

# نتایج بدست آمده از درمان نازائی در سندرم آمنوره و گالاکتوره توسط برومو کریپتین یا CB-154

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۱، صفحه ۳۱، ۲۵۳۶

دکتر کیان‌دخت سعیدی - دکتر فروزنده شهیدی\* دکتر هوشنگ نصر\*\*\* دکتر رابرت ون\*

مقدمه:

از سال‌ها قبل درمان نازائی بعلت وجود آمنوره توأم با گالاکتوره که بنام‌های مختلف سندرم Frommel Chiari (در بعداز زایمان) و Arganse-Delcastillo (بدون بستگی به زایمان) نامیده میشود و همچنین درمان آمنوره بدون گالاکتوره یکی از مشکلات عمده در امر درمان نازائی بشمار میآمده است و تاکنون داروهای مختلفی مانند کلومید، L-Dopa و گونادوتروپین‌ها بکار رفته (۷-۵) که کم و بیش با عدم موفقیت توأم بوده است. پیدایش داروی جدیدی بنام برومو کریپتین انقلابی در درمان این نوع نازائی بوجود آورده (۷-۲) و مقاله مذکور گزارشی است از نتایج بالینی بدست آمده از اثر این دارو در سندرم فوق که در انستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولید مثل در تهران بعمل آمده است.

فرمول شیمیائی و مکانیسم اثر از رو

برومو کریپتین با فرمول شیمیائی 2-Brom- $\alpha$ -ergocryptine یا CB-154 از قارچی بنام *Claviceps purpura* مشتق گردیده و یکی از آگونیست‌های رسپتورهای دوپامین با اثر طولانی میباشد. از آنجا که در انسان بالا بودن پرولاکتین خون اثر گونادوتروپین را روی گونادها مهار و از اثر آن جلوگیری می‌کند و در نتیجه هیپوگنادیسم بوجود میآید، تجویز برومو کریپتین سبب پائین آمدن پرولاکتین در خون می‌گردد و اثر مهارکننده آن از بین رفته در نتیجه هورمون‌های گونادوتروپین اعمال عادی خود را از سر می‌گیرند و سبب ایجاد تخمک‌گذاری و باروری میگردد. در صورت وجود ترشح شیر تجویز ارگو سبب از بین رفتن آن و خشک شدن شیر خواهد شد (۷-۲).

دو فرضیه در مورد نحوه اثر ارگو روی پرولاکتین موجود است:  
۱- اثر مستقیم ارگو بر هیپوفیز و پائین آوردن مقدار ترشح پرولاکتین.

۲- اثر تحریکی روی P.I.F. (عامل مهارکننده پرولاکتین) در هیپوتالاموس و توسط این عامل مهار کردن و پائین آوردن پرولاکتین در خون.

بنظر میرسد که اثر عمده آن مستقیماً روی خود هیپوفیز باشد زیرا در یک تجربه آزمایشگاهی که هیپوفیز موش را به زیر کپسول فوق کلیه وی پیوند زده‌اند و ارتباطش را با هیپوتالاموس از بین برده‌اند، تجویز ارگو کریپتین بازم سبب پائین آمدن مقدار پرولاکتین گردیده است و باین ترتیب باید گفت که نحوه اثر ارگو با L-Dopa متفاوت میباشد زیرا اثر عمده L-Dopa روی هیپوتالاموس و P.I.F. میباشد ولی اثر ارگو روی خود هیپوفیز است (۷). با اینحال هنوز عده‌ای از دانشمندان به اثر غیرمستقیم آن از راه هیپوتالاموس معتقد میباشند و عقیده دارند که همان عاملی که سبب آزاد شدن P.I.F. در هیپوتالاموس گردیده، باعث بالا رفتن L.R.F. (عامل آزادکننده گونادوتروپین) هم میگردد که منجر به تخمک‌گذاری میشود (۹-۲). در هر حال هنوز نحوه واقعی اثر این دارو کاملاً شناخته نشده است.

چگونگی درمان با ارگو

کلیه بیمارانی که تحت مطالعه با ارگو کریپتین قرار گرفته‌اند توسط پزشکان آزاد و یا بیمارستان‌های دانشگاهی به انستیتو معرفی گردیدند، در همه آنها آزمایش‌های لازم مربوط به نازائی انجام شده بود. نحوه کار در انستیتو بقرار زیر میباشد:

\* انستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولیدمثل - خیابان بهجت آباد - خیابان ورشو - شماره ۱/۳۷.

\*\* بیمارستان تهران کلینیک - تهران.

### نتایج بدست آمده

معمولا تعداد بیمارانی که از ادامه درمان خودداری کنند بسیار کم میباشد و اکثر آنها بعلت وجود سابقه طولانی نازایی (بین ۳ تا ۱۳ سال) و بی اثر بودن سایر درمانها مشتاقانه حاضر به هر گونه همکاری میباشد. بخصوص که کم شدن و خشک شدن ترشح شیر بسیار زود حاصل می شود (بین ۱۵-۳۰ روز) و آنانرا به ادامه درمان تشویق می کند.

اکثر بیماران بین ۳۰-۴۵ روز پس از آغاز درمان قاعده میشوند و با آنها گفته میشود در روز ۱۴ سیکل برای آزمایشهای Fern و P.C.T. مراجعه کنند.

تعداد کل بیماران و نتایج کل حاصل شده از درمان در جدول شماره ۱ مشاهده میگردد. سن بیماران مورد مطالعه بین ۲۳ تا ۳۳ سال میباشد. سه تن از آنان بی حاملگی قبلی بوده است و بقیه سابقه ۲ تا ۳ حاملگی داشته اند.

#### جدول شماره ۱

تعداد کل بیماران تحت درمان و نتایج آن

نتیجه	سقط	زایمان	حاملگی	بازگشت قاعدگی	کل بیماران	تعداد
۳	-	۷	۸	۱۷	۲۰	
۱۵%	-	۳۵%	۴۰%	۸۵%	۱۰۰%	درصد

از ۲۰ بیمار تحت درمان تاکنون ۸ تن حامله گردیده اند که ۷ حاملگی منجر به زایمان شده و هشتمی اکنون چهار ماهه حامله است. از ۷ حاملگی منجر به زایمان، یک زایمان قبل از موعد در هفت ماهگی بوده است و نوزاد بعلت نارس بودن فوت کرد. نوزاد دیگری بعلت انجام زایمان مشکل و خونریزی مغزی ناشی از آن فوت کرد و مرگ نوزاد سوم بعلت پرولاپسوس بند ناف در ابتدای ورود به بیمارستان پیش آمد. سایر نوزادان همگی در کمال سلامت میباشد.

در سه نوزاد فوت شده نیز هیچگونه نشانه های نقص اندام و اختلال های مادرزاد مشاهده نگردید.

در جدول شماره ۲ مشخصات و نتایج حاملگی های حاصل شده از درمان با ارگو ملاحظه میگردد.

تغییرات هورمونی این بیماران در حین درمان با ارگو بسیار جالب و درخور توجه میباشد. درموارد کلاسیک که بخوبی بدرمان جواب میدهند، پرولاکتین که مقدار آن قبل از شروع درمان بالا میباشد در طول ۴۸ ساعت پس از شروع درمان سرعت پائین

ابتدا از بیماران شرح حال کامل گرفته میشود و در مورد مصرف داروهای آرامش بخش مانند فنوتیازین ها و هورمونهای خوراکی یا تزریقی سؤال میشود (۹). باید اطمینان حاصل شود که ترشح شیر در زنها در اثر تحریک نوک پستان و مکیدن آن بوجود نیامده باشد.

سپس یک معاینه فیزیکی کامل شامل معاینه تیروئید و پستانها و اعضاء تناسلی خارجی انجام میگردد. گاهی گالاکتوره از نظر بیمار مخفی می ماند و تنها هنگام یک معاینه دقیق پستانها توسط پزشک و فشار دادن نوک آنها آشکار میگردد.

پس از آن از بیمار معاینه کامل دستگاه تناسلی داخلی بعمل می آید. معمولاً در معاینه مهبل (واژن) آتروفیک و آزمایش Fern منفی میباشد. اندازه گیری T4 برای رد کم کاری تیروئید انجام میشود چون گاهی اوقات کم کاری تیروئید همراه با افزایش پرولاکتین میباشد (بالارفتن T.R.H. سبب ازدیاد پرولاکتین میگردد).

رادیوگرافی جمجمه جهت تعیین تغییرات زین ترکی و وجود احتمالی تومور هیپوفیز یا سندرم Forbes Albright انجام می گیرد. در صورت وجود تغییرات هیپوفیز از بیمار آزمایشهای بیشتری از نظر تعیین وجود تومور هیپوفیز توسط پزشک متخصص بعمل خواهد آمد.

پس از انجام معاینات و آزمایش های لازم، خون بیمار قبل از شروع درمان جهت اندازه گیری هورمونهای پرولاکتین، FSH، LH، استروژن و پروژسترون گرفته میشود.

سپس به بیمار قرصهای ارگو کریپتین بمقدار ۷/۵ میلیگرم در روز در سه دوز مجزا داده میشود. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از شروع درمان سپس هر ۱۵ روز یکبار خون گرفته میشود.

اندازه گیری هورمونها بطریقه رادیوایمونواسی و با استفاده از Kit در انستیتو انجام میگردد (حدود طبیعی هر یک از هورمونها در جدول شماره ۳ مشاهده میشود).

بیماران موظف میشوند در صورت بروز قاعدگی در روز ۱۴ سیکل جهت انجام آزمایش Fern و Spinbarkeit و P.C.T. مراجعه کنند.

تجویز دارو حتی در صورت بروز قاعدگی نیز ادامه خواهد داشت و اصولاً تا حصول نتیجه نهائی یعنی مثبت شدن آزمون حاملگی به بیمار ارگو داده میشود. در صورت عدم بروز قاعدگی، بیمار فقط تا سه ماه از داروی فوق استفاده می کند و در صورت عدم موفقیت پس از این مدت دارو قطع خواهد شد. در صورت بروز قاعدگی جهت حصول حاملگی تا حداکثر ۹ ماه ادامه درمان توصیه میگردد.

جدول شماره ۲- مشخصات بیماران و نتایج حاملگی های حاصل شده از درمان

نام بیمار	سن	مدت بیهاری	نوع سندرم	تعداد حاملگی قبلی	مدت درمان با ارگو	نتیجه حاملگی و زایمان
لف - ز	۲۶ سال	۹ سال	Fr-Chia	۱	۳ ماه	زایمان در هفته ۳۷- نوزاد پسر وزن ۲/۶ کیلوگرم - سالم
ر - ک	۳۰	۷	Fr-Chia	۳	۷	زایمان ترم - نوزاد بوزن ۴ کیلوگرم سالم
الف - س	۳۳	۱۰	Fr-Chia	۲	۲	زایمان ترم - نوزاد پسر - نوزاد بعلت خونریزی مغز و زایمان مشکل فوت شد
ز - د	۲۴	۶	A-Del	۰	۴	زایمان ترم - نوزاد دختر بوزن ۳/۵ کیلوگرم - سالم
ز - س	۲۷	۱۱	A-Del	۰	۲	زایمان در ماه هفتم - نوزاد نارس - فوت شد
س - س	۳۱	۵	A-Del	۰	۲	زایمان ترم - نوزاد سالم
ز - الف	۲۷	۳	A-Del	۰	۲	زایمان ترم - نوزاد پسر - سالم
ب - س	۲۳	۲	Fr-Chia	۲	۵	چهار ماهه حامله میباشد

جدول شماره ۳

مقدار طبیعی هورمونهای هیپوفیز در سرم

prolactin MIU/ml	F.S.H. MIU/ml+SD	L.H. MIU/ml+SD	
۱۲۰-۷۱۰	۸-۳۰	۱۲-۶۰	هنگام تخمک گذاری
۱۲۰-۷۱۰	۲/۵-۱۰/۵	۲/۵-۱۲/۵	قبل از تخمک گذاری
۱۲۰-۷۱۰	۲/۵-۱۰/۵	۲/۵-۱۵/۵	بعد از تخمک گذاری

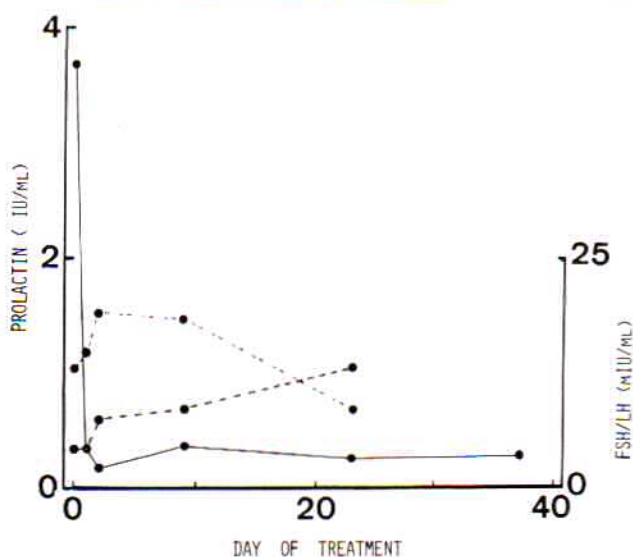
درسه موردی که بدرمان با ارگو پاسخ نداده اند نمودار تغییرات هورمونی بسیار نامنظم و غیر قابل توجه میباشد (نمودار شماره ۲) که در هر سه مورد رادیوگرافی جمجمه قبل از شروع درمان و پس از سه ماه درمان کاملاً طبیعی بوده و هیچگونه تغییرات زین ترکی دیده نشده است. دریک مورد از سه مورد فوق پس از يك دوره استراحت درمان مجدد با مقدار ۱۵ میلیگرم ارگو (دو برابر مقدار لازم) شروع گردید که تحت مطالعه میباشد.

#### عوارض

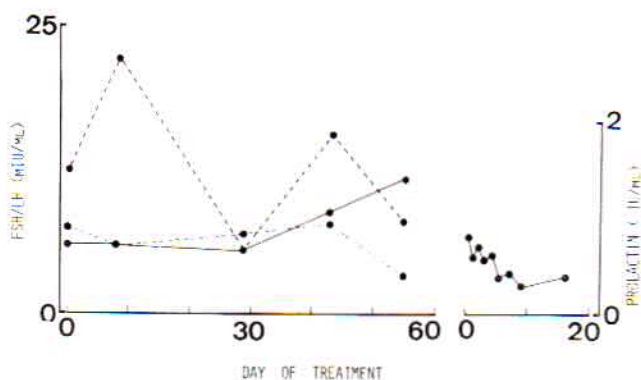
عوارض شایع ارگو عبارتند از اختلالهای دستگاه گوارش از قبیل تهوع شدید و استفراغ و گاه پائین آمدن فشار خون. علاوه بر آن سرگیجه، سردرد، احتقان بینی و بیوست نیز با مقادیر زیاد دارو گزارش شده است و گاه انقباضات ماهیچه از نوع کرامپ در شب دیده میشود (۷). در مطالعات انجام شده در انستیتوی تحقیقاتی بیولوژی تولیدمثل از عوارض فوق تنها حالت تهوع دیده شده که آنهم با تدریجی خوردن دارو بخصوص همراه غذا از بین رفته

آمده بحد طبیعی میرسد. همزمان با پائین آمدن پرولاکتین در خون مقدار FSH و LH سرم بالا رفته سبب انجام تخمک گذاری میگردد.

(نمودار شماره ۱ تغییرات هورمونی خون را پس از درمان با ارگو نشان میدهد).



نمودار شماره ۱



نمودار شماره ۲

است. در مورد یکی از بیماران که در جریان درمان با ارگو دچار ترومبوفلیت شده بود، درمان متوقف شد و پس از زایمان و بهبود، مجدداً درمان با ارگو برای حصول حاملگی بعدی منجر به بروز مجدد ترومبوفلیت در وی شد که درمان قطع گردید. دو تن از بیماران مورد مطالعه اظهارداشتند که مصرف داروی فوق موجب ازدیاد میل جنسی و بیش از حد طبیعی در آنان گردیده است.

درخاتمه باید تذکر داد که ارگو کریپتین در همه موارد، درمان قاطع بیماری نیست و پس از زایمان گاه شرایط بیماری به صورت اولیه باز خواهد گشت. لذا این بیماران باید پس از زایمان نیز تحت نظر باشند تا در صورت بازگشت شرایط اولیه رادیوگرافی جمجمه مجدداً بعمل آید، زیرا ممکن است در ابتدای درمان دارای تومور هیپوفیز بسیار کوچکی باشند که قابل رؤیت در رادیوگرافی‌های اولیه نباشد و پس از چند سال رشد و تغییراتی حاصل کند.

#### موارد عدم استعمال دارو

تومورهای هیپوفیز: با اینکه استفاده از ارگو حتی در مورد فوق نیز سبب پائین آوردن پرولاکتین و بروز حاملگی میگردد، ولی حاملگی حاصل شده خود سبب ازدیاد حجم هیپوفیز و ایجاد فشار بر عصب چشم میشود. باین جهت نباید در تومور هیپوفیز از آن استفاده کرد.

ترومبوفلیت: در صورت وجود ترومبوفلیت یا سابقه آن نزد بیمار بهتر است از درمان با ارگو صرف نظر کرد زیرا همانطور که در مقاله اشاره گردید ممکن است سبب بروز مجدد و تشدید بیماری گردد.

#### REFERENCES :

- 1- Besser, G.M., Park, L., Edwards, C.R.W., Forsyth, I. A. and McNeilly, A. S., Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by Brom\_ergocryptine. Brit. Med. J. 3:669, 1972.
- 2- Del Pozo, E., Varga, L., Wyss, H., Tolis G., Friesen, H., Wenner, R., Vetter L., and Uettwiler, A., Clinical and hormonal response to bromocriptine (CB-154) in the galactorrhea syndromes J. Clin. Endocr. 39: 18, 1974.
- 3- Lloyd, S. J., Josimovich, J. B., and Archer, D. F. Amenorrhea and Galactorrhea : Results of therapy with 2-Brom- \_ergocryptine (CB - 154) Am. J. Obstet. Gynecol. 122: 85, 1975.
4. Lutterbeck, P.M., Pryor, J.S., Varga L., and Wenner, R. Treatment of non-puerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. Brit. Med. J. 3:228, 1971.
5. Varga, L., Wenner, R., and Del Pozo, E. Treatment of Galactorrhea - Amenorrhea syndrome with Br\_ergocryptine (CB - 154): Restoration of ovulatory function and fertility. Am J. Obstet. Gynecol. 117: 75, 1973.
6. Gemzell, C., American Journal Obstetric and Gynecology 1975. 21, 317.
7. Bromocriptine-a changing scene 5995, 1975.
8. Effect of prolactin suppression by bromocriptine. Seppata et al J. of end. Vol. 43, 1976.
9. Serum prolactin level in galactorrhea. John Board. Am. J. Obs. Gynecol. Sept. 1975.