

نقش گیرنده آلفا ۲ سیستم عصبی سمپاتیک در روند رشد فولیکول تخمدان بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

چکیده

دریافت: ۱۳۹۴/۰۳/۰۳ پذیرش: ۱۳۹۴/۰۸/۰۶ آنلاین: ۱۳۹۴/۰۹/۲۰

فریده ظفری زنگنه*
انسبه تهرانی نژاد^۱
محمد مهدی نقی زاده^۲
مرضیه محبی^۱

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

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

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۸۱۶۱۶
E-mail: zangeneh14@gmail.com

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک یک سندرم شایع و پیچیده در زنان است. شواهد حاصل از مطالعات روی زنان و روی موش‌های مدل‌سازی شده نشان می‌دهد که تعادل تنظیمی سیستم عصبی سمپاتیک در تخمدان به هم خورده و پرکار شده است (بیش‌فعالی). هدف از انجام این مطالعه کاهش فارماکولوژیک این بیش‌فعالی بود.

روش بررسی: این مطالعه کارآزمایی بالینی در مرکز ناباروری ولی عصر (عج) دانشگاه علوم پزشکی تهران از سال ۱۳۹۱ تا ۱۳۹۴ انجام شد. در مجموع ۶۱ نفر در سه گروه: یک گروه شاهد و دو گروه مطالعه در سنین ۲۰-۴۰ سال و شاخص توده بدنی زیر 28 kg/m^2 با تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک و نداشتن علایم ابتلا به سایر بیماری‌ها وارد مطالعه شدند. بیماران شامل دو گروه مطالعه (۳۹ نفر) و یک گروه شاهد (۲۲ نفر) بودند که در درمان فارماکولوژیک شرکت نمودند. اثرات مهارکننده‌های آلفا ۲ سیستم سمپاتیک (کلونیدین و یوهیمین) پیش و پس از دارو درمانی بر متغیرهای سرمی هورمون‌های کورتیزول، آدرنالین، نورآدرنالین، بتاندورفین، انسولین و هورمون‌های جنسی محرک فولیکول و لوتئینی و استرادیول به روش الایزا بررسی گردید.

یافته‌ها: کلونیدین به‌عنوان داروی ضد آدرنژیک مرکزی باعث $59/1\%$ بارداری در گروه مطالعه شد که در مقایسه با یوهیمین درصد بالایی را در میزان بارداری دارد ($P < 0/001$). یوهیمین به‌عنوان آنتاگونیست یا مهارکننده آلفا ۲ رشد فولیکولی را در تخمدان این بیماران افزایش داد و موجب $11/8\%$ بارداری شد، که نسبت به کلونیدین رشد فولیکولی بالاتری را داشته است ($P < 0/01$).

نتیجه‌گیری: افزایش میزان حاملگی و افزایش رشد فولیکولی، نشان‌دهنده نقش استراتژیک سیستم عصبی سمپاتیک در پاتولوژی این بیماری است و سیستم عصبی سمپاتیک می‌تواند هدف بیولوژیک-فارماکوژیک جدید در درمان تخمدان پلی کیستیک باشد.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، گیرنده آلفا ۲ آدرنژیک، کلونیدین، یوهیمین.

مقدمه

تخمدان پلی کیستیک رخ می‌دهد.^۱ با توجه به پژوهش‌های گسترده‌ای که در دنیا بر روی این بیماری صورت گرفته است، هنوز اتیولوژی آن ناشناخته است که علت آن، همان پیچیدگی پاتوفیزیولوژی با اختلال عملکرد اندوکراین متابولیک در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال می‌باشد.^۳ علایم این اختلال در سنین مختلف متفاوت است، در دوران کودکی

سندرم تخمدان پلی کیستیک با شیوع 18% ،^۱ یک اختلال اندوکراین-متابولیکی است که شایع‌ترین علت ناباروری با عدم تخمک‌گذاری و هیپرآندروژنیسم در زنان می‌باشد. عدم تخمک‌گذاری، عامل حدود 41% نازایی زنان است که بیشتر در زنان مبتلا به سندرم

سبب کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک می‌گردد. اگر گیرنده آلفا ۲ در ناحیه پره یا پیش سیناپسی تحریک شود سبب کاهش رهایش کاته کولامین‌ها می‌گردد، پس نقش اتورسپتور یا مهارکننده داشته و از نظر فارماکولوژیک کلونیدین نقش آنتاگونیستی در عملکرد سیستم سمپاتیک را بازی می‌نماید.^{۱۵}

باید توجه داشت داروهای آنتی‌آدرنژیک مرکزی موجب مهار رهایش کاته‌کولامین‌ها (آدرنالین، نورآدرنالین و دوپامین) که بیشتر در پاسخ استرس آزاد می‌شوند، می‌گردند. بنابراین کلونیدین هیدروکلراید با کاهش ضربان قلب و با گشاد کردن جدار عروق به‌عنوان داروی ضد فشارخون قدیمی با نام تجارتي کاتاپرس کاربرد دارد. این دارو بیش از چهل سال است که مصرف داشته و طیف عملکرد وسیع آن به علت خاصیت آنتی‌آدرنژیک بودن مرکزی آن است. انتخاب کلونیدین به‌خاطر اثرات مرکزی و محیطی آن بر سیستم عصبی سمپاتیک است که در تخمدان پلی‌کیستیک بالاست. کلونیدین با اثر ضد استرس و اضطراب که به‌خاطر خاصیت تسکینی (Sedation) آن است^{۱۵} می‌تواند به‌طور مرکزی اثرات سایکولوژیک بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک را که به‌طور معمول پر استرس و مضطرب هستند و خواب شبانه خوبی ندارند، بهبود بخشد و همچنین به‌طور محیطی در تخمدان موجب کاهش فعالیت سیستم سمپاتیک تخمدانی شود. یوهیمبین (آنتاگونیست آلفا ۲ پس سیناپسی) یک آلکالوئید ایندولی برگرفته از پوست درخت *Pausinystalia yohimbe* از تیره رویاسه است که داروی انتخابی برای دیر انزالی و اختلالات ارگاسم در مردان و همچنین اختلالات جنسی می‌باشد.^{۱۶} به‌تازگی مطالعات جدید (carbon-11 [11C]-labeled radioligand for positron emission tomography (PET) دارو [11C]yohimbine می‌تواند با اتصال به گیرنده آلفا ۲ سمپاتیکی به‌عنوان یک نشانگر فعالیت نورآدرنالین در داخل بدن (in vivo) ردیابی شود.^{۱۷}

هدف ما در این مطالعه کاهش دادن فعالیت یا تون سیستم سمپاتیک بوده است که گزارشات نشان می‌دهد در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بالاست. از این روی از قرص کلونیدین هیدروکلراید و یوهیمبین هیدروکلراید با حداقل دوز استفاده شد تا با به‌کارگیری نقش آنتاگونیستی یا مهاری آنها بر پرکاری سیستم سمپاتیکی که از شرایط پاتولوژیک شناخته شده در بیماری تخمدان پلی‌کیستیک

(بلوغ زودرس)، در نوجوانی (هیرسوتیسم و اختلال سیکل)، در پس از بلوغ (ناباروری، عدم تحمل به گلوکز) و در دوران میان‌سالگی (دیابت ملیتوس و اختلالات قلبی-عروقی)، که همگی بیانگر اندوکراین هتروژنوس و اختلال متابولیکی در جنس زن می‌باشد^{۱۸} یافته‌های جدید مقاومت به انسولین را یک فاکتور پاتوژنیک مرکزی دانسته که به‌نظر می‌رسد ناشی از اختلال در پیوند با گیرنده مربوط به عملکرد انسولین باشد. مقاومت به انسولین و در پیشرفت آن به هیپرانسولینمی یک اختلال کاردیومتابولیکی محسوب می‌شود، چرا که هیپرانسولینمی همه بافت‌ها را تحریک کرده و موجب افزایش اختلالات در روند استروئیدورژنیز تخمدان می‌گردد. از این رو مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک که درمان نشده‌اند می‌تواند احتمال وقوع دیابت، دیس لیپیدمی، آترواسکلروزیس و بیماری‌های عروقی را بالا ببرد.^{۱۹} فشارخون، مشکلات قلبی-عروقی و نقض عملکرد انسولین وابسته به افزایش فعالیت سمپاتیک-آدرنال مدولاست که با وابستگی به گیرنده‌های آلفا آدرنژیک گزارش شده است.^۷

امروزه مشخص شده است که عملکرد تخمدان توسط پیام یا سیگنال‌های هورمونی خارج و داخل تخمدانی می‌تواند به‌طور همزمان (Synchrony) رشد فولیکولی، ترشح استروئید و اوولاسیون را کنترل نماید. یافته‌های چند سال اخیر نشان می‌دهد که سیستم سمپاتیک تخمدانی در رشد فولیکول و روند استروئیدورژن تخمدانی نقش موثر دارد.^۸

بررسی‌های انجام شده در مورد بیماری تخمدان پلی‌کیستیک نشان می‌دهد که بیشترین گزارشات در مورد احتمال وقوع بیماری‌های پس از ابتلا به تخمدان پلی‌کیستیک از جمله دیابت ملیتوس^۹، بیماری‌های قلبی-عروقی (خطر افزایش فشارخون و انفارکتوس میوکارد)^{۱۰}، دیس لیپیدمی^{۱۱}، کارسینوم (آندومتر، پستان و تخمدان)^{۱۲} و آپنه یا وقفه تنفسی در حین خواب^{۱۳} می‌باشد. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک اختلال مهم متابولیکی با زمینه پرکاری سیستم سمپاتیک درون تخمدانی است زیرا موارد خطرزای بیماری‌های نامبرده شده بر اساس فعالیت بالای سیستم عصبی سمپاتیک می‌باشد.^{۱۴}

کلونیدین (آگونیست آلفا ۲ پیش سیناپسی) در واقع یک داروی آنتی‌آدرنژیک مرکزی است که با مهار گیرنده‌های آلفا آدرنژیک

هر دو گروه مطالعه و شاهد ۱۰ ml نمونه خون محیطی گرفته شد. در گروه مطالعه خونگیری در دو نوبت: یکی در شروع درمان و دیگری پایان دو ماهه دارو درمانی انجام شد. نمونه‌های سرمی دو گروه جمع‌آوری و در دمای 80°C - نگهداری شدند. ارزیابی بیوشیمیایی هورمون‌های LH, FSH, استرادیول، انسولین و کورتیزول (DiaMetra S.r.l., Labor Diagnostika Nord Milano, Italy) نورآدرنالین، استرادیول، انسولین و کورتیزول (LDN) GmbH & Co., Nordhorn, Germany) و بتا اندورفین (Phoenix Pharmaceuticals, CA, USA) توسط کیت‌های مربوطه به روش الیزا انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از SPSS software, version 19 صورت میانگین و انحراف معیار نمایش داده شد و در دو گروه با استفاده از Student's t-test مورد مقایسه قرار گرفت. یافته‌های کیفی به صورت فراوانی مطلق و نسبی نمایش داده شد و در دو گروه با استفاده از Chi-square test مورد مقایسه قرار گرفت. در نمایش فاکتورهای آزمایشگاهی به دلیل انحراف از توزیع نرمال افزون بر میانگین و انحراف معیار از میانه نیز استفاده شد و برای مقایسه از Mann-Whitney U test و Wilcoxon signed-rank test استفاده شد، $P < 0/05$ معنادار تلقی شد.

یافته‌ها

در گروه شاهد، بارداری به‌عنوان مهمترین یافته بالینی مشاهده نشد، در حالی که در گروه‌های مطالعه بارداری رخ داد. در گروه یوهیمین دو نفر (۸/۱۱٪) باردار شدند ($P=0/99$). در گروه کلونیدین ۱۳ (۱/۵۹٪) بارداری را گزارش شد که این تفاوت با گروه کنترل از نظر آماری معنادار بود ($P=0/01/0$) (جدول ۱). درصد بارداری حاصل از تجویز دو داروی یوهیمین و کلونیدین ($P < 0/001$).

تشکیل فولیکول مناسب قابل تشخیص در سونوگرافی تنها در زنانی که در انتهای مداخله گزارش بارداری نداشتند، مورد بررسی قرار گرفت. در گروه یوهیمین از ۱۵ نفری که گزارش بارداری نداشتند، ۹ نفر ۶۰٪ فولیکول مناسب بالای ۱۴ داشتند که این تفاوت نسبت به گروه شاهد معنادار بود ($P=0/012$). در گروه کلونیدین از ۹ نفری که

به‌شمار می‌آید، بتوانیم به ارزیابی روند رشد فولیکول‌ها و هورمون‌های مورد نظر پردازیم. با تاثیر مثبت دارو باید رشد فولیکول‌ها و فولیکول غالب تظاهر نماید. این مطالعه با هدف بررسی بیوشیمیایی نوروترانسمیترهای نورآدرنالین، آدرنالین، بتا اندورفین، کورتیزول، انسولین، استرادیول، هورمون لوتئینی را به روش الیزا به همراه رشد فولیکول برای ارزیابی بهتر تخمدان مورد سنجش قرار گرفته است.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت کارآزمایی در سال ۱۳۹۱ در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به مرکز درمانی ولیعصر (عج) مجموعه بیمارستانی امام خمینی (ره) شهر تهران انجام شد. در نهایت ۶۱ نفر مطالعه فوق را به اتمام رساندند. از مجموع بیماران فوق ۲۲ نفر در گروه شاهد و ۳۹ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در دو گروه مطالعه: ۱۷ نفر در گروه یوهیمین و ۲۲ نفر در گروه کلونیدین قرار گرفتند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: ابتلاء به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، محدوده سنی ۴۰-۲۰ سال و شاخص توده بدنی زیر 28 kg/m^2 بود. معیار خروج عدم ابتلا به بیماری دیگر و عدم مصرف دارو در هر دو گروه مطالعه و شاهد بوده است. تمام بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) پس از تشخیص کلینیکی پزشک متخصص بر مبنای آیین‌نامه Rotterdam در سال ۲۰۰۳ انتخاب شدند.^{۱۸} بیماران پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه بر اساس آیین‌نامه کمیته اخلاق معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران در قالب طرح پذیرفته شده به شماره ۱۵۳۵۹-۳۹ سال ۱۳۹۱ وارد مطالعه شدند.

این مطالعه در بانک کارآزمایی بالینی ایران به شماره IRCT201204027883N4 ثبت گردید. در مطالعه حاضر دو داروی کلونیدین هیدروکلراید (Clonidine Hydrochloride 0.2 mg, Tolid Daru Pharma Co., Tehran, Iran) با دوز روزانه ۰/۱ mg/day و یوهیمین هیدروکلراید (Yohimbine hydrochloride 2 mg, Neda Mahya Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) در گروه‌های درمانی مورد استفاده قرار گرفت. پس از دو ماه مصرف دارو در گروه مطالعه، از

باردار نشده بودند، چهار نفر ۴/۴۴٪ در سونوگرافی فولیکول مناسب بالای ۱۴ داشتند، هرچند که این تفاوت با گروه کنترل معنادار نبود (جدول ۲). در بین متغیرهای سرمی هورمون‌های کورتیزول، آدرنالین، نورآدرنالین، بتاندورفین، انسولین و هورمون‌های جنسی محرک فولیکول و لوتئینی و استرادیول فقط استرادیول و نوروهورمون

نورآدرنالین معنادار بودند (جداول ۳ و ۴). هورمون‌های گنادوتروپینی محرک فولیکول و لوتئینی اختلاف معناداری نشان ندادند ($P=0/208$) و حال آنکه هورمون استرادیول در گروه یوهیمین افزایش معنادار نسبت به گروه کنترل داشت ($P=0/028$) (جدول ۳).

جدول ۱: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی موارد بارداری در گروه‌های مورد مطالعه

P*	کلونیدین (تعداد ۲۲)		یوهیمین (تعداد ۱۷)		کنترل (تعداد ۲۲)		بارداری
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
	۴۰/۹٪	۹	۸۸/۲٪	۱۵	۱۰۰٪	۲۲	خیر
<0/001	۵۹/۱٪	۱۳	۱۱/۸٪	۲	۰٪	۰	بلی

* آزمون آماری: Chi-square test، مقادیر $P < 0/05$ معنادار می‌باشد.

جدول ۲: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی رشد فولیکول در گروه‌های مورد مطالعه

P*	کلونیدین (تعداد ۲۲)		یوهیمین (تعداد ۱۷)		کنترل (تعداد ۲۲)		تشکیل فولیکول
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
	۶/۵۵٪	۵	۴۰٪	۶	۸۶/۴٪	۱۹	خیر
0/012	۴/۴۴٪	۴	۶۰٪	۹	۱۳/۶٪	۳	بلی

* آزمون آماری: Chi-square test، مقادیر $P < 0/05$ معنادار می‌باشد.

جدول ۳: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی هورمون استرادیول در گروه‌های مورد مطالعه

P	کلونیدین			P	یوهیمین			کنترل		استرادیول
	انحراف معیار	میانگین	میانگین		انحراف معیار	میانگین	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
0/674	۱۵/۲۳	۱۵/۷۰	۲۱/۴۸	0/009	۳۲/۹۹	۳۲/۷۵	۴۵/۴۳	۲۱/۷۷	۱۲/۶۰	۲۴/۰۷
0/083	۳/۹۵	۶/۰۰	۷/۵۲	0/126	۱۰/۵۹	۱۵/۶۰	۱۸/۹۵	۱۱/۶۷	۲۷/۸۵	۲۷/۸۵
		0/109			0/028			0/655		
										قبل و بعد

مقایسه استرادیول در سه گروه قبل ($P=0/013$) و بعد از مداخله ($P=0/025$)، مقایسه گروه‌های کلونیدین با یوهیمین قبل ($P=0/013$) و بعد از مداخله ($P=0/014$)، هورمون استرادیول پیش و پس از مطالعه تجویز دو داروی یوهیمین و کلونیدین با استفاده از Mann-Whitney U test و Wilcoxon signed-rank test مقایسه شد.

جدول ۴: توزیع فراوانی و فراوانی نسبی میزان نورآدرنالین در گروه‌های مورد مطالعه

نورآدرنالین	کنترل			یوهیمین			کلونیدین		
	میانگین	میان	انحراف معیار	میانگین	میان	انحراف معیار	میانگین	میان	انحراف معیار
پیش از مداخله	۱/۲۹	۰/۸۷	۱/۲۴	۲/۹۰	۱/۴۱	۴/۸۸	۴/۸۴	۱/۹۶	۸/۷۸
پس از مداخله	۱/۸۰	۰/۷۶۷	۰/۹۴	۱/۳۳	۱/۱۳	۱/۰۸	۲/۰۸	۲/۴۶	۰/۰۹۵
تفاوت قبل و بعد		۰/۶۵۵				۰/۲۷۹			۰/۵۹۳

مقایسه استرادیول در سه گروه پیش (P=۰/۰۶۷) و پس از مداخله (P=۰/۰۴۵۱). مقایسه گروه‌های کلونیدین با یوهیمین پیش (P=۰/۳۳۶) و پس از مداخله (P=۰/۲۹۶). نورآدرنالین پیش و پس از مطالعه تجویز دو داروی یوهیمین و کلونیدین با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney و Wilcoxon مقایسه شد.

بحث

علت ناباروری در تخمدان پلی کیستیک ناشی از عدم تخمک‌گذاری است، که ممکن است با علایم دیگری نیز همچون هیرسوتیسم (رشد موهای زاید)، آکنه به همراه پوست چرب و سبوره‌آ، آلویپسای آندروژنیک، چاقی، مقاومت به انسولین و اختلالات قلبی - عروقی همراه باشد که همگی بیانگر یک روند اندوکرین هتروژنوس و اختلال متابولیکی در جنس مونث می‌باشد. فشارخون و مشکلات قلبی - عروقی و نقض در عملکرد انسولین وابسته به افزایش فعالیت سمپاتیک است که گیرنده‌های آلفا در آن نقش چشمگیرتری دارند.

زنان با PCOS در معرض ریسک بیماری‌های آندومتریال (هیپرپلازی و سرطان)، دیابت تیپ ۲، فشارخون بالا، اختلال در متابولیسم چربی (کلسترول و تری‌گلیسرید) و سکتی به میزان بیشتری قرار دارند.^{۱۹} دخالت مستقیم سیستم عصبی سمپاتیک در پاتوفیزیولوژی PCOS آشکار می‌باشد، حتی یافته‌ها آناتومیکی نیز نشان از افزایش فیبرهای کاتکولامینرژیک در تخمدان این بیماران دارد.^{۲۰، ۲۱} از نظر متابولیکی نیز در این بیماران متابولیت‌های نورآدرنالینی دچار اختلال اند.^{۲۲}

بسیاری از ویژگی‌های مشترک PCOS مانند چاقی سانتال یا مرکزی، هیپرانسولینمی و آپنه یا قطع تنفسی انسدادی خواب (OSA) با پرکاری یا هایپراکتیویته مزمن سیستم عصبی سمپاتیک همراه است.^{۲۳} گزارشات در مورد درگیری گیرنده‌های آلفا ۲ سیستم

آدرنرژیک در این بیماری تأیید شده است. کلونیدین یک آگونیست با اثر مستقیم سیستم سمپاتیک است و ویژگی اصلی آن تمایل به گیرنده‌های آلفا ۲ پیش‌سیناپسی است، که با کاهش کلسیم سبب کاهش نورآدرنالین و کاهش تون سمپاتیک می‌گردد.^{۲۴} کلونیدین به‌عنوان یک داروی قدیمی و کاهنده فشارخون است. انتخاب این دارو تنها به‌خاطر ویژگی نقش انتخابی آگونیستی آن بر اتورسپتور آلفا ۲ پری‌سیناپسی در سیستم سمپاتیک می‌باشد. این دارو با حداقل دوز در دو نوبت به بیماران تجویز شد. این کارآزمایی بالینی به‌دنبال کار حیوانی ما در سال ۱۳۹۱ می‌باشد. در مدل‌سازی تخمدان پلی‌کیستیک در موش صحرایی تجویز کلونیدی به تنهایی و با یوهیمین سبب رفع کیست‌ها و پیدایش فولیکول بالغ در یافته‌های هیستولوژیک حاصل از تخمدان موش شد.^{۲۵} یوهیمین یک آکالوئید ایندولی است که منشأ گیاهی داشته و آنتاگونیست آلفا ۲ سیستم سمپاتیک می‌باشد. این دارو در اختلالات جنسی مردان (Hypoactive sexual desire disorder) کاربرد دارد. علت انتخاب این دارو نیز آنتاگونیست انتخابی پس‌سیناپسی آلفا ۲ آن می‌باشد.^{۲۶} که در مطالعه حیوانی اخیر شاهد کاهش کیست و رشد فولیکول و افزایش جسم زرد در بافت تخمدان حیوان بودیم. یوهیمین به تنهایی و با کلونیدین موثر بود. نکته جالب دیگر یوهیمین توانسته بود در مدل حیوانی نیز همین تأثیر مثبت را بر گروه شاهد داشته باشد.^{۲۵}

با توجه به اینکه این کار از نقطه نظر دارو درمانی روی تخمدان پلی‌کیستیک پس از یک تریال حیوانی توسط نویسنده انجام شده و برای اولین بار در مدل انسانی گزارش می‌شود بنابراین خیلی قابل

"بررسی اثر درمانی سه داروی کلونیدین، یوهیمین و نالترکسان به‌طور جداگانه در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مراجعه‌کننده به درمانگاه ناباروری ولی عصر (عج)، بیمارستان امام خمینی تهران" مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در سال ۱۳۹۱ و کد ۱۵۳۵۹ می‌باشد که با حمایت مصوب دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است. از کارشناسان محترم مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج) بیمارستان امام خمینی تهران که در انجام آن ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماییم.

بحث با مطالعات دیگران نمی‌باشد. نتایج این مطالعه تا حدی دستاورد مطالعه حیوانی را در همین راستا تأیید می‌نماید.

هدف ما در این مطالعه برگشت شرایط فیزیولوژیک نرمال تخمدان بود که به‌طور طبیعی در پی آن رشد فولیکول‌ها آن‌هم به بالای ۱۴ فراهم می‌شود، که خوشبختانه در مورد هر دو دارو رخ داد. کلونیدین با افزایش رشد فولیکول‌ها و درصد بارداری و در مورد یوهیمین با افزایش رشد فولیکولی همراه بود که باید با حجم نمونه بالاتر تداوم یابد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) طرح تحقیقاتی تحت عنوان

References

- Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007506.
- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):569-74.
- Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007;370(9588):685-97.
- Rebar R, Judd HL, Yen SS, Rakoff J, Vandenberg G, Naftolin F. Characterization of the inappropriate gonadotropin secretion in polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest* 1976;57(5):1320-9.
- Lobo RA, Kletzky OA, Campeau JD, diZerega GS. Elevated bioactive luteinizing hormone in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1983;39(5):674-8.
- Hernández-Valencia M, Hernández-Rosas M, Zárate A. Care of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(11):612-6.
- Stener-Victorin E, Pløj K, Larsson BM, Holmäng A. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005;3:44.
- Lara HE, Dorfman M, Venegas M, Luza SM, Luna SL, Mayerhofer A, et al. Changes in sympathetic nerve activity of the mammalian ovary during a normal estrous cycle and in polycystic ovary syndrome: Studies on norepinephrine release. *Microsc Res Tech* 2002;59(6):495-502.
- Chen C, Smothers J, Lange A, Nestler JE, Strauss Iii JF, Wickham Iii EP. Sex hormone-binding globulin genetic variation: associations with type 2 diabetes mellitus and polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2010;35(4):271-80.
- Wild RA, Carmina E, Diamanti-Kandarakis E, Dokras A, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Assessment of cardiovascular risk and prevention of cardiovascular disease in women with the polycystic ovary syndrome: a consensus statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(5):2038-49.
- Wang ET, Calderon-Margalit R, Cedars MI, Daviglius ML, Merkin SS, Schreiner PJ, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for long-term diabetes and dyslipidemia. *Obstet Gynecol* 2011;117(1):6-13.
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Hum Reprod Update* 2001;7(6):522-5.
- Nitsche K, Ehrmann DA. Obstructive sleep apnea and metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24(5):717-30.
- Lansdown A, Rees DA. The sympathetic nervous system in polycystic ovary syndrome: a novel therapeutic target? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(6):791-801.
- Brayfield A, editor. Clonidine Martindale: The Complete Drug Reference. London, UK: Pharmaceutical Press; 2014.
- Fazi L, Jantzen EC, Rose JB, Kurth CD, Watcha MF. A comparison of oral clonidine and oral midazolam as preanesthetic medications in the pediatric tonsillectomy patient. *Anesth Analg* 2001;92(1):56-61.
- Verwaerde P, Tran MA, Montastruc JL, Senard JM, Portolan G. Effects of yohimbine, an alpha 2-adrenoceptor antagonist, on experimental neurogenic orthostatic hypotension. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(6):567-75.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19(1):41-7.
- Sverrisdóttir YB, Mogren T, Kataoka J, Janson PO, Stener-Victorin E. Is polycystic ovary syndrome associated with high sympathetic nerve activity and size at birth? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294(3):E576-81.
- Semenova II. Adrenergic innervation of ovaries in Stein-Leventhal syndrome. *Vestn Akad Med Nauk SSSR* 1969;24(9):58-62.
- Heider U, Pedal I, Spanel-Borowski K. Increase in nerve fibers and loss of mast cells in polycystic and postmenopausal ovaries. *Fertil Steril* 2001;75(6):1141-7.
- Lobo RA, Granger LR, Paul WL, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Psychological stress and increases in urinary norepinephrine metabolites, platelet serotonin, and adrenal androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(4):496-503.
- Dissen GA, Garcia-Rudaz C, Paredes A, Mayer C, Mayerhofer A, Ojeda SR. Excessive ovarian production of nerve growth factor facilitates development of cystic ovarian morphology in mice and is a feature of polycystic ovarian syndrome in humans. *Endocrinology* 2009;150(6):2906-14.
- Hadziomerović D, Rabenbauer B, Wildt L. Normalization of hyperinsulinemia by chronic opioid receptor blockade in hyperandrogenemic women. *Fertil Steril* 2006;86(3):651-7.

25. Zangeneh FZ, Mohammadi A, Ejtemaeimehr Sh, Naghizadeh MM, Fatemeh A. The role of opioid system and its interaction with sympathetic nervous system in the processing of polycystic ovary syndrome modeling in rat. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(4):885-92.
26. Verwaerde P, Tran MA, Montastruc JL, Senard JM, Portolan G. Effects of yohimbine, an alpha 2-adrenoceptor antagonist, on experimental neurogenic orthostatic hypotension. *Fundam Clin Pharmacol* 1997;11(6):567-75.

Effect of Alpha-2 adenoceptor inhibitors on the growth of ovarian follicles in patients with polycystic ovary syndrome

Farideh Zafari Zangeneh
Ph.D.^{1*}
Ensieh Tehraninejad M.D.¹
Mohammad Mehdi Naghizadeh
M.Sc.²
Marsieh Mohebbi¹

1- Reproductive Health Research
Center, Tehran University of Medi-
cal Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Community Medi-
cine, Medical Faculty, Fasa Uni-
versity of Medical Sciences, Fasa,
Iran.

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

Abstract

Received: 24 May. 2015 Accepted: 28 Oct. 2015 Available online: 11 Dec. 2015

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common complex condition. Evidences from studies on women with PCOS and rat PCO model suggest that the sympathetic regulatory drive to the ovary may be unbalanced (hyperactivity). Findings that support the involvement of sympathetic nervous system in the pathophysiology of PCOS are that the catecholaminergic nerve fibers in the polycystic ovaries of women with PCOS are denser than in normal ovaries. The purpose of this study was reduction of this hyperactivity.

Methods: This study was clinical trial and was performed in Reproductive Health Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Iran, during January 2013 to 2015. A total of 61 women between aged 20-40 years and BMI under 28 kg/m², who were previously diagnosed with PCOS were assessed. The diagnosis of PCOS was made according to joint criteria of the European Society of Human Reproduction and Embryology and the American Society of Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM). The study objectives were explained to the patients before they entered the study, and an informed consent was obtained from all. They were divided into three groups as follows: (i) two study group (n=39) and (ii) control group (n=22). For evaluating effects of alpha-2 inhibitors (Clonidine and Yohimbine) by Eliza, the following variables were evaluated before and after drug therapy: serum cortisol; adrenaline (A); noradrenalin (NA); beta-endorphin (β -End); insulin; as well as sex hormones including FSH, LH and Estradiol.

Results: Our results showed that, Clonidine as central anti-adrenergic drug causes 61% of all pregnancies in the study group. This is high percentage of the pregnancy rate compared with yohimbine ($P < 0.001$). Yohimbine (Indol alkaloid) as alpha-2 adenoceptor antagonist increases follicular development in this disease. This follicle growth is higher than clonidine ($P < 0.01$).

Conclusion: Our findings showed that increasing the pregnancy rate and follicular development represent the strategic role of sympathetic nervous system (SNS) in polycystic ovary syndrome and) SNS may thus offer a novel biological and pharmacological target in treatment of PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome (PCOS), $\alpha 2$ adenoceptor, clonidine, yohimbine.