

دور البروموكريبتين في إحداث الإباضة لدى مريضات فرط برولاكتين الدم

* الدكتورة صفاء سلمان

** الدكتور بسام عابدين

*** محمد خليف العلي

(قبل للنشر في 2005/5/31)

□ الملخص □

أجريت الدراسة في قسم التوليد وأمراض النساء - مشفى الأسد الجامعي - اللاذقية - سوريا، وامتدت من تاريخ 2003/1/1 وحتى 2004/6/31 وضمت 65 مريضة بين عمر 18 - 40 سنة وكانت نتائج الدراسة على النحو التالي :

عدد مريضات فرط برولاكتين الدم ضمن الفئة العمرية من 26-35 سنة 39 مريضة (60%).

عدد مريضات فرط برولاكتين الدم عند السيدات اللواتي حملن من قبل 44 مريضة (67.69%).

عدد مريضات ثر الحليب 53 مريضة، كان برولاكتين الدم مرتفعاً لدى 26 مريضة منهن (49,06%).

عدد مريضات فرط برولاكتين الدم 38 مريضة، عانت 26 مريضة من ثر الحليب (68,24%).

استخدم الإيكو المهبطي ومخطط الحرارة الأساسي في تحري الإباضة.

عدد المريضات اللواتي شخص لديهن إباضة ولم يحتجن إلى المعالجة بالبروموكريبتين 27 مريضة (41.54%).

عدد المريضات اللواتي لم يكن لديهن إباضة واحتجن للمعالجة بالبروموكريبتين 38 مريضة (48,46%).

تم تطبيق العلاج بالبروموكريبتين [2.5-7.5 ملغ / يوم على ثلاث جرعات] لدى 38 مريضة ولمدة 3 دورات حسب حاجة المريضة مع مراقبة حدوث الإباضة لديهن شهرياً.

حدثت الإباضة لدى 30 مريضة (78.95%). وفشلت لدى 8 مريضات (21.05%).

عدد الدورات العلاجية بالبروموكريبتين 77 دورة.

الآثار الجانبية المشاهدة للبروموكريبتين هي : هبوط ضغط انتصابي 8 مريضات (21.05%)، غثيان 7 مريضات (18.42%)، إقياء 5 مريضات (13.16%)، صداع 4 مريضات (10.53%)، ألم معدي 6 مريضات (15.59%) .

* أستاذ مساعد في قسم التوليد وأمراض النساء- كلية الطب- جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

** أستاذ في قسم المخبر - كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

*** طالب دراسات عليا في قسم التوليد وأمراض النساء- كلية الطب - جامعة تشرين - اللاذقية - سوريا.

The Role of Bromocriptin in Making Ovulation in Hyperprolactinmia Patients

Dr. Safaa Salman ^{*}
Dr. Bassam Abdin ^{**}
Mohammad Al Ali ^{***}

(Accepted 31/5/2005)

□ ABSTRACT □

The study was carried out in the Department of Obstetrics and Gynecology at Alassad University Hospital in Lattakia from 1/1/2003 to 31/6/2004.

The study included 65 patients between 18 – 40 years and the results were :

Number of hyperprolactinemia patients within the age from 26 – 35 years is 39 patients (60%).

Number of hyperprolactinemia in ladies who had pregnancy previously is 44 patients (67.69%).

Number of galactorrhea patients is 53 ,out of which blood prolactin was high in 26 patients (49,06%) .

Number of hyperprolactinemia patients is 38 , out of which 26 patients suffered from galactorrhea (68,24%).

We used vaginal ultrasound and basal body temprature in ovulation detection .

The number of patients who had ovulation without needing therapy by bromocriptin was 27 (41.54%).

The number of patients who did not have ovulation and who needed therapy by bromocriptin was 38 (58.46%) .

Therapy by bromocriptin was applied (2.5 -7.5 mg daily three doses) in 38 patients for three cycles as The patient needed with monitoring ovulation monthly.

30 patients had ovulation (78.95%), and 8 patients failed (21.05%).

The number of therapeutic cycles by bromocriptin was 77 cycles.

Side effects of bromocriptin were : orthostatic hypotension 8 patients (12.05%), nausea 7 patients (18.42%), vomiting 5 patients (13.16%), headache 4 patients (10.53%), gastric pain 6 patients (15.59%).

*Associate Professor, Department Of Gynecology And Obstetric - Faculty Of Medicine- Tishreen University- Lattakia- Syria.

**Professor Department Of Laboratory - Faculty Of Medicine- Tishreen University- Lattakia- Syria.

***Postgraduate Student, Department Of Gynecology And Obstetric - Faculty Of Medicine- Tishreen University- Lattakia- Syria.

مقدمة:

إن استمرار الحياة وتحقيق مبدأ الاستخلاف في الأرض يتطلب وظيفة إنجابية سليمة وهي بدورها تعتمد على مجموعة من العوامل منها الإباضة الطبيعية.

تحتاج الإباضة الطبيعية إلى توافق وتناسق النظام الطمئي على كافة المستويات المحور المركزي - ما تحت المهادي - النخامي وإشارات التلقيح الراجع وجميع الاستجابات الموضعية في المبيض⁽⁷⁾.

تترافق زيادة برولاكتين الدم مع ثر الحليب وهو الغالب ولكن قد يوجد زيادة في برولاكتين الدم معزولاً دون ثر الحليب، أو ثر الحليب دون ارتفاع في قيم البرولاكتين.

يعتبر فرط برولاكتين الدم المترافق مع ثر الحليب أو لا من أهم العوامل التي تسبب اضطراب في وظيفة الإباضة.

يشاهد فرط برولاكتين الدم في 20% من النساء المصابات بتأخر الإنجاب ويمكن للأشكال الخفيفة أن تسبب تأخر إنجاب حتى ولو كان الطمث منتظماً⁽⁸⁾.

إن زيادة تركيز برولاكتين الدم تؤدي إلى تغيرات تدريجية من قصور طور لوتئيني إلى انعدام الإباضة ثم انقطاع الطمث بسبب فعل البرولاكتين المثبط للإفراز النبضي ل GnRH⁽¹³⁾.

إن دراسة تأثير فرط برولاكتين الدم وثر الحليب على الإباضة ودور المعالجة بالبروموكريبتين لدى السيدات عديمات الإباضة يمكننا من تقديم جزء من الحلول المقترحة لحل هذه المشكلة خاصة إذا علمنا أن حوالي [80%] من مريضات فرط برولاكتين الدم يحملن بالمعالجة بالبروموكريبتين⁽¹⁹⁾.

يشكل انعدام الإباضة سبباً هاماً من أسباب عدم الإنجاب عند السيدات، والذي بدوره يؤدي إلى تأثيرات اجتماعية ونفسية واقتصادية خطيرة تؤثر في التطور والنمو الحضاري للأمم.

أهمية البحث:

زيادة عدد حالات فرط برولاكتين الدم وثر الحليب والمؤدية إلى كثرة حالات عدم الإنجاب الأولي أو الثانوي.

هدف البحث:

دراسة العلاقة بين قيمة برولاكتين الدم وثر الحليب وعلاقتها بالإباضة على مستوى الساحل السوري.
دراسة نسبة إحداث الإباضة لدى المريضات عديمات الإباضة بالمعالجة بالبروموكريبتين.

مادة البحث:

السيدات اللواتي راجعن قسم التوليد وأمراض النساء ما بين 2003/1/1 وحتى 2004/6/31 وتتراوح أعمارهن بين 18-40 سنة واللواتي يعانين من :
- ثر حليب

- تأخر إنجاب، اضطراب طمث، ألم واحتقان في الثديين ويكون برولاكتين الدم مرتفعاً لديهن.
- السيدات اللواتي يكتشف لديهن ارتفاع في برولاكتين الدم في سياق مرض ما.

طرق البحث:

- إجراء تقييم سريري شامل مع قصة سريرية مفصلة.
- عيار برولاكتين الدم لمجموعة البحث عند استقبال المريضة وبعد 6 أسابيع وبعد 12 أسبوعاً من العلاج بالبروموكريبتين.
- تحري الإباضة عند مجموعة البحث فإذا كانت إيجابية فهذا يعني عدم تأثير فرط برولاكتين الدم أو ثر الحليب على الإباضة عند هؤلاء السيدات، أما إن كانت الإباضة سلبية فتخضع المريضة لشروط علاجي بالبروموكريبتين لمدة 3 أشهر ترأقب خلاله الإباضة شهرياً.
- يتم التحري عن الإباضة عن طريق :
مخطط الحرارة الأساسي
الإيكو المهلي : ويتم إجراؤه في الأيام 12، 14، 16 من الدورة الطمثية ويتم من خلاله : التحري عن تطور الجريبات وقياس سماكة بطانة الرحم.
- إعطاء البروموكريبتين للسيدات عديمات الإباضة لمدة 3 أشهر، ترأقب خلاله الإباضة شهرياً. ويتم البدء بجرعة 1.25 ملغ تزداد 1.25 ملغ/ يوم أسبوعياً حتى الوصول إلى جرعة 7.5 ملغ/ يوم [2.5 ملغ x 3] مع مراقبة الآثار الجانبية للدواء.

الإباضة:

يعتبر تقييم الإباضة خطوة هامة لدى تقييم المرأة ناقصة الخصوبة، كما يعتبر تحري حدوثها بنفس الأهمية. إن معظم النساء بدورات طمثية منتظمة (22-35) يوماً تكون إباضية وبخاصة بوجود التوتر قبيل الطمث⁽⁶⁾. تحدث الإباضة نتيجة تفاعل معقد بين الوطاء والنخامة والمبيض حيث تحرض التغيرات الدورية لموجهات القند والهرمونات الستيرويدية كلا من التبدلات الشكلية و الوظيفية للمبيض مؤدية في النهاية إلى نضج الجريب وحدث الإباضة وتشكل الجسم الأصفر⁽⁶⁾. هناك الكثير من الأسباب التي تؤدي إلى انعدام الإباضة أهمها فرط برولاكتين الدم والمبيض متعدد الكيسات.

طرق تحري الإباضة:

إن التشخيص الجازم لحدوث الإباضة يكون عند حدوث الحمل أو التقاط البويضة من أنبوبي فالوب ، وتعتبر رؤية الجسم الأصفر أثناء تنظيف البطن إثباتاً قوياً على حدوث الإباضة⁽³⁾.

الطرق السريرية لتحري الإباضة :

مخطط الحرارة الأساسي: حيث يسبب ارتفاع البروجسترون بعد الإباضة ارتفاع في حرارة الجسم بمقدار 0,4 درجة مئوية ويبقى مرتفعا 11 يوما على الأقل⁽¹³⁾. وتعتبر الإباضة ايجابية اذا كان مخطط الحرارة الأساسي ثنائي الطور بينما تكون الإباضة سلبية إذا كان مخطط الحرارة الأساسي أحادي الطور. دراسة مخاط عنق الرحم: وتكون الإباضة ايجابية إذا كان مشعر $Insler \leq 8$. النزف وألم منتصف الدورة وتناذر ما قبل الطمث .

الطرق المخبرية :

معايير هرمونية : ومنها عيار LH حول زمن الإباضة وعيار البروجسترون في منتصف الطور اللوتينيني وهما يتمتعان بدقة عالية لاحتمال تشخيص الإباضة لكنهما لا يؤكدان حدوثها⁽²⁶⁾. ومن المعايير الأخرى عيار يومي لاستراديول المصل والبول حول زمن الإباضة. **لطاخة جدار المهبل الجانبي ومشعر النضج.** التصوير بالأشعة فوق الصوتية : وتعتبر وسيلة سهلة وآمنة و غير غازية في تحري الإباضة . حيث يتم من خلاله مراقبة تطور الجريبات و قياس سماكة بطانة الرحم. ويعتبر الايكو المهبلي المفضل في هذه الحالة لانه يشكل الطريق الاقصر للوصول إلى الأعضاء الحوضية ولا يشترط كون المثانة ممتلئة. يتراوح القطر الوسطي الأعظمي ما قبل الإباضة والذي يشير الى نضج البويضة في الجريب المسيطر بين 14-28 ملم. كذلك يتم مراقبة سماكة بطانة الرحم حيث تقيس البطانة في اليوم الثامن من الدورة الطمثية 4-5 ملم وتزداد ثخانتها خلال الطور التكاثري لتصبح 8-12ملم حول زمن الإباضة⁽²⁶⁾.

الطرق الجراحية:

خزعة باطن الرحم.

تنظير البطن.

فرط بروتين الدم:

ويعرف بأنه زيادة بروتين المصل أكثر من 20 نانوغرام / مل عند المرأة بغياب الحمل والإرضاع⁽⁵⁾. أسبابه: فيزيولوجية: الحمل والإرضاع ، تحريض الحلمة، توتر نفسي، بعد الوجبات الرئيسية .
دوائية : كل الأدوية التي تسبب نقص إفراز الدوبامين أو حصر مستقبلاته (مهدئات ، خافضات ضغط، مضادات اكتئاب ، مانعات حمل)

فرط بروتين الدم الأساسي: وهنا لا يوجد سبب واضح .

آفات مرضية : نخامية : أورام ، فرط تصنع الخلايا المولدة للبن ، ساركويد .

وطائية: أورام (ورم قحفي بلعومي) ، ساركويد ، أشعة .

أسباب أخرى : قصور درق ، قصور كلوي، آفات جدار الصدر، تشمع الكبد .

التظاهرات السريرية :

ثر الحليب : ويشاهد في (30-90%) من المريضات . قد يكون عيار البرولاكتين مرتفعا دون وجود ثر حليب (66%) ، وقد يكون البرولاكتين طبيعيا رغم وجود ثر الحليب (50%)⁽⁴⁾ . والتفسير قد يكون:

- 1- وجود ارتفاع في استروجين الدم يمنع حدوث ثر الحليب كما في الحمل .
- 2- زيادة حساسية مستقبلات البرولاكتين في الثدي لتراكم طبيعياً من البرولاكتين .
- 3- قد ينتج ثر الحليب عن مستوى فعال حيويًا من البرولاكتين لكنه غير فعال مناعياً ليكشف أثناء المعايرة⁽⁴⁾ .
- 4- إجراء المعايرة في وقت كان مستوى البرولاكتين منخفضاً لكنه يزداد في أوقات أخرى خاصة في أثناء النوم ويؤدي إلى التأثير المرضي المعروف⁽¹⁶⁾ .

اضطرابات الطمث: أهمها غياب الطمث (30-60%) من مريضات غياب الطمث لديهن فرط بروتولاكتين الدم⁽²⁶⁾ .

تأخر الإنجاب : يشاهد فرط بروتولاكتين الدم لدى (20%) من مريضات تأخر الإنجاب .

الأعراض : الام عظمية، عسرة جماع، شعرائية، عد، صداع، غثيان.

تدبير فرط بروتولاكتين الدم : تهدف المعالجة إلى إيقاف ثر الحليب وخفض بروتولاكتين الدم الى قيم طبيعية وتعزيز الإفراز الاستروجيني الطبيعي وتحرير الإباضة ومعالجة الغدومات النخامية . وقد يكون التدبير : دوائياً أو جراحياً أو شعاعياً أو مشاركة بين المعالجات السابقة .

المعالجة الدوائية :

وهي ما يهمننا هنا ومن أهم الأدوية :

البروموكريبتين : وهو من مقدرات الدوبامين التي تنقص تركيب وإفراز البرولاكتين . يعطى عن طريق الفم بجرعة (2,5-7,5) ملغ / يوم ، ونادراً ما نصل إلى جرعة 10 ملغ / يوميا . للتخفيف من آثاره الجانبية نبدأ بجرعة 1,25 ملغ / يوميا تزداد 1,25 ملغ / في اليوم لمدة أسبوع حتى الوصول إلى الجرعة المطلوبة ، وكذلك تناول الدواء بعد الوجبات والاستلقاء لمدة نصف ساعة.

أهم آثاره الجانبية : غثيان، صداع، دوار ، هبوط ضغط انتصابي، ألم معدي، أوهايم. تعود الدورات إباضية في 90% من حالات فرط بروتولاكتين الدم

يشكل التطبيق المهبطي للبروموكريبتين طريقة ممتازة لتجنب التأثيرات الجانبية وامتصاصه تام تقريبا⁽¹⁷⁾ .

هناك مستحضر للحقن العضلي للبروموكريبتين يعطى (50-75) ملغ / في الشهر .

يتم تقييم المريضة بعد 6 أسابيع من حيث التأثيرات الجانبية وعيار بروتولاكتين الدم.

مقدرات دوبامين أخرى : كابريغولين يعطى (0,5-1) ملغ / في الأسبوع فموياً يفيد في المريضات المقاومات للبروموكريبتين كما إن آثاره الجانبية أقل⁽¹⁸⁾ . وبرغوليد .

النتائج:

وجدنا في دراستنا أن أعلى نسبة لفرط برولاكتين الدم كانت عند السيدات اللواتي تتراوح أعمارهن بين 26 - 35 سنة وقد يعزى ذلك إلى كون هذه الفترة هي فترة ذهبية في سن المرأة بالنسبة للحمل والإنجاب وفيها يتم التحري عن الاضطرابات التناسلية المختلفة كما هو موضح في الجدول رقم (1).

جدول رقم (1) يبين العلاقة بين عمر السيدة من جهة وفرط برولاكتين الدم من جهة أخرى

الفئات العمرية	عدد المريضات	النسبة المئوية
18 - 25	15	23.08%
26 - 35	39	60%
36 - 40	11	16.92%

تبين في الدراسة أن أعلى نسبة لفرط برولاكتين الدم كانت عند السيدات اللواتي حملن من قبل كما هو موضح في الجدول رقم (2).

جدول رقم (2) يبين العلاقة بين فرط برولاكتين الدم من جهة والحالة الإنجابية للسيدة من جهة أخرى.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
67.69%	44	حملت سابقاً
32.31%	21	لم تحمل بعد

كان عدد المريضات اللواتي يعانين من فرط برولاكتين الدم مع ثر الحليب 26 مريضة بنسبة [40%]، وعدد المريضات اللواتي يعانين من فرط برولاكتين الدم دون ثر الحليب 12 مريضة بنسبة [18.46%]، بينما كان عدد المريضات اللواتي يعانين من ثر الحليب فقط 27 مريضة [41.54%]. كما هو مبين في الجدول رقم (3).

جدول رقم (3) يبين تقسيم المريضات حسب ترافق ثر الحليب مع فرط برولاكتين الدم.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
40%	26	ثر الحليب مع فرط برولاكتين الدم
18.46%	12	فرط برولاكتين الدم لوحده
41.54%	27	ثر الحليب لوحده

في دراستنا كان عدد مريضات ثر الحليب 53 مريضة وكان برولاكتين الدم مرتفعاً لدى 26 مريضة، كما هو مبين في الجدول رقم (4) :

جدول رقم (4) : يبين وجود أو غياب فرط برولاكتين الدم لدى مريضات ثر الحليب.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
49.06%	26	برولاكتين الدم مرتفع
50.94%	27	برولاكتين الدم طبيعي

بالاستناد إلى الجدول رقم (3) كان عدد المريضات اللواتي يعانين من فرط برولاكتين الدم 38 مريضة بنسبة (58.46%) من عدد المريضات الكلي، عانت 26 مريضة من ثر الحليب (68.24%)، وعانت 15 مريضة من اضطراب طمث (39.47%)، بينما عانت 12 مريضة من تأخر إنجاب 31.58% كما هو مبين في الجدول رقم (5).

جدول رقم (5) يبين نسبة تواتر التظاهرات السريرية الأساسية لفرط برولاكتين الدم.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
68.24%	26	ثر الحليب
31.58%	12	تأخر الإنجاب
39.47%	15	اضطراب الطمث

في دراستنا كان عدد مريضات فرط برولاكتين الدم اللواتي كانت قيم البرولاكتين لديهن (20 - 50 نانو غرام/مل)، 21 مريضة، و 13 مريضة بين (50-150 نانو غرام/مل)، و 4 مريضات تجاوزت قيم البرولاكتين لديهن 150 نانو غرام/مل، مع العلم أن القيم الطبيعية لبرولاكتين الدم في مخبرنا (1-20) نانو غرام/مل، كما هو مبين في الجدول رقم (6).

جدول رقم (6) يبين توزيع مريضات فرط برولاكتين الدم حسب قيم برولاكتين الدم.

النسبة المئوية	عدد المريضات	قيمة البروموكريبتين نانو غرام/مل
55.26%	21	50 - 20
34.21%	13	150-50
10.63%	4	150 <

تم استخدام الإيكو المهبطي و مخطط الحرارة الأساسي في تحري الإباضة وكانت النتائج : 27 مريضة لديها إباضة (41.54%)، 38 مريضة ليس لديها إباضة (58.46%)، كما هو مبين في الجدول رقم (7).

جدول رقم (7) يبين نسبة الإباضة لدى مريضات فرط برولاكتين الدم

النسبة المئوية	عدد المريضات	
41.54%	27	إباضة إيجابية
58.46%	38	إباضة سلبية

تبين من خلال الدراسة أن أعلى نسبة للإباضة كانت لدى مريضات ثر الحليب غير المترافق مع فرط بروتين الدم كما هو مبين في الجدول رقم (8):

جدول رقم (8) يبين توزع المريضات اللواتي لديهن إباضة حسب وجود فرط بروتين الدم و/أو ثر حليب.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
70.37%	19	ثر حليب
11.11%	3	فرط بروتين الدم
18.52%	5	ثر حليب مع فرط بروتين الدم

تبين من خلال الدراسة أن أعلى نسبة للإباضة كانت لدى المريضات اللواتي يعانين من فرط بروتين الدم مع ثر حليب كما هو مبين في الجدول رقم (9):

جدول رقم (9) يبين توزع المريضات عديمات الإباضة بين فرط بروتين الدم و/أو ثر الحليب.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
21.05%	8	ثر الحليب
23.68%	9	فرط بروتين الدم
55.26%	21	فرط بروتين الدم مع ثر الحليب

في دراستنا تم استخدام البروموكريبتين لتحريض الإباضة لدى المريضات عديمات الإباضة بجرعة (2.5-7.5) ملغ/يوم حسب حاجة المريضة، وقد تراجع فرط بروتين الدم إلى قيم طبيعية لدى جميع المريضات، 4 مريضات احتجن 7.5 ملغ/يوم، 24 مريضة احتجن 5 ملغ/يوم، 10 مريضات احتجن 2.5 ملغ/يوم، وكانت أعلى نسبة حدوث للإباضة في الجرعة 5 ملغ/يوم، كما هو مبين بالجدول رقم (10).

جدول رقم (10) يبين توزع المريضات حسب جرعة البروموكريبتين المستخدمة.

جرعة البروموكريبتين		5 ملغ/يوم		2.5 ملغ/يوم		عدد المريضات
7.5 ملغ/يوم		5 ملغ/يوم		2.5 ملغ/يوم		10
4		24		10		عدد المريضات
10.53%		63.16%		26.32%		النسبة المئوية
لا		لا		لا		حدوث الإباضة
نعم		نعم		نعم		
2		2		4		6
2		22		4		6

كان عدد مريضات ثر الحليب اللواتي خضعن للمعالجة بالبروموكريبتين 29 مريضة ، تراجع ثر الحليب لدى 21 مريضة بنسبة [72.41%]، بينما لم يتراجع ثر الحليب لدى 8 مريضة بنسبة [22.64%]، وقد يعود ذلك لعدم الالتزام الدقيق بالمعالجة من قبل المريضة، كما هو مبين في الجدول رقم (11):

جدول رقم (11) يبين نتائج المعالجة بالبروموكريبتين لدى مريضات ثر الحليب بوجود أو غياب فرط برولاكتين دم مرافق

النسبة المئوية	عدد المريضات		
72.41%	21		تراجع ثر الحليب
	مرتفع	طبيعي	برولاكتين الدم
	14	7	
27.59%	8		لم يتراجع ثر الحليب
	مرتفع	طبيعي	برولاكتين الدم
	7	1	

حدثت الإباضة لدى 30 مريضة [78.95%] بعد المعالجة بالبروموكريبتين بينما فشل حدوث الإباضة لدى 8 مريضات [21.05%] مما يدل على الدور الكبير للبروموكريبتين في علاج فرط برولاكتين الدم وإحداث الإباضة عند هؤلاء المريضات. كما هو مبين في الجدول رقم (12):

جدول رقم (12) يبين نسبة إحداث الإباضة بإعطاء البروموكريبتين لدى مريضات فرط برولاكتين الدم.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
78.95%	30	حدثت إباضة
21.05%	8	لم تحدث إباضة

في دراستنا كان عدد دورات التحريض بالبروموكريبتين 77 دورة، حدثت الإباضة في 30 دورة علاجية [38.96%] بينما فشل حدوث الإباضة في 47 دورة [61.04%] وقد يعود ذلك لعدم التزام المريضات بالعلاج بشكل دقيق كما هو مبين في الجدول رقم (13):

جدول رقم (13) يبين نسبة عدد الدورات الإباضية وغير الإباضية إلى العدد الكلي لدورات التحريض بالبروموكريبتين.

النسبة	عدد الدورات	
38.96%	30	حدثت الإباضة
61.04%	47	لم تحدث إباضة
100%	77	المجموع

في دراستنا فشل إحداث الإباضة لدى 8 مريضات بعدد دورات 24 دورة تحريض بينما نجح إحداث إباضة لدى 30 مريضة بعدد دورات 53 دورة تحريض كما هو مبين في الجدول رقم (14):

جدول رقم (14) يبين عدد المريضات اللواتي حدث لديهن إباضة واللواتي لم يحدث لديهن إباضة وعدد دورات التحريض لكل فئة.

عدد دورات التحريض	عدد المريضات	
53 دورة	30	عدد المريضات اللواتي حدث لديهن إباضة
24 دورة	8	عدد المريضات اللواتي لم يحدث لديهن إباضة

في دراستنا كان عدد دورات التحريض بالبروموكريبتين للمريضات اللواتي حدث لديهن إباضة 53 دورة توزعت بين دورة واحدة للمريضة إلى ثلاث دورات وكانت أعلى نسبة إحداث إباضة في الدورة الثانية كما هو مبين في الجدول رقم (15):

جدول رقم (15) يبين توزيع المريضات اللواتي حدث لديهن إباضة بالمعالجة بالبروموكريبتين حسب عدد دورات التحريض.

عدد الدورات	عدد المريضات	النسبة المئوية
دورة واحدة	11	36.67%
دورتان	15	50%
ثلاث دورات	4	13.33%

في دراستنا توزعت المريضات اللواتي حدث لديهن إباضة بالمعالجة بالبروموكريبتين ما بين 7 مريضات ثر حليب [23.33%]، 6 مريضات فرط برولاكتين الدم [20%] و 17 مريضة فرط برولاكتين الدم مع ثر حليب [56.67%].

وقد يعود ذلك إلى أن عدد المريضات اللواتي يشكين من فرط برولاكتين الدم مع ثر الحليب واللواتي خضعن للمعالجة أكبر من بقية الفئات كما هو مبين في الجدول رقم (16):

جدول رقم (16) يبين توزيع المريضات اللواتي حدث لديهن إباضة بالمعالجة بالبروموكريبتين حسب وجود فرط برولاكتين الدم و/أو ثر الحليب.

عدد المريضات	النسبة المئوية	
7	23.33%	ثر الحليب
6	20%	فرط برولاكتين الدم
17	56.67%	ثر الحليب مع فرط برولاكتين الدم
30	100%	المجموع

تبين في دراستنا أن أعلى نسبة حدوث إباضة كانت لدى مريضات ثر الحليب لوحده فقد حدثت الإباضة لدى 7 مريضات من أصل 8 مريضات عولجن بالبروموكريبتين كما هو مبين في الجدول رقم (17):

جدول رقم (17) يبين نسب حدوث الإباضة لدى مجموعات المعالجة وهن: ثر الحليب،

فرط بروتولاكتين الدم، ثر الحليب مع فرط بروتولاكتين الدم.

ثر الحليب		فرط بروتولاكتين الدم		ثر الحليب مع فرط بروتولاكتين الدم	
عدد المريضات		9		21	
عدد حدوث الإباضة		6		17	
نعم	لا	نعم	لا	نعم	لا
7	1	6	3	17	4

في دراستنا تم تقييم مخطط الحرارة الأساسي BBT وذلك بعد إثبات حدوث أو عدم حدوث الإباضة باستخدام الإيكو المهبطي على أنه الأساس في تشخيص الإباضة وقد واجهتنا صعوبات حقيقية باعتبار أن مخطط الحرارة الأساسي وسيلة تستدعي تعاون المريضة بتسجيل الحرارة بشكل يومي. تم تحري الإباضة في 104 دورات أجري مخطط الحرارة الأساسي في 61 دورة فقط وقد يعود ذلك إلى انخفاض مستوى الوعي الصحي لدى المريضات كما هو مبين في الجدول رقم (18):

جدول رقم (18) يبين عدد الدورات التي أجري فيها مخطط الحرارة الأساسي.

عدد المريضات	النسبة المئوية
61	58.65%
43	41.35%

كان عدد نماذج مخطط الحرارة الأساسي أحادية الطور 22 ونمذجا وثنائية الطور 32 نمودجا بينما كان 7 نماذج غير مفسرة وقد يعود ذلك لعدم أخذ الحرارة بشكل دقيق أو وجود حالة أخرى تسبب اضطراب في حرارة الجسم (إنتان، أدوية، ...)، كما هو مبين في الجدول رقم (19):

جدول رقم (19) يبين عدد نماذج مخطط الحرارة الأساسي أحادية الطور وثنائية الطور وغير المفسرة.

عدد النماذج	النسبة المئوية
22	36.07%
32	52.46%
7	11.46%

تبين في دراستنا أن عدد النماذج ثنائية الطور من مخطط الحرارة الأساسي والتي كانت فيها الإباضة إيجابية 24 بينما كانت سلبية في 8 نماذج. وعدد النماذج أحادية الطور والإباضة إيجابية 6 نماذج وفي 16 نمودجا كانت الإباضة سلبية مما يدل على أن دقة مخطط الحرارة الأساسي ثنائي الطور في تحري الإباضة هي 75% باعتبار أن الإيكو المهبطي أساس لتشخيص الإباضة بينما كانت الإيجابية الكاذبة 25%.

وكانت دقة المخطط الأحادي الطور في تحري الدورات اللاإباضية 72.3% بينما كانت السلبية الكاذبة 27.27%، وبالتالي لا يمكن الاعتماد على مخطط الحرارة الأساسي من أجل تحري الإباضة وذلك بسبب نسبة الإيجابية والسلبية الكاذبة المرتفعة ولكن يمكن الاستئناس به كاختبار داعم للاختبارات الأخرى، كما هو مبين في الجدول رقم (20):

جدول رقم (20) يبين توزيع نماذج مخطط الحرارة الأساسي بين أحادي الطور وثنائي الطور والإيجابية والسلبية الكاذبة.

مخطط حرارة ثنائي الطور		مخطط حرارة أحادي الطور		
32		22		العدد
لا	نعم	لا	نعم	حدوث الإباضة
8	24	16	6	توزيع النماذج
25%	75%	72.73%	27.27%	النسبة المئوية

تم توزيع المريضات اللواتي كان لديهن إباضة بمراقبة الجريبات بواسطة الإيكو المهيلي حسب قياس سماكة بطانة الرحم في ثلاث مجموعات : 38 مريضة < 10 ملم، 12 مريضة 8 – 10 ملم، 5 مريضات > 8 ملم كما هو مبين في الجدول رقم (21):

الجدول (21) يبين توزيع المريضات اللواتي كان لديهن إباضة حسب قياس سماكة بطانة الرحم.

سماكة بطانة الرحم	10 <	10 – 8	8 >
عدد المريضات	39	13	5
النسبة المئوية	68.42%	22.81%	8.77%

ظهرت الآثار الجانبية التالية للمعالجة بالبروموكريبتين : هبوط ضغط انتصابي 8 مريضات (21.05%)، غثيان 7 مريضات (18.42%)، إقياء 5 مريضات (13.16%)، صداع 4 مريضات (10.53%)، ألم معدي 6 مريضات (15.79%). كما هو مبين في الجدول رقم (22):

جدول رقم (22) يبين الآثار الجانبية المشاهدة للبروموكريبتين ونسبة حدوثها.

النسبة المئوية	عدد المريضات	
21.05%	8	هبوط ضغط انتصابي
15.79%	6	ألم معدي
18.42%	7	غثيان
13.16%	5	إقياء
10.53%	4	صداع

المناقشة:

يعتبر فرط برولاكتين الدم من الحالات الهامة والشائعة في بلدنا التي يجب التفكير بها عند السيدات اللواتي يعانين من ثر حليب ، اضطراب طمث ، تأخر إنجاب.

كان هناك معاناة حقيقية و شاقة في أثناء الدراسة، فقد شملت الدراسة 105 مريضات أمكن متابعة الدراسة على 65 مريضة، بينما تم استثناء 14 مريضة لعدم استكمال الشروط، ولم تتابع الدراسة 31 مريضة ، وهذا يدل على قلة الوعي الصحي وبالتالي ضرورة نشر الثقافة الصحية فيما يتعلق بموضوع فرط برولاكتين الدم لما له من انعكاسات صحية خطيرة.

أكثر الفئات العمرية للسيدات اللواتي عانين من فرط برولاكتين الدم هن 26-35 سنة (60%) بينما في دراسة د.خالد سليمان فكانت أعلى نسبة بين 20-29 سنة وقد يعود ذلك إلى ارتفاع سن الزواج في دراستنا، ولا تشترط دراسة د.سليمان كون المريضة متزوجة.

إن أكثر الأعراض تواترا لدى مريضات فرط برولاكتين الدم هو ثر الحليب(68,42%) و النسبة العالمية (33%)⁽⁴⁻¹¹⁻⁵⁾، وفي دراسة د.خالد سليمان (44%)، وفي دراسة د.لطيفة الرقيق(45,8%)، وفي دراسة د.رولا الأسدي (71,43%)، وفي دراسة د.أسامة العمر(34,48%)، وظهر اضطراب الطمث في (39,47%) من الحالات، وفي الدراسات العالمية (30-60%)⁽⁵⁻¹¹⁾، وفي دراسة د.لطيفة الرقيق(66,6%) وفي دراسة د.سمير عربي كاتبي(67,4%) مما يؤكد عدم اعتماد وجود أو غياب ثر الحليب كفحص تحري يسبق إجراء معايرة برولاكتين الدم عند السيدات اللواتي يعانين من انعدام الإباضة.

كان هناك تأثير واضح لفرط برولاكتين الدم على الإباضة فقد بلغت نسبة الإباضة لدى مريضات فرط برولاكتين الدم (78,95%)، وفي دراسة د. أسامة العمر(74,13%)، وفي دراسة د.رولا الأسدي (76,19%)، وفي دراسة د.مزينة عما يري (75%)، وقد لوحظ ازدياد هذا التأثير في حال ترافق فرط برولاكتين الدم مع ثر الحليب.

كانت نسبة الإباضة لدى مريضات ثر الحليب (53,72%) وفي دراسة د. أسامة العمر(47,62%)، وفي دراسة د.رجاء رجب (60%)، وفي دراسة. مزينة عمايري(43%)، وقد لوحظ ازدياد تأثر الإباضة في حال وجود ارتفاع مرافق في برولاكتين الدم.

كانت نسبة إحداث الإباضة باستخدام البروموكريبتين (78,95%) وهي قريبة من النسبة العالمية(85%)⁽¹⁸⁻¹¹⁾ وفي دراسة د.لطيفة الرقيق (78,58%)، وفي دراسة د.مرفت معاد(66,67%)، وفي دراسة Grosi 1989 Gorani (80%)⁽⁴⁾ وفي دراسة ACOG 1994 * (95%)⁽¹¹⁾ مما يؤكد أهمية البروموكريبتين في إحداث الإباضة لدى مريضات فرط برولاكتين الدم.

أفضل النتائج كانت باستخدام البروموكريبتين 5 ملغ/يوم على جرعتين(91,67%)، وفي دراسة د.لطيفة الرقيق (79,50%).

أفضل نتائج استعمال البروموكريبتين في إحداث الإباضة في دورة التحريض الثانية(50%).

استخدم البروموكريبتين في 77 دورة ،حدثت الإباضة في 30 دورة فقط وقد يعود ذلك إلى عدم التزام المريضات بالعلاج بشكل دقيق .

* American college of Obstetricans Gynecologists

تراجعت قيم برولاكتين الدم إلى قيم طبيعية لدى جميع مريضات فرط برولاكتين الدم، أما ثر الحليب فقد تراجع لدى 21 مريضة (72.41%)، وكانت النسبة في دراسة د. لطيفة الرقيق (76,6%)، واستمر ثر الحليب عند 8 مريضات (27.59%)، وفي دراسة د. لطيفة الرقيق (23,4%).

أكبر نسبة إحداث إباضة بالمعالجة بالبروموكريبتين كانت عند مريضات ثر الحليب، فقد حدثت الإباضة لدى 7 مريضات من أصل 8 تمت معالجتهم (87,5%)، بينما كانت النسبة عند د. لطيفة الرقيق (75%).

تم اعتماد الإيكو المهبطي أساساً لتشخيص الإباضة وذلك لدوره الكبير في تحري الإباضة من خلال مراقبة تطور الجريبات وقياس سماكة بطانة الرحم.

كانت نسبة المريضات اللواتي لديهن إباضة وقياس سماكة بطانة الرحم بالا يكو المهبطي < 8 ملم (91,23%) وفي دراسة د. أسامة العمر (90,6%)، وفي دراسة د. رولا الاسدي (67,78%).

إن دقة مخطط الحرارة الأساسي ثنائي الطور في تحري الإباضة هي (75%) وفي دراسة د. رولا الاسدي (68,18%)، وفي دراسة د. مزينة عمايري (68,75%)، وفي دراسة د. أسامة العمر (61,5%)، وفي دراسة Joan Moghassi 1989 (70%)، وبلغت السلبية الكاذبة في تشخيص الإباضة (27,27%) وفي دراسة Joan Moghassi 1989 (22%)⁽⁴⁾، وفي دراسة د. أسامة العمر (30,8%)، وفي دراسة د. رولا الاسدي (29,41%)، وفي دراسة Moghassi 1989 (20%) وهذا يؤكد أن مخطط الحرارة الأساسي وسيلة مساعدة فقط ولا يمكن الاعتماد عليه لوحده في تحري الإباضة.

ظهرت مجموعة من الآثار الجانبية للبروموكريبتين وهي: هبوط ضغط انتصابي، غثيان، إقياء، صداع، ألم معدي والتي يمكن تجاوزها بالبداة بجرعة منخفضة تزداد أسبوعياً حتى الوصول إلى جرعة الصيانة وأخذ الدواء بعد الطعام والاستلقاء بعدها.

المقترحات والتوصيات:

- 1- زيادة الاهتمام بالبحث العلمي وتأمين متطلباته بشكل يسمح بإجراء أبحاث تتناسب مع التطور العلمي الحديث.
- 2- نشر الوعي الصحي والثقافة الصحية في مجتمعنا وخاصة فيما يتعلق بالاضطرابات الغدية التناسلية عند المرأة.
- 3- استخدام الإيكو المهبلي بشكل واسع في تحري الإباضة نظرا لدقته العالية وكونه وسيلة استقصائية غير جارحة ورخيصة الكلفة.
- 4- الاهتمام بمخطط الحرارة الأساسي و الاستئناس به كوسيلة داعمة للطرق الأخرى في كشف الإباضة وتعليم المريضات طريقة إجرائه بشكل صحيح .
- 5- عدم اعتماد وجود أو غياب ثر الحليب كفحص تحري يسبق إجراء معايرة برولاكتين الدم عند مريضات انعدام الإباضة ،فقد ينعدم ثر الحليب عند مريضات فرط برولاكتين الدم على حين يتواجد عند مريضات لديهن عيار طبيعي له. وبالتالي ضرورة إجراء عيار برولاكتين الدم لدى جميع السيدات اللواتي يعانين من انعدام الإباضة.
- 6- استخدام البروموكريبتين في علاج فرط برولاكتين الدم وإعادة الإباضة لدى مريضات انعدام الإباضة.
- 7- إجراء دراسات أخرى حول استعمال البروموكريبتين المهبلي أو مقلدات دوبامين أخرى في إحداث الإباضة لدى مريضات فرط برولاكتين الدم للوصول إلى أفضل النتائج.
- 8- أتمتة وأرشفة بيانات مريضات الاضطرابات الغدية التناسلية وتأخر الإنجاب لدى مراجعات قسم التوليد وأمراض النساء وذلك لسهولة المتابعة وإجراء الدراسات.

المراجع:

.....

المراجع العربية

- 1- أ. د إبراهيم حقي ، أمراض النساء،الجزء الأول، 1992.
- 2- الايكوغرافي في التوليد وأمراض النساء، ترجمة د.أنور شموط، طبعة عربية أولى 2004.
- 3- أساسيات التوليد وأمراض النساء، الجزء الثاني، طبعة عربية مزيدة 2002.
- 4- د. أسامة عبد الكريم العمر، رسالة ماجستير ، العقم وتحري الإباضة،جامعة دمشق 2001.
- 5- د. خالد محمود سليمان، رسالة ماجستير، التشخيص التفريقي لفرط برولاكتين الدم، جامعة دمشق 2001.
- 6- د. رجاء رجب، رسالة ماجستير، أسباب تأخر الإنجاب، جامعة تشرين 2004.
- 7- د. رولا الأسدي، رسالة ماجستير، تحري الإباضة، جامعة دمشق 2003.
- 8- سبيروف، المرجع في الغدد الصم النسائية والعقم، الطبعة الخامسة، ترجمة د. محمد مغربي، د. فادي فحيلي، 1997.
- 9- د.سمير عربي كاتبي، رسالة ماجستير ، تشخيص ومعالجة العقم،جامعة دمشق 1997.
- 10- أ. د.عماد الدين التتوخي ونخبة من الأساتذة في جامعة دمشق، التوليد وأمراض النساء ، الجزء الأول، عام 1999.
- 11- د. لطيفة الرقيق، رسالة ماجستير، فرط برولاكتين الدم، جامعة دمشق 2002.
- 12- د. مرفت معاد ، رسالة ماجستير، تحريض الإباضة، جامعة دمشق 2002.
- 13- د. مزينة عمايري، رسالة ماجستير، العقم وتحري الإباضة، جامعة دمشق 2000.

المراجع الأجنبية

- 14-Bryce RL, Shutter B, Sinosish M. Je tal : the Value of Ultrasound, Gonadotropin and Estradiol measurements for precise ovulation predation. Fertil Steril 37:42, 1992 .
- 15-Collen WP, Ultrasonography In Obstetrics & Gynecology textbook, W.B.Saunders Company, London:1998.
- 16-Danakas T, Marcello Pietrantonio. Bractical guide to the care of the Gynecologic/ Obstetric Pateint 2ed Mosby Year Book, Missouri :1997.
- 17-Edmond DK., Dewhurt's textbook of obstetrics and Gynecolgy 6th edition, Blackwell Science, London:1999.
- 18-Endocrinology And Metabolism clinincs of North America. Marke. Molitch, Md, Guest Editor 1999 .
- 19- Gordan JD., Jan T. Rydfors, Maurise L.Drusin, Yona Tadir. Obstetrics Gynecology & Infertility Hand book 4th. Scrub Hill Press, New York : 1998.
- 20- Hacker & Moore, Essentials of obstetrics and gynecology. 3th ed, Sounders : 1998.
- 21- Hugles E, Collins J, Vandeker. P: Bromocriptine for Unexplaind subfertility in women (Cochrane review) in : Cochrane library. Issues. 2002 Oxford : update software.
- 22-Jonathan S.Berek, Novaks Gynecology. 13th Edition Williams & Wilkins 2002.
- 23-Katz E, Schran HF, Adashi EY: Successful treatment of a prolactin-producing pituitary macroadenoma with intravaginal bromocriptine mesealate: A novel approach to intolerance of oral therapy. Obstet Gynecol 73:517-520,1989 .
- 24-Kletsky, OA, Vermesh, M. Effectiveness of Vaginal bromocriptine in treating women with hyperprolactinemia. Fertil steril 1989; 51:269.

- 25-Maghossi KS : Accuracy of basal body temperature for ovulation detection, Fertil Sterile 27:1415, 1989.
- 26-Prolactin And Prolactinomas : Controversies in Management. Anne klibanski-MD. 1994.
- 27-Sciarra J et al, Gynecolgy and obstetrics 2 ed, Lippincott-Reven publisher, NewYork:1997.
- 28-Verhelse, J, Abs, R Maiter,et al. cabergoline the treatment of hyperprolactinemia, J clin Endocrinal Metab 1999; 84:2518.
- 29- Vermesh M, Fossum GT, Kletzky OA: Vaginal bromocriptine : pharmacology and effect on serum prolactin in normal women. Obstet Gynecol 72:693-698, 1988.
- 30- Yen SCC, Vela P, Ramkirg, Little AS : Hormonal relationship during the menstrual cycle. JAMA 211 : 2001.