

مطالعه سطح سرمی انسولین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در شهر ارومیه
Study of serum insulin levels in women with polycystic ovary syndrome in Urmia city

ووریا جاوید^۱، حسین ابراهیم زاده^۲، سهلا عباس نژاد^۳، سمین محمدی^۴، هلیا فرنیاه^۵، ملیکا نعمت زاده^۶

۱. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه
۲. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه
۳. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه
۴. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه
۵. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه
۶. دانشجوی کارشناسی زیست شناسی سلولی- مولکولی، موسسه آموزش عالی صبا، ارومیه

خلاصه مقاله

سندرم تخمدان پلی کیستیک که معمولا با نام PCOS یا تنبلی تخمدان شناخته می شود، نوعی اختلال در سیستم غدد درون ریز است که زنان را در سال های باروری تحت تاثیر قرار می دهد. سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین اختلالات هورمونی است که ۸ تا ۲۰ درصد زنان را تحت تاثیر قرار می دهد. تقریباً ۷۰ درصد مشکلات باروری با PCOS در ارتباط هستند. در حال حاضر، هیچ علت شناخته شده ای برای تنبلی تخمدان وجود ندارد. با این حال، این بیماری می تواند با انسولین اضافی موجود در بدن و ژنتیک مرتبط باشد. با توجه به اهمیت نقش انسولین در این بیماری مطالعه حاضر بر اساس این مشکل به بررسی سطح سرمی انسولین در زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک می پردازد.

کلمات کلیدی: انسولین، سندرم، تنبلی، تخمدان

مقدمه کلیات:

سندرم تخمدان پلی کیستیک چیست

سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین اختلالات غدد درون ریز زنان در سنین باروری است که بین ۵ تا ۱۰ درصد زنان را درگیر میکند و شایع ترین علت ناباروری ناشی از اختلال تخمک گذاری محسوب میشود. این سندرم با علائمی همچون بی نظمی های قاعدگی، الیگومنوره یا آمنوره، هیپرآندروژنیسم بالینی مانند پرمویی، آکنه و ریزش مو، و وجود تخمدانهای پلی کیستیک در سونوگرافی مشخص میشود. از آنجا که معیارهای تشخیصی مختلفی مانند NIH، روتردام و PCOS-AE وجود دارد، شیوع بیماری در مطالعات گوناگون متفاوت گزارش شده و همین امر بر ماهیت ناهمگون و چندعاملی این سندرم تأکید دارد. (۱ و ۲)

عوامل مؤثر در سندرم تخمدان پلی کیستیک

سندرم تخمدان پلیکیستیک یک اختلال چندعاملی است که از تعامل پیچیده بین عوامل ژنتیکی، محیطی و هورمونی ایجاد میشود. مطالعات خانوادگی و ژنتیکی نشان داده اند که در بسیاری از مبتلایان، سابقه هیپر آندروژنیسم در بستگان درجه اول وجود دارد. این مسئله بر نقش زمینه ژنتیکی و ارثی تأکید دارد. در سطح سلولی، سلولهای تکا در تخمدانهای پلی کیستیک دچار اختلال ذاتی در استروئیدوژنز هستند و آنزیم های تولیدکننده آندروژن، به ویژه سیتوکروم $c450P17$ ، بیش از حد بیان میشوند. (۱) به همین دلیل حتی در شرایط طبیعی، میزان تولید آندروژن در تخمدان بیماران بالاتر از حد معمول است. از سوی دیگر، عوامل محیطی و سبک زندگی میتوانند بروز یا شدت علائم PCOS را تحت تأثیر قرار دهند. مواجهه با آندروژنها در دوره جنینی، رشد ناکافی داخل رحمی، چاقی اکتسابی پس از تولد و الگوهای تغذیه ای ناسالم، از جمله عوامل مهم در تظاهر این بیماری هستند. (۲) همچنین اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان با افزایش ترشح ضربانی GnRH و افزایش نسبت LH به FSH، موجب تحریک بیشتر سلولهای تکا و افزایش تولید آندروژن میشود. بنابراین PCOS نه تنها یک بیماری غدد درون ریز بلکه یک سندرم چندسیستمی است که تحت تأثیر وراثت، محیط، وضعیت متابولیک و عوامل اجتماعی-فرهنگی قرار دارد. (۶)

آمار سندرم تخمدان پلی کیستیک در ایران

شیوع PCOS در ایران در مطالعات مختلف، بسته به معیارهای تشخیصی، متفاوت گزارش شده است. در یک مطالعه جمعیتی، میزان شیوع بین ۷.۱ تا ۱۴.۶ درصد گزارش شد که با داده های بینالمللی همخوانی دارد. یک متآنالیز جامع شامل ۳۰ مطالعه و بیش از ۱۹ هزار زن ایرانی نشان داد که بر اساس معیار NIH شیوع ۶.۸ درصد، بر اساس معیار روتردام ۱۹.۵ درصد و بر اساس سونوگرافی ۴۱.۴ درصد است. این اختلاف قابلتوجه ناشی از تفاوت در تعاریف و معیارهای مورد استفاده است، اما در مجموع نشان میدهد که PCOS یک اختلال نسبتاً شایع در ایران است. (۷) علاوه بر شیوع، پیامدهای بالینی PCOS در زنان ایرانی نیز اهمیت زیادی دارد. مطالعه‌ای در همدان روی ۲۰۰ زن مبتلا نشان داد که بیش از ۷۳ درصد آنها دچار بینظمی قاعدگی بودند، ۶۳ درصد از زنان متأهل نابارور بودند و حدود دو سوم از بیماران علائم هیرسوتیسم داشتند. این مطالعه همچنین نشان داد که کیفیت زندگی زنان مبتلا به PCOS به طور قابل توجهی کاهش می یابد و بیشترین تأثیر منفی مربوط به هیرسوتیسم، ناباروری و مشکلات قاعدگی است. این یافته ها اهمیت توجه به جنبه های جسمی، روانی و اجتماعی این سندرم را در جامعه ایران برجسته میکند. (۴) با توجه به عوامل متنوع و مختلف که در ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستیک نقش دارند، هورمون انسولین می تواند دارای ارزش بالینی بیشتری در ایجاد این بیماری و یا یکی از عوارض این سندرم در افراد مبتلا باشد. (۲)

نقش انسولین در سندرم تخمدان پلی کیستیک

انسولین یکی از کلیدیترین فاکتورها در پاتوفیزیولوژی PCOS به شمار میرود. حدود نیمی از زنان مبتلا دچار مقاومت به انسولین هستند، حتی اگر اضافه وزن نداشته باشند. مقاومت به انسولین باعث افزایش ترشح انسولین جبرانی از لوزالمعده میشود. (۵) این هیپرانسولینمی اثرات متعددی بر تخمدان دارد؛ از جمله تحریک مستقیم سلولهای تکا و

افزایش سنتز آندروژنها، که در نهایت به بروز هیرسوتیسم، آکنه و اختلال تخمک گذاری منجر میشود. انسولین همچنین تولید پروتئین متصل شونده به هورمونهای جنسی در کبد را کاهش میدهد، که پیامد آن افزایش سطح آندروژن آزاد و تشدید علائم بالینی است. (۶) علاوه بر تأثیر مستقیم بر عملکرد تخمدان، مقاومت به انسولین زمینه ساز بروز اختلالات متابولیک جدی در بیماران PCOS است. زنان مبتلا به این سندرم در معرض خطر بالاتر ابتلا به چاقی شکمی، دیابت نوع دو، دیس لیپیدمی و بیماریهای قلبی-عروقی قرار دارند. به همین دلیل، رویکرد درمانی در PCOS فقط محدود به درمان ناباروری یا علائم بالینی نیست، بلکه باید بر اصلاح مقاومت به انسولین نیز متمرکز شود. داروهایی مانند متفورمین با کاهش مقاومت به انسولین و بهبود حساسیت بافتها به انسولین، نقش مهمی در بهبود چرخه های قاعدگی، کاهش آندروژنها و حتی افزایش شانس باروری دارند. (۳)

تشخیص و درمان

تشخیص PCOS به دلیل ناهمگونی علائم، نیازمند معیارهای مشخص بالینی و پاراکلینیکی است. معیار روتردام رایجترین معیار تشخیصی است و بر اساس آن، وجود حداقل دو مورد از سه ویژگی زیر برای تشخیص کافی است، اختلال تخمکگذاری (الیگومنوره یا آمنوره)، شواهد بالینی یا آزمایشگاهی هیپرآندرونیسم و وجود تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی. سایر معیارها مانند NIH و Society PCOS-AE نیز مورد استفاده قرار میگیرند اما تفاوت در معیارها موجب تفاوت چشمگیر در گزارشهای اپیدمیولوژیک شده است. (۹)

درمان PCOS بسته به علائم بالینی، تمایل به باروری و وضعیت متابولیک بیمار، چندوجهی است. تغییر سبک زندگی شامل رژیم غذایی سالم و فعالیت بدنی منظم، نخستین گام درمانی محسوب میشود و کاهش وزن حتی به میزان ۵ تا ۱۰ درصد میتواند تخمک گذاری و چرخه قاعدگی را بهبود بخشد. داروهای ضدبارداری خوراکی ترکیبی رایجترین درمان دارویی برای تنظیم قاعدگی و کاهش آندروژنها هستند. داروهای ضدآندروژن نظیر اسپرونوالکتون برای درمان هیرسوتیسم و آکنه به کار میروند. متفورمین به ویژه در بیماران دارای مقاومت به انسولین مؤثر است. در درمان ناباروری، لتروزول و کلومیفن سیتрат خط اول تحریک تخمک گذاری محسوب میشوند و در موارد مقاوم، گنادوتروپین ها یا روشهای کمک باروری مانند IVF به کار گرفته میشوند. (۱۰)

مواد و روش:

مطالعه حاضر از نوع توصیفی مقطعی بوده که در سال ۱۴۰۴ و در فواصل ماههای فروردین یا شهریور در طول مدت ۶ ماه انجام شد. برای انجام مطالعه حاضر تعداد ۵۰ خانم مبتلا به سندرم تخمدان تنبل که توسط متخصصان زنان و زایمان تشخیص داده شده بود وارد مطالعه گردید در مطالعه حاضر جهت بررسی مقایسه ای از تعداد ۵۰ نمونه خانم نرمال که هیچ گونه علائم سندرم تخمدان تنبل را نداشتند نیز وارد مطالعه گردید. برای جمع آوری نمونه ها ابتدا به شرکت کنندگان در مطالعه حاضر توضیحات کامل از اهداف این تحقیق توسط افراد نمونه بردار ارائه گردید. نمونه گیری با سرنگ ۲ میلی لیتر صورت گرفت. قبل از نمونه گیری برای همه افراد شرکت کننده در تحقیق توضیح داده شده بود که حتماً ۳ روز مانده به خونگیری از مصرف مواد غذایی با میزان بالای قند خودداری کنند. در روز خونگیری حتمت

ناشتا باشند. هیچکدام از افراد شرکت کننده در شرایط خونریزی قاعدگی برای نمونه برداری انتخاب نشدند. بلافاصله بعد از خونگیری نمونه خفا در لوله های حاوی ژل ریخته و سانتیفریوژ شدند. از نمونه های همولیز با شدت بالا استفاده نشد.

جدول شماره (۱) تجهیزات مورد استفاده

کیت الایزا	دستگاه خوانش الایزا	سمپلر	لوله آزمایش لخته	نام تجهیزات
Monocent	دانا	اپندورف	اروم تجهیز	شرکت تولید کننده
۱۹۲ تست، ۱ کیت	۱ عدد	۳ عدد	۲۰۰ عدد	تعداد

در جدول شماره ۱ تجهیزات مورد استفاده در مطالعه حاضر نشان داده میشود.

شکل شماره (۱) کیت انسولین



در شکل شماره ۱ کیت و مواد موجود در داخل کیت مورد استفاده در تحقیق نشان داده می شود. کیت الایزا حاوی ۱۹۲ استریپ، آنزیم کونژوگه آماده مصرف، سوبسترا، محلول متوقف کننده، محلول شستشو که به مقدار ۱ به ۲۰ با آب مقرر باید رقیق می شود.

قبل از شروع به انجام تست همه سرمها و همچنین کیت به مقدار ۳۰ دقیقه در دمای اتاق گذاشته شد تا محلول ها به حالت آماده برسند و سرم ها نیز از حالت فریز به صورت محلول دربیایند.

روش انجام تست :

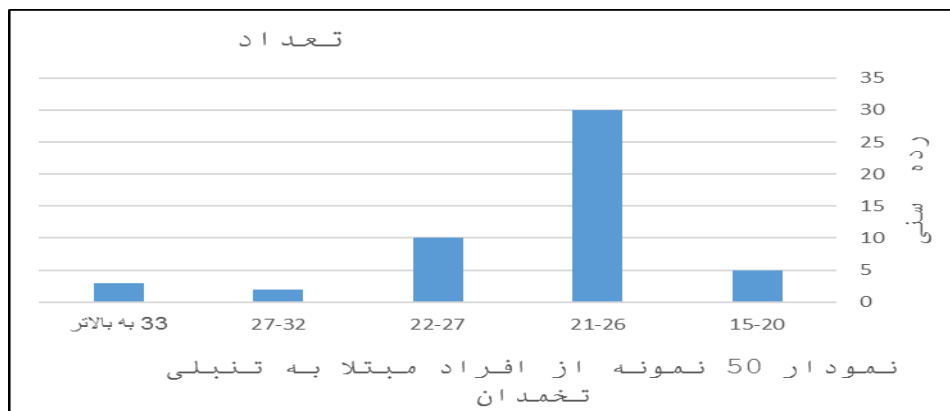
۱. استریپ (Coated strips) به تعداد مورد نیاز انتخاب شدند.
۲. ۲۵ میکرولیتر از سرم استاندارد انسولین، سرم کنترل و سرم بیماران را داخل چاهک های مناسب اضافه شد.
۳. ۱۰۰ میکرولیتر از محلول Conjugate انسولین آماده را به همه چاهک ها اضافه شدند.
۴. پلیت حاوی استریپ ها به مدت ۶۰ دقیقه در دمای اتاق (۲۲-۲۵ درجه سانتی گراد) نگهداری شدند.
۵. بعد از اتمام زمان انکوباسیون محتویات چاهک ها تخلیه شدند.

۶. چاهک ها به تعداد ۳ مرتبه با محلول شست و شو (X wash buffer) شسته شده و سپس روی دستمال جاذب به طور کامل خشک شدند.
۷. ۱۰۰ میکرولیتر سوبسترا TMB به همه چاهک ها اضافه شد.
۸. پلیت حاوی چاهک ها به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی گذاشته شدند
۹. ۵۰ میکرولیتر محلول توقف (Stop solution) را به همه چاهک ها اضافه شده. پلیت را آرام تکان داده تا خوب مخلوط شود.
۱۰. میزان جذب (Absorbance) را در طول موج ۴۵۰ نانومتر با دستگاه ELISA Reader ظرف ۱۵ دقیقه پس از افزودن محلول متوقف کننده خوانش شدند.

نتایج تحقیق:

مطالعه حاضر از نوع توصیفی- مقطعی بوده که در این مطالعه تعداد ۵۰ خانم مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و تعداد ۵۰ خانم سالم وارد مطالعه شده بودند. از ۵۰ نمونه مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تعداد ۳۸ نفر مجرد و ۱۲ نفر متاهل بودند. همه افراد مبتلا به بیماری از طریق پزشکان متخصص زنان زایمان و مامائی قبلا تشخیص داده شده بودند و خودشان نیز از بیماری خود اطلاع داشتند. افراد بیمار همچنین بنا به اظهار نظر خودشان در عادت ماهیانه دارای نامنظمی بودند. برخی از افراد بیمار دارو دریافت میکردند و تعداد زیادی نیز از هیچ دارویی به منظور درمان مصرف نمی کردند. از ۵۰ نمونه خانم سالم شرکت کننده در تحقیق تعداد ۴۰ نفر مجرد و ۱۰ نفر متاهل بودند. همه شرکت کننده ها دارای سواد دانشگاهی تا مقطع لیسانس می باشند.

نمودار شماره (۱) تعداد افراد مبتلا به سندرم تخمدان



در نمودار شماره ۱ تعداد افراد مبتلا به سندرم تنبلی تخمدان بر اساس گروه های سنی تقسیم بندی شدند. بر این اساس بیشترین فراوانی را در گروه سنی ۲۱ تا ۲۶ سال به تعداد ۳۰ نفر و کمترین فراوانی مربوط به گروه سنی ۲۷ تا ۳۲ سال به تعداد ۲ نفر می باشد.

نتایج تحقیق:

جواب انسولین افراد بیمار ، ۱۸ نفر در محدوده نرمال می باشد و ۳۲ نفر باقی مانده همه مقدار انسولین سرم به صورت متوسط در بالاتر از حد نرمال قرار داشتند . جواب انسولین همه افراد سالم شرکت کننده در تحقیق در محدوده نرمال بوده است.

بحث و نتیجه گیری کلی تحقیق:

تنبلی تخمدان یا همان تخمدان پلی کیستیک، یکی از شایع ترین اختلالات در بین زنان است که این بیماری ممکن است در سنین باروری برای زنان بروز پیدا کند.(۹) یکی از مهم ترین علائم و نشانه های این بیماری، قاعدگی نامنظم و طولانی مدت است. در صورتی که این اختلال به موقع درمان نشود، می تواند پیامدهای منفی از نظیر ناباروری را برای فرد بیمار در پی داشته باشد.(۷) یک اختلال شایع هورمونی در زنان در سنین باروری است که با عدم تعادل هورمون های جنسی، اختلال در تخمک گذاری و علائم متابولیکی همراه است. در این وضعیت، تخمدان ها معمولاً بزرگ تر از حد طبیعی بوده و حاوی کیست های کوچک متعدد (فولیکول های نابالغ) هستند که تخمک گذاری را مختل می کنند(۸). عوامل مختلفی در ایجاد این بیماری نقش دارند که در مطالعه حاضر نشان داده شد میزان انسولین سرم در این افراد بالاتر از حد طبیعی می باشد. اصلاح رژیم غذایی، سبک زندگی و انجام آزمایش . بررسی های پاراکلینیکی مثل سونوگرافی می تواند کمک کننده باشد. این بیماری میتواند در اثر برخی اختلالات هورمونی ایجاد شود و همچنین باعث برخی اختلالات نیز می تواند باشد. نتایج مطالعه حاضر اهمیت این هورمون را نشان داد و بررسی های بیشتر با تعداد نمونه های بالینی و سطح ابقشار مختلف جامعه خیلی ضروری به نظر می رسد.

Reference:

1. Sina Mojaverrostami, The role of melatonin in polycystic ovary syndrome, International Journal of Reproductive BioMedicine, Volume 17, Issue no. 12
2. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. Clin Epidemiol 2013; 6: 1-13
3. Asghari MH, Moloudizargari M, Bahadar H, Abdollahi M. A review of the protective effect of melatonin in pesticideinduced toxicity. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2017; 13: 545-554.
4. Orio F, Vuolo L, Palomba S, Lombardi G, Colao A. Metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol 2008;60, 39-51
5. Fahimeh Ramezani Tehrani, Masoumeh Simbar, Maryam Tohidi, Farhad Hosseinpanah, Fereidoun Azizi. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. Reproductive Biology and Endocrinology 2011; 9: 39-46
6. DuRant M E, Leslie N, & Critch E. Managing polycystic ovary syndrome: a cognitive behavioral strategy. Nursing for Women's Health 2009;13: 292-300
7. Fatemeh Sayehmiri, Prevalence Of Polycystic Ovary Syndrome In Iranian Women: A Systematic Review and Meta-analysis, Gynecology and Midwifery Magazine, 2014: 17:115,11-21
8. Xiang SK, Hua F, Tang Y, Jiang XH, Zhuang Q, Qian FJ. Relationship between serum lipoprotein ratios and insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Int J Endocrinol 2012; 2012:173281.
9. Pastore LM, Patrie JT, Morris WL, Dalal P, Bray MJ. Depression symptoms and body dissatisfaction association among polycystic ovary syndrome women. J Psychosom Res 2011; 71:270-6.
10. Ramezani F, Rashidi H, Azizi F. The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study. Reproductive Biology and Endocrinology 2011; 9:144