

ویتکس آگنوس کاستوس

Nature knows the best



Vitex

تهیه شده در

دپارتمان علمی شرکت دایاژن فارمد



 GreenNature

دایاژن فارمد

DAYAGEN
PHARMED



ارمغانی از طبیعت برای
سلامت زنان



فهرست

- پیشگفتار ۱۷
- مقدمه ۲۰
- تاریخچه کشفیات در حوزه دانش زیست شناسی تولید مثل ۲۰
- سیر تاریخی درک قاعدگی در تمدن‌های باستانی ۲۰
- دوران رنسانس و پیشرفت‌های آناتومیکی ۲۱
- قرن نوزدهم و پایه‌گذاری فیزیولوژی تجربی ۲۱
- قرن بیستم و شناسایی محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان ۲۲
- پیشرفت‌های معاصر: زیست‌شناسی مولکولی و رویکردهای سیستم ۲۳
- طبقه‌بندی بالینی و رویکردهای مدرن ۲۴
- عصر دیجیتال و پزشکی شخصی‌سازی شده ۲۴
- نتیجه‌گیری ۲۵
- منابع ۲۶
- آناتومی دستگاه تناسلی زنانه ۲۷
- دستگاه تناسلی خارجی ۲۷
- واژن ۲۸

۲۹	رحم
۲۹	لوله‌های فالوپ
۳۰	تخمندان‌ها
۳۱	ساختارهای حمایتی لگن
۳۱	خونسازی و عصب‌دهی
۳۲	منابع
۳۳	محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان
۳۳	تنظیم هیپوتالاموسی و نقش پالس‌های GnRH
۳۵	نقش گنادوتروپین‌های هیپوفیزی
۳۶	استروئیدوژنز تخمدانی و بازخوردهای هورمونی
۳۷	تنظیم نوراندوکراین و تأثیرات محیطی
۳۷	اهمیت بالینی اختلالات محور HPO
۳۸	جمع‌بندی
۳۹	منابع
۴۰	چرخه آندومتری و قاعدگی
۴۰	فاز تکثیری
۴۱	فاز ترشحی
۴۲	فاز قاعدگی
۴۲	مکانیسم‌های مولکولی و پیامدهای بالینی
۴۴	جمع‌بندی
۴۵	منابع

فاز فولیکولی چرخه قاعدگی ۴۶

۴۶ آغاز فولیکولوژنز

۴۷ رشد فولیکول تخمدانی و انتخاب فولیکول غالب

۴۸ بازخورد استرادیول و موج LH

۴۸ تغییرات آندومتری و اثرات سیستمیک

۴۹ پیامدهای بالینی اختلالات فاز فولیکولی

۵۰ جمع‌بندی

۵۱ منابع

مکانیسم‌های تخمک‌گذاری ۵۲

۵۲ پیک LH و آغاز آبشار تخمک‌گذاری

۵۳ بلوغ اووسیت و ازسرگیری میوز

۵۴ گسترش کومولوس و بازسازی ماتریکس خارج سلولی

۵۴ پارگی فولیکول و پاسخ التهابی موضعی

۵۵ گذار به لوتئینیزاسیون

۵۵ پیامدهای بالینی و روش‌های تشخیصی

۵۶ جمع‌بندی

۵۷ منابع

فاز لوتئال چرخه قاعدگی ۵۸

۵۸ تشکیل و عملکرد جسم زرد

۵۹ نقش پروژسترون در فاز لوتئال

۶۰ ارزیابی عملکرد لوتئال و شاخص‌های بالینی

گذار لوئثال جفتی در بارداری ۶۱

پیامدهای بالینی و مداخلات درمانی ۶۱

جمع‌بندی ۶۲

منابع ۶۳

تنظیم هورمونی و چرخه‌های بازخوردی چرخه قاعدگی ۶۴

ساختار و عملکرد محور HPO ۶۴

بازخورد منفی و تنظیم هم‌ایستا ۶۵

بازخورد مثبت و پیک LH ۶۷

هم‌زمان‌سازی بازخوردها و هماهنگی چرخه ۶۷

تأثیرات متابولیک، استرسی و شبانه‌روزی ۶۸

پیامدهای بالینی و کاربردهای تشخیصی ۶۹

جمع‌بندی ۶۹

منابع ۷۰

شاخص‌های طبیعی چرخه قاعدگی ۷۱

طول چرخه قاعدگی و دامنه تغییرات ۷۱

مدت زمان خونریزی قاعدگی ۷۲

حجم خون قاعدگی ۷۳

چرخه‌های دارای تخمک‌گذاری و بدون تخمک‌گذاری ۷۳

علائم همراه و دیسمنوره ۷۴

ثابت و استانداردسازی چرخه قاعدگی ۷۴

پیامدهای بالینی ۷۵

- ۷۵ جمع‌بندی
- ۷۶ منابع
- ۷۷ پیک LH و پارگی فولیکول**
- ۷۷ آغاز پیک LH: بازخورد مثبت استروژنی
- ۷۸ پاسخ تخمدانی به پیک LH: تمایز و لوتئینیزاسیون
- ۷۹ گسترش کومولوس و بلوغ اووسیت
- ۸۰ پارگی فولیکول: مکانیسم‌های التهابی و آنزیمی
- ۸۰ تشکیل جسم زرد
- ۸۱ پیامدهای بالینی و تشخیصی
- ۸۱ جمع‌بندی
- ۸۲ منابع
- ۸۳ پیش‌بینی‌کننده‌ها و نشانگرهای تخمک‌گذاری**
- ۸۳ نشانگرهای بالینی و علائم پری‌اوولاسیون
- ۸۴ نشانگرهای هورمونی تخمک‌گذاری
- ۸۵ نشانگرهای بیوفیزیکی و تصویربرداری
- ۸۶ تأیید بیوشیمیایی تخمک‌گذاری
- ۸۶ ادغام نشانگرها و پایش شخصی‌شده
- ۸۸ پیامدهای بالینی
- ۸۸ جمع‌بندی
- ۸۹ منابع
- ۹۰ عدم تخمک‌گذاری: علل و پیامدها**

۹۰ طبقه‌بندی اختلالات عدم تخمک‌گذاری
۹۳ مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک
۹۳ تظاهرات بالینی
۹۴ ارزیابی تشخیصی
۹۵ پیامدهای بلندمدت
۹۵ ملاحظات درمانی
۹۶ جمع‌بندی
۹۷ منابع
۹۸ آمنوره: تعاریف، افتراق و ملاحظات تشخیصی
۹۸ تعاریف و زمینه اپیدمیولوژیک
۹۹ پاتوفیزیولوژی و طبقه‌بندی مبتنی بر محور HPO
۱۰۰ ویژگی‌های بالینی و تشخیص افتراقی
۱۰۰ مسیر تشخیصی و اقدامات اولیه
۱۰۱ مقایسه بالینی آمنوره اولیه و ثانویه
۱۰۳ پیامدهای بالینی و ملاحظات درمانی
۱۰۳ جمع‌بندی
۱۰۴ منابع
۱۰۵ علل آمنوره
۱۰۵ آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)
۱۰۶ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)
۱۰۸ نارسایی اولیه تخمدان (POI)

۱۰۹	هیپرپرولاکتینمی
۱۰۹	اختلالات ساختاری هیپوتالاموس و هیپوفیز
۱۱۰	ناهنجاری‌های رحم و مسیر خروجی
۱۱۱	اختلالات سیستمیک و سایر علل
۱۱۲	جمع‌بندی
۱۱۳	منابع
۱۱۴	الگوریتم‌های تشخیصی و رویکرد بالینی آمنوره
۱۱۴	ارزیابی بالینی اولیه
۱۱۵	ارزیابی آزمایشگاهی
۱۱۶	تصویربرداری
۱۱۷	الگوریتم تشخیصی
۱۱۸	آزمایش‌های تخصصی و ارجاع
۱۱۸	ملاحظات بالینی بر اساس اهداف باروری
۱۱۹	جمع‌بندی
۱۲۱	منابع
۱۲۲	اصول درمان آمنوره
۱۲۲	درمان آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)
۱۲۳	درمان آمنوره در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)
۱۲۵	درمان نارسایی اولیه تخمدان (POI)
۱۲۶	درمان هیپرپرولاکتینمی
۱۲۶	درمان ضایعات ساختاری هیپوتالاموس یا هیپوفیز

- ۱۲۷ درمان ناهنجاری‌های رحمی و مسیر خروجی
 ۱۲۸ ملاحظات بلندمدت و پایش
 ۱۲۸ جمع‌بندی
 ۱۳۰ منابع
۱۳۱ تعاریف، اپیدمیولوژی و اهمیت بالینی الیگومنوره و پلی‌منوره
 ۱۳۱ تعاریف و پارامترهای بالینی
 ۱۳۲ اپیدمیولوژی و توزیع جمعیتی
 ۱۳۳ اهمیت بالینی و پیامدهای باروری
 ۱۳۴ ملاحظات تشخیصی
 ۱۳۵ جمع‌بندی
 ۱۳۶ منابع
۱۳۷ ارزیابی تشخیصی و رویکرد الگوریتمی الیگومنوره و پلی‌منوره
 ۱۳۷ شرح حال بالینی جامع
 ۱۳۸ معاینه فیزیکی هدفمند
 ۱۳۹ آزمایش‌های هورمونی و پاراکلینیکی
 ۱۴۰ تصویربرداری
 ۱۴۱ رویکرد الگوریتمی به الیگومنوره و پلی‌منوره
 ۱۴۲ جمعیت‌های خاص
 ۱۴۳ جمع‌بندی
 ۱۴۵ منابع
۱۴۶ درمان الیگومنوره و پلی‌منوره

۱۴۶ رویکرد درمانی
۱۴۸ درمان پلی منوره
۱۵۰ تنظیم قاعدگی و محافظت آندومتر
۱۵۰ اصلاح سبک زندگی و مدیریت متابولیک
۱۵۱ درمان های نوظهور و چشم انداز آینده
۱۵۲ جمع بندی
۱۵۴ منابع
۱۵۵ دیسمنوره اولیه و ثانویه
۱۵۵ دیسمنوره اولیه
۱۵۷ دیسمنوره ثانویه
۱۶۰ رویکرد تشخیصی
۱۶۲ پیامدهای بالینی
۱۶۲ جمع بندی
۱۶۴ منابع
۱۶۵ پاتوفیزیولوژی دیسمنوره
۱۶۵ تولید پروستاگلندین در آندومتر
۱۶۶ افزایش انقباض پذیری میومتر و ایسکمی
۱۶۷ حساس سازی مسیرهای درد
۱۶۸ میانجی های اضافی: وازوپرسین و لکوترین ها
۱۶۹ پاتوفیزیولوژی دیسمنوره ثانویه
۱۷۰ جمع بندی

۱۷۲	منابع
۱۷۳	ارزیابی تشخیصی دیسمنوره
۱۷۳	تاریخچه بالینی و توصیف علائم
۱۷۵	معاینه فیزیکی
۱۷۵	تصویربرداری خط اول: سونوگرافی ترانس واژینال و ترانس آبدومینال
۱۷۶	تصویربرداری پیشرفته: MRI
۱۷۷	لاپاروسکوپی
۱۷۷	بررسی‌های آزمایشگاهی
۱۷۹	جمع‌بندی
۱۸۰	منابع
۱۸۱	درمان مبتنی بر شواهد دیسمنوره
۱۸۱	درمان دیسمنوره اولیه
۱۸۴	درمان دیسمنوره ثانویه
۱۸۵	گروه‌های خاص
۱۸۶	درمان‌های نوظهور و تجربی
۱۸۷	جمع‌بندی
۱۸۹	منابع
۱۹۰	سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و اختلالات قاعدگی
۱۹۱	معیارهای تشخیصی اختلالات قاعدگی
۱۹۱	پاتوفیزیولوژی اختلالات قاعدگی در PCOS
۱۹۲	ارزیابی اختلالات قاعدگی در PCOS

۱۹۳	خطرات ناشی از اختلالات قاعدگی در PCOS
۱۹۴	راهبردهای درمانی
۱۹۵	ملاحظات در زنان با تمایل به باروری
۱۹۶	درمان‌های نوظهور
۱۹۸	جمع‌بندی
۱۹۹	منابع
۲۰۰	اختلالات پیش از قاعدگی
۲۰۱	طبقه‌بندی تشخیصی
۲۰۲	پاتوفیزیولوژی
۲۰۳	ارزیابی بالینی
۲۰۴	راهبردهای درمانی
۲۰۷	جمع‌بندی
۲۰۹	منابع
۲۱۰	بلوغ غیرطبیعی و اختلالات قاعدگی
۲۱۱	سیر طبیعی بلوغ و وقوع منارک
۲۱۱	اختلالات زمان‌بندی بلوغ
۲۱۲	ارزیابی بی‌نظمی قاعدگی در نوجوانان
۲۱۳	ارزیابی تشخیصی
۲۱۴	درمان بلوغ زودرس
۲۱۵	ملاحظات بلندمدت
۲۱۶	درمان‌های نوظهور

- ۲۱۷ جمع‌بندی
- ۲۱۹ منابع
- ۲۲۰ گیاه‌درمانی و پزشکی تلفیقی در اختلالات قاعدگی
- ۲۲۱ گیاه‌درمانی در دیسمنوره
- درمان‌های گیاهی برای بی‌نظمی قاعدگی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) ۲۲۳
- رویکردهای گیاه‌درمانی در سندرم پیش‌قاعدگی (PMS) ۲۲۷
- ۲۲۸ جمع‌بندی
- ۲۳۰ منابع
- ویتکس آگنوس کاستوس: کاربردها و شواهد بالینی در اختلالات قاعدگی .. ۲۳۳
- ۲۳۴ پروفایل فارماکولوژیک و مکانیسم‌های عملکرد
- شواهد بالینی در نشانگان پیش‌قاعدگی (PMS) و اختلال دیسفوریک
- پیش‌قاعدگی (PMDD) ۲۳۵
- ۲۳۶ کاربرد در بی‌نظمی قاعدگی و اختلالات تخمک‌گذاری
- ۲۳۷ ماستالژی دوره‌ای و علائم جسمی
- ۲۳۷ مقایسه اثربخشی و تحلیل متاآنالیزها
- ۲۳۸ ایمنی، تداخلات دارویی و توصیه‌های بالینی
- ۲۴۰ جمع‌بندی
- ۲۴۱ منابع
- مکمل شوگر متابالانس در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) ۲۴۴

۲۴۵	مبانی مکانیسمی در PCOS
۲۴۶	شواهد بالینی
۲۴۹	نکات بالینی و هشدارها
۲۵۲	منابع
۲۵۳	نتیجه‌گیری و کاربرد بالینی
۲۵۵	مروری بر مکمل‌های غذایی و وضعیت نظارتی آنها
		نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی
۲۵۷	داروها
۲۵۷	ارزیابی کیفیت
۲۵۹	ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)
۲۶۰	فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو
۲۶۱	همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت
۲۶۲	گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

چرخه قاعدگی، به‌عنوان یکی از پیچیده‌ترین فرآیندهای زیستی در بدن زنان، تحت تنظیم دقیق محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تخمدان قرار دارد و بازتابی از هماهنگی سیستم‌های عصبی، غدد درون‌ریز و ایمنی محسوب می‌شود. این پدیده نه‌تنها از منظر فیزیولوژیک حائز اهمیت است، بلکه به‌عنوان شاخصی از سلامت کلی زنان در نظر گرفته می‌شود. مطالعه علمی چرخه قاعدگی، از مفاهیم طبیعت‌گرایانه در دوران باستان، نظیر دیدگاه‌های ارسطو، تا اکتشافات مدرن در زمینه ساختارهای مولکولی دخیل در تخمک‌گذاری و پذیرش اندومتر، سیر تحول دانش پزشکی را به نمایش می‌گذارد.

این کتاب با رویکردی تحلیلی و مبتنی بر شواهد، به بررسی تاریخی، مبانی فیزیولوژیک و اختلالات مرتبط با چرخه قاعدگی پرداخته و آن‌ها را به‌صورت نظام‌مند و پژوهش‌محور تشریح می‌کند. هدف اصلی این اثر، ارائه راهنمایی جامع و دقیق برای درک و مدیریت اختلالات شایع قاعدگی است که شامل دیسمنوره، سندرم پیش‌قاعدگی^۱ (PMS)، اختلال دیسفوریک پیش‌قاعدگی^۲ (PMDD)،

1. Premenstrual syndrome

2. Premenstrual dysphoric disorder



آمنوره و سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌شود. این کتاب با تکیه بر شواهد علمی، به بررسی پاتوفیزیولوژی، روش‌های تشخیصی پیشرفته و گزینه‌های درمانی نوین پرداخته و نقش رویکردهای مکمل، به‌ویژه فرآورده‌های گیاهی با پشتوانه کارآزمایی‌های بالینی، را در بهبود پیامدهای درمانی و افزایش رضایتمندی بیماران مورد توجه قرار می‌دهد. یکی از جنبه‌های کلیدی این کتاب، تحلیل نقش مداخلات گیاهی استاندارد در مدیریت اختلالات قاعدگی است. در این راستا، دو فرآورده ارائه شده توسط شرکت دایاژن فارمد به‌صورت جامع بررسی شده‌اند.

فرآورده *Green Nature Vitex®* حاوی عصاره استاندارد شده میوه ویتکس آگنوس کاستوس^۱، از طریق مکانیسم آگونیستی گیرنده‌های دوپامینی نوع D₂ در هیپوفیز قدامی، سطح پرولاکتین را کاهش داده و عملکرد فاز لوتئال را بهبود می‌بخشد. این فرآورده در کاهش علائم جسمی و روانی سندرم پیش‌قاعدگی، ماستالژی سیکلیک، بی‌نظمی‌های قاعدگی و مشکلات مرتبط با نارسایی جسم زرد یا هایپروپرولاکتینمی عملکردی مؤثر است. شواهد حاصل از کارآزمایی‌های دوسوکور و مرورهای سیستماتیک، اثربخشی این فرآورده را در مدیریت این اختلالات تأیید می‌کند.

فرآورده دیگر، *Sugar Meta Balance®*، مکملی متشکل از ترکیبات فعال ویتامین‌ها و مینرال‌هایی نظیر کروم پیکولینات است که با هدف بهبود مقاومت به انسولین و تعادل متابولیک در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک طراحی شده است. این مکمل با افزایش حساسیت گیرنده‌های انسولین، تنظیم سطح قند خون ناشتا و

1. Vitex agnus-castus

کاهش شاخص HOMA-IR، به کاهش هیپراندرژنیسم و بهبود الگوهای تخمک‌گذاری کمک می‌کند. داده‌های حاصل از کارآزمایی‌های بالینی و مطالعات تجربی، اثربخشی این فرآورده را در مدیریت متابولیک و تولیدمثلی PCOS مورد تأیید قرار داده‌اند.

این کتاب بر این اصل تأکید دارد که مداخلات گیاهی، در صورتی که استاندارد، مبتنی بر شواهد علمی معتبر و با رعایت ملاحظات ایمنی تجویز شوند، می‌توانند به‌عنوان گزینه‌های مکمل یا جایگزین در درمان اختلالات قاعدگی ایفای نقش کنند. با این حال، استفاده از این فرآورده‌ها باید تحت نظارت پزشک متخصص و با آگاهی کامل از تعاملات دارو-گیاه و محدودیت‌های بالینی صورت پذیرد.

ملاحظات اخلاقی و ضرورت ارزیابی دقیق خطرات و فواید این مداخلات در بخش‌های مختلف این کتاب مورد تأکید قرار گرفته است. امید است که این اثر، با ارائه دیدگاهی تلفیقی از طب رایج و مکمل، بتواند به‌عنوان منبعی ارزشمند برای پژوهشگران، دانشجویان و متخصصان زنان و زایمان در راستای تصمیم‌گیری بالینی آگاهانه و توسعه طب مبتنی بر شواهد خدمت کند. این کتاب همچنین تلاش دارد تا با ترویج نگاهی جامع به سلامت زنان، گامی در جهت ارتقاء کیفیت مراقبت‌های بالینی و بهبود پیامدهای درمانی بردارد.



مقدمه

تاریخچه کشفیات در حوزه دانش زیست‌شناسی تولید مثل

چرخه قاعدگی، بازتابی از تعامل پیچیده میان سیستم عصبی، غدد درون‌ریز و پاسخ‌های ایمنی بدن است. در این بخش به تاریخچه کشفیات در حوزه دانش زیست‌شناسی تولید مثل از مفاهیم فلسفی دوران باستان تا اکتشافات مولکولی و سیستمی قرن بیست‌ویکم، می‌پردازیم.

سیر تاریخی درک قاعدگی در تمدن‌های باستانی

در تمدن‌های اولیه نظیر سومر، بابل و مصر باستان، قاعدگی با مفاهیم آیینی و زیستی درآمیخته بود. پایپروس‌های پزشکی مصری، خون قاعدگی را به‌عنوان نشانه‌ای از قدرت باروری یا عاملی برای پاک‌سازی بدن توصیف می‌کردند. در یونان باستان، بقراط قاعدگی را مکانیسمی برای دفع «خون زائد» می‌دانست، درحالی‌که ارسطو با دیدگاهی متافیزیکی، ماده قاعدگی را بستری غیرفعال برای لقاح توسط اسپرم مردانه قلمداد می‌کرد. این نظریه‌ها، هرچند فاقد پشتوانه علمی مدرن بودند، در قالب طب اخلاقی قرن‌ها بر اندیشه‌های پزشکی حاکم بودند.

🔗 دوران رنسانس و پیشرفت‌های آناتومیکی

قرن‌های شانزدهم و هفدهم میلادی نقطه عطفی در گذار از مفاهیم ذهنی به مشاهدات تشریحی بود. آندریاس وزالیوس با انتشار «ساختار بدن انسان»^۱ در سال ۱۵۴۳، توصیفات نادرست گالن درباره دستگاه تناسلی زنان را اصلاح کرد و شرح دقیقی از آناتومی رحم، واژن و تخمدان‌ها ارائه داد. گابریل فالوبیوس در دهه ۱۵۶۰ لوله‌های فالوپ را شناسایی کرد و رنیر د گراف در قرن هفدهم فولیکول‌های تخمدانی را توصیف نمود، هرچند نقش دقیق آن‌ها تا مدت‌ها نامشخص باقی ماند. کشف اسپرم توسط آنتونی وان لیوونهوک در سال ۱۶۷۷، درک علمی از فرآیند لقاح را متحول کرد، اما ارتباط میان تخمک‌گذاری و قاعدگی همچنان نیازمند بررسی‌های بیشتری بود.

🔗 قرن نوزدهم و پایه‌گذاری فیزیولوژی تجربی

قرن نوزدهم شاهد پیشرفت‌های چشمگیری در شناخت تغییرات بافتی و هورمونی چرخه قاعدگی بود. ویلهلم رایشرت با ارائه تصاویر میکروسکوپی از تغییرات اندومتر در فازهای مختلف چرخه، درک جدیدی از پویایی بافتی رحم فراهم کرد. لودویگ فرنکل با شناسایی نقش جسم زرد در تولید پروژسترون و حفظ بارداری، مفهوم فاز لوتئال را تبیین کرد. کلود برنارد با معرفی مفهوم «محیط داخلی»^۲، پایه‌های هورمون‌ستاز هورمونی را بنیان نهاد که بعدها در فهم تنظیم چرخه قاعدگی نقش کلیدی یافت. در حوزه بالینی، برنهارد شولتسه با معرفی

1. De Humani Corporis Fabrica

2. Milieu intérieur

آمنوره و بی‌نظمی‌های قاعدگی به‌عنوان رخداد‌های بالینی متمایز، زمینه را برای تشخیص و درمان هدفمند این اختلالات فراهم کرد.

📌 قرن بیستم و شناسایی محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – تخمدان

قرن بیستم با پیشرفت‌های چشمگیر در شیمی هورمونی و نورواندوکرینولوژی همراه بود. در دهه‌های ۱۹۲۰ و ۱۹۳۰، ادگار آلن و ادوارد دویسی موفق به جداسازی استرون و استرادیول شدند، درحالی‌که ویلارد آلن و جرج کورنر نقش پروژسترون را در عملکرد جسم زرد تبیین کردند. آدولف بوتنانت با تعیین ساختار شیمیایی هورمون‌های جنسی، راه را برای توسعه داروهای هورمونی نظیر قرص‌های ضدبارداری خوراکی هموار کرد (شکل ۱).



شکل ۱: دانشمندان برجسته در حوزه دانش زیست‌شناسی تولید مثل.

جفری هریس در سال ۱۹۵۵ با تبیین نقش هیپوتالاموس در کنترل هیپوفیز، مفهوم نورواندوکرینولوژی را معرفی کرد. کشف هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) توسط اندرو شلی و راجر گویمن در سال ۱۹۷۱ که به دریافت جایزه نوبل در سال ۱۹۷۷ منجر شد، محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان^۱ (HPO) را به صورت علمی تبیین کرد. اختراع تکنیک رادیوایمونواسی توسط روزالین یالو امکان اندازه‌گیری دقیق هورمون‌هایی نظیر FSH، LH و استرادیول را فراهم کرد و به تشخیص دقیق‌تر اختلالاتی مانند PCOS و نارسایی تخمدان کمک نمود

پیشرفت‌های معاصر: زیست‌شناسی مولکولی و رویکردهای سیستمی

از دهه ۱۹۸۰، پیشرفت‌های به دست آمده در زیست‌شناسی مولکولی و ایمونولوژی به درک عمیق‌تری از فرآیندهای قاعدگی منجر شد. جوآن ریچاردز نشان داد که افزایش LH با افزایش بیان آنزیم COX-2، تولید پروستاگلندین‌ها و فعال‌سازی متالوپروتئینازها، نقش کلیدی در پارگی فولیکول و تخمک‌گذاری ایفا می‌کند. نقش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در لوتئینیزاسیون نیز در این مطالعات برجسته شد. هیلا کریچلی و لوئیس سالمونسن قاعدگی را به عنوان یک فرآیند التهابی کنترل‌شده معرفی کردند که شامل نفوذ لکوسیت‌ها، فعال‌سازی متالوپروتئینازهای ماتریکس (MMPها)، بازسازی عروقی و تنظیم سایتوکاین‌ها است. در حوزه ژنتیک، کارلوس سیمون با استفاده از فناوری ریزآرایه، مارکرهای مولکولی نظیر HOXA10، LIF و $\alpha v \beta 3$ integrin را برای شناسایی پنجره پذیرش اندومتر معرفی کرد که امروزه کاربرد گسترده‌ای در درمان ناباروری دارد.

1. Hypothalamic-Pituitary-Ovarian (HPO) axis

🩸 طبقه‌بندی بالینی و رویکردهای مدرن

در سال ۲۰۱۱، فدراسیون بین‌المللی زنان و زایمان (FIGO) با هدایت مالکوم مونرو، سیستم طبقه‌بندی PALM-COEIN را برای تشخیص علل خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB) معرفی کرد. این سیستم، علل ساختاری (پولیپ، آدنومیوز، میوم، بدخیمی و هیپرپلازی) و غیرساختاری (اختلالات انعقادی، اختلالات تخمک‌گذاری، ناهنجاری‌های اندومتر، علل یاتروژنیک و موارد نامشخص) را به صورت جامع تفکیک می‌کند. در حوزه سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، دستورالعمل‌های نوین با تأکید بر تنوع فنوتیپ‌های بالینی و ویژگی‌های متابولیک تدوین شده‌اند. پیتراشمیت و همکارانش با بررسی تأثیر نوسانات هورمون‌های تخمدانی بر مسیرهای سروتونرژیک، اختلال دیسفوریک پیش‌قاعدگی (PMDD) را به عنوان یک رخداد زیستی روانی تعریف کردند که فراتر از یک اختلال صرفاً روان‌پزشکی است.

🩸 عصر دیجیتال و پزشکی شخصی‌سازی شده

پیشرفت‌های اخیر در فناوری‌های دیجیتال، از جمله الگوریتم‌های یادگیری ماشین و تجهیزات پوشیدنی، امکان پایش غیرتهاجمی چرخه قاعدگی و پایش‌بینی دقیق‌تر تخمک‌گذاری را فراهم کرده‌اند. این ابزارها با تحلیل داده‌های زیستی نظیر دمای پایه بدن و نشانگرهای هورمونی، به بهبود مدیریت بالینی و خودمراقبتی کمک می‌کنند. رویکردهای سیستمی در پزشکی، با بهره‌گیری از داده‌های ژنومیک، ترانسکریپتومیک، میکروبیوم و پروتئومیک، چرخه قاعدگی را نه تنها در چارچوب تولیدمثل، بلکه به عنوان شاخصی از سلامت متابولیک، ایمونولوژیک و روان‌شناختی زنان بازتعریف کرده‌اند.

مطالعات اخیر، ارتباط اختلالات قاعدگی با بیماری‌های متابولیک، خودایمنی و روان‌شناختی را نشان داده و کاربردهای فراتر از حوزه زنان و زایمان را برای این فرآیند زیستی پیشنهاد کرده‌اند.

نتیجه‌گیری

تاریخچه علمی قاعدگی، روایتی از گذار از تخیلات باستانی به زیست‌شناسی سیستمی است. از نظریه‌های متافیزیکی ارسطو تا فناوری‌های مدرن ویرایش ژنوم نظیر CRISPR، هر پیشرفت علمی به درک عمیق‌تری از چرخه قاعدگی کمک کرده است. امروزه، این فرآیند نه تنها به عنوان شاخصی از سلامت تولیدمثلی، بلکه به عنوان معیاری از تعادل فیزیولوژیک و روان‌شناختی زنان شناخته می‌شود. آگاهی از این سیر تحولی، ضمن غنای علمی، الهام‌بخش پژوهش‌های میان‌رشته‌ای و توسعه رویکردهای نوین در طب زنان خواهد بود.



1. Park K. Secrets of Women. Zone Books, 2006.
2. Galen. On the Usefulness of the Parts. Loeb Classical Library, 2000.
3. Vesalius A. De Humani Corporis Fabrica. 1543.
4. de Graaf R. De Mulierum Organis Generationi Inservientibus. 1672.
5. Cobb M. The egg and the sperm: How science has constructed a romance based on stereotypical male-female roles. J Cell Sci. 2000;113(1):1-2.
6. Fraenkel L. Zentralbl Gynakol. 1903;27:133-40.
7. Bernard C. Introduction to the Study of Experimental Medicine. 1865.
8. Allen E, Doisy EA. Science. 1923;57(1473):651-652.
9. Corner GW, Allen WM. Am J Physiol. 1929;88(2):326-46.
10. Butenandt A. Nature. 1931;127(3203): 518.
11. Harris GW. Endocrinology of the Brain. 1955.
12. Schally AV et al. Science. 1971;173(4003):1036-8.
13. Yalow RS, Berson SA. J Clin Invest. 1960;39(7):1157-75.
14. Richards JS. Mol Cell Endocrinol. 2005;234(1-2):75-9.
15. Duffy DM et al. Biol Reprod. 2019;101(6):1146-1157.
16. Salamonsen LA, et al. Front Endocrinol. 2021;12:610574.
17. Díaz-Gimeno P, et al. Fertil Steril. 2013;99(2):508-17.
18. Munro MG, et al. Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3-13.
19. Teede HJ, et al. Clin Endocrinol. 2018;89(3):251-268.
20. Schmidt PJ, et al. Arch Gen Psychiatry. 1998;55(2):150-6.
21. Symul L, Wac K. NPJ Digit Med. 2021;4(1):136.
22. Baker JM et al. Nat Rev Endocrinol. 2022;18(1):5-18.

آناتومی دستگاه تناسلی زنانه

دستگاه تناسلی زنانه مجموعه‌ای هماهنگ از ساختارهای داخلی و خارجی است که عملکردهای تولیدمثلی، هورمونی و جنسی را پشتیبانی می‌کند. این دستگاه نقش محوری در گامتوژنز، لقاح و بارداری ایفا می‌کند و درک دقیق آناتومی آن برای تشخیص و مدیریت اختلالات قاعدگی، ناباروری و بیماری‌های زنان ضروری است. این فصل به تشریح جامع آناتومی دستگاه تناسلی زنانه، با تأکید بر یافته‌های معاصر در ریخت‌شناسی، بافت‌شناسی و کاربردهای بالینی، می‌پردازد.

دستگاه تناسلی خارجی

ساختارهای خارجی ناحیه تناسلی در پرینه قدامی، از نظر جنین‌شناسی از توده جنسی، برجستگی‌های لیبیا سکروتالی و چین‌های ادراری تناسلی منشأ می‌گیرند. این مجموعه شامل پوست، مخاط، غدد و بافت‌های نعوظی است که نقش حفاظتی و عملکردی دارند. تپه ونوسی، لایه‌ای چربی در بالای سمفیز پوبیس، به‌عنوان ضربه‌گیر عمل می‌کند. لایبیا ماژور که هم‌ساخت کیسه بیضه در مردان است، با بافت چربی و پوست پوشیده شده و از ساختارهای داخلی محافظت می‌کند. لایبیا مینور،

1. Mons pubis



فاقد چربی زیرجلدی و مو، در قدام به پیش‌پوست و فرنولوم کلیتوریس متصل می‌شود. کلیتوریس، اندامی نعوظی با بیش از ۸,۰۰۰ پایانه عصبی حسی، شامل گلانس، تنه و دو پایه (کورا) است که به شاخه‌های ایسکیوپوبیک متصل می‌گردد و نقش کلیدی در پاسخ جنسی دارد. دهلیز فرج، ناحیه‌ای احاطه‌شده توسط لایه مینور، شامل دهانه پیشابراه، مدخل واژن و خروجی غدد بارتولن و اسکین است. غدد بارتولن، واقع در بخش خلفی‌جانبی دهلیز، ترشحات مخاطی را در پاسخ به تحریک جنسی تولید می‌کنند. انسداد مجاری این غدد می‌تواند به کیست یا آبسه منجر شود که از شایع‌ترین عوارض بالینی در طب زنان به شمار می‌رود.

واژن

واژن، مجرای فیبروماسکولار به طول ۷ تا ۱۰ سانتی‌متر، از دهلیز فرج تا سرویکس امتداد می‌یابد و در پشت مثانه و قدام راست‌روده قرار دارد. دیواره واژن از سه لایه تشکیل شده است: مخاط داخلی با اپیتلیوم سنگفرشی مطبق غیرکراتینه، لایه عضلانی صاف میانی و لایه آدنوتیسیای خارجی. فقدان غدد اختصاصی در واژن، روان‌سازی آن را به ترانسوداسیون عروقی و ترشحات سرویکسی وابسته می‌کند. استروژن با افزایش ضخامت اپیتلیوم و محتوای گلیکوژن، محیط اسیدی واژن (pH ۳/۸ تا ۴/۵) را حفظ می‌کند که توسط متابولیسم گلیکوژن به اسید لاکتیک توسط لاکتوباسیل‌ها ایجاد می‌شود. این اسیدینه، دفاع طبیعی در برابر پاتوژن‌ها را تقویت می‌کند. اختلالات هورمونی، مانند کاهش استروژن در یائسگی یا شیردهی، می‌تواند این تعادل را مختل کرده و خطر عفونت‌های واژینال را افزایش دهد.



رحم، اندامی عضلانی و توخالی با شکل گلابی، در حفره لگنی بین مثانه و راست‌روده قرار دارد. در زنان نولی‌پار، رحم طولی حدود ۷/۵ سانتی‌متر، عرضی ۵ سانتی‌متر در فوندوس و وزنی برابر با ۵۰ تا ۷۰ گرم دارد. رحم از تنه (شامل فوندوس، بدن و ایستموس) و سرویکس تشکیل شده است. سرویکس، بخش فیبروزی تحتانی، به واژن امتداد می‌یابد و نقش حیاتی در حفظ بارداری و زایمان دارد. دیواره رحم شامل سه لایه است: آندومتر (مخاط داخلی با دو لایه عملکردی و بازال)، میومتر (عضله صاف مسئول انقباضات قاعدگی و زایمانی) و پری‌متر (لایه سروزی مشتق از صفاق). آندومتر تحت تأثیر هورمون‌های تخمدانی، به‌ویژه استروژن و پروژسترون، دچار تغییرات دوره‌ای رشد، ترشح و ریزش می‌شود.

سرویکس از نظر بافت‌شناسی متمایز است؛ کانال اندوسرویکس با اپی‌تلیوم استوانه‌ای ترش‌حی و اکتوسرویکس با اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق پوشیده شده است. منطقه ترنس‌فورماسیون، محل تلاقی این دو اپی‌تلیوم، به‌دلیل حساسیت به تغییرات هورمونی و عوامل محیطی، شایع‌ترین محل نئوپلازی سرویکس است و در غربالگری سرطان دهانه رحم اهمیت ویژه‌ای دارد.

لوله‌های فالوپ

لوله‌های فالوپ، مجاری ۱۰ تا ۱۲ سانتی‌متری، از شاخ‌های رحمی به سمت تخمدان‌ها امتداد یافته و مسیر انتقال اووسیت و محل اصلی لقاح را فراهم می‌کنند. هر لوله شامل چهار بخش است: بخش بین‌دیواره‌ای (عبور از دیواره رحم)، ایستموس (بخش باریک)، آمپولا



(پهن‌ترین بخش و محل معمول لقاح) و اینفاندیبولوم (با فیبرهای مسئول دریافت اووسیت).

مخاط لوله از چین‌های طولی با سلول‌های مژک‌دار و ترشحی تشکیل شده است. حرکت اووسیت از طریق انقباض عضلات صاف و ضربان مژک‌ها، تحت تنظیم استروژن و پروژسترون، انجام می‌شود. آسیب‌های لوله‌ای، نظیر سالپنژیت یا هیدروسالپنکس ناشی از عفونت‌های التهابی لگن، از علل اصلی ناباروری و حاملگی خارج‌رحمی هستند.

تخمدان‌ها

تخمدان‌ها، اندام‌های زوج و بیضی‌شکل در حفره تخمدانی، با ابعادی حدود $3 \times 5 \times 1$ سانتی‌متر در زنان بارور، نقش دوگانه تولید گامت و ترشح هورمون‌های جنسی را دارند. سطح تخمدان توسط اپی‌تلیوم زایا و تونیکا آلبوجینه پوشیده شده و به دو بخش کورتکس (حاوی فولیکول‌ها و جسم زرد) و مدولا (با شبکه عروقی و لنفاتیک) تقسیم می‌شود.

فولیکولوژنز، از دوران جنینی تا یائسگی، تحت کنترل گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) و فاکتورهای درون‌تخمدانی نظیر آنتی‌مولرین هورمون (AMH)، اینهیبین‌ها و اکتیوین‌ها قرار دارد. خونرسانی تخمدان از شریان تخمدانی (شاخه آئورت شکمی) تأمین شده و با شریان رحمی آناستوموز می‌دهد. ورید تخمدانی راست به ورید اجوف تحتانی و ورید چپ به ورید کلیوی تخلیه می‌شود که این تفاوت در ترومبوز وریدی اهمیت بالینی دارد.

ساختارهای حمایتی لگن

رحم، واژن و تخمدان‌ها توسط لیگامان‌ها و فاسیای لگنی پشتیبانی می‌شوند. لیگامان پهن، چین صفاقی حامل عروق و اعصاب، رحم و ضمام را در بر می‌گیرد. لیگامان‌های کاردینال و یوتروساکرال، سرویکس را به دیواره لگن و ساکروم متصل کرده و از پرولاپس جلوگیری می‌کنند. عضلات کف لگن، به‌ویژه لواتور آنی (شامل پوبوکوسیژئوس، پوبورکتالیس و ایلوکوسیژئوس)، با عصب‌رسانی از عصب پودندال، پشتیبانی دینامیک اندام‌های لگنی را فراهم می‌کنند. آسیب این ساختارها، ناشی از زایمان یا اختلالات بافت همبند، می‌تواند به افتادگی اندام‌های لگنی یا بی‌اختیاری منجر شود.

خون‌رسانی و عصب‌دهی

خون‌رسانی دستگاه تناسلی از شریان‌های رحمی و تخمدانی (شاخه‌های ایلیاک داخلی و آئورت) تأمین می‌شود. وریدهای رحمی و واژینال به پلکسی‌فرم‌های متصل به ورید ایلیاک داخلی تخلیه می‌شوند. عصب‌دهی از شبکه هیپوگاستریک تحتانی (الیاف سمپاتیک L2-T10 و پاراسمپاتیک S2-S4) و عصب پودندال (عصب‌رسانی سوماتیک فرج و پرینه) تأمین می‌شود. این شبکه عصبی پیچیده، عملکردهای تناسلی، حس درد احشایی و کنترل دینامیک کف لگن را تنظیم می‌کند.



منابع

1. Berek JS, Berek DL. Berek & Novak's Gynecology. 16th ed. Wolters Kluwer; 2023.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Gynecology. 4th ed. McGraw-Hill; 2020.
3. Moore KL, Dalley AF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. 8th ed. Wolters Kluwer; 2018.
4. WHO Classification of Tumours. Female Genital Tumours. 5th ed. IARC Press; 2020.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletins and Committee Opinions.

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - تخمدان

محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) به‌عنوان یک سامانه عصبی درون‌ریز پیچیده، هماهنگی چرخه قاعدگی، تنظیم تولید هورمون‌های استروئیدی تخمدانی و تضمین رهاسازی دوره‌ای اووسیت بالغ را بر عهده دارد. این محور، با یکپارچه‌سازی سیگنال‌های عصبی مرکزی، هورمون‌های محیطی و میانجی‌های پاراکرین تخمدانی، نمونه‌ای برجسته از یک سیستم بازخوردی پویا را ارائه می‌دهد (شکل ۲).

درک دقیق این محور برای تشخیص و مدیریت اختلالات قاعدگی، ناباروری و بیماری‌های مرتبط با تولیدمثل ضروری است. این بخش به بررسی مکانیسم‌های تنظیم‌کننده محور HPO، نقش اجزای آن در فیزیولوژی تولیدمثل و اهمیت بالینی اختلالات مرتبط با آن می‌پردازد.

تنظیم هیپوتالاموسی و نقش پالس‌های GnRH

هیپوتالاموس، در رأس محور HPO، از طریق هسته‌های قوسی و پیش‌بینی‌کننده، هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) را به‌صورت پالسی تولید و ترشح می‌کند. این هورمون از طریق سیستم گردش پورتال هیپوفیزی به گنادوتروف‌های هیپوفیز قدامی منتقل شده و با



اتصال به گیرنده‌های اختصاصی، ترشح هورمون‌های محرک فولیکول (FSH) و لوتئینه‌کننده (LH) را تنظیم می‌کند. فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH نقش تعیین‌کننده‌ای در نسبت ترشح FSH و LH دارند؛ پالس‌های سریع‌تر ترشح LH را تقویت کرده و پالس‌های کندتر به افزایش تولید FSH منجر می‌شوند. این تنظیم پالسی برای رشد فولیکولی، بلوغ اووسیت و تخمک‌گذاری حیاتی است. ماهیت پالسی ترشح GnRH برای حفظ عملکرد فیزیولوژیک محور HPO ضروری است.

تجویز مداوم GnRH، برخلاف الگوی پالسی، با ایجاد حساسیت‌زدایی گیرنده‌ها، ترشح گنادوتروپین‌ها را مهار می‌کند. این ویژگی به‌طور گسترده در درمان بیماری‌هایی مانند آندومتریوز، فیبروم رحمی و بلوغ زودرس بهره‌برداری می‌شود که در آن آگونیست‌های GnRH برای سرکوب محور HPO استفاده می‌شوند.

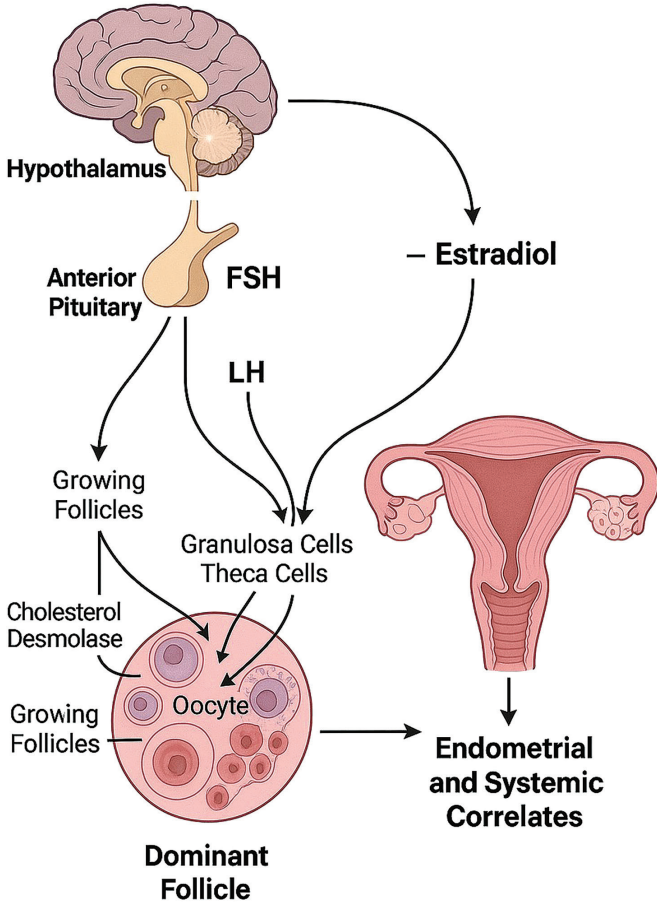
نقش گنادوتروپین‌های هیپوفیزی

هیپوفیز قدامی، در پاسخ به تحریک GnRH، هورمون‌های FSH و LH را ترشح می‌کند. این گلیکوپروتئین‌های هتروداایمری، با زیرواحد آلفای مشترک و زیرواحد بتای اختصاصی، عملکردهای متمایزی دارند.

FSH با اثر بر سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های تخمدانی، بیان آنزیم آروماتاز را القا کرده و تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها را تسهیل می‌کند. LH، در مقابل، سلول‌های تکای داخلی را تحریک کرده و از طریق فعال‌سازی مسیرهای برش زنجیره جانبی کلاسترول و آنزیم 17-آلفا هیدروکسیلاز، تولید آندروژن را تقویت می‌کند.

در فاز فولیکولی میانی، افزایش سطح استرادیول بازخورد منفی بر

The Follicular Phase



شکل ۲: محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (OPH).



هیپوتالاموس و هیپوفیز اعمال کرده و ترشح FSH و LH را کاهش می‌دهد که از رشد فولیکول‌های غیرغالب جلوگیری می‌کند. با این حال، پایداری سطح بالای استرادیول برای حدود ۴۸ ساعت، بازخورد مثبت را فعال کرده و موج LH پیش‌تخمک‌گذاری را القا می‌کند. این موج، بلوغ نهایی اووسیت، پارگی فولیکول و تخمک‌گذاری را به دنبال دارد. اختلال در این دینامیک بازخوردی می‌تواند به بی‌تخمک‌گذاری یا نارسایی فولیکولی منجر شود.

استروئیدوژنر تخمدانی و بازخوردهای هورمونی

تخمندانها نه تنها در تولید گامت، بلکه در تنظیم محور HPO از طریق ترشح هورمون‌های استروئیدی (استرادیول، پروژسترون، آندروژن‌ها) و پپتیدهای تنظیم‌کننده (اینهیبین، اکتیوین) نقش دارند. در مدل دوسلولی، سلول‌های تکا تحت تأثیر LH آندروژن تولید می‌کنند که سپس توسط سلول‌های گرانولوزا و با القاء FSH به استرادیول تبدیل می‌شوند. این فرآیند استروئیدوژنر برای رشد فولیکولی و آماده‌سازی آندومتر ضروری است.

اینهیبین B در فاز فولیکولی اولیه و اینهیبین A در فاز لوتئال، با مهار ترشح FSH، بازخورد منفی ایجاد می‌کنند، در حالی که اکتیوین‌ها ترشح FSH را تقویت می‌کنند. پروژسترون که عمدتاً توسط جسم زرد پس از تخمک‌گذاری تولید می‌شود، با اعمال بازخورد منفی بر ترشح GnRH و گنادوتروپین‌ها، از تخمک‌گذاری‌های اضافی جلوگیری کرده و آندومتر را برای لانه‌گزینی آماده می‌کند. در صورت عدم لانه‌گزینی، لوتئولیز جسم زرد باعث کاهش پروژسترون شده و با افت حمایت استروئیدی، قاعدگی آغاز می‌شود که چرخه جدیدی را کلید می‌زند.

تنظیم نوراندوکراین و تأثیرات محیطی

محور HPO تحت تأثیر سیگنال‌های عصبی و محیطی متعددی قرار دارد. کیس‌پپتین، پپتیدی ترشح‌شده توسط نورون‌های هسته‌های قوسی و قدامی‌جانبی بطنی هیپوتالاموس، به‌عنوان تنظیم‌کننده اصلی نورون‌های GnRH شناخته می‌شود. این نورون‌ها خود تحت تأثیر هورمون‌های جنسی، لپتین (شاخص تعادل انرژی) و انسولین قرار دارند. نورومدولاتورهایی مانند نوروکینین B، دینورفین، دوپامین و اپیوئیدهای درون‌زا نیز بر دینامیک پالس‌های GnRH اثر می‌گذارند. عوامل محیطی نظیر استرس مزمن، ورزش شدید، سوء‌تغذیه، یا بیماری‌های سیستمیک می‌توانند محور HPO را مختل کرده و به آمنوره هیپوتالامیک یا هیپوگنادیسم عملکردی منجر شوند. این اختلالات اغلب با کاهش فرکانس پالس‌های GnRH و در نتیجه کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها مشخص می‌شوند که بر چرخه قاعدگی و باروری تأثیر می‌گذارند.

اهمیت بالینی اختلالات محور HPO

اختلالات در محور HPO می‌توانند به طیف وسیعی از ناهنجاری‌های تولیدمثلی منجر شوند. آمنوره هیپوتالامیک، ناشی از کاهش ترشح GnRH در زمینه استرس یا کمبود انرژی، با سطوح پایین گنادوتروپین‌ها مشخص می‌شود.

هیپرپرولاکتینمی، از طریق مهار دوپامینرژیک GnRH، به سندرم آمنوره گالاکتوره منجر می‌شود که نیازمند ارزیابی دقیق هیپوفیز است. در سطح تخمدان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) با عدم تخمک‌گذاری مزمن، افزایش تولید آندروژن و نسبت بالای LH به FSH مشخص



می‌شود که نشان‌دهنده اختلال در بازخوردهای محور HPO است. نارسایی اولیه تخمدان (POI)، با افزایش FSH و LH به دلیل فقدان بازخورد استروئیدی، به هیپوگنادیسم هیپرگونادوتروپیک منجر می‌شود. درک این الگوهای هورمونی برای طراحی مداخلات درمانی نظیر القای تخمک‌گذاری یا استفاده از فناوری‌های کمک‌باروری (ART) حیاتی است. همچنین، ارزیابی دقیق محور HPO در مدیریت بیماری‌هایی مانند آندومتریوز و فیبروم رحمی که نیازمند تنظیم هورمونی هستند، نقش کلیدی دارد.

جمع‌بندی

محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان به‌عنوان یک سامانه یکپارچه، تنظیم دقیق چرخه قاعدگی و باروری را تضمین می‌کند. هماهنگی میان سیگنال‌های عصبی، هورمونی و پاراکرین در این محور، امکان رشد فولیکولی، تخمک‌گذاری و آماده‌سازی آندومتر را فراهم می‌سازد. اختلالات در هر سطح از این محور می‌توانند به ناهنجاری‌های بالینی نظیر بی‌نظمی‌های قاعدگی، ناباروری، یا بیماری‌های هورمونی منجر شوند.

1. Berek JS, Berek DL. Berek & Novak's Gynecology. 16th ed. Wolters Kluwer; 2023.
2. Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 9th ed. Elsevier; 2023.
3. Plant TM, Zeleznik AJ. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 5th ed. Academic Press; 2023.
4. Jayasena CN, et al. "Kisspeptin: Regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and beyond." J Endocrinol. 2021;248(2):R41–R58.
5. Hall JE. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 14th ed. Elsevier; 2020.



چرخه آندومتری و قاعدگی

آندومتر، لایه مخاطی پویا و هورمون‌پذیر حفره رحم، تحت تأثیر استروئیدهای تخمدانی و محور HPO دچار تغییرات دوره‌ای مورفولوژیک، بیوشیمیایی و عملکردی می‌شود. این تغییرات، آندومتر را برای لانه‌گزینی جنین آماده کرده و در صورت عدم لقاح، به ریزش قاعدگی منجر می‌شوند. درک دقیق این فرآیندها برای تشخیص و مدیریت اختلالات قاعدگی، ناباروری و بیماری‌های آندومتریال حیاتی است. این بخش با تأکید بر پویایی بافت‌شناسی و پیامدهای بالینی مرتبط به بررسی فازهای چرخه آندومتری، مکانیسم‌های مولکولی تنظیم‌کننده و اهمیت بالینی آن‌ها می‌پردازد (شکل ۳).

فاز تکثیری

فاز تکثیری، هم‌زمان با فاز فولیکولی چرخه تخمدانی (روزهای ۵ تا ۱۴ در یک سیکل ۲۸ روزه)، از پایان خونریزی قاعدگی تا تخمک‌گذاری ادامه دارد. استرادیول، ترشح‌شده توسط سلول‌های گرانولوزای فولیکول‌های در حال رشد، فعالیت میتوزی شدیدی را در لایه فانکشنال آندومتر القا می‌کند. این فرآیند به تکثیر سلول‌های اپیتلیال، افزایش حجم استروما و رگ‌زایی جدید از طریق تحریک فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) منجر می‌شود.

از منظر بافت‌شناسی، غدد آندومتر در این فاز باریک، مستقیم و با اپیتلیوم استوانه‌ای شبه‌لایه‌ای هستند. استرومای آندومتر متراکم و فشرده بوده و شریان‌های ماریپیچ، منشعب از شریان‌های شعاعی رحمی، شروع به طویل شدن می‌کنند. ضخامت آندومتر در این مرحله به ۳ تا ۵ میلی‌متر می‌رسد که آن را برای پاسخ به پروژسترون در فاز ترشعی آماده می‌سازد. این بازسازی وابسته به سلول‌های پیش‌ساز لایه بازال، نشان‌دهنده ظرفیت منحصربه‌فرد آندومتر برای ترمیم بدون اسکار است.

فاز ترشعی

فاز ترشعی، هم‌زمان با فاز لوتئال (روزهای ۱۵ تا ۲۸)، با افزایش پروژسترون جسم زرد پس از تخمک‌گذاری آغاز می‌شود. پروژسترون غدد آندومتر را به حالت ترشعی تبدیل کرده و آن‌ها را برای «پنجره لانه‌گزینی» (روزهای ۲۰ تا ۲۴) آماده می‌کند. غدد پیچ‌خورده و گشاد شده، گلیکوپروتئین‌ها و لیپیدها را ترشح می‌کنند، درحالی‌که سلول‌های استرومایی دچار دسیدوالیزاسیون می‌شوند، فرایندی که با افزایش حجم سلولی، تجمع گلیکوژن و شکل‌گیری قطرات چربی، حتی در سیکل‌های غیرحاملگی همراه است.

شریان‌های ماریپیچ پیچ‌خوردگی بیشتری یافته و نفوذپذیری عروقی افزایش می‌یابد که به ادم استرومایی منجر می‌شود. پروژسترون با مهار فعالیت میتوزی القاشده توسط استروژن، تمایز آندومتر را تقویت می‌کند. در صورت لقاح، ترشح مداوم پروژسترون، حمایت‌شده توسط گنادوتروپین کوریونی انسان (hCG)، آندومتر را در حالت پذیرا و از لحاظ ایمونولوژیک تحمل‌پذیر حفظ می‌کند. در غیر این صورت، تحلیل جسم زرد (لوتئولیز) و افت پروژسترون، قاعدگی را آغاز می‌کند.



فاز قاعدگی

فاز قاعدگی، در پاسخ به کاهش ناگهانی پروژسترون، با تخریب و ریزش لایه فانکشنالایس آندومتر مشخص می‌شود و معمولاً ۳ تا ۷ روز طول می‌کشد. حجم خونریزی قاعدگی، به‌طور متوسط ۳۰ تا ۴۰ میلی‌لیتر، در محدوده طبیعی تا ۸۰ میلی‌لیتر متغیر است.

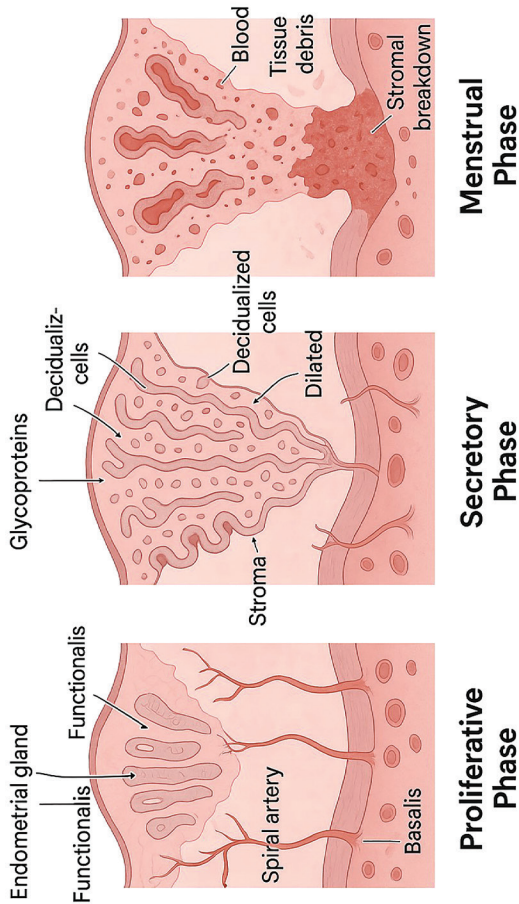
افت پروژسترون بیان سایتوکاین‌های التهابی، ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) و پروستاگلندین‌ها (به‌ویژه $PGF_{2\alpha}$) را افزایش می‌دهد که ماتریکس خارج‌سلولی را تجزیه کرده و یکپارچگی عروقی را مختل می‌سازند. انقباض شریان‌های ماریپیچ باعث هیپوکسی و نکروز لایه‌های سطحی آندومتر شده و پارگی عروق به خونریزی قاعدگی منجر می‌شود.

از نظر بافت‌شناسی، فروپاشی غدد، تخریب استروما و نفوذ سلول‌های ایمنی نظیر نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مشاهده می‌شود. این سلول‌ها بقایای بافتی را پاک‌سازی کرده و زمینه را برای ترمیم در فاز تکثیری بعدی فراهم می‌کنند. لایه بازال که در قاعدگی حفظ می‌شود، با سلول‌های پیش‌ساز اپی‌تلیالی خود، بازسازی آندومتر را هدایت می‌کند، ویژگی‌ای که آندومتر را به یکی از معدود بافت‌های بدن با قابلیت بازسازی دوره‌ای بدون اسکار تبدیل می‌کند.

مکانیسم‌های مولکولی و پیامدهای بالینی

چرخه آندومتری توسط شبکه‌ای پیچیده از مسیرهای سیگنالی، شامل گیرنده‌های استروژن و پروژسترون، مسیر Wnt/β -catenin، متابولیسم اسید رتینوئیک و واسطه‌های ایمنی نظیر اینترلوکین‌ها،

Endometrial Changes and Menstrual Shedding



شکل ۳: چرخه آندومتری و قاعدگی.



تنظیم می‌شود. فاکتورهای رشد مانند VEGF و β -TGF در رگ‌زایی و بازسازی بافتی نقش دارند، درحالی‌که بیان نشانگرهای گیرندگی مانند HOXA10 و $\alpha v\beta 3$ integrin پنجره لانه‌گزینی را تعریف می‌کند. اختلال در این مسیرها می‌تواند به ناهنجاری‌هایی نظیر منوراژی، دیسمنوره اولیه، یا خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB) منجر شود. برای مثال، فعالیت بیش‌ازحد MMPها با خونریزی شدید و تولید بیش‌ازحد پروستاگلندین‌ها با درد قاعدگی مرتبط است. در سطح بالینی، ارزیابی آندومتر در تشخیص ناباروری، سقط مکرر، هیپرپلازی و کارسینوم آندومترال حیاتی است. نمونه‌برداری آندومتر با ابزارهایی مانند پایپل و تحلیل بافت‌شناسی همچنان روش‌های استاندارد هستند، اما فناوری‌های نوین نظیر امضای ترنسکریپتومیک و پروفایل‌های مولکولی گیرندگی، دقت تشخیص را بهبود بخشیده‌اند.

جمع‌بندی

چرخه آندومتری، با تغییرات دوره‌ای خود تحت تنظیم محور HPO، نمونه‌ای برجسته از پویایی بافتی و هورمونی در بدن انسان است. فازهای تکثیری، ترشحاتی و قاعدگی، با هماهنگی دقیق هورمون‌ها و میانجی‌های مولکولی، آندومتر را برای تولیدمثل آماده کرده و بازسازی آن را تضمین می‌کنند. اختلالات این چرخه با پیامدهای بالینی متنوعی همراه است که نیازمند ارزیابی دقیق و مداخلات هدفمند هستند.

1. Bulletti C, de Ziegler D. "The role of the uterus in human reproduction: appraised and reconsidered." Hum Reprod Update. 2006;12(6):541–550.
2. Salamonsen LA. "Tissue injury and repair in the female human reproductive tract." Reproduction. 2003;125(3):301–311.
3. Maybin JA, Critchley HOD. "Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond." Hum Reprod Update. 2015;21(6):748–761.
4. Jabbour HN, Kelly RW, Fraser HM, Critchley HOD. "Endocrine regulation of menstruation." Endocr Rev. 2006;27(1):17–46.
5. Gellersen B, Brosens JJ. "Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure." Endocr Rev. 2014;35(6):851–905.



فاز فولیکولی چرخه قاعدگی

فاز فولیکولی، به‌عنوان نیمه نخست چرخه قاعدگی، نقشی محوری در آماده‌سازی دستگاه تولیدمثلی برای تخمک‌گذاری و لانه‌گزینی احتمالی جنین ایفا می‌کند. این فاز با هماهنگی دقیق محور HPO، رشد فولیکول‌های تخمدانی و تولید هورمون‌های استروئیدی مشخص می‌شود. درک مکانیسم‌های درون‌ریز، مولکولی و بافتی این فاز برای تشخیص و مدیریت اختلالات قاعدگی و ناباروری ضروری است. این بخش به بررسی پویایی‌های هورمونی، فرآیند فولیکولوژنز، تغییرات آندومتری و پیامدهای بالینی مرتبط با فاز فولیکولی می‌پردازد.

آغاز فولیکولوژنز

فاز فولیکولی از روز اول خونریزی قاعدگی آغاز شده و تا زمان تخمک‌گذاری ادامه می‌یابد که در یک چرخه ۲۸ روزه به‌طور متوسط ۱۴ روز طول می‌کشد. این مدت به‌دلیل تفاوت در رشد فولیکولی بین افراد متغیر است و بیشترین تأثیر را در تنوع طول چرخه‌های قاعدگی دارد. با تحلیل جسم زرد از چرخه قبلی و کاهش سطوح پروژسترون و استرادیول، بازخورد منفی بر محور HPO کاهش یافته و ترشح پالسی GnRH از هسته‌های قوسی و پیش‌بینی‌کننده هیپوتالاموس از سر

گرفته می‌شود. این پالس‌ها هیپوفیز قدامی را به تولید FSH و در مقیاسی کمتر LH تحریک می‌کنند.

افزایش FSH سیگنال اصلی برای فراخوانی گروهی از فولیکول‌های آنترال از ذخیره فولیکولی تخمدان است. این فرآیند که در اواخر فاز لوتئال چرخه قبلی آغاز می‌شود، در فاز فولیکولی با حمایت مداوم FSH به رشد پایدار فولیکول‌ها منجر می‌شود. این مرحله حساسیت بالای فولیکول‌ها به گنادوتروپین‌ها را نشان می‌دهد و زمینه را برای انتخاب فولیکول غالب فراهم می‌کند.

رشد فولیکول تخمدانی و انتخاب فولیکول غالب

در قشر تخمدان، فولیکول‌های آنترال کوچک، متشکل از اووسیت مرکزی، لایه‌های گرانولوزا و سلول‌های تِکای خارجی، تحت تأثیر FSH رشد می‌کنند. FSH با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی در سلول‌های گرانولوزا، تکثیر سلولی و بیان آنزیم آروماتاز (CYP19A1) را القا می‌کند که آندروژن‌های تولیدشده توسط سلول‌های تِکا را به استرادیول تبدیل می‌کند. به‌طور هم‌زمان، LH با فعال‌سازی آنزیم‌های کلسترول دسمولاز (CYP11A1) و ۱۷ آلفا-هیدروکسیلاز (CYP17A1) در سلول‌های تِکا، تولید آندروژن‌ها را تحریک می‌کند. این همکاری، موسوم به مدل دوسلولی دوگنادوتروپینی، اساس استروئیدوژنز تخمدانی را تشکیل می‌دهد. با پیشرفت فاز فولیکولی، رقابتی میان فولیکول‌های فراخوان‌شده شکل می‌گیرد. فولیکول غالب، معمولاً بین روزهای ۶ تا ۹ چرخه انتخاب می‌شود و ویژگی‌های آن شامل حساسیت بالاتر به FSH، تعداد بیشتر گیرنده‌های FSH، غلظت بالای استرادیول داخل فولیکولی و خونرسانی غنی‌تر است. فولیکول‌های غیرغالب تحت تأثیر آپوپتوز و فاکتورهای

مهاری موضعی مانند AMH و اینهیپین دچار آتزی می‌شوند. فولیکول غالب تا زمان تخمک‌گذاری به رشد ادامه داده و قطر آن به ۱۸ تا ۲۵ میلی‌متر می‌رسد که با افزایش چشمگیر تولید استرادیول همراه است

بازخورد استرادیول و موج LH

در مراحل اولیه و میانی فاز فولیکولی، استرادیول با اعمال بازخورد منفی بر هیپوتالاموس و هیپوفیز، ترشح FSH و LH را محدود کرده و از فراخوانی فولیکول‌های اضافی جلوگیری می‌کند. هنگامی که سطح استرادیول از آستانه بحرانی (معمولاً بیش از ۲۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) فراتر رفته و برای ۳۶ تا ۴۸ ساعت پایدار بماند، بازخورد مثبت فعال می‌شود. این گذار با افزایش فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH، تحریک نوروهای کیس‌پپتین در هسته پری‌ونتریکولار قدامی بطنی (AVPV) و تعدیل سیگنال‌دهی گیرنده‌های استرادیول ($ER\alpha$ و $ER\beta$) همراه است. این فرآیند به موج LH پیش‌تخمک‌گذاری منجر می‌شود که بلوغ نهایی اووسیت و پارگی فولیکول را القا می‌کند. بیان گیرنده‌های پروژسترون در سلول‌های گرانولوزا، القاشده توسط FSH، پاسخ فولیکول به پیک LH را تقویت می‌کند. این مکانیسم‌های مولکولی پیچیده هماهنگی دقیق میان سیگنال‌های هورمونی و پاسخ‌های سلولی را تضمین می‌کنند و هرگونه اختلال در آن‌ها می‌تواند به عدم تخمک‌گذاری یا نارسایی فولیکولی منجر شود.

تغییرات آندومتری و اثرات سیستمیک

استرادیول در فاز فولیکولی اثرات گسترده‌ای بر آندومتر و سایر بافت‌ها دارد. در آندومتر، استرادیول فعالیت میتوزی سلول‌های اپی‌تلیال و

استرومایی را تحریک کرده و به ضخیم شدن لایه فانکشنالیس، طویل شدن غدد و گسترش شریان‌های ماریچ منجر می‌شود. ترشحات سرویکسی تحت تأثیر استرادیول شفاف، کشسان و غنی از آب می‌شوند (ویژگی Spinnbarkeit) که عبور اسپرم را تسهیل می‌کند. در واژن، بلوغ سلول‌های اپی‌تلیال سطحی افزایش می‌یابد که در سیتولوژی واژینال قابل مشاهده است.

فراتر از دستگاه تولیدمثل، استرادیول بر متابولیسم استخوان، تولید پروتئین‌های کبدی مانند SHBG و آنژیوتانسینوزن، و تولید فاکتورهای انعقادی اثر می‌گذارد. این اثرات پلئوتروپیک در زمینه درمان‌های هورمونی و ارزیابی خطرات مرتبط با استروژن، مانند ترومبوآمبولی، از اهمیت بالینی برخوردارند.

پیامدهای بالینی اختلالات فاز فولیکولی

اختلالات فاز فولیکولی از علل اصلی بی‌نظمی‌های قاعدگی و ناباروری هستند. آمنوره هیپوتالامیک، ناشی از کاهش پالس‌های GnRH در شرایط استرس یا کمبود انرژی، رشد فولیکولی را مختل می‌کند. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) با افزایش غیرطبیعی LH، تولید بیش‌ازحد آندروژن و کاهش FSH مشخص می‌شود که به توقف رشد فولیکولی و عدم تخمک‌گذاری مزمین منجر می‌شود. هیپرپرولاکتینمی و نارسایی زودرس تخمدان (POI) نیز با اختلال در فولیکولوژن و بازخوردهای هورمونی همراه‌اند.

از منظر درمانی، دستکاری فاز فولیکولی در فناوری‌های کمک‌باروری (ART) نقش کلیدی دارد. تجویز FSH اگزوزن برای فراخوانی چندین فولیکول و استفاده از آنالوگ‌های GnRH برای جلوگیری از بیک زودرس



LH، امکان القای دقیق تخمک‌گذاری را فراهم می‌کند. ارزیابی سطوح AMH و شمارش فولیکول‌های آنترال از طریق سونوگرافی نیز ابزارهای مهمی برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی در این مداخلات هستند.

جمع‌بندی

فاز فولیکولی، با پویایی‌های هورمونی و فرآیند فولیکولوژنز، بستری برای تخمک‌گذاری و آماده‌سازی آندومتر فراهم می‌کند. هماهنگی میان GnRH، گنادوتروپین‌ها و استروئیدهای تخمدانی، انتخاب فولیکول غالب و تغییرات سیستمیک را هدایت می‌کند. اختلالات این فاز با ناهنجاری‌های بالینی نظیر بی‌تخمک‌گذاری و ناباروری مرتبط‌اند که نیازمند ارزیابی دقیق و مداخلات هدفمند هستند.

1. Strauss JF, Barbieri RL. Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management. 9th ed. Elsevier; 2023.
2. Hillier SG. Gonadotropic control of ovarian follicular growth and development. Mol Cell Endocrinol. 2001;179(1–2):39–46.
3. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles. Endocr Rev. 2000;21(2):200–214.
4. Walters KA, Gilchrist RB. "Recent insights into the development of the dominant follicle: potential therapeutic targets for infertility and ovarian dysfunction. Fertil Steril. 2019;112(5):855–861.
5. Jayasena CN, et al. "Neuroendocrine control of fertility in humans. Nat Rev Endocrinol. 2023;19(3):153–167.

مکانیسم‌های تخمک‌گذاری

تخمک‌گذاری، نقطه اوج چرخه قاعدگی، فرآیندی پیچیده و هماهنگ است که با پارگی فولیکول غالب، رهاسازی اووسیت بالغ و آغاز تشکیل جسم زرد مشخص می‌شود. این رخداد زیستی، تحت کنترل دقیق محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) و میانجی‌های مولکولی موضعی، نقشی محوری در باروری ایفا می‌کند. تخمک‌گذاری نه تنها نتیجه تعاملات هورمونی سیستمیک، بلکه وابسته به مسیرهای شبه‌التهابی و پروتئولیتیک درون تخمدانی است. این بخش به بررسی مکانیسم‌های هورمونی، مولکولی و بافتی تخمک‌گذاری، همراه با پیامدهای بالینی و روش‌های تشخیصی مرتبط، می‌پردازد.

پیک LH و آغاز آبخار تخمک‌گذاری

محرک اصلی تخمک‌گذاری، پیک LH در میانه چرخه است که در پاسخ به افزایش پایدار استرادیول (بیش از ۲۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر به مدت ۳۶ تا ۴۸ ساعت) از طریق بازخورد مثبت بر هیپوتالاموس و هیپوفیز قدامی ایجاد می‌شود. این پیک که ۳۴ تا ۳۶ ساعت پیش از پارگی فولیکول آغاز شده و ۱۰ تا ۱۲ ساعت قبل از تخمک‌گذاری به اوج می‌رسد، توسط افزایش فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH و

فعال‌سازی نورون‌های کیس‌پیتین در هسته پری‌ونتری‌کولار قدامی بطنی (AVPV) تسهیل می‌شود. این فرآیند نورواندوکرین که ماهیتی جنسی‌دوگانه دارد، برای تخمک‌گذاری در انسان و پریمات‌ها ضروری است.

LH به گیرنده‌های جفت‌شونده با پروتئین G (LHCGR) در سلول‌های گرانولوزا و تکای فولیکول پره‌اوولوتوار متصل شده و برنامه‌ای گسترده از بیان ژنی را القا می‌کند. این برنامه شامل بلوغ اووسیت، گسترش کومولوس و تخریب دیواره فولیکولی است. FSH نیز با افزایش خفیف در این مرحله، به‌ویژه در گسترش کومولوس، نقشی هم‌افزا ایفا می‌کند.

بلوغ اووسیت و ازسرگیری میوز

اووسیت درون فولیکول غالب از دوران جنینی در پروفاز I میوز متوقف است. پیک LH با قطع ارتباطات (junction gap) بین اووسیت و سلول‌های کومولوس، غلظت cGMP درون اووسیت را کاهش می‌دهد. این کاهش، مهار فسفودی‌استراز 3A (PDE3A) را برداشته و با افت سطح cAMP، فاکتور القاکننده بلوغ (MPF)، متشکل از سیکلین B و کیناز وابسته به سیکلین (CDK1)، فعال می‌شود. این فرآیند ازسرگیری میوز را کلید زده و اووسیت را همراه با خروج اولین جسم قطبی به متافاز II می‌رساند. اووسیت در این مرحله برای لقاح آماده بوده و تا ورود اسپرم در متافاز II متوقف می‌ماند.

اختلال در این فرآیند، به‌عنوان مثال ناشی از نارسایی در پیک LH یا نقص در سیگنال‌دهی درون فولیکولی، می‌تواند به توقف میوز یا نارسایی اووسیت منجر شود که در ناباروری نقش دارد.



گسترش کومولوس و بازسازی ماتریکس خارج سلولی

پیک LH آبشاری از تغییرات مولکولی را در کمپلکس اووسیت کومولوس آغاز می‌کند. بیان آنزیم هیالورونیک اسید سنتاز ۲ (HAS2)، پروتئین ۶ القاشده با $TNF\alpha$ (TNFAIP6) و پنتراکسین ۳ (PTX3) در سلول‌های کومولوس افزایش یافته و به تولید ماتریکس هیالورونیک اسید غنی منجر می‌شود. این ماتریکس، گسترش کومولوس را تسهیل کرده و امکان رهاسازی و انتقال اووسیت به لوله فالوپ را فراهم می‌کند. پروستاگلندین E2 (PGE_2) و پپتیدهای شبه فاکتور رشد اپیدرمی، از جمله آمفی‌رگولین (AREG)، اپی‌رگولین (EREG) و بتاسولین (BTC) که در پاسخ به LH در سلول‌های گرانولوزا القا می‌شوند، این فرآیند را تقویت می‌کنند. این میانجی‌ها با تنظیم شبکه‌های سیگنالی مانند MAPK و PI3K، بازسازی ماتریکس خارج سلولی را هدایت می‌کنند.

پارگی فولیکول و پاسخ التهابی موضعی

پارگی فولیکول، فرایندی شبیه پاسخ التهابی حاد، با افزایش نفوذپذیری عروقی، نفوذ لکوسیت‌ها (به‌ویژه ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها) و فعال‌سازی پروتئازها مشخص می‌شود. سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) که در پاسخ به LH القا می‌شود، تولید پروستاگلندین‌ها (PGE_2 و $PGF_2\alpha$) را افزایش می‌دهد. این پروستاگلندین‌ها، همراه با ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) مانند MMP-2 و MMP-9، غشای پایه و دیواره فولیکولی را تجزیه می‌کنند. افزایش فشار درون فولیکولی و تشکیل استیگما (نقطه ضعف در قله فولیکول) به پارگی فولیکول و خروج کمپلکس اووسیت-کومولوس به حفره صفاقی منجر می‌شود. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، با تحریک آنژیوژنز و افزایش

نفوذپذیری عروقی، نقش کلیدی در آماده‌سازی فولیکول برای لوتئینیزاسیون ایفا می‌کند. فیبرهای لوله فالوپ، با حرکات مژگی و انقباضی، اووسیت را به سمت آمپولا هدایت می‌کنند که محل اصلی لقاح است.

گذار به لوتئینیزاسیون

پس از پارگی فولیکول، سلول‌های گرانولوزا و تکیای باقی‌مانده تحت تأثیر LH دچار لوتئینیزاسیون می‌شوند. این فرآیند با هیپرتروفی سلولی، تجمع لیپید و افزایش بیان آنزیم‌های استروئیدوژنیک مانند CYP11A1 و β -HSD3 همراه است. سلول‌های گرانولوزا گیرنده‌های LH را به‌طور فزاینده بیان کرده و جسم زرد به منبع اصلی پروژسترون تبدیل می‌شود که برای آماده‌سازی آندومتر و حفظ بارداری احتمالی ضروری است. در صورت عدم لقاح، جسم زرد طی ۱۰ تا ۱۴ روز تحلیل رفته و افت پروژسترون و استرادیول قاعدگی را آغاز می‌کند.

پیامدهای بالینی و روش‌های تشخیصی

تخمک‌گذاری، به‌عنوان محور سلامت باروری، در صورت اختلال می‌تواند به عدم تخمک‌گذاری یا سندرم فولیکول لوتئینه‌شده بدون پارگی (LUF) منجر شود که از علل اصلی ناباروری هستند. طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت (WHO)، اختلالات تخمک‌گذاری گروه دوم، به‌ویژه در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، شایع‌ترین نوع هستند. این اختلالات ممکن است از نارسایی در پیک LH، نقص در سیگنال‌دهی فولیکولی، یا عوامل محیطی مانند استرس و هیپرپرولاکتینمی ناشی شوند.



تشخیص تخمک‌گذاری از طریق روش‌هایی مانند شناسایی پیک LH در ادرار (با کیت‌های پیش‌بینی تخمک‌گذاری)، سونوگرافی ترانس‌واژینال برای مشاهده پارگی فولیکول و اندازه‌گیری پروژسترون سرمی در فاز لوتئال میانی (سطوح 3 نانوگرم بر میلی‌لیتر) انجام می‌شود. نمونه‌برداری آندومتر در موارد خاص، تغییرات ترشحات متناسب با لوتئینیزاسیون را تأیید می‌کند. در درمان، داروهایی مانند کلومیفن سیترات، لتروزول و گنادوتروپین‌ها با تحریک رشد فولیکولی و القای پیک LH، تخمک‌گذاری را تسهیل می‌کنند.

جمع‌بندی

تخمک‌گذاری، به‌عنوان نقطه عطف چرخه قاعدگی، نتیجه هماهنگی پیچیده سیگنال‌های هورمونی، مولکولی و بافتی است. پیک LH، بلوغ اووسیت، گسترش کومولوس و پارگی فولیکول، تحت تنظیم محور HPO و میانجی‌های محلی، باروری را ممکن می‌سازند. اختلالات این فرآیند با ناباروری و ناهنجاری‌های قاعدگی مرتبط‌اند که نیازمند ارزیابی دقیق و مداخلات هدفمند هستند.

1. Richards JS, Ascoli M. "Endocrine, paracrine, and autocrine signaling pathways that regulate ovulation." *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(5):313–325.
2. Espey LL. "Ovulation as an inflammatory reaction—a hypothesis." *Biol Reprod.* 1980;22(1):73–106.
3. Hsueh AJ, Adashi EY, Jones PB, Welsh TH Jr. "Hormonal regulation of the differentiation of cultured ovarian granulosa cells." *Endocr Rev.* 1984;5(1):76–127.
4. Robker RL, Russell DL, Espey LL, Richards JS. "Ovulation: a multi-gene, multi-step process." *Steroids.* 2000;65 (10–11):559–570.

Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.



فاز لوتئال چرخه قاعدگی

فاز لوتئال، مرحله پس از تخمک‌گذاری، با تشکیل و فعالیت جسم زرد مشخص می‌شود و نقشی محوری در آماده‌سازی رحم برای لانه‌گزینی جنین و حفظ بارداری اولیه ایفا می‌کند. این فاز که از تخمک‌گذاری تا شروع قاعدگی یا انتقال استروئیدوژنز به جفت در بارداری ادامه می‌یابد، تحت کنترل دقیق محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) و میانجی‌های محلی قرار دارد. در یک چرخه ۲۸ روزه، فاز لوتئال معمولاً ۱۲ تا ۱۴ روز طول می‌کشد و نسبت به فاز فولیکولی از ثبات بیشتری برخوردار است. این بخش به بررسی تشکیل و عملکرد جسم زرد، نقش پروژسترون، تغییرات آندومتری و پیامدهای بالینی مرتبط با فاز لوتئال می‌پردازد.

تشکیل و عملکرد جسم زرد

جسم زرد، از بقایای فولیکول پره‌اوولوتوار پس از تخمک‌گذاری تشکیل شده و نتیجه فرایند لوتئینیزاسیون است که در آن سلول‌های گرانولوزا و تیکا به ترتیب به سلول‌های لوتئال بزرگ و کوچک تمایز می‌یابند. این تمایز توسط پیک LH القا شده و با تحریک پایدار LH در فاز لوتئال ادامه می‌یابد.

سلول‌های لوتئال بزرگ که از گرانولوزا منشأ می‌گیرند، گیرنده‌های LH (LHCGR) را بیان کرده و تولید پروژسترون را از طریق فعال‌سازی آنزیم‌های کلیدی نظیر پروتئین تنظیم‌کننده استروئیدوژنیک حاد (StAR)، آنزیم برش زنجیره جانبی کلسترول (P450scc) و β -3-هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز (3β -HSD) آغاز می‌کنند.

سلول‌های لوتئال کوچک، منشأ گرفته از تِکا، تولید آندروژن را ادامه داده و به تولید استروژن کمک می‌کنند. جسم زرد علاوه بر هورمون‌های استروئیدی، ترکیبات غیراستروئیدی مانند اینهیبین A و رلاکسین نیز تولید می‌کند. اینهیبین A با اعمال بازخورد منفی بر هیپوفیز، ترشح FSH را مهار کرده و از رشد فولیکول‌های جدید در فاز لوتئال جلوگیری می‌کند. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) نیز با تحریک آنژیوژنز، خون‌رسانی غنی جسم زرد را تأمین می‌کند که برای رفع نیاز متابولیک بالای این ساختار ضروری است.

نقش پروژسترون در فاز لوتئال

پروژسترون، هورمون غالب فاز لوتئال، با اثر سیستمیک و موضعی آندومتر را برای لانه‌گزینی جنین آماده می‌کند. این هورمون انقباضات میومتر را مهار کرده، پاسخ ایمنی علیه جنین نیمه‌آلوژن را سرکوب می‌کند و آندومتر تکثیری را به حالت ترشحي تبدیل می‌نماید. در آندومتر، پروژسترون بیان گیرنده‌های استروژن (ER) را کاهش داده و فرآیند دسیدوالیزاسیون استروما را القا می‌کند که با افزایش حجم سلولی، تجمع گلیکوژن و تولید لیپیدها همراه است.

غدد آندومتری پیچ‌خورده و ترشحي شده و مارکرهای گیرندگی نظیر فاکتور مهارکننده لوسمی (LIF)، اینتگرین α v β 3 و گلیکودلین



افزایش می‌یابند. این تغییرات «پنجره لانه‌گزینی» را در روزهای ۲۰ تا ۲۴ چرخه ایجاد می‌کنند که گیرندگی آندومتر در اوج خود است. در صورت عدم لقاح، فقدان گنادوتروپین کوریونی انسانی (hCG) منجر به لوتئولیز جسم زرد می‌شود. لوتئولیز که با کاهش بیان آنزیم‌های استروئیدوژنیک و نفوذ لکوسیت‌ها همراه است، سطح پروژسترون و استرادیول را کاهش داده و به قاعدگی منجر می‌شود.

ارزیابی عملکرد لوتئال و شاخص‌های بالینی

فاز لوتئال با افزایش سطح سرمی پروژسترون مشخص می‌شود که در فاز لوتئال میانی (روزهای ۲۱ تا ۲۳) مقادیر بیش از ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر نشان‌دهنده عملکرد مناسب جسم زرد است. با توجه به ماهیت پالسی ترشح پروژسترون، اندازه‌گیری‌های مکرر یا استفاده از نشانگرهای غیرمستقیم مانند ضخامت آندومتر در سونوگرافی ترانس‌واژینال توصیه می‌شود. تصویربرداری داپلر از جریان خون جسم زرد، اگرچه در پژوهش‌ها مورد توجه است، هنوز در عمل بالینی استاندارد نیست.

مفهوم نارسایی فاز لوتئال (LPD) که با کاهش تولید پروژسترون یا پاسخ ناکافی آندومتر تعریف می‌شود، همچنان بحث‌برانگیز است. شواهد اخیر نشان می‌دهند که LPD اغلب نتیجه نقص در فاز فولیکولی، مانند رشد ناکافی فولیکول یا سیگنال‌دهی ضعیف LH، است تا نقص اولیه جسم زرد. ارزیابی LPD ممکن است از طریق نمونه‌برداری آندومتر و بررسی تغییرات ترشحاتی یا اندازه‌گیری نشانگرهای مولکولی مانند LIF و اینتگرین‌ها انجام شود، اما معیارهای تشخیصی استاندارد همچنان مورد مناقشه‌اند.

گذار لوتئال جفتی در بارداری

در بارداری، جنین در مرحله بلاستوسیست با ترشح hCG جسم زرد را از لوتئولیز محافظت می‌کند. hCG، با اتصال به گیرنده‌های LH، تولید پروژسترون را تا هفته‌های ۸ تا ۱۰ بارداری حفظ می‌کند، تا زمانی که جفت نقش اصلی استروئیدوژنز را بر عهده گیرد. این گذار لوتئال جفتی برای تداوم بارداری حیاتی است و نقص در آن می‌تواند به سقط زود هنگام منجر شود.

در فناوری‌های کمک‌باروری (ART)، به دلیل سرکوب محور HPO ناشی از تحریک تخمدان، حمایت لوتئال با پروژسترون اگزوژن یا hCG به صورت روتین انجام می‌شود تا گیرندگی آندومتر و بقای جنین تضمین شود.

پیامدهای بالینی و مداخلات درمانی

اختلالات فاز لوتئال، مانند LPD یا لوتئولیز زودرس، با ناباروری، سقط مکرر و خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB) مرتبط‌اند. در PCOS، نقص در لوتئینیزاسیون و تولید ناکافی پروژسترون شایع است که می‌تواند با تحریک تخمک‌گذاری یا مکمل پروژسترون مدیریت شود. در ART، پروتکل‌های حمایت لوتئال شامل تجویز پروژسترون



واژینال، عضلانی، یا خوراکی و در موارد خاص hCG است. ارزیابی دقیق فاز لوتئال از طریق سونوگرافی، پروفایل هورمونی و در موارد پیچیده، تحلیل مولکولی آندومتر، برای طراحی مداخلات درمانی هدفمند ضروری است.

جمع‌بندی

فاز لوتئال، با تشکیل جسم زرد و تولید پروژسترون، آماده‌سازی آندومتر برای لانه‌گزینی و حفظ بارداری را هدایت می‌کند. هماهنگی میان سیگنال‌های هورمونی، مولکولی و بافتی در این فاز، سلامت تولیدمثلی را تضمین می‌کند. اختلالات فاز لوتئال، از جمله LPD و نقص در گذار لوتئال جفتی، با چالش‌های بالینی نظیر نابرابری و سقط همراه‌اند.

1. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
2. Stouffer RL, Xu F, Duffy DM. "Molecular control of ovulation and luteinization in the primate follicle." *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:27.
3. Evans J, Salamonsen LA. "Decidualized human endometrial stromal cells are sensors of hormone withdrawal in the menstrual inflammatory cascade." *Biol Reprod*. 2014;90(1):14.
4. Macklon NS, Fauser BC. "Chronology of follicular development in the human menstrual cycle." *Hum Reprod Update*. 1999;5(5):402–410.
5. Csapo AI. "The luteal phase defect." *Fertil Steril*. 1978;30(2):125–127.



تنظیم هورمونی و چرخه‌های بازخوردی چرخه قاعدگی

چرخه قاعدگی، نمونه‌ای برجسته از یک سیستم بازخوردی هورمونی پیچیده و دقیق است که از طریق تعاملات سلسله‌مراتبی میان هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان‌ها و آندومتر تنظیم می‌شود. این شبکه پویا، با حلقه‌های بازخورد مثبت و منفی، فولیکولوژنز، تخمک‌گذاری و آماده‌سازی آندومتر برای لانه‌گزینی را هماهنگ می‌کند، ضمن اینکه هم‌ایستایی درون‌ریز و قابلیت باروری را حفظ می‌نماید. اختلالات در این سیستم می‌توانند به ناهنجاری‌های قاعدگی و ناباروری منجر شوند. این بخش به بررسی ساختار محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO)، مکانیسم‌های بازخوردی، هم‌زمان‌سازی هورمونی و تأثیرات محیطی بر چرخه قاعدگی با تأکید بر کاربردهای بالینی می‌پردازد.

ساختار و عملکرد محور HPO

هیپوتالاموس، در رأس محور HPO، هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) را از طریق نورون‌های هسته قوسی به صورت پالسی ترشح می‌کند. GnRH از طریق سیستم گردش پورت هیپوفیزی به گونادوتروف‌های هیپوفیز قدامی منتقل شده و ترشح FSH و LH را تحریک می‌کند. FSH با اثر بر سلول‌های گرانولوزا، فولیکولوژنز و تولید

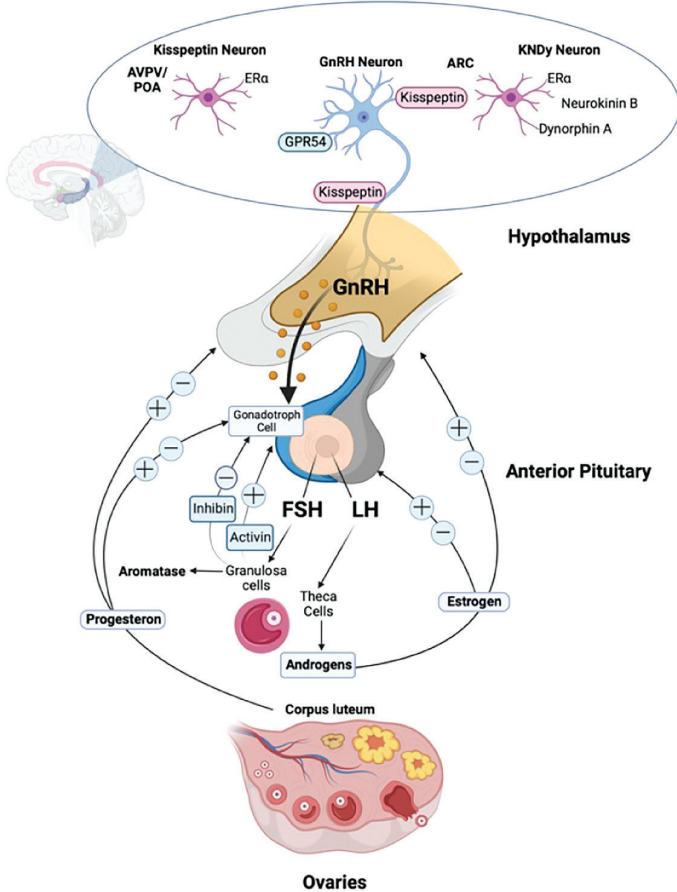
استرادیول را تقویت می‌کند، درحالی‌که LH با تحریک سلول‌های تِکا، تولید آندروژن را القا می‌کند که به‌عنوان پیش‌ساز استروژن عمل می‌کند. این تعاملات، اساس استروئیدوژنز و فرآیندهای تولیدمثلی را تشکیل می‌دهند (شکل ۴).

محور HPO از طریق حلقه‌های بازخوردی فازمحور که به سطوح هورمون‌های استروئیدی و پپتیدی وابسته است، تنظیم می‌شود. این بازخوردها، هماهنگی دقیق میان فازهای فولیکولی و لوتئال را تضمین کرده و از رشد بیش‌ازحد فولیکول‌ها یا تخمک‌گذاری نابجا جلوگیری می‌کنند.

بازخورد منفی و تنظیم هم‌ایستا

در فاز فولیکولی اولیه و میانی، استرادیول با اعمال بازخورد منفی بر هیپوتالاموس و هیپوفیز، فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH و ترشح FSH و LH را کاهش می‌دهد. این مکانیسم، انتخاب فولیکول غالب را تسهیل کرده و از فراخوانی فولیکول‌های اضافی جلوگیری می‌کند. اینهیپین B، تولیدشده توسط سلول‌های گرانولوزا در این فاز، به‌طور اختصاصی ترشح FSH را مهار می‌کند و به تنظیم ظریف فولیکولوژنز کمک می‌کند. در فاز لوتئال، پروژسترون که توسط جسم زرد ترشح می‌شود، بازخورد منفی را تشدید کرده و با کاهش فرکانس پالس‌های GnRH و مهار بیان گیرنده‌های استروژن (ER) در هیپوتالاموس، ترشح گنادوتروپین‌ها را سرکوب می‌کند. اینهیپین A، غالب در فاز لوتئال، نیز با مهار FSH از رشد فولیکول‌های جدید جلوگیری می‌کند. در مقابل، اکتیوین‌ها که به‌صورت موضعی در تخمدان و هیپوفیز فعال‌اند، ترشح FSH را تقویت می‌کنند و توازن میان این فاکتورها، دینامیک گنادوتروپین‌ها را تنظیم می‌کند.

Female Hypothalamic-Pituitary-Gonadal
HPG Axis



شکل ۴: محور هیپوتالاموس هیپوفیز گناد (GPH).

اختلال در بازخورد منفی، مانند افزایش مزمن LH در PCOS، به تولید بیش‌ازحد آندروژن، توقف فولیکولوژنز و عدم تخمک‌گذاری منجر می‌شود. این ناهنجاری‌ها نشان‌دهنده اهمیت بازخورد منفی در حفظ نظم چرخه قاعدگی هستند.

بازخورد مثبت و پیک LH

بازخورد مثبت استرادیول که در اواخر فاز فولیکولی رخ می‌دهد، ویژگی کلیدی چرخه قاعدگی است. هنگامی که سطح استرادیول از آستانه بحرانی (بیش از ۲۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) فراتر رفته و برای ۳۶ تا ۴۸ ساعت پایدار بماند، از طریق گیرنده‌های استروژن آلفا ($ER\alpha$) در نوروهای کیس‌پپتین هسته پری‌ونتریکلار قدامی بطنی (AVPV)، ترشح GnRH را تحریک می‌کند. این فرآیند با افزایش فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH، پیک LH و به‌طور محدودتر پیک FSH را القا می‌کند که برای تخمک‌گذاری ضروری است.

نقش کیس‌پپتین در این فرآیند حیاتی است، زیرا به‌عنوان واسطه اصلی بین استرادیول و نوروهای GnRH عمل می‌کند. نقص در این مکانیسم، مانند کاهش حساسیت نورواندوکرین در هیپوگنادیسم هیپوتالامیک یا اختلالات گیرنده استروژن، می‌تواند پیک LH را مختل کرده و به بی‌تخمک‌گذاری منجر شود.

هم‌زمان‌سازی بازخوردها و هماهنگی چرخه

چرخه قاعدگی نتیجه هم‌زمان‌سازی دقیق بازخوردهای مثبت و منفی است. در فاز فولیکولی اولیه، کاهش پروژسترون و استرادیول از چرخه قبلی، مهار محور HPO را برداشته و ترشح FSH را برای فراخوانی



فولیکول‌ها تحریک می‌کند. با افزایش استرادیول در فاز فولیکولی میانی، بازخورد منفی رشد فولیکول‌های غیرغالب را محدود کرده و فولیکول غالب را تقویت می‌کند.

در اواخر فاز فولیکولی، بازخورد مثبت استرادیول پیک LH را القا کرده و تخمک‌گذاری را کلید می‌زند. پس از تخمک‌گذاری، جسم زرد با تولید پروژسترون و اینهیبین A، ترشح گنادوتروپین‌ها را مهار کرده و آندومتر را برای لانه‌گزینی آماده می‌کند.

در صورت عدم بارداری، لوتئولیز جسم زرد، افت هورمون‌های استروئیدی و آغاز قاعدگی، چرخه را به فاز فولیکولی بعدی بازمی‌گرداند. این هماهنگی به دسترس‌پذیری گیرنده‌ها، سیگنال‌دهی درون‌سلولی و تنظیم اپی‌ژنتیک در سطوح مختلف محور HPO وابسته است.

تأثیرات متابولیک، استرسی و شبانه‌روزی

تنظیم هورمونی چرخه قاعدگی تحت تأثیر سیگنال‌های محیطی و فیزیولوژیکی قرار دارد. لپتین و انسولین، به‌عنوان شاخص‌های وضعیت متابولیک، با نورون‌های کیس‌پتین و GnRH تعامل کرده و تولید گنادوتروپین‌ها را تنظیم می‌کنند.

کمبود انرژی، مانند آنچه در ورزش شدید یا اختلالات تغذیه‌ای دیده می‌شود، با کاهش سیگنال‌دهی لپتین، ترشح GnRH را مهار کرده و به آمنوره هیپوتالامیک عملکردی منجر می‌شود. استرس مزمن، از طریق فعال‌سازی محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) و افزایش هورمون کورتیکوتروپین آزادکننده (CRH) و اپیوئیدهای درون‌زا، پالس‌های GnRH را سرکوب می‌کند.

ملاتونین، به‌عنوان تنظیم‌کننده ریتم‌های شبانه‌روزی، نیز بر دینامیک GnRH اثر می‌گذارد و اختلالات خواب می‌توانند نظم چرخه را مختل

کنند. نوروکینین B و دینورفین، به عنوان واسطه‌های نورواندوکرین، این سیگنال‌ها را با وضعیت تولیدمثلی یکپارچه می‌کنند.

پیامدهای بالینی و کاربردهای تشخیصی

اختلال در تنظیم هورمونی چرخه قاعدگی، مانند آمنوره هیپوتالامیک، PCOS، یا هیپرپرولاکتینمی، با ناهنجاری‌های بازخوردی همراه‌اند. در PCOS، افزایش فرکانس پالس‌های GnRH و نسبت LH به FSH، فولیکولوژنز را مختل کرده و بی‌تخمک‌گذاری را به دنبال دارد. ارزیابی محور HPO از طریق پروفایل هورمونی (سطوح FSH، LH، استرادیول، پروژسترون)، سونوگرافی تخمدان و در موارد خاص، تست‌های تحریک GnRH، برای تشخیص این اختلالات ضروری است.

در فناوری‌های کمک باروری (ART)، دستکاری بازخوردهای هورمونی، مانند استفاده از آنالوگ‌های GnRH برای سرکوب پیک زودرس LH یا تحریک FSH برای فراخوانی فولیکول‌ها، نقش کلیدی دارد. درک دقیق این شبکه بازخوردی برای طراحی پروتکل‌های درمانی و مدیریت اختلالات تولیدمثلی حیاتی است.

جمع‌بندی

تنظیم هورمونی چرخه قاعدگی، با تعاملات پیچیده محور HPO و حلقه‌های بازخورد مثبت و منفی، هماهنگی فولیکولوژنز، تخمک‌گذاری و آماده‌سازی آندومتر را تضمین می‌کند. تأثیر سیگنال‌های متابولیک، استرسی و شبانه‌روزی بر این سیستم، پیچیدگی آن را نشان می‌دهد. اختلالات در این شبکه با ناهنجاری‌های قاعدگی و ناباروری مرتبط‌اند که نیازمند ارزیابی دقیق و مداخلات هدفمند هستند.



منابع

1. Hall JE, Sullivan JP, Bilezikjian LM. "Feedback control of gonadotropin secretion in women." Hum Reprod Update. 2023;29(1):1–18.
2. Jayasena CN, et al. "Kisspeptin: neuroendocrine regulation of reproduction and beyond." J Endocrinol. 2021;248(2):R41–R58.
3. Plant TM. "Neuroendocrine control of the onset of puberty." Front Neuroendocrinol. 2015;38:73–88.
4. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
5. Knobil E, Neill JD. Physiology of Reproduction. 5th ed. Academic Press; 2023.

شاخص‌های طبیعی چرخه قاعدگی

چرخه قاعدگی، به‌عنوان شاخصی از سلامت تولیدمثلی، با پارامترهای مشخصی مانند طول چرخه، مدت خونریزی و حجم خون قاعدگی تعریف می‌شود. این شاخص‌ها که بر اساس مطالعات جمعیتی و استانداردهای بین‌المللی مانند معیارهای فدراسیون بین‌المللی زنان و مامایی (FIGO) تعیین شده‌اند، نقش کلیدی در تمایز بین تغییرات فیزیولوژیک طبیعی و اختلالات پاتولوژیک دارند. ارزیابی دقیق این پارامترها برای تشخیص خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB)، اختلالات تخمک‌گذاری و بیماری‌های درون‌ریز ضروری است. این بخش به بررسی طول چرخه، مدت و حجم خونریزی، علائم همراه و ابزارهای استانداردسازی چرخه قاعدگی با تأکید بر کاربردهای بالینی و تشخیصی می‌پردازد.

طول چرخه قاعدگی و دامنه تغییرات

چرخه قاعدگی، فاصله بین روز اول یک قاعدگی تا روز اول قاعدگی بعدی، به‌طور طبیعی بین ۲۴ تا ۳۸ روز متغیر است، با میانگین حدود ۲۸ روز. بر اساس معیارهای FIGO (۲۰۱۱، بازبینی ۲۰۱۸)، تنها ۱۰ تا ۱۵ درصد از زنان در سن باروری چرخه‌های دقیقاً ۲۸ روزه دارند.



تغییرپذیری طول چرخه در دوران نوجوانی (۲ تا ۳ سال پس از شروع قاعدگی) و پیش‌بائسگی بیشتر است که نتیجه عدم بلوغ یا کاهش عملکرد محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) است. در سال‌های میانی سن باروری، چرخه‌ها معمولاً منظم‌تر بوده و تغییرات بین‌چرخه‌ای حداکثر ۷ تا ۹ روز است.

چرخه‌های کوتاه‌تر از ۲۴ روز (پلی‌منوره) یا طولانی‌تر از ۳۸ روز (الیگومنوره) ممکن است نشانه اختلالات تخمک‌گذاری، بیماری‌های درون‌ریز، یا پاتولوژی‌های ساختاری مانند فیبروم رحمی باشند. انحرافات گاه‌به‌گاه در زنان سالم ممکن است در محدوده فیزیولوژیک قرار گیرند، اما تکرار این الگوها نیازمند بررسی بالینی است.

مدت زمان خونریزی قاعدگی

مدت خونریزی قاعدگی، تعداد روزهای متوالی با جریان خون قابل‌مشاهده، به‌طور طبیعی بین ۴ تا ۸ روز، با میانگین ۵ روز، است. خونریزی‌های بیش از ۸ روز (خونریزی طولانی‌مدت) اغلب با خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB) مرتبط‌اند و می‌توانند ناشی از اختلالات انعقادی، ناهنجاری‌های تخمک‌گذاری، یا پاتولوژی‌های رحمی مانند پولیپ یا آدنومیوز باشند.

اوج خونریزی معمولاً در روزهای اول و دوم رخ می‌دهد که با افزایش پروستاگلندین‌ها (به‌ویژه $PGF_2\alpha$) و تخریب عروقی لایه فانکشنال‌یس آندومتر هم‌زمان است. بازسازی سریع آندومتر که توسط سلول‌های پیش‌ساز لایه بازال هدایت می‌شود، بلافاصله پس از ریزش آغاز شده و از خونریزی بیش‌ازحد جلوگیری می‌کند.

حجم خون قاعدگی

حجم خون قاعدگی در زنان سالم به طور متوسط ۳۰ تا ۴۰ میلی‌لیتر است، با حد بالای طبیعی ۸۰ میلی‌لیتر. خونریزی بیش از این مقدار، صرف‌نظر از نظم چرخه، به‌عنوان منوراژی یا خونریزی شدید قاعدگی (HMB) طبقه‌بندی می‌شود. ارزیابی دقیق حجم خون چالش‌برانگیز است، زیرا روش‌های مستقیم مانند استخراج هماتین قلیایی در عمل بالینی غیرعملی‌اند. ابزارهایی مانند نمودار ارزیابی تصویری خونریزی (PBAC) که تعداد و میزان اشباع نوار بهداشتی یا تامپون را ثبت می‌کند، رایج‌ترند، اما دقت محدودی دارند. کاپ‌های قاعدگی درجه‌بندی‌شده در پژوهش‌ها استفاده می‌شوند، اما در کلینیک کمتر رایج‌اند.

از نظر بالینی، گزارش ذهنی بیمار از خونریزی سنگین ممکن است گمراه‌کننده باشد، زیرا بیش از ۹۰ درصد زنانی که قاعدگی سنگین گزارش می‌کنند، در محدوده طبیعی قرار دارند. نشانه‌های عینی مانند آنمی فقر آهن، خستگی شدید، یا نیاز به تعویض مکرر محصولات بهداشتی (هر ۱ تا ۲ ساعت) برای تشخیص HMB حیاتی‌اند.

چرخه‌های دارای تخمک‌گذاری و بدون تخمک‌گذاری

منظم بودن چرخه قاعدگی شاخصی غیرمستقیم از عملکرد تخمک‌گذاری است. در چرخه‌های تخمک‌گذاری دار، فاز لوتئال ثابت (۱۲ تا ۱۴ روز) بوده و تغییرات طول چرخه عمدتاً به فاز فولیکولی وابسته است. چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری که اغلب نامنظم یا طولانی‌اند، با خونریزی‌های غیرقابل‌پیش‌بینی و متغیر در حجم (خفیف تا شدید) همراه‌اند که نتیجه سطوح ناپایدار استروژن بدون حمایت پروژسترون است.



چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری ممکن است به صورت فیزیولوژیک در دوران منارک^۱ (شروع قاعدگی)، پیش‌یائسگی، یا تحت تأثیر استرس رخ دهند، اما تداوم آن‌ها در سنین باروری نشان‌دهنده شرایطی مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، آمنوره هیپوتالامیک، هیپرپرولاکتینمی، یا اختلالات تیروئیدی است. ارزیابی تخمک‌گذاری از طریق اندازه‌گیری پروژسترون سرمی (بیش از ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر در فاز لوتئال میانی)، سونوگرافی ترانس‌واژینال، یا کیت‌های پیش‌بینی پیک LH انجام می‌شود.

علائم همراه و دیسمنوره

دیسمنوره اولیه، درد قاعدگی بدون پاتولوژی لگنی، در ۵۰ تا ۷۰ درصد زنان جوان شایع است و ناشی از انقباضات رحمی القاشده توسط پروستاگلندین $F2\alpha$ و ایسکمی آندومتری است. علائم سیستمیک مانند خستگی، تهوع، سردرد و حساسیت پستان نیز با افت هورمونی و پاسخ التهابی قاعدگی مرتبط‌اند. این علائم در محدوده طبیعی قرار دارند، اما شدت غیرعادی یا تأثیر بر کیفیت زندگی ممکن است نشان‌دهنده پاتولوژی‌هایی مانند اندومتريوز یا آدنومیوز باشد. دیسمنوره ثانویه که با بیماری‌های لگنی همراه است، نیازمند ارزیابی دقیق‌تر با سونوگرافی یا لاپاراسکوپي است.

ثبت و استانداردسازی چرخه قاعدگی

ثبت دقیق چرخه‌های قاعدگی برای ارزیابی سلامت تولیدمثلی ضروری است. ابزارهای دیجیتالی مانند اپلیکیشن‌های موبایل و حسگرهای

1. Menarch

پوشیدنی (برای ردیابی پیک LH، دمای پایه بدن، یا ترشحات سرویکسی) دقت تشخیص را بهبود بخشیده‌اند. استانداردهای FIGO تأکید دارند که توصیف چرخه‌ها با استفاده از معیارهای فراوانی (فاصله چرخه)، نظم (تغییرپذیری بین چرخه‌ای)، مدت (روزهای خونریزی) و حجم (شدت خونریزی) انجام شود. این معیارها در سیستم طبقه‌بندی PALM-COEIN برای شناسایی علل AUB کاربرد گسترده‌ای دارند.

پیامدهای بالینی

شاخص‌های غیرطبیعی چرخه قاعدگی، مانند پلی‌منوره، ایگومنوره، منوراژی، یا دیسمنوره شدید، می‌توانند نشانه بیماری‌های زمینه‌ای باشند. برای مثال، منوراژی ممکن است با فیبروم، آدنومیوز، یا اختلالات انعقادی مرتبط باشد، درحالی‌که ایگومنوره اغلب با PCOS یا هیپوگنادیسم هیپوتالامیک همراه است. ارزیابی بالینی باید شامل تاریخچه دقیق، معاینه فیزیکی، پروفایل هورمونی و تصویربرداری باشد. در فناوری‌های کمک‌باروری (ART)، پایش این شاخص‌ها برای زمان‌بندی مداخلات و پیش‌بینی پاسخ تخمدانی حیاتی است.

جمع‌بندی

شاخص‌های طبیعی چرخه قاعدگی، شامل طول چرخه، مدت و حجم خونریزی و علائم همراه، معیارهای کلیدی برای ارزیابی سلامت تولیدمثلی هستند. انحراف از این استانداردها می‌تواند نشان‌دهنده اختلالات تخمک‌گذاری، پاتولوژی‌های رحمی، یا بیماری‌های درون‌ریز باشد. ابزارهای مدرن و استانداردهای FIGO امکان ثبت و تحلیل دقیق‌تر چرخه‌ها را فراهم کرده‌اند.



1. Fraser IS, Critchley HOD, Munro MG, Broder M. "Can we achieve international agreement on terminologies and definitions used to describe abnormalities of menstrual bleeding?" Hum Reprod. 2007;22(3):635–643.
2. Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS; FIGO Working Group. "FIGO classification system (PALM-COE-IN) for causes of abnormal uterine bleeding." Int J Gynaecol Obstet. 2011;113(1):3–13.
3. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. "Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart." Br J Obstet Gynaecol. 1990;97(8):734–739.
4. Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, et al. "Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, estradiol, and progesterone during the female menstrual cycle." Fertil Steril. 2006;86(2):532–539.
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. "Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging." Menopause. 2012;19(4):387–395.

پیک LH و پارگی فولیکول

تخمک‌گذاری، نقطه اوج چرخه قاعدگی، با پیک LH آغاز می‌شود و به پارگی فولیکول غالب و رهاسازی اووسیت بالغ منجر می‌گردد. این فرآیند که تحت تنظیم دقیق محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) و میانجی‌های التهابی و پاراکرین محلی قرار دارد، برای موفقیت تولیدمثلی حیاتی است. هرگونه اختلال در این مکانیسم‌های هماهنگ می‌تواند به بی‌تخمک‌گذاری و ناباروری منجر شود. این بخش به بررسی مکانیسم‌های هورمونی، مولکولی و بافتی پیک LH و پارگی فولیکول، همراه با پیامدهای بالینی و پژوهشی مرتبط، می‌پردازد.

آغاز پیک LH: بازخورد مثبت استروژنی

در اواخر فاز فولیکولی، فولیکول غالب با آروماتیزاسیون آندروژن‌های تولیدشده توسط سلول‌های تکا در سلول‌های گرانولوزا، سطح استرادیول را به‌طور پیوسته افزایش می‌دهد. هنگامی که غلظت استرادیول از آستانه بحرانی (بیش از ۲۰۰ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) فراتر رفته و برای ۳۶ تا ۴۸ ساعت پایدار بماند، بازخورد منفی بر ترشح هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) و LH به بازخورد مثبت



تبدیل می‌شود. این گذار از طریق گیرنده‌های استروژن آلفا ($ER\alpha$) در نورون‌های کیس‌پیتین هسته پری‌ونتریکولار قدامی بطنی (AVPV) هیپوتالاموس واسطه‌گری می‌شود.

نورون‌های کیس‌پیتین با تحریک نورون‌های GnRH در هسته قوسی و ناحیه پیش‌اپتیکی، فرکانس و دامنه پالس‌های GnRH را افزایش می‌دهند. این فرآیند، ترشح نیرومند LH و افزایش خفیف هورمون محرک فولیکول (FSH) را از گونادوتروف‌های هیپوفیز قدامی القا می‌کند. پیک LH که اوج آن ۱۰ تا ۱۲ ساعت پس از شروع رخ می‌دهد و حدود ۴۸ ساعت طول می‌کشد، بلوغ اووسیت و پارگی فولیکول را کلید می‌زند.

نکنه بالینی: در فناوری‌های کمک‌باروری (ART)، تزریق گنادوتروپین کوربیونی انسانی (hCG) برای تقلید پیک LH استفاده می‌شود که تخمک‌گذاری را حدود ۳۶ ساعت پس از تزریق القا می‌کند.

پاسخ تخمدانی به پیک LH: تمایز و لوتئینیزاسیون

پیک LH فولیکول غالب را بازبرنامه‌ریزی کرده و سلول‌های گرانولوزا را از حالت پاسخ‌دهی انحصاری به FSH به بیان گیرنده‌های LH (LHCGR) هدایت می‌کند. این تغییر، تولید پروژسترون را از طریق فعال‌سازی مسیرهای استروئیدوژنیک، شامل پروتئین تنظیم‌کننده استروئیدوژن حاد (StAR)، آنزیم برش زنجیره جانبی کلاسترول ($P450_{sc}$) و β -هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز (β -HSD3)، ممکن می‌سازد. سلول‌های گرانولوزای دیواره فولیکول نیز به سلول‌های لوتئال تمایز یافته و زمینه را برای تشکیل جسم زرد فراهم می‌کنند. LH از طریق مسیر cAMP/PKA، بیان ژن‌های کلیدی مانند

سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2 یا PTGS2)، گیرنده پروژسترون (PR) و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMP-2 و MMP-9) را القا می‌کند. این ژن‌ها در بازسازی بافتی و التهاب موضعی نقش دارند. افزایش پروستاگلندین‌ها (PGE₂ و PGF₂α) نفوذپذیری عروقی را تقویت کرده و پاسخ التهابی‌مانند را در فولیکول پری‌اوولتوار ایجاد می‌کند که برای پارگی فولیکول ضروری است.

گسترش کومولوس و بلوغ اووسیت

پیک LH گسترش کمپلکس اووسیت کومولوس (COC) را تحریک می‌کند که با سنتز اسید هیالورونیک توسط آنزیم HAS2 و بیان پروتئین‌های TNFAIP6 و پنتراکسین ۳ (PTX3) در سلول‌های کومولوس همراه است. این فرآیند، COC را از دیواره فولیکول جدا کرده و برای انتقال به لوله فالوپ آماده می‌کند. پپتیدهای شبه فاکتور رشد اپیدرمی (AREG، EREG و BTC)، القاشده توسط LH، این گسترش را از طریق مسیرهای MAPK و PI3K تقویت می‌کنند.

همزمان، LH با قطع junction gap بین اووسیت و سلول‌های کومولوس، سطح cAMP و cGMP درون اووسیت را کاهش می‌دهد. این کاهش، فسفودی‌استراز 3A (PDE3A) را فعال کرده و فاکتور القاکننده بلوغ (MPF)، متشکل از سیکلین B و CDK1 را راه‌اندازی می‌کند. در نتیجه، اووسیت از پروفاز I به متافاز II میوز پیشرفت کرده و با خروج جسم قطبی اول، برای لقاح آماده می‌شود.

یافته پژوهشی: اختلال موقت در junction gap‌ها که انتقال سیگنال‌های مهاری را قطع می‌کند، برای ازسرگیری میوز حیاتی است. نقص در این فرآیند می‌تواند به نارسایی بلوغ اووسیت منجر شود.

پارگی فولیکول: مکانیسم‌های التهابی و آنزیمی

پارگی فولیکول که حدود ۳۶ ساعت پس از شروع پیک LH رخ می‌دهد، نتیجه تخریب آنزیمی ماتریکس خارج سلولی در رأس فولیکول (استیگما) است. MMP-2، MMP-9، پروتئازهای ADAMTS و فعال‌کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA) غشای پایه و دیواره فولیکول را تجزیه می‌کنند. پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه PGE₂، با افزایش نفوذپذیری عروقی و وازودیلاسیون، فشار درون فولیکولی را بالا برده و تشکیل استیگما را تسهیل می‌کنند.

نفوذ لکوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) و فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) پاسخ التهابی موضعی را تقویت کرده و آنژیوژنز را برای لوتئینیزاسیون آماده می‌کنند. پس از پارگی، کمپلکس اووسیت کومولوس به حفره صفاقی آزاد شده و توسط فیبریه‌های لوله فالوپ به سمت آمپولا هدایت می‌شود. اووسیت برای ۱۲ تا ۲۴ ساعت پس از تخمک‌گذاری قابلیت لقاح دارد.

همبست بالینی: در سندرم فولیکول لوتئینه‌شده بدون پارگی^۱ (LUFSS)، نقص در بیان پروتئازها یا پروستاگلندین‌ها مانع پارگی فولیکول شده و چرخه‌ای بی‌تخمک‌گذاری ایجاد می‌کند، حتی با وجود پیک LH طبیعی.

تشکیل جسم زرد

پس از پارگی، دیواره فولیکول فروپاشیده و تحت نفوذ عروقی قرار می‌گیرد که به تشکیل جسم زرد منجر می‌شود. سلول‌های گرانولوزا

1. Luteinized Unruptured Follicle Syndrome

و تکا به سلول‌های لوتئال تمایز یافته و تولید پروژسترون را برای آماده‌سازی آندومتر آغاز می‌کنند. VEGF و آنژیوژنز شدید، نیاز متابولیک بالای جسم زرد را تأمین می‌کنند. این فرآیند، فاز لوتئال را کلید زده و در صورت بارداری، توسط hCG جنینی پشتیبانی می‌شود.

پیامدهای بالینی و تشخیصی

اختلالات پیک LH یا پارگی فولیکول، مانند LUFs یا نقص در سیگنال‌دهی کیس‌پیتین، از علل شایع بی‌تخمک‌گذاری و ناباروری هستند. تشخیص تخمک‌گذاری از طریق شناسایی پیک LH در ادرار، سونوگرافی ترانس‌واژینال برای مشاهده پارگی فولیکول، یا اندازه‌گیری پروژسترون سرمی (بیش از ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر) انجام می‌شود. در ART، القای پیک LH با hCG یا آنالوگ‌های GnRH و پایش سونوگرافی برای زمان‌بندی دقیق تخمک‌گذاری کاربرد دارند.

جمع‌بندی

پیک LH و پارگی فولیکول، با هماهنگی هورمونی و مولکولی، تخمک‌گذاری را هدایت می‌کنند. بازخورد مثبت استروژنی، گسترش کومولوس، بلوغ اووسیت و فرآیندهای التهابی و آنزیمی، این رخداد را ممکن می‌سازند. اختلالات در این مکانیسم‌ها با ناباروری مرتبط‌اند و نیازمند ارزیابی دقیق هستند.



منابع

1. Richards JS, Pangas SA. "The ovary: basic biology and clinical implications." J Clin Invest. 2010;120(4):963–972.
2. Espey LL. "Ovulation as an inflammatory reaction—a hypothesis." Biol Reprod. 1980;22(1):73–106.
3. Robker RL, Russell DL, Espey LL, et al. "Ovulation: a multi-step, multi-gene process." Steroids. 2000;65(10–11):559–570.
4. Hsueh AJW, Kawamura K, Cheng Y, Fauser BC. "Intraovarian control of early folliculogenesis." Endocr Rev. 2023;44(1):1–30.
5. Jayasena CN, Dhillon WS. "Neuroendocrine control of reproduction: lessons from human disease." Clin Endocrinol (Oxf). 2020;92(3):185–195.

پیش‌بینی‌کننده‌ها و نشانگرهای تخمک‌گذاری

تخمک‌گذاری، نقطه عطف چرخه قاعدگی، برای باروری و سلامت تولیدمثلی حیاتی است. شناسایی دقیق زمان آن در ارزیابی باروری، تشخیص اختلالات تخمک‌گذاری و زمان‌بندی مداخلات در چرخه‌های طبیعی یا فناوری‌های کمک‌باروری (ART) نقش کلیدی دارد. گرچه تخمک‌گذاری یک رویداد گذرای درون‌صفاقی و غیرقابل‌مشاهده مستقیم است، نشانگرهای بالینی، هورمونی، بیوفیزیکی و بیوشیمیایی امکان پیش‌بینی و تأیید آن را فراهم می‌کنند (شکل ۵). این نشانگرها بازتاب تغییرات فیزیولوژیک ناشی از پیک هورمون لوتئینه‌کننده (LH) و اثرات آن بر تخمدان، آندومتر و ترشحات سرویکسی هستند. این بخش به بررسی این نشانگرها، کاربردهای بالینی و پیشرفت‌های نوظهور در پیش‌تخمک‌گذاری می‌پردازد.

نشانگرهای بالینی و علائم پری‌اوولاسیون

علائم بالینی مرتبط با تخمک‌گذاری، گرچه از دقت تشخیصی محدودی برخوردارند، به‌عنوان شاخص‌های اولیه در روش‌های آگاهی از باروری (FABMs) استفاده می‌شوند. درد میانی چرخه^۱ که در ۲۰ تا

1. Mittelschmerz



۳۰ درصد زنان رخ می‌دهد، به صورت درد یک طرفه و گذرای لگنی ظاهر می‌شود و احتمالاً ناشی از تحریک صفاق توسط مایع فولیکولی یا خون آزاد شده در زمان پارگی فولیکول است. این علامت با فعالیت تخمدان غالب هم‌خوانی دارد، اما غیراختصاصی است.

تغییرات موکوس سرویکس، تحت تأثیر افزایش استرادیول در فاز فولیکولی متأخر، به صورت شفاف، کش‌دار (ویژگی Spinnbarkeit) و فراوان ظاهر می‌شود که عبور اسپرم را تسهیل می‌کند. پس از تخمک‌گذاری، پروژسترون موکوس را غلیظ و غیرقابل نفوذ می‌کند. این تغییرات در روش‌های سمپتوترمال FABMs ثبت می‌شوند، اما نیازمند آموزش و مشاهده منظم هستند.

افزایش دمای پایه بدن (BBT) به میزان ۰/۳ تا ۰/۵ درجه سانتی‌گراد پس از تخمک‌گذاری، به دلیل اثر گرمازای پروژسترون، رخ می‌دهد. این تغییر بازگشتی بوده و تحت تأثیر عواملی مانند اختلالات خواب، استرس، یا بیماری قرار می‌گیرد که دقت آن را محدود می‌کند.

کاربرد بالینی: علائم بالینی در روش‌های FABMs، مانند روش سمپتوترمال، برای پیش‌بینی پنجره باروری استفاده می‌شوند، اما برای کاربردهای بالینی دقیق، باید با نشانگرهای عینی‌تر ترکیب شوند.

نشانگرهای هورمونی تخمک‌گذاری

پایش هورمونی، نشانگرهای قابل‌اعتمادتری برای پیش‌بینی تخمک‌گذاری فراهم می‌کند. پیک LH ادراری که با کیت‌های پیش‌بینی تخمک‌گذاری (حساسیت برای سطوح $< 30-25$ mIU/mL) قابل تشخیص است، نشان‌دهنده وقوع تخمک‌گذاری در ۱۲ تا ۳۶

ساعت آینده است. این کیت‌ها در چرخه‌های منظم دقیق‌اند، اما در شرایطی مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، به دلیل سطوح بالای پایه LH، ممکن است نتایج مثبت کاذب تولید کنند.

استرون-۳-گلوکوکورونید (E3G)، متابولیت اصلی استرادیول در ادرار، در روزهای پیش از پیک LH افزایش می‌یابد. کیت‌های دو هورمونی (مانند Clearblue) که E3G و LH را هم‌زمان پایش می‌کنند، پنجره باروری (۶-۴ روز پیش از تخمک‌گذاری) را با دقت بیشتری شناسایی می‌کنند، به‌ویژه در زنان با چرخه‌های نامنظم. در مراکز تخصصی، اندازه‌گیری سرمی استرادیول و LH برای پایش فاز فولیکولی متأخر و تنظیم مداخلات ART کاربرد دارد.

کاربرد بالینی: در تلقیح داخل‌رحمی (IUI) یا آمیزش زمان‌بندی‌شده، پیک LH ادراری زمان بهینه مداخله را مشخص می‌کند. در لقاح آزمایشگاهی (IVF)، تزریق hCG برای القای تخمک‌گذاری جایگزین پایش LH شده و زمان پارگی فولیکول را دقیق‌تر تنظیم می‌کند.

نشانه‌های بیوفیزیکی و تصویربرداری

سونوگرافی ترانس‌واژینال، به‌عنوان استاندارد طلایی، امکان پایش مستقیم دینامیک فولیکولی را فراهم می‌کند. فولیکول غالب در فاز پیش‌اوولاسیون به قطر ۱۸ تا ۲۵ میلی‌متر می‌رسد. نشانه‌های تصویری تخمک‌گذاری شامل کاهش حجم فولیکول، وجود مایع آزاد در کلدوساک خلفی و لوتئینیزاسیون دیواره فولیکول (تشکیل جسم زرد) است. ضخامت آندومتر (≤ 7 میلی‌متر) با الگوی سه‌خطی در فاز فولیکولی متأخر، آمادگی پذیرش را نشان می‌دهد، درحالی‌که افزایش اکوتزنیسیته پس از تخمک‌گذاری اثر پروژسترون را تأیید می‌کند.



تصویربرداری داپلر جریان خون پری فولیکولی و جسم زرد، گرچه در پژوهش‌ها بررسی شده، هنوز به‌طور گسترده در عمل بالینی استفاده نمی‌شود. این روش‌ها می‌توانند خون‌رسانی جسم زرد را ارزیابی کرده و در ART برای پیش‌بینی پاسخ تخمدانی کاربرد داشته باشند.

تأیید بیوشیمیایی تخمک‌گذاری

تأیید تخمک‌گذاری نیازمند ثبت تغییرات هورمونی پس از آن است. سطح پروژسترون سرمی ≤ 3 نانوگرم بر میلی‌لیتر در فاز لوتئال میانی (حدود روز ۲۱ در چرخه ۲۸ روزه) نشانه‌ای قوی از تخمک‌گذاری است. با توجه به ترشح پالسی پروژسترون، اندازه‌گیری‌های مکرر یا میانگین‌گیری توصیه می‌شود. پریگناندی‌اول-۳-گلوکوکورونید (PdG)، متابولیت پروژسترون در ادرار، به‌صورت غیرتهاجمی عملکرد لوتئال را تأیید می‌کند و در دستگاه‌های دیجیتال پایش چرخه کاربرد فزاینده‌ای دارد.

نمونه‌برداری آندومتر که در گذشته برای ارزیابی تغییرات ترشحي فاز لوتئال استفاده می‌شد، به‌دلیل تهاجمی بودن و ارزش پیش‌بینی محدود، کنار گذاشته شده است. با این حال، در تحقیقات یا بررسی نقص فاز لوتئال (LPD) همچنان کاربرد دارد.

ادغام نشانگرها و پایش شخصی‌شده

ترکیب نشانگرهای بالینی (درد میانی، موکوس سرویکس، BBT)، هورمونی (E3G، LH، پروژسترون، PdG) و تصویربرداری (سونوگرافی) بالاترین دقت را در تشخیص تخمک‌گذاری فراهم می‌کند. ابزارهای دیجیتال، مانند اپلیکیشن‌های متصل به حسگرهای LH و PdG یا

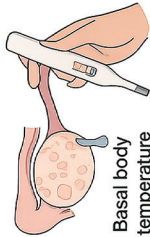
Ovulation Predictors and Markers

Clinical Predictors
and Periovaratory Symps



Mittelschmerz

Changes in cervical
mucus (spinnbarkeit)



Basal body
temperature

Changes E3G

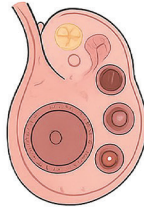
Hormonal Markers
of Imminent
Ovulation



LH surge

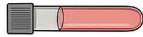


Triating aviation

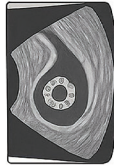


Ovary

Biochemical
Confirmation of
Ovulation



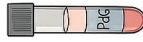
Serum
estradiol, LH



Transvaginal
ultrasound



Serum
progesterone



Urinary
PdG

Basal body
temperature

Trilaminar (triple-
line) pattermentrum

Biochemical Confirmation
of Ovulation

شکل ۵: نشانگرها و پیش‌بینی‌کننده‌های تخمک‌گذاری.



دستگاه‌های پایش دمای پایه بدن، پایش را شخصی‌تر و دقیق‌تر کرده‌اند. مدل‌های پیش‌بینی مبتنی بر یادگیری ماشین که داده‌های چندگانه را ادغام می‌کنند، نیز در حال توسعه‌اند.

مرز پژوهش: نشانگرهای نوظهور مانند microRNAهای اگزوزومی، پروتئومیک مایع سرویکوواژینال و نمایه‌های متابولومیک در حال بررسی‌اند تا پیش‌بینی تخمک‌گذاری و گیرندگی آندومتر را با اختصاصیت بالاتری ممکن سازند. این فناوری‌ها می‌توانند در آینده پایش ART را متحول کنند.

پیامدهای بالینی

اختلالات تخمک‌گذاری، مانند عدم تخمک‌گذاری در PCOS یا سندرم فولیکول لوتئینه‌شده بدون پارگی (LUFs)، از علل اصلی ناباروری هستند. پایش دقیق نشانگرها برای تشخیص این شرایط و تنظیم مداخلات درمانی، مانند تجویز کلومیفن سیترات، لتروزول، یا hCG، ضروری است. در ART، ترکیب سونوگرافی و پایش هورمونی برای بهینه‌سازی زمان‌بندی جمع‌آوری اووسیت و انتقال جنین حیاتی است.

جمع‌بندی

پیش‌بینی و تأیید تخمک‌گذاری با استفاده از نشانگرهای بالینی، هورمونی و بیوفیزیکی امکان ارزیابی دقیق سلامت تولیدمثلی را فراهم می‌کند. ادغام این نشانگرها، به‌ویژه با کمک فناوری‌های دیجیتال و تصویربرداری پیشرفته، دقت تشخیص و مدیریت اختلالات تخمک‌گذاری را بهبود بخشیده است.

1. Ecochard R, Duterque O, Leiva R, et al. "Self-identification of the clinical fertile window and the ovulation period." *Fertil Steril*. 2021;115(4):995–1003.
2. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, et al. "Definition and prevalence of subfertility and infertility." *Hum Reprod*. 2005;20(5):1144–1147.
3. Ferin M. "Clinical markers of ovulation." In: Neill JD, ed. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. 5th ed. Academic Press; 2023.
4. Behre HM, Kuhlage J, Gassner C, et al. "Prediction of ovulation by urinary hormone measurements with the home use ClearPlan Fertility Monitor." *Hum Reprod*. 2000;15(11):2478–2482.
5. Leiva R, Bouchard T, Abdullah SH, Ecochard R. "Urinary PdG: a marker for ovulation confirmation." *Fertil Steril*. 2019;112(4):743–751.



عدم تخمک‌گذاری: علل و پیامدها

عدم تخمک‌گذاری، ناتوانی تخمدان در آزادسازی اووسیت در طول چرخه قاعدگی، یکی از علل اصلی ناباروری و اختلالات قاعدگی است. گرچه وقوع گاه‌به‌گاه آن در دوران منارک یا پیش‌یائسگی بخشی از تغییرات فیزیولوژیک طبیعی محسوب می‌شود، تداوم آن در سنین باروری نشانه‌ای از اختلالات پاتولوژیک است که بر نظم قاعدگی، باروری و سلامت سیستمیک تأثیر می‌گذارد. این اختلال نتیجه ناهماهنگی در محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) یا تأثیر عوامل محیطی و متابولیک است. این بخش به بررسی طبقه‌بندی، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک، تظاهرات بالینی، ارزیابی تشخیصی، پیامدهای بلندمدت و رویکردهای درمانی آن‌وولاسیون می‌پردازد (شکل ۶).

طبقه‌بندی اختلالات عدم تخمک‌گذاری

سازمان جهانی بهداشت (WHO) اختلالات آن‌وولاسیون را بر اساس محل نقص در محور HPO به سه گروه اصلی تقسیم می‌کند. گروه اول،

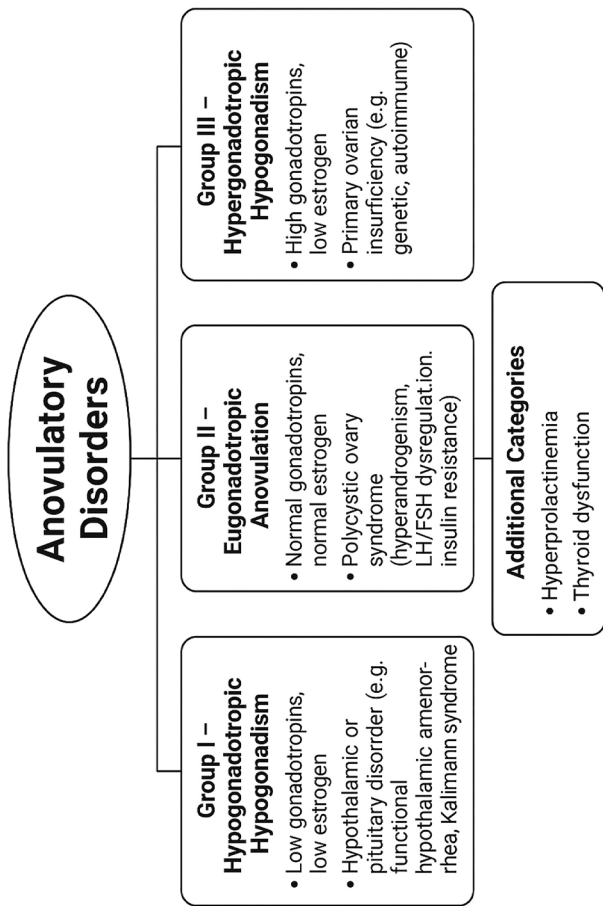
1. Anovulation

هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، ناشی از اختلال در هیپوتالاموس یا هیپوفیز است و با کاهش گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) و استروژن مشخص می‌شود. آموره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)، ناشی از استرس، کاهش وزن، ورزش شدید، یا بیماری‌های مزمن و سندرم کالمن، با نقص ژنتیکی در مهاجرت نورون‌های GnRH، نمونه‌های بارز این گروه‌اند.

گروه دوم، آنولاسیون یوگنادوتروپیک، شایع‌ترین نوع است و با سطوح طبیعی یا مختل‌شده گنادوتروپین‌ها و تولید کافی استروژن همراه است. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) که تا ۸۰ درصد موارد ناباروری مرتبط با آنولاسیون را تشکیل می‌دهد، با هیپرآندروژنیسم، افزایش نسبت LH به FSH و مقاومت انسولینی مشخص می‌شود.

گروه سوم، هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک، نشان‌دهنده نارسایی اولیه تخمدان (POI) است که با افزایش FSH و LH و کاهش استروژن به دلیل تخلیه یا نقص فولیکول‌ها همراه است. علل POI شامل جهش‌های ژنتیکی (مانند پیش‌جهش FMRI)، بیماری‌های خودایمنی، آسیب‌های یاتروژنیک (شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی)، یا عوامل ایدیوپاتیک است.

هایپرپرولاکتینمی و اختلالات تیروئیدی، گرچه خارج از طبقه‌بندی WHO هستند، از علل مهم آنولاسیون محسوب می‌شوند. پرولاکتین بالا با مهار پالس‌های GnRH و کم‌کاری یا پرکاری تیروئید از طریق اثر بر محور HPO و متابولیسم هورمون‌های جنسی، تخمک‌گذاری را مختل می‌کنند.



شکل ۶: اختلالات عدم تخمک گذاری.

مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک

آنوولاسیون از نقص در پالس‌زنی GnRH، ترشح گنادوتروپین‌ها، پاسخ‌دهی فولیکولی، یا تخلیه ذخایر فولیکولی ناشی می‌شود. در FHA، سرکوب هیپوتالامیک پالس‌های GnRH به کاهش FSH و LH و هیپواستروژنیسم منجر می‌شود که پاسخی تطابقی برای اولویت دادن به بقای متابولیک در شرایط استرس است.

در PCOS، افزایش فرکانس پالس‌های GnRH، نسبت بالای LH به FSH و هیپرآندروژنیسم، رشد فولیکول‌ها را در مرحله آنترال کوچک متوقف کرده و تخمک‌گذاری را مختل می‌کند. مقاومت انسولینی در PCOS با تحریک تولید آندروژن توسط سلول‌های تکا، این فرآیند را تشدید می‌کند.

در POI، کاهش تعداد یا کیفیت فولیکول‌ها، پاسخ‌دهی تخمدانی به گنادوتروپین‌ها را مختل کرده و به افزایش FSH و LH و آمنوره منجر می‌شود. از نظر بافت‌شناسی، تخمدان‌ها ممکن است فاقد فولیکول یا دارای فولیکول‌های غیرفعال باشند. هایپرپرولاکتینمی با مهار نوروهای کیس‌پپتین و GnRH و اختلالات تیروئیدی با تغییر در متابولیسم استروژن و گیرنده‌های آن، محور HPO را مختل می‌کنند. یادداشت بالینی: خونریزی قاعدگی لزوماً نشان‌دهنده تخمک‌گذاری نیست. چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری ممکن است با خونریزی‌های منظم یا نامنظم ناشی از ناپایداری آندومتر تظاهر یابند.

تظاهرات بالینی

آنوولاسیون با طیف گسترده‌ای از علائم بالینی ظاهر می‌شود. لیگومنوره (چرخه‌هایی با فاصله بیش از ۳۸ روز یا کمتر از ۸ سیکل



در سال) و آمنوره (فقدان قاعدگی برای بیش از ۳ ماه در آمنوره ثانویه یا تا سن ۱۶-۱۵ سالگی در آمنوره اولیه) از شایع‌ترین تظاهرات‌اند. خونریزی غیرطبیعی رحمی مرتبط با آنولاسیون (AUB-O) به صورت خونریزی‌های سنگین، نامنظم، یا طولانی‌مدت ظاهر می‌شود که نتیجه فقدان حمایت پروژسترونی است. ناباروری که در ۲۵ تا ۳۰ درصد موارد ناباروری زنان به آنولاسیون نسبت داده می‌شود، پیامد اصلی این اختلال است و اغلب با درمان‌های مناسب قابل اصلاح است. علائم سیستمیک مانند هیرسوتیسم، آکنه، یا آلپوسی در PCOS به دلیل هیپرآندروژنیسم دیده می‌شوند، درحالی‌که هیپواستروژنیسم در FHA یا POI با علائمی مانند گرگرفتگی، خشکی واژن، یا کاهش تراکم استخوان همراه است.

ارزیابی تشخیصی

ارزیابی آنولاسیون شامل شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی، پروفایل هورمونی و تصویربرداری است. سطح پروژسترون سرمی کمتر از ۳ نانوگرم بر میلی‌لیتر در فاز لوتئال میانی، عدم تخمک‌گذاری را تأیید می‌کند. اندازه‌گیری FSH، LH، استرادیول، پرولاکتین و هورمون محرک تیروئید (TSH) به طبقه‌بندی علل کمک می‌کند: سطوح پایین گنادوتروپین‌ها FHA را نشان می‌دهند، نسبت بالای LH به FSH با PCOS هم‌خوانی دارد و افزایش FSH و LH نشانه POI است. سونوگرافی ترانس‌واژینال می‌تواند مورفولوژی پلی‌کیستیک (افزایش تعداد فولیکول‌های آنترال)، آتروفی تخمدانی، یا تغییرات آندومتری را نشان دهد. تصویربرداری MRI هیپوفیز در موارد پرولاکتین بالا (>۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر) یا علائم عصبی برای

تشخیص پرولاکتینوما توصیه می‌شود. در چرخه‌های نامنظم، پایش سریالی هورمون‌ها دقیق‌تر از اندازه‌گیری‌های منفرد است. نکته بالینی: استفاده از کیت‌های پیش‌بینی تخمک‌گذاری در PCOS ممکن است به دلیل سطوح بالای پایه LH همراه‌کننده باشد و نیازمند تأیید با سونوگرافی یا پروژسترون سرمی است.

پیامدهای بلندمدت

آنولاسیون مزمن فراتر از ناباروری، بر سلامت عمومی تأثیر می‌گذارد. استروژن بدون مقابله پروژسترون در PCOS خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر را افزایش می‌دهد، به‌ویژه در زنان چاق. هیپوستروژنیسم در FHA و POI با کاهش تراکم استخوان، افزایش ریسک شکستگی و تغییرات عروقی مرتبط است.

در PCOS، مقاومت انسولینی، دیس‌لیپیدمی و التهاب مزمن، خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی و دیابت نوع ۲ را بالا می‌برند. تغییرات در آدیپوکاین‌ها (مانند لپتین) و هورمون‌های جنسی نیز می‌توانند نمایه متابولیک را در سایر اشکال آنولاسیون مختل کنند.

ملاحظات درمانی

درمان آنولاسیون بر اساس علت زمینه‌ای و اهداف بیمار (باروری یا تنظیم قاعدگی) طراحی می‌شود. در FHA، اصلاح سبک زندگی، کاهش استرس، بهبود تغذیه و تعادل انرژی، برای بازیابی پالس‌های GnRH ضروری است. در PCOS، کاهش وزن (۱۰-۵ درصد) و داروهایی مانند متفورمین مقاومت انسولینی را بهبود می‌بخشند. لتروزول، به‌عنوان درمان خط اول و کلومیفن سیترات یا گنادوتروپین‌ها برای



لقای تخمک‌گذاری در زنان نابارور استفاده می‌شوند. در زنانی که قصد بارداری ندارند، هورمون‌درمانی ترکیبی (استروژن پروژسترون) یا پروژسترون‌های دوره‌ای (مانند مدروکسی پروژسترون) برای تنظیم خونریزی و محافظت از آندومتر تجویز می‌شوند. در POI، جایگزینی استروژن برای پیشگیری از عوارض هیپوستروژنیسم (مانند پوکی استخوان) حیاتی است. درمان اختلالات زمینه‌ای، مانند آگونیست‌های دوپامین (کابرگولین) برای پرولاکتینوما یا لووتیروکسین برای کم‌کاری تیروئید، محور HPO را بازسازی می‌کند.

جمع‌بندی

عدم تخمک‌گذاری، با طیف گسترده‌ای از علل در محور HPO و عوامل محیطی، یکی از شایع‌ترین دلایل ناباروری و اختلالات قاعدگی است. ارزیابی دقیق با استفاده از پروفایل هورمونی، تصویربرداری و شرح حال، تشخیص و درمان هدفمند را ممکن می‌سازد. پیامدهای بلندمدت آنوولاسیون، از جمله خطر سرطان آندومتر و بیماری‌های متابولیک، اهمیت مداخلات به‌موقع را برجسته می‌کند.

1. Fauser BCJM, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. "Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group." *Fertil Steril*. 2012;97(1):28–38.e25.
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. "Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439.
3. Nelson LM. "Primary ovarian insufficiency." *N Engl J Med*. 2009;360(6):606–614.
4. Santoro N, Taylor HS. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. "Current evaluation of amenorrhea." *Fertil Steril*. 2008;90(Suppl 3):S219–S225.



آمنوره: تعاریف، افتراق و ملاحظات تشخیصی

آمنوره، فقدان قاعدگی، نشانه‌ای کلیدی از اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان رحم است و می‌تواند منعکس‌کننده ناهنجاری‌های ساختاری، ژنتیکی، هورمونی، یا سیستمیک باشد. تمایز بین آمنوره اولیه و ثانویه، مبنای تشخیص و مدیریت بالینی است و امکان شناسایی علل زمینه‌ای و پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند ناباروری، پوکی استخوان و بیماری‌های متابولیک را فراهم می‌کند. این بخش به بررسی تعاریف، پاتوفیزیولوژی، ویژگی‌های بالینی، رویکرد تشخیصی و تفاوت‌های آمنوره اولیه و ثانویه با تأکید بر کاربردهای بالینی و راهکارهای تشخیصی می‌پردازد.

تعاریف و زمینه اپیدمیولوژیک

آمنوره اولیه به عدم شروع قاعدگی تا سن مشخص اشاره دارد. بر اساس راهنماهای بالینی جامعه غدد درون‌ریز (۲۰۱۷) و کالج متخصصان زنان و زایمان آمریکا (ACOG)، آمنوره اولیه در شرایط زیر تشخیص داده می‌شود: عدم قاعدگی تا سن ۱۵ سال با وجود رشد طبیعی صفات جنسی ثانویه، تا سن ۱۳ سال در غیاب صفات جنسی ثانویه، یا تا سه سال پس از شروع تیلارک (رشد پستان‌ها). آمنوره

ثانویه به توقف قاعدگی پس از منارک اطلاق می‌شود و با فقدان قاعدگی برای سه سیکل متوالی در چرخه‌های منظم یا شش ماه در چرخه‌های نامنظم تعریف می‌شود.

از نظر اپیدمیولوژیک، آمنوره ثانویه با شیوع ۳ تا ۴ درصد در زنان سنین باروری شایع‌تر از آمنوره اولیه (۰/۵-۰/۳ درصد در نوجوانان دختر) است. بارداری، به‌عنوان شایع‌ترین علت آمنوره ثانویه، باید در همه موارد ابتدا رد شود، حتی در زنانی که فعالیت جنسی یا استفاده از روش‌های پیشگیری را گزارش نمی‌کنند.

پاتوفیزیولوژی و طبقه‌بندی مبتنی بر محور HPO

آمنوره نتیجه اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) یا ساختارهای رحمی و مسیر خروجی است. در آمنوره اولیه، علل مادرزادی مانند دیژنرز گنادی (سندرم ترنر)، کمبود مادرزادی GnRH (سندرم کالمن)، یا ناهنجاری‌های مولری (آژنزی رحم یا هایمن غیرمنفذ) غالب‌اند. در آمنوره ثانویه، علل اکتسابی مانند سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)، آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)، نارسایی اولیه تخمدان (POI)، یا چسبندگی داخل‌رحمی (سندرم آشرمن) شایع‌ترند.

رویکرد تشخیصی مبتنی بر محور HPO و مسیر خروجی، اختلالات را به چهار سطح تقسیم می‌کند: هیپوتالاموس (مانند FHA یا استرس)، هیپوفیز (مانند پرولاکتینوما)، تخمدان (مانند POI یا PCOS) و رحم/مسیر خروجی (مانند آژنزی مولری یا سندرم آشرمن). ارزیابی تکامل بلوغ (تیلارک، پوبارک، آدرنارک) و وضعیت هورمونی (هیپواستروژنیسم یا هیپرآندروژنیسم) در تعیین محل نقص کلیدی است.

ویژگی‌های بالینی و تشخیص افتراقی

ویژگی‌های بالینی آمنوره به وضعیت هورمونی و علل زمینه‌ای بستگی دارد. در آمنوره اولیه، فقدان صفات جنسی ثانویه نشان‌دهنده هیپواستروژنیسم است و عللی مانند سندرم ترنر (XO,۴۵)، سندرم کالمن (نقص مهاجرت نورون‌های GnRH)، یا تأخیر سرشتی بلوغ را مطرح می‌کند. در صورت وجود صفات جنسی ثانویه، ناهنجاری‌های آناتومیک مانند آژنزی مولر (فقدان رحم و واژن علی‌رغم تخمدان‌های طبیعی) یا سندرم مقاومت کامل به آندروژن (CAIS)، با کاربوتایپ XY,۴۶ و ظاهر زنانه) محتمل‌اند.

در آمنوره ثانویه، علائم هورمونی یا سیستمیک مانند گلاکتوره (هیپرپرولاکتینمی)، هیرسوتیسم و آکنه (PCOS)، گرگرفتگی و خشکی واژن (POI)، یا سابقه کورتاژ و عفونت (سندرم آشرمن) دیده می‌شوند. تغییرات وزن، استرس، یا ورزش شدید می‌توانند FHA را نشان دهند. شرح حال دقیق شامل الگوی قاعدگی قبلی، داروها (مانند ضد روان‌پریشی‌ها یا گلوکوکورتیکوئیدها)، بیماری‌های سیستمیک (مانند تیروئید یا دیابت) و اهداف باروری است. معاینه فیزیکی باید رشد بلوغ، علائم هیپرآندروژنیسم، یا نشانه‌های هیپواستروژنیسم را ارزیابی کند.

مسیر تشخیصی و اقدامات اولیه

تشخیص آمنوره با شرح حال، معاینه فیزیکی و آزمایش‌های هدفمند آغاز می‌شود. تست بارداری (سطح β -hCG) در آمنوره ثانویه اولین گام است. پروفایل هورمونی شامل FSH، LH، استرادیول، پرولاکتین و TSH برای شناسایی سطح اختلال ضروری است. سطوح بالای FSH و LH

با استرادیول پایین، POI را نشان می‌دهند. گنادوتروپین‌های پایین یا طبیعی با هیپوستروژنیسم، اختلالات هیپوتالامیک یا هیپوفیزی (مانند FHA یا پرولاکتینوما) را مطرح می‌کنند. پرولاکتین بالا (>100 نانوگرم بر میلی‌لیتر) یا علائم عصبی (سردرد، اختلال بینایی) نیاز به MRI هیپوتالاموس-هیپوفیز دارد. TSH غیرطبیعی، بررسی تیروئید را ایجاب می‌کند.

سونوگرافی ترانس‌واژینال در آمنوره اولیه برای ارزیابی رحم و تخمدان‌ها و در آمنوره ثانویه برای شناسایی مورفولوژی پلی‌کیستیک، آتروفی تخمدانی، یا ضخامت آندومتر غیرطبیعی انجام می‌شود. کاربوتایپ در موارد هیپرگنادوتروپیک برای تشخیص سندرم ترنر یا CAIS توصیه می‌شود. در آمنوره ثانویه با سابقه کورتاژ یا عفونت لگنی، سندرم آشرمن با سونوهایستروگرافی یا هیستروسکوپی تأیید می‌شود. تست چالش پروژسترون (تجویز مدروکسی‌پروژسترون برای القای خونریزی) می‌تواند وجود آندومتر پاسخگو و سطح کافی استروژن را ارزیابی کند.

مقایسه بالینی آمنوره اولیه و ثانویه

آمنوره اولیه و ثانویه از نظر سابقه، علل و پیامدها تفاوت‌های مشخصی دارند (جدول ۱). آمنوره اولیه معمولاً با فقدان قاعدگی تا سن ۱۵ سال (با صفات جنسی) یا ۱۳ سال (بدون صفات جنسی) تشخیص داده می‌شود و اغلب به علل مادرزادی مانند آژنزی مولر، سندرم ترنر، یا سندرم کالمن مرتبط است. صفات جنسی ثانویه در هیپوگنادیسم اولیه غالباً غیرطبیعی‌اند و آزمایش‌های اولیه شامل سونوگرافی لگن، FSH/LH، استرادیول و کاربوتایپ است. خطرات



بلندمدت شامل تأخیر بلوغ، ناباروری و کاهش تراکم استخوان است. آمنوره ثانویه با توقف قاعدگی پس از منارک (≤ 3 ماه در چرخه‌های منظم یا ≤ 6 ماه در چرخه‌های نامنظم) تعریف می‌شود و علل اکتسابی مانند PCOS، FHA، POI، هیپرپرولاکتینمی، یا سندرم آشرمن شایع‌ترند. صفات جنسی ثانویه معمولاً طبیعی‌اند، مگر در موارد هیپواستروژنیسم شدید. آزمایش‌های اولیه شامل تست بارداری، FSH/LH، استرادیول، پرولاکتین، TSH و سونوگرافی است. عوارض بلندمدت شامل ناباروری، سندرم متابولیک و هیپرپلازی آندومتر است.

جدول ۱: مقایسه بالینی آمنوره اولیه و ثانویه.

ویژگی	آمنوره اولیه	آمنوره ثانویه
سابقه قاعدگی	هرگز قاعدگی رخ نداده	قاعدگی متوقف شده
سن تشخیص	≤ 15 سال با صفات جنسی؛ ≤ 13 سال بدون صفات	≤ 3 ماه (چرخه منظم) یا ≤ 6 ماه (چرخه نامنظم)
علل شایع	آژنزی مولر، سندرم ترنر، سندرم کالمن، CAIS	PCOS، FHA، POI، هیپرپرولاکتینمی، سندرم آشرمن
صفات جنسی ثانویه	اغلب غیرطبیعی در هیپوگنادیسم	معمولاً طبیعی، مگر در هیپواستروژنیسم اکتسابی
آزمایش‌های اولیه	سونوگرافی لگن، LH/FSH، استرادیول، کاربوتایپ	تست بارداری، FSH/LH، استرادیول، پرولاکتین، TSH، سونوگرافی
خطرات بلندمدت	آمنوره اولیه	ناباروری، سندرم متابولیک، هیپرپلازی آندومتر

پیامدهای بالینی و ملاحظات درمانی

آمنوره، به‌ویژه اگر طولانی‌مدت باشد، می‌تواند عوارض جدی مانند ناباروری، پوکی استخوان و افزایش خطر بیماری‌های قلبی‌عروقی را به دنبال داشته باشد. در آمنوره اولیه، درمان بر اساس علت زمینه‌ای است: جایگزینی استروژن در سندرم ترنر یا POI برای حمایت از بلوغ و سلامت استخوان، جراحی برای اصلاح ناهنجاری‌های آناتومیک (مانند هایمن غیرمنفذ)، یا گنادوتروپین‌ها برای القای تخمک‌گذاری در سندرم کالمن.

در آمنوره ثانویه، اصلاح سبک زندگی (مانند مدیریت استرس یا وزن در FHA)، درمان دارویی (مانند لتروزول برای PCOS یا کابروگولین برای هیپرپرولاکتینمی)، یا مداخلات جراحی (مانند لیز چسبندگی‌ها در سندرم آشرمن) کاربرد دارند. هورمون‌درمانی ترکیبی برای تنظیم قاعدگی و محافظت از آندومتر در زنانی که قصد بارداری ندارند توصیه می‌شود.

جمع‌بندی

آمنوره اولیه و ثانویه، به‌عنوان تظاهرات اختلال در محور HPO یا ساختارهای رحمی، نیازمند رویکرد تشخیصی سیستماتیک مبتنی بر شرح حال، معاینه و آزمایش‌های هدفمند هستند. تمایز این دو نوع، شناسایی علل زمینه‌ای مانند ناهنجاری‌های مادرزادی، اختلالات هورمونی، یا بیماری‌های اکتسابی را تسهیل می‌کند. تشخیص زودهنگام و مداخله مناسب، ضمن بازسازی عملکرد باروری، از عوارض بلندمدت مانند پوکی استخوان و بیماری‌های متابولیک پیشگیری می‌کند.



1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413–1439.
2. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril. 2008;90(Suppl 3):S219–S225.
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(6):606–614.
4. Santoro N, Taylor HS. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
5. Reindollar RH. Diagnostic evaluation of amenorrhea. Obstet Gynecol. 2010;116(4):1045–1056.

علل آمنوره

آمنوره، به‌عنوان نشانه‌ای از اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان-رحم یا بیماری‌های سیستمیک، طیف گسترده‌ای از علل را دربرمی‌گیرد، از سرکوب عملکردی نورواندوکرین تا ناهنجاری‌های ساختاری و نارسایی‌های تخمدانی. طبقه‌بندی علل بر اساس سطح آناتومیک یا فیزیولوژیک (هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، رحم/مسیر خروجی و سیستمیک) امکان تشخیص دقیق و مدیریت هدفمند را فراهم می‌کند (جدول ۲).

اگرچه آمنوره اولیه و ثانویه در تظاهرات بالینی و زمان‌بندی متفاوت‌اند، اشتراکات پاتوفیزیولوژیک آن‌ها رویکرد تشخیصی یکپارچه‌ای را ایجاد می‌کند. این بخش، با استناد به شواهد علمی و راهنماهای بالینی معتبر، علل اصلی آمنوره را بررسی کرده و چارچوبی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد.

آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)

آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)، نوعی هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک برگشت‌پذیر، یکی از علل شایع آمنوره ثانویه در زنان جوان و نوجوانان است. این اختلال ناشی از سرکوب پالس‌های



هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) بدون ضایعه ساختاری در هیپوتالاموس یا هیپوفیز است. عوامل محرک شامل استرس روانی، کمبود کالری (ناشی از کاهش وزن یا اختلالات تغذیه‌ای)، ورزش شدید، یا بیماری‌های مزمن هستند.

مسیرهای نوروآندوکراین متأثر شامل کاهش سیگنال‌دهی لپتین (به دلیل کاهش چربی بدن)، افزایش گرلین، فعال‌سازی محور کورتیزول (CRH) و مهار نورون‌های کیس‌پپتین‌اند که همگی پالس‌های GnRH را سرکوب کرده و منجر به کاهش FSH، LH و استرادیول (>۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر) می‌شوند.

تشخیص FHA بالینی است و نیازمند رد سایر علل هیپوگنادیسم مرکزی، مانند پرولاکتینوما یا ضایعات ساختاری، است. ویژگی‌های تشخیصی شامل آمنوره، شاخص توده بدنی (BMI) پایین یا طبیعی، گنادوتروپین‌های پایین یا در محدوده طبیعی پایین و هیپواستروژنیسم است. در صورت وجود علائم عصبی (مانند سردرد شدید یا اختلال بینایی)، تصویربرداری MRI هیپوتالاموس هیپوفیز توصیه می‌شود. درمان اولیه، بر اساس راهنمای جامعه غدد درون‌ریز (۲۰۱۷)، بر اصلاح سبک زندگی متمرکز است، شامل بهبود تغذیه، افزایش وزن (در صورت BMI پایین)، کاهش شدت ورزش و مدیریت استرس. در صورت عدم بازگشت قاعدگی پس از ۶ تا ۱۲ ماه، هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) با استروژن تراپوستی برای محافظت از سلامت استخوان و پیشگیری از عوارض هیپواستروژنیسم قابل بررسی است.

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز

در زنان سنین باروری و اصلی‌ترین علت آمنوره مزمن آنولواتوار است که تا ۸۰ درصد موارد ناباروری مرتبط با آنولواسیون را تشکیل می‌دهد. بر اساس معیارهای روتردام (۲۰۰۳)، تشخیص PCOS نیازمند حداقل دو مورد از سه معیار زیر است: الیگوآنولواسیون، نشانه‌های بالینی (مانند هیرسوتیسم، آکنه) یا بیوشیمیایی (افزایش تستوسترون یا آندروستندیون) هیپرآندروژنیسم و مورفولوژی پلی‌کیستیک تخمدان‌ها در سونوگرافی (حجم تخمدان > ۱۰ میلی‌لیتر یا ≤ ۲۰ فولیکول آنترال در هر تخمدان).

مکانیسم پاتوفیزیولوژیک PCOS شامل افزایش فرکانس و دامنه پالس‌های LH، کمبود نسبی FSH و پاسخ بیش‌ازحد سلول‌های تکا به LH است که تولید آندروژن را افزایش می‌دهد. مقاومت انسولینی، حتی در افراد با وزن طبیعی، با کاهش پروتئین متصل‌شونده به هورمون‌های جنسی (SHBG) و تحریک تولید آندروژن، این فرآیند را تشدید می‌کند. علائم بالینی شامل آمنوره، الیگومنوره، ناباروری، هیرسوتیسم، آکنه، آلوپسی آندروژنیک و عوارض متابولیک (مانند دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمی) است.

درمان PCOS بر اساس اهداف بیمار تنظیم می‌شود. برای تنظیم قاعدگی و پیشگیری از هیپرپلازی آندومتر، قرص‌های ضدبارداری ترکیبی^۱ (COC) خط اول درمان‌اند. در زنان متقاضی بارداری، لتروزول به‌عنوان مهارکننده آروماتاز نسبت به کلومیفن سترات ارجحیت دارد، با نرخ بالاتر تخمک‌گذاری و بارداری. متفورمین در بیماران با مقاومت انسولینی یا سندرم متابولیک برای بهبود حساسیت انسولینی و کاهش آندروژن‌ها توصیه می‌شود. اصلاح سبک زندگی،

1. Combined oral contraceptives



شامل کاهش وزن (۱۰-۵ درصد)، نقش کلیدی در بهبود چرخه‌های قاعدگی و باروری دارد.

نارسایی اولیه تخمدان (POI)

نارسایی اولیه تخمدان (POI)، یا یائسگی زودرس، به توقف عملکرد تخمدان قبل از ۴۰ سالگی اطلاق می‌شود و با آمنوره یا الیگومنوره، افزایش FSH (>40 IU/L) در دو نوبت با فاصله یک ماه) و کاهش استرادیول مشخص می‌شود. علل POI شامل عوامل ژنتیکی (مانند پیش‌جهش FMR1، سندرم ترنر با کاریوتایپ 45,XO)، بیماری‌های خودایمنی (مانند تیروئیدیت یا آدرنالیت خودایمنی)، آسیب‌های یاتروژنیک (شیمی‌درمانی، پرتودرمانی) و موارد ایدیوپاتیک است. در ۵ تا ۱۰ درصد بیماران، فعالیت متناوب تخمدانی و تخمک‌گذاری خودبه‌خودی ممکن است رخ دهد.

ارزیابی تشخیصی شامل کاریوتایپ (به‌ویژه در سنین زیر ۳۰ سال)، بررسی پیش‌جهش FMR1، آزمایش آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید و ضد آدرنال و سنجش تراکم استخوان برای ارزیابی ریسک پوکی استخوان است. سونوگرافی لگنی معمولاً تخمدان‌های کوچک با تعداد کم فولیکول را نشان می‌دهد.

درمان POI بر هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) متمرکز است تا سلامت استخوان، قلب و عملکرد شناختی تا سن طبیعی یائسگی (~۵۱ سال) حفظ شود. برای باروری، اهدای اووسیت مؤثرترین روش است، گرچه در موارد نادر، تخمک‌گذاری خودبه‌خودی ممکن است رخ دهد.

هیپرپرولاکتینمی

هیپرپرولاکتینمی، مسئول ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد آمنوره ثانویه، با سرکوب پالس‌های GnRH، کاهش LH و FSH و هیپواستروژنیسم، آنولاسیون را القا می‌کند. علل آن شامل پرولاکتینوما (آدنوم هیپوفیز)، کم‌کاری تیروئید (افزایش TRH و تحریک پرولاکتین)، نارسایی کلیوی، تحریک مزمن دیواره قفسه سینه (مانند زونا یا جراحی) و داروهای آنتاگونیست دوپامین (مانند ضد روان‌پریشی‌ها یا متوکلوپرامید) است. پرولاکتین > 200 نانوگرم بر میلی‌لیتر به‌طور قوی به ماکروپرولاکتینوما اشاره دارد.

علائم بالینی شامل آمنوره، گالاکتوره، ناباروری و در پرولاکتینوماهای بزرگ، علائم فشاری (سردرد، اختلال میدان بینایی) است. ارزیابی اولیه شامل اندازه‌گیری پرولاکتین، TSH، تست بارداری و در صورت پرولاکتین بالا یا علائم عصبی، MRI هیپوتالاموس-هیپوفیز است. درمان با آگونیست‌های دوپامین (کابرگولین یا بروموکریپتین) انجام می‌شود که پرولاکتین را کاهش داده و تخمک‌گذاری را بازمی‌گرداند. در زنان هیپواستروژنیک بدون تمایل به بارداری، HRT برای محافظت از سلامت استخوان توصیه می‌شود.

اختلالات ساختاری هیپوتالاموس و هیپوفیز

علاوه بر FHA و هیپرپرولاکتینمی، ضایعات ساختاری هیپوتالاموس یا هیپوفیز نیز می‌توانند آمنوره ایجاد کنند. کرانیوفارنژیوم، مننژیوم سوپراسلار و سندرم «سلای خالی»^۱ با اختلال در ترشح گنادوتروپین‌ها

1. Empty sella

یا سایر هورمون‌ها (GH، TSH، ACTH) همراه‌اند. سندرم شی‌هان، ناشی از نکروز هیپوفیز پس از خونریزی شدید زایمانی، با نارسایی چندمحوری هورمونی تظاهر می‌یابد. ارزیابی شامل تست‌های دینامیک آندوکراین (مانند تست تحریک ACTH یا IGF-1) و تصویربرداری MRI است. درمان ممکن است شامل جایگزینی هورمونی چندگانه یا جراحی نئوروسرجیکال باشد.

ناهنجاری‌های رحم و مسیر خروجی

ناهنجاری‌های آناتومیک، با وجود عملکرد طبیعی تخمدان، می‌توانند مانع قاعدگی شوند. در آمنوره اولیه، سندرم مایر روکیتانسکی کوستر هاوزر (MRKH یا آژنزی مولر)، تیغه واژینال عرضی و پرده بکارت بدون منفذ شایع‌اند. در آمنوره ثانویه، سندرم آشرمن (چسبندگی داخل‌رحمی ناشی از کورتاژ، عفونت، یا جراحی) نقش مهمی دارد. در این موارد، سطوح هورمون‌های تخمدانی (LH، FSH، استرادیول) طبیعی‌اند، اما انسداد مکانیکی یا فقدان آندومتر مانع خونریزی قاعدگی می‌شود.

تشخیص با سونوگرافی لگنی، MRI، یا هیستروسکوپی (استاندارد طلایی برای سندرم آشرمن) انجام می‌شود. درمان شامل مداخلات جراحی (مانند برش هایمن غیرمنفذ یا لیز چسبندگی‌ها در سندرم آشرمن) و در موارد آژنزی مولر، بازسازی واژن با روش‌های غیرجراحی (دیلاتور) یا جراحی است. در سندرم آشرمن، هورمون‌درمانی پس از جراحی برای بازسازی آندومتر توصیه می‌شود.

اختلالات سیستمیک و سایر علل

بیماری‌های سیستمیک مانند کم‌کاری یا پرکاری تیروئید، سندرم کوشینگ و بیماری‌های مزمن (مانند نارسایی کلیوی یا کبدی) می‌توانند با اختلال در محور HPO یا متابولیسم هورمون‌های جنسی، آمنوره ایجاد کنند. داروهایی مانند گلوکوکورتیکوئیدها، ضد روان‌پریشی‌ها و شیمی‌درمانی نیز ممکن است محور HPO را مختل کنند.

ارزیابی شامل بررسی عملکرد تیروئید، کورتیزول و نشانگرهای بیماری مزمن است. درمان علت زمینه‌ای (مانند لووتیروکسین برای کم‌کاری تیروئید یا مدیریت بیماری مزمن) اغلب قاعدگی را بازمی‌گرداند.

جدول ۲: جدول علل شایع آمنوره بر اساس سطح پاتوفیزیولوژیک.

سطح	علل
هیپوتالاموس	آمنوره عملکردی هیپوتالامیک، سندرم کالمن، استرس، اختلالات تغذیه
هیپوفیز	هیپرپرولاکتینمی، پرولاکتینوما، سندرم شی‌هان، سندرم سلای خالی
تخمدان	سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نارسایی اولیه تخمدان، دیژنز گنادی
رحم/مسیر خروجی	آرترزی مولر، سندرم آشرمن، هایمن غیرمنفذ، سیتوم واژینال
سیستمیک/سایر	بیماری تیروئید، سندرم کوشینگ، بیماری مزمن، داروها



جمع‌بندی

علل آمنوره از اختلالات عملکردی برگشت‌پذیر مانند FHA تا ناهنجاری‌های مادرزادی غیرقابل بازگشت مانند آژنزی مولر متغیر است. رویکرد تشخیصی مبتنی بر محور HPO و ارزیابی آناتومیک، شناسایی دقیق محل و علت اختلال را ممکن می‌سازد. تشخیص زودهنگام و درمان مناسب، ضمن بازسازی عملکرد قاعدگی و باروری، از عوارض بلندمدت مانند پوکی استخوان، بیماری‌های قلبی‌عروقی و هیپرپلازی آندومتر پیشگیری می‌کند.

1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–1439.
2. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(9):688–698.
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
4. Legro RS, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119–129.
5. Practice Committee of the ASRM. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl 3):S219–S225.

الگوریتم‌های تشخیصی و رویکرد بالینی آمنوره

ارزیابی آمنوره، چه در نوع اولیه و چه ثانویه، نیازمند رویکردی نظام‌مند و مبتنی بر اصول فیزیولوژیک محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) است. با توجه به تنوع علل، از اختلالات عملکردی برگشت‌پذیر تا ناهنجاری‌های مادرزادی و نارسایی‌های غیرقابل بازگشت تخمدانی، یک چارچوب تشخیصی دقیق و مرحله‌به‌مرحله برای شناسایی پاتولوژی زمینه‌ای ضروری است. این رویکرد باید با توجه به سن بیمار، اهداف باروری، مدت آمنوره و علائم همراه تشخیص‌سازی شود (جدول ۳). این بخش، با استناد به راهنماهای بالینی معتبر (مانند انجمن اندوکراین و ASRM)، الگوریتم‌های تشخیصی و ملاحظات بالینی را تشریح کرده و منبعی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد.

ارزیابی بالینی اولیه

تشخیص آمنوره با شرح حال دقیق آغاز می‌شود. در آمنوره اولیه، بررسی زمان‌بندی بلوغ (تیلارک، پوبارک، آدرنارک) وجود صفات جنسی ثانویه و سابقه خانوادگی تأخیر بلوغ یا ناهنجاری‌های کروموزومی حیاتی است. پرس‌وجو از علائم سیستمیک مانند کاهش

وزن، استرس روانی، یا بیماری‌های مزمن و بررسی داروهای مصرفی (مانند ضد روان‌پریشی‌ها) به شناسایی علل کمک می‌کند. در آمنوره ثانویه، تمرکز بر سابقه قاعدگی قبلی، تغییرات وزن، فعالیت ورزشی شدید، علائم وازوموتور (مانند گرگرفتگی)، گلاکتوره، یا نشانه‌های هیپرآندروژنیسم (هیرسوتیسم، آکنه) است. اهداف باروری بیمار نیز باید مشخص شود، زیرا بر اولویت‌های تشخیصی و درمانی تأثیر می‌گذارد.

معاینه فیزیکی شامل ارزیابی شاخص توده بدنی (BMI) برای شناسایی کمبود وزن یا چاقی، بررسی علائم استروژن‌سازی (رشد پستان، مخاط واژن)، نشانه‌های هیپرآندروژنیسم (آکنه، هیرسوتیسم، آلوپسی)، معاینه تیروئید و جستجوی گلاکتوره است. در آمنوره اولیه، معاینه ژنیتال خارجی و تعیین مرحله بلوغ (طبقه‌بندی تانر) برای ارزیابی تکامل بلوغ ضروری است. در آمنوره ثانویه، معاینه لگن می‌تواند ناهنجاری‌های آناتومیک یا شواهد هیپواستروژنیسم را شناسایی کند.

ارزیابی آزمایشگاهی

پس از رد بارداری با تست β -hCG (حتی در غیاب فعالیت جنسی گزارش شده)، پنل هورمونی اولیه برای شناسایی سطح اختلال در محور HPO انجام می‌شود. این پنل شامل اندازه‌گیری FSH و LH برای تمایز بین نارسایی اولیه تخمدان (FSH/LH بالا) و اختلالات هیپوتالامیک/هیپوفیزی (FSH/LH پایین یا طبیعی پایین)، استرادیول برای ارزیابی وضعیت استروژنی، پرولاکتین برای تشخیص هیپرپرولاکتینمی و TSH برای رد اختلالات تیروئیدی است. در صورت مشکوک بودن



به PCOS، تستوسترون توتال و DHEAS برای تأیید هیپراندروژنیسم اندازه‌گیری می‌شوند. هورمون آنتی‌مولرین (AMH) به‌عنوان شاخص ذخیره تخمدانی در نارسایی اولیه تخمدان (POI، کاهش AMH) یا PCOS (افزایش AMH) مفید است.

در آمنوره اولیه یا POI در سنین زیر ۳۰ سال، کاریوتایپ برای شناسایی ناهنجاری‌های کروموزومی (مانند سندرم ترنر) و بررسی پیش‌جهش FMR1 برای ارزیابی خطر ژنتیکی توصیه می‌شود. آزمایش‌های تکمیلی مانند آنتی‌بادی‌های ضد تیروئید یا ضد آدرنال در موارد مشکوک به علل خودایمنی و سنجش تراکم استخوان در هیپوستروژنیسم طولانی‌مدت انجام می‌شوند.

تصویربرداری

تصویربرداری نقش کلیدی در تشخیص آمنوره ایفا می‌کند. سونوگرافی لگنی (ترانس‌ابدومینال در نوجوانان یا ترانس‌واژینال در بزرگسالان) برای ارزیابی وجود رحم، ساختار تخمدان‌ها و ضخامت آندومتر استفاده می‌شود. در آمنوره اولیه، سونوگرافی می‌تواند آژنزی مولر (فقدان رحم)، هایمن غیرمنفذ، یا سپتوم واژینال را شناسایی کند. در آمنوره ثانویه، سونوگرافی مورفولوژی پلی‌کیستیک (PCOS)، آتروفی تخمدانی (POI)، یا تغییرات آندومتری (مانند هیپرپلازی) را نشان می‌دهد.

تصویربرداری MRI هیپوتالاموس-هیپوفیز در موارد پرولاکتین > ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر، علائم عصبی (سردرد، اختلال بینایی)، یا مشکوک بودن به ضایعات ساختاری (مانند کرانئوفارنژیوم یا پرولاکتینوما) توصیه می‌شود. در آمنوره ثانویه با سابقه کورتاژ یا عفونت لگنی،

سونوهیستروگرافی یا هیستروسکوپی (استاندارد طلایی) برای تشخیص سندرم آشرمن (چسبندگی داخل رحمی) انجام می‌شود. MRI لگنی در موارد ناهنجاری‌های رحمی پیچیده که با سونوگرافی قابل تفسیر نیستند، کاربرد دارد.

الگوریتم تشخیصی

رویکرد تشخیصی آمنوره به صورت مرحله به مرحله و مبتنی بر محور HPO طراحی شده است. در آمنوره اولیه، اولین گام ارزیابی وجود رحم با سونوگرافی است. فقدان رحم، آژنزی مولر یا سندرم مقاومت کامل به آندروژن (CAIS) را مطرح می‌کند که با کاریوتایپ (XX,۴۶ در آژنزی مولر یا XY,۴۶ در CAIS) تأیید می‌شود.

در صورت وجود رحم، وضعیت صفات جنسی ثانویه بررسی می‌شود: فقدان صفات با FSH/LH بالا نشان‌دهنده دیزژنز گنادی (مانند سندرم ترنر) و با FSH/LH پایین نشان‌دهنده هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک (مانند سندرم کالمن) است. وجود صفات جنسی ثانویه، انسداد مسیر خروجی (پرده بکارت بدون منفذ یا تیغه واژینال) را پیشنهاد می‌کند.

در آمنوره ثانویه، پس از رد بارداری، پنل هورمونی اولیه (FSH، LH، استرادیول، پرولاکتین، TSH) انجام می‌شود. FSH/LH پایین و استرادیول پایین، اختلالات هیپوتالامیک (مانند FHA) یا هیپوفیزی (مانند پرولاکتینوما) را نشان می‌دهند. FSH/LH بالا و استرادیول پایین، POI را تأیید می‌کنند. FSH/LH طبیعی با علائم هیپرآندروژنیسم، PCOS را مطرح می‌کند.

در صورت طبیعی بودن تمام پارامترهای هورمونی، سندرم آشرمن



(به‌ویژه پس از کورتاژ یا عفونت) یا سایر علل آناتومیک بررسی می‌شوند. تست چالش پروژسترون (تجویز مدروکسی‌پروژسترون برای القای خونریزی) می‌تواند وجود آندومتر پاسخگو و سطح کافی استروژن را تأیید کند.

آزمایش‌های تخصصی و ارجاع

در موارد پیچیده یا نامشخص، ارجاع به متخصص غدد تولیدمثل یا مراکز دانشگاهی توصیه می‌شود. تست تحریک GnRH می‌تواند بین علل هیپوتالامیک و هیپوفیزی تمایز قائل شود، گرچه به‌ندرت در عمل بالینی استفاده می‌شود. تست تحریک ACTH یا سرکوب دگزامتازون برای ارزیابی اختلالات آدرنال (مانند سندرم کوشینگ یا هیپرپلازی مادرزادی آدرنال) کاربرد دارد.

در FHA با احتمال اختلالات خوردن یا استرس روانی شدید، ارزیابی روان‌شناختی برای شناسایی اختلالات وسواسی اجباری یا آنورکسیا نرووزا ضروری است. در موارد مشکوک به ناهنجاری‌های رحمی پیچیده، MRI لگنی اطلاعات تکمیلی فراهم می‌کند.

ملاحظات بالینی بر اساس اهداف باروری

رویکرد تشخیصی و درمانی باید با اهداف بیمار هماهنگ باشد. در نوجوانان با آمنوره اولیه، تمرکز بر تکمیل بلوغ طبیعی، حفظ سلامت اسکلتی و پیشگیری از عوارض هیپوستروژنیسم (مانند پوکی استخوان) است. در زنان سنین باروری با آمنوره ثانویه، ارزیابی تخمک‌گذاری برای دستیابی به بارداری اولویت دارد. در زنان نزدیک به یائسگی یا بازماندگان درمان‌های یاتروژنیک (مانند شیمی‌درمانی)، ارزیابی POI و

مدیریت عوارض سیستمیک (مانند سلامت قلبی عروقی و استخوانی) اهمیت دارد. مشاوره ژنتیک در موارد POI یا ناهنجاری‌های کروموزومی برای ارزیابی ریسک‌های خانوادگی توصیه می‌شود.

جدول ۳: الگوریتم تشخیصی آمنوره.

مرحله	آمنوره اولیه	آمنوره ثانویه
گام اول	رد بارداری (β -hCG)؛ سونوگرافی لگن برای وجود رحم	رد بارداری (β -hCG)
گام دوم	بررسی صفات جنسی ثانویه	پنل هورمونی: FSH، LH، استرادیول، پرولاکتین، TSH
یافته‌ها	رحم غایب: آژنزی مولر، CAIS صفات غایب، FSH/ LH بالا: دیژنر گنادی صفات غایب، FSH/ LH پایین: سندرم کالمن صفات موجود: انسداد مسیر خروجی	FSH/LH پایین، استرادیول پایین: FHA، پرولاکتینوما FSH/LH بالا، استرادیول پایین: FSH/LH POI طبیعی، هیپراندرژنیسم: PCOS همه طبیعی: سندرم آشرمن
اقدامات بعدی	کاریوتایپ، MRI لگن، هیستروسکوپی	سونوگرافی لگن، MRI هیپوفیز، سونوهیستروگرافی

جمع‌بندی

ارزیابی آمنوره نیازمند رویکردی گام‌به‌گام، مبتنی بر فیزیولوژی محور HPO و راهنماهای بالینی به‌روز است. تلفیق شرح حال دقیق، معاینه



فیزیکی، پنل هورمونی و تصویربرداری مناسب، شناسایی محل و علت اختلال را ممکن می‌سازد. الگوریتم‌های تشخیصی، با توجه به تفاوت‌های آمنوره اولیه و ثانویه، دقت تشخیص را افزایش داده و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده را تسهیل می‌کنند. تشخیص زودهنگام نه تنها عملکرد قاعدگی و باروری را بازمی‌گرداند، بلکه از عوارض بلندمدت مانند پوکی استخوان، بیماری‌های قلبی عروقی و هیپرپلازی آندومتر پیشگیری می‌کند.

1. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril*. 2008;90(Suppl 3):S219–S225.
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1413–1439.
3. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med*. 2009;360(6):606–614.
4. Santoro N, Taylor HS. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
5. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. International guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018;33(9):1602–1618.



اصول درمان آمنوره

درمان آمنوره نیازمند رویکردی چندرشته‌ای است که غدد درون‌ریز، تولیدمثل، روان‌شناسی و در موارد خاص، ژنتیک را در بر می‌گیرد. موفقیت درمانی به تشخیص دقیق علت زمینه‌ای، انتخاب مداخلات متناسب با اهداف باروری بیمار و پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند هیپوستروژنیسم، بیماری‌های متابولیک و خطرات نئوپلاستیک وابسته است. هدف اصلی درمان، بازگرداندن عملکرد قاعدگی در موارد برگشت‌پذیر، جایگزینی هورمونی در موارد غیرقابل بازگشت و حفظ سلامت کلی بیمار است (جدول ۴). این بخش، با استناد به راهنماهای بالینی معتبر (مانند انجمن اندوکراین و ASRM، ۲۰۲۳)، اصول درمانی آمنوره را بررسی کرده و چارچوبی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد.

درمان آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)

آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)، نوعی هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک برگشت‌پذیر، ناشی از سرکوب پالس‌های GnRH به دلیل استرس‌های فیزیولوژیک مانند کمبود کالری، ورزش شدید، یا استرس روانی است. بر اساس راهنمای جامعه غدد درون‌ریز (۲۰۱۷)،

درمان غیر دارویی خط اول محسوب می‌شود. اصلاح سبک زندگی، شامل افزایش دریافت کالری، کاهش شدت فعالیت بدنی و مدیریت استرس از طریق مشاوره روان‌شناختی، معمولاً طی ۶ تا ۱۲ ماه تخمک‌گذاری را بازمی‌گرداند. نقش سیگنال‌دهی لپتین در تنظیم پالس‌های GnRH تأیید شده است و مترلپتین نوترکیب در مطالعات پژوهشی برای بیماران مقاوم به اصلاح سبک زندگی نتایج امیدوارکننده‌ای نشان داده، هرچند کاربرد بالینی آن هنوز محدود است.

در صورت تداوم آمنوره و بروز عوارض هیپواستروژنیسم، مانند کاهش تراکم استخوان یا افزایش خطر قلبی عروقی، هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) با استرادیول ترانس‌درمال (به دلیل حذف اثر عبور اول کبدی) همراه با پروژستین دوره‌ای توصیه می‌شود. در نوجوانان، تجویز استروژن باید تدریجی و مطابق با الگوی فیزیولوژیک بلوغ باشد تا از عوارض اسکلتی و رشدی پیشگیری شود. برای زنانی که قصد بارداری دارند، تزریق پالسیل GnRH (از طریق پمپ زیرجلدی) به دلیل تحریک مونوفولییکولار و کاهش خطر سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان^۱ (OHSS) بر گنادوتروپین‌های خارجی ارجحیت دارد. در صورت عدم دسترسی به پمپ GnRH، گنادوتروپین‌های تزریقی (مانند hMG) گزینه جایگزین هستند.

درمان آمنوره در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)

درمان آمنوره در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) اهداف چندگانه‌ای را دنبال می‌کند: تنظیم چرخه‌های قاعدگی، پیشگیری از

1. Ovarian Hyperstimulation Syndrome



هیپریلازی آندومتر، کاهش عوارض متابولیک و در صورت تمایل بیمار، القاء تخمک‌گذاری برای بارداری.

بر اساس راهنمای بین‌المللی PCOS (۲۰۲۳)، درمان باید بر اساس فنوتیپ بیمار (مانند هیپرآندروژنیسم یا مقاومت انسولینی) شخصی‌سازی شود. در زنانی که قصد بارداری ندارند، قرص‌های ضد بارداری ترکیبی (COC) با پروژستین‌های کم‌آندروژن یا ضد آندروژن (مانند دروسپیرنون یا سپیروترون استات) خط اول درمان هستند، زیرا چرخه‌های قاعدگی را تنظیم کرده و از آندومتر در برابر هیپریلازی محافظت می‌کنند.

در بیمارانی که قادر به استفاده از COC نیستند (مانند وجود کنترااندیکاسیون‌ها)، پروژستین دوره‌ای (مانند مدروکسی پروژسترون ۱۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۴-۱۰ روز هر ۳-۱ ماه یا پروژسترون میکرونایز) برای القای خونریزی و پیشگیری از آتیبی آندومتر توصیه می‌شود.

متفورمین، به‌ویژه در بیماران با مقاومت انسولینی یا سندرم متابولیک، حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و نامنظمی قاعدگی را کاهش می‌دهد، اما به‌تنهایی برای القاء تخمک‌گذاری کافی نیست. اصلاح سبک زندگی، شامل کاهش وزن (۱۰-۵ درصد در بیماران با اضافه‌وزن)، نقش کلیدی در بهبود عملکرد تخمدانی و کاهش آندروژن‌ها دارد.

برای زنانی که قصد بارداری دارند، لتروزول (مهارکننده آروماتاز) به دلیل نرخ بالاتر تخمک‌گذاری و بارداری نسبت به کلومیفن سیترات ارجحیت دارد (مطالعه Legro، ۲۰۱۴). در موارد مقاوم، گنادوتروپین‌های تزریقی یا سوراخ کردن تخمدان (به‌عنوان گزینه

جراحی کم‌تهاجمی) کاربرد دارند. میواینوزیتول، به‌عنوان مکمل، در بهبود حساسیت انسولینی و تنظیم قاعدگی نویدبخش بوده، اما شواهد بلندمدت هنوز محدود است.

درمان نارسایی اولیه تخمدان (POI)

نارسایی اولیه تخمدان (POI) یا یائسگی زودرس، به دلیل کاهش شدید ذخیره تخمدانی، نیازمند هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) برای پیشگیری از عوارض هیپوستروژنیسم، شامل پوکی استخوان، بیماری‌های قلبی عروقی و زوال شناختی است.

استرادیول ترانس‌درمال (۱۰۰-۵۰ میکروگرم روزانه) همراه با پروژستین دوره‌ای یا مداوم (در صورت وجود رحم) تا سن تقریبی یائسگی طبیعی (~۵۱ سال) توصیه می‌شود. دوز استروژن باید بالاتر از دوزهای یائسگی معمولی باشد تا نیازهای فیزیولوژیک زنان جوان‌تر را تأمین کند.

اگرچه بارداری خودبه‌خودی در ۱۰-۵ درصد بیماران ممکن است، اهدای اووسیت مؤثرترین روش باروری است، با نرخ موفقیت بارداری بیش از ۵۰ درصد در هر سیکل انتقال جنین. مشاوره ژنتیک در موارد POI با علل ژنتیکی (مانند پیش‌جهش FMR1 یا سندرم ترنر) برای ارزیابی ریسک خانوادگی و غربالگری ضروری است.

در بیماران با زمینه خودایمنی، بررسی عملکرد تیروئید و آدرنال و درمان بیماری‌های همراه (مانند تیروئیدیت هاشیموتو) توصیه می‌شود. سنجش تراکم استخوان (DEXA) برای پایش سلامت اسکلتی و تجویز مکمل‌های کلسیم و ویتامین D در صورت نیاز انجام می‌شود.



درمان هیپرپرولاکتینمی

هدف درمان هیپرپرولاکتینمی، طبیعی‌سازی سطح پرولاکتین، بازگرداندن تخمک‌گذاری و در صورت وجود پرولاکتینوما، کاهش اندازه تومور است. آگونیست‌های دوپامین، به‌ویژه کابرگولین (۰/۵-۰/۲۵ میلی‌گرم دو بار در هفته)، به دلیل تحمل‌پذیری و اثربخشی بالاتر نسبت به بروموکریپتین، خط اول درمان هستند. این داروها در بیش از ۸۰ درصد موارد قاعدگی را بازمی‌گردانند و در پرولاکتینوماها، اندازه تومور را کاهش می‌دهند. پایش سطح پرولاکتین هر ۱-۳ ماه و تنظیم دوز بر اساس پاسخ بالینی انجام می‌شود.

در ماکروپرولاکتینوماها یا علائم فشاری (مانند اختلال بینایی)، تصویربرداری MRI سالانه برای ارزیابی پاسخ تومور توصیه می‌شود. در موارد هیپرپرولاکتینمی داروزاد (مانند ضد روان‌پزشکی‌ها)، قطع دارو ممکن است دشوار باشد؛ در این شرایط، HRT برای پیشگیری از عوارض هیپوستروژنیسم تجویز می‌شود. در بیمارانی که قصد بارداری دارند، کابرگولین تا تأیید بارداری ادامه یافته و سپس تحت نظر متخصص قطع می‌شود.

درمان ضایعات ساختاری هیپوتالاموس یا هیپوفیز

ضایعات ساختاری مانند کرانیوفارنژیوم، مننژیوم سوپراسلار، یا سندرم شی‌هان نیازمند همکاری بین متخصصان غدد، جراحی اعصاب و انکولوژی پرتودرمانی است. درمان بر اساس محل، اندازه و اثرات هورمونی ضایعه متفاوت است. جایگزینی هورمونی برای محورهای

ناقص (مانند ACTH، TSH و محور جنسی) انجام می‌شود. برای محور جنسی، استرادیول ترانس‌درمال و پروژستین برای بازسازی قاعدگی و محافظت از آندومتر تجویز می‌شوند. در بیمارانی که قصد بارداری دارند، القاء تخمک‌گذاری با GnRH پالسیل یا گنادوتروپین‌های تزریقی مؤثر است. در موارد تومورهای مهاجم، جراحی یا پرتودرمانی ممکن است لازم باشد، با پایش دقیق عوارض احتمالی.

درمان ناهنجاری‌های رحمی و مسیر خروجی

ناهنجاری‌های آناتومیک مانند سندرم آشرمن یا آژنزی مولر نیازمند مداخلات هدفمند هستند. در سندرم آشرمن، هیستروسکوپی برای لیز چسبندگی‌های داخل‌رحمی استاندارد طلایی است. پس از جراحی، استروژن درمانی (مانند استرادیول خوراکی ۴-۲ میلی‌گرم روزانه به مدت ۸-۴ هفته) برای بازسازی آندومتر و بالن داخل‌رحمی برای پیشگیری از چسبندگی مجدد استفاده می‌شود، گرچه شواهد قطعی برای بهینه‌ترین پروتکل محدود است. پایش با سونوگرافی یا هیستروسکوپی بعدی برای اطمینان از بازسازی آندومتر توصیه می‌شود.

در آژنزی مولر (سندرم MRKH)، به دلیل فقدان رحم، قاعدگی ممکن نیست، اما در صورت وجود تخمدان‌های عملکردی، باروری از طریق رحم جایگزین و استفاده از تخمک خود بیمار امکان‌پذیر است. برای آژنزی واژن، روش‌های غیرجراحی مانند تکنیک فرانک (استفاده از دیلاتورهای واژینال) یا جراحی بازسازی واژن (مانند روش مک‌ایندو) توصیه می‌شود. مشاوره روان‌شناختی برای حمایت از پذیرش تصویر بدنی و سلامت روانی بیمار ضروری است.



ملاحظات بلندمدت و پایش

درمان آمنوره باید عوارض بلندمدت را مدنظر قرار دهد. سنجش تراکم استخوان (DEXA) در بیماران با آمنوره طولانی مدت (<12-6 ماه) برای ارزیابی ریسک پوکی استخوان توصیه می‌شود. در شرایطی مانند PCOS، POI و FHA، پایش پروفایل لیپیدی، تحمل گلوکز و نشانگرهای قلبی عروقی برای پیشگیری از سندرم متابولیک و بیماری‌های قلبی ضروری است.

حمایت روان‌شناختی، به‌ویژه در نوجوانان یا بیماران با نگرانی‌های باروری، اختلالات خوردن، یا مشکلات تصویر بدنی، بخش جدایی‌ناپذیر درمان است. همکاری بین‌رشته‌ای با متخصصان غدد تولیدمثل، روان‌شناسان، متخصصان تغذیه و در موارد ژنتیکی، مشاوران ژنتیک، کیفیت مراقبت را بهبود می‌بخشد.

جمع‌بندی

درمان آمنوره نیازمند رویکردی جامع و شخصی‌سازی شده است که علت زمینه‌ای، اهداف باروری و سلامت بلندمدت بیمار را در نظر بگیرد. پیشرفت‌های دارویی (مانند لتروزول و کابرگولین)، تکنیک‌های جراحی (مانند هیستروسکوپی) و مداخلات غیر دارویی (مانند اصلاح سبک زندگی) امکان مدیریت مؤثر آمنوره را فراهم کرده‌اند. تشخیص دقیق، درمان مبتنی بر شواهد و پایش مستمر سلامت سیستمیک و تولیدمثلی، ضمن بازسازی عملکرد قاعدگی و باروری، از عوارض بلندمدت مانند پوکی استخوان، بیماری‌های متابولیک و مشکلات روانی پیشگیری می‌کند.

جدول F: اصول درمانی آمنوره بر اساس علت.

علت	درمان اولیه	ملاحظات باروری	پایش بلندمدت
FHA	اصلاح سبک زندگی (تغذیه، کاهش ورزش، مدیریت استرس)، HRT در صورت تداوم	GnRH پالسیل یا گنادوتروپین‌ها	تراکم استخوان، سلامت روانی
PCOS	COC یا پروژستین دوره‌ای، متفورمین در مقاومت انسولینی	لتروزول، گنادوتروپین‌ها، سوراخ کردن تخمدان	پروفایل متابولیک، هیپرپلازی آندومتر
POI	HRT (استرادیول ترانس‌درمال + پروژستین)	اهدای اووسیت، بارداری خودبه‌خودی نادر	تراکم استخوان، سلامت قلبی عروقی
هیپرپرولاکتینمی	کابرگولین یا بروموکریپتین، HRT در موارد دارویی	کابرگولین تا تأیید بارداری	پرولاکتین، MRI در ماکروپرولاکتینوم
ضایعات هیپوتالاموس/هیپوفیز	جایگزینی هورمونی، جراحی یا پرتودرمانی	GnRH یا گنادوتروپین‌ها	محورهای هورمونی، عوارض جراحی
ناهنجاری‌های رحمی	هیستروسکوپی (آشمن)، دیلاتور یا جراحی (MRKH)	رحم جایگزین در MRKH	بازسازی آندومتر، سلامت روانی



منابع

1. Gordon CM, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(5):1413–1439.
2. Teede HJ, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023.
3. Legro RS, et al. Letrozole vs clomiphene for infertility in PCOS. N Engl J Med. 2014;371(2):119–129.
4. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2009;360(6):606–614.
5. Colao A, et al. Cabergoline is superior to bromocriptine in normalization of prolactin levels. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(6):2247–2252.
6. Practice Committee of ASRM. Management of Asherman's syndrome. Fertil Steril. 2020;113(3):e1–e6.

تعاریف، اپیدمیولوژی و اهمیت بالینی الیگومنوره و پلیمنوره

الیگومنوره و پلیمنوره، دو اختلال شایع در الگوی قاعدگی، نشان‌دهنده انحراف از چرخه‌های طبیعی قاعدگی هستند و اغلب به اختلالات محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) یا شرایط سیستمیک مرتبط‌اند. این اختلالات، به‌ویژه در صورت تداوم یا همراهی با علائم تولیدمثلی یا متابولیک، نیازمند ارزیابی دقیق هستند. این بخش، تعاریف استاندارد، همه‌گیرشناسی و اهمیت بالینی این دو وضعیت را بررسی کرده و چارچوبی مبتنی بر شواهد برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد. بخش‌های بعدی به علل، رویکردهای تشخیصی و رویکردهای درمانی این اختلالات اختصاص خواهد یافت.

تعاریف و پارامترهای بالینی

الیگومنوره به چرخه‌های قاعدگی نادر با فاصله بیش از ۳۵ روز یا کمتر از ۹ سیکل در سال اطلاق می‌شود. این وضعیت اغلب با آنوولاسیون یا الیگو-اوولاسیون همراه است و می‌تواند نشانه‌ای از اختلالات محور HPO، مانند PCOS، یا شرایطی مانند هیپرآندروژنیسم، هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، یا نارسایی تخمدانی باشد. در مقابل، پلیمنوره



به چرخه‌های قاعدگی با فاصله کمتر از ۲۱ روز اشاره دارد که معمولاً با خونریزی طبیعی یا افزایش یافته همراه است. پلی‌منوره ممکن است ناشی از نقص فاز لوتئال، لوتئولیز زودرس، ناپایداری آندومتر، یا ضایعات ساختاری رحم (مانند فیبروم یا پولیپ) باشد.

بر اساس طبقه‌بندی فدراسیون بین‌المللی زنان و زایمان (FIGO، ۲۰۱۸)، طول طبیعی سیکل قاعدگی بین ۲۴ تا ۳۸ روز است. چرخه‌های خارج از این محدوده، چه طولانی (الیگومنوره) و چه کوتاه (پلی‌منوره)، در صورت تداوم، علامت‌دار بودن، یا همراهی با ناباروری، کم‌خونی، یا پاتولوژی آندومتر (مانند هیپرپلازی)، نیازمند بررسی سیستماتیک هستند. تمایز این دو اختلال از سایر ناهنجاری‌های قاعدگی، مانند منوراژی یا متروراژی، برای تشخیص دقیق و مدیریت مناسب ضروری است.

اپیدمیولوژی و توزیع جمعیتی

الیگومنوره در دوره‌های گذار هورمونی، مانند نوجوانی و دوران پیرامون یائسگی، شایع‌تر است، زیرا محور HPO در این مراحل نابالغ یا در حال افول است. شیوع الیگومنوره در زنان سنین باروری بین ۶ تا ۱۵ درصد تخمین زده می‌شود، اما در زنان مبتلا به PCOS می‌تواند تا ۸۰ درصد افزایش یابد. عوامل خطر شامل چاقی، استرس مزمن و اختلالات تغذیه‌ای هستند که همگی محور HPO را مختل می‌کنند. در جمعیت‌های خاص، مانند ورزشکاران حرفه‌ای یا افراد با BMI پایین، شیوع الیگومنوره به دلیل آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA) افزایش می‌یابد.

پلی‌منوره کمتر شایع است و اغلب به صورت گذرا در دوران بلوغ

یا پیش‌یائسگی دیده می‌شود، اما در صورت مزمن بودن، می‌تواند نشانه‌ای از اختلالات جدی‌تر باشد. شیوع دقیق پلی‌منوره به دلیل ماهیت گذرای آن کمتر گزارش شده، اما در زنان با خونریزی شدید قاعدگی یا اختلالات انعقادی (مانند بیماری فون ویلبراند) و نقص فاز لوتئال، شایع‌تر است.

عوامل سیستمیک مانند دیس‌فانکشن تیروئید یا مصرف داروهای هورمونی نیز می‌توانند به پلی‌منوره کمک کنند. داده‌های اپیدمیولوژیک نشان می‌دهند که پلی‌منوره مزمن در کمتر از ۵ درصد زنان سنین باروری دیده می‌شود، اما در صورت همراهی با خونریزی غیرطبیعی رحمی (AUB)، اهمیت بالینی بیشتری می‌یابد.

اهمیت بالینی و پیامدهای باروری

الیگومنوره و پلی‌منوره هر دو نشان‌دهنده اختلال در تنظیم چرخه قاعدگی و اغلب دیس‌فانکشن تخمک‌گذاری هستند که پیامدهای تولیدمثلی و سیستمیک قابل‌توجهی دارند. الیگومنوره، به‌ویژه در زمینه آنولاسیون مزمن (مانند PCOS)، با ناباروری، مواجهه طولانی‌مدت با استروژن بدون تعادل پروژسترونی و افزایش خطر هیپرپلازی یا کارسینوم آندومتر همراه است. این وضعیت همچنین می‌تواند با عوارض متابولیک، مانند مقاومت انسولینی، دیس‌لیپیدمی و افزایش ریسک قلبی عروقی در PCOS مرتبط باشد. در FHA، هیپوآستروژنیسم طولانی‌مدت خطر پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی را افزایش می‌دهد.

پلی‌منوره، به دلیل فاز لوتئال کوتاه یا ناپایداری آندومتر، می‌تواند با سقط مکرر یا کاهش باروری همراه باشد. این اختلال همچنین ممکن



است ناشی از ضایعات ساختاری رحم (مانند فیبروم یا آدنومیوز) یا اختلالات انعقادی باشد که منجر به کم‌خونی، خستگی و کاهش کیفیت زندگی می‌شود. در زنان جوان‌تر، پلی‌منوره ممکن است نشانه‌ای از بی‌نظمی‌های گذرای بلوغ باشد، اما در صورت تداوم، بررسی پاتولوژی‌های زمینه‌ای مانند نارسایی تیروئید یا هیپرپلازی آندومتر ضروری است.

ملاحظات تشخیصی

الیگومنوره و پلی‌منوره اصطلاحات توصیفی هستند، اما به‌عنوان نشانه‌هایی از اختلالات زمینه‌ای، ارزیابی سیستماتیک را ایجاب می‌کنند. شرح حال دقیق شامل مدت و نظم چرخه‌های قاعدگی، حجم خونریزی، سن شروع و علائم همراه (مانند هیرسوتیسم، گالاکتوره، تغییرات وزن، یا علائم تیروئیدی) برای هدایت تشخیص ضروری است. معاینه فیزیکی باید بر نشانه‌های کمبود یا افزایش استروژن/آندروژن (مانند رشد پستان، هیرسوتیسم، یا آتروفی واژینال) وضعیت تیروئید و شواهد گالاکتوره تمرکز کند. در زنان جوان، ارزیابی مرحله بلوغ (تانر) برای بررسی تکامل تولیدمثلی اهمیت دارد.

ارزیابی آزمایشگاهی اولیه شامل اندازه‌گیری گنادوتروپین‌ها (LH، FSH) برای بررسی عملکرد محور HPO، تست‌های تیروئیدی (Free T4، TSH) برای رد دیس‌فانکشن تیروئید و سطوح آندروژن‌های سرمی (تستوسترون توتال، DHEAS) برای شناسایی هیپرآندروژنیسم است. پرولاکتین برای تشخیص هیپرپرولاکتینمی و استرادیول/پروژسترون سرمی (به‌ویژه در روز ۲۱ سیکل برای ارزیابی فاز لوتئال) اطلاعات تکمیلی فراهم می‌کنند. هورمون آنتی‌مولرین (AMH) می‌تواند ذخیره

تخمدانی را در شرایطی مانند PCOS یا نارسایی تخمدانی ارزیابی کند. سونوگرافی ترانس واژینال برای بررسی مورفولوژی تخمدان (مانند پلی کیستیک در PCOS)، ضخامت آندومتر و وجود ضایعات ساختاری (مانند فیبروم یا پولیپ) توصیه می‌شود. در پلی منوره با خونریزی شدید، بررسی انعقاد (مانند تست فون ویلبراند) و هموگلوبین برای ارزیابی کم‌خونی ضروری است.

جمع‌بندی

الیگومنوره و پلی منوره، اگرچه در برخی موارد خوش‌خیم و گذرا هستند، می‌توانند نشانه‌ای از اختلالات اندوکراین، متابولیک، یا ساختاری قابل توجه باشند. تشخیص زودهنگام و مدیریت مناسب این اختلالات، با توجه به سن بیمار، وضعیت تخمک‌گذاری و اهداف تولیدمثلی، برای پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند ناباروری، هیپرپلازی آندومتر، یا بیماری‌های متابولیک حیاتی است.



1. Teede HJ, Costello MF, Dokras A, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):270–289.
2. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–1439.
3. Santoro N, Taylor HS. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
4. Legro RS, Kunselman AR, Brzyski RG, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119–129.
5. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
6. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171.
7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl 3):S219–S225.
8. Welt CK. Mechanisms and pathophysiology of abnormal uterine bleeding. In: Barbieri RL, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate; Accessed June 2025.
9. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Clomiphene and anti-oestrogens for ovulation induction in PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD002249.
10. Boardman LA, et al. Abnormal uterine bleeding: Evaluation and management. *Am Fam Physician.* 2020;101(3):160–168.

ارزیابی تشخیصی و رویکرد الگوریتمی الیگومنوره و پلیمنوره

ارزیابی دقیق الیگومنوره و پلیمنوره برای شناسایی علل زمینه‌ای و پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند ناباروری، پاتولوژی آندومتر و بیماری‌های قلبی متابولیک ضروری است. این اختلالات ممکن است نشانه‌ای از نارسایی‌های محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO)، ضایعات ساختاری رحم، یا شرایط سیستمیک باشند. رویکرد تشخیصی باید فردمحور، مبتنی بر فیزیولوژی محور HPO و هدایت‌شده توسط شرح حال، معاینه فیزیکی و ابزارهای پاراکلینیک باشد. این بخش، با استناد به راهنماهای معتبر (مانند FIGO 2018 و انجمن اندوکرین)، چارچوبی گام‌به‌گام برای ارزیابی این اختلالات ارائه داده و منبعی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران فراهم می‌کند.

شرح حال بالینی جامع

شرح حال دقیق قاعدگی، پایه ارزیابی تشخیصی است و باید شامل سن منارک، طول و نظم سیکل‌های قاعدگی، شدت و مدت خونریزی



و زمان آخرین قاعدگی باشد. در پلی منوره، تمایز خونریزی‌های تخمک‌گذاری از خونریزی‌های بین‌قاعدگی یا آنوولاتوار حیاتی است، زیرا الگوی خونریزی سرخ‌هایی درباره پاتوفیزیولوژی ارائه می‌دهد. علائم همراه نقش کلیدی در هدایت تشخیص دارند: هیرسوتیسم، آکنه، یا آلپسی نشان‌دهنده هیپرآندروژنیسم (مانند PCOS یا هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک) هستند؛ کاهش وزن، ورزش شدید، یا استرس روانی مزمن سرکوب هیپوتالامیک (مانند FHA) را مطرح می‌کنند؛ گالاکتوره یا اختلالات بینایی به پرولاکتینوما یا ضایعات هیپوفیزی اشاره دارند؛ و علائم وازوموتور (مانند گرگرفتگی) یا خشکی واژن کمبود استروژن یا نارسایی تخمدانی را پیشنهاد می‌کنند. در پلی منوره، منوراژی یا احساس فشار لگنی ممکن است ضایعات ساختاری مانند فیبروم یا آدنومیوز را مطرح کند. سابقه خانوادگی نیز باید بررسی شود، زیرا نامنظمی‌های قاعدگی، ناباروری، سندرم متابولیک، اختلالات تیروئید، یا یائسگی زودرس ممکن است الگوهای ارثی داشته باشند. پرس‌وجو از عوامل محیطی (مانند استرس، رژیم غذایی، یا مصرف داروهای هورمونی) و بیماری‌های سیستمیک (مانند دیابت یا بیماری‌های خودایمنی) اطلاعات تکمیلی فراهم می‌کند. در نهایت، اهداف باروری بیمار باید مشخص شود، زیرا بر اولویت‌های تشخیصی و درمانی تأثیر می‌گذارد.

معاینه فیزیکی هدفمند

معاینه فیزیکی باید هدفمند و متمرکز بر شناسایی نشانه‌های اختلالات هورمونی یا ساختاری باشد. اندازه‌گیری شاخص توده بدنی

(BMI) و نسبت دور کمر به باسن برای ارزیابی مقاومت انسولینی، به‌ویژه در PCOS، ضروری است. بررسی علائم استروژنی (مانند رشد پستان، وضعیت مخاط واژن و کیفیت موکوس دهانه رحم) وضعیت هورمونی را مشخص می‌کند. نشانه‌های هیپرآندروژنیسم، از جمله نمره‌بندی Ferriman-Gallwey برای هیرسوتیسم، نوع و توزیع آکنه و الگوی آلوپسی، باید ثبت شوند.

معاینه تیروئید برای شناسایی گواتر یا گره‌های تیروئیدی و بررسی گالاکتوره (با فشار ملایم نوک پستان) برای رد هیپرپرولاکتینمی انجام می‌شود. معاینه لگنی در زنان فعال از لحاظ جنسی یا بالای ۲۱ سال برای شناسایی ناهنجاری‌های ساختاری (مانند فیروم یا توده‌های لگنی) و ارزیابی آندومتر توصیه می‌شود. در نوجوانان، ارزیابی مرحله بلوغ (تانر) برای بررسی تکامل تولیدمثلی اهمیت دارد.

آزمایش‌های هورمونی و پاراکلینیکی

پس از رد بارداری با تست β -hCG سرمی (حتی در غیاب فعالیت جنسی گزارش‌شده)، پنل آزمایشگاهی بر اساس یافته‌های بالینی انتخاب می‌شود. گنادوتروپین‌ها (LH و FSH) برای ارزیابی محور HPO کلیدی هستند: FSH بالا و استرادیول پایین نارسایی اولیه تخمدان (POI) را نشان می‌دهند؛ نسبت LH به FSH بیش از ۳-۲ به ۱ در PCOS شایع است؛ و FSH/LH پایین یا طبیعی پایین با استرادیول پایین به FHA یا ناکارآمدی هیپوفیزی اشاره دارند.

پرولاکتین برای شناسایی هیپرپرولاکتینمی اندازه‌گیری می‌شود و سطوح > 100 نانوگرم در میلی‌لیتر نیاز به تصویربرداری MRI هیپوفیز دارد. تست‌های تیروئیدی (TSH و Free T4) برای رد کم‌کاری یا پرکاری

تیروئید که می‌توانند باعث هر دو اختلال شوند، ضروری هستند. در صورت وجود علائم هیپیرآندروژنیسم، تستوسترون توتال و DHEAS برای تأیید PCOS یا تومورهای آدرنال و ۱۷-هیدروکسی پروژسترون برای غربالگری هیپرپلازی مادرزادی آدرنال غیرکلاسیک (CAH) اندازه‌گیری می‌شوند. هورمون آنتی‌مولرین (AMH) شاخص ذخیره تخمدانی است و در PCOS افزایش و در POI کاهش می‌یابد. پروژسترون سرمی در میانه فاز لوتئال (روز ۲۱ سیکل) برای تأیید تخمک‌گذاری ارزیابی می‌شود؛ سطوح > ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر آنولاسیون را تأیید می‌کنند. در PCOS، تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) و پروفایل لیپیدی به دلیل ریسک بالای متابولیک توصیه می‌شوند. در موارد پیچیده، تست‌های تحریک ACTH، سرکوب دگزامتازون، یا تحریک GnRH برای تمایز بین علل هیپوتالامیک، هیپوفیزی، یا آدرنال ممکن است لازم باشند.

تصویربرداری

سونوگرافی ترانس‌واژینال (TVUS) ابزار اولیه برای ارزیابی تخمدان‌ها و آندومتر است. در PCOS، معیارهای تشخیصی به‌روز شده (۲۰۲۳) شامل ≤ ۲۰ فولیکول ۹-۲ میلی‌متری در هر تخمدان یا حجم تخمدانی < ۱۰ میلی‌لیتر است. در پلی‌منوره، TVUS برای شناسایی پولیپ، فیبروم، آدنومیوز، یا هیپرپلازی آندومتر کاربرد دارد. در نوجوانان یا زنان غیرفعال از لحاظ جنسی، سونوگرافی ترانس‌ابدومینال جایگزین می‌شود. هیستروسونوگرافی یا هیستروسکوپی در موارد خونریزی مداوم

یا بین‌قاعدگی برای تشخیص و درمان ضایعات داخل‌رحمی (مانند پولیپ یا چسبندگی) توصیه می‌شود، با هیستروسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی. تصویربرداری MRI در موارد مشکوک به ضایعات هیپوفیزی (مانند پرولاکتینوما) یا ناهنجاری‌های مولری پیچیده (مانند آژنزی رحمی) که در سونوگرافی مشخص نیستند، کاربرد دارد.

رویکرد الگوریتمی به الیگومنوره و پلی‌منوره

ارزیابی الیگومنوره و پلی‌منوره از الگوریتمی گام‌به‌گام پیروی می‌کند که محور HPO و وضعیت تخمک‌گذاری را هدف قرار می‌دهد. در الیگومنوره، گام اول رد بارداری با β -hCG است. سپس، وضعیت تخمک‌گذاری با پروژسترون سرمی (روز ۲۱) یا نمودار دمای پایه بدن بررسی می‌شود. در صورت عدم تخمک‌گذاری، پنل هورمونی (FSH، LH، استرادیول) انجام می‌شود: FSH بالا و استرادیول پایین POI را تأیید می‌کنند؛ FSH/LH پایین یا طبیعی پایین با استرادیول پایین FHA یا ناکارآمدی هیپوفیزی را مطرح می‌کنند؛ و نسبت LH به FSH بالا با استرادیول طبیعی یا بالا PCOS را پیشنهاد می‌دهد.

در حضور علائم هیپرآندروژنیسم، تستوسترون، DHEAS و ۱۷-هیدروکسی‌پروژسترون بررسی می‌شوند. پرولاکتین و TSH برای رد هیپرپرولاکتینمی و اختلالات تیروئیدی اندازه‌گیری می‌شوند. AMH ذخیره تخمدانی را مشخص کرده و سونوگرافی لگنی تخمدان‌ها و آندومتر را ارزیابی می‌کند.

در پلی‌منوره، پس از رد بارداری، نوع خونریزی (با تخمک‌گذاری یا



بدون تخمک‌گذاری) با پروژسترون لوتئال یا دمای پایه مشخص می‌شود. در صورت آنولاسیون، علل مشابه الیگومنوره (PCOS، دیس‌فانکشن تیروئید، یا POI اولیه) بررسی می‌شوند. در صورت تخمک‌گذاری اما فاز لوتئال کوتاه (>۱۰ روز)، نقص فاز لوتئال مطرح است و پروژسترون مکمل یا کلومیفن برای اصلاح فاز لوتئال ارزیابی می‌شوند.

سونوگرافی ترانس‌واژینال و در صورت لزوم هیستروسونوگرافی یا هیستروسکوپی برای شناسایی ضایعات داخل‌رحمی (مانند فیروم یا پولیپ) انجام می‌شوند. در پلی‌منوره با خونریزی شدید، آزمایش‌های انعقادی (مانند تست فون‌ویلبراند) و هموگلوبین برای ارزیابی کم‌خونی ضروری هستند.

جمعیت‌های خاص

در نوجوانان، بی‌نظمی‌های قاعدگی در ۳-۲ سال اول پس از منارک به دلیل نابالغ بودن محور HPO شایع است و اغلب خوش‌خیم هستند. با این حال، تداوم الیگومنوره یا ظهور زود هنگام علائم هیپرآندروژنیسم نیازمند بررسی PCOS، هیپرپلازی آدرنال، یا سایر اختلالات اندوکرین است. اختلالات خوردن، کمبود انرژی، یا نارسایی اولیه تخمدان در موارد همراه با تأخیر رشد یا علائم سیستمیک باید مدنظر قرار گیرند. در زنان در دوران پیش‌یائسگی، پلی‌منوره به دلیل رکروتمان فولیکولی نابسامان شایع است، اما خونریزی‌های مکرر یا شدید نیازمند بررسی هیپرپلازی آندومتر یا بدخیمی (مانند کارسینوم آندومتر) هستند. سونوگرافی و در صورت لزوم نمونه‌برداری آندومتر برای رد پاتولوژی‌های جدی توصیه می‌شود.

جدول ۵: الگوریتم تشخیصی الیگومنوره و پلی‌منوره.

مرحله	الیگومنوره	پلی‌منوره
گام اول	رد بارداری (hCG-β)	رد بارداری (hCG-β)
گام دوم	بررسی تخمک‌گذاری (پروژسترون لوتئال، دمای پایه)	بررسی نوع خونریزی (تخمک‌گذاری یا آنولواتوار)
یافته‌ها	<ul style="list-style-type: none"> ▪ بررسی عدم تخمک‌گذاری: ▪ FSH بالا، استرادیول پایین: POI ▪ LH/FSH پایین، استرادیول پایین: FHA ▪ FSH/LH بالا، استرادیول طبیعی: PCOS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ عدم تخمک‌گذاری: ▪ بررسی PCOS، ناکارآمدی تیروئید، POI ▪ تخمک‌گذاری با فاز لوتئال کوتاه: نقص فاز لوتئال ▪ خونریزی شدید: ضایعات ساختاری، اختلالات انعقادی
اقدامات بعدی	TVUS، هیستروسونوگرافی/هیستروسکوپی، تست‌های انعقادی	پرولاکتین، TSH، آندروژن‌ها، AMH، سونوگرافی لگنی

جمع‌بندی

ارزیابی الیگومنوره و پلی‌منوره نیازمند رویکردی نظام‌مند و مبتنی بر فیزیولوژی محور HPO است. شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی هدفمند، آزمایش‌های هورمونی منتخب و تصویربرداری با وضوح بالا امکان شناسایی دقیق علل زمینه‌ای را فراهم می‌کنند. الگوریتم‌های تشخیصی ساختاریافته، با توجه به تفاوت‌های این دو اختلال و ویژگی‌های جمعیت‌های خاص (نوجوانان و زنان پیش‌یائسه)، دقت تشخیص را افزایش داده و درمان‌های شخصی‌سازی شده را تسهیل



می‌کنند. تشخیص زودهنگام از عوارض بلندمدت مانند ناباروری، هیپرپلازی آندومتر و بیماری‌های متابولیک پیشگیری کرده و کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد.

1. Teede HJ, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023.
2. Santoro N, Taylor HS. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
3. Gordon CM, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–1439.
4. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
5. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Current evaluation of amenorrhea. *Fertil Steril.* 2008;90(Suppl 3):S219–S225.
6. Brown J, Farquhar C, Beck J, Boothroyd C, Hughes E. Ovulation induction for PCOS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;4:CD002249.
7. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171.
8. Hapangama DK, Bulmer JN. Pathophysiology of irregular endometrial bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017;40:89–98.

درمان الیگومنوره و پلی منوره

درمان الیگومنوره و پلی منوره نیازمند رویکردی جامع است که پاتوفیزیولوژی زمینه‌ای، اهداف باروری بیمار و عوارض سیستمیک مانند ناباروری، پاتولوژی آندومتر و بیماری‌های متابولیک را مدنظر قرار دهد. این اختلالات، اگرچه گاهی خوش‌خیم به نظر می‌رسند، در صورت عدم درمان می‌توانند به پیامدهای جدی مانند هیپرپلازی آندومتر، سندرم متابولیک، یا کاهش تراکم استخوان منجر شوند. درمان باید بر دو اصل متمرکز باشد: بازگرداندن چرخه‌های تخمک‌گذاری منظم و پیشگیری از عوارض ثانویه نظیر مواجهه طولانی‌مدت آندومتر با استروژن بدون تعادل پروژسترونی.

این بخش، با استناد به راهنماهای معتبر (مانند شبکه بین‌المللی PCOS;2023 و انجمن اندوکرین) چارچوبی شخصی‌سازی شده و مبتنی بر شواهد برای مدیریت این اختلالات ارائه می‌دهد. درمان الیگومنوره هدف اصلی در درمان الیگومنوره، بازیابی تخمک‌گذاری یا ایجاد خونریزی منظم برای محافظت آندومتر در بیماران آنولاتوار است.

رویکرد درمانی

بر اساس علت زمینه‌ای (مانند PCOS، FHA، یا POI) و اهداف باروری

بیمار تنظیم می‌شود. در PCOS، بر اساس راهنمای بین‌المللی ۲۰۲۳، درمان باید با توجه به فنوتیپ بیمار (مانند هیپرآندروژنیسم یا مقاومت انسولینی) شخصی‌سازی شود. در زنان غیرمتقاضی بارداری، قرص‌های ضدبارداری ترکیبی (COCs) با اتینیل‌استرادیول (۲۰-۳۵ میکروگرم) و پروژستین‌های کم‌آندروژن یا ضدآندروژن (مانند دروسپیرنون یا دزوژسترل) خط اول درمان هستند. این داروها چرخه‌های قاعدگی را تنظیم کرده، آندومتر را در برابر هیپرپلازی محافظت می‌کنند و علائم هیپرآندروژنیسم (مانند هیرسوتیسم و آکنه) را کاهش می‌دهند.

در بیمارانی که نمی‌توانند استروژن مصرف کنند (مانند وجود موارد منع مصرف مانند ترومبوآمبولی یا بیماری کبدی)، پروژستین دوره‌ای مانند مدروکسی‌پروژسترون استات (۱۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۴-۱۰ روز هر ۳-۱ ماه) یا پروژسترون میکرونایز (۲۰۰ میلی‌گرم روزانه) برای القای خونریزی واگیر و پیشگیری از آتیبی آندومتر توصیه می‌شود. مکمل‌های اینوزیتول (میواینوزیتول ۲-۴ گرم روزانه یا دی-کایرو-اینوزیتول) به‌عنوان درمان کمکی در PCOS برای بهبود حساسیت انسولینی و تحریک تخمک‌گذاری نویدبخش بوده‌اند، گرچه داده‌های بلندمدت هنوز محدود هستند.

برای زنان متقاضی بارداری در PCOS، لتروزول (۲/۵-۷/۵ میلی‌گرم روزانه به مدت ۵ روز) به دلیل نرخ بالاتر تخمک‌گذاری و زایمان زنده نسبت به کلومیفن سیترات (۵۰-۱۵۰ میلی‌گرم روزانه) ارجحیت دارد (مطالعه Legro، ۲۰۱۴). در موارد مقاوم، گنادوتروپین‌های تزریقی با دوز پایین (مانند FSH نوترکیب) یا سوراخ کردن لاپاروسکوپی تخمدان^۱

1. Laparoscopic ovarian drilling



(LOD) در فوتیپ‌های مقاوم به دارو قابل‌استفاده هستند، هرچند دریلینگ به دلیل خطرات جراحی به موارد خاص محدود می‌شود. اصلاح سبک زندگی، به‌ویژه کاهش وزن ۱۰-۵ درصدی در بیماران با اضافه‌وزن، نقش کلیدی در بازیابی تخمک‌گذاری ایفا می‌کند.

در الیگومنوره ناشی از آمنوره عملکردی هیپوتالامیک (FHA)، مداخلات غیر دارویی خط اول هستند. افزایش دریافت کالری، کاهش شدت ورزش و مدیریت استرس از طریق مشاوره روان‌شناختی می‌توانند طی ۱۲-۶ ماه تخمک‌گذاری را بازگردانند.

در صورت تداوم هیپواستروژنیسم و خطراتی مانند کاهش تراکم استخوان، هورمون‌درمانی جایگزین (HRT) با استرادیول ترانس‌درمال (۱۰۰-۵۰ میکروگرم روزانه) و پروژستین دوره‌ای یا مداوم (مانند مدروکسی‌پروژسترون ۱۰-۵ میلی‌گرم) برای محافظت از آندومتر و سلامت استخوان توصیه می‌شود.

در زنان متقاضی بارداری، تزریق پالسیل GnRH (از طریق پمپ زیرجلدی) به دلیل تحریک مونوفولییکولار و کاهش خطر سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان (OHSS) بر گنادوتروپین‌ها ارجحیت دارد. در صورت عدم دسترسی به پمپ، گنادوتروپین‌های تزریقی (مانند hMG) گزینه جایگزین هستند.

درمان پلی‌منوره

درمان پلی‌منوره به وضعیت تخمک‌گذاری و وجود ناهنجاری‌های ساختاری یا نقص فاز لوتئال بستگی دارد. در نقص فاز لوتئال که با فاز لوتئال کوتاه (>۱۰ روز) یا پروژسترون ناکافی (>۳ نانوگرم در

میلی‌لیتر در روز ۲۱) مشخص می‌شود، مکمل‌سازی پروژسترون (۲۰۰ میلی‌گرم واژینال یا خوراکی روزانه در فاز لوتئال) می‌تواند باروری را بهبود بخشد و خطر سقط مکرر را کاهش دهد. گرچه تشخیص نقص فاز لوتئال به‌عنوان یک موجودیت مجزا بحث‌برانگیز است، استفاده تجربی از پروژسترون در عمل بالینی رایج است.

درمان اختلالات زمینه‌ای مانند هیپوتیروئیدسم تحت‌بالینی (با لووتیروکسین برای تنظیم TSH به ۰/۵-۲/۵ mIU/L)، هیپرپرولاکتینمی (با کابرگولین ۰/۲۵-۰/۵ میلی‌گرم دو بار در هفته)، یا چاقی (با کاهش وزن) می‌تواند عملکرد لوتئال را بهبود بخشد.

در پلی‌منوره ناشی از ضایعات ساختاری (مانند پولیپ، فیبروم، یا آدنومیوز)، هیستروسکوپی برای تشخیص و حذف ضایعات داخل‌رحمی استاندارد طلایی است. در صورت تأیید فیبروم زیرمخاطی یا پولیپ در سونوگرافی ترانس‌واژینال یا هیستروسونوگرافی، رزکسیون هیستروسکوپی توصیه می‌شود. برای فیبروم‌های بزرگ‌تر یا آدنومیوز، میومکتومی یا درمان‌های نگهدارنده مانند آمبولیزاسیون شریان رحمی ممکن است در نظر گرفته شوند.

در زنان پیش‌یائسه با پلی‌منوره ناشی از تخمک‌گذاری نابسامان یا عدم تخمک‌گذاری، سیستم داخل‌رحمی آزادکننده لوونورژسترل (LNG-IUS) به دلیل اثربخشی در کنترل خونریزی، ایجاد آتروفی آندومتر و کاهش نیاز به هورمون‌های سیستمیک گزینه‌ای مناسب است. در موارد خونریزی شدید، ارزیابی انعقادی (مانند تست فون ویلبراند) و درمان کم‌خونی (با مکمل آهن یا ترانسفوزیون در موارد شدید) ضروری است.

تنظیم قاعدگی و محافظت آندومتر

در هر دو اختلال، تنظیم چرخه‌های قاعدگی برای پیشگیری از مواجهه طولانی‌مدت آندومتر با استروژن بدون تعادل پروژسترونی حیاتی است، زیرا سیکل‌های طولانی‌تر از ۹۰ روز خطر هیپرپلازی یا کارسینوم آندومتر را افزایش می‌دهند.

در زنانی که درمان غیراستروژنی یا غیرسیستمیک را ترجیح می‌دهند، LNG-IUS به دلیل اثربخشی بالا و حداقل عوارض سیستمیک انتخابی ایده‌آل است. در غیر این صورت، COCs یا پروژستین دوره‌ای (مانند مدروکسی‌پروژسترون یا پروژسترون میکرونایز) برای القای خونریزی منظم استفاده می‌شوند.

در بیماران با عدم تخمک‌گذاری مزمن، پایش ضخامت آندومتر با سونوگرافی (ضخامت < ۱۰ میلی‌متر در زنان غیرباردار) یا نمونه‌برداری آندومتر در موارد مشکوک به هیپرپلازی توصیه می‌شود.

اصلاح سبک زندگی و مدیریت متابولیک

اصلاح سبک زندگی در مدیریت هر دو اختلال نقش محوری دارد. در PCOS، کاهش وزن ۱۰-۵ درصدی در بیماران با اضافه‌وزن می‌تواند تخمک‌گذاری را در ۷۰-۵۰ درصد موارد بازگرداند و علائم هیپراندرورژنیسم را کاهش دهد. رژیم‌های غذایی با شاخص گلیسمی پایین و ورزش منظم (۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی متوسط در هفته) حساسیت انسولینی را بهبود می‌بخشند. متفورمین (۲۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) در PCOS با مقاومت انسولینی برای بهبود نظم قاعدگی و کاهش آندروژن‌ها مؤثر است، اما به‌تنهایی برای تحریک تخمک‌گذاری کافی نیست.

در FHA، افزایش دریافت کالری و کاهش استرس برای بازگرداندن محور HPO ضروری است. در هر دو شرایط، پایش سلامت استخوان با سنجش تراکم استخوان (DEXA) در موارد هیپوستروژنیسم طولانی ($6-12$ ماه) یا وجود عوامل خطر پوکی استخوان توصیه می‌شود. مکمل‌های کلسیم (۱۲۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم روزانه) و ویتامین D (۲۰۰۰-۸۰۰ واحد بین‌المللی روزانه) در بیماران با کمبود توصیه می‌شوند.

درمان‌های نوظهور و چشم‌انداز آینده

پیشرفت‌های اخیر در درمان‌های هورمونی و نورومدولاتوری، افق‌های جدیدی برای مدیریت الیگومنوره و پلی‌منوره گشوده‌اند. آگونیست‌های کیس‌پپتین که ترشح GnRH را به صورت فیزیولوژیک تحریک می‌کنند، در درمان الیگومنوره‌های هیپوتالامیک (مانند FHA) نویدبخش هستند و در مطالعات اولیه نرخ تخمک‌گذاری را بهبود بخشیده‌اند. آنتاگونیست‌های GnRH خوراکی (مانند الاگولیک) برای تنظیم چرخه‌های کوتاه یا نقص فاز لوتئال در حال بررسی هستند و می‌توانند جایگزین ایمن‌تری برای درمان‌های هورمونی سنتی ارائه دهند.

پزشکی شخصی‌سازی‌شده، با استفاده از غربالگری ژنتیکی (مانند بررسی پرموتاسیون FMR1 در POI یا پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی در PCOS)، امکان طراحی درمان‌های دقیق‌تر را فراهم می‌کند. فنوتیپ‌سازی دقیق PCOS با استفاده از نشانگرهای زیستی (مانند AMH و انسولین) و ارزیابی ذخیره تخمدانی، به بهبود پیامدهای درمانی کمک می‌کند. در آینده، درمان‌های مبتنی بر ژن‌درمانی یا مداخلات میکروبیوم ممکن است نقش مکمل در مدیریت این اختلالات ایفا کنند.



جدول ۶: خلاصه رویکردهای درمانی الیگومنوره و پلی منوره.

ملاحظات بلندمدت	ملاحظات باروری	درمان اولیه	علت
پایش متابولیک، هیپریپلازی آندومتر	لتروزول، گنادوتروپین‌ها، دریلینگ تخمدانی	COCS، پروژستین، دوره‌ای، متفورمین، اینوزیتول	PCOS (الیگومنوره)
تراکم استخوان، سلامت روانی	GnRH پالس، گنادوتروپین‌ها	اصلاح سبک زندگی، HRT (استرادیول ترانس‌درمال + پروژستین)	FHA (الیگومنوره)
پایش سقط مکرر	پروژسترون، کلومیفن	پروژسترون مکمل، درمان اختلال زمینه‌ای (تیروئید، پرولاکتین)	نقص فاز لوتئال (پلی منوره)
پایش خونریزی، کم‌خونی	حفظ باروری در جراحی	هیستروسکوپی، IUS-LNG، میومکتومی	ناهنجاری‌های ساختاری (پلی منوره)

جمع‌بندی

درمان الیگومنوره و پلی منوره نیازمند رویکردی چندوجهی است که علل زمینه‌ای، اهداف باروری و سلامت بلندمدت بیمار را در نظر بگیرد. از اصلاح سبک زندگی و هورمون‌درمانی گرفته تا مداخلات جراحی و درمان‌های نوظهور مانند کیس‌پپتین، هر رویکرد باید شخصی‌سازی شده و مبتنی بر شواهد باشد. پیشگیری از عوارض

بلندمدت مانند هیپرپلازی آندومتر، ناباروری و بیماری‌های متابولیک از طریق تشخیص دقیق و پایش مستمر امکان‌پذیر است. پیشرفت‌های اخیر در درمان‌های هورمونی، نورومدولاتوری و پزشکی شخصی‌سازی‌شده، چشم‌انداز روشنی برای بهبود پیامدهای بیماران مبتلا به این اختلالات ارائه می‌دهد.



1. Teede HJ, et al. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2023;11(4):270–289.
2. Legro RS, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in PCOS. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119–129.
3. Gordon CM, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413–1439.
4. Santoro N, Taylor HS. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility.* 9th ed. Wolters Kluwer; 2019.
5. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171.
6. Welt CK, et al. Pathophysiology and clinical management of luteal phase deficiency. *Fertil Steril.* 2022;117(4):657–666.
7. Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
8. Munro MG, et al. FIGO classification system for causes of abnormal uterine bleeding. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;113(1):3–13.

دیسمنوره اولیہ و ثانویہ

دیسمنوره، درد مرتبط با قاعدگی، یکی از شایعترین شکایات زنان در سنین باروری است و به دو نوع اولیہ و ثانویہ تقسیم می‌شود. دیسمنوره اولیہ که عمدتاً به دلیل فعالیت پروستاگلندین‌ها در رحم طبیعی رخ می‌دهد، خوش‌خیم بوده و معمولاً با درمان‌های محافظه‌کارانه بهبود می‌یابد.

در مقابل، دیسمنوره ثانویہ به پاتولوژی‌های لگنی یا سیستمیک مرتبط است و نیازمند شناسایی و درمان علت زمینه‌ای است. افتراق دقیق این دو نوع برای پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند ناباروری، درد مزمن لگنی و کاهش کیفیت زندگی حیاتی است.

این بخش، با استناد به راهنماهای معتبر (مانند ACOG 2020 و RCOG)، تعاریف، همه‌گیرشناسی، پاتوفیزیولوژی، تظاهرات بالینی و رویکرد تشخیصی دیسمنوره را بررسی کرده و چارچوبی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد.

دیسمنوره اولیہ

دیسمنوره اولیہ به درد قاعدگی در چرخه‌های تخمک‌گذاری اطلاق

می‌شود که بدون ناهنجاری ساختاری یا پاتولوژیک لگنی رخ می‌دهد. این وضعیت معمولاً در نوجوانی، ۶ تا ۱۲ ماه پس از منارک، آغاز شده و در اواخر نوجوانی یا اوایل دهه سوم زندگی به اوج شدت خود می‌رسد. شیوع دیسمنوره اولیه بین ۴۵ تا ۷۵ درصد گزارش شده است و در ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد، شدت آن به حدی است که عملکرد روزمره، تحصیل، یا فعالیت‌های اجتماعی را مختل می‌کند. عوامل خطر شامل منارک زودرس، سیکل‌های طولانی‌تر و سابقه خانوادگی دیسمنوره هستند.

پاتوفیزیولوژی دیسمنوره اولیه به افزایش تولید و رهایش پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه $PGF_{2\alpha}$ ، در آندومتر طی قاعدگی مرتبط است. کاهش ناگهانی پروژسترون در پایان فاز لوتئال، آنزیم‌های فسفولیپاز A2 را فعال کرده و منجر به تولید اسید آراشیدونیک و متابولیت‌های پروستاگلندین می‌شود. این مواد انقباضات میومترال، تنگی عروق آندومترال و ایسکمی موضعی را تحریک می‌کنند که به درد گرفتگی منجر می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که سطوح پروستاگلندین‌ها در مایع قاعدگی زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد بدون علامت است. لکوترین‌ها و وازوپرسین نیز با تقویت التهاب و انقباضات رحمی در ایجاد درد نقش دارند. شواهد نوظهور نشان می‌دهند که حساس‌سازی مرکزی^۱ در سیستم عصبی مرکزی ممکن است درک درد را در چرخه‌های مکرر قاعدگی تشدید کند، به‌ویژه در بیمارانی با درد شدید یا مزمن.

1. Central sensitization

تظاهرات بالینی دیسمنوره اولیه شامل درد گرفتگی در ناحیه زیر شکم یا سوپراپوبیک است که همزمان یا اندکی پیش از شروع خونریزی قاعدگی آغاز شده و در ۲۴ تا ۴۸ ساعت اول به اوج می‌رسد. این درد معمولاً با پایان خونریزی کاهش یافته و به ندرت بیش از ۷۲ ساعت طول می‌کشد. علائم همراه مانند تهوع، استفراغ، خستگی، سردرد، اسهال، یا سرگیجه شایع هستند و به دلیل اثرات سیستمیک پروستاگلندین‌ها ایجاد می‌شوند. فقدان درد بین‌قاعدگی، دیسپارونی، یا خونریزی غیرطبیعی، دیسمنوره اولیه را از نوع ثانویه متمایز می‌کند.

دیسمنوره ثانویه

دیسمنوره ثانویه به درد قاعدگی ناشی از بیماری‌ها یا ناهنجاری‌های لگنی یا سیستمیک اطلاق می‌شود. این نوع معمولاً پس از ۲۵ سالگی بروز یافته و با گذشت زمان شدت آن افزایش می‌یابد. برخلاف دیسمنوره اولیه که با افزایش سن یا زایمان بهبود می‌یابد، دیسمنوره ثانویه اغلب پایدار یا پیشرونده است.

علل شایع شامل اندومتریوز، آدنومیوز، فیبروم رحمی، بیماری التهابی لگن (PID)، ناهنجاری‌های مادرزادی مولری (مانند سپتوم رحمی یا انسداد خروجی) و استفاده از دستگاه داخل‌رحمی (IUD) مسی هستند. شیوع دقیق دیسمنوره ثانویه به دلیل تنوع علل آن کمتر گزارش شده، اما اندومتریوز به‌عنوان شایع‌ترین علت در ۴۰-۲۰ درصد زنان با دیسمنوره مزمن شناسایی می‌شود.



پاتوفیزیولوژی دیسمنوره ثانویه به علت زمینه‌ای بستگی دارد (شکل ۷). در اندومتریوز، بافت آندومتریال نابجا به تغییرات هورمونی پاسخ داده و التهاب، رگ‌زایی جدید و فیبروز ایجاد می‌کند که اعصاب لگنی را تحریک کرده و درد تولید می‌کند. آدنومیوز با نفوذ غدد آندومتریال به میومتر همراه است که باعث هایپرتروفی عضلانی، افزایش فشار داخل‌رحمی و انقباضات دردناک می‌شود.

فیبروم‌های رحمی، به‌ویژه نوع زیرمخاطی، با انسداد جریان خون قاعدگی یا افزایش فشار موضعی درد را تشدید می‌کنند. بیماری التهابی لگن با التهاب مزمن و چسبندگی‌های لگنی به درد مزمن کمک می‌کند. ناهنجاری‌های مادرزادی مانند سپتوم رحمی یا انسداد خروجی می‌توانند جریان خون قاعدگی را مختل کرده و درد ایجاد کنند. IUDهای مسی با تحریک التهاب موضعی و افزایش پروستاگلندین‌ها به دیسمنوره کمک می‌کنند.

تظاهرات بالینی دیسمنوره ثانویه شامل درد پیشرونده‌ای است که ممکن است قبل از شروع خونریزی آغاز شده و پس از اتمام آن ادامه یابد. این درد اغلب با علائم غیرمعمول مانند دیسپارونی عمیق، دیس‌کریا (دفع دردناک مدفوع)، ناباروری، منوراژی، یا خونریزی نامنظم همراه است. احساس توده یا پری لگنی در مواردی مانند فیبروم یا آدنومیوز شایع است. فقدان پاسخ به درمان‌های اولیه مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) یا قرص‌های ضدبارداری ترکیبی (COCs) سرخی کلیدی برای تشخیص دیسمنوره ثانویه است.

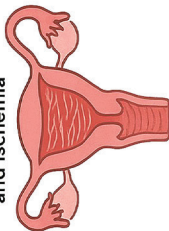
PATHOPHYSIOLOGY OF DYSMENORRHEA

Primary Dysmenorrhea

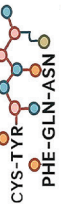
Endometrial
prostaglandin
production



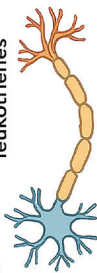
Myometrial
hypercontractility
and ischemia



Sensitization of
nociceptive pathways



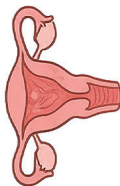
Vasopressin and
leukotrienes



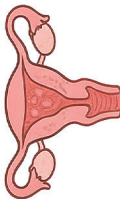
Vasopressin and leukotrienes

Vasopressin

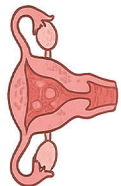
Secondary Dysmenorrhea



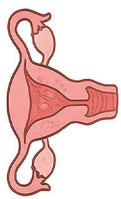
Endometriosis



Adenomyosis



Fibroids



Pelvic inflammatory
disease



Müllerian anomalies

شکل ۷: پاتوفیزیولوژی دیس منوره.

رویکرد تشخیصی

افتراق دیسمنوره اولیه از ثانویه نیازمند ارزیابی بالینی دقیق است (جدول ۷). شرح حال باید بر سن شروع، زمان‌بندی و شدت درد، الگوی خونریزی و علائم همراه تمرکز کند. در دیسمنوره اولیه، درد معمولاً در نوجوانی آغاز شده، با شروع خونریزی تشدید می‌شود و به NSAIDs یا COCs پاسخ می‌دهد. در مقابل، دیسمنوره ثانویه با شروع دیر هنگام (≤ ۲۵ سال)، درد پیشرونده، یا علائم غیرمعمول (مانند دیسپارونی یا ناباروری) مشخص می‌شود. معاینه لگنی در دیسمنوره اولیه معمولاً طبیعی است، اما در نوع ثانویه ممکن است حساسیت لگنی، ندولارینه (مانند در اندومتریوز)، یا توده (مانند فیبروم) یافت شود.

سونوگرافی ترانس‌واژینال (TVUS) ابزار اولیه تصویربرداری برای ارزیابی پاتولوژی‌های رحمی یا آدنکسی است. در اندومتریوز، یافته‌هایی مانند کیست‌های آندومتریوما یا ندول‌های دیواره خلفی لگن قابل‌تشخیص هستند، اما موارد خفیف ممکن است در سونوگرافی دیده نشوند. در این موارد، تصویربرداری MRI یا لاپاروسکوپی تشخیصی با لاپاروسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی برای تأیید اندومتریوز توصیه می‌شود.

هیستروسونوگرافی یا هیستروسکوپی در موارد مشکوک به ضایعات داخل‌رحمی (مانند پولیپ یا فیبروم زیرمخاطی) کاربرد دارد. آزمایش‌های هورمونی (مانند FSH، LH، پرولاکتین، یا TSH) در صورت وجود علائم سیستمیک (مانند گالاکتوره یا اختلالات تیروئیدی) انجام می‌شوند. در زنان جوان‌تر یا غیرفعال جنسی، سونوگرافی ترانس‌ابدومینال جایگزین TVUS می‌شود.

جدول ۷: مقایسه دیسمنوره اولیه و ثانویه.

ویژگی	دیسمنوره اولیه	دیسمنوره ثانویه
سن شروع	۶-۱۲ ماه پس از منارک	≤ 25 سال یا دیرهنگام
زمان بندی درد	همزمان یا اندکی پیش از خونریزی، محدود به ۴۸-۷۲ ساعت	قبل از خونریزی، ادامه پس از اتمام
شدت درد	متوسط تا شدید، محدود به قاعدگی	متغیر، اغلب پیشرونده
علائم سیستمیک	شایع (تهوع، خستگی، اسهال)	ممکن است همراه با درد مزمن لگنی
پاسخ به COC/NSAID	معمولاً مؤثر	اغلب مقاوم
الگوی خونریزی	طبیعی	سنگین، نامنظم، یا طولانی
علائم همراه	نادر	دیسپارونی، دیسکریا، ناباروری، توده لگنی
معاینه لگنی	طبیعی	حساسیت، ندولاریته، یا توده
تصویربرداری	معمولاً طبیعی	MRI، TVUS، یا لاپاروسکوپی برای پاتولوژی



پیامدهای بالینی

افتراق دقیق دیسمنوره اولیه و ثانویه برای مدیریت مؤثر و پیشگیری از عوارض بلندمدت حیاتی است. دیسمنوره اولیه، اگرچه خوش‌خیم است، می‌تواند کیفیت زندگی، عملکرد تحصیلی و فعالیت‌های اجتماعی را مختل کند. درمان به‌موقع با NSAIDs یا COCs معمولاً مؤثر بوده و از حساس‌سازی مرکزی پیشگیری می‌کند. در مقابل، دیسمنوره ثانویه، به‌ویژه در اندومتریوز یا آدنومیوز، با عوارضی مانند ناباروری، درد مزمن لگنی و کاهش کیفیت زندگی مرتبط است.

تأخیر در تشخیص اندومتریوز (به‌طور متوسط ۱۰-۷ سال) می‌تواند به پیشرفت بیماری، فیبروز لگنی و کاهش ذخیره تخمدانی منجر شود. شناسایی زودهنگام علل ثانویه از طریق شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی و تصویربرداری هدفمند، امکان مداخله به‌موقع و بهبود پیامدهای باروری و سلامت کلی را فراهم می‌کند.

جمع‌بندی

دیسمنوره اولیه و ثانویه، اگرچه هر دو با درد قاعدگی مشخص می‌شوند، از نظر پاتوفیزیولوژی، تظاهرات بالینی و رویکرد تشخیصی تفاوت‌های اساسی دارند. دیسمنوره اولیه، پدیده‌ای خوش‌خیم و وابسته به پروستاگلندین‌ها، معمولاً با درمان‌های محافظه‌کارانه بهبود می‌یابد، درحالی‌که دیسمنوره ثانویه نیازمند شناسایی و مدیریت پاتولوژی زمینه‌ای است. رویکردی نظام‌مند مبتنی بر شرح حال جامع، معاینه هدفمند و استفاده از ابزارهای تصویربرداری مانند سونوگرافی و لاپاروسکوپی، امکان تشخیص دقیق و درمان مؤثر را فراهم می‌کند.

Vitex

این چارچوب نه تنها به کنترل علائم کمک می‌کند، بلکه از عوارض بلندمدت مانند ناباروری و درد مزمن پیشگیری کرده و کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد.



منابع

1. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):428–441.
2. Ferries-Rowe E, Corey E, Archer JS. Primary dysmenorrhea: Diagnosis and therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(3):555–567.
3. Practice Committee of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of endometriosis. *Obstet Gynecol.* 2023;142(4):e136–e155.
4. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: Etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19(6):363–371.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666–682.

پاتوفیزیولوژی دیسمنوره

دیسمنوره، چه اولیه و چه ثانویه، نتیجه تعامل پیچیده‌ای از فرایندهای هورمونی، بیوشیمیایی و نوروفیزیولوژیک در پاسخ به چرخه‌های قاعدگی است. در دیسمنوره اولیه، افزایش تولید پروستاگلندین‌ها و انقباضات میومتریال محور اصلی پاتوفیزیولوژی هستند، درحالی‌که دیسمنوره ثانویه از پاتولوژی‌های لگنی مانند التهاب مزمن، ضایعات ساختاری، یا انسداد ناشی می‌شود (جدول ۸). درک دقیق این مکانیسم‌ها برای افتراق این دو نوع، هدایت درمان‌های هدفمند و پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند درد مزمن لگنی و کاهش کیفیت زندگی ضروری است. این بخش، با استناد به شواهد علمی (مانند راهنماهای ACOG 2020 و RCOG) و تحقیقات اخیر، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دیسمنوره را تشریح کرده و چارچوبی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد.

تولید پروستاگلندین در آندومتر

آندومتر، به‌عنوان بافتی پویا و حساس به هورمون‌های جنسی، در طول چرخه قاعدگی تحت تغییرات بیوشیمیایی قابل‌توجهی قرار می‌گیرد.



در فاز ترشحی (لوتئال)، افزایش بیان آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) در سلول‌های استرومایی آندومتر، تولید پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه PGF2 α و PGE2، را تقویت می‌کند. کاهش ناگهانی پروژسترون در پایان فاز لوتئال، آنزیم‌های لیزوزومی مانند فسفولیپاز A2 را فعال کرده و منجر به آزادسازی اسید آراشیدونیک از فسفولیپیدهای غشایی می‌شود. این اسید در مسیر COX به پروستاگلندین‌ها متابولیزه شده و در ۴۸ ساعت اول قاعدگی به اوج غلظت خود می‌رسد.

PGF2 α ، به‌عنوان یک وازوکانستریکتور قوی، انقباضات میومترال را تحریک کرده و جریان خون آندومترال را کاهش می‌دهد، درحالی‌که PGE2 با اثرات التهابی و وازودیلاتوری، پایانه‌های عصبی محیطی را حساس کرده و درک درد را تشدید می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که در زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه، غلظت PGF2 α در مایع قاعدگی ۲ تا ۷ برابر بیشتر از افراد بدون علامت است و با شدت کرامپ‌های شکمی و علائم سیستمیک (مانند تهوع، استفراغ و اسهال) همبستگی مستقیم دارد. این افزایش پروستاگلندین‌ها به دلیل تنظیم بیش‌ازحد آنزیم‌های COX-2 و کاهش متابولیسم پروستاگلندین‌ها در آندومتر بیماران مبتلا ایجاد می‌شود.

افزایش انقباض پذیری میومتر و ایسکمی

پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه PGF2 α ، با اتصال به گیرنده‌های FP در سلول‌های عضله صاف رحمی، ورود یون کلسیم را تسهیل کرده و انقباضات میومترال را تقویت می‌کنند. این انقباضات که در دیسمنوره اولیه اغلب نامنظم و با فرکانس و دامنه بالا هستند، به افزایش

فشار داخل رحمی منجر می‌شوند که گاهی از فشار خون سیستمیک (بیش از ۱۲۰ میلی‌متر جیوه) فراتر می‌رود. این فشار بالا جریان خون آندومتریال را مختل کرده و ایسکمی گذرا ایجاد می‌کند. ایسکمی، همراه با تجمع متابولیت‌های التهابی مانند برادی‌کینین، هیستامین و سروتونین، اعصاب آوران و ایسکرال (T10 تا L1) را تحریک کرده و به درد ارجاعی در نواحی تحتانی شکم و کمر منجر می‌شود.

اندازه‌گیری‌های انجام‌شده با کاتترهای فشار داخل‌رحمی و داپلر اولتراسونوگرافی نشان می‌دهند که در دیسمنوره اولیه شدید، فشار انقباضی می‌تواند به بیش از ۱۲۰ میلی‌متر جیوه با فرکانس بیش از ۵ انقباض در ۱۰ دقیقه برسد که بسیار بالاتر از محدوده‌های فیزیولوژیک قاعدگی طبیعی است. این انقباضات بیش‌فعال نه‌تنها درد را تشدید می‌کنند، بلکه با کاهش خون‌رسانی به میومتر، به تجمع مواد التهابی و تحریک بیشتر گیرنده‌های درد کمک می‌کنند.

حساس‌سازی مسیره‌های درد

پروستاگلندین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی (مانند $IL-1\beta$ و $TNF-\alpha$) گیرنده‌های درد نوع C در آندومتر و میومتر را حساس کرده و انتقال سیگنال‌های دردناک به طناب نخاعی را تقویت می‌کنند. این فرایند، معروف به حساس‌سازی محیطی، آستانه درد را کاهش می‌دهد.

در بیمارانی با دیسمنوره اولیه مزمن، حساس‌سازی مرکزی در سیستم عصبی مرکزی نیز رخ می‌دهد که در آن تحریک مکرر دردناک طی چرخه‌های قاعدگی، آستانه تحمل درد را کاهش داده و مسیره‌های نورونی در قشر سینگولیت قدامی و اینسولا را تغییر می‌دهد.

تصویربرداری fMRI نشان داده است که این تغییرات مغزی در زنان با دیسمنوره شدید با الگوهای مشاهده شده در سندرم‌های درد مزمن همپوشانی دارند که نشان‌دهنده خطر تبدیل دیسمنوره اولیه به یک اختلال درد مزمن در افراد مستعد است.

تحقیقات اخیر نقش التهاب عصبی را در تشدید حساس‌سازی مرکزی برجسته کرده‌اند. میکروگلیاها و آستروسیت‌ها در طناب نخاعی و مغز ممکن است در پاسخ به سیگنال‌های التهابی مکرر فعال شوند و شبکه‌های نورونی دردناک را تقویت کنند. عوامل ژنتیکی، مانند پلی‌مورفیسم‌های ژن‌های دخیل در متابولیسم پروستاگلندین (مانند COX-2) یا گیرنده‌های درد، نیز ممکن است در شدت دیسمنوره اولیه نقش داشته باشند.

میانجی‌های اضافی: وازوپرسین و لکوترین‌ها

وازوپرسین، هورمونی که در هیپوتالاموس تولید می‌شود، در زنان مبتلا به دیسمنوره اولیه در زمان قاعدگی افزایش می‌یابد. این هورمون از طریق گیرنده‌های V1a در میومتر، انقباضات رحمی و وازوکانستریکشن شریانچه‌های رحمی را تقویت کرده و اثرات پروستاگلندین‌ها را تشدید می‌کند. لکوترین‌ها که از مسیر لیبوآکسیژناز اسید آراشیدونیک تولید می‌شوند، نیز در مایع قاعدگی زنان مبتلا به دیسمنوره افزایش یافته و با تحریک التهاب موضعی و حساس‌سازی گیرنده‌های درد به شدت علائم کمک می‌کنند. اگرچه نقش لکوترین‌ها در مقایسه با پروستاگلندین‌ها کمتر شناخته شده است، مهارکننده‌های لیبوآکسیژناز در مطالعات اولیه اثرات امیدوارکننده‌ای در کاهش درد نشان داده‌اند.

پاتوفیزیولوژی دیسمنوره ثانویه

دیسمنوره ثانویه از مکانیسم‌های پاتولوژیک متنوعی ناشی می‌شود که فراتر از تولید پروستاگلندین‌ها هستند. در اندومتریوز، بافت آندومتر یال نابجا در پاسخ به تغییرات هورمونی خونریزی دوره‌ای ایجاد کرده و پاسخ‌های التهابی شامل پروستاگلندین‌ها، سایتوکاین‌ها (IL-6، IL-8) و فاکتورهای رشد عصبی (NGF) را تحریک می‌کند. تشکیل اعصاب جدید¹ و فیروز در سطوح صفاقی و احشایی، درد نوروپاتی و ویسکرال را تشدید می‌کنند. آدنومیوز با نفوذ غدد آندومتر یال به میومتر، هیپرتروفی عضلانی، احتقان وریدی و افزایش حرکات پرستالتیک رحمی مشخص می‌شود که فشار داخل‌رحمی و درد را افزایش می‌دهد.

فیبروم‌های رحمی، به‌ویژه نوع زیرمخاطی، با اختلال در انقباضات منسجم رحمی و افزایش سطح آندومتر، خونریزی شدید و درد ایجاد می‌کنند. بیماری التهابی لگن (PID) از طریق کلونیزاسیون باکتریایی و التهاب مزمن، چسبندگی‌های لگنی و تحریک اعصاب آوران را القا می‌کند. ناهنجاری‌های مولری مانند شاخ رحمی غیرمتصل یا سپتوم واژینال انسدادی با انسداد جریان خون قاعدگی، اتساع حفره رحمی و درد ایسکمیک همراه هستند. دستگاه‌های داخل‌رحمی مسی (IUD) با تحریک التهاب موضعی و افزایش تولید پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه در ماه‌های اولیه پس از جایگذاری، به دیسمنوره کمک می‌کنند. در تمامی این موارد، الگوی درد معمولاً پیش از شروع قاعدگی ظاهر شده و پس از اتمام آن ادامه می‌یابد و به درمان‌های مهارکننده

1. Neoinnervation



پروستاگلندین (مانند NSAIDها) پاسخ محدودی نشان می‌دهد.

جدول ۸: خلاصه مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک دیسمنوره.

مکانیسم	دیسمنوره اولیه	دیسمنوره ثانویه
میانجی‌های اصلی	PGE2، PGF2α، وازوپرسین، لکوترین‌ها	پروستاگلندین‌ها، سایتوکین‌ها، NGF، فیبروز
پاسخ‌های میومتريال	انقباضات بیش فعال، ایسکمی گذرا	انقباضات نامنظم، فشار داخل رحمی بالا، انسداد
پاسخ‌های التهابی	التهاب موضعی آندومتر	التهاب مزمن، نئواینرویشن، فیبروز
حساس‌سازی درد	محیطی و مرکزی (قشر سینگولیت، اینسولا)	نوروپاتی و ویسکرال، فیبروز عصبی
علل ساختاری	غایب	اندومتريوز، آدنومیوز، فیبروم، PID، ناهنجاری‌های مولری

جمع‌بندی

پاتوفیزیولوژی دیسمنوره نتیجه هم‌افزایی فرایندهای بیوشیمیایی، میومتريال و نوروفیزیولوژیک است. در دیسمنوره اولیه، تولید بیش‌ازحد پروستاگلندین‌ها، انقباضات میومتريال بیش‌فعال و حساس‌سازی مسیرهای درد نقش اصلی را ایفا می‌کنند، درحالی‌که دیسمنوره ثانویه از التهاب مزمن، ضایعات ساختاری، یا انسداد ناشی می‌شود. درک این مکانیسم‌ها امکان طراحی درمان‌های هدفمند (مانند

NSAIDها، هورمون‌درمانی، یا مداخلات جراحی) و شناسایی زود هنگام بیماران در معرض خطر سندرم درد مزمن لگنی را فراهم می‌کند. تحقیقات نوظهور در زمینه التهاب عصبی و ژنتیک درد، افق‌های جدیدی برای درمان‌های شخصی‌سازی‌شده و پیشگیری از عوارض بلندمدت ارائه می‌دهند.



1. Dawood MY. Dysmenorrhea. Clin Obstet Gynecol. 1990;33(1):168–178.
2. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents. Ann N Y Acad Sci. 2008;1135:185–195.
3. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778.
4. Berkley KJ. Primary dysmenorrhea: An urgent mandate. Pain Clin Updates. 2013;21(1):1–6.
5. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(11):666–682.
6. Ferreira SH. Prostaglandins, pain and hyperalgesia. Med Biol. 1972;50(6):408–436.
7. Vincent K, Warnaby C, Stagg CJ, et al. Dysmenorrhea is associated with central changes in otherwise healthy women. Pain. 2011;152(9):1966–1975.

ارزیابی تشخیصی دیسمنوره

ارزیابی دیسمنوره نیازمند رویکردی نظام‌مند و مرحله‌ای است که با اخذ تاریخچه دقیق، معاینه فیزیکی هدفمند و استفاده از ابزارهای تصویربرداری و آزمایشگاهی مناسب، تمایز بین دیسمنوره اولیه (وابسته به پروستاگلندین‌ها و بدون پاتولوژی لگنی) و دیسمنوره ثانویه (ناشی از بیماری‌های لگنی یا سیستمیک) را امکان‌پذیر می‌سازد (جدول ۹). اشتباه در تشخیص می‌تواند به درمان‌های ناکارآمد، تأخیر در شناسایی پاتولوژی‌های جدی مانند اندومتریوز و کاهش کیفیت زندگی منجر شود. این بخش، با استناد به راهنماهای معتبر (مانند ACOG 2020 و RCOG) و تحقیقات اخیر، چارچوبی جامع برای ارزیابی دیسمنوره ارائه داده و بر اهمیت تشخیص زودهنگام برای حفظ سلامت باروری و پیشگیری از عوارض مزمن تأکید دارد.

تاریخچه بالینی و توصیف علائم

اخذ تاریخچه بالینی دقیق، سنگ بنای ارزیابی دیسمنوره است و باید شامل جزئیات قاعدگی، ژنیکولوژیک و علائم همراه باشد. سن شروع علائم کلیدی است: دیسمنوره اولیه معمولاً ۶ تا ۱۲ ماه پس از منارک،



همزمان با تثبیت چرخه‌های تخمک‌گذاری، آغاز می‌شود، درحالی‌که دیسمنوره ثانویه اغلب پس از ۲۵ سالگی بروز می‌یابد. ویژگی‌های درد، شامل محل (معمولاً سوپراپوبیک در دیسمنوره اولیه)، زمان‌بندی نسبت به قاعدگی، مدت و شدت، باید بررسی شوند.

در دیسمنوره اولیه، درد کرامپی بوده، با شروع خونریزی یا اندکی پیش از آن ظاهر شده و ۱ تا ۳ روز طول می‌کشد. در مقابل، دیسمنوره ثانویه ممکن است پیش از قاعدگی آغاز شده، پس از اتمام خونریزی ادامه یابد، یا حتی مستقل از سیکل قاعدگی باشد.

پاسخ به درمان‌های اولیه، مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) یا قرص‌های ضدبارداری ترکیبی (COCs)، سرنخی تشخیصی است. پاسخ مؤثر معمولاً دیسمنوره اولیه را تأیید می‌کند، درحالی‌که مقاومت به درمان، به‌ویژه در بزرگسالان، احتمال علل ثانویه مانند اندومتریوز یا آدنومیوز را مطرح می‌کند. علائم همراه مانند دیس‌کزی (دفع دردناک مدفوع)، دیسپارونی عمیق، خونریزی غیرطبیعی رحمی، ناباروری، یا احساس فشار لگنی، نشان‌دهنده دیسمنوره ثانویه هستند.

علائم سیستمیک نظیر تب، ترشحات چرکی، یا علائم عفونی، بیماری التهابی لگن (PID) را محتمل می‌سازند. ارزیابی سابقه استفاده از روش‌های پیشگیری از بارداری (مانند IUD مسی)، فعالیت جنسی و سابقه خانوادگی اندومتریوز یا سایر اختلالات لگنی نیز ضروری است. پرس‌وجو در مورد تأثیر درد بر کیفیت زندگی، مانند غیبت از کار یا مدرسه، اطلاعات ارزشمندی برای تعیین شدت بیماری فراهم می‌کند.

معاینه فیزیکی

معاینه لگنی در زنان با فعالیت جنسی یا بالای ۲۱ سال توصیه می‌شود، مگر در مواردی که محدودیت‌های فرهنگی یا بکارت مانع آن باشند. در دیسمنوره اولیه، یافته‌های معاینه لگنی معمولاً طبیعی هستند. در دیسمنوره ثانویه، یافته‌های غیرطبیعی شامل بزرگی یا حساسیت رحمی (مطرح‌کننده آدنومیوز یا فیبروم)، حساسیت یا توده آدنکسیال (مانند اندومتریوما یا آبسه لوله تخمدان^۱)، حساسیت به حرکت دهانه رحم (مشکوک به PID)، یا ندولاریته در دیواره خلفی واژن و لیگامان‌های یوتروساکرال (نشانه اندومتریوز عمقی نافذ) هستند. رحم برگشته^۲ ثابت ممکن است در موارد پیشرفته اندومتریوز یا چسبندگی‌های لگنی مشاهده شود.

معاینه شکمی برای شناسایی توده‌های قابل لمس یا حساسیت عمومی و معاینه رکتال در موارد مشکوک به ضایعات خلفی لگن (مانند اندومتریوز رکتوم یا رکتوسیگموئید) توصیه می‌شود. در نوجوانان یا افراد بدون فعالیت جنسی، معاینه لگنی ممکن است کنار گذاشته شده و تصویربرداری جایگزین شود.

تصویربرداری خط اول: سونوگرافی ترانس‌واژینال و ترانس‌آبdomینال

سونوگرافی ترانس‌واژینال (TVUS) ابزار اولیه تصویربرداری برای ارزیابی علل ثانویه دیسمنوره است و به دلیل دسترسی، هزینه پایین و دقت بالا ترجیح داده می‌شود. TVUS امکان بررسی ساختار رحمی

-
1. Tubo-ovarian abscess
 2. Retroverted Uterus



(مانند فیبرومها یا آدنومیوز با ویژگی‌هایی مانند میومتر هتروژن، دیواره‌های نامتقارن، یا کیست‌های میومتریال)، حفره آندومتر (برای تشخیص پولیپ، هیپرپلازی یا محصولات باقی‌مانده بارداری) و تخمدان‌ها و آدنکسا (مانند اندومتریوما با ظاهر «شیشه مات» یا هیدروسالپنکس) را فراهم می‌کند.

در بیماران بدون امکان TVUS (مانند نوجوانان یا افراد با بکارت)، سونوگرافی ترانس‌آبdomینال جایگزین است، هرچند وضوح کمتری دارد. تکنیک‌های پیشرفته‌تر مانند سونوگرافی داپلر می‌تواند جریان خون غیرطبیعی در ضایعات لگنی را شناسایی کنند و هیستروسونوگرافی برای ارزیابی دقیق‌تر حفره رحمی در موارد مشکوک به پولیپ یا فیبروم زیرمخاطی کاربرد دارد.

تصویربرداری پیشرفته: MRI

تصویربرداری رزونانس مغناطیسی (MRI) لگن در مواردی که TVUS غیرقطعی است یا شک بالینی به پاتولوژی‌های پیچیده وجود دارد، توصیه می‌شود. MRI با حساسیت و ویژگی بالا (تا ۹۰ درصد برای اندومتریوز عمقی) امکان تشخیص اندومتریوز نافذ عمقی (درگیرکننده روده، مثانه، یا لیگامان‌ها)، آدنومیوز (با شناسایی نواحی خونریزی داخل میومتریال) و آنومالی‌های مولری (مانند سپتوم رحمی یا شاخ رحمی غیرمتصل) را فراهم می‌کند. این روش به‌ویژه در نوجوانان با درد سیکلیک بدون خونریزی واژینال (مانند هماتومتر یا هماتوسالپنکس ناشی از انسداد) یا در ارزیابی توده‌های آدنکسیال غیرقابل تشخیص با سونوگرافی مفید است. پروتکل‌های MRI با

تزریق کنتراست (مانند گادولینیوم) می‌تواند ضایعات التهابی یا نئوپلاستیک را بهتر مشخص کند.

لاپاروسکوپی

لاپاروسکوپی تشخیصی به‌عنوان استاندارد طلایی برای تأیید اندومتریوز و شناسایی چسبندگی‌های لگنی باقی می‌ماند. این روش در موارد دیسمنوره شدید یا مقاوم به درمان تجربی، شک بالینی به اندومتریوز (به‌ویژه در صورت TVUS یا MRI طبیعی)، یا ناباروری همراه با درد مزمن لگنی اندیکاسیون دارد. لاپاروسکوپی امکان مشاهده مستقیم ضایعات اندومتریوزی، نمونه‌برداری برای تأیید هیستولوژیک و درمان همزمان (مانند رزکسیون یا ابلیشن ضایعات) را فراهم می‌کند. با این حال، به دلیل تهاجمی بودن، لاپاروسکوپی باید در مواردی که سایر روش‌های غیرتهاجمی غیرقطعی هستند، انجام شود. در موارد نادر، هیستروسکوپی برای ارزیابی ضایعات داخل‌رحمی (مانند پولیپ یا فیبروم زیرمخاطی) در کنار لاپاروسکوپی توصیه می‌شود.

بررسی‌های آزمایشگاهی

تست‌های آزمایشگاهی به‌طور روتین برای دیسمنوره لازم نیستند، اما در موارد خاص ارزش تشخیصی دارند. آزمایش بارداری (hCG) در زنان فعال جنسی با درد غیرمعمول برای رد بارداری خارج‌رحمی ضروری است. در صورت شک به PID، کشت دهانه رحم یا تست‌های تشخیصی اسید نوکلئیک (NAAT) برای کلامیدیا و گنوره انجام



می‌شوند. شمارش کامل خون (CBC) و نشانگرهای التهابی مانند CRP یا ESR می‌توانند التهاب سیستمیک یا عفونت را شناسایی کنند. نشانگر CA-125 در برخی موارد اندومتريوز یا ضایعات تخمدانی بالا می‌رود، اما به دلیل اختصاصیت پایین، برای غربالگری یا تشخیص اولیه توصیه نمی‌شود. در بیماران با علائم سیستمیک (مانند گالاکتوره یا خستگی)، آزمایش‌های هورمونی مانند TSH، پرولاکتین، یا LH/FSH برای ارزیابی اختلالات تیروئیدی یا هیپریپرولاکتینمی انجام می‌شوند.

جدول ۹: خلاصه راهبردهای تشخیصی دیسمنوره.

ویژگی	دیسمنوره اولیه	دیسمنوره ثانویه
تاریخچه کلیدی	شروع در نوجوانی، درد کرامپی محدود به قاعدگی	شروع دیرهنگام، درد پیشرونده، علائم غیرمعمول
معاینه لگنی	معمولاً طبیعی	حساسیت، توده، یا ندولاریته
تصویربرداری اولیه	معمولاً غیرضروری	TVUS برای فیبروم، آدنومیوز، اندومتریوما
تصویربرداری پیشرفته	به ندرت لازم	MRI برای اندومتريوز عمقی، آنومالی‌های مولری
لاپاروسکوپی	غیرضروری	استاندارد طلایی برای اندومتريوز، چسبندگی‌ها
آزمایش‌ها	معمولاً غیرضروری	CRP/، CBC، NAAT، hCG در موارد خاص ESR

تشخیص دقیق دیسمنوره نیازمند رویکردی ساختارمند است که از تاریخچه بالینی و معاینه فیزیکی آغاز شده و با تصویربرداری و آزمایش‌های هدفمند تکمیل می‌شود. تمایز بین دیسمنوره اولیه و ثانویه برای انتخاب درمان مناسب و پیشگیری از عوارض بلندمدت مانند ناباروری یا درد مزمن لگنی حیاتی است. TVUS به‌عنوان ابزار اولیه تصویربرداری، MRI برای موارد پیچیده و لاپاروسکوپی به‌عنوان استاندارد طلایی در تشخیص اندومتریوز، امکان شناسایی دقیق پاتولوژی‌ها را فراهم می‌کنند. این چارچوب تشخیصی، با کاهش تأخیرهای تشخیصی (به‌ویژه در اندومتریوز که ممکن است ۱۰-۷ سال طول بکشد)، به بهبود پیامدهای بالینی و حفظ سلامت باروری کمک می‌کند. پیشرفت‌های اخیر در تصویربرداری و نشانگرهای زیستی، افق‌های جدیدی برای تشخیص زودهنگام و درمان شخصی‌سازی‌شده ارائه می‌دهند.



منابع

1. Harel Z. Dysmenorrhea in adolescents and young adults: Etiology and management. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2006;19(6):363–371.
2. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today. *Hum Reprod Update.* 2015;21(6):762–778.
3. Practice Bulletin No. 218: The evaluation and management of acute pelvic pain in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):e216–e230.
4. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Diagnosis of endometriosis: Clinical examination, imaging, and laparoscopy. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(11):666–682.
5. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and MRI in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):569–582.

درمان مبتنی بر شواهد دیسمنوره

مدیریت دیسمنوره نیازمند رویکردی چندوجهی و شخصی‌سازی شده است که به نوع درد (اولیه یا ثانویه)، شدت علائم، سن بیمار، اهداف باروری و موارد منع مصرف درمان‌های هورمونی بستگی دارد. هدف اصلی، تسکین علائم، پیشگیری از پیشرفت به سندرم درد مزمن لگنی و در دیسمنوره ثانویه، درمان پاتولوژی زمینه‌ای است (جدول ۱۰). این بخش، با استناد به راهنماهای بالینی معتبر (مانند ACOG 2020 و RCOG) و تحقیقات اخیر، درمان‌های استاندارد و نوظهور را بررسی کرده و چارچوبی جامع برای متخصصان زنان و پژوهشگران ارائه می‌دهد تا با اتخاذ رویکردی مبتنی بر شواهد، کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشند.

درمان دیسمنوره اولیه

دیسمنوره اولیه که عمدتاً به دلیل افزایش پروستاگلندین‌ها ایجاد می‌شود، معمولاً با درمان‌های محافظه‌کارانه به خوبی کنترل می‌شود. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) خط اول درمان هستند و با مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX-1 و COX-2)، سنتز



پروستاگلندین‌ها، به‌ویژه $PGF2\alpha$ ، را کاهش داده و انقباضات رحمی و ایسکمی را تسکین می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند که NSAIDs در ۸۰ درصد موارد دیسمنوره اولیه مؤثر بوده و شدت درد را به‌طور قابل‌توجهی کاهش می‌دهند. ایبوپروفن (۴۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت)، ناپروکسن سدیم (۲۲۰-۵۵۰ میلی‌گرم دو بار در روز) و مفنامیک اسید (۵۰۰ میلی‌گرم دوز اولیه، سپس ۲۵۰ میلی‌گرم هر ۶ ساعت) از گزینه‌های رایج هستند.

کارآزمایی‌های تصادفی‌شده نشان می‌دهند که مفنامیک اسید ممکن است به دلیل اثر اختصاصی‌تر بر مسیرهای پروستاگلندین، تسکین بیشتری فراهم کند، اما تفاوت بالینی بین NSAIDs در صورت مصرف مناسب محدود است. برای بهینه‌سازی اثر، مصرف باید ۱ تا ۲ روز پیش از شروع قاعدگی یا با آغاز درد شروع شده و تا ۳-۲ روز ادامه یابد. عوارض گوارشی (مانند دیس‌پپسی) و کلیوی (مانند آسیب حاد کلیه در مصرف طولانی‌مدت) باید پایش شوند، به‌ویژه در بیماران با بیماری‌های زمینه‌ای.

داروهای ضدبارداری هورمونی ترکیبی (CHCs)، شامل قرص‌های خوراکی، برچسب‌های پوستی و حلقه‌های واژینال، با مهار تخمک‌گذاری و پایدارسازی آندومتر، تولید پروستاگلندین‌ها و حجم خونریزی قاعدگی را کاهش می‌دهند. رژیم‌های سیکلیک، سیکل‌های طولانی، یا مداوم (برای القای آمنوره) در دسترس هستند و رژیم‌های مداوم ممکن است به دلیل کاهش دفعات قاعدگی، کنترل بهتری بر درد فراهم کنند. CHC‌ها در ۹۰-۶۰ درصد بیماران درد را بهبود می‌بخشند و ممکن است با کاهش تحریک مکرر دردناک،

از حساس‌سازی مرکزی جلوگیری کنند. با این حال، موارد منع مصرف مانند میگرن همراه با اورا، سابقه ترومبوآمبولی، یا بیماری‌های کبدی باید پیش از تجویز بررسی شوند.

در بیمارانی که قادر به مصرف استروژن نیستند، درمان‌های فقط پروژستینی گزینه‌ای مناسب هستند. پروژستین‌های خوراکی مانند نورتندرون استات یا مدروکسی پروژسترون استات، مدروکسی پروژسترون تزریقی (DMPA) و سیستم داخل‌رحمی لوونورژسترل (IUS-LNG) با کاهش ضخامت آندومتر و پروستاگلندین‌ها، به هیپومنوره یا آمنوره منجر می‌شوند. IUS-LNG به‌ویژه برای نوجوانان یا بیمارانی با پایبندی دارویی پایین و قاعدگی شدید مناسب است، زیرا اثرات موضعی قوی و عوارض سیستمیک کمتری دارد. DMPA ممکن است به دلیل اثرات متابولیک (مانند افزایش وزن یا کاهش تراکم استخوان) در استفاده طولانی‌مدت محدود شود.

درمان‌های غیردارویی و مکمل نقش مهمی در مدیریت دیسمنوره اولیه دارند. گرمای موضعی، مانند کیسه‌های آب گرم، در کارآزمایی‌های تصادفی‌شده اثری مشابه NSAIDها نشان داده و با تحریک جریان خون لگنی و کاهش انقباضات رحمی عمل می‌کند. تحریک الکتریکی عصب از راه پوست (TENS) با آزادسازی اندورفین و استفاده از نظریه دروازه درد، شدت علائم را کاهش می‌دهد. مکمل‌هایی مانند اسیدهای چرب امگا-۳، منیزیم (۳۰۰-۶۰۰ میلی‌گرم روزانه) و ویتامین B1 (۱۰۰ میلی‌گرم روزانه) شواهد اولیه‌ای از اثربخشی دارند، اما نیازمند مطالعات گسترده‌تر هستند.

ورزش‌های هوازی و یوگا با بهبود جریان خون لگنی و تعدیل



پاسخ‌های التهابی، به کاهش درد کمک می‌کنند. رویکردهای روان‌شناختی مانند بیوفیدبک و تکنیک‌های ذهن‌آگاهی نیز در کاهش درد مؤثر بوده‌اند.

درمان دیسمنوره ثانویه

دیسمنوره ثانویه نیازمند شناسایی و درمان پاتولوژی زمینه‌ای است و درمان‌های علامتی مانند NSAIDها یا هورمون‌ها تنها نقش تسکینی موقت دارند. در اندومتریوز، درمان اولیه شامل NSAIDها و CHCها (ترجیحاً در رژیم مداوم یا سیکل‌های طولانی) برای کاهش درد و خونریزی است. در صورت عدم پاسخ، پروژستین‌های خوراکی، LNG-IUS، آگونیست‌ها یا آنتاگونیست‌های GnRH (مانند الاگولیکس)، یا مهارکننده‌های آروماتاز (مانند لتروزول) توصیه می‌شوند. لاپاروسکوپی تشخیصی درمانی با برداشت ضایعات اندومتریوزی، به‌ویژه در بیماران با درد شدید یا ناباروری، مؤثر است. باین‌حال، عود علائم در ۲۰-۴۰ درصد بیماران طی ۵ سال گزارش شده و سرکوب هورمونی پس از جراحی برای پیشگیری از عود توصیه می‌شود. آدنومیوز با LNG-IUS به‌عنوان خط اول درمان می‌شود، زیرا آتروفی آندومتر را القا کرده و درد و خونریزی را کاهش می‌دهد. پروژستین‌های خوراکی، آگونیست‌های GnRH، یا CHCها با دوز بالا در موارد مقاوم استفاده می‌شوند. هیسترکتومی به‌عنوان درمان قطعی در زنانی که تمایلی به باروری ندارند، در نظر گرفته می‌شود. تکنیک‌های نوین مانند آمبولیزاسیون شریان رحمی و سونوگرافی متمرکز با هدایت MRI (MRgFUS) هنوز در مرحله تحقیقاتی هستند، اما نتایج اولیه امیدوارکننده‌اند.

برای فیبروم‌های رحمی، به‌ویژه نوع زیرمخاطی یا داخل‌دیواره‌ای، LNG-IUS به کاهش خونریزی و درد کمک می‌کند. اسید ترانکسامیک (۱-۱/۳ گرم هر ۸ ساعت در روزهای قاعدگی) برای کنترل منوراژی مؤثر است. آگونیست‌های GnRH می‌توانند پیش از جراحی برای کاهش حجم فیبروم استفاده شوند. میومکتومی (از طریق هیستروسکوپی یا لاپاروسکوپی) یا آمبولیزاسیون شریان رحمی در بیمارانی که تمایل به حفظ باروری دارند، گزینه‌های مناسبی هستند. هیسترتکتومی در موارد شدید و در زنان بدون تمایل به باروری انجام می‌شود.

در بیماری التهابی لگن (PID)، درمان فوری با آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف (مانند سفتریاکسون ۲۵۰ میلی‌گرم عضلانی تک‌دوز به‌اضافه داکسی‌سایکلین ۱۰۰ میلی‌گرم دو بار در روز به‌مدت ۱۴ روز، یا بدون مترونیدازول) ضروری است.

تأخیر در درمان می‌تواند به چسبندگی‌های لگنی، درد مزمن و ناباروری منجر شود. در موارد ناهنجاری‌های مولری، مانند شاخ رحمی غیرارتباطی یا سپتوم واژینال انسدادی، اصلاح جراحی با هدایت تصویربرداری (سونوگرافی سه‌بعدی یا MRI) انجام می‌شود تا انسداد رفع شده و جریان خون قاعدگی طبیعی شود.

گروه‌های خاص

در نوجوانان با علائم کلاسیک دیسمنوره اولیه، درمان تجربی با NSAIDها و در صورت نیاز CHCها توصیه می‌شود. در صورت مقاومت به درمان یا وجود علائم هشداردهنده (مانند دیسپارونی یا خونریزی غیرطبیعی)، بررسی برای علل ثانویه (مانند اندومتریوز یا ناهنجاری‌های مولری) با تصویربرداری یا لاپاروسکوپی ضروری است.



در زنان نزدیک به یائسگی، احتمال علل ثانویه مانند آدنومیوز یا فیبروم افزایش می‌یابد و بررسی آسیب‌شناسی آندومتر (مانند نمونه‌برداری یا هیستروسکوپی) در صورت خونریزی غیرطبیعی الزامی است. در بیماران با موارد منع مصرف هورمونی (مانند سابقه ترومبوآمبولی یا سرطان حساس به هورمون)، LNG-IUS، NSAIDها، TENS یا در موارد شدید، جراحی ترجیح داده می‌شود.

درمان‌های نوظهور و تجربی

آنتاگونیست‌های GnRH خوراکی، مانند الاگولیکس، با سرکوب محور هیپوفیز تخمدان و کاهش تولید استروژن، گزینه‌ای مؤثر برای دیسمنوره مرتبط با آدنومیوز هستند و عوارض کمتری نسبت به آگونیست‌های GnRH (مانند لوپرولید) دارند. تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده پروژسترون (SPRMs)، مانند اولی‌پرستال استات، در کاهش درد و خونریزی مرتبط با فیبروم‌ها امیدوارکننده‌اند، اما به دلیل نگرانی‌های کبدی، استفاده محدود دارند. آنالوگ‌های کیس‌پپتین، آنتاگونیست‌های گیرنده نوروکینین-۳ (NK3R) و آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه فاکتور رشد عصبی (NGF) در مطالعات پیش‌بالینی برای مدیریت درد مزمن قاعدگی بررسی شده‌اند. تکنیک‌های تعدیل عصبی، مانند تحریک طناب نخاعی یا تحریک مغناطیسی ترانس‌کرانیال (TMS)، در موارد مقاوم به درمان در حال ارزیابی هستند و نتایج اولیه کاهش قابل‌توجه درد را نشان می‌دهند. ژن‌درمانی و رویکردهای مبتنی بر میکرو RNA برای هدف‌گیری مسیرهای پروستاگلندین و التهاب نیز در تحقیقات اولیه قرار دارند.

جدول ۱۰: درمان‌های دیسمنوره.

درمان	دیسمنوره اولیه	دیسمنوره ثانویه
داروهای خط اول	CHCs، NSAIDs	IUS-LNG، CHCs، NSAIDs
درمان‌های هورمونی	CHCs، پروژستین‌ها، IUS-LNG	پروژستین‌ها، GnRH، آنتاگونیست‌ها، آروماتاز
درمان‌های جراحی	غیرضروری	لاپاروسکوپی (اندومتریوز)، میومکتومی، هیسترتکتومی
درمان‌های غیردارویی	گرمای موضعی، TENS، ورزش، مکمل‌ها	محدود به تسکین علامتی
درمان‌های نوظهور	محدود	آنتاگونیست‌های GnRH، SPRMs، نورومدولاسیون

جمع‌بندی 

درمان دیسمنوره نیازمند رویکردی شخصی‌سازی شده است که نوع درد، شدت علائم و اهداف باروری بیمار را در نظر بگیرد. در دیسمنوره اولیه، NSAIDها و CHCها به‌عنوان درمان‌های خط اول، کنترل مؤثری فراهم می‌کنند، درحالی‌که در دیسمنوره ثانویه، درمان پاتولوژی زمینه‌ای (مانند اندومتریوز، آدنومیوز، یا فیبروم) ضروری است. درمان‌های غیردارویی مانند گرمای موضعی و TENS مکمل‌های ارزشمندی هستند، به‌ویژه در بیماران با محدودیت‌های دارویی. پیشرفت‌های اخیر در آنتاگونیست‌های GnRH، نورومدولاسیون و هدف‌گیری مولکولی مسیرهای درد، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای برای



مدیریت موارد مقاوم ارائه می‌دهند. اتخاذ یک رویکرد گام‌به‌گام و مبتنی بر شواهد، ضمن کاهش عوارض و تأخیرهای درمانی، به بهبود پیامدهای بالینی و ارتقای کیفیت زندگی بیماران کمک می‌کند.

1. Dawood MY. Dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. *Obstet Gynecol.* 2006;108(2):428–441.
2. Practice Bulletin No. 218: The evaluation and management of acute pelvic pain in adolescents. *Obstet Gynecol.* 2020;135(4):e216–e230.
3. Brown J, et al. Progestogens and antiprogestogens for pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD002122.
4. Bedaiwy MA, et al. Elagolix for the management of endometriosis-associated pain. *N Engl J Med.* 2020;382(14):1244–1256.
5. Vercellini P, et al. Medical treatment for uterine adenomyosis: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):125–135.
6. De Sanctis V, et al. Dysmenorrhea in adolescents: A review of current knowledge and practice. *Acta Biomed.* 2020;91(2):186–195.
7. Iacovides S, et al. The impact of primary dysmenorrhea on daily life. *J Pain Res.* 2013;6:169–174.



سندرم تخمدان پلی کیستیک و اختلالات قاعدگی

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز در زنان سنین باروری است و با شیوع جهانی ۸-۱۳ درصد، بسته به معیارهای تشخیصی، یکی از علل اصلی اختلالات قاعدگی، ناباروری و عوارض متابولیک بلندمدت محسوب می‌شود. این سندرم با ترکیبی از هایپرآندروژنیسم، عدم تخمک‌گذاری مزمن و مورفولوژی پلی کیستیک تخمدان مشخص شده و به دلیل اختلال در محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO)، بیماران را در معرض خونریزی‌های نامنظم، هایپرپلازی آندومتر و افزایش خطر سرطان آندومتر قرار می‌دهد.

PCOS نه تنها یک اختلال تولیدمثلی، بلکه یک بیماری سیستمیک با پیامدهای متابولیک (مانند دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمی)، قلبی عروقی و روان‌شناختی (مانند افسردگی و اضطراب) است. این بخش، با استناد به معیارهای روتردام ۲۰۰۳ و راهنمای بین‌المللی PCOS 2023، چارچوبی جامع برای تشخیص، ارزیابی و مدیریت اختلالات قاعدگی در PCOS ارائه می‌دهد و بر اهمیت رویکردی چندجانبه برای بهبود کیفیت زندگی و پیشگیری از عوارض تأکید دارد.

معیارهای تشخیصی اختلالات قاعدگی

تشخیص PCOS بر اساس معیارهای روتردام (۲۰۰۳) انجام می‌شود که وجود حداقل دو مورد از سه ویژگی زیر را پس از رد سایر علل عدم تخمک‌گذاری یا هایپیرآندروژنیسم الزامی می‌داند: اول، الیگومنوره (چرخه‌های بیش از ۳۵ روز یا کمتر از ۸ سیکل در سال) یا آنومنوره (غیبت قاعدگی برای ۳ ماه یا بیشتر)؛ دوم، هایپیرآندروژنیسم بالینی (هیرسوتیسم، آکنه، یا آلوپسی آندروژنیک) یا بیوشیمیایی (افزایش تستوسترون تام یا آزاد، DHEA-S)؛ و سوم، مورفولوژی پلی‌کیستیک تخمدان در سونوگرافی ترانس‌واژینال (حضور ۲۰ یا بیشتر فولیکول ۲-۹ میلی‌متری در هر تخمدان یا حجم تخمدانی بیش از ۱۰ میلی‌لیتر). راهنمای بین‌المللی PCOS 2023 تأکید دارد که در نوجوانان، تشخیص باید بر اساس هایپیرآندروژنیسم و بی‌نظمی قاعدگی باشد، زیرا مورفولوژی پلی‌کیستیک در دوران بلوغ ممکن است طبیعی باشد و به تنهایی تشخیصی نیست.

اختلالات قاعدگی در PCOS طیفی از الیگومنوره تا خونریزی‌های شدید و غیرقابل پیش‌بینی را شامل می‌شود که ناشی از تکثیر مداوم آندومتر تحت تأثیر استروژن بدون تعادل پروژسترونی است. این الگو، بیماران را مستعد هیپرپلازی آندومتر و ناباروری می‌کند.

پاتوفیزیولوژی اختلالات قاعدگی در PCOS

اختلال در محور HPO در PCOS به افزایش فرکانس و شدت پالس‌های GnRH منجر می‌شود که ترشح ترجیحی LH نسبت به FSH را تحریک کرده و تولید آندروژن در سلول‌های تکا را افزایش می‌دهد. این

هایپراندرورژنیسم، همراه با هیپیرانسولینمی ناشی از مقاومت به انسولین، سنتز کبدی پروتئین متصل‌شونده به هورمون جنسی (SHBG) را مهار کرده و سطح آندروژن آزاد را بالا می‌برد. اختلال در فولیکولوژنز باعث توقف رشد فولیکول‌های پرائنترال و آنترال شده و مانع انتخاب فولیکول غالب می‌شود که به عدم تخمک‌گذاری مزمن منجر می‌گردد. فقدان فاز لوتئال و تولید پروژسترون سیکلیک، آندومتر را در معرض تحریک مداوم استروژن قرار داده و به تکثیر سازمان‌نیافته، شکنندگی عروقی و خونریزی‌های نامنظم یا شدید منجر می‌شود.

چاقی که در ۷۰-۵۰ درصد بیماران PCOS دیده می‌شود، با افزایش آروماتیزاسیون آندروژن‌ها به استروژن در بافت چربی، این اثرات را تشدید کرده و خطر هیپرپلازی آندومتر را افزایش می‌دهد. التهاب مزمن سیستمیک و استرس اکسیداتیو نیز در تشدید اختلالات متابولیک و تولیدمثلی نقش دارند.

ارزیابی اختلالات قاعدگی در PCOS

ارزیابی بیماران مشکوک به PCOS با رد سایر علل عدم تخمک‌گذاری و هایپراندرورژنیسم آغاز می‌شود، از جمله بارداری (آزمایش β -hCG)، اختلالات تیروئید (TSH)، هیپرپرولاکتینمی (پرولاکتین سرمی)، نارسایی زودرس تخمدان (FSH و استرادیول) و هیپرپلازی آدرنال مادرزادی غیرکلاسیک (۱۷-هیدروکسی پروژسترون صبحگاهی). شرح حال دقیق باید شامل فاصله، مدت و حجم خونریزی قاعدگی، علائم هایپراندرورژنیسم (هیرسوتیسم، آکنه، آلوپسی) و نشانه‌های متابولیک (افزایش وزن، آکانتوزیس نیگریکانس) باشد. معاینه

بالینی برای شناسایی هیرسوتیسم (با استفاده از مقیاس فریمان-گالوی)، آکنه، یا علائم بیماری‌های سیستمیک (مانند گلاکتوره یا استریا) ضروری است.

آزمایش‌های بیوشیمیایی شامل تستوسترون تام و آزاد، DHEA-S و در صورت لزوم، نسبت LH/FSH است. سونوگرافی ترانس‌واژینال برای ارزیابی مورفولوژی تخمدان و ضخامت آندومتر (بیش از ۱۲ میلی‌متر نیازمند بررسی بیشتر) انجام می‌شود.

ارزیابی متابولیک شامل قند ناشتا، HbA1c، پروفایل لیپیدی و تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) برای شناسایی مقاومت به انسولین یا دیابت نوع ۲ است. در بیماران با خونریزی شدید یا عدم تخمک‌گذاری طولانی، نمونه‌برداری آندومتر برای رد هیپرپلازی توصیه می‌شود، به‌ویژه در زنان بالای ۳۵ سال یا با عوامل خطر مانند چاقی (BMI بالای ۳۰).

خطرات ناشی از اختلالات قاعدگی در PCOS

عدم تخمک‌گذاری مزمن در PCOS خطر هیپرپلازی آندومتر و آدنوکارسینوم آندومتر یوئید را به دلیل تحریک مداوم استروژن بدون تعادل پروژسترونی افزایش می‌دهد. خطر نسبی سرطان آندومتر در زنان PCOS تا ۳-۲ برابر جمعیت عمومی است، به‌ویژه در بیماران چاق یا با عدم تخمک‌گذاری طولانی.

سایر عوارض شامل ناباروری به دلیل فقدان تخمک‌گذاری و جسم زرد، کم‌خونی فقر آهن ناشی از خونریزی‌های شدید و نامنظم و اختلالات روان‌شناختی (مانند افسردگی و اضطراب) مرتبط با بی‌نظمی قاعدگی، هیرسوتیسم و کاهش کیفیت زندگی است.



از منظر متابولیک، PCOS با افزایش خطر دیابت نوع ۲ (تا ۷ برابر)، دیس لیپیدمی، فشار خون بالا و بیماری‌های قلبی عروقی همراه است. مقاومت به انسولین که در ۷۰ درصد بیماران PCOS دیده می‌شود، این خطرات را تشدید می‌کند.

راهنمای درمانی

مدیریت اختلالات قاعدگی در PCOS دو هدف اصلی دارد: تنظیم چرخه قاعدگی و پیشگیری از هیپرپلازی آندومتر. انتخاب درمان به اهداف باروری، شدت علائم و شرایط متابولیک بیمار بستگی دارد (جدول ۱۱). داروهای ضد بارداری هورمونی ترکیبی (CHCs) خط اول درمان در زنانی هستند که قصد بارداری ندارند. CHCها با تنظیم سیکل قاعدگی، کاهش تکثیر آندومتر و مهار تولید آندروژن، علائم هیرسوتیسم و آکنه را بهبود می‌بخشند. فرمولاسیون‌های حاوی پروژستین‌های کم‌آندروژنیک (مانند دزوژسترل یا دروسپیرنون) به دلیل کاهش اثرات آندروژنیک ارجح هستند. رژیم‌های دوره‌ای، خونریزی منظم را ایجاد کرده، درحالی‌که رژیم‌های مداوم یا طولانی‌مدت دفعات خونریزی را کاهش می‌دهند. غربالگری منع مصرف CHCها، مانند سابقه ترومبوآمبولی، فشار خون کنترل نشده، یا سیگار در سنین بالای ۳۵ سال، ضروری است.

پروژستین‌های دوره‌ای، مانند مدروکسی پروژسترون استات (۱۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۴-۱۰ روز هر ۲-۱ ماه) یا پروژسترون میکرونایز (۲۰۰ میلی‌گرم روزانه)، در بیماران که نمی‌توانند استروژن دریافت کنند، خونریزی منظم ایجاد کرده و از هیپرپلازی آندومتر پیشگیری می‌کنند.

سیستم داخل رحمی لوونورژسترل (LNG-IUS) گزینه‌ای بسیار مؤثر برای زنانی است که تحمل هورمون‌های سیستمیک را ندارند یا پابندی دارویی پایینی دارند. LNG-IUS با القای آتروفی آندومتر، خونریزی را تا ۹۰ درصد کاهش داده و محافظت طولانی‌مدت (تا ۵ سال) ارائه می‌دهد، به‌ویژه در بیماران چاق یا با سندرم متابولیک. متفورمین (۲۰۰۰-۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) با بهبود حساسیت به انسولین، در ۳۰-۵۰ درصد بیماران PCOS تخمک‌گذاری را بازمی‌گرداند، اما اثربخشی آن در تنظیم قاعدگی کمتر از CHCs یا LNG-IUS است. این دارو در زنان چاق یا با اختلال تحمل گلوکز به‌عنوان درمان مکمل توصیه می‌شود. اصلاح سبک زندگی، به‌ویژه کاهش وزن ۱۰-۵ درصد، تأثیر قابل‌توجهی در بهبود نظم قاعدگی، کاهش آندروژن‌ها و افزایش SHBG دارد.

مداخلات تغذیه‌ای (رژیم کم‌گلیسمی) و ورزش منظم (حداقل ۱۵۰ دقیقه فعالیت هوازی هفتگی) مقاومت به انسولین را کاهش داده و تخمک‌گذاری را تسهیل می‌کنند.

ملاحظات در زنان با تمایل به بارداری

در زنانی که مایل به بارداری هستند، القای تخمک‌گذاری اولویت درمانی است. لتروزول، یک مهارکننده آروماتاز، خط اول درمان است و با دوز ۲/۵-۷/۵ میلی‌گرم روزانه (روزهای ۷-۳ چرخه) نرخ تخمک‌گذاری (۸۵-۷۰ درصد) و زایمان زنده بالاتری نسبت به کلومیفن سیترات دارد، بدون اثر منفی بر ضخامت آندومتر. کلومیفن سیترات (۱۵۰-۵۰ میلی‌گرم روزانه) همچنان در موارد انتخابی استفاده می‌شود، اما مقاومت به آن در ۴۰-۱۵ درصد بیماران PCOS گزارش شده است.



گنادوتروپین‌ها (مانند FSH تزریقی) در خط دوم و با نظارت دقیق سونوگرافیک برای پیشگیری از سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان (OHSS) و بارداری چندقلویی استفاده می‌شوند. سوراخ کردن لاپاراسکوپیک تخمدان¹ (LOD) در بیماران مقاوم به درمان‌های خوراکی گزینه‌ای است، اما به دلیل تهاجمی بودن و خطر کاهش ذخیره تخمدانی کمتر ترجیح داده می‌شود. پیش از القای تخمک‌گذاری، تنظیم سیکل با پروژستین یا CHCs برای تثبیت آندومتر توصیه می‌شود.

درمان‌های نوظهور

پیشرفت‌های اخیر شامل آنتاگونیست‌های GnRH خوراکی (مانند الاگولیکس) است که با سرکوب محور HPO، هایپراندرژیسم و خونریزی‌های نامنظم را کاهش می‌دهند، اگرچه کاربرد آنها در PCOS هنوز در مرحله تحقیق است.

تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده پروژسترون (SPRMs)، مانند اولی‌پریستال استات، با تنظیم رشد آندومتر و کاهش خونریزی در حال بررسی هستند، اما نگرانی‌های کبدی استفاده آنها را محدود کرده است. رویکردهای متابولیک هدفمند، مانند آگونیست‌های گیرنده 1-GLP (مانند لیراگلوئید)، در بهبود مقاومت به انسولین و احیای تخمک‌گذاری در بیماران چاق امیدوارکننده‌اند.

تحقیقات ژنومی و متابولومیک برای شناسایی نشانگرهای پیش‌بینی‌کننده پاسخ به درمان یا خطر عوارض متابولیک در حال گسترش است. پایش و پیگیری بلندمدت زنان مبتلا به PCOS نیازمند پایش منظم برای پیشگیری از عوارض هستند. ارزیابی سالانه آندومتر

1. Laparoscopic ovarian drilling

با سونوگرافی ترانس واژینال و در صورت لزوم، نمونه برداری در بیماران با الیگومنوره طولانی یا بدون درمان هورمونی توصیه می‌شود. غربالگری متابولیک شامل تست تحمل گلوکز (هر ۱-۳ سال)، پروفایل لیپیدی و فشار خون است. پایش روان‌شناختی برای شناسایی افسردگی یا اضطراب مرتبط با علائم PCOS (مانند هیرسوتیسم یا ناباروری) ضروری است. مشاوره در مورد سلامت قلبی عروقی و برنامه‌ریزی باروری باید بخشی از مراقبت‌های روتین باشد. در زنان با چاقی یا سندرم متابولیک، مداخلات سبک زندگی باید به صورت مداوم تقویت شوند.

جدول ۱۱: راهبردهای درمانی اختلالات قاعدگی در PCOS.

ملاحظات	اثر بخشی	کاربرد	درمان
منع مصرف در ترومبوآمبولی	تنظیم خونریزی، بهبود هیرسوتیسم	تنظیم سیکل، کاهش آندروژن‌ها	CHCs
بدون اثر پیشگیری از بارداری	خونریزی منظم برداشت	پیشگیری از هیپرپلازی	پروژستین دوره‌ای
مناسب برای بیماران چاق	کاهش ۹۰ درصد خونریزی	تنظیم خونریزی، محافظت آندومتر	LNG-IUS
اثر بخشی کمتر در تنظیم قاعدگی	احیای تخمک‌گذاری در ۳۰-۵۰ درصد	بهبود مقاومت به انسولین	متفورمین
خط اول در ناباروری	نرخ تخمک‌گذاری ۸۵-۷۰ درصد	القای تخمک‌گذاری	لتروزول
نیاز به پایبندی طولانی‌مدت	احیای تخمک‌گذاری با کاهش ۱۰-۵ درصد وزن	بهبود نظم قاعدگی	کاهش وزن



جمع‌بندی

اختلالات قاعدگی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تظاهر اصلی اختلال در محور HPO و فولیکولوژنز است که با عدم تخمک‌گذاری مزمن، خونریزی‌های نامنظم و افزایش خطر هیپرپلازی و سرطان آندومتر همراه است. تشخیص دقیق با استفاده از معیارهای روتردام و ارزیابی جامع (بالینی، هورمونی و تصویربرداری) امکان شناسایی علل و عوارض مرتبط را فراهم می‌کند.

درمان باید فردمحور بوده و اهداف باروری، علائم هورمونی و خطرات متابولیک را در نظر بگیرد. CHCها و LNG-IUS به‌عنوان مؤثرترین گزینه‌ها برای تنظیم قاعدگی و محافظت آندومتر برجسته هستند، درحالی‌که لتروزول در زنان مایل به بارداری ارجح است. پیشرفت‌های اخیر در درمان‌های متابولیک و هورمونی، همراه با مداخلات سبک زندگی، نتایج تولیدمثلی و سلامت کلی بیماران را بهبود بخشیده‌اند. پایش بلندمدت برای پیشگیری از عوارض متابولیک، روان‌شناختی و ژنیکولوژیک ضروری است.

1. Teede HJ, Costello MF, Dokras A, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2023. *Hum Reprod.* 2023;38(6):1147–1161.
2. ACOG Practice Bulletin No. 194: Polycystic Ovary Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2018;131(6):e157–e171.
3. Legro RS, Kunesman AR, Brzyski RG, et al. Letrozole vs. clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2014;371(2):119–129.
4. Palomba S, Santagni S, Falbo A, La Sala GB. Complications and challenges associated with polycystic ovary syndrome: Current perspectives. *Int J Womens Health.* 2015;7:745–763.
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks. *Fertil Steril.* 2004;81(1):19–25.
6. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity and insulin resistance in PCOS. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(2):221–238.



اختلالات پیش از قاعدگی

اختلالات پیش از قاعدگی مجموعه‌ای از علائم جسمی، روانی و رفتاری هستند که به صورت دوره‌ای در فاز لوتئال چرخه قاعدگی (یک تا دو هفته پیش از خونریزی) ظاهر شده و با شروع قاعدگی یا چند روز پس از آن برطرف می‌شوند. این اختلالات از نشانگان پیش از قاعدگی (PMS) که در ۲۰-۴۰ درصد زنان قاعده‌شونده با شدت خفیف تا متوسط دیده می‌شود، تا اختلال دیسفوریک پیش از قاعدگی (PMDD) که در ۳-۸ درصد زنان با علائم شدید و ناتوان‌کننده رخ می‌دهد، را دربرمی‌گیرند. این اختلالات تأثیرات قابل توجهی بر کیفیت زندگی، عملکرد شغلی و روابط اجتماعی دارند و می‌توانند با افزایش خطر افسردگی، اضطراب و کاهش بهره‌وری همراه باشند.

از منظر پاتوفیزیولوژیک، این اختلالات ناشی از حساسیت غیرطبیعی سیستم عصبی مرکزی (CNS) به نوسانات طبیعی استروئیدهای تخمدانی، به‌ویژه پروژسترون و متابولیت‌های آن مانند آلوپرگنانون، هستند که بر مسیرهای سروتونرژیک، GABA-ارژیک و محور هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) اثر می‌گذارند. این بخش، با استناد به DSM-5، راهنماهای ACOG 2020 و RCOG،

چارچوبی جامع برای تشخیص، ارزیابی و مدیریت اختلالات پیش از قاعدگی ارائه می‌دهد و بر اهمیت رویکردی چندوجهی برای بهبود پیامدهای بالینی تأکید دارد.

طبقه‌بندی تشخیصی

در راهنمای تشخیصی و آماری اختلالات روانی (DSM-5)، اختلال دیسفوریک پیش از قاعدگی (PMDD) به‌عنوان یک اختلال روان‌پزشکی رسمی شناخته شده، درحالی‌که نشانگان پیش از قاعدگی (PMS) همچنان یک تشخیص بالینی است که معیارهای سخت‌گیرانه کمتری دارد. تشخیص دقیق این اختلالات نیازمند ثبت روزانه علائم در حداقل دو چرخه قاعدگی پی‌پی با استفاده از ابزارهای معتبر مانند دفترچه ثبت شدت مشکلات (DRSP) یا تقویم‌های علائم است. برای PMDD، علائم باید در اکثر چرخه‌های قاعدگی در سال گذشته رخ دهند، در فاز لوتئال (۱۱-۵ روز پیش از قاعدگی) ظاهر شوند و ظرف چند روز پس از شروع خونریزی برطرف گردند. حداقل پنج علامت باید وجود داشته باشد که حداقل یکی از آنها از دسته علائم عاطفی یا شناختی باشد. علائم عاطفی یا شناختی شامل ناپایداری خلقی (مانند تغییرات خلقی ناگهانی)، تحریک‌پذیری یا خشم شدید، افسردگی یا احساس ناامیدی و اضطراب یا تنش درونی است. علائم تکمیلی شامل بی‌لذتی، کاهش تمرکز، خستگی یا کمبود انرژی، تغییرات اشتها (پرخوری یا کاهش اشتها)، اختلالات خواب (بی‌خوابی یا پرخوابی)، احساس غرق شدن یا از دست دادن کنترل



و علائم جسمی مانند حساسیت یا درد پستان، نفخ شکمی، سردرد، یا درد مفاصل و عضلات است. این علائم باید به طور قابل توجهی عملکرد اجتماعی، شغلی، یا روابط بین فردی را مختل کنند و نباید صرفاً تشدید یک اختلال روان پزشکی دیگر (مانند افسردگی اساسی) باشند. برای PMS، علائم مشابه اما با شدت کمتر و بدون نیاز به معیارهای سخت گیرانه DSM-5 گزارش می شوند.

پاتوفیزیولوژی

اختلالات پیش از قاعدگی، به ویژه PMDD، ناشی از سطوح غیرطبیعی هورمون‌ها نیستند، بلکه به دلیل حساسیت غیرطبیعی CNS به نوسانات طبیعی استروژن و پروژسترون در فاز لوتئال ایجاد می شوند. آلوپرگنانونولون، متابولیت اصلی پروژسترون، به عنوان یک تعدیل کننده قوی گیرنده های A-GABA عمل کرده و در تنظیم خلق و پاسخ به استرس نقش دارد.

در زنان مبتلا به PMDD، پاسخ غیرطبیعی به آلوپرگنانونولون در فاز لوتئال منجر به اختلال در تعادل GABA-ارژیک و کاهش انتقال سروتونرژیک می شود. مطالعات تصویربرداری مغزی (fMRI) فعالیت غیرعادی در آمیگدالا، قشر پیش پیشانی و اینسولا را نشان داده اند که با پاسخ های غیرمعمول به محرک های عاطفی و استرس زا مرتبط است. محور HPA نیز در PMDD تحت تأثیر قرار می گیرد، با افزایش پاسخ کورتیزول به استرس در فاز لوتئال. عوامل ژنتیکی، مانند پلی مورفیسم در ژن های گیرنده استروژن (ESR1) یا آنزیم های متابولیسم آلوپرگنانونولون، ممکن است حساسیت CNS را تشدید کنند. برخلاف

انتظار، تثبیت سطوح هورمونی (مانند با CHCs) همیشه علائم را برطرف نمی‌کند که نشان‌دهنده نقش پیچیده تعاملات عصبی هورمونی است. التهاب مزمن سیستمیک و استرس اکسیداتیو نیز ممکن است در تشدید علائم روان‌شناختی نقش داشته باشند، اگرچه شواهد در این زمینه هنوز در حال تکامل است.

ارزیابی بالینی

ارزیابی اختلالات پیش از قاعدگی نیازمند رویکردی ساختاریافته برای تأیید زمان‌بندی علائم و رد تشخیص‌های افتراقی است. ثبت روزانه علائم در حداقل دو چرخه قاعدگی با استفاده از DRSP یا ابزارهای مشابه برای تأیید ارتباط علائم با فاز لوتئال و برطرف شدن آنها پس از قاعدگی ضروری است. افتراق PMDD از اختلالات روان‌پزشکی مانند افسردگی اساسی، اضطراب تعمیم‌یافته، یا اختلال شخصیت مرزی که فاقد الگوی دوره‌ای لوتئال هستند، اهمیت دارد.

بررسی تاریخچه روان‌پزشکی و استفاده از ابزارهای غربالگری مانند PHQ-9 یا GAD-7 می‌تواند در این افتراق کمک‌کننده باشد. رد تشدید بیماری‌های جسمی، مانند میگرن، سندرم روده تحریک‌پذیر، یا دردهای مزمن لگنی که ممکن است در فاز لوتئال شدت یابند، نیز الزامی است.

ارزیابی هورمونی شامل سنجش TSH و پرولاکتین برای رد اختلالات تیروئید یا هیپرپرولاکتینمی و در زنان حوالی یائسگی، سنجش FSH و استرادیول برای شناسایی تغییرات پیش‌یائسگی است. معاینه جسمی برای شناسایی علائم جسمی مانند حساسیت پستان یا نفخ



و رد بیماری‌های زمینه‌ای (مانند آندومتریوز) انجام می‌شود. در موارد مشکوک به PMDD شدید، ارجاع به روان‌پزشک برای ارزیابی جامع روان‌شناختی توصیه می‌شود.

راهبردهای درمانی

درمان اختلالات پیش از قاعدگی باید بر اساس شدت علائم، تأثیر بر کیفیت زندگی و ترجیحات بیمار طراحی شود و اهداف آن شامل کاهش علائم، تثبیت خلق و بهبود عملکرد است (جدول ۱۲).

مداخلات سبک زندگی نقش مهمی در مدیریت PMS خفیف تا متوسط دارند. ورزش هوازی منظم (۳۰ دقیقه، ۳-۵ بار در هفته) با افزایش تولید اندورفین و بهبود انتقال سروتونین، علائم خلقی، خستگی و اختلالات خواب را کاهش می‌دهد. درمان شناختی رفتاری (CBT) برای مدیریت واکنش‌های هیجانی و توسعه راهبردهای مقابله‌ای در PMDD مؤثر است و شواهد نشان‌دهنده کاهش ۵۰-۷۰ درصدی شدت علائم با CBT است.

مکمل‌های غذایی مانند کلسیم (۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه)، منیزیم (۲۵۰-۴۰۰ میلی‌گرم روزانه) و ویتامین B6 (۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم روزانه) اثربخشی محدودی در کاهش علائم جسمی و روانی دارند، اما شواهد قوی نیستند. اسیدهای چرب امگا-۳ (۱-۲ گرم روزانه) نیز ممکن است علائم خلقی را بهبود دهند، اگرچه مطالعات بیشتری مورد نیاز است.

درمان‌های دارویی خط اول برای PMDD متوسط تا شدید شامل مهارکننده‌های بازجذب سروتونین (SSRIs) هستند که بر علائم روانی

و جسمی مؤثرند. فلوکستین (۲۰ میلی‌گرم روزانه)، سرتالین (۱۵۰-۵۰ میلی‌گرم روزانه) و پاروکستین (۳۰-۱۰ میلی‌گرم روزانه) به صورت مداوم، فقط در فاز لوتئال، یا بر اساس شروع علائم تجویز می‌شوند. پاسخ درمانی معمولاً ظرف یک تا دو چرخه ظاهر می‌شود، با بهبود ۶۰-۹۰ درصدی علائم در مطالعات. عوارض جانبی مانند تهوع، بی‌خوابی، یا کاهش میل جنسی معمولاً گذرا هستند.

داروهای ضدبارداری هورمونی ترکیبی (CHCs) با تثبیت نوسانات هورمونی و مهار تخمک‌گذاری، به‌ویژه در فرمولاسیون‌های حاوی دروسپیرنون (رژیم ۴/۲۴)، علائم PMS و PMDD را کاهش می‌دهند. رژیم مداوم CHCها می‌تواند فاز لوتئال را حذف کرده و علائم را به حداقل برساند، اما اثربخشی در PMDD کمتر از SSRIs است.

آگونیست‌های GnRH (مانند لوپرولید) در موارد مقاوم به SSRIها و CHCها با القای آمنوره هیپواستروژنیک مؤثرند، اما عوارض جانبی مانند کاهش تراکم استخوان و علائم وازوموتور (گرگرفتگی) نیازمند درمان مکمل با دوز پایین استروژن/پروژستین هستند.

درمان‌های نوظهور شامل سپرانولون (ایزوآلوپرگنانولون)، یک آنتاگونیست گیرنده GABA-A، است که در کارآزمایی‌های اولیه برای کاهش علائم خلقی PMDD امیدوارکننده بوده است. داروهای ضداضطراب مانند آلپرازولام (۰/۲۵-۰/۵ میلی‌گرم در فاز لوتئال) در کوتاه‌مدت برای مدیریت اضطراب شدید مؤثرند، اما خطر وابستگی استفاده طولانی‌مدت را محدود می‌کند.

مهارکننده‌های بازجذب سروتونین نوراپی‌نفین (SNRIs)، مانند ونلافاکسین، در بیماران غیرپاسخگو به SSRIها در حال بررسی هستند.

جدول ۱۲: راهبردهای درمانی اختلالات پیش از قاعدگی.

ملاحظات	اثربخشی	کاربرد	درمان
نیاز به پایبندی منظم	بهبود خلق و خواب	PMS خفیف تا متوسط	ورزش هوازی
مؤثر در مدیریت هیجانی	کاهش ۵۰-۷۰ درصد علائم	PMS و PMDD متوسط	CBT
رژیم مداوم یا لوتئال	بهبود ۶۰-۹۰ درصد علائم	PMDD متوسط تا شدید	SSRIs
دروسیپرون ارجح	کاهش نوسانات هورمونی	PMS و PMDD خفیف تا متوسط	CHCs
عوارض هیپوستروژنیک	حذف فاز لوتئال	PMDD مقاوم	آگونیست‌های GnRH
در حال کارآزمایی	کاهش علائم خلقی	PMDD (تحقیقاتی)	سپرانولون

جمع‌بندی

اختلالات پیش از قاعدگی، به‌ویژه PMDD، اختلالات نورواندوکرین پیچیده‌ای هستند که از حساسیت غیرطبیعی CNS به نوسانات هورمونی فاز لوتئال ناشی می‌شوند. تشخیص دقیق با ثبت روزانه علائم و رد تشخیص‌های افتراقی امکان‌پذیر است. درمان باید شخصی‌سازی شده و چندوجهی باشد، شامل مداخلات سبک زندگی، درمان‌های سروتونرژیک (SSRIs)، مهار هورمونی (CHCs) و در موارد شدید، مداخلات جراحی. پیشرفت‌های اخیر در درک پاتوفیزیولوژی



(مانند نقش آلوپرگنانون) و درمان‌های نوظهور (مانند سپرانولون) افق‌های جدیدی برای مدیریت این اختلالات ارائه داده‌اند. پایش بلندمدت و رویکرد تیمی بین رشته‌های زنان، روان‌پزشکی و تغذیه، کیفیت زندگی بیماران را بهبود می‌بخشد و از پیامدهای روانی و اجتماعی جلوگیری می‌کند.

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed (DSM-5). Arlington, VA: APA; 2013.
2. Epperson CN, Steiner M, Hartlage SA, et al. Premenstrual dysphoric disorder: Evidence for a new category for DSM-5. *Am J Psychiatry*. 2012;169(5):465–475.
3. Bäckström T, Bixo M, Johansson M, et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog Neurobiol*. 2014;113:88–94.
4. Halbreich U. The diagnosis of premenstrual syndromes and premenstrual dysphoric disorder—clinical procedures and research perspectives. *Gynecol Endocrinol*. 2004;19(6):320–334.
5. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PM. Efficacy of progesterone and progestogens in management of premenstrual syndrome: Systematic review. *BMJ*. 2001;323(7316):776–780.
6. Yonkers KA, Pearlstein TB, Burke AE, et al. Luteal phase treatment of PMDD with a new GABAergic modulating steroid antagonist: Results from a phase IIb randomized clinical trial. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(11):963–973.

بلوغ غیرطبیعی و اختلالات قاعدگی

بلوغ مرحله‌ای کلیدی در گذار از کودکی به بزرگسالی تولیدمثلی است که با فعال‌سازی مجدد محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گنادی (HPG) آغاز می‌شود. این فرایند با ترشح ضربانی GnRH هدایت شده و به آزادسازی گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) و استروئیدهای جنسی منجر می‌گردد. منارک، به‌عنوان نقطه اوج این سلسله وقایع نورواندوکرین، شاخص اصلی بلوغ تولیدمثلی در دختران است. با این حال، انحراف از زمان‌بندی یا سیر طبیعی بلوغ، چه به‌صورت زودرس یا تأخیری، می‌تواند با بی‌نظمی‌های قاعدگی، ناباروری و عوارض بلندمدت همراه باشد و اغلب نشان‌دهنده اختلالات نورواندوکرین، ژنتیکی، یا ساختاری زمینه‌ای است.

تشخیص و مدیریت زودهنگام این اختلالات برای پیشگیری از پیامدهای جسمی، مانند کاهش تراکم استخوانی و روانی اجتماعی، مانند کاهش عزت‌نفس، حیاتی است. این بخش، با استناد به راهنماهای ACOG 2020، ESPE 2021 و RCOG، چارچوبی جامع برای ارزیابی، تشخیص و مدیریت اختلالات بلوغ و پیامدهای قاعدگی آن ارائه می‌دهد و بر اهمیت رویکردی چندرشته‌ای تأکید دارد.

سیر طبیعی بلوغ و وقوع منارک

بلوغ طبیعی در دختران معمولاً بین ۸ تا ۱۳ سال آغاز می‌شود و با توالی مشخصی از وقایع مشخص می‌گردد: تلارک (رشد پستان) به‌عنوان اولین علامت، پوبارک (رشد موی زهار) و سپس منارک. تلارک معمولاً در مرحله ۲ تانر (Tanner) ظاهر شده و منارک ۲ تا ۲/۵ سال بعد رخ می‌دهد. میانگین سنی منارک در جمعیت‌های مختلف بین ۱۰ تا ۱۵ سال (میانگین ۱۲/۴ سال) است و تحت تأثیر عوامل ژنتیکی، تغذیه‌ای و محیطی قرار دارد.

چرخه‌های قاعدگی اولیه اغلب بدون تخمک‌گذاری هستند، زیرا محور HPG هنوز به بلوغ کامل نرسیده است. طی ۲-۳ سال پس از منارک، با تکامل محور HPG، چرخه‌ها منظم‌تر شده و تخمک‌گذاری در بیش از ۸۰ درصد سیکل‌ها برقرار می‌شود. ارزیابی مراحل بلوغ با استفاده از مقیاس تانر که رشد پستان و موی زهار را به پنج مرحله تقسیم می‌کند، امکان پایش دقیق سیر بلوغ را فراهم می‌سازد.

اختلالات زمان‌بندی بلوغ

بلوغ زودرس به آغاز صفات جنسی ثانویه پیش از ۸ سالگی در دختران اطلاق می‌شود و به دو نوع مرکزی (وابسته به GnRH) و محیطی (غیروابسته به GnRH) تقسیم می‌گردد. بلوغ زودرس مرکزی که شایع‌تر است، ناشی از فعال‌سازی زودرس محور HPG بوده و اغلب ایدیوپاتیک است، به‌ویژه در دختران. با این حال، در موارد شروع پیش از ۶ سالگی، بررسی ضایعات CNS مانند همارتوم هیپوتالاموس، گلیوما، یا هیدروسفالی با MRI مغز الزامی است.



بلوغ زودرس محیطی از تولید مستقل استروئیدهای جنسی (مانند تومورهای تخمدان ترشح‌کننده استروژن، آدنوم آدرنال، یا مصرف استروژن خارجی) یا بیماری‌هایی مانند سندرم مک‌کیون-آلبرایت ناشی می‌شود. خونریزی رحمی زودهنگام در بلوغ زودرس ممکن است رخ دهد، اما معمولاً با تلارک و پوبارک پیشرفته همراه است. خونریزی‌های مکرر یا شدید در سنین پایین نیازمند بررسی فوری برای رد تومورهای ترشح‌کننده استروژن یا ضایعات ساختاری است. تأخیر در بلوغ به‌عنوان عدم ظهور تلارک تا ۱۳ سالگی، عدم وقوع منارک تا ۱۵ سالگی، یا تأخیر بیش از ۵ سال بین تلارک و منارک تعریف می‌شود. این وضعیت ممکن است سرشتی (تأخیر رشد و بلوغ سرشتی) و خوش‌خیم باشد یا ناشی از بیماری‌های زمینه‌ای باشد. علل تأخیر در بلوغ شامل هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم (کاهش FSH/LH) ناشی از عوامل عملکردی (مانند سوء‌تغذیه ورزش شدید، استرس روانی) یا ارگانیک (مانند سندرم کالمن، تومورهای هیپوفیز)، هیپرگنادوتروپیک هیپوگنادیسم (افزایش FSH/LH) ناشی از دیسژنز گنادی (مانند سندرم ترنر) یا نارسایی اولیه تخمدان (POI) و یوگنادیسم ناشی از ناهنجاری‌های آناتومیک (مانند آژنزی مولر در سندرم MRKH یا پرده بکارت بدون منفذ) است. آمنوره اولیه شایع‌ترین تظاهر این اختلالات است و تمایز زودهنگام علل برای مداخله مناسب حیاتی است.

ارزیابی بی‌نظمی قاعدگی در نوجوانان

بی‌نظمی قاعدگی در سال‌های اولیه پس از منارک شایع است، زیرا ۸۵ درصد چرخه‌ها در سال اول آن‌وولاتوار هستند. باین‌حال،

بی‌نظمی‌های شدید یا مداوم، مانند چرخه‌های بیش از ۹۰ روز، خونریزی‌های بیش از ۷ روز، یا خونریزی شدید (نیاز به تعویض پد هر ۱-۲ ساعت)، نیازمند بررسی هستند.

نشانه‌های هشدار شامل عدم منارک تا ۱۵ سالگی، تأخیر بیش از ۳ سال بین تلارک و منارک، علائم هایپیرآندروژنیسم (هیروسوتیسم، آکنه شدید)، یا علائم بیماری سیستمیک (کاهش وزن، خستگی، درد استخوان) است. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) شایع‌ترین علت بی‌نظمی قاعدگی در نوجوانان است، اما تشخیص آن باید بر اساس معیارهای روتردام (هایپیرآندروژنیسم و الیگومنوره) و با احتیاط باشد، زیرا چندفولیکولی تخمدان در سونوگرافی در این سنین ممکن است طبیعی باشد. سایر علل شامل اختلالات تیروئید، هایپرپرولاکتینمی و بیماری‌های مزمن (مانند دیابت یا بیماری التهابی روده) هستند.

ارزیابی تشخیصی

ارزیابی با شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی آغاز می‌شود. شرح حال باید شامل سن شروع بلوغ، سیر رشد صفات جنسی ثانویه، الگوی قاعدگی، تاریخچه خانوادگی بلوغ و نشانه‌های بیماری سیستمیک یا روانی باشد. معاینه فیزیکی شامل ارزیابی مراحل تانر، قد، وزن، BMI و علائم هورمونی (هیروسوتیسم، گالاکتوره یا آکانتوزیس نیگریکانس) است.

تست‌های آزمایشگاهی شامل β -hCG برای رد بارداری، TSH و پرولاکتین برای ارزیابی تیروئید و هیپوفیز، FSH، LH و استرادیول برای بررسی وضعیت گنادی و تستوسترون و DHEA-S برای رد هایپیرآندروژنیسم است. سنجش ۱۷-هیدروکسی‌پروژسترون صبحگاهی



در صورت شک به هیپرپلازی آدرنال مادرزادی (CAH) انجام می‌شود. در آمنوره اولیه با FSH/LH بالا، کاربوتیپ برای تشخیص سندرم ترنر یا سایر دیسژنهای گنادی ضروری است. تصویربرداری شامل سونوگرافی لگن برای ارزیابی رحم، تخمدان‌ها و ناهنجاری‌های آناتومیک (مانند پرده بکارت بدون منفذ یا آژنزی مولر) و MRI مغز در موارد مشکوک به ضایعات CNS یا آنوسمی (مانند سندرم کالمن) است. سنجش تراکم استخوان (DEXA) در موارد هیپوستروژنیسم طولانی‌مدت توصیه می‌شود.

درمان بلوغ زودرس

درمان بلوغ زودرس مرکزی با آگونیست‌های GnRH (مانند لوپرولید، ۳/۷۵ میلی‌گرم ماهیانه) برای مهار محور HPG و تأخیر پیشرفت بلوغ انجام می‌شود که رشد استخوانی و قد نهایی را حفظ می‌کند. در بلوغ زودرس محیطی، درمان علت زمینه‌ای (مانند برداشتن تومور تخمدان یا قطع منبع استروژن خارجی) اولویت دارد. پایش سن استخوانی با رادیوگرافی مچ دست و ارزیابی روانی اجتماعی برای کاهش استرس مرتبط با بلوغ زودهنگام ضروری است.

در تأخیر بلوغ، درمان به علت زمینه‌ای بستگی دارد. در هیپوگنادوتروپیک هیپوگنادیسم عملکردی، اصلاح عوامل محیطی (مانند بهبود تغذیه یا کاهش ورزش شدید) ممکن است کافی باشد. در موارد ارگانیک، مانند سندرم کالمن، جایگزینی هورمونی لازم است. در هیپرگنادوتروپیک هیپوگنادیسم (مانند سندرم ترنر)، درمان با استروژن تدریجی (مانند استرادیول ترانس‌درمال، ۱۲/۵-۶/۲۵ میکروگرم روزانه) برای القای تارک و رشد پستان آغاز شده و پس از لکه‌بینی یا

رسیدن به مرحله ۳ تنر، پروژستین دوره‌ای (مانند مدروکسی پروژسترون ۱۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۱۲-۱۰ روز) اضافه می‌شود. در ناهنجاری‌های آناتومیک مانند پرده بکارت بدون منفذ، مداخله جراحی (هیمنوتومی) برای برقراری جریان قاعدگی انجام می‌شود و در آژنزی مولر، مشاوره روان‌شناختی و برنامه‌ریزی برای باروری آینده (مانند رحم جایگزین) توصیه می‌شود.

برای تنظیم چرخه قاعدگی در نوجوانان با بی‌نظمی مداوم بیش از ۲ سال پس از منارک، داروهای ضدبارداری هورمونی ترکیبی (CHCs) یا پروژستین‌های دوره‌ای (مانند مدروکسی پروژسترون) برای تنظیم سیکل و محافظت از آندومتر در برابر هیپرپلازی استفاده می‌شوند. سیستم داخل‌رحمی لوونورژسترل (LNG-IUS) در موارد خونریزی شدید یا مشکلات پایبندی دارویی مؤثر است و خونریزی را تا ۹۰ درصد کاهش می‌دهد.

درمان بیماری‌های زمینه‌ای مانند PCOS (با CHCs یا متفورمین) یا اختلالات تیروئید (با لووتیروکسین) باید همزمان انجام شود. اصلاح سبک زندگی، از جمله رژیم غذایی متعادل و مدیریت استرس، در بهبود نظم قاعدگی نقش دارد.

ملاحظات بلندمدت

اختلالات بلوغ می‌توانند پیامدهای بلندمدتی بر سلامت استخوان، باروری و سلامت روانی داشته باشند. هیپوآستروژنیسم طولانی‌مدت، مانند آنچه در نارسایی تخمدان یا آمنوره هیپوتالامیک دیده می‌شود، از رسیدن به حداکثر توده استخوانی جلوگیری کرده و خطر پوکی استخوان را افزایش می‌دهد. مکمل کلسیم (۱۲۰۰ میلی‌گرم روزانه) و



ویتامین D (۱۰۰۰-۸۰۰ واحد روزانه) در این بیماران توصیه می‌شود. حفظ باروری در مواردی مانند سندرم ترنر یا POI نیازمند مشاوره زود هنگام برای گزینه‌هایی مانند فریز تخمک است.

بلوغ زودرس یا دیررس می‌تواند عزت‌نفس و تعاملات اجتماعی را تحت تأثیر قرار دهد، بنابراین حمایت روان‌شناختی و مشاوره خانوادگی ضروری است. مراقبت انتقالی از متخصص اطفال به متخصص زنان برای مدیریت طولانی‌مدت، به‌ویژه در بیماران با بیماری‌های مزمن یا ناهنجاری‌های ژنتیکی، حیاتی است. پایش منظم رشد، سلامت استخوان و عملکرد قاعدگی برای پیشگیری از عوارض توصیه می‌شود.

درمان‌های نوظهور

پیشرفت‌های اخیر در تشخیص شامل آزمایش‌های ژنتیکی هدفمند (مانند پانل‌های NGS برای شناسایی جهش‌های مرتبط با سندرم کالمن یا ترنر) و تصویربرداری پیشرفته (مانند MRI سه‌بعدی برای ارزیابی دقیق هیپوتالاموس) است. در درمان، فرمولاسیون‌های جدید استروژن ترانس‌درمال با دوزهای بسیار پایین برای القای بلوغ طبیعی‌تر در حال بررسی هستند. رویکردهای شخصی‌سازی شده، مانند استفاده از پروفایل‌های ژنومی برای پیش‌بینی پاسخ به درمان هورمونی، در تحقیقات اولیه نویدبخش هستند. در بلوغ زودرس، آنتاگونیست‌های GnRH (مانند دگاریک) به‌عنوان جایگزینی با اثر سریع‌تر در حال ارزیابی هستند. در جدول ۱۳، علل آمنوره اولیه بر اساس پروفایل گنادوتروپین افتراق داده شده‌اند.

جدول ۱۳: افتراق علل آمنوره اولیه بر اساس پروفایل گنادوتروپین.

علت احتمالی	رحم وجود دارد؟	استرادیول	گنادوتروپین‌ها
آمنوره هیپوتالامیک عملکردی، سندرم کالمن، ضایعه CNS	بله	پایین	FSH/LH پایین
سندرم ترنر، نارسایی اولیه تخمدان، دیسژنز گنادی	بله یا خیر	پایین	FSH/LH بالا
آژنزی مولر (MRKH)، سندرم مقاومت به آندروژن	خیر	طبیعی	FSH/LH طبیعی
پرده بکارت بدون منفذ، تیغه عرضی واژن	بله	طبیعی	FSH/LH طبیعی

جمع‌بندی

اختلالات بلوغ، چه به صورت زودرس و چه تأخیری، تأثیرات عمیقی بر عملکرد قاعدگی و سلامت کلی دارند و ممکن است نشانه بیماری‌های سیستمیک، ژنتیکی، یا آناتومیک باشند. تشخیص زودهنگام با استفاده از شرح حال دقیق، معاینه فیزیکی، آزمایش‌های هورمونی و تصویربرداری امکان طبقه‌بندی دقیق و مداخله به‌موقع را فراهم می‌کند. درمان‌های هدفمند، از جمله آگونیست‌های GnRH برای بلوغ زودرس و جایگزینی هورمونی برای تأخیر بلوغ، می‌توانند رشد طبیعی،



سلامت استخوان و باروری آینده را حفظ کنند. پایش بلندمدت و مراقبت انتقالی بین رشته‌های اطفال، زنان و غدد درون‌ریز برای بهبود پیامدهای جسمی و روانی ضروری است. پیشرفت‌های اخیر در آزمایش‌های ژنتیکی و درمان‌های شخصی‌سازی‌شده افق‌های جدیدی برای مدیریت این اختلالات ارائه می‌دهند.

1. Sedlmeyer IL, Palmert MR. Delayed puberty: Analysis of a large case series from an academic center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(4):1613–1620.
2. Klein DA, Emerick JE, Sylvester JE, Vogt KS. Disorders of puberty: An approach to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2017;96(9):590–599.
3. Grumbach MM. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm Res.* 2002;57(Suppl 2):2–14.
4. Kaplowitz PB, Bloch CA. Evaluation and referral of children with signs of early puberty. *Pediatrics.* 2016;137(1):e20153732.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. Committee Opinion No. 651. *Obstet Gynecol.* 2015;126(6):e143–e146.
6. Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice: Delayed puberty. *N Engl J Med.* 2012;366(5):443–453.
7. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(4):1233–1257.

گیاه‌درمانی و پزشکی تلفیقی در اختلالات قاعدگی

استفاده از گیاهان دارویی و رویکردهای تلفیقی در مدیریت اختلالات قاعدگی، ریشه در تاریخ پزشکی بشری دارد و با افزایش گرایش جهانی به طب مکمل مبتنی بر شواهد، جایگاه ویژه‌ای در طب زنان یافته است. اختلالاتی مانند دیسمنوره، نشانگان پیش‌قاعدگی (PMS)، اختلال دیسفوریک پیش‌قاعدگی (PMDD)، آمنوره و خونریزی‌های غیرطبیعی رحمی از شایع‌ترین مواردی هستند که بیماران برای تسکین علائمشان به درمان‌های گیاهی روی می‌آورند. این رویکردها، با بهره‌گیری از ترکیبات فعال زیستی گیاهان، می‌توانند به‌عنوان مکمل یا در مواردی جایگزین درمان‌های استاندارد عمل کنند.

این بخش با تکیه بر شواهد بالینی، سازوکارهای فارماکولوژیک و ملاحظات ایمنی، کاربرد گیاهان دارویی در مدیریت اختلالات قاعدگی را بررسی کرده و چارچوبی برای ادغام ایمن و مؤثر این روش‌ها با طب مدرن ارائه می‌دهد. تمرکز بر گیاهانی است که کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده (RCT) اثربخشی آن‌ها را تأیید کرده، مکانیسم اثرشان مشخص است و پروفایل ایمنی قابل قبولی دارند.

گیاه‌درمانی در دیسمنوره 

دیسمنوره اولیه، ناشی از افزایش تولید پروستاگلندین‌ها (به‌ویژه PGF_{2α}) در آندومتر، با انقباضات شدید رحمی و ایسکمی موضعی همراه است که به درد لگنی منجر می‌شود. گیاهان دارویی با اثرات ضداسپاسم، ضدالتهاب، یا مهارکننده پروستاگلندین در کاهش این علائم مؤثرند (جدول ۱۴).

زنجبیل^۱ با مهار مسیرهای سیکلواکسیژناز (COX) و لپواکسیژناز (LOX) و کاهش تولید پروستاگلندین E₂ (PGE₂) و سایتوکاین التهابی TNF-α، اثرات ضددردی مشابه داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) دارد. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده نشان داده‌اند که دوزهای ۲۵۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم زنجبیل (سه بار در روز در فاز قاعدگی) شدت درد را مشابه ایبوپروفن یا اسید مفنامیک به‌طور معنادار کاهش می‌دهد. زنجبیل به‌خوبی تحمل می‌شود، اما دوزهای بالا ممکن است تحریک گوارشی ایجاد کنند.

رازیانه^۲ با اثر ضداسپاسم از طریق مهار گیرنده‌های اکسی‌توسین و پروستاگلندین و فعالیت فیتواستروژنی خفیف، در کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی مشابه اسید مفنامیک نشان داده است و پنج‌انگشت^۳ با آگونیسیم گیرنده D₂ دوپامین، کاهش پرولاکتین و تنظیم نسبت LH/FSH، عملکرد جسم زرد را بهبود بخشیده و در مدیریت درد پستان دوره‌ای و علائم PMS مؤثر است. متآنالیزها اثربخشی آن را در PMS و PMDD تأیید کرده‌اند، اگرچه اثر آن در دیسمنوره عمدتاً غیرمستقیم و از طریق تعادل هورمونی است.

1. Zingiber officinale

2. Foeniculum vulgare

3. Vitex agnus-castus



جدول ۱۴: گیاهان دارویی مؤثر در دیسمنوره اولیه.

شواهد بالینی	مسیرهای هدف	اثرات اصلی	گیاه دارویی
Ozgoli et al., 2009; Daily et al., 2015	مهار COX/LOX، ↓ TNF-α ↓، PGE2	ضد پروستاگلندین، ضددرد	زنجبیل
Namavar Jahromi et al., 2003	مهار گیرنده‌های اکسی‌توسین/ پروستاگلندین	ضد اسپاسم، فیتواستروژن	رازبانه
متآنالیز PMS/PMDD	آگونیسم D2، تنظیم FSH/LH	تنظیم هورمونی، کاهش پرولاکتین	پنج‌انگشت

درمان‌های گیاهی برای بی‌نظمی قاعدگی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (SOCP)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک اختلال اندوکراین متابولیک شایع است که ۸ تا ۱۳ درصد زنان در سنین باروری را تحت تأثیر قرار داده و با هایپراندرورژنیسم، الیگوانوره یا عدم تخمک‌گذاری و نمای چندکیستی تخمدان‌ها مشخص می‌شود. این سندرم با مقاومت به انسولین، التهاب مزمن و افزایش خطر ناباروری و سندرم متابولیک همراه است. گیاهان دارویی با اثرات تنظیم‌کننده محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO)، افزایش‌دهنده حساسیت به انسولین، یا ضدآندروژنی در مدیریت PCOS مورد توجه قرار گرفته‌اند (شکل ۸ و جدول ۱۵).

کوهوش سیاه^۱ با اثر شبه‌تعدیل‌گر انتخابی گیرنده استروژن (SERM)، تعادل گنادوتروپین‌ها را بهبود بخشیده و در مطالعات کوچک، به‌ویژه در ترکیب با کلومیفن، افزایش نرخ تخمک‌گذاری و نظم چرخه قاعدگی را نشان داده است. شنبلیله^۲ با افزایش حساسیت به انسولین از طریق ۴-هیدروکسی‌ایزولوسین، کاهش تستوسترون و افزایش SHBG

1. Cimicifuga racemosa

2. Trigonella foenum-graecum



را در بیماران PCOS تسهیل می‌کند، اگرچه شواهد محدود به مطالعات اولیه است. همچنین، شنبلیله با تحریک ترشح انسولین و تنظیم LH، بلوغ فولیکولی را بهبود بخشیده و در کارآزمایی‌ها کاهش حجم تخمدان و آندروژن را نشان داده است.

نعناع فلفلی^۱ با مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز و کاهش LH، سطح تستوسترون آزاد و نمره هیرسوتنیسم را کاهش می‌دهد که در کارآزمایی‌های دوسوکور تأیید شده است. دارچین^۲ با فعال‌سازی مسیرهای AMPK و افزایش بیان انتقال‌دهنده گلوکز ۴ (GLUT4)، حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و در کارآزمایی‌های بالینی کاهش قند خون ناشتا، شاخص HOMA-IR و بی‌نظمی چرخه را نشان داده است.

شیرین بیان^۳ با مهار آنزیم‌های 17β-HSD و ۵-آلفا ردوکتاز، سطح تستوسترون را کاهش داده و در ترکیب با اسپیرونولاکتون اثر بخشی بیشتری دارد. چای سبز^۴ با پلی‌فنول‌های EGCG، از طریق کاهش IGF-1 و التهاب، BMI، تستوسترون و استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد. زرشک^۵ حاوی بربرین، یک آلکالوئید با اثرات مشابه متفورمین، از طریق فعال‌سازی AMPK نرخ تخمک‌گذاری، حساسیت انسولینی و پروفایل لیپیدی را بهبود می‌بخشد. سیاه‌دانه^۶ با تیموکینون، اثرات ضدالتهابی و ضدآندروژنی داشته و در کارآزمایی‌های اولیه نظم قاعدگی را بهبود بخشیده است. زردچوبه^۷ با کورکومین، از طریق مهار TNF-α و IL-6، سیگنال‌دهی انسولین را تقویت کرده و در مطالعات مقدماتی کاهش HOMA-IR را نشان داده است.

1. *Mentha spicata*

3. *Glycyrrhiza glabra*

5. *Berberis vulgaris*

7. *Curcuma longa*

2. *Cinnamomum verum*

4. *Camellia sinensis*

6. *Nigella sativa*

PHYTOTHERAPY STRATEGIES IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

PATHOPHYSIOLOGIC TARGETS

→ **Insulin resistance**

Activation of AMPK
 ↓ GLUT4 translocation

→ **Chronic inflammation**

NF- κ B and cytokine inhibition

Hyperandrogenism

5-alpha reductase inhibition
 Androgen receptor antagonism

Folliculogenesis dysregulation

LH/FSH ratio modulation
 Aromatase expression

EVIDENCE FOR KEY HERBS

Cinnamon

(*Cinnamomum verum*)
 Improves insulin sensitivity

Licorice

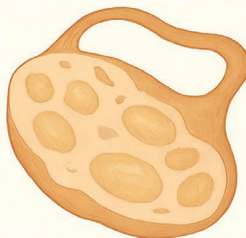
(*Glycyrrhiza glabra*)
 Anti-androgenic effects

Fenugreek

(*Trigonella foenum-graecum*)
 Enhances insulin secretion development

Green tea

(*Camellia sinensis*)
 Reduces insulin and androgen levels



EMERGING HERBAL THERAPIES

Black seed

(*Nigella sativa*)
 Improves menstrual regularity

Turmeric

(*Curcuma longa*)
 Reduces insulin resistance

Chastie tree

(*Vitex agnus-castus*)
 Efficacy in hyperprolactinemia



شکل ۸: رویکردهای گیاه‌درمانی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS).



جدول ۱۵: مداخلات گیاهی در سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS).

شواهد بالینی	مسیرهای هدف	اثرات اصلی	گیاه دارویی
Kort et al., 2014.	↑ GLUT4 ↓ HOMA-IR	↑ حساسیت انسولین ↑ نظم قاعدگی	دارچین
Wang et al., 2020	↓ ۵-آلفاردوکتاز ↓ 17β-HSD	↓ تستوسترون	شیرین بیان
Armanini et al., 2004	↑ ترشح انسولین ↓ LH	↑ بلوغ فولیکولی ↓ آندروژن	شنبلیله
Basheer et al., 2015	↓ التهاب ↓ IGF-1	BMI ↓ ↓ تستوسترون ↓ التهاب	چای سبز
Wei et al., 2015	فعال سازی AMPK	↑ تخمک گذاری ↓ IR-HOMA	زرشک
متآنالیز PMS/PCOS	آگونیسیم D2	↑ تخمک گذاری ↓ پرولاکتین	پنج انگشت
Moradi et al., 2021	↓ التهاب ↓ آندروژن	↓ تستوسترون ↑ نظم قاعدگی	سیاه دانه
مطالعات مقدماتی	↓ TNF-α ↑ سیگنال دهی انسولین	↓ التهاب ↑ حساسیت انسولین	زردچوبه

رویکردهای گیاه‌درمانی در سندرم پیش‌قاعدگی (SMP)

علائم خلقی و جسمی PMS و PMDD، مانند تحریک‌پذیری، اضطراب و درد پستان، از حساسیت غیرطبیعی سیستم عصبی مرکزی به نوسانات هورمونی فاز لوتئال ناشی می‌شوند. گیاهان با اثرات نورواندوکراین یا ضداضطرابی در این زمینه مؤثرند. گل راعی^۱ با مهار بازجذب سروتونین و تعدیل گیرنده‌های GABA و گلوتامات، علائم خلقی خفیف تا متوسط PMS را کاهش می‌دهد، اما القای آنزیم‌های CYP450 (مانند CYP3A4) می‌تواند با داروهای ضدبارداری خوراکی یا SSRIها تداخل ایجاد کند. جینکو بیلوبا^۲ با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و افزایش جریان خون مغزی، ادم و درد پستان مرتبط با PMS را کاهش داده و در کارآزمایی‌های بالینی اثربخشی آن در فاز لوتئال تأیید شده است. این گیاه به‌ویژه در بیماران با علائم جسمی برجسته مناسب است.

ایمنی، تداخلات و ادغام در بالین ایمنی گیاهان دارویی در مدیریت اختلالات قاعدگی به استانداردسازی عصاره‌ها، دوز و کیفیت محصول بستگی دارد. نگرانی‌های اصلی شامل آلودگی، ناخالصی و شناسایی

1. Hypericum perforatum
2. Ginkgo biloba



نادرست گیاه است. شیرین بیان در دوزهای بالا می‌تواند سبب ایجاد شبه‌هیپرآلدوسترونیزم (هیپوکالمی، احتباس سدیم) شود و بربرین ممکن است با داروهای کاهش‌دهنده قند خون تداخل کند. گل راعی نیز به دلیل القای CYP3A4 با داروهای متعددی، از جمله ضدبارداری‌های خوراکی، تداخل دارد.

در اتحادیه اروپا، گیاهان دارویی تحت مقررات استفاده سنتی (THMPD) ثبت می‌شوند، درحالی‌که در ایالات متحده تحت قانون DSHEA (۱۹۹۴) به‌عنوان مکمل غذایی طبقه‌بندی می‌شوند. پیش‌بیماران از نظر سمیت کبدی، اختلالات انعقادی، یا تداخلات غددی ضروری است. ادغام گیاه‌درمانی در بالین نیازمند رضایت آگاهانه، توضیح محدودیت‌های شواهد و در نظر گرفتن زمینه فرهنگی و بیماری‌های همراه بیمار است. این درمان‌ها باید به‌عنوان مکمل درمان‌های استاندارد (مانند NSAIDها، SSRIها، یا ضدبارداری‌های هورمونی) استفاده شوند، به‌ویژه در بیمارانی که به درمان‌های استاندارد پاسخ ناکافی دارند یا ترجیح به رویکردهای طبیعی دارند.

جمع‌بندی

گیاه‌درمانی به‌عنوان یک رویکرد مکمل در مدیریت اختلالات قاعدگی، از جمله دیسمنوره، PMS و PCOS، جایگاه رو به رشدی دارد. زنجبیل و رازیانه در دیسمنوره، گل راعی و جینکو بیلوبا در PMS و دارچین، بربرین و شنبلیله در PCOS شواهد بالینی قوی‌تری دارند. این گیاهان از طریق تعدیل مسیرهای پروستاگلندین، گنادوتروپین، انسولین و آندروژن عمل کرده و می‌توانند علائم را تسکین داده و کیفیت

زندگی را بهبود بخشند. با این حال، استانداردهای استانداردسازی عصاره‌ها، پایش تداخلات دارویی و ادغام با درمان‌های استاندارد برای اطمینان از ایمنی و اثربخشی ضروری است. مطالعات آینده باید بر کارآزمایی‌های بلندمدت، بهینه‌سازی دوز و شناسایی فنوتیپ‌های پاسخ‌دهنده به گیاه‌درمانی تمرکز کنند تا جایگاه این رویکرد در طب زنان تثبیت شود.



1. Ozgoli G, Goli M, Moattar F. Comparison of effects of ginger, mefenamic acid, and ibuprofen on pain in women with primary dysmenorrhea. *J Altern Complement Med.* 2009;15(2):129–132.
2. Daily JW, Zhang X, Kim DS, Park S. Efficacy of ginger for alleviating the symptoms of primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Pain Med.* 2015;16(12):2243–2255.
3. Akdogan M, Tamer MN, Cure E, et al. Effect of spearmint (*Mentha spicata* Labiatae) teas on androgen levels in women with hirsutism. *Phytother Res.* 2007;21(5):444–447.
4. Mokhtari M, et al. Effect of Black Cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in combination with clomiphene on ovulation induction in PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(7):505–508.
5. Yonkers KA, et al. Luteal phase therapy for PMDD: Pharmacologic strategies. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(11):963–973.
6. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Phytotherapeutic options for treating menopausal disorders. *Maturitas.* 2007;57(3):200–205.
7. Kort DH, Lobo RA. Preliminary evidence that cinnamon improves menstrual cyclicity in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):487.e1–6. doi:10.1016/j.ajog.2014.05.009
8. Wang Y, Tian Y, Li H, et al. Effects of cinnamon supplementation on metabolic syndrome components in

- patients with polycystic ovary syndrome: A meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2020;50:102392. doi:10.1016/j.ctim.2020.102392
9. Armanini D, Bonanni G, Mattarello MJ, et al. Licorice reduces serum testosterone in healthy women. *Steroids.* 2004;69(11-12):763–766. doi:10.1016/j.steroids.2004.09.006
 10. Basheer L, Kerem Z. Interactions between CYP3A4 and dietary polyphenols. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:854015. doi:10.1155/2015/854015
 11. Kazemzadeh R, Talebi-Garakani E, Khoshdel A, et al. The effect of green tea extract on insulin resistance, hormone levels, and oxidative stress in overweight women with PCOS. *Iran J Obstet Gynecol Infertil.* 2016;19(28):1–9.
 12. Wei W, Zhao H, Wang A, et al. A clinical study on the short-term effect of berberine in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with PCOS. *Eur J Endocrinol.* 2012;166(1):99–105. doi:10.1530/EJE-11-0616
 13. Li W, Liu J, Zhao Y, et al. Berberine improves insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Endocr J.* 2015;62(3):295–303. doi:10.1507/endocrj.EJ14-0336
 14. Moradi F, Nasiri AM, Akbarzadeh M, et al. Effects of *Nigella sativa* on reproductive hormones and inflammatory markers in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med.* 2021;56:102607. doi:10.1016/j.ctim.2020.102607
 15. Jamilian M, Foroozanfard F, Zadeh Modarres S, et al. Effect of curcumin on inflammatory markers and insulin



- sensitivity in women with polycystic ovary syndrome: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res.* 2016;30(10):1633–1638. doi:10.1002/ptr.5673
16. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018;33(9):1602–1618. doi:10.1093/humrep/dey256
 17. Stener-Victorin E, Deng Q. Epigenetic regulation in polycystic ovary syndrome: A role for herbal medicine. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):e2000–e2014. doi:10.1210/clinem/dgab066
 18. Banaszewska B, Pawelczyk L, Spaczynski RZ, et al. Comparison of the effects of berberine and metformin on the endocrine and metabolic parameters in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(6):489–492. doi:10.3109/09513590.2013.777388.

ویتکس آگنوس کاستوس: کاربردها و شواهد بالینی در اختلالات قاعدگی

ویتکس آگنوس کاستوس (VAC؛ پنج‌انگشت) معروف به درخت عفت یا فلفل راهب، یکی از برجسته‌ترین گیاهان دارویی در درمان اختلالات قاعدگی است که به دلیل اثرات تنظیم‌کننده هورمونی و نوروشیمیایی، جایگاه ویژه‌ای در طب گیاه‌پایه زنان دارد (شکل ۹). این گیاه از دوران باستان در طب یونانی، رومی و سنتی اروپایی برای مدیریت نشانگان پیش‌قاعدگی (PMS)، اختلال دیسفوریک پیش‌قاعدگی (PMDD)، ماستالژی دوره‌ای و اختلالات تخمک‌گذاری مورد استفاده بوده است. مطالعات مدرن، با شناسایی مکانیسم‌های دوپامینرژیک، اوپیوئیدی و سروتونرژیک VAC، کاربردهای سنتی آن را تأیید کرده و این گیاه را به‌عنوان یک فیتومدیkal با پتانسیل درمانی بالا در طب زنان معرفی کرده‌اند.

برخلاف داروهای ضدالتهاپی غیراستروئیدی یا هورمون‌درمانی‌های مرسوم، VAC عمدتاً از طریق مهار پرولاکتین و تنظیم محور هیپوتالاموس هیپوفیز تخمدان (HPO) عمل می‌کند که آن را به گزینه‌ای مناسب برای بیمارانی تبدیل می‌کند که به دنبال درمان‌های غیرهورمونی یا مکمل هستند. این بخش، با استناد به شواهد بالینی

و راهنماهای معتبر مانند ACOG ۲۰۲۰ و RCOG، اثربخشی، ایمنی و راهبردهای ادغام VAC در مدیریت اختلالات قاعدگی را بررسی می‌کند و بر اهمیت فرمولاسیون‌های استاندارد و نظارت دارویی تأکید دارد.



شکل ۹: ویتکس آگنوس کاستوس.

پروفایل فارماکولوژیک و مکانیسم‌های عملکرد

ترکیبات فعال زیستی VAC شامل دی‌ترپنوئیدها (مانند روتوندیفوران)، فلاونوئیدها (مانند کاستیسین)، گلیکوزیدهای ایریدوئیدی (مانند آگنوساید) و روغن‌های فرار است که اثرات اندوکراین و نوروشیمیایی آن را واسطه‌گری می‌کنند. روتوندیفوران و کاستیسین به‌ویژه با تحریک گیرنده‌های D₂ دوپامین در هیپوفیز قدامی، ترشح پرولاکتین را مهار کرده و با تنظیم ریتم ترشح GnRH، پالس‌های LH را طبیعی کرده و تولید پروژسترون در جسم زرد را تقویت می‌کنند. این

مکانیسم، مبنای اثربخشی VAC در درمان هیپریپرولاکتینمی عملکردی، نقص فاز لوتئال و الیگومنوره است. شواهد پیش‌بالینی همچنین نشان‌دهنده تعامل VAC با گیرنده‌های اوپیوئیدی (μ و κ) و مسیرهای سروتونرژیک است که تسکین علائم خلقی و جسمی PMS و PMDD را توضیح می‌دهد. برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که VAC ممکن است اثرات شبه‌تعدیل‌گر گیرنده استروژن بتا (β -ER) داشته باشد و محور CRH را تعدیل کند، هرچند داده‌های انسانی در این زمینه محدود است و نیازمند تحقیقات بیشتر است.

شواهد بالینی در نشانگان پیش‌قاعدگی (PMS) و اختلال دیسفوریک پیش‌قاعدگی (PMDD)

VAC به دلیل اثربخشی در کاهش علائم جسمی و خلقی PMS و PMDD، یکی از پر مطالعه‌ترین گیاهان دارویی در این حوزه است (جدول ۱۶). کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی‌شده (RCT) Berger (۲۰۰۰) و همکاران (۲۰۰۰) با ۱۷۸ شرکت‌کننده نشان داد که عصاره استاندارد VAC طی سه چرخه قاعدگی، نوسانات خلقی، ماستالژی و تحریک‌پذیری را به‌طور معناداری کاهش می‌دهد. در مطالعه چندمرکزی Loch و همکاران (۲۰۰۰)، VAC با فلوکستین مقایسه شد و اگرچه فلوکستین در بهبود علائم خلقی اندکی مؤثرتر بود، VAC در تسکین علائم جسمی مانند درد پستان و نفخ عملکرد مشابهی داشت و با عوارض کمتری همراه بود که آن را به گزینه‌ای مناسب برای بیماران با عدم تحمل SSRI یا ترجیح درمان‌های طبیعی تبدیل می‌کند. مرور سیستماتیک کوکیرین توسط Die Van و همکاران (۲۰۱۳) با



تحلیل پنج RCT و بیش از ۱۰۰۰ زن، اثربخشی VAC را در کاهش علائم کلی PMS، به‌ویژه ماستالژی، نفخ و تحریک‌پذیری تأیید کرد. متآنالیز Carmona و همکاران (۲۰۱۸) با بررسی ۱۳۴۵ زن، اندازه اثر ترکیبی VAC را ۰/۶۱- گزارش کرد که نشان‌دهنده اثربخشی متوسط تا قوی است. مطالعات اخیر، مانند Ma و همکاران (۲۰۲۱) و He و همکاران (۲۰۲۲)، بهبود قابل‌توجهی در اضطراب، خستگی، کرامپ‌های قاعدگی و اختلالات خواب را طی سه چرخه درمان با VAC نشان داده‌اند. متآنالیز Liang و همکاران (۲۰۲۲) با بررسی ۱۲ کارآزمایی و بیش از ۱۲۰۰ شرکت‌کننده، کاهش مداوم علائم جسمی و روانی را تأیید کرد و اثربخشی VAC را در جمعیت‌های متنوع فرهنگی و جغرافیایی نشان داد.

کاربرد در بی‌نظمی قاعدگی و اختلالات تخمک‌گذاری

VAC فراتر از PMS، در تنظیم چرخه‌های قاعدگی و بهبود عملکرد تخمک‌گذاری به‌ویژه در زنانی با نقص فاز لوتئال یا هیپرپرولاکتینمی عملکردی نیز اثربخش است. Schellenberg و همکاران (۱۹۹۸) افزایش معنادار پروژسترون در میانه فاز لوتئال و طولانی‌تر شدن این فاز را گزارش کردند. Milewicz و همکاران (۱۹۹۳) کاهش پرولاکتین و بازگشت تخمک‌گذاری را در زنان با هیپرپرولاکتینمی ایدیوپاتیک نشان دادند.

مطالعات جدیدتر، مانند خان و همکاران (۲۰۲۲)، کاهش تغییرپذیری طول چرخه و لکه‌بینی بین‌قاعدگی را تأیید کرده‌اند. Zhang و همکاران (۲۰۲۰) بهبود پیش‌بینی‌پذیری چرخه را به‌ویژه در زنان با بی‌نظمی‌های قاعدگی مرتبط با استرس گزارش کردند.

رنجبر و همکاران (۲۰۲۳) در مطالعه‌ای با ۱۴۵ زن، افزایش مارکرهای تخمک‌گذاری مانند تغییرات دمای پایه بدن و سطوح پروژسترون لوتئال را بدون عوارض استروژنی یا آندروژنی نشان دادند. این شواهد، VAC را به‌عنوان یک گزینه درمانی مؤثر برای بهبود نظم قاعدگی و باروری معرفی می‌کنند.

ماستالژی دوره‌ای و علائم جسمی

ماستالژی دوره‌ای که اغلب نتیجه عدم تعادل استروژن پروژسترون یا افزایش پرولاکتین است، به‌خوبی به درمان با VAC پاسخ می‌دهد. مطالعه Taheri و همکاران (۲۰۲۳) با ۱۶۰ زن مبتلا به PMS و ماستالژی دوره‌ای، کاهش بیش از ۵۰ درصد در نمره شدت درد (بر اساس مقیاس VAS) و بهبود همزمان خلق و کیفیت خواب را پس از سه چرخه مصرف VAC گزارش کرد. الخلف و همکاران (۲۰۲۱) نیز کاهش قابل‌توجهی در تورم و درد پستان دوره‌ای را تأیید کردند. مکانیسم این اثرات به مهار پرولاکتین از طریق مسیر دوپامینرژیک و بهبود تعادل هورمونی نسبت داده می‌شود که VAC را به گزینه‌ای منطقی برای مدیریت ماستالژی مرتبط با چرخه قاعدگی تبدیل می‌کند.

مقایسه اثربخشی و تحلیل متاآنالیزها

متاآنالیزها و مطالعات تطبیقی نشان می‌دهند که VAC در کاهش علائم PMS و PMDD اثری متوسط تا قوی دارد و در برخی موارد با SSRIها برابری می‌کند، اما با نمایه ایمنی بهتری همراه است. متاآنالیز Liang و همکاران (۲۰۲۲) نشان داد که VAC در کاهش تحریک‌پذیری، بی‌ثباتی خلقی و علائم جسمی مانند ماستالژی و نفخ اثربخشی



بالایی دارد، با نرخ ترک درمان کمتر از ۵ درصد و بدون گزارش عوارض جدی.

در مقایسه با درمان‌های هورمونی، VAC به دلیل فقدان خطر ترومبوآمبولی یا اختلالات متابولیک، به‌ویژه در بیماران با اختلالات تخمک‌گذاری یا ماستالژی، ارجحیت دارد. اثرات کاهش پرولاکتین آن، VAC را به گزینه‌ای مناسب برای زنانی با نقص فاز لوتئال یا هیپرپرولاکتینمی خفیف تبدیل می‌کند.

ایمنی، تداخلات دارویی و توصیه‌های بالینی

VAC به‌طور کلی ایمن و قابل تحمل است، با عوارض جانبی محدود به ناراحتی گوارشی خفیف، سردرد، یا واکنش‌های پوستی گذرا. موارد نادری از درماتیت آلرژیک یا کوتاه شدن چرخه قاعدگی گزارش شده است. داده‌های بلندمدت، هرچند محدود، به‌ویژه با استفاده از عصاره‌های استاندارد اطمینان‌بخش هستند.

تداخلات دارویی احتمالی با داروهای دوپامینرژیک (مانند لوودوپا)، آنتاگونیست‌های دوپامین (مانند آنتی‌سایکوتیک‌ها) و داروهای هورمونی (مانند ضدبارداری‌های خوراکی) وجود دارد که نیازمند پایش دقیق است. به دلیل فقدان داده‌های کافی، مصرف VAC در بارداری و شیردهی توصیه نمی‌شود. دوز مؤثر معمول ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم عصاره خشک استاندارد در روز است که بسته به اندیکاسیون ممکن است در کل چرخه یا فقط در فاز لوتئال تجویز شود. استفاده از فرمولاسیون‌های استاندارد و تحت نظارت برای اطمینان از کیفیت و اثربخشی ضروری است.

جدول ۱۶: مطالعات بالینی ویتکس آگنوس کاستوس.

مطالعه	طراحی	تعداد شرکت‌کننده	اندیکاسیون	نتیجه اصلی
Berger et al., 2000	RCT	۱۷۸	PMS	کاهش علائم کلی (اندازه اثر: -۰/۶۱)
Carmona et al., 2018	متاآنالیز	۱۳۴۵	PMDD/PMS	افزایش پروژسترون، طولانی‌تر شدن فاز لوتئال
Schellenberg et al., 1998	RCT	۵۲	نقص فاز لوتئال	کاهش پرولاکتین، بازگشت تخمک‌گذاری
Milewicz et al., 1993	RCT	۲۰	هیپرپرولاکتینمی	کاهش تحریک‌پذیری، بهبود خواب
He et al., 2022	RCT	۱۱۲	PMDD	کاهش شدت درد پستان (<۵۰ درصد)
Taheri et al., 2023	RCT	۱۶۰	PMS/ماستالژی	اثر بخشی متوسط تا قوی
Liang et al., 2022	متاآنالیز	۱۲۰۰	PMS	کاهش علائم کلی (اندازه اثر: -۰/۶۱)



جمع‌بندی

ویتکس آگنوس-کاستوس (VAC) یکی از مستندترین گیاهان دارویی در درمان اختلالات قاعدگی است که از طریق فعالیت دوپامینرژیک، کاهش پرولاکتین، تنظیم محور HPO و تسکین علائم خلقی و جسمی PMS و PMDD عمل می‌کند. کارآزمایی‌های بالینی تصادفی‌سازی‌شده و متآنالیزها اثربخشی آن را در مدیریت ماستالژی دوره‌ای، نقص فاز لوتئال و بی‌نظمی‌های قاعدگی تأیید کرده‌اند. VAC به دلیل ایمنی بالا، عوارض جانبی کم و فقدان خطرات متابولیک یا ترومبوآمبولیک، گزینه‌ای ارزشمند برای بیمارانی است که درمان‌های غیرهورمونی یا مکمل را ترجیح می‌دهند. تحقیقات آینده باید بر دوزبندی شخصی‌سازی‌شده، اثرات بلندمدت و هم‌افزایی با درمان‌های استاندارد تمرکز کنند تا جایگاه VAC در طب زنان بیش از پیش تثبیت شود.

1. Berger D, Schaffner W, Schrader E, Meier B, Brattström A. Efficacy of Vitex agnus castus L. extract Ze 440 in patients with pre-menstrual syndrome (PMS). *BMJ*. 2000;322(7279):134–138.
2. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Comparison of the efficacy and tolerability of Vitex agnus-castus extract and fluoxetine in the treatment of premenstrual syndrome: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *J Womens Health Gend Based Med*. 2000;9(3):315–320.
3. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomized, placebo controlled study. *BMJ*. 2001;322(7279):134–137.
4. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al. Influence of Vitex agnus-castus on the prolactin secretion in women with hyperprolactinemia. *Exp Clin Endocrinol*. 1993;101(1):44–47.
5. van Die MD, Burger HG, Teede HJ, Bone KM. Vitex agnus-castus extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials. *Planta Med*. 2013;79(7):562–575.
6. Carmona F, Lete I, Cano A, et al. Vitex agnus-castus in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:1–9.
7. Ma W, Guo X, Li Y, Zhang H, Wang Q. Effectiveness of Vitex agnus-castus for the treatment of premenstrual syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. *Complement Ther Med*. 2021;59:102728.



8. He X, Zhao Y, Wang Y, et al. Randomized controlled trial of Vitex agnus-castus extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2022;43(1):55–61.
9. Zhang Y, Liu Y, Zheng Y, et al. Effects of Vitex agnus-castus on menstrual cycle regulation: a systematic review. *Complement Ther Clin Pract.* 2020;39:101145.
10. Khan M, Zubair R, Qureshi T, et al. Clinical evaluation of Vitex agnus-castus in women with premenstrual syndrome and menstrual irregularities. *Pak J Pharm Sci.* 2022;35(2):453–458.
11. Taheri S, Mokhtari M, Jafari-Dehkordi E, et al. Effect of Vitex agnus-castus extract on mastalgia and PMS: a randomized double-blind clinical trial. *BMC Complement Med Ther.* 2023;23(1):34.
12. Kwon J, Choi Y, Lee SH. Impact of Vitex agnus-castus on anxiety and quality of life in women with PMS: a clinical trial. *J Altern Complement Med.* 2019;25(10):1016–1023.
13. Alkhalaf M, Raza S, Hussain S, et al. Efficacy of Vitex agnus-castus for mastalgia in reproductive-age women: a clinical trial. *Eur J Integr Med.* 2021;44:101329.
14. Ranjbar F, Taebi M, Salehi A, et al. Effects of Vitex agnus-castus on ovulatory markers and menstrual symptoms: a randomized, placebo-controlled study. *Iran J Reprod Med.* 2023;21(2):118–125.
15. Liang L, Zhou X, Yang Y, et al. Meta-analysis of Vitex agnus-castus efficacy in premenstrual syndrome: a review of randomized controlled trials. *Phytother Res.* 2022;36(11):4561–4572.
16. European Medicines Agency (EMA). Assessment report on Vitex agnus-castus L., fructus – clinical trials and

monograph datapmc.ncbi.nlm.nih.gov/ema.europa.eu/ema.europa.eu.

17. Meier et al. (2000). *Phytomedicine*, 7(5): 373–381 – in vitro receptor binding studies demonstrating D₂ agonism and opioid interactions of *V. agnus-castus* extract pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
18. Schellenberg et al. (2001). *BMJ*, 322:134–137 – RCT showing efficacy of *V. agnus-castus* extract in PMS symptom relief pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
19. Milewicz et al. (1993). *Arzneimittelforschung*, 43:752–756 – RCT showing *V. agnus-castus* corrects luteal phase defects via prolactin reduction pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
20. Dinc et al. (2014). *Turk J Surg*, 30:34–38 – trial showing *V. agnus-castus* as effective as flurbiprofen for cyclic mastalgia pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
21. Mirghafourvand et al. (2016). – RCT confirming *V. agnus-castus* efficacy in mastalgia vs. placebo and comparison with flaxseed pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.
22. Verkaik et al. (2017). *Am J Obstet Gynecol*, 217:150–166 – systematic review/meta-analysis of *V. agnus-castus* for PMS (14 trials) womensmentalhealth.org/womensmental-health.org.
23. MGH Center for Women’s Mental Health (2018) – summary of Vitex in PMS/PMDD, including safety and active constituents [womensmentalhealth.org](http://womensmentalhealth.org/womensmentalhealth.org).
24. Green Nature Australia – product information for Vitex agnus-castus 110 mg extract (660 mg herb) tablets greennature.com.au/greennature.com.au.

مکمل شوگر متابالانس در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک (SOCP)

PCOS که با ویژگی‌هایی نظیر بی‌نظمی قاعدگی، هایپراندرورژنیسم، مقاومت به انسولین و افزایش خطر ناباروری و عوارض متابولیک مشخص می‌شود. درمان‌های دارویی استاندارد مانند متفورمین، کلومیفن‌سیترات و ضدبارداری‌های خوراکی، اگرچه مؤثرند، در برخی بیماران به دلیل عوارض جانبی یا پاسخ ناکافی، محدودیت‌هایی دارند. در این راستا، مکمل‌های تغذیه‌ای مانند کروم و ویتامین D به دلیل پشتوانه علمی رو به رشد، به‌عنوان گزینه‌های کمکی یا جایگزین در مدیریت PCOS مورد توجه قرار گرفته‌اند.

مکمل ترکیبی شوگر متابالانس، تولید شرکت مک بوین تحت برند گرین نیچر، با ترکیب هدفمند ریزمغذی‌ها و ویتامین‌ها و عناصر کمیاب طراحی شده است تا متابولیسم گلوکز، تعادل هورمونی و عملکرد تخمدانی را در زنان مبتلا به PCOS بهبود بخشد. این بخش، با تکیه بر شواهد بالینی و مکانیسم‌های فارماکولوژیک، کاربرد این مکمل را در مدیریت چندوجهی PCOS بررسی کرده و راهنمایی‌های مبتنی بر شواهد برای استفاده بالینی ارائه می‌دهد.

مبانی مکانیسمی در PCOS

مقاومت به انسولین، یکی از ویژگی‌های کلیدی در اکثر فنوتیپ‌های PCOS، نقش محوری در تشدید هایپیرآندروژنیسم، عدم تخمک‌گذاری و اختلالات متابولیک مانند دیس‌لیپیدمی و سندرم متابولیک ایفا می‌کند. کروم، به صورت پیکولینات کروم و کلرید کروم در فرمولاسیون شوگر متابالانس با افزایش فعالیت تیروزین کیناز گیرنده انسولین و تقویت انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴ (GLUT4) به غشای سلولی، حساسیت به انسولین را بهبود می‌بخشد. مطالعات نشان داده‌اند که دوزهای ۲۰۰ تا ۱۰۰۰ میکروگرم کروم در روز می‌توانند سطوح انسولین ناشتا، گلوکز خون و شاخص HOMA-IR را به طور معناداری کاهش دهند. این اثرات به‌ویژه در زنان مبتلا به PCOS با مقاومت انسولینی شدید برجسته‌تر است.

منیزیم، به صورت اکسید منیزیم با ۱۰۰ میلی‌گرم منیزیم عنصری در این مکمل، در فسفوریلاسیون گیرنده انسولین و تنظیم سیگنال‌دهی انسولین نقش دارد. کمبود منیزیم که در بیماران PCOS شایع است، با افزایش مارکرهای التهابی مانند CRP و تشدید مقاومت انسولینی مرتبط است. مکمل منیزیم می‌تواند تحمل گلوکز را بهبود بخشد، التهاب مزمن را کاهش دهد و نظم چرخه‌های قاعدگی را تقویت کند. ویتامین D3 (کوله‌کلسیفرول)، با دوز ۳/۳ میکروگرم (تقریباً ۱۳۲ واحد بین‌المللی) در شوگر متابالانس، هرچند دوزی متوسط دارد، اما اثرات آن در بهبود تمایز فولیکولی، حساسیت انسولینی و تنظیم استروئیدوژنز تخمدانی در مطالعات متعدد تأیید شده است. ویتامین D با افزایش بیان گیرنده‌های انسولین و بهبود عملکرد سلول‌های



بتای پانکراس، متابولیسم گلوکز و هورمون‌های جنسی را تنظیم می‌کند. کمبود ویتامین D در زنان مبتلا به PCOS شایع است و با شدت بیشتر علائم هورمونی و متابولیک مرتبط است.

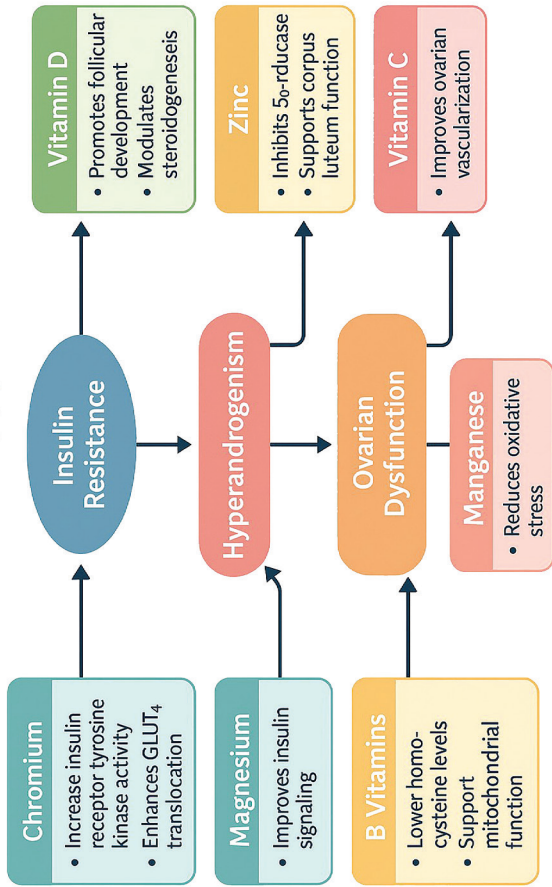
ویتامین‌های گروه B (از B1 تا B12) در متابولیسم گلوکز، عملکرد میتوکندریایی و کاهش سطح هموسیستئین نقش دارند. افزایش هموسیستئین در PCOS با اختلالات عروقی و کاهش نرخ باروری مرتبط است. مصرف مکمل ویتامین‌های B۶، B۹ (فولیک اسید) و B۱۲ می‌تواند سطح هموسیستئین را کاهش داده و پیامدهای باروری را به‌ویژه در زنانی با پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR بهبود بخشد.

روی و منگنز، به‌صورت کلات‌های آمینواسیدی با جذب بالا، در شوگر متابالانس گنجانده شده‌اند. روی با مهار آنزیم ۵-آلفا ردوکتاز، تولید آندروژن‌ها را کاهش داده و عملکرد جسم زرد را تقویت می‌کند که به بهبود نظم قاعدگی کمک می‌کند. منگنز با حمایت از دفاع آنتی‌اکسیدانی، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهد که در PCOS به دلیل التهاب مزمن افزایش می‌یابد. ویتامین C نیز با بهبود واسکولاریزاسیون تخمدانی و پایداری فاز لوتئال، به حفظ عملکرد قاعدگی و باروری کمک می‌کند. مکانیسم اثر اجزای شوگر متابالانس در PCOS در شکل ۱۰ نشان داده شده است.

شواهد بالینی

شواهد بالینی متعددی اثربخشی اجزای شوگر متابالانس را به‌صورت جداگانه یا ترکیبی بررسی کرده‌اند. کارآزمایی تصادفی دوسوکور Jamilian و همکاران (۲۰۱۶) نشان داد که مصرف همزمان مکمل‌های کروم

Mechanisms of Sugar Meta Balance Components in PCOS



شکل ۱۵: مکانیسم اثر اجزای شوگر متابالیسم در PCOS.



۲۰۰ میکروگرم) و منیزیم (۲۵۰ میلی‌گرم) به مدت ۸ هفته در زنان مبتلا به PCOS، شاخص HOMA-IR، سطح گلوکز ناشتا و مارکرهای التهابی مانند TNF- α را به‌طور معناداری کاهش داد. مطالعه Pal و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که ویتامین‌های گروه B، به‌ویژه در زنان با پلی‌مورفیسم MTHFR، سطح هموسیستئین را کاهش داده و نظم تخمک‌گذاری را بهبود بخشید.

در مورد کروم، کارآزمایی Talaei و همکاران (۲۰۱۵) با بررسی ۹۲ زن مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن نشان داد که دوز ۲۰۰ میکروگرم پیکولینات کروم روزانه، حساسیت انسولینی را مشابه متفورمین بهبود بخشید، اما اثر آن بر کاهش آندروژن‌ها محدود بود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که کروم بیشتر در مدیریت متابولیک PCOS مؤثر است تا بهبود مستقیم باروری. متآنالیز Ashoush و همکاران (۲۰۱۶) نیز تأیید کرد که کروم می‌تواند HOMA-IR و پروفایل لیپیدی را بهبود بخشد، اما تأثیر آن بر نرخ تخمک‌گذاری یا بارداری محدود است.

ویتامین D، در مقابل، شواهد قوی‌تری در بهبود پیامدهای باروری دارد. متآنالیز He و همکاران (۲۰۲۱) با بررسی ۱۱ کارآزمایی و ۶۰۱ شرکت‌کننده نشان داد که دوزهای ۱۰۰۰ تا ۴۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D روزانه، HOMA-IR، سطح گلوکز و انسولین را بهبود بخشید. کارآزمایی رشیدی و همکاران (۲۰۲۰) با ۱۸۶ زن مبتلا به PCOS دارای اضافه‌وزن نشان داد که دوز ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین D هفتگی به همراه کلومیفن، نرخ تخمک‌گذاری را از ۷۸/۵ درصد در گروه کنترل به ۹۲/۵ درصد افزایش داد و کیفیت چرخه‌های قاعدگی را بهبود بخشید. این اثرات در زنان با کمبود شدید ویتامین D ($<20 \text{ ng/mL}$) برجسته‌تر بود. باین‌حال، مطالعه Trummer و همکاران (۲۰۱۹) نشان

داد که ویتامین D در دوزهای بالا اثرات محدودی بر آندروژن‌ها یا تست تحمل گلوکز خوراکی (OGTT) دارد که نشان‌دهنده اهمیت انتخاب بیماران بر اساس وضعیت کمبود ویتامین D است. شواهد کارآزمایی‌های بالینی تأثیر کروم و ویتامین D در PCOS و دوزهای توصیه‌شده اجزای شوگر متابالانس، به ترتیب در جدول‌های ۱۷ و ۱۸ ذکر شده است.

نکات بالینی و هشدارها

- پایش سطح 25(OH)D: اندازه‌گیری سطح سرمی 25(OH)D قبل از تجویز ویتامین D برای تعیین دوز مناسب ضروری است. در کمبود شدید ($<20 \text{ ng/mL}$)، دوزهای بالاتر به صورت موقت توصیه می‌شود.
- تداخلات دارویی: کروم ممکن است اثر داروهای ضد دیابت را تقویت کرده و خطر هیپوگلیسمی را افزایش دهد؛ پایش منظم گلوکز خون لازم است.
- نظارت پزشکی: در بیماران با بیماری کلیوی، هایپرکلسمی، یا مصرف چندین مکمل، دوزبندی با احتیاط انجام شود.
- اثرات تأخیری: بهبود علائم هورمونی یا متابولیک ممکن است چند هفته تا چند ماه طول بکشد؛ ارزیابی زودهنگام ممکن است نتایج نادرستی به همراه داشته باشد.
- رویکرد مکمل: شوگر متابالانس نباید جایگزین درمان‌های خط اول شود، بلکه به عنوان مکمل در کنار مداخلات استاندارد و تغییر سبک زندگی استفاده گردد.



جدول ۱۷: شواهد کارآزمایی‌های بالینی تأثیر کروم و ویتامین D در PCOS.

نتایج کلیدی	مداخله	جمعیت هدف	مطالعه
کاهش HOMA-IR، TNF- α و گلوکز ناشتا	کروم (۲۰۰ μ g) + منیزیم (۲۵۰ mg) روزانه	۶۰ زن مبتلا به PCOS	Jamilian et al., 2016
بهبود حساسیت انسولین مشابه متفورمین، اثر کمتر بر آندروژن‌ها	کروم (۲۰۰ μ g) روزی در مقایسه با متفورمین	۹۲ زن مبتلا به PCOS و مقاوم به کلومیفن	Talaei et al., 2015
کاهش HOMA-IR، بهبود گلوکز و انسولین	ویتامین D (۴۰۰۰ IU/روز)	۱۱ RCT شامل ۶۰۱ شرکت‌کننده	He et al., 2021 (متآنالیز)
افزایش نرخ تخمک‌گذاری (۹۲/۵ درصد در مقابل ۷۸/۵ درصد)، بهبود چرخه	ویتامین D (۲۰۰۰۰ IU/هفته) + کلومیفن	۱۸۶ زن مبتلا به PCOS دارای اضافه‌وزن	Rasheedy et al., 2020
بدون تغییر معنادار در آندروژن‌ها یا OGTT	ویتامین D (۲۰۰۰۰ IU/هفته)	۱۸۰ زن مبتلا به PCOS	Trummer et al., 2019

جدول ۱۸: دوزهای توصیه شده اجزای شوگر متابالانس بر اساس شواهد علمی.

مدت زمان توصیه شده	شکل مصرفی	دوز رایج در مطالعات	ماده فعال
حداقل ۸-۱۲ هفته	خوراکی	۲۰۰-۱۰۰۰ میکروگرم در روز	کروم پیکولینات
۸-۲۴ هفته	خوراکی (قرص، قطره)	۱۰۰۰-۴۰۰۰ واحد بین‌المللی در روز یا ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی در هفته	ویتامین D3
۸ هفته یا بیشتر	خوراکی	۲۵۰-۴۰۰ میلی‌گرم در روز	منیزیم
پیوسته	خوراکی	دوز استاندارد روزانه	ویتامین‌های گروه B
در صورت کمبود یا نقص فاز لوتئال	خوراکی	۵۰۰-۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز	ویتامین C



1. Amr N, Abdel-Rahim HE. The effect of chromium supplementation on polycystic ovary syndrome in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Apr;28(2):114-8. doi: 10.1016/j.jpag.2014.05.005. Epub 2014 May 21. PMID: 25850593.
2. Amooee S, Parsanezhad ME, Ravanbod Shirazi M, Alborzi S, Samsami A. Metformin versus chromium picolinate in clomiphene citrate-resistant patients with PCOs: A double-blind randomized clinical trial. *Iran J Reprod Med.* 2013 Aug;11(8):611-8. PMID: 24639797; PMCID: PMC3941367.
3. Wen X, Wang L, Li F, Yu X. Effects of vitamin D supplementation on metabolic parameters in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res.* 2024 Jul 16;17(1):147. doi: 10.1186/s13048-024-01473-6. PMID: 39014475; PMCID: PMC11251207.
4. Heshmati J, Omani-Samani R, Vesali S, Maroufizadeh S, Rezaeinejad M, Razavi M, Sepidarkish M. The Effects of Supplementation with Chromium on Insulin Resistance Indices in Women with Polycystic Ovarian Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Horm Metab Res.* 2018 Mar;50(3):193-200. doi: 10.1055/s-0044-101835. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29523006.
5. Rasheedy R, Sammour H, Elkholy A, Salim Y. The efficacy of vitamin D combined with clomiphene citrate in ovulation induction in overweight women with polycystic ovary syndrome: a double blind, randomized clinical trial. *Endocrine.* 2020 Aug;69(2):393-401. doi: 10.1007/s12020-020-02315-3. Epub 2020 May 3. PMID: 32363556.

نتیجه‌گیری و کاربرد بالینی

مکمل شوگر متابالانس با ترکیب هدفمند کروم، ویتامین D، منیزیم، ویتامین‌های گروه B، روی، منگنز و ویتامین C، پتانسیل قابل‌توجهی به‌عنوان یک درمان کمکی در مدیریت PCOS دارد. این مکمل به‌ویژه برای زنانی که تحمل متفورمین را ندارند، دچار کمبود ریزمغذی‌ها هستند، یا به دنبال رویکردهای تلفیقی‌اند، مناسب است. شواهد قوی‌تر برای ویتامین D در بهبود تخمک‌گذاری، نظم قاعدگی و متابولیسم گلوکز، به‌ویژه در زنان با کمبود ویتامین D، وجود دارد. کروم و منیزیم عمدتاً در بهبود مقاومت انسولینی و کاهش التهاب مؤثرند، اما اثرات آنها بر باروری کمتر است. ویتامین‌های گروه B و روی نیز در کاهش هموسیستئین و تنظیم هورمونی نقش دارند.

کاربرد بالینی این مکمل باید با پایش دقیق همراه باشد. اندازه‌گیری سطح سرمی 25(OH)D قبل از تجویز ویتامین D برای تعیین دوز مناسب ضروری است. در بیماران با کمبود شدید ($<20 \text{ ng/mL}$)، دوزهای بالاتر (تا ۲۰۰۰۰ واحد بین‌المللی هفتگی) ممکن است به‌صورت موقت لازم باشد. کروم ممکن است با داروهای ضددیابت مانند متفورمین یا انسولین تداخل کرده و خطر هیپوگلیسمی را افزایش دهد، بنابراین پایش گلوکز خون توصیه می‌شود. در بیماران با بیماری کلیوی یا هایپرکلسمی، تنظیم دوز مکمل‌ها با احتیاط انجام شود. اثرات هورمونی و متابولیک این مکمل ممکن است چند هفته تا چند ماه پس از مصرف ظاهر شوند، بنابراین ارزیابی زودهنگام ممکن است گمراه‌کننده باشد.

شوگر متابالانس نباید جایگزین درمان‌های خط اول مانند متفورمین یا کلومیفن شود، بلکه به‌عنوان مکمل در کنار تغییر سبک



زندگی (رژیم غذایی، ورزش) و تحت نظارت پزشک استفاده شود. رویکرد فردمحور، با توجه به فنوتیپ بیمار (چاقی، مقاومت انسولینی، کمبود ریزمغذی)، می‌تواند اثربخشی این مکمل را به حداکثر برساند. تحقیقات آینده باید بر کارآزمایی‌های بلندمدت، دوزبندی شخصی‌سازی‌شده و هم‌افزایی مکمل‌ها با درمان‌های استاندارد تمرکز کنند.

مروری بر مکمل‌های غذایی و وضعیت نظارتی آنها

مکمل‌های غذایی مجموعه‌ای گسترده از محصولات حاوی ویتامین‌ها، مواد معدنی، گیاهان دارویی، اسیدهای آمینه و سایر مواد مغذی هستند. این مکمل‌ها به منظور تکمیل رژیم غذایی و تأمین حمایت تغذیه‌ای مصرف می‌شوند. این محصولات معمولاً در اشکال مختلف مانند قرص، کپسول، پودر و مایع در دسترس هستند.

وضعیت نظارتی مکمل‌های غذایی در کشورهای مختلف متفاوت است. به‌عنوان مثال، در ایالات متحده، مکمل‌ها تحت نظارت سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) و بر اساس قانون سلامت و آموزش مکمل‌های غذایی (DSHEA) سال ۱۹۹۴ قرار دارند. طبق این مقررات، تولیدکنندگان مسئول اطمینان از ایمنی و برچسب‌گذاری صحیح محصولات خود هستند، اما FDA پیش از عرضه مکمل‌ها به بازار، آن‌ها را تأیید نمی‌کند؛ به این معنا که مسئولیت اثبات ایمنی و اثربخشی مکمل‌ها بر عهده تولیدکننده و جامعه علمی است، نه نهادهای نظارتی.

در مقابل، برخی مناطق مانند اروپا مقررات سخت‌گیرانه‌تری دارند، جایی که مکمل‌ها به‌عنوان محصولات غذایی شناخته می‌شوند و تحت نظارت دقیق‌تری، از جمله تأییدیه ادعاهای بهداشتی قرار



می‌گیرند. این مقررات به‌منظور تضمین ایمنی مصرف‌کننده و در عین حال، تسهیل دسترسی به مکمل‌هایی که می‌توانند از سلامت و تندرستی پشتیبانی کنند، طراحی شده‌اند. با این حال، مقررات نسبتاً کم در برخی کشورها نگرانی‌هایی را در خصوص کنترل کیفیت، برچسب‌گذاری نادرست و فقدان شواهد علمی برای مزایای ادعایی برخی مکمل‌ها به همراه داشته است.

با وجود تفاوت‌های موجود در استانداردهای نظارتی، بازار جهانی مکمل‌های غذایی به دلیل افزایش آگاهی مصرف‌کنندگان و رشد تقاضا برای محصولات که از سلامت عمومی و شرایط خاصی مانند اختلالات متابولیکی پشتیبانی می‌کنند، همچنان در حال گسترش است.

نقش اداره کالاهای درمانی (TGA) استرالیا در تضمین کیفیت و ایمنی داروها

مکمل دارویی وایتکس آگنوس کاستوس و شوگر متابالانس توسط شرکت استرالیایی مک بوبن و تحت برند گرین نیچر در استرالیا تولید می‌شوند. این محصول، تمام مراحل تولید خود را، از انتخاب مواد اولیه تا کنترل کیفیت نهایی، بر اساس استانداردهای سخت‌گیرانه TGA طی می‌کند. رعایت این الزامات تضمین می‌کند که مصرف‌کنندگان با اطمینان کامل، از ایمنی و کارایی شوگر متابالانس بهره‌مند شوند. در ادامه، جنبه‌های اصلی نقش TGA در ارزیابی کیفیت و ایمنی داروها عنوان شده است.

ارزیابی کیفیت

اداره کالاهای درمانی^۱ (TGA)، به‌عنوان نهاد نظارتی اصلی در استرالیا، نقش حیاتی در تأمین سلامت عمومی از طریق نظارت بر کیفیت، ایمنی و اثربخشی داروها ایفا می‌کند. این سازمان با بهره‌گیری از استانداردهای بین‌المللی و علمی و با استفاده از روش‌های دقیق

1. Therapeutic Goods Administration



برای ارزیابی کیفیت اطمینان حاصل می‌کند که محصولات دارویی مورد استفاده در استرالیا طبق مشخصات دقیق تولید و فرمول‌بندی شده و از بالاترین معیارهای ممکن برخوردار هستند. اجزای اصلی ارزیابی کیفیت شامل موارد زیر است:

- استانداردهای تولید: داروها باید با استانداردهای مندرج در دستورالعمل‌های عملکرد تولید خوب^۱ (GMP) تطابق داشته باشند. این استانداردها تمام جنبه‌های تولید، از تهیه مواد اولیه تا بسته‌بندی محصول نهایی را پوشش می‌دهند. TGA به‌طور منظم از تأسیسات تولیدی، هم در داخل کشور و هم در سطح بین‌المللی، بازدید می‌کند تا از رعایت استانداردها اطمینان حاصل کند.
- بررسی ترکیبات: TGA ترکیب داروها را بررسی می‌کند تا دقت غلظت جزء فعال دارویی^۲ (API) و عدم وجود ناخالصی‌های مضر را تضمین کند. این امر اطمینان می‌دهد که هر دوز دارو سازگار و عاری از آلودگی است.
- آزمایش پایداری: مطالعات پایداری بخش مهمی از فرایند ارزیابی TGA هستند. این مطالعات بررسی می‌کنند که چگونه داروها قدرت، ایمنی و خواص فیزیکی خود را تحت شرایط مختلف نگهداری حفظ می‌کنند.
- برچسب‌گذاری و بسته‌بندی محصول: برچسب‌گذاری دقیق یکی از ارکان کیفیت دارو است. TGA برچسب‌ها را ارزیابی می‌کند تا اطمینان حاصل کند که اطلاعات جامع، از جمله دوز مصرفی،

1. Good Manufacturing Practice
2. Active pharmaceutical ingredient

دستورالعمل مصرف و خطرات احتمالی را ارائه می‌دهند و به این ترتیب، به متخصصان بهداشت و درمان و بیماران کمک می‌کند تا داروها را به‌طور ایمن و مؤثر مصرف کنند.

ارزیابی ایمنی (بی‌خطری)

تمرکز TGA بر ایمنی بسیار حائز اهمیت بوده و شامل ارزیابی پیش از عرضه و نظارت پس از عرضه برای حفاظت از سلامت عمومی است

- ارزیابی ایمنی پیش از عرضه: پیش از تأیید، TGA داده‌های گسترده غیربالینی و بالینی ارائه‌شده توسط ذی‌نفعان را بررسی می‌کند که شامل موارد زیر است:

- مطالعات سم‌شناسی: مطالعات غیربالینی پتانسیل اثرات مضر در دوزهای مختلف را ارزیابی می‌کنند.
- داده‌های آزمایش بالینی: TGA داده‌های کارآزمایی‌های انسانی را تحلیل می‌کند تا اثرات جانبی رایج و نادر، منع مصرف‌ها و هرگونه خطرات احتمالی برای گروه‌های خاص مانند کودکان یا زنان باردار را شناسایی کند.
- نظارت پس از عرضه: پس از تأیید یک دارو، TGA از طریق سیستم‌هایی مانند سیستم پایش عوارض جانبی (AEMS) بر ایمنی آن نظارت می‌کند. این ارزیابی مستمر به TGA این امکان را می‌دهد که اثرات جانبی نادر یا پیش‌بینی‌نشده‌ای را که ممکن است تنها پس از استفاده گسترده ظاهر شوند، شناسایی کرده و پاسخ دهد.

- برنامه‌های مدیریت خطر^۱ (RMP): برای داروهای با خطر بالا یا داروهای نوآورانه، ذی‌نفعان باید یک برنامه مدیریت خطر (RMP) ارائه دهند که نحوه مدیریت خطرات احتمالی پس از عرضه را مشخص کند. TGA این برنامه‌ها را بررسی کرده و اطمینان حاصل می‌کند که به‌طور مؤثر اجرا می‌شوند.

فرایند جامع ارزیابی و صدور مجوز تولید و عرضه دارو

TGA داروها را از طریق یک فرایند چندمرحله‌ای ارزیابی کرده و از بررسی دقیق در هر مرحله اطمینان حاصل می‌کند:

۱. ارسال درخواست: ذی‌نفعان داده‌های دقیقی شامل فرایند تولید دارو، اقدامات کنترل کیفیت و نتایج آزمایش‌های بالینی را ارائه می‌دهند.

۲. ارزیابی علمی: کارشناسان متخصص داده‌های ارائه‌شده را با استانداردهای استرالیا و بین‌المللی مقایسه می‌کنند. ارزیابی بر روی پروفایل فایده خطر^۲ تمرکز دارد و اطمینان حاصل می‌شود که مزیت دارو بر خطرات بالقوه آن غلبه دارد.

۳. کمیته‌های مشورتی: TGA از نهادهای مشورتی مستقل مانند کمیته مشورتی داروها^۳ (ACM) برای ارزیابی بیشتر در موارد پیچیده مشورت می‌گیرد.

۴. تصمیم‌گیری و تأیید: تنها داروهایی که استانداردهای سخت‌گیرانه TGA برای کیفیت، ایمنی و کارایی را رعایت می‌کنند، در فهرست داروهای درمانی استرالیا^۴ (ARTG) ثبت می‌شوند.

1. Risk Management Plans

2. Benefit-risk profile

3. Advisory Committee on Medicines

4. Australian Register of Therapeutic Goods

همکاری بین‌المللی برای ایمنی و کیفیت

TGA به‌طور فعال با نهادهای نظارتی بین‌المللی مانند سازمان غذا و داروی آمریکا، EMA اتحادیه اروپا و سازمان بهداشت جهانی (WHO) همکاری می‌کند تا استانداردهای کیفیت و ایمنی را به‌طور جهانی هماهنگ کند. این همکاری‌ها، همچنین تبادل داده‌های ایمنی حیاتی را تسهیل می‌کنند. برای جزئیات بیشتر، به وب‌سایت رسمی TGA به آدرس <https://www.tga.gov.au> مراجعه نمایید.

گرین نیچر: طبیعت در خدمت سلامتی

برند گرین نیچر با الهام از قدرت شفابخش طبیعت، راهکاری نوین برای ارتقای سلامت و بهبود کیفیت زندگی ارائه می‌دهد. این برند با ترکیب دانش سنتی طب گیاهی و بهره‌گیری از فناوری‌های مدرن، مجموعه‌ای گسترده از مکمل‌های طبیعی و باکیفیت تولید می‌کند. محصولات گرین نیچر که از ترکیبات گیاهی و مواد معدنی تهیه شده‌اند، با هدف تقویت سیستم ایمنی، بهبود عملکرد دستگاه گوارش، تقویت استخوان‌ها و کاهش درد و التهاب طراحی شده‌اند. اثربخشی بسیاری از این محصولات از طریق مطالعات بالینی به اثبات رسیده که نشان‌دهنده توانایی آن‌ها در درمان و بهبود برخی از بیماری‌ها است. گرین نیچر با تأکید بر کیفیت و طبیعی بودن محصولات خود، در تلاش است تا به حفظ تعادل طبیعی بدن کمک کرده و راهی برای دستیابی به سلامت و تندرستی پایدار ارائه دهد. این محصولات در ایران به‌صورت انحصاری توسط شرکت دایاژن فارمد عرضه می‌شوند.

تمام حقوق مادی و معنوی این اثر مربوط به شرکت
دایاژن فارمد (گرین نیچر) می‌باشد.