

## شیوع و ارتباط PCO با اختلالات پرئود در نوجوانان

سهیلا عارفی (M.D.)

استادیار، عضو گروه غدد و تولید مثل پژوهشکده ابن سینا، تهران، ایران

### چکیده

این بررسی یک مطالعه مقایسه ای - مقطعی آینده نگر می باشد که با هدف بررسی شیوع و ارتباط تخمدان پلی کیستیک (PCO) با اختلالات قاعدگی در سنین پس از اولین پرئود انجام گرفته است. مطالعه در دو گروه از دختران نوجوان در گروه سنی ۱۹-۱۲ سال انجام گرفت که به درمانگاههای شهید مصطفی خمینی و صدا و سیما و یک مرکز در مانی خصوصی مراجعه کرده بودند و این نوجوانان فاقد هر گونه بیماری غددی و متابولیکی بودند. در این راستا مقایسه بین ۴۷ نوجوان که از اختلالات قاعدگی شکایت داشته اند (به عنوان گروه مطالعه) و ۲۲ نوجوان با قاعدگی مرتب (به عنوان گروه کنترل) صورت گرفت. سونوگرافی ابدومینال در دو گروه انجام و شیوع PCO با مشخصات تشخیصی سونوگرافی بررسی شد. نتایج نشان داد که یافته های سونوگرافی به نفع PCO در نوجوانان با اختلالات قاعدگی در مقایسه با نوجوانان با قاعدگی مرتب بسیار شایع می باشد (۴۲/۵٪ در مقابل ۱۳/۶٪؛  $p < 0/011$ ) هم چنین در افراد اولیگومنوره - آمنوره PCO شایعتر از افراد با پلی منوره می باشد (۵۱/۶٪ در مقابل ۲۵٪) اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود ( $p > 0/08$ ). بررسی آزمایشات هورمونی در افراد PCO افزایش نسبت LH به FSH در ۸۹/۹٪ و افزایش غیر طبیعی آندروژنها در ۶۹/۵٪ را نشان داد. نتیجه آنکه در دختران نوجوان با اختلالات قاعدگی تغییرات سونوگرافی منطبق بر PCO یافته شایعی می باشد.

کل واژگان: سندرم تخمدان پلی کیستیک، آمنوره، اولیگومنوره، پلی منوره، سونوگرافی.

آدرس مکاتبه: اوین، دانشگاه شهید بهشتی، انتهای بلوار، پژوهشکده ابن سینا، ص - پ: ۱۷۷-۱۹۸۳۵، تهران، ایران  
پست الکترونیک: Arefi @ Arc.sbu.ac.ir

## مقدمه

دوران بلوغ همراه با تغییرات هورمونی گسترده ای می باشد که در نهایت منجر به بلوغ خواهد شد. آخرین تغییرات هورمونی مشخص در بلوغ ایجاد فیدبک مثبت استروژن روی هیپوفیز و هیپوتالاموس می باشد این فیدبک مثبت در نهایت باعث افزایش LH و نهایتاً LH-Surge در میانه سیکل شده که این افزایش باعث تخمک گذاری خواهد شد. قاعدگی هائی که بلافاصله پس از منارک اتفاق می افتد در ابتدا بدون تخمک گذاری و نامنظم خواهد بود. عدم تخمک گذاری در اولین سیکلها ممکنست ۱۸-۱۲ ماه ادامه یافته با پیشرفت فرایند بلوغ میزان تخمک گذاری بیشتر خواهد شد. در هر صورت در ۵۰-۲۵٪ موارد ممکنست تا ۴ سال پس از منارک اختلال در تخمک گذاری و قاعدگی ادامه پیدا کند (۱). مطالعات اخیر نشان میدهد که شیوع تخمک گذاری پس از منارک در انتهای سال اول بین ۸۰-۱۰٪ متغیر می باشد (۲،۳). اختلال تخمک گذاری طولانی و مداوم پس از منارک می تواند باعث ایجاد تغییرات هورمونی- کلینیکی و سونوگرافی PCO<sup>۱</sup> گردد. گرچه شایعترین اختلال کلینیکی در PCO اختلالات قاعدگی مانند اولیگومنوره و آمنوره می باشد اما در مواردی پلی منوره و حتی قاعدگی نرمال نیز دیده می شود (۴،۵). ارتباط بین اختلالات قاعدگی و سندرم PCO در خانمهای بالغ کاملاً مشخص است اما اطلاعات در مورد ارتباط اختلالات قاعدگی و شیوع و بروز سندرم PCO در افراد نوجوان در ۶-۴ سال اول پس از شروع اولین قاعدگی محدود می باشد. بررسی حاضر شیوع PCO را بر پایه یافته های سونوگرافی و هورمونی در افراد نوجوان ۱۹-۱۲ ساله با اختلالات قاعدگی در مقایسه با افراد نوجوان در همان گروه سنی با قاعدگی نرمال بررسی و مقایسه می نماید.

## مواد و روشها

این بررسی یک مطالعه مقطعی- مقایسه ای و آینده نگر مداخله ای می باشد که با هدف بررسی شیوع و ارتباط PCO با اختلالات قاعدگی در دوران پس از اولین قاعدگی (منارک) صورت گرفته است. مطالعه بر روی نوجوانان بین سنین ۱۹-۱۲ سال انجام گرفت که به درمانگاههای بیمارستان مصطفی خمینی، صدا و سیما و یک مرکز درمانی خصوصی مراجعه کرده اند. گروه مورد مطالعه شامل ۴۷ دختر نوجوان سالم (با میانگین سنی ۱۵/۷ سال و سن متوسط منارک ۱۲/۲ سال) می باشند که بدلیل اختلالات قاعدگی به درمانگاه مراجعه کرده اند. گروه کنترل ۲۲ دختر نوجوان سالم (با میانگین سنی ۱۶/۳ سال و سن متوسط منارک ۱۲/۸ سال) می باشند که قاعدگی های مرتب داشته و بدلائل دیگری به درمانگاه مراجعه کرده بودند. افراد مورد مطالعه در دو گروه تقسیم گردید:

۱- افراد دارای اولیگومنوره یا آمنوره (۳۱ نفر) گروه

۲- افراد دارای پلی منوره (۱۶ نفر) بودند.

سونوگرافی شکمی برای همه گروهها انجام گرفت مشخصات تأیید کننده وجود PCO شامل موارد زیر بود:

۱- حجم تخمدانهای افزایش یافته

۲- روشن شدن استروما در سونوگرافی

۳- طرح Necklace در تخمدانها.

به علاوه در افرادی که در سونوگرافی PCO داشتند. اندازه گیری FSH و LH و پروفیل آندروژنها انجام گردید. اطلاعات با استفاده از تستهای آماری Fisher exact test و Chi square تجزیه و تحلیل آماری شد ارزش متغیر مورد بررسی، نتایج سونوگرافی بود عوامل مخدوش کننده مانند وجود بیماریهای غددی و متابولیک در ابتدای مطالعه کنار گذاشته شد.

## نتایج

با هدف بررسی شیوع PCO با معیارهای سونوگرافی در افرادی نوجوان با اختلال پرئود، یافته‌های زیر بدست آمد. یافته‌های اصلی در جدول ۱ آمده است

۱- تغییرات سونوگرافی تأیید کننده PCO در افراد نوجوان با اختلال پرئود در مقایسه با دختران نوجوان با پرئودهای طبیعی بسیار شایع می‌باشد. ۴۲/۵٪ در مقابل ۱۳/۶٪ و این تفاوت از نظر آماری معنی دار است ( $P < 0.011$ )

است. اولین بار Stein و همکارانش نسبت به این عارضه توجه نشان دادند و آنرا بر اساس وجود اولیگو-آمنوره، هیرسوتیسم، چاقی و وجود تخمدانهای پراز کیست تعریف کردند (۶) این سندرم در ۵٪ خانمها در سنین تولید مثل و در ۷۳٪ خانمها با ناباروری به علت اشکال در تخمک‌گذاری مشاهده می‌شود. علائم کلینیکی شامل هیپرآندروژنیسم، چاقی، اختلالات قاعدگی و ناباروری می‌باشد. بهر صورت این سندرم ناهمگون بوده و در بیشتر بیماران مبتلا به PCO ممکنست تنها یک یا دو

جدول ۱- مقایسه نتایج اولترا سونوگرافی در دختران نوجوان با اختلال پرئود (۴۷ نفر) با گروه کنترل (۲۲ نفر)

اولتراسونوگرافی	افراد مورد مطالعه (۴۷ نفر)		گروه کنترل (۲۲ نفر)
	پلی منوره (۱۶ نفر)	الیگومنوره (۳۱ نفر)	پرئود نرمال (۲۲ نفر)
PCO+	۴	۱۶	۳
PCO-	۱۲	۱۵	۱۹

۲- به نظر می‌رسد شیوع PCO در افرادی که اختلال قاعدگی آنها به صورت اولیگومنوره و آمنوره می‌باشد بیش از افرادی است که اختلال قاعدگی آنها به صورت پلی منوره می‌باشد (۵۱/۶٪ در مقابل ۲۵٪) اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده ( $P > 0.08$ ) که علت احتمالی آن تعداد کم نمونه باشد.

۳- اطلاعات حاصل از بررسی هورمونی افرادی که در سونوگرافی تخمدانهای پلی کیستیک داشته‌اند. افزایش غیر طبیعی نسبت LH به FSH در ۸۶/۹٪ ( $\frac{20}{23}$ ) و افزایش غیر طبیعی آندروژنها را در ۶۹/۵٪ ( $\frac{17}{23}$ ) نشان داد.

۴- PCO به عنوان یک یافته سونوگرافی در ( $\frac{3}{22}$ ) ۱۳٪ دختران نوجوان با پرئود طبیعی نیز دیده میشود.

## بحث

در گذشته از سندرم PCO تحت عنوان عدم تخمک گذاری با فرض هیپرآندروژنیک نامبرده شده

علامت بالینی وجود داشته باشد. شایعترین یافته بالینی، اختلالات قاعدگی می‌باشد که معمولاً از منارک یا بلافاصله پس از آن شروع می‌شود. چاقی در ۴۰٪ افراد مبتلا به PCO وجود داشته و باعث تشدید اختلالات اندوکراین موجود و همچنین عوارض بلند مدت قلبی-عروقی می‌شود. برخی معتقدند که چاقی می‌تواند در پاتوژنز PCO مؤثر باشد، اما شیوع نسبتاً کم چاقی در افراد مبتلا به PCO این فرضیه را رد می‌کند (۷) هیپرآندروژنیسم تخمدانی از علائم اساسی دیگر PCO می‌باشد، در PCO تخمدانها مقدار زیادی تستوسترون، آندروستندیون و دهیدرواپی آندروستندیون تولید می‌کنند. اما افزایش تستوسترون سرم شایعترین یافته می‌باشد. هیرسوتیسم به معنی هیپرآندروژنیسم نیست. برخی از افراد مبتلا به PCO (۳٪)، علیرغم سطح بالای آندروژن سرم، هیرسوتیسم مشاهده نمی‌شود. در حقیقت فعالیت آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز پوست وجود و یا عدم وجود هیرسوتیسم را تعیین می‌کند (۸). علائم بیوشیمیائی PCO شامل افزایش LH و افزایش نسبت LH/FSH بالای ۲/۵

نوجوان ۲۳٪ بوده و در افراد دارای اختلال قاعدگی PCO ۲۰٪ بیشتر از افراد با سیکلهای طبیعی در سونوگرافی دیده شده است. اما در این مطالعه بروز و شیوع اکنه، هیرسوتیسم و اختلال وزن در دو گروه با قاعدگی‌های طبیعی و غیر طبیعی تفاوتی را نشان نداده است (۱۳). همچنین این مطالعه ما افزایش آندروژن را در ۶۹/۵٪ و افزایش نسبت LH/FSH در ۸۶/۹٪ از افراد مبتلا به PCO نشان داد. در موارد عدم تخمک گذاری مداوم و طولانی میزان استروژن و میزان آندروژن به علت افزایش مداوم LH بالا خواهد رفت در واقع در سیکلهای بدون تخمک‌گذاری در اثر تشدید پاسخ LH به GnRH، LH سرم افزایش یافته و باعث لوتئینراسیون سلولهای تکای هیپرپلاستیک شده و در نتیجه میزان آندروژنهای مترشحه از سلولهای استرومای (آندوستندیون و تستوسترون) بالا خواهد رفت. بر این اساس در مطالعه Lobo و همکارانش افزایش LH و افزایش نسبت LH/FSH در ۷۰٪ افراد مبتلا به PCO دیده می‌شود. (۱۴). در حالیکه Balen و همکارانش افزایش LH را در ۳۹/۸٪ بیماران PCO ذکر کرده اند (۱۵). در مطالعه دیگری Van Hoof و همکارانش افزایش LH و آندروژن را در دختران نوجوان مبتلا به PCO مشاهده نمودند، اما انسولین و نسبت گلوکز به انسولین در این افراد طبیعی بود. در واقع این مطالعه نقش هیپرانسولینمی را در ایجاد PCO در نوجوانان مورد سؤال قرارداد (۱۶) در مطالعه دیگری که همین گروه در سال ۱۹۹۹ انجام دادند، مشاهده شد که نوجوانانی که در سونوگرافی PCO داشته‌اند نسبت به افراد نرمال میزان LH، آندروستندیون، تستوسترون و DHEAS بالایی داشته‌اند. در واقع ۵۷٪ افراد اولیگومنوره، LH و آندروژن بالا (بالای ۹۵٪ مقدار طبیعی) داشته‌اند از این مطالعه چنین نتیجه گیری می‌شود که اولیگومنوره در دوران پس از منارک مرحله‌ای از رسیدگی هیپوفیز-تخمندان محسوب نمی‌شود و در واقع از علائم اولیه

و همچنین افزایش سطح آندروژنها (تستوسترون و آندروستندیون) و همچنین مقاومت به انسولین می‌باشد (۹، ۱۰). علائم سونوگرافی PCO بر اساس مشخصات Adams و همکارانش شامل بزرگی تخمدان، افزایش استرومای تخمدان، کیست‌های متعدد در حاشیه تخمدان (بیش از ۱۰ عدد) می‌باشد. همچنین در سونوگرافی داپلر رنگی-واژینال جریان خون بیشتری در استروما دیده می‌شود.

نتایج بررسی‌ها نشان داد که شیوع PCO با معیارهای تشخیصی سونوگرافی در افراد نوجوان با اختلالات پریرود شایع می‌باشد. همچنانکه گفته شد در زمان بلوغ با افزایش سطح LH و FSH و سپس افزایش ضربان LH و تغییرات هورمونی ناشی از آن باعث افزایش استروژن و تکثیر سلولهای اندومتر و سپس وقوع اولین قاعدگی یا منارک می‌شود. سیکلهای اولیه نامرتب و بدون تخمک‌گذاری می‌باشد. با افزایش مداوم LH و LH Surge سیکلهای با تخمک‌گذاری همراه خواهند شد. گاهی اوقات این اختلالات قاعدگی و سیکلهای بدون تخمک‌گذاری ادامه می‌یابد و همچنانکه در بررسی‌های قبلی گزارش شده با شیوع بالای PCO همراه خواهد شد. همچنین این مطالعه شیوع بالاتر PCO در افراد با اولیگومنوره و آمنوره را نسبت به افراد با پلی‌منوره نشان می‌دهد. این یافته‌ها با نتایج Goldzieher و همکاران، Lobo و همکاران مشابه می‌باشد. (۸-۱۱) در این دو مطالعه شیوع آمنوره - پلی‌منوره در بیماران مبتلا به PCO از ۵۱-۸۰٪ در مقایسه با پلی‌منوره ۴-۰٪ ذکر شده است (۸، ۱۱). Van Hoof و همکارانش در سال ۲۰۰۰ نشان دادند PCO در ۲۸٪ دختران نوجوان با سیکلهای غیر طبیعی در مقایسه با ۹٪ دختران نوجوان با سیکلهای طبیعی مشاهده می‌شود. همچنین این مطالعه نشان داد که در افراد اولیگومنوره در ۴۵٪ موارد در سونوگرافی علائم PCO دیده می‌شود (۱۲). در مطالعه Michelmore و همکاران نیز شیوع PCO در دختران

PCO در نوجوانان، به نظر می‌رسد بررسی وسیع‌تر و جامع‌تر در دختران و نوجوانان بخصوص افراد دارای اختلالات پرئود و یا علائم کلینیکی هیپرآندروژنیسم ضرورت دارد چرا که با توجه به مطالعات قبل، اختلالات قاعدگی به خصوص اولیگو منوره در سنین پس از منارک می‌تواند شروعی برای اختلالات تخمک‌گذاری و ناباروری و عوارض ناشی از افزایش غیر طبیعی استروژن و آندروژنها در سالهای بعد باشد و در واقع با تشخیص به موقع می‌توان از عوارض ناشی از PCO تا حد امکان پیشگیری نمود.

### تشکر و قدردانی

از آقای فلاح که در تجزیه و تحلیل آماری این مطالعه همکاری فرمودند کمال تشکر و قدردانی می‌گردد، همچنین از پرسنل محترم پژوهشکده ابن سینا بخصوص خانم‌ها اسکندری و سلیمی به خاطر تقبل زحمت بسیار، تشکر و قدردانی می‌گردد.

PCO می‌باشد. این افراد در سالهای بعد درجاتی از ناباروری را از خود نشان خواهند داد (۱۲). طبق نظر Apter، PCO یک وضعیت هیپرآندروژنیک است که در زمان بلوغ از منارک شروع شده و با سیکلهای نامرتب و ناباروری در سالهای بعد ادامه پیدا خواهد کرد (۱۷). آخرین نتیجه بررسی، نشان داد که PCO به عنوان یک یافته سونوگرافی در ۱۳/۶٪ از دختران نوجوان با قاعدگی نرمال نیز دیده می‌شود. این یافته با نتایج حاصل از مطالعات Lobo و همکارانشان که شیوع قاعدگی نرمال را در افراد PCO ۱۵٪ ذکر کرده است کاملاً مطابقت دارد. (۸-۱۸). Axelrod و همکاران نیز شیوع قاعدگی نرمال را در افراد PCO ۱۲٪ ذکر نموده است (۱۱). با توجه به یافته‌های فوق و احتمال ایجاد عوارضی مانند عوارض قلبی - عروقی و ناباروری، پیشگیری از عوارض PCO مهم می‌باشد. شاید رژیم در افراد چاق مهم باشد اما نقش هیپرآندروژنیسم، هیپرانسولین در نقش گنادوتروپینها و مرفولوژی تخمدانها در ایجاد PCO نیز مهم می‌باشد با توجه به بحث فوق و اهمیت شیوع

### References

1. Read G., Wilson D., Hughes I., et al. The use of salivary progesterone assays in the assesment of ovarian function in post menarcheal girls. J Endocrinol. 1984; 102:265.
2. Largo R.H., Prader A. Pubertal developments in girls, viriability and inter relationship. Pediatrician. 1987; 14:212-218.
3. Borsos A., lamp R., Balogh A., et al. Ovarian function after the menarehe and hormonal contraception. Int J Obs Gyn. 1988; 27:249-253.
4. Goldziehre J.W., Axelord L.R. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1963; 14:631-653.
5. Balen A.H., Conway G.S., Kartsas G., et al. Polycystic ovary syndromes the spectrum of the disorder in 1741 patients. Hum Reprod. 1995; 10:2107-2111.
6. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obs Gyn 1935; 29:181-191.
7. Pasquali R. Casimirrif. The impact of obesity on hyperandrogenism and polyaystic ovary syndrome in premenopausal women. Clin Endocrinol (oaford) 1993; 39:-16.
8. Lobo R.A., Gobels mannu., Horton R. Evidence for the importance of peripheral tissue events in the development of hirsutism in polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol Metab 1983; 57:393-397.
9. Santoro N.F., Tortoriello D.V. Amenorrhea: etiology and therapies. In: int. Frontiers in Reproductive endocrinology. Serono symposia USA Inc. 1999; 307-330.
10. Deziegler D., Steungold K., Cedars M., et al. Recovery of hormon secretion after chronic gonadotropin-Releasing hormon agonist administration in women with PCO disease. J.Clin Endocrinol Metab. 1989; 68,111-7.
11. Goldzieher J.W., Axelrod L.R. Clinical and biochemical features of polycystic ovarian disease Fertil Steril 1963; 14:631-653.

12. Van Hoof voorhorst F.J., Katein M,B. Hirasing R.A., et al. Endocrine features of polycystic ovary syndrome in a Random population sample of 14-16 years old adolescents. Hum Reprod. 1999; 14(9): 2223-9.
13. Michelmores K.F., Baren A.H., Dunger D.B., et al. Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women. Clin Endocrinol. 1999; 31(6):779-89.
14. Lobo R.A., Kletzky O.A., Cameau J.D., et al. Elevated bioactive LH in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1993;39:674-678.
15. Balen A.H., Conway G.S., Kaltsas G., et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the clinical disorder in 1741 patients. Hum Reprod 1995;10:2107-2111.
16. Van Hoof M.H., Voorhorst F.J., Kaptein M.B., et al. Polycystic ovaries in adolescents and the relationship with menstrual cycle patterns, luteinizing hormone, androgens and insulin. Fertil Steril. 2000; 74(1): 49-58.
17. Apter D. How possible is the prevention of PCO develop in adolescent patients with early onset of hyperandrogenism. Endocrinol Invest. 1998; 21(9): 613-7.
18. Carmina E., Koyama T., Chang L., et al. Does Ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Am J Obs Gyn 1992; 167:1807-1812.