

دراسة ومتابعة التأثير العلاجي لبعض الاضطرابات الهرمونية المرافقة لمتلازمة التكريس المتعدد للمبايض لدى النساء في مدينة تكريت

م.م مي نافع يوسف ، و أ.م. د. منيف صعب احمد ، قسم علوم الحياة / كلية التربية للعلوم الصرفة – جامعة

تكريت

ا.د موسى محمود مربط – كلية الطب – جامعة تكريت (email -mossa1955p@yahoo.com)

الخلاصة

صممت الدراسة لمتابعة التأثير العلاجي على بعض الاضطرابات الهرمونية لعينة عشوائية من (96) امرأة من المتزوجات المريضات بمتلازمة التكريس المتعدد للمبايض (PCOS) تراوحت أعمارهن بين 16-35 عاماً من اللواتي يعانين من ضعف الخصوبة والعقم، وحب الشباب والشعر غير المرغوب وزيادة وزن الجسم واضطراب الإباضة تعتبر من أهم أعراض هذا المرض، ان حدوث الخلل في التوازن الهرموني أدى إلى إحداث PCOS في النساء خاصة في العمر الانجابي ، إذ تم متابعة فحوصات كل مريضة قبل العلاج وبعد (6) أشهر من أخذ العلاج بواقع كل (3) أشهر، قورنت النتائج التي حصلنا عليها بعد كل ثلاثة أشهر من العلاج بنتائج فحوصات المريضات في مرحلة ما قبل العلاج من خلال خطة علاجية اعتمدت على تعديل نمط حياة المريضة الغذائي من خلال اتباع نظام غذائي صحي وإعطاء العلاج المتمثل بموانع الحمل الفموية وأدوية الخصوبة واستعمال مخفضات السكر مثل (Glucophage او Metformine)، أظهرت نتائج التحليل الإحصائي للدراسة ان الهرمونات (FSH) follicle stimulating hormone (LH) , Testosterone , luteinizing hormone (LH) ،(Prolactin (PRL) اظهرت انخفاضاً معنوياً بعد (3) أشهر من أخذ العلاج واستمر الانخفاض المعنوي للهرمونات ذاتها بعد (6) أشهر من الاستمرار في تناول العلاج مقارنة بمرحلة ما قبل العلاج ، بينما هورمون البروجسترون Progesterone اظهر ارتفاعاً معنوياً بعد (3) أشهر و(6) اشهر من استمرار المريضات في اخذهن العلاج مقارنة بمرحلة ما قبل العلاج، النتائج الإيجابية التي حصلنا عليها بعد العلاج المستمر ولفترة طويلة دون انقطاع كان لها الأثر في تحسين الإباضة وتسجيل حالات من الحمل لأول مرة من بين العينات المدروسة.

كلمات المفتاح:-هورمون المحرض للجريبات FSH، الهورمون اللوتيني LH، هورمون الشحمون الخصوي، هورمون الحليب PRL.

The follow-up study the therapeutic effect of some hormonal disorders associated with the of the polycystic ovary syndrome in women in the city of Tikrit

May Nafi Yousif , Muneif Saab Ahmed, department of biology , Education of pure sciences college ,Tikrit university

Prof. Dr. Mossa M. Marbut, College of Medicine, Tikrit university

E-Mail – Mossa1955p@yahoo.com

Abstract

The study was designed the therapeutic effect on some disorders hormonal random sample of 96 women of married patients polycystic ovary syndrome (PCOS) the ages between of 35-16 years who suffer from subfertility and infertility, acne and hair junk and increased body weight and ovulation disorder. Is one of the main symptoms of the disease, the occurrence of imbalance in the hormonal imbalance led to the events of PCOS in women, especially in the reproductive age, as was the follow-up examinations each patient before treatment and after 6 months of taking by each treatment ((3 months, compared to the results after all we have obtained ((3 months of treatment the results of examinations of patients in the pre-treatment through a treatment plan based on a modified pattern of diseased food life through a healthy diet and give treatment of oral contraceptive and fertility drugs And the use of sugar reducers such as (Glucophage or Metformine), the results of the statistical analysis of the study showed that hormone follicle stimulating hormone (FSH) Testosterone, luteinizing hormone(LH) ,and Prolactin (PRL) showed a decline morally after 3 months of taking the treatment and continued decline of moral hormones themselves after 6) months to continue taking medication, compared with pre-treatment, while the hormone progesterone showed up significantly after 3 months and 6 months of the continuation of the patients in the take them treatment compared with pre-treatment, the positive results we have obtained after continuous treatment for a long time without a break had an impact in improving ovulation and recording cases of pregnancy for the first time among the samples studied .

Key words: FSH. LH, Testosterone, PRL and PCOS.

المقدمة Introduction

الهرموني للجهاز التكاثري فيقل إنتاج الهرمونات الأنثوية كالاستروجين estrogen والبروجسترون progesterone ويزيد إنتاج الهرمونات الذكرية hyperandrogenism والذي تسبب حالة الشعرانية وحب الشباب، كما إن اضطراب إنتاج الهرمونات الأنثوية يؤدي إلى نمو بعض الحويصلات المبيضية وتجمع السوائل بداخلها مكونه حالة التكيس وبالتالي عدم الإباضة [4]، اجريت العديد من الخطط العلاجية للقضاء على تكيس المبايض ولكن اكثرها لم تعط نسبة نجاح 100% فتفاوتت النتائج في العلاج ، لذا اكد العالم [5]Stein ان الخزعة المبيضية علاج امثل للتكيسات قد أدت إلى عودة انتظام الطمث، وأحياناً إلى حدوث الحمل، ولكن لسوء الحظ، عادت هذه المتلازمة للظهور عند أغلب المريضات من جديد ولكن الاستراتيجية العلاجية الناجحة تتضمن ثلاثة تحديات سريرية نموذجية هي (مقاومة الأنسولين، الاضطرابات الطمثية المترافقة مع اللاإباضة ، فرط الأندروجينية مثل الغدد و الشعرانية) كما إن الاستجابة العلاجية للمتلازمة بطيئة والتحسن في القيم المختبرية يسبق التحسن السريري بحوالي (6-9) شهور. حيث يتضمن العلاج طرائق غير الدوائية مثل إنقاص الوزن ، الحمية، التمارين الرياضية وعلاجات دوائية باستعمال موانع الحمل الفموية ومضادات الاندروجين والميتفورمين والفيتامينات.

تهدف الدراسة الى متابعة التأثير العلاجي للمريضات بـ PCOS ومقارنته بمرحلة ما قبل

تعد متلازمة التكيس المتعدد للمبايض (PCOS) أكثر الاضطرابات الهرمونية التي تسببها العوامل الوراثية والعوامل البيئية ، إن أول من وصف الأعراض المتسببة عن اضطرابات أو توقف الطمثها العالمان شتاين وليفنتال Leventhal & Steins عام 1935 الناتج عن عدم الإباضة anovulation والبدانة obesity والشعرانية Hirsutisim وظهور حب الشباب acne ووجود مبيض يحوي كيسات متعددة،تصيب ما يقرب من (4%-12%) من النساء في عمر الإنجاب كآخر احصائية لمجموعة التقارير والبحوث المعتمدة على معايير التشخيص التطبيقية لمسببات [1] PCOS إن الأسباب الحقيقية لمتلازمة تكيس المبايض غير معروفة بصورة دقيقة والآراء كثيرة في تفسير حدوثها منها الاضطرابات في الهرمونات المحرزة للقدن أو خلل في الغدة النخامية ينتج عنه زيادة في الهرمون اللوتيني (LH) نسبةً إلى الهرمون المحفز للجريب(FSH) وزيادة إفراز الهرمونات الذكرية وخاصة هرمون الشحمون Testosterone والخصوي وهورمون الحليب [2]PRL يعد السونار الحوضي أو التصوير فوق الصوتي Ultrasound graph هو الأداة الرئيسة للتشخيص كذلك يستعمل المسح المهبطي Vaginal Scan للتشخيص فضلاً عن الأعراض السريرية للمتلازمة [3]وإن اضطراب محور تحت المهاد- النخامية - Hypothalamic pituitary axis يؤدي بالنتيجة إلى خلل في النظام

اشهر) عملية سحب الدم للمرة الأولى في اليوم الثاني او الثالث من الدورة وبواقع (5ml) لكل امرأة لتقدير تراكيز هرمون الحليب والهرمون اللوتيني والهرمون المحفز للجريبات المبيضية وهرمون التستوستيرون . أما المرة الثانية فقد تم الحصول على عينات الدم في اليوم الحادي والعشرين من الدورة الحيضيه (لنفس الفترات الحيضيه) وذلك لحساب تركيز هرمون البروجستيرون وذلك بسحب ما مقداره (2ml) لكل امرأة .

2- تقدير تركيز الهرمونات في المصل: . لقد تمت عملية تقدير تراكيز تركيز الهرمون المحفز للجريبات فقد أخذت طريقة العمل عن [6] والهرمون اللوتيني اعتمادا على المصدر [7] وهرمون التستوستيرون بالرجوع إلى طريقة العمل المذكورة في المصدر [8] أما فيما يتعلق بتركيز هرمون البروجستيرون فقد قدر وفقا للمصدر [8] وهرمون الحليب استنادا إلى المصدر [8].

3- الخطة العلاجية: الخطة العلاجية التي صممت اعتمدت على الأعراض التي اشتركت فيها المريضات وتشخيص PCOS والعلاجات التي اتبعت هي استعمال موانع الحمل الفموية والبروجسترونية الدورية وهذه الحبوب تعطى (Diane 35 لمدة 3 أشهر فقط)

العلاج لمدة ستة أشهر بواقع متابعة كل ثلاثة أشهر على المعايير الهرمونية مثل تقدير مستوى الهرمون المحرض للجريبات (Follicle Stimulating H. (FSH) ، تقدير مستوى الهرمون اللوتيني (LH (Luteinizing H.)، تقدير مستوى هرمون الحليب (Prolactin) (PRL)، تقدير مستوى هرمون الشحمون الخصوي (Testosterone) تقدير مستوى هرمون الحمل (H. Progesterone).

المواد وطرائق العمل Materials and Methods

جمعت عينات عشوائية للدراسة من (96) امرأة متزوجة من اللواتي يعانين من متلازمة تكيس المبايض المتعدد (PCOS (Poly Cystic Ovarian Syndrome) وعدم الإنجاب من المراجعات لمستشفى تكريت التعليمي وإحدى العيادات التخصصية للأمراض النسائية في تكريت بعد تشخيص حالتهن بجهاز الامواج فوق الصوتية Ultrasound graphy وتشخيص العلامات السريرية للمتلازمة فيهن واستغرقت مدة جمع العينات والمتابعة أكثر من سنة من أوائل شهر أيار 2013 ولغاية أوائل حزيران 2014) ، ثم تم متابعة كل مريضة بعد العلاج بستة أشهر وبحسب الخطة المصممة للمتابعة .

1- جمع العينات: أخذت عينات الدم من النساء المشمولات بهذه الدراسة ولمدة ثلاث دورات حيضيه (قبل العلاج -بعد العلاج ب 3 اشهر - بعد العلاج ب 6

النوع الثاني من داء السكر اضافة إلى علاجات أخرى متمثلة بعلاج فرط هورمون الحليب (PRL) prolactine اضافة الى استخدام علاج Total fertility-PCOs وهو علاج منشط للخصوبة حيث يتضمن مجموعة فيتامينات ومضادات أكسدة خاص لمريضات تكيس المبايض يؤخذ طيلة فترة العلاج بواقع حبة واحدة يومياً (2,3).

4- التحليل الاحصائي تم تحليل النتائج

احصائياً باستخدام اختبار Test. student T في نظام Excel حيث يستخرج المعدل \pm الانحراف المعياري (SD) و مقارنة النتائج بين المصابات ب PCOS ومجموعة السيطرة كما في جدول رقم (1).

لتعمل على تنظيم الدورة الشهرية ، وتقلل من مستوى الاندروجينات المتمثلة بهرمون الذكورة (الشحمون الخصوي) و تساعد في تقليل تغيرات الجلد وحب الشباب ثم استعمال أدوية الخصوبة مثل (كلوميفين سيترات) Clomiphene Citrate مثل هذه الادوية تعطى مع بدأ الشهر الرابع من العلاج بعد قطع حبوب منع الحمل لحدوث الإباضة وهي المشكلة الأكثر شيوعاً مع متلازمة تكيس المبايض تستخدم الأدوية التي تحفز الإباضة وذلك بعد استبعاد أسباب العقم الأخرى عند المرأة والرجل واستخدام حبوب المخفضة للسكرمثل دواء (Glucophage او Metformine) استمرار المريضات لأخذه من أول يوم علاج ولمدة 6 أشهر بواقع mg(1000 -1500) يوميا تؤخذ عند تناول الطعام وهو يستخدم في علاج

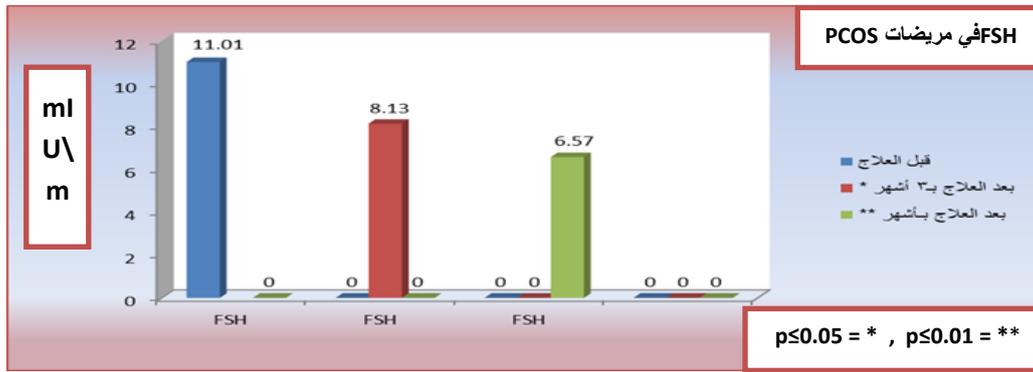
جدول (1) التحليل الاحصائي للعوامل الهرمونية لمريضات بPCOS

العوامل الهرمونية	قبل العلاج	بعد العلاج بـ3 أشهر	بعد العلاج بـ6 أشهر
Control group			
FSH (mlu/ml)	11.01 \pm 2.90	8.13 \pm 2.15 *	6.57 \pm 1.4 **
LH (mlu/ml)	17.03 \pm 8.3	11.83 \pm 3.8 **	8.85 \pm 3.06 **
Testosterone (ng/ml)	0.927 \pm 0.24	0.769 \pm 0.17 **	0.632 \pm 0.12 **
Prolactin (ng/ml)	26.95 \pm 7.66	10.29 \pm 6.5 **	5.44 \pm 2.9 ***
Progesterone (ng/ml)	0.74 \pm 0.36	1.61 \pm 0.90 **	2.58 \pm 9.3 **

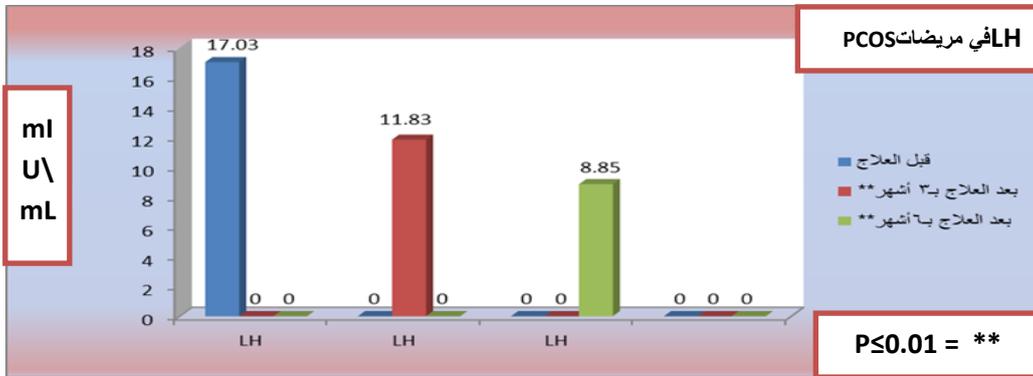
النتائج والمناقشة :-

FSH عند مستوى معنوية $P \leq 0.05$ و LH عند مستوى معنوية $P \leq 0.01$ بعد 3 أشهر من أخذ العلاج ، كما أظهرها FSH و LH انخفاضاً معنوياً عند مستوى معنوية $P \leq 0.01$ وبعد 6 أشهر من الاستمرار في أخذه مقارنةً بمرحلة ما قبل العلاج كما مبين في الشكلين (1) و(2).

أظهرت نتائج دراسة التغيرات التي أحدثها العلاج المتبع لعلاج الاضطرابات الحاصلة في الهرمونات المحررة لمحرضات القند Gonadotropin- releasing hormones (GnRH) انخفاضا معنوياً لكل من هورموني



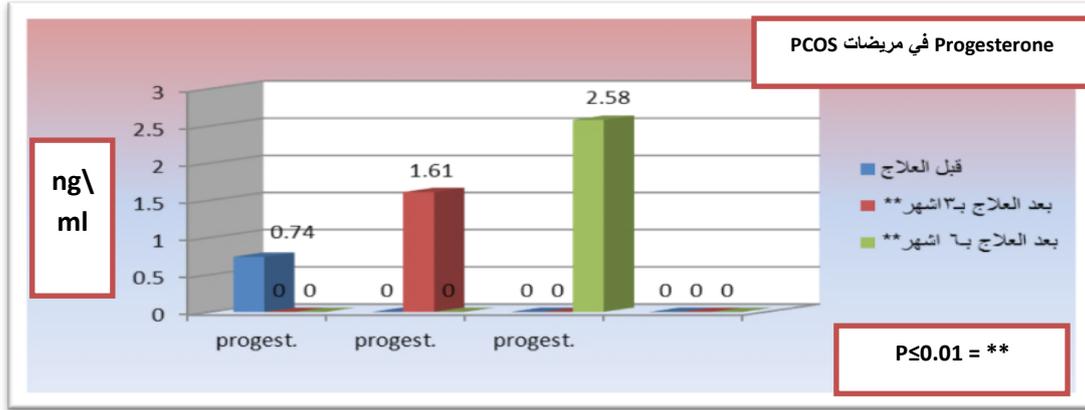
شكل (1) تأثير العلاجي على FSH في عينة من مريضات PCOS



شكل (2) تأثير العلاجي على LH في عينة من مريضات PCOS

مقارنة بمرحلة ما قبل العلاج بعد 6 أشهر من العلاج مقارنةً بمرحلة ما قبل العلاج كما يبينه الشكل (3).

ترافق هذا مع الارتفاع المعنوي لهورمون الحمل Progesterone عند مستوى معنوي $P \leq 0.01$ بعد 3 أشهر من أخذ العلاج واستمر الارتفاع المعنوي للهورمون عند مستوى معنوية $P \leq 0.01$



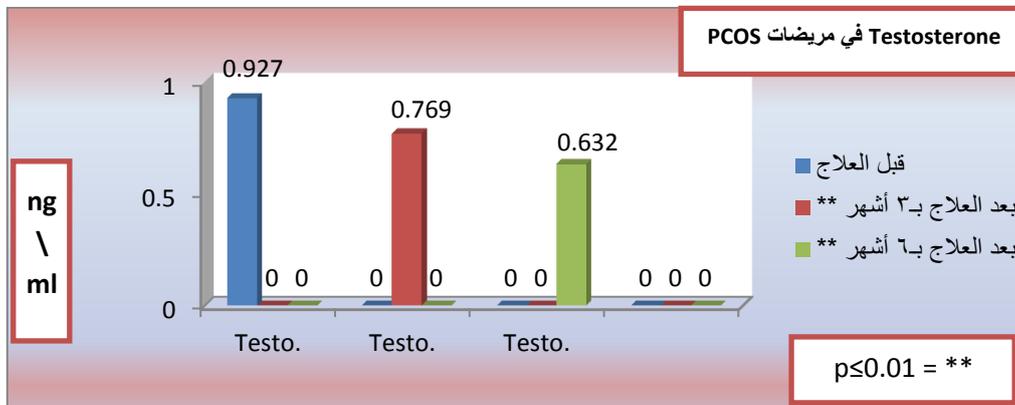
شكل (3) التأثير العلاجي على هورمون الحمل Progesterone في عينة من مريضات PCOS

ب PCOS يحصل بسبب تحول البروجيستيرون إلى اندروجين قبل الإباضة وإن عدم حصول الإباضة يمنع تكوين الجسم الأصفر، وبالتالي يقل إنتاج البروجيستيرون [16]، كما إن هورمون البروجستيرون والأسترايول E2 يعملان معاً بتنظيم يجعل بطانة الرحم مهیئة لاستقبال الجنين عند الحمل، ف E2 يدفع إلى زيادة نمو الخلايا الظهارية في بطانة الرحم بينما يقوم البروجستيرون بمقاومة ذلك وتنظيمه [17]، فمقاومة البروجستيرون resistance progesterone تتطوي على ضعف انخفاض استجابة الأنسجة الهدف لهورمون البروجستيرون وهذا يعني ضعف في بطانة أنسجة الرحم مع متلازمة تكيس المبايض [18,19] لذلك النساء المريضات بالمتلازمة يظهر عليهم اضطراب في الدورة الشهرية والإباضة لسبب بطانة الرحم وضعفها بسبب مقاومة البروجستيرون [20].

ولهذا اتفقت الدراسة الحالية مع ارتباط مقاومة هرمون البروجستيرون مع مقاومة الأنسولين وإن المعاملة مع الميتفورمين ليس فقط تمنع تنشيط الهورمونات بل يرفع بطانة الرحم من التنسج وكذلك تقليل مقاومة هرمون البروجستيرون يرفع بطانة

فإن وجود الاختلال في محور النخامية - تحت المهاد يؤدي إلى زيادة التحرر النبضي للهرمون اللوتيني LH من تحت المهاد لذا تزداد نسبة الهرمون اللوتيني LH إلى الهرمون المحفز للجريب LH:FSH بمقدار أكثر من 2.5 وهذا ما أشارت إليه دراسة [9,10,11,12] لذلك لا تحصل إباضة وبالتالي تتكيس الببضة في المبيض وتسبب تأخير نزول الطمث أو تأخير الحمل [13] وإن هذه الزيادة تحصل بسبب عجز المبيض عن إفراز الهرمونات التناسلية Gonadotropin كهرمون الإستروجين بواسطة التغذية الاسترجاعية السالبة feedback negative التي تقع تحت سيطرة pituitary axis hypothalamic . وهذا يتفق مع ما مذكور سابقاً ومع نتائج البحوث الأخرى التي تؤكد عدم مقدرة المبيض على إنتاج وتكوين الهرمونات المبيضية وهي الإستروجين والبروجيستيرون من قبل الخلايا المحيية granulosa cells، مما يؤدي إلى انخفاض مستواها في الدم مقابل زيادة في مستويات الهرمونات الإندروجينية التي تفرز من المبيض [14,15]، كما أشارت بعض البحوث إلى انخفاض تركيز البروجيستيرون في المرضى المصابات

المریضة للحمل وذلك من خلال تحسين مستويات الهرمونات ضمن المستويات الطبيعية لها، وبهذا ایضا اتفقت دراستنا مع دراسة [25] في علاج الاضطرابات الهرمونية ومقاومة الانسولين التي تم اتباعها . كذلك فإن المستويات المرتفعة من الهرمون اللوتيني ونسبة LH / FSH قد تكون نتيجة لزيادة الأندروجينات في الدم ونستدل من ذلك إن النساء المصابات بPCOS لديهن إرتفاع في مستوى هرمون التستوستيرون اذ بین التحليل الاحصائي للدراسة ان Testosterone سجل انخفاضاً معنوياً عند مستوى معنوية $P \leq 0.01$ بعد 3 أشهر من أخذ المریضات للعلاج مقارنة بمرحلة ما قبل العلاج وبعد 6 أشهر من استمرار المریضات في اخذ العلاج أظهرت هذه النتيجة الانخفاض المعنوي عند مستوى معنوية $P \leq 0.01$ مقارنة بمرحلة ما قبل العلاج كما یبینه الشكل (4).



شكل (4) التأثير العلاجي على Testosterone في عينة من مریضات PCOS

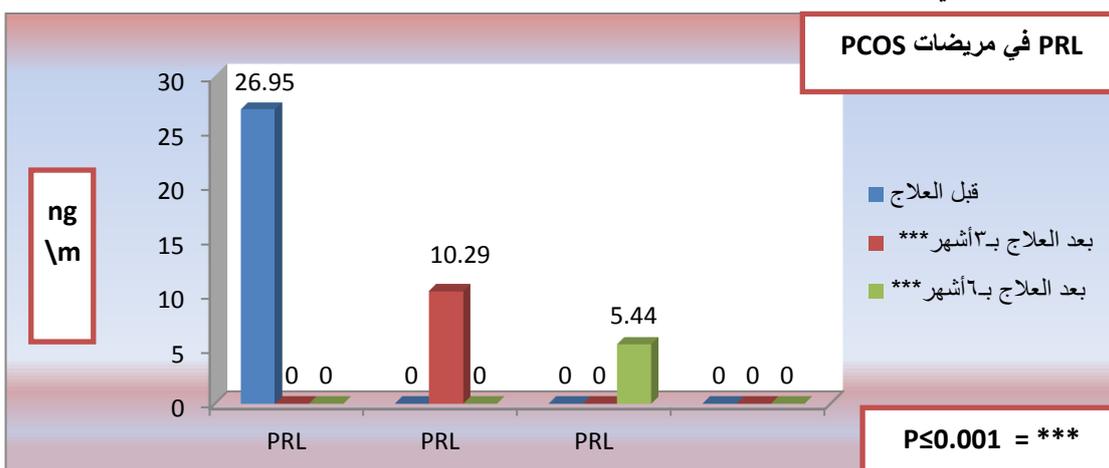
اتفقت عليه الدراسة الحالية معه حيث ان العلاج المتبع لرفع معدلات هرمون البروجستيرون كان له دور في خفض معدلات هرمون Testo.، أكدت الدراسات التي أجراها كل من [26,27,28] إلى وجود علاقة خطية طردية بين زيادة الهرمون اللوتيني وهرمون الشحمون الخصوي وهذا قد يعود لأسباب عدة منها إن زيادة معدل

الرحم من تنسجها وتحولها لخلايا السرطانية [21]. لذلك فإن السيناريو المحتمل هو إن لخلايا بطانة الرحم مستقبلات الأنسولين والبروجستيرون [22,23]. واتفقت نتائج الدراسة الحالية مع [24] التي توصلنا بها إلإن الميتفورمين و Diane-35 (عقار منع الحمل) يعملان بتنسيق لتنظيم الإنسولين في نساء متلازمة تكيس المبايض مع مقاومة هرمون البروجسترون، فالأثر الإيجابي للميتفورمين جنبا إلى جنب مع Diane-35 على المستوى الجزيئي يمكن أن يحول دون تنمية فرط تنسج بطانة الرحم غير النمطية وسرطان بطانة الرحم، وهنا يأتي الدور العلاجي الذي من المستحيل ان يعالج المتلازمة والإعراض في وقت قصير وفي وقت واحد لذا كانت مرحلة 3 أشهر من العلاج هي المرحلة التي عولجت بها عدم انتظام الدورة الشهرية واضطرابات الاباضة قبل تهيئة

كان لمضادات الاندروجين والميتفورمين الدور الكبير في تحسين مستوى هرمون Testosterone وبالتالي تحسين حالة المریضات في الاعراض السريرية فالنساء المریضات بتكيس المبايض يعانون من ارتفاع هرمون Testo.) وذلك لاسباب عدة منها انخفاض تركيز هرمون الحمل Progesterone عندهن [16] وهذا ما

في الدراسة الحالية خاصة بعد العلاج فتركيز FSH قد أظهر إنخفاضا معنويا الأمر الذي أدى إلى خفض مستوى التستوستيرون في مصول تلك النساء بسبب رفع هورمون الاستروجين، وذلك لوجود علاقة عكسية بين تركيز الهرمونين الاخيرين وكما مرة ذكره مسبقا، إلا إن الامر الذي لايزال غير مفسر علميا هو إن الزيادة الحاصلة في معدل انطلاق الهرمونات المحررة لمغذيات المناسل يعود في الأصل الى اضطراب أو اعتلال داخلي في مولد التحرير النبضي لهذه الهرمونات أو انه ينشأ نتيجة للمستويات المنخفضة للبروجستيرون في الدم الأمر الذي يؤدي بالنتيجة إلى حدوث دورات حيضية تقتصر إلى عملية الإباضة [31]. كما ان عينات الدراسة من المريضات أظهرن انخفاضا معنويا عند مستوى معنوي $P \leq 0.001$ لهورمون الحليب PRL بعد أخذ العلاج بـ 3 أشهر مقارنةً بمرحلة ما قبل العلاج، وكذلك بعد اكتمال 6 أشهر من العلاج استمر الانخفاض المعنوي لمستوى الهرمون عند مستوى معنوية $P \leq 0.001$ بمرحلة ما قبل العلاج، كما يوضحه الشكل (5).

(LH:FSH) لدى المتلازمة يعمل على زيادة بناء (androsteindione) من دون أن يتحول بفعل إنزيم الاروماتيز (Aromatase) إلى استروجين بل يعمل المبيض على تحويله إلى هرمون الشحمون الخصوي Testo. هذا يتفق مع الدراسة الحالية إذ رافق إرتفاع هرمون LH إرتفاع هرمون Testo عند إرتفاع نسبة (LH:FSH)، وإن السبب الكامن وراء إرتفاع هرمون LH هو إضطراب غير طبيعي لتحت المهاد يؤدي إلى زيادة وتيرة النبض للهرمونات المحررة لمغذيات المناسل (GnRH) الذي يتصف بكونه سريع ومتزايد مما يؤدي الى زياد افراز هرمون LH[29] وفي المتلازمة PCOS فإن أكثر من حويصلة مبيضية واحدة تبدأ بالنمو كما إن مجموعة كبيرة منها تصل إلى مراحل مختلفة من النضج الأمر الذي يؤدي إلى تجمع أعداد كبيرة من الحويصلات إلا إن معظمها لم يدخل مراحل الأخيرة للنضج وهذه بدورها تحتوي في تركيبها النسيجي على الخلايا القرابية التي تنتج الإندروجين بصورة رئيسة والتي لا تعاني من عملية تحويل في تركيبها الكيميائي إلى الاستروجين لإضطراب تركيز أو المستوى الهرموني المحفز للجريبات في المصل [30] وربما هذا ما حصل



شكل (5) التأثير العلاجي على هورمون الحليب (PRL) في عينة من مريضات PCOS

التأثير النفسي والعصبي للنساء المريضات بتكيس المبايض كما أشار [32] إن الارتفاع المعنوي في تركيز الهرمون قد يعود إلى مسببات مرضية ومنها الإصابة بمتلازمة تكيس المبايض وحالة نقص إفراز الدرقية (Hypothyroidism) وهذا ما اتفقت عليه مع الدراسة الحالية، وقد أشار المصدر نفسه إلى إن هرمون البرولاكتين ليس له عامل محرر خاص به إلا إن تحت المهاد يفرز مادة عصبية إفرازية تثبط إفراز الهرمون وتسمى العامل المثبط للبرولاكتين (PIF) (Prolactin) inhibiting factor ، كما اتفقت الدراسة الحالية مع دراسة [34] التي أكدت على دور علاج الميثفورمين وبالإشتراك مع الأدوية الخاصة بخفض مستويات PRL في تحسين وخفض مستويات الإندروجين والتحسن النسبي في الإباضة .

إذ وجد في عينة الدراسة ان المريضات بـ PCOS يعانين من ارتفاع مستويات PRL الذي يعد سبباً اخر لحدوث اضطرابات الدورة الحيزية والإباضة لأن الارتفاع العالي للهورمون يمنع ارتباط FSH بمستقبلاته FSH receptor الموجودة على الخلايا القرابية مما يؤدي إلى تثبيط انتاج الاروجين [32] وكما أشار [33] إنه قد يكون بسبب زيادة الستيرويد حيث إن التغذية الإسترجاعية السالبة تؤدي إلى ارتفاع (PRL) ومن خلال دراسته وجد أن الانخفاض في مستوى هرمون الاستروجين وارتفاع مستوى هورمون (Testosterone) وهورمون (PRL) ينتج عنه العقم او اضطرابات الإباضة، كما ان هناك مواد كيميائية تؤثر على نظام Hypothalamic dopamine أو مستقبلات الدوبامين Dopamine receptors تستطيع أن ترفع تركيز هورمون (PRL) وهذا يعد كنتاج عن

References

- 1- Aziz ,R.; Woods K S, Reyna, R *et al* (2004). The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population, J. Clin Endocrinol and Metabol, 89(6): 2745-2749 .
- 2- Essach, P. A .; Wickham E P & Nestler J. E.(2007). The metabolic Syndrome in polycystic ovary Syndrome . Clinical Obstetrics and Gynecology, 50:205-225.
- 3- 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, 81(1) 19- 25 .
- 4- Homburg R. (2002). What is polycystic ovarian syndrome?: A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. Hum Reprod; 17: 2495-9.
- 5- Stein, I. F., Sr. (1958).The Stein-Leventhal syndrome; a curable form of sterility. N. Engl, J. Med, Vol.259, No.9, pp. 420-423, ISSN: 0028-4793.
- 6- Vitt, U. A. ; Kloosterboer, H. J.; Rose, U. M. ; Mulders, J .W. ; Kiesel, P. S, Bete ,S.; Nayudu,P.L. (1998). Isoforms of human recombinant Follicle-Stimulating in vitro . Biol Reprod. 59: 854-861.
- 7- Lenton,E.; Meal, L.; and Sulaiman , R. (1982). Plasma concentrations of Human Gonadotropin from the Time of Implantation until the second week of pregnancy . Fertility and sterility. 37: 773-778 .

- 8- **Tietz, N. W. (1992).** Clinical Guide to Laboratory Tests , 3rd Edition, P: 22-23.
- 9- **vale, W. ; Wiater, E. ; Gray, P.; Harrison, C.; Bilezikjian ,L. and Choe, S. (2004)** . Activins and inhibins and their , signaling . Ann. Ny. Acad . Sci., 1038: 142-147.
- 10- **Altuntas,C.Z.; Johnson,J. M. and Tuohy, V.K. (2006);** "Autoimmune targeted disruption of the pituitary-ovarian axis causes premature ovarian failure" J. Immunol. 177(3):1988-6.
- 11- **ASRM, American Society For Reproductive Medicine. (2005).** Patients fact sheet Polycystic ovary syndrome.1204. Montgomery.
- 12- **Sharquic, K.E.; AL-Bayatti, A.A.; AL-Ajeel, A.I.; AL-Bahar, A.J. and AL-Nuaimy, A.A. (2007).** Free testosterone, Luteinizing hormone, Follicle stimulating hormone, ratio patients with Polycystic ovary syndrome. Saudi. Med; 28 (7) : 1039-43.
- 13- **Banaszewska B, Spaczyński RZ, Pelesz M, Pawelczyk L. (2003).** Incidence of elevated LH/FSH ratio in polycystic ovary syndrome women with normo- and hyperinsulinemia. Annals Academiae. Medicae Bialostocensis. 48: 132-134.
- 14- **Koracs, G.T. and Norman, R. (2007).**"Polycystic Ovary Syndrome" 2nd. Published by Cambridge University.
- 15- **Sahin, Y.; Unluhizarci, K.; et al. (2007).** "The effects metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non obese women with polycystic ovary syndrome" Clin. Endocrinol. (Oxf).; 67(6): 904-8.
- 16- **Conway, G. (2000).**"The Polycystic Ovary Syndrome" Department of Endocrinology. The Middle sex Hospital Mortimer Street London January (1) 8.
- 17- **Kim JJ, KuritaT, Bulun SE. (2013):** Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. Endocr Rev, 34:130-162
- 18- **Shen ZQ, Zhu HT, Lin JF(2008):** Reverse of progestin-resistant atypical endometrial hyperplasia by metformin and oral contraceptives. Obstet Gynecol, 112: 465-467.
- 19- **Savaris RF, Groll JM, Young SL, DeMayo FJ, Jeong JW, Hamilton AE, Giudice LC, Lessey BA, (2011):** Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. J Clin Endocrinol Metab, 96: 1737-1746.
- 20- **Al-Sabbagh M, Lam EW, Brosens JJ. (2012):** Mechanisms of endometrial progesterone resistance. Mol Cell Endocrinol, 358: 208-215.
- 21- **Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC (2010):** Altered gene expression profiling in endometrium: evidence for progesterone resistance. Semin Reprod Med, 28:51-58.
- 22- **Capp E, Jauckus J, von Eye Corleta H, Toth B, Strowitzki T, Germeyer A: (2011).** Does metformin influence the insulin-, IGF I- and IGF II-receptor gene expression and Akt phosphorylation in human decidualized endometrial stromal cells? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 158: 248-253

- 23- **Shang K, Jia X, Qiao J, Kang J, Guan Y. (2012):** Endometrial abnormality in women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Sci*, 19:674-683
- 24- **Shao R, Wang X, Weijdegard B, Norstrom A, Fernandez-Rodriguez J, Brannstrom M, Billig H. (2012).** Coordinate regulation of heterogeneous nuclear ribonucleoprotein dynamics by steroid hormones in the human Fallopian tube and endometrium in vivo and in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E1269-E 1282
- 25- **Nestler, J., Stovall, D., Akhter, S., Luorno, M., and Jakubowicz, D. (2002).** Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2: 209-215
- 26- **Recabarren, S. E.; Smith, R.; (2008);** "Metabolic profile in sons of women with Polycystic Ovary Syndrome" *J. Clint. Endocrinal. Metal*. 93(5):156-81.
- 27- **King.J. (2006)** .Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 51(6):1-3.
- 28- **Hasan,A.; Gordon, C.M. (2007).** Polycystic ovary syndrome update in adolescence. *Cur. Opin. Pediator*; 19(4): 389-397.
- 29- **Marshall JC, Eagleson CA, McCartney CR. (2001).** Hypothalamic dysfunction. *Mol Cell Endocrinol*; 183: 29-32.
- 30- **Adil, F, Ansar, H, and Munir, A.A (2005).** Polycystic ovarian syndrome and Hyperinsulinemia - *J Liaqat Uni Med Health Sci*, 4(3): 89-93.
- 31- **Nelson, V.L.; Qin Kn, K.N.; Rosenfield, R.L.; Wood, J.R.; Penning T.M. and Legro,R.S. (2001).** The biochemical basis for increased testosterone production in the cells propagated from patients with polycystic ovary syndrome . *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86:5925-5933.
- 32- **Porter M B, Brumsted J R, and Sites C K. (2000).** "Effect of prolactin on follicle stimulating hormone receptor binding and progesterone production in cultured porcine granulosa cell". *Fertil. Steril.*; 73(1) : 99-105,.
- 33- **Panzan, M.Q. Junior, J.M. Damotta,E.L.Haapalainen, E. F.Dejesus. Simoes, M. Baptista, H. A. Haidar, M.A. and Baracat, E. C. (2006).** Metoclopramide - induced hyperprolactinemia caused marked decline in pinopodes and pregnancy rates in mice. *Hum. Reprod*. 21: 2514-2520.
- 34- **Alsamarai AM., Baqer, LS., Alobaidi, AH., Mutaz Sabah Ehmaed, (2015).** Evaluation of the effect of metformin on hormones serum levels in women with polycystic ovary syndrome., *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(6): 1574-1581.