

گرانولوزا، منجر به کاهش تولید استروژن و اینهیبین و در نتیجه سبب افزایش میزان FSH می‌شود که از نشانه‌های اصلی یائسگی است. فولیکولهای کوچک تخمدان، هورمون آنتی‌مولرین (AMH) تولید می‌کنند و بنابراین میزان این هورمون با کاهش ذخایر تخمدانی کاهش پیدا می‌کند.

حتی بعد از دوره گذر از یائسگی نیز به علت پابرجا ماندن جزء استرومایی تخمدان و سلولهای تکا، تولید آندروژن در تخمدان ادامه می‌یابد. غلظت آندروژن در زنان یائسه کمتر از زنان سنین باروری است. چنین به نظر می‌رسد که این یافته بیشتر از اینکه با خود یائسگی در ارتباط باشد، با افزایش سن و کاهش عملکرد تخمدان و غدد فوق کلیه که به مرور زمان رخ می‌دهد ارتباط دارد. در زنان یائسه همچنان میزان اندکی از استروژنهای در گردش یافت می‌شود که عمدتاً در اثر آروماتیزاسیون محیطی آندروژنهای تخمدان و فوق کلیه حاصل می‌گردد. بافت چربی، یکی از محلهای اصلی آروماتیزاسیون است و در نتیجه، چاقی بسیاری از عواقب یائسگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد. چاقی جزو عوامل خطر سرطان پستان و از عوامل محافظت‌کننده در برابر استئوپروز است؛ این آثار احتمالاً از تأثیر مقادیر بالای استروژنهای آزاد درون‌زاکه البته هنوز در طیف یائسگی هستند، ناشی می‌شود.

یائسگی، به طور گذشته‌نگر از هنگام آخرین پرئود قاعدگی تا ۱۲ ماه آمنوره بعد از آن تعریف می‌شود. دوره بعد از یائسگی، به دوران بعد از آخرین قاعدگی گفته می‌شود.

مراحل آخر زندگی تولیدمثلی، با کاهش قدرت باروری و شروع تغییرات سیکل قاعدگی، مشخص می‌شوند. مشخصه مراحل ابتدایی دوران گذر از یائسگی، افزایش تغییرپذیری طول سیکل قاعدگی (مساوی یا بیش از ۷ روز) و ویژگی مراحل انتهایی دوران گذر از یائسگی آمنوره به مدت ۶۰ روز یا بیشتر است. منظور از دوران زودهنگام بعد از یائسگی، حدود ۵-۸ سال بعد از آخرین پرئود قاعدگی است و به دنبال آن مرحله دیر هنگام بعد از یائسگی

یائسگی که به معنی قطع دائمی قاعدگیها است و در اثر ناکارآمدی تخمدان ایجاد می‌شود، به طور میانگین در ۵۲ سالگی رخ می‌دهد (با محدوده ۴۰-۵۸ سالگی). علی‌رغم افزایش شدید «امید زندگی» زنان، سن یائسگی به طور چشمگیر ثابت باقی مانده است. زنان در کشورهای توسعه یافته، تقریباً ۳۰ سال، یا بیشتر از یک‌سوم عمر خود را در دوران بعد از یائسگی سپری می‌کنند. سن هنگام یائسگی، ظاهراً به صورت ژنتیکی تعیین می‌شود و تحت تأثیر نژاد، قومیت و سن هنگام منارک قرار نمی‌گیرد. منظور از یائسگی زودهنگام<sup>(۱)</sup>، وقوع یائسگی بین ۴۰ و ۴۵ سالگی است و این وضعیت تقریباً در ۵ درصد زنان رخ می‌دهد. اصطلاح یائسگی پیش‌از موعد<sup>(۲)</sup>، از بین رفتن دائمی عملکرد تخمدان را پس از ۴۰ سالگی توصیف می‌کند (مثلاً به دنبال اوفورکتومی دوطرفه). نارسایی اولیه تخمدان<sup>(۳)</sup> (POI)، به کاهش عملکرد تخمدان قبل از ۴۰ سالگی گفته می‌شود و ممکن است دائمی نباشد. POI تقریباً در ۱ درصد زنان رخ می‌دهد. عوامل مرتبط با یائسگی زودهنگام یا POI شامل تماسهای توکسیک، اختلالات ژنتیکی، اختلالات اتوایمیون و جراحی لگن هستند. زنان سیگاری با یائسگی زودهنگام‌تر مواجه می‌شوند؛ همین مسأله در مورد بسیاری از زنان نیز که تحت شیمی‌درمانی یا پرتودرمانی قرار گرفته‌اند صدق می‌کند.

اگرچه یائسگی با تغییراتی در هورمونهای هیپوتالاموسی و هیپوفیزی که سیکل قاعدگی را تنظیم می‌کنند همراه است، یائسگی رویدادی مرکزی محسوب نمی‌شود، بلکه در واقع به منزله نارسایی اولیه تخمدان است. در سطح تخمدان، تخلیه فولیکولهای تخمدان (با بیشترین احتمال در اثر آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) رخ می‌دهد. بنابراین، تخمدان دیگر قادر به پاسخدهی به هورمونهای هیپوفیزی (FSH و LH) نیست و در نتیجه، تولید تخمدانی استروژن و پروژسترون متوقف می‌شود. محور تخمدان - هیپوتالاموس - هیپوفیز، در طی دوره گذر از یائسگی دستخوش تغییر نمی‌شود؛ بنابراین، میزان FSH در پاسخ به نارسایی تخمدان و در غیاب فیدبک منفی صادر شده از تخمدان، افزایش می‌یابد. آترزی فولیکولها، به ویژه سلولهای

1 - Early menopause      2 - Premature menopause  
3 - Primary ovarian insufficiency

فرامی‌رسد. افزایش میزان FSH، کاهش تعداد فولیکولهای آنترال تخمدان و کاهش میزان اینهیپین B و AMH، در همراهی با تغییرات سیکل قاعدگی رخ می‌دهند.

تخمدان تنها منبع اووسیت، منبع اصلی استروژن و پروژسترون و یکی از منابع عمده آندروژنها در زنان است. یائسگی، منجر به بروز ناباروری در اثر تخلیه اووسیتها می‌شود. چنین به نظر می‌رسد که قطع تولید پروژسترون از تخمدان، هیچ‌گونه پیامد بالینی ندارد (بجز افزایش خطر پرولیفراسیون، هیپرپلازی و سرطان اندومتر در ارتباط با تداوم تولید استروژن درونزا و یا تجویز استروژن بلامنازع به زنان یائسه). عواقب بالینی یائسگی، عمدتاً با کمبود استروژن در ارتباط هستند.

### نگرانیهای مرتبط با سلامت بعد از یائسگی

#### ■ علایم وازوموتور

علایم وازوموتور تقریباً در ۷۵ درصد زنان حول وحوش یائسگی رخ می‌دهند. این علایم در اکثر زنان به مدت ۱-۲ سال بعد از یائسگی پابرجا می‌مانند، اما در برخی دیگر تا ۱۰ سال یا بیشتر نیز تداوم می‌یابند. گرگرفتگی، علت اصلی مراجعه زنان برای دریافت مراقبت در دوران یائسگی است. گرگرفتگی سبب آشفته‌گی زنان در محیط کار و اختلال فعالیتهای روزانه می‌شود و خواب فرد را نیز بر هم می‌زند. بسیاری از زنان، دشواری در تمرکز و ناپایداری عاطفی را در طی دوره گذر از یائسگی گزارش می‌کنند. میزان بروز بیماری تیروئید با بالا رفتن سن زنان افزایش می‌یابد؛ بنابراین، تستهای عملکرد تیروئید باید در مواردی که علایم وازوموتور، آتیپیک یا مقاوم به درمان هستند، انجام شوند.

علایم وازوموتور در نتیجه قطع ناگهانی استروژن و نه صرفاً کمبود استروژن، به وجود می‌آیند. به عنوان مثال، در زنان جوان مبتلا به نارسایی اولیه تخمدان در اثر سندرم ترنر، میزان بسیار زیاد FSH و میزان اندک استروژن دیده می‌شود، اما تا زمانی که این بیماران با استروژن درمان نشده و سپس این درمان متوقف نشده است، گرگرفتگی رخ نمی‌دهد.

تغییرات شیوه زندگی، ممکن است به صورت بی‌خطر علایم وازوموتور را کاهش دهند. زندگی در محیط خنک، با دفعات کمتر ابتلا به گرگرفتگیهای عینی (اوبژکتیو) و ذهنی (سوبژکتیو) همراه است؛ بنابراین باید به زنانی که دچار این علایم هستند توصیه کرد دمای اتاق را پایین نگه دارند و لباس نازک و سبک بپوشند. زنان دچار اضافه وزن و زنان سیگاری در مقایسه با زنان دارای وزن طبیعی و غیرسیگاری، به علایم وازوموتور شدیدتری مبتلا می‌شوند.

درمان با استروژن (ET) سیستمیک، مؤثرترین روش موجود برای درمان علایم وازوموتور است. اگرچه ترکیبات کم‌دوز معمولاً

مؤثر هستند، زنان جوان و زنانی که اخیراً اوفورکتومی شده‌اند، ممکن است به دوزهای بیشتری نیاز داشته باشند. اگر بیمار دارای رحم باشد، درمان همزمان با پروژستین ضرورت دارد، اما در موارد درمان با ET کم‌دوز می‌توان از درمان متناوب با پروژستین نیز استفاده کرد. در زنان سالم و غیرسیگاری که در دوره گذر حول وحوش یائسگی دچار گرگرفتگیهای ناتوان‌کننده می‌شوند، کنترل اسپیروهای خوراکی (OCPها) گزینه‌ای عالی هستند. دوزهای بالای استروژن (سوپرافیزیولوژیک) و پروژستین در کنترل اسپیروهای خوراکی، علاوه بر اینکه در درمان علایم وازوموتور مؤثر هستند، سیکلهای قاعدگی را نیز کنترل می‌کنند. نوعی کمپلکس استرونی انتخابی بافت که ترکیبی از استروژن کنزورگ (CE به میزان ۰/۴۵ میلی گرم) و بازدوکسیفن<sup>(۱)</sup> (BZA: آگونیست - آنتاگونیست با دوز ۲۰ میلی گرم) است و روزی به تعداد یک قرص خوراکی به کار می‌رود، برای درمان علایم وازوموتور (VMS) در زنان یائسه دارای رحم پذیرفته شده است. BZA سبب محافظت از اندومتر می‌شود و در نتیجه، پروژستین مورد نیاز نیست.

درمان هورمونی باید با کمترین دوز مؤثر و برای مدتی که به منظور دستیابی به اهداف درمان مورد نیاز است، مورد استفاده قرار گیرد. چون علایم وازوموتور ظاهراً در نتیجه قطع ناگهانی استروژن و نه صرفاً میزان کم استروژن به وجود می‌آیند، اگر توقف درمان با استروژن مدنظر باشد، باید دوز آن به آهستگی و به مرور زمان کاهش داده شود. قطع ناگهانی درمان، منجر به بازگشت شدید علایم آزاردهنده در ۵۰ درصد از زنان تحت درمان هورمونی (HT) می‌شود.

در زنانی که از مصرف استروژن امتناع می‌کنند و یا در مواردی که استفاده از استروژن کنترااندیکاسیون دارد، گزینه‌های دیگری در دسترس هستند. درمان با پروژستین صرفه شامل مدروکسی پروژسترون استات و پروژسترون میکرونیزه. دفعات و شدت گرگرفتگیها را کاهش می‌دهد. همچنین، داروهای متعددی که مسیرهای نوروترانسمیتر مرکزی را تغییر می‌دهند، VMS را کاهش می‌دهند. داروهایی که تون نورآدرنرژیک مرکزی را کاهش می‌دهند (مانند کلونیدین)، گرگرفتگی را کاهش می‌دهند اما اثر آنها چندان زیاد نیست. عوارض جانبی بالقوه این داروها، شامل هیپوتانسیون اورتواستاتیک (وضعیتی) و خواب‌آلودگی هستند.

«مهارکننده‌های انتخابی برداشت مجدد سروتونین یا سروتونین / نوراپی نفرین» (SSRIها / SNRIها) نیز دفعات و شدت گرگرفتگیها را کاهش می‌دهند و روش اصلی درمان غیرهورمونی محسوب می‌شوند. عوارض جانبی SSRIها / SNRIها، شامل تهوع، احساس گیجی سر، خشکی دهان، بی‌خوابی و اختلال عملکرد جنسی هستند. پاروکستین سیستم آنزیمی تبدیل‌کننده

برای درمان تشنج و درد نوروپاتیک به تأیید رسیده‌اند. این عوامل در چندین کارآزمایی تصادفی (RCT) به‌طور معنی‌دار بیشتر از پلاسبو دفعات و شدت گرگرفتگی‌ها را کاهش داده‌اند. چون عوارض جانبی شامل دیس‌اریان‌تاسیون، سرگیجه و خواب‌آلودگی هستند، بهتر است مصرف گاباپنتین و پرگابالین محدود به هنگام خواب و برای درمان تعریق‌های شبانه و اختلال خواب مرتبط با آن باشد. زنانی که عمدتاً دچار تعریق شبانه و اختلال خواب هستند، ممکن است از داروهای خواب‌آور سود ببرند.

### ■ سندرم ادراری - تناسلی یائسگی

GSM، تغییرات آناتومیک و علائم ناشی از کمبود استروژن را که بر لبها، واژن، پیشابراه و مثانه تأثیر می‌گذارد، توصیف می‌کند. علائم به شرح زیر هستند: تحریک، خشکی، سوزش آزاردهنده دستگاه تناسلی؛ فوریت دفع ادرار، دیزوری و عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری (UTI)؛ و خشکی و درد در هنگام فعالیت جنسی. آتروفی ولوواژینال (VVA) از اجزای GSM است. علائم آزاردهنده VVA بسیار شایع هستند، حداقل ۵۰ درصد زنان یائسه را گرفتار می‌کنند و اثر نامطلوب چشمگیری بر کیفیت زندگی دارند. اگرچه علائم وازوموتور عموماً با گذشت زمان بهبود پیدا می‌کنند، در صورت عدم درمان، GSM به‌طور تدریج بدتر می‌شود.

فرآورده‌های واژینال غیرهورمونی که به‌صورت بدون نسخه (OTC) در دسترس هستند، در اغلب موارد مداخله درمانی آغازین محسوب می‌شوند. لوبریکانتهای واژینال (آب، سیلیکون یا فرآورده‌های بر پایه روغن) اصطکاک را کاهش و میزان راحتی را در هنگام فعالیت جنسی دخولی از جمله آمیزش جنسی افزایش می‌دهند. مرطوب‌کننده‌های طولانی‌اثر واژینال که دو تا سه بار در هفته به کار می‌روند، واژن را می‌پوشانند و سبب حفظ رطوبت و کاهش علائم می‌شوند.

فعالیت‌هایی که سبب کشش، تحریک و افزایش قدرت ناحیه تناسلی می‌شوند، سلامت ولوواژینال را بهبود می‌بخشند. در صورت اندیکاسیون، باید پس از یائسگی فعالیت جنسی با یا بدون پارتنر تشویق شود. درمان فیزیکی (PT) لگن و استفاده از دیلاتورهای واژینال، سبب درمان مؤثر دیس‌پارونی شدید می‌شود. اگر درمان‌های غیرهورمونی مؤثر نباشند، ET برای درمان خشکی واژن، دیس‌پارونی و علائم مرتبط پذیرفته شده است. در صورت فقدان علائم وازوموتور، دوز کم استروژن واژینال به ET سیستمیک ترجیح داده می‌شود که به‌علت جذب حداقل و میزان بالای بی‌خطری آن است. دوزهای کم کرم استروژن (۰/۵ گرم)، حتی در صورتی که فقط ۲-۳ بار در هفته تجویز شوند، مؤثر هستند. قرص واژینال استرادیول (۴ میکروگرم) نیز که دو بار در هفته استعمال می‌شود، در مقایسه با کرم واژینال استروژن کیفیت‌کامی کمتر و کاربرد آسانتری دارد. نوعی حلقه واژینال حاوی استروژن (۷/۵ میکروگرم در روز) نیز که هر ۳ ماه یک بار در واژن

### جدول ۱-۱۸: روش‌هایی برای درمان علائم وازوموتور

| خورمون درمانی                                            |
|----------------------------------------------------------|
| ● درمان با استروژن                                       |
| ● درمان با پروژستین <sup>(۱)</sup>                       |
| ● درمان مرکب با استروژن / پروژستین                       |
| ● درمان مرکب با استروژن کنزوگه / بازدوکسیفن              |
| داروهای غیرهورمونی نسخه‌ای                               |
| ● آگونیست آلفا با اثر مرکزی                              |
| ● کلونیدین <sup>(۱)</sup>                                |
| ● مهارکننده‌های انتخابی برداشت مجدد سروتونین و اپی‌نفرین |
| ● باروکستین                                              |
| ● ونلافاکسین <sup>(۱)</sup>                              |
| ● اسیتالوپرام <sup>(۱)</sup>                             |
| ● آنالوگ‌های گاما - آمینوبوتیریک اسید                    |
| ● گاباپنتین <sup>(۱)</sup>                               |
| ● پره‌گابالین <sup>(۱)</sup>                             |
| داروهای غیر نسخه‌ای <sup>(۱)</sup>                       |
| ● مکمل‌های ایزوفلاون                                     |
| ● محصولات سویا                                           |
| ● کوهوش سیاه                                             |
| تغییرات شیوه زندگی                                       |
| ● کاهش دمای بدن                                          |
| ● حفظ وزن در حد مطلوب                                    |
| ● ترک استعمال دخانیات                                    |
| ● تکنیک‌های پاسخ تن‌آرامی (relaxation)                   |
| ● یوگا                                                   |
| ● طب سوزنی                                               |

۱: برای درمان علائم وازوموتور، مورد تأیید FDA قرار نگرفته است.

تاموکسیفن به شکل فعال را مهار می‌کند و در نتیجه، در زنانی که برای پیشگیری از سرطان پستان یا درمان آن تاموکسیفن دریافت می‌کنند، نباید اقدام به تجویز پاروکستین شود. گاباپنتین و پره‌گابالین، آنالوگ گاما - آمینوبوتیریک اسید هستند و

تأثیر بگذارند. افزایش سن، بیماریهای همزمان، تغییرات روانشناختی و عوامل ارتباطی و اجتماعی، صرف نظر از تغییرات مستقیم فیزیولوژیک و هورمونی یائسگی، بر عملکرد جنسی در زنان مسن تأثیر می‌گذارد.

درمان با استروژن (ET)، در درمان خشکی واژن و دیس پارونی و علائم وازوموتور بسیار مؤثر است؛ باوجوداین، چنین به نظر نمی‌رسد که ET تأثیر مستقیمی بر میل جنسی، انگیزش و پاسخ ارگاسمی، به صورت مستقل از نقش آن در درمان علائم یائسگی داشته باشد. درمان با آندروژن برخلاف درمان با استروژن، ممکن است سبب بهبود عملکرد جنسی در جمعیت‌های انتخابی زنان یائسه شود.

خطرهای بالقوه درمان با آندروژن، شامل هیرسوتیسم، آکنه، خشن شدن برگشت‌ناپذیر صدا و تغییرات نامطلوب عملکرد کبد و لیپیدها هستند. چون اکثر آندروژنها به استروژنها آروماتیزه می‌شوند احتمال دارد خطر حوادث قلبی - عروقی یا سرطان پستان افزایش پیدا کند. هیچ‌یک از محصولات آندروژنی برای استفاده در زنان به تأیید نرسیده‌اند.

اگرچه VVA و دیس پارونی پاسخ بسیار خوبی به ET سیستمیک و موضعی، Ospemifence خوراکی و DHEA واژینال می‌دهند، اکثر مشکلات جنسی دیگر را می‌توان به طور مؤثر بدون استفاده از هورمون‌ها درمان کرد. بوپروپیون ممکن است جایگزینی برای SSRIها باشد و یا در شرایط FSD به درمان با SSRI افزوده شود. در زنانی که در اثر درمان با SSRI دچار مشکلات انگیزش و پاسخ ارگاسمی شده‌اند، ممکن است درمان با سیلدنافیل سیترات مؤثر واقع شود، اما این درمان در مورد اکثر مشکلات جنسی زنانه مؤثرتر از پلاسبو نیست.

### ■ استئوپروز

عوامل خطر اصلی شکستگی‌ها تراکم کم استخوانی و استئوپروز هستند. عوامل خطر اصلاح‌ناپذیر عبارتند از: سن، نژاد (آسیایی یا سفیدپوست قفقازی)، جثه کوچک، یائسگی زودرس، سابقه شکستگی در بزرگسالی و سابقه خانوادگی استئوپروز. عوامل خطر اصلاح‌پذیر، شامل کمبود دریافت کلسیم و ویتامین D، استعمال دخانیات، وزن کم، مصرف بیش از حد الکل و شیوه زندگی کم تحرک هستند. وضعیت‌های طبی مرتبط با افزایش خطر استئوپروز به شرح زیر هستند: عدم تخمک‌گذاری در طی سنین باروری (به عنوان مثال، در اثر ورزش بیش از حد یا اختلالات «غذا خوردن»)، هیپرتیروییدی، هیپوپاراتیروییدی، بیماری مزمن کلیه، آرتریت روماتوئید و بیماری‌هایی که مستلزم استفاده سیستمیک از کورتیکواستروئیدها هستند.

قرار داده می‌شود و به تدریج دوز اندکی از استرادیول را آزاد می‌کند، جزو فورمولاسیونهای دارای کاربرد آسان محسوب می‌شود. در مورد مصرف ET کم‌دوز واژینال به مدت حداکثر یک سال، بی‌خطری اندومتری این روش تأیید شده است. باید به زنانی که از استروژن واژینال استفاده می‌کنند گفته شود که هرگونه خونریزی واژینال را گزارش کنند؛ خونریزی واژینال در این بیماران، باید به طور کامل مورد بررسی قرار گیرد. به طور تیپیک، درمان همزمان با پروژستین سیستمیک، در کاربران فرآورده‌های واژینال کم‌دوز استروژن صورت نمی‌گیرد.

ET واژینال، تعداد مشخصی از مشکلات ادراری (مانند تکرر ادرار و احساس فوریت دفع ادرار) و احتمال عفونت‌های راجعه دستگاه ادراری را در زنان یائسه کاهش می‌دهد. چنین به نظر می‌رسد که ET واژینال بی‌اختیاری ادرار را بهبود نمی‌بخشد و بی‌اختیاری احتمالاً با هورمون درمانی سیستمیک بدتر می‌شود. در مطالعات صورت گرفته بر روی حلقه و قرص کم‌دوز استرادیول، تأیید شده است که میزان سرمی استروژن عموماً در محدوده طبیعی زنان یائسه باقی می‌ماند.

مصرف واژینال هورمون دهیدرواپی آندروسترون (DHEA) (۵/۰ درصد روزانه)، درجات متوسط تا شدید دیس پارونی ناشی از VVA را به طور کارآمد درمان می‌کند و برای کاربرد در این اندیکاسیون پذیرفته شده است. بیوپسی‌های اندومتر، پوشش غیرفعال یا آتروفیک رحم را پس از یک سال درمان نشان داده‌اند.

اوسپمیفن<sup>(۱)</sup> (آگونیزست / آنتاگونیزست استروژن، با دوز ۶۰ میلی‌گرم در روز)، نوعی داروی خوراکی است که برای درمان دیس پارونی متوسط تا شدید مرتبط با VVA پذیرفته شده است. عملکرد جنسی بهبود پیدا می‌کند که شامل کاهش درد جنسی و افزایش انگیزش و تمایل جنسی است. بی‌خطری این فرآورده بر اندومتر، در مدت یک سال تأیید شده است. این دارو نیز همانند سایر آگونیزست / آنتاگونیزست‌های استروژن ممکن است سبب افزایش خطر VTE و علائم وازوموتور و کاهش تراکم پستان شود و از آثار مطلوبی بر روی استخوان برخوردار است.

### ■ اختلال عملکرد جنسی

مشکلات جنسی بسیار شایع هستند و تقریباً ۴۰ درصد زنان آمریکایی این مشکلات را گزارش می‌کنند؛ ۱۲ درصد زنان، از نوعی مشکل جنسی در ارتباط با دیسترس فردی شکایت می‌کنند. میزان بروز مشکلات جنسی اضطراب‌آور در زنان میانسال (۴۵-۶۴ سال) به حداکثر می‌رسد و در زنان ۶۵ ساله و مستر به کمترین حد خود می‌رسد. تأثیر خود یائسگی بر عملکرد جنسی، قطعی نیست. VMS آزارنده که سبب اختلال خواب و خستگی می‌شود و نیز دیس پارونی ناشی از GSM، جنبه‌هایی از مرحله گذر از یائسگی هستند که ممکن است مستقیماً بر تمایل و لذت جنسی

جدول ۲-۱۸: عوامل خطر استئوپروز

| اصلاح ناپذیر                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ● سن                                                                                    |
| ● نژاد (سفیدپوست، آسیایی)                                                               |
| ● جثه کوچک بدن                                                                          |
| ● یائسگی زودرس                                                                          |
| ● سابقه شکستگی در بزرگسالی                                                              |
| ● سابقه خانوادگی استئوپروز                                                              |
| اصلاح پذیر                                                                              |
| ● دریافت ناکافی کلسیم و ویتامین D                                                       |
| ● استعمال دخانیات                                                                       |
| ● وزن کم بدن                                                                            |
| ● مصرف بیش از حد الکل                                                                   |
| ● شیوه زندگی کم تحرک                                                                    |
| وضعیت های طبی مرتبط                                                                     |
| ● عدم تخمک گذاری در طی سالهای باروری (مثلاً در اثر ورزش بیش از حد یا اختلالات تغذیه ای) |
| ● هیپرتیروئیدی                                                                          |
| ● هیپوپاراتیروئیدی                                                                      |
| ● بیماری مزمن کلیه                                                                      |
| ● آرتريت روماتوئید                                                                      |
| ● وضعیتهایی که مستلزم کاربرد سیستمیک کورتیکواستروئیدها هستند.                           |

استئوپروز است. ارزیابی BMD، در تمام زنان ۶۵ ساله و بالاتر (صرف نظر از عوامل خطر) و در زنان یائسه جوانتری که دارای یک یا چند عامل خطر هستند (بجز سفیدپوست بودن و یائسه بودن) توصیه می شود.

زنانی که در رژیم غذایی آنان کمبود کلسیم و ویتامین D وجود دارد، از تغییرات تغذیه ای و مواد مکمل سود می برند. توصیه می شود زنان هر روز ۱۲۰۰ میلی گرم کلسیم و ۸۰۰-۱۰۰۰ واحد ویتامین D مصرف کنند. مصرف کلسیم اصولاً باید از طریق رژیم غذایی صورت گیرد. درمان با کلسیم و ویتامین D، ظاهراً سبب کاهش مستقیم خطر شکستگی نمی شود. کاهش خطر استئوپروز و شکستگیها، یکی دیگر از مزایای بهداشتی فراوان ترک استعمال دخانیات و ورزش منظم و محدود کردن مصرف الکل است.

درمان دارویی در تمام زنان مبتلا به استئوپروز (T score کمتر از -۲/۵)، زنان دارای سابقه شکستگی هیپ یا مهره ها و زنان دارای BMD کم که در معرض خطر بالای شکستگی هستند، اندیکاسیون دارد. قبل از شروع درمان، رد کردن علل ثانویه استئوپروز اقدامی عاقلانه است. این ارزیابی، شامل پانل متابولیک جامع، CBC، میزان هورمون محرک تیروئید، میزان هورمون پاراتیروئید، میزان 25-OH ویتامین D و نمونه ادرار ۲۴ ساعته برای سنجش کلسیم است.

داروهای مورد استفاده برای پیشگیری و درمان استئوپروز، عمدتاً شامل داروهای ضد حل شدن استخوان (که از اتلاف توده استخوان می کاهند) و داروهای آنابولیک (که تشکیل استخوان جدید را تحریک می کنند) هستند. هورمون درمانی، به طور کارآمد سبب پیشگیری و درمان استئوپروز می شود و FDA استفاده از آن را برای پیشگیری از استئوپروز تأیید کرده است. درمان استروژنی به ویژه در صورتی که بلافاصله بعد از یائسگی آغاز شود و به مدت طولانی ادامه پیدا کند، میزان شکستگیهای مرتبط با استئوپروز را کاهش می دهد. حتی درمان با دوز بسیار کم استروژن (CE ۰/۳ میلی گرم در روز؛ استرادیول ترانس درمال ۰/۰۱۴ میلی گرم در روز) در همراهی با کلسیم و ویتامین D، سبب افزایش معنی دار تراکم معدنی استخوان در مقایسه با پلاسبو می شود.

داروی آگونیست / آنتاگونیست استروژن به نام رالوکسیفن (۶۰ میلی گرم خوراکی در روز)، از شکستگیهای مهره ها در زنان دارای توده کم استخوان و دچار استئوپروز جلوگیری می کند، اما چنین به نظر می رسد که خطر شکستگیهای غیرمهره ای را کاهش نمی دهد. رالوکسیفن بدون تحریک پستان یا اندومتر، آثار استروژن مانند بر استخوان و لیپیدها اعمال می کند. این دارو برای کاستن از خطر سرطان مهاجم پستان در زنان پرخطر پذیرفته شده است.

بیس فسفوناتها، به طور اختصاصی بازجذب استخوان را مهار می کنند و در پیشگیری و درمان استئوپروز بسیار مؤثر هستند.

از اندازه گیری تراکم معدنی استخوان (BMD) می توان برای تعیین خطر شکستگی، تشخیص استئوپروز، و شناسایی زنانی که از مداخلات درمانی سود خواهند برد، استفاده کرد. BMD به صورت دانسیته مطلق (مواد معدنی بر حسب گرم بر سانتی متر مربع) و ارتباط آن با دو «نورم»، گزارش می شود. امتیاز T یا T score، به منزله تعداد انحرافهای معیار از بالا و پایین میانگین تراکم استخوان در زنان ۳۰ ساله و سالم محسوب می شود. امتیاز Z به تعداد انحراف معیار بالا یا پایین میانگین در زنی با همان سن گفته می شود. امتیاز T مساوی یا بالای -۱، طبیعی در نظر گرفته می شود؛ مقادیر بین -۱ و -۲/۵ به معنی کاهش توده استخوانی در نظر گرفته می شوند؛ و امتیاز مساوی یا پایین تر از -۲/۵ معرف

### جدول ۳-۱۸ : توصیه‌هایی برای کاهش خطر زمین خوردن و شکستگی

|                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ● وجود کلسیم در رژیم غذایی (۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز)، همراه با مکمل فقط در صورت ناکافی بودن دریافت غذایی |
| ● دریافت ویتامین D (۸۰۰-۱۰۰۰ واحد در روز) از طریق رژیم غذایی و / یا مکملها                            |
| ● انجام منظم ورزشهای تحمل وزن و تقویت‌کننده عضلات                                                     |
| ● بهبود تعادل                                                                                         |
| ● افزایش قدرت                                                                                         |
| ● کاهش خطر زمین خوردن و شکستگی                                                                        |
| ● ترک استعمال دخانیات                                                                                 |
| ● محدود کردن مصرف الکل                                                                                |
| ● محدود کردن مصرف مواد تضعف دستگاه عصبی مرکزی                                                         |
| ● اصلاح بینایی، در صورت نیاز                                                                          |
| ● بررسی مسایل ایمنی در منزل                                                                           |
| ● پله‌های موکت‌دار                                                                                    |
| ● تعبیه میله‌های نگهدارنده در حمام و دستشویی                                                          |
| ● چراغ خواب                                                                                           |

بسیاری از ترکیبات مناسب به شرح زیر در دسترس هستند: آلدروونات (۷۰-۳۵ میلی‌گرم در هفته به صورت خوراکی)، ریزدروونات (۳۵ میلی‌گرم در هفته یا ۱۵۰ میلی‌گرم در ماه به صورت خوراکی)، ایباندروونات<sup>(۱)</sup> (۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی در هر ماه یا ۳ میلی‌گرم هر ۳ ماه به صورت وریدی) و اسید زولدرونیک (۵ میلی‌گرم داخل وریدی هر ۲-۱ سال). باید به بیماران آموزش داده شود که بیس فسفوناتها را با معده خالی و یک لیوان بزرگ آب مصرف کنند و حداقل تا ۳۰ دقیقه دراز نکشند و هیچ چیز دیگری نیاشامند و نخورند. کلیرانس کراتینین نیز باید طبیعی باشد. عارضه جانبی اصلی این داروها، دیسترس گوارشی است؛ اولسر مری، استئونکروز فک و شکستگیهای آتیپیک فمور از عوارض بسیار نادر محسوب می‌شوند. این عوارض نادر، در موارد مصرف دوز بالای داخل وریدی و طولانی مدت بیس فسفوناتها محتملتر است. چون اثر باقیمانده ضد شکستگی به مدت چند سال پس از قطع مصرف بیس فسفوناتها پابرجا می‌ماند، روش معقول این است که «تعطیلات دارویی» (دوره‌های عدم مصرف دارو) رعایت شوند و در صورت کاهش خطر شکستگی پس از درمان ابتدایی، درمان پس از ۳-۵ سال متوقف شود.

دنوزوماب<sup>(۲)</sup> (۶۰ میلی‌گرم زیرجلدی هر ۶ ماه)، نوعی آنتی‌بادی مونوکلونال علیه «فعال‌کننده گیرنده لیگاند فاکتور هسته‌ای KB» است. این دارو برای درمان استئوپروز پس از یائسگی پذیرفته شده است و هم شکستگیهای مهره‌ای و هم شکستگیهای هیپ را کاهش می‌دهد. عوارض جانبی نادر این دارو، شبیه عوارض جانبی بیس فسفوناتها هستند. برخلاف اکثر درمانهای استئوپروز که حل شدن استخوان را مهار می‌کنند، هورمون پاراتیروئید (PTHrP1-34) (تری‌پاراتید<sup>(۳)</sup> ۲۰ میکروگرم و آبالوپاراتید<sup>(۴)</sup> ۸۰ میکروگرم زیرجلدی در روز) تشکیل استخوان جدید را تحریک می‌کند و کاهش قابل توجهی را در میزان شکستگیهای مهره‌ای و غیرمهره‌ای باعث می‌شود. مدت تیپیک درمان ۲۴-۱۸ ماه است. زنان درمان شده با دنوزوماب، تری‌پاراتید یا آبالوپاراتید باید به محض قطع دارو یک گزینه دیگر را شروع کنند، چون پس از قطع این دارو اتلاف سریع استخوان رخ می‌دهد. اسپری نازال کلسی‌تونین (میاکلسین<sup>(۵)</sup>، ۲۰۰ واحد در روز داخل بینی) دارویی پذیرفته شده برای استئوپروز «مستقر» است که البته به ندرت تجویز می‌شود.

### ■ بیماری قلبی - عروقی

بیماری قلبی - عروقی (CVD) علت اصلی مرگ در زنان است و ۹۰ درصد زنان به یک یا بیش از یک مورد از عوامل خطر مبتلا هستند. سن و سابقه خانوادگی، جزو عوامل خطر اصلاح‌ناپذیر محسوب می‌شوند. عوامل خطر اصلاح‌پذیر شامل شیوه زندگی بی‌تحرک، چاقی و استعمال دخانیات هستند. وضعیتهای طبی مرتبط با افزایش خطر بیماری قلبی، شامل دیابت، هیپرتانسیون و هیپرلیپیدمی هستند.

در کارآزمایی تصادفی و شاهددار WHI که برای مقایسه درمان هورمونی ترکیبی استروژن - پروژستین (EPT) با پلاسبو صورت گرفت، دیده شد که EPT نه تنها از بروز CHD در زنان سالم جلوگیری نمی‌کند، در واقع سبب افزایش خطر حوادث قلبی - عروقی در زنان مسنتر نیز می‌شود.

آنالیزهای بعدی WHI تأیید کردند که افزایش خطر CHD در کارآزمایی WHI، عمدتاً مربوط به زنان مسن و افرادی بوده که سالها از زمان یائسگی آنان سپری شده بود. افزایش خطر CHD در زنان ۵۹-۵۰ ساله یا زنانی که حداکثر ۱۰ سال از زمان یائسگی آنان سپری شده بود، دیده نشد. اگرچه خطر سکته مغزی با هورمون درمانی افزایش یافته بود (صرف‌نظر از سن و تعداد سالهای سپری شده از یائسگی)، افزایش مطلق خطر سکته مغزی

به صورت آگونیست استروژن عمل می‌کند و خطر هیپرپلازی و سرطان اندومتر را افزایش می‌دهد، در حالی که رالوکسیفن هیچ‌گونه اثر تحرکی بر اندومتر ندارد. مهارکننده‌های آروماتاز (AIها) به درمان کمکی ارجح در زنان پائسته مبتلا به سرطان پستان در مراحل اولیه و مثبت از نظر گیرنده هورمونی، تبدیل شده‌اند.

### نحوه استفاده از هورمون درمانی

استفاده از استروژن بلامنازع، با افزایش خطر هیپرپلازی و سرطان اندومتر همراه است. بنابراین، در تمام زنان دارای رحم، درمان ترکیبی استروژن - پروژستین (EPT) توصیه می‌شود. درمان، به صورت متناوب با تجویز استروژن روزانه و پروژستین به مدت ۱۲-۱۴ روز در ماه، و یا با روش مداوم - ترکیبی با استروژن و دوز کمتر پروژستین روزانه انجام می‌گیرد. رژیمهای متناوب، به خونریزی واژینال منظم و قابل پیش‌بینی منجر می‌شوند. اکثر زنانی که از رژیمهای مداوم - ترکیبی استفاده می‌کنند، در انتهای سال اول درمان به آمنوره دچار می‌شوند، اما خونریزی در این زنان نامنظم و غیرقابل پیش‌بینی است. محصولات ترکیبی کم‌دوز هورمون درمانی (مانند CE/MPA، ۰/۴۵-۱/۵ و ۰/۳-۱/۵ میلی‌گرم در روز)، عموماً به خونریزی breakthrough کمتر و حساسیت کمتر پستان منجر می‌شوند.

برای کاستن از تماس کلی با پروژستین، زنانی که از دوزهای کم استروژنهای خوراکی یا ترانس‌درمال استفاده می‌کنند، ممکن است مصرف متناوب پروژستین (مثلاً ۱۴ روز هر ۳ ماه) را به صورت off-table (خارج از اندیکاسیون اصلی) انتخاب کنند. وسایل داخل‌رحمی حاوی پروژستین که برای جلوگیری از حاملگی در زنان غیر یائسه تأیید شده‌اند، در زنان یائسه تحت درمان با استروژن از اندومتر محافظت می‌کنند، اما برای این اندیکاسیون به تأیید نرسیده‌اند. در هنگام کاربرد این رژیمهای جایگزین، نظارت بیشتر بر اندومتر توصیه می‌شود.

ممکن است تجویز غیرخوراکی ET منافع بیشتر و خطرهای کمتری داشته باشد. عرضه سیستمیک استرادیول از طریق برچسب پوستی - اسپری، ژل یا حلقه واژینال از «اثر عبور اول کبدی» که استروژنهای خوراکی بر لیپیدها، گلوبولینهای متصل‌شونده و عوامل انعقادی اعمال می‌کنند، جلوگیری می‌کند. در زنان مبتلا به بیماری تیروئید در هنگام آغاز ET غیرخوراکی نیازی به تعدیل جایگزینی هورمون تیروئیدی نیست، چون میزان گلوبولین تیروئید افزایش نمی‌یابد. میزان تستوسترون آزاد در ET غیرخوراکی کاهش نمی‌یابد، چون میزان گلوبولین متصل‌شونده به هورمون جنسی تغییر پیدا نمی‌کند و این مساله احتمالاً اثر

در زنان جوانتر ناچیز بود. این داده‌ها از نقش هورمون درمانی در پیشگیری از بیماری قلبی حمایت نمی‌کنند، اما در مورد بی‌خطری استفاده از هورمون درمانی برای علایم آزارنده گرگرفتگی و تعریق شبانه در زنانی که از همه نظر سالم هستند و کمتر از ۶۰ سال دارند و یا کمتر از ۱۰ سال از یائسگی آنها می‌گذرد، اطمینان خاطر ایجاد می‌کنند.

در مطالعات مشاهده‌ای، درمان با استروژن ترانس‌درمال با افزایش خطر بیماری ترومبوآمبولیک وریدی همراه نبوده است.

### سرطان پستان

سرطان پستان، شایعترین سرطان در زنان و دومین علت اصلی مرگ ناشی از سرطان محسوب می‌شود. در زنان ایالات متحده، خطر ابتلا به سرطان تهاجمی پستان در تمام طول عمر زنان ۱۲ درصد است. عموماً چنین توصیه می‌شود زنانی که در معرض خطر متوسط قرار دارند، غربالگری با ماموگرافی را از ۴۰ سالگی شروع کنند و شروع ماموگرافی به بعد از ۵۰ سالگی موکول نشود. غربالگری هر ۱-۲ سال یک بار حداقل تا ۷۵ سالگی، توصیه می‌شود.

عوامل خطر سرطان پستان عبارتند از: سن، سابقه خانوادگی، منارک زودرس، یائسگی دیررس، بعضی از وضعیتهای خاص ناقلی و سابقه بیماری قبلی پستان از جمله آتیپی و سرطان اپی‌تلیال. اوفورکتومی دوطرفه یا حاملگی ترم قبل از ۳۰ سالگی، با کاهش خطر سرطان پستان همراه هستند. بسیاری از این عوامل خطر، با این فرضیه همخوانی دارند که تماس طولانی مدت با استروژن، خطر سرطان پستان را افزایش می‌دهد.

کاربرد طولانی مدت فعلی هورمون درمانی که عموماً به صورت بیش از ۵ سال تعریف می‌شود، در مطالعات مشاهده‌ای با افزایش خطر سلامت پستان در ارتباط بوده است. خطر سرطان پستان در ارتباط با مصرف «استروژن به تنهایی» کمتر و در موارد مصرف «استروژن به اضافه پروژستین» بیشتر است. هورمون درمانی نباید به زنان دارای سابقه سرطان پستان تجویز شود و در زنان در معرض خطر بالا، هورمون درمانی فقط بعد از ارزیابی دقیق منافع و خطرهای بالقوه به کار می‌رود.

از تاموکسیفن با دوز ۲۰ میلی‌گرم خوراکی در هر روز، برای درمان آن دسته از سرطانهای پستان که از نظر گیرنده استروژن مثبت هستند، استفاده می‌شود (تاموکسیفن، آگونیست - آنتاگونیست استروژن است). تاموکسیفن و رالوکسیفن، خطر ابتلا به سرطان پستان را در زنان در معرض خطر بالای این سرطان حدود ۵۰ درصد کاهش می‌دهند و برای این کاربرد به تأیید رسیده‌اند. با استفاده از تاموکسیفن و رالوکسیفن، خطر ترومبوآمبولیسم وریدی حدود ۳ برابر افزایش می‌یابد، که مشابه افزایش خطر مشاهده‌شده با تاموکسیفن در اندومتر

سودمندی در زنان مبتلا به کاهش میل جنسی (لیبیدو) محسوب می‌شود.

برخلاف تجویز خوراکی، مطالعات مشاهده‌ای افزایش خطر حوادث ترومبوآمبولیک وریدی را در موارد مصرف استرادیول ترانس‌درمال نشان نداده‌اند و احتمالاً این روش با خطر کمتر سکته مغزی نیز همراه است. خطر بیماری کیسه صفرا در موارد کاربرد ET ترانس‌درمال همانند موارد مصرف ET خوراکی افزایش پیدا نمی‌کند. HT در زنانی که در معرض خطر بالای بیماری ترومبوآمبولیک وریدی قرار دارند و همچنین در افراد مبتلا به بیماری فعال کبد یا کیسه صفرا، کنتراژدیکه است.

کنتراژدیکاسیونهای استفاده از هورمون‌درمانی عبارتند از: سرطان شناخته شده یا مشکوک پستان یا اندومتر، خونریزی ژنیتال غیرطبیعی تشخیص داده نشده، بیماری قلبی - عروقی

(شامل CHD، بیماری مغزی - عروقی و اختلالات ترومبوآمبولیک)، و بیماری فعال کبد و کیسه صفرا. کنتراژدیکاسیونهای نسبی نیز شامل وضعیتهای پرخطر از نظر اختلالات فوق هستند.

HT گزینه‌ای مناسب برای اکثر زنان سالم و دچار گرگرفتگی است. اگر زن کمتر از ۶۰ سال داشته و یا در حال سپری کردن ۱۰ سال نخست یائسگی باشد، به احتمال زیاد منافع HT از خطرهای آن بیشتر خواهند بود. همانند تمام درمانهای دیگر، HT نیز باید با کمترین دوز مؤثر برای مدت لازم برای برآورده کردن اهداف درمانی، تجویز شود. نیاز به تداوم مصرف HT، باید حداقل سالی یک بار بررسی شود. اگرچه خطرهای HT با بالا رفتن سن و مدت مصرف افزایش می‌یابند، در زنان مبتلا به گرگرفتگی پایدار ممکن است پس از بررسی جامع منافع و خطرها و تصمیم‌گیری مشترک با بیمار، مصرف طولانی مدت HT مناسب باشد.

Valerie L. Baker, Stephanie A. Beall



تأکید بیش از حدی بر تمایز بین آمنوره اولیه و ثانویه صورت نگیرد. گروه I دسته‌بندی WHO (هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک) شامل زنانی است که هیچ نشانه‌ای دال بر تولید استروژن درونزا در آنها وجود ندارد. FSH آنان کم یا طبیعی و میزان پرولاکتین آنان طبیعی است و ضایعه‌ای در ناحیه هیپوفیز - هیپوتالاموس آنان وجود ندارد.

گروه II دسته‌بندی WHO (نرموگنادوتروپیک و عدم تخمک‌گذاری)، با شواهدی از تولید استروژن و سطوح طبیعی پرولاکتین و FSH همراه است.

گروه III دسته‌بندی WHO (هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک)، افرادی را شامل می‌شود که میزان FSH سرم آنان افزایش یافته است و این یافته بر نارسایی یا بی‌کفایتی گناد دلالیت دارد. یک گروه چهارم (عدم تخمک‌گذاری هیپرپرولاکتینمیک) نیز که قبلاً در تقسیم‌بندی وجود نداشت، به این تقسیم‌بندی افزوده شده است و زنانی را شامل می‌شود که به علت هیپرپرولاکتینمی دچار عدم تخمک‌گذاری هستند.

### آمنوره بدون صفات ثانویه جنسی

اختلالات مرتبط با هیپوگنادیسم، ممکن است به صورت آمنوره اولیه تظاهر پیدا کنند. چون تکامل پستان نخستین نشانه تماس با استروژن در دوران بلوغ است، بیماران فاقد صفات ثانویه جنسی به طور تیپیک دچار آمنوره اولیه (و نه ثانویه) هستند.

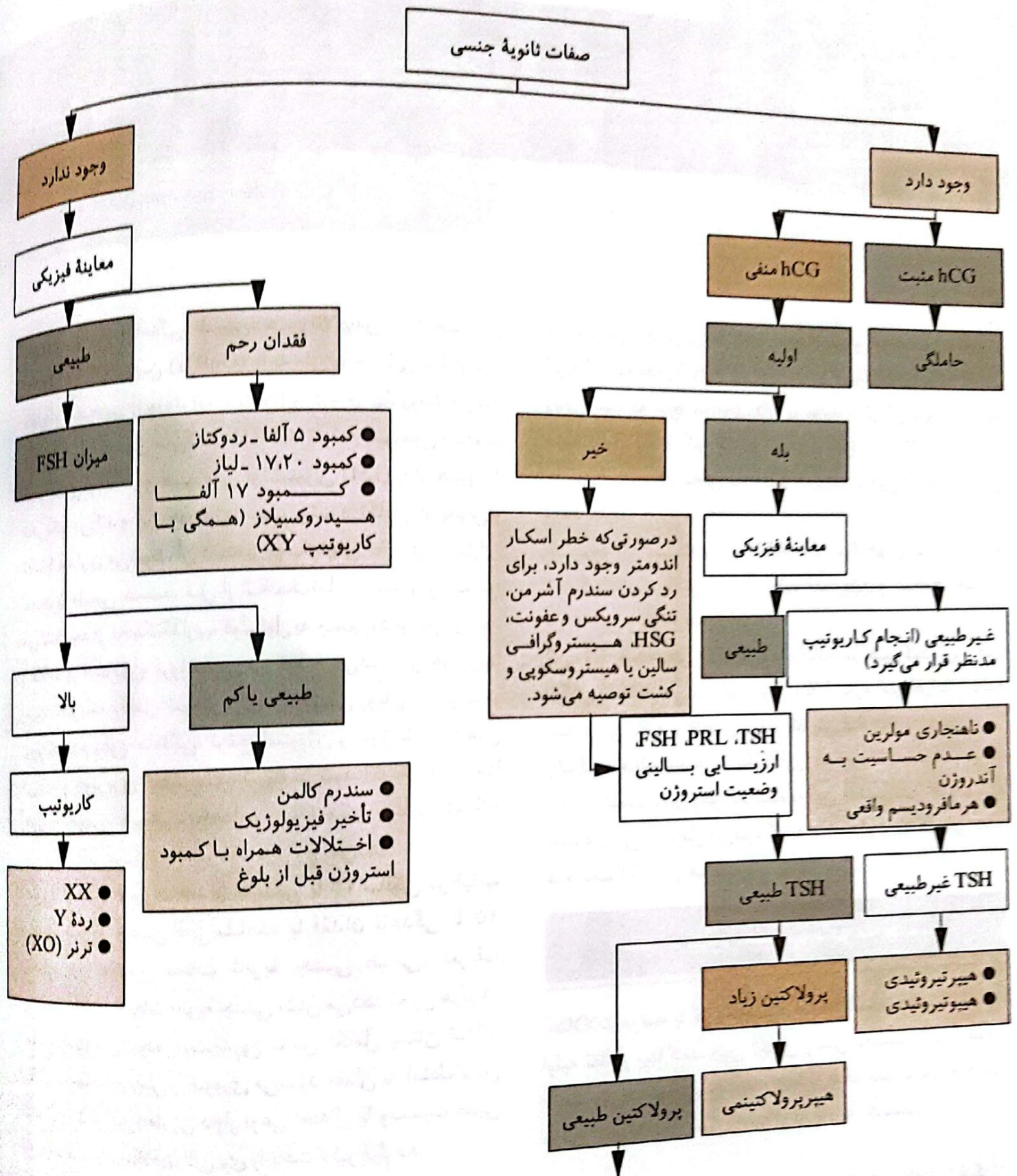
### الف) هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک همراه با فقدان صفات ثانویه جنسی

اصطلاح دیس‌ژنزی گنادی، به صورت تیپیک برای توصیف تکامل غیرطبیعی گنادها که به طور معمول منجر به ایجاد گندهای نواری می‌شود، به کار می‌رود. چون گنادها نمی‌توانند استروئید و اینهیبین تولید کنند و این هورمون‌ها در شرایط طبیعی با اعمال فیدبک بر غده هیپوتالاموس و هیپوفیز، تولید GnRH، LH و FSH را سرکوب می‌کنند، دیس‌ژنزی گنادی با افزایش مقادیر LH و FSH

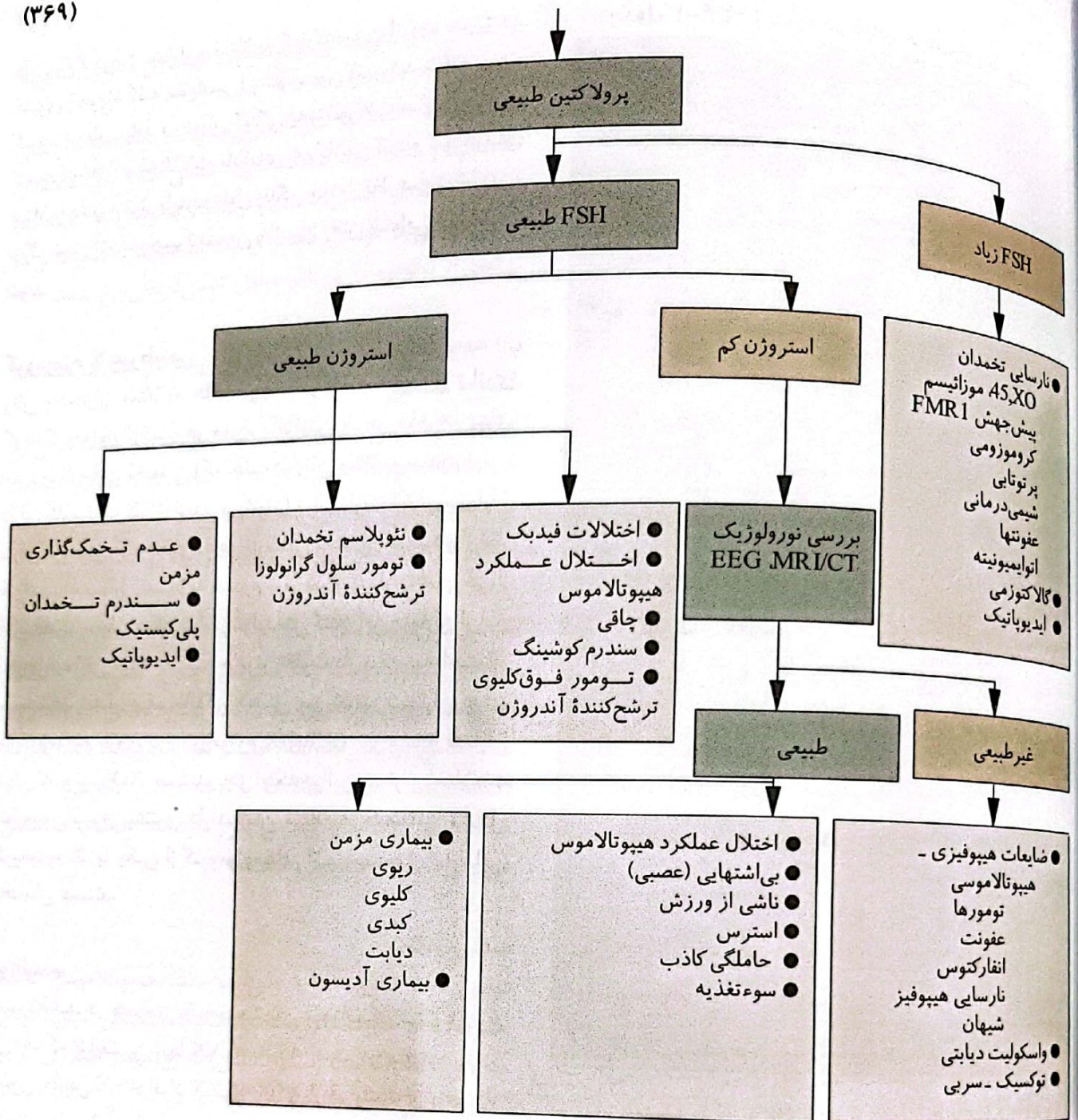
به منظور وقوع قاعدگی طبیعی، هیپوتالاموس باید هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) را به طریقه ضربانی ترشح کند؛ ناقل‌های عصبی (نوروترانسمیترها) و هورمون‌ها، روند ترشح GnRH را تعدیل می‌کنند. GnRH ترشح هورمون محرک فولیکول (FSH) و هورمون لوتئینیزان (LH) را از هیپوفیز تحریک می‌کند و این هورمون‌ها سبب پیشبرد تکامل فولیکولی و تخمک‌گذاری می‌شوند. آن دسته از فولیکول‌های تخمدان که دارای عملکرد طبیعی هستند، قبل از تخمک‌گذاری استروژن ترشح می‌کنند؛ بعد از تخمک‌گذاری، فولیکول به جسم زرد تبدیل می‌شود و علاوه بر استروژن، پروژسترون نیز ترشح می‌کند. این هورمون‌ها سبب تحریک تکامل اندومتر برای لانه‌گزینی رویان می‌شوند. در صورت عدم وقوع حاملگی، ترشح استروژن و پروژسترون کاهش می‌یابد و خونریزی withdrawal شروع می‌شود. اگر هریک از اجزا (هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان، رحم و مسیر خروجی دستگاه تناسلی) فاقد عملکرد باشند، خونریزی رخ نمی‌دهد.

آمنوره اولیه به صورت فقدان قاعدگی تا ۱۳ سالگی در غیاب صفات ثانویه جنسی قابل مشاهده یا فقدان قاعدگی تا ۱۵ سالگی در حضور صفات ثانویه جنسی طبیعی، تعریف می‌شود. فقدان صفات ثانویه جنسی نشان می‌دهد که زن هرگز در معرض استروژن نبوده است. شروع نشدن تکامل پستان تا ۱۳ سالگی، همیشه بررسی را ضروری می‌سازد. فقدان یا نامنظم بودن قاعدگی، نشان می‌دهد زن دچار نوعی اختلال یا وضعیت طبیی است که می‌تواند سلامت کلی وی را تحت تأثیر قرار دهد.

در زنی که قبلاً قاعده می‌شده است، ممکن است آمنوره ثانویه ایجاد شود که به صورت فقدان خونریزی قاعدگی به مدت سه سیکل قاعدگی طبیعی یا سه ماه تعریف می‌شود. در زنی که دارای سیکل‌های منظم بوده است، تأخیر حتی یک هفته‌ای در قاعدگی ممکن است بررسی بیمار را با تست حاملگی ضروری سازد. روش منطقی این است که در زنانی که تعداد سیکل‌های قاعدگی آنان کمتر از ۹ سیکل در سال است یا طول هر سیکل طولانی‌تر از ۳۵ روز است، بررسی صورت گیرد. علل آمنوره اولیه بجز چند مورد



شکل ۱-۳۴: نمودار نحوه تصمیم‌گیری برای بررسی آمنوره. FSH = هورمون محرک فولیکول؛ hCG = گنادوتروپین کوریونی انسان؛ HSG = هیستروسالپنگوگرافی؛ TSH = هورمون محرک تیروئید؛ PRL = پرولاکتین؛ CT = توموگرافی کامپیوتری؛ MRI = تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی؛ EEG = الکتروانسفالوگرافی؛ SHG = هیستروگرافی سالین.



شکل ۱-۳۴ : (ادامه)

بیماران مبتلا به سندرم ترنر علاوه بر نارسایی گنادی، نشانه‌های بارز دیگری نیز دارند که به شرح زیر هستند: کوتاهی قد، گردن پره‌دار، قفسه سینه سپری شکل، کوبیتوس والگوس (افزایش زاویه حمل بازوها - نوعی دفرمیته آرنج که در آن آرنج در هنگام اکستansیون از خط وسط بدن دور می‌شود - م)، پایین بودن خط رویش موها، کام بلند و قوس‌دار، خالهای پیگمانته متعدد و کوتاهی متاکارپ چهارم، در صورت وجود رده سلولی Y به علت افزایش خطر گنادوبلاستوم و پیدایش بعدی تومورهای سلول زایای گنادی، گنادکتومی توصیه می‌شود. هنگامی که تشخیص سندرم ترنر با بررسی کاریوتیپ تأیید شد، باید مطالعاتی به منظور اطمینان از تشخیص و درمان اختلالات

همراه است. در زنان مبتلا به آمنوره اولیه مرتبط با نارسایی گناد، اختلالات کاریوتیپی شایع هستند. سندرم ترنر (45,X) و واریانتهای آن، شایعترین شکل هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک در زنان مبتلا به آمنوره اولیه هستند.

### اختلالات ژنتیکی سندرم ترنر

در بیماران مبتلا به سندرم ترنر (45,XX)، در آغاز، تکامل تخمدان در زندگی داخل رحمی به صورت طبیعی انجام می‌گیرد. آمنوره، حاصل آترزی تسریع شده فولیکولها است. تخمدانهای فیبروتیک، تخمدانهای نواری نامیده می‌شوند.

جدول ۱-۳۴: آموره در غیاب صفات ثانویه جنسی

| معاینه فیزیکی غیرطبیعی لگن                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------|
| کمبود ۵ آلفا - ردوکتاز، کمبود ۲۰،۱۷ - لیاز، و یا کمبود ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز در افراد XY |
| هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی فوق کلیه                                                      |
| نقص گیرنده LH                                                                            |
| هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک                                                              |
| دیس ژنری گنادی                                                                           |
| نقص گیرنده FSH                                                                           |
| دیس ژنری گنادی خالص                                                                      |
| حذف نسبی کروموزوم X                                                                      |
| موزائیسیم کروموزوم جنسی                                                                  |
| توکسینهای محیطی و دارویی مؤثر بر تخمدان                                                  |
| کمبود ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز در افراد XX                                                  |
| گالا کتوزمی                                                                              |
| هیپرپلازی لیپوئید مادرزادی فوق کلیه در افراد XX                                          |
| هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک                                                              |
| تأخیر فیزیولوژیک                                                                         |
| سندرم کالمن                                                                              |
| تومورهای دستگاه عصبی مرکزی                                                               |
| اختلال عملکرد هیپوتالاموس / هیپوفیز                                                      |

SR Y (ناحیه ژنی تعیین کننده جنسیت بر روی کروموزوم Y) واقع در YP11 رخ می دهند به وجود آید و منجر به ایجاد زنان XY بدون تکامل گنادی مناسب شود. سندرم Perrault، بیماری اتوزوم مغلوب نادری است که با دیس ژنری گنادی خالص (46,XX) و ناشنوایی حسی - عصبی مشخص می شود.

دیس ژنری گنادی مرکب

اکثر بیماران مبتلا به دیس ژنری گنادی مرکب، کاریوتیپ XY دارند، دچار ابهام تناسلی هستند، و دارای یک گناد نواری در یک سمت و یک بیضه ناهنجار (malformed) در سمت مقابل هستند. تعداد اندکی از این بیماران دچار جهش ژن SRY هستند.

(۳۷۰)

قلبی (۳۰ درصد بیماران، مبتلا به کوآرکتاسیون آئورت هستند)، کلیوی (به ویژه کلیه نعل اسبی) و اتوایمیون (تیروئیدیت) صورت گیرند. ارزیابی باید در دوران کودکی به منظور شناسایی اختلال کمبود توجه<sup>(۱)</sup> و اختلالات یادگیری غیرکلامی انجام شود. زنان مبتلا به سندرم ترنر باید در طول زندگی خود، از نظر دیابت شیرین، بزرگ شدن آئورت، هیپرتانسیون و از بین رفتن شنوایی غربالگری شوند.

کروموزوم X غیرطبیعی

زنان و دختران مبتلا به حذف کوچک در ناحیه دیستال بازوی کوتاه کروموزوم ایکس، در معرض افزایش خطر ناهنجاریهای قلبی یا نارسایی تخمدان (که اغلب در زنان مبتلا به سندرم ترنر و دارای کاریوتیپ 45,X دیده می شوند) قرار ندارند. اکثر بیماران دارای کروموزوم X حلقوی، دچار نارسایی تخمدان هستند و از نظر فنوتیپی به بیماران مبتلا به سندرم ترنر شباهت دارند، اما برخی از آنان قادرند به طور موفقیت آمیز تولیدمثل کنند. این بیماران از این نظر با بیماران مبتلا به سندرم ترنر تفاوت دارند که به احتمال بیشتری دچار عقب ماندگی ذهنی می شوند. بیماران دارای ایزوکروموزوم بازوی دراز کروموزوم X (i[Xq]) نیز مشابه بیماران دارای کاریوتیپ XO هستند، بجز اینکه در این بیماران اختلالات اتوایمیون شیوع بیشتری دارند. زنان مبتلا به جابه جایی متعادل کروموزوم X با یکی از کروموزومهای اتوزوم، دچار نارسایی تخمدان هستند.

موزائیسیم

آموره اولیه، در همراهی با وضعیتهای موزائیک متنوعی رخ می دهد که شایعترین آنها 45,X/46,XX است. در مقایسه با رده سلولی خالص 45,X افراد 45,X/46,XX از قد بلندتری برخوردار هستند و اختلالات کمتری دارند، اما بسیاری از افراد مبتلا به موزائیسیم 45,X/46,XX قد کوتاهتری از افراد هم سن و سال خود دارند.

دیس ژنری گنادی خالص

دیس ژنری گنادی خالص، اشاره به افرادی دارد که از نظر فنوتیپ مؤنث، دارای اندامهای جنسی کودکانه، دچار آموره اولیه و دارای قامت طبیعی هستند و اختلال کاریوتیپی ندارند (46,XX یا 46,XY هستند) و به دیس ژنری خالص گناد مبتلا هستند. در این افراد، گنادها معمولاً به صورت نواری هستند، اما ممکن است صفات ثانویه جنسی به درجاتی به وجود آیند و همچنین ممکن است تعداد اندکی اپیزود خونریزی رحمی رخ بدهد. دیس ژنری گنادی خالص در افراد دارای کاریوتیپ 46,XY (که قبلاً به عنوان سندرم Swyer شناخته می شد)، ممکن است هنگامی که جهشهای

## ب) سایر علل نارسایی اولیه تخمدان بدون صفات ثانویه جنسی

آسیب شدید تخمدانها قبل از شروع بلوغ، می تواند به نارسایی تخمدانها و عدم ایجاد صفات ثانویه جنسی منجر شود. اختلال عملکرد تخمدان ممکن است در ارتباط با پرتو تابی به تخمدانها، شیمی درمانی با عوامل آلکیلان (مانند سیکلوفسفامید) و یا ترکیبی از پرتودرمانی و سایر عوامل شیمی درمانی، رخ بدهد.

## پ) هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک در غیاب صفات ثانویه جنسی

آمنوره اولیه ناشی از هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، زمانی رخ می دهد که هیپوتالاموس قادر به ترشح مقادیر کافی GnRH نیست و یا اختلال هیپوفیز همراه با تولید ناکافی یا آزاد شدن مقادیر ناکافی گنادوتروپینهای هیپوفیزی، وجود دارد.

## تاخیر فیزیولوژیک

تاخیر فیزیولوژیک یا سرششی بلوغ، شایعترین تظاهرات هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک است، آمنوره ممکن است ناشی از عدم تکامل فیزیکی به علت تأخیر در فعال شدن مجدد ضربان ساز GnRH باشد. غلظت GnRH با توجه به سن تقویمی، از نظر عملکردی در سطح پایینی قرار دارد، اما به نسبت تکامل فیزیولوژیک در حد طبیعی است.

## سندرم کالمن

دومین علت شایع آمنوره اولیه با منشأ هیپوتالاموسی که با هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک ارتباط دارد، ناکافی بودن ترشح ضربانی GnRH است (سندرم کالمن) که روشهای مستیری برای انتقال ژنتیکی آن وجود دارند. ترشح ضربانی ناکافی GnRH، منجر به کمبود FSH و LH می شود. سندرم کالمن، اغلب با آنوسمی (نا توانی در درک بو) همراه است، اما بیمار ممکن است از اختلال حس بویایی خود آگاه نباشد. هیپوگنادیسم و آنوسمی، به علت ناتوانی در مهاجرت نورونی صحیح در دوران تکامل جنینی ایجاد می شوند.

## سایر علل کمبود هورمون آزادکننده گنادوتروپین

آن دسته از تومورهای دستگاه عصبی مرکزی که منجر به آمنوره اولیه می شوند (و شایعترین آنها کراسیوفارنژیوم است)، معمولاً توده های خارج زین ترکی هستند که با سنتز و ترشح GnRH و یا تحریک گنادوتروپینهای هیپوفیز تداخل می کنند. تقریباً همه این بیماران علاوه بر اختلالات LH و FSH دچار اختلالاتی در تولید سایر هورمونهای هیپوفیز نیز هستند. آدنومهای هیپوفیزی ترشح کننده پرولاکتین در دوران کودکی نادر هستند و با شیوع بیشتر بعد از تکامل صفات ثانویه جنسی دیده می شوند.

## نادر

### بیماریهای آنزیمی مادرزادی لیونید فوق کلیوی

بیماریهای مادرزادی لیونید فوق کلیوی، ناتوان از تبدیل هیپرپلازی مبتلا به این اختلال اتوزوم مغلوب، ناتوان از تبدیل بیماران مبتلا به این تبدیل، اولین مرحله در کاسترول به پریگنولون هستند؛ این تبدیل، اولین مرحله در کاسترول به پریگنولون هستند.

پیوسته هورمونهای استروئیدی است. این بیماران در دوران شیرخوارگی دچار هیپوناترمی، هیپرکالمی و اسیدوز می شوند. دستگاه ژیتال خارجی هم افراد XX و هم افراد XY مبتلا می شود. با وجود این، بیماران XY فاقد رحم هستند و در صورت عدم جایگزین سازی هورمون، این بیماران از نظر جنسی در حالت کودکانه باقی می ماندند. بیماران XX ممکن است در هنگام بلوغ تاحدودی صفات ثانویه جنسی را کسب کنند، اما دچار کیستهای بزرگ تخمدان و نارسایی زودرس تخمدان می شوند.

## کمبود آروماتاز

این اختلال بسیار نادر اتوزوم مغلوب، مانع از آروماتیزه شدن آندروژنها به استروژن در افراد مبتلا می شود. ممکن است حتی قبل از تولد احتمال این سندرم مطرح شود، چون اکثر مادران نوزادان مبتلا در دوران حاملگی دچار ویریلیزاسیون می شوند. دلیل این مسأله این است که جفت قادر به تبدیل آندروژنها به جنینی به استروژنها نیست و آندروژنها به داخل جریان خون مادر وارد می شوند. در هنگام تولد، نوزاد مؤنث دچار کلیتورومگالی و جوش خوردگی خلفی لیبیواسکروتال (ابهام دستگاه تناسلی) است. در زمان بلوغ، پستانها تکامل نمی یابند، آمنوره اولیه بروز می کند، ویریلیزاسیون تشدید می یابد، جهش رشد رخ نمی دهد، سن استخوانی دچار وقفه می شود و تخمدانها حالت مولتی کیستیک پیدا می کنند. الگوی هورمونی «تشخیصی»، به شرح زیر است: افزایش میزان LH، FSH، تستوسترون و دهیدرواپوسی آندروسترون سولفات (DHEAS)، و میزان غیر قابل اندازه گیری استرادیول. درمان با استروژن سبب بهبود اختلالات تخمدانی و اسکلتی می شود، اما میزان و نحوه تسجیر استروژن باید در تقلید از مقادیر طبیعی استروژن برنامه ریزی شود. در دوران کودکی فقط مقدار اندکی استروژن تجویز می شود و سپس در دوران بلوغ این مقدار افزایش داده می شود.

## گالاکتوزمی

در دختران، گالاکتوزمی اغلب با نارسایی تخمدان همراه است، اما این اختلال معمولاً در برنامه های غربالگری نوزادان شناسایی می شود. برای ارزیابی بیماران از نظر ابتلا به گالاکتوزمی یا وضعیت حاملی، می توان میزان گالاکتوز - ۱ - فسفات اوریدیل ترانسفراز را اندازه گیری کرد.

### ت) اختلالات ژنتیک

**کمبود ۵ آلفا - ردوکتاز**  
کمبود ۵ آلفا - ردوکتاز، باید در ارزیابی به عنوان یکی از علل احتمالی آمنوره در نظر گرفته شود. ۵ آلفا - ردوکتاز، تستوسترون را به شکل قوی تر آن یعنی دی هیدروتستوسترون تبدیل می کند و این هورمون مسؤولیت آغاز ماسکولینیزاسیون دستگاه تناسلی مذکر را در اوایل روند تکاملی برعهده دارد. بیماران مبتلا به کمبود ۵ آلفا - ردوکتاز از نظر زنوتیب XY و دچار ابهام دستگاه تناسلی هستند و به طور شایع در هنگام بلوغ دچار ویریلیزاسیون می شوند، به علت وجود کروموزوم Y عملکردی دارای بیضه هستند و در نتیجه عملکرد AMH هیچ گونه ساختمان مولرین در آنان وجود ندارد. بیماران مبتلا به کمبود ۵ آلفا - ردوکتاز از این نظر که در هنگام بلوغ به تکامل پستان دست نمی یابند، با بیماران مبتلا به عدم حساسیت به آندروژن تفاوت دارند. در این بیماران به علت کافی بودن میزان تستوسترون برای سرکوب تکامل پستان و سالم ماندن مکانیسمهای فیدبک طبیعی، میزان گنادوتروپین کم است. در این بیماران، تمایز مردانه طبیعی سینیوس ادراری - تناسلی و دستگاه تناسلی خارجی رخ نمی دهد، چون وجود دی هیدروتستوسترون، برای این تکامل الزامی است. دستگاه تناسلی داخلی طبیعی مردانه که از مجاری ولف منشأ می گیرد وجود دارد، چون این جنبه از تکامل فقط نیازمند تستوسترون است. الگوی مردانه رویش مو، توده عضلانی و هم شدن صدا نیز وابسته به تستوسترون هستند.

**کمبود هورمون محرک فولیکول**  
بیماران مبتلا به کمبود FSH معمولاً به دلیل بلوغ تأخیری و آمنوره اولیه ناشی از هیپواستروژنیسم، در جستجوی درمان برمی آیند. این افراد با توجه به کاهش میزان FSH و افزایش مقدار LH، از سایر بیماران هیپواستروژنیک افتراق داده می شوند.

**کمبود هورمون محرک فولیکول**  
بیماران مبتلا به کمبود FSH معمولاً به دلیل بلوغ تأخیری و آمنوره اولیه ناشی از هیپواستروژنیسم، در جستجوی درمان برمی آیند. این افراد با توجه به کاهش میزان FSH و افزایش مقدار LH، از سایر بیماران هیپواستروژنیک افتراق داده می شوند.

### ت) سایر انواع اختلال عملکرد هیپوتالاموس / هیپوفیز

کمبود عملکردی گنادوتروپین، از سوءتغذیه، سوء جذب، کاهش وزن یا بی اشتها، عصبی، فعالیتهای ورزشی مفرط، بیماریهای مزمن، تنوپلازی و مصرف ماری جوانا ناشی می شود، اما این اختلالات با شیوع بیشتر در همراهی با آمنوره همراه با صفات ثانویه جنسی رخ می دهند و صفات ثانویه جنسی در این بیماران، قبل از شروع اختلال ایجاد می شوند. هیپوتیروئیدی، سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، سندرم کوشینگ، هیپرپرولاکتینمی و اختلالات ارتشاحی دستگاه عصبی مرکزی (CNS)، با شیوع بیشتر با آمنوره در حضور صفات ثانویه جنسی همراه هستند، اما می توانند به آمنوره همراه با بلوغ تأخیری نیز منجر شوند. تأخیر سرشتی در غیاب علل زمینه ای، در دختران شیوع کمتری از پسران

### ■ ارزیابی زمان مبتلا به آمنوره در غیاب صفات ثانویه جنسی

سابقه کوتاهی قد اما سرعت رشد متناسب، سابقه خانوادگی بلوغ دیررس و یافته های فیزیکی طبیعی (از جمله یافته های حاصل از بررسی بویایی، دیسک بینایی و میدانهای بینایی)، ممکن است بر تأخیر فیزیولوژیک دلالت داشته باشند. سردرد، اختلالات بینایی، کوتاهی قد، علایم دیابت بیمزه و ضعف یک یا چند اندام، نشاندهنده ضایعات CNS هستند. گالاکتوره ممکن است در پرولاکتینوم دیده شود؛ پرولاکتینوم، اختلالی است که با شیوع بیشتر با آمنوره ثانویه در حضور صفات ثانویه جنسی طبیعی همراه است.

روند پیگیری تشخیصی آمنوره اولیه را می توان به شرح زیر خلاصه کرد:

بررسی غلظت FSH و LH سرم باید به عنوان اولین تست آزمایشگاهی انجام گیرد تا هیپوگنادیسم هیپرگنادوتروپیک و هیپوگنادوتروپیک از هم افتراق داده شوند، مگر اینکه شرح حال و معاینه فیزیکی، بر بیماری دیگری دلالت داشته باشند. در صورت بالا بودن غلظت FSH، باید اقدام به بررسی کاروتیب شود. افزایش غلظت FSH همراه با کاروتیب 45X تشخیص سندرم ترنر را تأیید می کند. حذف شدگی نسبی (ناکامل) کروموزوم X موزائیسیم، دیس ژنری گنادی خالص و دیس ژنری مختلط گنادی، با بررسی کاروتیب تشخیص داده می شوند.

۱- بیماران مبتلا به سندرم ترنر به علت احتمال ابتلا به کوآرکتاسیون آئورت (حدود ۳۰ درصد) و اختلال عملکرد تیروئید، باید تحت اکوکاردیوگرافی (هر ۵-۳ سال یک بار) بررسی عملکرد تیروئید (هر سال یک بار) قرار گیرند. MRI قلب، بخشی مهم از ارزیابی قلبی محسوب می شود. بیماران مبتلا به سندرم ترنر باید از نظر کاهش شنوایی، ناهنجاریهای کلیوی، دیابت و هیپر تانسینون مورد ارزیابی قرار گیرند. ۲- اگر کاروتیب بیمار غیر طبیعی و نشاندهنده وجود کروموزوم Y باشد (همان گونه که در دیس ژنری گنادی دیده می شود)، گنادها باید به منظور جلوگیری از پیدایش تومور برداشته شوند.

۳- اگر کاروتیب طبیعی و FSH بالا باشد، باید احتمال کمبود ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز مدنظر قرار گیرد، چون این بیماری در صورت عدم درمان ممکن است مهلاک باشد. علایم مشخص کمبود ۱۷ آلفا - هیدروکسیلاز، شامل هیپر تانسینون، هیپرکالمی و تکامل جنسی غیر طبیعی هستند.

(۳۷۳)

۵ - در صورت تأیید کمبود ۱۷ ألفا - هیدروکسیلاز، درمان جایگزینی کورتیکواستروئید و استروژن نیز شروع می‌شود. برای جلوگیری از هیپرپلازی اندومتر، پروژسترون نیز باید به درمان افزوده شود.

در صورت امکان، اقدامات درمانی زیر باید در جهت اصلاح علت اصلی آمنوره صورت گیرند:

۱ - کرانیوفارنژیوم را بسته به اندازه تومور می‌توان با رویکرد ترانس‌اسفنوئیدال و یا در حین کرانیوتومی خارج کرد.

۲ - ژرمینوما در برابر پرتودرمانی و شیمی‌درمانی فوق‌العاده حساس هستند و در افراد مبتلا به این تومورها جراحی به ندرت اندیکاسیون می‌یابد.

۳ - پرولاکتینوما و هیپرپرولاکتینمی، اغلب به درمان با آگونیستهای دوپامین (بروموکریپتین یا کابرگولین) پاسخ می‌دهند.

۴ - درمانهای اختصاصی، در جهت اصلاح سوءتغذیه، سوءجذب، کاهش وزن، بی‌اشتهایی عصبی، آمنوره ناشی از ورزش، نئوپلازی و بیماریهای مزمن صورت می‌گیرند.

۵ - بیماران مبتلا به سندرم کالمن و همچنین بیماران مبتلا به سایر اتیولوژیهای آمنوره هیپوتالاموسی را می‌توان با جایگزینی هورمونی درمان کرد.

۶ - اگر بیمار دچار تأخیر فیزیولوژیک بلوغ باشد، تنها درمان لازم، اطمینان دادن در این مورد است که تکامل مورد نظر در نهایت حاصل خواهد شد.

در آن دسته از بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم که تمایل به حامله شدن دارند، کلومیفن سیرات در اغلب موارد در القای تخمک‌گذاری بی‌تأثیر است، چون این بیماران دچار کمبود استروژن هستند. القای تخمک‌گذاری با گنادوتروپینهای تزریقی در بیماران مبتلا به هیپوگنادیسم، عموماً موفقیت‌آمیز است. در بیمارانی که تخمدان آنها فاقد عملکرد است، استفاده از اووسیت‌های اهدایی ممکن است مناسب باشد.

### آمنوره همراه با صفات ثانویه جنسی و ناهنجاریهای آناتومی لگن

الف) ناهنجاریهای مسیر خروجی و ناهنجاریهای مولرین آمنوره اولیه، تقریباً در ۲۰ درصد موارد در اثر ناهنجاریهای مادرزادی اعضای تولیدمثلی مؤنث به‌وجود می‌آید. در صورت وجود انسداد در سیستم خروجی، تشکیل نشدن سیستم خروجی و یا فقدان رحم عملکردی، آمنوره رخ می‌دهد. در اکثر زنان مبتلا به

۴ - اگر غلظت FSH در تست غربالگری پایین باشد، تشخیص هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک تأیید می‌شود. به‌ویژه اگر ۱۵ لکتوره، سردرد یا نقایص میدان بینایی وجود داشته باشند، باید با استفاده از CT اسکن یا MRI، احتمال ضایعات CNS رد شود. آدنومهای هیپوفیز، عامل بیش از ۸۰ درصد تمام ضایعات زین‌ترکی و اطراف زین‌ترکی<sup>(۱)</sup> هستند.

۵ - تأخیر فیزیولوژیک، تشخیصی است که بعد از رد کردن سایر علل مطرح می‌شود و افتراق آن از ترشح ناکافی GnRH دشوار است.

### درمان آمنوره در غیاب صفات ثانویه جنسی

افراد مبتلا به آمنوره اولیه ناشی از همه اشکال نارسایی گنادی و هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک، برای شروع، تکامل و حفظ صفات ثانویه جنسی نیاز به تجویز سیکلیک استروژن و پروژستین دارند. پیشگیری از استئوپروز، از دیگر فواید بالقوه درمان با استروژن است.

۱ - درمان معمولاً با ۰/۳-۰/۶۲۵ میلی‌گرم استروژن کنژوگه خوراکی یا ۰/۵-۱ میلی‌گرم استرادیول خوراکی در روز، شروع می‌شود.

۲ - اگر بیمار کوتاه‌قد باشد، برای پیشگیری از بسته شدن زودرس اپی‌فیزها نباید از مقادیر بالاتر دارو استفاده شود. اکثر این بیماران دارای قد طبیعی هستند و می‌توان در آغاز از مقادیر بالاتری از استروژن استفاده کرد و سپس بعد از چند ماه مقدار آن را تا حد نگهدارنده کاهش داد.

۳ - استروژنها را می‌توان به شکل هرروزه در ترکیب با پروژسترون (مدروکسی پروژسترون استات یا پروژسترون) تجویز کرد تا در بیماران دارای رحم، از هیپرپلازی ناشی از اثر تحریکی استروژن بلامنازع بر روی اندومتر پیشگیری شود. مدروکسی پروژسترون استات را می‌توان با دوز ۲/۵ میلی‌گرم در روز در تمام روزهای ماه تجویز کرد و یا اینکه به مدت ۱۴-۱۲ روز در هر ماه، با دوز ۵-۱۰ میلی‌گرم از آن استفاده کرد. پروژسترون میکرونیزه خوراکی را می‌توان با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز در تمام روزهای هفته و یا ۲۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۴-۱۲ روز در هر ماه، تجویز کرد. هورمون‌درمانی سیکلیک (پروژسترون به مدت ۱۴-۱۲ روز در هر ماه)، بیشترین شباهت را با سیکل طبیعی قاعدگی دارد. همچنین می‌توان از شیافهای پروژسترون با دوز روزانه ۵۰ میلی‌گرم، یا دوز ۱۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۴-۱۲ روز در هر ماه، استفاده کرد.

۴ - افراد مبتلا به موزائیسیم و گنادهای نواری، گهگاه به‌طور خودبه‌خود و یا بعد از شروع درمان جایگزینی با استروژن تخمک‌گذاری می‌کنند و حامله می‌شوند.

زیربغل و عانه؛ و تکامل پستان در هنگام بلوغ. باوجوداین، پستانها آرئول کم‌رنگی دارند و نیلها نابالغ هستند. در هنگام بلوغ، تبدیل تستوسترون به استروژن رشد پستان را تحریک می‌کند. بیماران به‌طور نامعمول قدبلند و دارای ویژگیهای خواجه‌مانند (بازوهای دراز و دستها و پاهای بزرگ) هستند. پس از بلوغ به‌علت افزایش خطر ایجاد سرطان بیضه (۵-۲ درصد)، خارج ساختن بیضه‌ها ضرورت دارد. به‌علت اندک بودن خطر بدخیمی، می‌توان گنادکتومی را تا دوران نوجوانی به تأخیر انداخت.

### پ) اختلال اووتستیکولار تکامل جنسی

در این بیماران، هم بافتهای گنادی مذکر و هم بافتهای گنادی مؤنث وجود دارند. همچنین این بیماران هم دارای ساختارهای مولرین و هم دارای ساختارهای ولفین (ولف) هستند که در تناسب با گناد سمت مبتلا دیده می‌شوند. کاریوتیپ بیماران متغیر است؛ اکثر بیماران دارای کاریوتیپ 46,XX و بقیه بیماران موزائیک و یا دارای کاریوتیپ 46,XY هستند. بیماران دارای کاریوتیپ 46,XX ممکن است دارای خونریزی قاعدگی باشند. دستگاه تناسلی خارجی معمولاً حالت مبهم دارد و تکامل پستان به‌طور شایع در این افراد رخ می‌دهد.

### ■ بررسی زنان مبتلا به آمنوره همراه با صفات ثانویه جنسی طبیعی و مشکوک به ناهنجاریهای آناتومیک

در روند بررسی آمنوره اولیه، مهمترین گام منفرد تعیین وجود یا فقدان رحم است. علاوه‌براین، واژن و سرویکس باید معاینه شوند.

- ۱ - پرده بکارت فاقد سوراخ با توجه به وجود یک توده اطراف رکتوم که با انجام مانور والسالوا از مدخل واژن به بیرون برآمده می‌شود، از سایر انسدادهای عرضی قابل افتراق است.
- ۲ - افتراق دیواره عرضی یا فقدان کامل سرویکس و رحم در افراد مؤنث، از گوده مسدود واژن<sup>(۲)</sup> در افرادی که از نظر ژنوتیپ مذکر هستند (46,XY) و در اثر سندرم عدم حساسیت به آندروژن دچار تغییر جنسیتی مؤنث شده‌اند، دشوار است. عدم حساسیت به آندروژن، در صورت فقدان موهای زیربغل و عانه مطرح می‌شود. به‌منظور تأیید تشخیص، باید از بررسی کاریوتیپ برای تعیین وجود کروموزوم Y استفاده شود. در بعضی از بیماران، نقص گیرنده آندروژن کامل نیست و ویریلیزاسیون رخ می‌دهد.

- ۳ - فقدان مادرزادی اندومتر، نوعی ناهنجاری مسیر خروجی است که در بیماران مبتلا به آمنوره اولیه نمی‌توان آن را با

ناهنجاریهای مولرین، عملکرد تخمدان طبیعی است و بنابراین تکامل صفات ثانویه جنسی نیز طبیعی خواهد بود.

### انسداد عرضی

هرگونه انسداد عرضی در سیستم مولرین، سبب آمنوره می‌شود. این‌گونه انسدادهای مسیر خروجی، شامل پرده بکارت فاقد سوراخ، دیواره عرضی واژن و فقدان سرویکس یا واژن هستند. انسداد عرضی مسیر خروجی توأم با اندومتر طبیعی، اغلب در نوجوانان سبب درد سیکلیک بدون خونریزی قاعدگی می‌شود. انسداد در برابر جریان خون، ممکن است سبب هماتوکولپوس، هماتومتري، هموپریتون یا اندومتريوز شود.

### ناهنجاریهای مولرین (مولر)

سندرم مایر - را کیتانسکی - کاستر - هاوزر<sup>(۱)</sup> (MRKH)، شامل آرنزی واژن همراه با اختلالات متنوع رحم و در برخی از موارد همراه با اختلالات کلیوی، اسکلتی و شنوایی است. کاریوتیپ، 46,XX است. آرنزی مولرین، عامل حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد آمنوره اولیه محسوب می‌شود.

### فقدان اندومتر عملکردی

چسبندگیهای داخل رحمی تحت عنوان سندرم آشرمن، در آمنوره ثانویه یا هیپومنوره شایعتر است. چسبندگیها به‌طور تیبیک حاصل ترومای اندومتر در حین روندهای جراحی هستند، اما ممکن است در اثر عفونت نیز ایجاد شوند. شایعترین علت سندرم آشرمن، کورتاژ رحم برای عوارض مرتبط با حاملگی است.

### ب) عدم حساسیت به آندروژن

در بیمارانی که از نظر فنوتیپ مؤنث بوده و به‌طور مادرزادی دچار نوع کامل عدم حساسیت به آندروژن هستند (که قبلاً testicular feminization نامیده می‌شد)، پستان تکامل می‌یابد، موهای زیربغل و ناحیه پوبیس رشد ناچیزی دارند و آمنوره اولیه وجود دارد. از نظر ژنوتیپ، این افراد مذکر هستند (XY) اما دچار نقصی هستند که مانع عملکرد طبیعی گیرنده‌های آندروژن می‌شود و به پیدایش فنوتیپ زنانه خارجی می‌انجامد. بیضه‌ها که اغلب در ناحیه اینگوینال یا لبهای ولو قابل لمس هستند، ماده مهارکننده مولرین را تولید می‌کنند که سبب پسرقت ساختارهای مولرین (لوله‌های فالوپ، رحم و یک‌سوم فوقانی واژن) می‌شود. میزان تستوسترون سرم، در محدوده طبیعی افراد مذکر است.

ژن گیرنده آندروژن، در کروموزوم ایکس قرار دارد و وراثت این اختلال به‌صورت وابسته به ایکس مغلوب است. در معاینه فیزیکی، مشخص می‌شود که بیمار دارای ویژگیهای زیر است: بن‌بست واژینال کور (مسدود)، کم‌تعداد بودن یا فقدان موهای

۱. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome  
۲. Blind vaginal pouch

لاپاروسکوپی یک دوطرفه، روش ارجح برای خارج ساختن بیضه‌های داخل شکمی است.

۶- چسبندگی‌های موجود در سرویکس و رحم (سندرم آشرمن) را می‌توان از طریق رزکسیون هیستروسکوپی با قیچی یا الکتروکوتر برطرف کرد. روش معقول این است که کاتتر فولی مخصوص کودکان، به مدت ۱۰-۷ روز بعد از عمل در حفره رحم قرار داده شود (همراه با تجویز سیستمیک آنتی‌بیوتیک‌های وسیع‌الطیف). برای پیشگیری از تشکیل مجدد چسبندگی، یک دوره ۱ ماهه از دوز بالای استروژن همراه با withdrawal ماهانه پروژسترون، تجویز می‌گردد.

### آمنوره همراه با صفات ثانویه جنسی و آناتومی طبیعی لگن

#### الف) سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

PCOS یکی از شایع‌ترین اختلالات اندوکراین درگیرکننده زنان است و شیوعی در حد ۱۰-۶ درصد دارد. PCOS با هیپراندروژنیسم، اختلال عملکرد تخمک‌گذاری و تخمدانهای پلی‌کیستیک مشخص می‌شود. براساس معیارهای سال ۲۰۰۳ «روتتردام» (Rotterdam)، وجود ۲ معیار از ۳ معیار زیر برای تشخیص PCOS ضروری است: هیپراندروژنیسم، اولیگومنوره یا آمنوره، و وجود تخمدانهای پلی‌کیستیک در سونوگرافی.

اگرچه در بین زنان مبتلا به PCOS مقاومت به انسولین و چاقی نیز دیده شده است، این ویژگی جزو هیچ‌یک از معیارهای تشخیصی PCOS نیست. مقاومت به انسولین، در زنان چاق مبتلا به هیپراندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن شایع‌تر است. زنان مبتلا به PCOS اغلب در اثر تخمک‌گذاری اندک یا عدم تخمک‌گذاری، دچار کاهش باروری هستند. در بیماران مبتلا به PCOS، آثار دیگری نیز بر سلامت عمومی فرد حادث می‌شوند که شامل افزایش خطر هیپرپلازی و سرطان اندومتر، دیابت و بیماری قلبی-عروقی هستند.

اگرچه PCOS معمولاً به‌جای اینکه سبب آمنوره شود سبب خونریزی نامنظم می‌شود، PCOS همچنان یکی از علل بسیار شایع آمنوره است.

افزایش آندروژنها (مثلاً در تومورهای سرتولی-لیدیگ، تومورهای ناف تخمدان<sup>(۱)</sup> و تومورهای سلول لیپوئید) و استروژنها (مثلاً در تومورهای سلول گرانولوزا) که در اثر تومورهای تخمدان رخ می‌دهد، ممکن است منجر به ایجاد الگوهای غیرطبیعی قاعدگی از جمله آمنوره شود. شرح حال مبنی بر شروع سریع هیرسوتیسم، مؤید تومور است.

معاینه فیزیکی تشخیص داد. این ناهنجاری بسیار نادر است و در بیماران دارای یافته‌های فیزیکی طبیعی (واژن، سرویکس و رحم طبیعی) و ارزیابی طبیعی اندوکراین دیده می‌شود. اگرچه در اکثر موارد انجام تست رویارویی با پروژسترون توصیه نمی‌شود، این تست ممکن است برای تأیید تشخیص ناهنجاری نادر فقدان مادرزادی اندومتر ارزشمند باشد. در این مورد، می‌توان پروژسترون را به زنی که به‌نظر می‌رسد تولید استروژن وی طبیعی است تجویز کرد (اگر وضعیت استروژن مورد شک باشد، ۲/۵ میلی‌گرم استروژن کوئزوگه یا ۲ میلی‌گرم استرادیول میکرونیزه را می‌توان به مدت ۲۵ روز تجویز کرد و ۱۰-۵ میلی‌گرم مدروکسی پروژسترون را به ۱۰ روز آخر درمان اضافه کرد). اگر با این رژیم در بیمار مبتلا به آمنوره اولیه که فاقد هرگونه ناهنجاری فیزیکی است خونریزی رخ ندهد، فقدان مادرزادی اندومتر تأیید می‌شود. این بیماری بسیار نادر است.

۴- سندرم آشرمن را نمی‌توان با معاینه فیزیکی تشخیص داد. این سندرم با هیستروسالپینگوگرافی، سونوگرافی انفوزیون سالین (که هیستروگرام سالین نیز نامیده می‌شود) یا هیستروسکوپی تشخیص داده می‌شود.

### درمان زنان مبتلا به آمنوره، همراه با صفات ثانویه جنسی طبیعی و ناهنجاریهای آناتومی لگن

۱- پرده بکارت فاقد سوراخ، با ایجاد برشی صلیبی به‌منظور باز کردن مدخل واژن، درمان می‌شود.

۲- در صورت وجود دیواره عرضی، برداشتن آن از طریق جراحی الزامی است.

۳- درمان هیپوپلازی یا فقدان سرویکس در حضور رحم واجد عملکرد، دشوارتر از درمان دیگر انسدادهای مسیر خروجی است. سابق بر این تصور می‌شد که در این موارد هیستریکتومی ضرورت دارد. روش محافظه کارانه آناستوموز لاپاروسکوپی رحمی-واژنی توصیف شده است و به‌عنوان درمان خط اول توصیه می‌شود. در صورت موفقیت‌آمیز نبودن جراحی محافظه کارانه، ممکن است هیستریکتومی ضرورت داشته باشد.

۴- اگر واژن وجود نداشته یا کوتاه باشد، متسع کردن پیشرونده واژن معمولاً در ابقای عملکرد آن موفقیت‌آمیز خواهد بود.

۵- در بیماران مبتلا به فقدان کامل حساسیت به آندروژن، بعد از کامل شدن تکامل بلوغی، بیضه‌ها باید برای پیشگیری از دژنراسانس بدخیم برداشته شوند. در بیمارانی که دچار ویریلیزاسیون و دارای کاریوتیپ XY هستند، می‌توان با استفاده از درمان با آگونیست GnRH بلوغ را به تأخیر انداخت تا زمانی فرا برسد که فرد بتواند هویت جنسی خود را مشخص کند. پس از بلوغ، بیضه‌ها باید خارج شوند. گنادکتومی

اختلالات کروموزوم جنسی، جهشهای تک‌ژنی و بیش‌جهش‌های FMR1 (ژن شماره یک عقب‌ماندگی ذهنی ایکس شکننده) و جهشهای تک‌ژنی، ممکن است سبب POI شوند. پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی نیز ممکن است به POI منجر شوند. POI ممکن است در اثر بیماریهای اتوایمیون ایجاد شود. علت اکثر موارد POI ناشناخته است.

### اختلالات کروموزوم جنسی و اختلالات تک‌ژنی مرتبط با بی‌کفایتی اولیه تخمدان

فقدان یک کروموزوم X (سندرم ترنر)، علی‌رغم تکامل طبیعی اولیه تخمدانها با POI همراه است که علت آن آترزی تسریع‌شده فولیکولها است. سندرم ترنر اغلب با آمنوره اولیه و فقدان صفات ثانویه جنسی همراه است، اما در صورتی که تخمدان در ابتدا دارای عملکرد باشد، ممکن است تکامل پستان رخ بدهد. موزائیسیم یک رده سلولی XO یا XY، ممکن است سبب بی‌کفایتی تخمدان شود. در افراد دارای کاریوتیپ 47,XXX ممکن است نارسایی تخمدان ایجاد شود. شایعترین ویژگیهای فیزیکی افراد دارای کاریوتیپ 47,XXX شامل قد بلند، چینهای اپی‌کانتال، هیپوتونی و کلینوداکتیلی هستند. یک شکل اتوزوم مغلوب POI، در قالب سندرم Perrault با ناشنوایی همراه است.

### افراد حامل پیش‌جهش FMR1

مهمترین ژن (از نظر بالینی) در ارتباط با POI، ژن FMR1 است. سندرم X شکننده، شایعترین علت ارثی (وابسته به X) عقب‌ماندگی ذهنی است و در اثر غیرفعال شدن ژن FMR1 (واقع در Xq27.3) ایجاد می‌شود. علت غیرفعال شدن FMR1، گسترش تکرار سه‌گانه CGG (سیتوزین - گوانین - گوانین) تا حد بیش از ۲۰۰ نسخه است. افراد دارای پیش‌جهش‌های FMR1 (که به صورت تیپیک به صورت حضور بیش از ۵۵ اما کمتر از ۲۰۰ تکرار CGG تعریف می‌شود)، ممکن است دچار بی‌کفایتی اولیه تخمدان و اختلال باروری باشند. خطر ابتلا به POI با افزایش اندازه تکرار پیش‌جهش در محدوده ۵۹-۹۹ تکرار، افزایش می‌یابد. احتمال دارد که خطر POI در زنان حامل آلل دارای اندازه متوسط (تقریباً ۴۱-۵۸ تکرار) افزایش پیدا کند، اما این مسأله با قاطعیت اثبات نشده است. میزان خطر در زنان دارای ۱۰۰ تکرار، کاهش می‌یابد یا به حد کف‌ای می‌رسد. زنان مبتلا به جهش کامل (۲۰۰ یا بیش از ۲۰۰ تکرار CGG) در معرض افزایش خطر POI نیستند.

در زنان حامل پیش‌جهش FMR1، این پیش‌جهش‌ها ناپایدار

### ب) هیپرپرولاکتینمی

هیپرپرولاکتینمی، یکی از علل شایع عدم تخمک‌گذاری در زنان است. افزایش پرولاکتین سبب ترشح غیرطبیعی GnRH می‌شود و این امر سبب اختلالات قاعدگی می‌شود. میزان پرولاکتین در دوران حاملگی افزایش می‌یابد، اما به‌طور تیپیک در عرض ۶ ماه بعد از زایمان در مادران شیرده و در عرض چند هفته در مادران غیرشیرده، به سطح طبیعی برمی‌گردد. آزادی دوپامین، ترشح پرولاکتین را سرکوب می‌کند. آدنوم هیپوفیز که پرولاکتین تولید می‌کند، دیگر ضایعات دستگاه عصبی مرکزی (CNS) که انتقال طبیعی دوپامین در جهت روبه‌پایین به ساقه هیپوفیز را مهار می‌کنند و داروهایی که با ترشح طبیعی دوپامین تداخل می‌کنند (مثل داروهای ضدافسردگی، داروهای ضدسایکوز از جمله رسپیریدون، متوکلوپرامید، بعضی از انواع داروهای ضد فشارخون، اوبیاتها و بلوک‌کننده‌های گیرنده‌های  $H_2$ ) می‌توانند میزان پرولاکتین را افزایش دهند.

اگر همزمان با افزایش پرولاکتین افزایش TSH نیز شناسایی شود، هیپوتیروئیدی باید قبل از هیپرپرولاکتینمی درمان شود. اغلب با درمان هیپوتیروئیدی، میزان پرولاکتین به حد طبیعی برمی‌گردد، چون هورمون آزادکننده تیروئید که در هیپوتیروئیدی افزایش می‌یابد، محرک ترشح پرولاکتین است.

### ب) بی‌کفایتی اولیه تخمدان (نارسایی زودرس تخمدان)

بی‌کفایتی اولیه تخمدان<sup>(۱)</sup> (POI) به‌عنوان اصطلاح ارجح برای اختلالی پیشنهاد شده است که قبلاً به آن نارسایی زودرس تخمدان<sup>(۲)</sup> یا یائسگی زودرس گفته می‌شد. POI به‌صورت زیر تعریف می‌شود: وجود ۴ ماه آمنوره (یا بیشتر)، همراه با دو نوبت اندازه‌گیری (میزان) FSH در طیف زنان یائسه در زنان زیر ۴۰ سال.

کم بودن ذاتی ذخیره فولیکولی، افزایش آترزی فولیکولی یا اختلال عملکرد فولیکول ممکن است سبب بی‌کفایتی تخمدان شود. بیش از ۷۵ درصد زنان مبتلا به POI، حداقل به علایم متناوبی شامل گرگرفتگی، تعریق شبانه و ناپایداری احساسی دچار می‌شوند. این علایم در آن دسته از زنان مبتلا به آمنوره اولیه که هرگز استروژن دریافت نکرده‌اند، ناشایع هستند.

اگر تخمدانها قبل از بلوغ تکامل نیابند و یا تولید استروژن را متوقف کنند، صفات ثانویه جنسی بدون هورمون‌درمانی برونزا ایجاد نخواهند شد. اگر بی‌کفایتی تخمدان در مراحل بعدی زندگی شروع شود، بیمار دارای صفات ثانویه جنسی طبیعی خواهد بود.

POI آشکارا احتمال باروری زن را با آووسیت‌های اتولوگ مختل می‌کند. باوجوداین، ۱۰-۵ درصد زنان مبتلا به نارسایی زودرس تخمدان حامله می‌شوند و تقریباً ۸۰ درصد این حاملگیها به زایمان کودک سالم منجر می‌شوند.

1 - Primary ovarian insufficiency  
2 - Premature ovarian failure

## ضایعات هیپوفیز

هیپوپیتوئیتاریسم (کم کاری هیپوفیز) نادر است، چون باید بخش بزرگی از غده تخریب شود تا کاهش ترشح هورمونها بتواند بیمار را از نظر بالینی گرفتار سازد. سندرم شیهان که در ارتباط با نکروز غده هیپوفیز در دوره بعد از زایمان رخ می دهد و ناشی از افت یک باره فشارخون است، در شکل شدید خود (آپوپلکسی هیپوفیز) با ایجاد شوک در بیمار بروز می کند. بیمار ممکن است دچار سردرد لوکالیزه شدید در ناحیه پشت کاسه چشم و یا اختلالاتی در میدانهای بینایی و حدت بینایی<sup>(۱)</sup> شود. بیماران مبتلا به شکل خفیف نکروز هیپوفیز در دوره بعد از زایمان، دچار ناتوانی در شیردهی، ریزش موهای عانه و زیر بغل و ناتوانی در از سرگیری قاعدگیها در دوره بعد از زایمان می شوند.

هیپوپیتوئیتاریسم با کاهش ترشح ACTH و TSH و همچنین گنادوتروپینها همراه است؛ بنابراین، عملکرد تیروئید و فوق کلیه نیز باید بررسی شود. اگر هیپوپیتوئیتاریسم قبل از بلوغ رخ بدهد، قاعدگی و صفات ثانویه جنسی به وجود نمی آیند.

## ث) تغییر ترشح GnRH هیپوتالاموسی

ترشح غیرطبیعی GnRH، یکی از علل شایع آمنوره است. بیماریهای مزمن، سوء تغذیه، استرس، اختلالات روانی، اختلالات «غذا خوردن» و ورزش، ترشح ضربانی GnRH را مهار می کنند و در نتیجه وضعیت سیکل قاعدگی را تغییر می دهند. در هیپرپرولاکتینمی، بیماری کوشینگ (فزونی ACTH) و آکرومگالی (فزونی GH)، هورمونهای هیپوفیز با مقدار بیش از حد ترشح می شوند و ترشح GnRH را مهار می کنند.

اگر کاهش ترشح ضربانی GnRH شدید باشد، آمنوره رخ می دهد. اگر تغییرات ترشح ضربانی GnRH شدت کمتری داشته باشند، ممکن است عدم تخمک گذاری و اولیگوآموره رخ بدهند.

کاهش میزان لپتین، با آمنوره هیپوتالاموسی در ارتباط بوده است. لپتین هورمونی است که آدیپوسیتها آن را تولید می کنند و در هومئوستاز انرژی دخالت دارد. میزان این هورمون با تغییرات تغذیه ای و شاخص توده بدن (BMI) ارتباط دارد. تجویز لپتین به زنان مبتلا به آمنوره هیپوتالاموسی، سبب افزایش مقادیر LH، استرادیول، فاکتور رشد شبه انسولین یک (IGF-1) و هورمون تیروئید می شود. همچنین در این بیماران تخمک گذاری و افزایش توده استخوان رخ می دهد. با وجود این، کاهش وزنی که به همراه تجویز لپتین رخ می دهد، استفاده از آن را به عنوان عامل بالقوه درمانی محدود می کند.

همسند و ممکن است با گسترش خود در نسل بعدی، سبب انتقال سندرم X شکننده به نوزادان مذکر شوند (به ویژه اگر زن دارای بیش از ۱۰۰ تکرار باشد). کمترین تعداد تکرار که می تواند در یک نسل به جهش کامل تبدیل شود، حدود ۵۹ عدد است. برخلاف احتمال گسترش در زنان، پدر توالی تکراری را به صورت نسبتاً ثابت به دختران خود منتقل می کند.

## علل اپاتروژنیک بی کفایتی اولیه تخمدان

اپاتروژنیک و شیمی درمانی (به ویژه عوامل آلکیلان مانند سیکلوفسفامید)، ممکن است به POI منجر شوند. سایر علل اپاتروژنیک POI عبارتند از: تداخل جراحی با جریان خون تخمدان و خارج کردن بافت تخمدان که می تواند سبب بی کفایتی تخمدان یا نارسایی تخمدان در اثر از بین رفتن زودرس فولیکولها شود. سرکوب تخمدان با آگونیستهای GnRH بررسی شده است، اما به طور آشکار ثابت نشده است که این رویکرد سبب حفظ باروری شود. استعمال دخانیات، سن وقوع یائسگی را کاهش می دهد، اما انتظار نمی رود که استعمال دخانیات علت اصلی آمنوره قبل از ۴۰ سالگی باشد. در موارد نادر، عفونتها در ارتباط با POI مطرح شده اند.

## گالاکتوزمی

گالاکتوزمی، ناشی از کمبود عملکردی آنزیم گالاکتوز - ۱ - فسفات اوریدیل ترانسفراز است. گالاکتوزمی جزو علل نادر POI است و به طور تبیین در دوران کودکی و قبل از بروز آمنوره تشخیص داده می شود. چنین به نظر می رسد که متابولیتهای گالاکتوز آثار توکسیکی بر فولیکولهای تخمدان دارند و سبب تخریب زودرس آنها می شوند. اگرچه حدود ۹۰ درصد زنان مبتلا به گالاکتوزمی کلاسیک دچار POI می شوند، میزان حاملگی در این زنان ممکن است بیشتر از زنان مبتلا به سایر علل POI باشد.

## ث) ضایعات هیپوفیز و هیپوتالاموس

## نومورهای هیپوتالاموس

به منظور وقوع قاعدگی طبیعی، هیپوتالاموس باید قادر به ترشح GnRH باشد و هیپوفیز باید با تولید و آزادسازی FSH و LH به آن پاسخ بدهد. نومورهای هیپوتالاموس یا هیپوفیز ممکن است مانع ترشح هورمونی مناسب شوند. در بیماران مبتلا به این اختلالات، ممکن است اختلالات عصبی رخ بدهند و ترشح سایر هورمونهای هیپوتالاموس و هیپوفیز نیز ممکن است غیرطبیعی باشد. کرانیوفارنژیومها، شایعترین نومور در این ناحیه هستند. این نومورها در ناحیه بالای زین ترکی قرار دارند و اغلب سبب سردرد و تغییرات بینایی می شوند.

هیپوستروژنیک هستند، اما تغییرات خفیفتر ممکن است فقط اختلالی جزئی در عملکرد قاعدگی ایجاد کنند (عدم تخمک‌گذاری یا نقص مرحله لوتئال). ورزش سنگین، تغذیه ضعیف، استرس رقابت و اختلالات تغذیه‌ای همراه آن، خطر ابتلای ورزشکاران را به اختلالات عملکرد قاعدگی افزایش می‌دهند. استنوپروز ممکن است سبب شکستگی‌های استرسی در طی تمرینات و افزایش خطر شکستگی در تمام طول زندگی شود. شکستگی‌های استرسی با بیشترین شیوع در استخوانهای قشری تحمل‌کننده وزن مانند تیبا، استخوانهای متاتارس، فیبولا و فمور رخ می‌دهند. این ورزشکاران به حداکثر توده استخوانی دست نمی‌یابند و در آنان مینرالیزاسیون (معدنی شدن) استخوان غیرطبیعی است.

### (خ) استرس

آمنوره مرتبط با استرس، ممکن است ناشی از اختلالی در تعدیل عصبی ترشح GnRH از هیپوتالاموس باشد (مشابه حالتی که در ورزش و بی‌اشتهایی عصبی رخ می‌دهد). افزایش اوپیوئیدهای درونزا و افزایش ترشح CRH، ترشح GnRH را مهار می‌کند.

### (د) چاقی

اکثر بیماران چاق دارای سیکل‌های طبیعی قاعدگی هستند اما درصد افراد مبتلا به اختلالات قاعدگی در زنان چاق در مقایسه با زنان دارای وزن طبیعی بیشتر است. در این افراد اختلال قاعدگی به جای آمنوره، اغلب به صورت خونریزی نامنظم رحمی همراه با عدم تخمک‌گذاری بروز می‌کند. در زنان چاق تعداد سلولهای چربی بیشتر است و در این سلولها، آروماتیزاسیون خارج غده‌ای آندروژن به استروژن رخ می‌دهد. همچنین زنان چاق در سرم خود دارای غلظت کمتر گلوبولین متصل‌شونده به هورمونهای جنسی هستند و این امر سبب تبدیل درصد بیشتری از آندروژنهای آزاد به استرون می‌شود. استروژن اضافی، باعث افزایش خطر سرطان اندومتر در این زنان می‌شود. کاهش گلوبولین متصل‌شونده به هورمونهای جنسی، سبب افزایش میزان آندروژن آزاد می‌شود، که در ابتدا به علت سرعت بالای کلیرانس متابولیک از میان برداشته می‌شود. به مرور زمان، این مکانیسم جبرانی کاهش می‌یابد و بیماران ممکن است دچار هیرسوتیسم شوند.

### (ذ) سایر عوامل هورمونی

فزونی ترشح هورمون رشد سبب آکرومگالی می‌شود که ممکن است با عدم تخمک‌گذاری، هیرسوتیسم و تخمدانهای به ظاهر پلی‌کیستیک (به علت تحریک تخمدان توسط IGF-1) همراه باشد. به طور شایعتر، فزونی GH با آمنوره، کاهش غلظت گنادوتروپین و افزایش غلظت پرولاکتین همراه است. ویژگیهای آکرومگالی، شامل بزرگی اجزای صورت، دستها و پاها؛ تعریق

### (ج) اختلالات «غذا خوردن»

بی‌اشتهایی عصبی، یکی از اختلالات «غذا خوردن» است که بسیاری از دختران نوجوان را مبتلا می‌سازد. معیارهای تشخیص بی‌اشتهایی عصبی در DSM-5 شامل وزن کم بدن و امتناع از حفظ حداقل وزن طبیعی یا قابل انتظار هستند. بیماران مبتلا به بی‌اشتهایی عصبی یا از حفظ وزن طبیعی سر باز می‌زنند و یا رفتاری را نشان می‌دهند که بر این امتناع دلالت دارد. بیماران با محدود کردن مصرف غذا، سوءمصرف ملینها و ورزش سنگین، تلاش می‌کنند وزن خود را کمتر از حد طبیعی نگه دارند. بی‌اشتهایی عصبی، اختلالی مخاطره‌آمیز با میزان قابل توجه مرگ و میر است. آمنوره ممکن است قبل، همزمان یا بعد از کاهش وزن رخ بدهد. در این اختلال، الگوهای هورمونی متعددی تغییر می‌یابند. الگوی ۲۴ ساعته FSH و LH، ممکن است غلظتهای پایین ثابتی را نشان دهد که مخصوص دوران کودکی هستند. همچنین ممکن است افزایش ضربان LH در طول خواب اتفاق بیفتد که با الگوی قابل مشاهده در اوایل بلوغ سازگار است. علی‌رغم طبیعی بودن غلظت ACTH، هیپوکورتیزولیسم وجود دارد و پاسخ ACTH به تجویز CRH کمتر از حد عادی است. غلظت تری‌یدوتیرونین (T3) در گردش خون کم است، درحالی‌که غلظت T3 معکوس غیرفعال در گردش خون افزایش می‌یابد. بیماران ممکن است دچار عدم تحمل سرما و گرما، رویش موهای لانگو، هیپوتانسیون، برادی‌کاردی و دیابت بیمزه شوند. این بیماران ممکن است به علت افزایش غلظت کاروتن سرم، دچار زردی پوست بدن شوند که ناشی از تغییر در متابولیسم ویتامین A است. پرخوری شدید که در ارتباط با بولیمیا (پرخوری عصبی) دیده می‌شود، شامل اقداماتی از قبیل استفراغ، سوءمصرف ملینها و مصرف دیورتیکها برای کنترل وزن است. نشانه‌های بولیمیا (پرخوری) عبارتند از: پوسیدگی دندانها، هیپرتروفی غده پاروتید (غبنج سنجابی)، هیپوکالمی و آلكالوز متابولیک.

### (چ) کاهش وزن و رژیم گرفتن

کاهش وزن حتی در صورتی‌که وزن به کمتر از مقدار طبیعی نرسد، ممکن است سبب ایجاد آمنوره شود. از دست دادن ۱۰ درصد توده بدن در عرض یک سال، سبب آمنوره می‌شود. در صورتی‌که کاهش وزن بیمار بهبود یابد، پیش‌آگهی از نظر ازسرگیری قاعدگی خوب است. «رژیم گرفتن» بدون کاهش وزن و تغییر در رژیم غذایی نیز ممکن است منجر به آمنوره شود.

### (ح) ورزش (فعالیت‌های ورزشی)

در بیماران مبتلا به آمنوره ناشی از ورزش، کاهشی در فرکانس ضربانات GnRH وجود دارد که با توجه به کاهش فرکانس ضربانات LH قابل بررسی است. این بیماران معمولاً



ورزشکار مبتلا به آمپوره نمی‌شوند، چون در این زنان عدم تشکیل استخوان و نه افزایش حل شدن استخوان، سبب استوپی می‌شود. علاوه‌براین، مصرف بیس فسفوناتها بدین علت توصیه نمی‌شود که این داروها در داخل استخوان رسوب می‌کنند و آثار طولانی مدت آنها به‌ویژه در دوران حاملگی، ناشناخته هستند.

۵- درمان اختلالات «غذا خوردن» مانند بی‌اشتهایی عصبی، عموماً مستلزم رویکردی چندبعدی است.

۶- فقدان مزمن تخمک‌گذاری را در بیماران مبتلا به PCOS، می‌توان بعد از آگاهی از تمایلات بیمار درمان کرد. بیماران ممکن است از فقدان قاعدگی و نه از هیرسوتیسم یا ناباروری ابراز نگرانی کنند. اندومتر این افراد باید در برابر محیطا استروژن بالامناع که در وضعیت عدم تخمک‌گذاری دیده می‌شود، محافظت شود. تجویز کنتراستیتوهای خوراکی در بیمارانی که به پیشگیری از حاملگی نیز نیاز دارند، روش خوبی محسوب می‌شود. در بیمارانی که کاندیدای استفاده از کنتراستیتوهای خوراکی نیستند، تجویز سیکلیک پروژستین توصیه می‌شود. اگر محیطا استروژنی کافی برای پروژستاسیون اندومتر وجود داشته باشد withdrawal پروژسترون رخ خواهد داد، اما این درمان در بیماران هیپواستروژنیک (مانند افراد مبتلا به آمپوره مرتبط با بی‌اشتهایی عصبی)، برای ایجاد خونریزی withdrawal کافی نیست. بیماران مبتلا به PCOS ممکن است به علت مقاومت به انسولین، دیس لیپیدی و چاقی نیازمند درمان باشند. در زنان مبتلا به PCOS، غریبالگری دوره‌های منظم با تست تحمل گلوکز خوراکی و بررسی پانل لیپید توصیه می‌شود. کاهش وزن در زنان چاق مبتلا به PCOS سبب افزایش میزان حاملگی، کاهش هیرسوتیسم و کاهش میزان لیپید و گلوکز می‌شود. می‌توان از داروهای حساس‌کننده به انسولین مانند مت‌فورمین و داروهای کاهنده کلسترول مانند استاتینها، استفاده کرد.

پروژسترونی که به‌طور رایج برای القای خونریزی withdrawal جلوگیری از تغییر شکل هیپرپلاستیک اندومتر به کار می‌رود مدروکسی پروژسترون استات است (۱۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۴-۱۲ روز از هر ماه).

در افراد مبتلا به هیپواستروژنیسم مانند افراد دچار POI برای موفقیت در نظم بخشیدن به قاعدگیها و پیشگیری از استوپی، باید درمان جایگزینی استروژن به روند درمان با پروژسترون اضافه شود. در زنان جوان مبتلا به POI دوز استروژن مورد نیاز برای از بین بردن علائم، بیشتر از دوز مورد استفاده در زنان پائنه است. احتمالاً در زنان جوانتر خطرهای هورمون‌درمانی، پائنه منافع بالقوه آن بیشتر از زانی هستند که بعد از ۵۰ سالگی، پائنه می‌شوند.

۲- آکرومگالی با توجه به چهره زخمخت، دستهای بزرگ و چاق و تعریق شدید مطرح می‌گردد و با اندازه گیری غلظت IGF-1 تأیید می‌شود.

۳- در بیماران مبتلا به چاقی تنه‌ای، هیرسوتیسم، هیرتانسیون و استروباهای اریتماتو، باید احتمال سندرم کوشینگ با بررسی غلظت کورتیزول ادرار ۲۴ ساعته و یا تست سرکوب شیان به تجویز ۱ میلی‌گرم دگزامتازون، یا اندازه گیری غلظت کورتیزول بزاق در اواخر شب، رد شود. حتماً باید مشخص شود که بیمار در حال مصرف گلوکوکورتیکوئید پروژنا نیست.

## ■ درمان زنان مبتلا به آمپوره، در حضور آناتومی طبیعی لکن و صفات ثانویه جنسی طبیعی

اگر اختلالات تیروئید کشف شوند، می‌توان بسته به شرایط اقدام به تجویز هورمون تیروئید، پد رادیواکتیو یا داروهای ضد تیروئید کرد. اگر هیر پرو لا کینمی وجود داشته باشد، درمان شامل قطع داروهای مسبب، درمان با آگونیستهای دوپامین (مانند برومکریپتین یا کاپرگولین) و به‌ندرت جراحی (برای تومورهای بسیار بزرگ هیپوفیز) خواهد بود. اگر POI سبب آمپوره شده باشد، می‌توان با درمان جایگزینی هورمونی علائم یائسگی را کاهش داد و از استو پروژ پیشگیری کرد. در صورت وجود رده سلولی Y، گنادکتومی ضروری است.

خارج‌سازی با جراحی، پرتودرمانی یا ترکیبی از هر دو روش، برای درمان تومورهای CNS به‌غیر از پرو لا کینوم، توصیه می‌شوند. در افراد مبتلا به پان هیپوپیتوئیتاریسم (کم‌کاری کل هیپوفیز)، بعد از بروز همه نقایص هورمونی، تجویز انواع رژیمهای درمانی جایگزین ضرورت می‌یابد.

درمان آمپوره همراه با اختلال عملکرد هیپوتالاموس نیز با توجه به علت زمینه‌ای صورت می‌گیرد.

۱- آن دسته از تومورهای تخمدان که از نظر هورمونی فعال هستند، باید از طریق جراحی برداشته شوند (زاد).

۲- چاقی، سوء تغذیه یا بیماری مزمن، سندرم کوشینگ و آکرومگالی، باید به‌طور اختصاصی درمان شوند.

۳- آمپوره ناشی از استرس، ممکن است به روان‌درمانی پاسخ بدهد.

۴- آمپوره ناشی از ورزش، ممکن است با کاستن از میزان فعالیت و در صورت لزوم با افزایش وزن، بهبود پیدا کند. در صورت پابرجا ماندن هیپواستروژنیسم، این زنان در مقایسه با زنان یائنه مسن برای حفظ توده استخوانی به مقادیر بیشتر استروژن نیاز دارند. علاوه‌براین، مصرف ۱۵۰۰-۱۲۰۰ میلی‌گرم کلسیم و ۸۰۰-۴۰۰ واحد ویتامین D در روز توصیه می‌شود. بیس فسفوناتها سبب افزایش توده استخوان در زنان

## القای تخمک گذاری

کلو میفن سترات (تمدبال کننده انتخابی گیرنده استروژن)، در بسیاری از بیماران به علت بی خطری نسبی کارایی راحتی روش تجویز (خوراکی) و هزینه نسبتاً کم، به عنوان اولین داروی انتخابی برای القای تخمک گذاری به کار می رود. تجویز کلو میفن سترات، عمده‌ا در بیمارانی که از میزان کافی استروژن و میزان طبیعی FSH و پرولاکتین برخوردار هستند، اندیکاسیون دارد. این دارو عموماً در بیماران هیپوگنادوتروپیک که از قبل دارای منبع ضعیف استروژن هستند تأثیر کمتری دارد.

لتروزول (مهارکننده آروماتاز) برای القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS، مؤثر گزارش شده است.

انتظار می رود حدود ۸۰ درصد بیمارانی که به درستی انتخاب شده‌اند، بتوانند بعد از درمان با کلو میفن سترات یا لتروزول تخمک گذاری کنند. کتراتندیکاسیونهای استفاده از کلو میفن سترات یا لتروزول، شامل حاملگی، بیماری کبدی و وجود کیستهای بزرگ تخمدان هستند. از عوارض جانبی این داروها، می توان به گرگرفتگی اشاره کرد. علاوهِ بر این، کلو میفن سترات با خطر تغییرات بینایی همراه است که عموماً به عنوان اندیکاسیونی برای عدم مصرف بعدی کلو میفن سترات در نظر گرفته می شوند. خطر حاملگی چندقلویی در موارد مصرف کلو میفن سترات افزایش می یابد. لتروزول در مقایسه با کلو میفن با میزان کمتر حاملگی چندقلویی همراه بوده است.

رایجترین رژیم درمانی توصیه شده در مورد کلو میفن سترات، تجویز روزانه ۵۰ میلی گرم به مدت ۵ روز است که از روز سوم تا پنجم خونریزی قاعدگی یا خونریزی withdrawal آغاز می شود. لتروزول به طور تئوریک با دوز آغازین ۲/۵ یا ۵ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز تجویز می شود. از طریق سنجش میزان LH در میانه سیکل (برای بررسی سیگنال هورمونی تخمک گذاری)، می توان سیکلها را پایش کرد. وقوع تخمک گذاری را می توان با سنجش میزان پروژسترون در میانه مرحله لوتال، تأیید کرد. به ویژه در مواردی که از hCG برای القای تخمک گذاری استفاده شده است، پایش سونوگرافیک برای بررسی فولیکولوز میفید واقع می شود. برای تشخیص نازک شدن اندومتر، می توان از سونوگرافی در میانه سیکل استفاده کرد.

در بعضی از بیماران مبتلا به PCOS، ترکیب متفورمین و کلو میفن ممکن است احتمال تخمک گذاری را در مقایسه با کلو میفن به تنهایی افزایش دهد.

زنانی که دچار PCOS هستند و با مصرف کلو میفن سترات یا لتروزول به تخمک گذاری یا حاملگی دست نمی یابند و همچنین زنانی که دچار عدم تخمک گذاری در ارتباط با هیپو استروژنیسم و هیپوگنادوتروپنیسم هستند، ممکن است کاندیدای درمان با

## فصل سی و چهارم: آمپوره

## القای تخمک گذاری

کلو میفن سترات (تمدبال کننده انتخابی گیرنده استروژن)، در بسیاری از بیماران به علت بی خطری نسبی کارایی راحتی روش تجویز (خوراکی) و هزینه نسبتاً کم، به عنوان اولین داروی انتخابی برای القای تخمک گذاری به کار می رود. تجویز کلو میفن سترات، عمده‌ا در بیمارانی که از میزان کافی استروژن و میزان طبیعی FSH و پرولاکتین برخوردار هستند، اندیکاسیون دارد. این دارو عموماً در بیماران هیپوگنادوتروپیک که از قبل دارای منبع ضعیف استروژن هستند، تأثیر کمتری دارد.

لتروزول (مهارکننده آروماتاز) برای القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS، مؤثر گزارش شده است.

انتظار می رود حدود ۸۰ درصد بیمارانی که به درستی انتخاب شده‌اند، بتوانند بعد از درمان با کلو میفن سترات یا لتروزول تخمک گذاری کنند. کتراتندیکاسیونهای استفاده از کلو میفن سترات یا لتروزول، شامل حاملگی، بیماری کبدی و وجود کیستهای بزرگ تخمدان هستند. از عوارض جانبی این داروها، می توان به گرگرفتگی اشاره کرد. علاوهِ بر این، کلو میفن سترات با خطر تغییرات بینایی همراه است که عموماً به عنوان اندیکاسیونی برای عدم مصرف بعدی کلو میفن سترات در نظر گرفته می شوند. خطر حاملگی چندقلویی در موارد مصرف کلو میفن سترات افزایش می یابد. لتروزول در مقایسه با کلو میفن با میزان کمتر حاملگی چندقلویی همراه بوده است.

## القای تخمک گذاری

رایجترین رژیم درمانی توصیه شده در مورد کلو میفن سترات، تجویز روزانه ۵۰ میلی گرم به مدت ۵ روز است که از روز سوم تا پنجم خونریزی قاعدگی یا خونریزی withdrawal آغاز می شود. لتروزول به طور تئوریک با دوز آغازین ۲/۵ یا ۵ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز تجویز می شود. از طریق سنجش میزان LH در میانه سیکل (برای بررسی سیگنال هورمونی تخمک گذاری)، می توان سیکلها را پایش کرد. وقوع تخمک گذاری را می توان با سنجش میزان پروژسترون در میانه مرحله لوتال، تأیید کرد. به ویژه در مواردی که از hCG برای القای تخمک گذاری استفاده شده است، پایش سونوگرافیک برای بررسی فولیکولوز میفید واقع می شود. برای تشخیص نازک شدن اندومتر، می توان از سونوگرافی در میانه سیکل استفاده کرد.

زنانی که دچار PCOS هستند و با مصرف کلو میفن سترات یا لتروزول به تخمک گذاری یا حاملگی دست نمی یابند و همچنین زنانی که دچار عدم تخمک گذاری در ارتباط با هیپو استروژنیسم و هیپوگنادوتروپنیسم هستند، ممکن است کاندیدای درمان با

مرحله لوتئال ضروری است و می‌توان با تجویز hCG، پروسترئون و یا تداوم درمان با GnRH، به این هدف دست یافت. اگر POI هنگامی تشخیص داده شود که بیمار هنوز دارای منبع قابل توجهی از اووسیتهاست، در صورتی که بیمار در زمان تشخیص تمایلی به حامله شدن نداشته باشد می‌توان حفظ قدرت باروری را مدنظر قرار داد. در بیمارانی که قرار است تحت شیمی‌درمانی قرار بگیرند و یا در صورتی که مشخص باشد بیمار در معرض خطر POI است (مثلاً براساس سابقه خانوادگی)، حفظ قدرت باروری یکی از گزینه‌ها خواهد بود. هم رویان و هم اووسیت را می‌توان تحت حفاظت سرمایی (cryopreservation) قرار داد، اما در اکثر موارد حفاظت سرمایی اووسیت ترجیح داده می‌شود. آن دسته از بیماران مبتلا به POI که تمایل به حاملگی دارند در اکثر موارد از شانس خوبی برای حامله شدن با کمک اووسیت اهدایی برخوردار هستند.

گنادوتروپینهای تزریقی باشند. تخمک‌گذاری عموماً ۴۰-۲۸ ساعت بعد از تجویز hCG رخ می‌دهد. پشتیبانی از مرحله لوتئال، با تجویز مکمل پروسترئون صورت می‌گیرد. دو عارضه اصلی القای تخمک‌گذاری با گنادوتروپینها، حاملگی چندقلویی (۳۰-۱۰۰ درصد) و سندرم تحریک بیش‌ازحد تخمدان هستند.

القای تخمک‌گذاری با GnRH ضربانی، ممکن است در بیماران مبتلا به فقدان مزمن تخمک‌گذاری که دارای مقادیر اندک استروژن و گنادوتروپینها هستند، مؤثر باشد. به‌منظور موفقیت‌آمیز بودن درمان، باید تخمدان و غده هیپوفیز دارای عملکرد باشند. بیماران مبتلا به نارسایی تخمدان یا هیپوفیز، به درمان با GnRH پاسخ نمی‌دهند. القای تخمک‌گذاری با GnRH، در مقایسه با گنادوتروپینها، با میزان بروز نسبتاً کم تحریک بیش‌ازحد تخمدان و حاملگی چندقلویی همراه است. بعد از تخمک‌گذاری، حمایت از