

سندرم

تخمدان پلی کیستی

Polycystic Ovary syndrome (PCOS)



دکتر محمد حسن هدایتی أمامی

متخصص داخلی - غدد

تیر ۱۳۹۹

فهرست	
۴	Abberviations
۶	نکات کلیدی
۷	مقدمه
۹	معیارهای تشخیص
۱۰	اختلال کار تخمدان
۱۰	هیپراندروژنیسم بیوشیمیائی
۱۱	هیپراندروژنیسم بالینی
۱۲	سونوگرافی و مورفولوژی تخمدان پلی کیستی
۱۳	هورمون آنتی مولرین
۱۴	تستوسترون آزاد محاسبه شده،
۱۴	شاخص آندروژن آزاد
۱۴	تستوسترون فعال محاسبه شده
۱۵	تعریف تخمدان پلی کیستی
۱۷	علت
۲۵	میزان بروز و شیوع
۲۷	نمای بالینی
۲۷	شرح حال
۲۷	اختلال قاعدگی
۲۸	هیپراندروژنیسم
۲۹	باروری
۲۹	چاقی و سندرم متابولیک
۳۰	دیابت شیرین
۳۰	آپنه در خواب
۳۱	معاینه
۳۱	هیرسوتیسم و نشانه های مردانه
۳۶	چاقی
۳۶	آکانتوز نیگریکان
۳۸	فشارخون
۳۸	بزرگی تخمدان
۳۸	زیرگروه های PCOS
۴۰	چند نکته مهم برای تشخیص
۴۵	آزمایش های بیمار یابی
۴۶	اندازه گیری سطح هورمون ها
۴۶	آندروژن ها

۴۷	گنادوتروپین ها (LH ، FSH ، BetaHCG)		
۴۸	هورمون آنتی مولرین		
۴۸	هورمون های کار تیروئید (Free Thyroxine , TSH)		
۴۹	گلوکز، انسولین، لیپیدها		
۵۰	تصویربرداری برای PCOS		
۵۰	سونوگرافی تخمدان		
۵۱	CT scan و MRI		
۵۲	یافته های آسیب شناسی		
۵۳	سیر بیماری و سرنوشت بیمار		
۵۳	حوادث عروقی قلب و مغز		
۵۳	مقاومت به انسولین و دیابت شیرین		
۵۴	هیپرپلازی و سرطان اندومتر		
۵۴	آبستگی و عوارض آن		
۵۵	مشکلات روانی		
۵۶	آموزش به بیمار		
۵۶	درمان		
۵۷	مهار آندروژن سازی		
۵۹	درمان هیرسوتیسم- مهار تاثیر آندروژن ها		
۶۲	درمان آکنه		
۶۳	درمان آلپسی مربوط به آندروژن ها		
۶۴	محافظت از آندومتر و کاستن از اختلال قاعدگی		
۶۴	اصلاح وضع متابولیک		
۶۵	راه انداختن تخمک گذاری		
۶۷	رفرانس ها		

Abbreviations	
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	American College of Endocrinology
AE-PCOS	The Androgen Excess and PCOS Society
ASRM	the American Society for Reproductive Medicine
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
GH	Growth Hormone
IGF-1	insulin-like growth factor-1
mFG	The modified Ferriman-Gallwey
NICHD	National Institute of Child Health and Human Disease
NIH	National Institutes of Health
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PCOM	polycystic ovarian morphology
PCOS	PolyCystic Ovarian Syndrome
SOGC	The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

... دن کیشوت گفت: هرطور دلت می خواهد نقل کن...ادامه
بده.

سانکو گفت: عرض می کنم به حضور مبارک آقای جان و دل
خودم که این پسر چوپان، همان طور که گفتم، عاشق "تورالوا"
دخترک چوپان بود، و او دختری بود خپله، چاق و چله و
خشن، و وحشی، و قدری مردنما، چون مثل مردان چند
موی سبیل بر پشت لبش روئیده بود.

"دن کیشوت" ترجمه محمدقاضی، نشر جامی،

چاپ ۶، سال ۱۳۸۲، تهران، جلد اول، صفحه ۱۸۰

نکات کلیدی

سندرم تخمدان پلی کیستی (Polycystic Ovary Syndrome =PCOS)، شایع ترین شکل فقدان مزمن تخمک گذاری توام با زیادی آندروژن هاست. پنج الی ۱۰ درصد زنان در سنین باروری دچار آند.

در این دختران و زنان، تنها با حذف سایر بیماری های بالابرنده آندروژن های خون، تشخیص PCOS را می گذارند. مهم ترین این تشخیص های افتراقی عبارتند از هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، نوع غیر کلاسیک؛ تومورهای آندروژن ساز آدرنال یا تخمدان؛ و زیادی پرولاکتین

در دختران و زنان، این سندرم مشکلات مهمی ایجاد می کند: ناباروری، خونریزی های نامنظم، و سقط جنین. سرطان آندومتر خطر دیگری است که این بیماران را تهدید می کند؛ مواجهه درازمدت آندومتر با استروژن، بی آن که پروژسترونی در کار باشد، آن را در معرض این خطر قرار می دهد. بیوپسی دوره ای از آندومتر ضروری است. چاقی و مقاومت نسبت به انسولین، که در بسیاری از مبتلایان به PCOS وجود دارد، خطر بروز سرطان آندومتر را بیشتر می کند.

PCOS مرضی است ناهمگون و چندین عاملی. سابقه خانوادگی، نقش مهمی دارد. طرح توارث آن چند ژنی است.

مقاومت نسبت به انسولین بیماران را در معرض بیماری عروقی قلب و مغز قرار می دهد.

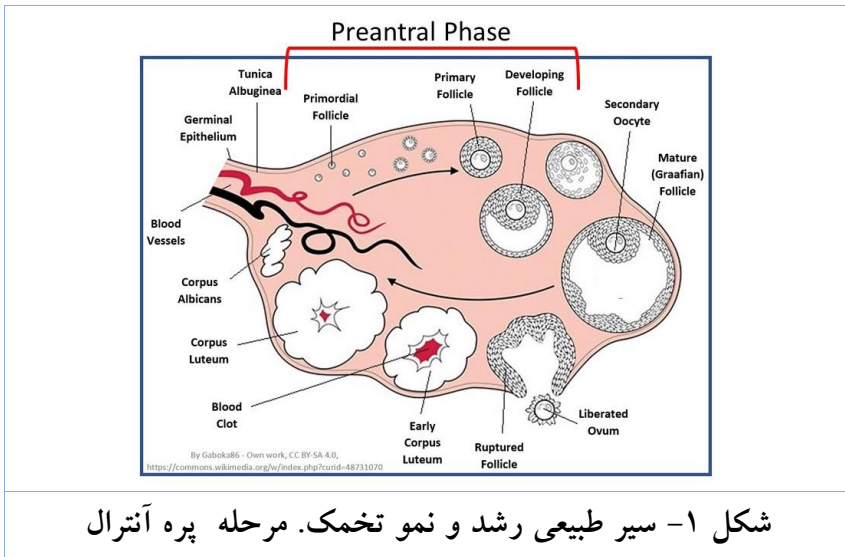
وظیفه پزشک در درمان PCOS باید شامل موارد زیر باشد: کمک کند تا بیماران شیوه زندگی سالمی برگزینند. وزن خود را طبیعی کنند. آندومتر را از خطر زیادی درازمدت استروژن در امان نگه دارند، قاعدگی منظمی برقرار کنند. زیادی آندروژن را مهار و خنثی کنند. امکان باروری را فراهم کنند. از جنین مراقبت و امکان زایمان فرزندی تندرست را فراهم کنند. اختلال در متابولیسم گلوکز و لیپیدها را چاره کنند. در مورد زیادی خطر بروز حوادث عروقی قلب و مغز به بیمار هشدار بدهند.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستی (PCOS) شایع ترین علت ناباروری در زنان است^۱. اغلب در همان دوران بلوغ نمایان می شود. نماه‌های اصلی سندرم تخمدان پلی کیستی عبارتند از: ، اختلال در تخمک گذاری و قاعدگی ، و نشانه های زیادی آندروژن خون^۲. این سندرم هم از نظر بیوشیمیائی و هم از نظر بالینی بسیار ناهمگون است. علت واقعی و چگونگی پیدایش آن هم هنوز خوب روشن نیست، لیکن می دانیم اختلالی در کار محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان وجود دارد. یکی از مشخصه های اصلی PCOS، ترشح نامتناسب گنادوتروپین هاست و می گویند این ترشح نامتناسب، علت PCOS نیست، بلکه معلول آن است. یک مشخصه دیگر، که تقریباً در همه موارد وجود دارد، زیادی تستوسترون پلازما است^{۳-۱}.

PCOS تنها ضایعه ای با چندین "کیست" نیست. آن چه که در تخمدان تعدادی از این دختران و زنان دیده می شود، کیست نیستند؛ در واقع گرد هم آمدن تعداد فراوانی فولیکول های تخمدان است که در مراحل مختلف رسیدن و/یا آترزی قرار دارند. فولیکول تخمدان مجموعه

از یاخته هاست حاوی تنها یک اووسیت در میان خود. همین ابهام، مدت ها توجه محققین را منحرف کرد و دیر متوجه شدند که با یک مرض عمومی سر و کار دارند (شکل ۱).



اولین کسانی که این بیماری را مطرح کردند، Stein و Leventhal بودند؛ آنان متوجه وجود ارتباط بین تخمدان های پلی کیستی و نشانه های هیرسوتیسم و آمنوره شدند و در سال ۱۹۳۵ یافته های خود را منتشر کردند. همین دانشمندان، به عنوان راهی برای درمان، برشی از تخمدان های این زنان را برداشتند، سیکل قاعدگی شان منظم شد و آبستن شدند. از این جا بود که گفتند نقص اصلی در خود تخمدان هاست، و نام "بیماری پلی کیستی تخمدان" را برای آن برگزیدند.

پس از آن، بررسی های مفصل و دامنه داری درباره مبانی بیوشیمیائی، نمای بالینی، و سیمای هورمونی و موفولوژی تخمدان به عمل آمد. معلوم شد ناهنجاری های متنوعی در کار است. به همین دلیل نام تازه ای برای آن انتخاب کردند: **سندرم تخمدان پلی کیستی**. ممکن

است در زنانی دیده شود که کیستی در تخمدان ندارند، لذا یافته های مربوط به مورفولوژی تخمدان دیگر یکی از ملزومات گذاشتن این تشخیص نیست.

بین "تخمدان های پلی کیستی" و "سندرم تخمدان پلی کیستی" (PCOS) باید فرق گذاشت. هر زنی لاقط در یک تخمدان خود ۲۰ یا بیش از ۲۰ فولیکول با قطر ۲ الی ۹ میلی متر، داشته باشد، یا حجم کلی تخمدانش از ۱۰ میلی لیتر بیشتر باشد، می گویند دچار "تخمدان های پلی کیستی" است!

	Multiple Cysts in Ovaries	Hyper androgenism
PolyCystic Ovaries (PCO)	*	-
PolyCystic Ovary Syndrome (PCOS)	*	*

معیارهای تشخیص

معیارهای موجود، به چهار نکته مهم توجه دارند: اختلال کار تخمدان، هیپراندروژنیسم بیوشیمیائی، هیپراندروژنیسم بالینی، و مورفولوژی تخمدان.

مشخصات این چهار رکن سندرم تخمدان پلی کیستی و چند نکته لازم دیگر به ترتیب ذکر می شود:

اختلال کار تخمدان، سیکل قاعدگی نامنظم:

--در اولین سال پس از منارش، طبیعی به حساب می آید.
بخشی از گذر از دوران بلوغ است.

- سال دو و سوم پس از منارش:
فاصله دو قاعدگی، کمتر از ۲۱ روز یا بیش از ۴۵ روز
- از سال چهارم پس از منارش الی پیش از یائسگی:
فاصله دو قاعدگی، کمتر از ۲۱ روز یا بیش از ۳۵ روز،
یا کمتر از هشت بار قاعدگی در سال
- هر زمان بعد از سال اول پس از منارش:
بیش از ۹۰ روز تاخیر هر قاعدگی
- آمنوره اولیه:
فقدان قاعدگی پس از ۱۵ سالگی
یا ۳ سال پس از تارک.

هیپرآندروژنیسم بیوشیمیائی

- ۱- در تشخیص PCOS، برای تأیید هیپرآندروژنیسم بیوشیمیائی، تستوسترون آزاد محاسبه شده، شاخص آندروژن آزاد، یا تستوسترون فعال محاسبه شده را تعیین کنید.
- ۲- در تشخیص PCOS برای تعیین تستوسترون کل یا آزاد از آزمایشگاه بخواهید از روش های اندازه گیری سطح عالی، مثلاً روش اندازه گیری رادیوایمنی با کروماتوگرافی استفاده کند.
- ۳- هرگاه تستوسترون کل یا آزاد سرم در حد طبیعی بود، اندازه گیری آندروستندیون یا سولفات دهیدرواپی آندروسترون (DHEAS) را در مد نظر داشته باشید؛ توجه داشته باشید که برای تشخیص PCOS، این دو، اطلاعات چندان زیادتری در اختیارتان نمی گذارند.
- ۴- در تشخیص بیوشیمیائی PCOS بهتر است از اندازه گیری مستقیم تستوسترون آزاد با روش های مرسوم، استفاده نکنید، زیرا حساسیت، درستی، و دقت آن خیلی کم است.
- ۵- در زنانی که با هورمون، از آبهستی پیش گیری می کنند، تعیین هیپرآندروژنیسم بیوشیمیائی ناممکن است، زیرا از یک طرف، هورمون های جنسی روی گلبولین چسبنده به هورمون جنسی (SHBG) تاثیر دارند و از

طرف دیگر، میزان تولید آندروژن های وابسته به گنادو تروپین ها را تغییر می دهند.

۶- در زنانی که با مصرف هورمون از آبستنی پیش گیری می کنند، اگر تعیین هیپراندروژنیسم بیوشیمیائی پراهمیت باشد، باید بیش از سه ماه مصرف این هورمون ها را قطع و در صورت لزوم، از راه های غیر هورمونی پیش گیری کنند.

۷- در زنانی که شواهد بالینی هیپراندروژنیسم (مخصوصاً هیرسوتیسم) وجود نداشته باشد یا خفیف باشد، برای رسیدن به تشخیص PCOS و/یا فنوتیپ آن، تعیین هیپراندروژنیسم بیوشیمیائی بیشترین فایده را دارد.

۸- خوب توجه کنید. محدوده نتایج سطح آندروژن ها، در آزمایشگاه های مختلف، بسیار متفاوت است. کیت و شیوه آزمایش و کارآزمودگی تکنسین ها و جمعیتی که محدوده طبیعی کیت از روی نتایج آن تعیین شده، همه بر محدوده طبیعی این و آن آزمایشگاه تاثیر دارد. از جمله سن، و مرحله بلوغ جمعیت مورد آزمایش اهمیت زیادی دارد.

۹- اگر نتیجه آزمایش از محدوده طبیعی آن آزمایشگاه خیلی بیشتر بود، حتماً به علل دیگر هیپراندروژنیسم توجه بکنید. سابقه شروع علائم و سیر پیشرفت آن کمک می کند تا مواردی مثل ئتویلاسم های آندروژن ساز تشخیص داده شود. باید به یاد داشت بسیاری از همین ئتویلاسم ها ، در آغاز، هورمون چندان زیادی نمی سازند.

هیپراندروژنیسم بالینی

۱- شرح حال و معاینه جامعی لازم است تا علائم و نشانه های زیادی آندروژن، شامل آکنه، آلوپسی، و هیرسوتیسم ، و در نوجوانان، آکنه شدید و هیرسوتیسم مشخص شود.

۲- باید توجه داشت که هیپراندروژنیسم بالینی اثرات ویرانگری بر روح و روان بیمار دارد. به شدت این علائم توجه نکنید، هر چقدر هم خفیف باشد، وقتی از آن شکایت می کنند، معلوم است که برای بیمار بسیار پراهمیت است.

۳- رویش موی بدن را با درجه بندی های تصویری استاندارد، مثل درجه بندی اصلاح شده Ferriman Gallwey (mFG)، به صورت عدد و رقم در بیاورید. طبق این درجه بندی ، درجه فراتر از ۴ الی ۶ ، هیرسوتیسم به حساب می آید. البته باید به قومیت بیمار هم توجه کرد. همچنین توجه کنید که بیمار پیش از مراجعه، معمولاً کارهایی با سر و صورت و موهای نواحی دیگر بدن خود کرده است.

- ۴- برای ارزیابی آلویسی، هم از نظر پراکنندگی و هم از نظر شدت، از درجه بندی تصویری Ludwig استفاده کنید.
- ۵- برای ارزیابی شدت و وسعت آکنه، درجه بندی تصویری مورد قبولی فراهم نشده است.
- ۶- شیوع هیرسوتیسم در قوم های مختلف یکسان است، لیکن مرز تعریف طبق درجه بندی MFG و شدت هیرسوتیسم در قوم های مختلف متفاوت است
- ۷- تراکم موهای ولوس در این یا آن قوم بسیار فرق می کند؛ در ارزیابی ها ممکن است موی ولوس با موی ترمینال اشتباه و به جانب تشخیص هیرسوتیسم منحرف شود. معلوم است که باید در تشخیص هیرسوتیسم مرضی، تنها به موهای ترمینال توجه کرد. درازی موی ترمینال بیش از ۵ میلی متر است، شکل و جنس آن فرق می کند و کلاً دارای رنگدانه است.

سونوگرافی و مورفولوژی تخمدان پلی کیستی

- ۱- در سنین پائین، پیش از پایان سال هشتم پس از منارش، برای تشخیص PCOS از سونوگرافی استفاده نکنید؛ در این سن وسال، در خیلی از دختران، تخمدان ها دارای فولیکول های فراوان است.
- ۲- امکانات دستگاه های سونوگرافی، دائم بهتر می شود؛ لذا معیار های تشخیصی و مرز های تشخیص را باید اصلاح کرد.
- ۳- برای تشخیص PCOS، سونوگرافی از راه واژن ارجحیت دارد، البته امکان این کار و رضایت بیمار را باید در نظر گرفت.
- ۴- با پروب داخل واژن دستگاه، که توان ۸ مگاهرتز هم داشته باشد، مرز تشخیص عبارتست از وجود بیش از ۲۰ فولیکول در هر تخمدان و/یا هر تخمدان با حجم ۱۰ میلی لیتر یا بیشتر. البته به شرطی که تخمدان حاوی جسم زرد، کیست، یا فولیکول آماده تخمک گذاری نباشد.
- ۵- با دستگاه های قدیمی، مرز تشخیص عبارتست از تخمدان های مساوی یا بزرگتر از ۱۰ میلی لیتر در هر طرف.
- ۶- در زنانی که قاعدگی نامنظم است و هیپرآندروژنیسم دارند، برای تشخیص PCOS نیازی به انجام سونوگرافی نیست. البته نتیجه سونوگرافی، فنوتیپ PCOS را تکمیل می کند.
- ۷- در سونوگرافی از راه شکم، از آن جایی که از این راه، شمردن فولیکول ها کاریست دشوار، بهتر است به اندازه تخمدان تمرکز کنید. اندازه تخمدان باید ۱۰ یا بیش از ۱۰ میلی لیتر باشد.

- ۸- برای گزارش تعداد فولیکول در هر تخمدان و حجم تخمدان توصیه می شود در گزارش سونوگرافی از پروتکل واضحی استفاده شود. حداقل گزارش استاندارد باید شامل موارد زیر باشد:
- آخرین سیکل قاعدگی
پروب دستگاه سونوگرافی چند مگاهرتزی است
راه انجام سونوگرافی: واژن یا شکم
تعداد کل فولیکول های ۲ تا ۹ میلیمتری هر تخمدان
ابعاد سه گانه و حجم هر تخمدان
گزارش ضخامت و ظاهر اندومتر،
ترجیحا بررسی هر سه لایه اندومتر
برای کشف ضایعات اندومتر
گزارش سایر ضایعات تخمدان و زهدان ،
هم چنین کیست ها، جسم زرد،
فولیکول آماده ده میلی متری یا بزرگ تر
- ۹- برای کارائی بهتر و بیشتر، آموزش مداوم ضروری است: هم با دقت و هم با موشکافی فولیکول ها را ببینند و بشمارند.

هورمون آنتی مولرین

(AMH=Anti-mullerian hormone)

- ۱- هنوز نباید هورمون آنتی مولرین سرم را جایگزین سونوگرافی تخمدان کرد. نباید از آن به عنوان تنها آزمایش تشخیصی PCOS استفاده کرد.
- ۲- دانشمندان مشغول اعتلاء کیفیت این آزمایش هستند، استانداردها و مرزهای دقیقتری برای سن ها و قوم های مختلف فراهم می کنند، و به نظر می رسد در آینده ای نزدیک به صورت آزمایشی مناسب برای آگاهی از مورفولوژی تخمدان در می آید.

تستوسترون آزاد محاسبه شده شاخص آندروژن آزاد تستوسترون فعال محاسبه شده

این پارامترهای محاسبه شده، بسیار دقیق تر از سطح تستوسترون کل سرم، سطح تستوسترون فعال را نشان می دهد. تنها ۲-۳ درصد تستوسترون و دی هیدروتستوسترون در خون آزاد است و به هیچ پروتئینی نچسبیده است. بخش اعظم بقیه، به پروتئین ویژه ای (SHBG) می چسبد و بخش خیلی کمی هم، پیوند سستی با آلبومین سرم دارد. بخش چسبیده به SHBG، فاقد اثر بیولوژیک است، زیرا پیوندشان بسیار محکم است، به نحوی که در کنار یاخته ها هم آن را رها نمی کند. هورمون های چسبیده به آلبومین در کنار یاخته ها آزاد می شوند و اثر بیولوژیک دارند.

بدین ترتیب تستوسترون آزاد فعال، مجموع ارقام مربوط به تستوسترون آزاد و تستوسترون چسبیده به آلبومین است. همه این ها را طبق فرمول های پیشنهادی، محاسبه می کنند.

Free Androgen Index

شاخص آندروژن آزاد

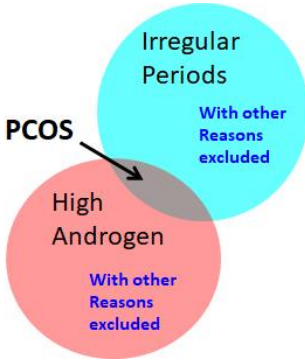
$$\text{Free Androgen Index} = \frac{\text{Total Testosterone (nmol/L)}}{\text{Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) (nmol/L)}} \times 100$$

Bioavailable Testosterone

تستوسترون فعال

مجموع تستوسترون آزاد محاسبه شده به اضافه مقدار اندک تستوسترونی که پیوند سستی با آلبومین سرم دارد. مقدار آن را طبق فرمولی پیچیده محاسبه می کنند.

تعریف سندرم تخمدان پلی کیستی

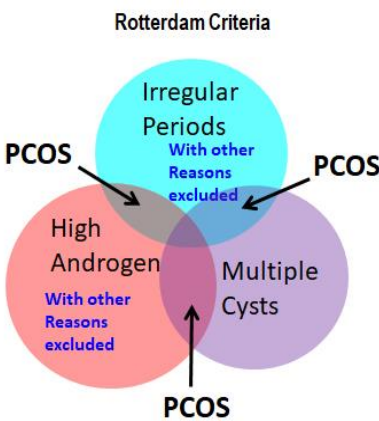


در ۱۹۹۰ متخصصین دو سازمان معتبر آمریکائی، NICHD و NIH اعلام کردند معیارهای تشخیص PCOS چنین است^۷:

- فقدان تخمک گذاری یا تخمک

- گذاری های اندک، که به صورت الیگوآمنوره یا آمنوره هیپر آندروژنیسم نمایان می شود (شواهد بالینی زیادی آندروژن)، یا
- زیادی آندروژن در خون (شواهد بیوشیمیائی زیادی آندروژن)،
- و
- حذف سایر عللی که موجب بی نظمی قاعدگی و زیادی آندروژنیسم می شود.

در ۲۰۰۳ یک انجمن اروپائی (ESHRE) با همکاری یک انجمن آمریکائی (ASRM)، بانی اجلاسی از دانشمندان مربوطه در شهر رتردام هلند شدند. ماحصل هم اندیشی آن ها، به نام میثاق رتردام معروف است؛ در این میثاق، معیار تازه ای برای تشخیص PCOS، پیشنهاد کردند:

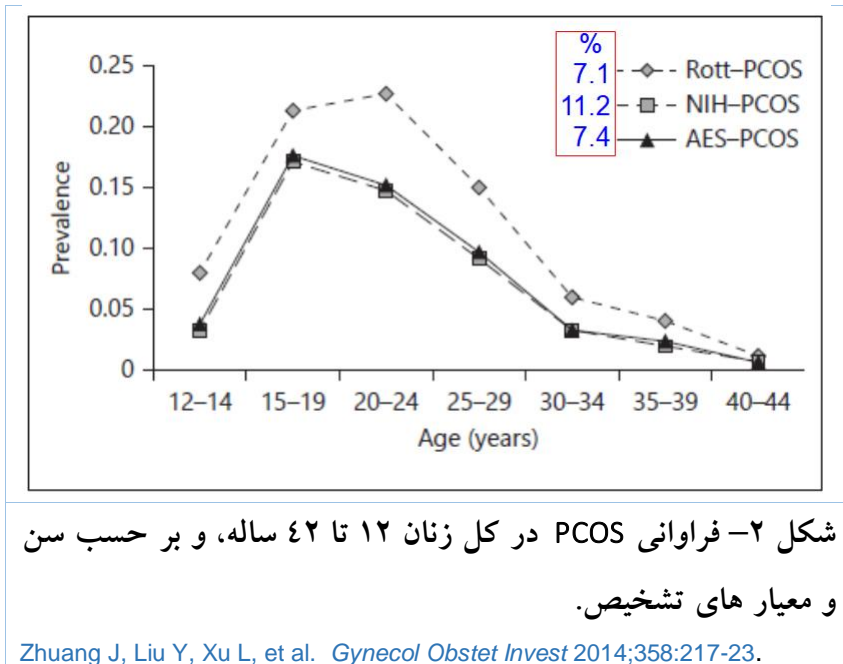


- برای گذاشتن تشخیص باید لااقل دو مورد از سه مورد زیر وجود داشته باشد^۸:
- -فقدان تخمک گذاری یا تخمک گذاری های اندک که به صورت الیگوآمنوره یا آمنوره هیپرآندروژنیسم نمایان

شود (شواهد بالینی زیادی آندروژن)،

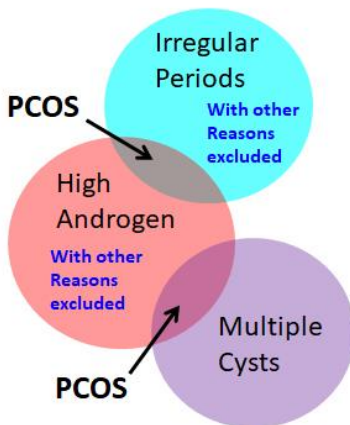
- -زیادی آندروژن در خون (شواهد بیوشیمیائی زیادی آندروژن)،
- تخمدان های پلی کیستی (در بررسی با سونوگرافی).

پس از تجزیه و تحلیل مقالات مربوط به تشخیص PCOS، Copp و همکارانش اعلام کردند از زمانی که معیارهای تشخیصی رتردام، که گشاده دست تر از قبلی هاست، به کار گرفته شده، تعداد زنانی که در سنین باروری، این تشخیص برایشان گذاشته می شود، از ۴ الی ۶/۶ درصد به ۲۱ درصد رسیده است^{۹-۱۱} (شکل ۲).



"انجمن زیادی آندروژن و PCOS" (AE-PCOS)، نظر خود^{۱۲} را در

Androgen Excess – PCOS Society Criteria



سال ۲۰۰۶، و معیارها تشخیصی^{۱۳} خود را در سال ۲۰۰۹ منتشر کرد. این انجمن تاکید می کند که PCOS را باید بیماری زیادی آندروژن به حساب آورد. تعریف آنان از PCOS چنین است:

- شواهد بالینی /آزمایشگاهی هیپراندروژنیسم،
- شواهد اختلال کار تخمدان (تخمک گذاری های اندک و/یا تخمدان های پلی کیستی)
- حذف بیماری های مربوطه دیگر

انجمن مامائی-زنان کانادا (SOGC) اعلام می کند با وجود دو مورد از سه معیار زیر، تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستی گذاشته می شود، البته به شرطی که وجود هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، تومورهای آندروژن ساز، یا سندرم کوشینگ را رد کرده باشند^{۳،۴}:

- فقدان تخمک گذاری یا تخمک گذاری های اندک
- شواهد بالینی/بیوشیمیائی هیپراندروژنیسم
- تخمدان های پلی کیستی در سونوگرافی (بیش از ۱۲ فولیکول آنترال کوچک در هر تخمدان)

در گذاشتن تشخیص PCOS محتاط باشید!

"زنان به خانه می روند. در گوگل جستجو می کنند و نگران می شوند که در آینده ای نزدیک دچار این همه گرفتاری و خطر و عوارض خواهند شد؛ در حالی که هرگز، همه این افراد دچار همه این مشکلات نمی شوند."

علت

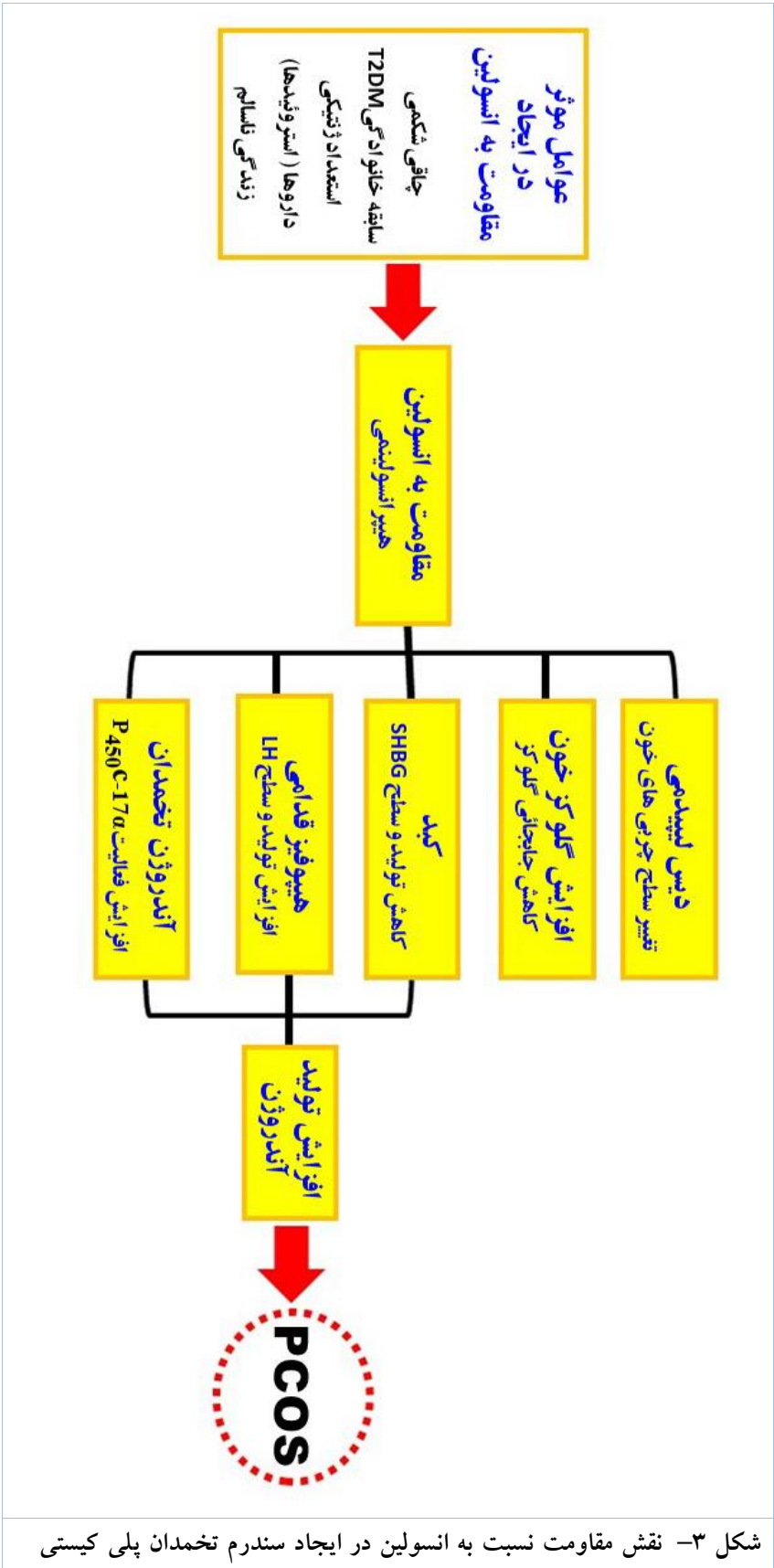
زنان مبتلا به PCOS ناهنجاری هائی در متابولیسم آندروژن ها و استروژن و در تنظیم تولید آندروژن دارند. در این بیماران غلظت هورمون های آندروژنی، تستوسترون، آندروستندیون، و سولفات دهیدرواپی آندروسترون (DHEA-S) ممکن است زیاد باشد. در همه بیماران چنین

نیست، تنوع بسیار زیاد است و حتی ممکن است در این یا آن بیمار، سطح آندروژن های خون طبیعی باشد^{۱۴}.

در زنان مبتلا به PCOS ممکن است بافت های محیطی نسبت به انسولین مقاومت نشان بدهند، سطح انسولین خون شان زیاد باشد؛ و در زنان چاق، هر دو، وضعیت شدیدتری به خود می گیرد. در PCOS، علت مقاومت نسبت به انسولین چیست؟ شاید نقصی در راه های ارسال فرامین در پس گیرنده انسولین وجود دارد. سطح انسولین خون هم که زیاد شد، تاثیر گنادوتروپین ها را بر تخمدان زیاد می کند. نکته جالب آن که نسبت به انسولین در بافت های دیگر مقاومت وجود دارد، لیکن به طور غیر منتظره، تخمدان به انسولین پاسخ می دهد. چنین حالتی را "تاثیر پذیری انتخابی" تخمدان نسبت به انسولین می نامند. زیادی انسولین خون، کار دیگری هم می کند: تولید گلبولین چسبنده به هورمون های جنسی (SHBG) را کم می کند و از این راه، حالت آندروژنی زن مبتلا را افزایش می دهد^{۱۴-۱۵}.

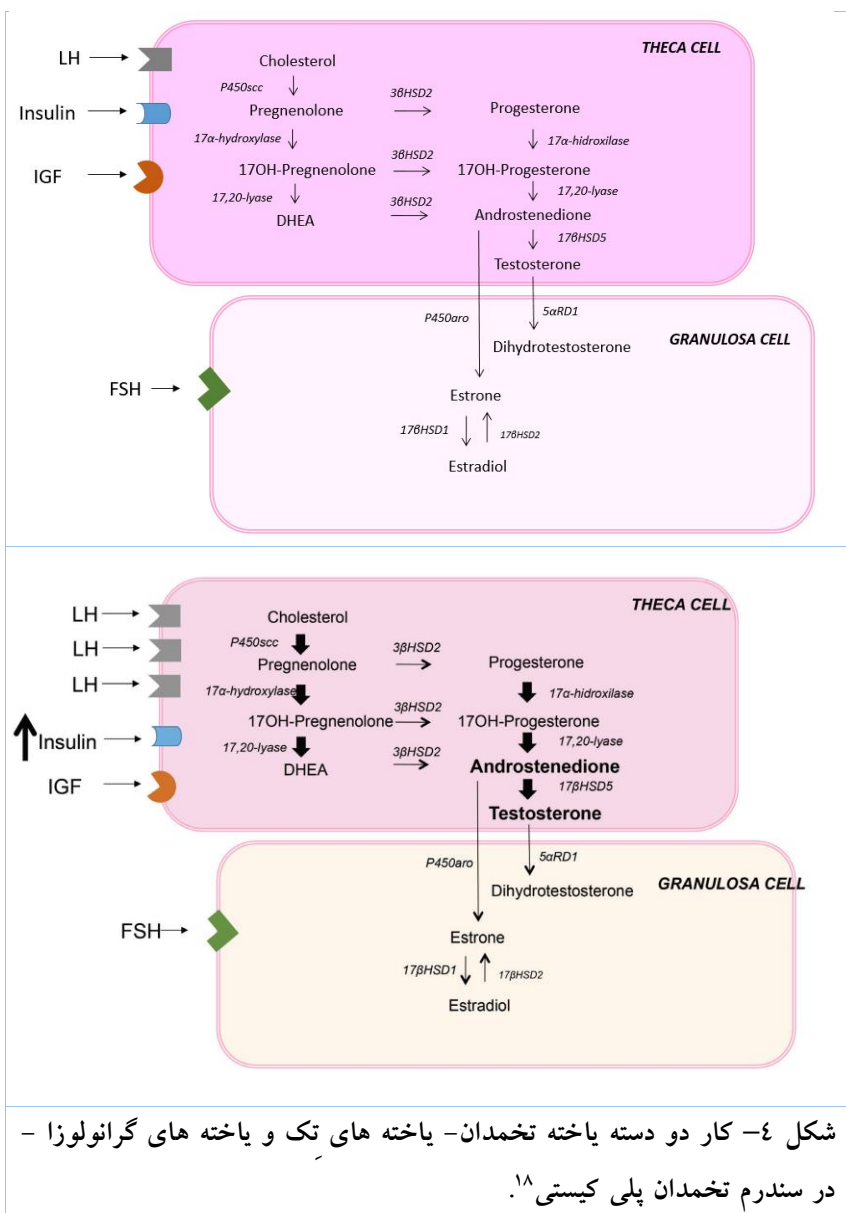
علاوه بر آن، مقاومت نسبت به انسولین با آدیپونکتین، مرتبط است؛ آدیپونکتین هورمونی است که متابولیسم چربی و سطح گلوکز خون را تنظیم می کند. زنان مبتلاء به PCOS، چه وزن طبیعی داشته باشند، چه چاق باشند، در مقایسه با زنان بدون PCOS، آدیپونکتین کمتری در خون خود دارند^{۱۴-۱۶} (شکل ۳).

برای فقدان تخمک گذاری و زیادی سطح آندروژن های خون، مکانیسم های مختلفی مطرح شده است. طبق یکی از آن ها، افزایش تاثیر تحریکی هورمون لوتئینیزان (LH) که از هیپوفیز قدامی ترشح می شود، یاخته های تک تخمدان (theca cells) را بیش از معمول تحریک می کند. این یاخته



شکل ۳- نقش مقاومت نسبت به انسولین در ایجاد سندرم تخمدان پلی کیستی

هم به نوبه خود، بیش از معمول آندروژن (یعنی تستوسترون و اندروستندیون) می سازند. چون سطح هورمن محرک فولیکول (FSH) نسبت به هورمون لوتهینیان (LH) کمتر شده است، یاخته های گرانولوزای تخمدان نمی توانند در روندی به نام آروماتیزاسیون، آندروژن ها را به استروژن ها تبدیل کنند؛ نتیجه آن، پائین افتادن سطح استروژن ها و لاجرم ناتوانی در تخمک گذاری است. GH و IGF-1 هم ممکن است تاثیر این وضع آشفته را بر تخمدان تشدید می کند^{۱۷، ۱۸} (شکل ۴).



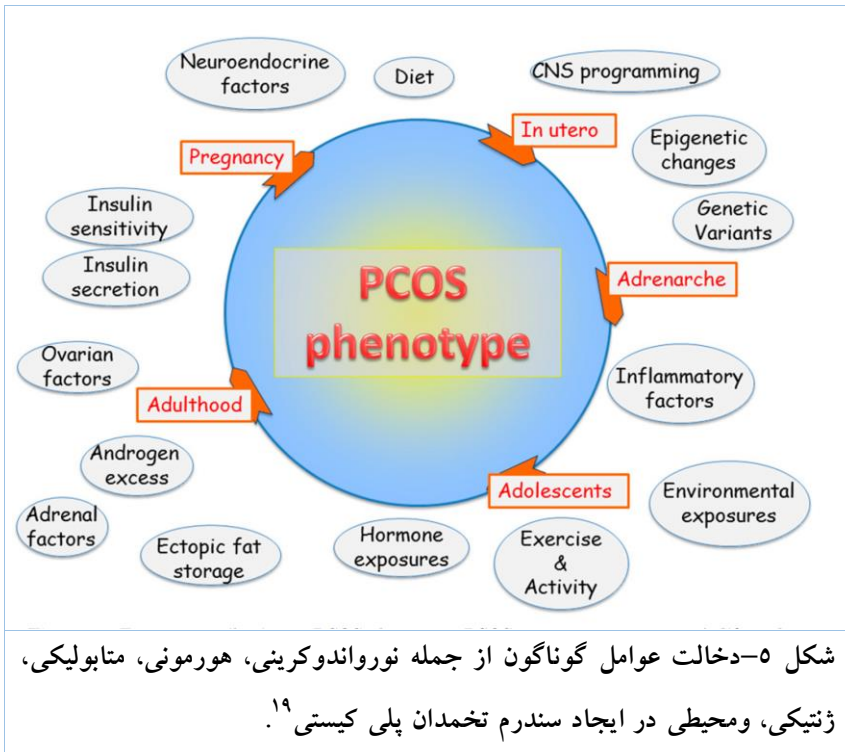
هیپرانسولینمی در مبتلایان به PCOS خرابی های دیگری هم به بار می آورد : باعث درهم ریختن وضع چربی های بدن می شود و سطح PAI-1 را در خون زیاد می کند. با افزایش PAI-1، فرد در معرض ترومبوزها قرار می گیرد^{۱۴}.

در PCOS، هر دو تخمدان بزرگ می شود. تخمدان را کیسول صاف و ضخیمی پوشانده است؛ این کیسول فاقد عروق است. در برش عرضی، در زیر همین کیسول، در بخش محیطی تخمدان، فولیکول های فراوان، هریک در مراحل مختلف اترزی قرار گرفته اند. بارزترین نمای بافتی در PCOS، هیپرپلازی یاخته های استرومای تک است که پیرامون فولیکول های از رشد بازمانده را گرفته اند. در زیر میکروسکوپ، یاخته های تک لوتئینه شده را می توان دید^{۱۴}.

دلایلی در دست است که کار سیتوکروم P450c17 خراب است؛ این ۱۷-هیدروکسیلاز، همان آنزیمی است که تنظیم سرعت تولید آندروژن ها را در اختیار دارد^{۱۴، ۱۶}.

طرح توارث PCOS چگونه است؟ از نظر ژنتیک بسیار ناهمگون و متنوع است. هنوز معلوم نیست که سهم نابسامانی های ژنتیکی در ایجاد آن چقدر و چگونه است. اصلاً مطالعه مبنای ژنتیکی چنین سندرمی کار ساده ای نیست. اولاً سندرمی است بسیار نامتجانس. در زنان یائسه به سختی می توان از روی سابقه قبلی، چنین تشخیصی را مسلم گرفت، زاد و ولد مردم کلاً کم شده است، علت این سندرم هنوز خوب معلوم نیست، و تعداد ژن هائی که فکر می کنیم دخالت دارند، خیلی زیاد است^{۱۴}. بسیاری از مطالعات مربوط به ژنتیک این سندرم، استحکام کافی ندارند،

و ژن های احتمالی را که نام برده اند، میزان دخالت شان قانع کننده نبوده است^{۱۹، ۲۰} (شکل ۵).



از مطالعه روی خانواده های مبتلا به PCOS، معلوم شد در بسیاری از آن خانواده ها، طرح توارث، غالب اتوزومی است. موی بدن پدر زن های دچار PCOS ممکن است غیرطبیعی زیاد باشد، خواهرهای دچار هیرسوتیسم و الیگومنوره باشند، و مادران شان ممکن است الیگومنوره داشته باشند^{۲۰}. در یک مطالعه روی جمع بزرگی از زنان مبتلا به PCOS معلوم شد اگر یکی از خویشاوندان درجه یک آنان دیابت قندی داشته باشد، با احتمال زیاد دچار ناهنجاری های متابولیک، اختلال تحمل به گلوکز، و دیابت قندی می شوند^{۲۰}. علاوه بر این ها، در یک مطالعه روی دوقلوها، معلوم شد اگر دوقلوها، تک زیگوتی باشند، با

احتمال ۷۱٪ و اگر دو زیگوتی باشند، با احتمال ۳۸٪، PCOS را به ارث می‌برند؛ در خواهران دیگر هم، میزان توارث، همان ۳۸٪ بود^{۲۱}.

در یک مطالعه موردی-شاهدی در انگلستان، شامل ۶۳ بیمار مبتلاء به PCOS و ۱۳۰۰ زن شاهد، برای اولین بار، متوجه شدند که بین PCOS و چاقی، ارتباط ژنتیکی پراهمیتی وجود دارد^{۲۲}. این محققین متوجه شدند که گونه ای از ژن FTO (rs9939609)، که می‌دانیم شخص را در معرض چاقی عادی قرار می‌دهد (فرد دارنده آن را به طور قابل ملاحظه ای مستعد ابتلاء به PCOS می‌کند).

Wickenheisser و همکارانش گزارش کردند در یاخته های مبتلایان به PCOS، فعالیت پروموتور CYP17، چهار بار بیشتر است. این دانشمندان گفتند علت پیدایش PCOS، تا اندازه ای با تنظیم ژن CYP17 مرتبط است^{۲۳}. در یک مطالعه دیگر با استفاده از مارکر های میکرو سالت، برای یافتن ارتباطی با چهار ژن - CYP19، CYP17، FST، و INSR -، تنها در مورد یک مارکر در کنار ژن INSR، رابطه ای قابل ملاحظه با PCOS پیدا کردند. این دانشمندان گفتند در ناحیه INSR روی کروموزوم 19p13.3، جایگاه زمینه سازی برای PCOS وجود دارد (نام آن را PCOS1 گذاشتند)، لیکن نتوانستند بگویند که خود ژن INSR در این زمینه سازی نقش دارد^{۲۴}.

در مطالعات بعدی رابطه با ژن های دیگر را یافتند. از جمله متوجه شدند ۱۵ ناحیه از ۱۱ ژنی که قبلاً معلوم شده بود بر مقاومت به انسولین، چاقی، یا دیابت شیرین نوع ۲ تاثیر دارد، با PCOS ارتباطاتی دارد^{۲۵}. معلوم شد افراد مبتلاء به PCOS با احتمال بیشتری نسبت به گونه بالادستی ژن PON1 و آلل مورد توجه در IGF2، هوموزیگوت هستند. جالب آن که همان گونه ژن PON1، موجب کاهش بیان ژن می‌شود و از این راه

استرس اکسیداتیو را زیاد می کند. هنوز روشن نیست، گونهٔ ژن IGF2 چه اثراتی دارد، لیکن می دانیم که IGF2، ترشح آندروژن ها را از تخمدان و آدرنال زیاد می کند.^{۲۶}

در یک مطالعه، Goodarzi و همکاران نقش دو ایزوفرم ژن ۵-آلفا-ردوکتاز (SRD5A1 و SRD5A2) را در ۲۸۷ زن مبتلا به PCOS و ۱۸۷ زن سالم مورد بررسی قرار دادند. در مورد SRD5A1، ۷ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی و در مورد SRD5A2، ۸ پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی را تعیین و ارتباط شان را با PCOS مطالعه کردند. معلوم شد وجود لوسین در جایگاه ۸۹ ژن SRD5A2، افراد دارای آن را از ابتلاء به PCOS حفاظت می کند. وقتی این یافته را با یافته های بالینی Vassiliadi و همکارانش که وضع استروئیدهای ادرار را در زنان مبتلا به PCOS را بررسی کردند، مورد توجه قرار بدهیم، آن وقت به اهمیت نقش ۵-آلفا-ردوکتاز در ایجاد این سندرم پی می بریم.^{۲۷}

برای یافتن ژن هائی که در ایجاد PCOS نقش دارند در مردم هان چین مطالعه ای تمام ژنوم انجام شد. در سه ناحیه، روی کروموزوم های 2p16.3، 2p21، و 9q33.3 ارتباط مستحکمی پیدا کردند. آن پلی مورفیسم روی جایگاه 2p16 که مستحکم ترین ارتباط را با PCOS دارد، نزدیک چندین ژن قرار گرفته است که در تشکیل خود بیضه دخالت دارند و رمزگذار ژن گیرنده هورمون لوتئینیزان (LH) و گنادوتروپین جفتی انسان (HCG) هستند. این پلی مورفیسم همچنین در ۲۱۱ کیلوباز بالادست ژن FSHR قرار دارد؛ این ژن رمزگذار گیرنده FSH است.^{۲۸}

آن پلی مورفیسم روی جایگاه 2p21 که مستحکم ترین ارتباط را با PCOS دارد، رمزگذار چند ژن از جمله ژن THADA است که می دانیم با

دیابت شیرین نوع ۲ ارتباطاتی دارند. علاوه بر آن در جایگاه 9q33.3 نزدیک ژن DENND1A، ۶ پلی مورفیسم مهم یافته اند که با PCOS ارتباط دارد. نکته مهم آن که ژن DENND1A با ژن ارتباط متقابل دارند و از مطالعات قبلی می دانیم که افزایش ERAP1 در سرم با PCOS و چاقی مرتبط است^{۲۹}.

تحقیق در باره مبنای ژنتیک PCOS با شتابی زیاد ادامه دارد. ژن های جدیدی کشف می شوند و نقش ژن های تاکنون کشف شده، روشن تر می شود. مثل همه سندرم های دیگر، برخی دارای هویت فیزیوپاتولوژیک و نمای بالینی مشخصی میشوند. راه تشخیص و درمان معینی پیدا می کنند.

میزان بروز و شیوع

در امریکا سندرم تخمدان پلی کیستی (PCOS)، یکی از شایع ترین بیماری های هورمونی در زنان در سنین باروری است؛ شیوع آن را ۴ الی ۱۲ درصد گزارش کرده اند^{۳۰، ۳۱}. زنان در مراجعه برای مشکلات دستگاه تولید مثل، تا ۱۰ درصد موارد با تشخیص PCOS روبرو می شوند^{۳۲}. در اروپا، میزان شیوع را ۶/۵ - ۸ درصد گزارش کرده اند^{۳۳، ۳۴}.

در قوم های مختلف اختلاف آمار هیرسوتیسم، بسیار زیاد است. به عنوان مثال در زنان آسیائی ساکن آسیای شرقی و جنوب شرقی، با مقدار آندروژن سرمی یکسان، میزان شیوع هیرسوتیسم کمتر از زنان سفید پوست است. در یک مطالعه که هیرسوتیسم را در زنان ساکن جنوب چین بررسی کرده اند، شیوع آن ۱۰/۵ درصد بود^{۳۵}. در زنان هیرسوت، میزان

بروز آکنه، بی‌نظمی قاعدگی، تخمدان‌های پلی‌کیستی، و آکانتوز نیگریکان خیلی زیاد بود^{۳۵}.

جدول ۱ - فراوانی PCOS در مناطق مختلف ایران بر مبنای سه معیار رایج (%)			
	NIH	Rotterdam	AE-PCOS S
تهرانی ^{۳۶} چند منطقه ایران، ۲۰۱۱	۷/۱	۱۴/۶	۱۱/۷
محرابیان ^{۳۷} اصفهان ۲۰۱۲	۷	۱۵/۲	۷/۹
رشیدی ^{۳۸} اهواز، ۲۰۱۳	۴/۸	۱۴/۱	۱۲

در ایران هم میزان شیوع را بسته به معیار مورد استفاده، از حدود ۵ الی ۱۵ درصد گزارش کرده اند^{۳۶-۳۸} (جدول ۱).

سندرم تخمدان پلی‌کیستی زنان را در سن‌های مختلف، از نوجوانی تا یائسگی گرفتار می‌کند. سن شروع آن اغلب پیش از اولین قاعدگی (پیش از رسیدن سن استخوانی به ۱۶ سال) است. لیکن تشخیص بالینی این سندرم به تأخیر می‌افتد، زیرا در آن سن و سال، فرد مبتلا هنوز نگرانی‌هایی در باره بی‌نظمی قاعدگی، هیرسوتیسم، و علائم دیگر ندارد. علاوه بر آن در دو سال اول پس از منارش، بسیاری از نشانه‌های بلوغ با یافته‌های PCOS، هم‌پوشانی دارد. زنانی که آمادگی ژنتیکی به PCOS دارند، اگر وزن‌شان کم یا طبیعی باشد، ممکن است علائم و نشانه‌ای نداشته باشند، و پس از آن که چاق شدند، یافته‌های PCOS یکی یکی ظاهر می‌شوند^{۱۵}.

نمای بالینی

شرح حال

فرد مبتلاء به سندرم پلی کیستی تخمدان، با یک یا چند مورد زیر مراجعه می کند یا در جریان مراجعه به خاطر مشکلات دیگر، نظر پزشک به این سندرم جلب می شود:

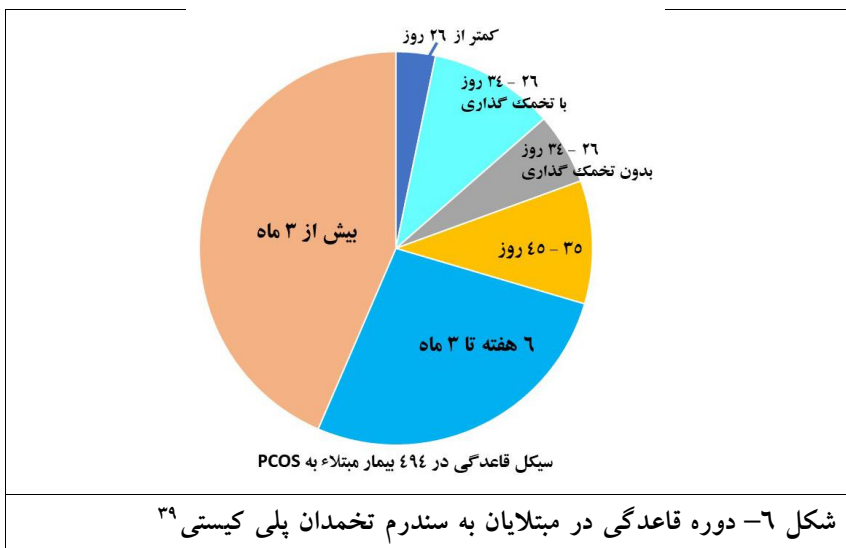
- اختلالات در قاعدگی
- هیپرآندروژنیسم / هیرسوتیسم
- ناباروری
- چاقی و سندرم متابولیک
- دیابت قندی

اختلال قاعدگی

بیمار مبتلاء به PCOS دچار انواع مختلف اختلال در قاعدگی است ، این اختلال را به فقدان مزمن تخمک گذاری ربط می دهند. پس از اولین قاعدگی (منارش)، معمولاً قاعدگی روال منظمی پیدا نمی کند. برخی از زنان دچار الیگومنوره اند. هر ۴۵ روز الی شش ماه، یکبار قاعده می شوند. به عبارت دیگر تعداد قاعدگی سالیانه شان کمتر از ۹ بار است. برخی دیگر آمنوره ثانویه دارند؛ به عبارت دیگر قاعدگی شان شش ماه یا بیشتر عقب می افتد. سیکل های قاعدگی شان بدون تخمک گذاری است؛ و در اثر آن خونریزی های غیر طبیعی دارند و نابارورند^{۳۹} (شکل ۶).

در PCOS، بی نظمی قاعدگی از همان حوالی منارش شروع می شود. این دختران زودتر آثار بلوغ پیدا می کنند و منارش شان هم زودتر اتفاق می افتد. دختران مبتلا به PCOS گاهی پیش از منارش هم دچار چاقی و

هیپرسوتیسم اند. شایع ترین علت بستری دختران نوجوان در بیمارستان به خاطر خونریزی غیر طبیعی، همین PCOS است. طبق یک آمار از ۱۲۵ مورد بستری به خاطر خونریزی غیرطبیعی زنان، ۳۳٪ مربوط به PCOS بود^{۴۰}. هم شدت هیپرسوتیسم، هم شدت اختلال قاعدگی، به شدت مقاومت نسبت به انسولین وابسته است.



در آغاز اگر وزن این بیماران طبیعی باشد، ممکن است علائمی از این سندرم نشان ندهند. پس از آن که چاق شدند، این یا آن نشانه PCOS ظاهر می شود.

هیپراندروژنیسم

هیپراندروژنیسم به صورت افزایش رویش موی ترمینال با طرحی مردانه خودنمایی می کند. محل شایع رویش این موها روی لب بالائی (سبیل)، چانه (ریش)؛ اطراف نوک پستان، در مسیر لینا آلبای پائین شکم است. بعضی از بیماران آکنه هم دارند، برخی دیگر طاسی طرح مردانه (آلופسی مردانه) هم پیدا می کنند.

نشانه های دیگر، در واقع شدیدتر، هیپرآندروژنیسم، شامل بزرگ شدن کلیتوریس، افزایش توده عضلانی، کلفتی صدا، از مشخصات شکل فوق العاده شدید PCOS است: چنین حالتی را Hyperthecosis می نامند. با مشاهده این علائم و نشانه های شدید باید به فکر بیماری های مهم تری بود که عبارتند از تومورهای آندروژن ساز، مصرف بی رویه آندروژن، و هیپرپلازی مادرزادی آدرنال مردساز.

باروری

دسته ای از زنان مبتلاء به PCOS نابارورند. تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS، کم و نامنظم است. دیرتر از زنان دیگر آبستن می شوند و تعداد فرزندانشان هم دلخواه آنان نیست. افتادن جنین و سقط هم در آنان زیادتر است.

چاقی و سندرم متابولیک

نزدیک به نیمی از مبتلایان به PCOS چاقند. میزان چاقی (BMI) در جوامع مختلف با هم فرق دارد. مثلاً زنان آمریکائی مبتلا به PCOS در مقایسه با زنان ایتالیائی مبتلا به همین سندرم، BMI بیشتری دارند^۱. همه زنان مبتلا به PCOS را باید از نظر عوامل خطر قلبی عروقی بررسی کرد: BMI شان چقدر است؟ سطح چربی ها و لیپوپروتئین های ناشتای خون شان چقدر است؟ و کدام عامل خطر سندرم متابولیک را دارند؟

بسیاری از مبتلایان به PCOS، مشخصات سندرم متابولیک را دارند. در یک مطالعه میزان شیوع سندرم متابولیک در زنان مبتلا به PCOS، ۴۳ درصد بود^۳. مشخصات سندرم متابولیک در زنان عبارتند از

- چاقی شکم (دور کمر بیش از ۸۸ سانتی متر)،
- دیس لیپیدمی (سطح تری گلیسرید سرم بیش از ۱۵۰ mg/dL، سطح HDL-C کمتر از ۵۰ mg/dL)،

■ زیادی فشارخون،

■ -آمادگی برای التهاب به صورت زیادی سطح C راکتیو پروتئین،

■ -آمادگی برای ترومبوز به صورت زیادی سطح PAI-1 و فیبرینوژن^{۳۰}.

در زنان مبتلاء به PCOS، کلسیفیکاسیون شریان کرونر و ضخیم شدن انتیمای میانی کاروتید شیوع بیشتری دارد و مسئول آترواسکلروز تحت بالینی این بیماران است. در این زنان عامل های خطر قلبی عروقی فراوانند. آیا حوادث قلبی - عروقی هم در این افراد زیاد است؟ این موضوع در دست بررسی است.

دیابت شیرین

فراوانی دیابت شیرین در مبتلایان به PCOS آنقدر زیاد است که در همه مبتلایان به دیابت شیرین نوع ۲، باید به فکر PCOS بود. به همین خاطر، کالج آمریکائی مائائی زنان توصیه می کند افراد مبتلاء به PCOS را از نظر دیابت شیرین نوع ۲ و اختلال تحمل به گلوکز بیماریابی بکنید: سطح گلوکز ناشتا و سطح گلوکز ۲ ساعت پس از خوردن ۷۵ گرم گلوکز را اندازه بگیرید^{۳، ۴}. نزدیک به ۱۰ درصد زنان مبتلا به PCOS، دچار دیابت شیرین نوع ۲ هستند، و ۴۰ درصدشان هم تا سن ۴۰ سالگی دچار اختلال تحمل به گلوکز می شوند^{۴۲، ۴۳}.

آپنه در خواب

بسیاری از زنان مبتلا به PCOS دچار سندرم آپنه انسدادی در خواب (OSAS) هستند به همین خاطر در زنان چاقی که با مشکلات خواب مراجعه می کنند، باید به فکر PCOS بود^{۴۴، ۴۵}. اختلال تنفس در خواب، خود عامل خطری است برای بروز اختلالات متابولیک و سندرم

تخمندان پلی کیستی. این یافته هم بر لزوم بررسی اختلال تنفس در خواب در مبتلایان به PCOS تاکید می کند^{۴۶، ۴۷}.

معاینه

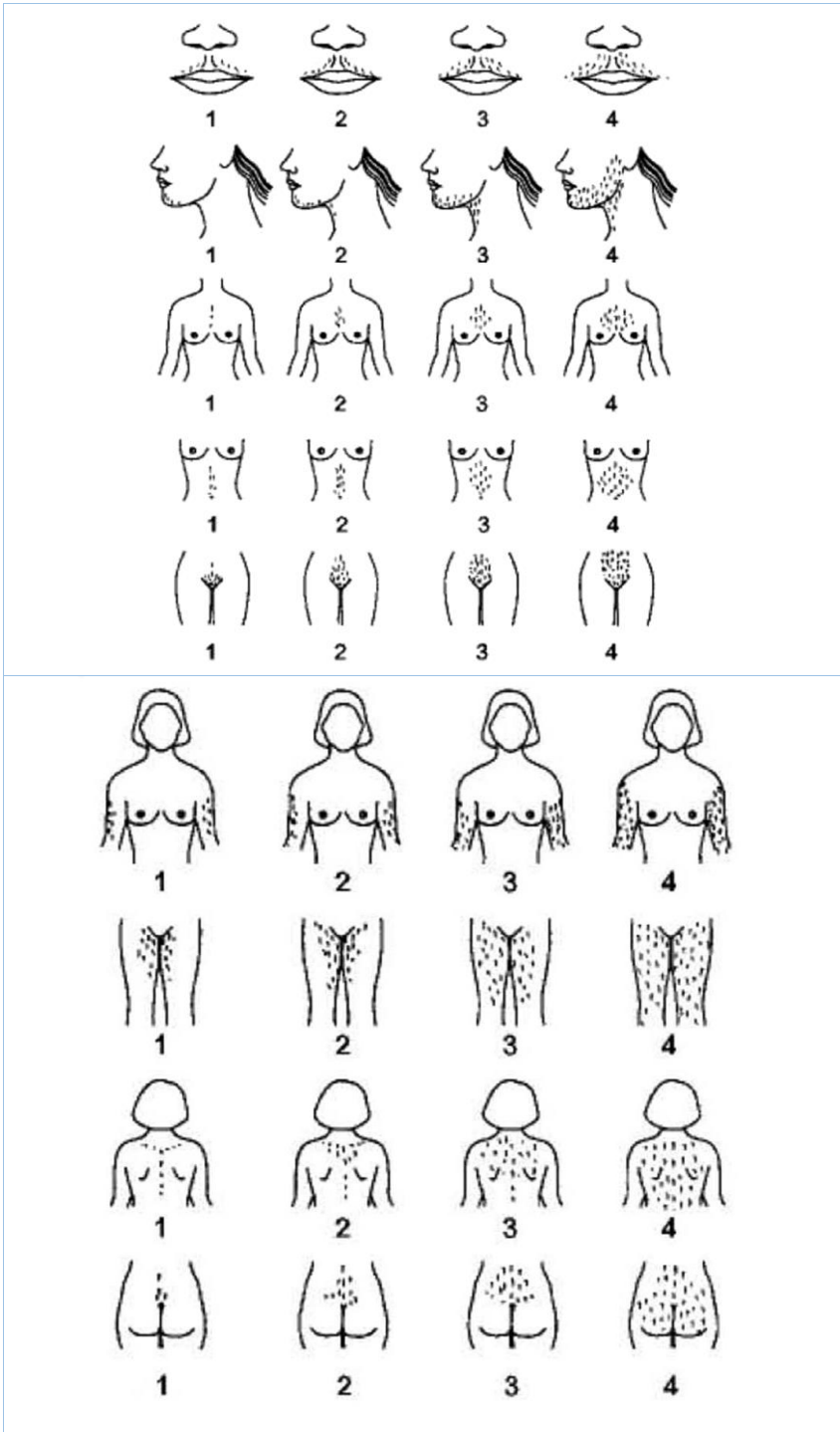
هیرسوتیسم و نشانه های مردانه

طرح رویش موی این دختران و زنان، ممکن است مردانه شود و آکنه پیدا کنند. برخی دارای نشانه های مردانه اند: شامل طاسی یا آلوپسی مردانه، افزایش توده عضلات، کلفتی صدا، یا بزرگی کلیتوریس. با مشاهده این علائم جدی هیرآندروژنیسم، باید حتما به فکر علل مهمتری بود که باعث آن می شوند. در بررسی موی بدن باید موی ولوس را از موی ترمینال باز شناخت (جدول ۲)

جدول ۲- تفاوت موی ولوس و ترمینال		
	موی ولوس	موی ترمینال
کمتر از پنج میلی متر	بیش از پنج میلی متر	درازی تار مو
نرم	زبر	لطافت
وجود ندارد	وجود دارد	مغز مو
یکنواخت	متنوع	شکل مو
اغلب ندارد	دارد	رنگدانه

برای ارزیابی موی بدن از "درجه بندی Ferriman-Gallwey اصلاح شده" (mFG= Modified ferriman- Gallwey)، که به مقدار موی ۹ ناحیه بدن، صفر تا چهار نمره می دهند، استفاده کنید. این ۹ ناحیه عبارتند از موی بالای لب، چانه، جلوی سینه، بالای شکم، پائین شکم،

ران، ناحیه کمر، و باسن (شکل ۷) ^{۴۸}. صفر یعنی بدون مو، چهار یعنی کاملاً پر مو.



شکل ۷- درجه بندی موی بدن بر اساس Ferriman Gallwey اصلاح شده ^{۴۸}.
 48. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;132:321-336.

در زن سفید پوست بالغ، نمره جمعی هشت یا بیشتر، غیر طبیعی محسوب می شود. شدیدترین پرموئی نمره اش می شود سی و شش.

در هنگام استفاده از نظام درجه بندی mFG، به چند نکته مهم باید توجه کرد. غفلت در این باب، ممکن است مشکلات تشخیصی و درمانی ایجاد کند:

اول- تمام بدن بیمار را نگاه بکنید و هر نه ناحیه را به دقت بررسی کنید.

سومین کنفرانس بین المللی غدد درونریز و متابولیسم

۱۳ تا ۱۷ شهریور ۱۳۷۴

The Third International Congress on Endocrine Disorders

Sept. 4-8, 1995



طرح رویش موی بدن در دختران و زنان دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی گیلان

دکتر فرشته سدادی*، دکتر محمدحسن هدایتی امامی

دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت

برای ارزیابی طرح رویش مو در دختران و زنان سالم، در سال ۱۳۷۳ در ۲۵۶ نفر از دختران و زنان دانشجوی دانشگاه علوم پزشکی گیلان، طبق سیستم درجه بندی Ferriman-Gallwey طرح رویش مو و درجه موی هر یک از نواحی نه گانه بدن (سیبل، چانه، جلوی سینه، روی شکم، ناحیه زهار، بازو، ران، پشت و پایین کمر) و از جمله موی ناحیه جلوی گوش بررسی شد.

سن دانشجویان مورد بررسی (۶/۵-/۹/۲۱) است. میانگین درجه موی هر یک از نواحی مذکور در کل دانشجویان به ترتیب عبارتست از: (۶۵/۰-/۵۵/۱)، (۶۷/۰-/۳۴/۱)، (۳۷/۰-/۱۱/۱)، (۳۸/۰-/۲۳/۱)، (۷۶/۰-/۶۸/۱)، (۴۰/۰-/۱۹/۱)، (۸۲/۰-/۶۹/۱)، (۲۹/۰-/۰۵/۱)، (۵۲/۰-/۲۹/۱) و (۷۴/۰-/۶۴/۱). میانگین میانگین درجه موی هر نفر، (۳۷/۰-/۳۸/۱) است.

شایعترین درجه موی هر ناحیه، درجه یک است که فراوانی آن عبارت است از: ۵۱٪ در سیبل (و ۳۰٪ درجه ۲)، ۷۴/۵٪ در چانه، ۹۰٪ در سینه، ۷۸٪ در شکم، ۴۸٪ در زهار (و ۳۳٪ درجه ۲)، ۸۰/۵٪ در بازو، ۵۱٪ در ران (و ۲۸/۵٪ درجه ۲)، ۹۶٪ در پشت، ۷۴٪ در پایین کمر و ۴۸٪ در جلوی گوش (و ۳۰٪ درجه ۲).

بدین ترتیب معلوم میشود که دختران و زنان مورد مطالعه، نسبتاً پرمو هستند و در اکثریت قریب به اتفاق موارد موی قابل ملاحظه ای (درجه ۱ و ۲) در هر یک از نواحی بدن دارند.

دوم - اگر بیمار آرایش و پیرایشی انجام داده باشد، ارزیابی موی بدن را لااقل به دو هفته بعد موکول کنید و متذکر شوید که بیمار تا آن موقع، کاری با موهای بدن خود نداشته باشد.

سوم - در هنگام استفاده از نظام درجه بندی mFG، سعی کنید تفاوت های این زمان و زمان دیگر، این بیمار و بیمار دیگر به حداقل برسد.

چهارم - مرز طبیعی و فوق طبیعی در نظام درجه بندی mFG، اغلب خیلی کم و، ۳ یا بیشتر است.

پنجم - در زنانی که تنها اندکی موی ترمینال شان زیاد است، یا در زنانی که از رشد بیش از اندازه موی بدن خود شاکی اند، آندروژن های خون را اندازه بگیرید.

ششم - رشد موی ترمینال مربوط به زیادی آندروژن، پدیده ای است پیشرونده و در ابتدای نوجوانی ممکن است هنوز خوب عیان نشده باشد.

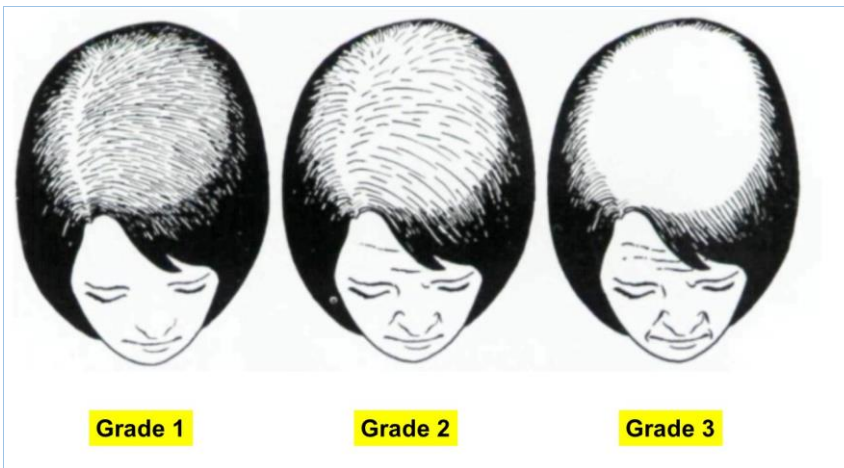
در تعریف هیرسوتیسم، اتکای اصلی، روی "زیادی" مو است. چقدر مو، موی "زیاد" است؟ نمره بالاتر از نمره صدک ۹۵ ام هر جمعیتی را "زیاد" حساب می کنند. با این تعریف، نمره مرزی mFG، در جمعیت های مختلف، ۶، ۷، ۸، حتی ۱۰ می شود. اطلاق غیر طبیعی به آن صدک ۵ ام بالائی، مبنای بیولوژیک و طبی محکمی ندارد. بر مبنای نتایج مطالعات گوناگون، پیشنهاد این است که طبق درجه بندی mFG، نمره ۳، مرز موی غیر طبیعی به حساب بیاید. بدین ترتیب با نمره ۶ یا بیشتر،

می گویند بیمار دچار "هیرسوٹیسم" است ، و با نمره ۳ به بالاتر، می گویند رشد موهای ترمینال، "غیر طبیعی" است.

هیپراندروژنیسم، دو نشانه بالینی دیگر هم دارد: آکنه و آلوپسی.

آکنه بدون هیرسوٹیسم، نشانه خوبی از زیادی آندروژن ها نیست. معیار مناسبی برای تمیز آکنه "طبیعی" از آکنه مربوط به هیپراندروژنیسم وجود ندارد.

برای ارزیابی ریزش موی سر، آلوپسی مردانه، معیار های مختلفی پیشنهاد کرده اند، ساده ترین و رایج ترین آن، درجه بندی Ludwig است (شکل ۸)^{۴۹}. همه زنانی که دچار آلوپسی مردانه می شوند، دچار هیپراندروژنیسم نیستند.



شکل ۸- درجه بندی آلوپسی Ludwig

درجه ۱- نازک شدن محسوس موی فرق سر. مرز قدامی، به خط موی پیشانی نمی رسد و یک تا سه سانتی متر عقب تر می ماند.

درجه ۲- موی همان ناحیه ای که در درجه یک نازک شده بود، به طور واضح کم پشت هم می شود.

درجه ۳- در همان ناحیه درجه یک و دو، سرکلاملاً طاس میشود.

49. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. Br J Dermatol. 1977;97:247-5

چاقی

نزدیک به ۵۰٪ زنان مبتلا به PCOS، دچار چاقی شکم اند، دور کمرشان از ۸۸ سانتی متر بیشتر است.

آکانتوز نیگریکان

در آکانتوز نیگریکان، وسعتی از پوست کلفت می شود، دارای سطحی با پرزهای مخملی تیره رنگ است. محل های شایع آن، کنار و پس گردن، زیر بغل، و زیر پستان ها، بین چین ها و نواحی باز بدن مثل آرنج و روی مفصل انگشتان است. در مبتلایان به PCOS، فکر می کنند علت آکانتوز نیگریکان، مقاومت نسبت به انسولین است؛ البته نوع خانوادگی آن هم وجود دارد. توجه داشته باشید که آکانتوز نیگریکان ممکن است نشانه ای از بدخیمی باشد.

آکانتوز نیگریکان را طبق شرح زیر، درجه بندی می کنند (شکل ۹):

- (صفر) - بدون ضایعه: با نگاه دقیق از نزدیک هم، ضایعه دیده نمی شود
- (۱) - با ضایعه: با نگاه از نزدیک به خوبی دیده می شود. افراد عادی متوجه آن نمی شوند. وسعت آن قابل اندازه گیری نیست.
- (۲) - خفیف: محدود به قاعده جمجمه؛ معمولاً به سطح طرفی گردن گسترش نیافته است
- (۳) - متوسط: به سطح طرفی گردن گسترش یافته ولی از روبرو قابل دیدن نیست.
- (۴) - شدید: از روبرو هم قابل دیدن است.
- (۵) - شدید: ضایعه مرز مشخصی پیدا کرده است.

درجه	
1	
2	
3	
4	

شکل ۹ - درجه بندی آکانتوز نیگریکان

فشار خون

آن دسته از مبتلایان به PCOS که دچار سندرم متابولیک هستند، ممکن است فشارخون شان بالا، فشار خون سیستولی ۱۳۰ میلی متر جیوه یا بیشتر و فشار خون دیاستولی ۸۵ میلی متر جیوه یا بیشتر باشد.

بزرگی تخمدان

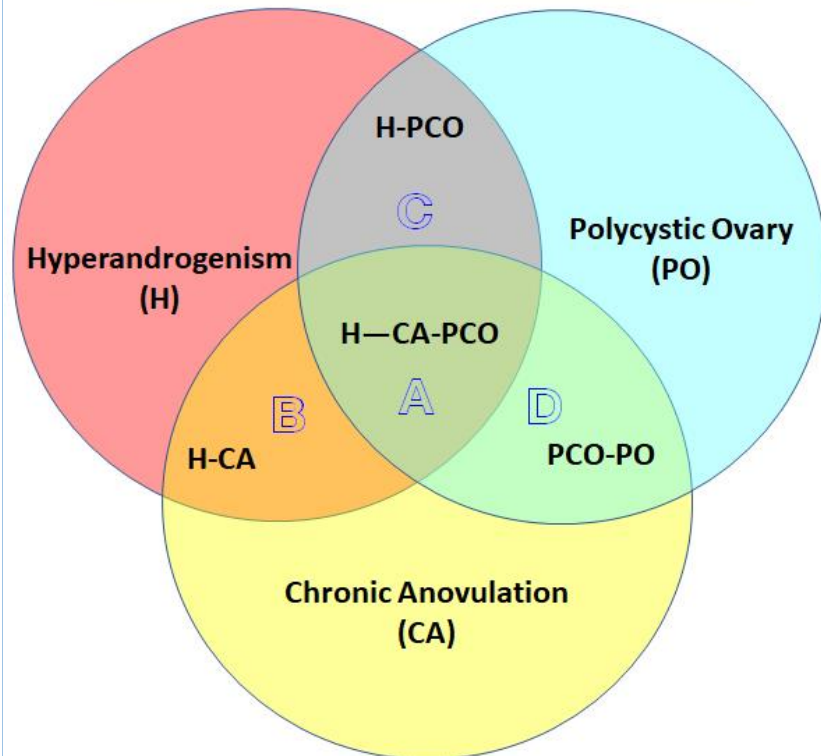
همه مبتلایان به PCOS، تخمدان های شان بزرگ نمی شود. حتماً به توده های تخمدانی هم توجه بکنید.

زیرگروه های PCOS

بر اساس سه رکن تشخیصی و مشکلات متعددی که مبتلایان به این سندرم دچار آن هستند، یا دچار آن می شوند، و عواقب و عوارض همه آن ها، زیر گروه های چهارگانه ای قابل شناسائی است (جدول ۳). در هر گروه بعداً مشکلات تازه ای پیدا می شود. لذا تشخیص، بررسی، درمان و مراقبت بعدی در هر گروه متفاوت است. مبنای گروه بندی در شکل و جدول دیده می شود. معمولاً نوع کلاسیک (۱ یا A) و نوع NIH (۲ یا B) را در یک دسته قرار می دهند و همان کلاسیک می نامند.

جدول ۳ - چهار گروه مبتلایان به PCOS				
Phenotype	1	2	3	4
	A	B	C	D
	Classic	NIH	Ovulatory	Normo-androgenic
Hyperandrogenism	Yes	Yes	Yes	No
Chronic Anovulation	Yes	Yes	No	Yes
Polycystic ovaries	Yes	No	Yes	Yes
NIH 1990	X	X		
Rotterdam 2003	X	X	X	X
AE-PCOS society 2006	X	X	X	

Subtypes of Polycystic Ovary syndrome



شکل ۱۰- زیرگروه های PCOS

فراوانی هر یک از این دسته ها هم، در جمع مبتلایان به PCOS فرق می کند (شکل ۱۰). در آمارهای دیگر هم برحسب جمعیت مورد مطالعه، قومیت، و سن، تفاوت ها اندک است. فراوانی مشکلات دیگری که در مبتلایان به PCOS دیده می شود، در هر یک از این زیرگروه ها، فرق های اساسی باهم دارد. مثلا فراوانی مقاومت نسبت به انسولین در کل بیماران مبتلا به PCOS

، حدود ۷۰٪ است. ولی این رقم در گروه کلاسیک، ۸۰٪، در گروه C، ۶۵٪ و در گروه D، تنها ۳۸ درصد است^{۵۱، ۵۰}.

چند نکته مهم برای تشخیص

هنوز معیار مورد قبول همه برای تشخیص PCOS ارائه نشده است؛ چند انجمن و سازمان در چند دهه اخیر معیارهایی برای تشخیص ارائه کرده اند (جدول ۴).

هیپراندروژنیسم بالینی و/یا آزمایشگاهی، فقدان مزمن تخمک گذاری و الیگومنوره، و وجود کیست هائی در تخمدان سه رکن اصلی تشخیص اند، با تبصره هائی مثل وجود لااقل دو مورد از سه مورد، یا واجب بودن رد کردن سایر علل.

نمای بالینی و آزمایشگاهی، راه های تشخیص و جوانب مختلف درمان در دختران نوجوان و جوان و زنان، باهم فرق دارد. معیارهایی که ارائه شده، عمدتاً مناسب زنان مبتلا به این سندرم است. در مورد دختران نوجوان و جوان حوالی بلوغ، استفاده از این دستورالعمل ها، به چند دلیل، مسئله ساز است:

اول- در چند سال اول پس از منارش، فقدان تخمک گذاری و بی نظمی های قاعدگی بسیار شایع است، لذا یکی از معیارهای اصلی تشخیص، کارآئی خود را از دست می دهد. دوره های قاعدگی بدون تخمک گذاری، بخشی از روال طبیعی بلوغ است؛ در سال اول پس از منارش، ۸۵٪، در سال سوم، ۵۹٪ و در سال ششم ۲۵٪ سیکل های قاعدگی بدون تخمک گذاری اند. در سال اول پس از منارش، در ۳۵٪ دختران قاعدگی نامنظم است.

جدول ۴- معیارهای تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستی.
نظرات انجمن ها و سازمان های مختلف

	Clinical or biochemical hyperandrogenism	Oligomenorrhoea/ chronic anovulation	Polycystic ovaries	
NIH, 1990 ¹	Yes	Yes	No	Exclude other causes
Rotterdam (ESHRE/ASRM), 2003 ²	Yes	Yes	Yes	Requires 2 of 3 criteria
Androgen Excess Society, 2009 ³	Yes	Yes	Yes	Hyperandrogenism+ 1 other criterion
Rotterdam (ESHRE/ASRM) ⁴	Yes	Yes (* present for at least 2 years)	Yes	Clinical and biochemical hyperandrogenism
Endocrine Society/Clinical Practice Guidelines, 2013 ⁵	Yes	Yes	Not in adolescents	In adults, requires 2 of 3 criteria

NIH, National Institutes of Health; PCOS, polycystic ovary syndrome

1-Zawadzki J, Dunaf A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaf A, Givens J, Haseltine F, et al., eds. Polycystic ovary syndrome. Cambridge, MA: Blackwell Scientific Publications, 1992:377.

2-Hum Reprod 2004;19:41-7.; 3- Fertil Steril 2009;91:456-88.; 4- Fertil Steril 2012;97:28-38.e25. 5- J Clin Endocrinol Metab 2013;98:4565-92.

دوم- نشانه های شایع هیپراآندروژنیسم در بالغین هم، در نوجوانان و جوانان کارآیی ندارد، زیرا هیرسوتیسم هنوز در حال پیدایش است و تمام کمال خود را نشان نداده است، آکنه هم بخشی از روند بلوغ به حساب می آید و آکنه ولگاریس آن چنان شایع است و شدت آن هم در دختران، آن چنان متنوع است که نمی توان به عنوان معیاری تشخیصی از آن استفاده کرد.

سوم- اندازه گیری سطح تستوسترون سرم هم پر از ابهام است. در سیکل های بدون تخمک گذاری، مقدار آن رو به افزایش است. لذا در دختران نوجوان، دامنه و مرز طبیعی قابل قبولی از مقدار آن در دست نیست. معلوم نیست چه تعداد از دختران جوانی که دچار هیپراآندروژنیسم دوران بلوغ هستند، در بزرگ سالی هم دچار آن خواهند ماند.

چهارم- تخمدان دختران در حال بلوغ، پر از کیست است. اگر معیار سونوگرافی تخمدان بزرگسالان، مبنا قرار بگیرد، تقریباً همه این دختران مبتلا به تخمدان های پلی کیستی به حساب خواهند آمد. علاوه بر آن در دوران بلوغ، سونوگرافی واژینال امکان پذیر نیست و سونوگرافی از راه شکم هم ممکن است خوب، وضعیت تخمدان ها را نشان ندهد.

به همین دلیل در دوران بلوغ روی هیپراآندروژنیسم بالینی و آزمایشگاهی تاکید می شود. با مشاهده کوچکترین ردپائی از زیادی آندروژن، بررسی کامل لازم است. توجه به سابقه خانوادگی، وزن، و نشانه های بالینی مقاومت نسبت به انسولین هم، از نکات دیگری است که بررسی دقیق تر را لازم می کند.

همه بیماری‌ها و حالات دیگر که وجه تشابهی با سندرم تخمدان پلی‌کیستی دارند، در تشخیص افتراقی قرار می‌گیرند؛ باید اول وجود همه آن‌ها را یکایک رد کرد و بعد تشخیص PCOS گذاشت.

در جدول ۵ در تشخیص افتراقی‌های PCOS ذکر شده است.^{۵۲}

بسیاری از این موارد، بسیار نادرند. لیکن به خاطر اهمیتی که دارند و عوارضی که ایجاد می‌کنند، و به خاطر آن‌که اشتباه در تشخیص، عواقب ناگواری دارد، باید جداً مورد توجه قرار بگیرند. از روی شرح حال، معاینه، و آزمایش‌های مربوطه، به راحتی می‌توان مواردی مثل کم‌کاری تیروئید، زیادی پرولاکتین، هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (نوع دیررس)، مصرف استروئیدهای آنابولیک، داروها، و حتی تومورهای آدرنالی یا تخمدانی آندروژن‌ساز را تشخیص داد. بیمار دچار سندرم کوشینگ ممکن است علائم و نشانه‌های کلاسیک این سندرم را نداشته باشد؛ در موارد لازم با انجام آزمایش مربوط به آن، تشخیص آن روشن می‌شود. تشخیص مقاومت به گلوکوکورتیکوئید، کار دشواری است. گاهی مشاوره با متخصص غدد داخلی لازم می‌شود. با این همه، بیمار ممکن است علاوه بر یکی از موارد مذکور، در زمینه، دچار سندرم تخمدانی پلی‌کیستی هم باشد.

کالج سلطنتی مائمی و زنان برای همه دختران و زنانی که فکر می‌کنند دچار سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستی هستند، انجام آزمایش‌های پایه زیر را توصیه می‌کند:

آزمایش کار تیروئید
آزمایش سطح پرولاکتین سرم
تعیین شاخص آندروژن آزاد

A. Physiologic adolescent anovulation

B. Functional gonadal hyperandrogenism

1. PCOS/primary functional ovarian hyperandrogenism (common form of PCOS)
2. Secondary functional ovarian hyperandrogenism
 - a. Virilizing congenital adrenal hyperplasia
 - b. Ovarian steroidogenic blocks
 - c. Insulin resistance syndromes
 - d. Acromegaly
 - e. Epilepsy \pm valproic acid therapy
3. Disorders of sex development
4. Pregnancy-related hyperandrogenism

C. Functional adrenal hyperandrogenism

1. PCOS/primary functional adrenal hyperandrogenism (uncommon form of PCOS)
2. Virilizing congenital adrenal hyperplasia
3. Other glucocorticoid-suppressible adrenal hyperandrogenism
 - a. Hyperprolactinemia
 - b. Cortisone reductase deficiency
 - c. Apparent dehydroepiandrosterone sulfotransferase deficiency
4. Glucocorticoid-nonsuppressible adrenal hyperandrogenism
 - a. Cushing's syndrome
 - b. Glucocorticoid resistance

D. Peripheral androgen metabolic disorders

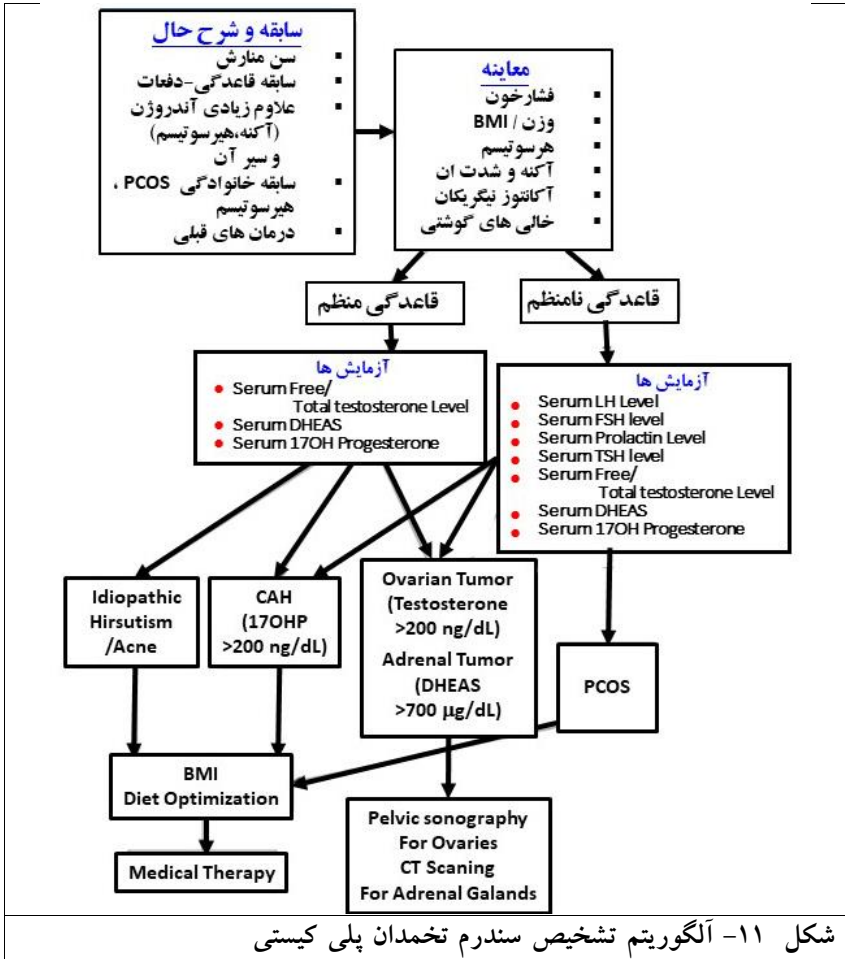
1. Obesity
2. Idiopathic
3. Portohepatic shunting

E. Virilizing tumors

F. Androgenic drugs

در زنانی که نازایی هم دارند، بررسی بیشتری لازم است. همسرشان هم باید مورد بررسی قرار بگیرد. سندرم ترنر را می توان با انجام کاریوتیپ تشخیص داد.

نمونه خون را صبح ناشتا، اول وقت بگیرید. در زنانی که قاعدگی منظمی دارند، نمونه را روز ۵ الی ۹ پس از شروع قاعدگی بگیرید. زنانی که اولیگومنوره یا آمنوره دارند، حتما از نظر آبستنی آزمایش بخواهید.



آزمایش های بیمار یابی (شکل ۱۱)

اگر به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال دیررس ناشی از کمبود ۲۱- هیدوکسیلاز شک کردید، آزمایش تحریک با کوزینتروپین انجام بدهید. پس از تزریق وریدی کوزینتروپین، ۱۷- هیدروکس پروژسترون را اندازه

بگیرید. اگر مقدار آن ۶۰ دقیقه پس از تزریق از ۱۰۰۰ نانوگرم در دسی لیتر بیشتر شد، این تشخیص تأیید می شود.

اگر به سندرم کوشینگ و آکرومگالی شک کردید، با آزمایش های مربوطه می توان تشخیص را معلوم کرد. این سندرم های نادر نیاز به بررسی دقیق تر دارند، در صورت شک، توصیه می شود با متخصص غدد داخلی مشاوره شود. در صد کمی از مبتلایان به PCOS، پرولاکتین سرم کمی زیاد است. برای تأیید هیپرپرولاکتینمی بررسی بیشتر ضروری است.

اندازه گیری سطح هورمون ها

برای تشخیص یا رد کردن تشخیص های افتراقی در مبتلایان به PCOS آزمایشات هورمونی زیر انجام می شود:

آندروژن ها (تستوسترون، آندروستندیون، و ۱۷-هیدورکسی پروژسترون) و SHBG

گنادوتروپین ها (LH ، FSH ، BetaHCG)

هورمون های کار تیروئید (TSH ، Free Thyroxine)

پرولاکتین، IGF-1

آندروژن ها

با اندازه گیری سطح تستوسترون توتال و آزاد یا با محاسبه شاخص آندروژن آزاد، می توان زیادی آندروژن ها را بررسی کرد. سطح تستوسترون آزاد (بهتر از آن شاخص آندروژن آزاد) نشانه خوبی از زیادی آندروژن است. در مبتلایان به PCOS، سطح آندروژن های دیگر، نظیر DHEA-S ممکن است طبیعی یا تنها اندکی بیش از طبیعی باشد. در مبتلایان به PCOS، سطح SHBG معمولاً کم تر از مقدار طبیعی است.

سطح آندروستندیون هم در زنان مبتلاء به PCOS زیادتر از طبیعی است، منشاء این آندروژن هم از تخمدان است هم از ادرنال: ۶۰٪ از تخمدان، ۴۰٪ از ادرنال.

بیماران مبتلا به تومورهای آندروژن ساز تخمدان و ادرنال، با هیرسوتیسم، آمنوره، و نشانه های مردسازی مراجعه می کنند. در غالب موارد از روی شدت علائم و سرعت پیدایش آن ها، معلوم می شود که توموری آندروژن ساز درکار است، و آزمایشات هم معمولاً ارقام بسیار

بالائی نشان می دهد. سطح تستوسترون ممکن است از ۱۵۰ نانوگرم در دسی لیتر، و سطح DHEA-S ممکن است از ۸۰۰ میکروگرم در دسی لیتر افزونتر باشد. DHEA-S از آدرنال می آید و از روی زیادی آن معلوم می شود آن تومور اندروژن ساز در آدرنال قرار دارد.

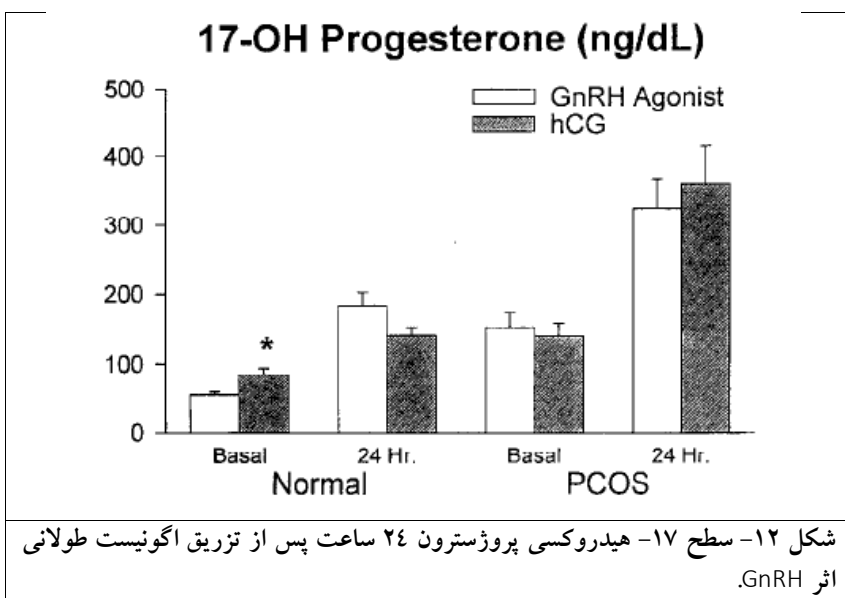
در مورد هیپرپلازی مادرزادی آدرنال و کمبود ۱۷-هیدروکسیلاز، اندازه گیری ۱۷-هیدروکسی پروژسترون خون، طبق ملاحظات که قبلا اشاره شد، تشخیص روشن می شود.

گنادوتروپین ها (LH ، FSH ، BetaHCG)

با اندازه گیری FSH خون متوجه می شویم که بیمار نارسائی اولیه تخمدان دارد یا نه. در مبتلایان به PCOS، سطح FSH در محدوده طبیعی یا کمی کمتر از آن است.

سطح LH خون در مبتلایان به PCOS زیاد و فراتر از آن حدی است که از مرحله بلوغ Tanner، جنس و سن انتظار می رود. نسبت LH به FSH معمولا از ۳ بیشتر است.

تحریک با آگونیست طولانی اثر GnRH، خیلی خوب سطح ۱۷-هیدروکسی پروژسترون خون را بالا می برد. علت این پاسخ شدید را زیادی فعالیت ۱۷ هیدروکسیلاز می دانند. این هورمون منشاء تخمدانی دارد و سطح آن را در خون، ۲۴ ساعت پس از تزریق اندازه می گیرند (شکل ۱۲).



هورمون آنتی مولرین

هورمون آنتی مولرین، دروازه بان فولیکول هاست. جلوی آغاز رشد فولیکول و استروژن سازی را می گیرد. در یاخته های گرانولوزای فولیکول های کوچک در حال رشد بیان می شود؛ طبق اطلاعات موجود در تنظیم رشد فولیکول های کوچک دخالت دارد و آستانه پاسخدهی به FSH را تعیین می کند.

در زنان مبتلا به PCOS سطح خونی AMH بسیار زیاد می شود؛ با احتمال زیاد دلیل آن دو چیز است: افزایش تعداد فولیکول های کوچکی که در مرحله آنترال توقف کرده اند، و توان ذاتی خود یاخته های گرانولوزا.

همین افزایش سطح AMH را عاملی می دانند که در حذف تخمک گذاری و ایجاد ناباروری در این زنان دخالت دارد. همچنین می گویند شاید تنها مربوط به افزایش تعداد اووسیت هاست که سال های متمادی در تخمدان باقی می ماند. دانشمندانی که این نظر را قبول دارند می گویند، زیادی سطح AMH تنها انعکاسی است از اختلال در مراحل اولیه رشد و نمو فولیکول؛ و در گزینش فولیکول غالب و رشد و نمو آن دخالتی نمی کند.^۳

هورمون های کار تیروئید (Free Thyroxine ، TSH)

اختلال کار تیروئید، بدون ارتباط با ، باعث آمنوره و هیرسوتیم می شود. در مبتلایان به، آزمایش های کار تیروئید طبیعی است. هرگاه کم کاری تیروئید، بدون درمان، سال ها طول بکشد، سطح TSH خون بسیار بالا می رود. به خاطر تشابه مولکولی TSH با FSH و LH ، بر روی پستان، و تخمدان اثر می کند. با تاثیر بر پستان، باعث تلارک زودرس می شود. با تاثیر بر تخمدان، سندرمی شبیه PCOS بوجود می آورد. مجموعه این یافته ها، شامل هیپوتیروئیدی در نوجوانی، بلوغ زودرس، و تخمدان های پراز کیست، را سندرم Wyk-Grumbach می نامند. همه این ها با درمان جانشینی کافی با هورمون تیروکسین کاملاً خوب می شود. دو مورد از آن را گزارش کرده ایم (شکل ۱۳).



Ovarian Hyperstimulation Syndrome and Autoimmune Primary Hypothyroidism in Two Members of a Family

Mohammad Hassan Hedayati Emami¹, Roghieh Molaei Langroudi² and Fatemeh Ghazanfari Amlashi^{3*}¹Associate professor of Internal medicine, Endocrinology and metabolism research center, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran
²Assistant professor of radiology, Diagnostic radiology department, Poursina hospital, Rasht, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran
³General practitioner, Guilan endocrinology and metabolism research center, Razi hospital, Rasht, Guilan, IranEndocrinology,
Diabetes & Metabolism
CASE REPORTSR Molaei Langroudi and
othersOvarian cyst regression with
levothyroxine in OHSSID: 13-0006; July 2013
DOI: 10.1530/EDM-13-0006

Ovarian cyst regression with levothyroxine in ovarian hyperstimulation syndrome associated with hypothyroidism

Roghieh Molaei Langroudi¹, Fatemeh Ghazanfari Amlashi¹ and
Mohammad Hassan Hedayati Emami²¹Diagnostic Radiology Department, Poursina Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Guilan, Iran,
²Guilan Endocrinology and Metabolism Research Center, Razi Hospital, Rasht, Guilan, Iran and ³Department of
Endocrinology, Guilan Endocrinology and Metabolism Research Center, Razi Hospital, Rasht, Guilan, IranCorrespondence
should be addressed to
F Ghazanfari Amlashi
Email
varash.ghazanfari@gmail.com

شکل ۱۳- دو مقاله در باره کم کاری تیروئید، کیست های تخمدان و تاثیر لووتیروکسین

گلوکز، انسولین، لیپیدها

شیوع اختلال تحمل به گلوکز و دیابت شیرین نوع ۲ در زنان مبتلا به PCOS زیاد است. زنانی که BMI شان از ۳۰ kg/m² بیشتر است، سابقه خانوادگی دیابت شیرین نوع دارند و سن شان از ۴۰ سال بیشتر است، بیشتر دچار این نابسامانی ها می شوند. در این زنان باید تست تحمل گلوکز خوراکی دو ساعته با ۷۵ گرم گلوکز انجام شود.

سطح گلوکز خون (mg/dL)		
سر ساعت دوم پس از خوردن یکبار ۷۵ گرم گلوکز		
طبیعی	اختلال تحمل	دیابت شیرین
کمتر از ۱۴۰	۱۴۰-۱۹۹	۲۰۰ یا بیشتر

زنان مبتلا به PCOS که ابستن شده اند، باید از نظر اختلا تحمل به گلوکز و دیابت شیرین خوب تحت نظر قرار بگیرند. این زنان بیش از زنان دیگر دچار دیابت شیرین ابستنی می شوند. پیش از هفته ۲۰ ابستنی، تست تحمل گلوکز ابستنی انجام بدهید. اگر این تست مثبت بود، توصیه می شود مشاوره انجام شود.

برخی از زنان مبتلای به PCOS، مقاومت نسبت به انسولین دارند. سطح چربی های خون شان غیر طبیعی است. کلسترول خون بیش از ۲۰۰ میلی گرم در دسی لیتر و LDL بیش از ۱۶۰ میلی گرم در دسی لیتر است. نزدیک به یک سوم زنان مبتلاء به PCOS که اضافه وزن دارند، نرسیده به ۳۰ سالگی دچار اختلال تحمل به گلوکز یا دیابت شیرین می شوند.

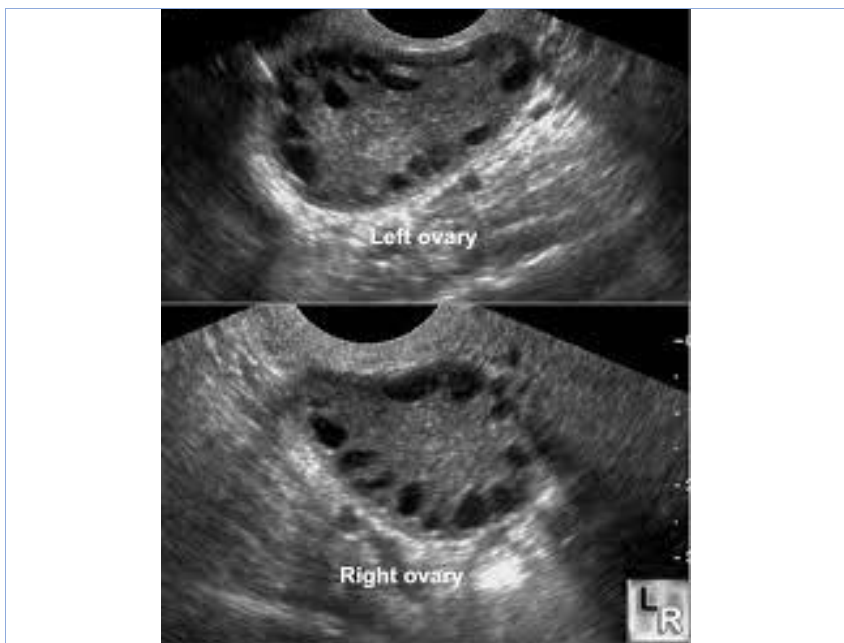
در دختران مبتلاء به PCOS، از روی وجود مقاومت نسبت به انسولین و مارکهای التهاب، می توان گفت که در آینده دچار سندرم متابولیک خواهند شد.

در زنان مبتلاء به PCOS، بر حسب آن که جزء کدام زیر گروه آن باشند، از نظر اختلال متابولیک، بسیار ناهمگونند. آن هائی که آلیگوامنوره و نشانه های هیرآندروژنی را دارند، اختلال متابولیک بیشتری دارند.

تصویربرداری برای PCOS

سونوگرافی تخمدان

با سونوگرافی تخمدان خیلی خوب می توان از نظر PCOS اطلاعات مفیدی در بار مورفولوژی تخمدان به دست آورد؛ مخصوصا اگر با پروب داخل واژن انجام شود (شکل ۱۴).



شکل ۱۴- سونوگرافی در PCOS

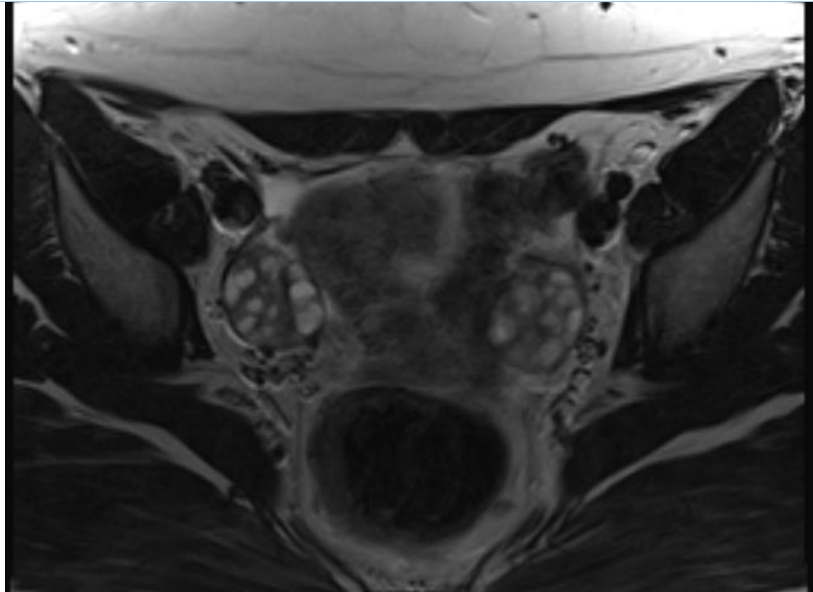
انجام سونوگرافی در موارد زیر جایز است:

- از توشه واژینال اطلاعات کافی به دست نیاید
 - بیمار دچار درد شکم باشد
 - سطح تستوسترون سرم به طور غیر معمول زیاد (مثلاً از ۲۰۰ نانوگرم در دسی لیتر بیشتر) باشد.
 - برای محکم کردن معیارهای تشخیصی لازم به نظر برسد.
 - بیمار دچار آمنوره باشد (برای به دست آوردن اطلاعاتی در باره ضخامت آندومتر، و حذف علل تشریحی آمنوره).
- (شکل ۱۴)

MRI و CT scan

اگر به تومورهای آندروژن ساز فکر می کنید، از آدرنال ها و تخمدان ها CT scan یا MRI بگیرید. MRI روشی فوق العاده خوبی برای تصویربرداری از تخمدان هاست؛ در بیمارانی که مثلاً به خاطر چاقی بیش از حد، با سونوگرافی نمی توان تخمدان ها را خوب بررسی کرد، یا در دختران و زنانی که انجام سونوگرافی از راه واژن امکان پذیر نیست، MRI جانشین خوبی برای سونوگرافی تخمدان هاست (شکل ۱۵).



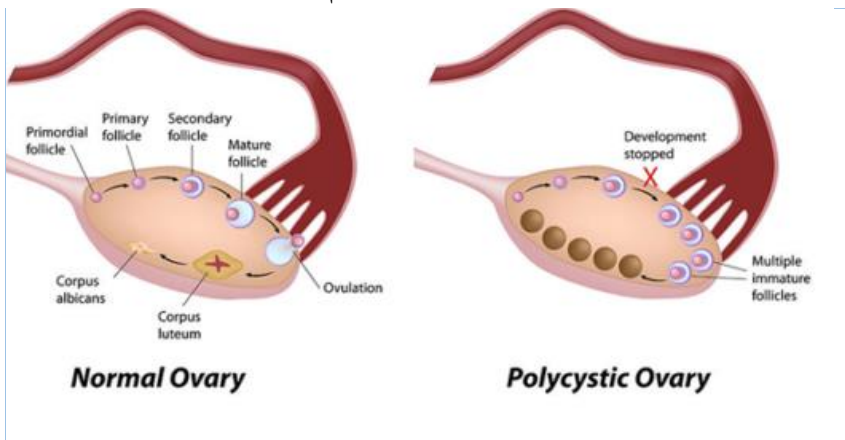


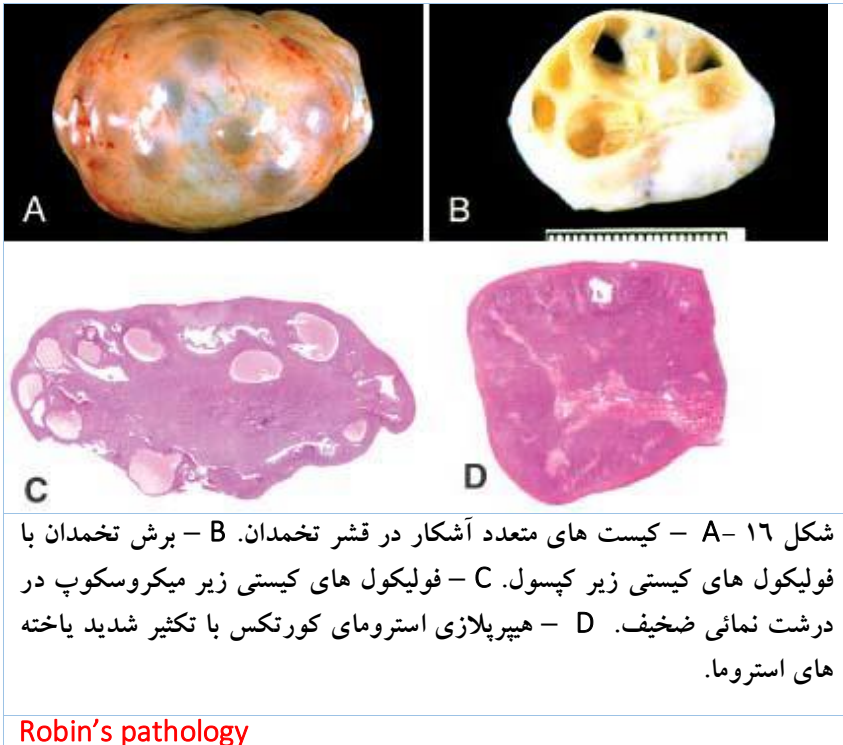
شکل ۱۵- سندرم پلی کیستی تخمدان در دو بیمار: CT Scan (بالا) و MRI (پائین)-

https://www.researchgate.net/figure/Polycystic-ovarian-syndrome-Contrast-enhanced-computed-tomography-scan-from-the-same_fig14_270131745
<https://radiopaedia.org/cases/polycystic-ovarian-syndrome-1>

یافته های آسیب شناسی

آسیب شناسی تخمدان جائی در تشخیص و درمان سندرم پلی کیستی تخمدان ندارد. در این سندرم تخمدان ها حاوی کیست های فولیکولی متعدد، بزرگ و اسکروزه اند. به دلایلی که هنوز ماهیتش خوب روشن نیست، فولیکول شروع به رشد می کنند ولی به اندازه حدود ۵ میلی متر که رسیدند متوقف می شوند و دوام می کنند (شکل ۱۶).





سیر بیماری و سرنوشت بیمار حوادث عروقی قلب و مغز

زنان مبتلا به PCOS بیش از زنان دیگر دچار حوادث عروقی قلب و عروقی مغز می شوند. سطح لیپوپروتئین های سرم زنان مبتلا به هیپراندرژیسم، زیاد و شبیه مردان است^{۵۴-۵۷}.

مقاومت به انسولین و دیابت شیرین

نزدیک به ۴۰٪ مبتلایان به PCOS، مقاومت به انسولین دارند و این مقاومت، ربطی به وزن بیمار ندارد. این زنان بیش از دیگران دچار دیابت شیرین و مشکلات قلبی عروقی آن می شوند. دو انجمن غدد داخلی در آمریکا، ACE و ACEI، توصیه می کنند همه زنان مبتلاء به PCOS، چاق باشند یا نباشند، از ۳۰ سالگی از نظر دیابت شیرین بیماریابی شوند^{۵۸}. در

بیمارانی که خطر بروز دیابت شیرین بیشتر است، بیماریابی از سن کمتر شروع شود. اگر آزمایش از نظر دیابت منفی بود، در سرتاسر عمر، دوره ای آزمایش قند خون انجام شود.

هیپرپلازی و سرطان اندومتر

مبتلایان به PCOS بیش از زنان دیگر دچار هیپرپلازی و بعدتر دچار کارسینوم اندومتر می شوند^{۵۹، ۶۰}. در PCOS، به خاطر فقدان تخمک گذاری در درازمدت، اندومتر زیر تحریک مداوم استروژن قرار دارد، بی آن که پروژسترون کافی وجود داشته باشد؛ به همین خاطر است که هیپرپلازی اندومتر و کارسینوم آن بوجود می آید. زنان مبتلا به PCOS به چند دلیل دیگر در معرض سرطان اندومتر قرار دارند: دچار هیپرانسولینمی مزمن هستند، آندروژن ها و IGF-1 خون شان زیاد است، و چاقند. کالج سلطنتی مامائی - زنان توصیه می کند که در این زنان حداقل هر سه چهار ماه یک بار با تجویز پروژسترون، خونریزی ایجاد کنید^{۵۹}.

سرطان تخمدان در زیر گروهی از مبتلایان به PCOS زیادتر است، ولی میزان خطر سرطان پستان، شبیه زنان دیگر است. و ارتباطی هم بین PCOS و سرطان واژن، ولو، لیومیوسارکوم پیدانکرده اند^{۶۱}.

آبستنی و عوارض آن

زنان مبتلا به PCOS بیش از زنان دیگر پیش از دچار چاقی، فشارخون، دیابت شیرین و بیش از زنان دیگر تحت درمان برای بیماری تیروئید بوده اند. بیش از زنان دیگر نیاز به کمک برای آبستنی پیدا می کنند، بیشتر آبستن می شوند و آبستنی چند قلو در آنان زیادتر است^{۶۲}. زنان مبتلا به PCOS بیش از زنان دیگر دچار عوارض آبستنی می شوند.

میزان سقط خودبخودی ۲۰ الی ۴۰ درصد بیشتر از میزان آن در زنان دیگر است. میزان بروز دیابت آبستنی، فشارخوان وابسته به آبستنی، پره اکلامپسی، و زایمان پیش از موعد در زنان مبتلا به PCOS، دو الی سه بار بیش از زنان دیگر است^{۶۲، ۶۳}. نوزادان شان هم حدود دو ونیم بار بیش از نوزادان دیگر نیاز به بستری در NICU پیدا می کنند. معلوم نیست این افزایش مربوط به چاقی و سندرم متابولیک این مادران است یا مربوط به سندرم تخمدان پلی کیستی. البته خود چاقی بدون PCOS هم، چنین خطراتی را زیاد می کند. دیابت شیرین آبستنی در مبتلایان به PCOS، ارتباطی با BMI ندارد. به همین دلایل هم مادر و هم جینی و هم نوزاد باید تحت مراقبت بیشتری قرار بگیرند.

التهاب خفیف مزمنی که مبتلایان به PCOS دارند (CRP سرم شان زیاد است) در دروان آبستنی بدتر می شود و تاثیر نامطلوبی بر سرنوشت آبستنی دارد.

مشکلات روانی

زنان مبتلا به PCOS بیشتر دچار اضطراب و افسردگی می شوند. میزان خطر ابتلای به این دو عارضه روانی ارتباط محکمی با شدت هیپراندرژیسم و هیپر انسولینمی دارد. بیش از زنان دیگر دچار اختلال دو قطبی و احتلا وسواسی اضطرابی می شوند^{۶۴}. ماهیت مزمن و پیچیده PCOS و بی نتیجه بودن بررسی های تشخیصی و اقدامات درمانی هم مزید بر علت می شود. کیفیت زندگی مبتلایان به PCOS چندان خوب نیست. به خاطر پرموئی و چاقی، و تغییرات خلق و خو، اعتماد به نفس خود را از دست می دهند و از قد و قواره خود ناراضی اند.

آموزش به بیمار

علائم و نشانه های PCOS را برای بیمار توضیح بدهید. به بیمار بگوئید این سندرم عوارض و عواقب بسیار مهمی دارد و بیش از زنان دیگر دچار مشکلات عروقی قلب و عروقی مغز می شوند. تنها راه فرار از آن، اجرای دستورات پزشکی است. به بیمار آموزش بدهید سرتاسر عمر مواظب شیوه زندگی خود باشد، وزن را کم کند، فعالیت بدنی خود را افزایش دهد، و رژیم غذایی سالمی داشته باشد^{۴-۵}.

سندرم تخمدان پلی کیستی زمینه های ارثی زیادی دارد، لذا باید به بیمار هشدار داد که بستگانش، مخصوصاً مادر، خواهر و دخترانش در معرض ابتلا به آن هستند.

درمان

برای درمان باید به ظاهر بیمار، نگرانی هایش و هدف هایش توجه کرد. PCOS بیماری چند رشته ای است. درمان آن هم ناگزیر باید چند رشته ای باشد. متخصص زنان، متخصص پوست و زیبایی، و متخصص غدد داخلی، هر یک به نهائی قادر به ارائه کمک مناسب به بیمار مبتلا به PCOS نیستند. بر اساس نگرانی و خواست بیمار هر یک از این متخصصین، نقش اصلی پیدا می کنند. مشورت با همکاران دیگر و همکاری با آنان همیشه نتیجه بهتری خواهد داشت.

درمان PCOS کلاً باید شامل موارد زیر باشد^{۱۴، ۴۸}:

اول - اندروژن سازی مهار شود

دوم - هیرسوتیسم درمان شود

سوم - آکنه مربوط به آندروژن درمان شود.

چهارم - آلوپسی مربوط به آندروژن درمان شود.

پنجم - از آندومتر حفاظت شود و اختلال قاعدگی هم تخفیف یابد.

ششم - وضعیت متابولیک بهبود یابد و از بروز عوارض متابولیک دیررس هم جلوگیری شود.

هفتم - تخمک گذاری راه انداخته شود.

برای دست یافتن به این هدف ها، همکاری داوطلبانه بیمار ضروری است. بیمار باید شیوه زندگی خود را تغییر بدهد، زندگی سالمی در پیش بگیرد، غذای سالم بخورد ، به قدر کافی فعالیت بدنی خود را افزایش دهد. داروهائی که در اختیار پزشک است، در جدول ذکر شده است. برخی از آن ها یک یا چند هدف مذکور را نشانه می گیرند و با مکانیسمی چندجانبه این یا آن وجه PCOS را درمان می کنند.

جدول ۶ - داروهای مورد استفاده در مبتلایان به PCOS
Antibacterials
Antibiotics, Oral
Astringents
Benzoyl peroxide
Clomiphene citrate
Contraceptives, Oral
Eflornithine HCL, Topical
Finasteride
Flutamide
FSH , Recombinant
Glucocorticoids: Predneslone, Dexamethazone
GnRH analogs, Long-acting
Gonadotropins, Human menopausal
Isotretinoin, Oral
Ketoconazole
Letrozole
Metformin
Minoxidil, Topical
Progestins
Spirolactone
Thiazolidinediones

مه‌ار آندروژن سازی

زنانی که خواهان آبستنی نیستند و ممنوعیتی در مصرف قرص های جلوگیری از آبستنی ترکیبی ندارند، تجویز همین قرص ها باید جزئی از

اولین درمان ها باشد. قرص های جلوگیری ترکیبی، هم باعث سرکوب ترشح گنادوتروپین ها می شود، هم جلوی ترشح آندروژن از تخمدان را می گیرد، با زیاد کردن سطح SHBG، سطح آندروژن های فعال خون را هم کاهش می دهد، و قاعدگی ها را هم منظم و از آندومتر محافظت می کند. این قرص ها باعث افزایش متوسط در مقاومت نسبت به انسولین میشوند(جدول ۷).

جدول ۷ - داروهای موجود برای مهار آندروژن سازی	
-	قرص های جلوگیری از آبستنی
-	سایر قرص های ترکیبی جلوگیری از آبستنی (دارای اثر متوسط)
-	قرص های جلوگیری از آبستنی حاوی تنها پروژستین دارای اثر طولانی (با تاثیر متوسط)
-	متفورمین (با تاثیر متوسط)
-	دگزامتازون یا پردنیزولون (تنها در موارد منتخب مبتلا به هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیر کلاسیک)
-	آنالوگ های GnRH دارای اثر طولانی (تنها برای موارد منتخب هیپرانسولینمی شدید)
-	کتوکونازول (تنها برای موارد منتخب نئوپلاسم های آندروژن ساز)

تعدادی از این زنان که قرص های جلوگیری از آبستنی ترکیبی می خورند، در معرض ابتلاء به ترومبوز وریدهای عمقی و سایر حوادث ترومبوآمبولی هستند. میزان بروز این رویدادهای در مبتلایان به PCOS، از میزان آن در زنان دیگری که این قرص ها را می خورند بیشتر نیست. در زنانی که قرص های جلوگیری از آبستنی ترکیبی را تحمل نمی کنند، می توان از قرص های ترکیبی ترانس درمال یا قرص های پروژستینی تنها استفاده کرد. برخی از زنان ممکن است مصرف دوره ای قرص های پروژستینی را انتخاب کنند؛ در این صورت از آندومترشان حفاظت می شود و کمتر در معرض سرطان آندومتر قرار می گیرند، لیکن آندروژن سازی شان مهار نمی شود.

در زنانی که از هیرسوتیسم شکایتی ندارند، ولی فاقد تخمک گذاری اند، و خونریزی های نامنظم دارند، به جای قرص های جلوگیری می توان از پروژستین تنها استفاده کرد. یکی از این داروها، قرص استات

مدروکسی پروژسترون است که هر دو ماه یکبار در ده شبانه روز اول، شبی ۵ میلی گرم داده می شود. چند روز پس از آخرین دوز، خونریزی روی می دهد و از آندومتر محافظت می شود؛ این دارو مانع آندروژن سازی نمی شود و از آبستنی هم جلوگیری نمی کند.

قرص جلوگیری حاوی ۳۰ میکروگرم (یا کمتر) اتینیل استرادیول، مانع ترشح آندروژن از تخمدان می شود، از آبستنی جلوگیری می کند، و حافظ خوبی برای آندومتر است، و مقاومت نسبت به انسولین را هم افزایش نمی دهد، لذا قرص جلوگیری دوز کم، درمان انتخابی PCOS در زنانی است که سیگاری نیستند. در زنانی که هیرسوت هم هستند، همین قرص جلوگیری از آبستنی را همراه با اسپیرینولاکتون به مبتلایان به PCOS می دهند. بر مبنای چگونگی تاثیر آن بر رشد مو، می توان دوز اسپیرینولاکتون را کم و زیاد کرد. اسپیرینولاکتون در زنان فاقد تخمک گذاری، مقاومت نسبت به انسولین را زیاد نمی کند و بدون نگرانی از تاثیر نامطلوب بر متالیسم کاربوهیدرات ها و چربی ها، میتوان آن را به کاربرد.

گاه لازم می شود برای مهار آندروژن سازی تخمدان، مخصوصا در زنانی که دچار سندرم نادر مقاومت بسیار شدید نسبت به انسولین هستند، از آنالوگ های GnRH دارای اثر درازمدت، استفاده شود. در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستی با کم کردن وزن و مصرف داروهائی که تاثیر انسولین را افزایش می دهند، تولید آندروژن هم کم می شود.

درمان هیرسوتیسم - مهار تاثیر آندروژن ها

با همان کارهائی که برای مهار آندروژن سازی انجام می شود، رشد مو هم کاهش می یابد. درموردی که آن کارها انجام شدنی نیست یا به قدر مطلوب رشد موها را مهار نمی کند، با فوت و فن های زیبایی پوست و مو، تلاش می کنند بیمار را از دست موهای مزاحم خلاص کنند یا داروهائی به بیمار می دهند که مستقیما بر مو و رشد آن تاثیر دارد.

برداشتن موهای زائد یکی از راه های رایج است که از قدیم الایام مورد استفاده زنان بوده است. خوب و بد این راه های متنوع در جدول ذکر شده است. کندن موهای صورت توصیه نمی شود، زیرا رشد مو را

تحریک می کند، باعث فولیکولیت می شود و ممکن است باعث فرورفتن مو به زیر پوست شود. کم و بیش سیکاتریس هائی در چهره ایجاد می کند(جدول ۸).

جدول ۸- روش های آرایش و پیرایش		
معایب	مزایا	روش
مورد قبول زنان نیست چند روز بعد "ته ریش" آشکار می شود	راحت و در دسترس درخانه هم انجام شدنی است	اصلاح مو
ممکن است باعث تحریک شدید پوست شود	راحت و در دسترس درخانه هم انجام شدنی است برای موی پشت لب و بناگوش خیلی خوب است	دکلره کردن
ممکن است باعث تحریک پوست شود	راحت و در دسترس درخانه هم انجام شدنی است	موبر
ممکن است باعث رشد مو در زیر پوست شود فولیکولیت ایجاد کند یا اسکار برجای بگذارد	راحت و در دسترس درخانه هم انجام شدنی است مناسب برای تک و توک موهای بلند	برداشتن موها با موچین
ممکن است مخصوصا در صورت، باعث تحریک پوست شود،	راحت و در دسترس درخانه هم انجام شدنی است مناسب برای ناحیه وسیع تر پرموئی	موم انداختن
تجربه و مهارت لازم است	در خانه هم انجام شدنی است بیشتر مناسب صورت است	بندانداختن
کننده کار باید مجوز داشته باشد دردناک است وقت گیر است هربار تنها روی یک تار مو کار می شود مناسب نواحی وسیع نیست	مناسب هر نوع مو و پوست	الکترولیز
کننده کار باید مجوز داشته باشد دردناک است وقت گیر است. در ابتدا معمولا شش جلسه لازم است و برای تکمیل، جلسات دیگری هم لازم می شود مناسب موهای تیره است.	برای نواحی وسیع قابل استفاده است	لیزر

برای خنثی کردن اثر آندروژن ها از سه دسته دارو استفاده می کنند(جدول ۹):

مهار کننده های گیرنده اندروژن،
مهار کننده آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز، و
مهار دکربوکسیلاز اورنیتین فولیکول مو.

جدول ۹ - درمان هیرسوטיسم - مهار تاثیر آندروژن ها	
سرکوب آندروژن سازی، مخصوصا با قرص های جلوگیری از آبستنی	
مهار گیرنده آندروژن	
اسپیرینولاکتون	
فلوتامید	
مهار ۵-آلفا ردوکتاز	
فیناستراید	
مهار دکربوکسیلاز اورنیتین فولیکول مو	
هیدروکلراید افلورنیتین موضعی: محلول ۱۳/۹ درصد	
درمان های زیبایی پوست و مو	

یکی از این داروهای خوب، در خط مقدم این گروه از داروها، اسپیرینولاکتون است که گیرنده آندروژن را مهار می کند. دوز مناسب آن ۵۰ الی ۲۰۰ میلی گرم در شبانه روز است. بیماران آن را خوب تحمل می کنند، خطر چندانی ندارد، لیکن ۵۰٪ بیماران دچار عوارضی مثل پرادراری، اُفت فشارخون، سنکوپ، میل زیاد به نمک، سوء هاضمه، حساسیت به آفتاب، و به ندرت واکنش های آتوپیک می شوند. در کل کمتر بیماری آن را کنار می گذارد.

به بیمارانی که اسپیرینولاکتون را تحمل نمی کنند، فلوتامید می دهند. ۱۲۵ الی ۵۰۰ میلی گرم در روز کافی است. فلوتامید عارضه نادر ولی خطرناکی دارد. باعث آسیب حاد کبد و مرگ شده است. به همین دلیل تا مجبور نشده اید، از آن استفاده نکنید و پیش از شروع درمان از طبیعی بودن کار کبد مطمئن شود و پس از آن هم، در تمام مدت درمان، هر دو الی سه ماه.

استات سیپروترون، پروژستوژنی است که با قدرت زیاد، گیرنده آندروژن را مهار می کند. معمولاً به صورت فراورده هائی ترکیبی، توام با قرص های جلوگیری از آبستنی موجود است. هر قرص ۲ میلی گرم سیپروترون دارد. لیکن اثر ضد آندروژنی آن هنگامی ظاهر می شود که روزانه ۱۰ الی ۲۰ میلی گرم آن خورده شود.

داروی دیگر فیناستراید است. برای کاستن از شدت هیرسوتیسم از آن، به مقدار ۵ میلی گرم در روز استفاده می شود. همه این داروهای ضد آندروژن خطرات و اثرات مشترکی دارند. ممکن است میل جنسی و قدرت عضلانی را کم کنند. اثر تراتوزنی هم دارند؛ ممکن است در جنین پسر، خصوصیات دخترانه ایجاد کنند. هنگام مصرف داروهای ضد آندروژن، حتماً و اکیداً باید از آبستنی جلوگیری شود.

دو دسته داروی مهارکننده ۵-آلفا ردوکتاز و مهارکننده گیرنده آندروژن، از راه دو مکانیسم مولکولی جداگانه اثر می کنند، لذا می توان برای استفاده از تاثیر هماهنگ هر دو، از هر دوی آن ها با هم استفاده کرد. ضد آندروژن ها را می توان توام با قرص های جلوگیری از آبستنی استفاده کرد. ترکیب این دو دسته دارو، تاثیر افزونتری دارد و وسیله خوب و مطمئنی برای جلوگیری از آبستنی هم هست.

تاثیر مفید بر هیرسوتیسم، معمولاً پس از شش ماه ادامه درمان اشکار می شود. درمان را باید لاقلاً دو سال ادامه داد؛ پس از آن می توان دوز را کم کرد یا دارو را قطع کرد. حدود نیمی از بیماران، مدتی بعد باز نیاز به استفاده از این داروها پیدا می کنند.

استفاده از محلول مالیدنی ۱۳/۹٪ هیدروکلراید افلورنیتین برای درمان پرموئی خفیف تا متوسط صورت، به هر علتی که باشد، مفید است. این دارو، آنزیم دکربوکسیلاز اورنیتین را مهار می کند. این آنزیم نقش کلیدی در تحریک رشد مو، چه وابسته و چه ناوابسته به آندروژن، دارد. در ترکیب با داروهای دیگر از جمله همزمان با مصرف قرص های جلوگیری و ضد آندروژن ها هم می توان از آن استفاده کرد.

درمان آکنه

آکنه علل دیگری هم دارد، و تنها ناشی یا مربوط به اثر آندروژن ها نیست. برای درمان آکنه، علاوه بر اثرات مفیدی که از راه مهار آندروژن

سازی و خنثی کردن اثرات آن به دست می آید، می توان از مالیدنی ها هم استفاده کرد (جدول ۱۰).

موارد خفیف را می توان با مالیدنی ها درمان کرد. درمان های موضعی شامل کراتولیتیک ها (اسید سالیسیلیک)، رتینوئیدها، آنتی سبتیک هائی نظیر پراکسید بنزیل، آنتی بیوتیک هائی نظیر محلول ۱٪ کلیندامایسین و ژل ۲٪ اریترومایسین است.

موارد متوسط تا شدید نیاز به درمان خوراکی دارد. داروهای ضد باکتری موجود عبارتند از آنتی بیوتیک هائی نظیر تتراسیکلین، اریترومایسین، و تری متوپرین، ضد آندروژن هائی نظیر اسپیرینولاکتون و استات سیپروترون، و رتینوئیدهای خوراکی نظیر ایزوترتینوئین.

جدول ۱۰- درمان آکنه مربوط به آندروژن
<p>مهار آندروژن سازی، مخصوصاً با قرص های جلوگیری از آبستنی</p> <p>استفاده از مالیدنی ها</p> <p>Benzoyl peroxide</p> <p>ضد باکتری ها</p> <p>داروهای قابض</p> <p>آنتی بیوتیک های خوراکی</p> <p>Isotretinoin خوراکی</p>

درمان آلوپسی مربوط به آندروژن ها

درمان آلوپسی ، آکنه و حتی هیرسوتیسم به عهده متخصص پوست است. یکی از داروهای مناسب، محلول مالیدنی ۲ تا ۵٪ مینوکسیدیل است؛ از محلول مالیدنی فیناستراید هم استفاده می شود. مهار گیرنده آندروژن تاثیر چندانی روی آلوپسی مربوط به آندروژن ندارد. گاهی پیوند مو هم لازم است. درمان هر دو مورد آکنه و آلوپسی باید ماه ها و سال ها ادامه یابد (جدول ۱۱).

جدول ۱۱- درمان آلوپسی مربوط به آندروژن ها
<p>مهار آندروژن سازی ، مخصوصاً با قرص های جلوگیری</p> <p>فیناستراید</p> <p>محلول مالیدنی ۲-۵٪ مینوکسیدیل</p> <p>پیوند مو</p>

محافظت از آندومتر و کاستن از اختلال قاعدگی

همان طور که قبلاً گفته شدف تحریک مداوم اندومتر نوس استروژن ، بی آن که پروژسترونی موجود باشد، اندومتر را در معرض هیپرپلازی و سرطان قرار می دهد. برای اجتناب از چنین ریودادی به بیمار پروژستوژن می رسانند (جدول ۱۲).

جدول ۱۲ - محافظت از آندومتر و کاستن از اختلال قاعدگی
قرص های جلوگیری از آبستنی قرص های ترکیبی دیگر برای جلوگیری از آبستنی قرص های جلوگیری از آبساتنی تنها پروژستینی وسایل داخل رحمی حاوی پروژستین متفورمین

اصلاح وضع متابولیک

مبتلایان به PCOS که سنگین وزن یا چاقند، باید شیوه زندگی خور را تغییر بدهند؛ از جمله باید وزن خود را کم کنند، غذای سالمی بخورندو فعالیت بدنی خود را افزایش دهند. آن هائی که دچار چاقی مفرط هستند یا بیماری های همراهی خطرناک دیگری دارند، ممکن است به جراحی های ضد چاقی نیاز داشته باشند(جدول ۱۳).

جدول ۱۳ - اصلاح وضع متابولیک
تغییر شیوه زندگی (در بیماران چاق) متفورمین تیازولیدین دیون

زنان چاق مبتلا به PCOS هم مثل سایر انسان های چاق، با محدود کردن مقدار کالری مصرفی، نتایج خوبی به دست می آورند. مصرف غذاهائی که کربوهیدرات های ساده و قند و شکر کمتری دارند، به بیماران کمک می کند تا وزن خود را راحت تر کم کنند. در این بیماران، با کم کردن وزن ، نظم قاعدگی و تخمک گذاری بهتر می شود ،

هیپراندرژیسم تخفیف می یابد و البته وضع متابولیک هم اصلاح می شود.

در مبتلایان به PCOS که وضعیت متابولیک بدی دارند، استفاده از داروهای افزایش دهنده تاثیر انسولین، سودمند است. متفورمین یکی از این داروهاست. دوز مناسب آن ۲۰۰۰ الی ۲۵۰۰ میلی گرم در روز است. اطلاعاتی مه موید تاثیر خوب این دارو در مبتلایان به PCOS باشد، کم است؛ بیمار باید سال ها آن را ادامه دهد، مگر آن که وضع متابولیک وی خوب اصلاح شود، مثلاً وزنش به حال طبیعی برگردد. بیمارانی که متفورمین می خورند، نظم قاعدگی و کار تخمک گذاری اندکی بهتر می شود و وزن شان تا حد متوسط کاهش می یابد. همه مبتلایان به PCOS از این دارو سود نمی برند. در بیمارانی باید آن را به کار برد که در آغاز سطح انسولین خون شان زیاد است، یا در OGTT معلوم می شود هیپرانسولینمی دارند، یا دچار اختلال تحمل به گلوکز یا آکانتوز نیگریکان هستند. سابقه خانوادگی محکمی از دیابت شیرین دارند.

متفورمین بدون عارضه نیست. بیمار از ناراحتی های گوارشی شکایت می کنند و به ندرت ممکن است دچار اسیدوز لاکتیک شوند. برای کم کردن عوارض گوارشی، از دوز کم شروع کنید چند بار در شبانه روز و به تدریج تا حد تحمل بیمار، به دوز کامل برسید. یا از فرآورده های آهسته رهش استفاده کنید. در دوران آبستنی هم در صورت نیاز، قابل استفاده است.

داروهای دیگری که تاثیر انسولین را زیاد می کند، تیزولیدین دیون ها هستند: پیوگلیتازون و روزی گلیتازون. این داروها را تنها هنگامی باید مصرف کرد که بیمار دچار مقاومت شدید نسبت به انسولین یا عدم تحمل به گلوکز باشد.

راه انداختن تخمک گذاری

به زنانی که خواهان فرزندند، داروهای محرک تخمک گذاری می دهند. سیترات کلومیفن و لتریزول از این دسته داروها هستند (جدول ۱۴). نزدیک به نیمی از بیمارانی که با مصرف کلومیفن شروع ه تخمک گذاری می کنند، در همان سه تا پنج دوره اول درمان، آبستن می شوند. تاثیر لتریزول ممکن است بهتر از کلومیفن باشد.

جدول ۱۴- راه انداختن تخمک گذاری

تغییر شیوه زندگی

سیرتات کلومیفن

لتریزول

متفورمین

سوراخ کردن تخمدان یا برداشتن قاجی از تخمدان از راه لاپاراسکوپي

FSH نوترکیبی

گنادوتروپین های یائسگی انسان (HMG)

اضافه کردن متفورمین به کلومیفن، نتیجه را کمی بهتر می کند. در مبتلایان به PCOS که نابارورند، هیچوقت از متفورمین به عنوان داروی اول و تنها برای تحریک تخمک گذاری استفاده نکنید، زیرا تاثیر آن از این نظر بسیار کمتر از کلومیفن است.

برای آن دسته از مبتلایان به PCOS که با مصرف کلومیفن یا لتریزول تخمک گذاری نمی کنند و آبستن نمی شوند، راه های دیگری فراهم است. یکی تحریک تخمک گذاری با گنادو تروپین هاست و دیگر سوراخ کردن یا برداشتن قاجی از تخمدان از راه لاپاراسکوپي است. با سوراخ کردن تخمدان، بیمار خودبخود آبستن می شود یا به داروهای تحریک کننده تخمک گذاری بهتر پاسخ می دهد. برخی از بیماران هم مدت های طولانی از هیپراندرژیسم خلاص می شوند. در مقایسه با تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپین ها، احتمال بروز هیپراستیمولاسیون تخمدان و آبستنی چندقلو هم کمتر است. سوراخ کردن تخمدان از راه لاپاراسکوپي خطراتی هم دارد. یکی خطر اندک مربوط به خود این اقدام است. پس از این کار بیمار ممکن است دچار نارسائی زودرس تخمدان یا چسبندگی تخمدان به اطراف شود.

در زنانی که با هیچ یک از کارهای ذکر شده، تخمک گذاری راه نمی افتد، یا علاقه ای به سوراخ کردن تخمدان یا درمان با گنادوتروپین ها ندارند، راه پیش رو، باروری این ویترو و انتقال جنین است.

ایجاد تخمک گذاری با تجویز گنادوتروپین ها و باروری این ویترو – انتقال جنین در زنان مبتلا به PCOS، آنان را بیش از معمول، در معرض سندرم هیپراستیمولاسیون تخمدان قرار می دهد؛ و موارد آبستنی چندقلو هم در این زنان بیشتر از زنان دیگر است.

References:

1. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2018 Aug. 110 (3):364-379.
2. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb. 91(2):456-88
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Polycystic ovary syndrome. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists; 2009. ACOG practice bulletin; no. 108.
4. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, et al. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 May. 32(5):495-502.
5. Stein I, Leventhal M. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol*. 1935. 29:181.
6. Stein IF. Duration of infertility following ovarian wedge resection. *West J Surg*. 1964. 72:237.
7. Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Boston (MA): Blackwell Scientific Publications; 1992.
8. PCOS Consensus Workshop Group. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004 Jan. 81(1):19-25.
9. Copp T, Jansen J, Doust J, Mol BW, Dokras A, McCaffery K. Are expanding disease definitions unnecessarily labelling women with polycystic ovary syndrome?. *BMJ*. 2017 Aug 16. 358:j3694.
10. Hackethal V. PCOS Diagnosis: One Size Does Not Fit All. *Medscape News & Perspective*. Available at http://www.medscape.com/viewarticle/884712#vp_1. August 25, 2017; Accessed: August 28, 2017
11. Zhuang J, Liu Y, Xu L, et al. Prevalence of the Polycystic Ovary Syndrome in Female Residents of Chengdu, China *Gynecol Obstet Invest* 2014;358:217-23.
12. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov. 91(11):4237-45.
13. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009 Feb. 91(2):456-88
14. BULUN S E, Physiology and Pathology of the Female Reproductive Axis, section "Polycystic Ovary Syndrome" pp 744-54 in Melmed S, Auchus R J, Godfine A B, et al , (eds) *Williams Textbook of Endocrinology*, 14 edition, 2020, Elsevier, Inc. Philadelphia
15. Barber TM, McCarthy MI, Wass JA, Franks S. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug. 65(2):137-45.
16. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 May-Jun. 15(3):297-307.
17. Dunaif A, Wu X, Lee A, Diamanti-Kandarakis E. Defects in insulin receptor signaling in vivo in the polycystic ovary syndrome (PCOS). *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001 Aug. 281(2):E392-9.
18. Crespo R P, Bachega T A S S, Mendonca B B, Gomes L G. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis. *Arch. Endocrinol. Metab*. vol.62 no.3 São Paulo May/June 2018
19. Witchel S F, Oberfield S E, Peña A S. Polycystic Ovary Syndrome: Pathophysiology, Presentation, and Treatment With Emphasis on Adolescent Girls. *Journal of the Endocrine Society*, 2019, Vol. 3, Iss. 8:1545–1573

20. Ehrmann DA, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN. Effects of race and family history of type 2 diabetes on metabolic status of women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan. 90(1):66-71.
21. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jun. 91(6):2100-4.
22. Barber TM, Bennett AJ, Groves CJ, et al. Association of variants in the fat mass and obesity associated (FTO) gene with polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 2008 Jul. 51(7):1153-8.
23. Wickenheisser JK, Quinn PG, Nelson VL, Legro RS, Strauss JF 3rd, McAllister JM. Differential activity of the cytochrome P450 17 α -hydroxylase and steroidogenic acute regulatory protein gene promoters in normal and polycystic ovary syndrome theca cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jun. 85(6):2304-11.
24. Tucci S, Futterweit W, Concepcion ES, et al. Evidence for association of polycystic ovary syndrome in caucasian women with a marker at the insulin receptor gene locus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jan. 86(1):446-9.
26. San Millan JL, Corton M, Villuendas G, Sancho J, Peral B, Escobar-Morreale HF. Association of the polycystic ovary syndrome with genomic variants related to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun. 89(6):2640-6.
27. Goodarzi MO, Shah NA, Antoine HJ, Pall M, Guo X, Azziz R. Variants in the 5 α -reductase type 1 and type 2 genes are associated with polycystic ovary syndrome and the severity of hirsutism in affected women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Oct. 91(10):4085-91.
28. Vassiliadi DA, Barber TM, Hughes BA, et al. Increased 5 α -reductase activity and adrenocortical drive in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Sep. 94(9):3558-66.
29. Chen ZJ, Zhao H, He L, et al. Genome-wide association study identifies susceptibility loci for polycystic ovary syndrome on chromosome 2p16.3, 2p21 and 9q33.3. *Nat Genet.* 2011 Jan. 43(1):55-9.
30. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun. 89(6):2745-9.
31. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, et al. Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998 Sep. 83(9):3078-82.
32. Cahill D. PCOS. *BMJ Clin Evid.* 2009 Jan 15. 2009:
33. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, et al. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul. 85(7):2434-8.
34. Diamanti-Kandaraki E, Kouli CR, Bergiele AT, et al. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999 Nov. 84(11):4006-11.
35. Zhao X, Ni R, Li L, et al. Defining hirsutism in Chinese women: a cross-sectional study. *Fertil Steril.* 2011 Sep. 96(3):792-6.
36. Tehrani FR, Rashidi H, Khomami MB, Tohidi M, Azizi F. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol* 2014;12:89.
37. Mehrabian F, Khani B, Kelishadi R, Ghanbari E. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynol Pol* 2011;62:238–242.

38. Rashidi H, Ramezani Tehrani F, Bahri Khomami M, Tohidi M, Azizi F. To what extent does the use of the Rotterdam criteria affect the prevalence of polycystic ovary syndrome? A community-based study from the Southwest of Iran. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;174: 100–105.
39. Brower M, Brennan K, Pall M, Azziz R. The severity of menstrual dysfunction as a predictor of insulin resistance in PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):E1967-71.
40. Maslyanskaya S, Talib HJ, Northridge JL, Jacobs AM, Coble C, Coupey SM. Polycystic Ovary Syndrome: An Under-recognized Cause of Abnormal Uterine Bleeding in Adolescents Admitted to a Children's Hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017 Jun. 30 (3):349-355.
41. Carmina E, Legro RS, Stamets K, et al. Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome: influence of the diet. *Hum Reprod*. 2003 Nov. 18(11):2289-93
42. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance and diabetes in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 1999 Jan. 22(1):141-6.
43. Legro RS, Kusanman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Jan. 84(1):165-9.
44. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H. The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. *Sleep Med*. 2002 Sep. 3(5):401-4.
45. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Feb. 86(2):517-20.
46. Chatterjee B, Suri J, Suri J C, et al. Impact of Sleep-Disordered Breathing on Metabolic Dysfunctions in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Sleep Med*. 2014 Dec;15(12):1547-53.
47. Kahal H, Kyrou I, Uthman O A, et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing* (2020) 24:339–350
48. Azziz R. Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2018;132:321-336.
49. Ludwig E. Classification of the types of androgenetic alopecia (common baldness) occurring in the female sex. *Br J Dermatol*. 1977;97:247–5
50. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al . Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* . 2013 ;98(4):E628-37
51. Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016 Jul;106(1):6-15.
52. Rosenfield RL, Barnes RB, Ehrmann DA. Hyperandrogenism, hirsutism, and the polycystic ovary syndrome. In: Jameson JL, DeGroot LJ, eds. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:2275–2296.
53. Moghetti P, Carmina E, De Leo V, et al. How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest*, 2015. DOI 10.1007/s40618-015-0274-y
54. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jun. 88 (6):2562-8.
55. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ, Jacobs HS. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1992 Aug. 37(2):119-25.
56. Dokras A. Cardiovascular disease risk factors in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med*. 2008 Jan. 26(1):39-44.

57. Vryonidou A, Papatheodorou A, Tavridou A, et al. Association of hyperandrogenemic and metabolic phenotype with carotid intimamedia thickness in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May. 90(5):2740-6.
58. American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists position statement on metabolic and cardiovascular consequences of polycystic ovary syndrome. National Guideline Clearinghouse. Available at http://guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=7108.
59. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term consequences of polycystic ovary syndrome. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2007. Green-top guideline; no. 33.
60. Hardiman P, Pillay OC, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet*. 2003 May 24. 361(9371):1810-2.
61. Dumesic D A, Lobo R A . Cancer risk and PCOS. *Steroid*.2013. 78:8 782-785
62. Mills G, Badeghiesh A, Suarathana E, et al. Polycystic ovary syndrome as an independent risk factor for gestational diabetes and hypertensive disorders of pregnancy: a population-based study on 9.1 million pregnancies. *Human Reproduction*, 2020. 35:7 [doi:10.1093/humrep/deaa099](https://doi.org/10.1093/humrep/deaa099)
63. Kamalanathan S, Sahoo J P, Sathyapalan T. Pregnancy in polycystic ovary syndrome *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Jan-Feb; 17(1): 37–43.
64. Brutocao C, Zaiem F, Alsawas M, et al, .Psychiatric Disorders in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Endocrine* . 2018 Nov;62(2):318-325.
65. Lucidi R S,. Polycystic Ovarian Syndrome
<https://emedicine.medscape.com/article/256806> .Updated: Sep 19, 2019

Polycystic Ovary syndrome (PCOS)



M H hedayati Omami, MD

*Internist
Endocrinologist
Summer 2020*