

## مقدمه

بیماری تخمدان پلی‌کیستیک<sup>۱</sup> یکی از بیماری‌های شایع است که با عدم تخمک‌گذاری<sup>۲</sup> و هیرسوتیسم<sup>۳</sup> و اختلال قاعدگی<sup>۴</sup> همراه می‌باشد (۱-۲). شیوع اختلال تخمک‌گذاری در جمعیت عمومی ۳۰-۴۰٪ است (۳) و میزان شیوع آن در دوره قبل از یائسگی ۱۰-۵۰٪ می‌باشد (۴-۲). اولین قدم در درمان PCOS<sup>۵</sup> کاهش وزن و پس از آن درمان دارویی است (۳). کلومیفن سیترات<sup>۶</sup> اولین دارو برای القای تخمک‌گذاری در این بیماران است. در بیماران دچار هیپرآندروژنمی<sup>۷</sup> که اضافه وزن زیادی دارند احتمال عدم پاسخ به کلومیفن وجود دارد. دلایل شکست درمان، افزایش LH در مرحله فولیکولی و اختلالات ناشی از افزایش بی‌موقع LH و غلظت بیش از حد آندروژنها و هیپرانسولینمی است (۲). اگر بیمار با دوز حداکثر ۱۵۰ mg کلومیفن تخمک‌گذاری نکند و یا پس از ۶ ماه درمان با کلومیفن در غیاب علل دیگر ناباروری، پاسخ مناسب دیده نشود از روشهای دیگر تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌کنند (۱). افزودن دگزامتازون و القای تخمک‌گذاری با کمک HMG<sup>۸</sup> و GnRH<sup>۹</sup> از روشهای دیگر درمان بیماران می‌باشد که هر کدام از این روشها مزایا و معایبی دارد (۱). مقاومت به انسولین در ایجاد این سندرم نقش مهمی بازی می‌کند (۵). از نظر تئوری، درمان مقاومت به انسولین یکی از راههای درمان این بیماران است؛ بنابراین داروهائی مانند متفورمین<sup>۱۰</sup> و تروگلیتازون<sup>۱۱</sup> کمک‌کننده می‌باشند. گزارشات متعددی در مورد اثرات مفید متفورمین (۶) و تروگلیتازون (۷) در زنان مبتلا به PCOS

گزارش شده است. متفورمین با افزایش حساسیت به انسولین و کاهش قابل توجه گلیکونئوژنز و کاهش میزان پایه و تحریک‌شده LH و غلظت تستوسترون آزاد، موجب اصلاح و بهبود اصلاح تخمک‌گذاری می‌گردد. درمان با کلومیفن بدلیل افزایش احتمال سرطان تخمدان (۸)، در تعدادی از بیماران مبتلا به PCOS که به درمان جواب نمی‌دهند باید به حداقل رسانده شود (۹). درمان با متفورمین می‌تواند تاثیر کلومیفن را افزایش داده و تعداد سیکل‌های درمان را کاهش دهد.

استفاده از HMG در تحریک تخمک‌گذاری کمک‌کننده می‌باشد؛ ولی بدلیل عوارض جانبی دوز معمول HMG (تحریک بیش از حد تخمدان و چند قلوئی) با استفاده از دوز پائین HMG می‌توان عوارض آن را کاهش داد (۱۰). این مطالعه به منظور استفاده از اثرات مفید متفورمین مانند کاهش سیکل ناموفق و کاهش حساسیت به گنادوتروپین، عدم تحریک بیش از حد تخمدان و چند قلوئی در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن انجام شد.

## مواد و روشها

این مطالعه کارآزمائی بالینی روی تعدادی از خانمهای نابارور مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهراء (س) بابل در طی یکسال (۱۳۸۰)، با محدوده سنی ۳۴-۱۹ انجام شد. از ۳۰۰ خانم نابارور مبتلا به PCOS، ۳۴ نفر از بیماران مقاوم به درمان با کلومیفن (بیماران فاقد تخمک‌گذاری با دوز ۱۰۰ mg و حداکثر ۱۵۰ mg در سیکل بعدی تخمک‌گذاری) وارد مطالعه شدند. کسانی که دارای مشکل ناباروری ناشی از فاکتور لوله‌ای، مردانه یا علل دیگر ناباروری بودند از مطالعه خارج گردیدند. ناباروری اولیه به مواردی اطلاق می‌شود که بیمار تا به حال حاملگی نداشته و از ابتدا دچار ناباروری بوده است. در صورتیکه ناباروری

- 1-Polycystic Ovary Disease
- 2-Unovulation
- 3-Hirsutism
- 4-Menstrual disorder
- 5-Polycystic Ovary Syndrome
- 6-Clomiphene Citrate
- 7-Hyperandrogenemia
- 8-Human Menopausal Gonadotropin
- 9-Gonadotropin Releasing Hormone
- 10-Metformin
- 11-Troglitazone

زمان آمپول HCG (Organon)  $5000 IU$  جهت ایجاد حداکثر LH تجویز و ۳۶ ساعت بعد IUI انجام شد. در صورت مشاهده ۴ فولیکول یا بیشتر با قطر بیش از  $16mm$ ، HCG تزریق نمی‌شد. در صورت به تأخیر افتادن سیکل قاعدگی به مدت ۲ روز، یا مثبت بودن تست  $\beta$  HCG در هفته ۵ و سونوگرافی واژینال و دیدن ساک، حاملگی تأیید می‌گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماري SPSS و آزمونهای آماری Chi-Square و T-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و  $P < 0.05$  معنی‌دار تلقی شد.

### نتایج

از ۳۴ خانم نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن، ۳۲ نفر مبتلا به ناباروری اولیه بودند و ۱۲ نفر ناباروری ثانویه داشتند. میانگین سن در گروه A (دریافت‌کننده متفورمین همراه با HMG با دوز پایین)  $24.94 \pm 3.15$  و در گروه B (دریافت‌کننده HMG با دوز پایین  $26.4 \pm 4.70$  بود. در همه بیماران، یافته‌های سونوگرافی PCOS را تأیید نمود. ۲۴ نفر (۷۰٪) دچار چاقی و الیگومنوره بودند.

۶ نفر (۱۱٪) آمنوره داشتند. ۳ بیمار (۸٪) دارای سیکل نامنظم بودند. هیرسوتیسم در ۲۷ بیمار (۷۹٪) وجود داشت. تست تحمل گلوکز در یک مورد (۲٪) مختل بود. در گروه A، ۵ مورد (۲۹٪) و در گروه B ۲ مورد (۱۱٪) بارداری دیده شد؛ که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول شماره ۱). در گروه A ۴ مورد (۲۳٪) و در گروه B ۵ مورد (۲۹٪) مقاومت به انسولین داشتند که از این تعداد در گروه A در تمامی موارد و در گروه B در یک مورد رشد فولیکول مناسب دیده شد. همچنین در گروه A به علت رشد نامناسب فولیکول بعد از روز نهم تنها ۴ نفر (۱۲٪)،

ثانویه هنگامی است که فرد قبلاً حاملگی داشته و سپس دچار ناباروری شده است. ۳۴ بیمار به طور تصادفی یک درمیان به دو گروه مساوی ۱۷ نفری تقسیم شدند. معیارهای ورود، الیگومنوره<sup>۱</sup> مزمن (طول سیکل بیشتر از ۴۰ روز برای مدت ۶ ماه) یا آمنوره<sup>۲</sup> (قطع کامل قاعدگی بیش از ۶ ماه) و اثبات عدم تخمک‌گذاری (با استفاده از سونوگرافی) با دوز حداکثر  $150mg$  کلومیفن بمدت ۵ روز در فاز فولیکولی بود.

در روز سوم قاعدگی آزمایشات LH و FSH با استفاده از کیت (RADIM-ITALY)، انسولین با استفاده از کیت (DRG-USA) و تست تحمل گلوکز (GTT)<sup>۳</sup> (کیت پارس آزمون) انجام شد. در تمامی بیماران برای شروع سیکل، با تجویز  $10mg$  مدروکسی-پروژسترون بمدت ۱۰ روز، خونریزی ایجاد شد. در گروه A از روز سوم سیکل  $500mg$  متفورمین سه بار در روز (برای کاهش عوارض، شروع روزانه یک عدد قرص با غذای اصلی سپس دو بار و نهایتاً سه بار در روز) تجویز گردید. در سیکل بعدی از روز سوم قاعدگی بعد از انجام سونوگرافی واژینال (Fokuda Danshi-Japan) با پروب  $5MH$  در صورتیکه ضخامت اندومتر کمتر از  $5mm$  و قطر فولیکول تخمدان بیش از  $14mm$  بود علاوه بر متفورمین، HMG (Merional Swissmedic-Swiss) یک دوم (نصف) آمپول معادل  $37/5 IU$  برای ۶ روز تجویز گردید. برای گروه B از روز سوم سیکل، روزانه نصف آمپول HMG برای مدت ۶ روز تجویز شد. برای هر دو گروه در روز نهم سیکل مجدداً سونوگرافی انجام شد. در صورتیکه قطر فولیکول  $8mm$  یا کمتر بود آمپول HMG یک عدد روزانه برای ۴ روز تجویز گردید و اگر قطر فولیکول بیشتر از  $8mm$  بود نصف آمپول تجویز می‌گردید تا قطر فولیکول به  $16-18mm$  برسد. در این

1-Oligomenorrhoea

2-Amenorrhoea

3-Glucose Tolerance Test

4-LH Surge

5-Intrauterine Insemination

## جدول ۱- توزیع فراوانی مطلق و نسبی تعداد فولیکولها با رشد فولیکولی مناسب و حاملگی

در دو گروه افراد مبتلا به PCO تحت درمان با متفورمین به همراه HMG با دوز پایین و HMG با دوز پایین به تنهایی

متغیر	فراوانی مطلق فولیکول بیش از ۸mm	فراوانی مطلق فولیکول با قطر ۱۶-۱۸mm	فراوانی مطلق (نسبی) افراد با رشد فولیکول مناسب	فراوانی مطلق (نسبی) موارد حاملگی
گروه A	۵۳	۴۸	۱۳ (۷۶/۵)	۵ (۲۹/۴)
گروه B	۳۲	۲۱	۹ (۵۲/۹)	۲ (۱۱/۸)

گروه A) دریافت کننده متفورمین + HMG با دوز پایین

گروه B) دریافت کننده HMG با دوز پایین

خواهان باروری هستند می‌توان نتایج درمان را با متفورمین مؤثرتر نمود. براساس این نتایج ابتدا این بیماران باید از نظر قند خون کنترل شوند. در صورت طبیعی بودن قند و سطح انسولین، اضافه کردن متفورمین نتیجه خوبی همراه ندارد. با توجه به مطالعه Sturrocer در بیماران مبتلا به PCOS استفاده از متفورمین در تمام بیماران باعث افزایش تخمک‌گذاری نمی‌شود (۱۱). در مطالعه Nestler نیز یک سوم بیماران با متفورمین خودبخود حاملگی داشتند؛ در صورتیکه در بیماران تحت درمان با دارو نما<sup>۱</sup> ۴٪ حاملگی ایجاد شد. استفاده از متفورمین به مدت ۷ هفته باعث ۷۵٪ افزایش

آمپول HMG با دوز یک آمپول بمدت ۴ روز دریافت نمودند؛ در حالیکه در گروه B ۸ نفر به دلیل رشد نامناسب فولیکول نیاز به یک آمپول HMG برای ۴ روز داشتند. دو گروه از نظر تعداد آمپول مصرفی و میزان روزهای تحریک تفاوت معنی‌داری نداشتند (جدول شماره ۲). در ۵ بیمار از گروه A و ۴ بیمار از گروه B مقاومت به انسولین وجود داشت.

در هر ۵ بیمار گروه A، رشد فولیکولی مناسب مشاهده شد و در گروه B از ۴ بیمار مقاوم به انسولین فقط در یک نفر رشد فولیکولی مناسب مشاهده گردید.

## جدول ۲- توزیع طول مدت فولیکوژنز و تعداد آمپولهای HMG مصرفی در دو گروه افراد مبتلا به PCO تحت درمان

با HMG همراه با متفورمین و HMG با دوز پایین به تنهایی

متغیر	طول مدت فولیکوژنز	تعداد آمپولهای مصرفی برای هر نفر	کل آمپولهای HMG مصرفی
گروه A	۱۰/۵±۱/۴	۶/۲±۱/۴۲	۱۰۴
گروه B	۱۰±۱/۴	۶/۶±۱/۰۳	۱۰۳

## بحث

در تخمک‌گذاری شده است؛ که اثر مصرف متفورمین را بمدت طولانی نشان می‌دهد (۱۲).

براساس نتایج این مطالعه، در همه بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن نمی‌توان از متفورمین استفاده کرد؛ ولی در بیمارانی که مقاومت به انسولین دارند و

1-Placebo

گلوکز طبیعی داشتند، اثر مثبتی روی تخمک‌گذاری مشاهده نشد (۱۷). در بیماران این مطالعه ۳۳ نفر تست تحمل گلوکز طبیعی داشتند و فقط یک بیمار تست تحمل گلوکز غیر طبیعی داشت که می‌توان علت عدم پاسخ به متفورمین را به دلیل طبیعی بودن قند دانست.

در این مطالعه ۴ بیمار در گروه درمان متفورمین همراه با HMG، مقاومت به انسولین داشتند که در تمامی موارد، رشد فولیکولی مناسب دیده شد. ولی در گروه B از ۵ نفر، تنها در یک مورد رشد فولیکولی وجود داشت؛ که می‌تواند اثر متفورمین را در بیماران هیپرانسولینمی نشان دهد. در این دسته از بیماران بهتر است از متفورمین استفاده شود. نتایج مطالعه ما نشان می‌دهد که در استفاده از متفورمین در بیماران مبتلا به PCOS باید دقت نمود و همچنین نشان می‌دهد که متفورمین برای همه بیماران مبتلا به PCOS، مفید نمی‌باشد. بنابراین توصیه می‌گردد ضمن مطالعه گسترده‌تر بر روی تعداد نمونه بیشتر، از متفورمین در بیماران هیپرانسولینمی مقاوم به درمان با کلومیفن استفاده گردد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاران گرامی مرکز ناباروری حضرت فاطمه الزهرا (س) شهرستان بابل سرکار خانم غفرانی، سلیمانی، دکتر علی بیژنی و همچنین دوستان گرامی در مؤسسه فرهنگی مهرآوران، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

مطالعه Deleov نیز نشان داد که رشد فولیکولی مناسب در گروه دریافت‌کننده متفورمین بیشتر می‌باشد (۱۳). همچنین در مطالعه Vandermoln متفورمین بطور مشخصی میزان تخمک‌گذاری را افزایش داد (۱۴). در مطالعه زینالزاده و همکاران تعداد فولیکولهای با رشد مناسب در گروه دریافت‌کننده متفورمین همراه با HMG بیشتر از گروه دریافت‌کننده HMG (۸ فولیکول در مقابل ۲۱) بوده است (۱۵). Seale نشان داد متفورمین در بازگشت سیکل قاعدگی و حاملگی در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به انسولین نتیجه بخش می‌باشد. همچنین این مطالعه نشان داد که متفورمین از طریق افزایش حساسیت به انسولین در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن قادر به اصلاح رشد فولیکولی می‌باشد (۱۶).

در مطالعه دیگری، Yarali بمدت ۶ هفته از متفورمین استفاده کرد. مشخص گردید که متفورمین اثری روی تخمک‌گذاری بیماران با قند طبیعی ندارد و همچنین اثری روی درمان با FSH نیز نداشته است (۱۷). در این مطالعه در تمام بیماران دچار PCOS استفاده از متفورمین باعث افزایش تخمک‌گذاری نشده است. این مطالعه در بیمارانی انجام شد که تمایل به بارداری داشتند.

همچنین میزان تخمک‌گذاری، میزان حاملگی و تعداد فولیکول تفاوتی در بیماران بدون مصرف متفورمین و با متفورمین نداشته و میزان گنادوتروپین مصرفی کاهش پیدا نکرد. در مطالعه Yarali هم که بیماران آنها بمدت ۶ هفته متفورمین مصرف کردند، در آن دسته از بیمارانی که مقاوم به کلومیفن بودند، ولی تست تحمل

## Reference

1-Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility. 6th Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 1999;PP:487-513.

2-Ryan K.J., Berkwits R.S., Barbieri R.L., Dunaif A. Kistners Gynecology & Womens Health. 7th Edition, A Times Mirror Co. 1999;PP:443-462.

- 3-Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novaks Gynecology. 13th Edition, Baltimore Williams & Wilkins. 2002; PP:876.
- 4-Martens J.W., Geller D.H., Arlt W. Enzymatic activities of P450c 17 stably expressed in fibroblasts from patients with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(11): 4338-46.
- 5-Luboureaux S., Barbosa S., Rodin P., Rohmer V. Polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(72):282-5.
- 6-Velazques E.M., Mendoza S.T., Sosa F., Glueck C.J. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabol Clin Exp.* 1994;(43):647-654.
- 7-Dunaif A., Scott D., Finegood D., Quintana B., Whitcomb R. The insulin sensitising agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81: 3299-3306.
- 8-Rossing M.A., Daling J.R., Weiss N.S., Moore D.E., Self S.G. Ovarian tumours in a cohort of infertile women. *N Engl J Med.* 1994;331:771-776.
- 9-Lobo R.A., Gysler M., March C.M., Goebelsmann U., Mishel D.R. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* 1982;37:168-174.
- 10-Roy M.B., HomBurg B.S. Polycysticovary syndrome. *Martin Dunitz LTD.* 2001;P:12.
- 11-Sturrock N.D., Lannon B., Fay T.N. Metformin dose not enhance ovulation induction in clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53(5): 469-73.
- 12-Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S., Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *Diabetologia.* 1998;338:1876-1880.
- 13-DeLoe V., La Marca A., Ditto A., Morgante G., Cianic A. Effect polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999;72(72): 282-5.
- 14-Vandermolen D.T., Ratts V.S., Evans W.S. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrat alone. *Fertil Stril.* 2001;75(2):310-5.
- ۱۵-زینالزاده مهتاب، آلیاسین اشرف، آقاحسینی مرضیه. موفقیت حاملگی بدنبال مصرف متفورمین در بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک تحت درمان با ART. *مجله باروری و ناباروری.* ۱۳۸۱، سال سوم، شماره ۱۰، ۲۴-۱۹.
- 16-Seale F.G., Robinson R.D., Neal G.S. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrome a report of the three cases. *J Repred Med.* 2000;45(6):507-10.
- 17-Yarali H., Yildyz B.O., Demiroglu A. Co-administration of metformin during FSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant PCOS. *Hum Reprod.* 2002;17(9): 2481-2.