

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) ^۱ بصورت عدم تخمک گذاری مزمن با طیفی از علل و تظاهرات بالینی تعریف می شود که امروزه شامل مقاومت به انسولین و افزایش انسولین و آندروژن ها در خون است. شیوع آن در حدود ۶-۵٪ زنان سنین باروری است و ۲۰٪ از علل ناباروری زوجین را به خود اختصاص می دهد.

PCOS نتیجه یک اختلال عملکردی در تخمدان است. در این بیماران در مقایسه با زنان طبیعی، سطح متوسط LH سرم بالاتر و سطح FSH پایین تر از حد طبیعی است. افزایش مقدار LH سبب افزایش تولید آندروژن ها می شود. افزایش آندروژن ها، فعالیت آنزیمهای آروماتاز و اثر القایی FSH برای ایجاد گیرنده های LH را در فولیکولها مهار می کند. لذا فولیکولها دچار آترزی و تخریب گردیده و فولیکول غالب ایجاد نمی گردد. (۱).

کلوامیفن سیترات انتخاب اول در تحریک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOS است. در صورتی که انتخاب بیماران صحیح باشد ۸۰٪ آنها پس از مصرف کلوامیفن تخمک گذاری می کنند و ۴۰٪ حامله می شوند (۱).

کلوامیفن معمولاً از سومین یا پنجمین روز سیکل قاعدگی به مدت ۵ روز با دوز روزانه ۵۰ mg تجویز می شود و در صورت عدم پاسخ، دوز آن در هر سیکل ۵۰ mg روزانه افزایش می یابد تا به حداکثر ۱۵۰ mg-۲۰۰ در روز برسد. زمانی شکست درمان با کلوامیفن مطرح می شود که با حداکثر دوز، تخمک گذاری حاصل نشود. که این گروه ۲۰-۱۰٪ بیماران مبتلا به PCOS را تشکیل می دهند (۲،۱). در صورت مقاومت به کلوامیفن معمولاً از همراهی یکی از داروهای دیگر شامل گنادوتروپین ها (نظیر HMG ^۲ و متروودین)، آگونیست GnRH ^۳، متفورمین و دگزامتازون و ... به همراه کلوامیفن استفاده می شود.

در صورت مؤثر نبودن این داروها، گام بعدی استفاده از روش های کمک باروری (ART) ^۴ است که نه تنها تهاجمی و همراه با خطرات قابل توجه است، بلکه منجر به صرف هزینه زیادی می شود که برای بسیاری از بیماران قابل پرداخت نیست.

متروودین یا FSH خالص، گنادوتروپینی خالص شده است که بصورت آمپول های حاوی ۷۵ IU FSH و کمتر از یک واحد LH وجود دارد. درصد ناچیز LH در ترکیب این دارو آن را تبدیل به انتخابی مناسب در درمان بیماران مبتلا به PCOS دارای فزونی LH نموده است (۳، ۴، ۵).

هدف از انجام این مطالعه استفاده از دوز واحد FSH خالص ^۵ به جای درمان های معمول با دوزهای متعدد گنادوتروپین های موجود (اکثراً دارای مقادیر بالاتر از LH) است تا هم از عوارضی چون حاملگی چندقلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) ^۶ (از عوارض اصلی درمان با گنادوتروپین ها در بیماران مبتلا به PCOS) کاسته شود و هم پاسخ دهی بهتر در بیماران PCOS (که خود دچار فزونی LH و در نتیجه آن فزونی آندروژن ها و عدم تخمک گذاری) حاصل گردد.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت مطالعه کارآزمایی ^۷ بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به PCOS نابارور و مقاوم به کلوامیفن سیترات مراجعه کننده به بخش ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی تهران مرداد ۸۰ لغایت شهریور ۸۱ انجام شد. معیار تشخیص PCOS، علائم بالینی شامل: هیرسوتیسم ^۸ (با استفاده از جدول Ferriman Gallway افراد با نمره ۸ و بالاتر، هیرسوت تلقی

4-Assisted Reproductive Technology

5- Purified FSH

6-Ovarian Hyper stimulation syndrome

7-Clinical Trial

8-Hirsutism

1-Polycystic Ovarian Syndrome

2-Human Menopausal Gonadotropine

3-Gonadotropine Releasing Hormone Agonist

و براساس اندازه فولیکول ها، مجدداً در روزهای ۱۴ تا ۱۶ سیکل):

۴- در صورت رؤیت فولیکول غالب (حداقل یک فولیکول 1.8 mm) در روزهای ۱۴ تا ۱۶ سیکل در سونوگرافی، بیمار پاسخ فولیکولی داشت و اقدامات به شرح ذیل ادامه می‌یافت:

۵- تزریق دو عدد آمپول HCG ($10,000\text{ IU}$) عضلانی در همان روز رؤیت فولیکول غالب؛

۶- توصیه به انجام مقاربت در همان روز و دو روز بعد؛

۷- اندازه گیری سطح پروژسترون سرم در روز ۲۱ سیکل؛

۸- سطح پروژسترون بیشتر یا مساوی 3 ng/ml که نشانه تخمک گذاری بود. برای این بیماران اقدامات به شرح ذیل ادامه می‌یافت:

۹- در صورت تأخیر در ایجاد قاعدگی، در روز ۳۲ و مجدداً ۳۴ سطح $\beta\text{-HCG}$ سرم اندازه گیری می‌شد. مقادیر بیشتر یا مساوی 200 ng/ml و یا افزایش قابل توجه آن نشانه حاملگی شیمیایی بود.

۱۰- در هفته هفتم برای بیماران با حاملگی شیمیایی، سونوگرافی واژینال برای کسب اطمینان از طبیعی بودن حاملگی داخل رحمی بعمل می‌آمد.

آمپول های مترودین تماماً توسط سازمان هلال احمر جمهوری اسلامی ایران ساخت شرکت دارویی Fereno-Italy خریداری شده بود و در بخش ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی جهت خریداری بیماران مورد مطالعه موجود بود. آزمایش های مربوطه در آزمایشگاه مرکزی بیمارستان و سونوگرافی ها توسط دستگاه سونوگرافی هیتاچی (Japan)410 با پروپ واژینال 7.5MH تماماً در بخش ناباروری و توسط محقق انجام شد.

در صورت بروز عوارض جانبی داروها در طی مطالعه، امکان تشخیص و درمان سریع (بصورت سرپایی و

می‌شدند)؛ نامنظمی قاعدگی^۱ (اکثر سیکل های قاعدگی بیمار کوتاهتر از ۲۴ روز یا طولانی تر از ۳۵ روز باشند (۱)؛ و آکنه^۲؛ یافته های آزمایشگاهی شامل $LH/FS>2$ و سطوح بالای آندروژنهای سرم و یافته های سونوگرافی و لاپاروسکوپی به نفع PCOS بود. البته لازم به ذکر است که تمامی نمونه های این مطالعه دارای تمامی علائم بالینی فوق نبوده اند. معیارهای ورود شامل:

۱- تشخیص PCOS بعنوان تنها علت ناباروری؛

۲- سلامت از نظر عوامل لوله ای^۳ و عوامل مردانه^۴ مرتبط با ناباروری؛

۳- عدم پاسخ فولیکولی و تخمک گذاری علی رغم یک دوره درمان با حداکثر دوز کلومیفن (150 mg). در تمام افراد قبل از شروع درمان میزان LH, FSH, پروژسترون، استرادیول، تستوسترون، TSH و پرولاکتین سرم اندازه گیری شد. بیماران بررسی رحم، لوله های رحمی و تخمدانها تحت لاپاروسکوپی تشخیصی قرار گرفتند. آنالیز مایع منی^۵ همسر، میزان پرولاکتین و TSH سرم بیماران برای طبیعی بود. هیچیک از بیماران سابقه عوارض جانبی قابل توجه در اثر مصرف کلومیفن سیترات نظیر: اختلالات بینایی و کبدی نداشتند. برای هر یک از آنها اقدامات ذیل انجام شد:

۱- تجویز خوراکی روزانه ۳ قرص کلومیفن (150 mg) از روز سوم تا هفتم سیکل قاعدگی؛

۲- تجویز یک عدد آمپول مترودین (75 IU) بصورت عضلانی در روز سوم قاعدگی؛

۳- بررسی پاسخ فولیکولی بطور معمول با انجام دو بار سونوگرافی واژینال (یکبار در روزهای ۱۲ تا ۱۴ سیکل

- 1-Irregularity of menstruation
- 2-Acne
- 3-Tubal factors
- 4-male factors
- 5-Semen analysis

دول ۱- فراوانی مطلق و نسبی نوع ناباروری، چگونگی قاعدگی و... بیماران دچار ناباروری به علت PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات

نسبی	مطلق	فراوانی	
		متغیر	
%۸۳/۳	۵۰	اولیه	نوع باروری
		ثانویه	
%۱۶/۷	۱۰	منظم	وضعیت قاعدگی
		نامنظم	
%۹۰	۵۴	دارد	هیرسوتیسم
		ندارد	
%۶۸/۳	۴۱		
%۳۱/۷	۱۹		

نیز پس از تأیید حاملگی با سونوگرافی (پس از هفته هفتم) اتفاق افتاد. از بیماران حامله، ۲ نفر زایمان زودرس داشتند و در ۹ مورد حاملگی تا ترم ادامه یافت. عوارض درمانی جمعاً در ۴ مورد (۶/۷٪) از بیماران دیده شد که در یک مورد فرم خفیف تورم و درد و نفخ شکمی و در ۳ مورد بصورت گرگرفتگی بود. این عوارض در واقع همگی از جمله عوارض مرتبط با کلومیفن بوده و به گنادوتروپین‌ها ارتباطی ندارد.

بر اساس نتایج در جدول شماره ۳ با افزایش سن درصد پاسخ فولیکولی در جمعیت مورد مطالعه افزایش می‌یابد. البته این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P > 0/05$). همچنین با افزایش BMI درصد پاسخ فولیکولی روبه کاهش می‌رود؛ بطوری که افراد با BMI حدود ۲۰-۲۴ که در محدوده BMI طبیعی بودند ۷۲٪ پاسخ فولیکولی، در گروه ۲۵-۲۹ با BMI ۵۶٪ پاسخ فولیکولی و در گروه $BMI \geq 30$ تنها ۳۷٪ پاسخ فولیکولی داشتند. که این تفاوتها از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بستری) در بیمارستان مربوطه بیماران فراهم بود. جهت بررسی داده‌های توصیفی از جداول و برای ارزیابی داده‌های تحلیلی از Fisher test و Chi-Square استفاده شد.

نتایج

براساس نتایج حاصل از این مطالعه میانگین سن در افراد مورد مطالعه $26/30 \pm 3/36$ سال، میانگین شاخص توده بدنی (BMI) $28/41 \pm 19/19 \text{ kg/m}^2$ و میانگین مدت ناباروری $5/03 \pm 2/31$ سال، میانگین LH/FSH $2/17 \pm 9/98$ و میانگین پروژسترون روز ۲۱ $5/14 \pm 3/54 \text{ ng/ml}$ بود. همچنین متغیرهایی چون نوع ناباروری، چگونگی قاعدگی و هیرسوتیسم با ذکر درصد در جمعیت مورد مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۲، جدول فراوانی پیامدها بدنبال مداخله درمانی در گروه مورد مطالعه است و همانطور که مشاهده می‌شود از ۶۰ بیمار، ۳۱ نفر پاسخ فولیکولی داشتند. از این افراد به جز یک بیمار، بقیه تخمک‌گذاری کردند. ۱۵ بیمار تست حاملگی مثبت داشتند و از آنها یک نفر قبل از هفته هفتم حاملگی سقط داشت و ۲ مورد سقط

1-Over weight
2-Obese

جدول ۲- جدول فراوانی مطلق و نسبی پیامدها (Out Come) به دنبال مداخله درمانی در بیماران نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات

عوارض درمانی		زایمان نرم	زایمان زودرس	سقط	حاملگی سونوگرافی	حاملگی شیمیایی	تخمک‌گذاری	پاسخ فولیکولی	متغیر فراوانی
گرگرفتگی (Hot Flush)	تورم درد و نفخ شکم								
۳	۱	۹	۲	۳	۱۴	۱۵	۳۰	۳۱	مطلق
۵	۱/۷	۱۵	۳/۳	۵	۲۳/۳	۲۵	۵۰	۵۱/۷	نسبی

جدول ۳- مقایسه فراوانی مطلق و نسبی ایجاد پاسخ فولیکولی برحسب متغیرهای سن، BMI و وضعیت قاعدگی در بیماران نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات

نتیجه آزمون χ^2 یا فیشر	جمع		منفی		مثبت		پاسخ فولیکولی		متغیرها
	فراوانی نسبی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی	فراوانی مطلق	فراوانی نسبی	فراوانی مطلق			
$P > 0.05$	۴۵	۲۷	۵۶	۲۵	۲۰	۱۲	۲۰-۲۴		سن (سال)
	۳۸/۳	۲۳	۴۸	۱۸/۳۸	۲۰	۱۲	۲۵-۲۹		
	۱۶/۷	۱۰	۳۰	۵	۱۱/۷	۷	۳۰-۳۵		
$P > 0.05$	۱۰۰	۲	۵۰	۱	۵۰	۱	< ۲۰		BMI (kg/m^2)
	۱۰۰	۱۱	۲۸	۳	۷۲	۸	۲۰-۲۴		
	۱۰۰	۲۳	۴۴	۱۰	۵۶	۱۳	۲۵-۲۹		
	۱۰۰	۲۴	۶۳	۱۵	۳۷	۹	≥ 30		
$P > 0.05$	۱۰۰	۵۰	۵۰	۲۵	۵۰	۲۵	اولیه		نوع ناباروری
	۱۰۰	۱۰	۴۰	۴	۶۰	۶	ثانویه		
$P > 0.05$	۱۰۰	۶	۱۷	۱	۸۳	۵	منظم		وضعیت قاعدگی
	۱۰۰	۵۴	۵۲	۲۸	۴۸	۲۶	نامنظم		

بحث

در بیماران مبتلا به PCOS، بالا بودن سطح متوسط LH خون سبب فزونی تولید آندروژن‌ها و به تبع آن ممانعت از انتخاب فولیکول غالب، تخریب و آترزی

در جدول شماره ۴ بیماران از نظر میزان سرمی پروژسترون روز ۲۱ سیکل دسته بندی شدند و درصد حاملگی در هر گروه بررسی شد. در تحلیل آماری، گروه‌ها اختلاف معنی‌داری داشتند ($P < 0.0001$).

جدول ۴- فراوانی مطلق و نسبی ارتباط بین میزان حاملگی و مقدار پروژسترون روز ۲۱ در بیماران نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات

نتیجه آزمون χ^2 یا فیشر	جمع		منفی		مثبت		وقوع حاملگی پروژسترون روز ۲۱ (واحد)
	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	
P < /					-		<
			/		/		-
							≥
	۱۰۰	۶۰	۷۶/۷	۴۶	۲۳/۳	۱۴	جمع

در سال ۱۹۹۹ در کلکته هند، مطالعه‌ای مشابه مطالعه ما انجام شد. معیار انتخاب بیماران و روش انجام مطالعه کاملاً مشابه بود. در ۲۰۰ بیمار مورد مطالعه ۷۹٪ تخمک‌گذاری کردند و ۳۴٪ حاملگی، ۷ مورد سقط خود بخودی، ۲ مورد مرده زایی^۱ و ۱۰ مورد زایمان زودرس و بالاخره ۳۶ مورد حاملگی تا ترم داشتند. نتیجه‌گیری آنها این بود که مترودین با ایجاد محدودیت در تعداد فولیکول‌ها سبب ممانعت از OHSS و چندقلویی می‌شود و تجویز آن بصورت دوز واحد بطور موفقیت‌آمیزی در زنان مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن موجب تخمک‌گذاری می‌شود (۳).

در سال ۲۰۰۰ در چین مطالعه‌ای جهت ارزیابی قابلیت ایمنی تجویز FSH خالص در درمان بیماران مبتلا به PCOS نابارور به دلیل عدم تخمک‌گذاری و مقاوم به کلومیفن سیترات انجام شد. در درصد قابل توجهی از سیکل‌های درمانی تنها یک فولیکول رشد کرده، منجر به حاملگی تک‌قلویی می‌شد و هیچ موردی از OHSS یا عوارض جانبی موضعی یا عمومی دیده نشد. (۴)

فولیکولها و در نهایت عدم تخمک‌گذاری می‌گردد. بطور معمول در این بیماران برای تحریک تخمک‌گذاری از کلومیفن سیترات و در صورت مقاومت به آن، به‌عنوان انتخاب اول از ترکیب کلومیفن و گنادوتروپین استفاده می‌شود. گنادوتروپین‌های در دسترس معمولاً علاوه بر FSH دارای درصد قابل توجهی LH هستند و در هر دوره درمانی در چندین دوز بکار می‌روند و به این طریق بیماران هرچه بیشتر در معرض عوارض جانبی داروها که مهم‌ترین آنها OHSS و حاملگی چندقلویی (جزء بارداری‌های پرخطر) قرار می‌گیرند. امروزه ترکیبات خالص شده‌ای از گنادوتروپین‌ها مانند مترودین (دارای ۹۹٪ FSH و تنها ۱٪ LH) ساخته شده‌اند.

ایده استفاده از مترودین به‌عنوان گنادوتروپین اختصاصی در بیماران مبتلا به PCOS در تحریک تخمک‌گذاری در سال‌های اخیر ذهن محققین را به خود مشغول داشته و در چندین مطالعه فواید استفاده از آن از جهت کاستن عوارض، کوتاهی دوره درمان و درصد قابل توجه تخمک‌گذاری و حاملگی در بیماران، گزارش شده است (۷ و ۸).

1-Still birth

می‌باشد و بنابراین، هیچ اثر سویی جهت تشدید ناباروری بیماران ندارد. تفکیک و دسته‌بندی بیماران براساس متغیرهای مطالعه نشان می‌دهد که ایجاد پاسخ فولیکولی در بیماران ارتباطی با سن، BMI، نوع ناباروری و چگونگی قاعدگی آنها ندارد و نتایج قابل تعمیم، به کل بیماران مبتلا به PCOS (سال‌ها از نظر لوله‌های رحمی و فاکتور مردانه) می‌باشد. ضمناً با توجه به جدول شماره ۴، با آگاهی از میزان پروژسترون روز ۲۱ سیکل قاعدگی (حین درمان مربوطه) در بیماران می‌توان احتمال حاملگی را در آنها پیش‌بینی کرد.

تشکر و قدردانی

از زحمات سرکار خانم‌ها امراللهی و عباسی و سایر پرسنل زحمتکش بخش ناباروری بیمارستان شریعتی بخاطر همکاری صمیمانه و دلسوزانه‌شان در تمامی مدت اجرای طرح، تشکر و قدردانی می‌شود.

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰ در کانادا در مقایسه مترویدین با HMG در زنان مبتلا به PCOS اختلاف معنی داری در میزان بارداری در استفاده از FSH و HMG مشاهده نشد و فواید FSH از جمله خالص بودن و شانس کمتر وقوع OHSS ناشی از آن به‌عنوان دلایلی برای کاربرد گسترده آن در آینده معرفی شد (۶).

هدف از طرح ریزی و اجرای مطالعه حاضر معرفی درمانی آسان، کوتاه مدت و با هزینه‌ای مناسب، با حداقل عوارض جانبی و در کیفیت مناسب جهت بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن که درصد قابل توجهی از مراجعین به مراکز ناباروری را به خود اختصاص می‌دهند، می‌باشد. نکته جالب در این مطالعه آن بود که در تمام بیمارانی که پاسخ فولیکولی داشتند، تنها یک فولیکول غالب ایجاد شده بود و در واقع همین امر مانع بروز چندقلویی و فرم‌های متوسط و شدید OHSS بود.

لازم به‌ذکر است مترویدین فاقد اثرات تراژونیک

References

- 1- Speroff leon; Glass Robert H., Kase Nathan G. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincot Williams & Wilkins, 6th Edition 1999;(12):492-7,(15):577,(30):1102-5.
- 2- Ernest N.H., Flora T.O., William S.W., Ho P.C. A prospective, open randomized clinical study to assess the efficacy and safety of two gonadotropin preparations administered in who group II anovulatory subfertile women. Obs Gyn Res. 1988;24(5):355-61.
- 3- Ghosh S., Goswami S., Chakravarty B.N. Induction of ovulation with a single dose of Metrodine - HP in PCOS. 56th Annual Meeting of the American Society for Reproduction Medicine. Fertil Steril 2000;74(3):33.
- 4- Chen W., Zhang Y., Dai Q. Chronic low dose follicle stimulation hormone step up regimen in the treatment of polycystic ovary syndrom related anovulatory infertility with clomiphene resistance. Zhonghau Fu Chan Ke Za Zhi. 2000;35(10): 588-90.
- 5- Raj S.G., Berger M.J., Grimes E.M., Taymor ML. The use of gonadotropins for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. Fertil Steril. 1977;28(12):1280-4.
- 6- Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Ovulation induction with urinary follicle stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for clomiphene resistant polycystic ovary syndrom. Syst Rev 2000; 2:CD000087:1.
- 7- Nugent, D., Vandekerckhove P., Hughes E., Arnot M., Lifford R. Gonadotropin therapy for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrom. Cochrane Database

Sys Rev 2000;4:CD 0001410:1-2.
8- Homburg R., Howles CM. Low dose FSH
therapy for anovulatory infertility associated with

polysystic ovary syndrom: rational, results,
reflections and refinements. Hum Reprod Update.
1999;5(5):493-9.

Archive of SID