



المخلص العربي

مقارنة عقار اللتروزول وعقار سترات الكلوميفين في الحث على التبويض في مرضى متلازمة تكيس المبايض.

يعد مرض متلازمة تكيس المبايض من أشهر أسباب الإباضية على الإطلاق وهو يؤثر على السيدات في فترة الخصوبة بنسبة 5% - 10% ويعود العقم إلى غياب الإباضية في حوالي 30% من حالات العقم ويعود إكتشاف هذا المرض إلى عام 1935 بواسطة العالمين إشتين ولفنتال. ولذا يطلق عليه متلازمة إشتين ولفنتال.

ومن مظاهر هذا المرض وجود خلل في عملية الإباضة الطبيعية مصحوباً بزيادة الهرمونات الذكورية وهذا يؤدي إلى عدم إنتظام الدورة الطمثية وظهور علامات زيادة الهرمونات الذكورية مثل ظهور الشعر الزائد وحب الشباب أو إسوداد الثنايا الجلدية.

ويعتمد تشخيص متلازمة مرض تكيس المبايض على وجود أعراض وعلامات سريرية مثل عدم إنتظام الطمث بالإضافة إلى الفحص بالموجات فوق الصوتية والتي تظهر وجود العديد من الحويصلات الصغيرة (حوالي 12) مرتبة ومرصوصة مثل العقد تحت قشرة المبيض ويكون قطر هذه الحويصلات حوالي 2 - 9 ميلليمتر. ومعملياً يكون هناك خلل هرموني واضح وممثل في زيادة نسبة هرمون الملوتين (LH) الخارج من الغدة النخامية وزيادة في الهرمونات الذكورية.

ويعتبر العلاج الطبي الوسيلة الأساسية للعقم الناشئ لغياب الإباضية في متلازمة تكيس المبايض ولذا يجب إستنفاد جميع الوسائل الطبية أولاً قبل التدخل الجراحي الذي ربما تكون له نتائج أقل ومضاعفات أكثر خطورة على الخصوبة مثل حدوث الالتصاقات والفشل المبيضي.

تستخدم سترات الكلوميفين في تحفيز المبيض في مرض التكيس المبيضي وهو يؤدي إلى حدوث الإباضة بنسبة 80% ولكن الحمل يحدث بنسبة 20% إلى 40% ويؤخذ بجرعة 100 ملليجرام (2 قرص يومياً لمدة خمسة أيام) . ولكن إستخدام سترات الكلوميفين تؤدي إلى زيادة نسبة حدوث التوأم والتحفيز المفرط للمبيض ولذا يجب متابعة عملية التبويض بقياس نسبة هرمون الإستروجين في الدم وبجهاز الموجات فوق الصوتية لمتابعة نمو الحويصلة المبيضية. وسترات الكلوميفين تؤدي إلى تقليل سمك بطانة الرحم وتقليل الإفرازات من عنق الرحم وتقليل الإمداد الدموي للبطانة الرحمية في مرحلة إنغراس اللاقحة. مما يفسر الفارق الواضح بين نسبة حدوث الإباضة ونسبة حدوث الحمل

وحديثاً يستخدم مثبط الأروماتيز (الليتروزول) في تحفيز المبيض في متلازمه مرض تكيس المبايض وهو يثبط الإنزيم المسئول عن تكوين هرمون الإستروجين وبالتالي تقليل نسبة هرمون الإستروجين مما يؤدي إلى تحرير الغدة النخامية ومنطقة تحت المهاد من التأثير السلبي لهرمون الإستروجين وهذا يؤدي إلى زيادة هرمونات التبويض وبالتالي إلى نمو الحويصلات المبيضية وحدوث الإباضة.

ينتمي عقار اللتروزول لمجموعة جديدة من مثبطات الأروماتيز التتمتع سريعاً من الجهاز الهضمي ويتم إخراجها عن طريق الكلى حيث أن العمر النصفى للتروزول حوالي يومين. يقلل اللتروزول تركيز الاستروجين بدون أن يكون له تأثير مضاد للاستروجين ولذلك فإن استعمال اللتروزول في الجزء الأول من الدورة الشهرية يؤدي إلى زيادة إفراز الهرمون المنشط للغدة النخامية (الجو نادوتريين) الذي يؤدي إلى اكتمال نمو البويضة.

ومثبط الأروماتيز يستخدم في علاج مرضى الاندومتريوزيس و سرطان الثدي في السيدات في مرحلة سن اليأس وعند استخدامه في تحفيز التبويض في متلازمه تكيس المبايض يكون مصحوباً بزيادة سمك بطانة الرحم وزيادة إفرازات عنق الرحم وزيادة الإمداد الدموي لبطانة الرحمية مما ينبأ بتحسين نسبة الحمل.

الهدف من الدراسة

المقارنة بين كفاءة عقار اللتروزول وعقار سترات الكلوميدين في الحث على التبويض في مرضى متلازمة تكيس المبايض.

المرضى وطريقة البحث والدراسة

تم اختيار 60 سيدة من المرضى المترددين على العيادة الخارجية بمستشفيات جامعة بنها في المدة من ديسمبر 2007 وحتى فبراير 2010 وتم تشخيص الحالات كمرضى لمتلازمة تكيس المبايض وذلك حسب خصائص *روتندام (كوستيلو 2005)* حيث كل مريضة تحتوى على اثنتين على الأقل من ثلاث خصائص:-

1. قلة أو انعدام التبويض

2. الإشارات السريرية والبيوكيميائية لأعراض زيادة هرمون الذكورة



3. شكل التكريس المبيض في الإشعاع فوق الصوتية عن طريق المهبل (12 على الأقل في

كل مبيض من 2-9 مل) أو زيادة حجم المبيض عن 10 مل

خصائص الاختيار في الدراسة:

1. أن يكون العمر (من 18 إلى 35) سنة
2. أن تكون فترة العقم ≤ 2 سنة عقم أولى
3. عدم الخضوع لأي علاج لفترة شهرين على الأقل قبل الدراسة.
4. نسبة هرمون $FSH < 10$ (مل) وحده دولية/مل.
5. نسبة هرمون PRL في الحدود المسموح بها.
6. أن تكون قناتا فالوب غير مسدودة وتجويف الرحم طبيعي وذلك عن طريق أشعه حديثه بالصيغة للرحم وقناتي فالوب (خلال 6 أشهر).
7. أن يكون تحليل السائل المنوي طبيعي (خلال 3 أشهر).

خصائص الإستبعاد:

1. حدوث جراحة داخل الحوض.
2. السيدات اللاتي تعانين من العقم لأسباب غير اللاإباضية.

الخصائص السريرية والإحصائية للمرضى.

جميع المرضى خضعن للاختبار والفحص العام والباطني والموضعي وتم عمل أشعه فوق صوتيه لاستبعاد وجود أي مرض بالحوض قبل العلاج وتم عمل الفحوصات والتحليل اللازمة مثل:

1. نسبة السكر الصائم في الدم

2. نسبة هرمون الأنسولين في الدم

3. نسبة هرمونات الذكورة

4. نسبة هرمونات الجونادوتريين

طريقة البحث



شملت الدراسة 60 حالة من حالات العقم الأولى تم تشخيصها كحالات من متلازمه تكيس المبايض وتم تقسيمهم إلى مجموعتين بطريقة عشوائية على حسب أرقام الحضور الأرقام الفردية (المجموعة الأولى) والأرقام الزوجية (المجموعة الثانية).

المجموعة الأولى:

شملت 30 حالة وتم إعطائها الليتروزول 5 ملليجرام 2 قرص يومياً لمدة خمسة أيام من اليوم الثالث إلى اليوم السابع للدورة الحوضية.

المجموعة الثانية:

شملت 30 حالة وتم إعطائها سترات الكلوميدين 100 ملليجرام 2 قرص يومياً لمدة خمسة أيام من اليوم الثالث إلى اليوم السابع للدورة الحوضية.

وتمت متابعة تحفيز التبويض في المجموعتين بجهاز الموجات فوق الصوتية عن طريق المهبل وذلك ابتداء من اليوم التاسع للطمث والمتابعة كانت يوماً بعد الآخر حتى يصل قطر حويصلة جراف إلى 18 - 24 ميلليمتر وعند ذلك يتم إعطاء المريضة 10.000 وحدة من هرمون القند المشيمي البشري لتحفيز عملية التبويض وخروج البويضة من حويصلة جراف.

وعند ذلك يتم قياس سمك بطانة الرحم بجهاز الموجات فوق الصوتية.

وبعد ذلك سيتم متابعة الحالة الاحتمالية لحدوث حمل وذلك عن طريق عمل اختبار للحمل وأشعة فوق صوتية لرؤية الحمل داخل الرحم

التحليل الإحصائي للنتائج البحثية سوف يتم عن طريق إستخدام المتوسط والمدى والانحراف المعياري ومقاييس أخرى وذلك باستخدام برمجية كمبيوتر جاهزة لإحصاء العلوم الاجتماعية.

نتائج الدراسة



أظهرت نتائج المجموعة الأولى التي تم إعطاؤها (الليترزول) استجابة جيدة من حيث نمو وعدد البويضات وسمك بطانة الرحم وحدوث حمل بفارق ذو جدوى إحصائية مقارنة بالحالات في المجموعة الثانية والتي تم إعطاؤها سترات الكلوميفين.

الجدول الإحصائية للدراسة

الجدول الأول:- مقارنة الخصائص السريرية لمرضى المجموعتين (العمر - معامل كتله الجسم - فترة العقم) ولم يوجد أي اختلاف جدوى إحصائية.

الجدول الثاني:- مقارنة نسبة حدوث أعراض وعلامات مرضى تكيس المبيضين (قلة الدورة الشهرية - كثرة الشعر في الجسم - السمنة - شكل التكيس المبيضي بالأشعة فوق الصوتية) وفيه لم يوجد أي فارق ذو جدوى إحصائية

الجدول الثالث: مقارنة الخصائص البيوكيميائية والهرمونية للمجموعتين (FSH/LH, LH) و FSH و الانسولين والهرمونات الذكورية مثل (DHEA-S) ولم توجد أي اختلافات ذات جدوى إحصائية.

الجدول الرابع: توزيع المرضى حسب عمر المرضى ومعامل كتله الجسم وفترة العقم حيث وجد أن 48.3% في مدى عمر (24-30 سنة) 63.33% في مدى معامل كتله الجسم (25-30 كجم/م²) و 61.67 في مدى فترة العقم (2-5 سنة).

الجدول الخامس: عدد البويضات ≤ 18 مم وسمك بطانة الرحم في كل مجموعته وذلك عند إعطاء هرمون hCG في هذا الجدول وجد أن التروزل أفضل من سترات الكلوميفين. وذلك الفارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول السادس: تأثير عمر المرضى على عدد البويضات وفيه وجد أن المرض من 18-30 سنة أكثر إستجابته من المرضى < 30 سنة وذلك الفارق في المجموعتين وذو جدوى إحصائية.

الجدول السابع: تأثير معامل كتله الجسم للمرضى على عدد البويضات وفيه وجد أن المرضى في مدى معامل كتله الجسم (18-30 كجم/م²) أكثر إستجابته من مرضى السمنة أكثر من 30 كجم/م² وذلك الفارق في المجموعتين وذو جدوى إحصائية.

الجدول الثامن: تأثير فترة العقم للمرضى على عدد البويضات وفيه وجد أنه كلما قلت فترة العقم كلما زادت الاستجابته للإباضية وذلك بفارق ذي جدوى إحصائية



الجدول التاسع: تأثير عمر المرضى على سمك بطانة الرحم وفيه وجد أن المرضى من 18-24 سنة أفضل من المرضى أكثر من 24 سنة في المجموعتين

الجدول العاشر: تأثير معامل كتله الجسم للمرضى على سمك بطانه الرحم وفيه وجد أن المرض في مدى 18-30كجم/م² أفضل من مرضى السمنة أكثر من 30كجم² وذلك في المجموعتين.

الجدول الحادي عشر: تأثير فتره العقم على سمك بطانة الرحم وفيه وجد أنه كلما زادت فتره العقم كلما قلت سمك بطانة الرحم.

الجدول الثاني عشر: متوسط الفترة التي تسبق إعطاء هرمون hCG وفيه وجد أن الفتره أقل مع التروزلول ولكن ذلك الفارق ليس ذو جدوى إحصائية.

الجدول الثالث عشر: الإستجابة الإبابضية للمجموعتين: وفيه وجد أن التروزلول 86.6% أفضل من سترات الكلوموفين 60% وذلك الفارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول الرابع عشر: عدد حالات الحمل في المجموعتين وفيه وجد أن اللتروزلول (11 حاله بنسبه 36.7% من الحالات) أفضل من سترات الكلوموفين (5 حالات بنسبه 16.7% من الحالات) وذلك الفارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول الخامس عشر: تأثير العمر على نسبة حدوث الحمل وفيه وجد أنه كلما زاد عمر المريضة كلما قلت نسبة حدوث الحمل وذلك الفارق في المجموعتين.

الجدول السادس عشر: تأثير معامل كتله الجسم وفيه كلما زاد معامل كتلة الجسم كلما قلت نسبه حدوث الحمل وذلك الفارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول السابع عشر: تأثير فتره العقم على نسبه حدوث الحمل وفيه كلما زادت الفترة كلما قلت نسبه حدوث الحمل حيث لم تحدث أي حاله حمل في الفترة أكثر من 10 سنوات.

الجدول الثامن عشر: خصائص المرضى في حالات الحمل والحالات اللاتي لم تحمل (عمر الزوجة-عمر الزوج- فتره العقم) وفي هذا الجدول لم يوجد أي فارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول التاسع عشر: مقارنة خصائص السائل المنوي في حالات الحمل والحالات الأخرى اللاتي لم تحمل وأيضا لم يوجد أي فارق ذو جدوى إحصائية.

الجدول العشرون: نتيجة الحمل في المرحلة الأولى عن طريق الأشعة فوق الصوتية عن طريق المهبل وفيه وجد أن 93.7% حمل فردي ، 6.3 حمل توأم ثنائي في مجموعه سترات الكلوموفين. ولم تسجل أي حالات حمل ثلاثي أو حمل خارج الرحم أو حدوث البويضة الفارغة.

الجدول الحادي والعشرون: نسبة حدوث الأعراض الجانبية (مثل الصداع- القئ-التورم- الإجهاد-الإحساس بالحرارة-آلام العظام- الطفح الجلدي-متلازمه الإستجابة المفرطة للتبويض) في المجموعتين وفيه وجد أن نسبة حدوثها قليلة ولم يوجد أي فارق ذو جدوى إحصائية بين المجموعتين.

المناقشة

في هذا الجزء من الرسالة تم مناقشة طرق ونتائج البحث مع باحثين آخرين وكان معظم الأبحاث الأخرى متفقه مع نتائج الرسالة مثل (موسامات وآخرون 2008) و (زين الزايد وآخرون 2010) بينما اختلف قليلون آخرون مثل (النحاس وآخرون 2006).

كما تناولنا في هذه الرسالة تأثير العمر وفترة العقم ومعامل كتلة الجسم على الإستجابة للإباضية ونسبة حدوث الحمل وعلى حسب علمنا وبحثنا في المراجع والمواقع الالكترونية كان لنا السبق في هذه الدراسة والتي أثبتنا فيها بالجدول الإحصائية أنه كلما قل عمر المريضة وفترة العقم ومعامل كتلة الجسم زادت الإستجابة للإباضية ونسبة حدوث الحمل وهذا يتماشى مع المفهوم العام الموجود في كتب ومرجعيات أمراض النساء والتوليد العربية والاجنبية.

إستنتجنا في نهاية المناقشة أن اللتروزول عقار فعال لعلاج العقم في حالات اللاإباضية مثل (تولاندى وآخرون 2006) و (زين الزايد وآخرون 2010) وأن عدم استعماله يعتبر تقصير في أداء الخدمة الطبية لمرضى العقم.

كما أنه من المفترض تشجيع الباحثين للمقارنة بين اللتروزول وأدوية الحث على التبويض الأخرى وليس سترات الكلوموفين فقط.

التوصيات



سترات الكلوموفين هو العقار المعتاد استعماله في حالات الإياضيه وتم إعطائه بجرعة 100 مجم/يوم لمدة 5 أيام من اليوم الثالث إلى السابع من الدورة وجد أن نسبه حدوث التبويض 60% ونسبه حدوث الحمل 16.7%.

إستخدام عقار اللتروزول في حالات الإياضيه كبديل لسترات الكلوموفين 5مجم/يوم لمدة 5 أيام من اليوم الثالث إلى اليوم السابع من الدورة الحيضيه أدى إلى حدوث التبويض بنسبة 86.6% ونسبة حدوث حمل 36.7%.

لذلك يمكن استعمال اللتروزول كعلاج أولى في حالات اللإياضيه.

تم التوصيه بإجراء عدد أكثر من الأبحاث على عدد أكبر من الحالات لتوضيح فاعليه اللتروزول وإمكانيه حدوث أي مضاعفات قريبه أو بعيدة المدى في التبويض و الحمل.

المراجع العلميه:

تم كتابه المراجع وعددها 290 وتم ترتيبها ابجديا حسب اسماء العلماء المشاركين في البحث



مستشفيات جامعة بنها
قسم أمراض النساء والتوليد

موافقة مستنيرة

أقر أنا بموافقتي على إجراء دراسة
عملية بتناولي لأدوية منشطة للتبويض ضمن بحث رسالة
الدكتوراه وعنوانها "مقارنة عقار اللتروزول وعقار سترات
الكلوميفين في الحث على التبويض في مرضى متلازمة تكيس
المبيضين" وأن الطبيب المعالج شرح لي الخطوات بالتفصيل
وأنه لا خطورة من هذا الدواء على الأم أو الجنين.

المقرر بما فيه

الاسم :

التوقيع :

التاريخ: