

مقایسه میزان باروری با سه روش درمانی در سندرم تخمدان پلی کیستیک

فاطمه وحید رودسری*^۱، صدیقه آیتی^۲، پرسا ظریف نجفی^۳، محمد تقی شاکری^۴

۱- دانشیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- رزیدنت زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- استادیار گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۱۱

تاریخ دریافت نسخه اصلاح شده: ۸۵/۴/۳۰

خلاصه

مقدمه: ناباروری مشکلی است که ۱۰-۱۵٪ زنان مبتلا به آن می باشند و شایعترین منشا زنانه آن اختلالات تخمک گذاری است (۳۵-۴۰٪). از میان اختلالات تخمک گذاری تخمدانهای پلی کیستیک شایعترین علت می باشد. از آنجا که این افراد دچار مقاومت به انسولین و چاقی و افزایش آندروژنها هستند، مطالعات بسیاری دال بر تاثیر داروهای حساس کننده به انسولین مانند متفورمین در بیماران PCOS انجام شده است. این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر سه روش درمان با کلومیفن سیترات (CC)، متفورمین و کلومیفن سیترات به علاوه متفورمین، در بیماران نابارور مبتلا به PCOS طراحی شده است.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که بر ۶۰ نفر بیمار مبتلا به PCOS مراجعه کننده به مرکز ناباروری منتصریه وابسته به دانشگاه مشهد در سال ۱۳۸۳ به مدت یکسال انجام شده است. زنان مورد مطالعه به طور تصادفی به ۳ گروه ۲۰ نفره تقسیم شدند.

گروه اول فقط کلومیفن سیترات، گروه دوم فقط متفورمین و گروه سوم کلومیفن سیترات به علاوه متفورمین، در یک دوره درمانی سه ماهه دریافت کردند. مشخصات فردی و نتایج درمانی در پرسشنامه جمع آوری گردید. اطلاعات به دست آمده با استفاده از نرم افزار کامپیوتری SPSS و آزمون های آماری T و کای دو مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و آمار توصیفی $p \leq 0/05$ به عنوان سطح معنی داری قابل ملاحظه در نظر گرفته شد.

نتایج: از تعداد ۶۰ زن نابارور مورد مطالعه در این بررسی ۲۹ نفر (۴۸/۳٪) باردار شده اند. بیشترین تعداد بارداری در گروه درمان توام کلومیفن سیترات و متفورمین بوده است (۷۰٪) که با دو روش دیگر تفاوت معنی داری دارد ($p=0/028$). در بیماران با تیتتر تستوسترون بالای سرم و هیرسوتیسم این نتیجه بارزتر می باشد.

نتیجه گیری: ترکیب متفورمین + کلومیفن سیترات به طور قابل ملاحظه ای میزان تخمک گذاری و حاملگی را در بیماران مبتلا به PCOS افزایش می دهد. (مجله زنان، مامائی و نازائی ایران، دوره یازدهم، شماره دوم، تابستان ۸۷: ۲۳-۳۱)

* نویسنده مسؤول: فاطمه وحید رودسری

آدرس: گروه زنان و زایمان، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم

پزشکی مشهد ff_vahid@yahoo.com

تلفن: ۸۴۱۷۴۹۳ (۵۱۱) ۹۸+



مقدمه

که مقاومت به انسولین در بیماری زائی این افراد خصوصاً در افراد چاق با افزایش سطح انسولین و آندروژن خون نقش اساسی دارد. گزارش شده است که متفورمین به تنهایی نیز تخمک گذاری را القاء می کند. این درمان تک دارویی با درمان مرکب متفورمین و کلومیفن در مطالعات بسیاری مقایسه شده و آمار و اطلاعات متفاوتی گزارش شده است (۴-۷).

در مطالعه ای که در نوامبر ۲۰۰۰ توسط باتوکان^۴ و همکاران انجام شد، ۲۹ زن نابارور مبتلا به PCOS (گروه مورد) با ۱۵ زن ناباروری که قاعدگی طبیعی داشتند (شاهد) تحت درمان قرار گرفتند و نتایج باروری در آنها مقایسه شد. تمام بیماران دو گروه، دو تا سه دوره کلومیفن سیترات دریافت کردند و سپس به افرادی که باردارنشده بودند متفورمین تجویز شد. در نهایت باروری در ۴/۲٪ مصرف کنندگان کلومیفن سیترات و ۶/۵٪ افرادی که کلومیفن و سپس متفورمین دریافت داشتند، روی داد. ($p=0/0001$) عوارض جانبی مهمی نیز از متفورمین گزارش نشد (۷). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۱ در دانشگاه ویرجینیا انجام شد، متفورمین به زنان PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات تجویز شد. بدین ترتیب که در ۲ ماه متوالی بیمار کلومیفن سیترات دریافت کرده و در صورت مقاومت به درمان و عدم تخمک گذاری ۵۰۰ میلی گرم متفورمین روزانه به درمان اضافه می شد. با این روش درمانی افزایش مشخصی در میزان تخمک گذاری و حاملگی مشاهده گردید (۸).

هدف از این مطالعه بررسی اثرات سه روش درمانی کلومیفن سیترات، متفورمین، کلومیفن سیترات همراه متفورمین در ایجاد باروری در مبتلایان به PCOS می باشد.

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)^۱ شایعترین علت کاهش و عدم تخمک گذاری در جمعیت عمومی و زنان نابارور است. تشخیص PCOS بر اساس اختلال تخمک گذاری توأم با شواهد فیزیکی دال بر افزایش آندروژن خون می باشد. PCOS شایعترین علت نازائی به دلیل اشکال در تخمک گذاری است که ۳۵-۴۰ درصد علل ناباروری را شامل می شود و به درمان طبی به راحتی پاسخ می دهد (۱). PCOS ناهای بالینی بسیار متفاوتی دارد و از اتیولوژی چندعاملی برخوردار است و معیارهای تشخیصی آن شامل: عدم تخمک گذاری مزمن و علائم بالینی یا آزمایشگاهی دال بر افزایش سطح آندروژن در خون می باشد. از علائم دیگر آن می توان مقاومت به انسولین، شروع هیرسوتیسم و چاقی در حوالی بلوغ، افزایش نسبت LH/FSH^۲ را نام برد (۲). برای القای تخمک گذاری در این بیماران و نیز درمان نازائی روشهای مختلفی وجود دارد که یکی از آنها توصیه به کاهش وزن می باشد. بیماران با شاخص توده بدنی (BMI) بیش از ۲۵ کیلوگرم بر متر مربع، چاق محسوب شده و با افزایش خطر مقاومت به انسولین همراهند. بنابراین کاهش وزن سبب کاهش آندروژنها و انسولین ناشتای سرم شده که روند تخمک گذاری را بهبود می بخشد. کلومیفن سیترات (CC)^۳ اولین مرحله مداخله پزشکی برای القاء تخمک گذاری در این بیماران می باشد (۳).

کاربرد کلومیفن سیترات برای القاء تخمک گذاری غالباً توأم با نتایج عالی است. در واقع در بعضی جمعیتها ۸۰-۸۵٪ زنان تحت درمان تخمک گذاری کرده و ۴۰٪ بارداری می شوند. عوارض جانبی این دارو شامل سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، برافروختگی، تهوع، احساس ناراحتی در لگن و درد پستان است (۳). به علت وجود مقاومت به انسولین اخیراً از داروهای حساس کننده به انسولین مثل متفورمین استفاده می شود. ثابت شده است

- 1- Polycystic Ovary Syndrome
- 2- Lutein Hovxony Folieul Stymulat horm
- 3- Clomiphen Citrate

روش کار

در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۶۰ زن مبتلا به نازائی با علت تخمدانی (PCOS) از فروردین لغایت اسفند ۸۳ در مرکز نازائی منتصریه مشهد مورد مطالعه قرار گرفتند. ناباروری عدم وقوع بارداری پس از یکسال مقاربت بدون جلوگیری تلقی می شد. زنان نابارور مبتلا به PCOS که دارای علائم بالینی عدم تخمک گذاری مزمن (الیگومنوره و آمنوره) و علائم هیپراندرژیسم (افزایش میزان تستوسترون سرم و علائم بالینی مثل پرموئی) بودند وارد مطالعه شدند و برای تأیید بیشتر PCOS در این زنان، نسبت LH به FSH بررسی می گردید.

انتخاب بیماران به روش مبتنی بر هدف بوده ولی به طور تصادفی به سه گروه درمانی ۲۰ نفره تقسیم شدند.

گروه اول (الف) کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه از روز ۵ تا ۹ سیکل قاعدگی، گروه دوم (ب) کلومیفن سیترات ۱۰۰ میلی گرم روزانه همراه متفورمین ۲۰۰۰ میلی گرم روزانه و گروه سوم (ج) متفورمین ۲۰۰۰ میلی گرم روزانه به مدت سه ماه دریافت کردند.

لازم به ذکر است که در هر گروه داروها حداکثر تا ۳ ماه ادامه یافته و اگر قبل از این زمان بیماران باردار می شدند دارو قطع می گردید.

دوز متفورمین مورد استفاده به روش زیر بوده است. ۴ روز اول ۵۰۰ میلی گرم روزانه همراه با صبحانه چهار روز دوم ۵۰۰ میلی گرم روزی ۲ بار همراه صبحانه و شام، سپس ۵۰۰ میلی گرم همراه با صبحانه و ۱۰۰۰ میلی گرم همراه شام به مدت ۴ روز و در نهایت روزی ۲۰۰۰ میلی گرم، به صورت ۲ عدد همراه صبحانه و ۲ عدد همراه شام که این دوز برای ۳ ماه ادامه می یافت.

ابزار گردآوری اطلاعات پرسشنامه ای بود که در بدو ورود توسط همکار محترم آسیستان بخش تکمیل گردید و در آن اطلاعاتی درباره سن بیماران، مدت ناباروری، قد، وزن، وضعیت قاعدگی، آزمایشات هورمونی شامل LH، FSH، تستوسترون و پرولاکتین

و TSH^۱ وجود یا عدم وجود پرموئی درج شده بود. سپس طول مدت، نوع درمان و نتیجه درمان ثبت گردید.

بیماران با مشکلات قلبی ریوی و کلیوی از مطالعه خارج شدند و ارزیابی کار کلیه در بیماران قبل از شروع درمان صورت گرفت.

اطلاعات جمع آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آمار توصیفی و آزمونهای تی دانشجویی و کای دو مقایسه و تجزیه و تحلیل داده ها انجام شد. لازم به ذکر است که $p \leq 0/05$ از نظر آماری معنی دار تلقی می شد.

نتایج

سن بیماران مورد مطالعه ۲۰-۳۵ سال (متوسط ۲۳ سال) بود که از نظر سنی به ۳ گروه تقسیم شدند و میزان باروری در آنها بررسی گردید. ۲۶ نفر در گروه سنی زیر ۲۴ سال (گروه ۱)، ۲۳ نفر در گروه سنی ۲۵-۲۹ سال (گروه ۲) و ۱۱ نفر در گروه سنی ۳۰-۳۵ سال (گروه ۳) قرار داشتند. میزان باروری در گروه سنی اول ۵۳/۸٪، گروه سنی دوم ۳۹/۱٪ و در گروه سنی سوم ۵۴/۵٪ بود (جدول ۱). سپس گروههای سنی به تفکیک روش درمان مورد مقایسه قرار گرفتند (جدول ۲).

میزان بارداری بر اساس روشهای درمانی و گروههای سنی با یکدیگر مقایسه شدند و در این رابطه هرچند از نظر آماری اختلاف معنی داری مشاهده نشد ولی با توجه به تعداد بیماران باردار شده در هر گروه درمانی، مشخص گردید که در سنین پایین تر میزان بارداری بیشتر بوده است (جدول ۳).

با توجه به نتایج به دست آمده اختلاف معنی داری بین سه روش درمانی وجود دارد که در روش ترکیب متفورمین همراه کلومیفن، (ج)، میزان بارداری بیشتر حاصل شده است. از ۲۹ زن که مجموعاً با این ۳ روش باردار شده اند، ۱۴ نفر (۷۰٪) آنها با استفاده از روش سوم (کلومیفن همراه متفورمین) و ۹ نفر (۴۵٪) با استفاده از روش دوم (متفورمین) باردار شده بودند و ۶ نفر (۳۰٪) باروش اول باردار شده بودند (جدول ۴).

1- Thyroid Stimulating Hormone

جدول ۱- فراوانی حاملگی براساس سن در بیماران مورد مطالعه مرکز ناباروری منتصریه ۱۳۸۳

گروه سنی	حاملگی +		حاملگی -		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
کمتر از ۲۴	۱۴	۵۳/۸	۱۲	۴۶/۲	۲۶	۱۰۰/۰
۲۴-۲۹	۹	۳۹/۱	۱۴	۶۰/۹	۲۳	۱۰۰/۰
۳۰-۳۵	۶	۵۴/۵	۵	۴۵/۵	۱۱	۱۰۰/۰
کل	۲۹	۴۸/۳	۳۱	۵۱/۷	۶۰	۱۰۰/۰

جدول ۲- فراوانی بیماران PCOS نابارور در گروه های مختلف سنی به تفکیک روش درمانی در بیماران مورد مطالعه مرکز ناباروری منتصریه سال ۱۳۸۳

روش درمان	سن		کمتر از ۲۴		۲۴-۲۹		۳۰-۳۵		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
الف	۴	۶۶/۷	۱	۱۶/۷	۱	۱۶/۷	۱	۱۶/۷	۶	۲۰/۶
ب	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۹	۳۱/۲
ج	۷	۵۰	۵	۳۵/۷	۲	۱۴/۳	۱۴	۴۸/۲	۱۴	۴۸/۲
جمع	۱۴	۴۸/۲	۹	۳۱/۲	۶	۲۰/۶	۲۹	۱۰۰/۰	۲۹	۱۰۰/۰

جدول ۳- فراوانی حاملگی درگروه های مختلف سنی به تفکیک روش درمان در بیماران مورد مطالعه مرکز ناباروری منتصریه سال ۱۳۸۳

روش درمان	سن		کمتر از ۲۴		۲۴-۲۹		۳۰-۳۵		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
الف	۴	۶۶/۷	۱	۱۶/۷	۱	۱۶/۷	۱	۱۶/۷	۶	۲۰/۶
ب	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۳	۳۳/۳	۹	۳۱/۲
ج	۷	۵۰	۵	۳۵/۷	۲	۱۴/۳	۱۴	۴۸/۲	۱۴	۴۸/۲
جمع	۱۴	۴۸/۲	۹	۳۱/۲	۶	۲۰/۶	۲۹	۱۰۰/۰	۲۹	۱۰۰/۰

جدول ۴- فراوانی حاملگی درگروه های متفاوت درمانی بیماران مورد مطالعه مرکز ناباروری منتصریه سال ۱۳۸۳

روش درمانی	حاملگی +		حاملگی -		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
الف	۶	۳۰	۱۴	۷۰	۲۰	۱۰۰
ب	۹	۴۵	۱۱	۵۵	۲۰	۱۰۰
ج	۱۴	۷۰	۶	۳۰	۲۰	۱۰۰
جمع	۲۹	۴۸/۳	۳۱	۵۱/۷	۶۰	۱۰۰

و ۵۰٪ پس از ۲ ماه و ۱۶/۷٪ پس از ۳ ماه درمان باردار شده بودند، در روش دوم (متفورمین) هر ۹ نفرکه

از ۲۹ زن باردار در طی استفاده از این ۳ روش درمانی در کاربرد روش اول ۶ نفر، ۳۳/۳٪ پس از یکماه

جهت باردارشدن بیماران با تستوسترون بالا موثرتر از ۲ روش دیگر بوده است و روش دوم (متفورمین تنها) موثرتر از روش اول (کلومیفن) می بود ($p=0/043$).

از نظر فراوانی حاملگی بر اساس BMI سه روش درمانی فوق با هم مقایسه شده اند و نتیجه گیری شد که میزان بارداری در سه روش درمانی بر اساس BMI اختلاف معنی داری ندارد.

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) که اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط لونتال و استین^۱ توصیف شده یکی از شایعترین اختلالات اندوکرینی است که حدود ۵-۷ درصد خانمهای نابارور را در سنین باروری دچار مشکل می سازد و یکی از علل اصلی ناباروری با منشا عدم تخمک گذاری می باشد. در ۴۰٪ موارد این بیماران به دلیل ناباروری مراجعه می نمایند (۹). گرچه علت اصلی بیماری ناشناخته باقی مانده ولی عقیده بر این است که مقاومت به انسولین در ایجاد بیماری نقش اساسی دارد (۱۰). مطالعات اخیر نشان داده است که حداقل ۵۰٪ زنان مبتلا به PCOS دچار افزایش فسفریلاسیون سرین در گیرنده های انسولینی سلولهای عضلات اسکلتی و فیبروبلاست های پوست می باشند (۱۱). فسفریلاسیون سرین باعث تنظیم فعالیت آنزیم کلیدی (P450 C17) در بیوسنتز آندروژن ها در تخمدان می شود. فسفریلاسیون غیرطبیعی سرین باعث ایجاد مقاومت به انسولین و افزایش سطح آندروژن در خون این بیماران شده که خود سبب افزایش سطح انسولین ناشتا و پس از غذا شده و با افزایش تولید آندروژن در تکای تخمدانی و آترزی زودرس فولیکول ها و عدم تخمک گذاری همراه است (۱۲). متفورمین که یک داروی مورد استفاده در دیابت ملیتوس غیر وابسته به انسولین است با کاهش گلوکو نئوژنز کبدی و افزایش جذب گلوکز محیطی باعث کاهش سطح انسولین

باردار شده اند پس از ۳ ماه درمان بوده است و در روش سوم از ۱۴ مورد بارداری ۳ مورد (۲۱/۴٪) پس از ۲ ماه و ۱۱ نفر (۷۸/۶٪) پس از ۳ ماه درمان باردار شده بودند که از نظر مدت درمان اختلاف معنی داری در این سه روش وجود ندارد ($p=0$).

طول دوره درمان برای ایجاد حاملگی در ۳ روش درمانی با هم متفاوت است: افرادی که به کلومیفن به تنهایی پاسخ داده اند اغلب در ماههای اول یا دوم بارداری می شدند ولی در استفاده از متفورمین طول مدت درمانی بیشتری لازم است.

در بررسی خصوصیات قاعدگی از ۶۰ بیمار مورد مطالعه ۴۹ نفر عادت ماهیانه نامرتب، ۴ نفر آمنوره و بقیه عادت ماهیانه مرتب داشتند. در گروه با قاعدگی مرتب در روش درمانی (الف) ۸۳/۳٪ در گروه (ب) ۸۸/۹٪ و در گروه (ج) ۸۸/۷٪ باروری روی داد. ($p=0/095$)

در بیماران با آمنوره در روش (الف)، هیچگونه حاملگی مشاهده نشد ولی در ۵۰٪ روش درمانی (ب) ۱۱/۱٪ و در روش درمانی (ج) ۱۴/۳٪ بارداری حاصل شد ($p=0/085$)

در بیماران با اولیگومنوره در روش درمانی (الف) ۶۵٪، در گروه (ب) ۷۵٪ و در گروه (ج) ۷۰٪ بارداری روی داد. بر اساس نتایج به دست آمده مشخص شده افرادی که پیرو مرتب و یا آمنوره داشتند نوع درمان در ایجاد باروری تاثیری نداشته و با هر روش درمانی باروری حاصل می شود.

آزمون کای اسکور نشان داد که در بیماران با الیگومنوره ارتباط معنی داری در رابطه با حاملگی و نوع درمان وجود دارد ($p=0/05$).

۲۰/۳٪ بیماران مبتلا به هیرسوتیسم با روش (الف) و ۶۳/۷٪ با روش (ب) و ۶۹/۲٪ با روش (ج) حاملگی داشته اند. ملاحظه می شود که روش سوم در بیماران که هیرسوتیسم داشته اند موثرتر از دو روش دیگر بوده است ($p=0/049$).

از نظر فراوانی حاملگی بر اساس میزان تستوسترون روش ترکیبی کلومیفن + متفورمین در

1- Leventhal and Stein

پالسون^۲ و همکاران معتقدند که بیماران چاقی که به ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن سیتراست روزانه پاسخ ندادند با دوزهای بالاتر هم تخمک گذاری نخواهند کرد. علی رغم این مسئله موران^۳ و همکاران به تاثیر کلومیفن بر تخمک گذاری پس از قطع درمان توجه کرده اند (۱۹،۱۸).

در مطالعه حاضر کاربرد متفورمینت و کلومیفن سیتراست در مقایسه با هر یک از دو دارو که به تنهایی به بیماران تجویز شده بود، نتایج بهتری داشت. ترجیح داده می شود که بیماران مقاوم به انسولین (که از نظر بالینی تشخیص آنها مشکل می باشد) انتخاب و درمان با متفورمین شروع شود. ولی تست غربالگری ایده آلی برای تعیین مقاومت به انسولین وجود ندارد. زیرا انجام این تست مشکل بوده و اندازه گیری یک نوبت سطح انسولین ناشتا غیرقابل اعتماد می باشد و بررسی نسبت گلوکز ناشتا به انسولین فقط در بیماران چاق مفید است. در نتیجه همه بیماران PCOS مورد مطالعه در این پژوهش به طور تصادفی به ۳ گروه درمانی تقسیم شدند.

از مجموع ۶۰ بیمار نابارور مبتلا به این سندرم ۲۹ نفر (۴۹/۳٪) با یکی از ۳ روش درمانی تجویز شده باردار شدند که از این تعداد ۲۰/۶٪ متعلق به گروه (الف) (کلومیفن) ۳۱/۳٪ متعلق به گروه (ب) (متفورمین) ۴۸٪ متعلق به گروه (ج) (ترکیب کلومیفن و متفورمین) بوده اند.

اگر این آمار در هر گروه درمانی بررسی شود در گروه اول ۳۰٪ در گروه دوم ۴۵٪ و در گروه سوم ۷۰٪ بیماران باردار شده اند که با توجه به این آمار اختلاف معنی داری در میزان حاملگی بین ۳ روش درمانی وجود دارد و همانطور که در بسیاری از مطالعات قبلی هم مشخص شده است ترکیب کلومیفن و متفورمین میزان بارداری بیشتری را در این بیماران ایجاد می کند.

پلازما شده و همچنین با کاهش LH سرم و سطوح آندروژنی ایجاد قاعدگی طبیعی می نماید (۱۳). پاسخ تخمدانها به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن در صورت استفاده از متفورمین بهتر خواهد بود (۷).

مطالعه انجام شده در سال ۲۰۰۱ توسط باتوکان و همکاران اولین مطالعه ای است که نشان می دهد متفورمین همراه با کلومیفن سیتراست ترکیب موثری در تحریک تخمک گذاری در بیماران PCOS می باشد (۷). افزایش میزان تخمک گذاری با استفاده از ترکیب فوق در مطالعه نسلر^۱ و همکاران هم گزارش شده است که در این مطالعه میزان تخمک گذاری در درمان با متفورمین به تنهایی و متفورمین به اضافه کلومیفن سیتراست به ترتیب ۳۴٪ و ۹۰٪ ذکر شده است (۱۴).

در مطالعه باتوکان و همکاران هم میزان تخمک گذاری بالاتری با افزایش متفورمین به کلومیفن سیتراست به دست آمد (۵۵/۷٪ به جای ۲۸/۲٪) که البته به میزان بالایی که توسط نسلر و همکاران گزارش شده، نیست. به هر حال با کمال تعجب ۶۵/۲٪ از بیماران حامله شدند. علت این اختلاف در میزان حاملگی ممکن است به دلیل تجویز طولانی متفورمین در مطالعه باتوکان باشد که همه بیماران در این مطالعه به مدت ۴-۶ ماه از متفورمین استفاده کرده و حاملگی پس از دوره متوسط ۱/۱۶±۴/۲۹ ماه به دست آمد و در صورت ایجاد حاملگی در این مطالعه متفورمین قطع می شد (۷). متفورمین از داروهای گروه B بوده و برخی پزشکان برای درمان دیابت در حاملگی آن را به کار برده اند. زمان قطع متفورمین با تائید تخمک گذاری یا حاملگی می باشد.

در حالیکه اولین خط درمان برای تحریک تخمک گذاری کلومیفن سیتراست است. مقاومت به این دارو با چاقی و هیپر انسولینمی که ناشی از مقاومت محیطی به انسولین است شایع بوده و در افراد با وزن بالا دوز دارو باید افزایش یابد (۶، ۱۱، ۱۵، ۱۷).

2- Polson
3- Moran

1- Nestler

متفورمین همراه کلومیفن سیترات در ایجاد باروری موثرتر از دو روش دیگر می باشد. در مطالعات گذشته کاهش سطح آندروژن ها پس از ۲ ماه درمان با متفورمین گزارش شده است و سطح تستوسترون آزاد در عرض ۴-۶ ماه کاهش قابل ملاحظه ای می یابد که به نوبه خود نشان دهنده کاهش مقاومت به انسولین در این بیماران است (۱۰). در نتیجه درمان توام کلومیفن سیترات همراه متفورمین در بیماران PCOS با علائم بالینی واضح پرموئی و افزایش آندروژن ها، قدم اصلی درمان ناباروری می باشد.

در ارتباط با سن بررسی، نتایج بارداری در هر یک از ۳ روش درمانی نشان داده است که در سنین کمتر از ۲۴ سال میزان باروری با روش (الف) و (ج) بیشتر بوده ولی در روش دوم که فقط از متفورمین استفاده می شود، میزان باروری کمتری حاصل می گردد. این نتایج شاید به دلیل عدم مقاومت به کلومیفن در سنین پائین باشد.

در بسیاری از مطالعات انجام شده در بیماران PCOS در صورت عدم بارداری دوز کلومیفن افزایش یافته و به میزان ۲۵۰ میلی گرم روزانه می رسد ولی فقط ۱۵٪ بیماران با دوزهای بالاتر از ۱۰۰ میلی گرم در روز بارور می شوند که نشان دهنده مقاومت نسبی به انسولین می باشد و حتی با وجود مصرف متفورمین مدت زمانی لازم است تا تولید آندروژنهای تخمدانی کاهش یابد و باروری روی دهد. بنابراین جهت کاهش طول مدت درمان در صورتی که با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز کلومیفن باروری حاصل نشود، بهتر است که از درمان توام کلومیفن سیترات همراه متفورمین استفاده نمود (۲۰-۲۲). میزان بالای باروری در جمعیت مورد مطالعه در این پژوهش تأکیدی بر این تئوری است که مقاومت به انسولین نقش مهمی در پاتوژنز عدم تخمک گذاری در بیماران PCOS دارد. در استفاده از متفورمین عوارض قابل توجهی در بیماران مشاهده نشد.

در این مطالعه طول مدت درمان حداکثر ۳ ماه بوده است. ولی گروهی از بیماران در هر یک از روشهای درمانی در مدت زمان کوتاهتری باردار شده اند، به طوری که از ۶ نفر بیمار حامله در گروه (الف)، ۳۳٪ بعد از یکماه ۵۰٪ بعد از ۲ ماه و ۱۶/۷٪ بعد از ۳ ماه درمان باردار شده اند.

از ۹ نفر باردار در گروه (ب) ۱۰۰٪ در ماه سوم و از ۱۴ زن باردار در گروه (ج)، ۲۱/۴٪ بعد از ۲ ماه و ۷۸٪ بعد از ۳ ماه درمان باردار شده بودند.

بر اساس اطلاعات فوق می توان نتیجه گرفت که بیمارانی که با مصرف کلومیفن به بارداری می رسند بیشتر در طی ۱ یا ۲ ماه اول مصرف دارو بوده است. ولی افرادی که برای بارداری به متفورمین نیاز دارند، دوره طولانی تری از درمان (حداقل ۲ ماه) لازم است که در طی این مدت هیپراندرژنمی و هیپرانسولینمی آنها کاهش پیدا کند و تخمک گذاری و به دنبال آن حاملگی به وجود آید که اختلاف معنی داری در این مورد از نظر آماری وجود دارد ($p=0$).

در بسیاری از مطالعات استفاده از متفورمین قبل از تحریک تخمک گذاری با کلومیفن در این بیماران پیشنهاد شده و طول مدت درمان از یک تا شش ماه متفاوت می باشد. در مطالعه حاضر از متفورمین به عنوان داروی قبل از درمان با کلومیفن استفاده نشده است ولی مصرف همزمان آن با کلومیفن نتایج خوبی داشته است.

در ارتباط با سیکل قاعدگی مشاهده شد که بیماران مبتلا به اولیگومنوره به درمان توام کلومیفن سیترات همراه متفورمین بهتر پاسخ داده اند که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین ۳ گروه درمانی مشاهده شد ($p=0/05$). بنابراین در افراد مبتلا به اولیگومنوره و PCOS به نظر می رسد که مقاومت به انسولین بیشتر بوده و پاسخ درمانی به متفورمین سریعتر می باشد.

در ارتباط با پرموئی و افزایش سطح تستوسترون خون نیز مشاهده می شود که روش درمان ترکیبی

نتیجه گیری

بیش از حد تخمدان و یا عوارض ناشی از عمل جراحی و بیهوشی جلوگیری می نماید.

تجویز متفورمین همراه کلومیفن سیتترات روش درمانی انتخابی مفید، ایمن و ارزان در بیماران PCOS مقاوم به درمان با کلومیفن می باشد، به خصوص اگر علائم بالینی هیپر آندروژنمی و در نتیجه مقاومت به انسولین را دارا باشند، اقدام مناسبی قبل از استفاده از سایر روش ها مانند گونادوتروپینها و روشهای جراحی لاپاراسکوپی در تخمدانهای مبتلا به PCO می باشد. زیرا از خطرات ناشی از مصرف گونادوتروپینها مانند تحریک

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از بذل مساعی پرسنل محترم مرکز ناباروری منتصریه که در جمع آوری اطلاعات کمال همکاری را داشته اند و سرکار خانم مشتاقی که در تایپ این مجموعه مارا یاری نموده اند، تشکر و قدردانی می شود.

منابع

1. Yawn - Shust -Novak's Gynecology 13th ed. Philadelphia: Lippincott william's & willkins; 2002. P.876 –885, 996-1001.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Philadelphia: Lipincott; 2005. P.465-490.
3. Gardner DK, Howks CM, Weissmann A. Textbook of assisted reproductive techniques. 2nd ed. Florence: Toms; 2002. P.429-39.
4. Seal FG, Robinson RD, Neal GS. Association of metformin and pregnancy in the polycystic ovary syndrom. J Repord Med 2000;45 :507-10.
5. Heard. Pregnancies with metfomrin on PCOS. fertil and stril 2002 April ; 4 :668-73.
6. Bailey CJ, Turner RC. Metformin drug therapy. N Engl J Med 1996 ; 334:574-579.
7. Batukan C, Baysal B. Metformin improves ovulation and pregnancy rates in patients with poly-cystic ovary syndrome. Arch Gynecol Obstet 2001; 265:124-127.
8. Vandermolen DT, Ratts VS, Evons WS , Stovall DW , Kauma SW, Nestler SE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrat in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to climiphene citrate alone. Fertil Steril 2001 Feb; 75(2):310-5.
9. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med; 1995;333:853-861.
10. Diamanti E, Kndanalis E, Kouli C, Banateli T, Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in PCOS. Eur J Endocrinol 1998; 138:269-74.
11. Dunaif A,Xia J, Book CB, Schenker E, Tang Z. Exces sive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potenital mechanism for insulin resistance in the polycystic. J Clin Invest 1995; 96;801-810.
12. George SS, Georgc K, Trwin C, Selvakumar R, Jecya seelan V, Seshadri MS. Sequential treatment of metformin and clomiphene citrate in climiphene resistant women with polyc ovary syndrome. Hum Reprod 2003 Feb ; 18(2):299-304.
13. Kocak M, Caliskan E, Simsir C, Haberal A. Metformin therapy improves ovulatory rates , cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate – resistant women with polycystic ovary syndrome. Fertil steril 2002 Jan; 77(1):101-6.
14. Nestler JE, Strauss JF. Insulin as an effector of human ovarian and adrenal steroid metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; (20):807-823.
15. Yarali M, Yildiz BO , Demirool A, Zeynecoglu HB, Yigit N, Bukulmez O, et al. co administration of metformin during r FSH treatment in patients with clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrom. Hum reprod 2002 Feb; 17(2):289-94.
16. Sturrok ND, Lannon B, Fay TN. Metformin does not enhanc ovulation induction in climiphene resistant polycystic ovary syndrome in clinical practice. Br J Clin pharmacol 2002 May ;53(5) :469-73.
17. Palomba J, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, et al. Comparing clomiphene citrate and metformin as the first line treatment for ovulation in duction in non obese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. J clin Endocrinol Metab 2005 Jul; 90(7):4068-74.

18. Polson DW, Kiddey DS, Mason HD. Induction of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders. *Fertil steril* 1989; 51: 30-34.
19. Moran C, Carranza – Lira S, Noyola JE, Garcia –Hernandez E, Henao G, Bermudez. JA Effect of clomiphene citrate on ovulation after treatment withdrawal. *Arch Gynecol Obstet* 1998; 261:117-120.
20. Malkawi HY. Oublan HS. The effect of metformin plus clomiphene citrate on ovulation and pregnancy rates in clomiphene resistant women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Med J* 2002 Jun; 23(6):663-6.
21. Raja A, Hashmi SN, Sultana N, Rashid H. Presentation of polycystic ovary syndrome and its management with clomiphene alone and in combination with metformin. *J Ayub med coll Abbottabad* 2005 Apr –Jun;17(2):50-3.
22. Parsanezhad ME, Alborzi S, Zarei A, Dchbashi S, Omrani G. Insulin resistant in clomiphene responders with polycystic ovarian disease and therapeutic effect of metformin. *Int J Gynaecol obstet* 2001 Oct ;7521: 43-5.