌ها در افزایش AMH حمایت می‌کنند چرا که یک همراهی بین سطوح آندروژن و میزان AMH وجود دارد. به طرز جالبی AMH بروز گیرنده FSH و آروماتاز تخمدانی را کاهش می‌دهد.

با یافته‌های اخیر AMH به عنوان یک معیار ورود برای تشخیص PCOS و احتمالاً جایگزین مورفولوژی تخمدان مطرح شده است. مطالعات نشان داده‌اند که $AMH = 5 \text{ ng/mL}$ یک اختصاصیت بالا (۹۷٪) و حساسیت بالاتر از معیارهای اخیر برای مورفولوژی PCOS دارد.

باید دقت شود که تاکنون هیچ استاندارد برای اعتبارسنجی بین جمعیت وجود نداشته و قبل جایگزینی معیار مورفولوژی تخمدان با AMH باید احتیاط شود.

آستانه $AMH \geq 7/5 \text{ ng/mL}$ به عنوان یک معیار اضافه‌تر برای تشخیص PCOS مطرح می‌شود. معیار تشخیصی که به طور شایع در کلینیک برای تشخیص PCOS به کار می‌رود روتردام است (۲ معیار از ۳ معیار) ۱- عدم تخمک‌گذاری یا تخمک‌گذاری کم ۲- نشانه بیوشیمیایی یا بالینی هاپرآندروژنیسم ۳- ظاهر پلی کیستیک تخمدان در سونوگرافی

(حجم تخمدان بیش از ۱۰ mL و یا بیش از ۱۲ فولیکول با سایز ۲ تا ۹ میلی‌متری در حداقل یک تخمدان)

برای تشخیص PCOS آنچه مهم است این است که سایر علل عدم تخمک‌گذاری (جدول ۱-۱) رد شوند.

پاتوفیزیولوژی PCOS

تولید میانگین روزانه آندروژن‌ها و استروژن‌ها در زنان PCOS بالا می‌رود که خود را به صورت افزایش غلظت سرمی تستسترون / آندروستندیون / $17\alpha\text{-OH} / \text{DHEA-S} / \text{DHEA}$ / هیدروکسی پروژسترون) و استرون نشان می‌دهد. نتایج درمان با یک آگونیست طولانی اثر GnRH نشان داد که افزایش تستسترون و آندروستندیون و 17OH منشأ تخمدانی دارد و به LH وابسته است در حالی که DHEA و DHEA-S از آدرنال منشأ می‌گیرد.

غلظت استرون کمی بالا می‌رود که به دلیل تبدیل محیطی مقادیر افزایش یافته آندروستندیون است در مقابل سطح استرادیول حالت نوسانی دارد ولی عموماً در محدوده اوایل فاز فولیکولار باقی می‌ماند.



یک الگوی تغییر یافته آزادسازی GnRH که منجر به افزایش فرکانس LH می‌شود یک مکانیسم واحد برای افزایش آندروژن و هم تکامل ناقص فولیکولی است که منجر به عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌شود (به علت سطوح پایین FSH که ثانویه به تغییر الگوی آزادسازی GnRH رخ می‌دهد).

هیپرآندروژنیسم در مقاومت به انسولین و هایپرانسولینمی نقش دارد. با افزایش انسولین یک سیکل معیوب از وقایعی ایجاد می‌شود که با تولید بیشتر آندروژن تخمدانی و همچنین به وسیله کاهش تولید SHBG کبدی سبب تشدید هایپرآندروژنیسم می‌شود.

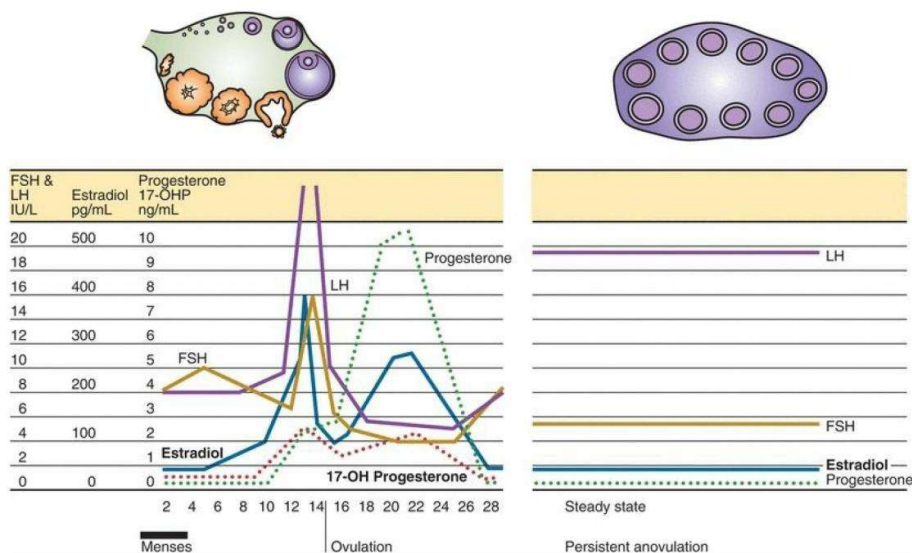


FIGURE 11.5

ترشح و علل گنادوتروپین

زنان مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان طبیعی LH بالا و FSH در محدوده تحتانی طبیعی و افزایش نسبت LH به FSH دارند. افزایش LH ناشی از دینامیک غیرطبیعی ترشح LH است که مشخصه آن افزایش فرکانس ضربان LH و تا اندازه‌ای کمتر دامنه ضربان است، افزایش فرکانس ضربان GnRH، فیدبک منفی غلظت‌های بالای مزمن استرون (ناشی از آروماتیزاسیون محیطی مقادیر افزایش یافته آندروژن)، سطوح طبیعی یا اندکی افزایش یافته Inhibin B (ناشی از فولیکول‌های کوچک) موجب کاهش سطح FSH می‌شوند. فرکانس ضربان LH در PCOS الگوی Cyclic ای را که در زنان طبیعی وجود دارد نشان نمی‌دهد و نسبتاً ثابت است.

دامنه ضربان LH و غلظت سرمی LH در زنان چاق مبتلا به PCOS کمتر از زنان لاغر است. پاسخ LH به محرک GnRH برونزاد که به صورت ناگهانی تجویز می‌شود در PCOS بالاتر است که شدت این پاسخ در زنان لاغر مبتلا به PCOS بیشتر از زنان چاق مبتلا به PCOS است.

دوپامین و اوپیوئیدها به طور نرمال فعالیت نورونی GnRH هیپوتالاموس را مهار می‌کنند بنابراین فرکانس بالاتر GnRH در PCOS ممکن است ثانویه به کاهش در تحریک نورونی دوپامینرژیک یا اوپیوئید بر GnRH باشد.

با این حال درمان با یک آگونیست دوپامین هیچ اثر قابل تشخیصی بر الگوی ترشح گنادوتروپین در PCOS ندارد. درمان با پروژسترون فرکانس ضربان LH را پایین می‌آورد که نشانگر این است که فعالیت اوپیوئید که در حالت طبیعی پروژسترون از طریق آن اثرات خود را



اعمال می‌کند در حال فعالیت است بنابراین هرگونه کاهش در تون اپیوئید عمدتاً از فقدان پس‌خوراند پروژسترون (ثانویه به عدم تخمک‌گذاری) منشأ می‌گیرد.

به هر حال در یک مطالعه تماس با DHT منجر به افزایش تحریک مصرف نورون‌های GnRH شد در حالی که به مهار پروژسترونی ضربان GnRG صدمه زد که این مسئله پیچیدگی مکانیسم‌ها را نشان می‌دهد.

تجویز انسولین برونزاد و درمان‌های منجر به کاهش انسولین (متفورمین و ...) اثر چشمگیری بر الگوی ترشح LH ندارند. LH در زنان چاق PCOS کمتر از زنان لاغر است اما انسولین آنها بالاتر است. هایپرانسولینمی اثر مستقیم چشمگیری در ترشح LH ندارد.

انسولین به صورت هم‌افزایی با LH برای حفظ تولید آندروژن تخمدان عمل می‌کند. درمان با استروژن برونزاد میزان LH را در PCOS افزایش نمی‌دهد و درمان با مهارکننده آروماتاز هم فرکانس ضربان LH را کاهش نمی‌دهد.

درمان با کنتراسپتیو استروژن – پروژستین با دوزهای فیزیولوژیک استروژن پروژسترون برونزاد فرکانس LH را در PCOS کاهش می‌دهد اما این کاهش کمتر از زنان طبیعی است.

تجویز فلوتامید (آنتاگونیست گیرنده آندروژن) قبل از این درمان باعث کاهش LH در حد زنان سالم می‌شود که نشان می‌دهد افزایش میزان آندروژن در گردش از طریق کاهش حساسیت به فیدبک استروژن و پروژستین به حفظ فرکانس بالاتر LH کمک می‌کند. هایپرانسولینمی به هر دلیلی که ایجاد شده باشد (دوران جنینی / نوجوانی یا در دوران بزرگسالی) سبب اختلال در کنترل فیدبک ترشح ضربانی GnRH شده و موجب افزایش LH می‌شود.

در زنان مبتلا به PCOS درمان با آنتاگونیست GnRH موجب کاهش حاد و نیز وابسته به دوز غلظت هر دو هورمون LH و تستسترون می‌شود و بنابراین درمان طولانی مدت با یک آگونیست می‌تواند سبب سرکوب تولید آندروژن تخمدانی شود.

این مشاهدات نشان می‌دهند که ترشح یا تحریک بیش از حد LH ممکن است یک علت مهم برای اختلال رشد و نمو فولیکول‌ها و عدم تخمک‌گذاری باشد ولی این علت، علت مستقیم تخمدان‌های چند کیستی یا افزایش تولید آندروژن تخمدانی در زنان مبتلا به PCOS نیست. در زنان مبتلا به PCOS نسبت $\frac{FSH}{LH}$ تغییر می‌کند (سطح LH بالاتر از FSH) و بیشتر در افراد لاغر در مقایسه با جمعیت چاق دیده می‌شود. نسبت $\frac{LH}{FSH}$ بیش از ۲-۳ اغلب برای مطرح کردن تشخیص PCOS گزارش می‌شود و قابل اعتماد نیست.

ترشح و عملکرد انسولین

مقاومت به انسولین یک ویژگی مشترک در زنان چاق و تا اندازه‌ای کمتر، زنان لاغر مبتلا به PCOS است و میزان شیوع کلی آن در این جمعیت ۷۵-۵۰٪ است. در PCOS ۳۵٪ ها اختلال تحمل گلوکز و ۱۰-۷٪ معیارهای دیابت شیرین تیپ ۲ را پر می‌کنند. افزایش میزان انسولین در گردش خون زنان مبتلا به PCOS سبب ایجاد هایپرانسولینمی با دو مسیر می‌شود:

۱- تحریک تولید آندروژن تخمدانی

۲- مهار تولید SHBG کبدی

انسولین اثرات LH را تقویت می‌کند. انسولین و LH به صورت سینرژیک عمل می‌کنند و تولید آندروژن را افزایش می‌دهند. انسولین از طریق عمل بر سلول‌های تکا / سلول‌های بینابینی استرومای تخمدان، تولید آندروژن تخمدانی را تحریک می‌کند و در غلظت بالا به گیرنده IGF-I که ساختاری مشابه گیرنده‌های انسولین دارند، متصل می‌شود.