

## مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان  
جلد دوم، شماره سوم و چهارم تابستان و پاییز ۱۳۸۲

# وضعیت سیکل قاعده‌گی در مبتلایان سندروم تخدمان پلی‌کیستیک تحت درمان با متغورمین

افسر طباطبایی بافقی<sup>۱</sup>، مهدیه مجیبیان<sup>۲</sup>

## خلاصه

سابقه و هدف: یکی از علل خونریزی‌های نامنظم در سنین باروری سندروم تخدمان پلی‌کیستیک می‌باشد که درمانهای متعددی برای آن پیشنهاد شده است. در این مطالعه اثر تنظیم سیکل قاعده‌گی در این بیماران که تحت درمان با متغورمین بودند مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش تحلیلی و از نوع کارآزمایی بالینی در مراجعه‌کنندگان به کلینیک زایشگاه بهمن انجام شده است. در این بررسی ۱۲۰ بیمار مبتلا به سندروم تخدمان پلی‌کیستیک از فوردهین ۸۰ تا شهریور ۸۱ تحت درمان با ۱۵۰۰ میلی‌گرم متغورمین روزانه قرار دادیم و وضعیت قاعده‌گی آنها را بررسی نمودیم.

یافته‌ها: بعد از دو ماه درمان ۱۳/۳٪ و بعد از شش ماه ۶۶/۷٪ بیماران قاعده‌گی منظم پیدا کردند. که متغیر سن تأثیری نداشت ولی BMI مؤثر بود. میانگین BMI در افرادی که قاعده‌گی منظم پیدا کردند بیشتر بود، ضمناً عوارض دارو نیز بررسی شد که حالت تهوع ۷/۱۶٪، بی اشتهايی ۷/۱۶٪ و اسهال ۳/۱۳٪ گزارش شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که متغورمین بتواند باعث منظم شدن قاعده‌گی در بسیاری از بیماران مبتلا به سندروم تخدمان پلی‌کیستیک گردد.

واژه‌های کلیدی: سیکل قاعده‌گی، سندروم تخدمان پلی‌کیستیک، متغورمین

۱- استادیار بخش زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد(نویسنده مسئول)

۲- استادیار بخش زنان دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد

می باشد و یا اختلالات آندوکرین به صورت افزایش غلظت سرمی LH و تستوسترون وجود داشته باشد [۲].

در این سندرم منشأ اصلی تولید آندروژن، تخدمان پلی کیستیک است. مقاومت به انسولین در فیزیوپاتولوژی POCS مهم است. انسولین باعث ترشح آندروژن از تخدمان می شود. در سالهای اخیر سندرم آکانتوزیس نیگر کانس<sup>۶</sup> می شود. در بیماران PCO شرح داده شده است. این سندرم در ۱/۳٪ زنان با هیپرآندروژنیمی بیان شده و در زنان چاق POCS شایع تر است. زنان PCOS در مقایسه با گروه کنترل و هم وزن دچار هیپرآنسولینمیای بیشتر هستند [۸،۱۱]. مهار انسولین باعث کاهش تولید آندروژن تخدمان می شود در حالی که مهار آندروژن تغییری در سطح انسولین خون ایجاد نمی کند [۱۱،۴]. مقاومت به انسولین بیشتر در بیماران PCO با قاعده‌گی نامنظم دیده می شود در صورتیکه در بیماران PCO با قاعده‌گی منظم کمتر دیده می شود [۱۰]. در یک مطالعه میزان شیوع دیابت نوع II در زنان ۴۵٪/۳۹٪ گزارش شده است [۵].

درمان های متعددی تاکنون برای این سندرم پیشنهاد شده که باعث مهار آندروژن های تخدمان می شود مانند پروژسترون، آگونیست های GnRH و قرصهای ضدبارداری محدود. ولی امروزه معتقدند که با کاهش انسولین مخصوصاً در بیماران چاق می توان آندروژن های تخدمان را کاهش داد و باعث بهبودی عالیم بیماری و عوارض دراز مدت مثل نازایی و افزایش کانسر آندومتر رحم شد. در ضمن با کاهش انسولین بیماری دیابت و قلبی عروقی نیز کاهش می یابد یکی از این داروها که بیشتر استفاده می شود متفورمین است.

متفورمین یک بی گوانید می باشد که اثر آن به صورت کاهش گلوکونئوژنس و بهبودی حساسیت به انسولین می باشد [۵]. این دارو به شکل قرص های ۵۰۰ میلی گرم، به میزان ۱۵۰۰ میلی گرم روزانه استفاده می شود. متفورمین به خوبی تحمل می شود و در بیمارانی که قند طبیعی دارند دچار هیپوگلیسمی نمی شوند. عوارض آن شامل تهوع، اسهال، مزه فلزی در دهان و کاهش وزن گزارش شده است. اسیدوز لاتکنیک به عنوان عارضه خطرناک، نادر بود. و بیشتر در

عدم تخمک گذاری مشکل بسیار شایعی است که با تظاهرات بالینی گوناگون از جمله آمنوره، قاعده‌گی نامنظم و هیرسوتیسم<sup>۱</sup> همراه است. نتایج جدی عدم تخمک گذاری مزمن ناباروری، افزایش خطر سلطان آندومتر و احتمال سلطان پستان می باشد. درک تازه ای در مورد نقش هیپر انسولینمیا<sup>۲</sup> در این بیماری و نیز در مورد اثر بالینی هیپر انسولینمیا و هیپر آندروژنیسم<sup>۳</sup> در ایجاد خطر بیماری قلبی - عروقی و دیابت شیرین بوجود آمده است [۱۲].

سندرم تخدمان پلی کیستیک (PCOS) <sup>۴</sup> که اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط اشتین و لوتیال توصیف شد با چهار علامت اولیگومنوره<sup>۵</sup> و آمنوره، ناباروری، هیرسوتیسم و چاقی مشخص می شود. بر اساس یک تعریف جدید معیارهای تشخیصی شامل هیپر آندروژنیسم و عدم تخمک گذاری مزمن می باشد [۱۹].

سندرم تخدمان پلی کیستیک شایع ترین اختلال آندوکرین در سینین باروری است و شایع ترین علت نازائی ناشی از عدم تخمک گذاری و ۷۳٪ علل هیرسوتیسم را تشکیل می دهد [۹]. اتیولوژی POCS هنوز ناشناخته است. مشکل تخدمان پلی کیستیک افزایش ترشح آندروژن از تظاهرات ثابت این سندرم است. به نظر می رسد فولیکولوژنیزیس و استروئیدوژنیزیس غیر طبیعی از علل اصلی بروز بیماری باشد. هیپر انسولینمیا و مقاومت به انسولین از بارز ترین تظاهرات بیماران دارای PCOS می باشد [۹]. علل ژنتیک در بروز PCOS نقش به سزایی دارد و احتمالاً بصورت صفت اتوزومال غالب به ارث می رسد. ولی مطالعات اخیر نشان می دهد که بیش از یک ژن در اتیولوژی PCOS دخالت دارد [۱۶].

علایم چاقی، هیپر آندروژنیسم (آکنه، هیرسوتیسم و آلوپسی)، اختلال سیکل قاعده‌گی به ترتیب ۴/۳۸٪، ۳/۷۰٪ و ۲/۶۶٪ در بیماران دیده می شود.

تشخیص بیماری با وجود یافته های سونوگرافی دال بر تخدمان پلی کیستیک و یک یا تعدادی از علایم کلینیکی بیماری

1- Hirsotism

2- Hyperinsulinemia

3- Hyperandrogenism

4- Poly Cystic Ovarian Syndrom

5- Oligomenorrhea

خاصی نداشته و تحت درمان خاصی قرار نگرفته در ضمن چون بعضی از بیماران ازدواج نکرده بودند وضعیت ناباروری در آنها بررسی نگردید. پس از شناسایی بیماران از طریق نمونه‌گیری آسان، چگونگی انجام طرح برای آنها توضیح داده شد، اطلاعات لازم از طریق مصاحبه، معاینه، سونوگرافی و آزمایش گرفته و در پرسشنامه جمع‌آوری گردید. به بیماران 1500 mg (دوز مؤثر برای کاهش انسولین) روزانه متغورمین تجویز شد وضعیت قاعده‌گی و عوارض بیماری در پایان هر ماه بررسی گردید. پس از پایان ۶ ماه جداول توضیح فراوانی با استفاده از آزمون‌های آماری مجدور کای و آنالیز واریانس تحلیل گردید.

#### نتایج

از ۱۲۰ بیمار مبتلا به اختلال قاعده‌گی ۸۳/۳٪ ایلیگومنوره، ۶/۷٪ آمنوره و ۱۰٪ پلیمنوره داشتند (جدول شماره ۱) در مورد تنظیم سیکلهای قاعده‌گی پس از یک ماه هیچ مورد قاعده‌گی منظم مشاهده نشد ولی پس از ۵ ماه ۶۶/۷٪ قاعده‌گی منظم داشتند. نتایج ماه پنجم و ششم مشابه بود. (جدول ۲).

جدول ۱: توزیع فراوانی انواع اختلال قاعده‌گی در جامعه مورد بررسی قبل از درمان

وضعیت قاعده‌گی	تعداد	درصد
اولیگومنوره	۱۰۰	۸۳/۳
آمنوره	۸	۶/۷
پلی منوره	۱۲	۱۰
جمع	۱۲۰	۱۰۰

جدول ۲: توزیع فراوانی قاعده‌گی منظم پس از ۶ ماه درمان با متغورمین

درصد	تعداد	نامنظم		منظم		وضعیت قاعده‌گی مدت درمان
		درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۱۰۰	۱۲۰	۰	۰	۰	۰	قبل از درمان
۱۰۰	۱۲۰	۰	۰	۰	۰	یک ماه پس از درمان
۸۶/۷	۱۰۴	۱۳/۳	۱۶	۳۷/۹	۴۴	دو ماه پس از درمان
۶۲/۱	۷۶	۳۷/۹	۴۴	۶۶/۷	۷۲	سه ماه پس از درمان
۴۰	۴۸	۶۰	۷۲	۶۶/۷	۸۰	چهار ماه پس از درمان
۳۳/۳	۴۰	۶۶/۷	۸۰	۶۶/۷	۸۰	پنج ماه پس از درمان
۳۳/۳	۴۰	۶۶/۷	۸۰	۶۶/۷	۸۰	شش ماه پس از درمان

( $p=0.03$ ). میانگین BMI نیز بررسی شد که در افرادی که BMI بیشتری داشتند پاسخ به درمان بیشتر بود ( $p=0.03$ ) که این تفاوت معنی دار بوده است (جدول شماره ۳).

در این مطالعه ۵۰٪ گروه سنی ۲۰-۴۰ سال بودند که ۸۰٪ پاسخ درمانی مثبت داشتند و بقیه ۳۴-۲۱ سال که ۵۳٪ پاسخ مثبت دادند که تفاوت معنی دار نبوده است

جدول ۳: توزیع فراوانی نتیجه درمان اختلال قاعده‌گی بر حسب BMI

پاسخ به درمان	تعداد	Mیانگین BMI	SD
بله	۸۰	۲۷/۹۵۹۱	۴/۳۸۰۶
خیر	۴۰	۲۶/۹۶۹۲	۴/۷۶۳۲
جمع	۱۲۰	۲۶/۶۲۹۱	۴/۸۲۴۲

$p=0.03$

در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۸ بر روی ۲۰ بیمار در مرکز پزشکی دولو<sup>۱</sup> انجام شد بیماران برای مدت ۴-۶ ماه روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم دریافت کردند که ۶۸٪ آنها بعد از ۴ ماه قاعده‌گی منظم پیدا کردند، جواب به درمان در خانمهای چاق بهتر بوده است [۱۴] که این نتیجه در مطالعه ما نیز ثابت شد. در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۲ انجام شد پس از ۶ ماه با درمان روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم متغورمین فقط ۵۸٪ بهبود واضحی در سیکل قاعده‌گی آنها مشاهده شد [۱۸]. در چند مطالعه مختلف استفاده از متغورمین باعث بهبود تخمک‌گذاری و کاهش اندروژن در بیماران PCOS شد [۱۵، ۱۴، ۱۳، ۷، ۶]. در مطالعه ما بیمارانی که BMI بالاتری داشتند به درمان پاسخ بهتری دادند این موضوع بیانگر این مسئله است هیپرانتولینمیا و مقاومت به انسولین در بیماران چاق بیشتر است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ در دانشگاه استانبول انجام شد ۵۰ زن چاق مبتلا به PCOS درمان قرار گرفتند که بعد از این مدت ۱۲ ماه تحت درمان قرار گرفتند که بعد از این مدت ۶۰٪ بیماران، درمان شده و آنها کاهش یافت [۳].

به نظر می‌رسد با توجه به نتایج بدست آمده در این بررسی و تحقیقات سایر مراکز، متغورمین بتواند باعث بهبودی و ضعیت قاعده‌گی و ایجاد تخمک‌گذاری در بیماران چاق PCOS شود. مزیت این دارو نسبت به سایر داروها این است که متغورمین

عوارض جانبی متغورمین عبارت بوده است: اسهال ۳/۱٪، حالت تهوع ۷/۱۶٪، بی‌اشتهاای ۷/۱۶٪، البته عوارض آنقدر شدید نبود که منجر به عدم ادامه مصرف دارو گردد و عوارض جزئی با مصرف دارو با وعده غذایی برطرف گردید در ۳/۵۵٪ درصد نمونه‌ها هیچ عارضه جانبی مشاهده نشد.

## بحث

مقاومت به انسولین در فیزیوپاتولوژی سندروم تخمدان پلی‌کیستیک اهمیت دارد. هیپرانتولینمیا با دو اثر باعث افزایش آندروژن می‌شود.

### ۱- افزایش تولید آندروژن در تخمدان

۲- کاهش SHBG در نتیجه افزایش تستوسترون آزاد [۵] در مطالعه ما ۷/۶۶٪ از بیماران بعد از ۵ ماه مصرف دارو (۱۵۰۰ میلی‌گرم روزانه) دارای قاعده‌گی منظم شدند. اولین مطالعه در سال ۱۹۹۴ توسط کاورکرز<sup>۲</sup> انجام شد بیماران با ۱۵۰۰ میلی‌گرم متغورمین روزانه برای مدت ۸ هفته درمان شدند سطح سرمی انسولین به تستوسترون کاهش یافت و ۳ نفر حامله شدند [۱۷].

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۰ انجام شد ۳۲ نفر تحت درمان ۱۵۰۰ میلی‌گرم متغورمین روزانه برای مدت ۶ ماه قرار گرفتند به طور واضح سیکل های قاعده‌گی آنها منظم شد [۱۳].

## 1- Coworkers

ابتلا به بیماری‌های دیابت، قلبی - عروقی و فشار خون مصون نماید.

یک داروی ضد دیابت است که علاوه بر کاهش آندروزنها انسولین سرم را نیز کم می‌کند و می‌تواند فرد مستعد را از

## منابع

[1] Adoms J. Franks & POLSON dw & et al multifoilicular-Overs, clinical and endocrine features and respose to pulsatile gonadotropin - neleasing hormon . *lancet* 1985; ii : 1375 – 8

[2] Blen AH con way GD katsas G & et al . P.C.O.S they syectrum of the disordere 1741 patients *Hom Repord* 1995; 8: 2107-11

[3] Baysal .B, Batuken M- Batuken C. Biochemical and body weight changes with metformin in Poly Cystic Ovary.Syndrome *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001; 28(4) :212 –214.

[4] Cnway G.S Agarwal Q- Betteridge DJ-Jacobs HS Risk factors for coronary artery disease in Iean and abese women with the P.C.O.S *clin endocrinol (OXF)* 1992;37:119-25

[5] Davids S-Cuzicks M.et al P.C.O.S *Obstot -Gynecol* 2001;28:153-162

[6] Deleo V.la Marca A Diffo A, et al: Effects of metformin on gonadotropin induced ovulation in woman with polycystic ovary syndrom fertil strill. 1999;72:282-285

[7] Diamanti –kanalarakis E- kooli C-Tsiaateli T et al: therapeutic of metformin on insulin – vessistance and hyper androgenism in P.C.O.S –*Eur J Endocrinol.* 1998; 138: 269-274.

[8] Dunafi A.Hyper androgenic an ovulation (P.C.O.S) ; aumique disorder of insulin action with associated an increased risk of no insulin depended diabetes mellitus *Am JMed;* 1995-98; 335-95.

[9] Franks S: Polycytic ovary syndrom .*N Eng J Med* 1995; 28(3) 333: 853-61.

[10] Franks S.Robinson S,Willis. DS: Nutrition, insulin and Poly Cystic Ovary.Syndrome *Rev Report* 1996; 1(1): 47-53.

[11] Holte J:Disturbances in insulin secration and sensitivity in women with the Poly Cystic Ovary. *Syndrome –Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996 ; 10(2): 221 –47

[12] Leon speroff . clinical Gynecologic Endocrinology and imfertility . lippincot williams & wilkins 1999;12: 487-513

[13] Moghetti P.Castello R, Negric et al . Metformin effects on clinical features endocrin and metabolic profiles, and insulin sensitivity in Poly Cystic Ovary.Syndrome. a randomized, double- blind, placebo –controlled 6- month trial, followed by open, long- term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(1):139-146.

[14] Morin papunen k- koivnon RM-nvo konen A& et al . Metformin therapy in improved the menstal pattern with minimal endocrin and metabolic on spontaneus and clomiphen induced ovulation in the P.C.O.S. *N Engl J Med* 1998;338:1876-1880.

[15] Nestler J-E Jakubowics DJ Evans ws & et al . effects of metformin on spontaneus and clomiphen induced ovulation in the P.C.O.S *N Engl J Med* 1998;338: 1876-1880.

[16] Steingold .K, De Ziegler D, Cedars M et al . Clinical and hormonal effects of cronic gonadoteropin- releaing hormon agonist treatment in Poly Cystic Ovary.Syndrome, *J. Clin Endocrinol Metab* 1987; 65(4):773-8.

[17] Velazyvez EM , Mendoza SG Hamert sosa F Cluek CJ . Metformin therapy in P.C.O.S reduces hyper insulinemia insulin resistance hyper androgenism and systolic blood pressre while facilitation normal menses and pregnancy metabolism 1994,43:647-54

[18] Vrbi kova J, Hill M, starka I.vondrak prediction of the effect of metformin treatment in patients with P.C.O.S *Gynecol obestet in vest* 2002 53(2); 100-4

[19] Williams & wilkins , Navaks text book of Gynecology 1996; 25: 837-838

## Effect of Metformin on the Menstrual Regulation in Polycystic Ovarian Syndrome

A. Tabatabai- Bafghi MD<sup>\*1</sup>, M. Mojibian MD<sup>1</sup>

1- Assistant Professor, Dept. of Gynecology, University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Background :** One of the causes of AUB in women is Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). This study was undertaken to evaluate the effectiveness of metformin therapy for the treatment of menstrual disturbances in PCOS.

**Materials and Methods :** This clinical trial study was carried out on 120 women with PCOS in Bahman clinic in 1380-1381. The patients received metformin 1500 mg daily for 6 months and their menstrual pattern was assessed monthly.

**Results:** 16 out of 120 women (13.3%) had regular menses after 2 months and 80 women (66.7%) had regular menstruation after 6 months. Age of women did not affect the treatment, but BMI was effective, whereas the mean of BMI in treated patients were more. The side effects of metformin were nausea (16.7%), Anorexia (16.7%) and diarrhea (13.3%)

**Conclusion :** We conclude that menstrual disturbances in women with PCOS were improved by administration of metformin .

**Keywords :** Irregular bleeding, PCOS, Metformin

**\*Corresponding author, tel: (0351) 8247608**

**Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2003, 2(3,4):**