جامعة دمشق

كلية الطب البشري

المقارنة بين سيترات الكلوميفين والليتروزول في تحريض الإباضة لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات .

Comparison between clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in woman with polycystic ovarian syndrome.

بحث علمي أعد لنيل درجة الماجستير في التوليد و أمراض النساء .

بإشراف

الأستاذ الدكتور

محمد نذير ياسمينة

ورئاسة

الأستاذة الدكتورة

سوزان الطبراني

إعداد الدكتورة

آلاء المصري

٢٠١٧/٢٠١٦

بسم الله الرحمن الرحيم

شكر وتقدير

الشكر أولاً وأخيراً لله تبارك وتعالى الذي يسر لي هذه الدراسة.

الشكر لأستاذي الدكتور محمد نذير ياسمينة المشرف على رسالتي

والذي أفادني من تجربته و آرائه القيمة لإنجاز هذه الدراسة.

الشكر للأستاذة الدكتورة سوزان طبراني رئيسة قسم التوليد وأمراض النساء.

الشكر لأعضاء لجنة الحكم لمناقشتهم هذه الدراسة وتقويمها وإغنائها بملاحظاتهم وتوجيهاتهم.

كل التقدير والامتنان لإدارة المشفى والسادة أعضاء الهيئة التدريسية.

إلى زوجي العزيز

أقول لكم جميعاً شكراً

الفهرس

قائمة محتويات الدراسة

المحتويات	الصفحة
القسم النظري	6
لمحة عن التطور الجريبي وحدوث الإباضة	7
اضطرابات الإباضة	10
لمحة عن متلازمة Pco	12
تحريض الإباضة لدى مريضات Pco	18
مراقبة حدوث الإباضة	23
اختلاطات تحريض الإباضة	٢٩
القسم العملي	٣٠
منهج الدراسة	٣١
نتائج الدراسة	٣٨
المناقشة	٥٣
التوصيات	٥٨
الملاحق	٦١
المراجع	٦٥

القسم النظري

لمحة عن التطور الجريبي و حدوث الإباضة

يحتوي كل مبيض عند الولادة حوالي مليون جريب بدئي primordial follicle، وخلال عملية مستمرة من الموت الخلوي المبرمج Apoptosis ، فإن القسم الأعظم من الجريبات البدئية تصاب بالرتق، ويبقى عند البلوغ ٤٠٠ ألف جريب بدئي.

وبدءاً من البلوغ وحتى سن الضهي يحدث فقدان الجريبات بمعدل وسطي حوالي ١٠٠٠ جريب كل شهر،بحيث يصل للنضج ٤٠٠ جريب فقط وتحدث الإباضة خلال سن النشاط التناسلي.يبدأ تطور الأجربة البدئية بشكل عشوائي من قبل عوامل غير محددة.(١)

تخضع الأجربة البدئية لمراحل متعاقبة من التطور، التمايز والنضج ، إلى أن يتشكل جريب دوغراف Graafian follicle، بعد ذلك يتمزق الجريب محرراً البويضة ، وفي المرحلة التالية يتلوتن الجريب المتمزق مشكلاً الجسم الأصفر .

يتشكل جريب دوغراف في مبيض الأنثى البالغة حين تتكاثر الخلايا الحبيبية بإيقاع متسارع لتشكل الركام المبيضي ، بالإضافة إلى ذلك يتشكل بين الخلايا الحبيبية جوف ممتلئ بالسوائل ، ومع استمرار تراكم هذه السوائل يتسع الجوف وتهاجر البويضة ذات التوضع المركزي إلى جدار الجريب. (١)

تتطاول الطبقة الداخلية من الخلايا الحبيبية المشكلة للركام وبذلك يتشكل الإكليل المشع .

يتحرر الإكليل المشع من البويضة عند الإباضة .

يتطور عدد من الأجربة في كل دورة ، ولايتابع التمايز والنضج عادةً إلا واحداً من هذه الأجربة المتعددة وهوالذي يحدث فيه الإباضة ، أماالأجربة الأخرى فهي تزول . (٢)

يتم تصنيف الأجربة النامية إلى نوعين :

- **الجريب المسيطر الأستروجيني :** يكون قطره أكبر من ١٠ملم .

- **الجريب المسيطر الأندروجيني :** يكون قطره أصغر من ١٠ملم .

يصل قطر الأجربة الناضجة قبيل الإباضة إلى ١٨- ٢٥ ملم وسطياً . (٢)

يعتمد نضج الجريب على وجود مستقبلات FSH و LH موضعياً .

توجد مستقبلات FSH على الخلايا الحبيبية في الجريب ، حيث يؤدي FSH إلى تكاثر هذه الخلايا وإلى زيادة موافقة في عدد مستقبلاته في هذا الجريب ، وبذلك تزداد حساسية الجريب البدئي النامي لتحريض FSH ، وبالنتيجة تزداد مستويات الأستراديول في المصل .

تعزز الأستروجينات ، وبخاصة الأستراديول إنتاج مستقبلات FSH ، وتعمل بالتآزر مع FSH لتزيد من عدد مستقبلات LH .

لاتتواجد مستقبلات LH إلا على الصندوقة الخارجية في المراحل الباكرة لتشكل الأجربة .

يحرض LH إنتاج الستيروئيدات ، ويحث الخلايا الصندوقية على إنتاج الأندروجينات . (٣)

يمكن للمستويات الموضعية المرتفعة من الأندروجينات أن تعززضمور الأجربة غير المسيطرة .

أما في الجريب المقدر له أن يصل إلى مرحلة الإباضة فإن FSH يعزز عمل أنزيم الأروماتاز وتشكيل مستقبلاته بداخل الخلايا الحبيبية .

وبالنتيجة فإن الأندروجينات التي يتم إنتاجها في الصندوقة الداخلية للجريب المسيطر تنتشر إلى داخل الخلايا الحبيبية لتخضع لتفاعل التعطير متحولة إلى أستروجينات. (٣)

يعزز FSH كذلك تركيب مستقبلات LH على الخلايا الحبيبية في الجريب المقدر له أن يصل إلى الإباضة . وتعتبر هذه الخطوة أساسية لتحقيق الاستجابة الملائمة لدفقة LH ، مما يقود الجريب نحو المراحل النهائية من النضج ، الإباضة، وإنتاج البروجسترون في الطور اللوتئيني . (٣)

تؤدي دفقة LH قبيل الإباضة إلى إقلاع سلسلة من التبدلات البنيوية والكيميائية الحيوية التي تنتهي بالإباضة ovulation.

يحدث قبيل الإباضة تحلل شامل في كامل جدار الجريب ، وبخاصة في النقطة المواجهة لسطح المبيض ، ويعتقد أن ذلك ينتج عن الأنزيمات الحالة للبروتينات.

ومع تنكس الخلايا على سطح الجريب يتشكل ما يدعى بمنطقة الشارة (stigmata) ليبرز الغشاء القاعدي الجريبي من خلالها .

حين يتمزق هذا الأخير تقذف البويضة إلى داخل جوف البريتوان محاطة بالإكليل المشع وبعض خلايا الركام البيضي ، وبذلك تكون الإباضة قد تمت . (٤)

لقد أظهرت الدراسة بالأمواج فوق الصوتية أن الإباضة هي ظاهرة تدريجية ، حيث يستغرق انخماص الجريب عدة دقائق حتى ساعة كاملة أوأكثر .

تبقى البويضة ملتصقة بسطح المبيض بحيث تتيح للتقلصات العضلية في نفير فالوب الوقت الكافي لتحقيق التماس بين البويضة وظهارة البوق. (٤)

تخضع الخلايا الحبيبية في الجريب المتمزق بعد الإباضة تحت تأثير LH إلى اللوتنة .

تشكل هذه الخلايا الحبيبية المتلوتنة مع الخلايا الصندوقية ، الشعريات ، النسيج الضام الرخو المحيط بها ما يسمى بالجسم الأصفر corpus luteum الذي ينتج كميات كبيرة من البروجسترون إضافة إلى بعض الأستراديول . (٤)

اضطرابات الإباضة

تشكل اللاإباضة مشكلة شائعة فهي مسؤولة عن ٤٠% من العقم عند الأنثى. (٢)

يتم تقسيم اضطرابات الإباضة وفق منظمة الصحة العالمية إلى:

- قصور تحت مهادي- نخامي" لا إباضة ناقصة الأقناد ناقصة الغونادوتروبين " :

يكون انقطاع الطمث تحت مهادي المنشأ مع أستروجين منخفض، وغونادوتروبينات منخفضة والبرولاكتين طبيعي.

لا يحدث نزف بعد اختبار تحدي البروجسترون، والمريضات النموذجيات لذلك هن مريضات القمه العصبي ، والرياضيات مع مشعر كتلة الجسم منخفض ، والسيدات مع ضغط نفسي مرتفع.

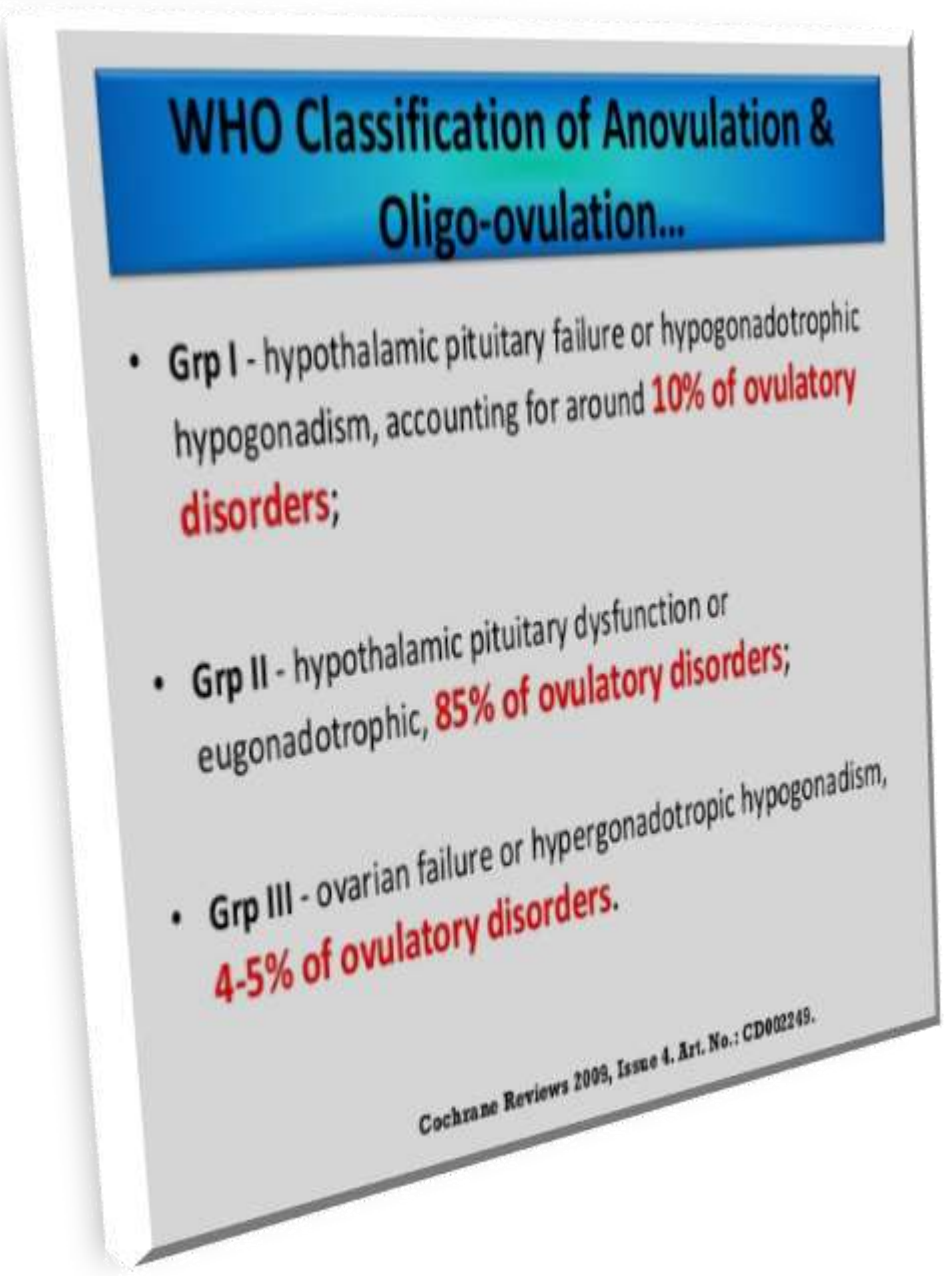
يتضمن العلاج خفض شدة التمارين وتحسين الوارد الغذائي وتلافي المشاكل النفسية. إذا لم تتحسن اللاإباضة فإن استخدام الغونادوتروبينات يؤخذ بالاعتبار. وبسبب الأستروجين المنخفض فإن هؤلاء السيدات لا يستجبن لسيترات الكلوميفين.(١)

- سوء وظيفة تحت المهاد- النخامة "لا إباضة سوية الغونادوتروبين وسوية الأستروجين" :

السيدات هنا قليلات الطمث، والعديد منهن لديه متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وهو الأشيع. إن إنقاص الوزن وتحريض الإباضة خطوة أولية في العلاج، ويكون سيترات الكلوميفين هو الخط العلاجي الأول.(١)

- قصور مبيضي " لا إباضة مرتفعة الغونادوتروبينات منخفضة الأستروجين". (١)

- لاإباضة مفرطة البرولاكتين: العلاج بمشابهات الدوبامين.(١)



الجدول (١) يبين تصنيف منظمة الصحة العالمية لاضطرابات الإباضة

لمحة عن متلازمة PCO

إن السبب الأكثر شيوعاً للإباضة هو متلازمة PCO ، فهي تشكل اضطراب غدي شائع عند النساء الشابات بين ١٨- ٤٤ سنة تحدث لدى ٢- ٢٠ % من هذه الفئة العمرية وذلك اعتماداً على كيفية تعريف هذه المتلازمة . (٥)

إن انتشار ال PCO يعتمد على اختيار معايير التشخيص فهو يؤثر على ٥-١٠% من النساء ٧٠% منهن يعانين العقم (Renee Darko) ، بينما تقدر منظمة الصحة العالمية أن PCO يؤثر على١١٦ مليون امرأة في العالم اعتباراً من عام ٢٠١٠(٣،٤%من النساء). (٦)

وفي إحدى دراسات معدل الانتشار المجتمعية باستخدام معايير روتردام تبين أن حوالي ١٨% من النساء لديهن PCO وأن ٧٠% منهن كانت غير مشخصة سابقاً . (٧)

لكن عموماً نسبة انتشار ال PCO عالية تصل إلى ١٥-٢٠% . (٨)

إن أول من وصف هذه المتلازمة Stein and Leventhal حيث تبين وجود علاقة بين ال PCO والشعرانية واضطراب الدورة الطمثية وانقطاع الطمث والبدانة. (٩)

تكون مستويات الأنسولين في الدم عالية في هذه المتلازمة بسبب الشذوذات البيوكيميائية الذي يؤدي بدوره إلى المقاومة للأنسولين ، هذه المستويات العالية تحفز أنزيم السيتوكروم P450 C17- A في كل من المبيض والكظر لإنتاج كميات زائدة من الهرمون الذكري . (١٠)

تتحول الكميات الزائدة من الأندروجينات محيطياً إلى الأستروجين ، يمكن للأستروجينات غير المعاكسة بالبروجسترون أن تؤدي إلى فرط تصنع غدي في بطانة الرحم أو كارسينوما بطانة الرحم في حالات نادرة. (١١)

ومن التأثيرات الأخرى المهمة لزيادة مستويات الأستروجين تحريض تحرير LH من النخامة وتثبيط تحرير FSH مما يؤدي إلى تحريض إفراز الأندروجين من الخلايا الصندوقية في المبيض ، ويؤدي فيما بعد إلى تراجع الأجربة المتطورة ، كما ويتعارض مع التطور الطبيعي للجريب المبيضي المسيطر ، ولا يحدث النمط الإفرازي الطبيعي للأستروجين أودفقة LH في منتصف الطمث ، ويؤدي ذلك إلى اللاإباضة مع نقص إنتاج البروجسترون . (١٢)

يحتوي المبيضان في هذه الحالة على كيسات جريبية متعددة غير فعالة ومتوقفة في منتصف مرحلة تشكل الجوف الجريبي ومتوضعة محيطياً في قشرة المبيض ، في حين تكون اللحمة مفرطة التصنع تحتوي على أعشاش من الخلايا الصندوقية الملوتنة التي تنتج الأندروجينات.
تؤدي زيادة الأندروجينات وكذلك الأنسولين إلى نقص إنتاج SHBG وإفرازه من الكبد .
حين يتثبط إنتاج SHBG فإن كمية التستوستيرون الحر قد تزداد بشكل كبير حتى لو كانت الزيادة الإجمالية في التستوستيرون معتدلة أو ضئيلة .
وبذلك فإن التظاهرات السريرية لفرط الأندروجين قد تبدو صريحة للغاية مقارنة بمستويات التستوستيرون الإجمالية . (١٢)

تتجلى هذه المتلازمة بمظاهر سريرية متنوعة

العقم :

حيث أن ٥٥-٧٥% من مريضات هذه المتلازمة يعانين من العقم بسبب اللاإباضة المزمنة .

اضطرابات الطمث :

تبدأ عادة منذ سن البلوغ .

فرط أندروجين الدم :

يتظاهر سريرياً بالشعرانية والعد والصلع الصدغي ، مخبرياً بارتفاع مستوى التستوستيرون الحرو DHEA-S في الدم في ٧٠% من الحالات .

البدانة :

تحدث بنسبة ٣٠-٦٠% من الحالات .

داء سكري من النموذج الثاني :

يبدو بانحراف اختبار تحمل السكر مع زيادة المقاومة للأنسولين ، ويحدث بنسبة ٥٠-٧٠% من الحالات . (١٢)

كما يلاحظ ارتفاع نسبة ال LH إلى FSH بمعدل ٢-٣ أضعاف في ٢٠-٦٠% من الحالات .(١٢)

بالإيكو :

تتظاهر في ٧٠-١٠٠% من الحالات بضخامة أحد المبيضين أو كليهما ، وتغيرات شكلية فيهما مع وجود ما لا يقل عن ١٢كيسة في كل مبيض قطر كل منها <١٠ملم مع زيادة كثافة اللحمة المبيضية . (١٣)

يتم تشخيص الPCO حسب معياريين من المعايير التشخيصية التالية :

١-تظاهرات سريرية لفرط أندروجين الدم :

(شعرانية – عد – صلع صدغي)

أوتظاهرات مخبرية :

(ارتفاع مستوى التستوسيترون الحر – DHEA-S) .

٢- تباعد طموث :

(>٣٥يوم)

- قلة طموث :

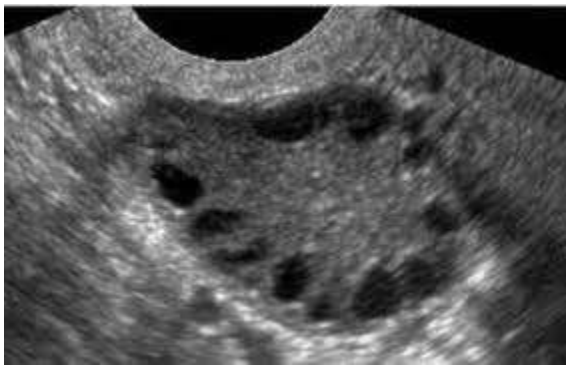
(<٦-٩طموث بالسنة)

- قلة إباضة .

٣- تظاهرات ال PCO بالإيكو:

أكثر من ١٢كيسة في أحد المبيضين أو كليهما قطر كل منها <١٠ملم (منظر عقد اللؤلؤ) .

وذلك بعد نفي أسباب فرط الأندروجينية الأخرى المشابهة - كفرط بروﻻكتين الدم - وشذوذات الدرق. (١٤-١٥)



الشكل (١) يوضح مظهر المبيض متعدد الكيسات(منظر عقد اللؤلؤ).

يشكل ال PCO السبب الأشيع للشعرانية Hirsutism والتي يتم تقييمها من خلال مقياس Ferriman and Gallway. (١٦)

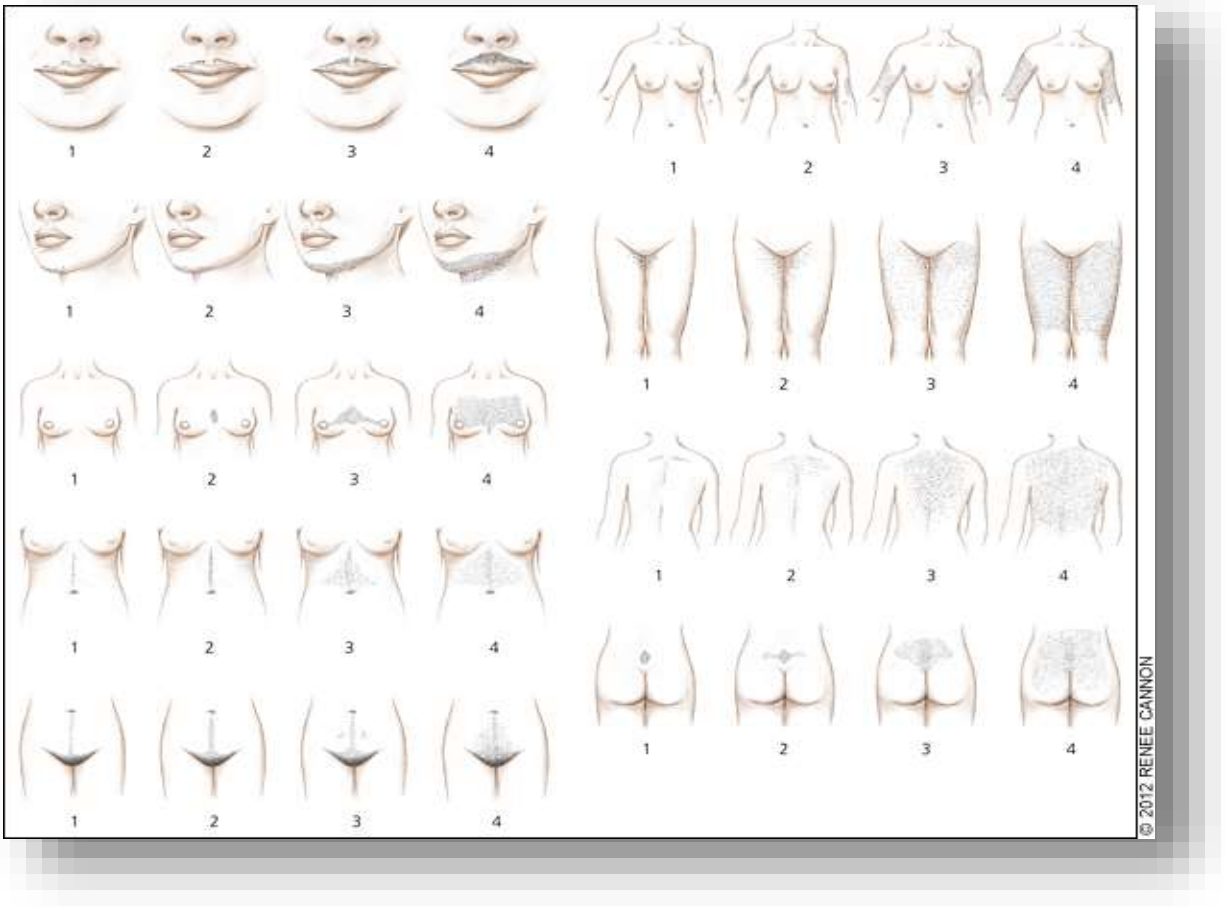
يستخدم هذا المقياس ١١ منطقة في الجسم لتقييم نمو الشعر قبل أن يتم تعديله إلى ٩ مناطق فقط :

- الشفة العليا .
- الذقن .
- الصدر .
- أعلى الظهر .
- أسفل الظهر .
- الجزء العلوي للبطن .
- أسفل البطن .
- الذراعين .
- الفخذين .
- الساعدين . (محذوف في الطريقة المعدلة) .
- الساقين . (محذوف في الطريقة المعدلة). (١٦)

يتم تصنيف نمو الشعر من صفر (عدم نمو الأشعار الانتهائية) إلى أربعة (نمو الشعر الواسع النطاق) في كل من المواقع التسعة .

وبالتالي فإن درجة المريضة قد تتراوح بين (٠- ٣٦) وتعتبر الدرجة تحت ٨ طبيعية ، وبذلك يتم

تشخيص الشعرانية عندما تكون الدرجة أكبر من ٨ . (١٦)



الشكل (٢) يوضح مقياس Ferriman and Gallway المستخدم لتقييم الشعرانية

تحريض الإباضة لدى مريضات ال pco

سيترات الكلوميفين Clomiphene Citrate:

إن سيترات الكلوميفين هو العلاج الأكثر استخداماً على نطاق واسع في تحريض الإباضة لدى السيدات اللاإباضيات بمن فيهن مريضات pco، تم البدء باستخدامه منذ عام ١٩٦٣ م.

إن سيترات الكلوميفين من معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائية (SERMS) وهو مركب لا سيتروئيدي من مشتقات Triphenylethylene ذو خواص مماثلة للأستروجين ومضادة له وتهيمن عليه الأخيرة إلا لدى وجود مستويات منخفضة جداً من الأستروجين تنجم قدرته في تفعيل الإباضة عن تفاعله مع مستقبلات الأستروجين على مستوى المهاد .

إذ يزيح الأستروجين الداخلي منها ويحد من تأثير التلقيم الراجع السلبي الناجم عنه ، فتتفاعل الآلية العصبية الغدية لإفراز الهرمون المحررلموجهات القند GRNH محرضة على إفراز LH و FSH ونمو الجريبات . (١٧)

صيدلانياً :

هوخليط من اثنين من stereoisomers :

١- Enclomiphene

٢- zuclomiphene

والتي لها خصائص مختلفة ، حيث أن الأول يزداد بعد استخدام الدواء ثم يهبط بسرعة كبيرة وبعد عدة أيام لا يمكن الكشف عنه في الدم .

من ناحية أخرى فإن مستوى الثاني يزداد بشكل أبطأ بكثير ويبقى في الدوران حتى بعد شهر واحد من استخدام الدواء. (١٨)

هذا بدوره يؤدي إلى استنزاف مستقبلات الأستروجين على مستوى البطانة الرحمية ومخاط عنق الرحم مما يؤدي إلى ضعف جودة وكمية المخاط مع ضمور بالبطانة عند استخدامه ، ويحدث عند ١٥-٥٠% من المريضات. (١٩)

بالرغم من أن نسبة الإباضة عند استخدامه تتراوح بين ٧٠-٨٠% إلا أن نسبة حدوث الحمل هي أقل بكثير ٣٠-٤٠%. (١٧)

كما أن المقاومة لسيترات الكلوميفين والتي تحدث عند ١٥- ٢٥ % من المريضات جنباً إلى جنب مع التأثيرات الجانبية مثل الجريبات المتعددة وتشكل الكيسات وارتفاع معدل الإسقاط تشكل مجالات تثير القلق والرغبة بإيجاد بديل فعال . (١٨)

من التأثيرات الجانبية الأخرى نذكر:

الهبات الساخنة

اضطراب الرؤية.

الغثيان والإقياء .

الصداع. (٢٠)

يجب قبل البدء باستخدام سيترات الكلوميفين التحقق من:

سلامة الزوج.

سلامة الرحم والبوقين.

FSH ضمن الحدود الطبيعية.

عدم وجود كيسات مبيضية. (٢٠)

مثبطات الأروماتاز Aromatase Inhibitors:

على خلاف سيترات الكلوميفين الذي يعمل على تحريض الإباضة على مستوى مركزي من خلال حصار عمل الأستروجين ، فمن الممكن أن نقوم بتحريض الإباضة على مستوى دوراني محيطي من خلال حصار تصنيع الأستروجين باستخدام مثبطات الأروماتاز ومنهامركب الليتروزول والمستخدمة على نطاق واسع عند المريضات المصابات بسرطان الثدي . (٢١)

الأروماتاز:

خميرة صباغية سيتوكرومية صغيرة الجسيمات توجد في عدد من النسج كالمبيض والدماغ والنسيج الشحمي والعضلات والكبد والثدي ، يؤدي تثبيطها إلى حالة من نقص الأستروجين ، لذلك فقد استعملت كابحات الأروماتاز في علاج سرطان الثدي مفضلة على التاموكسيفن. (٢١)

يستعمل حالياً منها مركب الليتروزول والأناستوزول وهما من مشتقات triazol المضاد للفطر ، شديدا الفعالية وغير ستيروئيديين .

تعمل كابحات الأروماتاز على تثبيط الأستروجين في المنطقة الحبيبية للجريبات من الأندروجين المصنع في القراب ، مما يؤدي إلى كبح التلقيم الراجع السلبي لموجهات القند وبالتالي تحريض الإباضة . (٢٢)

أدخلت كابحات الأروماتاز في الممارسة السريرية لمعالجة العقم منذ عام ٢٠٠٠م .

وتعتبر خيار الخط الثاني في العلاج خاصة في حالات المقاومة لسيترات الكلوميفين . نصف عمرها قصير ٤٨ ساعة بالمقارنة مع نصف عمر سيترات الكلوميفين الطويل (أسبوعين) لذلك يتم التخلص من الليتروزول من الدورة الدموية بسرعة بالمقارنة مع سيترات الكلوميفين والتي قد تستغرق فترة تصل لشهرين . (١٧)

كما أن الليتروزول يثير استجابة جريب واحد ولا يؤثر سلباً على البطانة أو مخاط العنق ، وذلك بسبب غياب حصر مستقبلات الأستروجين المحيطية . (١٨)

الغونادوتروبينات HMG:

تستخدم الغونادوتروبينات المستخلصة من بول النساء بعد سن اليأس (HMG) في تحريض الإباضة بشكل مركزي.

تستخدم بشكل متكرر لدى مريضات pco مع فشل سيترات الكلوميفين، وتستخدم أيضاً لدى قصور النخامة.(٢٣)

مشاركة سيترات الكلوميفين مع الHMG:

تم اقتراح هذه المشاركة لإنقاص كمية وتكلفة الHMG لوحده،ويطلق عليها أحياناً بالحث الأصغري.

لا تختلف اختلاطاتها عن اختلاطات ال HMG لوحده. (٢٤)

مشاركة شادات GNRH مع HMG:

وذلك في حالات الفشل أو المقاومة لسيترات الكلوميفين. (٢٥)

تثقيب المبيض Perforation of the ovary:

تكون الفائدة مؤقتة أحياناً ، وإن التأثيرات طويلة الأمد غير واضحة، ويكون من الضروري اللجوء لمعالجة مساعدة بسيترات الكلوميفين أو الغونادوتروبينات بعد التثقيب. (٢٦)

العوامل المحسسة للأنسولين (الميتفورمين):

اقترح تحليل تلوي وجود زيادة في معدل الحمل عند إضافة الميتفورمين إلى سيترات الكلوميفين و خاصةً عند البدينات مع متلازمة المبيض متعدد الكيسات مقارنة باستخدام سيترات الكلوميفين لوحده. (٢٧)

مراقبة حدوث الإباضة

مخطط حرارة الجسم القاعدي :

Body Basal Temperature (BBT) :

إن الانقلاب من منحني حرارة قاعدي وحيد الطور إلى ثنائي الطور، يقترح أن الإباضة قد حدثت. وهو فعال ولا يزيد من كلفة العلاج، إلا أنه غير مفيد في تحديد وقت الجماع. (١)

المخطط (١) يبين مخطط حرارة الجسم القاعدي.

عيار البروجسترون المصلي:

إن عيار البروجسترون المصلي في منتصف الطور اللوتيئيني عندما يكون أكبر من ٣ نانوغرام/مل وبشكل مثالي أكبر من ١٠ نانوغرام/مل دليل على أن الإباضة قد حدثت. (١)

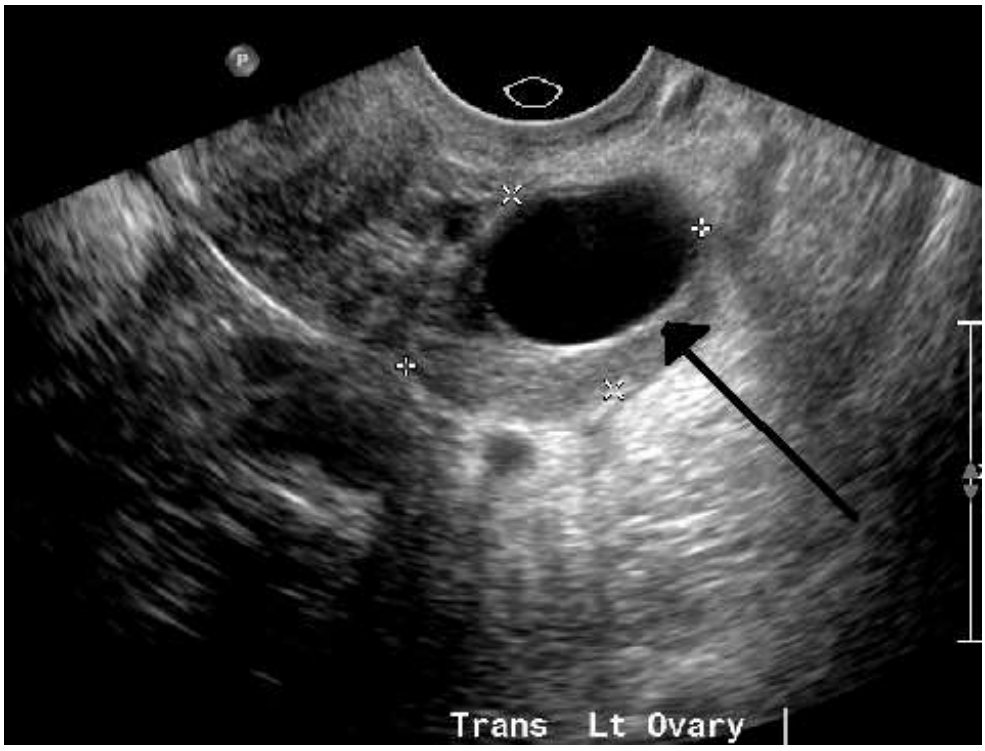
تحديد ذروة LH الإباضية:

ويكون ذلك باستخدام شرائط LH البولية، وهي مفيدة لدى النساء مع مخططات حرارة جسم قاعدية غير مقنعة. كما أنها تعطي معلومات إضافية عن الوقت المناسب للجماع. (١)

التصوير الصدوي المهبلي:

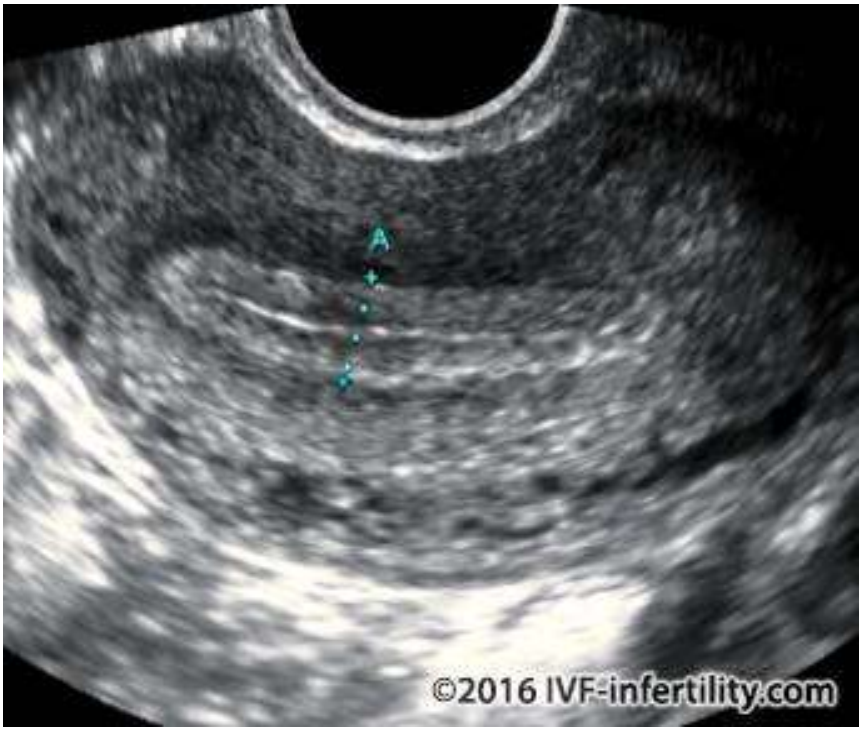
قياس حجم الجريب المسيطر dominant follicle volume: والذي يبلغ قطره وسطياً ١٨-٢٥ ملم . (٢)

قياس سماكة البطانة الرحمية Endometrial thickness: والتي تبلغ ١٠- ١٦ ملم وسطياً . (٣)



الشكل (٣) يوضح قياس حجم الجريب المسيطر.

الشكل (٤) يوضح الجريب المسيطر المبيضي.



الشكل (٥) يوضح قياس سماكة البطانة الرحمية قبيل الإباضة.

ويستدل على حدوث الإباضة من خلال :

- تراجع حجم الجريب .
- عدم انتظام جداره (يصبح الجريب مفرغ) .
- ظهورسائل حر برتج دوغلاس . (٢-٣)

فحص عنق الرحم ومخاط عنق الرحم :

عنق الرحم : حيث تكون فوهة العنق متسعة ويصبح العنق أكثرليونة .

مخاط عنق الرحم : من خلال إجراء اختباري التسرخس والتمطط . (٢٨)

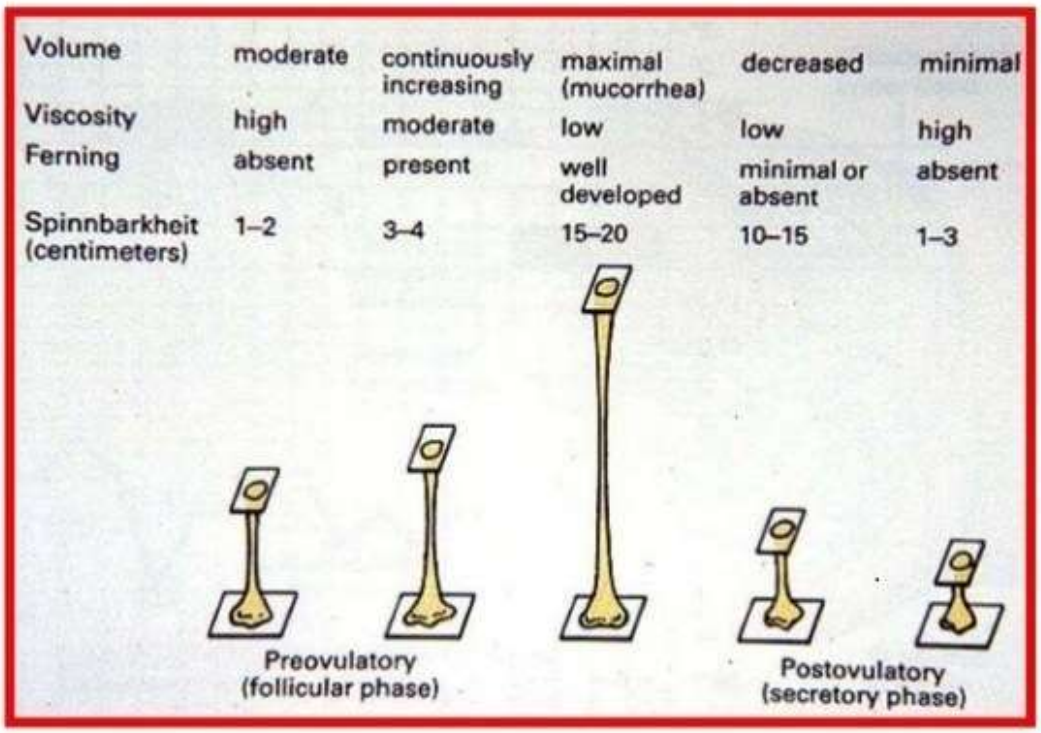
اختبار التسرخس Fern Test:

يكون مخاط العنق في الطور الأستروجيني غني بكلور الصوديوم ، فعند أخذ مسحة من العنق باستخدام سيرنغ ووضعها على صفيحة زجاجية ثم تركها لتجف بالهواء تعطينا بفحصها تحت المجهر شكل نبات السرخس . (٢٨)

اختبار التمطط spinbarket, Stretched test:

يكون مخاط العنق في بداية الطور الأستروجيني لزج وسميك ومع اقتراب موعد الإباضة وارتفاع مستوى الأستروجين بدءاً من اليوم ١٠حتى اليوم ١٤-١٦ للطمث يصبح المخاط غزير مائي (علامة الشلال) ، يشبه بياض البيض ، قابل للتمطط حتى ١٠-١٥ سم في حين لا يتجاوز ٢ سم خارج أوقات الإباضة . ويكشف بالتقاط عينة من المخاط ببنس وفتح طرفيه مما يؤدي إلى تمططه بينهما . (٢٨).

يتم تقييم العنق ومخاطه باستخدام مشعرInsler score المعدل . (٢٩)



الشكل (٦) يوضح اختبار التمطط

الشكل (٧) يوضح حادثة التسرخس.

الجدول (٢) يظهر مشعر مخاط العنق و دلالته على حدوث الإباضة.

مشعر مخاط العنق	٠	١	٢	٣
اتساع الفوهة الخارجية للعنق	**مغلقة**	**مفتوحة قليلاً**	**مفتوحة بدرجة متوسطة**	**مفتوحة بحدود ٦ ملم**
كمية المخاط	**لا يوجد**	**لايوجد مخاط على الفوهة الخارجية لكن يمكن سحب عينة لحد ٠,١ مل**	**يوجد على الفوهة الخارجية ويمكن سحب عينة ٠,١-٠,٢ مل**	**يوجد شلال من المخاط على الفوهة الخارجية<٠,٣مل**
اختبار التمطط	**< ١ سم**	**١-٤ سم**	**٥-٨ سم**	**٨< سم**
اختبار التسرخس	**لا يوجد حادثة تسرخس**	**موجودة بأقل من نصف المخاط**	**موجودة بأكثر من نصف المخاط**	**كل المخاط يتسرخس**
خلوية المخاط	**المخاط مليء بالكريات البيض>٢٠كرية بالساحة**	**يوجد ١١-٢٠ كرية بالساحة**	**يوجد ١-١٠ كرية بالساحة**	**لا يوجد كريات بيض بالمخاط**

- الحد الأقصى للعلامات هو ١٥ .
- يعتبر المخاط إباضي جيد عندما يكون المشعر أكبر أو يساوي ١٢.
- الدرجة بين ١٠-١١ تشير إلى مخاط إباضي كافي . (٢٩)

اختلاطات تحريض الإباضة

متلازمة فرط الاستثارة المبيضية(OHSS):

تعتبر الاختلاط الأكثر خطورة لتحريض الإباضة، ويمكن أن تتراوح من مرض خفيف إلى مرض شديد يهدد الحياة ويتطلب الاستشفاء.

تحدث هذه المتلازمة نتيجة النفوذية الشعرية المتزايدة المثارة بتحرر فائض لواحد أو أكثر من المواد الفعالة وعائياً وبشكل أساسي عامل النمو البطاني الوعائي، ولوتنة جريبات متعددة.

يتراوح معدل الحدوث بين ٠,٧-١,٧% لكل دورة علاجية. (١)

إن متلازمة OHSS مرض محدد لذاته والعلاج يكون عرضي ومحافظ ، ويرتكز على المراقبة ودعم الحجم الدوراني بشكل متوازن.

وتعد النساء الشابات المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات تحت الخطر الأعلى لحدوث فرط الاستثارة. ويترافق ازدياد العمر مع خطورة أقل لحدوث ال OHSS ولكن لخطورة أعلى للاختلاطات وفرصة أقل للحمل. (٢)

الحمل المتعدد.

اختلاطات الحمل: كتكرار الإجهاض العفوي ونقص وزن الولادة. (١)

منهج الدراسة

عنوان الدراسة:

المقارنة بين سيترات الكلوميفين والليتروزول في تحريض الإباضة لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات .

Comparison between clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome.

هدف الدراسة:

بيان مدى فعالية الليتروزول في تحريض الإباضة لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات مقارنة مع سيترات الكلوميفين .

ستتم المقارنة بين الليتروزول وسيترات الكلوميفين من حيث :

- حجم الجريب المسيطر .
- سماكة البطانة الرحمية .
- التأثير على عنق الرحم ومخاط عنق الرحم .
- حدوث فرط الاستثارة المبيضية .

أهمية الدراسة:

إن متلازمة المبيض متعدد الكيسات هي السبب الأشيع للاإباضة وهي تظهر طيفاً واسعاً من

التظاهرات السريرية متضمنة انقطاع الطمث، والدورة غير المنتظمة ، والشعرانية، والمشكلة الأخطر هي العقم. (٩)

تتطلب الإباضة الطبيعية تناغم جهاز الدورة الطمثية في كل المستويات: المحور المركزي المهاد- النخامة ، و إشارات التلقيم الراجع ، والاستجابة الموضعية ضمن المبيض. إن فقد الإباضة يمكن أن يحدث بسبب اضطراب في أي من هذه المستويات، وبالمقابل فإن الأدوية المستخدمة في تحريض الإباضة متنوعة. (٣٠)

يعتبر سيترات الكلوميفين الخط الأول لتحريض الإباضة لدى مريضات الpco ،لكن يحدث عند ١٥- ٢٥ % من المريضات مقاومة له وبالتالي فشل العلاج به. الليتروزول وهو مثبط أروماتاز يعتبر خيار الخط الثاني وخاصة في حالات المقاومة لسيترات الكلوميفين. (١٧)

إلا أن مثبطات الأروماتاز لا تزال بحاجة إلى دراسات أكثر شمولاً لمعرفة فيما إذا كانت مفضلة على سيترات الكلوميفين في تحريض الإباضة ، بحيث يمكن أن تصبح هي الخيار الأول قبل اللجوء لسيترات الكلوميفين أو الحالات المقاومة له . (١٨)

المواد والطرائق:

تصميم الدراسة:

دراسة تجريبية عشوائية RCT.

مكان الدراسة:

عيادة العقم في مشفى التوليد و أمراض النساء الجامعي بدمشق.

عينة الدراسة :

اشتملت عينة الدراسة على سيدات يعانين من العقم بسبب غياب الإباضة ، واللواتي يشخص لديهن pco ، وراجعن عيادة العقم خلال فترة الدراسة، ووافقن على الدخول بها بعد شرح هدفها وطريقتها وحققن شروطها.

حجم العينة :

يجب توفير ٥٠ سيدة لكل من مجموعتي الدراسة :

(٥٠ سيدة لمجموعة سيترات الكلوميفين) .

و(٥٠سيدة لمجموعة الليتروزول) .

بحسب البرنامج الإحصائي Graph Pad Stat Mate2.00 ، حيث أن قوة الدراسة ٨٠%

وقيمة ألفا (٠,٠٥)

المريضات المراجعات لعيادة العقم واللواتي يشخص لديهن pco حسب المعاييرالتشخيصية له، مع ما يلي :

- أن يكون عمر المريضة بين ١٨-٤٠ سنة .

- إتمام سنة واحدة من الزواج على الأقل دون إنجاب مع عدم استخدام أي من وسائل منع الحمل ، مع قصة جماع منتظم.

- وجود نفوذية لأحد البوقين على الأقل ، مع جوف رحم طبيعي مثبت بالصورة الظليلة ، مع

عدم وجود كيسات مبيضية بالتصوير الصدوي.

- أن يكون تحليل السائل المنوي للزوج طبيعي .

- أن تكون تحاليل الهرمونات البرولاكتين - TSH - FSH ضمن الحدود الطبيعية .

معايير الاستبعاد

مريضات PCO اللواتي لا تنطبق عليهن معايير الإدخال المذكورة آنفاً ، أو المراجعات بشكايات أخرى غير العقم كأعراض فرط أندروجين الدم أو اضطراب الطمث .

فترة جمع العينة:

الفترة بين ٢٠١٦/١١/١٥ وحتى ٢٠١٧/٨/١٥

طريقة الدراسة:

بعد إدخال السيدات في عينة الدراسة ، واللواتي حققن شروطها، تم ملء نموذج الاستبيان المرفق. ثم تم إجراء إيكو مهبلي أولي لتقييم الرحم والملحقات ثم إجراء صورة ظليلة للرحم والملحقات. تم مراقبة السيدة في الدورة الطمثية الأولى للتأكد من عدم حصول إباضة عفوية باستخدام الإيكو المهبلي. ثم تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين عشوائياً بنسبة ١:١ باستخدام الأرقام الزوجية والفردية بعد أخذ موافقة المريضة.

تم تحريض المريضات كالتالي :

١- مجموعة سيترات الكلوميفين (٥٠مريضة ، مجموعة الأرقام الزوجية) :

١٠٠ ملغ حبتين يومياً لمدة خمسة أيام بدءاً من اليوم الثالث وحتى السابع للطمث العفوي أو المحدث بمركب بروجستروني . (١٧)

٢- مجموعة الليتروزول (٥٠مريضة ، مجموعة الأرقام الفردية) :

٥ ملغ حبتين يومياً لمدة خمسة أيام بدءاً من اليوم الثالث وحتى السابع للطمث العفوي أو المحدث بمركب بروجستروني . (٣١)

تمت المراقبة بدءاً من اليوم ١٠- ١٢- ١٤ للطمث بالإيكو المهبلي من حيث :

- حجم الجريب المسيطر .
- سماكة البطانة الرحمية .
- التحقق من عدم حدوث OHSS .

تم التأكد من حدوث الإباضة باليوم ١٦ وذلك من خلال تراجع حجم الجريب وظهور سائل برتج دوغلاس .

بالنسبة للجريب الذي لم ينفجر تم تكرار الإيكو المهبلي بعد ٤٨ ساعة (باليوم ١٨) للتأكد من حدوث الإباضة أو لا (تشكل كيسة لوتيئينية) .

تم تقييم مخاط العنق في اليوم ١٤ للطمث باستخدام INSLER SCORE المعدل .

تحليل البيانات:

بعد جمع البيانات تم ترميزها وإدخالها إلى الحاسب باستخدام برنامج إكسل٢٠١٠، ثم أجري التحليل الإحصائي باستخدام الاختبار الملائم للبيانات وإجراء المقارنة بين المجموعتين المدروستين .

استعرضت الإحصائيات الوصفية على شكل المتوسط الحسابي، والانحراف المعياري،والحد الأدنى، والحد الأعلى، والنسبة المئوية.

اعتبر المتغير له قيمة إحصائية ذات مغزى من أجل قيمة P أقل أو تساوي ٠,٠٥

القضايا الأخلاقية:

- ❖ كانت السيدات لديهن تقييم كامل للخصوبة مع استبعاد السيدات مع سبب آخر للعقم.
- ❖ لم تتضمن الدراسة توجيه أية أسئلة حساسة ، وكان للسيدة الحق بالانسحاب في أي وقت .
- ❖ استخدمت البيانات بشكل مرمز ، مما يغفل الإشارة إلى هوية السيدة.
- ❖ كانت تؤخذ موافقة السيدة وفقاً للنموذج الموجود في ملحق الدراسة.
- ❖ إن الإجراءات المتخذة غير غازية وغير راضة.

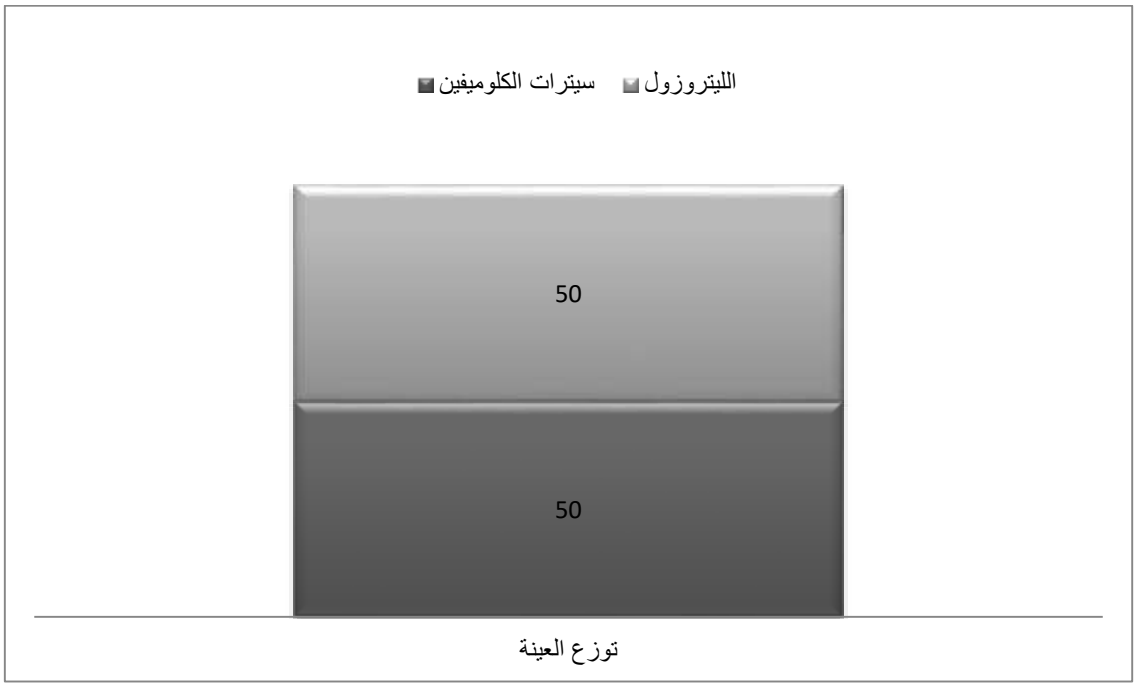
نتائج الدراسة

أولاً: توزع عينة الدراسة:

ضمت عينة الدراسة ١٠٠سيدة،تم تقسيمهن إلى مجموعتين فرعيتين:

المجموعة الأولى "مجموعة سيترات الكلوميفين" ٥٠ سيدة.

المجموعة الثانية"مجموعة الليتروزول": ٥٠سيدة.



المخطط (٢) يبين توزع عينة الدراسة وفق المجموعات .

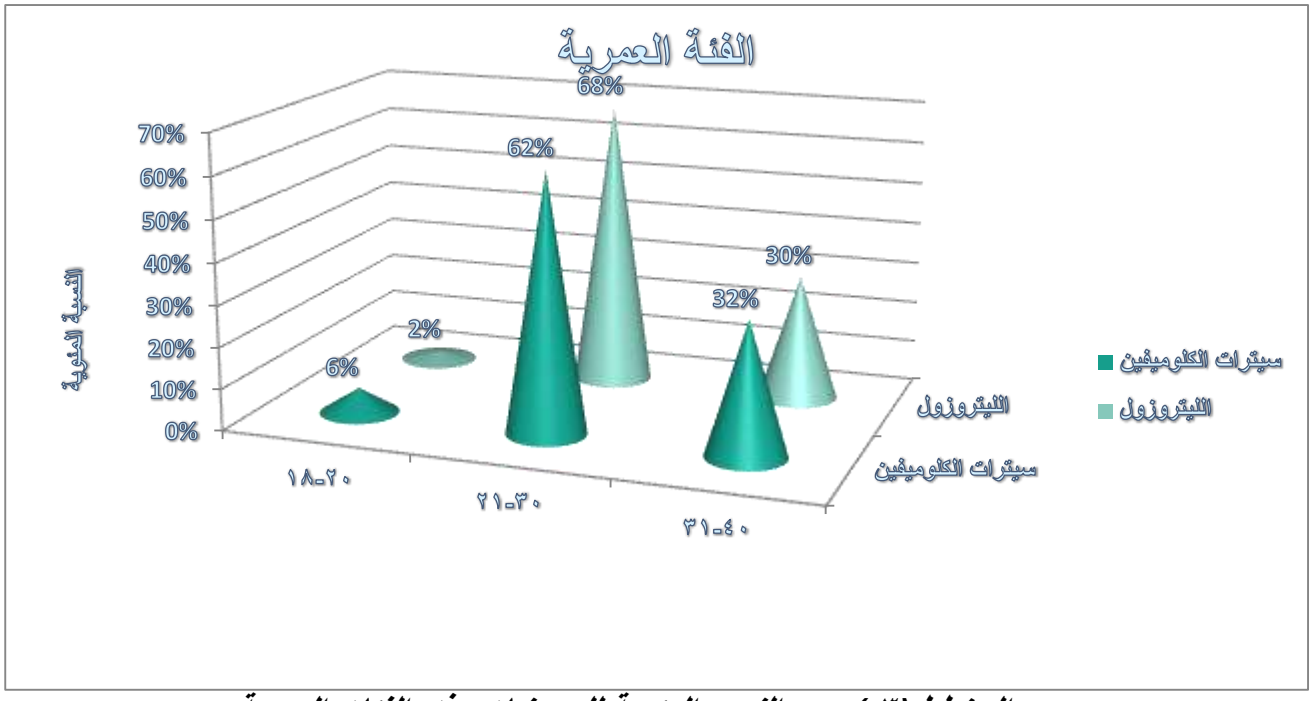
ثانياً : بيانات عامة :

توزع المريضات وفقاً للعمر(بالسنوات):

تم تقسيم المريضات إلى فئات عمرية وفق الجدول (٣)، حيث تراوحت الأعمار بين ١٨و٤٠ سنة. ويبين الجدول (٤) خصائص العمر بين المجموعتين مع عدم وجود فارق إحصائي هام بين المتوسطين الحسابيين للعمر بين المجموعتين.

الجدول (٣) يبين توزع عينة الدراسة وفق فئات عمرية

الفئة العمرية	مجموعة سيترات الكلوميفين	مجموعة الليتروزول
١٨-٢٠ سنة	٣ (٦%)	١(٢%)
٢١-٣٠ سنة	٣١(٦٢%)	٣٤(٦٨%)
٣١-٤٠ سنة	١٦(٣٢%)	١٥(٣٠%)



المخطط (٣) يبين النسب المئوية للمريضات وفق الفئات العمرية

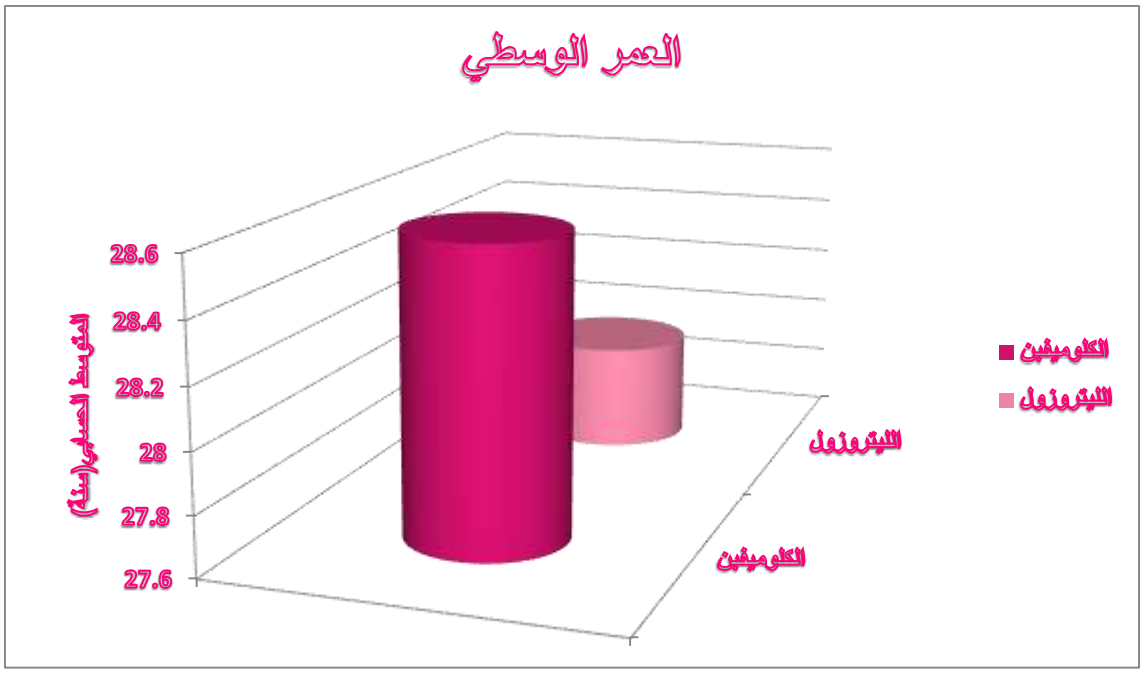
الجدول (٤) يبين الخصائص العمرية للسيدات في عينة الدراسة

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سيترات الكلوميفين	٥٠	١٨	٤٠	٢٨,٦	٦,١
الليتروزول	٥٠	١٨	٣٩	٢٧,٩٦	٥,١

T=٠,٥٦

P=٠,٥٧

نلاحظ أن p > ٠,٠٥ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بالنسبة للعمر بين المجموعتين.



المخطط (٤) يظهر العمر الوسطي لمجموعتي الدراسة

نتائج الاستقصاء عن مدة العقم بالسنوات:

تم حساب فترة العقم بالسنوات لدى المريضات كما هو موضح بالجدول (٥)

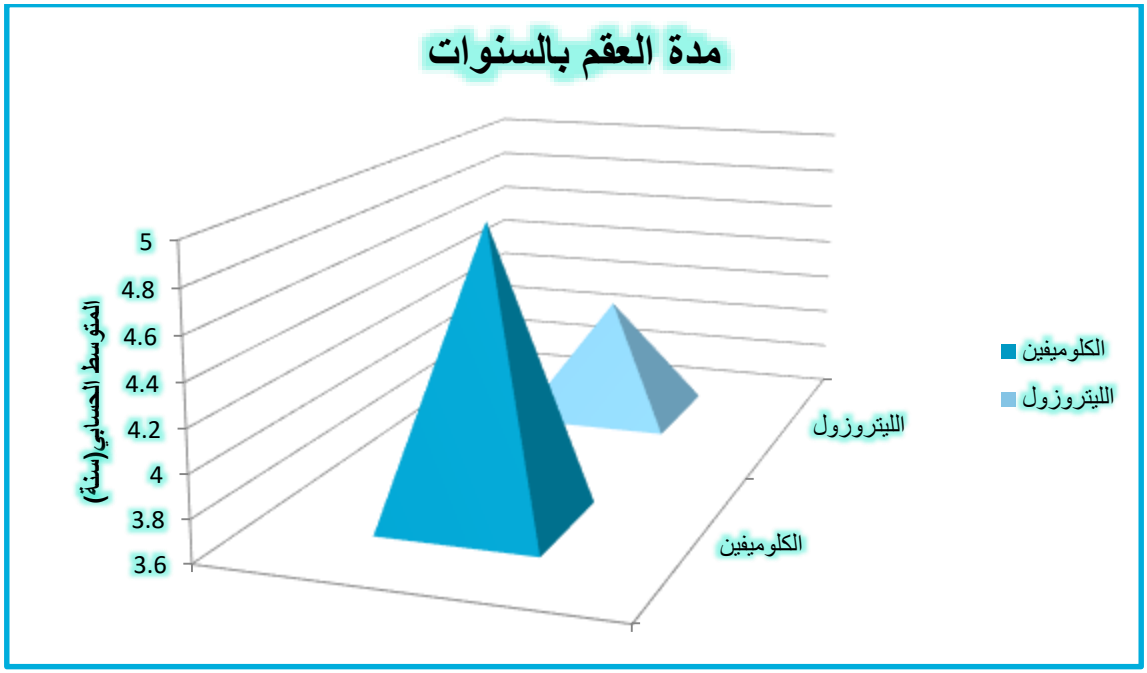
الجدول (٥) يبين خصائص فترة العقم لدى السيدات عينة الدراسة .

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سيترات الكلوميفين	٥٠	سنة	١٤سنة	٤,٩٧	٣,٠٩
الليتروزول	٥٠	سنة	١٢سنة	٤,١٨	٣,١

$T = ١,٢٤$

$P = ٠,٢١٧$

نلاحظ أن $p > ٠,٠٥$ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمدة العقم.



المخطط (٥) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لمدة العقم بين المجموعتين.

نتائج الاستقصاء عن نمط العقم ، والشكايات الرئيسية التي تم وفقها تشخيص الPCO لدى السيدات في عينة الدراسة:

تم تحديد نمط العقم لدى المريضات حيث لوحظ أن العقم البدئي هو الأشيع في المجموعتين. كما تم تشخيص ال PCO وفقاً للمعايير الخاصة به فكانت المظاهر الصدوية لل PCO هي الأشيع تليها قلة الإباضة ثم مظاهر فرط الأندروجينية، كما هو موضح بالجدول (٦).

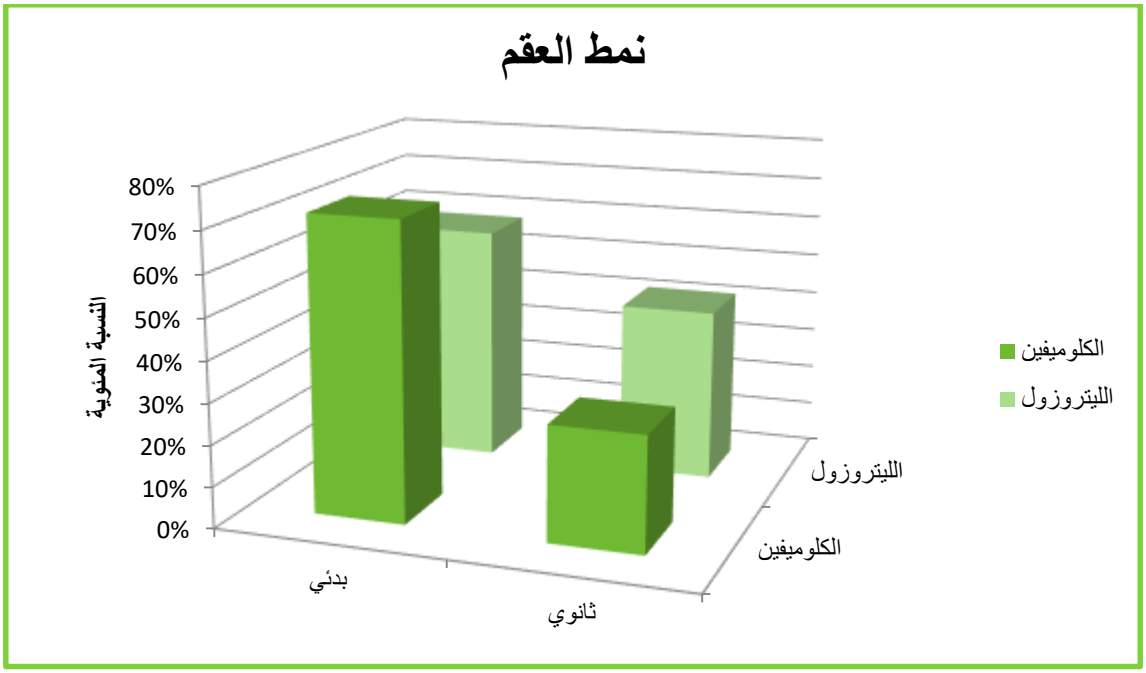
الجدول (٦) يبين توزع عينة الدراسة وفق نمط العقم والشكايات الرئيسية التي تم وفقها تشخيص ال PCO.

خصائص المريضات	سيترات الكلوميفين (N=50)	ليتروزول (N=50)
عقم بدئي	٣٦ (%٧٢)	٢٩(%٥٨)
عقم ثانوي	١٤(%٢٨)	٢١(%٤٢)
مظاهر صدوية لل PCO	٤٦ (%٩٢)	٤١ (%٨٢)
قلة إباضة	٤٢ (%٨٤)	٣٨ (%٧٦)
مظاهر فرط أندروجينية	٢٤ (%٤٨)	٢٣(%٤٦)

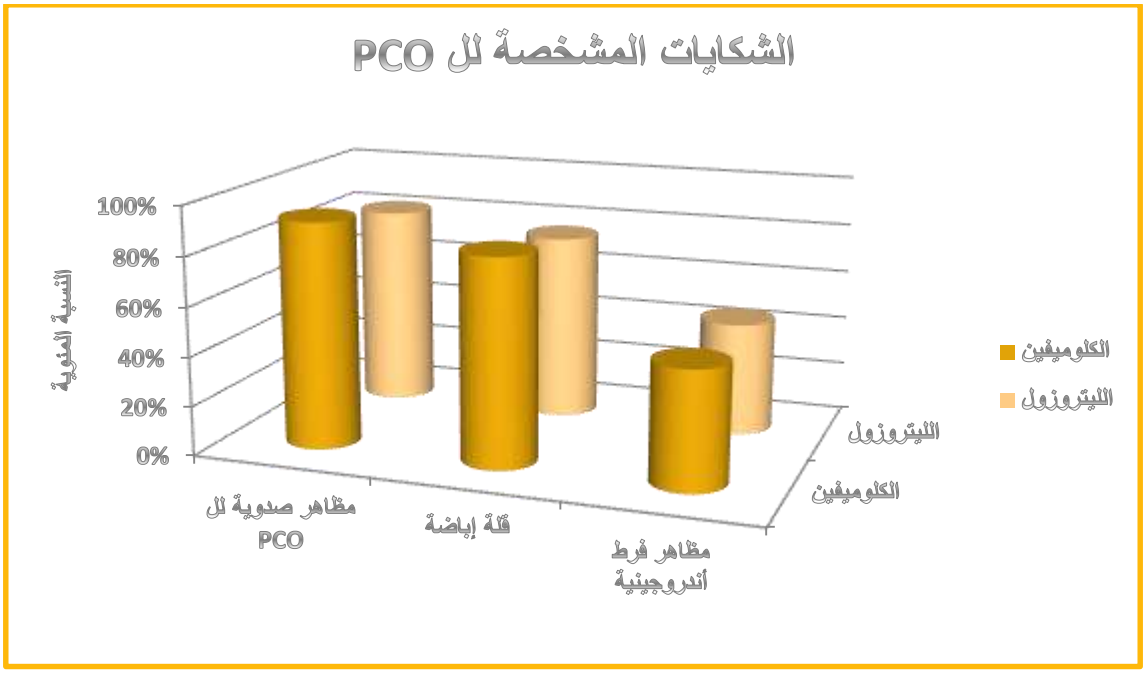
كاي مربع =٢,٣٤٦

P =٠,٦٧٢٣

نلاحظ أن P > ٠,٠٥ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين من حيث نمط العقم و الشكايات الرئيسية المشخصة لل PCO .



المخطط (٦) يبين مقارنة النسب المئوية لنمط العقم.



المخطط (٧) يبين مقارنة النسب المئوية للشكايات المشخصة لل PCO

نتائج الاستقصاء عن مشعر كتلة الجسم:

تم حساب مشعر كتلة الجسم لدى السيدات ويبين الجدول (٧) ذلك.

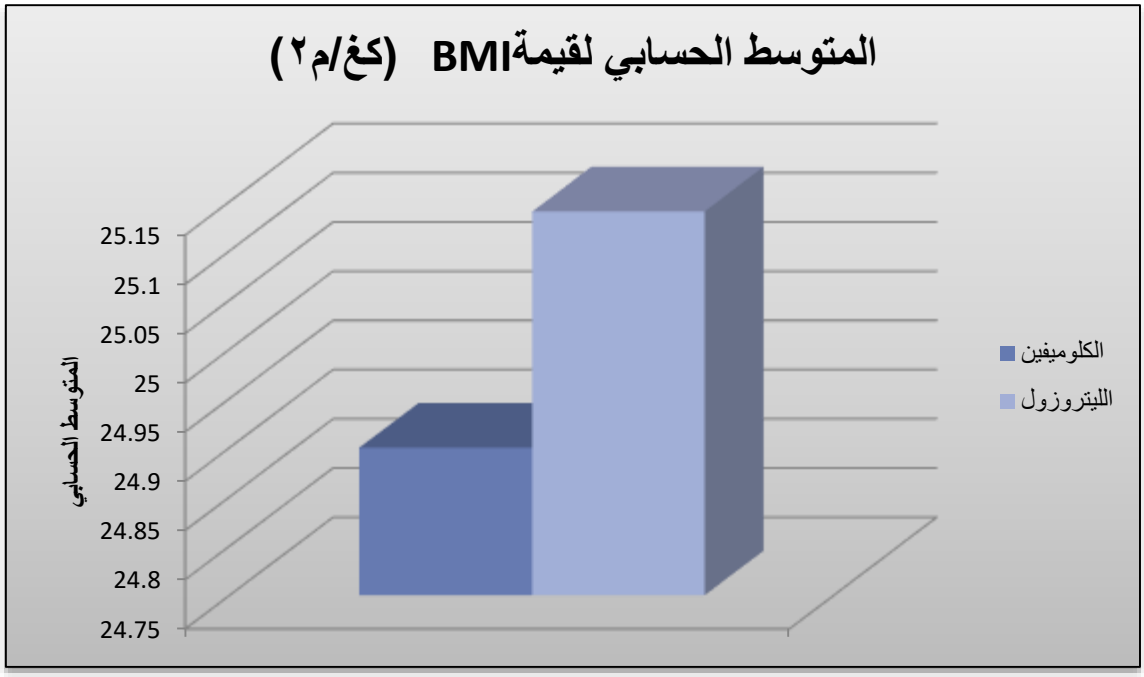
الجدول (٧) يبين المتوسط الحسابي لقيمة الBMI (كغ/م٢) لدى المجموعتين.

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سيترات الكلوميفين	٥٠	١٦	٣٣	٢٤,٩	٤,٢٤
الليتروزول	٥٠	١٧	٣٢	٢٥,١٤	٤,٥٩

$T = ٠,٣٨$

$P = ٠,٧٠$

نلاحظ أن P > ٠,٠٥ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لمشعر كتلة الجسم.



المخطط (٨) يبين مقارنة المتوسطين الحسابيين لمشعر كتلة الجسم بين المجموعتين.

تم تقسيم العينة وفقاً لقيمة الBMI إلى أربع فئات:

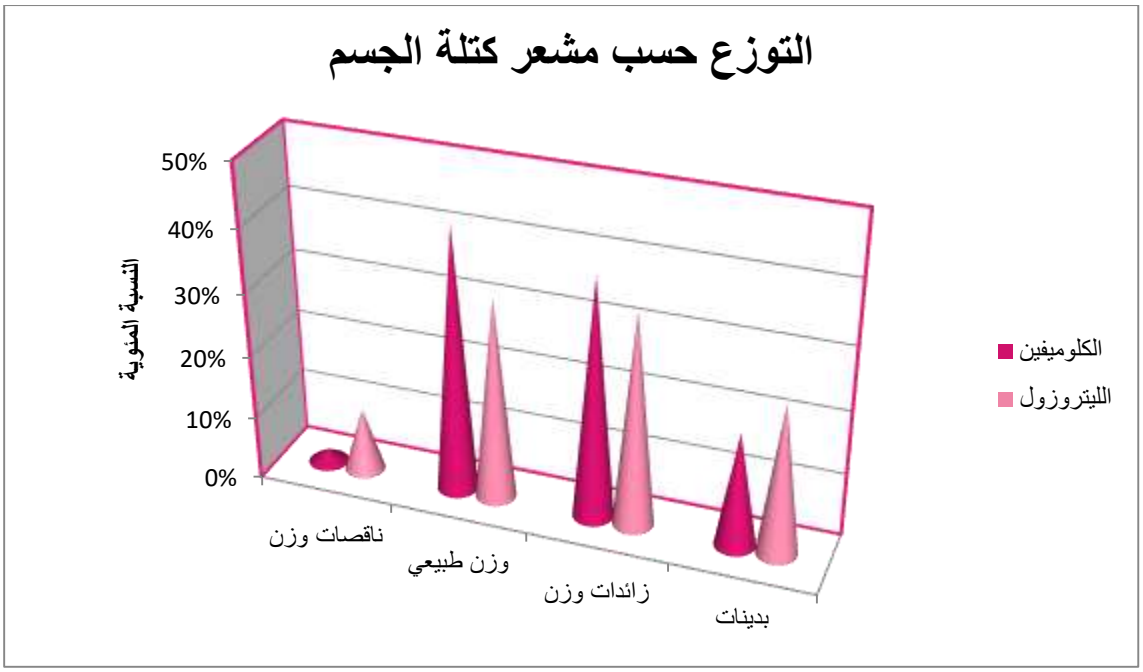
ناقصات وزن: BMI< ١٨,٥ كغ/ م٢
وزن طبيعي: BMI ≤ ١٨,٥ كغ/ م٢ وحتى٢٤ كغ/م٢

زائدات وزن: BMI ≤ ٢٥ كغ/م٢ وحتى ٣٠ كغ/م٢
بدينات: BMI ≤ ٣٠ كغ/م٢

ويبين الجدول (٨) توزع العينة وفق هذا التقسيم، مع التنويه إلى استخدام نفس الجرعة الواردة في بروتوكول التحريض المستخدم بغض النظر عن تصنيف السيدة حسب قيمة BMI لديها.

الجدول (٨) يبين توزع العينة حسب قيمة BMI.

المجموعة	ناقصات وزن	وزن طبيعي	زائدات وزن	بدينات
سيترات الكلوميفين	١ (٢%)	٢١ (٤٢%)	١٩ (٣٨%)	٩ (١٨%)
الليتروزول	٥ (١٠%)	١٦ (٣٢%)	١٧ (٣٤%)	١٢ (٢٤%)



المخطط (٩) يبين توزع العينة حسب قيمة BMI.

نتائج الاستقصاء عن قيمة FSH و LH:

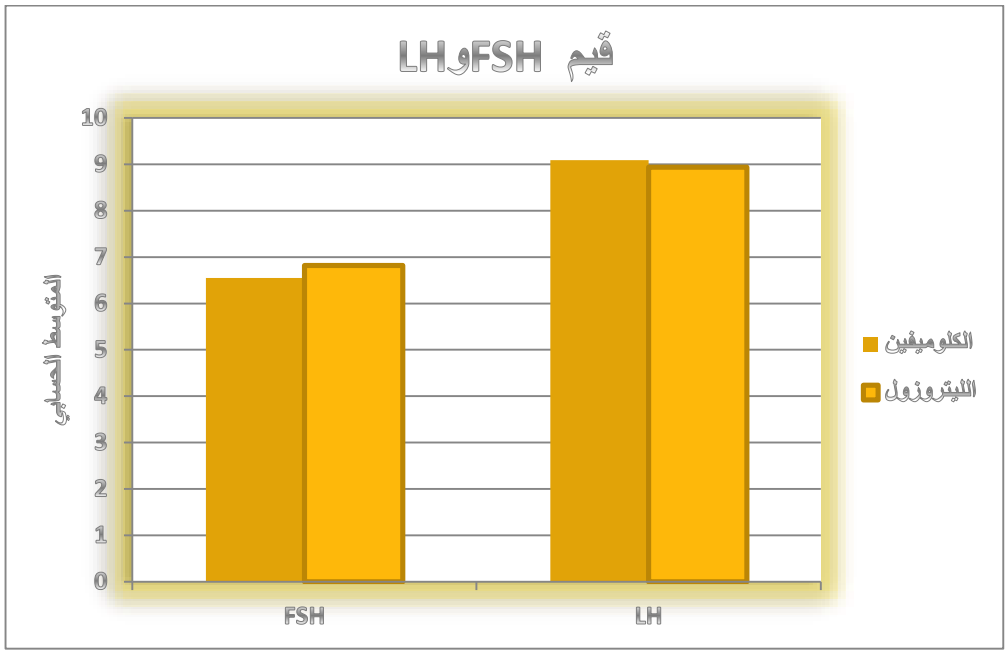
تم إجراء تحليل FSHوLH للمريضات باليوم ٢ أو ٣ من الطمث وكانت النتائج موضحة في الجدول (٩).

الجدول (٩) يوضح المقارنة بين المتوسطين الحسابيين لقيمة FSH و LH لدى المجموعتين.

FSH و LH	سيترات الكلوميفين (N=50)	الليتروزول (N=50)	T	P
FSH (ميلي وحدة دولية /مل)	٢,٤٢ ±٦,٥٥	٢,١٢ ±٦,٨٢	٠,٦١	٠,٥٤
LH (ميلي وحدة دولية /مل)	٤,٤ ±٩,٠٩	٣,٣٠ ±٨,٩٤	٠,٢٠	٠,٨٤

± : SD(Standard deviation).

نلاحظ من الجدول (٩) أن P > ٠,٠٥ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام بالنسبة لقيم FSH و LH بين المجموعتين.



المخطط (١٠) يبين المقارنة بين المتوسطين الحسابيين لقيم FSH و LH

ثالثاً: نتائج العلاج:

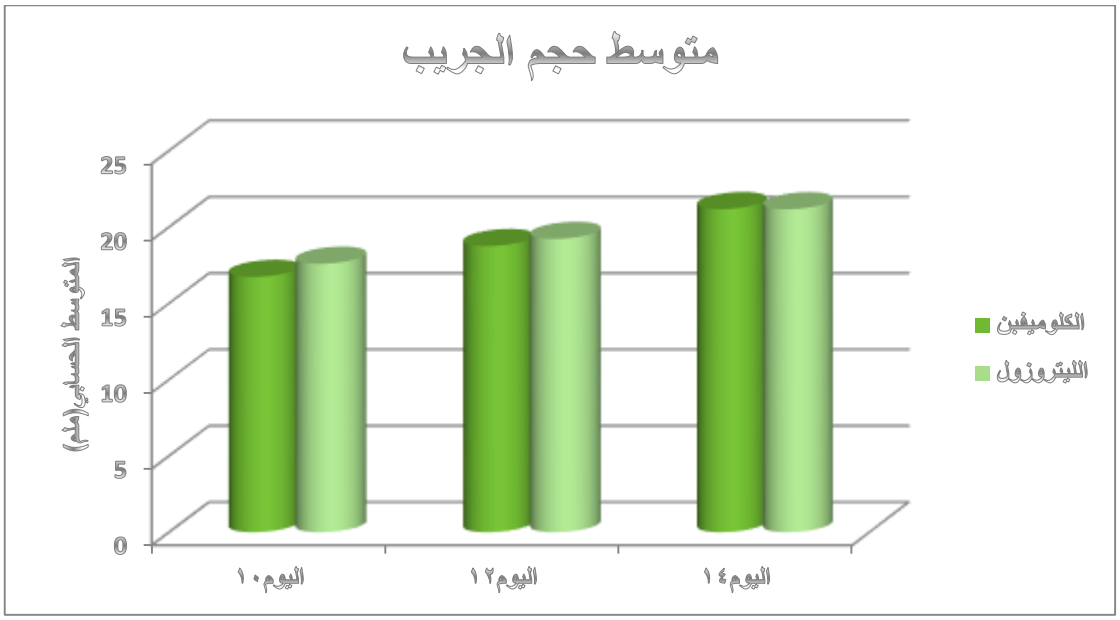
نتائج الاستقصاء عن حجم الجريب:

تم قياس حجم الجريب بالإيكو المهبلي بالأيام ١٠-١٢-١٤ للطمث وتسجيل النتائج وفق الجدول (١٠).

الجدول (١٠) يوضح متوسط حجم الجريب لدى مجموعتي الدراسة.

متوسط حجم الجريب	سيترات الكلوميفين	ليتروزول	t	P
باليوم ١٠	١٦,٧٣±٣,٣ملم	١٧,٥٩±٣,٨٠ملم	١٠,٩	٠,٢٣
باليوم ١٢	١٨,٧٥±٣,٧١ملم	١٩,٢٢ ±٣,٩٢ملم	٠,٦١	٠,٥٤
باليوم ١٤	٢١,١٧±٤,٠٥ملم	٢١,١٦ ±٣,٨٩ملم	٠,٠٠٥	٠,٩٩

نلاحظ من الجدول (١٠) أن P >٠,٠٥ وبالتالي لا يوجد فارق إحصائي هام من حيث متوسط حجم الجريب.



المخطط (١١) يظهر المقارنة بين المتوسطين الحسابيين لحجم الجريب لكلا المجموعتين.

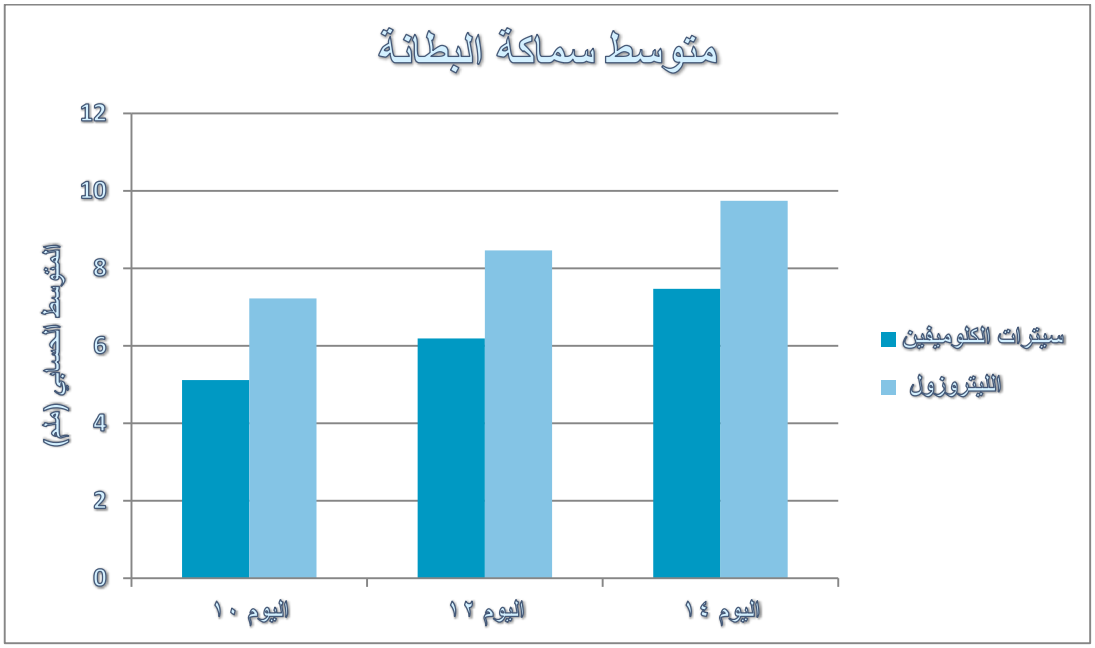
نتائج الاستقصاء عن سماكة البطانة الرحمية:

تم قياس سماكة البطانة بالإيكو المهبلي بالأيام ١٠-١٢-١٤ للطمث وتسجيل النتائج وفق الجدول (١١).

الجدول (١١) يوضح متوسط سماكة البطانة لدى مجموعتي الدراسة.

متوسط سماكة البطانة	سيترات الكلوميفين	الليتروزول	t	P
باليوم ١٠	٥,١٢±١,٦٣ملم	٧,٢٢±١,٥٧ملم	٦,١٩	<٠,٠٠٠١
باليوم ١٢	٦,١٩ ±١,٦٧ملم	٨,٤٦±١,٨١ملم	٦,٤٩	<٠,٠٠٠١
باليوم ١٤	٧,٤٧ ±١,٦١ملم	٩,٧٤±١,٩٦ملم	٦,٢٨	<٠,٠٠٠١

نلاحظ من الجدول (١١) أن P < ٠,٠٥ وبالتالي يوجد فارق إحصائي بين المجموعتين بالنسبة لسماكة البطانة ، حيث أنها بالليتروزول أعلى من سيترات الكلوميفين.



المخطط (١٢) يظهر الفارق بين المجموعتين بالنسبة لمتوسط سماكة البطانة.

نتائج الاستقصاء عن حدوث الإباضة:

تم تشخيص حدوث الإباضة باليوم ١٦ للطمث من خلال تراجع حجم الجريب وظهور سائل حر برتج دوغلاس. أما بالنسبة للجريب الذي لم ينفجر تم تكرار الإيكو المهبلي بعد ٤٨ ساعة (باليوم ١٨) للتأكد من حدوث الإباضة أو لا (تشكل كيسة لوتيئينية)،وظهرت النتائج موضحة بالجدول (١٢).

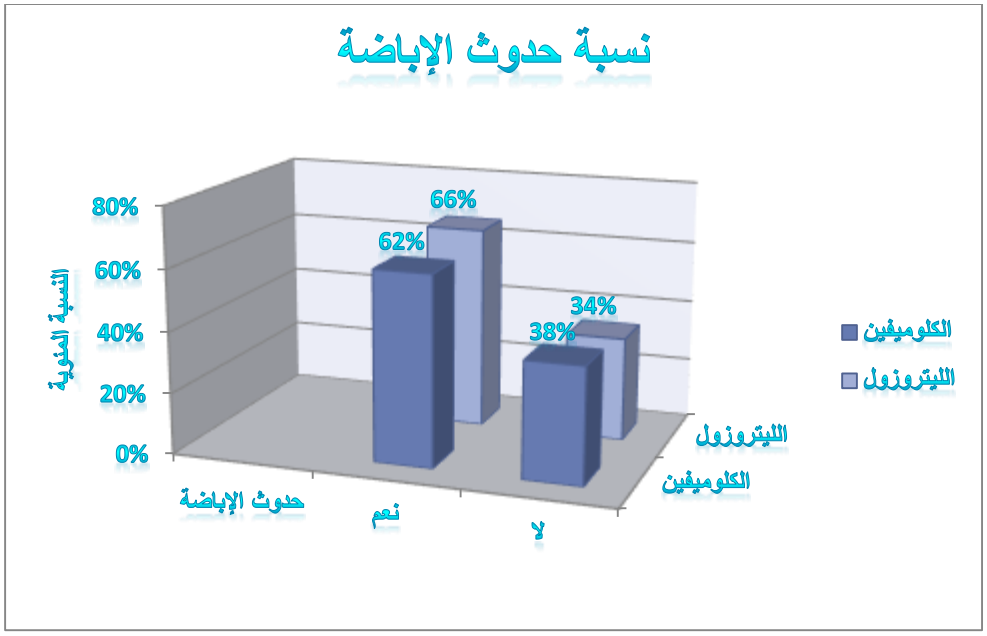
الجدول (١٢) يبين نسبة حدوث الإباضة لدى مجموعتي الدراسة.

حدوث الإباضة	سيترات الكلوميفين(N=50)	ليتروزول (N=50)
نعم	٣١(٦٢%)	٣٣(٦٦%)
لا	١٩(٣٨%)	١٧(٣٤%)

كاي مربع=٠,١٧٤

P=٠,٦٧٦٩

نلاحظ أن P > ٠,٠٥ وبالتالي لايوجد فارق إحصائي بالنسبة لمعدل حدوث الإباضة.



المخطط (١٣) يظهر المقارنة بين نسبة حدوث الإباضة لدى مجموعتي الدراسة.

نتائج الاستقصاء عن مشعر مخاط العنق:

Cervical mucus score

تم تقييم مخاط العنق باليوم ١٤ للطمث وتسجيل النتائج وفق الجدول (١٣).

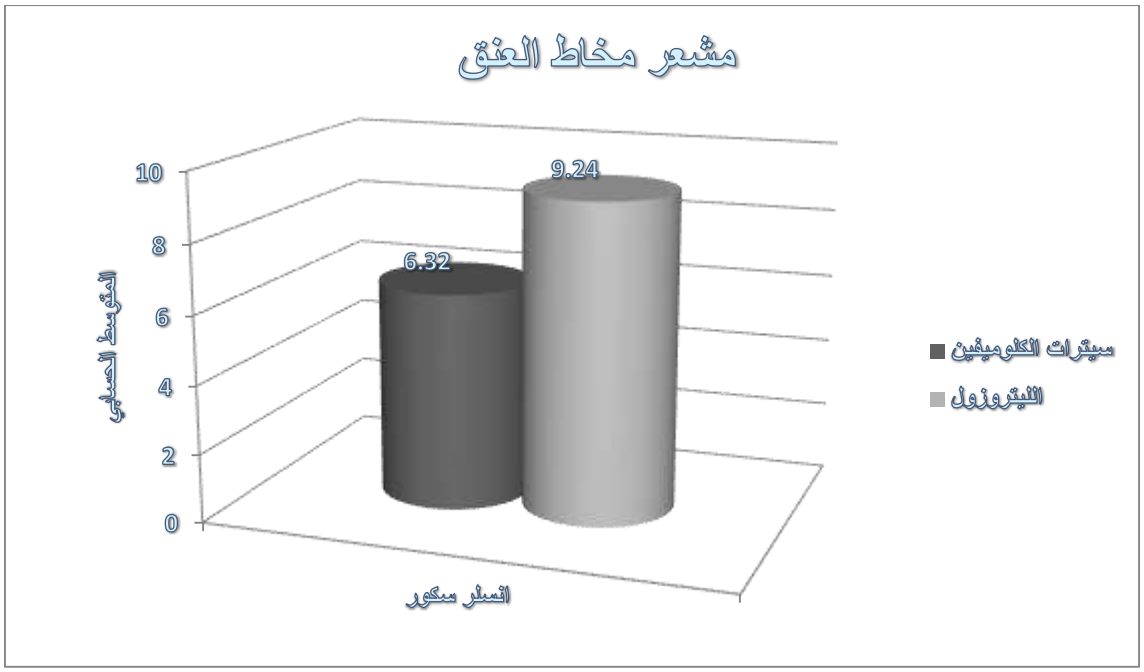
الجدول (١٣) يبين المتوسط الحسابي لدرجة مشعر مخاط العنق لدى مجموعتي الدراسة.

المجموعة	العدد	الحد الأدنى	الحد الأعلى	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري
سيترات الكلوميفين	٥٠	٤	٩	٦,٣٢	١,٩٥
الليتروزول	٥٠	٤	١٥	٩,٢٤	٣,٢٦

T= ٥,٣٧

P=٠,٠٠٠٠١

نلاحظ أن P < ٠,٠٥ وبالتالي يوجد فرق إحصائي هام بين المجموعتين بالنسبة لمشعر مخاط العنق.

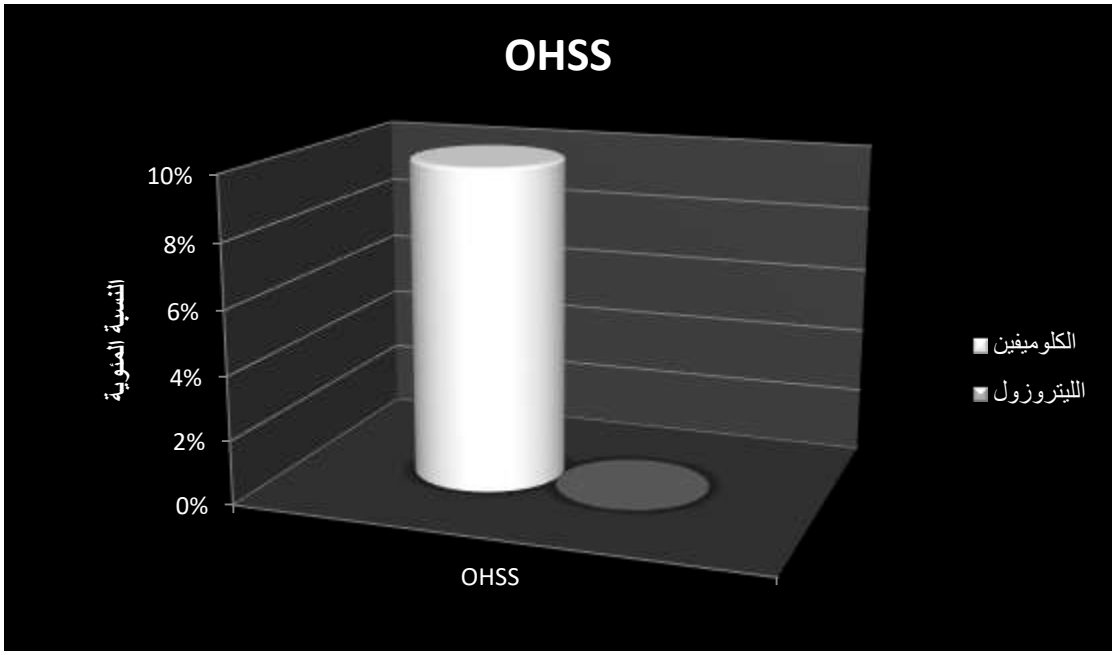


المخطط (١٤) يظهر الفارق بين المجموعتين بالنسبة لمشعر مخاط العنق .

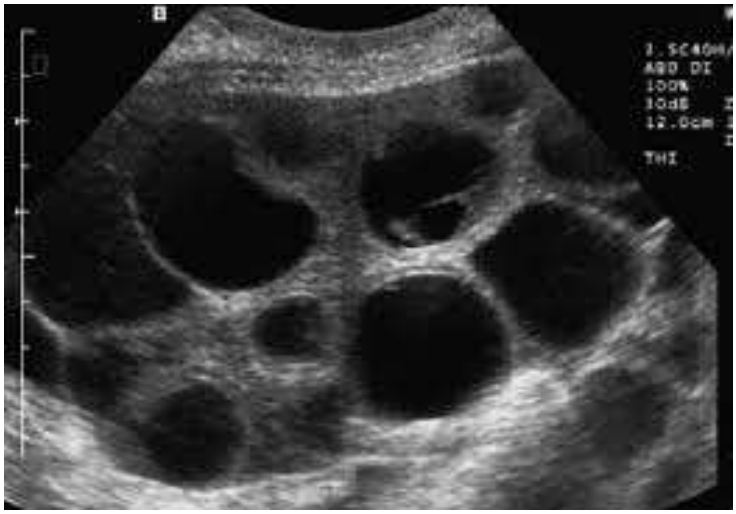
رابعاً: المتابعة اللاحقة:

نتائج الاستقصاء عن حدوث متلازمة فرط الاستثارة المبيضية:

أما بالنسبة لل OHSS فقد حدثت عند خمس مريضات فقط في مجموعة سيترات الكلوميفين (١٠%) بينما لم تحدث ولا حالة في مجموعة الليتروزول كما هو موضح بالمخطط (١٥).



المخطط (١٥) يظهر المقارنة بين النسبة المئوية لحدوث OHSS لدى مجموعتي الدراسة.



الشكل (٨)

الشكل (٩)

الشكلان (٨-٩) يوضحان OHSS صدوياً.

اهتم العلماء بمتلازمة ال PCO وظاهرة اللاإباضة المتعلقة بها ، وتبعاً لهذا الاهتمام نتجت عدة

دراسات وأبحاث لإيجاد الحل المناسب والعلاج الأمثل لتحريض الإباضة.

فعلى مدى أعوام سبقت و إلى الآن مايزال العلماء يبحثون ويستقصون ويجرون الدراسات لتحديد العلاج الأنجع والأمثل ، وإن كانت هذه الدراسات في كمها و كيفيتها لم ترق إلى المستوى المطلوب ولم تستطع أن تحدد وبشكل دقيق الخط الأول لتحريض الإباضة .

وكان لزاماً علينا الاطلاع وإلقاء الضوء على ماتوصلت إليه هذه الدراسات ومقارنتها مع دراستنا .

فعلى مدى العقود الستة الماضية - منذ عام ١٩٦٣م - كان يستخدم سيترات الكلوميفين كعلاج الخط الأول لتحريض الإباضة عند مريضات ال PCO .

ومع ذلك فإن المقاومة له تصل إلى ١٥- ٢٥ % من الحالات مع ما يرافقه من نقص مخاط العنق وسماكة البطانة الرحمية عند ١٥-٥٠% من المريضات بسبب حذف مستقبلات الأستروجين المطول من البطانة والعنق. (١٧)

تم اكتشاف الليتروزول عام ٢٠٠٠ م من قبل عدد من الباحثين ، وهو بديل جيد ، ولكن الأدلة على فعاليته بالمقارنة مع سيترات الكلوميفين متضاربة . (١٨)

فلاستنتاج أن لليتروزول دور في حالات الفشل أو المقاومة لسيترات الكلوميفين ، البيانات المتاحة حالياً والتي تقارن بين سيترات الكلوميفين والليتروزول كعلاج الخط الأول لمريضات الPCO متضاربة وغير حاسمة.

فمن الممكن أن الفوائد الإجمالية لليتروزول قد تتجاوز سيترات الكلوميفين لأنها يمكن أن تكون مفيدة في حالات الفشل أو المقاومة لسيترات الكلوميفين. ومع ذلك هناك حاجة لتجارب عشوائية أكبر مصممة بشكل جيد لتوليد بيانات قوية من أجل تحديد الإمكانات الحقيقية لليتروزول.(٣١)

أجريت هذه الدراسة على عينة من سيدات سوريات يعانين من مشكلة نقص الخصوبة بسبب متلازمة ال PCO وظاهرة اللإباضة المتعلقة بها في عيادة العقم في الهيئة العامة لمشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي بدمشق.

تم توزيع ١٠٠ سيدة حققن معايير الدراسة إلى مجموعتين وفق بروتوكول التحريض المستخدم. كانت المجموعتان مضبوطتين من حيث العمر- BMI- مدة العقم ونمطه.

لم نلاحظ وجود فرق إحصائي هام بمتوسط حجم الجريب بالأيام ١٠-١٢-١٤ للطمث بين المجموعتين. أما بالنسبة لمعدل حدوث الإباضة كان أعلى في مجموعة الليتروزول (٦٦% مقابل ٦٢%) ولكن من دون أهمية إحصائية ،إلا أن متوسط سماكة البطانة الرحمية في الأيام ١٠- ١٢ - ١٤ للطمث كان أعلى بشكل هام إحصائياً في مجموعة الليتروزول. وكذلك بالنسبة لمشعر مخاط العنق.

أظهرت دراسة ناهد وآخرون في مشفى لوريستان في إيران عام ٢٠١٢م (٣٢) ودراسة سهيلة الشيخ في جامعة بابل في العراق عام ٢٠١٧ م (٣٣) أن لا فارق إحصائي بمتوسط حجم الجريب بين المجموعتين، كما هو موضح بالجدول (١٤).

متوسط حجم الجريب باليوم ١٢ للطمث	دراستنا	سهيلة الشيخ	P
سيترات الكلوميفين	١٨,٧٥±٣,٣ ملم	١٩,٨٢±٢,٩٤ ملم	<٠,٠٥
الليتروزول	١٩,٢٢±٣,٩٢ ملم	٢٠,٥٧±٢,٧٤ ملم	<٠,٠٥

معدل الإباضة	دراستنا	سهيلة الشيخ	ليجر	روي	ناهد

± : *SD*

الجدول (١٤) يوضح التشابه بين دراستنا ودراسة سهيلة الشيخ حيث لا فارق إحصائي

بمتوسط حجم الجريب.

في دراستنا لا يوجد فارق ذو دلالة إحصائية في نسبة حدوث الإباضة بين المجموعتين وهو ما يتوافق مع ما وجده باير عام ٢٠٠٦م (٣٤) وسورابفاند عام ٢٠٠٦ م (٣٥) وبدوي عام ٢٠٠٩م (٣٦) وزينالزادة عام ٢٠١٠م (٣٧) وكارعام ٢٠١٢م (٣٨) وروي عام ٢٠١٢م (٣٩) وناهد عام ٢٠١٢م (٣٢) وجاهيري عام ٢٠١٦م. (٤٠)

لكنها تختلف مع ما وجده آتاي عام ٢٠٠٦ م (٤١) و بيجوم عام ٢٠٠٩ م (٤٢) ومنورة اسماعيل عام ٢٠١٣ م (٤٣) وليجر عام ٢٠١٤ م (١٨) وسهيلة الشيخ عام ٢٠١٧ م .(٣٣) حيث وجدوا أن نسبة حدوث الإباضة في مجموعة الليتروزول أعلى منها في مجموعة سيترات الكلوميفين.

سيترات الكلوميفين	**%٦٢**	**%٤١,٢٥**	**%٤٨,٤**	**%٨٦,٦٧**	**%٨٨**
الليتروزول	**%٦٦**	**%٧٠,٢١**	**%٦١,٧**	**%٨٥,٧**	**%٨٨**

الجدول (١٥) يوضح الاختلاف والتشابه بين دراستنا وبعض الدراسات بنسبة حدوث الإباضة.

في دراستنا لوحظ وجود فارق إحصائي بين المجموعتين في متوسط سماكة البطانة حيث أنها في مجموعة الليتروزول أعلى منها في مجموعة سيترات الكلوميفين وهو ما يتوافق مع ما وجده سورابفاند (٣٥) وآتاي (٤١) وروي (٣٩) ومنورة اسماعيل (٤٣) وبانيرجي عام ٢٠١٢م (٤٤) وآرتر عام ٢٠١٦م (١٩).

بينما كانت النتائج متشابهة بين المجموعتين بدون فارق إحصائي في كل من دراسة كامالة عام ٢٠٠٤م (٤٥) وباير (٣٤) و كار (٣٨) .

بينما كان متوسط سماكة البطانة أعلى في مجموعة سيترات الكلوميفين من مجموعة الليتروزول مع فارق إحصائي هام عند كل من البدوي (٣٦) وسهيلة الشيخ (٣٣).

متوسط سماكة البطانة (ملم)	**دراستنا**	**سهيلة الشيخ**	**بدوي**	**كار**	**آرتر**
سيترات الكلوميفين	**±٦,١٩ ١,٦٧**	**٢,٧٣±٩,٦٨**	**٠,٧±٩,٢**	**١,٩٦±٧,٦١**	**١,٣±٦,٣**

الليتروزول	٨,٤٦± ١,٨١	٨,٠٢±١,٢٤	٨,١±٠,٢	٧,٦٥±٢,١٠	٨,٩±١,٧

±:SD

الجدول (١٦) يوضح الاختلاف والتشابه بين دراستنا وبعض الدراسات بمتوسط سماكة البطانة

لوحظ وجود فارق إحصائي بين المجموعتين في مشعر مخاط العنق (انسلر المعدل) حيث كان بالليتروزول أعلى من سيترات الكلوميفين ، وهو ما يتوافق مع ما وجده أبو بكر النشار عام ٢٠٠٦م .(٤٦) ،بينما وجد كار (٣٨)أن لا فارق إحصائي بين المجموعتين.

مشعر مخاط العنق (درجة)	دراستنا	كار
سيترات الكلوميفين	٦,٣٢±١,٩٥	٥,٤٣±١,١٤
الليتروزول	٩,٢٤±٣,٢٦	٥,٦٢±١,٢٧

± : SD

الجدول (١٧) يوضح الاختلاف بين دراستنا ودراسة كار بالنسبة لمشعر مخاط العنق.

أما بالنسبة لمتلازمة OHSS فلم تحدث ولا حالة لدى مجموعة الليتروزول ، بينما حدثت لدى مجموعة سيترات الكلوميفين بنسبة ١٠% في دراستنا ، ٦% (كامالة) ، ١,٨% (روي)

التوصيات

١- يجب قبل تحريض الإباضة التأكد من سلامة الزوج ، والرحم والبوقين ،

عدم وجود كيسات مبيضية، البرولاكتين-TSH ضمن الحدود الطبيعية.

٢- يمكن استخدام الليتروزول في حالات الفشل أو المقاومة لسيترات الكلوميفين.

٣- يعتبر الليتروزول بديل مناسب لسيترات الكلوميفين لأنه يؤدي إلى نتائج

إيجابية على البطانة الرحمية ومخاط العنق ، لكن يجب إجراء دراسات

تجريبية عشوائية أكبر لتحديد الإمكانات الحقيقية لليتروزول .

المصطلحات

Primordial Follicle:

جريب بدئي

APOPTOSIS :

الموت الخلوي المبرمج

Graafian Follicle :

جريب دوغراف

Ovulation :

الإباضة

Stigmata :

منطقة الشارة

Corpus luteum :

الجسم الأصفر

Anovulation :

اللاإباضة

SHBG :

الغلوبولين الرابط للهرمون الجنسي

Hirsutism :

الشعرانية

SERMS :

معدلات مستقبلات الأستروجين الانتقائية

GNRH :

الهرمون المحرر لموجهات القند

FSH :

الهرمون المنبه للجريب

LH :

الهرمون الملوتن

Stereoisomers :

التزامر الفراغي أو التماكب الفراغي أو التماكب المجسم وهو ترتيب

الذرات في الجزيء بنفس الوصلات ولكن باتجاه مختلف في الفراغ في كل متماكب

HMG :

موجهات القند الإياسية , Human Menopausal Gonadotropin

Triazole :

من مركبات الآزول المثبطة للسيتوكروم عند الفطور مما يمنع تشكل الأرجوستيرول في جدار الخلية الفطرية مع تعطيل أنزيمات الأكسدة المترافقة مع الغشاء الخلوي بالإضافة إلى تجمع الدهون الفوسفورية في الخلية وبالتالي موتها.

± :

SD ,Standard deviation. الانحراف المعياري

DHEA-S :

ديهيدرو إيبي أندروستيرون سلفات

الملاحق

الملحق الأول

جامعة دمشق

كلية الطب البشري

مشفى التوليد وأمراض النساء الجامعي

موافقة على الدخول في دراسة الدكتورة آلاء المصري بعنوان :

المقارنة بين سيترات الكلوميفين والليتروزول في تحريض الإباضة لدى مريضات المبيض متعدد الكيسات.

بعد الاطلاع على تفاصيل الدراسة، وبعد أن تم شرح مبرراتها والفوائد المتوقعة منها، والإجابة على كل أسئلتي واستفساراتي حول الموضوع، فإنني أوافق على المشاركة في الدراسة وفق الطريقة المقررة من قبل الطبيب.

أدرك أن طريقة الدراسة لا تسبب لي أضراراً ، ولا تؤثر عكسياً على حالتي الصحية.

أدرك أن البيانات المعطاة من قبلي تتمتع بالسرية التامة ، وأنه لن يتم استخدام اسمي أو ما يدل على هويتي بأي شكل كان.

أدرك وأوافق على أن الدراسة قد تتطلب الاتصال لمتابعة الحالة عند الضرورة.

اسم السيدة وتوقيعها

الملحق الثاني

استمارة الدراسة

اسم المريضة : **العمر :** **مدة العقم بالسنوات :**

LH: **FSH:** **BMI:**

مظاهر فرط أندروجينية :

مظاهر صدوية للpco:

قلة أوعدم إباضة :

تحليل سائل منوي للزوج:

صورة رحم ظليلة:

الحالة الولادية : عقم بدئي ☐ **عقم ثانوي** ☐

طريقة التحريض :

المظاهر الصدوية	اليوم ١٠للطمث	اليوم ١٢ للطمث	اليوم ١٤للطمث
حجم الجريب			
سماكة البطانة			

حدوث فرط استثارة مبيضية : **نعم** ☐ **لا** ☐

فحص عنق الرحم ومخاطه باليوم ١٤ (INSLER SCORE) :

معايير الاختبار	٠	١	٢	٣
اتساع الفوهة الخارجية للعنق				
كمية المخاط				
اختبار التمطط				
اختبار التسرخس				
خلوية المخاط				

تحري الإباضة في اليوم ١٦ أو ١٨ : **نعم** ☐ **لا** ☐

1 - Torrente SL , Rice VM .(2007) An overview of Female infertility.In Vivian Lewis. Reproductive endocrinology and infertility.Landes Bioscience, Austin,Texas U.S.A. P 144-152.

2 - posted by admin in ultrasonography. Comments off ultrasound In follicle monitoring for ovulation induction/IUI/.Mar 15,2016.

3 - Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and Gynecology:ultrasound in Human Reproduction 2011,48:821.

4 - J.George Moore,MD.Essentials of Obstetrics and Gynecology. Fourth Edition.2003,4:38-39.

5 - polycystic Ovary Syndrome.Inikipedia,ThefreeEncyclopedia.Retrieved 21:34,August18,2016,fromhttp://en.wikipedia.org/w/index.php?Tile=po .lycystic-ovary-syndrome and oldid=734695372.

6 - pco worldwide. www.pco worldwide.com. Wednesday,June . 15,2016.

7 - pcoconferences/USA/Worldwide.Events/Europe/.October 05-07,2016 at Orlando,US.

8 - Sirmans,pate KA.Epidemiology,diagnosis,and management of pcos.clin Epidemiol.2013,6:1-13.

9 - Y.Nafiye,K.sevtap,D.Muammer,o.Emre,K.senol,M.leyla .The effect of serum and intrafollicular insulin resistance parameters and homocystine levels of nonobese,nonhyperandrogenemic pcos patients on in vitro fertilization outcome.fertil.steril,93(6)(2010),pp.1864-1869

10 - R.J.Norman,R.Wu,M.T.stankiewicz.pcos.Med.J.Aust,180(2004) pp.132-137.

11 -.J.George Moore,MD.Essentials of obstetrics andGynecology fourth Edition.33(2003),pp.405-406.

12 -polycystic ovary syndrome(pco)fact sheet.Womens Health.December 23,2014.Retrieved 11 August 2016.

13 -Andrea. Dunaif, Jerrold J. Heindel, R. Jeffrey chang. Pcos: Ultrasound Examination of polycystic and multifollicular ovaries 2016,6:68.

14.R.S.Legro,s.A.Arslanian,D.A.Ehrmann,K.M.Hoeger,M.H.Murad,R.Pasquali,c.k.welt.Diagnosis and treatment of clinical Endocrinology and Metabolism, 2013, Doi: 10.1210/jc . 2013 /2350.

15 -How do Health care provides diagnose pcos? http://www.nichd.nih.gov.2013- 05 -23 .Retrieved 13March 2015 External link in website=(help).

16 - Hirsutism in women.Am fam physician.2012feb 15,85(4):373-380.

17 - Ovulation induction with clomiphene(Beyond theBasics):MHornstein,MD,William E Gibbons,MD,Robert L Barbieri,MD,KathryMartin,MD.UP TO Date Terms of fuse.2016.

18 - Legro RS,BRZYSKI RG,Diamond mp,et al.letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome.N.Engl J Med 2014,371(2):119-129.

19 - comparison of the efficiency of clomiphene citrate and letrozole in combination with metformin in moderately obese cc-resistant pco patients.Artur Bjelica,Aleksandra Trninic-p jevic.et al.University of Novi sad,Faculty of Medicine, Novi sad,Serbia.2016.Mar-Apr,144(3-4):146-150.

20 - Tripathy S,Mohapatra S,Muthulakshmi M,Chandrasekhar A.(2013) Induction of Ovulation with clomiphene citrate versus clomiphene citrate with Bromocriptine in pcos patients with normal prolactin. A Comparative study. Journal of clinical and Diagnostic Rerearch,vol-7(11):2541-3.

21 - Ovulation Induction with Aromatase Inhibitors:Robert F Casper,Mohamed mitwally,Robert Barbieri,Kathryn A.Martin:UP TO Date Jan 18,2013.

22 -Letrozole.In Wikipedia,The free Encyclopedia.Retrieved 23:24,August 18,2016,from http://en.wikipedia.org/w/ index.php?title=letrozole and oldid=735056784.

23 - Christin-Maitre S,Hugues JN.(2003) A Comparative randomized multicentric Study comparing the step-up versus step-down protocol in pcos. Recombinant FSH Study Group.Hum Reprod,18:1626-1631.

24 - Abdelazim IA,Makhlouf HH.(2013) Sequential clomiphene citrate /HMG versus HMG for Ovulation induction in clomiphene citrate – resistant women.Arch Gynecol Obstet.287(3):591-7.

25 - Ovulation Induction in In-Vitro fertilization.Ob Gyn Ultrasound,By M.Nabil El-Tabbakh,MD.July 05,2011 p:3.

26 - Bayram N ,Van Wely M ,Kaaijk EM,Bossuyt PM ,van der Veen F. (2004)Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in pcos:randomized Controlled trial. BMJ,328:192.

27 - Creanga AA, Bradley HM, McCormick C,Witkop CT.(2008) Use of metformine in pcos: a meta-analysis. Obstet Gynecol,111:959-968.

28 - Gynecology:A text book for students:fern test and stretched test 2012,p:63.

29 - practical laboratory Andrology.Google Books result.p:176.

30 - Hillier SG. IVP endocrinology: the Edwards era MoleHR. 2013,19(12):799-808.

31 - World clinics:obstetrics and Gynecology-ovulation induction in an ovulatory women:Astepwise Approach 2015,4(2):173-94.

32 - Comparison of the effects of letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in infertile women with pcos.Nahid l,Sirousk.Department of Obestetrics and Gynecology,Lorestan University of medical sciences,Khorrmabad,Iran.Minerva Ginecol.2012 Jun,64(3):258-8.

33 - Suhaila F.M.H.Alshaikh,Entisar d.AlMukhtar,Adeeb A.Al Zubaidy,Bushra J.u.Al-RUbaie,Liqaa Alkhuzaae.Use of clomiphene citrate or letrozole for treating women with pcos related subfertility in Hilla city.June 2017,p:105-110.Middle East fertility society Journal.

34 - Bayar U.Tanriverdi HA.AYkut B,Ayoglo F,Ozcan O,Erdal K.Letrozole vs clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility.Fertil Steril.2006,85:1045-8.

35 - Efficacy of combind metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate-resistant infertile women with

pco.F.Sohrabvand,sh.Ansari and M.Bagheri.Department of infertility and Ivf,voli-e-Asr Hospital,Tehran University of Medical sciences,Tehran, Iran.Human Reproduction Vol 21,No.6 pp.1432-1435,2006.

36 - Badawy A,A a1 IA,Abula lta M.Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with pcos:A prospective randomized trial.Fertil Steril.2009,92:849-52.

37 - Zeinalzadeh M,Basirat Z,Esmaslpour M.Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patiants with pcos.J Reprod Med.2010:55:36-40.

38 - Clomiphene citrate or letrozole as first line ovulation induction drug in infertile pcos women:Aprospective randomized trial.Dr.Sujata Kar,Kar clinic and Hospital pvt.Kharvel Nagar,Bhubaneswar,Orrisa,India.Journal List,Hum Reprod sci.2012 Sep-Dec,5(3):262-265.

39 - Aprospective randomized trial comparing the efficacy of letrozole and clomiphene citrate in induction of ovulation in pcos.Kallol Kumar Roy,Jinee Baruah,shilpa single,Jai Bhagwan Sharma,Neeta Singh,sunesh Kumar jain Manu Goyal.New Delhi,India-2012.vol:5.p:20-25.

40 - Ghahiri A,Mogharehabed N,Mamourian M.letrozole as the first –line treatment of infertile women with pcos compared with clomiphene citrate:Aclinical trial.A dv Biomed Res(serial on line)2016(cited 2017 June3),5:6.Available from:http:

//WWW.advbiores.net/text.asp?2016/5/1/6/175237.

41 - Atay v,Cam c,Muhcu M,Cam M,Karateke A:Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation.J1nt Med Res 2006,34:73-76.

42 - Begum Rashida M,Ferdous J,Begum A,Quadir E:Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in pcos.Fertil Steril 2009,92:853-857.

43 - Randomized controlled trial of letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation in pcos.A Malaysian experience.Nik Hazlina Nik Hussain,Munawwirah Ismaail et al.Hospital sultanah Bahiyah.Journal of obstetrics and Gynecology vol.3 No.5A2(2013).Article ID:34144,7 pages.

44 - Banerjee Ray p,Ray A,Chakrobortips.comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in ovulation induction in Indian women with pcos.Arch Gynecol obstet.2012,285:873-7.

45 - Selvaraj Kamala,Selvaraj priya et al.comparison of clomiphene citrate and letrozole for ovulation induction and Resultant pregnancy outcome.Fertility Research centre,GG Hospital,6E.Nungamba kkam High Road,Chennai.India 2004,p:579-582.

46 - Elnashar A,Fouad H,Eldosoky M,Saeid N.Letrozole induction of ovulatory in women with clomiphene citrate resistant pcos may not depend on the period of infertility,the body mass index,or lueteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio.Fertil Steril.2006,85:511-3.

النهاية