● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، سال پنجم، شمارهٔ ۱ (پی‌درپی۱۷)، صفحه ۷ الی ۱۱، زمستان ۱۳۸۱

مقایسه اثر قرص ضدبارداری LD به تنهایی و بهمراه آگونیست GnRH بر پاسخ تخمدانها در بیماران مبتلا به PCO_S

دکتر عزیزه قاسمی‌نژاد[۱*]، دکتر لیلا محمدداوودی[۲]

۱- استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی تهران ۲- متخصص زنان و زایمان

سابقه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOs) مدت‌هاست که شناخته شده، اما علت آن که مختل‌کننده عملکرد تخمدان می‌باشد، ناشناخته است. داروهایی که عملکرد تخمدانها یا غدد فوق کلیوی را متأثر می‌سازند همانند درمانهای نوروآندوکرین برای معالجه بیماران PCOs بکار می‌روند.

مواد و روشها: این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی کنترل شده بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به PCOs مراجعه کننده به بیمارستان میرزاکوچک‌خان تهران در سالهای ۸۰-۷۹ انجام شده است. به این ترتیب که آزمایشات هورمونی و همینطور درجه هیرسوتیسم بر حسب (Freeman-Galloway score) و قطر متوسط تخمدانها بر حسب میلی‌متر در روز سوم اولین قاعدگی، ۳ ماه و شش ماه بعد از شروع مطالعه انجام می‌شد. بیماران بطور اتفاقی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند که گروه اول تحت درمان با OCP و گروه دوم تحت درمان با $GnRH_a + OCP_{LD}$ قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که هر دو رژیم درمانی در کاهش آندروژنها، کاهش درجه هیرسوتیسم و قطر متوسط تخمدانها درطی شش ماه درمان مؤثر بودند. اما این کاهش در گروه دوم نسبت به گروه اول بطور معنی‌داری بیشتر بوده است. بطوریکه در گروه دوم مقادیر تستوسترون، آندرستندیون، نسبت $\frac{LH}{FSH}$ و قطر متوسط تخمدانها و درجه هیرسوتیسم نسبت به گروه اول بطور معنی‌داری کاهش بیشتری داشته است.

نتیجه‌گیری: اطلاعات فوق در واقع از کارآیی بیشتر رژیم $GnRH_a + OCP_{LD}$ نسبت به OCP_{LD} به تنهایی در درمان بیماران PCOs حمایت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: *سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کنتراسپتیو خوراکی، هیرسوتیسم.*

مقدمه

عدم تخمک‌گذاری، هیپرآندروژنیسم و آکنه از شایعترین علائم در بیماران PCOs می‌باشد که اغلب با کاهش باروری همراه است. علیرغم اینکه این سندرم سالها شناخته شده است، اما عوامل ایجاد کننده آن که روی عملکرد تخمدانها اثر می‌گذارد هنوز ناشناخته‌اند. در حقیقت مکانیزم‌های پاتوفیزیولوژیکی این سندرم مولتی‌فاکتوریال هستند که نه تنها سایر غدد آندوکرین مثل آدرنال را درگیر می‌سازند بلکه مکانیزم‌های نوروآندوکرین مثل ترشح $GnRH_a$ را نیز متأثر می‌سازند. بنابراین داروهایی که روی عمل تخمدانها یا آدرنال اثر می‌گذارند برای درمان این سندرم بکار می‌روند. معمولاً برای بیماران هیرسوت واریته‌ای از ترکیبات مختلف مثلOCP و داروهای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.1.0]

آنتی‌آندروژن مانند فلوتامید یا فیناستراید و اخیراً لوپرولاید بعنوان آگونیست GnRH (GnRHa) به تنهایی یا همراه با ترکیب OCP بکار می‌رود(۲و۱). درمان با رژیم ترکیبی $GnRH_a + OCP_{LD}$ نسبت به OCP ارجح است زیرا OCP به تنهایی در بعضی از بیماران، تنها قادر به مهار ناقص ترشح گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز است و همچنین از آنجائیکه درمان با GnRHa به تنهایی نیز اثر منفی روی متابولیزم استخوانها و ایجاد سندرم شبه منوپوزال و ایجاد گرگرفتگی دارد، لذا به طور طولانی مدت نمی‌توان آنرا بکار برد و با افزودن OCP به GnRHa از عوارض شبه منوپوزال دکاپپتید کاسته خواهد شد و این رژیم می‌تواند بدون ایجاد عوارض خاصی برای درمان بیماران بکار رود(۳).

بطور کلی از آنجا که این سندرم بطور شایع در زنان ایرانی وجود دارد و بیماران قویاً نیازمند درمان و برگشت فرآیند تخمک‌گذاری و بهبود عوارض ظاهری آن هستند، لذا لزوم انجام چنین مداخله‌ای روی بیماران که نژاد شرقی نیز دارند مهم به نظر می‌رسد.

مواد و روشها

این مطالعه کار آزمایی بالینی کنترل شده با انتخاب تصادفی نمونه‌ها بر روی۶۰ بیمار مبتلا به PCOs با وجود تخمدانهای میکروپلی‌کیستیک در سونوگرافی ابدومینال(دستگاه:GERT 2800)، اولیگومنوره و یا آمنوره بالاتر از ۶ ماه قبل از مطالعه، آندرستندیون پلاسما بیشتر از محدوده نرمال آزمایشگاه، هیرسوتیسم و یا آکنه (هیرسوتیسم برحسب معیار Freeman-Galloway Score به سه درجه خفیف کمتر ۸ متوسط (۱۶-۸) و شدید بالای ۱۶ تقسیم‌بندی می‌شد)، عدم بیماریهای آندوکرین دیگر، عدم دریافت درمان هورمونی در طی شش ماه قبل از مطالعه، انجام شد.

بیماران بطور اتفاقی به دو گروه ۳۰ نفره تقسیم شدند. در گروه اول بیماران با OCP_{LD} و در گروه دوم بیماران بارژیم لوپرولاید عضلانی ۷۵/۳mg (هر ۴ هفته یک بار باضافه OCP_{LD}) تحت درمان قرار گرفتند. هر دو گروه برای شش ماه تحت درمان قرار گرفتند.

سطوح پلاسمایی هورمونهای تستوسترون آندرستندیون DHEASO، LH، FSH، ۱۷- هیدروکسی پروژسترون روز سوم سیکـلهای زمان شـروع و ماه ۳ و ۶ چک می‌گردید بعلاوه قطر متوسط تخمدانها (میانگین دو قطر عرضی و طولی تخمدان بر حسب میلیمتر) با سونوگرافی ابدومینال و درجه هیرسوتیسم برحسب (Freeman Galloway score)، با همین عنوان اندازه‌گیری می‌شد.

بعد از گذشت ۳ ماه از مطالعه و در شروع ۳ ماهه دوم تعداد ۶ بیمار از گروه دوم بدلیل عدم همکاری از مطالعه حذف شدند. کلیه آزمایشات هورمونی به روش RIA انجام می‌گرفت و در نهایت داده‌ها با استفاده از t-test زوجی و غیر زوجی و Fisher exact Test و تست Chi-Square آنالیز گشت.

یافته‌ها

در ابتدای مطالعه، از لحاظ سن، هیرسوتیسم، قطر متوسط تخمدانها و مقادیر هورمونی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری وجود نداشت(جدول ۱).

بعد از ۳ ماه از شروع مطالعه تمام تست‌های هورمونی و نیز قطر متوسط تخمدانها و درجه هیرسوتیسم در هر دو گروه به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد و در گروه دوم کاهش بیشتری نسبت به گروه اول داشت. در مورد مقادیر LH، ($p=۰/۰۰۱$) $^{LH}/_{FSH}$ ($p=۰/۰۰۶$)، تستوسترون ($p=۰/۰۰۱$) و هیرسوتیسم ($p=۰/۰۰۰۸$) این اختلاف کاملاً معنی‌دار بوده است. در مورد کاهش قطر متوسط تخمدانها ($p=۰/۰۰۹$) نیز اختلاف بین دو گروه تقریباً معنی‌دار بوده است(جدول ۱و۲).

بعد از ۶-۳ ماه از مطالعه نیز همچنان مقادیر هورمونی و قطر متوسط تخمدانها و هیرسوتیسم در دو گروه کاهش نشان دادند، که نسبت درصد این کاهش در گروه دوم نسبت به اول بارزتر بوده است. در مورد LH ($p=۰/۰۳$)، $^{LH}/_{FSH}$ ($p=۰/۰۲$)، آندرستندیون ($p=۰/۰۱$)، هیرسوتیسم ($p=۰/۰۰۹$) این اختلاف معنی‌دار بوده است. و در مورد کاهش قطر متوسط تخمدانها نیز با باز اختلاف بین دو گروه تقریباً معنی‌دار بوده است($p=۰/۰۷$) (جدول ۱).

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.1.0]

جدول ۱. مقایسه متغیرهای کمی در دو گروه A(OCP) و گروهB (دکاپپتید +OCP)

نام متغیر	گروه A n=۳۰ (mean±SD)	گروه B n=۳۰ (mean±SD)	P. Value
سن	۲۳/۶۳±۵/۶٤	۲۵/۹۳±٤/۷٦	N.S
BMI	۲۵/۷۸±۲/۸۱	۲٤/۷۸±۱/۵۲	۰/۰۰۵
قطر متوسط تخمدانها در ابتدای مطالعه (mm)	٤۰/۰۱۷±٤/۲۳	٤۰/٤٦٦±۲/۷۲	N.S
قطر متوسط تخمدانها در ماه ۳	۳٤/۳۷±۳/٦۵	۳٦/۵۳±۳/٤۸	N.S
قطر متوسط تخمدانها در ماه ٦	۳۲/٦۰±۲/۷۹	۳۵/۱۸±۳/۳٤	N.S
FSH(Iu/l) ابتدای مطالعه	٤/۹٤±۱/۷٤	۵/٤۹±۱/۹۸	N.S
FSH ماه ۳	٤/٦۸±۱/٦۷	۳/۷۱±۰/٦٤	N.S
FSH ماه ٦	٤/۵٤±۱/۵۰	۳/٤۳±۰/٦	N.S
LH(Iu/l) ابتدا	۱۲/۷۷±٤/٦۵	۱۲/٦۲±۳/٦۸	N.S
LH ماه ۳	۳/۸۹±۱/۱۷	۳/۷۸±۱/۱٦	۰/۰۰۱
LH ماه ٦	۲/۵۱±۰/۹۷	۲/۵۰±۰/۹۲	۰/۰۳
LH/FSH	۲/۷۱۲±۰/۸٤	۲/۵۱۷±۰/۹۲	N.S
LH/FSH در ماه ۳	۰/۹۳±۰/٤۲	۰/٦۸±۰/۲٦	۰/۰۰٦
LH/FSH در ماه ٦	۰/۹۱±۰/۳۹	۰/٦۰±۰/۲٦	۰/۰۲
اندرستندیون ابتدای مطالعه (ng/ml)	۳/٤۳±۰/٤۲	۳/۳٤±۰/۳۲	N.S
آندرستندیون ماه ۳	۲/۰۹±۰/۳۱	۱/۷۱±۰/٤۳	N.S
آندرستندیون ماه ٦	۲/۰٦±۰/۲۷	۱/٤۸±۰/٤	۰/۰۱
تستوسترون ابتدای مطالعه (ng/ml)	۲/۲۱±۰/۵٦	۱/۳۷±۰/۳۲	۰/۰۰۵
تستوسترون ماه ۳	۰/٦۸±۰/٤۱	۰/۵±۰/۱۷	۰/۰۰٦
تستوسترون ماه ٦	۰/٦۵±۰/۳۷	۰/٤۸±۰/۱٦	N.S
۱۷ هیدروکسی پروژسترون (ng/ml)	۱/۲±۰/۱۷	۱/۲۵±۰/۲٤	N.S
۱۷ هیدروکسی پروژسترون ماه ۳	۰/٦٦±۰/۱۵	۰/۵۸±۰/۱۸	N.S
استرادیول ابتدای مطالعه	۸۸/۳۳	۷۰/۷۷±۵۵/٤٦	N.S
استرادیول ماه ۳	٤۳/٤۰±۲۲/۵۵	٤۰/۱۰±٤٤/٦۹	N.S
استرادیول ماه ٦	٤۰/۸۷±۲۲/٤۷	۳۳/۱۳±۲۹/۷۷	N.S
DHEASOU ng/dL ابتدای مطالعه	۱۷۰/۷۷±۷٦/۰۵	۱۹۵/۹±۵۵/۱۸	N.S
DHEASOU ماه ۳	۹۵/۷۰±٤۰/۳۳	۱۰۷/٦۷±۲۹/۹۰	N.S
DHEASOU ماه ٦	۹۲/۷۷±۳۸/۷۷	۱۰۱/۵۸±۲۸/٤۰	N.S

N.S=Not-significant

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.1.0]

جدول۲. مقایسه درجات هیرسوتیزم در دو گروه A(ocp) و گروه B (دکاپپتید+OCP)

گروه های مورد مطالعه / درجه هیرسوتیزم	گروه A			گروه B			Pvalue
	خفیف	متوسط	شدید	خفیف	متوسط	شدید	
	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	فراوانی(٪)	
هیرسوتیزم ابتدای مطالعه	(۲۶/۹)۷	(۶۱/۵)۱۶	(۱۱/۵)۳	(٤٦/٧)١٤	(٤٦/٧)١٤	(٤/٧)٢	N.S
هیرسوتیزم بعد از ۳ ماه	(۵۳/۸)۱٤	(۳۸/٤)۱۰	(٦/٦)٢	(٩٣/٣)٢٨	(٦/٦)٢	–	p=۰/۰۰۰۸
هیرسوتیزیم در ماه ششم	(۷۳/۷)۱۹	(۲۳/۸)٦	(۳/۳)۱	(١٠٠)٢٤	–	–	p=۰/۰۰۹

بحث

مطالعه حاضر در واقع اثر قویتر رژیم ترکیبی $GnRH_a$ + OCP_{LD} را نسبت به رژیم OCP تنها در بهبود ترشح گنادوتروپین‌ها، اندازه و عملکرد تخمدانها بیان می‌کند. در مطالعه‌ای که توسط Alessandro و همکاران (۱۹۹۷) روی ۳۰ نفر از بیماران مبتلا به PCOs انجام شد بیماران بطور تصادفی به ۲ گروه تقسیم شدند، یک گروه تحت رژیم OCP_{LD} و دیگری تحت $GnRH_a$ + OCP_{LD} قرار گرفتند و شش ماه درمان شدند که در نهایت آندروژنها و گونادوتروپینها در گروه با رژیم ترکیبی نسبت به OCP کاهش بیشتری داشتند(۴).

در مطالعات قبلی فوائد فرآورده دکاپپتید را برای درمان علامتی هیرسوتیسم بیان داشته‌اند و این را وابسته به اثر مهاری روی گنادوتروپ‌ها و ایجاد شرایط یائسگی کاذب و بلوک عملکرد تخمدانها و بالطبع بلوک تولید آندروژن دانستند. در این مطالعه برای اجتناب از اختلالات شبه منوپوزال مثل گرگرفتگی یا از دست دادن استخوانها، از ترکیب استروژن و پروژسترونی OCP_{LD} بهمراه با GnRH agonist استفاده شده است. یافته‌های این مطالعه مثل بقیه مطالعات گذشته نشان می‌دهد که کاهش بارزی در هورمونها، قطر متوسط تخمدانها و هیرسوتیسم بعد از شش ماه از درمان در هر یک از گروهـها وجـود داشته است که از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (۷-۵ و ۳). هر دو رژیم بطور بارز آزاد شدن گنادوتروپین‌ها را سرکوب کردند اما در رژیم دوم این سرکوب با درجه بالاتری صورت گرفت زیرا مقادیر کم گنادوتروپین را که در بیماران با مصرفOCP وجود دارد، از بین می‌برد. در این مطالعه اختلاف بین دو گروه از لحاظ نسبت درصد کاهش $^{LH}/_{FSH}$ بعد از ۳ ماه (p۰/۰۰۶) و بین ۶-۳ ماه (p=۰/۰۲) از لحاظ آماری معنی‌دار بوده است و همین مطلب در اصل بیان می‌دارد که چرا قطر متوسط تخمدانها در گروه دوم نسبت به گروه اول کاهش بیشتری داشته است. در حقیقت گرچه درمان با OCP قادر به سرکوب کردن ترشح دوره‌ای گنادوتروپین است اما روی ترشح GnRH اثر مهاری نسبی دارد که طبعاً روی حمایت گنادوتروپیک سلولهای تکای اینترستیشیال تخمدانها که آندروژن تولید می‌کنند نیز اثر مهاری نسبی دارد، از طرف دیگر از آنجا که OCP معمولاً ۳ هفته تجویز و یک هفته فاصله داده می‌شود، لذا در طی مصرف آن بطور کلی مهار گنادوتروپین‌ها در حد مطلوب نیست.

درجه هیرسوتیسم نیز در گروه دوم بطور معنی‌داری نسبت به اول کاهش داشته است(p=۰/۰۰۰۸) که این مشاهدات با اثر مهاری GnRH agonist روی $\alpha - 5$ ردوکتاز و از طرفی افزایش در SHBG پلاسما که توسط OCP_{LD} ایجاد می‌شود، پاسخ کلینیکی در واحد پیلوسباسه را در بیماران گروه دوم افزایش می‌دهد(۱۰-۸). مطالعه نشان میدهد که بعد از قطع این رژیم و پی‌گیری بعدی این بیماران، در گروه دوم سیکلهای قاعدگی طبیعی تا شش ماه بعد از قطع درمان استمرار داشته و عوارض هیپرآندروژنیسم بطور طولانی مدت بهبود نسبی پیدا کرده است ولی در مورد OCP، علایم سـندرم بـعد از قـطع درمـان ظرف

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.1.0]

حدود ۳ ماه به حالت اولیه برگشته است(۱۲و۱۱).

در نهایت با توجه به مؤثرتر بودن رژیم $GnRh_a + OCP_{LD}$ می‌توان آنرا بعنوان درمان ایده‌آل برای بیمارانیکه نازایی وابسته به پیرآندروژنیسم تخمدانی ثانویه به OCP دارند پیشنهاد نمود و همچنین می‌توان کارآزمایی بالینی دیگری ترتیب داد و بیمارانی را که تحت رژیم‌های فوق بوده‌اند بعد از اتمام دوره درمان با آزمایشات هورمونی و سونوگرافی پیگیری کرد و کارآیی رژیم‌های فوق را در دراز مدت بعد از قطع درمان مورد سنجش قرار داد.

****

References

1. Jonathan S, Berek Eli Y, Adoshi Poula A. Hillard Novak's gynecology 1999; pp: 838-45.
2. Speroff L, Robert H, Glass Nathan G, et al. Clinical Gynecologic Endocrinology Infertility 1999; pp: 493-9.
3. Adash EY. Potential utility of GnRh in the management of ovary or hyper androgenism. Fertile Steril 1998;53:765-9.
4. Alessandro D, Genazzani AP, Petraglia F. A long term treatment with GnRh a plus OCP_{LD} improves the recovery of the ovulatory function in patients with PCOD. Fertility and sterility 1997; 67: 463-8.
5. Ciotta L, Cianei A, Calogero AE, Palumbo MA, Marletta Sieato A, et al. Clinical and endocrine effects of finasteride, in women with idiopathic hirtutism. Fertile Steril 1995; 64: 299-306.
6. Ciotta L, Cianei A, Giuffrida G, Marletta E. Clinical & hormonal effects of gonadotropin releasing hormone agonist plus an oral contraceptive in severely hirsute patients with PCOD. Fertile Steril 1996; 65: 61-7.
7. Ehrmano DA, Barnes RB, Rosinfield R. Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion endocrine REW 1995; 16: 322-53.
8. Falsehi L, Pasinetti E. Treatment of moderate & severe hirsutism by gonadotropin releasing hormone agonist in women with PCOD a idiorathic hirtutism. Fertile Steril 1994; 61: 817-22.
9. Genaggani AD, Petraglia F, Volposn C, et al. The concomitent release of androstendione with cortisol and lutienzing hormone pulsatile release distinguishes adrenal from ovarian hyperandrogenism. Gynecology Endocrinal 1993; 7: 33-41.
10. Insler V, Lunenfeid B. Polycystic ovarian disease a challenge and controversy. Gynecology Endocrinolgy 1990; 4: 51-69.
11. Lemay A, Surey ES, Friedmon AJ. Extending the use GnRh agonist: The emerging role of steroidal and nonsteroidal agents. Fertil Steril 1994; 61: 21-34.
12. MC Natty KP, Smith DM, Markis A, Degragina C. The intra ovarian sites of androgen and estrogen formation in women with normal and hyperandrogenic ovaries as judged by J Clin Endocrinol Metab 1989; 50: 755-6.

* آدرس نویسنده مسئول: تهران، کریم‌خان زند، بیمارستان میرزاکوچک‌خان، تلفن: ٤-٨٨٩٧٧٦١-٠٢١.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1381.5.1.1.0]