الجمهورية العربية السورية

الجامعة السورية الخاصة

كليـــــة الصيـدلـــــة

متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS)

(Polycystic ovary syndrome)

دراسة أعدت لنيل درجة الإجازة في الكيمياء الصيدلية

إشراف

أ. الدكتورة سحر الشماع

إعداد

يوسف رفيق القج

محمد جمعة سليمان خالد

2016

لابد لنا ونحن نخطو خطواتنا الأخيرة في الحياة الجامعية من وقفة نعود إلى

أعوام قضيناها في رحاب الجامعة السورية الخاصة مع أساتذتنا الكرام الذين قدموا لنا الكثير

باذلين بذلك جهودا كبيرة في بناء جيل الغد لتبعث الأمة من جديد.....

وقبل أن نمضي تقدم أسمى آيات الشكر والامتنان والتقدير والمحبة إلى الذين

حملوى جميع ا أقدس رسالة في الحياة .....

إلى الذين مهدوا لنا طريق العلم والمعرفة .....

إلى جميع أساتذتنا الأفاضل.....

" كن عالما... فإن لم تستطع فكن متعلما , فإن لم تستطعفأحب العلماء , فإن لم تستطع

فلا تبغضهم "

وأخص بالتقدير والشكرل :

أ.الدكتورة سحر الشماع

والى دكاترتنا الأفاضل :

الدكتورة رنا حلاق الدكتورة مرح قضماني

مخطط البحث

1	التعريف (Definition)
2	بنية المبيض (Ovarian structure)
3	وظائف المبيض
4	أمراض المبيض (Ovarian disease)
1-4	سرطان المبيض (ovarian cancer)
1-1-4	سـرطانة المبـيض ذات الخلايـا الصـافية (Clear-cell ovarian carcinoma)
2-1-4	ورم برينر (Brenner tumor)
2-4	الحويصلات المبيضية: (Ovarian follicles)
3-4	أمراض التهاب الحوض pelvic in flammatony disease (PID)
4-4	تكيس المبيض (Polycystic ovary)
5-4	متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS
1-5-4	التعريف (Definition)
2-5-4	الأعراض (Symptoms)
3-5-4	الاضطراب الطمثي لدى مريضات الـ (PCOS)
5	الأسباب (Reason)
1-5	اللاإباضة (Non-ovulation)
2-5	الغذاء (Food)
3-5	الأندروجينات (Androgens)
4-5	الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية: (IgM link sex hormones)

6	التشخيص (Diagnosis)
1-6	التشخيص النظامي (Formal diagnosis)
2-6	الفحص السريري
3-6	الفحوصات المخبرية
1-3-6	معايرة السكر بالدم
2-3-6	التحاليل الدموية
4-6	التشخيص التفريقي
5-6	التصوير بالأمواج فوق الصوتية
6-6	المظهر الإيكوغرافي
7	الآلية الإمراضية (Pathogenesis)
8	المعالجة
1-8	أهداف المعالجة
1-1-8	موانع الحمل الفموية المركبة (Oral contraceptives vehicle)
2-1-8	المعالجة الدورية بالبروجسترون (Balbroujstron therapy session)
3-1-8	الأدوية المحسسة للأنسولين (Sensitizing medications to insulin)
4-1-8	حاصرات مستقبلات الأندروجين (Androgen receptor blockers)
5-1-8	مثبطات 5a ريدكتاز (5a inhibitors Riedktaz)
6-1-8	الريتينوئيدات الموضعية (Topical retinoids)
7-1-8	إنقاص الوزن (Weight loss)
8-1-8	معالجة العقم لدى مريضات الـ PCOS: (Treatment of infertility in patients of PCOS)
9	مضاعفات (Complications)
10	تأثير المبيض المتعدد الكيسات على الصحة العامة (The effect of polycystic ovary to public health)

1- **التعريف (Definition):**

المَبيضان (Ovaries)، هي تلك الغدد التناسلية الأنثوية وهي الصفة الجنسية الأولية والمسؤولة عن إنتاج البويضات والهرومونات الجنسية الأنثوية مثل هرمون الاستروجين والذي يفرز من حويصلة جراف في المبيض والبروجسترون والذي يفرز من الجسم الأصفر في المبيض، ويقوم هرمون الأستروجين بالعمل عند سن البلوغ وهو المسؤول عن ظهور الصفات الجنسية الأنثوية الثانوية مثل نضج غدد الثدي واصطناع الدهون فيها، أما هورمون البروجسترون فهو مسؤول عن تثبيت الحمل والحفاظ عليه.

لدى أنثى الإنسان مبيضين يتبادلان إخراج البويضات دورة شهرية الواحدة تلو الأخرى. لا ينتج المبيض الإنساني أي بويضات بعد ولادة الأنثى، إذ تتكون كل البصيلات – التي تتحول بعدها لبويضات مع كل دورة شهرية هرمونية – في الجنين الأنثى. تولد الإناث وكل مبيض يحتوي على نحو 300،000 بصيلة، لا ينضج منها سوى ما نحو 200 على مدى فترة خصوبة المرأة. يقع المبيضان منفردان في التجويف البطني مقابلان لقناتي فالوب، ولا يوجد أي رابط تشريحي بينهما.

يبلغ حجم كل مبيض حجم لوزة كبيرة: ويختلف حجمه من امرأة إلى أخرى، بل وعند نفس المرأة، يتراوح حجمه ما بين 3.5–5 سم طولا، و2.5 سم عرضاً، و1 1.5– سم سمكا، ووزنه من 445–710غم.

قبل البلوغ يكون سطح المبيض أملسا ناعما، ولكن بعد البلوغ، وتكرار عملية الإباضة يصبح سطح المبيض مجعدا بسبب الندب التي تخلفها حوصلات دوغراف بعد انفجارها. وبعد سن اليأس يذوي وينكمش ويضمر حجم المبيض.

عندما تصل المرأة إلى سن الإنجاب تخرج بويضة واحدة كل شهر من أحد المبيضين وتذهب إلى الرحم عبر قناة فالوب. وإذا لم يتم إخصاب البويضة بواسطة حيوان منوي فإنها تخرج من

الرحم، بمحاذاة بطانة الرحم، كجزء من الدورة الشهرية , يقدر أن 15% من النساء في العالم قد تعاني من هذه المشكلة. ويعتبر بذلك من أكثر مشاكل الغدد الصماء انتشاراً.

2 –بنية المبيض (Ovarian structure)

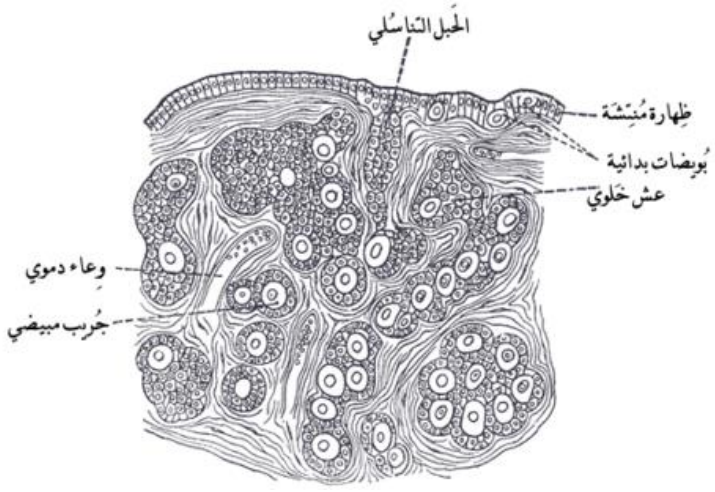
- ***اللب (Medulla)***

عبارة عن نواة مركزية غنية بالأوعية الدموية التي تتوضع بين نسيج ضام عضلي، وهو الجزء الأكبر من المبيض، تحيط به الغلالة البيضاء.

- ***القشرة (Cortex)***

طبقة رقيقة سطحية، مولدة للبويضات، بيضاء اللون، تحتوي على آلاف الحويصلات الأولية (Primordial follicles)، حجمها 0.25 – 1 ملم، تتألف الواحدة منها من بويضة تتكون من طبقة واحدة من الخلايا المحببة، وبينها خلايا متطورة تفرز هرمونات.

تقع القشرة بين Bacterial coating المتكون من خلايا طلائية مكعبة من الخارج، والغلالة البيضاء من الداخل، وهي تحيط باللب. الشكل (1)



شـكل رقـم 1 مقطـع عرضـي لمبـيض فتـاة حديثـة الـولادة موضحا تركيبة المبيض

3-وظائف المبيض (Ovarian functions)

يقوم المبيض بوظيفتين أساسيتين هما:

- تكون البويضات: ويكون ذلك كل 28 يوم تقريبا ويتم إنتاج البويضة بالتناوب عادة بين المبيضين في الفترة من سن البلوغ وحتى انقطاع الطمث حوالي 400 بويضة، ويتوقف المبيض عن إنتاج البويضات في الغالب ما بين سن الخامسة والأربعين والخمسين وهي فترة حدوث انقطاع الطمث.
- إفراز هرمونات جنسية وهي :

- (الأستروجين)الاوستراديول :(Estrogen) :والذي يفرز من حويصله جراف في المبيض، يبلغ معدل إفرازه اليومي 0.07 مغم في بدء الطور الجريبي، و 0.6 مغم قبيل الإباضة مباشرة، وهو يعمل على زيادة حجم الأعضاء التناسلية، وزيادة الشهوة الجنسية. ويقوم بالعمل عند سن البلوغ وهو المسؤول عن ظهور الصفات الجنسية الأنثوية الثانوية مثل نضج غدد الثدي واصطناع الدهون فيها البروجسترون :(Progesterone :) والذي يفرز من الجسم الأصفر في المبيض. معدله في الدم عند الرجل 0.3 نانوغرام / سم^3، وعند المرأة 0.9 نانوغرام أثناء المرحلة الجريبية أو مرحلة التكاثر، أما خلال المرحلة اللوتينية أو الإفرازية فيزداد إفراز المبيض له 20 ضعفا فيرتفع معدله في الدم إلى 15 نانوغرام , وهو يعمل على تهيئة بطانة الرحم لاستقبال البويضة وتثبيت الجنين في الرحم.
- الأندروجين
- الرولاكسي
- **التنظيم الهرموني للدورة الطمثية :**
- يفرز الفص الأمامي للغدة النخامية هرمون FSH (Follicle Stimulating Hormone) الذي يحفز الجريب على النمو ويعمل على نضجه وهذا الجريب الناضج يقوم بدوره بإفراز

هرمون الإيستروجين (Estrogen) الذي يحفز جدار الرحم للاستعداد لاستقبال البويضة الملقحة وذلك حتى اليوم 12 إلى 14 من الدورة الشهرية حيث يرتفع فجأة في اليوم 14 تقريبا هرمون LH (Luteinising Hormone) الذي يحفز الجريب الناضج على الانفجار لتحرير البويضة وتحويل بقايا الجريب الناضج إلى الجسم الأصفر (Corpus Luteum) والذي يفرز هرمون البروجسترون (Progesterone) هذا الهرمون يمنع خروج بويضة أخرى في حال حصل الحمل , وإذا لم يحدث حمل فإن الجسم الأصفر يتلاشى ويتوقف إفراز البروجسترون وتبدأ بطانة الرحم بالتهتك (الطمث) في اليوم تقريبا 21 حتى اليوم 28 , وبعده يبدأ من جديد دور هرمون الـ FSH بتحفيز المبيض على تشكيل بويضة جديدة وبدء دورة شهرية جديدة.

- ووفقاً لما سبق فإن الدورة الطمثية تقسم إلى طورين هما الطور الجريبي (Follicular Phase) الذي يفرز خلاله بشكل رئيسي هرمونان هما الـ FSH والإستروجين وهو من اليوم 1 إلى اليوم 14 من الدورة حيث تحدث الإباضة (Ovulation) وهي خروج البويضة من الجريب المنفجر بفعل الهرمون الملوتن الـ LH , وبعدها يبدأ الطور اللوتئيني (Luteal Phase) الذي يفرز فيه بشكل رئيسي هرمونين هما الـ LH والبروجسترون وهو من اليوم 14 وحتى اليوم 28 .

4- أمراض المبيض (Ovarian disease):

4-1سرطان المبيض (ovarian cancer):

جدير بالذكر أن هناك أدلة قوية تشير إلى أن النساء اللواتي يستخدمن أقراص منع الحمل أقل عرضة للإصابة بهذا النوع من السرطان.

تتميز أورام المبيض بصفة عامة بأنها بطيئة النمو، ولا يظهر لها أعراض واضحة إلا بعد أن تبلغ حجما كبيرا.إن سبب سرطان المبيض غير معروف، ولكنه أكثر شيوعًا بين النساء اللاتي لم

ينجبن أطفالًا.. ومن الممكن أيضًا أن احتمال الإصابة بهذا المرض يزداد قليلًا لدى النساء اللاتي أصيبت أمهاتهن أو إحدى قريباتهن بالمرض، خصوصًا إذا حدثت الإصابة بالمرض دون سن الخمسين. وفي حالة إصابة أكثر من قريبة مباشرة بهذا المرض.

4-1-1سرطانة المبيض ذات الخلايا الصافية: (Clear-cell ovarian carcinoma)

سرطانة المبيض ذات الخلايا الصافية هو أحد أنواع سرطان المبيض التي تشمل النسيج الطلائي والضام.

تمثل 2-5% من أنواع سرطان المبيض عموماً، متوسط العمر 10 سنوات .

عبارة عن كيسات سرطانية تبرز بأجسام سليلانية بداخلها، مجهرياً تتكون من خلايا ذات سيتوبلازم صافٍ يحتوي على الجليكوجين، و خلايا مسمارية تفرز الغليكوجين، قد يكون ذا نمط غدي أو حليمي أو صلبا.

قد تنشأ سرطانة المبيض ذات الخلايا الصافية في المصابات بالانتباذ البطاني الرحمي 25%) من الحالات المصابة بسرطان المبيض)؛ قد يكون السبب طفرة في الجين.ARID1A

4-1-2 ورم برينر (Brenner tumour):

هو نوع غير شائع من أنواع سرطان المبيض التي تشمل النسيج الطلائي و الضام، في الغالب يكون حميداً، لكنه قد يكون خبيثاً. و غالباً ما يُكتشف صدفةً أثناء فحص الحوض أو إجراء استكشاف بطني، و نادراً ما يحدث في مناطق أخرى من الجسم كالخصية عند الرجال .

بالفحص العياني يظهر ككتلة صلبة حادة الحواف صفراء شاحبة، في 90%من الحالات يكون أحادي الجهة، و يتنوع حجمه من أقل من 1سم (0.39 إنش (إلى 30 سم (12 إنش).

نسجياً، يتكون الورم من أعشاش خلوية من خلايا انتقالية تمتلك نواتها شقوق طولية (كبذرة القهوة) ، و بين الأعشاش توجد أنسجة ضامة ليفية.

سرطان الخلايا الانتقالية و هو نادر، تظهر خلايا انتقالية تشبه خلايا المثانة في المبيض، بنمط مختلف بالطبع عن نمط الأعشاش الخلوية لورم برينر الواقعة في نسيج ضام ليفي.

أطلق فريتز برينر الاسم عام 1907، و استخدم الاسم لأول مرة بواسطة روبرت ماير في 1932. سمي المرض بهذا الأسم نبسبة للعالم فريتز برينر .

4-2 الحويصلات المبيضية: (Ovarian follicles)

يصاب المبيض بالحويصلات المبيضية نتيجة عدم وجود توازن فى هرمونات الجسم حيث تزيد مدة الدورة الشهرية عن المدة المتعارف عليها , فهى من اكثر الامراض حدوثا للمبايض حيث تشعر المرأة بأعراض مثل وجود انتفاخ بالبطن وتغير فى نبرة الصوت وزيادة كمية الشعر بالجسم كما تحدث ايضا زيادة فى وزن الجسم وان لم يتم العلاج فى اسرع وقت قد يؤدى ذلك الى العقم وعدم الانجاب.

4-3 أمراض التهاب الحوض : pelvic in ffammatony disease (PID)

هي تلك الالتهابات التي تشمل الرحم وقناتي فالوب) أو البوقين (والمبيضين والأنسجة المحيطة بها والغشاء البريتوني المبطن لها والأعضاء الحشوية الأخرى. تكون اسبابها في المقام الأول ,عدوى جرثومية ,حالة عدوى أو التهاب بالأعضاء الداخلية للحوض مثل الجهاز الانجاني للمرأة, وقد تتعدد الجراثيم المسببة في الإصابة نفسها. هذا الالتهاب قد يتوضع في عضو ما مثل البوق أو البوقين فيؤدي إلى تجمع مصلي يتحول إلى قيحي وبالتالي قد ينتشر إلى المبيضين, فيحدث ما يسمى بالخراج البوقي المبيضي .العلاج يكون بالمضادات الحيوية القوية عن طريق الحقن أو عن طريق الفم.

أ- خراج بوقي مبيضي (Tubo-ovarian abscesses):

هوَ من المُضاعفات الخَطيرة لِمَرض التهاب الحَوض وَيتواجد الخُراج البوقي المبيضي على شَكل حُويصلة صديدة محصورة تَتشكل أثناء التهاب قناة فالوب والمِبيض، ويُعتبر أكثر شيوعاً لدى النِساء في سِن الإنجاب، وينتجَ عادةً عن طريق إصابة الجهاز التناسُلي العُلوي لدى النِساء بِعدوى ما، وَقد يتطور نَتيجة استئصال الرحم.

اوَتُقدر تَكلِفة العِلاج من هذا المَرض بحوالي 2000 دولار أمريكي لِكُل مريض، أي ما يُعاد نحو 1.5 مليار دولار أمريكي سنوياً.

علامات وأعراض الخُراج البُوقي المبيضي هيَ نَفس العلامات والأعراض في مرض التهاب الحوض، باستِثناء أن الخُراج يُمكن تحديده عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير بالمَوجات فوق الصَوتية، وباستخدام الأشعة السينية، وَيختلف الخُراج البُوقي المبيضي بِأنه يكون عادة ما يكون مَصحوب بآلام حادة في الحَوض.

تُعتبر البكتيريا المتدثرة الحثرية وَالبكتيريا النيسرية البنية من أهم مُسببات هذا المَرض، إذ تنتشر من عُنق الرحم إلى بطانة الرَحم، كَما تنتشر من خلال الحُنجرة إلى جوف الصفاق مُسببة التهاب الصفاق الحَوضي، ومن المُمكن أن يظهر الخراج البوقي المبيضي نتيجة التهاب مُجاورات الرَحم وكذلك ال كلاميديا Chlamydia

عادةً ما يتم التعرف على الخُراج عن طريق تنظير البطن أو باستخدام طرق التَصوير المُختلفة، بألاضافة إالفحص والزرع الجرثومي.

يعتبر العلاج بالمضادات الحَيوية العِلاج الأولي لمرض الخراج البوقي المبيضي، وفي حال أظهر المَريض مُقاومة للمضاد الحيوي يَتم إجراء صُورة إشعاعية لَه، وفي الكثير من الحالات يتم إجراء عمليات جراحية للمرضى.

4-4 تكيس المبيض (Polycystic ovary):

من ضمن الامراض التى تصيب المبايض هى تكيس المبيض وهو عبارة عن ان قشرة المبيض تصبح سميكة لدرجة نمو العديد من البويضات بدلا من بويضة واحدة ونتيجة لهذا التزاحم فلا تصل اى منهم الى الحجم المطلوب ومن ثم الى عدم الانجاب.

5-4 متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS:

(Polycystic ovary syndrome)

1-5-4التعريف (Definition):

أعيد تعريف متلازمة المبيض متعدد الكيسات في اجتماع بين الجمعية الأوروبية للتناسل وعلم الأجنة البشري والجمعية الأمريكية للطب التناسلي في مدينة روتردام في هولندا عام 2003م وبحسب هذا التعريف يجب أن تعاني المصابة بالمتلازمة من اثنين على الأقل من المعايير الثلاثة التالية:

1- قلة حدوث الإباضة أو عدم حدوثها.

2- علامات سريرية مخبرية لارتفاع أندروجين الدم.

3- وجود مظاهر المبيض متعدد الكيسات بالتصوير بالأمواج فوق الصوتية.

أول وصف لهذه الحالة يعود إلى Stein & Leventhal وكان ذلك بعام 1935.

2-5-4الأعراض (Symptoms):

1-2-5-4 زيادة الأندروجين (Increased androgen):

وجود مستويات مرتفعة من الهرمون الذكري (الأندروجين)، وقد يسبب علامات جسدية، مثل الشعر الزائد في الوجه والجسم، (الشعرانية)، حب الشباب، ونمط الصلع الذكوري (صلع أندروجيني).

4-5-2-2 تكيس المبايض (PCOS):

حيث تكون المبايض كبيرة ومحتوية على أكياس صغيرة عديدة يمكن الكشف عنها بواسطة الموجات فوق الصوتية، على الرغم من اسم المتلازمة (متلازمة المبيض) المتعدد الكيسات فإن تكيس المبايض وحدها لا تكفي لتأكيد التشخيص، فحتى يتم تشخيص هذه المتلازمة، يجب وجود شذوذ الحيض أو زيادة الأندروجين، فبعض النساء لديهن تكيس المبايض من دون متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، في حين أن عدداً قليلاً من النساء يعانون من هذه المتلازمة ويكون المبيض لديهن طبيعي.

4-5-2-2-1 أسباب تكيس المبايض: (PCOS causes)

زيادة هرمون المنبه لهرمونات الغدة النخامية مما يؤدي إلى زيادة الهرمون المنشط للاباضة عن النسبة المطلوبة مما ينتج عنه تهييج أكثر للمبيض ويؤدي ذلك إلى ظهور أكثر من حويصلة صغيره وزيادةهرمونات الذكورة التي تحول داخل المبيض حيث لا تستجيب لهرمونات الغدة النخامية بشكل مناسب كما في المبايض الطبيعية وجود مقاومة هرمون الأنسولين ويقصد بذلك نقص قدرة الأنسولين على إدخال الكليكوز للخلايا وزيادة الوزن بدورها تزيد من احتمال الإصابة بتكيس المبايض بحيث يقدر بان نصف النساء اللواتي يعانين من تكيس المبايض تكون لديهن السمنة.

يتظاهر فرط أندروجين الدم بحدوث الشعرانية وأحياناً الخاصة الأندروجينية (الصلع الصدغي) في حين أن مظاهر الاسترجال كالضخامة العضلية وخشونة الصوت وضخامة البظر غير شائعة لدى مريضات الـ PCOS وهي تستدعي البحث عن أسباب أكثر جدية لارتفاع الأندروجين كالأورام المبيضية والكظرية المفرزة للأندروجين.

4-5-2-3 الاضطراب الطمثي لدى مريضات الـ (PCOS):

(Menstrual disorder among the patients (PCOS):

وهو يتراوح ما بين حدوث انقطاع تام للطمث إلى حدوث تباعد طمثي وأحياناً حدوث نوبات نزف طمثي غزير تؤدي إلى فقر دم.

يؤدي الارتفاع المستمر في مستوى الأستروجين غيرالمعاكس بالبروجسترون، الذي يفرز بعد حدوث الإباضة إلى تحريض الانقسام التكاثري لخلايا بطانة الرحم كذلك يؤدي عدم استقرار البطانة الرحمية السميكة، لحدوث نماذج غير متوقعة من النزوف الطمثية.

4-5-2-4- الشعرانية (Hirsutism):

تعرف الشعرانية بأنها ظهور الأشعار السوداء الخشنة واتخاذها النمط الذكوري في التوزع وتعتبر متلازمة الـ PCOS مسؤولة عما يقارب الـ 70% إلى 80% من أسباب الشعرانية.

4-5-2-4-1الآلية الإمراضية لحدوث الشعرانية:

(Pathogenicity mechanism for the occurrence of hirsutism):

يلعب ارتفاع مستوى الأندروجين الدموي، الدور الرئيسي في تحديد نمط وتوزع أشعار الجسم حيث يتحول التستوسترون ضمن الجريب الشعري إلى دي هيدرو تستسترون بفعل أنزيم 5a ريدكتاز وعلى الرغم من أن كلا الهرمونين يؤديان إلى تحول الأشعار الزغابية إلى أشعار سوداء خشنة انتهائية إلا أن الدي هيدروتستسترون أكثر فاعلية من التستوسترون بشكل واضح.

يعد هذا التحول غير قابل للعكس، والأشعار التي تتغير فقط هي التي توجد في المناطق الحساسة للأندروجين حيث تتحول هذه الأشعار إلى أشعار انتهائية.

بالنتيجة فإن أكثر أجزاء الجسم التي تتأثر بارتفاع الأندروجين والتي تظهر فيها الشعرانية هي: الشفة العليا والسوالف أمام الأذن والصدر والذقن والخط الأبيض أسفل السرة في البطن.

لا تختلف كثافة توزع الجريبات الشعرية في مناطق الجسم بين الرجال والنساء لكنه يختلف حسب الأصول العرقية للشعوب، على سبيل المثال فإن تركيز الجريبات الشعرية لدى سكان البحر الأبيض المتوسط أعلى من مثيله لدى سكان شمال أوروبا وسكان آسيا، لذلك فإنه من النادر أن تشتكي مريضات الـ PCOS الآسيويات من شعرانية شديدة الدرجة بالإضافة إلى ذلك هنالك ميل واضح لظهور الشعرانية لدى عائلات محددة هو ما يفسر بالأثر المورثي على حساسية النسج الهدف للأندروجينات وعلى فعالية أنزيم 5a ريدكتاز.

4-5-2-5 الحاصة البقعية (الصلع الصدغي): (Alopecia areata (baldness temporal)

وهو عرض أقل شيوعاً لدى مريضات الـ PCOS ويفسر حدوثه لدى بعض المريضات بزيادة فعالية أنزيم 5a ريدكتاز في الجريبات الشعرية أو الاستجابة المفرطة لمستقبلات الأندروجين لديهن.

4-5-2-6 أعراض الاضطرابات الغدية الصماوية الأخرى:

Symptoms of other endocrine glandular disorders:

أ-المقاومة للأنسولين (nsulin resistance):

أظهرت الدراسات الترافق ما بين ازدياد مقاومة الأنسولين وارتفاع الأندروجين والـ PCOS وعلى الرغم من التأثير المثبت للبدانة في زيادة المقاومة للأنسولين إلا أن إحدى الدراسات المقارنة بينت ارتفاع المقاومة للأنسولين وحدوث النمط الثاني من الداء السكري لدى مريضات الـ PCOS مقارنة مع مثيلاتهن من حيث الوزن سواء كن بدينات أم نحيلات.

ب- البدانة (Obesity):

إن مريضات الـ PCOS أكثر عرضة للبدانة من قريناتهن العمريات ويعبر عن ذلك بارتفاع مشعر كتلة الجسم وارتفاع نسبة محيط البطن إلى محيط الورك وهو ما يعرف بالبدانة الذكرية أو البدانة المركزية وهي بحد ذاتها عامل خطورة لحصول الأمراض القلبية الوعائية.

ج-نوبات توقف التنفس العابرة أثناء النوم:

(Episodes of stopped breathing during sleep trans):

يكثر حدوث هذه النوب لدى مريضات الـ PCOS ربما بسبب البدانة المركزية وارتفاع مقاومة الأنسولين، وجد بعض الباحثين ازدياداً في حدوث هذه النوبات بمعدل 30 إلى 40 ضعفاً لدى مريضات الـ PCOS مقابل 4% من عينة الشاهد المماثلة في العمر.

د- المُتلازمةُ الاستقلابية: (Metabolic syndrome)

- متلازمة الأ مراض الاستقلابية اسم لمجموعة من عوامل الخطر التي تحدث مع بعض و تزيد من خطر الاصابة بأمراض القلب ، و داء السكري من النوع 2 .
- متلازمة الأمراض الاستقلابية تزداد بصورة كبيرة في العالم عامة و في وطننا العربي خاصة. الباحثون ليسوا متأكدين من السبب المباشر لهذه المتلازمة، و لكن كل عوامل الخطر هذه مرتبطة بالسمنة.
- و أهم هذه العوامل هي السمنة الزائدة حول الخصر، و مقاومة الانسولين، حيث يعاني الجسم من عدم القدرة على استعمال الانسولين بالكفاءة المطلوبة. و المعروف أن الأنسولين يلزم للمساعدة في ضبط كمية الغلكوز في الجسم، و بالتالي يرتفع مستوى الغلكوز الدم و الدهون.
- و من العوامل الأخرى أيضاً، الشيخوخة، العوامل الوراثية، و التغيرات الهرمونية، قلة النشاط الرياضي، و الأشخاص الذين يعانون من متلازمة الأمراض الاستقلابية، عادة لديهم

مشكلتين أخريين و هما إما أن يكونا سبب للمتلازمة أو يفاقمان نتائجها، و هما: التخثر الزائد في الدم و الالتهابات الضعيفة في مختلف أنحاء الجسم.

- و أعراض هذه المتلازمة هي وجود زيادة في الوزن حول الخصر.
- و العلامات و الفحوص المشيرة إليها هي:
- · ضغط دم يساوي أو أعلى من 85/130 mmHg ،
- · نسبة الغلكوز في الدم للصيام تساوي أو تزيد عن 100 mg/dL ،
- · مدار خصر كبير: للرجال – 40 بوصة أو أكثر ، و للنساء– 35 بوصة أو أكثر.
- · انخفاض مستوى الكولسترول النافع HDL ، للرجال– أقل من 40 mg/dL و للنساء– أقل من 50 mg/dL .
- · الشحوم الثلاثية Triglycerides تساوي أو أكثر من 150 mg/dL.
- و من الفحوصات التي تجرى للكشف عن وجود المتلازمة: قياس ضغط الدم ، نسبة الغلكوز في الدم، مستوى الكولسترول : HDL , LDL , Total ، و الدهون الثلاثية.
- وجود ثلاث من هذه العلامات المخبرية تؤكد الأصابة بالمتلازمة الأستقلابية.
- أما العلاج و الذي يهدف الى تقليل خطر الاصابة بأمراض القلب و الغلكوز، فعادة ينصح الطبيب بتغيير نظام الحياة أو يصف أدوية لتقليل ضغط الدم و الكولسترول و نسبة الغلكوز في الدم. كما ينصح بتخفيف الوزن و اجراء تمارين رياضية لا تقل عن نصف ساعة يومياً، و غيرها.

- **هـ– تنشؤات بطانة الرحم (Tencaat endometrial):**

يرتفع معدل حدوث سرطان البطانة الرحمية حتى ثلاثة أضعاف لدى مريضات الـ PCOS والسبب في ذلك هو التحريض المستمر لانقسام الخلايا البطانية بتأثير الأستروجين المرتفع غير

المعاكس بالبروجسترون، نادراً ما يحدث سرطان بطانة الرحم دون سن الـ 40 عام وأغلب الحالات المشخصة تكون لدى نساء بدينات أو لديهن فترات مديدة من اللاإباضة أو كلتا الحالتين معاً، ولذلك توصي الكلية الأمريكية للمولدين والنسائيين باستقصاء بطانة الرحم لدى جميع مريضات النزف الرحمي الشاذ فوق 35 عام وأولئك دون الـ 35 واللواتي لديهن نزف رحمي شاذ مترافق مع حالة لاإباضة مزمنة وغير مستجيبة للعلاج الدوائي.

و-العقم (Infertility):

يعتبر كل من العقم ونقص الخصوبة من الشكايات الشائعة لدى مريضات الـ PCOS وينتج لك عن حالة اللاإباضة المزمنة وإن الـ PCOS هي السبب الأشيع من 80% إلى 90% من الحالات للعقم الإباضي المنشأ.

ي- الإسقاطات المتكررة (Repeated projections):

إن احتمال حدوث إسقاط لدى مريضة PCOS في المرحلة الباكرة من الحمل هي 30 إلى 50% مقارنة بـ 15% للنساء السليمات.

إن الآلية الإمراضية للإسقاطات المتكررة المبكرة لدى مريضات الـ PCOS غير واضحة بدقة ويتهم في ذلك ارتفاع الهرمون الملتون (LH) بحسب بعض الدراسات الاسترجاعية والرقابية، علماً أن إحدى الدراسات الرقابية بينت عدم فائدة إنقاص مستوى الـ LH بإعطاء شادات الـ GNRH في الحد من حدوث الإسقاطات المتكررة.

يعتقد البعض أن زيادة المقاومة للأنسولين هي السبب في حدوث الإسقاطات المتكررة لذذلك أعطيت محسسات الأنسولين كالمتفورمين وهو بيغوانيد يخفض مستوى الأنسولين بإنقاص إنتاج الغلوكوز في الكبد وزيادة حساسية النسج المختلفة كالعضلات والكبد والنسيج الشحمي لالتقاط الأنسولين وبالتالي زيادة تأثيره.

وبينت عدة دراسات رقابية، انخفاض معدل حدوث الإسقاط لدى مريضات الـ PCOS اللواتي تناولن المتفورمين أثناء الحمل.

و- الاختلاطات الحملية (Complications process):

يزداد معدل حدوث الاختلاطات الحملية والوليدية لدى مريضات الـ PCOS مرتين إلى ثلاث مرات وفق إحدى الدراسات الإحصائية الكبرى، أهم هذه الاختلاطات الداء السكري الحملي وارتفاع الضغط الحملي والولادة الباكرة والوفاة ما حول الولادة.

5- الأسباب (Cause)

يتم تنظيم دورة التناسل الطبيعي عن طرق تغيير مستويات الهرمونات التي تفرزها الغدة النخامية في الدماغ والمباييض. الغدة النخامية تنتج الهرمون المنبه للجريب، وهرمون ملتون، التي تتحكم في نمو وإفراز الإباضة في المبيضين خلال الدورة الشهرية، فإن الأباضة يحدث نحو أسبوعين قبل الدورة الشهرية، والمبايض تفرز هرمونات الأستروجين والبروجستيرون، والذي يهيء بطانة الرحم لاستقبال البويضة المخصبة. وتنتج أيضاً بعض الهرمونات الذكرية (الأندروجين) مثل هرمون تستوستيرون، فإذا لم يحصل الحمل، فإن إفراز الأستروجين والبروجستيرون ينخفض ويتوقف إعداد بطانة الرحم أثناء فترة الحيض.

في متلازمة المبيض المتعدد الكيسات، فإن الغدة النخامية تفرز مستويات عالية من هرمون ملوتن والمبايض قد تزيد من إنتاج الأنندروجين. وهذا يعطل دورة الطمث الطبيعية ويمكن أن يؤدي إلى عدم حدوث حمل، وزيادة شعر الجسم وظهور حب الشباب, وقد أظهرت الدراسات الحديثة أنه قد يكون له أسباب وراثية gentics

5-1- اللاإباضة (Non-ovulation):

لم تتضح الآلية الدقيقة لتوقف حدوث الإباضة لدى مريضات الـ PCOS، ولكن يتهم ارتفاع الـ LH في التسبب في حدوث الاضطراب الطمثي، كما تشير عودة حدوث الإباضة لدى بعض

المريضات بعد العلاج بمحسسات الأنسولين كالمتفورمين، بقوة إلى الدور الذي تلعبه حالة ارتفاع المقاومة للأنسولين في التسبب بحالة اللاإباضة.

5-2- الغذاء (Food):

بما ن متلازمة المبيض المتعدد الكيسات ترتبط بزيادة الوزن والسمنة، إن فقدان الوزن هو على الأرجح الطريقة الأكثر فعالية لاستعادة الإباضة الطبيعية (الحيض).

5-3- الأندروجينات (Androgens):

يؤدي كلاً من الـ LH إلى حث الخلايا الصندوقية في المبيض على إفراز الأندروجينات، وكنتيجة لذلك يقوم المبيضين بإفراز مستويات مرتفعة من التستوسترون والأندروستنديون، ويلاحظ بشكل خاص ارتفاع تركيز التستوسترون الحر لدى 70% إلى 80% من المريضات.

ويساهم ارتفاع تركيز الأندروستنديون بدوره إلى زيادة (الإسترون) وهو أستروجين ضعيف التأثير عبر التحول المحيطي للأندروجينات بفعل أنزيم الأروماتاز.

5-4- الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية: (IgM link sex hormones)

يحدث لدى مريضات الـ PCOS انخفاض تركيز الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية (SHBG) وهو بروتين سكري يصنع في الكبد ويرتبط مع معظم الستيروئيدات الجنسية في الدم، ويكون 1% فقط من هذه الهرمونات غير مرتبط وهو الجزء الحر والفعال حيوياً.

ويتم كبح اصطناع الـ (SHBG) بالأنسولين والأندروجين الأمر الذي يؤدي بدوره إلى ارتفاع التركيز النسبي للأندروجين الحر في الدم وهو ما يفسر التركيز الطبيعي للأندروجين الكلي لدى بعض مريضات الـ PCOS على الرغم من وجود أعراض فرط الأندروجين لديهم.

6- التشخيص (Diagnosis):

6-1- التشخيص النظامي (Formal diagnosis):

يتم وضع تشخيص متلازمة الـ PCOS بعد نفي الحالات المرضية الأخرى التي تؤدي إلى أعراض مشابهة مع وجود اثنين من المعايير الثلاث التالية:

- قلة حدوث الإباضة أو توقف حدوثها يوافق ذلك تباعد طموث أو انقطاع طمث.

- ارتفاع أندروجين الدم Hyperandrogenemia أو وجود مظاهر سريرية لزيادة أندروجين الدم Hyperandrogenism.

- مشاهدة العلامات الصدوية للمبيض متعدد الكيسات بالإيكوغرافي.

تم بمؤتمر روتردام الاتفاق على إعطاء تشخيص المبيض عديد الكيسات عند توفر العناصر التالية:

1- قلة أو غياب الإباضة.

2- فرط الهرمونات المذكرة سواء التظاهرات السريرية أو البيولوجية.

3- مظهر المبايض كما يبدو على الإيكوغرافي، تصوير الصدى، يتطلب تشخيص المرض توفر عنصرين من هذه العناصر الأربعة. ويجب نفي حالات التشخيص التفريقي.

6-2الفحص السريري:

قياس محيط البطن، الوزن، التوتر الشرياني، ويجب البحث عن معدل الكتلة الجسمية Masse corporelle بمقارنة الوزن ونسبته إلى الطول.

كما يجب البحث عن أعراض مرض انقطاع التنفس أثناء النوم Apnee de sommeil.

3-6 الفحوصات المخبرية:

1-3-6معايرة الغلكوز بالدم:

مع الأخذ بعين الاعتبار بأن الحالة قد تتفاقم مع مرور الزمن، ومن هنا ضرورة إعادتها سنوياً. كما أن هذه التبدلات تأخذ أهمية خاصة بحالة وجود سوابق عائلية. كما تأخذ الحالة أهمية خاصة بحالة الحمل نظراً لاحتمال ظهور مرض سكر الحمل. بحال تراوح معدل الغلكوز بين 1.1 و1.26 غ/ل على الريق، يجب إجراء فرط غلكوز الدم المحرض، أي معايرة الغلكوز بالدم بعد تناول جرعة من الغلوكوز. عندما يظهر التحليل أن معدل الغلكوز بالدم على الريق أكثر من 1.26غ/ل ولمرتين، يمكن تأكيد تشخيص مرض السكري.

التحري عن فرط شحوم الدم: غالباً ما نعثر على معدل مرتفع لشحوم الدم Hyper Glyecridemie، انخفاض في كولسترول HDL

2-3-6التحاليل الدموية:

يفضل أخذ العينة باليوم الثاني أو الثالث من الدورة الطمثية، وبحال انقطاع الطمث، يمكن تحريضه بتناول البروجسترون خلال 10 أيام.

الصيغة الهرمونية للمبيض عديد الكؤيسات:

- ارتفاع delta 4 androstenedion.
- ارتفاع معدل التستوسترون testosterone total = < 1.5 ng/ml.

الارتفاع الكبير بمقدار التستوسترون يجب أن يدفع للتحري عن ورم مفرز لهذا الهرمون لا علاقة له مع مشكلة المبيض.

- اضطراب نسبة هذين الهرمونين delta 4 A./Testosterone < 1.
- بحالة البدانة ينخفض معدل الغلوبيولين الرابط للستروئيد SHBG.
- ارتفاع معدل الـ LH هذا الارتفاع ليس ضروري للتشخيص.

- معدل الـ FSH يبقى طبيعي.

- اختبار الـ GnRh حقن هذه المادة يولد إفراز كمية كبيرة من الـ LH وهو ليس بفحص أساسي للتشخيص.

بحال الشك بمتلازمة كوشينغ: يمكن معايرة الكورتيزول الحر بالبول، وكذلك يمكن إجراء اختبار إيقافه بعد العلاج بالـ ديكتانسيل Dectancyl.

للتأكد من غياب حالة فرط البرولاكتين، يكفي معايرة هذا الهرمون بالدم، وذلك بعد التأكد من عدم وجود حالة فرط البرولاكتين الناتجة عن علاج دوائي.

6-4 التشخيص التفريقي:

حالات فرط تصنع الغدة الكظرية surrenalien block enzymatique التثبيط الأنزيمي للغدية فوق الكظرية.

- فرط هرمون الكورتيزول.

- الأورام المفرزة للهرمونات المذكرة Tumeor androgenodpandante.

- فرط التصنع الخلقي بالغدد الكظرية Hyperplasie congenitale des surrenales.

- متلازمة كوشينغ Syndrome de cushing.

- غياب الطمث لسبب غذائي "أنوريكسيا"، على الرغم من أن هذه الحالة تترافق غالباً مع مظهر أيكو غرافي للمبيض عديد الكيسات.

- فرط نشاط هرمون البرولاكتين.

- التحري عن علامات المقاومة على الأنسولين Insulin Resistance.

- التحري عن فرط الأندروجين من أصل ورمي.

- صلعة وسقوط شعر.

- احتداد الصوت.

- تضخم العضلات.

- تضخم البظر

6-5 التصوير بالأمواج فوق الصوتية:

تتضمن المعايير الصدوية التشخيصية للمبيض متعدد الكيسات: وجود ما لا يقل عن 12 كيسة مبيضية صغيرة قطر الواحدة منها لا يتعدى 9ملم أو زيادة حجم المبيض أكثر من 10مل أو كلا المظهرين معاً وغالباً ما تكون زيادة الحجم على حساب لحمة المبيض، ويكفي وجود هذه العلامات الصدوية في مبيض واحد حتى بتحقق المعيار الصدوي للـ PCOS علماً أن هذا المعيار الصدوي لا يؤخذ به لدى المريضات اللواتي يتناولن موانع الحمل الفموية المركبة، كما أن مظاهر صدوية أخرى مثل منظر عقد اللؤلؤ وهو اصطفاف الكيسات الصغيرة تحت محفظة المبيض، وكذلك زيادة صدى اللحمة لم تعد تعتبر من معايير التشخيص. من المهم تمييز المبيض متعدد الكيسات Polycystic ovary عن المبيض عديد الكيسات multicystic ovary والذي يكون طبيعي الحجم يحتوي ستة جريبات أو أكثر لا تتخذ توزعاً محيطياً كما لا يلاحظ هنا زيادة صدى اللحمة.

من الملاحظ أن المظاهر الصدوية للـ PCOS توجد لدى 23% من النساء في سن النشاط التناسلي وأن كثيراً منهن لا يبدين أي مظاهر سريرية للمتلازمة إضافة لذلك فإن العلامات الصدوية للـ PCOS تشاهد في الحالات الأخرى التي تترافق بارتفاع أندروجين الدم مثل فرط تصنع قشر الكظر متلازمة كوشينغ وفرط الأندروجين خارجي المنشأ لذا فإن العلامات الصدوية غير كافية لوحدها من أجل وضع تشخيص المتلازمة.

6-6 المظهر الإيكوغرافي:

من الأفضل وبقدر الإمكان، إجراء الفحص بالتصوير بالصدى عن طريق المهبل. ويفضل أن يتم ذلك ببداية الدورة وخارج الدورات الخاضعة للعلاج الهرموني.

يطلب من هذا الفحص أن يتأكد من النقاط التالية:

- حجم المبيضين.
- سطح المبيضين.
- الجرييبات المبيضية.
- حجمها.
- عددها.
- خصائص حلمة المبيض Stroma.

وقد نصح المؤتمر روتردام اعتماد الخصائص التالية للتأكد من التشخيص:

- عدد الجريبات 12 وما فوق بكل مبيض.
- 2 إلى 9ملم.
- حجم إجمالي للمبيض أكثر من 10ملم.

المظهر الإيكوغرافي لوحده لا يكفي لإعطاء التشخيص، نظراً إلى أن العديد من الحالات الأخرى قد تعطي للمبيض نفس المظهر، نذكر منها:

- المبيض عديد الجريبات الذي يشاهد بحالة انقطاع لطمث الناتج عن مرض بالغدة النخامية.
- فرط تضخم حلمة المبيض هو أمر شائع بحالة المبيض عديد الكؤيسات. ولكن هذه الصفة لم يتم اعتمادها من قبل مؤتمر روتردام.

7- الآلية الإمراضية (Pathogenesis):

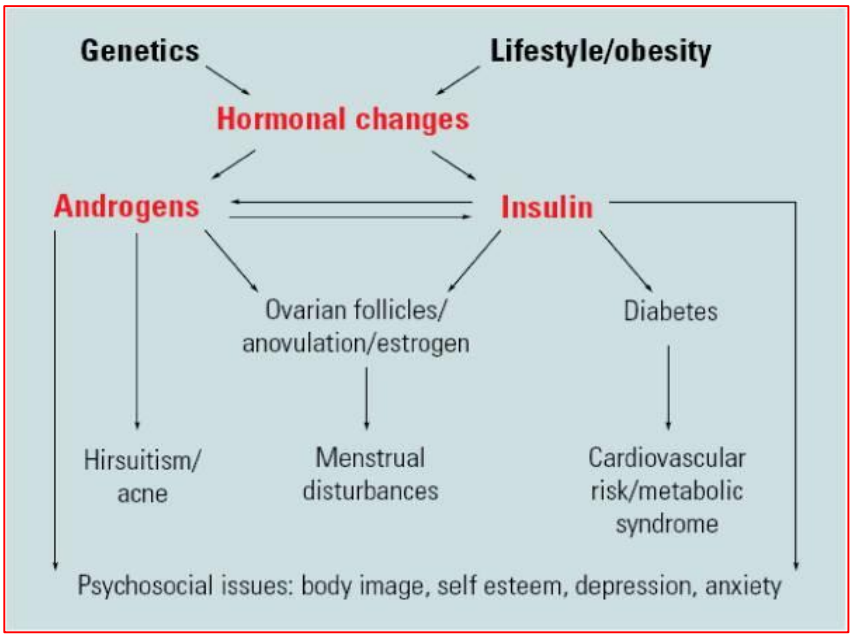
إن السبب الرئيسي لهذا المرض لا يزال غير معروف بشكل محدد

, ومع ذلك فإن هذا المرض يميل إلى الظهور عائلياً أي أن السبب الوراثي عامل هام , وأيضاً زيادة الأندروجين (Hyperadnrogenism) هو شائع الوجود بين الأقارب من الدرجة الأولى للمرأة المصابة بـ(POCS) ,إن نسبة الإصابة بالمتلازمة في الأمهات والشقيقات للنساء المصابة بها هي

بين (24 – 32 %) وأيضاً تشاهد زيادة في مقاومة الأنسولين لدى أمهات وشقيقات النساء المصابات بالمتلازمة وهذا يدل على نسبة عالية للدور الوراثي في المرض .

وهناك أيضاً شذوذات كيميائية حيوية توصف مع هذه المتلازمة حيث شوهد ارتفاع في نسبة الأنسولين (Hyperinsulinemia) عند 50 – 70 % من المصابات بها ولكن هذا الارتفاع مترافق مع مقاومة الخلايا للأنسولين وبالتالي ارتفاع نسبة الغلكوز في الدم , إن زيادة الأنسولين في الدم يؤدي إلى ارتفاعه على مستوى المبيضين أيضاً وهذا يقود المبيضين إلى زيادة في إنتاج الأندروجين من الخلايا القرابية فيهما (Theca Cells) , وأيضاً من خلال كبح الكبد عن إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي (SHBG) يزيد الأنسولين تراكيز التوستستيرون (Testosterone) الحرة , أما على مستوى خلايا الطبقة المحببة في المبيض فإن الأنسولين يقوم بتضخيم استجابة هذه الخلايا تجاه هرمون الـ LH ولهذا فإن هذه الخلايا تقوم بتمايز غير طبيعي وتوقف غير مكتمل لنمو الجريبات وبهذا تتوقف الإباضة .

العديد من الدراسات أظهرت زيادة في نبض وشدة هرمون الـ LH وهذه الزيادة أيضاً تقود الخلايا القرابية في المبيض على إنتاج كمية أكبر من الأندروجين , وعدم كفاية الهرمون المحفز للجريبات الـ FSH يساهم بشكل كبير بعدم الإباضة , فعند أغلب المصابات بالمتلازمة يلاحظ ارتفاع تراكيز الـ LH أو ارتفاع قيمة النسبة بين الـ LH \ FSH .



لكل هذه الأسباب وبشكل معقد فإن الجريبات لا تتطور بشكل كامل خلال الطور الجريبي من الدورة الطمثية وأيضاً لا ينفجر ويحرر البويضة في فترة الإباضة ويبقى في المبيض ولا يتلاشى ويشكل كيساً على حواف المبيض وهكذا في كل دورة طمثية .

8 -المعالجة (Treatment):

8-1 أهداف المعالجة:

1-مانعات الحمل الفموية، خفض مستويات الأندروجين، تنظيم الدورة الطمثية، وقاية بطانة الرحم.

2-الأدوية المحسسة للأنسولين (ميتفورمين)، علاج فرط الأنسولين، انعدام الإباضة، وفرط الأندروجين.

3-البروجسترون.

4-حاصرات مستقبلات الأندروجين: تنافس الأندروجين على الارتباط بمستقبلاتها.

5-سبيرنولاكتين لعلاج فرط الشعرانية وتأثير مضاد للأندروجين وتأثير مثبط لتنظيم 5a ريدوكتاز.

6-مثبطات 5a ريدوكتاز للحد من تحول التستوسترون إلى الـ دي هيدروتستوسترون.

7-الريتينوئيدات الموضعية: تؤدي لانتظام عملية الانقسام والتوسع في الخلايا الكرياتينية، مضاد للالتهاب.

8-1-1 موانع الحمل الفموية المركبة: (Oral contraceptives vehicle)

تعتبر الخط الأول في علاج الاضطراب الطمثي فهي تؤدي إلى انتظام الدورة الطمثية وانخفاض مستويات أندروجين الدم بسبب تثبيط إنتاج الغونادوتروبين وبالتالي إنقاص تحريض الإنتاج المبيضي للأندروجين أكثر من ذلك فإن الأستروجين الموجود في موانع الحمل المركبة يحرض إنتاج الغلوبولين الرابط للهرمونات الجنسية من الكبد كما أن المركب البروجستروني يعاكس

التأثير الأستروجيني على بطانة الرحم وبالتالي ينقص من خطورة حدوث فرط تصنع بطانة الرحم الناجم عن التحريض الأستروجيني المديد.

نظرياً يفضل إعطاء موانع الحمل الحاوية على مركبات الجيل الثالث من البروجسترون (Norethendron) مثل (Norgestimat Desogestrel) أو الحاوية على البروجسترونات الأحدث مثل (Drospirinon) حيث أن البروجسترونات ذات فاعلية أندروجينية أقل من البروجسترونات القديمة (البورجستينات)، على أية حال لا يبدو أن لأي من موانع الحمل أفضلية واضحة في التأثير على الشعرانية.

8-1-2 المعالجة الدورية بالبروجسترون: (Balbroujstron therapy session)

يستطب إعطاء البروجسترون بشكل دوري مرة كل شهر أو ثلاث أشهر في المريضات اللواتي لديهن مضاد استطباب لإعطاء مواع الحمل المركبة حيث يمكن إعطاء 5 إلى 10ملغ من مدروكسي بروجسترون أسيتات يومياً لمدة 12 يوم إن لعلاج الدوري بالبروجسترون لن يحسن الأعراض الأندروجينية كالعد والشعرانية كما أنه لا يمنع حدوث الحمل.

8-1-3 الأدوية المحسسة للأنسولين: (Sensitizing medications to insulin)

بالرغم من أن منظمة الدواء والغذاء الأمريكية (FDA) لم ترخص باستعمال محسسات الأنسولين كعلاج للـ PCOS إلا أن أهميتها تزداد يوماً بعد يوم بسبب تأثيرها الإيجابي على الحالة الاستقلابية والأعراض النسائية للمتلازمة، كا يستفاد من ميتفورمين في علاج العقم المرافق للـ PCOS.

إن هذه الأدوية تنقص من مقاومة الأنسولين كما تنقص من مستوى الأندروجين في الدم لدى مريضات الـ PCOS سواء كن بدينات أم نحيلات وبالنتيجة تؤدي إلى استعادة الوظيفة الإباضية لدى نسبة لا بأس بها من النساء، بعض الدراسات وجدت أن نسبة تصل إلى 40% من

مريضات الـ PCOS حصلت لديهن إباضة وبعضهن حدث لديهن حمل بعد العلاج بالمتفورمين وحده.

يعتبر المتفورمين ضمن المجموعة B بالنسبة للحمل والإضاع وهو آمن للاستخدام فيت حريض الإباضة وقد يستخدم لوحده أو بالمشاركة مع محرضات الإباضة الأخرى حيث أن المتفورمين يحسن من استجابة المبيض للتحريض بالكلوميفين سيترات لدى المريضات اللواتي يبدين مقاومة للتحريض بالكلوميفين وحده.

تعد الاضطرابات المعدية المعوية أشيع التأثيرات الجانبية للمتفورمين ويمكن الحد من حدوثها بالبدء بجرعة صغيرة ومن ثم زيادتها تدريجياً خلال عدة أسابيع حتى الوصول إلى المستوى المناسب وعادة ما تعطى جرعة 1500 إلى 2000ملغ مقسمة على عدة جرعات حسب عدد وجبات الطعام.

8-1-4 حاصرات مستقبلات الأندروجين: (Androgen receptor blockers)

وهي تنافس الأندروجين على الارتباط بمستقبلاته وعلى الرغم من فاعليتها العلاجية إلا أن لها طيفاً واسعاً من التأثيرات الجانبية كالنزوف الطمثية المتقطعة بالإضافة إلى الخطورة النظرية لحدوث خنوثة كاذبة لدى الأجنة الذكور إذا ما استخدمت خلال الفترة الباكرة من الحمل لذا عادة ما تستخدم بالمشارة مع مانعات الحمل الفموية علماً أن الـ FDA لم تصرح باستخدام أي من الأدوية كعلاج لمظاهر فرط الأندروجين.

يستخدم السبيرونولاكتون بجرعة 50 إلى 100ملغ فموياً كعلاج للشعرانية في الولايات المتحدة وهذا الدواء يمتلك تأثيراً مضاداً للأندروجين بالإضافة إلى تأثيره المثبط لأنزيم 5a ريدكتاز في مستوى الجريبات الشعرية ويعد السبيرولاكتون من المدرات الحافظة للبوتاسيوم لذا لا ينصح باستخدامه بشكل مديد مع الأدوية الأخرى التي تسبب ارتفاع بوتاسيوم الدم كالمدرات الأخرى

الحافظــة للبوتاســيوم ومثبطــات الأنــزيم المحــول للأنجيوتنســين ومضــادات الالتهــاب غيــر الستيروئيدية.

يفضل الأوروبيون والكنديون استخدام السيبروتيرون أسيتات والذي يملك تأثيراً مضاداً للأندروجين علماً أنه يشكل المركب البروجستروني لبعض موانع الحمل الفموية.

الفلوتاميد هو مضاد أندروجيني يستخدم لعلاج سرطان البروستات لدى الرجال نادراً ما يستخدم في علاج الشعرانية بسبب سميته الكبدية.

8-1-5 مثبطات 5a ريدكتاز: (5a inhibitors Riedktaz)

يمكن الحد من تحول التستوسترون إلى دي هيدروتستوسترون بإعطاء مثبطات 5a ريدكتاز كالـ (Finasteride)، معظم الدراسات استخدمت جرعة 5ملغ باليوم ويبدو أن له تأثير محدود في علاج الشعرانية وأهم تأثيراته الجانبية نقص الشهوة الجنسية وخطر تشوه الأجنة الذكور لذا يستعمل بالمشاركة مع مانع حمل فعال.

8-1-6 الريتينوئيدات الموضعية: (Topical retinoids)

الريتينوئيدات A وتطبيقها موضعياً يؤدي إلى انتظام عملية الانقسام والتوسف للخلايا الكيراتينية في الجريب الشعري كما تمتلك أيضاً فعالية مضادة للالتهاب وبالتالي تؤثر بآليتين مختلفتين على العد ويعد التريتينوئين أكثر الريتينوئيدات استعمالاً ومن الهام إعلام المريضة أن هذا الدواء قد يفاقم الحالة سوءاً خلال الأسابيع الأولى من العلاج، ويصنف التريتينوئين ضمن المجموعة C لذا لا يستخدم أثناء الحمل والإرضاع.

8-1-7 إنقاص الوزن: (Weight loss)

يجب التركيز على أهمية إنقاص الوزن سواء بالحمية أو بالتمارين باعتباره خطوة رئيسية في

العـلاج وإن تخفـيض 5% مـن وزن الجسـم أدى إلـى اسـتعادة الوظفـة الإباضـية لـدى بعـض المريضات ويعزى ذلك إلى تراجع مستويات الأنسولين والأندروجين في الدم.

8-1-8 معالجة العقم لدى مريضات الـ PCOS:

(Treatment of infertility in patients of PCOS)

هنالك عدة طرق لاستعادة الوظيفة الإباضية لدى مريضات الـ PCOS ويعتبر إنقاص الوزن الخط الأول في العلاج أما لخيار الأول لتحريض الإباضة فهو الكلوميفيني سيترات ثم موجهات القند البشرية، كما تدعم العديد من الدراسات فكرة إعطاء محسسات الأنسولين سواء لوحدها أو بالمشاركة مع محرضات الإباضة السابقة الذكر، إلا أن دراستين جديدتين أظهرتا عدم ارتفاع معدل الحمول لدى إعطاء المتفورمين مع الكلوميفين مقارنة بإعطاء الكلوميفين لوحده.

يوصي بعض الأطباء بإعطاء المتفورمين خلال أشهر الحمل الأولى للتقليل من معدل حدوث الإسقاط لكن المعلومات المتوافرة حول فائدة ذلك لا تزال محدودة وتعتمد على شهادات متفرقة.

يصنف المتفورمين ضمن المجموعة B ولم تلاحظ أية تشوهات جنينية بسبب استخدامه لدى الحوامل السكريات أو اللواتي يعانين من فرط أندروجين الدم أو مريضات الـ PCOS.

9-المضاعفات (Complications):

متلازمة المبيض المتعدد الكيسات قد تزيد من احتمالية ما يلي وخصوصاً إذا كانت السمنة هي أيضاً عامل موجود وهذه المضاعفات:

- الداء السكري النوع الثاني.
- ارتفاع ضغط الدم.
- ارتفاع مستويات الكوليسترول، ثلاثي الغليسريد، انخفاض الليبوبروتين ذو الكثافة العالية ما يسمى الكولسترول الحميد أو الجيد HDL.
- ارتفاع مستوى البروتين المتفاعلC : وهو علامة على أمراض القلب والشرايين.

– المتلازمة الأيضية: هي مزيج من الاضطرابات الصحية تنتج بصفة رئيسية عن زيادة الوزن والسمنة. وهي تزيد من خطر الإصابة بامراض القلب والشرايين وداء السكري. تصيب واحد من كل خمسة أشخاص، وتزيد في الانتشار مع تقدم العمر. تقدر بعض الدراسات معدل الانتشار في الولايات المتحدة الأمريكية بنسبة 25 في المائة من السكان .

لم يتم حتى الآن معرفة تماما الآليات الدقيقة للمسارات المعقدة لمتلازمة الأيض. ويعتبر الباثولجيا معقدة جداً وتم توضيحها جزئياً فقط. معظم المرضى من كبار السن، ومن الأشخاص السمينة، الخمول، وعلى درجة من مقاومة الانسولين. أهم العوامل على الترتيب هي:

1. الوَزْن
2. الوراثة
3. كِبَر السِّنّ
4. نمط الحياة المستقرة، أي انخفاض النشاط البدني وزيادة السعرات الحرارية

– التهاب الكبد الدهني الغير كحولي: التهاب الكبد الحاد الناتج عن تراكم الدهون في الكبد.

– انقطاع النفس النومي.

– نزيف الرحم الغير طبيعي.

– سرطان بطانة الرحم، الناتج عن التعرض لمستويات عالية من هرمون الأستروجين.

– سكري الحمل أو ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل.

10–تأثير المبيض المتعدد الكيسات على الصحة العامة:

The effect of polycystic ovary to public health:

– **الداء السكري** (Diabetes): و ذلك نتيجة للحالة المزمنة من المقاومة للأنسولين حيث تصاب نسبة 10–20 % من المصابات بالداء السكري و تزداد المخاطر لدى اللاتي لديهن قصة عائلية أو عمرهن أكبر من 40 عام أو لديهن قصة سكر حملي أو لدى اللواتي مشعر كتلة الجسم أكبر من 30

- **ارتفاع الضغط الشرياني (High blood pressure):** ويعود ذلك أيضاً لازدياد المقاومة للأنسولين و ازدياد الوزن و يجب الانتباه أن ارتفاع الضغط الشرياني المزمن يؤدي لمشاكل قلبية جدية و من المهم علاج ارتفاع الضغط الشرياني

- **أمراض القلب (Heart disease):** و هي كمحصلة للداء السكري و ارتفاع الضغط ولا يوجد أي دليل على أن مريضات متلازمة مبيض متعدد الكيسات اللاتي لم يصبن بالسكري أو ارتفاع الضغط لديهن أي مخاطر قلبية خاصة , و لكن يجب معايرة الكولسترول و إعطاء العلاج بحالة ارتفاعه.

- **السرطان (cancer):** تحمل النساء اللاتي لديهن قلة طموث(أقل من 3 مرات بالسنة) خطورة لسرطانة بطانة الرحم و ذلك ناجم عن ثخانة البطانة الرحمية (حيث لاتسقط البطانة شهرياً) و هناك عدة طرق علاجية للوقاية من ذلك تناقش مع الطبيب كل حالة على حدة لاتحمل مريضات متلازمة مبيض متعدد الكيسات أي خطورة خاصة للإصابة بسرطان الثدي أو عنق الرحم أو المبيض

- **الاكتئاب و تبدلات المزاج :(Depression and mood alterations:)**إن إزمان الأعراض عند المريضات قد يقودهن إلى الشعور بالاكتئاب و اضطراب الثقة بالذات أمام نفسها و أمام الأخرين

الإخصاب المساعد طبياً عند المصابات بالمبيض عديد الكؤيسات:

Medically assisted fertility in women with polycystic ovarian syndrome are:

تتركز أهمية المبيض عديد الكيسات بحالات الإخصاب المساعد على انتقاء بروتوكول تحريض الإباضة بواسطة محرضات الغوناد Gonadotrophins هدف هذه البروتوكولات الخاصة هي انتقاء أفضل إجابة على محرضات الإباضة مع تجنب الوقوع بمشكلة فرط التحريض.

الحالـة الأولـى: عنـد التحـريض مـن أجـل الحصـول علـى إباضـة ثـم إخصـاب طبيعـي أو بحقـن النطاف عن طريق عنق الرحم.

الحالة الثانية: التحريض من أجل الإخصاب الصناعي أي طفل الأنبوب:

يمكن بهذه الحالـة السيطرة علـى مخـاطر حصـول الحمل العديد بتحديد عدد الأجنـة المزروعـة. ولكن هذه البروتوكولات تتميز بخطورة تسبب متلازمة فرط تحريض الإباضـة نظراً للكميـة الكبيرة التي تستعمل من الغونادوتروفين.

المراجـــع

1. http://radiopaedia.org/articles/clear-cell-ovarian-carcinoma
2. ^ Chan JK, Teoh D, Hu JM, Shin JY, Osann K, Kapp DS (June 2008). "Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers". Gynecol. Oncol. 109 (3): 370–6. doi:10.1016/j.ygyno.2008.02.006. PMID 18395777.
3- Disease Ontology — http://purl.obolibrary.org/obo/doid.owl — https://raw.githubusercontent.com/DiseaseOntology/HumanDiseaseOntology/080231cedabb543da355564567c5de8cd2845fb8/src/ontology/doid.owl — CCBY
4- ^ Marwah N, Mathur SK, Marwah S, Singh S, Karwasra RK, Arora B (2005). "Malignant Brenner tumour--a case report". Indian J Pathol Microbiol 48 (2): 251–2. PMID 16758686.
5- ^ Green GE, Mortele KJ, Glickman JN, Benson CB (2006). "Brenner tumors of the ovary: sonographic and computed tomographic imaging features". J Ultrasound Med 25 (10): 1245–51; quiz 1252–4. PMID 16998096.
6- ^ Caccamo D, Socias M, Truchet C (1991). "Malignant Brenner tumor of the testis and epididymis". Arch. Pathol. Lab. Med. 115 (5): 524–7. PMID 2021324.
7- ^ Lamping JD, Blythe JG (1977). "Bilateral Brenner tumors: a case report and review of the literature". Hum. Pathol. 8 (5): 583–5. doi:10.1016/S0046-8177(77)80117-2. PMID 903146.
8- ^ Philipp, Elliot Elias; O'Dowd, Michael J. (2000). The history of obstetrics and gynaecology. Carnforth, Lancs: Parthenon
9- Pelvic inflammatory disease. American family physician, Vol. 85, No. 8. (15 April 2012), pp. 791-796 by Margaret Gradison

10- ^ "CDC - Pelvic Inflammatory Disease - 2010 STD Treatment Guidelines". \□ Hoffman ،Barbara (2012). Williams gynecology. New York: McGraw-Hill Medical. ISBN 9780071716727.

11- ^ Goodwin ،K.؛ Fleming ،N.؛ Dumont ،T. (2013). "Tubo-ovarian Abscess in Virginal Adolescent Females: A Case Report and Review of the Literature". Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 26 (4): e99–e102. doi:10.1016/j.jpag.2013.02.004. ISSN 10833188.

12- ^ Ho ،Jeh Wen؛ Angstetra ،D.؛ Loong ،R.؛ Fleming ،T. (2014). "Tuboovarian Abscess as Primary Presentation for Imperforate Hymen". Case Reports in Obstetrics and Gynecology 2014: 1–3. doi:10.1155/2014/142039. ISSN 2090-6684.

13- Dupuis ،Carolyn S.؛ Kim ،Young H. (2015). "Ultrasonography of adnexal causes of acute pelvic pain in pre-menopausal non-pregnant women". Ultrasonography 34 (4): 258–267. doi:10.14366/usg.15013. ISSN 2288-5919.

14-^ Lee ،Suk Woo؛ Rhim ،Chae Chun؛ Kim ،Jang Heub؛ Lee ،Sung Jong؛ Yoo ،Sie Hyeon؛ Kim ،Shin Young؛ Hwang ،Young Bin؛ Shin ،So Young et al. (2015). "Predictive Markers of Tubo-Ovarian Abscess in Pelvic Inflammatory Disease". Gynecologic and Obstetric Investigation. doi:10.1159/000381772. ISSN 0378-7346.

15-^ Lentz ،Gretchen (2013). Comprehensive gynecology. Philadelphia: Mosby Elsevier. 584 صفحة. ISBN 9780323069861.

16-^ "PID Epidemiology". Center for Disease Control.