

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی قزوین

دانشکده پزشکی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی زنان و زایمان

موضوع:

بررسی اثر لتروزول در زنان نابارور با پاسخ نامناسب به کلومیفن سیترات

استاد راهنما:

سرکار خانم دکتر طلعت دباغی قلعه

استاد مشاور:

جناب آقای مهندس امیر جوادی

نگارش:

دکتر گیتا فرشاد

سال تحصیلی: ۱۳۸۶-۸۷

شماره پایان نامه: ۲۰۲

با تشکر از

سرکار خانم دکتر طلعت دباغی قلعه

که در تهیه این مجموعه کمال مساعدت و راهنمایی

را نمودند .

از دوست عزیزم

دکتر مهدیس اصفهانی

که در تهیه این نوشتار، مرا همراهی نمود

سپاسگزار می‌نمایم.

تقديم به
پدر و مادر دانشور و مهربانم

تقدیم به همسر
که در تمام لحظات زندگی
حامی و همراه است

چکیده فارسی :

مقدمه و هدف : امروزه روش های متعددی برای القای تخمک گذاری در زنان نابارور به خصوص بیمارانی که به علت PCO دچار ناباروری شده اند ، وجود دارد. لذا هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر لئروزول در زنان نابارور به دلیل عدم تخمک گذاری و علت ناشناخته که به کلومیفن مقاوم هستند بر میزان تخمک گذاری و میزان حاملگی می باشد.

روش انجام کار: در طی یکسال ، ۳۰ زن نابارور با علل عدم تخمک گذاری با تشخیص PCOS و علل غیر قابل توجیه انتخاب شدند . در این بیماران که تستهای اولیه ناباروری (HCG و اسپرم آنالیز) در آنان نرمال بوده و دارای سیکلهای اولیگومنوره یا آمنوره همراه با علایم بالینی هاپر اندروژنیسم (هیرسوتیسم و آکنه) بود. کلومیفن در سه دوز (۵۰ ، ۱۰۰ و ۱۵۰ میلی گرم) در روز ۵ تا ۹ سیکل قاعدگی تجویز شد . زنانی که با حداکثر دوز کلومیفن فولیکول غالب (بزرگتر یا مساوی ۱۸ میلیمتر) نداشتند و یا اینکه در دوز ابتدایی ضخامت آندومتر نامناسب (کمتر از ۸ میلیمتر) داشتند به عنوان موارد مقاوم به کلومیفن در نظر گرفته شده و تحت درمان با لئروزول با سه دوز (۲/۵ میلی گرم ، ۵ میلی گرم و ۷/۵ میلی گرم) در روز ۵ تا ۹ سیکل قاعدگی قرار گرفتند . ضخامت آندومتر و سایز فولیکول با سونوگرافی ترانس واژینال در روز ۱۶ سیکل اندازه گرفته شد.

نتایج : در این مطالعه ، ۳۰ زن نابارور ، مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی این افراد $25/6 \pm 4/3$ سال بود. میانگین شاخص توده بدنی در این افراد $28/3 \pm 3/4$ بود. علت ناباروری در ۲۳ نفر (۷۶/۶۷٪) این بیماران، PCO و در ۷ نفر (۲۳/۳۳٪) دیگر ناشناخته بود . ضخامت آندومتر در زمان مصرف لئروزول به طور معنی داری بیشتر از زمان مصرف کلومیفن است. ($P < 0.05$) میانگین قطر و تعداد فولیکول ها در زمان مصرف دوز های مختلف کلومیفن به طور معنی داری کمتر از مصرف لئروزول بود . ($P < 0.05$) پاسخ به لئروزول ارتباط آماری معنی داری با متغیر حاملگی داشت

($p=0.46$) از طرفی این ارتباط بین پاسخ به لتروزول و علل ناباروری، وجود هیپرسوتیسم وگالاکتوره وجود نداشت. ($p>0.05$) در نهایت ۵ بیمار (۱۶/۷٪)، بدنبال مصرف لتروزول باردار گردید.

نتیجه گیری: استفاده از لتروزول در القای تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOS که مقاوم به کلومیفن هستند با تعداد فولیکول غالب کم، بدون عوارض جانبی روی ضخامت آندومتر و با افزایش میزان حاملگی و تخمک گذاری همراه است. همچنین القای تخمک گذاری با لتروزول تحت تاثیر عواملی مانند BMI، سن، مدت ناباروری نمی باشد. لذا می توان لتروزول را به عنوان یک داروی جایگزین مناسب کلومیفن سیترات در القای تخمک گذاری به کار

برد.

فهرست مطالب

صفحه	فصل اول
۱۲.....	مقدمه پژوهش و بیان مساله
۱۳.....	پیشینه پژوهش
۴۰.....	اهداف پژوهش
۴۱.....	فرضیات
۴۲.....	تعریف کاربردی واژه ها

فصل دوم

۴۴.....	بررسی متون
---------	------------

فصل سوم

۵۰.....	روش اجرای پژوهش
۵۱.....	روش تجزیه و تحلیل داده ها

فصل چهارم

یافته های پژوهش ۵۳

فصل پنجم

بحث و تفسیر نتایج پژوهش ۵۹

نتیجه گیری نهایی ۶۲

پیشنهادات ۶۳

نمودارها ۶۴

فهرست منابع ۷۲

چکیده انگلیسی ۷۹

فصل ششم

پیوست ۸۳

فصل اول

مقدمه پژوهش و بیان مسأله

مقدمه پژوهش و بیان مساله :

نقص در تخمک گذاری و ناباروری غیر قابل توجیه مسوول حدود ۵۰٪ ناباروریها در زنان می باشند که القای تخمک گذاری و گاهی **super ovulation** بخش مهمی از درمان است .

اولین داروی انتخابی کلومیفن سیترات است . این دارو به گیرنده های استروژن به مدت طولانی متصل شده و با استروژن رقابت کرده و باعث ۸۰٪ تخمک گذاری و ۴۰٪ باروری می شود که این اختلاف می تواند به دلیل آثار ضد استروژنی ناخواسته و غیر قابل اجتناب این دارو در بخشهای محیطی سیستم تولید مثلی ناشی شود .

این مساله از یک طرف و عدم تخمک گذاری در برخی زنان از سوی دیگر سبب شده است درمانهای جایگزین برای کلومیفن معرفی شوند .

یکی از این داروها ، مهارکنندهای آروماتاز (لتروزول) هستند که به کاستن از فیدبک منفی مرکزی استروژن از طریق مهار تولید استروژن و نه از طریق آنتاگونیسم گیرنده سبب تخمک گذاری می شوند و در نتیجه فاقد آثار ضد استروژنی هستند.

به همین منظور در این مطالعه به دنبال بررسی تاثیر داروی لتروزول به منظور بهبود شرایط تخمک گذاری و افزایش ضخامت اندومتر جهت آمادگی برای باروری در زنان نابارور مقاوم به کلومیفن هستیم .

پیشینه پژوهش :

ناباروری عبارت است از عدم نیل به بارداری، پس از گذشت یکسال از نزدیکی محافظت نشده حدود ۸۵ تا ۹۰ درصد از زوج‌های جوان و سالم در طی یکسال به بارداری دست می‌یابند.

بنابراین ناباروری حدود ۱۰ تا ۱۵ درصد از زوج‌های گروه سنی تولیدمثل را تحت تأثیر قرارداد و موجب می‌گردد که این موضوع به عنوان بخش مهمی از وظایف پزشکان مورد رسیدگی قرار گیرد.

توانایی باروری در یک سیکل، احتمال نیل به بارداری در مدت یک سیکل قاعدگی است (در زوج‌های طبیعی این احتمال حدود ۲۵-۲۰ درصد است) توانایی فرزند آوری عبارت‌است از توانایی نیل به یک تولد زنده در مدت یک سیکل قاعدگی برخلاف تصور عمومی، شیوع کلی ناباروری در طی سه دهه گذشته نسبتاً ثابت باقی مانده است. با وجود این در طی این مدت بررسی و درمان ناباروری به شکلی برجسته تغییر نموده است. سه تحول مهم، بزرگ‌ترین تاثیر را بر این امر داشته‌اند. اولین آن، ابداع لقاح آزمایشگاهی (IVF) و سایر تکنولوژی‌های کمکی تولید مثل (ARTs) است.

تکنیک‌های ART روش‌هایی برای مطالعه فرایندهای تولید مثل، به شیوه‌هایی جدید و قابل درک فراهم کرده و پیش‌آگهی را برای بسیاری از زوج‌های نابارور- به خصوص زوج‌هایی که ناباروری آنها مربوط به آسیب شدید لوله‌ای

یا عوامل مذکور است- به شکلی چشمگیر ارتقا داده است.(۲۴)

دومین عامل مربوط به تغییرات رشد جمعیت است که موجب شده تعداد بیشتری از زنان در سنین بالا (یعنی هنگامی که از نظر بیولوژیک، باروری آنها کمتر است) مایل به بارداری باشند.

سومین تحول پیشرفت‌های به دست آمده در ART در ترکیب با نگرانی‌های مربوط به کاهش وابسته به سن میزان باروری است که موجب جذب هر چه بیشتر توجه عمومی و افزایش آگاهی جامعه در مورد ناباروری و درمان‌های جدید شده است. (۲۴)

اپیدمیولوژی ناباروری در ایالات متحده آمریکا:

اولین سرشماری ایالات متحده آمریکا در سال ۱۷۹۰ انجام شد. در آن هنگام میزان تولد خام در هر ۱۰۰۰ نفر از جمعیت، ۵۵ مورد بود؛ در سال ۲۰۰۱، این میزان به ۱۴/۱ در هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت رسید که نشانگر کاهش ۷۵ درصدی در طی ۲۰۰ سال اخیر بود. در سال ۲۰۰۱، میزان خام مولید، ۱۶ درصد کمتر از این میزان در سال ۱۹۹۰ بود (۱۶/۷ در هر ۱۰۰۰ نفر جمعیت) و از نظر جمعیتی نیز کم محسوب می‌گردد. در سال ۲۰۰۱، میزان عمومی باروری (تولدها در هر ۱۰۰۰ زن ۱۵-۴۴ ساله) بود؛ این میزان نسبت به میزان سال ۱۹۹۰ (۷/۰۹ در هر ۱۰۰۰ زن) ۸ درصد کمتر، نسبت به میزان سال ۱۹۷۰ (۸۷/۹/۱۰۰) ۲۵ درصد کمتر و نسبت به میزان سال ۱۹۵۰ (۱۰۶/۲/۱۰۰۰) حدود ۴۰ درصد کمتر بود. کاهش میزان تولد و باروری در ایالات متحده آمریکا را می‌توان به چندین عامل مربوط دانست:

❖ علاقه بیشتر زنان نسبت به ادامه تحصیل و اشتغال به کار

❖ ازدواج در سنین بالاتر و افزایش میزان طلاق

❖ پیشرفت روش‌های ضدبارداری و دسترسی به خدمات تنظیم خانواده

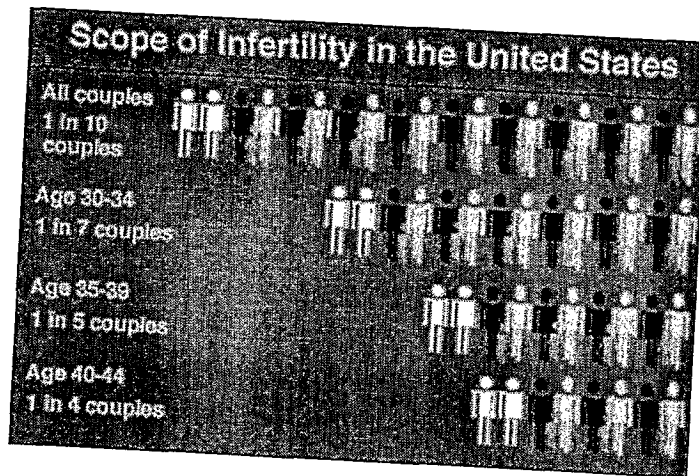
❖ دیراقدام کردن به باروری

❖ کاهش تعداد افراد خانواده

در طی ۳۰ سال گذشته، طرز تفکر نسبت به زنان و نیز طرز تفکر خود زنان در ایالات متحده آمریکا به شکلی برجسته و از جهات مختلف تغییر کرده است. ایجاد موقعیت‌های جدید موجب افزایش علاقه زنان به تحصیلات تکمیلی و اشتغال به کار شده است. اطلاعات آماری ایالات متحده نشان می‌دهند که در سال ۱۹۷۰ فقط ۸/۲ درصد از زنانی که ۲۵ سال یا بیشتر داشتند، دوران ۴ ساله (یا بیشتر) دانشگاهی را گذرانده بودند اما تا سال ۲۰۰۱، این میزان تقریباً ۳ برابر شد (۲۴/۳ درصد). از سال ۱۹۷۹، بیشتر دانشجویان دانشگاه‌ها را زنان تشکیل داده‌اند. (۲۴)

توجه بیشتر به تحصیلات و اشتغال به کار در بین زنان، گرایش‌های دیگری را در جامعه امروزی پدید آورده است. برجسته‌ترین این گرایش‌ها، ازدواج کمتر و دیرتر و میزان بالاتر طلاق است. پس از جنگ جهانی دوم در ایالات متحده میزان اولین ازدواج در اوج خود بود یعنی بین سال‌های ۱۹۴۵ و ۱۹۴۷ (۱۴۳ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ زن مجردی که ۴۴-۱۵ ساله بودند) که هر ۱۰ سال حدود ۱۵ درصد کاهش نشان می‌دهد و از بیش از ۵ دهه گذشته، به‌طور کلی حدود ۵۰ درصد تنزل داشته است. میانگین سنی اولین ازدواج به‌طور یکنواخت از سال ۱۹۶۰ افزایش

یافته و در سال ۲۰۰۲ به بالاترین حد خود رسیده است (۲۵/۳ سالگی). با افزایش سن، احتمال ازدواج در زنان کاهش می‌یابد: ۸۴ درصد در سن ۲۵ سالگی، ۷۲ درصد در سن ۳۰ سالگی، ۵۲ درصد در سن ۳۵ سالگی، ۴۱ درصد در سن ۴۰ سالگی. در صورت ازدواج، احتمال طلاق و زنان نیز نسبت به گذشته بیشتر شده است. میزان طلاق در بین زنانی که در سنین تولیدمثل قرار دارند، به سرعت پس از ۱۹۶۰ افزایش یافته و تا سال ۱۹۸۰ به بیش از ۲ برابر رسیده است (۴۰ مورد به ازای هر ۱۰۰۰ زن متأهل ۱۵-۴۴ ساله)؛ در طی ۲۰ سال گذشته، این میزان تنها به شکلی جزئی کاهش داشته است.



نسل پس از جنگ جهانی دوم، که حاصل ازدیاد زاد و ولد بین سال‌های ۱۹۴۶ و ۱۹۶۴ در آمریکا بود، اولین نسلی بود که به روش‌های کنترل ایمن و مؤثر باروری خود دست یافت. در طی سه دهه اخیر، توسعه روش‌های ضد بارداری و

دستیابی به خدمات تنظیم خانواده و سقط قانونی موجب کاهش میزان تولد و باروری در ایالات متحده شده‌اند. اثرات این عوامل، هم به شکل مستقیم (با کاهش تعداد بارداری‌ها و تولدهای ناخواسته) و هم به شکل غیرمستقیم (با کمک به زنان برای پیشگیری از بارداری تا تکمیل اهداف تحصیلی و شغلی و حق تقدم دادن به ازدواج و تشکیل خانواده) اعمال شده است. (۲۴)

نتیجه خالص تمامی این تغییرات اجتماعی، عبارت بوده است از تمایل به تأخیر در داشتن فرزند، در بین زنان آمریکایی. متوسط سن زنان در هنگام تولد اولین فرزند، به طور یکنواخت افزایش یافته و از ۲۱/۴ سالگی در سال ۱۹۷۰، به ۲۴/۹ سالگی در سال ۲۰۰۰ رسیده است (۳/۵ سال و ۱۶ درصد بالاتر). همچنین، متوسط سن زنان در هنگام تولد فرزندان بعدی نیز افزایش یافته است. افزایش سن متوسط برای تولد دومین فرزند (۲۷/۷ سالگی) بیشترین افزایش بوده (۳/۶ سال) و افزایشی کمتر در سن متوسط برای تولد فرزند سوم (۲/۵ سال افزایش)، فرزند چهارم (۱/۶ سال افزایش)، و فرزند پنجم (۰/۴ سال افزایش) وجود داشته است. بین سال‌های ۱۹۷۰ تا ۲۰۰۱، میزان‌های تولد برای این گروه‌های سنی کاهش یافته است:

زنان ۱۵ تا ۱۹ ساله (۶۸/۳ در برابر ۴۵/۳ در هر ۱۰۰۰ زن)، زنان ۲۰ تا ۲۴ ساله (۱۶۷/۸ در برابر ۱۰۶/۲) و زنان ۲۵ تا ۲۹ ساله (۱۴۵/۱ در برابر ۱۱۳/۴). میزان‌های تولد فرزند برای زنان ۳۰ تا ۳۴ ساله (۷۳/۳ در برابر ۹۱/۹) و زنان ۳۵ تا ۳۹ ساله (۳۱/۷ در برابر ۴۰/۶) در سال‌های مذکور افزایش داشته و برای زنان ۴۰ تا ۴۴ ساله (۸/۱ در برابر ۸/۱) ثابت

باقی مانده است. همان‌گونه که می‌توان انتظار داشت، افزایش سن در هنگام تولد اولین فرزند و میزان باروری رو به کاهش، در ترکیب با یکدیگر باعث تولدهای کمتر به ازای هر زن شده‌اند. به دلیل ازدیاد جمعیت در ایالات متحده آمریکا پس از جنگ جهانی دوم، کل میزان باروری در این کشور (تولد فرزندان تا سن ۴۵ سالگی مادران) به میزان جدید و سطح بالای ۲/۷ تولد به ازای هر زن افزایش یافت (۱۹۷۵). پس از آن، در سال ۱۹۷۶، کل میزان باروری به ۱/۸ کاهش یافت و از آن پس فقط به شکلی جزئی افزایش یافته است (۲/۱ در سال ۲۰۰۱). (۲۴)

توجه به باروری :

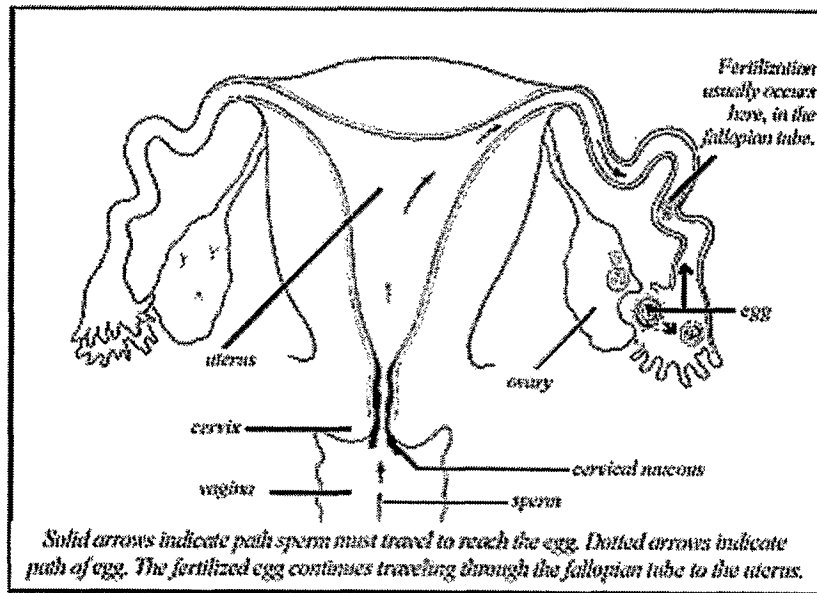
در طی ۳۰ سال اخیر شیوع ناباروری در بین زنان ۱۵ تا ۴۴ ساله کمی افزایش یافته و در سال ۱۹۹۵ به ۱۰/۲ درصد رسیده است. در واقع، اپیدمی رایجی از عفونت‌های انتقال‌یافته از راه آمیزش جنسی که بسیاری از آنها با افزایش خطر ناباروری بعدی همراه هستند، دلیل بروز این حالت محسوب می‌شده‌اند، تخمین زده می‌شود که در ایالات متحده آمریکا سالانه ۳ میلیون مورد جدید از عفونت‌های کلامیدیایی و ۶۵۰/۰۰۰ عفونت گنوره‌ای بروز می‌یابد. با وجود این، دلیل اولیه این وضعیت، تغییرات قابل توجهی است که در آمارگیری‌های جمعیتی در طی این دوران ایجاد شده است. تعداد بیشتر زنانی که در طی دوران ازدیاد زالد و ولد پس از جنگ جهانی دوم در آمریکا متولد شدند به شکل چشمگیری موجب افزایش تعداد مطلق زنانی شدند که دچار اختلال باروری بودند (۶/۷ میلیون در سال ۱۹۹۵). حتی جوان‌ترین زنان متولد شده در آن دوران، اکنون سالیان اواخر دوره تولید مثل را می‌گذرانند (۳۵ تا ۴۴ ساله) و همه

این زنان تا سال ۲۰۰۹ به ۴۵ می‌رسند. تا آن زمان، تعداد بی‌سابقه‌ای از زنان وجود خواهند داشت که غالباً برای بار اول و زمانی که سن آنها بیشتر است و از نظر بیولوژیکی باروری کمتری دارند، برای نیل به بارداری تلاش خواهند نمود.

آخرین تحقیق ملی رشد خانواده در سال ۱۹۹۵ انجام شد و در طی آن مشخص شد که ۹/۳ میلیون نفر از زنان ۱۵ تا ۴۴ ساله (۱۵ درصد از این زنان) قبلاً از خدمات ناباروری استفاده نموده‌اند، مقایسه با ارقام سال ۱۹۸۲ نشانگر افزایش تعداد از ۶/۶ میلیون زن در آن سال بود (۱۲٪).

این اطلاعات نشان می‌دهند که نیاز به استفاده از خدمات ناباروری، در طی دهه ۱۹۸۰ و سال‌های اولیه دهه ۱۹۹۰ مطابق با افزایش سن زنان متولد شده پس از جنگ جهانی دوم و نیز زمان افزایش دسترسی به خدمات کمکی تولید مثلی (*ART*) افزایش یافته است. در مقایسه با جمعیت عمومی، افراد طالب خدمات ناباروری به احتمال بیشتری مسن‌تر (۳۵-۴۴ ساله؛ ۴۳٪ در مقایسه با ۳۶٪) بدون فرزند (۳۶٪ در مقایسه با ۱۶٪)، متأهل (۷۹٪ در مقایسه با ۶۴٪) و مرفه (۶۱٪ در مقایسه با ۵۱٪) بودند و به تعدادی بیشتر تحت پوشش بیمه‌های مراقبت بهداشتی قرار داشتند (۸۳٪ در برابر ۷۴٪)، از بین افرادی که دریافت‌کننده خدمات ناباروری بودند، ۳۵ درصد از داروهای تحریک تخمک‌گذاری استفاده کرده بودند و ۱/۶ درصد از آنان تحت انجام شیوه‌ای از *ART* قرار گرفته بودند (۲۴)

Conception in the Female Reproductive System



بررسی ناباروری در زنان :

این بررسی شامل موارد زیر است :

۱. سابقه :