

اثرات متفورمین در ممانعت از بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) در تحریک تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) در سیکل‌های ART

مرضیه آقاحسینی (M.D.)^۱، اشرف آل یاسین (M.D.)^۱، مژگان خلیلی (M.D.)^۲.

۱- استادیار، متخصص زنان، زایمان و نازایی، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
۲- دستیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.

چکیده

در این تحقیق فرض بر این است که درمان با متفورمین در سیکل‌های ART قبل از اقدام به تحریک تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها قادر خواهد بود میزان بروز و شدت OHSS را در افراد مبتلا به PCO بکاهد. این مطالعه به صورت Randomized clinical trial بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به PCO، در مدت یکسال (۱۳۷۹) در بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی انجام گرفت. تمامی این افراد تحت درمان ART با سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری قرار داشتند. این بیماران به صورت تصادفی به دو گروه A و B تقسیم شده و حدود یکماه قبل از شروع تزریق HMG، به افراد گروه A علاوه بر پروتکل بلند مدت (long protocol) قرص متفورمین با دوز ۵۰۰ میلی گرم، روزی سه بار تجویز شده و این درمان تا روز تزریق HCG (به طور متوسط ۴۵ - ۴۰ روز) ادامه یافت. در گروه B برای تحریک تخمک‌گذاری تنها از پروتکل بلند مدت استفاده شد. دو گروه از نظر سن، نمایه توده بدن، طول مدت ناباروری و مقادیر هورمون تجویز شده برای درمان یکسان بودند. در نهایت میزان HMG مصرفی (دوز روزانه - دوز نهایی و طول مدت درمان)، سطح استرادیول سرم در روز تزریق HCG، تعداد تخمک بدست آمده، تعداد موارد بروز OHSS و شدت آن، تعداد موارد نیازمند به بستری، میزان لغو شدن سیکل ART و نتایج مثبت سیکل (حاملگی) در دو گروه مقایسه شد. نتایج حاصل نشان دهنده کاهش واضح سطح استرادیول سرم و میزان HMG مصرفی در گروه A بود (به ترتیب $P < 0.001$ ، $P < 0.002$). همچنین میزان بروز و شدت OHSS و تعداد موارد بستری در گروه A کمتر از گروه B بود (به ترتیب $P < 0.001$ ، $P < 0.02$)، ولی از نظر تعداد تخمک بدست آمده و درصد حاملگی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت. با توجه به نتایج فوق می‌توان نتیجه گرفت که متفورمین از طریق کاهش میزان مقاومت به انسولین و هیپرآندروژنیسم در افراد PCO، باعث رشد مناسب فولیکول‌های تخمدان و کاهش آشکار سطح استرادیول سرم در پاسخ تخمدان به گنادوتروپین شده و از میزان و شدت بروز OHSS می‌کاهد.

کل واژگان: متفورمین، سندرم تخمدان پلی کیستیک، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، تحریک تخمک‌گذاری، روش‌های کمکی باروری.
آدرس مکاتبه: گروه زنان و زایمان، بیمارستان دکتر شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
پست الکترونیکی: aghahm@yahoo.com

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک^۱ یک اختلال هتروژن نسبتاً شایع در سنین باروری بوده و تظاهرات معمول آن شامل الیگومنوره^۲ یا آمنوره^۳، هیرسوتیسم^۴، آکنه و ناباروری می‌باشد. عامل اصلی بروز این سندرم شناخته نشده ولی به نظر می‌رسد هیپرانسولینمی^۵ و مقاومت به انسولین نقش مهمی در آن داشته باشد. خصوصیات اصلی افراد مبتلاء شامل هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری مزمن می‌باشد. درمان ناباروری در این افراد مستلزم استفاده از روشهای تحریک تخمک‌گذاری با کلومفین سیترات و گنادوتروپین‌ها می‌باشد. این درمانها دارای عوارض متعددی شامل سندرم تحریک بیش از حد تخمدان^۶ بوده که به دلیل بزرگی بیش از حد تخمدان و افزایش نفوذ پذیری عروق و نفوذ مایع غنی از پروتئین، از فضای داخل عروقی به فضای سوم، ایجاد می‌شود (۱-۲).

یکی از مهمترین فاکتورهای خطر در بروز OHSS، وجود PCOS است. برای این سندرم درمان قطعی وجود نداشته و عوارض متعددی در فرمهای شدید مثل نارسایی کلیه، نارسایی تنفسی و اختلالات ترومبوآمبولیک، می‌توانند تهدید کننده حیات بیماران باشند، لذا شناخت افراد در معرض خطر و پیشگیری از بروز این سندرم بهترین اقدام درمانی خواهد بود (۱-۳).

با توجه به نقش هیپرانسولینمی در بروز هیپرآندروژنیسم و اختلال رشد فولیکولهای تخمدانی در افراد PCOS، در سالهای اخیر مطالعات متعددی در زمینه اثرات کاهش سطح انسولین با استفاده از داروهای کاهنده قند خون از جمله متفورمین انجام شده و اکثر

این مطالعات نشان داده‌اند که متفورمین می‌تواند با از بین بردن مقاومت به انسولین و کاهش سطح انسولین سرم، باعث اصلاح هیپرانسولینمی و کاهش میزان آندروژنهای آزاد (بخصوص سطح آزاد تستوسترون)، افزایش SHBG^۷، کاهش LH و در نهایت بهبود وضعیت تخمک‌گذاری در افراد مبتلا به PCOS گردد (۴). به علاوه متفورمین می‌تواند از طریق کاهش سطح استرادیول سرم و تعداد فولیکولهای تخمدانی با قطر کمتر از ۱۵mm از میزان بروز OHSS و لغو شدن سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از گنادوتروپین‌ها بکاهد (۵).

این مطالعه نیز به همین منظور طرح‌ریزی شده تا اثرات متفورمین در میزان بروز OHSS و نتایج حاصل از سیکل‌های ART در افراد PCOS را مورد بررسی قرار دهد.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت Randomized clinical trial بر روی ۱۰۰ بیمار کاندید ART مبتلا به PCOS، مراجعه کننده به بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی شهر تهران انجام گرفت.

در این افراد معیار تشخیص PCOS بر اساس علائم بالینی (الیگومنوره یا آمنوره، هیرسوتیسم و آکنه)، یافته‌های آزمایشگاهی (سطح آندروژن بالای سرم، $LH/FSH > 2$)، یافته‌های سونوگرافی و لاپاروسکوپی به نفع PCOS بود. در بیمارانی که سایر عوامل باعث هیپرآندروژنیسم گردیده بود، از این تحقیق حذف گردیدند. در تمام افراد قبل از شروع درمان سطح FSH، LH، استرادیول، پروژسترون، تستوسترون، TSH و پرولاکتین سرم اندازه‌گیری شده و برای بررسی وضعیت رحم، لوله‌های رحمی و تخمدانها، لاپاروسکوپی تشخیصی انجام گرفت. تمام بیماران دارای آزمایشات

- 1- Polycystic ovary syndrome (PCOS)
- 2- Oligomenorrhea
- 3- Amenorrhea
- 4- Hirsutism
- 5- Hyperinsulinism
- 6- Ovarian hyperstimulation syndrom (OHSS)

7- Sex-Hormone Binding Globulin

جدول ۱ - دسته بندی OHSS بر اساس معیار Golan و همکاران

مرحله بندی OHSS			
درجه	خفیف	متوسط	شدید
۱	ناراحتی‌های شکمی		
۲	ناراحتی‌های شکمی به همراه تهوع، استفراغ و یا اسهال، تخمدان ۵-۱۵ mm بزرگ میشود		
۳		شکل‌هایی از نوع خفیف OHSS، به همراه مشاهده سونوگرافی آسیت‌های شکمی	
۴		شکل‌هایی از نوع متوسط OHSS به همراه شواهد بالینی آسیت‌های شکمی با و یا بدون وجود تجمع مایع درون قفسه سینه یا اختلال و اشکال در تنفس	
۵		تمام موارد بالا به همراه تغییر در حجم خون، افزایش ویسکوزیته خون بدلیل افزایش غلظت سلولهای خونی، اختلالات انعقادی و کاهش جریان خون و فعالیت کلیه	

توجه: بر اساس دسته بندی Golan و همکاران برای شدت بروز OHSS سه مرحله mild، modorat و sever در نظر گرفته شده است.

- روزانه یک عدد قرص OCP^۲ از نوع LD به مدت ۲۱ روز.
 - کپسول داکسی سیکلین ۱۰۰ mg، هر ۱۲ ساعت یکبار به مدت ۱۰ روز.
 - آمپول سوپرفکت (GnRH agonist) روزانه ۵۰۰µg (تزریق زیر جلدی) از روز ۲۱ سیکل و ادامه آن با دوز روزانه ۲۵۰µg همزمان با شروع HMG.
 - در گروه A قرص متفورمین با دوز روزانه ۱۵۰mg تا زمان تزریق آمپول HCG در سیکل درمانی.
 - شروع آمپول HMG با دوز روزانه ۲-۱ آمپول از روز سوم سیکل قاعدگی .

تیروئیدی و پرولاکتین طبیعی بوده و تمامی افراد دارای سابقه مشکلات کلیوی، کبدی، قلبی، دیابت و تست تحمل گلوکز^۱ مختل شده، از مطالعه حذف گردیدند. قبل از تجویز متفورمین تست‌های عملکرد کلیه و کبد در بیماران بررسی شد، که نتایج آنها طبیعی بود. برای جلوگیری از بروز اسیدوز لاکتیک به دنبال مصرف متفورمین بررسی عملکرد کلیه و کبد در این افراد مهم می‌باشد.
 بیماران به صورت تصادفی (بر اساس جدول اعداد تصادفی) به دو گروه A و B تقسیم شده و از روز سوم سیکل قاعدگی پروتکل درمانی زیر برای آنها اعمال گردید:

2- Oral Contraceptive Pill

1- Glucose Tolerance Test

تمام بیماران اندازه‌گیری و در صورت مثبت بودن این آزمایش در هفته‌های ۶-۵ حاملگی سونوگرافی واژینال به منظور تعیین وضعیت حاملگی انجام می‌شد. لازم به ذکر است که دو گروه در تمام پارامترهای تجویزی و درمانی به استثناء مصرف متفورمین مشترک و یکسان بوده‌اند.

آنالیز آماری: در این بررسی نتایج مربوط به متغیرهای کمی پیوسته به صورت میانگین به همراه انحراف معیار ($M \pm SD$) بیان شده و به منظور مقایسه دو گروه، بسته به مورد، از آزمونهای $whitney Rank-sum-mann$, $Student t-test$ و $chi-square$ استفاده شده است. مقادیر $P < 0.05$ از نظر آماری معنی‌دار و قابل قبول می‌باشند.

- انجام سونوگرافی واژینال و بررسی اندازه فولیکولهای تخمدانی در تاریخ‌های معین و تغییر دوز HMG بسته به مورد انجام گرفت.

- تزریق آمپول HCG، $10000 IU$ بصورت عضلانی، زمانی که اندازه فولیکولها $20 - 18$ میلی‌متر باشد.

- در صورت مثبت بودن حاملگی استفاده از شیاف پروژسترون هر 12 ساعت و ادامه آن تا زمان تشکیل کامل جفت.

بیماران 36 ساعت پس از تزریق HCG جهت جمع‌آوری تخمک^۱ و انجام روشهای ART مناسب (IVF, ZIFT, GIFT) مراجعه می‌کردند. بعد از این مرحله به بیماران از نظر بروز علائم OHSS هشدار لازم داده می‌شد که در صورت بروز علائم OHSS سریعاً به

جدول ۲ - خصوصیات بالینی و سطح هورمون‌های سرمی در دو گروه قبل از درمان

متغیر	گروه A (n=۴۴)	گروه B (n=۴۶)
سن (سال)	$28/68 \pm 3/09$	$29/45 \pm 2/7$
BMI (kg/m ²)	$27/52 \pm 5/43$	$27/92 \pm 4/21$
طول مدت ناباروری (سال)	$6/75 \pm 2/75$	$8/26 \pm 4/21$
سطح LH (mIU/ml)	$9/26 \pm 4/76$	$10/4 \pm 6/9$
سطح FSH (mIU/ml)	$4/55 \pm 2/32$	$4/82 \pm 2/06$
LH/FSH	$2/46 \pm 1/22$	$2/43 \pm 1/35$
سطح پروژسترون (ng/ml)	$0/72 \pm 0/4$	$0/75 \pm 0/5$

نتایج

در طول مطالعه ۱۰ نفر از بیماران به دلیل عدم رعایت مراحل درمانی و استفاده نادرست از داروها به خصوص متفورمین از مطالعه حذف گردیده و آنالیز آماری بر روی اطلاعات حاصل از ۹۰ بیمار (گروه A، ۴۴ نفر و در گروه B، ۴۶ نفر) انجام شد.

مرکز درمانی مراجعه کنند.

مرحله بندی^۲ بر اساس روش Golan و همکاران (۶) و علائم بالینی بیماران انجام گرفت (جدول ۱). بیماران با علائم خفیف به صورت سرپایی درمان و افراد با علائم متوسط و شدید بستری شده و تحت درمانهای مراقبتی قرار گرفتند تا دوره حاد بیماری سپری شود. ۱۵ روز بعد از انجام روشهای ART، سطح سرمی βHCG در

1- Oocyte retrieval
2- OHSS Staging

جدول ۳ - مقایسه نتایج درمانی در دو گروه A و B

P value	گروه B (n=۴۶)	گروه A (n=۴۴)	نتایج
۰/۰۰۱	۳/۴۱ ± ۰/۷۱	۲/۵۹ ± ۰/۷۲	دوز روزانه HMG (عدد)
۰/۰۰۱	۳۱/۳۴ ± ۸/۱۲	۲۳ ± ۷/۶۸	دوز نهایی HMG (عدد)
۰/۸۷	۹/۱۷ ± ۱/۴۵	۹/۱۳ ± ۱/۶۸	طول درمان با HMG (روز)
۰/۰۹	۱۱/۱ ± ۴/۲۲	۹/۶۸ ± ۴/۳۱	تعداد تخمک
۰/۰۰۲	۲۸۴۲ ± ۱۰۰۰	۲۱۵۹ ± ۱۰۰۶	سطح استرادیول (pg/ml)
۰/۶	۱۶ (۳۴/۸)	۱۹ (۴۳/۲)	تعداد موارد حاملگی (%)
۰/۰۰۱	۴۰ (۸۷)	۲۶ (۵۹)	تعداد موارد OHSS (%)
۰/۰۲	۱۶ (۳۴/۸)	۶ (۱۳/۶)	تعداد موارد بستری (%)
	۶ (۱۳)	۱۸ (۴۰/۹)	بدون علامت (%)
	۲۴ (۵۲/۲)	۲۰ (۴۵/۵)	خفیف (%)
	۱۲ (۲۶/۱)	۴ (۹/۱)	متوسط (%)
	۴ (۸/۷)	۲ (۴/۵)	شدید (%)

و تعداد زیاد فولیکولهای تخمدانی، سیکل ART لغو گردیده و آمپول HCG تزریق نشد. لازم به ذکر است طول مدت بستری بیماران OHSS نیز به طور متوسط در دو گروه مشابه و ۵-۴ روز بود.

بحث

همانطور که قبلاً ذکر شد یکی از اختلالات شایع در افراد PCOS وجود مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی است. انسولین از طریق افزایش سنتز آندروژنهای آدرنال و تخمدانی و کاهش تولید SHBG توسط کبد، باعث افزایش سطح آندروژنهای آزاد سرم شده، در نتیجه مانع رشد مناسب فولیکولهای تخمدانی می‌گردد (۱).

در سالهای اخیر مطالعات متعددی در زمینه اثرات کاهش سطح انسولین با استفاده از داروهایی مانند متفورمین در افراد PCOS انجام شده است (۸، ۶-۴). این مطالعات نشانگر کاهش سطح آندروژنهای سرم، سطح LH و نسبت LH/FSH و افزایش SHBG بوده‌اند (۹، ۵). به علاوه در این افراد وضعیت سیکل‌های قاعدگی با تخمک‌گذاری طبیعی یا بدنال مصرف کلومفین بهبود واضحی را نشان داده است (۱۰-۹، ۵). این اثر در سیکل‌های تحریک

همانطوریکه در جدول ۲ مشاهده می‌شود دو گروه از نظر سن، نمایه توده بدن (BMI) ^۱، طول مدت ناباروری و سطح هورمون‌های سرم قبل از شروع درمان مشابه بوده و اختلاف واضحی بین آنها وجود نداشت. بعد از اتمام دوره درمانی دو گروه از نظر سطح استرادیول سرم در روز تزریق HCG، تعداد تخمک بدست آمده، تعداد آمپول HMG مصرفی (دوز روزانه، دوز نهایی و طول مدت تزریق)، نتیجه سیکل درمانی (حاملگی)، درصد بروز و شدت OHSS، تعداد موارد بستری شدن بیمار بدلیل OHSS، طول مدت بستری و تعداد سیکل لغو شده با یکدیگر مورد مقایسه قرار گرفتند که نتایج در جدول ۳ خلاصه شده است. همانطور که در این جدول مشاهده می‌شود دو گروه از نظر سطح استرادیول سرم در روز تزریق HCG و دوز HMG مصرف شده، درصد بروز و شدت OHSS و تعداد موارد بستری با یکدیگر اختلاف معنی‌داری داشته ولی از نظر تعداد تخمک، طول مدت درمان با HMG و نتیجه سیکل (حاملگی) تفاوت بارزی با یکدیگر ندارند. در نهایت در گروه A، ۱ مورد (۲/۳٪) و در گروه B، ۵ مورد (۱۱٪) به دلیل سطح بالای استرادیول سرم ($E_2 > 4000 \text{ pg/ml}$)

1- Body Mass Index

غیر دیابتی به راحتی توسط بیماران قابل استفاده می‌باشد (۱۲).

در این مطالعه، بیماران از نظر سن و BMI محدودیتی نداشتند و مقاومت به انسولین در آنان بررسی نشده است. بنابراین می‌توان نتایج بدست آمده را به کل افراد PCOS تعمیم داد. البته توصیه می‌شود در این زمینه مطالعات بیشتری به صورت دوسوکور (Double Blind) بر روی حجم نمونه بیشتری انجام شود که در آن صورت نتایج بدست آمده بیشتر قابل استناد خواهد بود.

تشکر و قدردانی

از آقای دکتر حجت ا. سعیدی و خانم دکتر افسانه خادمی و پرسنل زحمت‌کش بخش درمان ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی به خاطر همکاری صمیمانه با مجریان در تمامی طول اجرای طرح، تشکر و قدردانی می‌گردد.

تخمک‌گذاری با گنادوتروپین‌ها نیز بررسی گردید که نتایج درمانی و درصد حاملگی در این شرایط بهبود یافته و عوارض جانبی مثل بروز OHSS و لغو شدن سیکل‌های درمانی کاهش می‌یابد (۸، ۵).

در یک بررسی دیگر محققین بر روی افراد PCOS مشاهده کردند این افراد با مقاومت به انسولین و هیپرانسولینمی میزان تولید استرادیول تخمدانی بدنبال تحریک تخمک‌گذاری و تعداد فولیکول‌های تخمدانی بیشتر از افراد PCOS بدون هیپرانسولینمی است و این افراد بیشتر در معرض خطر بروز OHSS می‌باشند (۱۱).

مطالعه فوق بر این اساس طرح‌ریزی و اجرا شد و نتایج بدست آمده از این بررسی نیز نشان دهنده اثرات مثبت متفورمین در بهبود پاسخ تخمدانی به گنادوتروپین‌ها، کاهش سطح استرادیول سرم و تعداد فولیکول‌های تخمدانی بوده و از میزان بروز و شدت OHSS و لغو شدن سیکل‌های درمانی کاسته شده است. لازم به ذکر است که طبق بررسی‌های انجام شده متفورمین فاقد اثرات تراژونیک بوده و بدلیل عوارض جانبی محدود و عدم ایجاد علائم هیپوگلیسمی در افراد

References

- 1- Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Text book of clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, 6th Edition. Lippincott williams & wilkins. 1999; (12): 487-521, (30):1097-133.
- 2- Adashi E.Y., Rak J.A., Rosenworks Z. Text book of reproductive endocrinology surgery and technology. Lippincott –Raven Publishers. Philadelphia. 1996; 2(117): 2216-30.
- 3- Whelan J.G., Vlahos N.F. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 2000; 73 (5): 884-95.
- 4- Nestler J.E., Jakubowizz D.J., Evans W.S. Effects of Metformin on spontaneous and Clomiphen induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1998; 338(26): 1876-80.

- 5- Leo V., Lamarca A. Effect of Metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 1999; 72 (2): 282-5.
- 6- Golan A. The ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril. 1989; 44:430-40.
- 7- Nestler J.E., Jakubowicz D.J. Activity and serum androgens. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(12): 4075-9.
- 8- Stadtmauer L.A., Toma S.K. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing *in vitro* fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like growth factors. Fertil Steril. 2001;75(3): 505-9.
- 9- Morin Papunen L.C., Koivunen R.M. Metformin therapy improves the menstrual pattern with minimal endocrine and metabolic effect in

- women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 1998; 69(4):691-6.
- 10- Velazquez E., Acosta A. Menstrual cyclicality after Metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obs Gyn*. 1997; 90(3): 392-5.
- 11- Fulghesu A.M., Villa P. The impact of insulin secretion on the ovarian response to exogenous gonadotropins in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(2): 644-8.
- 12- Goodman Gilman A., Rall T.W., Nies S., et al. *The pharmacological basis of therapeutics*, 9th Edition. Maxwell Macmillan International Editions. 1996; 2 (61): 1487-96.