

## بررسی فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد در بیماران مبتلا به سیروز در بیمارستان امام خمینی تهران

دکتر حسین فروتن، دکتر عباس قاسمی حسینی، دکتر علیرضا استقامتی، دکتر حمیدرضا محمدی،  
دکتر شهرام میرمؤمن

چکیده: هیپوگنادیسم یکی از عوارض عمده سیروز کبدی در مردان است که تأثیر زیادی بر کیفیت زندگی مبتلایان به این بیماران دارد و قسمت عمده‌ای از بیماران مبتلا به این بیماری گوارشی که به کلینیک‌های غدد مراجعه می‌کنند دارای این عارضه هستند. بنابراین پیشگیری و درمان هیپوگنادیسم در این بیماران اهمیت زیادی دارد. در زمینه منشأ این عارضه در بیماران سیروتیک در مطالعات متعدد اظهار نظرهای متفاوتی شده است. مهمترین هدف مطالعه حاضر بررسی این مسأله است که هیپوگنادیسم نتیجه تغییرات مرکزی (هیپوتالامیک) یا محیطی است. در این بررسی، ۳۶ بیمار سیروزی مرد در ۳ گروه Child (۱۲ بیمار در هر گروه) و ۱۲ نفر به عنوان شاهد سالم انتخاب شدند. معاینات فیزیکی در بیماران برای مشخص کردن علائم هیپوگنادیسم توسط متخصص غدد انجام شد و سطح سرمی هورمون‌های، estradiol, FSH, LH, Testosterone, DHEA و SHBG اندازه‌گیری شد و آزمون تحریکی GnRH انجام گردید. در بیماران سیروزی فراوانی علائم هیپوگنادیسم به صورت ذیل بود: کاهش میل جنسی (۷۷/۸٪)، عدم وجود میل جنسی (۵۲/۸٪)، اختلال در نعوظ (۴۱/۷٪)، بزرگ شدن سینه‌ها (۳۸/۹٪)، تغییرات الگوی موها (۲۲/۲٪). مقایسه میزان سرمی هورمون‌های مختلف در گروه‌های مختلف Child و مقایسه آن با گروه شاهد نشان داد که با افزایش شدت بیماری سطح تستوسترون در مقایسه با گروه شاهد کاهش می‌یابد، سطح استرادیول و SHBG افزایش می‌یابد و LH و FSH و DHEA تفاوت معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد نداشتند. بعد از انجام آزمون تحریکی GnRH، سطح LH و FSH در همه گروه‌ها افزایش معنی‌داری نسبت به قبل نشان داده شد که این مسأله به نفع وجود اختلال مرکزی در این بیماران است. این مطالعه نشان می‌دهد که هیپوگنادیسم در بیماران سیروزی منشأ مرکزی (هیپوتالاموسی) دارد و در درمان بیماران این مسأله باید مد نظر باشد.

### واژگان کلیدی: محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد، هیپوگنادیسم، سیروز

#### مقدمه

بیماری‌های کبد بر اساس آسیب وارده به بافت

کبد به گروه‌های مختلفی تقسیم‌بندی می‌شوند که یکی از مهمترین این بیماری‌ها سیروز کبدی می‌باشد اتیولوژی اولیه سیروز در یک جامعه به عادات اجتماعی (مصرف الکل) و شیوع بیماری‌های خاص (هپاتیت ویروسی B یا C) بستگی دارد. سوء

واحد تحقیقات گوارش بیمارستان امام خمینی،  
بخش غدد بیمارستان ولیعصر،  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران

کاهش میل جنسی و عقیمی نشان می‌دهد. در معاینه نیز بیشتر علایمی مانند کاهش موهای بدن (۴۷٪)، ژنیکوماستی (۵۲-۱۴٪)، آنژیوم‌های عنکبوتی (۷۴٪) و اریتم کف دست (۵۲٪) قابل مشاهده است. این علایم در بیماران سیروزی با اتیولوژی الکل یا هموکروماتوز واضحتر و شایعتر می‌باشد که بخاطر تأثیر مستقیم این عوامل روی گنادها می‌باشد.<sup>۳</sup> زن نمایی و هیپوگنادیسم در مردان مبتلا به سیروز ناشی از کاهش سطح تستوسترون سرم و افزایش نسبی در استروژن‌های گردش خون می‌باشد. درجه ناهنجاری ایجاد شده تحت تأثیر میزان شدت پیشرفت سیروز است. اثرات مشابهی در زنان مبتلا به سیروز ایجاد می‌شود، اما مطالعات در مورد زنان کمتر بوده است، زیرا در زنان اهمیت بالینی چندانی - خصوصاً در مراحل ابتدایی - ندارد. پژوهش‌ها مشخص کرده است که بیماری کبدی به تنهایی (بدون توجه به اتیولوژی) یک عامل مهم در ایجاد هیپوگنادیسم است، به طوری که هر چه شدت بیماری کبدی بیشتر باشد (child C)، شدت هیپوگنادیسم و تغییرات هورمون‌ها بیشتر است.<sup>۴</sup> این مسأله علاوه بر تأثیراتی که بر باروری مردان دارد، در کاهش کیفیت زندگی آنان نیز نقش عمده‌ای دارد. متأسفانه با وجود اهمیت مطالب گفته شده، تا کنون پژوهشی در این زمینه در ایران صورت نگرفته است. تحقیق حاضر در جهت تعیین وضعیت و چگونگی هورمون‌های جنسی در بیماران مبتلا به سیروز کبدی در ایران به جهت بهبود کیفیت زندگی این بیماران و کاستن از عوارض آتی این اختلالات هورمونی صورت گرفته است. علاوه بر این، تحقیق حاضر بدنبال آن است که منشأ این عارضه را از جهت محیطی یا مرکزی بودن مشخص نماید تا با

مصرف الکل و هپاتیت C شایعترین علل سیروز در جهان غرب هستند. اما در جهان سوم، هپاتیت B یکی از علل اصلی سیروز است. در ایران نیز عامل عمده سیروز ابتلا به HBV می‌باشد. هپاتیت B پس از سل و مالاریا شایع‌ترین بیماری عفونی و مسری است و سالانه حدود ۵۰ میلیون نفر به تعداد افراد آلوده در دنیا اضافه می‌شوند که بیشتر مبتلایان در کشورهای آسیای جنوب غربی به سر می‌برند.<sup>۱</sup> ایران جزء مناطق متوسط (Intermediate) آلودگی به هپاتیت B محسوب می‌شود و متأسفانه اکثریت افراد در اوایل کودکی به این بیماری مبتلا شده و در سنین فعال عمر یعنی ۳۰-۵۰ سالگی به هپاتیت مزمن و سیروز دچار می‌شوند.<sup>۱</sup>

ویژگی‌های بالینی سیروز را می‌توان به اختلال عملکرد سلول‌های کبدی که غالباً استیگمات‌های بیماری مزمن کبدی نامیده می‌شوند و هیپرتانسیون پورت نسبت داد. از آنجایی که کبد نقش مهمی در سوخت و ساز (متابولیسم) هورمون‌ها دارد، تغییرات آندوکراین ممکن است بدنبال سیروز یافت شود.<sup>۲</sup> با استقرار سیروز و پیشرفت آسیب کبدی، کبد قادر به انجام اعمال متابولیک و تنظیم نظام‌های (سیستم‌های) مختلف هورمونی که به عهده آن است نمی‌باشد و به این جهت تنظیم سیستم‌های آندوکراین در بدن دچار اختلال می‌شود. بنابراین با نقصان عملکرد کبدی محورهای متعدد آندوکراین در بدن تحت تأثیر قرار می‌گیرند که یکی از مهمترین تأثیرات این نقصان در فعالیت کبد، تظاهرات بالینی هیپوگنادیسم و زن نمایی<sup>۱</sup> در مردهاست. این تأثیرات بیشتر خود را بصورت آتروفی بیضه‌ها (۷۵-۵۰٪)، ناتوانی جنسی (۷۹٪)، نقص در نعوظ آلت تناسلی، کاهش تعداد اسپرم،

گروه شاهد نیز از بین افراد ۲۰-۵۵ ساله که بر اساس سوابق و پرونده پزشکی سالم بودند و معیارهای خروج بالا را نیز در سابقه نداشتند، انتخاب شدند.

پس از ورود افراد مورد بررسی به مطالعه و کسب اجازه آنها، آزمون‌های کبدی و هورمون‌های جنسی شامل LH، FSH، Testosterone، Estradiol، SHBG، DHEAS و پرولاکتین پس از یک شب ناشتا بودن، ساعت ۷-۸ صبح انجام شد. پس از گردآوری اطلاعات، از هر گروه ۵ نفر (۱۵ نفر از بیماران سیروزی) و ۵ نفر از گروه شاهد جهت بررسی سلامت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز و گناد بوسیله آزمون تحریکی با GnRH مورد آزمایش قرار گرفتند. جهت انجام این آزمون، به این افراد ۵۰ میلی‌گرم GnRH وریدی تزریق شده و LH و FSH در ابتدا و سپس ۱۵ دقیقه، ۳۰ دقیقه و ۶۰ دقیقه پس از تزریق چک شد و نتایج در پرسشنامه درج گردید.

داده‌ها پس از تکمیل وارد بانک اطلاعاتی تهیه شده توسط نرم‌افزار SPSS for windows Ver.10 (SPSS Inc, USA) شدند و توسط این نرم افزار تجزیه و تحلیل شدند.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۳۶ بیمار مرد در سه گروه ۱۲ نفری و یک گروه شاهد ۱۲ نفری مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی بیماران در هر یک از گروه‌ها به شرح زیر بود:

گروه child A با میانگین سنی  $41/9 \pm 11/5$  سال، گروه child B با میانگین سنی  $45/6 \pm 10$  سال، گروه child C با میانگین سنی  $43/5 \pm 8/7$  سال،

مشخص شدن این منشأ بتوان در جهت پیشگیری و درمان آن برنامه ریزی کرد.

### مواد و روش‌ها

در بررسی حاضر تعداد ۳۶ نفر از بیماران سیروزی بستری در بخش گوارش بیمارستان امام خمینی که خود بر اساس شدت بیماری سیروز در سه گروه A، B، C قرار داشتند (در هر گروه ۱۲ نفر) با یک گروه شاهد ۱۲ نفری از لحاظ وضعیت هیپوگنادیسم مورد مقایسه قرار گرفتند. افراد مورد بررسی در محدوده سنی ۲۰-۵۵ سال قرار داشتند (به دلیل تأثیر سن بالا بر روی گنادها، افراد بالای ۵۵ سال وارد مطالعه نشدند).

بیماران مورد بررسی از مردان مبتلا به سیروز انتخاب شدند که تشخیص سیروز در آنها با پاتولوژی تأیید شده یا بر اساس یافته‌های کلینیکی، بیوشیمی و سونوگرافی مورد تأیید قرار گرفته بود. معیارهای خروج (Exclusion) بیماران در این مطالعه عبارت بود از:

- اعتیاد به مواد مخدر
- سرطان سلول‌های کبدی، ثابت شده با پاتولوژی
- موارد اثبات شده هموکروماتوز با Ferritin > 500 ng/ml
- مصرف الکل با دوز حدود 500<sup>cc</sup> روزانه به مدت بیش از ۱۰ سال
- بیماری‌های مزمن مانند نارسایی کلیه و دیابت قندی بیش از ۵ سال بر حسب شرح حال
- تشخیص قطعی ویلسون بر اساس سابقه قبلی
- بیماران HIV مثبت بر اساس سابقه قبلی
- مصرف داروهای مؤثر بر هورمون‌های جنسی شامل «اسپیرونولاکتون، سایمیتیدین و پروپرانولول» در ۱۰ روز قبل از نمونه‌گیری

جدول ۱ - درصد شیوع علایم هیپوگنادیسم در گروه‌های مختلف در مبتلایان به سیروز

| Total<br>N=36 | Child C<br>N=12 | Child B<br>N=12 | Child A<br>N=12 | گروه                   |
|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------|
|               |                 |                 |                 | علایم                  |
| ۲۸ (%۷۷/۸)    | ۱۰ (%۸۳/۳)      | ۹ (%۷۵)         | ۹ (%۷۵)         | کاهش میل جنسی          |
| ۱۹ (%۵۲/۸)    | ۷ (%۵۸/۳)       | ۶ (%۵۰)         | ۶ (%۵۰)         | ناتوانی جنسی           |
| ۱۵ (%۴۱/۷)    | ۵ (%۴۱/۷)       | ۵ (%۴۱/۷)       | ۵ (%۴۱/۷)       | نقص نعوظ               |
| ۸ (%۲۲/۲)     | ۳ (%۲۵)         | ۳ (%۱۶/۷)       | ۳ (%۱۶/۷)       | تغییر در رشد موهای بدن |
| ۱۴ (%۳۸/۹)    | ۵ (%۴۱/۷)       | ۴ (%۳۳/۳)       | ۵ (%۴۱/۷)       | اریتم پالمار           |
| ۱۳ (%۳۶/۱)    | ۵ (%۴۱/۷)       | ۴ (%۳۳/۳)       | ۴ (%۳۳/۳)       | اسپایدر آنژیوما        |
| ۱۴ (%۳۸/۹)    | ۵ (%۴۱/۷)       | ۵ (%۴۱/۷)       | ۴ (%۳۳/۳)       | ژنیکوماستی             |

سال و گروه شاهد (کنترل) با میانگین سنی  $33/7 \pm 4/2$  سال ( $P < 0/05$ ). در زمینه علایم هیپوگنادیسم در هر یک از سه گروه بیماران نتایج در جدول (۱) ذکر شده است. با توجه به جدول به نظر می‌رسد که با افزایش شدت بیماری فراوانی علایم در گروه‌ها افزایش می‌یابد. در گروه شاهد در هیچکدام از بیماران علایم سیروز مشاهده نشد. در بررسی انجام شده وضعیت هورمون‌های جنسی در گروه‌های مختلف با هم مقایسه شده است که نتایج این مقایسه در جدول (۲) ذکر شده است ( $P$ -value ذکر شده برای مقایسه هر ۴ گروه با یکدیگر است).

پس از مشخص شدن اینکه اختلاف سطح سرمی آزمون‌های هورمونی بین گروه‌های مختلف افراد تحت مطالعه معنی‌دار بوده است، اطلاعات تحت آزمون (Bon Ferroni) post HOC Tests قرار گرفت تا تفاوت سطح سرمی بین گروه‌های مختلف تک به تک با یکدیگر مقایسه شود. در این آزمون مشخص شد که اختلاف بین سطح سرمی LH در گروه‌های مختلف با یکدیگر معنی‌دار نبوده،

همچنین اختلاف بین سطح سرمی FSH، مابین گروه‌های مختلف معنی‌دار نبوده و  $P$ -value معادل  $0/29$  تا  $1$  بود. اختلاف بین سطح سرمی تستوسترون در گروه child C با همه گروه‌های دیگر معنی‌دار و اختلاف سطح سرمی تستوسترون بین گروه C با A معنی‌دار بوده است ( $P = 0/0001$ ). اختلاف بین گروه C با B نیز معنی‌دار بود ( $P = 0/0001$ ). اختلاف بین گروه C با شاهد نیز معنی‌دار بود ( $P = 0/015$ ). اختلاف بین گروه‌های A و B و کنترل با یکدیگر معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). اختلاف بین گروه‌های B و C نیز معنی‌دار نبود.

اختلاف سطح سرمی DHEA بین گروه‌های مختلف بررسی شد که اختلاف بین گروه شاهد با هر سه گروه بیماران معنی‌دار بود ( $P = 0/001$ ), ولی اختلاف بین گروه‌های بیمار معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). بررسی اختلاف سطح سرمی SHBG بین گروه‌های مختلف نشان داد که اختلاف بین گروه شاهد با هر سه گروه و اختلاف گروه C با گروه‌های A و B معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ). اختلاف

اختلاف سطح سرمی DHEA بین گروه‌های مختلف بررسی شد که اختلاف بین گروه شاهد با هر سه گروه بیماران معنی‌دار بود ( $P = 0/001$ ), ولی اختلاف بین گروه‌های بیمار معنی‌دار نبود ( $P > 0/05$ ). بررسی اختلاف سطح سرمی SHBG بین گروه‌های مختلف نشان داد که اختلاف بین گروه شاهد با هر سه گروه و اختلاف گروه C با گروه‌های A و B معنی‌دار نبود ( $P < 0/05$ ). اختلاف

جدول ۲ - متوسط سطح سرمی هورمون‌های جنسی در گروه‌های مورد بررسی

| P-Value  | Control      | Child C     | Child B     | Child A      | گروه                  |
|----------|--------------|-------------|-------------|--------------|-----------------------|
|          |              |             |             |              | هورمون                |
| P>0.05   | ۲/۱۹ ± ۲/۰۴  | ۲/۹۸ ± ۱/۸۴ | ۴/۸۹ ± ۱/۶۷ | ۴/۰۶ ± ۲/۵   | (mIU/ml)LH            |
| P>0.05   | ۴/۶۹ ± ۲/۳   | ۴/۰۲ ± ۱/۱۶ | ۵/۹۹ ± ۴/۱۱ | ۵/۲۶ ± ۲/۴۵  | (mIU/ml)FSH           |
| P=0.0001 | ۴/۵۷ ± ۱/۴۵  | ۱/۹۷ ± ۱/۳  | ۵/۵۵ ± ۲/۲  | ۶/۰۷ ± ۲/۶   | تستوسترون تام (ng/dl) |
| P=0.0001 | ۹/۵ ± ۵      | ۷۳/۷ ± ۳۳/۴ | ۷۱/۳ ± ۶۷   | ۳۱/۵ ± ۱/۷   | استرادیول (pg/dl)     |
| P=0.0001 | ۲۳/۵ ± ۱۲/۷  | ۸۵/۳ ± ۲۶/۵ | ۷۵/۶ ± ۳۵   | ۶۲ ± ۲۴/۶    | (ng/dl) SHBG          |
| P=0.0001 | ۱۶۵/۸ ± ۵۱/۶ | ۶۰/۵ ± ۲۰/۷ | ۶۱/۳ ± ۲۸/۱ | ۹۶/۰۸ ± ۴۸/۷ | (ng/dl) DHEAS         |
| P=0.04   | ۸/۹۶ ± ۷/۸۵  | ۱۳/۹ ± ۸/۷۵ | ۸/۵۶ ± ۳/۸  | ۶/۵۸ ± ۲/۶   | پرولاکتین (µg/dl)     |

(P=۱). اختلاف موجود در زمان پیک LH در هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود. اختلاف موجود در زمان پیک FSH نیز در هیچ یک از گروه‌ها معنی‌دار نبود. اختلاف موجود در میزان پیک FSH تنها در گروه A با C معنی‌دار بود (P=۰/۰۳) و دیگر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری نداشتند.

در مرحله بعد برای مشخص کردن اینکه این افزایش سطح سرمی گنادوترپین‌ها در هر یک از گروه‌ها نسبت به سطح پایه معنی‌دار است، تمام گروه‌ها تحت آزمون t زوجی قرار گرفتند. در این آزمون در گروه Child A افزایش FSH و LH نسبت به سطح پایه (پس از تحریک) معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۰۱). در بررسی گروه B افزایش FSH پس از تحریک نسبت به میزان پایه معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۱). افزایش LH نیز در این گروه معنی‌دار بوده است (P=۰/۰۰۰۱). در گروه Child C افزایش FSH نسبت به میزان پایه پس از تحریک معنی‌دار بوده (P=۰/۰۵) و افزایش LH نیز در این گروه معنی‌دار بوده است.

سطح سرمی پرولاکتین بین گروه‌های مختلف بررسی شد که تنها اختلاف گروه C با A معنی‌دار شد (P = ۰/۰۴) و مابقی اختلافات بین گروه‌ها معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵).

در مرحله بعد بیماران تحت آزمون تحریکی قرار گرفتند و پس از تزریق 0.1 mg GnRH، میزان سرمی LH و FSH به فواصل معین سنجیده شد. پیک ترشح هورمون‌های مختلف پس از تزریق GnRH در گروه‌های مختلف در جدول (۳) ذکر شده است (P-value ذکر شده برای مقایسه هر ۴ گروه با یکدیگر است). برای بررسی ارزش این اختلاف بین گروه‌های مختلف از آزمون post HOC استفاده شد که براساس آن اختلاف موجود در پیک ترشحی LH بین گروه B با گروه A (P=۰/۰۰۰۱) و گروه شاهد (P=۰/۰۰۰۱) معنی‌دار بود، اختلاف بین گروه C نیز با گروه A (P=۰/۰۰۰۱) و گروه شاهد (P=۰/۰۰۰۱) معنی‌دار بود. اما اختلاف گروه A با کنترل معنی‌دار نبود (P=۱). اختلاف گروه B با C نیز معنی‌دار نبود.

جدول ۳ - متوسط پیک ترشحی سطح سرمی گنادوتروپین‌ها در گروه‌های مورد بررسی بعد از آزمون تحریکی با GnRH

| P-Value  | Control    | Child C    | Child B     | Child A     | گروه        |
|----------|------------|------------|-------------|-------------|-------------|
|          |            |            |             |             | هورمون      |
| P=0.0001 | ۲۳/۵ ± ۲/۹ | ۱۳/۶ ± ۲/۳ | ۱۴/۳ ± ۲/۰۷ | ۲۲/۷ ± ۲/۰۶ | (mIU/ml)LH  |
| P=0.014  | ۲۶ ± ۱۳/۴  | ۶/۵ ± ۲/۵  | ۸/۴ ± ۳/۱   | ۱۲/۳ ± ۳/۶  | (mIU/ml)FSH |

شدت سیروز (درجه child) میزان هورمون‌های جنسی کاهش می‌یابد و علایم هیپوگنادیسم فراوانی بیشتری پیدا می‌کند. نکته اساسی مشاهده شده در بیشتر مطالعات این است که هیپوگنادیسم در این بیماران عمدتاً ناشی از نقص در محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد و در نتیجه از نوع مرکزی بوده است.<sup>۸،۳</sup>

مطابق نتایج بدست آمده از بررسی حاضر علایم هیپوگنادیسم (کاهش میل جنسی، ناتوانی جنسی، نقص نعوظ و...) در هر سه گروه بیماران دیده شد و هیچ یک از افراد گروه شاهد در این مورد مشکل نداشتند. شیوع این علایم در گروه‌های مختلف بیماران با افزایش شدت بیماری افزایش نسبی دارد و در بعضی پارامترها تفاوتی بین گروه‌های مختلف دیده نشد. شیوع این علایم نسبت به مطالعات قبلی انجام شده و آمارهای موجود کمتر بود، زیرا در مطالعات خارجی اکثر پژوهش‌ها روی بیماران با سیروز الکلی انجام گرفته است که در این گروه علایم هیپوگنادیسم بخاطر تأثیر الکل بیشتر دیده می‌شود.<sup>۵،۳</sup> به عنوان مثال در مطالعه انجام شده توسط ونگ و همکاران،<sup>۲</sup> در حدود ۸۵٪ از افراد مورد بررسی کاهش میل جنسی داشته‌اند که در مطالعه حاضر این میزان در حدود ۷۸٪ می‌باشد. در این مطالعه در حدود ۴۵٪ افراد

(P=۰/۰۰۰۱) در گروه شاهد نیز افزایش FSH پس از آزمون تحریکی معنی‌دار بوده و به آزمون تحریکی پاسخ داده‌اند (P = ۰/۰۲).

### بحث

همان‌طور که قبلاً ذکر شد با توجه به بالا بودن نسبی میزان ابتلا به عفونت هپاتیت B در کشور ما، خطر بروز سیروز بدنبال نکرز<sup>۱</sup> نیز بالاست.<sup>۱</sup> با توجه به این مسأله می‌توان انتظار داشت که سالانه تعداد قابل توجهی بیمار مبتلا به سیروز در کشور ما وجود داشته باشد. هیپوگنادیسم به عنوان یکی از عوارض سیروز که بر روی کیفیت زندگی بیماران تأثیر قابل توجهی می‌گذارد، چندان مورد توجه قرار نگرفته است و در بیشتر مطالعات انجام شده در کشورهای غربی به دلیل شیوع بالای سیروز الکلی عمدتاً بررسی هیپوگنادیسم در مبتلایان به این نوع سیروز صورت گرفته است.<sup>۳،۵</sup> در بررسی‌های انجام شده بر روی بیماران مبتلا به سیروز مشاهده شده است که علایم هیپوگنادیسم در حدود ۴۰ تا ۷۰٪ بیماران مبتلا به سیروز مشاهده می‌شود. در این بیماران با افزایش

i- Post necrotic

سیروزی مورد بررسی، سیروز الکلی داشتند. همچنین در این مطالعه ۵۸٪ از افراد سیروزی دارای ناتوانی جنسی بودند که در مطالعه حاضر این میزان در حدود ۵۲٪ است. در بخش آزمون‌های هورمونی تفاوت LH و FSH در گروه‌های مختلف معنی‌دار نبود و با وجود کاهش واضح تستوسترون، با پیشرفت بیماری کبدی سطح گنادوتروپین‌ها افزایش معنی‌داری پیدا نکرد که این خود بیانگر مشکل مرکزی در این بیماران می‌باشد. با افزایش شدت بیماری کبدی سطح تستوسترون بین گروه بیماران کاهش داشته که این کاهش تستوسترون با افزایش شدت بیماری کبدی در مطالعات Riera و Debesi, Gochet نیز مشاهده شده است.<sup>۶-۸</sup> با افزایش شدت بیماری کبدی سطح استرادیول خون افزایش داشت، به طوری که در گروه C و child B سطح این هورمون به طور واضحی از گروه شاهد بالاتر بود. پس با افزایش شدت بیماری کبدی سطح استرادیول خون افزایش واضحی پیدا می‌کند که تا حدی توجیه‌کننده علائم هیپوگنادیسم در این بیماران است.

در این مطالعه طی بررسی DHEA، میزان این هورمون در هر سه گروه بیماران کاهش یافته است، اما بین گروه‌های بیماران تفاوت معنی‌داری دیده نشد که نشانه این است که کاهش سطح DHEA در مطالعه فوق ارتباطی با شدت بیماری کبدی نداشته است.

در طی بررسی سطح خونی SHBG مشخص شد که هر سه گروه بیماران افزایش واضحی را نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهند که این افزایش با شدت بیماری کبدی مرتبط است و در گروه

child C از همه بیشتر است. بخشی از کاهش تستوسترون در این گروه در نتیجه افزایش SHBG می‌باشد.

در بررسی سطح پرولاکتین تنها تفاوت گروه child C با A معنی‌دار بوده و تفاوت با گروه شاهد از نظر آماری معنی‌دار نبود، بنابراین تغییرات پرولاکتین در این مطالعه ارتباطی با شدت بیماری کبدی نداشت.<sup>۵،۳</sup> در بیماران که تحت آزمون تحریکی با GnRH قرار گرفتند، می‌توان به این نتیجه رسید که با پیشرفت بیماری کبدی از child A به C پیک ترشح LH و FSH کاهش می‌یابد. در گروه بیماران زمان رسیدن به پیک LH و FSH نسبت به یکدیگر و نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P > 0.05$ )، اما در مطالعات خارجی با پیشرفت بیماری کبدی قله (پیک) ترشحی کاهش یافته و زمان رسیدن به پیک نیز با تأخیر صورت گرفته است. در تمام گروه بیماران در پاسخ به تحریک با GnRH افزایش واضح و معنی‌داری در LH و FSH پیدا کردند که مشخص می‌شود شکل اصلی در هیپوتالاموس بیماران سیروزی می‌باشد. در مطالعه انجام شده توسط ونگ و همکاران<sup>۲</sup> بعد از آزمون تحریکی واکنش بصورت افزایش میزان LH و FSH مشاهده شد. در کل با پیشرفت بیماری سطح تستوسترون خون کاهش یافته، اما استرادیول و SHBG افزایش می‌یابد. DHEA تفاوت خاصی با پیشرفت بیماری نمی‌کند. پس از آزمون تحریکی نیز مشخص شد که عیب اصلی بیماران در هیپوتالاموس بوده و محور از هیپوفیز به بعد سالم است. که این نتایج با بیشتر تحقیقات انجام شده در مطالعات دیگر مشابه است.<sup>۳-۸</sup>

## References

۱. ابراهیمی دریانی ناصر. هیپاتیت ویروسی و اتوایمون. تهران، انتشارات تیمورزاده، ۱۳۷۸.
2. Marks JB, Skyler JS. The Liver & Endocrine system. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC (Eds). Schiff's disease of the Liver. 8th Ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers 1999; 1:477-89.
3. Wang YJ, Wu JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in post necrotic cirrhotic men: A matched study with alcoholic cirrhotic men. Hepatogastroenterology 1991; 38:531-4.
4. Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, Boztas G, Besisik F, Tascioglu C, Yalcin S. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. J Gastroenterol. 1995; 30:745-50.
5. Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. Clin Endocrinol (Oxf) 1995; 43:331-7.
6. Gochot J, Pelgney N. Sex hormone imbalance in male alcoholic cirrhotic patients with & without hepatocellular carcinoma 1988; 62:760-2.
7. De besi L, Zucchetta P, Mastrogiacoma I. Sex hormone & sex hormone binding globulin in males with compensated & decompensated cirrhosis of the liver. Acta Endocrinologica 1989; 120:271-6.
8. Riera MX, Fernandez AS, Riemer FG. Alcoholic hypogonadism Reosponse to Zlomiphen. Alcohol 1995; 12:561-85.