دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی اردبیل
دانشکده داروسازی

پایان‌نامه برای دریافت درجه دکترای داروسازی

بررسی فعالیت آنزیم کولین استراز سرم در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک

اساتید راهنما:
دکتر سارا مصطفی لو
دکتر فریبا کهنموئی

اساتید مشاور:
دکتر فیروز امانی
دکتر پرهام محمدی
دکتر سمیه زینی زاده

نگارش
لاله علیوند

سال تحصیلی: ۱۳۹۹
شماره پایان‌نامه: د-۴۲ ۹۹/۰۴

بسم الله الرحمن الرحيم

تقدیم به:

پدر و مادر عزیز و برادر بزرگوارم که مسیر پرپیچ وخم کسب دانش و معرفت را برایم هموار نموده و از دعای خیرشان بی‌نصیب نبوده‌ام

همسر بزرگوارم و خانواده محترمشان که با صبر و شکیبائی خود زمینه مساعد را برای نگارش این پایان‌نامه فراهم نموده‌اند

و مدافعان سلامت

تشکر قلبی و لسانی خود را از استاد عالی قدر خانم دکتر مصطفی‌لو که زحمت راهنمایی این پایان‌نامه را عهده دار گردیدند و در تمامی مراحل از راهنمایی‌های مدبرانه ایشان استفاده نمودم ابراز می‌دارم و توفیقات روزافزون ایشان را توام با صحت و سعادت از خداوند منان خواستارم.

از خانم دکتر تبریزیان و خانم دکتر زینی زاده و نیز آقای دکتر محبی پورکه پیشرفت این پژوهش را مدیون همکاری‌ها و راهنمایی بی‌دریغ آنها هستم و نمی‌دانم با کدامین واژگان محبتشان را ارج نهم، بی‌نهایت سپاسگزارم.

از جناب آقای دکتر امانی که در امر مشاوره این پژوهش مساعدت نمودند و در این امر نهایت مراقبت، توجه و دقت خود را مبذول فرموده‌اند کمال تشکر را دارم.

چکیده

مقدمه: سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک اختلال مزمن پیچیده است که یک نفر از هر ده زن را در سراسر جهان تحت تاثیر قرار می‌دهد. در این سندروم رابطه پیچیده‌ای بین عوامل ژنتیکی، متابولیکی، اندوکرینی، محیطی و سبک زندگی وجود دارد ولی علت اصلی آن به خوبی شناخته نشده است. مقاومت به انسولین به میزان بالایی با PCOS در ارتباط بوده و عامل اصلی پاتوژنیک مرتبط با افزایش میزان اختلالات متابولیکی در میان زنان دارای PCOS است. بوتیریل کولین استراز (BuChE) نوع غیر اختصاصی از آنزیم‌های کولین استراز می‌باشد که انواع مختلفی از کولین استرها را هیدرولیز می‌کند. آنزیم BuChE به صورت غیرمستقیم در پاتوژنز سندروم مقاومت به انسولین دخیل بوده و همچنین به صورت غیرمستقیم و از طریق مقاومت به انسولین، می‌تواند منجر به دیابت ملیتوس نوع دو شود. این مطالعه به منظور پاسخ به این سؤال که آیا خانم‌های مبتلا به PCOS نسبت به گروه شاهد دارای فعالیت BuChE بیشتری هستند یا خیر و همچنین تعیین ارتباط بین فعالیت این آنزیم و مقاومت به انسولین، انجام گرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد- شاهدی، ۵۶ زن با تشخیص PCOS طبق معیار روتردام ۲۰۰۳ به عنوان گروه مورد و ۶۲ زن سالم به عنوان گروه شاهد شرکت داده شدند. وضعیت قاعدگی همراه با پارامترهای متابولیکی مانند انسولین سرم ناشتا (FIns)،گلوکز پلاسما ناشتا (FPG)، مدل ارزیابی هومئوستازی مقاومت به انسولین-HOMA) (IRو شاخص توده بدنی (BMI)اندازه‌گیری شدند. فعالیت آنزیم BuChE با استفاده از روش Ellman سنجیده شد.

یافته‌ها: زنان دارای PCOS، به طور معناداری، بی‌نظمی قاعدگی (P=0/001)، FIns (P=0/008)، مقاومت به انسولین (P=0/014) و فعالیت BuChE (P=0/004) بالاتری نسبت به زنان سالم داشتند. در زنان مبتلا به PCOS فعالیت آنزیم BuChE به طور معناداری با BMI ارتباط داشته است. در زنان دارای مقاومت به انسولین، در گروه مورد، فعالیت آنزیم BuChE به طور معناداری بالاتر بوده است .(P=0/012)

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهند که فعالیت بیشتر آنزیم BuChE با بیماری زایی PCOS در ارتباط است و مقاومت به انسولین می‌تواند پلی برای این ارتباط باشد.

واژه‌های کلیدی: سندرم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین، آنزیم بوتیریل کولین استراز، سندروم متابولیک.

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه ۱
۱ -۱- سندروم تخمدان پلی کیستیک ۲
۱ -۱ -۱- آمار ابتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک ۲
۱ -۱ -۲- تعریف سندروم تخمدان پلی کیستیک ۲
۱ -۱ -۳- پیامدهای اقتصادی ناشی سندروم تخمدان پلی کیستیک ۲
۱ -۱ -۴- تاریخچه کشف سندروم تخمدان پلی کیستیک ۲
۱ -۱ -۵- تشخیص سندروم تخمدان پلی کیستیک ۳
۱ -۱ -۵ -۱- انواع معیارها و اهمیت تشخیص سندروم تخمدان پلی کیستیک ۳
۱ -۱ -۵ -۲- معیار روتردام ۵
۱ -۱ -۵ -۳- تشخیص‌های افتراقی ۶
۱ -۱ -۵ -۴- فنوتایپ‌ها ۶
۱ -۱ -۶- علل سندروم تخمدان پلی کیستیک ۷
۱ -۱ -۶ -۱- عوامل ژنتیکی ۷
۱ -۱ -۶ -۲- عوامل محیطی ۷
۱ -۱ -۶ -۳- عوامل نورواندوکرینی ۸
۱ -۱ -۶ -۴- مقاومت به انسولین و هایپرآندروژنیسم ۸
۱ -۱ -۶ -۵- چاقی ۱۰
۱ -۱ -۷- تظاهرات بالینی سندروم تخمدان پلی کیستیک ۱۱
۱ -۱ -۷ -۱- تظاهرات پوستی ۱۲
۱ -۱ -۷ -۲- اختلالات باروری ۱۲
۱ -۱ -۷ -۳- مشکلات روانی ۱۳
۱ -۱ -۷ -۴- مشکلات نئوپلاستیک ۱۴
۱ -۱ -۷ -۵- تظاهرات متابولیکی ۱۴
۱ -۱ -۷ -۶- بیماری‌های قلبی - عروقی ۱۴
۱ -۱ -۷ -۷- دیابت ملیتوس ۱۵
۱ -۱ -۷ -۸- بیماری کبد چرب غیر الکلی ۱۵
۱ -۱ -۸- مدیریت غیر دارویی سندروم تخمدان پلی کیستیک ۱۵
۱ -۱ -۹- مدیریت دارویی سندروم تخمدان پلی کیستیک ۱۶
۱ -۱ -۹ -۱- درمان ناباروری ۱۶
۱ -۱ -۹ -۲- درمان مشکلات پوستی ۱۷
۱ -۲- انسولین ۱۹
۱ -۲ -۱- تاریخچه کشف انسولین ۱۹
۱ -۲ -۲- ساختار انسولین ۱۹

۱ -۲ -۳- سفر انسولین در بدن ۱۹
۱ -۲ -۳ -۱- تولید انسولین ۱۹
۱ -۲ -۳ -۲- کلیرانس انسولین ۲۰
۱ -۲ -۴- وظایف انسولین در حین سفر در بدن ۲۱
۱ -۲ -۴ -۱- وظایف انسولین در مغز ۲۱
۱ -۲ -۴ -۲- وظایف انسولین در بافت‌های محیطی ۲۲
۱ -۲ -۵- مکانیسم عمل انسولین در بدن ۲۲
۱ -۲ -۶- تنظیم فعالیت انسولین در بدن ۲۳
۱ -۲ -۷- مقاومت به انسولین ۲۳
۱ -۲ -۷ -۱- مکانیسم مقاومت به انسولین ۲۳
۱ -۲ -۷ -۲- علل ایجاد مقاومت به انسولین ۲۴
۱ -۲ -۸- تظاهرات و اختلالات ناشی از مقاومت به انسولین ۲۴
۱ -۲ -۸ -۱- اختلالات بیوشیمیایی ناشی از مقاومت به انسولین ۲۴
۱ -۲ -۸ -۲- اختلالات و تظاهرات بالینی ناشی از مقاومت به انسولین ۲۴
۱ -۲ -۹- سنجش مقاومت به انسولین ۲۵
۱ -۲ -۹ -۱- روش کلامپ هایپرانسولینمیک-یوگلایسمیک ۲۵
۱ -۲ -۹ -۲- مدل ارزیابی هومئوستازی یا به اختصار HOMA-IR ۲۶
۱ -۲ -۹ -۳- شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین یا به اختصار QUICKI ۲۷
۱ -۲ -۹ -۴- تست تحمل گلوکز خوراکی یا به اختصار OGTT ۲۷
۱ -۲ -۹ -۵- نتیجه‌گیری جهت انتخاب بهترین روش برای سنجش مقاومت به انسولین ۲۸
۱ -۲ -۱۰- بیماری دیابت ملیتوس ۲۹
۱ -۲ -۱۰ -۱- آمار مربوط به بیماری دیابت در جهان و ایران ۲۹
۱ -۲ -۱۰ -۲- انواع دیابت ملیتوس و شاخص‌های تشخیصی ۲۹
۱ -۲ -۱۰ -۳- تظاهرات بالینی و درمان دیابت ۳۰
۱ -۲ -۱۱- رابطه میان دیابت و سندروم تخمدان پلی کیستیک ۳۱
۱ -۲ -۱۱ -۱- مدیریت پیشگیری و درمان ۳۱
۱ -۲ -۱۲- سندروم متابولیک ۳۲
۱ -۲ -۱۲ -۱- آمار مربوط به سندروم متابولیک در جهان و ایران ۳۲
۱ -۲ -۱۲ -۲- علل ایجاد سندروم متابولیک ۳۲
۱ -۲ -۱۲ -۳- تظاهرات بالینی سندروم و متابولیک و راهکارهای درمانی ۳۳
۱ -۲ -۱۳- رابطه سندروم متابولیک و سندروم تخمدان پلی کیستیک ۳۴
۱ -۳- استیل کولین ۳۴
۱ -۳ -۱- سنتز استیل کولین در بدن ۳۴
۱ -۳ -۲- رسپتورهای استیل کولین در بدن ۳۵
۱ -۳ -۳- سیستم کولینرژیک ۳۵

۱ -۳ -۴- آنزیم‌های کولین استراز ۳۵
۱ -۳ -۵- سرانجام استیل کولین در بدن ۳۶
۱ -۳ -۶- آنزیم استیل کولین استراز ۳۶
۱ -۴- آنزیم بوتیریل کولین استراز ۳۶
۱ -۴ -۱- ساختار آنزیم بوتیریل کولین استراز ۳۷
۱ -۴ -۲- سفر آنزیم بوتیریل کولین استراز در بدن ۳۷
۱ -۴ -۳- سوبسترای آنزیم بوتیریل کولین استراز ۳۷
۱ -۴ -۴- نقص در آنزیم بوتیریل کولین استراز ۳۷
۱ -۴ -۵- مقایسه دو آنزیم کولین استراز از زوایای دیگر ۳۸
۱ -۴ -۶- وظایف آنزیم بوتیریل کولین استراز در بدن ۳۸
۱ -۴ -۶ -۱- وظایف هیدرولیزی آنزیم بوتیریل کولین استراز ۳۹
۱ -۴ -۶ -۲- وظایف هیدرولیزی آنزیم بوتیریل کولین استراز در مقابل گرلین ۴۰
۱ -۴ -۶ -۳- وظایف سم زدایی آنزیم بوتیریل کولین استراز ۴۱
۱ -۴ -۷- ترکیبات ارگانوفسفره ۴۱
۱ -۴ -۷ -۱- عوارض مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها ۴۲
۱ -۴ -۷ -۲- درمان مسمومیت با ارگانوفسفره‌ها ۴۲
۱ -۴ -۷ -۳- کاربردهای دارویی آنزیم بوتیریل کولین استراز در مبحث ارگانوفسفره‌ها ۴۳
۱ -۴ -۸- بیماری آلزایمر ۴۳
۱ -۴ -۸ -۱- آمار بیماری آلزایمر در جهان و ایران ۴۴
۱ -۴ -۸ -۲- فاکتورهای خطر و علل ایجاد بیماری آلزایمر ۴۴
۱ -۴ -۸ -۳- راهکارهای درمانی فعلی در بیماری آلزایمر ۴۵
۱ -۴ -۸ -۴- رویکردهای جدید درمانی در بیماری آلزایمر ۴۶
۱ -۴ -۸ -۵- رابطه میان بیماری آلزایمر و دیابت ملیتوس ۴۷
۱ -۴ -۸ -۶- رابطه میان فعالیت بوتیریل کولین استراز و دیابت نوع دو ۴۷
۱ -۵- فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۴۸
۱ -۵ -۱- رابطه بین تغییرات فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز و شرایط یا بیماری‌های مختلف ۴۸
۱ -۵ -۲- سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۵۰
۱ -۵ -۲ -۱- دلایل اهیمت سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۵۰
۱ -۵ -۲ -۲- میزان پایداری آنزیم بوتیریل کولین استراز در شرایط آزمایشگاهی مختلف ۵۰
۱ -۵ -۲ -۳- مشکلات سنجش آنزیم بوتیریل کولین استراز ۵۰
۱ -۵ -۳- روش‌های سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۵۱
۱ -۵ -۳ -۱- روش Immunoassay ۵۱
۱ -۵ -۳ -۲- روش Kalow ۵۱
۱ -۵ -۳ -۳- روش Ellman ۵۲
۱ -۶- بیان مسئله و ضرورت انجام تحقیق ۵۳

۱ -۷- بررسی متون ۵۴
۱ -۸- اهداف پژوهش ۵۶
۱ -۸ -۱- هدف کلی ۵۶
۱ -۸ -۲- اهداف اختصاصی ۵۶
۱ -۸ -۳- هدف کاربردی ۵۷
۱ -۹- سوالات پژوهش ۵۷
۱ -۱۰- مشخصات دموگرافیک ۵۸
فصل دوم: مواد، دستگاه‌ها و روش‌ها ۵۹
۲ -۱- جامعه آماری ۶۰
۲ -۲- روش جمع آوری نمونه‌ها ۶۰
۲ -۲ -۱- معاینات بالینی ۶۱
۲ -۲ -۲- سونوگرافی ۶۱
۲ -۳- ملاحظات اخلاقی در جمع آوری نمونه‌ها ۶۱
۲ -۴- سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۶۱
۲ -۴ -۱- روش مورد استفاده برای سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۶۱
۲ -۴ -۲- دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز ۶۱
۲ -۴ -۳- مواد مورد نیاز ۶۳
۲ -۴ -۴- آماده سازی مواد مورد نیاز برای سنجش فعالیت آنزیم ۶۴
۲ -۴ -۴ -۱- تهیه سوبسترا ۶۴
۲ -۴ -۴ -۲- تهیه بافر فسفات ۶۴
۲ -۴ -۴ -۳- تهیه معرف رنگی ۶۴
۲ -۴ -۵- سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز ۶۴
۲ -۵- سنجش غلظت گلوکز خون ناشتا ۶۵
۲ -۶- سنجش غلظت انسولین خون ناشتا ۶۵
۲ -۷- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها و بررسی آماری ۶۶
فصل سوم: نتایج ٦٧
۳ -۱- مقایسه توزیع فراوانی شغل در نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه ۶۸
۳ -۲- مقایسه توزیع فراوانی وضعیت تاهل در نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه ۶۸
۳ -۳- مقایسه توزیع فراوانی پاریته در بین زنان مورد مطالعه در دو گروه ۶۹
۳ -۴- مقایسه توزیع فراوانی وضعیت قاعدگی در بین زنان مورد مطالعه دو گروه ۶۹
۳ -۵- مقایسه توزیع فراوانی وضعیت BMI در زنان مورد مطالعه در دو گروه ۷۰
۳ -۶- مقایسه توزیع فراوانی مقاومت به انسولین در زنان مورد مطالعه دو گروه ۷۰
۳ -۷- بررسی شاخص‌های آماری متغیرهای کمی اندازه‌گیری شده بین زنان مورد مطالعه دو گروه ۷۱
۳ -۸- بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی در زنان دارای PCOS ۷۲
۳ -۹- بررسی همبستگی بین متغیرهای کمی در گروه کنترل ۷۳

۳ -۱۰- مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنان دارای قاعدگی منظم.....۷۴
۳ -۱۱- مقایسه شاخص‌های اماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنان دارای قاعدگی نامنظم.....۷۵
۳ -۱۲- مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنانی که مقاومت به انسولین داشته اند ..۷۶
۳ -۱۳- مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنانی که مقاومت به انسولین نداشته‌اند. .۷۷
فصل چهارم: نتیجه‌گیری و پیشنهادات.....۷۸
۴ -۱- بحث و نتیجه‌گیری.....۷۹
۴ -۲- پیشنهادات ۸۳
۴ -۳- محدودیت‌های مطالعه ۸۳
منابع ۸۴
پیوست: ۹۸
چکیده انگلیسی ۱۰۰

فهرست جدول‌ها

عنوان صفحه

جدول ۱-۱ معیارهای تشخیص سندروم تخمدان پلی کیستیک (۳) ۴
جدول ۱-۲ انوع فنوتایپ‌های سندروم تخمدان پلی کیستیک (۵) ۷
جدول ۱-۳ مکانیسم عمل ترکیبات مهارکننده آنزیم‌های کولین استراز (۱۳۵)..... ۴۶
جدول ۱-۴ مشخصات دموگرافیک..... ۵۸
جدول ۲-۱ دستگاه‌ها و وسایل مورد نیاز برای سنجش فعالیت آنزیم..... ۶۲
جدول ۲-۲ مواد مورد نیاز برای سنجش فعالیت آنزیم..... ۶۳
جدول ۳-۱ توزیع فراوانی شغل در نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه..... ۶۸
جدول ۳-۲ توزیع فراوانی وضعیت تاهل در نمونه‌های مورد مطالعه در دو گروه..... ۶۸
جدول ۳-۳ توزیع فراوانی پاریته در بین زنان مورد مطالعه در دو گروه ۶۹
جدول ۳-۴ توزیع فراوانی وضعیت قاعدگی در بین زنان مورد مطالعه دو گروه..... ۶۹
جدول ۳-۵ توزیع فراوانی وضعیت BMI در زنان مورد مطالعه در دو گروه..... ۷۰
جدول ۳-۶ توزیع فراوانی مقاومت به انسولین در زنان مورد مطالعه دو گروه..... ۷۰
جدول ۳-۷ شاخص‌های آماری متغیرهای کمی اندازه‌گیری شده بین زنان مورد مطالعه دو گروه..... ۷۱
جدول ۳-۸ شاخص‌های آماری متغیرهای کمی مورد مطالعه در زنان مورد مطالعه دو گروه ۷۱
جدول ۳-۹ همبستگی بین متغیرهای کمی در زنان دارای PCOS ۷۲
جدول ۳-۱۰ همبستگی بین متغیرهای کمی در گروه کنترل ۷۳
جدول۳-۱۱ مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنان دارای قاعدگی منظم ۷۴
جدول ۳-۱۲ مقایسه شاخص‌های اماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنان دارای قاعدگی نامنظم ۷۵
جدول ۳-۱۳ مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنانی که مقاومت به انسولین داشته اند ۷۶
جدول ۳-۱۴ مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای اندازه‌گیری شده در زنانی که مقاومت به انسولین نداشته‌اند..... ۷۷

فهرست عکس‌ها

عنوان صفحه

شکل ۱-۱ رابطه میان سندروم تخمدان پلی کیستیک، مقاومت به انسولین، چاقی و التهاب (۲۴) ۱۱
شکل ۲-۱ روند تاثیر تغییر سبک زندگی در بهبود تخمک گذاری (۴۵).....۱۶
شکل ۳-۱ مسیر سفر انسولین در بدن (۴۹) ۲۱
شکل۴-۱ واکنش روش Ellman برای سنجش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز (۱۵۱) ۵۲
شکل ۵-۱ واکنش روش Ellman برای سنجش فعالیت آنزیم بوتیریل کولین استراز (۱۵۱ و ۱۵۲) ۵۳

فهرست علائم، نشانه‌ها و اختصارات

ACh: Acetylcholine
AChE: Acetylcholinesterase
AD: Alzheimer's Disease
ART: Assisted Reproductive Technology
ATP: Adenosine Triphosphate
BMI: Body Mass Index
BuChE: Butyrylcholinesterase
CNS: Central Nervous System
COCs: Combined Oral Contraceptives
DM: Diabetes Mellitus
DTNB: 5,5′-Dithiobis-(2-Nitrobenzoic Acid)
ECL: Electrochemiluminescence
EDCs: Endocrine Disrupting Chemicals
eNOS: Endothelial Nitric Oxide Synthase
FDA: Food and Drug Administration
FPG: Fasting Plasma Glucose
FSH: Follicle Stimulating Hormone
GAD: Generalized Anxiety Disorder
GHSR: Growth Hormone Secretagogue Receptor
GLUT: Glucose Transporter
GOD: Glucose Oxidase
HDL-C: High-Density Lipoprotein Cholesterol
HOMA-IR: Homeostatic Model Assessment-Insulin Resistance
HPO: Hypothalamic–Pituitary–Adrenal
HRQOL: Health-Related Quality Of Life
IDF: International Diabetes Federation
IR: Insulin Resistance
IVF: In Vitro Fertilization
IVM: In Vitro Maturation
LDL-C: Low-Density Lipoprotein Cholesterol
LH: Luteinizing Hormone
LOD: Laparoscopic Ovarian Drilling
NAFLD: Nonalcoholic Fatty Liver Disease
NASH: Nonalcoholic Steatohepatitis
NIH: National Institutes of Health
OCD: Obsessive-Compulsive Disorder
OGTT: Oral Glucose Tolerance Test
OP: Organophosphate
PAP: Phenol Amino Phenazone
PCOM: Polycystic Ovarian Morphology
PCOS: Polycystic Ovarian Syndrome
QUICKI: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
SHBG: Sex Hormone Binding Globulin
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
TG: Triglyceride
TNB: 5-Thio-2-Nitrobenzoic Acid
WHO: World Health Organization