

مقایسه میزان اثربخشی تجویز توأم متفورمین- لتروزول با متفورمین- کلومیفن سیترات در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن

نویسندگان:

فرناز سهراب وند*

استادیار جراحی زنان و زایمان

شهرزاد انصاری

دستیار جراحی زنان و زایمان

مریم باقری

کارشناس ارشد مامایی

تاریخ ارائه: ۸۴/۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۸۴/۶/۲

A randomized trial of metformin-letrozole versus metformin-clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome resistant to clomiphene

Abstract

Introduction and Objective: To compare the effects of the combination of aromatase inhibitor Letrozole (2.5 mg) and metformin vs. clomiphene citrate (CC; 100 mg) and metformin in clomiphene resistant PCO women.

Materials and Methods: In a prospective randomized trial, a total of 120 cycles in 60 women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome were studied. Patients were randomized into treatment with 2.5 mg of Letrozole daily (29 patients, 53 cycles) or 100 mg of CC daily (30 patients, 67 cycles). Number of mature follicles, endometrial thickness, estradiol level, pregnancy rate, and miscarriage rate were measured.

Results: The mean age, BMI, infertility duration, ovulation rate and the number of mature follicles (>18 mm) in both groups of patients were similar. Total and per follicle estradiol concentrations were significantly lower in the Letrozole group than in the CC group on the day of HCG administration (1664.63±1350 vs. 981.35±648 and 783.38±251 vs. 447.60±133.36 picomol/L), and the endometrial thickness was significantly higher (0.82 ±0.1 vs. 0.55 ±0.28 cm). No difference was found in metformin side effects between both groups. There was no significant difference in pregnancy rate between Letrozole and CC groups (10 cases or 34.5% vs. 5 pregnancies or 16.67% respectively). Two miscarriages of the 5 pregnancies (40.0%) occurred in the CC group with no abortion in Letrozole group. In comparison to the CC group term pregnancies were also significantly higher in the Letrozole group (10 cases or 34.5% vs. 3 pregnancies or 10.00% respectively).

Conclusions: In women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome, the combination of Letrozole and metformin is associated with higher pregnancy, and lower miscarriage rates in comparison to CC and metformin.

Key Words: Clomiphene, Letrozole, Polycystic ovary syndrome, Pregnancy rate.

آدرس مکاتبه:

*مجمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولی عصر (عج)، دانشکده پزشکی تهران - گروه جراحی زنان و زایمان

تلفن: ۰۲۱-۲۸۰۴۷۴۷-۲۱ نمابر: ۰۲۱-۸۸۰۸۱۵۶۰

پست الکترونیک: shahrzadansavi@yahoo.com



مقدمه:

علل بسیار متفاوتی برای ناباروری مطرح شده است که در این میان عدم تخمک گذاری عامل تقریباً ۴۰٪ نازایی های زنان می باشد. بخش عمده ای از علل عدم تخمک گذاری مرتبط با سندرم تخمدان پلی کیستیک است (۱). فراوانی این سندرم در زنان در سنین باروری تا ۶٪ نیز گزارش شده است (۲). در این دسته از بیماران برای القاء تخمک گذاری، اولین داروی انتخابی، داروهای ضد استروژنی مثل کلومیفن سیترات هستند که در ۷۵٪ از موارد موجب تخمک گذاری می شوند. در ۷۰٪ از بیماران پاسخ دهنده به کلومیفن سیترات، با دوزهای ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم در روز، پاسخ مناسب دیده می شود ولی در صورتی که پاسخ مناسب تا دوز ۱۵۰ میلی گرم در روز دیده نشود، بیمار جزء بیماران مقاوم به کلومیفن سیترات محسوب می شود (۱).

از طرفی در مطالعات حیوانی اثرات سوء غلظت بالای کلومیفن سیترات روی باروری و رشد اولیه جنین دیده شده است اما در مطالعات انسانی این مسأله گزارش نشده است (۳). علاوه بر این در مطالعات مختلف تفاوت قابل توجهی بین فراوانی تخمک گذاری و بارداری و بروز بالاتر سقط در بیماران تحت درمان با کلومیفن سیترات دیده شده است.

بنابراین استفاده از یک داروی خوراکی ساده تر به عنوان جایگزین برای کلومیفن سیترات و بدون خطر مشابه با آن می تواند در القاء تخمک گذاری چشم انداز جدیدی را عرضه نماید. داروهای مهار کننده انتخابی آروماتاز مثل لتروزول با مشخصات فوق از داروهای جدید مطرح شده می باشند که در القاء تخمک گذاری در زنان نابارور و به ویژه مبتلا به PCOS^۱ مصرف می شود (۳).

در مطالعات دیگر اثرات مفید متفورمین بر بالا بردن میزان حاملگی، بهبود وضعیت متابولیسم و کاهش عوارض حاملگی مانند دیابت مادری و مسمومیت حاملگی در بیماران مبتلا به PCOS نشان داده شده است (۴، ۵، ۶، ۷، ۸). همچنین اثرات مفید متفورمین- کلومیفن در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به درمان نیز نشان داده شده است (۸). در مورد اثرات مفید لتروزول در بیماران مقاوم به کلومیفن نیز مطالعاتی صورت گرفته است (۶)، اما تا کنون در هیچ مطالعه ای تأثیر تجویز توأم متفورمین- لتروزول و متفورمین- کلومیفن سیترات مورد مقایسه نگرفته است. هدف از انجام این مطالعه نیز مقایسه و تعیین میزان اثربخشی تجویز توأم متفورمین- لتروزول با متفورمین-

کلومیفن سیترات در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می باشد.

روش کار:

پس از موافقت معاونت پژوهشی و کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی با انجام طرح فوق، در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور، ۱۲۰ دوره ماهانه در ۶۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات، مورد بررسی قرار گرفته است. این بیماران از بین مراجعه کنندگان به درمانگاه ناباروری بیمارستان ولی عصر در طی سال های ۱۳۸۲ الی ۱۳۸۳ انتخاب شدند. برای تشخیص PCOS از معیارهای عنوان شده زیر استفاده شد:

یافته های بالینی: اختلالات قاعدگی (اولیگومنوره - آمنوره)، هیرسوتیسم، نازایی، آکنه، پوست چرب. یافته های آزمایشگاهی: سطح بالای آندروژن، افزایش LH، افزایش نسبت LH/FSH. یافته های سونوگرافیک: بزرگی تخمدان ها، وجود بیش از ۱۰ عدد فولیکول های ۱-۲ mm در یک یا هر دو تخمدان.

هم چنین از طبیعی بودن عملکرد تیروئید و سطح پرولاکتین و هیستروسالپینگرافی و تجزیه مایع منی همسر بیمار اطمینان حاصل گردید. بیمارانی که حداقل سه دوره با کلومیفن سیترات با دوز ۱۵۰ mg تحت درمان قرار گرفته و حامله نشده بودند، مقاوم به کلومیفن سیترات در نظر گرفته شدند.

بیماران با سابقه نارسایی کبدی، کلیوی، بیماری قلبی - عروقی، وجود بیماری دیابت قندی طبق معیارهای American diabetic association، مصرف داروهای مؤثر بر ترشح و عمل انسولین و یا هر گونه منعی برای دریافت متفورمین، از مطالعه خارج شدند. سپس به کمک جدول اعداد تصادفی، بیماران به صورت تصادفی در یکی از دو گروه متفورمین- لتروزول یا متفورمین- کلومیفن قرار گرفتند.

برای تمام بیماران هر دو گروه، روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم متفورمین به صورت ۵۰۰ mg سه بار در روز، به مدت ۶ تا ۸ هفته تجویز گردید. برای بررسی تخمک گذاری از روش اندازگیری دمای پایه بدن^۴ و بازگشت به قاعدگی منظم استفاده شد. در صورت بارداری در این فاصله، بیمار از مطالعه خارج می شد، اما بعد از سپری شدن این مدت، در صورت عدم بارداری به بیمارانی که در گروه متفورمین- کلومیفن

² - Clomiphene resistant

³ Double Blind Randomized Clinical Trial

⁴ Basal Body Temperature

¹ - Polycystic Ovary Syndrome (PCOS)

درمانی کلومیفن سیترات به میزان معنی داری از دوره های گروه لتروزول بیشتر بود ($1349/88 \pm 1664/63$ در مقابل $981/35 \pm 648/44$ و $251/50 \pm 782/38$ در مقابل $447/60 \pm 133/36$ پیکومول در لیتر) (جدول شماره ۱).

هم چنین میانگین ضخامت اندومتر به میزان معنی داری بالاتر بود (به ترتیب $0/55 \pm 0/28$ در مقابل $0/82 \pm 0/13$ سانتی متر) (جدول شماره ۱).

بین فراوانی بیماران باردار شده در دو گروه اختلاف معنی داری یافت نشد (به ترتیب ۱۰ بیمار یا $34/5\%$ در مقابل ۵ بیمار یا $16/7\%$)، دو مورد سقط در گروه کلومیفن رخ داد و در گروه لتروزول هیچ مورد سقطی رخ نداد. بارداری های رسیده نیز در گروه لتروزول به میزان معنی داری از گروه کلومیفن بیشتر بود (به ترتیب ۱۰ بیمار یا $34/5\%$ در مقابل ۳ بیمار یا $10/0\%$). میزان بارداری در دوره نیز در گروه کلومیفن، $0/07$ (۵ مورد در ۶۷ دوره) و در گروه لتروزول $0/19$ (۱۰ مورد در ۵۳ دوره) بود که اختلاف معنی داری نداشتند (جدول شماره ۲و۱).

بحث:

نتایج این مطالعه نشان داد که در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات، تجویز توأم متفورمین- لتروزول با میزان حاملگی بیشتر و سقط کمتری نسبت به متفورمین-کلومیفن همراه است.

هم چنین بر اساس یافته های حاصل از این مطالعه، میانگین ضخامت اندومتر در روز تزریق hCG در دوره های درمانی کلومیفن سیترات به میزان معنی داری از دوره های گروه لتروزول کمتر بود که مشابه نتایج به دست آمده از مطالعه Mitwally و همکارانش (۹) می باشد. آنها نشان دادند که متوسط ضخامت اندومتر در زمان دریافت لتروزول، ۸ میلی متر، به میزان معنی داری از زمان دریافت کلومیفن سیترات، ۵ میلی متر، بیشتر بود ($P < 0.05$). اما در مطالعه Al-Fozan و همکارانش (۱۰)، در بررسی بین ضخامت اندومتر در دو گروه لتروزول و کلومیفن که به منظور سوپراوولیشن^۳ و IUI^۴ مورد استفاده قرار گرفته بود، اختلاف معنی داری یافت نشد. این احتمال وجود دارد که علت بیشتر بودن ضخامت اندومتر در گروه لتروزول به علت بهتر بودن وضعیت خون رسانی نسبت به کلومیفن باشد (۱۱). در مطالعات دیگر نیز کافی نبودن ضخامت اندومتر در 15% تا 50% مصرف کنندگان کلومیفن سیترات، (۱۱) و اثرات منفی این دارو بر کیفیت و

سیترات قرار گرفته بودند، از روز سوم قاعدگی روزانه ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن سیترات به مدت ۵ روز و به بیماران گروه متفورمین-لتروزول از روز سوم قاعدگی روزانه $2/5$ میلی گرم لتروزول به مدت ۵ روز داده می شد.

وضعیت تخمدان های بیماران هر دو گروه از روز ۱۲ دوره ماهانه توسط سونوگرافی مهبلی یک روز در میان، بررسی گردید. زمانی که حداقل یک تخمک با قطر بزرگتر یا مساوی ۱۸ میلی متر مشاهده شد، hCG با دوز 10000 IU تزریق شد.

در روز تجویز hCG، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکولهای رسیده توسط سونوگرافی مهبلی و غلظت استرادیول و نسبت استرادیول به فولیکول رسیده (بالغ) تعیین گردیدند.

به بیماران توصیه شده بود از ۲۴ تا ۳۶ ساعت بعد از تزریق hCG یک روز در میان به مدت یک هفته مقاربت داشته باشند. در روز ۲۱ دوره ماهانه برای قطعی نمودن تخمک گذاری، غلظت پروژسترون سرم اندازه گیری می شد (غلظت بیشتر از 5 ng/mL علامت تخمک گذاری در نظر گرفته می شد). در صورت تأخیر قاعدگی به همراه تخمک گذاری، تست βhCG انجام شده و با سونوگرافی رحم، حاملگی بررسی می گردید. در صورت موفقیت درمان، متفورمین تا دیدن FHR ادامه داده می شد. در صورت شکست، به بیماران توصیه می شد تا در سه دوره درمانی شرکت کنند.

از نظر روش بررسی، از آزمون های آماری t برای نمونه های غیر وابسته^۱ و کای دو^۲ به تناسب در محیط نرم افزاری SPSS 12.0 جهت مقایسه داده ها استفاده و مقدار عدد P کمتر از $0/05$ از لحاظ آماری معنی دار تلقی شد.

یافته ها:

پس از تجویز متفورمین یک بیمار از گروه لتروزول حامله شد که از مطالعه خارج گردید و در نهایت ۱۲۰ دوره در ۵۹ بیمار (۶۷ دوره در ۳۰ بیمار در گروه کلومیفن و ۵۳ دوره در ۲۹ بیمار در گروه لتروزول) مورد بررسی نهایی قرار گرفت.

بین میانگین متغیرهای فردی شامل سن، BMI و هم چنین طول مدت نازایی، فراوانی تخمک گذاری و میانگین تعداد فولیکول های بالغ (با قطر بیشتر از ۱۸ میلی متر) در دو گروه کلومیفن با لتروزول اختلاف معنی داری مشاهده نشد (جدول شماره ۱ و ۲).

میانگین استرادیول کل و استرادیول به ازاء هر فولیکول بالغ در روز تزریق HCG در دوره های

³ - Superovulation

⁴ - IUI : Intrauterine Insimulation

¹ Independent Samples t-test

² Chi-Square

در این مطالعه بروز عوارض جانبی متفورمین در گروه کلومیفن با گروه لتروزول اختلاف معنی داری نداشت. بین فراوانی بیماران باردار شده در گروه لتروزول و کلومیفن اختلاف معنی داری یافت نشد ولی به واسطه دو مورد سقط در گروه کلومیفن و عدم بروز سقط در گروه لتروزول، بارداری های رسیده در گروه لتروزول به میزان معنی داری از گروه کلومیفن بیشتر بود.

در مطالعه Mitwally و همکارانش (۱۲) نیز که به بررسی اثر تجویز لتروزول در ۱۰ زن مبتلا به PCOS پرداخته شده است، نشان داده شده که در ۲۰٪ بیماران بارداری رخ داده است. در مطالعه دیگری (۱۴) نیز که به بررسی اثر درمانی لتروزول با کلومیفن سیترات در ۴۹ زن مبتلا به ناباروری با علت نامشخص پرداخته شده است، نشان داده شده که لتروزول با میزان بارداری بیشتری در مقایسه با کلومیفن همراه بوده است (۱۶/۷٪ در برابر ۵/۶٪). همان طور که ملاحظه می شود در هر دو مطالعه میزان باروری با لتروزول از کلومیفن بیشتر و از نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر کمتر است. به این ترتیب شاید بتوان نتیجه گرفت که ترکیب متفورمین- لتروزول احتمالاً با نتایج بهتری نسبت به لتروزول تنها همراه است، اگرچه این نظریه نیاز به مطالعات بیشتری برای اثبات دارد.

در مطالعه Al-Fozan و همکارانش (۱۰)، میزان بارداری در دوره در گروه لتروزول ۱۱/۵۰٪ و در گروه کلومیفن ۸/۹۰٪ بوده که اختلاف معنی داری نداشته اند اما ۴ بارداری از ۱۱ مورد (۳۶/۶۰٪) در گروه کلومیفن به سقط منجر گردیده است. آن ها در نهایت نتیجه گرفته اند میزان سقط در گروه کلومیفن بالاتر است.

به این ترتیب بنابر نتایج بدست آمده از این مطالعه و سایر مطالعات، به نظر می رسد که احتمال سقط در دوره کلومیفن بیشتر از حد انتظار است که شاید به دلیل اثرات تغییر غلظت استروژن محیطی در مخاط سرویکس و آندومتر باشد. شواهد مشخصی از اثرات زیان بار تجمع کلومیفن سیترات روی بارداری و رشد اولیه جنین در موش و خرگوش دیده شده است ولی در مطالعات دیگر اثبات نشده است. در مورد اثرات مستقیم سوء کلومیفن سیترات بر اورسیت ها نظریاتی بیان شده اما در این مورد اختلاف نظر وجود دارد. کاهش جریان خون رحم در ابتدای فاز لوتئال و مرحله لانه گزینی از دیگر دلایل احتمالی برای کم بودن موفقیت نهایی در تجویز کلومیفن سیترات می باشند (۳). در نهایت این که در زنان مبتلا به خون ریزی کم قاعدگی (اولیگومنوره) و PCOS مشکلات تخمک

کمیت موکوس دهانه رحم و آندومتر نشان داده شده است (۱۲). بروز این عوارض را می توان به مکانیسم ضد استروژنی و نیمه عمر نسبتاً طولانی کلومیفن سیترات نسبت داد که با کاهش طولانی مدت گیرنده های استروژن، موجب کاهش ضخامت آندومتر می گردد (۱۲).

در این مطالعه نشان داده شد که بین فراوانی تخمک گذاری در بیماران بین دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد. هم چنین بین میانگین تعداد فولیکول های بالغ (با قطر بیشتر از ۱۸ میلی متر) نیز اختلاف معنی داری دیده نشد. در مطالعه Al-Fozan و همکارانش (۱۰) نیز بین تعداد فولیکول های با قطر بیش از ۱۴ و ۱۸ میلی متری در دو گروه لتروزول و کلومیفن که به منظور سوپراوولیشن و IUI مورد استفاده قرار گرفته بودند، اختلاف معنی داری یافت نشد. اما در مطالعه Mitwally و همکارانش (۹) میانگین فولیکول های بالغ با تجویز لتروزول به طور معنی داری از کلومیفن بیشتر بوده است.

البته در بعضی مطالعات دیگر فراوانی تخمک گذاری از ۵۷٪ تا ۹۱٪ نیز گزارش گردیده است (۳). هم چنین در مطالعه Mitwally و همکارانش (۱۲) نیز که به بررسی اثر تجویز لتروزول در ۱۰ زن مبتلا به PCOS پرداخته شده است نشان داده شده که در ۷ نفر (۷۵٪) تخمک گذاری صورت گرفته است. در همین مطالعه در ۷ دوره تخمک گذاری بیماران پی گیری شدند که متوسط تعداد فولیکول های بالغ در هر دوره ۲/۶ (از ۱ تا ۴) بود که در این مورد نیز مطابق با نتایج مطالعه حاضر است.

بر اساس یافته های این مطالعه میانگین استرادیول کل و استرادیول به ازاء هر فولیکول بالغ، در روز تزریق hCG در دوره های درمانی کلومیفن سیترات به میزان معنی داری از دوره های گروه لتروزول بیشتر بود (به ترتیب ۱۶۶۴/۶۳ در مقابل ۹۸۱/۳۵ و ۷۸۳/۳۸ در مقابل ۴۷۷/۶۰ پیکو مول در لیتر). در مطالعه Mitwally و همکارانش (۹) نیز میانگین غلظت استرادیول کل و استرادیول به ازاء هر فولیکول در زمان تجویز hCG با تجویز کلومیفن به میزان معنی داری از لتروزول بیشتر بوده است (۱۰۱۶ در مقابل ۴۵/۲ و ۱۲۷۸ در مقابل ۳۹۲ پیکو مول در لیتر). نتایج مشابهی در مطالعه Fatemi و همکارانش (۱۳) نیز به دست آمده است. هم چنین در مطالعه Mitwally و همکارانش (۱۲) نیز در بیماران مبتلا به PCOS که لتروزول دریافت می کردند، متوسط غلظت استرادیول در روز تجویز HCG، 1.076 mmol/L ، استرادیول در هر فولیکول 378 mmol/L بود که با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد.

این احتمال وجود دارد که در زنان مبتلا به PCOS، کمبود نسبی آروماتاز تخمدانی وجود داشته باشد. بالا بودن میزان آندروژن، باعث ایجاد فولیکول های کوچک متعدد در تخمدان می شود. علاوه بر این آندروژن ها گیرنده های FSH موجود در تخمدان را افزایش می دهند که باعث افزایش حساسیت تخمدان ها به FSH می شود. افزایش سطح FSH از منشاء خارجی و یا به واسطه کاهش تولید استروژن در اثر تجویز مهارکننده آروماتاز، موجب رشد یک یا چند فولیکول تخمدانی می شود (۱۶).

با توجه به مطالعات قبلی و یافته های این مطالعه، می توان نتیجه گرفت که لتروزول می تواند جایگزین مناسبی برای کلومیفن سیترات به ویژه در موارد عدم پاسخ به کلومیفن سیترات باشد و یا حتی به عنوان خط اول درمان در تحریک تخمک گذاری به کار برده شود. به نظر می رسد، لتروزول و کلاً این دسته دارویی، داروهایی امن و مطمئن و بی ضرر و ارزان بوده و در درمان نیز مؤثر باشند (۹) و از طرف دیگر، با توجه به اثر مثبت لتروزول بر افزایش حساسیت به FSH و افزایش مناسب E2 در حد فیزیولوژیک، نتایج درمانی بهتری در بیماران نابارور داشته باشد. هم چنین به واسطه این که لتروزول سریع تر از کلومیفن از خون پاک می شود، و موجب کاهش در گیرنده های استروژن نمی شود، این احتمال وجود دارد که لتروزول اثرات نامناسب بر آندومتر مشابه آنچه که با کلومیفن دیده می شود، ایجاد نکند و به میزان مشابهی موجب افزایش میزان حاملگی گردد (۱۱). اما دوز ایده آل لتروزول هم چنان ناشناخته مانده و مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است (۱۰).

نتیجه گیری:

نتایج حاصل از مقایسه بین استفاده از متفورمین- کلومیفن و متفورمین- لتروزول در بیماران PCO مقاوم به کلومیفن، در مطالعه فعلی نشان می دهد که تجویز متفورمین و لتروزول منجر به موارد حاملگی بیشتر و تداوم حاملگی های رخ داده تا رسیده می شود. هم چنین با توجه به این که جمعیت بیماران بررسی شده، تصادفاً بیماران PCO چاق بوده اند (BMI ۲۹ تا ۳۰)، به نظر می رسد که به خصوص در این دسته از بیماران براساس یافته های این مطالعه، درمان انتخابی ارجح تجویز توأم متفورمین- لتروزول باشد. به هر حال این اولین مطالعه ای است که تا به حال بر روی بیماران PCOS چاق و مقاوم به کلومیفن با متفورمین- لتروزول انجام شده است و امید است که با تکیه بر نتایج دیگر مطالعات این درمان در آینده به صورت وسیع تری مورد استفاده قرار گیرد.

گذاری وجود دارد که شاید به دلیل مقاومت نسبت به انسولین و ویژگی های مرتبط با آن باشد (۸). گفته می شود که افزایش غلظت انسولین در خون با بیماری زایی (پاتوژنز) PCOS در ارتباط است. متفورمین یک داروی مؤثر در دیابت است که حساسیت بافتی را نسبت به انسولین افزایش داده و میزان انسولین پلاسما و تولید کبدی گلوکز را کاهش می دهد. در بیماران PCOS، متفورمین میزان LH، گلوبولین ناقل هورمون های جنسی (SHBG)^۱ و آندروژن های تخمدانی را کاهش می دهد و هیپرانسولینمی را تصحیح می کند. متفورمین هم چنین باعث منظم شدن قاعدگی زنان و تخمک گذاری آنها می شود (۲). در بسیاری از کارآزمایی ها اثر متفورمین بر بهبود فعالیت تخمدان نشان داده شده است (۸) هم چنین Nestler و همکارانش (۱۵) نشان دادند که پاسخ تخمدان به کلومیفن سیترات در زنان چاق مبتلا به PCOS، زمانی که متفورمین نیز تجویز شود افزایش می یابد. بر همین اساس در این مطالعه از تجویز هم زمان متفورمین با کلومیفن و لتروزول استفاده شده است، که از این جهت این مطالعه طرحی نو دارد که تا کنون در مطالعات دیگر مورد استفاده قرار نگرفته است.

آروماتاز، آنزیم مورد نیاز برای تبدیل آندروستون دیون به استرون و در نهایت در بافتهای محیطی تبدیل به استرادیول می باشد (۱۶). آروماتاز در بافت های چربی و کبدی ذخیره می شود و این آنزیم هیچ گونه تاثیری در تبدیل گلوکوکورتیکوئیدها به آندروژن و منیرالولورتیکوئیدها ندارد (۱۶).

لتروزول یک مهار کننده رقابتی غیر استروئیدی قوی آنزیم آروماتاز است. در بیمارانی که تولید استروژن محیطی در آنها افزایش یافته است، مهار کننده های آروماتاز می توانند از تولید استروژن محیطی جلوگیری نمایند (۱۶). این داروها دارای قدرت بالایی بوده و دوز ۱ تا ۵ میلی گرم روزانه آن بیش از ۹۷٪ تا ۹۹٪ سطح استروژن را مهار می نماید. با همین مکانیسم، داروهای مهار کننده انتخابی آروماتاز مثل لتروزول به منظور القاء تخمک گذاری در زنان نابارور و به ویژه مبتلایان به PCOS، مصرف می شوند (۳).

احتمالاً تجویز مهارکننده های آروماتاز در ابتدای فاز فولیکولر با مهار فیدبک منفی استروژن بر روی هیپوتالاموس و هیپوفیز، موجب ترشح GnRH، LH و FSH شده و در نهایت باعث تحریک رشد فولیکولر تخمدان می گردند. این احتمال نیز مطرح شده که آن ها با اثر مستقیم بر تخمدان ها و افزایش حساسیت فولیکولی به FSH اعمال اثر نمایند.

¹ - Sex hormone binding globulin

جدول شماره ۱: مقایسه برخی متغیرها در دو گروه متفورمین- کلومیفن و متفورمین- لیتروزول با متفورمین - کلومیفن سیترات در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن در مراجعین به درمانگاه ناباروری بیمارستان ولی عصر در طی سالهای ۸۳ - ۱۳۸۲ (مقادیر براساس انحراف معیار ± میانگین بیان شده است)

P-Value	گروه متفورمین-لیتروزول	گروه متفورمین-کلومیفن	متغیر
	۲۹	۳۰	تعداد
۰/۱۴	۲۸/۲۴±۳/۱۱	۲۹/۵۵±۳/۴۷	سن
۰/۸۴	۲۹/۹۸±۴/۸۳	۳۰/۲۱±۳/۹۲	شاخص توده بدنی
۰/۰۰۰۹	۰/۸۲۰±۰/۱۳	۰/۵۵±۰/۲۸	ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG *
۰/۱۳	۱/۹۰±۰/۲۹	۱/۸۰±۰/۳۹	تعداد فولیکول های با قطر بیشتر از ۱۸ میلی متر
۰/۰۰۱	۹۸۱/۳۵±۶۴۸/۴۴	۱۶۶۴/۶۳±۱۳۴۹/۸۸	میانگین استرادیول کل در روز تزریق HCG *
۰/۰۰۰۹	۴۴۷/۶۰±۱۳۳/۳۶	۷۸۳/۳۸±۲۵۱/۵۰	میانگین استرادیول به ازاء هر فولیکول بالغ *

* اختلاف معنی دار بر اساس آزمون t برای نمونه های غیر وابسته

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی برخی متغیرها در دو گروه متفورمین- کلومیفن و متفورمین- لیتروزول با متفورمین - کلومیفن سیترات در زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن در مراجعین به درمانگاه ناباروری بیمارستان ولی عصر در طی سال های ۸۳ - ۱۳۸۲ (مقادیر بر اساس (تعداد) درصد بیان شده اند)

سطح پایینی محدوده اطمینان ۹۵٪	سطح بالایی محدوده اطمینان ۹۵٪	نسبت *	P	گروه متفورمین- لیتروزول (۲۹)	گروه متفورمین- کلومیفن (۳۰)	متغیرها
			۰/۸۲	٪۷۵/۸۶ (۲۲)	٪۷۳/۳۳ (۲۲)	منظم شدن قاعدگی
			۰/۱۳	٪۹۰/۵۷ (۴۸)	٪۸۰/۶۰ (۵۴)	تخمک گذاری
			۰/۴۱	٪۶/۹۰ (۲)	٪۱۳/۳۳ (۴)	عوارض جانبی متفورمین
			۰/۲۰	٪۳۴/۵۰ (۱۰)	٪۱۶/۶۷ (۵)	بارداری
			۰/۲۱	٪۰/۰ (۰)	٪۴۰/۰۰ (۲)	سقط
۱۶/۹۴	۱/۹۶	۴/۰۵	۰/۰۴۵	٪۳۴/۵۰ (۱۰)	٪۱۰/۰۰ (۳)	بارداری رسیده
			۰/۰۶	۰/۱۹ (۱۰/۵۳)	۰/۰۷ (۵/۶۷)	بارداری در دوره

* نسبت یا Odds Ratio

مقدمه و هدف: هدف از انجام این مطالعه مقایسه اثربخشی تجویز توأم متفورمین- لتروزول با متفورمین- کلومیفن سیترات در زنان نابارور مقاوم به کلومیفن سیترات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می باشد.

روش کار: در این مطالعه آینده نگر، ۱۲۰ دوره در ۶۰ بیمار مقاوم به کلومیفن سیترات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفت. جهت کل بیماران متفورمین ۸-۶ هفته تجویز شد و سپس بیماران به صورت تصادفی در یکی از گروه های لتروزول ۲/۵ میلی گرم در روز، (۲۹ بیمار، ۵۳ دوره) یا کلومیفن سیترات ۱۰۰ میلی گرم، (۳۰ بیمار، ۶۷ دوره) قرار گرفتند. تعداد فولیکول های بالغ، ضخامت اندومتر، میزان استرادیول، حاملگی و سقط مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: بین میانگین سن و عوامل شاخص توده بدنی (BMI = body mass index) ، طول مدت نازایی، فراوانی تخمک گذاری و میانگین تعداد فولیکول های بالغ (با قطر بیشتر از ۱۸ میلی متر) در گروه کلومیفن با لتروزول اختلاف معنی داری دیده نشد. میانگین استرادیول کل و استرادیول به ازاء هر فولیکول بالغ در روز تزریق HCG در دوره های درمانی کلومیفن سیترات به میزان معنی داری از دوره های گروه لتروزول بیشتر بود (۱۳۴۹/۸۸±۱۶۶۴/۶۳ در مقابل ۶۴۸/۴۴±۹۸۱/۳۵ و ۲۵۱/۵۰±۷۸۳/۳۸ در مقابل ۴۴۷/۶۰±۱۳۳/۳۶ پیکو مول در لیتر) اما میانگین ضخامت اندومتر به میزان معنی داری کمتر بود (به ترتیب ۰/۵۵±۰/۲۸ در مقابل ۰/۸۲±۰/۱۳ سانتیمتر). بروز عوارض جانبی متفورمین در گروه کلومیفن با گروه لتروزول اختلاف معنی داری نداشت. بین فراوانی بیماران باردار شده بین دو گروه، اختلاف معنی داری یافت نشد (به ترتیب ۱۰ بیمار یا ۳۴/۵۰٪ در مقابل ۵ بیمار یا ۱۶/۶۷٪). دو مورد سقط در گروه کلومیفن رخ داد و در گروه لتروزول هیچ مورد سقطی رخ نداد. بارداری های رسیده نیز در گروه لتروزول به میزان معنی داری از گروه کلومیفن بیشتر بود (به ترتیب ۱۰ بیمار یا ۳۴/۵۰٪ در مقابل ۳ بیمار یا ۱۰/۰۰٪).

نتیجه گیری: در زنان مقاوم به کلومیفن سیترات مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک تجویز توأم متفورمین- لتروزول با میزان حاملگی بیشتر و سقط کمتری نسبت به متفورمین- کلومیفن همراه است.

کلمات کلیدی: کلومیفن سیترات، لتروزول، سندرم تخمدان پلی کیستیک، میزان حاملگی.

References :

- 1- Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 Feb;87(2): 569-74.
2. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, et al. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2002 Apr;77(4):669-73.
3. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition for ovarian stimulation: future avenues for infertility management. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 Jun;14(3):255-63.
4. Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T, et al. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertil Steril* 1999 Apr;71(4):633-8.
5. Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005 Jan;83(1):229-31.
6. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril* 2002 Apr;77(4):776-80.
7. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2001 Aug;265(3):124-7.
8. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil Steril* 2001 Feb;75(2):310-5.
9. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Feb;192(2):381-6.
10. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, et al. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004 Dec;82(6):1561-3.
11. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, et al. 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 Aug;78(2):280-5.
12. 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 Feb;75(2):305-9.
13. Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, et al. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2003 Nov;7(5):543-6.
14. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, et al. Prospective randomized trial comparing the effects of letrozole and clomiphene citrate on follicular development, endometrial thickness, and pregnancy rate in patients undergoing superovulation prior to intrauterine insemination. (Abstract O-291). *Fertil Steril* 2001; 76 (Suppl 1):S110.
15. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS, et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene - induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1998 Jun 25;338(26):1876-80.
16. Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, et al. *Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton; BC Decker; 2000:P:1335-58.