

درمان، ریسک جراحی و احتمال چسبندگی مورد تردید قرار گرفته است (۳).

از آنجا که عوارض پس از عمل در این روش ناچیز بوده و نسبت به درمان با گونادوتروپین‌ها موارد کمتری از سقط و سندرم OHSS (سندرم تحریک بیش از حد تخمدان) گزارش شده است (۲،۸). در بررسی که توسط دکتر عارفی در سال ۲۰۰۵ روی بیماران مقاوم به متفورمین و کلومیفن انجام شد تخمک‌گذاری پس از کوتریزاسیون تخمدان را ۶۴ درصد گزارش دادند (۹).

تحقیقات مداومی که در این زمینه وجود دارد، نشان دهنده اهمیت تحقیق است چرا که در صورت اثبات مؤثر بودن این روش در کاهش مقاومت تخمدان به کلومیفن گامی مؤثر در درمان نازایی این بیماران برداشته می‌شود و از عوارض تحریک تخمک‌گذاری کاسته می‌گردد. لذا این مطالعه به بررسی اثر کوتریزاسیون تخمدان بر پاسخ به کلومیفن و درمانهای طبی دیگر و میزان حاملگی و میزان منظم شدن قاعدگی افراد درمان شده می‌پردازد و ارتباط این متغیرها با سن و نوع نازایی مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه نیمه تجربی طی سالهای ۱۳۷۸ لغایت ۱۳۸۱ روی ۴۴ بیمار مبتلا به PCOS که با مشکل ناباروری به مرکز فاطمه زهرا (س) و بیمارستان یحیی نژاد بابل مراجعه و به درمان طبی مقاوم بوده‌اند، انجام شد. علل دیگر ناباروری در این بیماران رد شده است. تمام این

تخمدان پلی‌کیستیک (سونوگرافی لگن) تا علائمی چون چاقی هیپرآندروژنیسم - اختلالات سیکل قاعدگی و نازایی به طور منفرد یا توأم بروز می‌کنند. اختلالات هورمونی در این بیماران شایع بوده و سلامت این افراد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تعداد زیادی دچار الیگومنوره و آمنوره می‌باشند که موید عدم تخمک‌گذاری بوده و اکثر این افراد نازایی دارند (۱،۲). کلومیفن سیترات اولین قدم در درمان ناباروری در این زنان می‌باشد. حدود ۷۵ تا ۹۰ درصد موارد تخمک‌گذاری به دنبال درمان با کلومیفن در این بیماران گزارش شده است که حدود نیمی از آنها باردار می‌شوند (۳). تعدادی از این بیماران به کلومیفن پاسخ مثبت نداده و علی‌رغم بالا بردن میزان و طول متفاوت درمان، تخمک‌گذاری در آنها اتفاق نمی‌افتد. در این افراد می‌توان از روشهای جایگزین مثل استفاده گونادوتروپین‌ها توأم با کلومیفن یا متفورمین و یا روشهای جراحی مثل گوه برداری (Wedge resection) تخمدان و یا کوتریزاسیون تخمدان با لاپاراسکوپ کمک گرفت (۱،۴،۵). در روشهای جراحی از طریق لاپاراسکوپ کوتریزاسیون تخمدان در چند نقطه انجام می‌شود.

در اکثر مطالعات انجام شده ۸۰٪ افراد درمان شده با این روش به طور خود بخود یا با استفاده از کلومیفن تخمک‌گذاری کرده‌اند و مواردی از حاملگی خود بخود هم متعاقب این روش گزارش شده است (۶،۷). در مواردی نیز بعلت جواب متغیر

بیماران از الیگومنوره یا آمنوره و هیپرآندروژنیسم شکایت داشته و در سونوگرافی لگن، بیماران دارای افزایش حجم تخمدان به همراه فولیکول‌های ریز متعدد از ۸-۲ میلی‌متر بوده‌اند (سندرم PCO)، کلیه این بیماران تحت عمل کوتریزاسیون تخمدان قرار گرفتند، که ۲ بیمار به علت همراه بودن فاکتور مکانیکال انسداد لوله‌های رحم از مطالعه حذف شدند و ۳ بیمار بعد از لاپاروسکوپی مراجعه نداشتند و خود بخود از مطالعه کنار گذاشته شدند.

تمام بیماران قبل از کوتریزاسیون تحت درمان با سه دوره کلومیفن سیتрат، درمان ترکیبی با CC+HMG قرار گرفته بودند (که حداکثر دوز آن ۱۵۰ mg بوده است). پاسخ تخمدانها به صورت عدم پاسخ (no Response) یعنی وجود فولیکول‌های ریز، پاسخ ضعیف (poor Response) یعنی وجود ۱-۲ فولیکول غالب بزرگتر از ۱۶ میلی‌متر و پاسخ خوب (Good Response) یعنی وجود سه یا بیشتر از ۳ فولیکول غالب در نظر گرفته شده است (۱۰). همه بیماران تحت درمان با کوتریزاسیون با لاپاراسکوپ قرار گرفتند و با کوتر مونوپولار در ۵ الی ۱۵ نقطه در هر تخمدان کوتر و شستشوی لگن انجام شد و در بعضی مطالعات حداقل ۴ نقطه ذکر گردیده است (۲,۳,۱۰,۱۱).

بعد از کوتریزاسیون به مدت حداقل سه ماه بیماران تحت نظر قرار گرفتند تا از نظر تخمک‌گذاری خود بخود بررسی

شوند. ۲ مورد تخمک‌گذاری که یک مورد منجر به حاملگی بدون درمان طی در طی سه ماه بعد از عمل جراحی در این بیماران اتفاق افتاد، باقیمانده بیماران حداقل یک دوره بعد از کوتریزاسیون با کلومیفن سیترات درمان شدند و پاسخ تخمدانها ثبت گردید. بیمارانی که بعد از کوتریزاسیون با کلومیفن سیترات تخمک‌گذاری نداشتند تحت درمان با کلومیفن و HMG قرار گرفتند. وضعیت قاعدگی بیماران نیز قبل از کوتریزاسیون و بعد از آن ثبت شد.

پاسخ تخمدانها به تحریک تخمک‌گذاری بعد از کوتریزاسیون با قبل از کوتریزاسیون مقایسه شد. بررسی تخمک‌گذاری با سونوگرافی واژینال مکرر و مشاهده فولیکول غالب، روی هم خوابیدن دیوارهای فولیکول غالب، وجود مایع در کلدوساک و بهبود وضعیت پرئود بیمار ارزیابی شد. در صورت β HCG مثبت و وجود ساک حاملگی در رحم (توسط سونوگرافی واژینال)، حاملگی تایید می‌گردد. روش نمونه‌گیری به صورت نمونه‌های در دسترس بود. برای آنالیزکردن از نرم افزار SPSS استفاده شده است و نتایج با آزمونهای T-Test Wilcoxon, جفت و Fishers exactest مورد آزمون قرار گرفته‌اند.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۴ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که از نظر سنی بیماران بین ۱۸ تا ۳۶ سال با متوسط سن $26/09 \pm 3/4$ سال بوده‌اند. تمام بیماران قبل از عمل

جدول ۲: مقایسه پاسخ تخمدان به کلومیفن قبل و بعد از کوتریزاسیون در بیماران PCO مقاوم به درمان با کلومیفن

نوع پاسخ	قبل از کوتریزاسیون	بعد از کوتریزاسیون
بدون پاسخ	۳۹ (۸۸/۶٪)	۳۰ (۷۱/۴٪)
پاسخ ضعیف	۵ (۱۱/۴٪)	۱۰ (۲۳/۸٪)
پاسخ خوب	-	۲ (۴/۸٪)
مجموع	۴۴ (۱۰۰٪)	۴۲ (۱۰۰٪)

p=۰/۰۰۷

در بیمارانی که به دنبال درمان با کلومیفن سیترات فولیکول نداشته یا پاسخ ضعیفی داشتند درمان با ترکیب کلومیفن و HMG انجام شده بود. مجموعاً ۴۰ بیمار تحت درمان با کلومیفن و HMG قرار گرفتند که قبل از کوتریزاسیون ۳۶ نفر از این بیماران (۹۰٪) عدم پاسخ و در ۴ بیمار (۱۰٪)، پاسخ ضعیف (۲-۱) فولیکول غالب) مشاهده شده. بعد از کوتریزاسیون در ۱۸ نفر از این بیماران (۴۵٪) پاسخ ضعیف و در ۱۵ بیمار پاسخ خوب (۳۷/۵٪) مشاهده شد و در ۷ بیمار (۱۷/۵٪) از بیماران همچنان عدم پاسخ دیده شد (جدول ۳).

جدول ۳: مقایسه پاسخ تخمدانها به ترکیب دارویی کلومیفن+HMG قبل از کوتریزاسیون و بعد از کوتریزاسیون تخمدان در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن

نوع پاسخ	قبل از کوتریزاسیون	بعد از کوتریزاسیون
بدون پاسخ	۳۶ (۹۰٪)	۷ (۱۷/۵٪)
پاسخ ضعیف	۴ (۱۰٪)	۱۸ (۴۵٪)
پاسخ خوب	-	۱۵ (۳۷/۵٪)
مجموع	۴۰ (۱۰۰٪)	۴۰ (۱۰۰٪)

p=۰/۰۰۰

مقایسه پاسخ تخمدانها به درمان ترکیبی با کلومیفن و

کوتریزاسیون تخمدان توسط لاپاراسکوپ قاعدگی نامنظم داشته اند که در ۳۷ بیمار (۸۴٪) به صورت اولیگو منوره و در ۷ بیمار (۱۶٪) به صورت آمنوره بوده است، که بعد از عمل کوتریزاسیون تخمدان در ۱۸ بیمار یعنی ۴۱٪ قاعدگی منظم شده و در ۲۲ بیمار (۵۰٪) به صورت اولیگو منوره و در ۴ بیمار (۹٪) به صورت آمنوره بوده است (جدول ۱) که از نظر آماری معنی دار بوده است (p=۰/۰۰۰).

جدول ۱: بررسی وضعیت قاعدگی در ارتباط با کوتریزاسیون تخمدان در خانمهای مبتلا به PCO مقاوم به کلومیفن

وضعیت قاعدگی	قبل از کوتریزاسیون	بعد از کوتریزاسیون
اولیگو منوره	۳۶ (۹۰٪)	۷ (۱۷/۵٪)
آمنوره	۴ (۱۰٪)	۱۸ (۴۵٪)
منظم	-	۱۵ (۳۷/۵٪)
جمع	۴۰ (۱۰۰٪)	۴۰ (۱۰۰٪)

p=۰/۰۰۰

بعد از سه ماه پاسخ تخمدانها به درمان با کلومیفن قبل و بعد از کوتریزاسیون تفاوت معنی داری را نشان داد. (p=۰/۰۰۷)، (جدول ۲) افزایش پاسخدهی تخمدان به کلومیفن بعد از انجام کوتریزاسیون در ۷ بیمار (۱۶/۶٪) وجود داشته است که از نظر آماری معنی دار می باشد. لازم به ذکر است که یک بیمار ۲ ماه بعد از کوتریزاسیون خود بخود باردار شده و تحت درمان با کلومیفن سیترات قرار نگرفته است و ۱ مورد تخمک گذاری خود بخود هم قبل از تجویز کلومیفن وجود داشته است.

HMG قبل و بعد از کوتریزاسیون تخمدان تفاوت معنی داری با $p=0/000$ نشان داد و پاسخ افزایش یافته در ۲۹ بیمار (۲۷/۵٪) بعد از کوتریزاسیون مشاهده می شود. در بیمارانی که تحت درمان با کلومیفن سیترات قرار داشتند در ۷ بیمار (۱۶/۶٪) افزایش پاسخ تخمدان بعد از کوتریزاسیون مشاهده شد و در ۲ مورد حاملگی اتفاق افتاد (۴/۷۸٪) از ۴۰ بیماری که بعد از کوتریزاسیون تحت درمان با کلومیفن HMG+ قرار گرفتند در ۲۹ نفر (۷۲/۵٪) افزایش پاسخ تخمدان مشاهده شد. و در ۱۲ نفر حاملگی اتفاق افتاد (۳۰٪) میزان تخمک گذاری بعد از کوتریزاسیون ۳۲ مورد بوده که ۱ مورد (۲/۲٪) خودبخود، ۵ مورد (۱۱/۹٪) به دنبال درمان با کلومیفن و ۲۶ مورد (۶۵٪) به دنبال درمان ترکیبی با کلومیفن HMG+ بوده است. میزان حاملگی بعد از کوتریزاسیون ۱۵ مورد بوده است که ۱ مورد خودبخود (۲/۲٪) و ۲ مورد به دنبال درمان با کلومیفن (۴/۰۸٪) و ۱۲ مورد (۳۰٪) به دنبال ترکیب کلومیفن HMG+ بوده است. در حاملگی های اتفاق افتاده ۳ مورد دو قلویی مشاهده شد. موردی از چند قلویی وجود نداشت و در هیچ یک از بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مشاهده نشد. در بررسی ما اختلاف معنی داری از نظر سنی در گروهی که بعد از کوتریزاسیون قاعدگی منظم پیدا کرده اند با گروهی که همچنان نامنظم باقی مانده اند مشاهده نشد. همچنین از نظر

ارتباط نوع نازایی و منظم شدن قاعدگی بعد از کوتریزاسیون در بررسی انجام شده ارتباط خاصی بدست نیامد. همچنین ارتباط وقوع حاملگی و نوع نازایی نیز ارتباط معنی داری در بررسی ما بدست نیامد و میانگین سنی نیز در افرادی که حامله شدند تفاوت معنی داری با افرادی که حامله نشدند، نداشت.

بحث

در بررسی ما میزان تخمک گذاری بعد از کوتریزاسیون تخمدان توسط لاپاراسکوپ به دنبال تحریک تخمدان با دارو ۳۱ مورد بوده (۷۲/۶٪) و ۱ مورد هم تخمک گذاری خود بخود وجود داشته است. در حالی که قبل از کوتریزاسیون هیچ موردی از تخمک گذاری در این بیماران مشاهده نشده بود. در مطالعه Adashi و Donesky (۱۴) در ۱۹۹۵ این میزان ۸۲٪ گزارش شده است. در مطالعه Berek (۲) در ۲۰۰۰ این میزان ۷۳٪ و در مطالعه اسپروف ۱۹۹۹ این میزان ۷۰٪ تا ۸۰٪ گزارش شده (۲) که تقریباً با میزان به دست آمده در مطالعه ما برابر است. در مطالعه Radwan و Bielak در سال ۲۰۰۰ این میزان ۸۳٪ گزارش شده است (۱۵). در مطالعه Gjoannaes در ۱۹۹۴ این میزان، ۹۲٪ گزارش شده است (۵).

در مطالعه ما افزایش معنی دار در تحریک تخمک گذاری بعد از کوتریزاسیون دیده می شود که این افزایش در گروه تحت درمان با کلومیفن ۱۶/۶٪ و در گروه تحت درمان ترکیبی کلومیفن و HMG ۷۲/۵٪ بوده است. در

آمده در مطالعه ما می‌باشد (۱۴).

در بین بیماران بین نوع نازایی و سن بیماران و منظم شدن قاعدگی بعد از کوتریزاسیون ارتباط معنی‌داری وجود نداشت. در مورد ارتباط این متغیرها با منظم شدن قاعدگی مطالعه‌ای یافت نشد. همچنین بین نوع نازایی و سن بیماران و میزان حاملگی بعد از کوتریزاسیون ارتباط معنی‌داری ملاحظه نشد. در ارتباط با این نوع متغیرها نیز به نظر می‌رسد تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده باشد. در طی این مطالعه موردی از چند قلوئی مشاهده نشد. ۳ مورد دو قلوئی وجود داشت و موردی از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان نیز دیده نشد.

در مطالعه Berek در ۲۰۰۰ میزان سندرم تحریک‌پذیر تخمدان به دنبال کوتریزاسیون کاهش پیدا کرده است (۱) و در مطالعه اسپرووف در ۱۹۹۹ نیز کاهش موارد چند قلوئی به دنبال کوتریزاسیون تخمدان گزارش شده است (۲).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعات ذکر شده و نتایج بدست آمده، می‌توان به بیماران PCOs که به کلومیفن مقاوم به درمان مقاوم بوده‌اند پیشنهاد درمان به روش کوتریزاسیون تخمدان با لاپاروسکوپ داده شود.

قدردانی

از کلیه پرسنل محترم بخش ناباروری و سرکار خانم جعفریان تشکر می‌نمایم.

مطالعه Gjoannaes در ۱۹۹۴ افزایش پاسخ به کلومیفن ۲۰٪ و افزایش پاسخ به ترکیب کلومیفن و HMG حدود ۶۸٪ عنوان شده است و پیشنهاد شده است که ترکیب کلومیفن و HMG به عنوان درمان انتخابی بعد از کوتریزاسیون در بیماران PCOS مقاوم به درمان طی به کار رود (۵). نتیجه‌ای که در مطالعه ما حاصل شد نیز افزایش قابل ملاحظه پاسخ تخمدانها به درمان ترکیبی کلومیفن و HMG (۷۲/۵٪) ملاحظه شد که با توجه به این رقم می‌توان این درمان را به عنوان درمان پیشنهادی در بیماران فوق ذکر کرد. میزان حاملگی در مطالعه ما بعد از کوتریزاسیون ۱۵ مورد (۴۳/۹٪) بوده است که یک مورد خودبخود و ۱۴ مورد به دنبال درمان دارویی بوده است. میزان حاملگی در مطالعه Berek در سال ۲۰۰۰ در عرض ۱ سال ۵۴٪ بوده است (۱) در مطالعه Radwan و Bielak در سال ۲۰۰۱ نیز میزان حاملگی ۵۴٪ گزارش شده است (۱۵).

در مطالعه Gjaannas در ۱۹۹۴ میزان حاملگی ۸۴٪ گزارش شده (۵) در مطالعه Cohen در ۱۹۹۶ این میزان ۴۱٪ گزارش شده است (۱۶)، که مطابق با نتیجه بدست آمده در این مطالعه می‌باشد. در مطالعه Farhi در ۱۹۹۵ میزان منظم شدن قاعدگی ۳۶٪ گزارش شده (۷). در مطالعه Donsky و Adashi میزان منظم شدن قاعدگی ۴۴٪ گزارش شده که نزدیک به رقم بدست

References

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 29: 181-91.
2. Jonathan SB. Novak's Gynecology. 13th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2002. P. 876-880.
3. Speroff L. Clinical gynecology-endocrinology-infertility 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins Lippincott Company. 1999. P. 493-499, 1123.
4. Homburg Roy. Polycystic ovary syndrome. 1th ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P. 1-100, 210-300.
5. G Jonnazss-H. Polycystic ovary syndrome treated by electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1994; 41: 20-5.
6. Stener Victoria E, Walden Tom. U, Tagnfors-U et al Effects of electro-acupuncture on ovulation in women with PCO synd. *Acta-Obstet Gynecol Scand* 2000; 79(3): 180-8.
7. Tulandi T, al Took S. Surgical management of PCO synd. *Baillie's Clin Obstet Gynecol* 1998; 12(4): 541-53.
8. Farhi J, Smile S, Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene resistant patient with PCO synd. *Fertil Steril* 1995; 64: 930-5.
9. S. Arefim, Mehdi Akhondi. Laparoscopic ovarian drilly in Metformin-resistant women with PCOs. Book of abstracts. 12th world congress reproductive endocrinology. Department- Avesina research institute, 2006. P. 228.
10. Akbari F. Evaluation of laparoscopic treatment in PCO patients. *Tehran university Journal* 1379; 6: 23-19.
11. Taylor A. Clinical management, diagnosis and treatment of PCO synd. Up to date 1999; 7(1).
12. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1953; 29: 181-91.
13. Armar Na, MC Carrigle HHG, Honour JW et al. Laparoscopic ovarian diathermy in the management of unovulatory infertility in women with PCO. *Ovaries Fertil Steril* 1990; 53: 45-9.
14. Portuondo JA, Melchor JC, Neyro JL, Alegre A. Periovarian adhesions following ovarian wedge resection or laparoscopic biopsy. *Endoscopy* 1984; 16(4): 143-145.
15. Donesky Bw, Adashi-Ey. Surgical ovulation induction: the role of ovarian diathermy in PCO. *Baillier's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 10: 293-310.
16. Radwanj Bielak A, Banaszez R. The effect of microlaparoscopic ovarian electrocautery as a method of PCO treatment. *Gynecol P* 2001; 72(8): 642-6.
17. Cohen J. Laparoscopic procedures for treatment of infertility related to PCO synd. *Human Reproduction Update* 1996; 2(4): 337-344.