دراسة تأثير عقار (Bromocriptine، Clomiphene citrate، Metformin) في مناسيب عدد من الهرمونات لدى النساء المصابات بالعقم الأولي في قضاء الدور

ساريا ناجي محسن الدوري

قسم علوم الحياة ، كلية العلوم ، جامعة تكريت ، تكريت ، العراق

(تاريخ الاستلام: ٢٢ / ٤ /٢٠٠٩ ، تاريخ القبول: ٢٥ / ١٠ / ٢٠٠٩)

الملخص

شملت هذه الدراسة عينات دم أخذت من (150)مريضة من النساء المصابات بالعقم في قضاء(الدور) وسحبت (35)عينة دم من نساء خصيبات كعينة ضابطة Control وقد تم تقسيم المريضات إلى ثلاث مجاميع هي : المجموعة الأولى (مجموعة اصحاء) تضمنَ عددهن (35) والمجموعة الثانية (النساء اللواتي يتناولن عقار Bromocriptine&Chlomiphene Citrate،Metformin وكان عددهن (85) والمجموعة الثالثة (النساء اللاتي لايتناولن الأدوية) وكان عددهن (65).لقد بينت نتائج البحث بوجود ارتفاع في مستوى تركيز هرمون الحليب Prolactin لدى النساء اللواتي لايتناولن عقار Bromocriptine بمستوى معنوي ($P<0.001$) ، بينما لم يظهر أي ارتفاع معنوي بين مجموعة اللواتي يتناولن عقار Bromocriptine.كذلك أظهرت نتائج البحث ارتفاع في مستوى تركيز هرمون LH لدى النساء اللواتي لا يتناولن عقار Chlomiphene Citrate،Metformin بمستوى معنوي ($P<0.001$) بينما لم يظهر أي ارتفاع معنوي بين مجموعة اللواتي يتناولن الأدوية. في حين أظهرت نتائج البحث ارتفاع في مستوى تركيز هرمونFSH لدى النساء اللواتي لايتناولن عقار Chlomiphene Citrate،Metformin بمستوى معنوي ($P<0.001$) في حين لم يظهر أي ارتفاع معنوي بين مجموعة اللواتي يتناولن عقار Chlomiphene Citrate، Metformin .

المقدمة

يعتبر العقم من المشاكل الواسعة الانتشار في العالم وهي حقيقةً تُواجه الزوجين إذ تكون الأسباب إما من أحد الزوجين أو كلاهما.والعقم أولي :وهو العقم الذي يصيب المرأة منذ بداية حياتها الجنسية أو زواجها وتعود اسبابه عادة لإمراض هرمونية او لعدم نضوج الأعضاء التناسلية لأسباب خلقية [١] وتنوع أسباب العقم تتوزع كالآتي:- ٣٥% منها في الرجل و ٣٥% منها عند المرأة، ٥ % أسباب مجهولة. يعتمد الإنجاب عند المرأة بشكل أساسي على سلامة الجهاز التناسلي ووجود إفراز هرموني مناسب لحصول الحمل، ونتيجة لذلك يُعزى العقم لمجموعة من الأسباب تتداخل في الوظيفة التشريحية والإنتاج الهرموني للجهاز التناسلي وأهم هذه الأسباب:-هي خلل في المبيضين ويشكل هذا ٣٠-٤٠% من حالات العقم عند المرأة. إذ تضطرب وظيفة المبيضين أو ينعدم التبويض نتيجة لخلل في إفراز الهرمونات النخامية والمبيضية التي تؤثر في نمو ونضج البويضة وبالتالي إطلاقها وتحريرها من المبيض ليتلقفها الأنبوب وتكمل رحلتها الطبيعية، أو نتيجة لعيب خلقي في التكوين النسيجي للمبيضين أو لحدوث تكيسات حوله . اوخلل في الأنابيب الرحمي أو ما نسميه بقناتي فالوب أو البوقين يقدر هذا بـ ٣٠-٤٠% من أسباب العقم في المرأة. او خلل في عنق الرحم يقدر تقريباً بـ ٥% من حالات العقم عند المرأة. إذ يكون عنق الرحم هو الحاجز الأول الذي يجب على النطف اجتيازه أو اختراق إفرازاته للوصول إلى الرحم وأي تغير في طبيعة هذه الإفرازات العنقية أو المخاط العنقي قد يعيق دخول النطف أو يمنعها أو حتى يقتلها ويعود ذلك (لوجود التهابات) أو جراحات سابقة على عنق الرحم أو بتأثير إضرابات هرمونية أو حتى تشوهات خلقية وهي قليلة ونادرة . او قد تكون أسباب في الرحم وتشمل وجود أورام ليفيه أو زوائد لحمية أو التصاقات نتيجة التهابات أو مداخلات جراحية سابقة أو تشوهات خلقية وهذا كله يعيق تعشيش البويضة الملقحة في غشاء باطنة الرحم وبالتالي في الرحم لتنمو وتكبر .او أسباب مناعية،متمثلة بتواجد أجسام مناعية ضد النطف قد تكون ذاتية عند الرجل أو في دمه أو عند المرأة أيضاً في الدم أو في مخاط عنق الرحم مما أيضاً يقتل النطف .أسباب غير مفسرة وهذا في الزوجين قد يكون الزوجان سليمين بالفحص السريري والمخبري والاستقصائي ومع ذلك لا يحدث الحمل .[٢]

الهرمون اللوتيني (LH)

ينتج هذا الهرمون من قبل خلايا الفص الأمامي للغدة النخامية استجابة لإفراز هرمون الانطلاقGnRh من تحت المهاد ،ويتكون من تركيب بروتيني كاربوهيدراتي وذو وزن جزئي ٢٦,٠٠٠ دالتون، يحتوي تركيبه الكيميائي على ١٥% كربوهيدرات والمتبقي من تركيبه ٨٥%هو بروتين ،تتألف الجريئة البروتينية من وحدتين فرعيتين Subunit هما ألفا α وبيتا β إن وحدة ألفا تكون مشابهة لتلك الموجودة في FSH TSH,HCG,ووظيفتها حماية الهرمون في أثناء انتقاله في الدورة الدموية، بينما تكون وحدة وبيتا مسؤولة عن الفعل الفسلجي لهذا الهرمون[٣].

الهرمون اللوتيني هو المسؤول عن التبويض من المبيض بعد نضج الحويصلات، لذلك فأنه أحيانا يسمى بهرمون الإباضة كما يساعد على تكوين ونشاط الجسم الأصفر Corpus Luteum بعد الإباضة، توجد علاقة بينه وبين FSH لتنشيط إفراز هرمون الأستروجين من الحويصلات خلال مراحل نضجها ،كما أن LH بمفرده لايسبب إفراز الإستروجين[٤].وبعض العلماء يعتقد أن هرموني LHوFSH يعملان على المبيض بدون معاونة هرمونات أخرى[٥].أما في الذكور فيسميه بعض العلماء على أساس وظيفته البيولوجية بـInterstitial-Cell Stimulating Hormone(ICSH) لأنه يحفز الخلايا البينية Interstitial cells (Leydig cells) الموجودة في الخصية وينبهها لتكوين وإفراز هرمون الشحمون الخصوي[٦]. وبعد أن ينبه LH الخصية لإفراز هرمون الشحمون الخصوي يقوم هذا الهرمون مع هرمون FSH بنشأة النطف الذكرية Spermatogenesis ويؤكد ذلك وجود مستقبلات Receptors لهرمون FSH على مكونات الخصية في الذكور[٧] . يعمل اللوتيني على تحفيز صنع الستيرويدات بوساطة خلايا المبيض ويسبب زيادة جريان الدم

مـن وإلـى المبـيض وكـذلك زيـادة وزنـه ٤٠- إنـه يسـبب إفـراز الهرمـون المبيضي(البروجيسترون)[٦] .

الهرمون المحفز للجر يبات (FSH)

يفرز هذا الهرمون من الفص الأمامي للغدة النخامـية من خلايا β cell– استجابة لإفراز هرمون الانطلاق GnRh الذي ينطلق من تحت المهاد وان هرمـون FSH يتميـز بتركيبـه البروتينـي الكاربوهيـدراتي الـذي يحتـوي علـى ١٥% كربوهيـدرات و ٨٥% بروتينـات ،ووزنـه الجزيئـي يبلـغ حـوالي ٣٠,٠٠٠ دالتون[٨] .تتألف الجزيئة البروتينية من وحدتين α و β أن وحدة α مـن هرمـون FSH تشـابه فـي تركيبهـا الكيميـاوي تلـك الموجـودة فـي هرمونـات LH,TSH,HCG ووظيفتها الحمايـة أيضًـا أمـا وحدة β فهـي مسـؤولة عـن تنظـيم الفعاليـة الفسـلجية لهـذا الهرمـون[٩] .ويمكـن تلخـيص الوظائف البيولوجية للهرمون المحفز للجر يبات بما ياتي :-

يكون هرمون الـ FSH في الإناث مسؤولاً عن نمو المبايض وتنشيط نمو الحويصـلة المبيضـية وخلاياها الجرثوميـة ،وبدونـه لاتتكـون البيـوض علـى الإطلاق.كمـا إنـه يحفـز إفـراز الهرمونـات المبيضـبية وبصـورة خاصـة الاستراديول estradiol .

وكـذلك يسـبب سـرعة الانشـطار والنشـاط الإفـرازي للخلايـا الحبيبيـة Granulosa وتكوين الطبقات الغمدية Theca Layers المحيطة بها. ويحفز هذا الهرمون نمو أعضاء التناسل ويعدُ مسؤولاً عن نضج البويضات في المبيض[١٠]. أما وظيفته في الذكورفهي: تنشيط نمو وتطور النبيبات الناقلة للمني Seminiferous Tubules لكنـه لاينبـه خلايـا ليـدك في الخصية.ويعتقد إنـه ضـروري فـي المراحل المتأخرة من نشأت النطفة في الخصية وخاصة في مرحلة تطور أرومة النطف Spermatids إلى نطف ناضـجة Mature Spermatozoa .هذا الهرمـزن كـذلك يحفـز خلايـا سرتولي Sertoli Cell [٤].وأن إفراز FSH قبل التبويض يحفز من خلال المستويات العالية لآلية التغذية الراجعة الموجبة Positive Feed Back Mechanism او أن انخفاض مستويات هرمونات LH والبروجسترون تعمـل علـى رفـع مسـتواه فـي الـدم وبـالعكس فـأن ارتفـاع مسـتويات هـذين الهرمونين يعملان على خفض مستواه بالدم [٨]

الهرمون اللبني Prolactin Hormone

ينتج من خلايا Lactotrophic Cells في الفص الأمامي للنخامية ،وهذه الخلايـا تسـتجيب لهرمـون الإسـتروجين .ويتميـز هـذا الهرمـون بتركيبـه البروتيني أو يعد من الهرمونات ذوات الأوزان الجزيئية العالية .يقوم هذا الهرمـون فـي الإنـاث بمرحلـة تحفيـز النشـاط اللبنـي (Lactogenic activity) ويؤدي إلى تكوين وإفراز الحليب من الغدد اللبنية Mammary glands لذلك فإنه يسمى أحياناً بهرمون محفز تكوين الحليب [١١] ويتعاون هذا الهرمون هو تعاونه مع هرموني الإستروجين والبروجسترون في تهيئا نمو وتطور الغدد اللبنية ،إذ يسبب زيادة حجم وتضاعف الخلايا المنتجة لهرمون الحليب، ولذلك أن مستوى هرمون الحليب في النساء غير الحوامل أعلـى منـه فـي الرجـال ،وليس معنـى ذلـك أن كـل الاختلافات في مستوى الهرمون ترجع إلى أثر الهرمونات الإستيرويدية Steroid hormones،فقد وجـد أن مستوى هذا الهرمون في الدم يزداد أثناء النوم في كلا الرجال والنسـاء [١٢]. ينخفض مستوى هرمـون الحليـب فـي أثنـاء الـدورة الشـهرية وخاصة في النصف الأول منها (Follicular Phase)في يحين يرتفع في نصفها الثاني(Luteal Phase) ، في أثناء مدة الحمل فيزداد مستوى هرمون البرولاكتين منذ بداية الحمل حتى نهايته ، وقد أجريت دراسات عديدة أكدت أن الحمل هو السبب الفسيولوجي الرئيس لزيادة مستوى هرمون الحليب في النساء [١٣].وفي هذه المدة يقوم هرمون الحليب بالتعاون مع هرموني الإستروجين والبروجسترون في تنشيط أكتمال نمو الصدر ومع نهاية الحمل يبدأ تكوين اللبن في حويصلات الغدد اللبنية [١٤].

وتهدف هذه الدراسة إلى التعرف على التغيرات الحاصلة في مستويات الهرمونات لدى النساء المصابات اللواتي يتناولن عقار الـ Metformin ،Bromocriptine & Chlomiphene Citrate مقارنة مع اللواتي لايتنـاولن الـ Metformin، Citrate & Chlomiphene Bromocriptine .

منشطات المبيضين

Metformin وهي من الأدوية التي تساعد على انتظام هرمونات الجسم وتقلل من شدة المرض وتزيد من استجابة المبايض للعلاجات المنشطة ويجب الاستمرار على هذه العلاجات لمدة تتراوح بين ٣-١٢ شهراً وهذه المدة تعتمد على مستوى هرمون الأنسولين في هذه الحالة وكذلك يساعد هذا العلاج على عدم حدوث استجابة مفرطة عند استخدام أدوية أو عقاقير عن طريق الحقن أو الأقراص المنشطة للمبايض وأيضا ينصح باستخدام هذه الحبوب خلال مدة الأشهر الأولى من الحمل لتقليل نسبة الإجهاض في هذه المدة[١٧]. إذ يتميز هذا العقار بعدة مميزات مها يعمل على تقليل مـن بنـاء السـكر التـي تحـدث فـي الكبـد . وتقليـل امتصـاص الأمعـاء للكلوكـوز. ويحسـن مـن حساسـية الأنسـولين . ويخفـض أنسـولين البلازما.وتقليل من الاندروجين المبيض. لذلك فهو يساعد على التقليل من الظروف المساعدة لحدوث الأكياس في المبيض[١٨]

Clomiphene citrate(Clomid) وهو دواء شائع ويكثر استخدامه إن كانت المرأة تعاني من دورة شهرية غير منتظمة وهو في الغالب الخيار الأول في حالات تكيس المبايض أو ضعف الإباضة .

يؤخذ لمدة خمسة أيام من أول أيام الدورة الشهرية أو ثانيها وتعطى بجرعة تتراوح بين(50-150ملغ)حبة إلى (3)حبات . وان الـ(Clomid) يحفز على إنتاج البويضات في أكثر من 80 %من السيدات في خلال فترة وجيزة تحدث لديهن إباضة .وحوالي ٥٠-٦٠ %يحدث حمل خلال ستة أشهر[١٩].

*Bromocriptine:-ويعمل هذا العقار على خفض مستوى الحليب في الجسم ومن ثم تحفيز التبويض والذي يصاحب حالة تكيس المبايض وهذا الدواء هو الاختيار الأفضل لمعالجة حالات العقم ذات العلاقة بالبرولاكتين، كما ويعتقد أنه آمن نسبيا في الحمل. هذه الجرعة يمكن أن تزاد ببطء إلى جرعة ٢,٥ – ٥ mg يعطى مرّتين في اليوم بعد تناول الطعام لتقليل الآثار الجانبيةوتتضمّن الآثار الجانبية دوخة (بسبب ضغط دمّ منخفض)،و غثيان. [٢٠].

المواد وطرق العمل

تضـمنت هذه الدراسـة (١٨٥)عينـة دم تعـود منهـا لـ (١٥٠) إمـرأة مريضـة أصبن بالعقم الأولي وتراوحت أعمارهن مابين (٢٠-٣٥)سنة بعد التأكد من حالتهن الصحية من خلال الفحوصات الطبية من قبل الطبيبة المختصة.

فضلاً عن اختيار مجموعة عشوائية ضمت (٣٥) من النساء السليمات اللواتي تراوحت أعمارهن ما بين (٢٠-٣٥) سنة أيضا إذ تم التأكد من سلامة تلك النسوة من أي اضطرابات هرمونية أو أمراض مزمنة وذلك من قبل الطبيبة المختصة إضافة إلى الفحوصات المختبريه. وقد تم تقسيم العينات المدروسة إلى ثلاث مجاميع :

١-المجموعة الأولى :تضم النساء غير المصابات (مجموعة الخصيبات).

٢-المجموعة الثانية : تضم النساء المصابات اللواتي تناولن الأدوية (Bromocriptine, Metformin Chlomiphene Citrate) وكان عددهن (٨٥) إمرأة.

٣-المجموعة الثالثة : تضم النساء المصابات اللواتي لم يتناولن الأدوية (Bromocriptine, Metformin، Chlomiphene Citrate) وكان عددهن (٦٥) إمرأة.

جمع العينات والفحوصات المختبريه

تم الحصول على عينات الدم من الوريد بواقع (١٠)مل من كل مريضة وتم وضع الدم المسحوب في أنابيب اختبار نبيذه خالية من مادة (EDTA) وذلك لغرض إجراء الفحوصات الهرمونية . بعدها ترك الدم في درجة حرارة الغرفة(المختبر) لمدة(٢٠) دقيقة ثم تم فصل مصل الدم باستخدام جهاز الطرد المركزي Centerfuge وبسرعة (٣٠٠٠) دورة / دقيقة ولمدة (١٠) دقائق، وبعدها تم سحب المصل Serum باستخدام الماصة الدقيقة ، ووضعه في أنبوبة اختبار نبيذه وذلك لإجراء الفحوصات الهرمونية.

قياس تركيز هرمون اللوتينيLH

تم قياس تركيز هرمون LH في مصل الدم اعتماداً على قياس الإشعاع المناعي(RIA) وذلك ستخدام عدة الـ Kit من شركة Izotop وبإتباع الخطوات المرافقة مع عدة الفحص وحسب عليمات الشركة المصنعة الخاصة بجهاز Elisa.

قياس تركيز هرمون المحفز للجريبات FSH

تم قياس تركيز هرمون FSH في مصل الدم اعتماداً على قياس الإشعاع المناعي((RIA)) وذلك باستخدام عدة الـt Ki من شركة Izotop وبإتباع الخطوات المرافقة مع عدة الفحص وحسب تعليمات الشركة المصنعة الخاصة بجهاز Elisa.

قياس تركيز هرمون البرولاكتين PRL

تم قياس تركيز هرمون PRL في مصل الدم اعتماداً على قياس الإشعاع المناعي((RIA)) وذلك باستخدام عدة الـKit من شركة Izotop وبإتباع الخطوات المرافقة مع عدة الفحص وحسب تعليمات الشركة المصنعة الخاصة بجهاز Elisa. علماً بأن إجراءات التحليل الإحصائي تمت توزيع t-Distribution[٢٨].

النتائج والمناقشة

من الجدول (١) يبين مستوى هرمون الـFSH في مصل الدم لدى المريضا ت واللواتي يتناولن عقار الـMetformin & Chlomiphene Citrateمقارنة مع اللواتي لايتناولن الـ Metformin& Chlomiphene Citrate و مجموعة الأصحاء. نجد أن هناك ارتفاعاً معنوياً في مستوى هذا الهرمون لدى المصابات اللواتي لا يتناولن Metformin& Chlomipheine Citrateعند المقارنة مع المجموعتين. بينما لم تظهر النتائج فرقاً معنوياً لدى النساء المصابات اللواتي يتناولن Metformin& Chlomiphene Citrate عند مقارنتها مع مجموعة الأصحاء وهذا يتوافق مع نتائج [٢١ ،٢٢] ويعود السبب في ارتفاع هذا الهرمون إلى انخفاض مستوى هرمون البروجسترون والأستروجين وهذه الحالة لوحظت في النساء المصابات اللاتي شخص لديهن عجز المبيض المبكر[٥،٢٣]

جدول رقم (1) يبين مستوى هرمون الـ FSH في مصل الدم (mIU/ml) لدى المريضا ت اللواتي تناولن عقار الـChlomiphene & Metformin Citrateمقارنة مع اللواتي لم يتناولن الـ Metformin& Chlomephine Citrate و مجموعة النساء الخصيبات.

العينات	العدد	Mean±S.D.
(مجموعة السيطرة)	35	5.5± 1.40
تتعاطى عقارالـMetformin&ChlomipheneCitrate	55	5.9±2.4
لا تتعاطى عقارالـMetformin&ChlomipheneCitrate	45	11.44±4.36

في الجدول (2) يبين مستوى الهرمون اللوتيني LH في مصل الدم لدى المريضا ت واللواتي يتناولن عقار الـChlomiphene & Metformin Citrateمقارنة مع اللواتي لايتناولن الـ Metformin& Chlomiphene Citrate و مجموعة الأصحاء. نجد أن هناك ارتفاعاً معنوياً في مستوى هذا الهرمون لدى المصابات اللواتي لا يتناولن Metformin& Chlomiphene Citrate . عند المقارنة مع المجموعتين ،بينما لم تظهر النتائج فرقاً معنوياً لدى النساء المصابات اللواتي يتناولن Metformin& Chlomiphene Citrate عند المقارنة مع مجموعة الأصحاء وهذا يتوافق مع نتائج [٢٤] ويعود السبب في ارتفاع هذا الهرمون إلى إصابة نسبة كبيرة من المريضات المصابات بانخفاض مستوى هرمون البروجسترون والأستروجين والذي يدل على حدوث خلل وظيفي للغدة النخامية Pituitary Dysfunction[٢٥]

جدول رقم (2) يبين مستوى هرمون الـ LH في مصل الدم (mIU/ml) لدى المريضا ت اللواتي تناولن عقار الـMetformin & ChlomipheneCitrateمقارنة مع اللواتي لم يتناولن الـ Metforminو Chlomephine Citrate و مجموعة السيطرة.

العينات	العدد	Mean±S.D.
(مجموعة الأصحاء)	35	8.5±2.1
تتعاطى عقارالـChlomipheneCitrate&Metformin	55	9.6±2.2
لا تتعاطى عقارالـChlomipheneCitrate&Metformin	45	17.71±2.44

في الجدول (3) يبين مستوى هرمون البرولاكتين PRL في مصل الدم لدى المريضا ت واللواتي يتناولن عقار الـBromocriptine مقارنة مع اللواتي لايتناولن العقار و مجموعة الأصحاء. نجد أن هناك ارتفاعاً معنوياً في مستوى هذا الهرمون لدى المصابات اللواتي لا يتناولن Bromocriptine عند المقارنة مع المجموعتين، بينما لم تظهر النتائج فرقاً معنوياً لدى النساء المصابات اللواتي يتناولن Bromocriptine ومجموعة الأصحاء وهذا يتوافق مع نتائج [٢٦]. ويعود السبب في ارتفاع هذا الهرمون الى اصابة نسبة كبيرة من النساء المصابات بتكيس المبايض [٥]. أو يحدث زيادة إفراز هرمون الحليب تبلغ (٢٠%) في حالات تكيس المبايض .كما أن زيادة إفراز هذا الهرمون تؤدي إلى اضطرابات في الدورة الشهرية لأن هرمون الحليب يعمل بصورة مباشرة على تحت المهاد مما يقلل من قيمة وعدد مرات إفراز الهرمون المحرر للقند [٢٧].

جدول رقم (٣) يبين مستوى هرمون البرولاكتين في مصل الدم (ng/ml) لدى المريضا ت واللواتي يتناولن عقار الـBromocriptine مقارنة مع اللواتي لايتناولن العقار و مجموعة الأصحاء.

العينات	العدد	Mean±S.D.
(مجموعة الأصحاء)	35	4.55±0.61
تتعاطى عقارالـBromocriptine	30	4.82±0.66
لاتتعاطى عقارالـBromocriptine	20	20.62±1.77

ومن خلال هذه الدراسة تظهر النتائج وجود هناك انخفاض في مستويات الهرمونات لدى النساء المصابات وخاصة اللواتي يتناولن العقاقير والتي يمكن الاعتماد عليها كمؤشر لحدوث الحمل، إذ يحدث الحمل في نسبة كبيرة من النساء المصابات واللواتي تناولن الـBromocriptine وتناول Chlomiphene Citrate&Metformin وبصورة منتظمة.

Reference

1- Speroff L, Fitz M.(2004) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed..

2- Franks, S.(1995) polycystic ovary syndrome .N. Engl. J .Med 333:271-853.

3- Zelinki-Wooten, M.B; Hutchison, J.S ;Hess, D.L; Wolf, D.P;and Stouffer, R.L.(1995).Follicle stimulating hormone alone supports follicle growth and oocyte development in gonadotropin –releasing hormone antagonist-treated monkys ,Hum Reprod 10:1658.

4- Klein, N.A ; Battaglia, D.E; Fujimoto, V.Y. Davis, G.S,Bremmer WJ, and Soules, M.R .(1996).Reroductiv agin.accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle –stimulating hormone rise in normal older women , J. Clin Endocrinol Metab 81:1038 .

5- Clark ,A.M; Thornley, B ; and Tomlinson ,L .(1998) W eight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Human Reproductive 13(6),1502-1505.

6- Wilson, C.B.(1997). Extensive personal experience :Surgical management of pituitary tumors. J Clin Endocrinol Metab 82:2381-2385.

7- OSullivan, M.J.B; Stamouli, A. Thomas, E.J. and Richardson, M.C.(1997). Gonadotrophin regulation of tissue inhibitor of production of metalloproteinases-1 by luteinized human granulose cells :a potential mechanisem for luteal rescue , Mol Hum Reprod 3:405.

8- Van Deerlin, P.G. Cekleniak, N. Coutifaris, C. Boyd, J. and Strauss, III J.F.(1997).Evidence for the oligoclonal origin of the granulose cell population of the mature human follicle ,J Clin Endocrinol Metab 82:3019.

9- Oktay, K. Briggs, D,A. and Gosden, R.G .(1997). Ontogeny of follicle - stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles ,J. Clin Endocrinol Metab 82:3748.

10- Gougeon, A.(1996). Regulation of ovarian follicular development in pirmates: facts and hypothese ,Endocr Rev 17:121.

11- Castro, A; Castro, O; Troncoso, J.L; Kohen, P; Simon, C; Vega, M; and Devoto, L. (1998) Luteal leukocytes are modulatore of the steroidogenic process of humane mid-luteal cell, Hum Rerod 13:1584.

12- Kovacs, K. Scheithauer, B.W Horvath, E. and Lloyd, R.V. (1996).World Health Organization classification of adenohypophyseal neoplasm's.Canscer,78:502-10.

13- Moiskness, TA; Woodruff, TK; Hess, DL;Dahl, KD; and Stouffer RL. (1996).Recombinant hunan inhibin-A administered early in the menstrual cycle alters concurrent pituitary and follicular. Plus subsequent luteal, function in Rhesus monkeys. J. Clin Endocrinol Metab 81:1402.

14- Biller, B.M. (1999) Diagnostic evalution of hyperprolactinemia .J Reprod Med 44(12 Supp1):1095-1099 .

15- Rayburn, W.F.(1996). Clinical commentary: The bromocriptine (Parlodel) controversy and recommendations for lactation suppression .Am J Perinatol 13:69-71.
16- Luciano, A.A. (1999). Clinical presentation of hyperprolactinemia. J Reprod Med 44(12 supp1):1085-1090.
17- Morin-Pauper, L.C, Koivunen, R.M, Ruokonen, A. and Martikainen, H.K (1998) Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metaboli effects in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 69:691–696.
18- Ehrmann, DA, Cavaghan MK, Imperial J, Sturis J, Rosenfield RL, and Polonsky KS (1997) Effects of metformin on insulin secretion, insulin action, and ovarian steroidogenesis in women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 82:524–530.
19- Rocile, A. Gallardo, E. Venegas, E. (1990). Normoprolactinemic an ovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptin. Fertility & Sterility.50-53.
20- Fslaschi, P. Rocco, A. Delpozo, E. (1986) Inhibitory effect of bromocriptin treatment on luteinizing hormone secretion in) polycystic ovary syndrome. J. Chin Endocrinol Metal. 62:348-351.
21-Bevan, J.S; and Scanlon MF.(1998) Regulation of the hypothalamus and pituitary .In Grossman A, ed.Clinical Endocrinology. 2th edn. Oxford: Blachwell Science ,90-112.
22- De Koning, J.(1995). Gonadotrophin surge –inhibiting attenuating factor governs luteinizing hormone secretion during the ovarian cycle :Physiology and pathology , Hum Reprod 10:2854.
23-Fraser, H.M; Lunn, SF; Morris, KD; and Deghenghi, R. (1997). Initiation of high dose gonadotrophin-releasing hormone antagonist treatment during the late follicular phase in the macaque abolishes luteal function irrespective of effects upon the luteinizing hormone surge ,Hum Reprod 12;430.
24-Warren ,M.P.(1999).Clinical reviews 77: evaluation of secondary amenorrhea. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 81(2),437-442.
25-Furia,J.(1999)The female athlete triad .Medscape Orthopaedics & Sorts Medicine e Journal 3 (1).
26-Mclver,B.Romanski, S.A; and Nippoldt, T.B.(1997) Evaluation and management of amenorrhea. Mayo Clinic Proceedings 72(12),1161-1169.
27-Baird, D.T. (1997) Amenorrhea. Lancet 350 (9073), 275-279.
٢٨- الراوي، خاشع محمود.(١٩٨٩)."المدخل إلى الإحصاء ".دار الكتب للطباعة والنشر ،جامعة الموصل.

The effect of (Metformine, Clomiphene citrate, (Bromocriptine on the levels of some hormones in women with initial infertility inAL_ dour reagion.

Saria Naji Mohsin Al-Doury
Biology Department , College Of Science , Tikrit University, Tikrit , Iraq.
(Received 22 / 4 / 2009 , Accepted 25 / 10 / 2009)

Abstract
This study involved blood samples taken from (150) women with infertility and (35) blood samples from healthy women these samples were divided three groups are: Group I (healthy group), were individed (35) The second group (women who taken the drug Metformin, Chlomephine Citrate & Bromocriptine, included (85) women and Group C (women Eitnoln drugs) included (65). The results showed that existence of high level (P <0.001) of Prolactin hormone in women who were taking Bromocriptine, while did not show any increase in the group who were taken the drug Bromocriptine.The results also showed a rise in the level of the hormone LH in women who were not take the drug Metformin, Chlomephine Citrate had siginifical effect (P < 0,001 while the others were not effect. While the results showed a rise in the level of the hormone FSH in women who were taken of the drug Metformin, Chlomephine Citrate had siginifical effect ((P <0.001, while the otheres groups who were taking the drug Metformin,. Chlomephine Citrate did not show any changes.