

مجموعه مقالات پژوهشی سینارتمازه های پرستاری و مامایی

۱۹، ۱۸ آذار ۸۸ - دانشکده پرستاری و مامایی

دانشکده آزاد اسلامی واحد خوارسگان
دانشکده پرستاری و مامایی

عنوان : تأثیر متغورمین در درمان نازائی به علت PCO مقاوم به کلومیفن سیترات

نویسنده : اکرم سجادی (دانشجوی مامائی)

استاد راهنما : میترا ملایی نژاد (عضو هیئت علمی گروه مامایی دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوارسگان)

چکیده : ناباروری با شیوع حدود 40٪ یکی از مشکلات عده جامعه می باشد و یکی از علل ناباروری عدم تخمک گذاری در افراد PCO است . افراد نابارور در انتهای سن باروری نیاز بیشتری به درمان دارند، با ارایه این مقاله نوید درمان بهتری پیشنهاد میشود.

هدف : هدف از طرح ریزی و اجرای مطالعه حاضر معرفی درمانی آسان با هزینه ای مناسب است . با حداقل عوارض جانبی، در جهت بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلو میفن است. این بیماران درصد قابل توجهی از مراجعین مرکز ناباروری را به خود اختصاص داده اند . در واقع جلوگیری از بروز چند قلئی و سندرم OHSS و کاهش سقط خود به خود درمان ناباروری موجب بهبود پیش اگهی بیماران خواهد شد .

روش اجرا: مروری سیستماتیک بر کتب ، مجلات ، گزارشات و مقالات در مورد PCO و تأثیر درمان ترکیبی با متغور مین در درمان ناباروری بیماران مقاوم به کلومیفن سیترات می باشد .

نتیجه گیری : با توجه به احتمال شکست کلومیفن سیترات انتخاب متغورمین همزمان با آن منطقی می باشد لیکن استفاده از این دارو به عنوان خط اول درمان نیاز به مطالعات بیشتری دارد . با توجه به این که کاهش میزان حاملگی چند قلئ از اهداف مهم در مان ناباروری در قرن حاضر است،

درمان ترکیبی کلومیفن با متغورمین پیشنهاد می شود . نتیجه این مطالعه در جهت کاهش هزینه های درمانی و بهبود شansas حاملگی تک قلئ و سرعت در مان باروری می باشد .

کلمات کلیدی: متغورمین – مقاوم به کلومیفن سیترات – ناباروری – PCO

مقدمه: ناباروری با شیوع حدود 40٪ یکی از مشکلات عده جامعه می باشد که به علت تخمک گذاری در افراد PCO بسیار مشاهده می شود . با توجه به نیاز افراد نابارور در انتهای سن باروری ، آنها به درمان سریع تر نیاز دارند . هدف از طرح ریزی و اجرای مطالعه حاضر معرفی درمانی آسان با هزینه ای مناسب با حداقل عوارض جانبی و در کیفیت مناسب جهت بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلو میفن است . این بیماران درصد قابل توجهی از مراجعین مرکز ناباروری را به خود اختصاص داده اند . در واقع جلوگیری از بروز چند قلئی و فرم های متوسط و بالاتر و شدید OHSS است و کاهش سقط خودبخود در درمانهای ناباروری موجب بهبود پیش اگهی بیماران خواهد شد . و بدین وسیله در آینده امید باروری بهتر و ایمن تر را بدهد و با شansas حاملگی تک قلئ در اختیار افراد انتهای سن بارداری قرار گیرد .

ناباروری نه تنها به عنوان یک بیماری بلکه به عنوان یک مسئله جدی تأثیر گذار بر زندگی خانوادگی می تواند به بهداشت خانوادگی جامعه صدماتی وارد کند .

اولین بار در سال 1390 توسط ایرونیک استالیس و میشل لوتنال در گروهی از زنان بدون دوره ای قاعدگی که دارای تخدمان بزرگ و پر کیست بودند تشخیص داده شد . این وضعیت را استالیس و لوتنال یا تخدمانهای پر کیست می نامند . PCOS به صورت عدم تخمک گذاری مزمن با طیفی از علل و تظاهرات بالینی شامل الیگومنوره، ناباروری، گالاکتوره، علائم هیپراندروژنیسم (مثل هیبر سوتیسم و آکنه) و آکانتوزیس نیگریکانس، دیابت تیپ II دهد و با دردهای مزمن لگنی همراه باشد و البته ممکن است شخص تا زمان شکایت اختلال باروری به PCO پی نورد . PCO یک نشانه است نه یک بیماری و نتیجه ای نوعی بی نظمی عملکردی است و توجه به یکی از اجزای اصلی مراقبتها بود .

مجموعه مقالات پژوهشی سیناری تازه های پرستاری و مامایی

۱۹، ۱۸ آذمه ۸۸ - دانشکده پرستاری و مامایی



روش اجراء : مطالعه حاضر یک روش مروری سیستماتیک بر کتب ، مجلات ، گزارشات و مقالات در مورد PCO و تأثیر درمان ترکیبی با متغور مین در درمان نایاب روری بیماران مقاوم به کلومیفن سیترات می باشد .

نتایج و یافته ها : در مطالعه Vandermolen در سال 2001 بر روی بیماران PCOS با عدم تخمک گذاری مقاوم به کلومیفن دیده شده که متغور مین قابل ملاحظه ای میزان تخمک گذاری و بارداری را افزایش می دهد ولی در بررسی Sturrock در سال 2002 در مقایسه متغور مین با پلاس بودر گروه مشابه با این بیماران میزان بار روی افزایش را نشان نداد .

در مطالعات مشابه در بررسی اثر متغور مین در سیکل های تحریک تخمک گذاری با گنادو تروپین ها متغور مین سبب بهبود در کیفیت و تعداد تخمکها شد که با مطالعه ما نیز هم خوانی دارد .

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و مطالعات مشابه متغور مین قادر خواهد بود میزان HMG مصرفی در بیماران PCOS را کاهش داده و در بهبود کیفیت تخمکها اثر بگذارد .

بر اساس مطالعه ای که در سال 1381 آقای دکتر حسنی و همکاران بر روی بیماران با PCOS مقاوم به کلومیفن انجام شد متغور مین باعث کاهش سطح اندرورژنهای سرم ، سطح LH و نسبت FSH/LH و افزایش SHBG گردید .

طبق مطالعه دکتر کریمیان و زینب نظری در بررسی تحمل اثر گلوکز در عواقب حاملگی در افراد PCOS به این نتیجه رسیدند که زنان چاق و ۳۰٪ زنان لاغر PCOS مقاوم به انسولین قبل از ان که لقادح تشکیل شود با مصرف متغور مین شیوع دیابت بار داری و IGF را در بیماران PCOS در حاملگی کم می کند .

دکتر ناصری در سال 1383 نشان دادند که در زنان PCOS چاق که متغور مین دریافت نموده اند پاسخ تخدمانی به کلومیفن با کاهش غلظت سرمی انسولین بهبود یافته است گروهی دیگر نشان دادند که متغور مین پاسخ یه کلومیفن در بسیاری از بیماران چاق PCOS مقاوم به این دارو را مجدداً برقرار نمود و میزان تخمک گذاری و حاملگی را در این بیماران افزایش می دهد .

در مطالعه ای که Imani و همکاران در سال 1998 انجام دادند نشان داده شد که بیماران مبتلا به قطع قاعده‌گی چاقی ، افزایش حجم تخدمان و غلظت بالای اندرورژن ، با احتمال زیاد به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن مقاوم می باشند .

در مطالعه دیگرتوسط دکتر A.Balen در سال 1995 بیان شده زنان چاق مبتلا به سندروم تخدمانهای پلی سیستیک اغلب نیاز مند دوره های متعدد و مقادیر بالای کلومیفن می باشند . در مطالعه دکتر Gerard در سال 2000 اشاره کرددند که نوع بیماری با زنان چاق $BMI > 30Kg/m^2$ PCO - BMI ابتدا باید شامل برنامه ای جهت کاهش وزن بیمار به مدت 3 تا 6 ماه باشد چرا که BMI اثر مهمی هم بر خصوصیات بالینی و هم مشخصات اندوکرینولوژیک بیمار دارد .

معیار استفاده از متغور مین چنین بر شمرده می شود: 1- تشخیص صحیح تخدمان پلی کیست 2- توده بدنی BMI بیشتر از 30 کیلو گرم اضافه وزن افراد در حال چاق شدن و این احتمال وجود دارد زنانی که دارای وزن نرمال هستند از این دارو سود کمتری می بزنند و تأثیر این دارو در زنان مبتلا به کیست تخدمان و زنان چاق بهتر است تا زنان لاغر و ثبت شده در حدود نیمی از زنان PCO دچار اضافه وزن حدود $\frac{1}{3}$ به دیابت مبتلا هستند و به طور کلی زنی که به بیماری چند کیستی مبتلاست اضافه وزن می گیرد و در نتیجه علائم خطر بیماری دیابت بیشتر می شود . داشتن ورزش و رژیم غذایی در درمان با متغور مین مؤثر تر است .

رژیم غذایی باید به سه وعده غذایی سبک محدود شود . پیاده روی ، دوچرخه سواری و شنای در اوقات مختلف روز به مدت یک ساعت در تأثیر متغور مین بهتر است و باعث حفظ سلامتی می شود .

- هفته اول 250 میلی گرم یک بار

- هفته دوم 250 میلی گرم دو بار

- هفته سوم 500 میلی گرم + 250 میلی گرم

- هفته چهارم 500 میلی گرم دو بار



- هفته پنجم ۸۵۰ میلی گرم + ۵۰۰ میلی گرم

- هفته ششم ۸۵۰ میلی گرم دوبار

لازم به ذکر است متغور مین فاقد اثرات ترو توژنیک می باشد و هیچ اثر سوئی جهت تشدید نابار وری بر روی بیماران و جنین ندارد.

بحث: افراد PCO در مقایسه با زنان طبیعی ، سطح متوسط LH سرم بالاتر و سطح FSH پایین تراز حد طبیعی است .

افزايش مقدار LH سبب افزايش توليد آندروژن ها می شود . افزايش آندروژنها فعالیت آنژیمهای آروماتاز و اثر القایی FSH برای ایجاد گیرنده های LH را در فولیکول مهار می کند . لذا فولیکول ها دچار آترزی و تخریب گردیده و فولیکول غالب ایجاد نمی گردد .

در این سندرم به علت افزايش استروژن و به احتمال زياد با کاهش غلط SHBG ، حساسیت هیپو فیز و هیپو تalamos تغیير کرده و در نتیجه سطح هورمون LH بالا و هورمون FSH پایین می باشد . ۴۰٪ از خانمهای مبتلا به PCO دارای LH بالا و ۳۰٪ آنها تستوسترون بالا دارند و با این که افزايش ترشح استرادیول وجود ندارد میزان استرادیول آزاد افزايش می يابد .

يافته مهم دیگر بالا بودن سطح انسولین است . چاقی مرکزی ارتباط زیادی با این افزايش دارد و حتی در خانمهای غير چاق هم افزايش غلاظت انسولین وجود دارد . مکانیسم های مختلف جهت مقاومت به انسولین عبارتند از : مقاومت بافت محیطي هدف ، کاهش پاکسازی کبد و افزايش حساسیت کبدی می باشد و انسولین بالا به سه طریق باعث افزايش سطح آندروژنها می شود : با اثر بر روی گیرنده انسولین که سب تشديد پاسخ آندروژن سلولهای تکابه LH می شود . با کاهش ساخت SHBG در کبد و با کاهش در ساخت پروتئین متصل شونده به IGF از طرفی بین میزان انسولین پلاسمما و فشار خون و افزايش تری گلسربریدهاو کاهش سطح کلسترول HDL رابطه مستقیم وجود دارد .

کلومیفن سیترات از گروه X آنتی استروژنیک و قدیمی ترین داروها برای محرك اوولاسیون می باشد و باعث افزايش LH و FSH در نتیجه تحریک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOS است . ۸۰٪ زنان پس از مصرف کلومیفن تخمک گذاری می کنند و ۴۰٪ حامله می شوند

کلومیفن معمولاً از سومین یا پنجمین روز سیکل قاعده‌گی به مدت ۵ روز با دوز روزانه ۵۰mg تجویز می شود و در صورت عدم پاسخ دوز آن در هر سیکل ۵۰mg افزايش می يابد تا به حد اکثر ۲۰۰-۱۵۰mg در روز برسد . زمانی شکست در مان با کلومیفن مطرح می شود که با حد اکثر دوز ، تخمک گذاری حاصل نشود که این گروه ۲۰- ۱۰٪ بیماران مبتلا به PCOS را تشکیل می دهد . منظور از اصطلاح مقاوم به کلومیفن بیمارانی که علاوه بر علائم حد اکثر مقدار کلومیفن (معمولًا ۵۰-۱۰۰ میلی گرم) در روز تخمک گذاری نمی کنند و معمولاً با همراهی یکی از داروهای حساس کننده انسولین مثل متغور مین تحت بررسی قرار می گیرند و یکی از در مانهای پیشنهاد شده طولانی تر نمودن طول مدت در مان با کلومیفن تا ۱۰ روز یا استفاده از مقادیر بالاتر می باشد .

افزايش توده های BMI و جاقی این عواملی است که به طور مداوم با کاهش پاسخ به کلومیفن همراه است .

افزايش سطح آندروژن خون چاقی و ترشح آندروژن و مقاومت به انسولین در افرادی که به کلومیفن سیترات پاسخ نمی دهند بیشتر است و سطح زیر منحنی انسولین معتبر ترین روش پیشگویی مقاومت به کلومیفن است که همراه با مقاومت با انسولین می باشد . بنابراین اگر بیماران مقاوم به کلومیفن را قبل از شروع درمان شناسای نموده از اتفاق وقت و درمان های بی فایده پیشگیری خواهد شد .

این مسئله خصوصاً در خانمهایی که در انتهای سن بار وری قراردارند بسیار کمک کننده می باشد .

اولین قدم در مانی برای این بیماران کاهش وزن می باشد باید حداقل بیش از ۵٪ وزن اغازین باشد .

اخیراً با توجه به مشاهده افزايش سطح انسولین سرم در این بیماران مصرف داروهای پایین آورنده قند خون از جمله متغور مین پیشنهاد شده است . متغور مین از گروه D داروئی هیبر گلیسیمیک و کاهش دهنده ای قند خون امی باشد چون به نظر می رسد که هیبر انسولینیمی در عدم تخمک گذاری همراه با PCOS نقش دارد ممکن است با ترکیب با سایر روشهای در مانی سبب تغیير جهت تعادل آندو کرین به سوی تخمک گذاری و حاملگی شود که سبب کاهش واضح در سطح استرادیول سرم و باعث بهبود در کیفیت تخمکها می شود .

با در نظر گرفتن ارتباط میان PCOS و سندروم دیس متابولیک متغور مین به عنوان داروی خط اول در القاء تخمک گذاری پیشنهاد شده است و یا به صورت همزمان با کلومیفن سیترات تجویز می شود باید بیماران را تشویق کرد که وزن خود را کاهش دهند زیرا کاهش وزن به تنها ی سبب تخمک گذاری خود به خود می شود یکی از نگرانی های عمدۀ افزایش میزان بروز سقط خود به خودزنان مبتلا به PCOS است و در زانی که دجار سقط زود رس می شوند گلیکوپلیمرین موجود در گردش خون و میزان پروتئین شماره یک متصل شوند .. به کمتر است که مصرف متغور مین میزاه هر دو عامل را افزایش میدهد و سبب کاهش سقط خود به خود در زنان مبتلا به PCOS می شود . و متغور مین با مکانیسمهایی از جمله مهار گلوکو نئوژندر کبد ، تحریک برداشت محیطی گلوکز و تأخیر در برداشت گلوکز از دستگاه گوارش سبب کاهش سطح انسولین و سطح LH و غلظت تستوسترون آزاد و اندرودژن می شود . از عوارض نادر اسیدوز لاتیک بوده که در افراد با بیماری داخلی پیشرفتی از جمله سپتی سمی ، نارسایی قلبی و کلیوی گزارش شده . بنابراین متغور مین در بیمارانی با تستهای کلیوی غیر طبیعی نباید استفاده شود .

به علاوه از مزایای کاربرد متغور مین کاهش میزان چند قلوبی و سندروم تحریک بیش از حد تخمدان ها OHSS می باشد ولی میزان باروری را افزایش می دهد .

نتیجه گیری : با توجه با احتمال شکست کلومیفن سیترات انتخاب متغور مین همزمان با ان منطقی می باشد لیکن استفاده از این دارو به عنوان خط اول در مان نیاز به مطالعات بیشتری دارد و کار برد متغور مین به عنوان اولین قدم در مانی باید بیش از پیش مورد بررسی و تحقیق قرار گیرد و نتیجه این مطالعه در جهت کاهش هزینه در مانی و بهبود شانس حاملگی و سرعت در مان بار وری در افراد انتهای سن بار وری نوید درمان بهتری را بدهد .

با توجه به این که کاهش میزان حاملگی چند قلوب از اهداف مهم در مان نایاب وری در قرن حاضر است درمان ترکیبی کلومیفن با داروهای حساس کننده انسولین مثل متغور مین باید انجام گردد و نتایج در جهت کاهش هزینه های در مانی و حاملگی تک قلوب مورد استفاده قرار گیرد

و از عوارض سندروم OHSS و چند قلوبی و سقط خود به خودی کاسته شود .

منابع :

- 1-Speroff,glass R.H.Kasen.G.Clinical gynecologic Endocrinology and infectility Gth edition . BaHimore
- Lippincott wilims &wilkins . 2004 :DD 1097 -133
- 2-DR Gerard Conway the middesex Hospital . the use of metformin in the poly cystic ovary sykrome/ London win 8 AA/January /2000/
- 3-Balen A.H. Conway G.S. Kallsas .G.Etall . PCOS : The spectrum of the disorder in 1741 patient Hum repord 1995.10 : 2107
- 4- Hanunel H . CasperR , tulavdit .A. new erainorulation induction fertile steril 2002
- 5- McGee EA / Hsveh A) . Initial and cyclic recruitment of ovarian follicles2000
- 6- sturrock N.D Lannon B , fay T.N. pharmacol . 2003.55
- 7- Pob med / Gundogdn . Acbayo / fertile stril 1996/949-946
- 8- med . sci . 6(5) . 767 . 771. September ,October .2006 met formin – therapy effector in PCO citrate resistant PCOS farzadil .MD and Salman zadeh .S.Mb
- 9- http://humupd .oxfordjournals . org/misc/term .shtml

- سوزان ناصری MD نقش کلومیفن سیترات در مان نازایی مجله علمی و پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران سال چهاردهم / شماره ۴۴ / پاییز ۱۳۸۳ / ۱۰۶

مجموعه مقالات پژوهیں سینارتمازه های پرستاری و مامایی

۱۹، ۱۸ آذمه ۸۸ - دانشکده پرستاری و مامایی

دانشکده آزاد اسلامی واحد خوارگان
دانشکده پرستاری و مامایی



- دکتر آقا حسینی فصلنامه بار وری و نابار وری بهار 81
- فاطمه الزهرا مرکز نابار وری بابل دانشگاه علوم پزشکی بابل / زمستان 2007 / مجله پزشکی
- دکتر زینال زاده / مصرف متغورمین در بیماران PCO فصلنامه بار وری و نابار وری / بهار 1381