

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی طرح تحقیقاتی (یا پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی):

بررسی تاثیر ۴ قرص لتروزول در زنان نابارور مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان در

مراجعه کنندگان به کلینیک ابوالفضل (ع) ۸۸-۱۳۸۵

دانشجو

بهر روز شیرانی

استاد راهنما

دکتر الهام رحمانی - استادیار گروه زنان

استاد مشاور

دکتر نیلوفر معتمد - استادیار گروه پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

آبانماه ۱۳۸۸

تقدیم ہے:

روح پاک پدر و مادرم

ہمسرفداکارم

و دختر عزیزم یلدا

با کمال تشکر و قدردانی از:

استاد کراتقدر سرکار خانم دکتر الهام رحمانی

استاد کراتقدر سرکار خانم دکتر نیلوفر معتمد

جناب آقای حسام الدین منشی

بررسی تاثیر ۴ قرص لتروزول در زنان نابارور مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان در مراجعه کنندگان به کلینیک ابوالفضل (ع) ۸۸-۱۳۸۵

نویسندگان: رحمانی الهام، معتمد نیلوفر، شیرانی بهروز

چکیده:

مقدمه: PCOS (سندرم تخمدان پلی کیستیک) شایعترین علت اولیگووولاسیون و آن اوولاسیون هم در جمعیت عمومی و هم در زنان مبتلا به ناباروری است. القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS به روش های جراحی، دارویی و درمان با گنادوتروپین قابل انجام است. از طرفی لتروزول یک مهار کننده آروماتاز متصل به سیتوکروم p450، نوع ۲ و نسل ۳ است. در این مطالعه ما بر آن شدید تا تاثیر ۴ قرص لتروزول در زنان نابارور مبتلا به سندرم پلی کیستیک تخمدان در مراجعه کنندگان به کلینیک ابوالفضل (ع) ۸۸-۱۳۸۵ را بررسی کنیم.

مواد و روش ها: در یک مطالعه prospective ۱۰۵ بیمار مبتلا به نازایی به دلیل سندرم پلی کیستیک تخمدان مراجعه کننده به کلینیک زنان ابوالفضل طی سالهای ۱۳۸۵-۱۳۸۸ می باشد. این افراد در مراجعه اول از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز قرص لتروزول (۲.۵mg) تجویز شد و در روز ۱۳-۱۴ قاعدگی سونوگرافی جهت اندازه فولیکول انجام شد. وجود حاملگی با تست خون (β-HCG) تایید شد. ضخامت اندومتر در دوزهای مختلف لتروزول با سونوگرافی بررسی گردید. در نهایت از آمار توصیفی آزمونهای کای دو و t استیودنت جهت تجزیه و تحلیل داده ها استفاده شد.

نتایج: ۱۰۵ بیمار در مطالعه شرکت کرده اند میانگین سنی ۲۶/۶۷ سال در این مطالعه شرکت داشتند. تعداد کل حاملگی ها ۴۰ نفر (38%) و کل سیکل های تحت درمان ۳۳۲ سیکل که 12% از سیکل ها منجر به حاملگی شده است. با چهار قرص در مجموع ۹ مورد از سیکل ها (32/14%) عوارض دیده شد. هیچ موردی از حاملگی با دوز 10mg دیده نشد. با افزایش دوز تا 7/5mg میزان حاملگی افزایش معنی داری داشته است ولی دوز 10mg هیچ مورد حاملگی دیده نشده است. با افزایش دوز عوارض افزایش معنی داری داشته است. همچنین فولیکول سازی با افزایش دوز افزایش معنی داری داشته است. تولید بیش از یک فولیکول در هر سیکل نیز با افزایش دوز، افزایش معنی داری داشته است. تفاوت ضخامت اندومتر بین ۴ دوز تحت درمان تفاوت معنی داری داشته است.

بحث و نتیجه گیری: میزان فولیکول سازی، تولید بیش از یک فولیکول و عوارض با افزایش دوز افزایش و ضخامت اندومتر با افزایش دوز کاهش یافت. میزان حاملگی نیز با افزایش دوز دارو تا 7.5mg افزایش یافت ولی هیچ مورد حاملگی با دوز 10 mg دیده نشد. ناهنجاری جنینی نیز مشاهده نگردید.

کلمات کلیدی: ناباروری، سندرم تخمدان پلی کیستیک، لتروزول، حاملگی، عوارض

فهرست

فصل یک: مقدمه

- مقدمه ۲
- علل ناباروری ۲
- عامل تخمک گذاری ۵
- روش هایی برای اثبات تخمک گذاری ۵
- درجه حرارت پایه بدن ۶
- غلظت پروژسترون سرم در وسط مرحله لوتئال ۶
- پایش با سونوگرافی ۶
- تست های پیگیری ۶
- سندرم تخمدان پلی کیستیک ۷
- القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS ۷
- عوامل حساس کننده به انسولین ۹
- درمان جراحی ۹
- درمان با گنادوتروپین در بیماران مبتلا به PCOS ۱۰
- عوامل مکانیکی ۱۰
- عوامل ایمنولوژیک ۱۱
- سونوگرافی ترانس واژینال پایه ۱۱
- سندرم تخمدان پلی کیستیک ۱۱
- پاتولوژی ۱۳
- پاتوفیزیولوژی و یافته های آزمایشگاهی ۱۳
- مقاومت به انسولین ۱۳
- بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح ۱۷

- اهداف اصلی طرح ۱۸
- اهداف فرعی طرح ۱۸
- اهداف کاربردی طرح ۱۸
- فرضیات یا سوالات پژوهشی ۱۸

فصل دوم: مروری بر متون

- مروری بر متون ۲۰

فصل سوم: مواد و روش کار

- مواد و روش کار ۲۵
- مشخصات ابزار جمع آوری اطلاعات و نحوه جمع آوری آن ۲۵
- روش محاسبه حجم نمونه و تعداد آن ۲۵

فصل چهارم: نتایج

- نتایج ۲۸

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- بحث و نتیجه گیری ۳۵

منابع ۴۸

پیوست ۵۱

فهرست جداول

متغیرها..... ۵۱

میزان فولیکول سازی - حاملگی و عوارض در بیماران تحت درمان لئروزول براساس دوز

دارو..... ۵۲

تفاوت ضخامت اندومتر بین ۴ دوز تحت درمان..... ۵۲

فهرست نمودارها

- 53..... تفاوت میزان حاملگی در بین 3 مرحله اول درمان بر اساس نفرات تحت مطالعه
- 53..... تفاوت میزان عوارض در بین 4 مرحله بر اساس نفرات تحت مطالعه
- 54..... تفاوت میزان کل فولیکول سازی بر اساس نفرات تحت مطالعه در بین 4 مرحله
- 54..... تولید بیش از یک فولیکول در هر سیکل با افزایش دوز
- 55..... تفاوت ضخامت اندومتر بین 4 دوز تحت درمان

فهرست علائم اختصاری:

AUB: Abnormal Uterine Bleeding

ART: Assisted Reproductive Technique

BBT: Basement Body Temperature

BMI: Body Mass Index

CC: Clomiphene Citrate

CCT: Clomiphene Challenge Test

DHEAS: DiHydroEpiAndrestandion Sulfate

FSH: Follicular Stimulating Hormone

GnRH: Gonadotropine Releasing Hormone

HSG: HistroSulpingoGraphy

IUI: Intra-Uterine Insemination

IV: Intravenously

IVF: In Vitro Fertilization

LH: Luteinizing Hormone

mm: millimeter

mg: milligram

NTD: Neural Tube Defect

OHSS: Ovarian Hyper Stimulation Syndrome

PCOS: Poly Cystic Ovarian Syndrome

PCT: Post Coital Test

فصل اول:

مقدمه

مقدمه:

ناباروری به صورت رخ ندادن حاملگی به دنبال یک سال نزدیکی جنسری بدون استفاده از روش های جلوگیری از حاملگی تعریف می شود. شیوع ناباروری در بین زنانی که از طریق جراحی عقیم نشده اند ۱۳/۳ درصد در سال ۱۹۶۵ و ۱۹۸۲ و ۱۳/۷ درصد در سال ۱۹۸۸ بوده است. اولین برخورد پزشک با زوج نابارور مهم ترین برخورد محسوب می شود زیرا مسی بررسی ها و درمان بعدی را تعیین می کند. شریک جنسری مذکر باین در اولین وینیت حضور داشته باشد، زیرا شرح حال وی یکی از اجزای اصلی در انتخاب طرح های تشخیصی و درمانی است. پزشک باین شرح حال طبی، جراحی و ژنیکولوژیک کاملی از زن اخذ کند. مخصوصاً بدست آوردن اطلاعاتی در مورد سیکل یک بودن قاعدگی، درد لگن و شرح حال مامایی اهمیت دارد. عوامل خطر ناباروری مانند سابقه ی «بهاری التهای لگن» استفاده از وسایل داخل رحمی جراحی لگن، باین بررسی شود. شرح حال تماس با «دی ایل استیل بسترویل» در دوران زندگی داخل رحمی، اهمیت بسزایی دارد. علاوه بر این، باین سوالاتی در مورد عملکرد هیپوفیز، فوق کلیه و تیروئید مطرح شوند، باین شرح حال هدفمندی در مورد سابقه اعمال جراحی دستگاه تناسلی، سابقه عفونت ها از جمله (اورکیت اوریدی) و سابقه ترومای دستگاه جنسری، از شریک جنسری مذکر گرفته شود. معاینه فیزیکی زن باین به صورت کامل انجام شود؛ همچنین باین توجه خاصی به قد، وزن، وضعیت بدنی، توزیع موها، وضعیت غده تیروئید، گالاکتوره و پلخته های معاینه لگن معطوف شود. (۱)

علل ناباروری

علل اصلی ناباروری به شرح زیر هستند:

۲ - کاهش ذخای تخمدان

۳ - اختلالات تخمک گذاری (عامل تخمدانی) (۱)

۴ - آسیب لوله ای، انسداد، چسبندگی های اطراف لوله (از جمله اندومتریوز همراه با شواهدی از چسبندگی های صفاقی لوله ای)

۵ - عوامل ایمنولوژیکی و سرویکال

۶ - عوامل رحمی

۷ - بیماری هایی مانند انحرافات ایمنولوژیکی، عفونت ها و ناخوشی های سیستمیک جدی

۸ - عوامل غی قابل توجهی (از جمله اندومتریوز بدون شواهد چسبندگی های لوله ای صفاقی)

در روش پای آنالیز مایع مری، بایع حجم مایع مری، غلظت اسپرم، تحرک اسپرم و مورفولوژی اسپرم بررسی شود. (۱)

مقادیر طبیعی برای آنالیز مایع منی عبارت اند از:

حجم بیش از ۲ میلی لیتر، غلظت اسپرم بیش از ۲۰ میلیون عدد در میلی لیتر، تحرک بیش از ۵۰

درصد، مورفولوژی بیش از ۳۰ درصد اشکال طبیعی. (۱)

سن و کاهش ذخیره تخمدانی ارتباطی با سن زن و کاهش باروری بخوبی اثبات شده است؛ توانایی

باروری در اوایل دهه چهارم شروع به کاهش می کند، اما در اواخر دهه چهارم و اوایل دهه پنجم تسریع می

شود. سن تقویمی، قوی ترین عامل تعیین کننده موفقیت تولد مثل در سیکل های خود سیکل های ART¹ است، چون سن عامل پیشگویی کننده وضعیت ذخیره تخمدانی است.

با وجود این، به طور مرسوم سن به عنوان علت ناباروری در نظر گرفته نمی شود. چون احتمالاً بیشتر از آنکه نشان دهنده یک روند پاتولوژیک باشد، نشاندهنده یک روند فیزیولوژیک است. (۱)

این مشاهدات به شدت از این حمایت می کند که سن اووسیت بیشتر از سن اندومتر مسؤول کاهش وابسته به سن باروری در زنان است. (۱)

این کاهش وابسته به اووسیت در میان باروری، تحت عنوان «کاهش ذخایر تخمدانی» شناخته می شود. اگر چه سن بهترین پیشگویی کننده ارتباط بین سن زن و کاهش باروری بخوبی اثبات شده است؛ توانایی باروری در اوایل دهه چهارم شروع به کاهش می کند؛ اما در اواخر دهه چهارم و اوایل دهه پنجم تسریع می شود. (۱)

گروهی از زنان وجود دارند که بر اساس سن تقویمی خود، دچار کاهش پیش از موعد ذخایر تخمدانی می شوند. به طور مشابه، زنانی وجود دارند که به خوبی به تحریک تخمک گذاری پاسخ می دهند و علی رغم سن زیاد خود، حامله می شوند. بنابراین، کوشش زیادی شده است تا تسریع برای بررسی ذخایر تخمدانی کشف شود که در مشاوره با بیمار و هدایت درمان قابل استفاده باشد. (۱)

تست های غربالگری ذخایر تخمدانی که در این ارتباط مطرح شده اند، شامل تست اندازه گیری FSH در روز سوم قاعدگی، تست روظوویی با کلومیفن سریتات (CCT)²، سنجش میزان سرمی اینه بیچ B و سونوگرافی ترانس واژینال (برای اندازه گیری تعداد فولیکولهای آنترال و اندازه تخمدان) هستند. اندازه گیری FSH در روز سوم، بر پای این یافته استوار است که افزایش اندک میزان سرمی پای FSH با کاهش

¹ Assisted reproductive Technique

² Clomiphene challenge Test

توانایی باروری که در دهه چهارم زندگی زنان دیده می شود، ارتباط دارد. تصور می شود که آثار آنتی استروژنیک کلومیفن سیترات بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی، منجر به سرکوب تولید FSH توسط هیپوفیزی می شوند. (۱)

عامل دیگری که در کاهش توانایی باروری در زنان مسن تر واقع در سرباروری نقش دارد، افزایش خطر سقط خود به خود در این جمعیت است. (۱)

یکی از علل مهم افزایش سقط خود به خود در زنان مسن تر، افزایش میزان بروز جرینها می باشد که از نظر کروموزومی غی طبیعی هستند. (۱)

عامل تخمک گذاری

اختلالات تخمک گذاری، تقریباً مسؤول ۴۰-۳۰ درصد از همه موارد ناباروری زنان هستند. این اختلالات عموماً در زمره آن دسته از علل ناباروری قرار می گیرند که آسانتر از بقیه علل قابل تشخیص و درمان هستند. مدت طبیعی سیکل قاعدگی در زمان باروری زنان از ۲۵ تا ۳۵ روز متغیر است؛ اکثر زنان دارای سیکل هایی به مدت ۲۷-۳۱ روز هستند. (۱)

روش هایی برای اثبات تخمک گذاری

پایش هورمون لوتئال: اثبات ترشح ناگهانی LH، روش قابل تعمیم مهمی برای پیش گویی تخمک گذاری است، تخمک گذاری ۳۶-۳۴ ساعت بعد از شروع ترشح ناگهانی LH و ۱۲-۱۰ ساعت بعد از پیک LH، رخ می دهد. (۱)

درجه حرارت پایه بدن:

ارزانترین روش برای اثبات تخمک گذاری، ثبت درجه حرارت بدن توسط بهار است که با هر روز صبح بر روی چارت درجه حرارت پایه بدن (BBT) درج شود. (۱)

غلظت پروژسترون سرم در وسط مرحله لوتئال:

افزایش غلظت سرمی پروژسترون، نشانه غی مستقیمی در مورد وقوع تخمک گذاری است. هنگامی که میزان پروژسترون سرم برای اثبات تخمک گذاری به کار می رود، اندازه گیری پروژسترون در وسط دوره لوتئال (به طور معمول در یک سیکل ۲۸ روزه ایچ آل، در روز ۲۳-۲۱) اندازه گیری شود. (۱)

پایش با سونوگرافی:

از طریق پایش بهایش فولیکول غالب توسط سونوگرافی تا زمان وقوع تخمک گذاری، می توان بروز تخمک گذاری را اثبات کرد. تخمک گذاری با کاهش اندازه فولیکول پایش شده و پیدایش ما مع در کول دوساک مشخص می شود. گزارش شده است که تخمک گذاری با رسیدن اندازه فولیکول به ۲۳-۲۱ میلی متر رخ می دهد، و این که این اتفاق در اندازه هایی به کوچکی ۱۷ و به بزرگی ۲۹ میلی متر رخ ممکن است رخ بدهد. (۱)

تست های پیگیری:

اگر تست ها اثبات کنند که بهار به عدم تخمک گذاری طی کاهش تخمک گذاری مبتلا است، با ید تشخیص اختلال محور ه پیتالاموس - ه پوفی، ه پیویوی، بی اشتهاپی عصی، سندرم تخمدان پل ی

کیستیک (PCOS) و نارسایی پیش از موعد تخمدان مورد توجه قرار گیرد. علاوه بر شرح حال و معاینه فیزیکی، بررسی های سنجش پایی که برای ارزیابی بیشتر این تشخیص های بالقوه به کار می روند، شامل سنجش FSH، پرولاکتین و TSH هستند. این سه بررسی اغلب برای هدایت برنامه ریزی درمان اولیه کافی هستند. (۱)

سندرم تخمدان پلی کیستیک

PCOS³ شایعترین علت اولیه گواوولاسریون (تخمک گذاری کم) و آن اوولاسریون (عدم تخمک گذاری) هم در جمعیت عمومی و هم در زنان مبتلا به ناباروری است. تشخیص PCOS از طریق گرفتن شرح حال در مورد کاهش تخمک گذاری طی عدم تخمک گذاری همراه با شواهد بالینی هپیرآندروژنیسم تعیین می شود. رد کردن حاملگی، اختلالات محور هپیتالاموس-هیپوفیزی یا سایر علل هپیرآندروژنیسم (مانند تومورهای ترشح کننده آندروژن طیه پیرپلازی مادر زادی غنی کلاسیک فوق کلیه) ممکن است در بعضی از بهاران احتمالاً مبتلا به اختلالات تخمک گذاری و ناباروری، اندیکاسریون داشته باشد. با وجود این به محض اینکه سایر علل کاهش تخمک گذاری طی عدم تخمک گذاری رد شدند، وجود شواهد بیشهایی سازگار با PCOS (از جمله نسبت FSH به LH سرم و هپیرانسولنمی) برای شروع درمان ناباروری ضروری نیست. چون زنان مبتلا به اولیه گومنوره و PCOS در معرض خطر هپیرپلازی اندومتر هستند، ممکن است انجام بهپسری اندومتر قبل از شروع القای تخمک گذاری، ضروری باشد. (۱)

القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS

³ Polycystic ovarian syndrome

علی‌رغم استفاده از داروهای مشابه، اندیکاسیون‌ها و اهداف القای تخمک‌گذاری باقی‌مانده از اهداف و اندیکاسیون‌های سوپراوولاسیون افتراق داده شوند. القای تخمک‌گذاری به صورت درمان دارویی برای آزاد شدن یک تخمک در هر سیکل در زنانی که به طور منظم تخمک‌گذاری نمی‌کنند، اصلاً فاقد تخمک‌گذاری هستند، انجام می‌شود. اگر چه معمولاً پذیرفته می‌شود که القای تخمک‌گذاری می‌تواند منجر به آزاد شدن دو تخمک شود، پزشک باقی‌مانده از تخمک‌گذاری بیش از دو تخمک به منظور کاهش خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)⁴ و حاملگی‌های چندقلویی اجتناب کند. در مقابل، سوپراوولاسیون در درمان آن دسته از زنان مبتلا به ناباروری غنی‌قابل‌توجهی که علی‌رغم تخمک‌گذاری منظم ماهانه قادر به باروری نیستند، اندیکاسیون دارد. هدف اصلی از سوپراوولاسیون، آزاد شدن بیش از یک تخمک است تا احتمال لقاح افزایش پیدا کند. (۱)

در زنان مبتلا به PCOS می‌توان به صورت طبی‌جراحی اقدام به القای تخمک‌گذاری کرد. پروتکل ثابتی در مورد رویکرد القای تخمک‌گذاری در این بهاران وجود ندارد، اما روش منطقی این است که ابتدا از کم‌تهاجمی‌ترین درمان و سپس از روش‌های تهاجمی‌تر استفاده شود. انتخاب مناسب بهار برای درمان‌های مختلف، می‌تواند عامل تعیین‌کننده مهمی در القای موفق تخمک‌گذاری در بهاران مبتلا به PCOS باشد. (۱)

بدون توجه به درمان به کار رفته، مطلب مهمی که باقی‌مانده به زوجینی فهمانده شود این است که احتمال حاملگی، نوعی «احتمال تجمعی» است. به محض اینکه وقوع تخمک‌گذاری با یک درمان ویژه اثبات شد، بهاران باقی‌مانده از نظر ذهنی برای ادامه آن رژیم درمانی حداقل به مدت سه سیکل آماده شوند، زیرا در اکثر موارد، میزان وقوع حاملگی به ازای هر سیکل درمان، در سه سیکل اول یکسان است. (۱)

⁴ Ovarian hyper stimulation syndrome

علی‌رغم میزان موفقیت درمانی بالا با کلومفن سرخترات در اکثر زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذار ی، درمان با کلومفن سرخترات در زنان مبتلا به PCOS و مقاوم به انسولین م‌یزان موفقیت نسبتاً کم ی در القای تخمک‌گذاری دارد. قبل از شروع تغییرات درمانی در چرخه زنای، تشخیص‌ها ی افتراقی باید بازنگری شوند و در صورت نظر با پی بررسی‌های هورمونی تکرار گردند. (۱)

عوامل حساس‌کننده به انسولین:

PCOS در حال حاضر به عنوان نوعی بهاری در نظر گرفته می‌شود که ممکن است در اثر علل ژنتیکی مختلف به وجود آید و در اثر عوامل محیطی تعدلی شود. تصور می‌شود که مقاومت به انسولین در پاتوژنز PCOS در زی‌گروهی از بهاران که دچار افزایش BMI^۵، هپیرانسولینمی و هپیراندروژنمی قابل توجه هستند، نقش مرکزی دارد. (۱)

متفورمین نوعی بی‌گوانید خوراکی است که برای درمان دیابت غبی وابسته به انسولین پذیرفته شده است. متفورمین از طریق مکانیسم‌های متعددی، از جمله مهار گلوکونئوژنز در کبد و افزایش باز جذب گلوکز در محیط، عمل می‌کند. هنگامی که زنان مبتلا به PCOS، هپیراندروژنمی و هپیرانسولینمی به مدت ۱۲ هفته با متفورمین درمان می‌شوند، انسولین ناشتا و م‌یزان تستوسترون تام، شاخص تستوسترون آزاد، BMI، نسبت کمر به باسن، هیپوسپیسیم و آنکه کاهش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کنند. (۱)

درمان جراحی:

روش‌های اولیه جراحی PCOS، شامل رزکسیون گوه‌ای تخمدان‌ها بودند که در تلاش برای کاهش دادن حجم بافت تولیدکننده آندروژن و در نتیجه کاهش اختلالات هپیراندروژنمی صورت می‌گیرد.

⁵ Body mass index

گرفت. در واقع، رزکسیون گوه ای تخمدان، میزان در گردش تستوسترون را کاهش می دهد و این درمان در ۹۱ درصد از بهاران درمان شده مبتلا به PCOS با از سرگ بی قاعدگی ها همراه است . متأسفانه، در بسیاری از بهاران که از طریق رزکسیون گوه ای تخمدان درمان می شدند، چسبندگی های داخل لگری بعد از عمل رخ می دادند که اغلب منجر به ناباروری با عامل لوله ای می تروژنیک می شدند. (۱)

درمان با گنادوتروپین در بیماران مبتلا به PCOS:

در آن دسته از بهاران مبتلا به PCOS که تخمک گذاری نمی کنند و بعد از جراحی می درمان طبی با متفورمین و کلومیفن سرخترت بارور نمی شوند، بای القای تخمک گذاری از طریق درمان با گنادوتروپین (می بدون تنظیم کاه شری با آگونیست GNRH) مد نظر قرار گیرد. (۱)

عوامل مکانیکی

درمان بای توسط پزشکان با تجربه پایش شود، چون خطر OHSS و حاملگی چند قلوبی در موارد استفاده از گنادوتروپینها در این جمعیت از بهاران افزایش چشم گیری می یابد. (۱)

عوامل لوله ای و صفاقی، مسؤل ۴۰-۳۰ درصد از موارد ناباروری زنان هستند . عوامل لوله ای شامل آسپ لگن می لوله ها رخ می دهند. عوامل صفاقی شامل چسبندگی های اطراف لوله ها می رحم و اطراف تخمدان ها هستند، که عموماً از عفونت لگری، جراحی می اندومتر می ناشی می شود. خطر ناباروری بعد از یک بار حمله عفونت لگری، به مقدار شگفت انگیزی زیاد است و به سرعت در دفعات بعد می ابتلا افزایش می یابد. (۱)

هسته‌روسالپنگوگرافی (HSG)⁶: HSG اولین تست تشخیصی برای بررسی باز بودن لوله هاست،

چون این تست در تعیین انسداد لوله‌ها حساسیتی در حد ۸۵-۱۰۰ درصد دارد. (۱)

عوامل ایمونولوژیک

تست بعد از نزدیکی: عامل سرویکال در کمتر از ۵ درصد زوجها عامل ناباروری است. تست

کلاسیک برای بررسی سرویکال و نقش بالقوه عامل سرویکال در ناباروری، تست بعد از نزدیکی (PCT)^۷

است. برای بررسی کیفیت موکوس سرویکس، وجود و تعداد اسپرم‌های متحرک در دستگاه تناسلی زنانه

بعد از نزدیکی و فعل و انفعال جنسی موکوس سرویکس و اسپرم، طراحی شده است. (۱)

سونوگرافی ترانس واژینال پایه

درمان در روز دوم پس از شروع قاعدگی خود به خود طی‌القا شده، آغاز می‌شود (روز ۱، روز

اول خونریزی قاعدگی است). سونوگرافی ترانس واژینال پایه، در روز ۱ تا ۲ قبل از شروع درمان انجام می

شود تا ناهنجاری‌های رحمی مانند پولیپ‌های آندومتر، فیروسیته‌های زی‌مخاطی طی‌نقاچه‌های مادرزادی کشف

شوند. (۱)

سندرم تخمدان پلی کیستیک

شایعترین علت هیپراندرورژنریسم و هیپوآنندرم، PCOS است. همراهی آموره با تخمدانها ی پلی

کیستیک دو طرفه، برای اولین بار توسط leventhal ، stein در سال ۱۹۳۵ توضیح داده شده و به مدت

چند دهه تحت عنوان سندرم stein- leventhal شناخته می‌شد. در گذشته، تشخیص بالینی بر مبنای

⁶ Hyster asulping ography

⁷ Post coital test

ترکابن علائم سه گانه ه ی سونچیم، آمنوره و چاقی استوار بود. بعد ها مشخص شد که PCOS نمای بالینی فوق العاده ناهمگونی دارد و دارای اختلالاتی چند عاملی است. معطلهای تشخیصی شرح داده شده در زی، بر اساس توافق بازبینی شده موسسات ملی سلامتی و دپارتمان بهداشت کودک و تکامل انسانی، عنوان شده اند: (۱)

- معطلهای اصلی

عدم تخمک گذاری مزمن

ه پیرآندروژنمی

علائم بالینی ه پیرآندروژنسم

رد شدن سای اختلالاتها

- معطلهای فرعی

مقاومت به انسولین

شروع ه ی سونچیم و چاقی در حوالی منارک (۱)

افزایش نسبت FSH به LH

عدم تخمک گذاری به شکل متناوب همراه با ه پیرآندروژنمی (تستوسترون آزاد، DHEAS)

در این طرح، فقط دو معطله اصلی برای PCOS ذکر شده اند: عدم تخمک گذاری؛ و وجود شواهد

آزمایشگاهی و بالینی ه پیرآندروژنسم، در غلط بیماری های دیگری مانند نئوپلاسم های تخمدان و فوق

کلی، بیماری ه پیوفینی لی CAH. (۱)

پاتولوژی

از نظر ماکروسکوپی، اندازه تخمدان‌ها در PCOS به ۵-۲ برابر حد طبیعی می‌رسد. در سطح برش، قشر تخمدان سفید و ضخیم است و کفایت‌های متعددی دارد که مشخصاً دارای قطر کمتر از ۱ سانتی‌متر هستند. از نظر میکروسکوپی، قشر سطحی فیروزه‌رنگ و هیپوسلولر است. عروق خونی برجسته‌ای داشته‌اند. علاوه بر فولیکول‌های کوچک آتریچل، تعداد بیشتری از فولیکول‌ها (نسبت به حالت طبیعی) با تکای داخلی لوتئینه وجود دارند. استروما ممکن است حاوی سلول‌های استرومایی لوتئینه باشد. (۱)

پاتوفیزیولوژی و یافته‌های آزمایشگاهی

هپراآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری در PCOS ممکن است در اثر ناهنجاری‌های چهاربخش که از نظر اندوکریولوژیک فعال هستند، رخ بدهند؛ این بخش‌ها عبارتند از: (۱) تخمدان‌ها، (۲) غدد فوق‌کلیه، (۳) بافت‌های محیطی (چربی)، و (۴) بخش هیپوتالاموس-هیپوفیزی. در چهاران مبتلا به PCOS، تخمدان ثابت‌ترین منبع تولید آندروژن است (۲).

مقاومت به انسولین

چهاران مبتلا به PCOS در معرض خطر هیپرانسولینمی و مقاومت به انسولین قرار دارند. شایع‌ترین علت مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی جبرانی، چاقی است. (۲)

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک سندرمی است که با یکسری مشخصات معینی و با رویکرد علل ثانویه عدم تخمک‌گذاری و آندروژن بالا تشخیص داده می‌شود. (۲)

پیشنهاد رایج برای تشخیص PCOS شامل ۲ مشخصه از ۳ مشخصه زیر است:

۱. تخمدان پر از کیست. ۲. تخمک گذاری کم یا عدم تخمک گذاری و بی‌شهرمی. ۳. شواهد بالینی بی‌شهرمی یا بی‌شهرمی بالایی (۲).

کلومیفن سریترات یک درمان خط اول قدیمی در بهاران مبتلا به عدم تخمک گذار بی‌شهرمی مزمن در PCOS است و میزان موفقیت آن 30-40% است. با این حال CC می‌تواند به خاطر اثرمند استروژنی بر روی آندومتر، نقص اساسی در فاز لوتئال، شکست در جایگزینی تخم و از دست رفتن زودتر از موعد حاملگی، از میزان موفقیت بکاهد. (۲)

لترزول (E₂) - [H₁, 1, 2, 4 - ترلفول - ۱ - ایل متیلن] - بن - بنزوتیول (یک مهار کننده آروماتاز متصل به سریتوکروم p-450، نوع ۲ و نسل ۳ است که به‌سنتز استروژن را به صورت برگشت پذیری مهار می‌کند. لترزول در درمان کانسر پستان و آندومتر در درمان بی‌شهرمی استفاده می‌شود. (۲)

آروماتاز جزیی از هموپروتئین سریتوکروم p450 است که حاوی خانواده بزرگ آنزیم‌ها بی‌شهرمی است. این آنزیم مرحله آخر ساخت استروژن را کاتالیز می‌کند. ۳- هیدروکسیلاسیون آندروستندین به استرون و T به E₂ است. شکل ۱ فعالیت آن در تخمدان‌ها، بافت چربی، جفت، مغز، عضله، فیبروبلاست‌ها، استئوبلاست‌ها کبد و پستان دیده می‌شود. (۳)

نسل سوم مهار کننده‌های آروماتاز شامل دو مهار کننده غی استروئیدی بنام آناسترازول و یک مهار کننده استروئیدی به نام exemestane است. آناسترازول و لترزول مهار کننده‌های آروماتاز انتخابی هستند. این داروها بسرکله قوی و برگشت پذیری هستند. قدرت واقعی این دارو‌ها به میزان قابل توجهی بیشتر از aminoglutetimide است و با دوز 1-5 mg به میزان 97% تا بیش از 99% سطح E₂ را کاهش می‌دهد.

دهد. لتروزول و آناترازول پس از مصرف خوراکی کاملاً جذب می شوند و نیمه عمر متوسط آنها تقریباً ۴۵ ساعت (۳۰ تا ۶۰ ساعت) است. (۳)

در مورد لتروزول، نیمه عمر تقریباً ۴۵ ساعت (۳۰ تا ۶۰ ساعت) کمتر از کلومیفن (۵ تا ۷ روز) است. لتروزول به صورت متابولیته غی فعال کاربِنول و اصولاً از کلیه ها دفع می شود. لتروزول با ید در زمان جایگزینی تخم به میزان کامل از بدن پاک شود بنابراین تماس با دارو دوره بحرانی رشد جنینی را به تأخیر می اندازد که تراژدن بودن استفاده از این دارو برای القاء تخمک گذاری را مورد شک قرار می دهد. (۲)

CC رایج ترین دارویی است که برای القای تخمک گذاری استفاده می شود. عتیقه بر این است که CC باعث شروع و تقویت تخمک گذاری می شود که این عمل را با بلوک کردن فنج بک منفی استروژن درون بدن در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیزی انجام می دهد که باعث افزایش آزاد شدن ضربان ی LH و FSH می شود. (۴)

داروی استاندارد برای القای تخمک گذاری و IUI در بسطی مراکز باروری کلومیفن سرتیوات است. کلومیفن نیمه عمر طولانی دارد که می تواند باعث اثر منفی روی موکوس سرویکس و اندومتر به علاوه درمان با کلومیفن باعث اختلال در میزان تخمک گذاری و لقاح می شود و نهن میزان سقط در این بهاران بیشتر از جمعیت عمومی می باشد. گنادوتروپینی یک داروی جایگزینی برای تقویت تخمک گذاری است. گنادوتروپینی ریسک بالایی از OHSS (سندرم تحریک بیش از حد تخمدان) و حاملگی چند قلو بی دارد. بسطی گران تر از کلومیفن است و تزریقی بودن آن ناخوشایند است. (۵)

لتروزول به صورت بالقوه یک داروی جدیدی برای تقویت تخمک گذاری و القای آن است. کلومیفن در 15-50% موارد باعث کاهش ضخامت اندومتر می شود. این می تواند به علت مهار طولانی مدت رسپتورها ی استروژن در اندومتر باشد. در مقایسه، لتروزول می تواند باعث افزایش ضخامت اندومتر شود. این نشان می

دهد که لتروزول حداقل تأثیری را روی اندومتر دارد. این می تواند به علت اثر سریع و برگشت پذیری آن روی اندومتر باشد که باعث می شود اندومتر در انتهای فاز فولیکولار به افزایش استروژن به خوبی پاسخ می دهد. (۵)

این یافته ها را می توانیم به مکانیسم عملکرد لتروزول نسبت دهیم. لتروزول به عنوان یک مهار کننده آروماتاز باعث کاهش تبدیلی آندروستن این و تستوسترون به استروژن در تخمدان می شود. کاهش چرخه تولید استروژن باعث افزایش ترشح گنادوتروپین می شود. (۵)

تحقیقات elnashar حاکی از آن است که القای تخمک گذاری بوسیله لتروزول در بیماران PCOS که مقاوم به کلومیفن هستند، با ایجاد تعداد محدود فولیکول های بالغ و بدون ایجاد اثر مخالف در ضخامت اندومتر و موکوس سرویکس باعث تخمک گذاری و حاملگی در تعداد چشمگیری از بیماران می شود. (۶)

به نظر می رسد القای تخمک گذاری با لتروزول ارتباطی با سن، دوره ناباروری، BMI، دور کمر، LH، FSH، FSH به LH ندارد. کوچک بودن ساین نمونه می تواند دللی عدم کفایت تفاوت بارز بین افراد مقاوم و افراد حساس باشد. مطالعات بزرگتر برای تأیید نتایج نظر است. (۶)

LH، FSH، نسبت FSH به LH بین افرادی که به لتروزول پاسخ می دهند و پاسخ نمی دهند وجود ندارد. (۶)

بیان مسئله و ضرورت اجرای طرح

بطور سنتی کلومیفن درمان خط اول در تحریک تخمک گذاری برای بیماران PCOS بوده است (۱) اما تعدادی از بیماران به این دارو پاسخ نداده و از داروهای لتروزول با گنادوتروپین ها استفاده می شود

(۷) با توجه به عوارض گنادوتروپین در تعدادی از مطالعات داروی لتروزول رابه عنوان جایگزینی گنادوتروپین در بهاران مقاوم به کلومیفن استفاده کرده اند (۸) اما در طی مطالعات گسترده ملاحظه کرده اند که حتی می توان داروی لتروزول رابه عنوان خط اول در درمان نازایی استفاده کرد (۹) و نتایج مشابه و حتی بهتر بدست آورد و عوارض داروی کلومیفن بر موکوس سرویکس و رشد و تکامل اندومتر را هم حذف کرد (۱۰) با توجه به مصرف اخی داروی لتروزول در مورد دوز موثر و نحوه پاسخگویی به دوزهای مختلف در دست بررسی می باشد پس برای مینا ۱۰۵ بهار مبتلا به PCOS تحت درمان با لتروزول قرار گرفته اند و دوزهای ۲/۵-۵-۷/۵ و ۱۰ میلی گرم را بصورت مرحله بندی (step-up) از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز تجویز می شود و میزان بروز فولیکول رادر روز ۱۳-۱۴ قاعدگی با استفاده از سونوگرافی بررسی می شود اگر فولیکول ۲۴-۲۸ میلی متر باشد پاسخگویی مناسب تلقی می گردد و اگر کوچکتر بود در ماه بعدی دوز را بالاتر می بریم و میزان حاملگی و تشکیل فولیکول و ضخامت اندومتر (۶-۱۲ میلی متر نرمال) را در هر گروه بررسی و در نهایت pregnancy rate هم حساب می گردد. در اکثر تحقیقات انجام شده از دوز ۲/۵-۵ و در نهایت از ۷/۵ میلی گرم استفاده شده است. (۸ و ۳ و ۵) و مصرف دوز ۱۰ mg بطور کامل تحت بررسی قرار نگرفته است. و اثرات آن هنوز در پرده ابهام قرار گرفته است.