Thesis

Submitted for the Partial Fulfillment of Master Degree ***in***
Obstetrics and Gynecology

Presented by:

Rina Mohamed Bakr
M.B.B.Ch. Al azhar university

Under Supervision of

Prof. Dr. Hisham Mohamed Fathi
Professor of Obstetrics and Gynecology
Faculty of medicine
Ain shams university

Dr. Ahmed KHairi Mekled
Assistant, professor of obstetric and Gynecology
Faculty of medicine
Ain shams university

Dr. Mostafa Fouad Gomaa
Lecturer of Obstetric and Gynecology
Faculty of medicine
Ain shams university

Faculty of Medicine
Ain Shams University
٢٠١٢

List of Contents

دلائل الجهاز المناعي فى الدم لحالات تكيس المبايض

رســـــالة توطئة للحصول على درجة الماجستير فى امراض النساء والتوليد

الطبيبة/رينا محمد بكر مجاهد
بكالوريوس الطب والجراحة - جامعة الأزهر

تحت إشـراف

الأستاذ الدكتور /هشام محمد فتحي
أستاذ أمراض النساء والتوليد
كلية الطب – جامعة عين شمس

دكتور / أحمد خيري مقلد
أستاذ مساعد أمراض النساء والتوليد
كلية الطب – جامعة عين شمس

دكتور / مصطفى فؤاد جمعة
مدرس أمراض النساء والتوليد
كلية الطب – جامعة عين شمس

كليـــــــــة الطب
جامعة عين شمس
٢٠١٢

Serologic[illegible]rkers of Autoimmunit[illegible] Women with Polycystic Ovary Syndrome

List of Abbreviations

١٧OH	:	١٧a-hydroxylase
ACTH	:	Adreno-cortico-tropic hormone
AGES	:	Advanced glycation end products
AIT	:	Autoimmune thyroiditis
AMA	:	Anti mullerian hormone
AMA	:	Antimitochondrial antibodies
ANA	:	Antinuclear antibodies
Anti DNA	:	Anti double strand DNA antibodies
AOA	:	Anti overian antibodies
ARA	:	Anti reticulin antibodies
ASRM	:	American society foe reproductive medicine
BMI	:	Body mass index
BPA	:	Bisphenol A
CA	:	Confidance interval
CC	:	Clomiphene citrate
CVA	:	Cardiovascular disease
DHEA	:	Dehydrepiandrsterone
DHEAS	:	Dehydrepiandrsterone sulphate
DHT	:	Dihydrotestosterone
DM	:	Diabetes mellitus type ٢
EIA	:	Enzyme immunoassay
ELISA	:	Enzyme linked immuno-sorbent assay
ESHRE	:	European society for human reproduction and embryology
Fertil Steril	:	Fertility and sterility
FSH	:	Follicular stimulating hormone
FT٤	:	Free thyroxine
GH	:	Growth Hormon
GH	:	Growth-hormone
GnRH	:	Gonadotropin releasing hormone
HLA	:	Human leucocytic antigen
IgA	:	Immunoglobulin A
IGF-١	:	Insulin like growth factor

List of Abbreviations (Cont.)

IgG	:	Immunoglobulin G
Igm	:	Immunoglobulin M
IL١	:	Inter leukin١
IL٤	:	Inter leukin٤
IL٦	:	Inter leukin٦
IVF	:	In vitro fertilization
LE	:	Lupus erythmatosus
LH	:	Lutinizing hormone
LKMA	:	Liver kidney microsome antibodies
MHC	:	Major histo compatibility cmplex
PCA	:	Gastic parietal cell antibodies
PCO	:	Polycystic ovary
PCOD	:	Polycystic ovarian disease
PCOS	:	Polycystic ovary syndrome
PCR	:	Polymerase chain reaction
POF	:	Premature ovarian failure
SCA	:	Steroid cell antibodies
SHBG	:	Sex hormone binding globulin
SLE	:	Systemic lupus erythematosus
SLE	:	Systemic lupus erythematosus
SMS	:	Smooth Muscle cell Antibodies
TG	:	Thyroglobin
TMA	:	Thyroid microsome antibodies
TPO	:	Thyroperoxidase
TRH	:	Thyrotropin releasing hormone
TSH	:	Thyroid stimulating hormone
TSH	:	Thyroid stimulating hormone

List of tables

Table	*Title*	*Page*
١	Serum autoantibodies in female infertility and infertility-related diseases.	٤٢
٢	Etiology of female infertility	٥٩
٣	the prevalence of different types of ANAs for different diseases	٦٥
٤	Clinical characteristics of study group	٦٧
٥	Clinical characteristics of control group	٧٧
٦	Comparison between study and control groups as regards clinical characteristics	٧٨
٧	Endocrinal function of study group	٧٩
٨	Serum level of ANA in the study group	٨٠
٩	Serum level of Anti-DsDNA in the study group	٨١
١٠	Endocrinal function of control group	٨٢
١١	Serum level of ANA in the control group	٨٣
١٢	Serum level of Anti-DsDNA in the control group	٨٤
١٣	Comparison between study and control groups as regards to endocrinal function	٨٥
١٤	Comparison between study and control groups as regards to autoimmune ANA	٨٩
١٥	Comparison between study and control groups as regards serum level of Anti-DsDNA	٩١
١٦	Correlation between serum level of ANA and clinical characteristics	٩٣

List of tables (Cont.)

Table	*Title*	*Page*
١٧	Correlation between serum level of ANA and endocrinal function	٩٤
١٨	Correlation between serum level of Anti-dsDNA and clinical characteristics	٩٦
١٩	Correlation between serum level of Anti-dsDNA and endocrinal function	٩٧

List of Figures

Figure	*Title*	*Page*
١	Ultrasound of an Ovary in PCOS.	٦
٢	Schema of aetiology and clinical features including reproductive, metabolic and psychosocial features of polycystic ovary syndrome (PCOS).	٤١
٣	Comparison between study and control groups as regards to LH	٨٦
٤	Comparison between study and control groups as regards to LH/FSH	٨٧
٥	Comparison between study and control groups as regards to TSH	٨٨
٦	Comparison between study and control groups as regards to ANA	٩٠
٧	Comparison between study and control groups as regards to serum level of Anti-dsDNA	٩٢
٨	Correlation between serum level of ANA and endocrinal function	٩٥

List of Abbreviations i

List of Tables iv

List of Figures vii

Introduction and Aim of the work ١

Review of Literature ٦

* Polycystic ovarian syndrome (PCOS) ٦

* Pathogenesis of PCO ٢٤

* Management of polycystic ovary syndrome ٤٧

* Theories of Polycystic Ovary (Pco) ٢٤

* Immune Markers of Polycystic Ovary ٤٧

Patients and Methods ٧٠

Results ٧٦

Discussion ١٠٠

Summary ١٠٧

Conclusion ١١٠

Recommendations ١١١

References ١١٢

Arabic Summary ..... --

First of all, thanks to ***Allah,*** *the most merciful for guiding me through and giving me the strength to complete this work the way it is.*

It Is pleasure to express my deepest thanks and profound respect to my honored professor, ***Prof. Dr. Hisham Mohamed Fathi,*** *professor of Obstetrics and Gynecology, Faculty of medicine Ain shams university, for this continuous encouragement and valuable supervision and guidance throughout this work, it has been an honour and a privilege to work under his generous supervision.*

Also I wish to express my deep gratitude to ***Prof. Ahmed KHairi Mekled*** *Assistant, professor of obstetric and Gynecology Faculty of medicine*

Ain shams university, for this kind support, help and careful supervision. I wish to be able one day to return to him a part of what he had offered to me.

I am also deeply grateful and would like to express my sincere thanks and gratitude to ***Dr. Mostafa Fouad Gomaa*** *Lecturer of Obstetric and Gynecology, Faculty of medicine, Ain shams university, for his great help and support and his continuous guidance, correction and explanation.*

No words could adequately express my deep appreciation to my family, for their continuous support and guidance. I shall remain indebted to them all my life.

Rina Mohammed Bakr

الملخص العربي

إن مرض تكيس المبايض يعتبر اشهر امراض الغـــدد الصـــماء فـــى السيدات فى مرحلة الحمل والرضاعة (فترة الخصوبة عند السيدات) ويحدث هذا بمعدل واحد لكل سبعة سيدات ويحدث عدم تبويض بشكل منتظم بمعـــدل ثلثـــي الحالات.

ويختلف معدل انتشار هذا المرض بسبب اختلاف الجنســـية والموقـــع الجغرافي للسيدات محل الدراسة وبالرغم من ذلك فإن المعدل الناتج عن افضل الدراسات يبلغ ٦ ٧% من السيدات فى عمر الخصوبة.

إن تعريف مرض تكيس المبايض يدور حوله الاختلاف منذ فترة طويلة وتبعا لتعريف روتيريدرم لخصائص هذا المرض يشمل اثنان من ثلاثه وهـــم: (عدم وجود تبويض ، زيادة هرمونات الاندرجين، وجود تكيس بالمبيض).

وتبعا للجمعية الاوربية لعلم الاجنة والخصوبة وكذا الجمعية الامريكيـــة للخصوبة فى روتيردام ٢٠٠٣.

فإن مرض تكيس المبايض يعرف بوجود اثنان من ثلاثة خصائص:

١ قله التبويض او عدم حدوته.

٢ ارتفاع نسبة هرمون الاندروجين.

٣ وجود تكيسات المبايض ويمكن رؤيتها بالاشعة التليفزيونية.

إن مرض تكيس المبايض يتميز بزيادة عدد البويضات الغير قادرة علي إنتاج بويضات ناضجة وهذا يرجع إلى اختلال إفراز هرمون (LH) والهرمون المنشط للبويضه (FSH).

إن السيدات المصابات بتكيس المبيضين لديهن اختلال بعملية الايـــض للاستروجين والاندروجين وارتفاع نسبة هرمونات الاندروجين (التيستوستيرون والاندروستينديون وسلفات الديهيدروابياندروستيرون).

وكذلك هذا المرض له علاقه بارتفاع نسبه الانسولين نتيجه لارتفاع مضادات الانسولين بالدم وان السمنة لمن دلائل ذلك وترجع هذه الزيادة فى نسبة مضادات الانسولين بالدم فى حالات تكيس المبيضين إلى النقص بمستقبلات الانسولين وان زيادة الانسولين بالدم ادي إلى زيادة تاثير الجونادوتروبين علي وظائف المبيضين.

وبالإضافه إلى ذلك فإن زيادة الانسولين فى هذه الحالات وجد ان له علاقة بالهرمون التي تفرزه الخلايا الدهنية الذى ينظم ايض الدهون ومعدل الجلوكوز بالدم ولذا فإن السيدات المصابات بتكيس المبيض يلاحظ فيهن انخفاض معدل هرمون المفروز من الخلايا الدهنية عنه فى السيدات اللاتي لا تعاني من هذا المرض.

ويرجع ميكانيكيه توقف التبويض وزيادة نسبه هرمون الاندروجين الى زيادة هرمون(LH) الذى يفرز من الفص الامامى للغدة النخامية الذى بدوره ادى الىزيادة افراز هرمون الاندروجين وبسبب انخفاض نسبة الهرمون المنشط للبويضات(FSH) مقارنة بزيادة نسبة هرمون ال (LH) ادى ذلك الى عدم القدرة على تحويل الاندروجين الى الاستروجين وتبعا لذلك فان انخفاض نسبة هرمون الاستروجين ادى الى توقف التبويض.

وان امراض المبايض مثل الفشل المبكر للمبيضين وجد ان له علاقة بالخلل فى الجهاز المناعى

وحديثا دراسات قليله قد قامت بدراسه الارتباط بين مرض تكيس المبايض والخلل بالجهاز المناعي حيث اجريت الدراسة علي مائة وتسعة سيدة وقيست فيهن نسبه الاجسام المضادة للنيوكليوسوم والهيستون وللكروموزومات (DNA) باستخدام طريقة الاليزا وكانت نتائج هذه الدراسة هي: ان الاهمية تكمن فى قياس نسبة الاجسام المضادة للهيستون وللكروموزومات.

وفي دراسه اخرى اجريت علي (٣٦) سيدة حيت قيس لهن نسبه الاجسام المضادة لكل من العضلات الدقيقة (SMA) ولميكروزومات الكبد

والكلي (LKMA) وميكروزوم الغدة الدرقيه (TMA) ولخلايا المعدة السطحيه (PCA) ولنيوكليوسوم الخلية (ANA) وللروتيكولين (ARA) وللميتوكوندريا (AMA) باستخدام طريقة الإشعاع المناعي الغير مباشر حيث وجد ان اهميـــة الاختلاف فى قياس نسبة الاجسام المضادة للنيوكليوسوم وللعضـــلات الدقيقـــة موجودة فى سبعة حالات لكل ٣٩٢ حالة من مرضى تكيس المبيضين وبـــاقي الاجسام المضادة سالبه.

ويرجع هذا الاختلاف بين الدراسات إلى استخدام طرق مختلفة للدراسة ومن الامراض الاخرى من الجهاز المناعي متـــل مـــرض الذئبـــة الحمـــراء والروماتيد وجود انه مرتبط باختلاف النوع.

ومن الدراسات الاكاديمية تلك التي اجريت بمستشفى ويل هيلمنين بفيينا حيت اجريت الدراسه علي (١٠٩) سيدة مصابه بتكيس المبايض و (١٠٩) سيدة غير مصابة بهذا المرض وقيســـت نســـبة الاجســـام المضـــادة للنيوكليوســـوم والهيستون وللكروموزومات (DNA) وكانت نتيجة هذه الدراسة ان الســـيدات المصابات بتكيس المبايض لديهن ارتفاع فى نسبة الاجسام المضادة للهيســـتون وللكروموزومات (DNA)بينما نسبة الاجسام المضادة للنيوكليوسوم متساوية فى المجموعتين.

المرضى وطرق البحث:

الدراسة سوف تتم بمستشفى جامعة عين شمس خلال الفترة من مـــارس ٢٠١١ وحتى شهر فبراير ٢٠١٢ حيت تجرى الدراســـه علـــي (١٠٠) ســـيدة مـــنهن خمسون سيدة تعاني من تكيسات بالمبيضين وخمسون سيدة اصحاء.

الصفات الواجب توافرها فى عينه الدراسه :

١ عدم تناول اي ادويه لمدة ثلاث شهور سابقه.

٢ لديهن انضباط فى وظائف الغدة الدرقية.

٣ انضباط نسبة هرمون اللبن.

٤ يعانين من عدم القدرة علي الإنجاب (العقم الاولى).

٥ يشخص تكيس المبيضين فى هؤلاء السيدات بالاشعة التليفزيونية والتحاليل اللازمة لتاكيد هذا المرض.

خصائص الاستبعاد:

١ السيدات اللاتي تناولن اي ادويه.

٢ إذا كان لديهن خلل بوظائف الغدة الدرقية او ارتفاع فى نسبة هرمون اللبن.

٣ تعاني من ارتفاع بضغط الدم.

٤ إذا تناولت السيدة اي علاج هرموني لمرض تكيس المبيضين.

٥ إذا كانت السيدة مصابه باي مرض اخر بالجهاز المناعي متل (الذئبة الحمراء والروماتيد....إلخ).

وبعد موافقة السيدات المصابات بتكيس المبيضين وإمضائها إقرار بالموافقة علي إجراء هذه الفحوصات.

نتعرف منها تفصيليا عن اي خلل بالدورة الشهرية وعما إذا كانت تعاني من زيادة فى نمو شعر الجسم ــ حب الشباب ــ عدم النمو التدي ــ عقم اولى.

١ تسال كل سيدة عما إذا كانت تعاني من اي مرض اخر بالجهاز المناعي متل الذئبة الحمراء والروماتيد....إلخ.

٢ إذا كانت تعاني من ارتفاع بضغط الدم او مرض البول السكري .

٣ نتعرف منها ايضا عما إذا كانت بعائلتها اي سيدة اخرى تعاني من مرض تكيس المبايض ام لا.

الفحص الشامل لكل سيدة شاملا اخذ العلامات الحيوية لكل منهن ملاحظة وجود شحوب او إصفرار بالوجة والجسم ــ فحص القلب والصدر ــ اكتشاف وجود حب الشباب او زيادة نمو الشعر او بالجسد زيادة فى وزن الجسم.

الكشف علي البطن وملاحظة زيادة نمو الشعر بالجسم ووجود اي اورام بالبطن.

- فحص الحوض: الفحص المهبلي للتاكد من وجود اي اورام بالحوض ام لا.

التحاليل المعمليه لكل سيدة وتشمل:

١ قياس نسبة هرمون الليتونبزينج (LH) والهرمون المنشط للمبايض (FSH) فى اليوم الثالث للدورة الشهرية.

٢ قياس نسبة هرمون اللبن (PH) والهرمون المنشط للغدة الدرقية (TSH).

٣ قياس نسبة السكر بالدم (صائم وبعد الاكل بساعتين).

٤ قياس نسبة الانسولين بالدم.

٥ عمل اشعة تليفزيونية للتاكد من وجود تكيسات بالمبيضين ام لا.

٦ قياس نسبة الاجسام المضادة لكل من النيوكليوسوم بطريقة القياس المناعي للانزيم وقياس نسبة الاجسام المضادة للكروموزمات (DNA) بطريقة الإليزا (وهذا محل الدراسة).

تم إجراء هذه الدراسة بمستشفى التوليد بجامعة عين شمس (العيادات الخارجية لعلاج العقم). وهى دراسة استطلاعية تدخلية والتى شملت ١٠٠ حالة قُسمت إلى مجموعتين:

المجموعه الاولى: شلمت ٥٠ سيدة مصابة بمتلازمة تكيس المبايض.

المجموعه الثانيه: المجموعة الضابطة وتالفت من ٥٠ سيدة فى نفس العمر، والخصوبة.

تم اتخاذ دلالات المناعة الذاتية (مضادات الحامض النووى المزدوج مضادات نواة الخلية) لعمل مقارنة بين المجموعتين عن طريق اختبار المصل فى اليوم الثالث من دورة الطمث.

اظهرت نتائج هذا البحث ان هذه الدلالات المصلية بالمناعة الذاتية زادت زيادة ملحوظة فى المجموعة الاولى المصابة بمرض تكيس المبايض عن المجموعة الضابطة؛ مما يدل على ان هذه الدلالات المصلية للمناعة الذاتية تكون مصاحبة لمرض تكيس المبايض وتلعب دوراً هاماً فى التسبب فى هذا المرض.

Introduction

Polycystic ovarian syndrome is the commonest endocrine disorder in women of a reproductive age, occurring in approximately one in seven women. Of these women approximately two-thirds will not ovulate on a regular basis ***(Hart, .)***.

The prevalence of polycystic ovarian syndrome varies by ethnic group and geographic area studied. However, the best population based studies suggest the prevalence is approximately ٦-٧٪ in reproductive aged women ***(Lewis, ٢٠٠٧).***

The definition of the polycystic ovary syndrome has been controversial for a long time. Rotterdam consensus established precise criteria since two among three set the definition as follow: anovulation, hyperandrogenism and polycystic ovaries ***(Mourali et al., .)***.

According to the joint meeting of the European Society for Human Reproductive and Embryology (ESHRE) and the American Society for Reproductive-Medicine (ASRM) in Rotterdam, ٢٠٠٣; PCOS is defined as the presence of two of the following three criteria: oligo-ovulation or anovulation; clinical and/or biochemical hyper androgenism; and polycystic ovaries on ultrasound examination (Rotterdam ESHRE/ ASRM- sponsored PCOS Consensus Workshop Group ***(Revised .***

Polycystic ovary syndrome is characterized by an excessive number of small antral follicles in the ovaries that fail to produce adominant follicle on a regular basis and by dissociation in LH and FSH release ***(Adams et al.,)***.