● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۲ (پی‌درپی۱۸)، صفحه ۱۹ الی۲۳، بهار ۱۳۸۲

تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از تجویز (دوز پائین) HMG در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات

دکتر طاهره نظری*، دکتر مهتاب زینال‌زاده، دکتر صدیقه اسماعیل زاده
استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل

سابقه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک مهمترین علت ناباروری بدلیل عدم تخمک گذاری می‌باشد. در این مطالعه پاسخ فولیکولی تحریک تخمک‌گذاری به وسیله گنادوتروپین انسانی (HMG)[1] با دوز پائین در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات مورد بررسی قرار گرفت.
مواد و روشها: این مطالعه نیمه تجربی بر روی ۱۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات در مرکز نازائی فاطمه الزهرا صورت گرفته است. تحریک تخمک‌گذاری با نصف آمپول (۳۷/۵ واحد) (HMG) روزانه شروع می‌شد و سپس بر حسب پاسخ فولیکولی تا یک آمپول در روز (۷۵واحد) افزایش داده می‌شد. بیماران در طی تحریک، با سونوگرافی واژینال کنترل می‌شدند.
یافته‌ها: تعداد ۸ بیمار در تحریک تخمک‌گذاری پاسخ فولیکولی نشان دادند. ۲ بیمار حامله شدند. هیچکدام از بیماران سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده را نشان ندادند. در ٤ بیمار علیرغم ادامه درمان با ۷۵ واحد، هیچ پاسخی دیده نشد و سیکل درمانی حذف گردید.
نتیجه‌گیری: گنادوتروپین (HMG) با دوز پائین توانسته است در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOs) مقاوم به کلومیفن سیترات بطور موفقیت آمیزی، پاسخ فولیکولی را تحریک نماید.
واژه‌های کلیدی: *تحریک تخمک‌گذاری، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.*

مقدمه

یکی از بیماریهای شایع اندوکرینی در زنان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Poly Cystic Ovarian Syndrome) در دوران باروری است (۱) و مطالعات متعددی مؤید آن می‌باشند که در ۲۲٪ از افرادی که بدون داشتن علائمی و صرفاً جهت معاینات فیزیکی خود مراجعه می‌نمایند، دیده می‌شود(۲). عده‌ای از محققین سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOs) را مهمترین علت ناباروری بدلیل عدم تخمک‌گذاری (۷۵٪) می‌دانند(۳). این بیماری حالت ناهمگنی داشته و معمولاً با چاقی، هیپرآندروژنیسم (آکنه، هیرسوتیسم)، الیگومنوره و آمنوره به صورت منفرد و یا ترکیبی از چند حالت دیده می‌شود(۴). همچنین در بیماران PCOs ناهنجاریهای اندوکرینی و متابولیکی مانند افزایش غلظت LH، تستوسترون، هیپرانسولینمی، مقاومت به انسولین و افزایش پرولاکتین شایع می‌باشد که می‌تواند عوارض جبران‌ناپذیری بر روی

1. Human Menopausal Gonadotrophin

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.3.8]

سلامتی زنان مبتلا به این سندرم بگذارد(۴). جهت درمان اینگونه بیماران برای تحریک تخمک‌گذاری، از آنتی‌استروژنها که معروفترین آن کلومیفن سیترات می‌باشد، استفاده می‌گردد. در ۸۵-۷۵٪ موارد تحریک ایجاد کرده و ۵۰-۴۰٪ نیز حاملگی بدنبال دارد(۵)، اما اگر داروی یاد شده باعث تحریک در تخمک‌گذاری نگردد و یا اینکه بعد از تکرار آن تا شش مرحله، حاملگی صورت نپذیرد، بهتر است به جای آن از گنادوتروپینها استفاده شود(۶). گرچه تاکنون پروتکل‌های مختلفی جهت تحریک تخمک‌گذاری به وسیله گنادوتروپین برای بیماران نابارور مبتلا به PCOs مقاوم به کلومیفن طراحی شده است ولی از آنجایی که روش درمانی low dose step up دارای عوارض کمتری بوده و چند قلوزایی و یا سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده در آن کمتر دیده می‌شود، لذا به عنوان یک پروتکل موفق و مطلوب از آن استفاده می‌گردد(۸و۷).

در این روش، بطور معمول، روزانه یک آمپول (۷۵واحد) گنادوتروپین استفاده شده و تا ۱۴ روز بعد از شروع سیکل در صورت عدم دریافت پاسخ مناسب به میزان نصف آمپول (۳۷/۵ واحد) تا ۷ روز از سیکل بعدی به آن اضافه می‌گردد(۶). در نهایت آنچه مورد نظر ما قرار گرفته، این است که با تغییر در پروتکل درمانی (تزریق نصف آمپول گنادوتروپین در ابتدا و سپس افزایش نصف آمپول از نیمه دوره درمانی) با گنادوتروپین یائسگی انسانی (HMG) با توجه به شرایط اخلاقی و حقوقی آن، بتوان به نتایج بهتری دست یافت.

مواد و روشها

به منظور ارزیابی نتایج تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از تزریق گنادوتروپین HMG با دوز پایین مطالعه‌ای بصورت مداخله‌ای بدون گروه کنترل بر روی مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOs) مقاوم به کلومیفن سیترات مراجعه کننده به مرکز ناباروری فاطمه الزهرا از مهر ۷۸ تا فروردین ۷۹ انجام شد که تعداد ۱۲ بیمار واجد شرایط وارد مطالعه شدند و اطلاعاتی همچون سن، طول مدت ناباروری، سطح سرمی هورمونها ثبت شد. بیمارانیکه در سونوگرافی واژینال (ESAOTE Au530 probe 5 MHZ) که توسط متخصصین زنان و زایمان این مرکز انجام شد دارای تخمدان پلی‌کیستیک بوده و از نظر خصوصیات دارای بیشتر از ۱۰ فولیکول بصورت محیطی بوده و استرومای اکوژن داشتند و با داشتن قاعدگی ماهیانه‌ای نامنظم بصورت الیگومنوره و یا آمنوره، معمولاً دارای یک یا چند از عوارض هیرسوتیسم، غلظت LH/FSH>۳ و چاق(kg/m^2 BMI>۳۰) بوده، همچنین در تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از کلومیفن در سه دوره متوالی حداکثر تا ۱۵۰mg، هیچگونه پاسخ فولیکولی نشان نداده بودند، مورد بررسی قرارگرفتند. علاوه بر این تمام زوجین مورد نظر تحت بررسی قرار گرفتند که از نظر فاکتور مردانه، فاکتور رحمی و لوله‌ای طبیعی باشند به جز یک نفر از مردها که الیگواسپرمی بوده است.

پروتکل درمانی از روز سوم سیکل قاعدگی، تحت سونوگرافی واژینال، در صورتی که ضخامت اندومتر کمتر از ۶mm بوده و هیچگونه کیستی وجود نمی‌داشت به میزان نصف آمپول بمدت ۶ روز شروع شد. سپس بیماران در روز نهم سیکل دوباره سونوگرافی شده و قطر فولیکول و ضخامت اندومتر آنها مورد بررسی قرار گرفت. این روند با انجام سونوگرافی به فاصله هر دو الی سه روز ادامه یافت تا اینکه یک فولیکول به اندازه ۱۸mm-۱۶ دیده می‌شد که اینحالت بعنوان پاسخ به درمان قلمداد گردید. در این حالت ۵۰۰۰ واحد Human Chorionic Gonadotropin (HCG) تجویز می‌گردید و ۳۶ ساعت بعد، نزدیکی یا تلقیح مصنوعی صورت می‌پذیرفت. ضمناً اگر ۴ فولیکول یا بیشتر با قطر بیش از ۱۶mm را مشاهده می‌شد بعنوان عدم پاسخ به درمان، از تزریق HCG صرفنظر می‌گردید. در صورتی که در بیماران، سیکل قاعدگی ۲ روز به تأخیر می‌افتاد β.HCG سرم اندازه‌گیری می‌شد و در صورت مثبت بودن جهت دیدن کیسه جنینی در زمان لازم، سونوگرافی انجام می‌شد. در صورتی که سونوگرافی هیچگونه پاسخ فولیکولی را نشان نمی‌داد (فولیکول کمتر ۱۶mm) میزان آن تا نصف آمپول افزایش یافته و درمان با تجویز یک آمپول بصورت روزانه ادامه می‌یافت و با انجام سونوگرافی، هر ۳-۲ روز ادامه درمان پیگیری می‌شد. در نهایت اگر با افزایش دوز، هیچگونه پاسخ فولیکولی دیده نمی‌شد و تخمدان منظره پلی‌کیستیک یا فولیکولهای ریز و متعدد را نشان می‌داد، سیکل درمانی حذف می‌گردید.

کلیه اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.3.8]

جدول ۱. نتایج تحریک تخمک گذاری در ۱۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات با استفاده از دوز کم HMG (۳۷/۵IU)

شماره بیمار	تعداد فولیکول بزرگتر یا مساوی ۱۶mm	طول دوره تحریک تخمک گذاری (روز)	کل HMG مصرفی (IU)	تخمک گذاری
۱	٤	١٤	۹۳۷/۵	+
۲	۲	١٤	۹۳۷/۵	+
۳	۰	١١	٦٣٧/٥	–
٤	۰	١٢	٧١٢/٥	–
٥	۳	١٤	۹۳۷/۵	+
٦	۱	١١	٤٧٨/٥	+ (حاملگی)
۷	۱	١٢	٧١٢/٥	+
۸	۱	۷	۳۳۷/۵	+ (حاملگی)
۹	۰	١٣	۷۵۰	–
۱۰	۱	١٦	۹۰۰	+
۱۱	۰	١١	٦٧٥	–
۱۲	۱	١٢	٦٧٥	+
میانگین و انحراف معیار(n=۱۲)	۰/۲±۰/٤	۱۲/۳±۰/۷	۷۲٤/۳±٥٤/٤	

(+) تخمک گذاری داشتند (–) تخمک گذاری نداشتند

یافته‌ها

تعداد ۱۲ بیمار که در سیکل درمان با گنادوتروپین با دوز پائین قرار گرفتند، ۱۲ نفر مبتلا به نازائی اولیه و یک نفر مبتلا به نازائی ثانویه بود و ۱ نفر سابقه کوتریزاسیون تخمدان داشت. سن بین۳۲–۲۱ سال (میانگین ۳/۳±۲۶/۱ سال) داشتند. همچنین طول مدت ناباروری ۱۳–۲ سال را در بر گرفته که میانگین آن ۳/۶±۷/۲ سال بوده است. میزانFSH نیز بین IU/L ۱۵/۴–۱/۵ (میانگینIU/L ۹ /۳/۲±۵)و LH بین IU/L۲۸–۱۱/۳ (میانگینIU/L ۴/۹±۱۷/۷) و طول دوره تحریک تخمک‌گذاری بین ۱۴–۷ روز متغییر بوده است (جدول ۱). از مجموع ۱۲ بیمار، ۸ بیمار پاسخ فولیکولی مطلوب در تحریک تخمک‌گذاری نشان داده و از این تعداد ۲ نفر حاملگی داشتند. همچنین در۴ نفر از بیماران، علیرغم افزایش دوز HMG تا ۷۵ واحد روزانه و ادامه درمان تا میانه سیکل، هیچگونه پاسخ فولیکولی مشاهده نگردید و سونوگرافی مؤید تخمدان پلی‌کیستیک و وجود فولیکولهای ریز و متعدد بوده که در نهایت منجر به حذف سیکل درمانی گردید. HCG برای همه بیمارانیکه دارای پاسخ فولیکولی بوده‌اند تجویز گردید، جز یک بیمار که با داشتن ۴ فولیکول بیش از ۱۶mm و وجود فولیکولهای ریز و متعدد، که HCG دریافت نکرد. همچنین با کنترل دقیق بیماران و با استفاده از سونوگرافی واژینال، مشخص شده بود که هیچکدام از بیماران، سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده نداشته‌اند و دو بیماری که در ادامه درمان دارای حاملگی بودند، نهایتاً به تولد تک قلو منجر گردید(جدول۱).

بحث

پروتکلهای تحریک تخمک‌گذاری در بیماران با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به برخورد بسیار دقیقتر در مقایسه با آنچه که

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.3.8]

برای افزایش تحریک تخمک‌گذاری بکار می‌رود نیازمند است(۹). بسیاری از محققین معتقدند که در یک پروتکل درمانی با دوز پائین، باید دوز اولیه و افزایش آن نیز مشخص باشد و معمولاً میزان آنرا بین ۳۷/۵ تا ۱۵۰ واحد متغیر می‌دانند. همچنین عده‌ای بر این عقیده‌اند، هنگامی که از دوز افزایش یابنده با پایه ۳۷/۵ واحد استفاده می‌گردد نسبت به دوز افزایش یابنده با پایه ۷۵ واحد، به طور قابل توجه‌ای، رشد تک فولیکولها را می‌توان دید(۱۰). از طرفی عده‌ای معتقدند که درمان بیماران PCOs با پروتکل دوز پائین، باعث کاهش رشد فولیکولهای متعدد و ریز شده و کاهش شیوع چند قلوزائی و سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده را به دنبال دارد. گرچه مشخص کردن آستانه تحریک در بیماران PCOs کار بسیار مشکلی است(۶).

مطالعه‌ای که در مرکز حضرت فاطمه الزهراء (س) انجام شد، در حقیقت بهره گیری از دوز پائین HMG برای بیماران PCOs بوده است و آنچه بدست آمد، بدینصورت بوده که تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از دوز پائین HMG (۳۷/۵واحد) که بتدریج تا ۷۵ واحد افزایش یافته بود در بیماران PCOs مقاوم به کلومیفن سیترات توانسته است پاسخ فولیکولی مناسبی را ایجاد نماید، ضمناً دو عارضه قابل توجه که معمولاً در پروتکل‌های دیگر دیده می‌شود، یعنی سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده Ovarian Hyperstimulation Syndrom (OHSS) و حاملگی چند قلوئی را به حداقل رسانده است، لذا در مقایسه با مطالعه‌ای که توسط Hayden بر روی ۱۱ بیمار PCOs مقاوم به کلومیفن سیترات انجام شده است، مشاهده می‌گردد که نامبرده به منظور تحریک تخمک‌گذاری از ۵۰ واحد گنادوتروپین Recombinant FSH (نوترکیب) در آغاز استفاده نموده و بعد از ۱۴ روز، با توجه به پاسخ فولیکولی به میزان ۳۷/۵ واحد در دوز دارو به صورت هفتگی افزایش ایجاد کرد(۶). لذا موفقیت پروتکل ایشان در تحریک تخمک‌گذاری ۵۵٪ بوده در صورتیکه در این مطالعه به ۶۷٪ رسید.

همچنین حداکثر دوز HMG در این مطالعه ۷۵ واحد بوده که این میزان در مطالعه آنها ۲۰۰ واحد گزارش شده و سطح کلی آن نیز ۵۴/۴ ±۷۲۴/۳ واحد، در مقابل ۲۴۰۰ واحد در این مطالعه است اما میزان حاملگی را آنها ۱۸٪ گزارش نموده‌اند که در این مطالعه۱۶/۷٪ بوده است. در نهایت طول دوره تحریک ۱۲ روز را در مقابل ۳۵ روز آنها داشته و همچنین با به حداقل رساندن سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده (صفر در مقابل با ۳ مورد) شاید گامی به جلو برداشته شد. در نتیجه با استفاده از این پروتکل درمانی که با حداقل دوز و حداقل تعداد تزریقات روزانه انجام می‌گردد، میزان تخمک‌گذاری افزایش یافت و نیز عوارض دارویی همچون سندرم تخمدان بیش از حد تحریک شده نیز کاهش یافته است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از زحمات خانمها دکتر نازیلا رضایی و دکتر روزیتا جلالیان تشکر می‌شود.

****

References

1. Franks S. Medical progress article: Polycystic ovary syndrome: N Engl J Med 1995; 333: 853–61.

2. Seibel MM. A comprehensive text of infertility, 2nd ed, Appleton & lange, Boston 1997; pp: 123–35.

3. Shoham Z, Howles CM, Jackobs HS. Female infertility therapy current practice, In: Balen AH, Polycystic ovary syndrome: Mode of treatment. 1st ed, Martin Dunitz London 1999; pp: 44-6.

4. Dahlgren E, Johnson S, Lindstdt G. Womem with PCOs wedge resected in 1956 to 1965. A long term follow up natural history & circulating hormones. Fertil & Steril 1992; 57 (6): 505-13.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.3.8]

5. Shoham Z, Howles CM, Jackobs HS. Female infertility therapy current practice, In: Loomaye E, Piazzi A, Engrand P. The use of recombinant luteinizing hormone, Gonadotrophin releasing hormone agonist or human chorionic gonadotrophin to trigger ovulation, 1st ed, Martin Dunitz London 1999; pp: 125-34.

6. Hayden CJ, Ruthroford AJ, Balen AH. Induction of ovulation with the use of a starting dose of 50 units of recombinant human follicle stimulation hormone (Puregon), Fertill & Steril 1997; 71(1): 106–8.

7. Balen AH, Jacobs HS. Infertility in practice. Chruchil Livingstone London 1997; pp 131–80.

8. Fairly HD, Kiddy D, Salgle WM, Franks S. Low dose gonadotropin therapy for induction ovulation in 100 women with Pcos, Hum Rep 1997; 6: 1095–9.

9. Balen AH. Effects of ovulation with gonadotropins on the ovary & uterus and implications for assisted reproduction: Hum Rep 1995; 10: 2233-7.

10. Shoham Z, Patel A, Jackobs H. Polycystic ovary syndrome: Safety and Effectiveness of stepwise and low dose administrations purfied follicle stimulating hormone. Fertill Sterill 1991; 55: 1051–6.

* آدرس نویسنده مسئول: بابل، بیمارستان شهید یحیی‌نژاد، گروه زنان و زایمان، تلفن: ۶-۲۲۲۳۵۹۴-۰۱۱۱.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1382.5.2.3.8]