

نقش سایکونورومدولاتوری هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین در زنان مبتلا به PCOS

چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۳۱ ویرایش: ۱۳۹۵/۰۹/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۹/۲۸ آنلاین: ۱۳۹۵/۰۹/۲۹

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) بیماری پیچیده‌ای است که با اختلال در سیستم تولیدمثل، متابولیک و با اختلال روانی در زنان همراه می‌باشد. نورآدرنالین، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH)، فاکتور رشد عصب (NGF) از محرک‌های شناخته شده محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و گنادال (HPG) می‌باشند که تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیک دستگاه تولیدمثل را به عهده دارند. هدف اصلی این مطالعه بررسی نقش دو یافته مهم CRH و NGF از منظر روانی-عاطفی بود.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدی در مهر ۱۳۹۱ در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) بیمارستان امام خمینی (ره) تهران انجام شد. در مجموع ۱۷۰ خانم ۲۰-۴۰ سال سن با شاخص توده بدنی (BMI) کمتر از ۲۸ شرکت کردند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از Student's t-test، Chi-square test و Mann-Whitney U test انجام شد.

یافته‌ها: سطوح سرمی CRH ($10/90 \pm 2/33$) و NGF ($380/83 \pm 98/371$) در گروه مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک به طور معنادار کمتر از گروه شاهد بود ($P < 0/001$). همچنین با استفاده از پرسش‌نامه دموگرافیک مشخصات کمی و کیفی جمعیت مورد مطالعه بررسی شد که نتایج آن در مدل رگرسیونی گزارش شد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه در تأیید مطالعات پیشین نشان می‌دهد که کاهش معنادار سطوح سرمی NGFα و CHR تحت تأثیر برکاری سیستم عصبی سمپاتیک در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند یکی از دلایل ایجاد اختلال روانی-عاطفی نزد زنان مبتلا باشد.

کلمات کلیدی: مطالعات موردی شاهدهی، تخمدان پلی‌کیستیک، هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین، فاکتور رشد عصب.

فریده ظفری زنگنه^{۱*}

محمد مهدی نقی‌زاده^۲

معصومه معصومی^۱

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان ولیعصر ۲ (عج)، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲- گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، بیمارستان ولیعصر ۲ (عج)، مرکز تحقیقات بهداشت باروری

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۱۶

E-mail: zangeneh14@gmail.com

مقدمه

ناباروری نه تنها به عنوان یک بیماری بلکه به عنوان یک مسئله جدی تأثیرگذار بر زندگی خانوادگی می‌تواند به بهداشت خانوادگی جامعه صدماتی وارد نموده و آنرا به راحتی آسیب‌پذیر سازد. شیوع ناباروری حدود ۱۵٪ می‌باشد.^۱

در حدود ۳۰-۴۰٪ از علل ناباروری زنان مربوط به اختلال عملکرد تخمدان بوده و یکی از شایع‌ترین علل این اختلال بیماری یا

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic ovary syndrome, PCOS) با شیوع ۴-۱۸٪ است که یک اختلال اندوکراین-متابولیکی می‌باشد. این سندرم که از نظر علائم بالینی هتروژنوس یا متجانس می‌باشد، شایع‌ترین علت ناباروری در زنان جوان است که با عدم تخمک‌گذاری همراه می‌باشد. عدم تخمک‌گذاری به طور تقریبی عامل ۴۰٪ نازایی زنان است که بسیاری از آنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشند.^۲ تظاهرات این بیماری در دوران کودکی با بلوغ زودرس، در نوجوانی با هیرسوتیسم و اختلال سیکل و در دوران پس از بلوغ با ناباروری و عدم

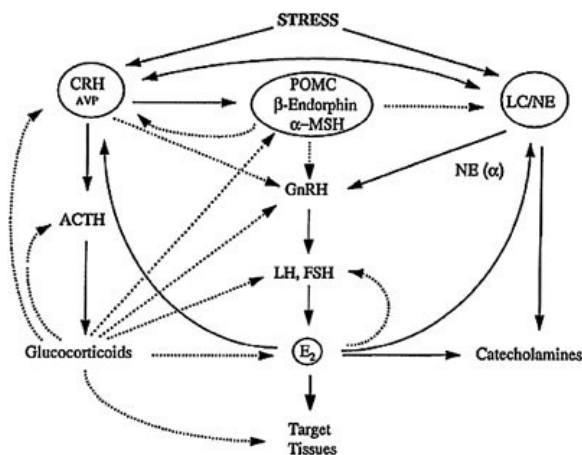
می‌گردد، که طبیعتاً به دنبال آن تغییرات فیزیولوژیک و متابولیکی رخ خواهد داد. نورون‌های CRH هیپوتالاموسی مستقیم یا غیرمستقیم از طریق نورون‌های پروپوملا نوکورتین کنترل محور گنادال را مهار می‌کنند.^۸ این سیستم‌ها شامل نورون‌هایی هستند که محتوی چندین نوروترانسمیتر و پپتید از چندین ناحیه مختلف مغز است که داده‌ها را به نورون‌های GnRH انتقال می‌دهد، برای نمونه: نورآدرنالین، آدرنالین، دوپامین، سروتونین، گابا و گلوتامیت را می‌توان نام برد.^{۱۰} آدرنالین مغزی خیلی گسترده عمل می‌کند و به عنوان یک سیستم هشداردهنده سبب کاهش اعمال عصبی نباتی مانند خوردن و خوابیدن می‌گردد که منجر به افزایش پاسخ‌های نورواندوکرین به استرس مانند فعال شدن محور HPA می‌شود (شکل ۱).^۹

تصویر شماتیک بیانگر عملکرد اثر استرس بر دو سیستم مهم مغزی یعنی CRH هیپوتالاموسی و هسته‌ی لکوس سرلئوس در استرس مزمن است که لزوماً حساسیت به نورآدرنالین یا نوراپی نفرین در هسته‌ی LC-NE به وسیله CRH و بتاندورفین تنظیم می‌شود.^{۱۱} هسته‌ی لکوس سرلئوس هسته‌ی کوچکی است در مغز میانی که بیشترین نورآدرنالین مغزی را وارد خون می‌سازد. امروزه نقش کلیدی

تحمل به گلوکز و در نهایت در دوران میان‌سالگی با دیابت ملیتوس و اختلالات قلبی-عروقی) همراه می‌باشد.^۳ با توجه به پژوهش‌های گسترده‌ای که در دنیا بر روی این بیماری صورت گرفته است، هنوز سبب‌شناسی یا اتیولوژی آن ناشناخته است که علت می‌تواند همان پیچیدگی فیزیوپات با اختلال عملکرد دو محور مغزی: اندوکرین متابولیک در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز آدرنال و گنادال باشد. کلیه این تغییرات بر اساس پرکار شدن سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد.^۴ از علل PCOS، می‌توان به اختلال در روند مسیرهای متابولیک، مسیرهای تنظیمی هورمون‌های استروئیدی، مسیر نظارتی عمل گنادوتروپین، مسیر سیگنالینگ انسولین و مسیرهای تنظیم متابولیسم گلوکز و چربی، اشاره نمود.^۵

در زنان مبتلا به PCOS اولواسیون و رها شدن تخمک به‌طور ماهانه و منظم صورت نمی‌گیرد و در نتیجه اختلال در سیکل ماهانه به‌صورت الیگومنوره، آمنوره و در کل بی‌نظمی رخ می‌دهد که از علائم شاخص این بیماری می‌باشد. ناباروری به‌طور معمول علت مراجعه بانوان جوان با تخمدان پلی‌کیستیک به پزشک می‌باشد.^۵ پژوهش‌های دهه‌ی اخیر نشان می‌دهد که این بیماری متأثر از کیفیت زندگی است و تغییر در شیوه زندگی بیمار می‌تواند در روند بهبودی موثر باشد و حداقل می‌تواند در بهینه‌سازی درمان با روش‌های کمک باروری (ART) مفید باشد.^۶

مغز یک سوپر سیستم بدن است که شایع‌ترین عامل اجرایی در به‌هم خوردگی یا آشفتگی ثبات یا هموستازیس آن استرس است. بر اساس تعریف Selye در ۱۹۳۶ هر عاملی که بتواند هموستاز محیط داخلی بدن را به‌هم بریزد استرس نام دارد.^۷ اگرچه پاسخ به استرس به‌منظور حفظ ثبات و یا هموستاز بدن یک روند فیزیولوژیک مهم است ولی فعال‌سازی طولانی‌مدت سیستم استرس می‌تواند یک اثر خطرناک و یا حتی کشنده در بدن داشته باشد. با افزایش این فعالیت در سیستم استرس بدن خطر یا ریسک ابتلا به چاقی، بیماری‌های قلبی، افسردگی و انواع بیماری‌های دیگر بالا می‌رود و به‌دنبال فعال شدن محور استرس-مغز دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) و گنادال (HPG) بیش از حد فعال می‌گردد. مهمترین عامل اجرایی در این ارتباط نوروهورمون رهائش کورتیکوتروپین است که هر عاملی که هموستاز بدن را به‌هم زند می‌تواند موجب فعالیت آن گردد.^۷ به‌هم خوردگی یا آشفتگی هموستازیس در بدن موجب نه فقط فعالیت دو محور نامبرده بلکه سبب فعالیت سیستم سمپاتیک نیز



شکل ۱: نمایش شماتیک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال توسط چندین حلقه با لوپ فیدبکی ترشح هورمون‌ها را کنترل می‌نماید. رهائش یا ریلیزهورمون کورتیکوتروپین از نورون‌های هیپوتالاموسی و همچنین رهائش نوراپی نفرین از نورون‌های کانکولامینرژیک مرکزی از سیستم هسته لکوس سرلئوس نشان داده شده است. خطوط پیوسته بیانگر تحریک و نقطه چین مهار می‌باشد.^{۱۱}

ابتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال و داشتن شاخص توده بدنی زیر 28 kg/m^2 بود. معیار خروج شامل عدم مصرف هر گونه دارو و بیماری دیگر بوده است. تمام بیماران PCO مراجعه کننده به مرکز بهداشت باروری ولی عصر (عج) بیمارستان امام خمینی (ره) تهران پس از تشخیص کلینیکی پزشک متخصص بر مبنای ضوابط یا کرایتریای رتردام سال ۲۰۰۳ انتخاب شدند.^{۲۴}

هر دو گروه با پر کردن فرم رضایت نامه و ضوابط کمیته اخلاقی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران طرح مصوب به شماره ۱۳۹۱-۰۴-۹۱ سال ۱۳۹۱ وارد مطالعه شدند. از هر دو گروه ۱۰ ml خون گرفته شد و نمونه های سرمی در فریزر در دمای 80°C - نگهداری شدند. غلظت سطح سرمی CRH و NGF با کیت ELISA kit (CUSABIO, Wuhan, China) سنجیده شده است. در این مطالعه گردآوری داده ها در دو بخش پرسش نامه فردی یا دموگرافیک و بررسی بیوشیمیایی صورت گرفته است. تجزیه و تحلیل داده ها با SPSS software, version 19 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA) انجام شد. جهت مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از Chi-square test و جهت مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه از Student's t-test و در صورت انحراف از توزیع نرمال از Mann-Whitney U test در دو گروه استفاده شده است. همچنین جهت بررسی رابطه هورمون ها با علائم PCOS از تحلیل رگرسیونی نیز استفاده شده است. $P < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته ها

در این مطالعه در مجموع ۱۷۰ نفر در دو گروه کنترل و مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه نازایی بیمارستان ولیعصر مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) تهران مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین وزن بیماران مبتلا به PCO بیشتر از گروه کنترل بود ($P < 0/001$). به همین دلیل شاخص توده بدنی نیز در گروه بیماران PCO بیشتر از گروه کنترل محاسبه شد ($P = 0/001$). میانگین سن بیماران گروه کنترل به طور متوسط دو سال بیشتر از بیماران گروه PCO بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنادار بود ($P = 0/001$) (جدول ۱).

CRH و NE در استرس محرز است و مطالعات حیوانی بر روی هسته لکوس سرلئوس در موش های مدل سازی شده تخمدان پلی کیستیک بیانگر نقش آشکار نورآدرنالین می باشد.^{۱۳-۱۱} پژوهش های آناتومیک نشان می دهد که نورون های هسته ی پاراونتری کولار هیپوتالاموس و نورون های هسته ی لکوس سرلئوس در مغز میانی به طور مستقیم با نورون های پره گانگلیونیک سمپاتیک درون سلول اینترودمیولتری طناب نخاعی ارتباط عصبی دارند.^{۱۴} این ارتباط عصبی خود کاندید قوی برای تعدیل یا مدولاسیون فعالیت سمپاتیک در فرآیندهای تخمدانی تحت شرایط استرس می باشد.^{۱۱} مطالعات حیوانی و انسانی نشان می دهد که فعال ماندن طولانی مدت سمپاتیک سبب عدم حساسیت یا Down-regulation گیرنده های بتا آدرنرژیک تخمدانی می شود،^{۱۵} چرا که نورآدرنالین از راه گیرنده های بتا سبب القای ترشح استروئیدهای تخمدانی^{۱۶، ۱۷} و همچنین در سلول های بینایی - تکا سبب تقویت بیوستز آندروژن وابسته به گنادوتروپین می گردد.^{۱۸} به طور طبیعی بررسی کلیه این تغییرات می تواند در سبب شناسی یا اتیولوژی تخمدان پلی کیستیک موثر و رهگشا باشد. از نقطه نظر روانی عاطفی در این بیماری، مطالعات بسیاری انجام شده است که گزارش آن ها دلالت بر پریشان روانی بودن این بیماران دارد.^{۱۹، ۲۰} و به دلیل گزارشات همین مطالعات چند سال اخیر است که تغییر سبک زندگی را در این بیماران بسیار موثر می دانند. پژوهش های سال های اخیر مبنی بر گزارشات زیادی است که بر خطر بودن اختلالات خلق و خوی (Mood)، اضطراب و افسردگی را نزد زنان مبتلا به تخمدان پلی کیستیک تأکید می نماید.^{۲۱-۲۳} پژوهش کنونی به بررسی سطوح سرمی دو فاکتور CRH(CRF) و NGF پرداخته است که تغییرات آن ارتباط تنگاتنگی با سیستم عصبی سمپاتیک دارد که سیستم عصبی یاد شده در این بیماری بیش فعال گزارش شده است و معنادار شدن تغییرات دو فاکتور مورد نظر می تواند در اختلالات خلقی این بیماران قابل تفسیر باشد و اهمیت این بررسی ها کمک به رهایی سبب شناسی یا اتیولوژی ناشناخته سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد.

روش بررسی

این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۹۱ بر روی ۱۷۱ نفر در دو گروه مطالعه و شاهد بررسی شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل

جدول ۱: مقایسه متغیرهای کمی در گروه‌های مطالعه و کنترل

معناداری Student's t-test	PCOs (۸۵ نفر)		کنترل (۸۶ نفر)		
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۷۰	۵/۱	۱۶۱/۷	۶/۱	۱۶۰/۱	قد
<۰/۰۰۱	۱۱/۱	۷۱/۷	۱۰/۳	۶۵/۱	وزن
۰/۰۰۱	۳/۹۴	۲۷/۳۹	۳/۷۶	۲۵/۴۱	شاخص توده بدنی
۰/۰۰۱	۴/۴	۲۷/۱	۵/۱	۲۹/۵	سن
۰/۷۶۹	۱/۴	۱۳/۴	۱/۳	۱۳/۳	سن بلوغ

اختلاف وزن، سن و شاخص توده بدنی دو گروه مطالعه و کنترل که با روش Student's t-test معنادار می‌باشد (P<۰/۰۰۱).

جدول ۲: مقایسه علائم PCOs در گروه‌های مطالعه

معناداری Chi-Square test	PCOs		کنترل		
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰/۸۵۹	٪۶۹/۵	۵۷	٪۶۸/۲	۵۸	اولیه
	٪۳۰/۵	۲۵	٪۳۱/۸	۲۷	ثانویه
<۰/۰۰۱	٪۳۱/۳	۲۶	٪۸۲/۴	۷۰	منظم
	٪۶۸/۷	۵۷	٪۱۷/۶	۱۵	نامنظم
<۰/۰۰۱	٪۴۳/۴	۳۶	٪۷۸/۸	۶۷	خیر
	٪۵۶/۶	۴۷	٪۲۱/۲	۱۸	بلی

اختلاف وضعیت سیکل و موی زاید بین دو گروه مطالعه و کنترل که با روش Student's t-test معنادار می‌باشد (P<۰/۰۰۱).

جدول ۳: کاهش معنادار دو فاکتور سرمی CRH و NGF در دو گروه مطالعه و شاهد

معناداری Mann-Whitney U test	PCOs (۸۴ نفر)			کنترل (۹۱ نفر)			متغیرها
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
<۰/۰۰۱	۰/۱۰	۱۰/۹۰	۱/۶۶	۳/۲۰	۱۰/۴۴	۶/۷۵	CRH (ng/ml)
<۰/۰۰۱	۱۴/۹۰	۳۸۰/۸۳	۹۸/۳۷	۲۴۶/۶۰	۲۴۷/۵۷	۳۴۱/۱۲	NGF (pg/ml)

اختلاف مقدار سرمی دو متغیر CRH و NGF در دو گروه مطالعه و کنترل که به روش Mann-Whitney U test معنادار می‌باشد (P<۰/۰۰۱).

جدول ۴: ضرایب مدل رگرسیونی CHR (R²=۰/۰۶۸)

متغیر	ضرایب غیر استاندارد		ضریب استاندارد شده	مقدار آماره t	P
	ضریب	خطای استاندارد			
مقدار ثابت	۱۳/۱۷۴	۱۰/۴۰۰		۱/۲۶۷	۰/۲۰۷
شاخص توده بدنی	-۰/۱۲۳	۰/۲۳۴	-۰/۰۴۳	-۰/۵۲۵	۰/۶۰۰
سن	-۰/۱۱۵	۰/۱۸۷	-۰/۰۵۰	-۰/۶۱۴	۰/۵۴۰
شغل	۲/۲۴۴	۳/۱۲۲	۰/۰۵۸	۰/۷۱۹	۰/۴۷۳
وضعیت سیکل	۰/۴۳۸	۲/۱۱۰	۰/۰۱۹	۰/۲۰۷	۰/۸۳۶
ابتلا به PCOs	-۰/۶۵۹	۲/۲۲۰	-۰/۲۵۰	-۲/۵۴۸	۰/۰۱۲

رگرسیون متغیر کمی CHR و ابتلا به PCO که معنادار شده است (P<۰/۰۰۱).

جدول ۵: ضرایب مدل رگرسیونی فاکتور رشد عصب

متغیر	ضرایب غیر استاندارد		ضریب استاندارد شده	مقدار آماره t	P
	ضریب	خطای استاندارد			
مقدار ثابت	۷۱۴/۵۴۲	۳۰۳/۴۹۷		۲/۳۵۴	۰/۰۲۰
شاخص توده بدنی	-۱۵/۹۱۶	۶/۸۳۴	-۰/۱۸۰	-۲/۳۲۹	۰/۰۲۱
سن	۱/۹۵۷	۵/۴۶۳	۰/۰۲۷	۰/۳۵۸	۰/۷۲۱
شغل	۷۱/۹۴۲	۹۱/۱۰۲	۰/۰۵۹	۰/۷۹۰	۰/۴۳۱
وضعیت سیکل	۳۵/۵۲۲	۶۱/۵۷۴	۰/۰۵۰	۰/۵۷۷	۰/۵۶۵
ابتلا به PCOs	-۲۱۵/۱۳۷	۶۴/۷۹۷	-۰/۳۰۶	-۳/۳۲۰	۰/۰۰۱

رگرسیون متغیر کمی NGF و ابتلا به PCO که معنادار شده است (P<۰/۰۰۱).

معنادار بود (جدول ۴). مجموعه متغیرهای مورد بررسی ۱۷/۷٪ تغییرات فاکتور رشد عصب را ایجاد کرده بودند. مدل رگرسیونی نشان داد که از بین متغیرهای فوق، شاخص توده بدنی و ابتلا به PCO رابطه معناداری با فاکتور رشد عصب نیز داشت و به این مفهوم است که پس از حذف اثرات مخدوش‌گر متغیرهای زمینه‌ای باز هم تفاوت فاکتور رشد عصب در دو گروه معنادار خواهد بود (جدول ۵).

داشتن موی زاید (P<۰/۰۰۱) نیز به‌عنوان نشانه دیگر بیماری به‌طرز معناداری در گروه PCO بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۲). در جدول ۳ کاهش معنادار دو فاکتور کورتیکوتروپین و فاکتور رشد در دو گروه مطالعه و کنترل نمایش داده شد. مدل رگرسیونی نشان داد که از بین متغیرهای بالا تنها متغیر ابتلا به PCO رابطه معناداری با CRH داشت و به این مفهوم است که پس از حذف اثرات مخدوش‌گر متغیرهای زمینه‌ای باز هم تفاوت CRH در دو گروه

بحث

مشاهده می‌شود.^{۳۱} باید توجه داشت که پاسخ‌های استرس از مغز آغاز می‌شود و آزادسازی یا ریلیز CRH از هسته پریونتریکولار هیپوتالاموس قدم اول و اساسی در آغاز پاسخ‌های استرس از مغز می‌باشد.^{۳۲} آزادسازی مرکزی CRH سبب فعال شدن محور HPA و نوروهای سمپاتیک می‌گردد. مطالعه Choudhury نشان داد که ۹ روز استرس مزمن هتروتیپیک (HeCS) یا استرس مزمن از نوع مختلف به‌طور معناداری سبب افزایش نورآدرنالین پلاسمایی می‌گردد که خود این امر منجر به بیان ژن فاکتور رشد عصب نیز شده که در اثر تکرار آن یک روند سازگاری یا آدپتاسیون در سیستم نوروآندوکراین رخ خواهد داد.^{۳۳ و ۳۴}

نتایج ما به‌همراه مطالعات دیگران در این زمینه نشان می‌دهد که زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک برای افسردگی، اضطراب و اختلالات روان-جنسی (سایکوسکسوال) مستعدتر می‌باشند^{۳۵} و این زمینه مستعد می‌تواند یک اختلال هتروژنوس (ناهمگن) مزمن را توسعه دهد. به‌همین دلیل است که در دهه اخیر شیوه زندگی در این بیماران می‌تواند تاثیر بسیار موثری در بهبودی داشته باشد.

مطالعات Deeks و همکاران نشان داد که میزان افسردگی در این بیماران بالا و بررسی مشاهدات مقطعی در خلق و خوی جامعه زنان مبتلا به این سندرم نشان‌دهنده وجود اضطراب در سطح بالاتری است که به‌طور قطع در ناباروری این زنان می‌تواند نقش موثری داشته باشد.^{۳۶ و ۳۷}

از طرفی فاکتور رشد عصب که یک نشانگر یا مارکر قوی برای فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک به‌شمار می‌آید در تخمدان زنان مبتلا به PCO بالاست، همان‌گونه که CRH تخمدانی آنان بالاست و این فرآیند به‌علت پرکاری سیستم عصبی سمپاتیک تخمدانی در PCO می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که سطوح سرمی CRH و NGF این بیماران نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری دارد که کاهش سرمی فاکتور رشد عصب می‌تواند به‌دلیل پریشانی روانی-عاطفی در مبتلایان به PCO باشد^{۳۸} و علت اصلی کاهش سرمی هورمون کورتیکوتروپین می‌تواند سازگاری یا آدپتاسیون به روند استرس مزمن در پاتولوژی روانی بیمار باشد، چرا که این کاهش تاثیر فیدبکی بر روی سطح سرمی کورتیزول در این بیماری نشان نمی‌دهد. طبیعتاً وقتی CRH کاهش می‌یابد باید توسط کورتیزول بالا در یک روند فیدبک منفی سرکوب شود که اینجا این اتفاق نیفتاده است. مطالعات

فاکتور یا هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین هیپوتالاموسی یک فعال‌کننده قوی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) می‌باشد. اعمال مهم آن شامل اعمال متابولیسمی مانند تنظیم سطح گلوکز خون، تعدیل سیستم ایمنی و نگهداری توان سیستم قلبی-عروقی می‌باشد. این فاکتور مهم مرکزی و محیطی به‌طور مستقیم و از راه محور HPA عمل می‌نماید و در تنظیم چندین عمل نوروآندوکرینی مانند رفتار، تغذیه، تولیدمثل، عمل ایمنی و اتونومیک (سیستم خودمختار) دخالت دارد. نورآدرنالین یکی از مواد شیمیایی عصبی یا از نوروترانسمیترهای سیستم عصبی سمپاتیک است که سبب افزایش رهاش CRH می‌شود.^{۲۵}

Helmreich و همکاران در یک مطالعه حیوانی نشان دادند که تزریق نورآدرنالین در هسته‌ی پریونتریکولار هیپوتالاموس سبب افزایش نسخه‌برداری ژن CRH می‌شود^{۲۶} که این امر بیانگر نقش تنظیمی مهم CRH بر محور HPA می‌باشد. همچنین مطالعات حیوانی نشان داده است که میزان اعصاب سمپاتیک قلبی به‌طور چشمگیری با غلظت نورآدرنالین (NA) و فاکتور رشد عصب (NGF) تغییر می‌نماید.^{۲۷}

به‌طور دقیق این اتفاق به‌طور مشابهی در تخمدان پلی‌کیستیک مدل‌سازی شده در موش صحرائی یا رت^{۲۸} و حتی در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک گزارش شده است^{۲۹ و ۳۰} که سطوح CRH، NA و NGF درون تخمدان افراد PCO بالا است. باید توجه داشت که نوروهورمون‌های CRH، NA و نورتروپین NGF یا فاکتور رشد عصب از اجزای اصلی تشکیل‌دهنده سیستم استرس مرکزی در هیپوتالاموس و ساقه مغزی به‌شمار می‌آیند. بهترین شاهد برای نقش این تشکیلات مغزی در جنس زن، آمنوره هایپوتالامیکی ناشی از استرس را می‌توان مثال زد که در اضطراب و افسردگی، سوءتغذیه، اختلالات در رفتار خوردن، ورزش بیش از حد مزمن و در هیپوگنادیسم ناشی از سندرم کوشینگ نیز مشاهده می‌گردد. این یافته‌ها می‌تواند بیانگر این امر باشد که افزایش CRH تخمدانی در فیزیولوژی تخمدان اختلال ایجاد می‌نماید که در نتیجه‌ی آن می‌تواند به نارسایی تخمدان نیز منجر گردد. این رخداد در زنانی که در معرض استرس روانی بالا (High psychosocial stress) هستند بیشتر

لکوس سرلئوس در مسیر نورآدرنالین می‌شود تا بدن در مقابل استرس به‌طور فیزیولوژیک مقابله نماید و بدن بتواند هموستاز یا ثبات فیزیولوژیک خود را حفظ نماید. در شرایط پاتولوژیک طبیعتاً کار بسیار پیچیده‌تر خواهد شد. با مطالعات و منابع بیان شده در بالا نقش استرس در سیستم تولیدمثل جنس مونث در مورد مبتلایان به PCO با حاکمیت تاثیر آشفستگی در دو محور HPA و SAS (بیش‌فعالی) ابتدا در دو مسیر CRH و NGF سبب کاهش این دو فاکتور عصبی شده و سپس موجب اختلال در دپلاریزاسیون نورون‌های LHRH و LH surge می‌شود که از تظاهرات بعدی آن به‌شمار می‌آید.^{۴۶} کاهش GnRH/LH سبب محرومیت فولیکول‌های تخمدان از حمایت گنادوتروپین کافی شده و این امر منجر به کاهش تولید استرادیول و در نتیجه رشد فولیکول‌ها کاهش و یا متوقف می‌گردد. بنابراین قاطعانه می‌توان ادعا کرد که بین استرسورها و تخمدان تداخل معناداری وجود دارد. این اثر تداخلی در مدل حیوانی بسیار قابل توجه و بررسی بیشتر می‌باشد.^{۴۷،۴۸}

Jedema و همکاران نشان دادند که افزایش در آزادسازی نوراپی‌نفرین در پاسخ به پیتید هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) بیشتر مرتبط با استرس مزمن است^{۴۸} که این نوع استرس در زنان PCO به‌شدت شایع می‌باشد. در روند انقباض یا آدپتاسیون استرس به‌طور طبیعی، تعادل یا بالانس بیش‌فعالی (Hyperactivity) سیستم عصبی سمپاتیک که با افزایش پاسخ‌دهی سیستم LC-NA همراه است می‌تواند توسط CRH مختل گردد^{۴۹} و همین اختلال سبب سرکوب CRH از طریق نورآدرنالین می‌گردد و نه کورتیزول. در نتیجه، در حالت طبیعی CRH هیپوتالاموسی یک فعال‌کننده قوی محور HPA می‌باشد و NA سبب افزایش CRH می‌شود. CRH در روند فیدبکی خود از مسیر ACTH و کورتیزول با افزایش این دو هورمون توسط یک سیستم فیدبک منفی سرکوب می‌گردد. اما در شرایط استرس این روندها فعال‌تر می‌شوند.

در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک فعالیت بالای NA هم در تخمدان (محیطی) و هم به‌طور مرکزی یا سانترال (LC-NA) موجب اختلال در دپلاریزاسیون نورون‌های LHRH و در نتیجه LH surge می‌گردد، که یک علت مهم در تخمدان پلی‌کیستیک اختلال در همین LH surge می‌باشد. پس کاهش CRH و NGF سرمی این بیماران با نقش محوریت NA است که می‌تواند ناشی از آشفستگی در سیستم‌های

نشان داده است که کورتیزول خون این بیماران تغییر معناداری را نشان نمی‌دهد.^{۴۰،۴۹} پس احتمالاً در PCO از رخداد مکانیزم طبیعی عملکرد فیدبک منفی بین آدرنوکورتیکوتروپین هورمون (ACTH) و کورتیزول وجود ندارد. باید توجه داشت که ACTH و گلوکوکورتیکوئیدهای خون یکی از اولین پاسخ‌های فیزیولوژیک بدن به تمام موقعیت‌های استرس‌زای سیستمیک و عاطفی در انسان هستند و بنابراین تغییر میزان پلاسمایی ACTH و کورتیکواسترون یک پاسخ قابل اعتماد به تمام موقعیت‌های استرس‌زای بدن به‌شمار می‌آید.^{۴۱} از طرف دیگر مطالعات تزریق دگزامتازون نیز در بیماران PCO نشان می‌دهد که این بیماران ناتوانی در سرکوب سطوح پلاسمایی کورتیزول زیر $1 \mu\text{g/ml}$ نسبت به گروه شاهد دارند. از آنجا که سطح بالای استرس با افسردگی در ارتباط است و در بیماران مبتلا به PCO، افزون بر فقدان ظرفیت به سرکوب اثر دگزامتازون، نشان می‌دهد که بیماران مبتلا به PCOS یک سطح بالایی از استرس دارند که می‌تواند به‌علت افزایش توان یا تونیسیته سمپاتیک هم باشد.^{۴۲}

همچنین در این مطالعه کاهش معنادار CRH و NGF در سرم بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک نسبت به گروه کنترل می‌تواند به‌علت نقش موثر نورآدرنالین (NA) در این بیماری باشد. چرا که بین CRH و نورآدرنالین از هسته لکوس سرلئوس (LC/NA) در سیستم استرس مرکزی یک مسیر دوطرفه آناتومیکی وجود دارد که هر دو یکدیگر را تحریک می‌نمایند (شکل ۱).^{۴۰} گفتنی است که میزان حساسیت سیستم LC/NE به‌وسیله CRH تنظیم می‌شود^{۴۳} و درجه تحریک محور HPA و Sympathetic nervous system (SAS) بستگی به شدت استرس اعمال شده دارد. فعال شدن محور HPA و SAS توسط استرس، سبب تنظیم بیان ژن آنزیم‌های بیوستز کاتکولامین می‌شود. این تنظیم در سه مکان کاتکولامینی شامل هسته لکوس سرلئوس، گانگلیون‌های سمپاتیک و بخش مرکزی یا مدولاری غده آدرنال رخ می‌دهد. در نتیجه هنگام استرس سطوح mRNA و پروتیین‌ها در بیان ژن بالا می‌رود.^{۴۴،۴۵}

از طرف دیگر مطالعات نشان داده است که فعالیت هسته لکوس سرلئوس برای دپلاریزه شدن نورون‌های LHRH و به‌دنبال آن LH surge ضروری است. پس در شرایط نرمال استرس سبب فعال شدن محور HPA و افزایش CRH به‌عنوان خط مقدم مقابله در برابر استرس می‌شود که به‌دنبال آن، این اثر سبب فعالیت هسته

سپاسگزاری: این مطالعه با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران تحت عنوان "بررسی سایکونوروایمیونولوژی دو محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و گنادال در بیماران مبتلا و غیرمبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان امام خمینی (ره) تهران" با کد ۱۹۴۹۲ سال ۱۳۹۱ در مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) بیمارستان امام خمینی (ره) انجام شده است که بدین وسیله از مسئولین محترم دانشگاه و کارشناسان دلسوز این مرکز تشکر و قدردانی می نمایم.

فیدبکی در دو هسته پریونتریکولار هیپوتالاموس و هسته نورآدرنرژیک لکوس سرلئوس باشد. به طور مسلم یکی از کاربردهای منتج از این گونه پژوهش ها دستیابی به عملکرد سیستم های عصبی است که باید بیشتر در تخمدان پلی کیستیک بررسی شود تا فرضیه های مطرح در این سندرم به واقعیت نزدیک و دستیابی به اتیولوژی پیچیده آن تسهیل شود. گفتنی است که این اولین گزارش از نقش تداخلی CRH سرمی در پاتولوژی بیماران PCO می باشد که تأیید قوی در جهت دیدگاه سایکولوژیک به این سندرم می باشد.

References

- Bhattacharya S, Johnson N, Tijani HA, Hart R, Pandey S, Gibrel AF. Female infertility. *BMJ Clin Evid* 2010;2010:819.
- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007506.
- Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 2002;77(5):873-82.
- Lara HE, Ferruz JL, Luza S, Bustamante DA, Borges Y, Ojeda SR. Activation of ovarian sympathetic nerves in polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 1993;133(6):2690-5.
- Gersak K, Ferk P. Genetics of polycystic ovary syndrome. *Gynaecol Perinatol* 2007;16(2):53-57.
- Homan GF, Davies M, Norman R. The impact of lifestyle factors on reproductive performance in the general population and those undergoing infertility treatment: a review. *Hum Reprod Update* 2007;13(3):209-23.
- Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. 1936. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998;10(2):230-1.
- Elenkov IJ. Glucocorticoids and the Th1/Th2 balance. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1024:138-46.
- Miller DB, O'Callaghan JP. Neuroendocrine aspects of the response to stress. *Metabolism* 2002;51(6 Suppl 1):5-10.
- Bernuci MP, Szawka RE, Helena CV, Leite CM, Lara HE, Anselmo-Franci JA. Locus coeruleus mediates cold stress-induced polycystic ovary in rats. *Endocrinology* 2008;149(6):2907-16.
- Zangeneh FZ, Abdollahi A, Aminec F, Naghizadeh MM. Locus coeruleus lesions and PCOS: role of the central and peripheral sympathetic nervous system in the ovarian function of rat. *Iran J Reprod Med* 2012;10(2):113-20.
- Bernuci MP, Leite CM, Barros P, Kalil B, Leoni GB, Del Bianco-Borges B, et al. Transitory activation of the central and ovarian norepinephrine systems during cold stress-induced polycystic ovary in rats. *J Neuroendocrinol* 2013;25(1):23-33.
- Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part I: principles of functional organisation. *Curr Neuropharmacol* 2008;6(3):235-53.
- Manni L, Holmång A, Lundeberg T, Aloe L, Stener-Victorin E. Ovarian expression of alpha (1)- and beta (2)-adrenoceptors and p75 neurotrophin receptors in rats with steroid-induced polycystic ovaries. *Auton Neurosci* 2005;118(1-2):79-87.
- Aguado LI, Ojeda SR. Ovarian adrenergic nerves play a role in maintaining preovulatory steroid secretion. *Endocrinology* 1984;114(5):1944-6.
- Lara HE, Porcile A, Espinoza J, Romero C, Luza SM, Fuhrer J, et al. Release of norepinephrine from human ovary: coupling to steroidogenic response. *Endocrine* 2001;15(2):187-92.
- Dyer CA, Erickson GF. Norepinephrine amplifies human chorionic gonadotropin-stimulated androgen biosynthesis by ovarian theca-interstitial cells. *Endocrinology* 1985;116(4):1645-52.
- Khalaila R, Zbidat W, Anwar K, Bayya A, Linton DM, Sviri S. Psycho-emotional status of women with polycystic ovary syndrome. *Am J Crit Care* 2011;20(6):470-9.
- Zangeneh FZ, Jafarabadi M, Naghizadeh MM, Abedinia N, Haghollahi F. Psychological distress in women with polycystic ovary syndrome from imam khomeini hospital, tehran. *J Reprod Infertil* 2012;13(2):111-5.
- Dokras A. Mood and anxiety disorders in women with PCOS. *Steroid* 2012;77(4):338-41.
- Barry JA, Kuczmierczyk AR, Hardiman PJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011;26(9):2442-51.
- Açmaz G, Albayrak E, Acmaz B, Başer M, Soyak M, Zararsız G, et al. Level of anxiety, depression, self-esteem, social anxiety, and quality of life among the women with polycystic ovary syndrome. *Sci World J* 2013;2013:ID 851815.
- Krepuła K, Bidzińska-Speichert B, Lenarcik A, Tworowska-Bardzińska U. Psychiatric disorders related to polycystic ovary syndrome. *Endokrynol Pol* 2012;63(6):488-91.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
- Majzoub JA. Corticotropin-releasing hormone physiology. *Europ J Endocrinol* 2006;155:S71-S76.
- Helmreich DL, Itoi K, Lopez-Figueroa MO, Akil H, Watson SJ. Norepinephrine-induced CRH and AVP gene transcription within the hypothalamus: differential regulation by corticosterone. *Brain Res Mol Brain Res* 2001;88(1-2):62-73.
- Kimura K, Kanazawa H, Ieda M, Kawaguchi-Manabe H, Miyake Y, Yagi T, et al. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure. *Auton Neurosci* 2010;156(1-2):27-35.
- Lara HE, Dissen GA, Leyton V, Paredes A, Fuenzalida H, Fiedler JL, et al. An increased intraovarian synthesis of nerve growth factor and its low affinity receptor is a principal component of steroid-induced polycystic ovary in the rat. *Endocrinology* 2000;141(3):1059-72.

29. Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(6):791-801.
30. Zangeneh FZ, Bagheri M, Naghizadeh MM. Hyponeurotrophinemia in serum of women with polycystic ovary syndrome as a low grade chronic inflammation. *Open J Obstet Gynecol* 2015;5(9):459-69.
31. Zangeneh FZ. Stress and female reproductive system: disruption of corticotropin-releasing hormone/opiate balance by sympathetic nerve traffic. *J Family Reprod Health* 2009;3(3):69-76.
32. Zangeneh FZ, Abdollahi A, Tavassoli P, Naghizadeh MM. The effect of cold stress on polycystic ovary syndrome in rat: before and during modeling. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(3):651-7.
33. Choudhury BK, Shi XZ, Sama SK. Norepinephrine mediates the transcriptional effects of heterotypic chronic stress on colonic motor function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296(6):G1238-47.
34. Zangeneh FZ, Naghizadeh MM, Jafarabad M. Immune modulation of interleukin-1 α by noradrenaline and cortisol in women with PCOS (psychoneuroimmunology aspect). *Ann Res Rev Biol* 2015;7(6):390-8.
35. Coffey S, Mason H. The effect of polycystic ovary syndrome on health-related quality of life. *Gynecol Endocrinol* 2003;17(5):379-86.
36. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Paul E, Teede HJ. Is having polycystic ovary syndrome a predictor of poor psychological function including anxiety and depression? *Hum Reprod* 2011;26(6):1399-407.
37. Deeks AA, Gibson-Helm ME, Teede HJ. Anxiety and depression in polycystic ovary syndrome: a comprehensive investigation. *Fertil Steril* 2010;93(7):2421-3.
38. Gioiosa L, Iannitelli A, Aloe L. Stress, anxiety schizophrenia and neurotrophic factors: the pioneer studies with nerve growth factor. *Riv Psichiatr* 2009;44(2):88-94.
39. Pasquali R, Gambineria A. Cortisol and the polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2012;7(5):555-6.
40. Zangeneh FZ, MM naghizadeh, Abdollahi a, Bagheri M. Synchrony between Ovarian Function & Sleep in Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Open J Obstet Gynecol* 2014;4(12):725-31.
41. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23(3):451-66.
42. Greiner M, Paredes A, Araya V, Lara HE. Role of stress and sympathetic innervation in the development of polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2005;28(3):319-24.
43. Curtis AL, Grigoriadis DE, Page ME, Rivier J, Valentino RJ. Pharmacological comparison of two corticotropin-releasing factor antagonists: in vivo and in vitro studies. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268(1):359-65.
44. Sabban EL, Kvetnansky R. Stress-triggered activation of gene expression in catecholaminergic systems: dynamics of transcriptional events. *Trends Neurosci* 2001;24(2):91-8.
45. Sabban EL, Serova LI. Influence of prior experience with homotypic or heterotypic stressor on stress reactivity in catecholaminergic systems. *Stress* 2007;10(2):137-43.
46. Helena CV, Franci CR, Anselmo-Franci JA. Luteinizing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone secretion is under locus coeruleus control in female rats. *Brain Res* 2002;955(1-2):245-52.
47. Martins-Afféri MP, Ferreira-Silva IA, Franci CR, Anselmo-Franci JA. LHRH release depends on Locus Coeruleus noradrenergic inputs to the medial preoptic area and median eminence. *Brain Res Bull* 2003;61(5):521-7.
48. Jedema HP, Finlay JM, Sved AF, Grace AA. Chronic cold exposure potentiates CRH-evoked increases in electrophysiologic activity of locus coeruleus neurons. *Biol Psychiatry* 2001;49(4):351-9.

Psychoneuromediator role of corticotrophin releasing hormone in PCOS

Farideh Zafari Zangeneh

Ph.D.^{1*}

Mohammad Mehdi Naghizadeh

M.Sc.²

Masoumeh Masoumi M.Sc.¹

1- Reproductive Health Research Center, Vali-e-Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Community Medicine, Medical Faculty, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran.

* Corresponding author: Reproductive Health Research Center, Vali-e Asr Hospital, Imam Khomeini Hospital Complex, Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98 21 66581616
E-mail: zangeneh14@gmail.com

Abstract

Received: 21 Sep. 2016 Revised: 05 Dec. 2016 Accepted: 18 Dec. 2016 Available online: 19 Dec. 2016

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common complex condition in women associated with reproductive and metabolic systems and also psychological disorders. There is considerable evidence to suggest that the sympathetic nervous system is involved in PCO and metabolic syndromes. Noradrenalin (NA), corticotrophin releasing hormone (CRH) and nerve growth factor (NGF) are the strong stimulants for two axes: hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axes which are regulators for the female reproductive system. Following previous studies on sympathetic nervous system over activity in PCOS, the main purpose of this study is to evaluate the role of CRH and NGF as two important findings from the perspective of the psycho-emotional.

Methods: This case-control study was conducted in Reproductive Health Research Center of Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran in the September of 2011. 170 women participated in this study. The diagnosis of PCOS was made according to the joint criteria of the European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM). All women have 20-40 years of age and body mass index (BMI) of less than 28. Demographic questionnaire was used in this study and blood sample was obtained from all participants before 8AM. All analysis was done in SPSS software, version 19 (IBM SPSS, Armonk, NY, USA). P-value less than 0.05 considered as significant level.

Results: Serum levels of CRH and NGF in patients with polycystic ovary was significantly lower than the control group ($P < 0.001$). This reduction can disrupt two neural axes: the sympathetic nervous system (SAS) and hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA). These axes have a fundamental role in psycho-emotional reactions in women with PCOS. Moreover, using demographic questionnaire quantitative and qualitative characteristics of the population studied, the results of which are reported in the regression model.

Conclusion: The results of this study confirmed previous studies. This reduction in serum levels of CRH and NGF shows the hyperactivity of sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome can be one of the causes of mental disorders in women with PCOS.

Keywords: case control studies, corticotrophin-releasing hormone, nerve growth factor, polycystic ovary syndrome.