

رابطه بین حجم تخمدان، تعداد فولیکول در هر تخمدان و شاخص توده بدنی (BMI) در پاسخ بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک به داروی کلومید

طاهره معدنی (M.D.)^۱، مهناز اشرفی (M.D.)^۲، مهناز یاونگی (M.D.)^۳

۱- متخصص زنان و زایمان، عضو گروه آندوکریینولوژی و ناباروری پژوهشکده رویان جهاد دانشگاهی، تهران، ایران

۲- متخصص زنان و زایمان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان شهید اکبر آبادی، تهران، ایران

۳- متخصص زنان و زایمان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)، یکی از شایع ترین علل ناباروری در زنان می باشد و کلومید به عنوان داروی ساده و قابل دسترس جهت درمان در این بیماران استفاده می شود. طبق آمار جهانی حدود ۲۵-۱۵٪ افراد به کلومید مقاوم بوده و به دوز بالای دارو نیز پاسخ نمی دهند. این مطالعه به منظور یافتن ارتباط عدم پاسخگویی تخمدان به کلومید و بعضی عوامل کلینیک و پاراکلینیک در بیماران (PCOS) مراجعه کننده به پژوهشکده رویان از خرداد ۱۳۷۷ تا اردیبهشت ۱۳۷۹ انجام گرفت. در مجموع ۵۳ بیمار با سندرم تخمدان پلی کیستیک، با حداقل ۵ سال سابقه ناباروری، با سن بین ۲۵ تا ۳۵ سال بطور تصادفی انتخاب شدند. علائم شایع این افراد علاوه بر ناباروری، قاعدگی نامرتب، هیرسوتیسم بود. آزمایشات FSH و LH و تستوسترون، FBS، انسولین ناشتا، آندروستندیون، ۱۷ آلفا هیدروکسی پروژسترون، دهیدرواپی آندروسترون سولفات انجام شد. شاخص توده بدنی (BMI)، حجم تخمدان و تعداد فولیکول اولیه در هر تخمدان بعنوان پارامترهای مورد بررسی تعیین گردید. پس از سونوگرافی ترانس واژینال روز سوم سیکل، بیماران ۲ سیکل تحت درمان با کلومید قرار گرفتند (سیکل اول، از روز ۵ تا ۹ سیکل روزانه ۱۰۰ mg کلومید تجویز شد و در صورت عدم پاسخگویی در سیکل بعد کلومید به میزان روزانه ۱۵۰ mg تجویز گردید) بیماران از نظر وقوع تخمک گذاری به دو گروه (گروه ۱ دارای تخمک گذاری و گروه ۲ بدون تخمک گذاری) تقسیم شدند. پس از مقایسه گروهها با آزمون t-student نتایج حاصل نشان داد، میانگین حجم تخمدان در گروه یک $(\pm SD) 8/6 \pm 4/3$ میلی لیتر و در گروه دو $8/7 \pm 3/7$ میلی لیتر بود. میانگین شاخص توده بدنی در گروه یک $28/0 \pm 3/8$ و گروه دو $29/7 \pm 4/36$ بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد. ولی در گروه یک $72/4\%$ افراد و در گروه دو، $45/8\%$ افراد دارای کمتر از ۱۰ عدد فولیکول در هر تخمدان بودند که اختلاف فوق از نظر آماری معنی دار بود. ($p < 0/05$). بین حجم تخمدان و شاخص توده بدنی و پاسخگویی به کلومید رابطه معنی داری وجود نداشت، ولی بین تعداد فولیکول اولیه در هر تخمدان و پاسخگویی به کلومید رابطه معنی داری وجود داشت که شاید بتوان با در نظر گرفتن تعداد فولیکول اولیه هر تخمدان احتمال پاسخگویی را پیش بینی کرد.

گل واژگان: سندرم تخمدان پلی کیستیک، حجم تخمدان، شاخص توده بدنی، کلومید

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان ولیعصر، خیابان زعفرانیه، چهارراه آصف، کوچه سیمین پلاک ۳۶، پژوهشکده رویان

پست الکترونیک: Royan@ams.ac.ir

مقدمه

تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یکی از شایعترین علل عدم تخمک گذاری در سنین باروری زنان بوده و حدود ۳۵٪ از علل ناباروری را در برمی گیرد. علائم شایع آن اولیگومنوره و آمنوره و هیرسوتیسم می باشد، اندازه تخمدانها ۲ تا ۵ برابر حد طبیعی بوده و متوسط حجم آن ۷-۴ سانتی متر مکعب می باشد (۱). تغییرات هورمونی از جمله افزایش آندروژنها (۲) و افزایش LH، ۱۷-آلفا هیدروکسی پروژسترون، انسولین و مقاومت به انسولین در این سندرم مشاهده می شود (۳). کلومید به عنوان یک آنتی استروژن ضعیف در درمان این بیماران استفاده می گردد. کلومید گیرنده های استروژن را اشغال کرد و با حذف اثر مهاری استروژن بر روی هیپوفیز باعث آزاد شدن گونادوتروپین ها شده، در نتیجه باعث تخمک گذاری می گردد (۴). حدود ۱۵ تا ۲۵٪ افراد به کلومید مقاوم بوده، در نتیجه با دوز بالای کلومید نیز تخمک گذاری نمی کنند (۵). روشهای متعددی از جمله استفاده از لاپاراسکوپ، اشعه لیزر، الکتروکوتر و همچنین تخلیه کیستهای فولیکولی تخمدان پس از عدم پاسخ به کلومید مطرح می باشد (۶). استفاده از داروهای دیگر به همراه کلومید از جمله دکزامتازون، بروموکریپتین و گونادوتروپین ها مانند HMG نیز پیشنهاد می شود (۷) مطالعات زیادی برای یافتن علت عدم پاسخ به کلومید صورت گرفته است، در مطالعه Barad و همکاران به این نتیجه رسیدند که رابطه مستقیمی بین حجم تخمدان و تعداد فولیکول اولیه تخمدان با عدم پاسخ به کلومید وجود دارد (۸). همچنین مطالعه دیگری نشان داد که هر چه حجم تخمدان و تعداد فولیکول اولیه بیشتر باشد احتمال عدم پاسخ به کلومید بیشتر خواهد بود (۹). Lobo و همکارانش مشاهده نمود که پاسخ به کلومید با وزن و چاقی ارتباط داشته ولی هیچ پارامتر کلینیکی را به عنوان پیشگویی کننده برای

جواب به کلومید گزارش نکردند (۱۰). بررسی حاضر نیز به منظور یافتن عوامل کلینیکی (وزن بدن و شاخص آن) و پاراکلینیکی (حجم تخمدان و تعداد فولیکول اولیه آن) پیشگویی کننده در بیماران مقاوم به کلومید بوده است تا شاید قبل از شروع درمان با دستیابی به این عوامل افراد مقاوم به کلومید شناسایی گردیده و از اتلاف وقت بیمار جلوگیری و زودتر جهت درمان مناسب اقدام شود.

مواد و روشها

مطالعه ای گذشته نگر توصیفی - موردی - شاهدی از خرداد ۱۳۷۷ تا اردیبهشت ۱۳۷۹ بمدت ۲ سال بر روی بیماران مراجعه کننده به پژوهشکده رویان انجام شد. در مجموع ۵۳ بیمار جهت بررسی انتخاب شدند. تمامی بیماران دارای حداقل ۵ سال سابقه ناباروری بودند. علت ناباروری آنها سندرم تخمدان پلی کیستیک بود. (تشخیص PCOS بر مبنای عدم تخمک گذاری مزمن، هیپرآندروژنیسم یا هیرسوتیسم، تخمدانهای پلی کیستیک در سونوگرافی ترانس واژینال و غلظت FSH نرمال بود). برای تمامی بیماران در بدو ورود پرسشنامه ای تکمیل شد که این پرسشنامه شامل اطلاعات اولیه بیمار شامل سن، وزن، قد، دور کمر و دور باسن بود. حجم تخمدان با استفاده از سونوگرافی ترانس واژینال (Aloka-500,7.5M.H) در روز سوم قاعدگی اندازه گیری شد. همچنین آزمایشات قند خون ناشتا، (FBS)، انسولین ناشتا، FSH، LH، آندروستندیون و تستوسترون نیز انجام گرفت.

اندازه گیری حجم تخمدان با سونوگرافی ترانس واژینال در روز سوم قاعدگی به روش زیر انجام شد: ابتدا قطر طولی تخمدان و سپس قطر عرضی و بعد از آن قطر قدامی و خلفی مشخص گردید، از حاصلضرب اقطار یاد شده در عدد ۰/۵ حجم تخمدان محاسبه گردید. تعیین تعداد فولیکولهای هر تخمدان با سونوگرافی ترانس واژینال انجام شد. سپس روزانه

و در گروه دو، ۲۲ نفر (۸۴٪) دارای BMI > ۲۵ بودند که تفاوت بین دو گروه معنی دار نبود.

میانگین حجم تخمدان در ۵۳ بیمار مورد مطالعه $8/67 \pm 4$ سانتی متر مکعب بود. میانگین حجم در گروه یک، $8/74 \pm 3/7$ و در گروه دو، $8/60 \pm 4/3$ سانتی متر مکعب بود که اختلاف معنی داری در دو گروه مشاهده نگردید ($P > 0/07$) (جدول ۱).

تعداد فولیکول در هر تخمدان در دو گروه مقایسه گردید. در گروه یک، ۲۱ نفر (۷۲/۴٪) در هر تخمدان کمتر از ۱۰ فولیکول داشتند و در گروه دو، ۱۱ نفر (۴۵/۸٪) در هر تخمدان کمتر از ۱۰ فولیکول داشتند که از نظر آماری اختلاف فوق معنی دار می باشد ($P < 0/05$) (جدول ۲).

بحث

بر اساس یافته های مطالعه اخیر حدود ۴۹٪ افراد مورد مطالعه مقاوم به کلومید بودند که در مقایسه با مطالعات انجام شده در مراکز دیگر (حدود ۲۵-۱۵٪) (۵) بسیار بیشتر می باشد. این اختلاف احتمالاً ناشی از: اولاً مرکز مورد مطالعه، دارای بیماران ارجاعی از سراسر کشور می باشد، ثانیاً کلومید بعنوان یک داروی قابل دسترس برای تمامی بیماران نابارور در مراکز خصوصی و دولتی بوده و بطور غیر اصولی و بی رویه تجویز می گردد، در نتیجه بیماران مراجعه کننده چندین سیکل کلومید مصرف کرده اند. به منظور استفاده صحیح از کلومید و جلوگیری از مصرف بی رویه آن در این مطالعه اختلاف بین افرادی که پاسخگویی و عدم پاسخگویی به کلومید دارند با بررسی عوامل کلینیک (توده بدنی و شاخص آن) و پاراکلینیک (حجم تخمدان و تعداد فولیکول اولیه در هر تخمدان) مورد بررسی قرار گرفت تا با یافتن پارامترهای تعیین کننده، از مصرف نابجا و بی رویه دارو خودداری گردد. مقایسه شاخص توده بدنی در دو گروه (دارای BMI بیشتر و یا کمتر از استاندارد) نشان داد که در پاسخگویی به کلومید اختلاف

۱۰۰ میلی گرم کلومید (۲ قرص ۵۰ میلی گرم، شرکت ایران هورمون) خوراکی از روز ۵ سیکل قاعدگی شروع و بمدت ۵ روز ادامه یافت. روز ۱۲ سیکل مجدداً سونوگرافی ترانس واژینال جهت بررسی تخمک گذاری انجام گرفت. در صورت داشتن فولیکول با قطر ۲۰-۱۸ میلی متر «فولیکول غالب» بیمار جزء گروه پاسخ دهنده به کلومید محسوب و بررسی بر روی اینگونه بیماران خاتمه یافت. با تکرار سونوگرافی در روز ۱۴ سیکل، در صورت عدم رؤیت فولیکول غالب بیمار در روز سوم سیکل بعدی مراجعه و سونوگرافی مجدد برای بیمار انجام شده و روزانه ۳ قرص ۵۰ میلی گرمی کلومید با روش قبلی تجویز گردید و طبق روش قبلی رشد فولیکول با سونوگرافی های متوالی بررسی گردید. بیماران برحسب پاسخ به درمان، به دو گروه پاسخ به کلومید و عدم پاسخ تقسیم گردیدند. حجم تخمدان، شاخص توده بدنی «وزن بدن به کیلوگرم تقسیم بر مجذور قد به متر مربع» و تعداد فولیکول در هر تخمدان در دو گروه با استفاده از آزمون «t-student test» مقایسه شد. لازم به ذکر است که آزمایشات انجام شده در هر دو گروه یکسان در نظر گرفته شده بودند.

نتایج:

در بررسی نتایج حاصل از ۵۳ بیمار مورد مطالعه ۲۷ نفر (۵۱٪) پاسخ به کلومید داشتند (گروه ۱). در ۲۶ نفر (۴۹٪) پاسخی به دنبال تجویز کلومید مشاهده نشد (گروه ۲).

میانگین شاخص توده بدنی در ۵۳ بیمار $28/86 \pm 4/12$ و دارای توزیع نرمال بود. شاخص توده بدنی در گروه یک، $28/09 \pm 3/8$ و در گروه دو، $29/72 \pm 4/36$ بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نشد ($P > 0/15$). در کل ۱۹٪ بیماران $BMI < 25$ داشتند، در گروه یک، ۲۱ نفر (۷۸/۶۱٪) دارای $BMI > 25$

جدول ۱- فراوانی حجم تخمدان در دو گروه مورد مطالعه

حجم تخمدان (cm ³)	گروه ۱	گروه ۲	مجموع
۲-۶	۷(۰/۲۴/۱)	۵(۰/۲۰/۸)	۱۲(۰/۲۲/۶)
۶-۹	۱۳(۰/۴۴/۸)	۹(۰/۳۷/۵)	۲۲(۰/۴۱/۱۵)
۹-۱۲	۶(۰/۲۰/۷)	۷(۰/۲۹/۲)	۱۳(۰/۲۴/۵)
۱۲-۱۵	۱(۰/۳/۴)	۱(۰/۴/۲)	۲(۰/۳/۸)
۱۵-۱۸	۱(۰/۳/۴)	۱(۰/۴/۲)	۲(۰/۳/۸)
۱۸-۲۱	۰(۰/۰)	۱(۰/۴/۲)	۱(۰/۱/۹)
مجموع	۲۸ (۰/۵۴/۷)	۲۴ (۰/۴۵/۳)	۵۲(۰/۱۰۰)

معنی داری در دو گروه وجود ندارد. بطوریکه در مطالعات انجام شده توسط مراکز دیگر نیز به این نکته اشاره شده است (۴). گرچه نظر کلی بر این است که کاهش وزن بدن احتمال پاسخگویی را افزایش می دهد (۱۱).

میانگین حجم تخمدان در دو گروه مورد مطالعه، تفاوتی را نشان نمی دهد. گرچه مطالعه Takahashi و همکاران رابطه مستقیمی بین حجم تخمدان و تعداد

بیماران مورد استفاده قرار می گیرد. با در نظر گرفتن مکانیزم اثرکلومیفن بعنوان ترکیب ضد استروژن ضعیف با خواص استروژنی (گیرنده های استروژن را اشغال کرده، و با مهار فیدبک هیپوفیز باعث آزاد شدن گونادوتروپین ها شده و در نتیجه باعث شروع روند تخمک گذاری می گردد). بایستی در نظر داشت که تکرار استفاده از این دارو در افراد مقاوم به کلومید نه تنها باعث خستگی بیمار، بلکه منجر به عدم اطمینان او نسبت

جدول ۲- مقایسه فولیکولهای هر تخمدان در گروه مورد مطالعه

تعداد	گروه	گروه ۲
<۱۰ فولیکول	۲۱(۰/۷۲/۴)	۱۱(۰/۴۵/۸)
>۱۰ فولیکول	۸(۰/۲۷/۶)	۱۳(۰/۵۴/۲)
مجموع	۲۹(۰/۵۴/۷)	۲۴(۰/۴۵/۳)

فولیکول اولیه تخمدان با عدم پاسخ به کلومید را نشان میدهند (۸). ولی مطالعه اخیر فقط از نظر تعداد فولیکول اولیه نشان داد که بین افرادی که به کلومید پاسخ و آنهایی که عدم پاسخ دارند تفاوت معنی داری وجود دارد. در مطالعه دیگر تعداد فولیکول اولیه تخمدان را عاملی برای پیشگویی تخمدان به تحریک تخمک گذاری در سیکلهای IVF ذکر نموده است (۱۲). شیوع تخمدانهای پلی کیستیک در سنین باروری زنان حدود ۵٪ گزارش شده است (۷). کلومید به علت ارزانی و قابل دسترس بودن بعنوان اولین درمان، بطور مکرر در این

به درمان و اتلاف وقت و هزینه او خواهد گردید. به منظور استفاده صحیح از کلومید و جلوگیری از مصرف بی رویه آن، اختلاف بین افرادی که پاسخگویی و عدم پاسخگویی به کلومید دارند با بررسی عوامل پاراکلینیک و کلینیک مورد مطالعه قرار گرفت تا با یافتن پارامترهای تعیین کننده عدم پاسخگویی، از مصرف نابجا و بی رویه آن خودداری گردد. البته به نظر می رسد که برای رسیدن به هدف این بررسی مطالعات بیشتری نیاز باشد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مسئولین محترم جهاددانشگاهی واحد علوم پزشکی ایران که کلیه هزینه های این طرح را تأمین نموده اند و همچنین از کلیه پرسنل بخش درمان

پژوهشکده رویان و سرکار خانم میرقوام الدین که در انجام مراحل مختلف پژوهشی ما را یاری نموده اند، تقدیر و قدردانی می گردد.

References

1. Amma A., Kyai-Mensah., Lintan S. Relationship of ovarian stromal volume to serum androgen concentrations in patients with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1998; 13 (6):1437-41.
2. Carmina E., Gonzalez F., Vidali A., et al. The contribution of estrogen and growth factors to increased adrenal androgen secretion in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 1999; 14:307-11.
3. Fulghesu A.M., Cucinelli F., Pavone V., et al. Changes in luteinizing hormone and insulin secretion in polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.* 1999; 14:611-7.
4. David V., Polson M.R. Induciton of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: The difference between responders and nonresponders. *Fertil Steril.* 1989; 51(1):30-4.
5. Sundus A., watkin K. Ovarian stromal echogenicity in women with clomiphene citrate sensitive and clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 1999; 71 (5): 952-4.
6. Brace R., Carr B.R. Black Well R.E. Text book of Reproductive Medicine, Second Edition, Appleton Lange, USA, pp:571-2.
7. Lena H., Kim., Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril.* 2000; 73(6):1097-9.
8. Takahashi K. Transvaginal ultrasonic assessment of the response to clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril.* 1994; 62:48-53.
9. Amir Lass., Brinsden P. The role of ovarian volume in reproductive medicin. *Hum Reprod Update.* 1999; 5(3):256-86.
10. Lobo RA. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril.* 1982; 37(2): 168-74.
11. Acien P. Insulin, androgens and obesity in women with and without polycystic ovary syndrome: a heterogeneous group of disorders *Fertil Steril.* 1999; 7(1):32-9.
12. Pellicer A. Evaluation of the ovarian severe in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three – demensional ultrasonography. *Fertil Steril.* 1998; 70(4):671-5.