

۶۲۱۵
۵۱۵۹۹۱

دانشگاه جندی شاپور

دانشکده پزشکی

موضوع پایان نامه پزشکی

ایجاد و برقراری تخم گذاری بوسیله سیترات کومیفن

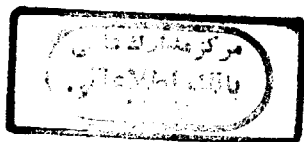
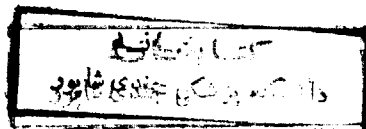
براهنمائی

دکتر موشنگ عاملی

نگارش

شمس آل مظفر

سال تحصیلی ۴۶-۱۳۴۸



تقديم به

دروماد رعسوزم

cd

۹۲۱۸

بسم:

خواهران و برادران عزیزم

به استادان گرامی آقایان :

دکتر هوشنگ عاملی

دکتر قاسم وکیل

دکتر منوچهر وائی

بسه دوست و همکارگرامیم :

آقای دکتر حسنعلی دهقان

وہ آنان کہ بمن علم آموختند .

وہ آنان کہ بمن علم آموختند .

فهرست مطالب

I - مقدمه :

II - هورمون شناسی تخمک گذاری

۱- هیپوتالاموس

۲- غده هیپوفیز : الف - تکنیک های آزمایش

ب - اثر پروی تخمدان

۳- تخمدان : الف - استروژن A - اثرات بیولوژیکی

B - تکنیک های آزمایش

ب - پروژسترون A - اثرات بیولوژیکی

B - تکنیک های آزمایش

ج - سایر هورمون ها

۴- خلاصه

III - سیترات کومیفن و اثرات آن در بعضی اختلالات تخمک گذاری :

۱- توضیح مختصر

۲- ساختمان شیمیائی و ترکیب داروی سیترات کومیفن

۳- اثرات بیولوژیکی کومیفن

۴- مکانیسم عمل کومیفن

۵- درمان توسط کومیفن : الف- انتخاب بیمار

ب - میزان تجویز دارو

۶- عوارض جانبی دارو

۷- تحت نظر گرفتن و تحقیق بیماران

- ۸ - حاملگی حاصل از مصرف کلومیفن
- ۹ - موارد عدم پاسخ به درمان با کلومیفن
- ۱۰ - نتیجه تحقیقات دانشمندان درباره کلومیفن
- ۱۱ - خلاصه

IV - مآخذ .

در حالیکه از دیاد و تکثیر جمعیت در دنیا از عواملی است که اقتصاد کشورها را تهدید میکند و این خود موجب شده است که در ممالک پیشرفته توجه زیادی به محدود کردن نسل و بهداشت و تنظیم خانواده شود. نازایی یکی از نکات بفرنج طبابت را تشکیل میدهد که در مورد علل و درمان آن در سراسر گیتی پژوهشهای فراوانی انجام میگردد.

از مهمترین عواملیکه در نازایی بهتر از همه دخالت دارد عدم تخمک گذاری است که در سالهای اخیر درباره آن کاوشهای بسیار انجام شده است.

چون این مطلب در عین جالب بودن و اهمیت آن نازگی نیز داشت بگمک و راهنمایی استاد ارجمندم آقای دکتر هوشنگ عاملی تصمیم گرفتم حتی الامکان درباره آن تحقیق کرده و بصورت پایان نامه تحصیلی برشته تحریر در آورم.

موضوع اصلی این پایان نامه در مورد اثرات سیترات گلوامین در ایجاد و برقراری تخمک گذاری است.

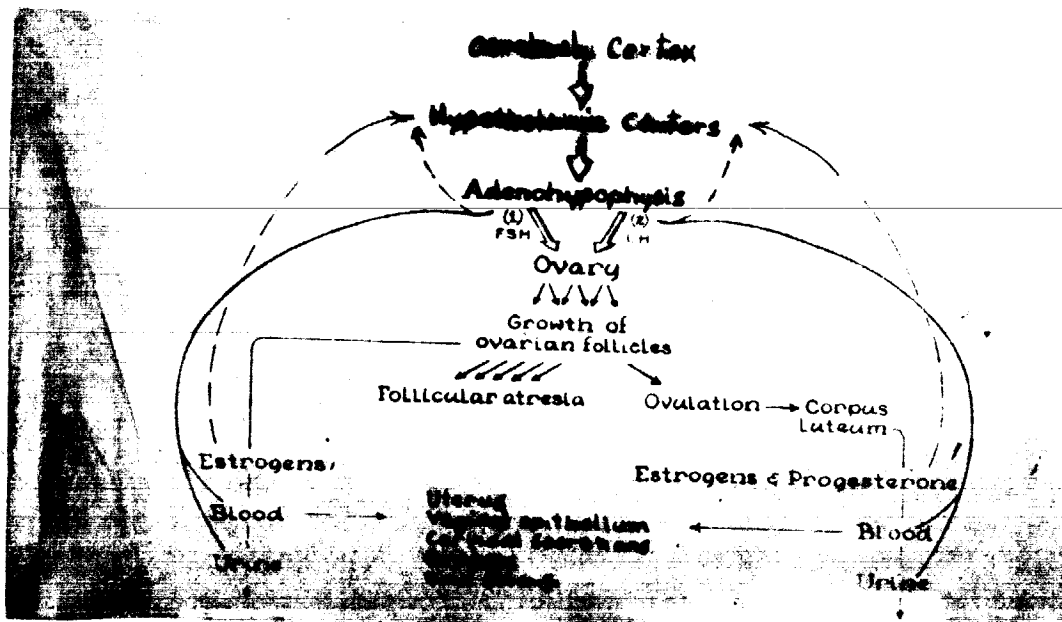
قبلاً از اساتید گرامی آقایان دکتر عاملی، دکتر وکیل، دکتر وائی، که در تهیه و تنظیم این مقاله از هر کوششی در بیخ نفرمودند سپاسگزاری مینمایم.

امید است که این اثر کمکی کوچکی در عرضه کردن تحقیقات اخیر بدانش پزشکی ایران نماید.

هورمون شناسی تخم گذاری

دوران تخمک گذاری از هنگام بلوغ شروع شده و تقریباً برای مدت ۳۰ سال ادامه دارد و در طی این فاصله است که تولید مثل انجام میگردد و سیکل قاعدگی و تخمک گذاری بطور فیزیولوژیک هنگام حاملگی و شیر دادن متوقف میشود. در این موقع که بطور طبیعی سیکل قاعدگی بصورتی مفاقتی بطور موقت برخی از فعالیت های هورمونی تخمدان ها بکمک ملزومات حاملگی (جفت) انجام میگردد. پس از خاتمه حاملگی بطور طبیعی تخمک گذاری توأم با اعمال فیزیولوژیک مربوطه باین فاصله زمانی متغیر مجدداً شروع میشود. تکرار سیکل تخمک گذاری بنظر میرسد که تحت مکانیسم دقیقی صورت میگردد.

شده ای زیرنماییده پای دوره قاعدگی است:



شکل ۱: نمایش ارتباط بین مرکز عصبی و اردن هورمونیزه کننده در تخم گذاری.

هورمونهای گوناگون در بین در بدن توسط هیپوفیز تولید و آزاد میشوند و تحت اثرات هیپوتالاموس تنظیم میگردند. مراکز هیپوتالاموس در برابر تغییرات هورمونهای استروژن و پروژسترون خون حساس بوده و به نسبت میزان آنها در خون عکس العمل نشان میدهد. سه هورمون L.H, FSH (ICSH) و LH هورمونهای مترشحه آزاد نوپ هیپوفیز بوده که بطور خاصی عهد در تنظیم تخمگذاری هستند. در ابتدای سیکل قاعدگی تحت اثر FSH تعدادی فولیکول دوگراف شروع به رشد و تکامل میکنند. تحت قاعده کلی فقط یکی از این فولیکولها برای اوولاسیون آمادگی پیدا میکند و در همان حال سایر فولیکولها تحت تغییرات دژنراتیو بنام اثرزی قرار میگیرند. در مرحله رشد فولیکولی استروژن بمقادیر زیادی تولید میشود. ملاحظه ترشح آنها بشکل متابولیت در ادرار قابل اندازه گیری است. همزمان با افزایش استروژن تغییرات مشخصی در آندومتر، اپیتلیوم واژن و ترشحات غدد سرویکال رحم پیدا میشود. بعلاوه مقدار LH بطور صعودی افزایش مییابد. با زیاد ترشح استروژن بتدریج از مقدار ترشح FSH کم شده و بمیزان ترشح LH افزوده میگردد و بدین ترتیب نسبت ایند هورمون در خون کم کم تغییر کرده و توازن لازم برای تخمگذاری بوجود میآید و بفاصله کوتاهی پس از آن فولیکول پاره شده تبدیل به جسم زرد میشود، از این ترکیب موقت پروژسترون به مقدار قابل ملاحظه ای خارج میشود.

امروزه روشن شده است که جسم زرد ممکن است استروژن نیز تولید نماید. آندومتر تحت تاثیر استروژن و پروژسترون آماده برای نشوونمای تخم میگردد. دوره بقا جسم زرد محدود است و چنانچه حاملگی صورت نگیرد. ۱۰ روز پس از

کتبانه
دانشکده پزشکی جندی شاپور

تشکیل روبه تحلیل میرود . در نتیجه بدون پشتیبانی هورمونی اند و متشروع به ریختن مینماید . این سیکل با افزایش FSH شروع شده و موجب تکامل گروه جدیدی از فولیکولها میشود .

بنابراین از نقطه نظر تولید مثل تخمدان ها و عمل دارند : اولاً " تولید گامت ها و ثانیا " توشیح هورمونهای مخصوص .

نتیجه تفسیرات اند و کربنولوژی و فاکتورهای عامل آن تدریجا " و بتفصیل شرح داده میشوند : این بحث شامل قسمت های زیر است :

- ۱- کنترل هیپ پوتالا موس روی ترشحات هیپوفیز .
- ۲- اعمال غده هیپوفیز از نظر تخمک گذاری .
- ۳- مواد مترشحه از تخمدان ها در سیکل قاعدگی .

هیپوتالا موس

قدرت تولید مثل کامل در زن بستگی به رسیدن کامل فولیکولی و تخمک گذاری دارد . هر دو این اعمال در اثر تحریک یافت تخمدان توسط گونا و تروپین ها صورت میگیرند . مذهب ارسید گونا و بلوغ بصورت نهائی بستگی به تفسیراتی دارد که در هیپ پوتالا موس اتفاق میافتد و این تفسیرات بطور سیکلیک موجب تخمک گذاری میشود . با وجود آنکه مدت های مدیدی است که به هیپ پوفیز لقب ام الفکس (Master gland) داده شده است امروزه واضح گردیده که بعضی قسمت های آن تحت تاثیر سیستم عصبی بخصوص هیپوتالا موس است .

تحریکات مختلفی که به قسمت میخیمیانق (Mid Brain) میرسد چه از قسمت های کورتیکال فوقانی و چه از تخمیرات فیزیولوژیک که در سراسر بدن ظاهر میشوند بطور نهائی اثرات هیپوتالاموس را بر آن نوبه پوفیز تنظیم میکند . بدین ترتیب هیپوتالاموس در تولید مثل دارد .

اعمال مهم و لازم برای تخمک گذاری بر مبنای رشد فولیکول ، پاره شدن و خروج تخمک از آن بوده و بستگی به ترشح گوناگون و تروپین ها از هیپوفیز قدامی دارد . در صورت برداشتن هیپوفیز و پیوند آن در ناحیه های غیر از محل طبیعی آن FSH و LH قابل اندازه گیری نمیشوند . از طرف دیگر عدم ارتباط هیپوفیز از سیستم عصبی بوسیله قطع ساقه هیپوفیز و قرار دادن سد غیر قابل نفوذ در این ناحیه سبب اتروفی ارگانهای تولید مثل میشود . برای تخمک گذاری ابتدا افزایش FSH و سپس ازدیاد سریع LH لازم است . تولید و ترشح FSH و LH بکمک قرابت و همکاری نزدیک بین هیپوفیز و هیپوتالاموس صورت میگیرد .

آزمایشاتی از نظر ارتباط سیستم عصبی در تنظیم تولید مثل ، بروی حیوانات

انجام شده و این آزمایشات ایزاین قرارند :

- ۱- قطع ساقه هیپوفیز و پیوند آن .
 - ۲- تحریک نقاط انتخابی مغز و ساقه مغز .
 - ۳- ایجاد ضایعه در بعضی نقاط .
 - ۴- ثبت فعالیت الکتریکی نقاط مخصوص در شرایط مختلف .
 - ۵- مصرف تزریقی و یا موضعی عناصر فارماکولوژیک .
- بوسیله ایجاد ضایعه الکترولیتی در برجستگی میانی (Median eminence) و

نقاط مجاور Basal tuberal هم پوتالا موس در نروما د انواع حبه وانات،
اتروفنی گوناد ها و سایر قسمت های مجرای ژنیتال دیده شده است. کاهش LH
در حدود ۱۵٪ میزان طبیعی در صورت برجستگی میانی همپوتالا موس موش صحرایی
ماده مشاهده گردیده است.

با ایجاد ضایعه در قسمت خلفی برجستگی میانی همپوتالا موس در سنگ ها
FSH و LH کاهش یافته و بر نتیجه آن اثر فنی تستیکول ایجاد میشود.
چگونگی ارتباط بین همپوتالا موس و ادنوهیپوفیز هنوز کاملاً روشن و مشخص
نشده است. از آنجائیکه در موشهای صحرایی با وجود قطع زنجیره های سمپاتیک
و پاراسمپاتیک پس از مقاربت تخمگذاری صورت گرفته، لذا این نظر میرسد که راه
اناتومیک سمپاتیک و پاراسمپاتیک های موجود در هیپوفیز برای تخمگذاری لازم
نباشد. تحریک الکتریکی ساقه هیپوفیز در زیر برجستگی میانی سبب تخمگذاری
نگردیده است.

در قطع ساقه هیپوفیز در خرگوش ها ممکن است پس از مدت زمانیکه لازم جهت
رژئراسیون عروقی است تخمگذاری صورت بگیرد. مدارکی مبنی بر امکان رژئراسیون
فیبرهای عصبی همپوتالا موس موجود نیست.

مواد هورمونی که توسط همپوتالا موس در خون محیطی آزاد شده و موجب ارتباط
بین سیستم عصبی و ادنوهیپوفیز میشود با قطع هیپوفیز و پیوند آن در محل در سبب
اناما ترشح آن نمیشود با اینحال در صورت پیوند آدنوهیپوفیز و فاصله نزدیک و مجاور
همپوتالا موس واسکولار ریزاسیون مجدداً برقرار شده و اعمال قسمت قدامی هیپوفیز از
نوشروع میگردد. تزریق عصاره برجستگی میانی در هیپوفیز قدامی موش صحرایی

موجب آزاد شدن هورمونهای هیپوفیزوتروپیک در سیستم عصبی و در نتیجه بالا رفتن LH خون و برقراری تخمک گذاری میشود .

در ساقه هیپوفیز پلکسوس عروقی مشتمل بر تعداد زیادی مویرگ وجود دارد که به هیپوفیز منتهی شده و از این راه خون به هیپوفیز قدامی میرسد . از راه این سیستم با بعضی خاصیت هیپوفیزوتالاتا می یک مواد مترشح شده نوروتنیک به آن نوع هیپوفیز میرسد .

Felko معتقد است که تولید و ترشح FSH و LH از راه نوع هیپوفیز بوسیله دو مکانیسم

مجزا کنترل میشود ؛ در مکانیسم اول که توسط سیستم عصبی ترشحی Neurosecretory

در ناحیه هیپوفیزوتروپیک (در ناحیه ترشح کننده هورمونهای تروپیک) صورت میگیرد

سبب تحریک ترشح و خروج دائمی هورمونهای تروپیک در یک حد متعادل شده ولی قادر

به کاهش یا جلوگیری از خروج آنها نیست . مکانیسم دوم سیستم آزاد کننده هورمونهای

تنظیم FSH و LH بوده و محل آن در قسمت قدامی هیپوتالاتا موس و ساختمانهای

مجاور آن قرار دارد . در این نواحی عناصر عصبی نسبت به استروئید های جنسی

حساس است . و باین ترتیب با بالا رفتن مختصر این استروئید ها در خون از ترشح

و آزاد شدن گونادوتروپین ها جلوگیری میشود . مکانیسم دوم بوسیله آزمایشاتی مورد

تأیید است . باین ترتیب که بگذاران استروژن در عدد های موشهای صحرایی جوان که

هیپوتالاتا موس قدامی ضایعه دیده داشتند ، تخمدانهایشان شامل تعداد بیشتری

جسم زرد بود تا در موشهای صحرایی که هیپوتالاتا موس آنها سالم بود . همچنین قابلیت

زیست پیوند های داخل طحالی در موش های صحرایی عقیم شده یا تجویز تستوسترون

(که همراه با کاهش ترشح FSH و LH هست) کاهش مییابد . این قابلیت زیست را

میتوان با ایجاد ضایعات قدامی هیپوتالاتا موس قبل از تجویز اندروژن طولانی نمود .