

مقایسه‌ی زنان باردار شده و نشده مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سترات به درمان ترکیبی متفورمین و لتروزول

اعظم آذرگون^{۱*} (M.D)، جعفر علاوی طوسی^۲ (M.D)

۱ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمؤمنین، گروه زنان

۲ - دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان فاطمیه، گروه پاتولوژی

۳ -

چکیده

سابقه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع ترین علت‌های ناباروری است. کلومیفن سترات، اولین داروی انتخابی برای القای تخمک گذاری در این بیماران است. درصد زیادی از این بیماران به دوزهای ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن سترات در روز پاسخ مناسب می دهند. در صورت عدم مشاهده اوولاسیون تا دوز ۱۵۰ میلی گرم در روز، بیمار مقاوم به کلومیفن سترات محسوب می شود. هدف این مطالعه بررسی مقایسه زنان باردار شده و نشده به درمان ترکیبی متفورمین و لتروزول در بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سترات بود. علاوه بر این میزان اوولاسیون، میزان حاملگی و میزان تولد زنده نیز بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۱۰۶ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سترات مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) سمنان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۴ مورد مطالعه قرار گرفتند. به همه بیماران به مدت ۶ تا ۸ هفته متفورمین با دوز ۱۵۰۰ میلی گرم روزانه (۵۰۰ میلی گرم ۳ بار در روز) تجویز شد و سپس تحت درمان توأم لتروزول با دوز روزانه ۲/۵ میلی گرم از روز ۳ تا ۷ دوره قاعدگی قرار گرفتند. زمانی که تخمک گذاری در دوز ۲/۵ میلی گرم لتروزول اتفاق نیفتاد، دوز لتروزول در سیکل‌های بعدی به ۵ و سپس ۷/۵ میلی گرم افزایش یافت.

یافته‌ها: از ۱۰۶ بیمار تحت درمان با متفورمین ۱ نفر به علت حساسیت دارویی به شکل راش پس از مصرف متفورمین از مطالعه خارج شد. از ۱۰۵ بیمار ۱۴ بیمار (۱۳/۳۳٪) با متفورمین به تنهایی حامله شدند. از ۹۱ بیمار باقیمانده که وارد مرحله درمانی لتروزول با متفورمین شدند، تا انتها ۸۳ (۹۱/۲٪) نفر تخمک گذاری داشتند. در مجموع میزان حاملگی در انتهای مطالعه ۶۰ نفر به ازای ۱۰۵ نفر (۵۷/۱۴٪) بود. از این ۶۰ حاملگی ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) سقط، ۵ مورد (۸/۳٪) زایمان زودرس و ۴۵ نفر (۷۴/۹٪) زایمان ترم داشتند. نتایج نشان داد که بین خانم‌های حامله با غیر حامله در طول مدت نازایی، BMI، میزان LH، FSH و نسبت LH/FSH، تصویر pco در سونوگرافی در یک یا هر دو تخمدان، فرم منس (الیکومنوره، آمنوره) و هیرسوتیسم تفاوت معنی داری وجود نداشت. تنها تفاوت معنی دار (P=۰/۰۰۸) کمتر بودن سن خانم‌های حامله (۳/۷۴±۲۴/۴۷) نسبت به خانم‌های غیر حامله (۵/۵۷±۲۷/۲۳) بود.

نتیجه گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی متفورمین با دوزهای افزایشی لتروزول منجر به میزان حاملگی بالا در بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می شود. استفاده از این روش درمانی فقط از سن بیمار متاثر می شود، بدین معنی که در خانم‌های نسبتاً جوان تر موثر تر است.

واژه‌های کلیدی: القای تخمک گذاری، حاملگی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، مقاوم به کلومیفن سترات، متفورمین، لتروزول

مقدمه

داده است. این سندروم با عدم تخمک گذاری مزمن و افزایش سطح آندروژن خون مشخص می شود و شایع ترین علت نازایی در آمریکاست [۱]. در این دسته از بیماران برای القای تخمک گذاری اولین داروی انتخابی، داروهای ضد استروژنی مثل کلومیفن سترات است. که با وجود میزان تخمک گذاری

سندرم تخمدان پلی کیستیک (Plycystic overy syndrome, PCOS) یکی از شایع ترین علت‌های ناباروری می باشد و ۵-۱۰٪ زنان در سنین باروری را تحت تاثیر قرار

علائم واضح یک بیماری که قابل درمان باشد ظاهر نمی‌شوند [۷]. یک درمان موثر دیگر جهت تحریک تخمک‌گذاری، درمان با گونادوتروپین هاست ولی باعث افزایش حاملگی چند قلوئی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (Ovarian hyper stimulation syndrome OHSS) و هزینه بالاتر در مقایسه با کلومیفن خواهد شد [۸].

از داروهای مصرفی دیگر در افراد مقاوم به کلومیفن سیترات، لتروزول می‌باشد که یک داروی مهارکننده آنزیم آروماتاز است و باعث کاهش سطح استروژن می‌شود که اخیراً جهت تحریک تخمک‌گذاری به کار می‌رود. در یک مطالعه مصرف روزانه ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول به مدت ۵ روز در زنان مقاوم به کلومیفن سیترات باعث تخمک‌گذاری شد و میزان حاملگی در مقایسه با کلومیفن سیترات بیش تر بود [۹]. اگر چه تجربه درمان با لتروزول هنوز محدود است ممکن است این مهارکننده آروماتاز به عنوان درمانی برای بیماران PCOS مقاوم به درمان در نظر گرفته شود و حتی به عنوان درمان اولیه باشد.

در مطالعات مختلف اثرات متفورمین و لتروزول به تنهایی در افراد مقاوم با کلومیفن بررسی شده ولی ترکیب این دو دارو فقط در یک مطالعه آن هم در ۳۰ بیمار بررسی شده است [۶]. در یک مطالعه در ۴۴ بیمار مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول قرار گرفتند مقایسه‌ای بین افراد پاسخ‌دهنده به درمان و افراد غیر پاسخ‌دهنده از نظر سن، طول مدت نازائی (به سال)، BMI، فرم منس (الیگومنوره، آمنوره)، هیرسوتیسم، دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن، میزان LH، FSH و نسبت LH/FSH انجام شد که این اختلاف معنی‌دار نبود ولی به علت تعداد نمونه کم پیشنهاد به مطالعه دیگری با حجم نمونه بیش‌تری شده بود [۷]. از آن‌جای که در این افراد درمان با متفورمین باعث افزایش اوولاسیون و میزان حاملگی می‌شود و در چندین مطالعه مهارکننده آروماتاز نیز در این افراد موثر بوده است، درصدد برآمدیم اولین مطالعه را با تعداد بیش‌تری از افراد مقاوم به کلومیفن تحت درمان ترکیبی متفورمین و لتروزول به صورت افزایش مرحله‌ای دوز

۸۵-۶۰٪ میزان حاملگی با آن فقط ۴۵-۳۳٪ در هر سیکل است که این اختلاف می‌تواند به علت اثرات محیطی آنتی‌استروژنیک کلومیفن سیترات باشد [۳،۲]. علت دیگر این اختلاف تخلیه دراز مدت رسپتورهای استروژن در سطح آندومتر می‌باشد که باعث نازک شدن آندومتر در بیماران تحت درمان با کلومیفن و کلومیفن HMG نسبت به سیکل طبیعی و سیکل‌های با مصرف HMG به تنهایی می‌باشد. این هم می‌تواند دلیلی دیگر برای میزان حاملگی پایین‌تر علی‌رغم میزان بالای تخمک‌گذاری در بیماران تحت درمان با کلومیفن باشد [۳].

بسیاری از خانم‌های مبتلا به PCOS با وجود سطح بالای انسولین، مقاوم به انسولین هستند و در معرض دیابت غیر وابسته به انسولین می‌باشند. هیپرانسولینمی به نظر یک نقش مهم در پاتوژنز PCOS دارد. از آن‌جایی که متفورمین حساسیت بافت به انسولین را افزایش می‌دهد و با کاهش سطح انسولین خون همراه است، در درمان PCOS به کار رفته است و در چندین مطالعه نشان داده شده که تخمک‌گذاری با مصرف متفورمین به تنهایی و همراه با کلومیفن سیترات افزایش یافته و میزان حاملگی در افرادی که مقاوم به کلومیفن سیترات بوده‌اند با مصرف متفورمین بهبود پیدا کرده است [۵،۴،۱]. در ۷۰٪ بیماران با دوزهای ۵۰-۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن در روز پاسخ مناسب دیده می‌شود. ولی در صورتی که تخمک‌گذاری تا دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در روز دیده نشود بیمار جزء بیماران مقاوم به کلومیفن سیترات محسوب می‌شود [۶].

درمان‌های مختلفی در افراد مقاوم به کلومیفن جهت تحریک تخمک‌گذاری وجود دارد که شامل افزایش طول دوره درمان با کلومیفن، استفاده از دوزهای بالاتر آن، مصرف دگزامتازون به همراه آن (جهت کاهش تولید آندروژن آدرنال)، استفاده از بروموکریپتین (در حضور گالاتوره یا هایپرولاکتینمی) و قرص‌های ضد بارداری (جهت سرکوب LH قبل از درمان) می‌باشند، ولی فواید این‌ها به شرایط خاصی محدود است و خیلی از این افراد مقاوم به کلومیفن با

با گرفتن شرح حال و معاینه دقیق فرم منس (الیگومنوره، آمنوره)، طول مدت نازائی، هیستوتیسم و BMI در پرسش‌نامه‌ها ثبت شد. در تمام بیماران روز سوم سیکل میزان LH (mIU/ml)، FSH (mIU/ml)، به روش الیزا اندازه‌گیری شد. از طبیعی بودن عمل‌کرد تیروئید، سطح پرولاکتین، هیستروسالپینگوگرافی و تجزیه مایع منی همسر بیمار قبل از مطالعه اطمینان حاصل شد. بیمارانی که با کلومیفن تا دوز ۱۵۰ mg تخمک‌گذاری نداشتند، مقاوم به کلومیفن تعریف شدند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: سابقه نارسائی کبد- کلیه- قلب و عروق- دیابت یا مصرف‌کننده داروهای مؤثر بر ترشح و عمل انسولین یا هرگونه معنی برای دریافت متفورمین که این موارد از مطالعه خارج شدند.

روش کار. به تمام بیماران روزانه ۱۵۰۰ mg متفورمین (Apotex Toronto) (۵۰۰ mg) سه بار در روز هفته اول روزی یک عدد، هفته دوم روزی دو عدد و هفته سوم روزی سه عدد) به مدت ۸-۶ هفته تجویز شد. در صورت بارداری طی این فاصله بیمار از مطالعه خارج شد. در صورت عدم بارداری بعد از این مدت به همه بیماران از روز ۷-۳ سیکل یک عدد قرص لتروزول ۲/۵ mg روزانه داده شد. بررسی تخمک‌گذاری با استفاده از سونوگرافی واژینال (ترانس دیوسر ۶/۵ مگاهرتز، هوندا، ژاپن) از روز دهم سیکل یک روز در میان انجام شد. وقتی حداقل یک فولیکول با قطر ۱۸ میلی‌متر دیده شد، ۱۰۰۰۰ واحد HCG (Choriomon Humans) (Choriongonadotropin) عضلانی تزریق شد. از ۲۴ ساعت بعد از تزریق HCG بیماران یک‌روز در میان تا یک هفته مقایسه داشتند. در صورت تاخیر قاعدگی همراه تخمک‌گذاری تست BHCG انجام شد. حاملگی در صورت رؤیت جنین و FHR در هفته ۷ حاملگی با سونوگرافی واژینال به اثبات می‌رسید. در صورت موفقیت درمان، متفورمین تا دیدن FHR در سونوگرافی ادامه پیدا کرد. در صورت وقوع تخمک‌گذاری بدون حاملگی متفورمین ادامه پیدا کرد و بیماران در دو سیکل دیگر درمان متفورمین با دوز

مقایسه‌ی زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به... لتروزول انجام دهیم و سپس زنان باردار را با زنان غیر باردار مقایسه کنیم و ببینیم این پروتکل درمانی در کدام افراد موثرتر است.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و نمونه‌ها. این مطالعه از نوع مقطعی توصیفی بوده که در آن ۱۰۶ نفر از بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک نازائی بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) شهرستان سمنان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۴ که مبتلا به سندرم PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات بودند تحت درمان با متفورمین و لتروزول قرار گرفتند. پس از توضیح کامل در مورد نحوه اجرای طرح و اهداف آن از کلیه زنان مورد مطالعه درخواست شد که فرم رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در مطالعه را امضاء کنند و اطمینان داده شد که اطلاعات بیماران محرمانه باقی می‌ماند. معیارهای تشخیصی سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس پانل ESHRE-ASRM سال ۲۰۰۳ [۱۰] بود:

۱- عدم تخمک‌گذاری یا اولیگواوولاسیون
 ۲- شواهد کلینیک یا بیوشیمیایی افزایش آندروژن خون (شواهد بیوشیمیایی شامل سطح بالای آندروژن، افزایش LH و افزایش نسبت LH/FSH است. شواهد کلینیکی شامل: هیستوتیسم، آکنه، آلوپسی (وجود آلوپسی به تنهایی نشانه ضعیف‌تری است مگر این‌که در افراد با اولیگواوولاسیون همراه باشد). هم‌چنین رد علت‌های دیگر (بیماری مادرزادی هیپرپلازی آدرنال، تومور مترشحه آندروژن از آدرنال یا بیماری کوشینگ).

۳- وجود مورفولوژی PCOS در سونوگرافی: شامل وجود تعداد ۱۲ یا بیش‌تر فولیکول ۲-۹ میلی‌متری یا افزایش حجم تخمدان بیش‌تر از 10 cm^3 در سونوگرافی مورد توجه است. این معیارها باید حداقل در یک تخمدان موجود باشند و بهترین زمان سونوگرافی روز سوم تا پنجم سیکل می‌باشد.

تشخیص PCOS در صورت داشتن دو مورد از سه معیار تشخیصی فوق می‌باشد.

متفورمین شدند، تا انتها ۸۳ نفر تخمک‌گذاری داشته (۹۱/۲٪) و در کل ۲۱ نفر در مرحله ۲/۵ میلی‌گرم، ۲۱ نفر در مرحله ۵ میلی‌گرم و ۴ نفر در مرحله ۷/۵ میلی‌گرم حامله شدند در مجموع میزان حاملگی در انتهای مطالعه ۶۰ نفر به ازای ۱۰۵ نفر (۵۷/۱۴٪) بود.

جدول ۱. مشخصات دموگرافیک، کلینیکال و هورمونال افراد مورد مطالعه

متغیرها	کل بیماران	
سن	۲۵/۶۵ ± ۴/۷۹*	
شاخص توده بدنی (BMI)	۲۶/۹۶ ± ۴*	
طول مدت نازایی	۳/۴۷ ± ۲/۹۲*	
نازایی اولیه (درصد)	۷۸ (۷۳/۶۵٪)	
چهره PCO در سونودر دو تخمدان	۸۴ (۷۹/۲٪)	
الگوی منس	الیگومنوره	۶۶ (۶۲/۲۶٪)
	آمنوره	۴۰ (۳۷/۷۳٪)
هیروسوتیسم	۳۹ (۳۶/۷۹٪)	
LH(mIu/ml)	۸/۳۰ ± ۶/۲۶*	
FSH(mIu/ml)	۵/۶۵ ± ۲/۸۸*	
LH/FSH	۱/۷۹ ± ۱/۸۴*	

* میانگین ± انحراف استاندارد.

از این ۶۰ حاملگی ۱۰ مورد (۱۶/۷٪) سقط، ۵ مورد (۸/۳٪) زایمان زودرس و ۴۵ نفر (۷۴/۹٪) زایمان ترم داشتند. خاتمه‌های حامله با غیر حامله از نظر سن، طول مدت نازایی، BMI، میزان LH، FSH و نسبت LH/FSH، تصویر PCO در سونوگرافی در یک یا هر دو تخمدان، فرم منس، (الیگومنوره، آمنوره) و هیروسوتیسم با هم دیگر مقایسه شدند به غیر از سن در موارد دیگر، با هم دیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند به طوری که خانم‌های حامله میانگین سنی آنها ۳/۷۴ ± ۲۴/۴۷ بود ولی سن خانم‌های غیر حامله ۵/۵۷ ± ۲۷/۲۳ بود (P=۰/۰۰۸) و این نشان داد که خانم‌های حامله از سن کمتری برخوردار بودند (جدول ۲). در هیچ‌کدام از حاملگی‌های رخ داده در جنین ناهنجاری عمده دیده نشد. طی مصرف داروی متفورمین به جزء یک مورد که به خاطر راش از مطالعه خارج شد عوارض آن قدر خفیف بود که منجر به قطع دارو نشد و بیمار با تمایل خود پس از چند روز ادامه مصرف به خوبی دارو را تحمل کرده است.

۲/۵ میلی‌گرم لتروزول شرکت کردند، زمانی که تخمک‌گذاری در دوز ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول اتفاق نیفتاد، دوز لتروزول در سیکل‌های بعدی به ۵ و سپس ۷/۵ میلی‌گرم افزایش یافت و در صورت تخمک‌گذاری همان پروتکل درمانی برای دو سیکل دیگر تکرار شد. در صورت بروز عارضه شدید طی درمان با متفورمین نظیر بروز تهوع و استفراغ، اسهال یا سرگیجه شدید، درمان قطع و در صورت خفیف بودن علائم با رضایت بیماران درمان ادامه یافت.

تحلیل آماری. تحلیل اطلاعات با استفاده از نرم‌افزار (Release 11.5.0, © SPSS Inc.) انجام شد و مقایسه بین افراد حامله و غیر حامله از طریق t Test, chi square test انجام شد.

نتایج

در این مطالعه توصیفی مقطعی ۱۰۶ نفر از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان امیرالمؤمنین (ع) سمنان طی سال‌های ۸۷-۱۳۸۴ مورد بررسی قرار گرفتند. ۱۰۶ نفر افرادی بودند که با کلومیفن تا دوز ۱۵۰ میلی‌گرم حاملگی نداشتند که مقاوم به کلومیفن تعریف می‌شوند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۲۵/۶۵ سال با انحراف معیار ۴/۷۹ ± بود و میانگین BMI در جمعیت مورد مطالعه ۲۶/۹۶ kg/m² با انحراف معیار ۴ ± بود. جدول ۱ مشخصات دموگرافیک، کلینیکال و هورمونال افراد مورد مطالعه را نشان می‌دهد.

از ۱۰۶ بیمار تحت درمان با آپومتفورمین (Apotex Toronto) ۱ نفر به علت حساسیت دارویی به شکل راش از مطالعه خارج شد. از ۱۰۵ بیمار ۱۴ بیمار (۱۳/۳۳٪) با متفورمین به تنهایی حامله شدند. در مرحله بعدی ۹۱ بیمار باقیمانده علاوه بر دریافت متفورمین روزانه با همان دوز قبلی از روزهای ۳ تا ۷ قاعدگی به مدت ۵ روز تحت درمان روزانه ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول نیز قرار گرفتند. در کل از ۹۱ بیمار باقیمانده که وارد مرحله درمانی لتروزول با

جدول ۲. مقایسه زنان باردار شده و نشده مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سترات در درمان ترکیبی متفورمین و لتروزول

متغیر	حامله	غیر حامله	significance
سن	۲۴/۴۷±۳/۷۴	۲۷/۲۳±۵/۵۷	۰/۰۰۸ ^a
طول مدت نازایی	۳/۱۹±۲/۴۹	۴/۰۸±۳/۶۵	۰/۱۴۸ ^a
شاخص توده بدنی (BMI)	۲۶/۴۳±۴	۲۶/۳۶±۳/۹۸	۰/۵۱۸ ^a
LH(mIU/ml)	۸/۵۷±۵/۶	۸/۱۶±۶/۶۶	۰/۹۲ ^a
FSH(mIU/ml)	۵/۴۱±۲/۹۱	۵/۷۹±۲/۵۲	۰/۵۰۱ ^a
LH/FSH	۲/۰۲±۲/۲۴	۱/۵±۱/۱۴	۰/۱۹۹ ^a
الگوی منس	الیگومنوره	۲۹(٪۷۲/۵)	۰/۲۶ ^b
	آمنوره	۲۳(٪۳۸/۳)	۰/۶۷ ^b
	هیپرسوتیسم	۲۷(٪۴۵)	۰/۱۳ ^b
تصویر pco در سونوگرافی در هر دو تخمدان	۴۸(٪۶۱/۵)	۳۰(٪۳۸/۵)	۰/۶۳۷ ^b

میانگین ± انحراف استاندارد برای موارد کیفی و ٪ برای متغیرهای کمی می‌باشد. a نشانه استفاده از T-test و b نشانه استفاده از Chi-square test است

بحث و نتیجه گیری

با دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم همراه بود ولی در همه مطالعات ذکر شده فقط از دوز ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول استفاده کردند. در مطالعه Khorram و همکاران در سال ۲۰۰۶ در بیماران PCOS بدون داشتن مقاومت به کلومیفن، میزان اوولاسیون با مصرف توأم کلومیفن و متفورمین ۴۴٪ بود و در گروه تحت درمان با کلومیفن به تنهایی ۶/۷٪ بود [۱۳]. میزان حاملگی با مصرف آپومتفورمین به تنهایی در مطالعه ما ۱۳/۱۳٪ بود در مطالعه Heard و همکاران در سال ۲۰۰۲ که به بررسی پاسخ به متفورمین در زنان PCOS مقاوم به کلومیفن پرداخته و در صورت عدم تخمک‌گذاری دوز کلومیفن را افزایش داده بودند میزان تخمک‌گذاری با متفورمین به تنهایی در ۴۰٪ موارد گزارش شد و حاملگی در تمام مراحل با مصرف کلومیفن و متفورمین ۴۲٪ بود. [۴] در مطالعه Neveu و همکاران حاملگی ۴۵/۶٪ در طول مصرف یک‌سال متفورمین و میزان سقط ۱۹/۲٪ گزارش شد [۵] که شاید علت میزان کم‌تر حاملگی با متفورمین در مطالعه ما نسبت به مطالعه فوق آن باشد که در مطالعه ما بیماران فقط به مدت ۶ تا ۸ هفته متفورمین دریافت کردند ولی در مطالعه Neveu و همکاران متفورمین یک‌سال ادامه یافته بود. در صورت حاملگی متفورمین برای ۸ هفته اول حاملگی ادامه پیدا کرد و ما هیچ‌گونه ناهنجاری مادرزادی مشاهده نکردیم این موافق

میانگین سنی در افراد مورد مطالعه ما ۲۵/۶۵ سال با انحراف معیار ۴/۷۹± بود در حالی که در مطالعه Elnashar و همکاران [۷] میانگین سنی در گروه مورد مطالعه ۲۷/۴۵ سال با انحراف معیار ۴/۳۲± بود. میانگین BMI در جمعیت مورد مطالعه ما ۲۶/۹۶kg/m² با انحراف معیار ۴± بود در حالی که میانگین BMI در مطالعه Elnashar و همکاران [۷] ۲۹/۶۱ با انحراف معیار ۳/۳۵± بود. میزان تخمک‌گذاری به ازای بیمار در مطالعه ما ۹۱/۲٪ بود. این رقم نزدیک به مطالعه سهراب‌وند (۹۰/۵۷٪) [۶] Mitwally و Casper (۷۵٪) [۱۱]، Al-Omare و همکاران (۸۷/۵٪) [۱۲] بود و از مطالعه Elnashar و همکاران (۴۵/۱۶٪) [۷] بیش‌تر بود. علت این اختلاف می‌تواند به دلایل زیر باشد. ۱- به علت حجم وسیع‌تر نمونه ما ۲- بیماران ما در محدوده BMI وسیع‌تری قرار داشته ولی در مطالعه Elnashar بیماران BMI بالاتری داشتند و در طیف اضافه وزن و یا چاق قرار داشتند. ۳- ما از لتروزول و متفورمین استفاده کردیم ولی Elnashar و همکاران فقط از لتروزول استفاده کردند. ۴- در مطالعه ما مصرف لتروزول با افزایش میزان دوز آن تا ۷/۵ میلی‌گرم در صورت عدم تخمک‌گذاری

ممکن است به علت تعداد نمونه بیش‌تر مورد مطالعه و مصرف هم‌زمان متفورمین با لتروزول باشد. میزان دو قلوبی با استفاده از کلومیفن ۱۰٪ و با گونادوتروپین ۱۵-۲۵٪ می‌باشد. باتوجه به این که در این مطالعه میزان حاملگی دوقلو ۸/۶۹٪ گزارش شد نشان می‌دهد که این میزان با مصرف لتروزول به‌خصوص دوز ۲/۵mg کم‌تر از درمان‌های دیگر است و این از مزیت لتروزول می‌باشد.

در مطالعه ما مانند مطالعه Heard [۴] یک مورد به علت وقوع عارضه از مطالعه خارج شد. مقایسه افراد حامله با غیر حامله باتوجه به معیارهای جدول شماره ۲ هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری بین BMI، طول مدت نازائی، میزان LH، FSH، نسبت LH/FSH، تصویر pco در سونوگرافی در یک یا هر دو تخمدان، الگوی منس (الیگومنوره، آمنوره) و هیرسوتیسم بین دو گروه موجود نبود فقط این اختلاف در مورد، سن معنی‌دار بود.

Palomba و همکاران در یک مطالعه در بیماران PCOS در دو گروه تحت درمان با متفورمین و کلومیفن به‌طور جداگانه به این نتیجه رسیدند که سطح اندروژن و شاخص اندروژن آزاد در افراد با اوولاسیون و حامله با کلومیفن کم‌تر از افراد بدون اوولاسیون و حاملگی بود. در حالی که بیماران با مقاومت به انسولین با BMI پایین‌تر بیش‌تر احتمال دارد که به متفورمین پاسخ دهند [۱۵]. بر عکس Elnashar و همکاران در یک مطالعه در ۴۴ بیمار مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول قرار گرفتند مقایسه‌ای بین افراد پاسخ‌دهنده به درمان و افراد غیر پاسخ‌دهنده از نظر سن، طول مدت نازائی (به سال)، BMI، فرم منس (الیگومنوره، آمنوره)، هیرسوتیسم، دور کمر و نسبت دور کمر به دور باسن، میزان LH، FSH و نسبت LH/FSH انجام دادند که این اختلاف معنی‌دار نبود و به این نتیجه رسیدند که لتروزول می‌تواند در بیماران با هیرسوتیسم داده شود و احتیاج به اضافه کردن دگزامتازون جهت کاهش آندروژن، نیست دگزامتازون، وضعیت دیابت بیمار را بدتر می‌کند و برای افراد با دیابت،

با چندین مطالعه بود که در یک متآنالیز به این نتیجه رسیدند که استفاده از متفورمین قبل و حداقل در ۸ هفته اول حاملگی همراه با مشکلات مادری یا جنینی نیست [۱۴].

میزان حاملگی در مطالعه ما با مصرف متفورمین و لتروزول ۴۶ نفر به ازای ۹۱ بیمار (۵۴/۵۰٪) بود. این میزان در مطالعه Elnashar و همکاران به ۲۵٪ [۶]، در مطالعه Mitwally و Casper (۲۵٪) [۱۱]، در مطالعه AL-Omare (۲۷/۲۷٪) [۱۲] و در مطالعه سهراب‌وند (۳۴/۵٪) [۶] بود. بالاخره در مطالعه خرم و همکاران سال ۲۰۰۶ میزان حاملگی در گروه تحت درمان با کلومیفن توأم با متفورمین ۳۱٪ بود ولی در گروه تحت درمان با کلومیفن به تنهایی هیچ مورد حاملگی دیده نشد [۱۳] که این موضوع نشانگر اهمیت افزودن متفورمین جهت افزایش شانس تخمک‌گذاری می‌باشد. این میزان حاملگی بالاتر در مطالعه ما متاثر از ۱- مصرف لتروزول در سه سیکل متوالی در صورت ایجاد تخمک‌گذاری ۲- مصرف توأم متفورمین و لتروزول و ۳- افزایش دوز لتروزول از ۲/۵mg تا ۷/۵mg در صورت عدم تخمک‌گذاری بوده است. مطالعه‌ای که در بیماران مقاوم به کلومیفن از دوز ۷/۵mg لتروزول استفاده شده باشد وجود ندارد و این اولین مطالعه‌ای است که تعداد نسبتاً زیادی از افراد مقاوم به کلومیفن تحت درمان ترکیبی متفورمین و لتروزول به‌صورت افزایش مرحله‌ای دوز لتروزول از ۲/۵mg تا ۷/۵mg قرار گرفتند.

در جمعیت مورد مطالعه ما میزان سقط ۱۶/۷٪ بود در مطالعه Neveu و همکاران [۵] میزان سقط ۱۹/۲٪ بود در حالی که در مطالعه سهراب‌وند [۶] هیچ مورد سقطی در گروه سی نفری تحت درمان توأم متفورمین و لتروزول گزارش نشد. علت بیش‌تر بودن میزان سقط در مطالعه ما می‌تواند بیش‌تر بودن تعداد افراد مورد مطالعه ما باشد. در مطالعه ما میزان زایمان ترم (۷۴/۹٪) گزارش شد این رقم در مطالعه سهراب‌وند ۳۴/۵٪ بود [۶]. ۴ مورد دوقلوبی دیده شد. ۱ مورد با دوز ۲/۵ میلی‌گرم و ۳ مورد با دوز ۵ میلی‌گرم. دو قلوبی با لتروزول در گزارشات دیگر نیامده است، [۱۱، ۱۰]

the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1876-1880.

[2] Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces the doses of gonadotropin required for controlled ovarian hyperstimulation. *J Soc Gynecol Investig* 2004; 11: 406-415.

[3] Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril* 2002; 78: 280-285.

[4] Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002; 77: 669-673.

[5] Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87: 113-120.

[6] Sohrabvand F, Ansari SH, Bagheri M. Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease. *Hum Reprod* 2006; 21: 1432-1437.

[7] Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Abelgafar N. Letrozole induction of ovulation in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome: responders and non-responders. *Mid East Fertil Soc J* 2004; 2:157-62.

[8] Branigan EF, Estes A, Walker K, Rothgeb J. Thorough sonographic Oocyte retrieval during in vitro fertilization produces results similar to ovarian wedge resection in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 1696-1700.

[9] Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-1563.

[10] Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.

[11] Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75: 305-309.

[12] Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromataseinhibitors in women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 85: 289-291.

[13] Khorram O, Helliwell JP, Katz S, Bonpane CM, Jaramillo L. Two weeks of metformin improves clomiphene citrate - induced and metabolic profiles in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2006; 85: 1448-1451.

[14] Gilbert C, Valois M, Koren G. Pregnancy Outcome after first-trimester exposure to metformin: A meta-analysis. *Fertil Steril* 2006; 86: 658-663.

[15] Palomba S, Falbo A, Orto F Jr, Tolino A, Zullo F. Efficacy predictors for metformin and clomiphene treatment in anovulatory infertile women with Fertil Steril polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 26. [abstract].

مقاوم به انسولین، یا عدم تحمل گلوکز، شرایطی که در خیلی از افراد PCOS موجود است مناسب نمی‌باشد.

لتروزول می‌تواند در بیماران با LH بالا بدون، احتیاج به اضافه کردن OCP برای سرکوب کردن LH استفاده شود. از طرفی OCP وضعیت مقاومت به انسولین را تشدید می‌کند و از طرفی خیلی از بیماران PCOS چاق هستند و OCP برای آنها ممنوعیت نسبی دارد [7]. ما هم در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که لتروزول می‌تواند به همه بیماری‌های جوان، مقاوم به کلومیفن داده شود به علت این که اثرات آن محدود به یک مشکل و آنبور مالیتی خاصی نیست.

نتایج این مطالعه نشان داد که در بیماران مقاوم به کلومیفن القای تخمک‌گذاری با لتروزول به همراه متفورمین، با میزان تخمک‌گذاری و حاملگی بالا همراه می‌باشد و می‌توان از این پروتکل درمانی در همه بیماران نسبتاً جوان‌تر با مقاومت به کلومیفن بدون در نظر گرفتن پریود نازائی، BMI، میزان LH، FSH و نسبت LH/FSH، تصویر pco در سونوگرافی در یک یا هر دو تخمدان و الگوی منس استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

از سرکار خانم ام‌الکلیوم عزیز که در تکمیل پرسش‌نامه‌ها ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

منابع

[1] Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in

Comparison of pregnant and non-pregnant women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in treatment with metformin and letrozole

Azam Azargoon (M.D)^{*1}, Jafar Alavi Toussy (M.D)²

1 – Dept. of Gynecology and Obstetrics, Amir-Al- Momenin (A) Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 – Dept. of pathology, Fatemiye Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 18 Jul 2010 Accepted: 14 Dec 2010)

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is one of the most common causes of anovulatory infertility. Clomiphene citrate (CC) is the first line therapy for women with infertility and PCOS. These patients usually respond to clomiphene citrate in doses between 50-100 mg/day. However, failure of the patient to respond to a dosage of 150 mg/day of clomiphene citrate is considered as clomiphene resistant. The aim of this study was to compare between pregnant and non-pregnant women in cases of PCOS patients with CC resistant. Meanwhile, we evaluated ovulatory rate, pregnancy rate and live birth rates.

Materials and Methods: We studied 106 CC-resistant PCOS patients who attended to Amir-Al-Momenin Hospital (Semnan, Iran) during the years 2005-2008. After an initial 6-8 weeks of metformin (1500mg daily: 500mg q8h), they received 2.5mg letrozole for 5 days starting on cycle day 3. If they failed to show ovulation with 2.5mg letrozole, doses were increased to 5 and 7.5 mg daily in the subsequent cycles.

Results: One patient developed generalized rash with metformin and excluded from the study. 14 of 105 patients (13.33%) conceived with metformin alone. Overall, ovulation rate was 83.91(91.2%). Overall, pregnancy rate was 60/105 (57.14%) with 45 (74.9%) full term pregnancies, 10 (16.7%) abortions and 5 (8.3%) preterm births. The only significant difference between the responder and non-responder was found in the age of patients ($P=0.008$). No significant differences were found in BMI, period of infertility, menstrual pattern, hirsutism, pictures of PCO in one or two ovaries in sonography, LH, and FSH or LH/FSH ratio.

Conclusion: Combination of metformin with incremental doses of letrozole associated with a good pregnancy rate in CC-resistant PCOS patients. The treatment seems especially more effective in young woman.

Keywords: CC-resistant, Induction ovulation, Letrozole, Metformin, PCOS, Pregnancy

* Corresponding author: Fax: +98 231 446158; Tel: +98 231 4463401
azarmona2003@yahoo.com