

دانشگاه ملی ایران

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای پزشکی

موضوع:

تحريك تخمك گذارى بوسيله گلوميفين

براهنمائی

استادارجمند جناب آقای دکتر فرهنگ زارع

نگارش:

بیژن نظریان



سوگند نامه پزشکی (اعلامیه ژنو/ ۱۹۴۷)

هم اکنون که حرفه پزشکی را برای خود اختیار میکنم با خود عهد می بندم که
زندگیم را یکسرووقف خدمت به بشریت نمایم.

احترام و تشکرات قلبی خود را بعنوان دین اخلاقی و معنوی به پیشگاه
اساتید محترم تقدیم میدارم، و سوگند یاد میکنم که وظیفه خود را با وجدان و
شرافت انجام دهم .

اولین وظیفه من اهمیت و بزرگ شماری سلامت بیمارانم خواهد بود.
اسرار بیمارانم را همیشه محفوظ خواهم داشت، شرافت و حیثیت پزشکی را از
جان و دل حفظ خواهم کرد .

همکاران من برادران من خواهند بود، دین، ملیت، نژاد و عقاید
سیاسی و موقعیت اجتماعی هیچگونه تأثیری در وظایف پزشکی من نسبت به
بیمارانم نخواهد داشت .

من در هر حال به زندگی بشرکمال احترام را مبذول خواهم داشت و
هیچگاه معلومات پزشکی ام را برخلاف قوانین بشری و اصول انسانی بکار
نخواهم برد .

آزادانه و شرافت خود سوگند یاد میکنم، آنچه را که قول داده ام انجام

دهم .

تقدیم به :

پدر و مادرم ، که شمع وجودشان ، همواره روشنائی بخش
تاریکهای زندگیم بود

تقدیم به :

برادرم دکتر حبیب نظریان ، که دردوران
تحصیلیم همواره پشتیبان و مشوق من
بوده است .

تقدیم به :

استاد ارجمند جناب آقای دکتر فرهنگ زارع
که در تنظیم این پایان نامه مرا راهنمایی
و ارشاد فرمودند .

تقدیم به :

هیأت محترم قضات

” فهرست مطالب ”

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	پیشگفتار
۳	مختصری از فیزیولوژی تخمدان و پیچیدگی تخمک گذاری
۵	سیکل قاعدگی و تخمیرات هورمونی بطور خلاصه
۸	قاعدگی بدون تخمک گذاری
۱۰	خواص فیزیکی و شیمیائی کلومیفن
۱۲	اثرات بیولوژیکی کلومیفن
۱۴	مکانیسم اثر کلومیفن
۱۵	آزمایشات لازم قبل از شروع درمان
۱۶	انتخاب بیمار برای درمان با کلومیفن
۱۹	حاملگی بعد از درمان با کلومیفن
۲۴	طبقه بندی بیماران
۲۶	دوز دارو
۲۶	اهمیت افزایش تخمک گذاری در مقابل کمی حاملگی بوسیله کلومیفن
۴۴	استفاده از سیترات کلومیفن همراه با گونادوتروپین های هیپوفیز در ایجاد ^{آبستنی}
۵۴	استفاده از سیترات کلومیفن در درمان شکستهای ناشی از WEDGE RESECTION و یا بعنوان تستی قبل از عمل برای تعیین موفقیت حاصل از WEDGE RESECTION
۶۲	نقش هورمون LH در درمان و تحریک تخمک گذاری بوسیله کلومیفن
۷۰	تحریک تخمک گذاری با کلومیفن (کلومید) و آماری از نتایج درمان با آن در ایران ^{و آمریکا}
۷۷	عوارض درمان با کلومیفن
۷۹	خلاصه و نتیجه
۸۱	REFERENCES رفرانس

پیشگفتار

شگفتی های جهان خلقت و دست معجزه گر آفرینش انسان بسیار بفرنج و بیچید ما^{ست} و کسی رایارای روشن گردانیدن مکانیزم آن نیست . تولید فرزند و تولید نسل از دیرباز مورد توجه بشر بوده است . چون بدون آن زندگی امکان پذیر و بقای نسل غیر ممکن مینمود . تبسم شیرین فرزند نمایشگر زیبایی و شکوه جهان برای پدر و مادر است . نبرد خارق العاده بشر در مقابل مشکلات سخت زندگی به امید پایداری فرزندش میباشد . افرادی هستند که در خیال داشتن فرزند عمری را سپری کرده و بعلت کمبود و یا همسر خویش گریبانگیر مشکلات هستند و دائما در دنیای غمگین و تاریک سیر میکنند و هیچگونه ثروت و یا نعمت های مختلف دنیا نمیتواند جایگزین توشه پیری و نگاه زیبای فرزند و وجودش را تسخیر کند . سازمانهای مختلفی جهت از بین بردن علل نازائی دایر گردیده است که هر آن در صد حل این مشکل میباشد . داروی جدید کلومیفن *Dlomisene* در دوره های اخیر کشف گردیده است که بوسیله آن تا حدی زیاد توانسته اند مسائل و مشکلات مربوط به عدم باروری و حاملگی و از دواج های شکست خورده ناشی از آنرا حل کنند . این دارو در اختلالات هورمونی و نارسائی های تخمدان اثر شگرف دارد . هنوز در ایران بطور روتین این دارو مورد استفاده قرار نگرفته است و امید است در آینده توسعه بیشتری در ایران در این مورد ایجاد شود و فقط مختصر استفاده در بعضی مراکز خصوصی و یا علمی نباشد .

در مورد باروری همیشه مشکلات و بیچیدگیهای درمانی و مادی وجود داشته است طرز استفاده از کلومیفن و پیچیدگی تاثیر آن که در این مبحث با کمک استادان ارجمند چون جناب آقای دکتر پرویز معیلی و جناب آقای دکتر فرزند زارع گردآوری و تنظیم گردیده است

داروی معجزه‌گری است که هنوز تحت مطالعات دقیق است. نتایج حاصله از آن بطور مستقیم در تحریک تخمک‌گذاری بستگی به میزان دارو و انتخاب بیمار دارد. مخصوصاً انتخاب بیمار و تشخیص صحیح نوع و علت و اتیولوژی بیماری کمک بسیار مهم و با ارزشی در استفاده از دارو و تحریک تخمک‌گذاری و ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری دارد. مشاهده شده است که بهترین نتایج و بهره‌برداریها را میتوان از این دارو بعمل آورد. و این موضوع نشان میدهد درمان دارویی و تشخیص صحیح تا چه حد میتواند ارجحیت مختص بخود در موقعیت مخصوص داشته باشد.

پیچیدگی مسئله باروری احتیاج به تشخیص قطعی و پیدا کردن عوامل و مکانیسم‌های مختلف بیمار را دارد. امیدوارم که با مختصری تحقیق راجع به این دارو مهم و زندگی بخش بتوانم تا حدی کمک بیشتری در شناخت و استفاده از این دارو بنمایم.

در خاتمه مقدمه فرصت را مفتنم شمرده از اساتید گرامی: جناب آقای دکتر پرویز معیلی رئیس بیمارستان جرجانی، جناب آقای دکتر فرهنگ زارع استاد محترم دانشگاه ملی که در تهیه مطالب و مندرجات راهنماییهای با ارزش زیادی کرده اند سپاسگزاری و قدردانی نمایم و توفیق هرچه بیشتر آنها را در راه خدمت به علم و اجتماع آرزو دارم.

بیژن نظریان

مختصری از فیزیولوژی تخمدان و چگونگی تخمک گذاری

زندگی عادی جنس زن بوسیلهٔ تغییرات منظم ماهیانه ای که در میزان ترشح هورمونهای جنسی و بالنتیجه در اندامهای تناسلی او پدید میآیند مشخص میگردد. باین طرح منظم دوره جنسی زنانه Female Sexual cycle میگویند. طول متوسط این دوره ۲۸ روز است ولی ممکن است حتی در زنان کاملاً سالم از ۲۰-۴۵ روز تغییر کند.

دورهٔ جنسی زنانه و نتیجه مهم دارد:

۱- معمولاً همراه سبب آزاد شدن یک تخمک از تخمدانها میشود، بطوریکه فقط

یک جنین بتواند رویش خود را آغاز کند.

۲- آندومتر رحم را برای جایگزین تخمک بارور شده آماده میسازد. سیکل جنسی

باتشکیل هورمونهای گونادوتروپ، هیپوفیز قدامی بستگی دارد و چنانچه تخمدانها

توسط هورمونهای گونادوتروپ تحریک نگردند کاملاً غیرفعال باقی میمانند و این کیفیت

در سراسر دوران کودکی که در آن تقریباً هورمونهای گونادوتروپین ترشح نمیشود مشاهده

میگردد ولی در حدود ۷ سالگی هیپوفیز قدامی ترشح روز افزون گونادوتروپین را

آغاز میکند تا در سنین ۱۱-۱۳ سالگی به شروع زندگی جنسی یعنی بلوغ منجر شود. هیپوفیز

قدامی سه هورمون زیر را که برای فعالیت کامل تخمدانها اهمیت اساسی دارند ترشح میکنند:

(1) Folicle stimulating. Hormon F.S.H

(2) Luteinizing hormon. L.H

(3) Luteotropic. Hormone. L.T.H

F.S.H : سبب رشد فولیکولها میشود که اولین مرحله آن بزرگ شدن تخمک است و

سپس تکثیر سلولهای گرانولوزا و ایجاد تک داخلی و خارجی است .

L.H : برای ایجاد فولیکول و مراحل آخر رشد فولیکول و سپس تخمک گذاری یعنی

خروج تخمک از تخمدان لازم میباشد .

L.T.H : محرک جسم زرد و با این عمل باعث ترشح پروژسترون از جسم زرد میشود و در

مجاورت استروژن و پروژسترون باعث رشد پستانها شده و همچنین ترشح شیر بعد از

زایمان را بوجود میآورد و با این جهت بنام Lactogenic Hormone نامیده میشود .

هورمونهای جنسی زن :

گذشته از مقدار بسیار ناچیز هورمونهای جنسی که توسط غدد فوق کلیوی ترشح

میشوند در یک زن غیر باردار هورمونهای مزبور فقط توسط تخمدانها ترشح میشود .

دو نوع هورمون وجود دارد :

استروژنها : مسئول رشد اندامهای جنسی و بروز صفات ثانوی جنسی زن میباشد .

پروژسترون : مسئول آماده ساختن رحم برای آبستنی و پستانها برای شیر دادن

بکار میرود .

تخمک گذاری :

خروج تخمک از تخمدان و ورود آن به حفره شیمی را تخمک گذاری گویند و وجود

هورمون L.H برای آن کاملاً ضروری است. معمولاً همراه فقط یکی از فولیکول‌هایی که تحت اثر F.S.H شروع به رشد کرده و به مرحله فولیکول حبابچه‌ای رسیده به رشد خود ادامه داده و اندازه آن ۱/۵-۱ سانتیمتر می‌رسد و سپس رویه خارجی آن دژنره شده شکافی در آن پیدا می‌شود و تخمک همراه توده‌ای از سلول‌های گرانولوزا که در اطراف آن هستند خارج می‌شود. زمانیکه پس از خارج شدن از تخمدان قابل زیست و بارور شدن است بدرستی معلوم نیست اما این دوره احتمالاً بیش از ۲۴ ساعت نمی‌باشد.

سیکل قاعدگی و تغییرات هورمونی بطور خلاصه:

هورمون‌های محرك غده جنسی از سلول‌های بازوفیل هیپوفیز قدامی ترشح می‌شوند عبارتند از: (۱) F.S.H باعث تحريك فولیکول و سلول‌های اطراف تخمک می‌شود و ترشح استروژن را افزایش می‌دهد و این از یاد اثر مهارکنندگی روی ترشح F.S.H دارد و باعث کاهش آن می‌شود و در دوره دوم سیکل که استروژن‌ها حد اکثر دستند مقدار F.S.H تقریباً به صفر می‌رسد. (۲) L.H هورمون جسم زرد باعث تحريك تخمک گذاری و تحريك اوليه در مورد سلول‌های باقیمانده در حفره فولیکول و گراف به ترشح پروژسترون است.

(۳) L.T.H هورمون محرك جسم زرد. در نیمه دوم سیکل قاعدگی باعث تحريك جسم زرد و ترشح پروژسترون می‌شود. افزایش ترشح پروژسترون اثر مهارکنندگی روی ترشح L.T.H دارد.

L.T.H در مجاورت استروژن و پروژسترون باعث رشد پستان‌ها می‌شود و بعد از ایمن باعث ترشح شیر می‌گردد.

اگر حاملگی اتفاق نیفتد ترشح پروژسترون در حدود روز ۲۶ دوره ماهیانه قطع میشود و این باعث میشود که در حدود ۴۸ ساعت بعد خونریزی قاعدگی اتفاق بیفتد .

تقسیم بندی منشاء و ساختمان مواد استروژنیک :

مواد استروژنی که در طی يك دوره ماهیانه در تخمدان ساخته میشود در حدود ۱۰

میلی گرم و تقریباً ۰.۵٪ استروژنها در کبد به صورت گلوکونات درمیآیند و بیش از نیمی از آنها

به پروتئین های خون ، مخصوصاً بتاگلوبولینها بسته میشوند . از لحاظ منشاء مواد

استروژنیک سه دسته اند :

۱- با منشاء طبیعی = از عصاره تخمدان (فولیکول دوگراف) و خون وادرار زن

آبستن مقدار زیادی مواد استروژنیک استخراج نموده اند که معلوم نیست همه آنها هورمون

های متعدد تخمدان هستند یا محصولات متابولیک يك هورمون واحد . هورمونهای متابولیک

استروژنیک طبیعی را بنام کلی Estrin گویند و شامل استرون، استرادیول و استریول

میشوند. $15\text{-Hydroxg strogene Epis-terial}$ رانیز ازادرار زن بدست آورده اند

و استروژن دیگر از مادیان بنامهای Equilenine Equiline و يك استروژن دیگر

از جفت بنام Emenine را استخراج کرده اند . استروژنها دارای هسته ای بنام

سیکلو پنتانو پرهیدرو فنانترن موسوم به Oestrin هستند . Oestrin احیاء

شده و تبدیل به استریول میشود و از احتراق استریول - استرادیول بدست میآید .

Estradiol = بد و شکل ایزومر طبیعی آلفا و بتا دیده میشود که شکل بتای آن

که ازادرار زن حامله بدست میآید سه برابر آلفا قدرت دارد و شکل آلفا تقریباً بی اثر است.

۲- مشتقات نیمه مصنوعی: استرها ی مزدوج مشتقات مختلفه استروژنهای طبیعی

هستند. این مشتقات دارای اثر طولانی تر و قویتر هستند و از راه دهان نیز موثر واقع

میشوند و توسط آنزیم های گوارشی نیز تجزیه نمی شوند.

۳- مشتقات مصنوعی غیر استروئیدی: ابتدا در سال ۱۹۳۳ استیل بسترول بدست

آمد و بعداً به تعداد زیادی مواد استروژنی مصنوعی از مخمر آبجو - قطران زغال سنگ

و غیره بدست آمده اند. این مواد از لحاظ ساختمان شیمیائی استروژن نیستند ولی در

بدن به استروئید تبدیل شده همان اثرات بیولوژیک استروژنهای طبیعی را ظاهر میسازد.

این گروه دو مزیت دارند یکی موثر بودن از راه دهان، دوم ارزان بودن قیمت آنها.

از استروژنهای این دسته میتوان Ethinyl oestradiol, Mestranol را نام برد.

منشاء و ساختمان شیمیائی مواد پروژسترونیک:

Lutein هورمون جسم زرد است که شکل خالص آنرا Progestin و شکل

خالص و متبلور آنرا Progesteron گویند. از لحاظ شیمیائی به تستوسترون

شبهت دارد ولی دارای يك زنجیر طرفی دو کربنی ۱۷ میباشد که آنرا به کورتیکواستروئیدها

نزدیک میکند و مشتق از هسته پرگنان Pregnan است. در حال حاضر آنرا بطور مصنوعی

از Astigmasterol (موجود در دانه لوبیای ژاپنی) بدست میآورند. در نیمه دوم قاعدگی از جسم زرد بواسطه تحریک L.T.H. و در آستانه درسه ماه اول از تخمندان و در شش ماه آخر از جفت تحت اثر گوناگون و تروپین کوریونیک ترشح میشود و باعث هیپرپلازی عضلات و مخاط و غدد رحم میشود. درسه ماه اول حاملگی باعث تشکیل نمو و نگهداری جنین و جفت میشود و نیز باعث اثر وقفه روی F.S.H باعث وقفه بلوغ فولیکول و گراف و جلوگیری از قاعدگی در تخمگذاری و نتیجتاً آستانه میشود. در کبد به اشکال غیرفعال پرگنندیول و پرگنانولون تبدیل میشود، در قاعدگی بدون تخمگذاری پرگنندیول در ادرار دیده نمیشود و سقوط مقدار آن نشانه شروع زایمان است. میزان پرگنندیول در ادرار در حاملگی ۰.۵-۱.۰ میلی گرم در شبانه روز است و بلافاصله بعد از زایمان به ۰.۴-

۱.۵ میلی گرم کاهش مییابد. از ترکیبات پروژسترونی میتوان انواع زیر را نام برد:

Ethinsteron- Pregninolon- 19 Norethisteron- Allylistirenol

Lynestrenol- Norethinsteron Acetate- Norethinodsel

Ethinodreldiacetate- chlormadinone - Megestrel Acetate-

Medroxy Progesteron- Didrogesteron

Unovulatoiy Cycle

قاعدگی بدون تخمگذاری:

قاعدگی بدون تخمگذاری در اوایل بلوغ بطور فیزیولوژی و موقع شیردادن و زمان

قبل از شروع یائسگی دیده میشود. غیر از این موارد قریب ۸٪ از علل سترونی عدم تخمگذاری

گذاری است. عللی که باعث تخمگذاری میشوند را باید از نظر بررسی کرد:

- ۱- ممکن است قسمتی از هورمون قدیمی هیپوفیز F.S.H. ، بقدر کافی ترشح نشود .
- ۲- همانطور که در اووان بلوغ تخمدانهای نارس دختر در مقابل هورمونهای هیپوفیز ممکن است عکس العمل نشان نداده و تخمک گذاری نکند ، در زمانی که مبتلا به هیپوگونادسم مادرزادی یا اکتسابی و یا کوچکی دستگاه تناسلی میباشند ، فولیکولهای که در حال رسیدن هستند نسبت به هورمون هیپوفیز حساسیت کامل نداشته و در حقیقت آنطور که باید و شاید این هورمونها در این قبیل تخمدانها موثر نمیباشند و عکس العمل متقابل نشان نمیدهند . در مواردی که قاعدگی همراه عدم تخمک گذاری است سندرم اشتین لونتال است که در آن تخمدانها بزرگ و کیستیک هستند و غیر از عدم تخمک گذاری سایر علائم آن عبارتند از : اولیگومنوره - چاقی - پرموئی صورت و بدن - عدم رشد و نمو پستان و کوچکی جسم رحم دارد . ضمناً اثر عوامل پسیکوژن را در جلوگیری از تخمک گذاری و ایجاد ناباروری نباید از نظر دور داشت . آزمایشات زیر بهترین مدارک برای ثبوت قاعدگی بدون تخمک گذاری میباشد . بیوپسی آندومتر ، تعیین منحنی حرارت بدن برای چند ماه ، معاینه و مشاهده خواص فیزیکی و شیمیائی ترشحات موکوئید گلوی زهدان بطور مکرر و بالاخره برداشت ریه؛ انه ترشحات مهبل (فروتی واژینال) در اواسط دوران قاعدگی . ولی باید در نظر داشت که نه فقط هیچیک از آزمایشهای بالا بخودی خود مدرکی برای عدم تخمک گذاری نیست بلکه مجموعه آنها برای يك نوبت ارزش کلینیکی ندارد و باید در چند دوره قاعدگی بموقع تکرار شوند تا بتواند ملاک عمل قرار گیرد و ارزش بالینی داشته باشد .

خواص فیزیکی و شیمیایی کلومیفن :

این دارویك Nonstradiol Estrogen Antagonist محسوب میشود .

که در سالهای اخیر مورد توجه بسیار قرار گرفته است و در تحریک تخمک گذاری Ovulation از آن استفاده میشود . قبل از تشریح ساختمان این ماده بطور مختصر راجع به اثرات استروژن بحث میکنیم . استروژن به تنهایی و یا همراه با سایر هورمونها در دستگاه تناسلی و تولید مثل و همچنین غدد پستان اثر میکنند و در تنظیم فیزیولوژیک بسیاری از فنونهای تولید مثل رل عمده ای را دارد . روی غده هیپوفیز نیز اثر کرده و ترشح هورمونهای مخصوص آنرا تحریک و در نتیجه بطور غیر مستقیم روی تخمدانها اثر میکند و از طرف دیگر روی بعضی از قسمتهای غده هیپوتالاموس تاثیر نموده سبب کنترل تولید مثل و بعضی کیفیات جنسی میگردد . بعلاوه استروژن روی سایر غدد مانند تیروئید ، غدد فوق کلیوی نیز اعمال اثر میکند . لذا میتوان گفت که این هورمون روی سلولهای مختلف بدن تاثیر زیادی دارد .

اگرچه آزاد شدن و تغییرات هورمون گونادوتروپ مستقیماً تحت کنترل غده هیپوتالاموس است ولی با وجود این هورمون استروژن نیز در کنترل آن رل عمده ای را دارد . مثلاً در نگاه به مقدار کمی ۱۷ بتا استرادیول به زن داده شود مقدار هورمون L.H در خون بالا میرود . حال آنکه اگر همین هورمون به مقدار زیاد بکار رود اثر معکوس دارد ، یعنی این هورمون هم سبب تشکیل و هم مانع تشکیل L.H میشود و بنابراین میرسد این عمل تحت کنترل غده هیپوتالاموس