

مقایسه کلومیفن و تاموکسیفن بر حاملگی در زنان نابارور ناشی از اختلال تخمک گذاری

دکتر زیبا ظهیری سروری (MD)^۱، *دکتر مریم اصغر نیا (MD)^۱، دکتر زهرا عطر کار روشن (PhD)^۲، دکتر زهرا رفیعی سروری (MD)^۱، سیده فاطمه دلیل حیرتی (BS)^۱

*نویسنده مسئول: مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان آموزشی درمانی الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران
پست الکترونیک: maryamasgharnia@yahoo.com

تاریخ دریافت مقاله: ۹۱/۲/۵ تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۲۱

چکیده

مقدمه: اختلال تخمک گذاری یکی از مهم ترین دلایل ناباروری در زنان است. در این بیماران به طور معمول از کلومیفن سترات برای القای تخمک گذاری استفاده می شود. اما برخی بیماران به این دارو مقاومند یا به رغم تخمک گذاری موفق، قادر به حاملگی نیستند. تاموکسیفن ترکیب غیراستروئیدی مشابه کلومیفن است که برای القای تخمک گذاری (ovulation Induction) بکار می رود ولی عوارض نامطلوب کلومیفن را بر اندومتر ندارد.

هدف: مقایسه دو دارو در القای تخمک گذاری و حاملگی

مواد و روش ها: در این کارآزمایی بالینی، ۱۴۴ بیمار دچار ناباروری مراجعه کننده به درمانگاه از فروردین ۱۳۸۵ به بعد، که با آزمایش های گوناگون، ناباروری به علت اختلال تخمک گذاری در آنان به اثبات رسیده بود به صورت Block Randomization در دو گروه قرار داده شدند (تعداد بیماران براساس نمونه پایلوت تعیین شد). به بیماران گروه ۱ درمان شونده کلومیفن (۱۵۰ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز) و به بیماران گروه ۲ تاموکسیفن (۴۰ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز) تجویز شد. سپس، با سونوگرافی ترانس واژینال در روزهای ۱۶-۱۲ چرخه تخمک گذاری، الگو و ضخامت اندومتر بررسی شد. در پایان، بیماران از نظر حاملگی و عوارض مرتبط پی گیری شدند. سپس، با آمار توصیفی و آزمون های χ^2 و تی و نرم افزار SPSS آنالیز آماری انجام شد. P جهت معنی دار بودن کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج: در هر گروه، ۷۲ بیمار درمان شدند. میزان تخمک گذاری در گروه تحت درمان با کلومیفن به طور معنی دار بالاتر از گروه تاموکسیفن بود ($P < ۰/۰۵$). میزان حاملگی در کسانی که تخمک گذاری داشتند در هر دو گروه مشابه بود. اما این میزان در کل بیماران دریافت کننده هر دارو در گروه تاموکسیفن به طور معنی دار کمتر بود و از نظر الگو و ضخامت اندومتر و عوارض درمان بین دو گروه تفاوت معنی دار بدست نیامد. وضعیت بیماران دو گروه از نظر نمایه توده بدنی، سن، مدت ناباروری و حجم تخمدان مشابه بود.

نتیجه گیری: تاموکسیفن به عنوان درمان اولیه القای تخمک گذاری روش کارآمد و مناسبی نیست.

کلیدواژه ها: القای تخمک گذاری / تاموکسیفن / کلومیفن / ناباروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دوره بیست و دوم شماره ۸۶، صفحات: ۸۷-۹۳

مقدمه

که با استفاده آسان سبب تخمک گذاری در ۹۰-۶۰ درصد تخمک گذاری ها در بیماران می شود اما میزان حاملگی حدود ۴۰-۱۰ درصد داشته است (۷ و ۸) میزان باروری در زنان درمان شده با کلومیفن سترات ۱۵ درصد است. یکی از دلایل میزان کم حاملگی با کلومیفن را بدلیل اثر ضد استروژنی کلومیفن بر اندومتر و موکوس سرویکس می دانند (۵) میزان دوقلویی و سه قلوئی با کلومیفن سترات به ترتیب ۷-۵ درصد و ۳/۰ درصد و شیوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان کمتر از ۱ درصد است (۷). تاموکسیفن تنظیم کننده گیرنده انتخابی غیراستروئیدی استروژن است که به عنوان یک دارو سبب تخمک گذاری می شود (۹ و ۱۰). بر عکس کلومیفن، تاموکسیفن

نازایی بصورت یک سال آمیزش جنسی بدون پیشگیری و حامله شدن تعریف می شود (۱). ۱۰ تا ۱۵ درصد زوج ها در دوره باروری خود دچار این مشکل بوده (۲) و حدود ۶۰-۸۰ میلیون زوج نازا در سرتاسر دنیا وجود دارند. نیمی از علل نازایی، زنانه (۳ و ۴) و ۳۰ تا ۴۰ درصد این علل اختلال تخمک گذاری است که هزینه بالایی نیز دارد (۱).

درمان های کمکی به تخمک گذاری اکثراً آنتی استروژن ها همچون کلومیفن و تاموکسیفن (۶ و ۵) بوده. کلومیفن سترات و تاموکسیفن هر دو از گیرنده های انتخابی استروژن هستند و هر دو در القای تخمک گذاری مؤثرند. در ۴ دهه اخیر، اولین خط درمان اختلال تخمک گذاری، کلومیفن سترات بوده است

۱. مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بیمارستان آموزشی درمانی الزهرا، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

۲. دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان، رشت، ایران

دانشگاه علوم پزشکی گیلان بر کلیه زنان نازای مراجعه کننده به کلینیک ناباروری از فروردین ۱۳۸۵ تا اسفند ۱۳۸۷ انجام شد. ۱۴۴ زن با اختلال تخمک‌گذاری بدون هیچ علت دیگر نازایی و با گرفتن شرح حال و در صورت لزوم آزمایش‌های تشخیصی اختصاصی‌تر از جمله سنجش پروژسترون سرم یا سونوگرافی ترانس واژینال انتخاب شدند. در بیماران انتخاب شده از نظر رد سایر عوامل مرتبط با ناباروری آزمایش‌های لازم از جمله آنالیز اسپرم برای رد عامل مردانه و هیستروسالپینگوگرافی یا لاپراسکوپي برای رد عامل لوله‌ای و در پایان در این بیماران آزمایش‌های هورمونی از جمله هورمون‌های تیروئید، پرولاکتین، هورمون تحریک‌کننده فولیکول (FSH) و LH و استرادیول انجام شد. سپس، تمام بیماران با آنالیز مایع منی و هیستروسالپینگوگرافی غیرطبیعی، سن بالای ۴۰ ساله، وجود میوم، هایپرپرولاکتینمی، هایپرتیروئیدی، هایپرتیروئیدی، $FSH > 12$ میلی‌مول در میلی‌لیتر در روز ۲۱ قاعدگی، پروژسترون بالای ۳ نانوگرم در میلی‌لیتر، سابقه تماس با هر نوع ماده القای تخمک‌گذاری قبلی طی ۶ ماه گذشته، بیماری کلیوی و کبدی و هر نوع منع مصرف هر کدام از دو داروی کلومیفن سیترات و تاموکسیفن وارد مطالعه نشدند.

بیماران به صورت Block randomization به دو گروه تقسیم شدند. به کلیه بیماران گفته شد که هر دو دارو برایشان قابل استفاده است و سود و زیان هر دارو را نیز توضیح داده و رضایت‌نامه آگاهانه از آنان گرفته شد. در ضمن با توجه به این که هر دو دارو از نظر قیمت یکسان هستند هزینه اضافه‌ای بر بیمار تحمیل نشد. در بیماران سن، وزن و قد برای تعیین BMI (شاخص توده بدن) و مدت ناباروری مشخص و با سونوگرافی ترانس واژینال در روز ۳-۱ سیکل قاعدگی خودبخود یا القاء شده با دارو و حجم تخمدان تعیین شد. در صورتی که تخمدان حاوی کیست بود به بیمار قرص LD داده می‌شد و در سیکل بعدی حجم تخمدان اندازه‌گیری می‌شد.

بیماران هر گروه روزانه ۲ قرص تاموکسیفن ۲۰ میلی‌گرمی (مجموعاً ۴۰ میلی‌گرم) یا ۳ قرص کلومیفن ۵۰ میلی‌گرمی (مجموعاً ۱۵۰ میلی‌گرم) روزانه به مدت ۵ روز طی روزهای ۳-۷ فقط طی یک چرخه دریافت کردند. سپس، سونوگرافی

به‌عنوان یک آنتاگونیست، بر گیرنده استروژن و اندومتر عمل می‌کند. تاموکسیفن در حالی که مکانیسم مشابه کلومیفن بر تخمک‌گذاری دارد اما تأثیر منفی بر اندومتر نداشته و بدین جهت احتمال حاملگی را افزایش می‌دهد (۱۱ و ۱۲).

بنابراین، در تعداد کمی از زنان که در آنان در چرخه‌های تخمک‌گذاری القاء شده با کلومیفن (که از سایر موارد طبیعی به نظر می‌رسد) ضخامت اندومتر به‌طور ثابت کم است، درمان با تاموکسیفن ممکن است روش جایگزین مناسبی باشد (۴).

با توجه به عملکرد مشابه دو داروی نامبرده در القای تخمک‌گذاری و اثر استروژنی مثبت تاموکسیفن بر اندومتر شاید بتوان از تاموکسیفن به‌عنوان داروی خط اول در درمان اختلال تخمک‌گذاری استفاده کرد. به‌طوری که در تعدادی از مطالعات، تاموکسیفن به‌عنوان جایگزین مناسب کلومیفن در زنان نازای ناشی از انجام نشدن تخمک‌گذاری معرفی شد. در یک مطالعه نتیجه گرفتند که میزان تخمک‌گذاری و تعداد حاملگی در گروه تاموکسیفن نسبت به گروه کلومیفن سیترات بالاتر بوده است (۱۰) و در مطالعه دیگری میانگین ضخامت اندومتر در گروه تاموکسیفن به‌طور معنی‌دار بیش از گروه کلومیفن بود (۱۳).

در برخی مطالعات دیگر نیز تاموکسیفن را جایگزین مناسبی در درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به درمان معرفی کرده‌اند (۱۴). در یک مطالعه نیز عنوان شده که تاموکسیفن با افزایش ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول‌های بالغ در القای تخمک‌گذاری و بارداری مؤثر است و می‌تواند پیش از درمان با HMG مدنظر قرار گیرد (۱۵) ولی در برخی مطالعات نتایج مخالفی بدست آمده و نتیجه‌گیری کرده‌اند که کلومیفن و تاموکسیفن هر دو به یک اندازه در القای تخمک‌گذاری مؤثر هستند (۱۶ و ۱۷). با توجه به تناقض نتایج پژوهش‌های فوق این بررسی با هدف مقایسه تأثیر دو داروی کلومیفن سیترات و تاموکسیفن بر میزان تخمک‌گذاری و حاملگی در زنان نابارور دچار اختلال تخمک‌گذاری انجام شد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی با شماره ثبت IRCT20/206/3/306N3 برگرفته از پایان‌نامه دستیاری

در ضمن کلیه بیماران دو گروه از نظر بروز عوارض داروهای تجویزی از جمله سردرد، سرگیجه، تاری دید، تهوع و استفراغ بررسی شده و با آمار توصیفی (شاخص‌های مرکزی و پراکندگی) و استفاده از x^2 و t-TEST و نیز آزمون‌های Non Parametric، و نرم‌افزار SPSS نتایج بین دو گروه مقایسه و سطح معنی‌داری p کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

از ۱۴۴ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه، ۷۲ نفر تاموکسیفن و ۷۲ بیمار کلومیفن دریافت کردند. دو گروه از نظر شناسه‌های دموگرافی هیچ تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند (جدول ۱).

در روزهای ۱۶-۱۲ چرخه قاعدگی جهت بررسی ضخامت و الگوی اندومتر (۳ خطی یا یکنواخت) و نیز تعداد فولیکول‌های بالغ در روز تزریق HCG انجام شد. پس از رسیدن قطر فولیکول بالغ به دست کم ۲۴-۲۰ میلی‌متر به همه بیماران آمپول 5000Iu HCG تزریق شد. تخمک‌گذاری با سونوگرافی پشت سر هم با دیدن حداقل یک فولیکول غالب بیشتر یا مساوی ۱۸ میلی‌متر و جمع شدن فولیکول و وجود مایع در کلدوساک پس از تزریق HCG ارزیابی شد. سپس، بیماران برای تعیین موارد بارداری رخ داده، بررسی شدند. در آزمایش بارداری مثبت برای تعیین موارد عارضه‌دار مانند سقط، چندقلوایی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان از نوع شدید در هر دو گروه پی‌گیری شدند.

جدول ۱. مقایسه مشخصات زمینه‌ای بین دو گروه

گروه کلومیفن	گروه تاموکسیفن	گروه
سیترات		مشخصات زمینه‌ای
۲۶/۵۴	۲۶/۰۶	میانگین سنی بیماران (سال)
۲/۹۳	۲/۹۶	میانگین مدت نازایی (سال)
۱۲/۵۷	۱۲/۱۳	متوسط حجم تخمدان (سانتی‌متر مکعب)
۲۸/۴۴	۲۷/۰۵۵	شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر مترمربع)
۲/۲۸	۱/۴۸	میانگین تعداد فولیکولها (عدد)

(۳۱/۲۸ درصد) و در گروه کلومیفن سیترات ۴۰ مورد از ۷۲ بیمار (۵۵ درصد) بود (جدول ۲).

میزان کلی تخمک‌گذاری (وجود ۱ یا بیش از یک فولیکول) در گروه تاموکسیفن ۲۹ مورد از ۷۲ بیمار

جدول ۲. میزان تخمک‌گذاری و حاملگی در دو گروه

P-value	گروه کلومیفن سیترات	گروه تاموکسیفن	متغیرها
			میزان تخمک‌گذاری
	۴۰ (٪۵۵)	۲۹ (٪۳۱/۲۸)	مثبت
$P < 0.05$	۳۲ (٪۴۵)	۴۳ (٪۶۸/۷۲)	منفی
			میزان حاملگی
	۱۳ (٪۳۲/۵)	۸ (٪۲۷/۶)	مثبت
$P > 0.05$	۲۷ (٪۶۷/۵)	۲۰ (٪۶۹)	منفی
	.	۱ (٪۳/۴)	ناشناخته

نتایج نشان داد که میزان حاملگی در گروه کلومیفن بیش از گروه تاموکسیفن بوده اما از نظر آماری این تفاوت معنی‌دار نبود.

از مجموع ۲۱ بارداری از بین ۱۴۴ بیمار در دو گروه، کلیه آبستنی‌های شکل گرفته تک‌قلو بودند و هیچ موردی از

بر حسب نتایج میزان تخمک‌گذاری در گروه کلومیفن بیش از گروه تاموکسیفن و تفاوت معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

از بیمارانی که در آنها تخمک‌گذاری رخ داده بود در گروه تاموکسیفن ۸ مورد (۲۷/۶ درصد) و در گروه کلومیفن سیترات ۱۳ مورد حاملگی (۳۲/۵ درصد) رخ داده بود (جدول ۲).

الگوی اندومتر در تمام افراد دو گروه به صورت ۳ لایه‌ای (Triplet) بود و از نظر الگوی ۳ لایه‌ای اندومتر بین دو گروه تفاوت معنی‌دار نبود ($P < 0/05$). ضخامت اندومتر در دو گروه در جدول ۳ نشان داده شده است.

دوقلویی دیده‌نشده و دو گروه نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P < 0/05$) و از ۸ مورد حاملگی در گروه تاموکسیفن هیچ موردی سقط بروز نکرد اما در گروه کلومیفن سیترا یک مورد سقط (۷/۷ درصد) رخ داد که البته این تفاوت در دو گروه معنی‌دار نبود ($P < 0/05$).

جدول ۳. میزان ضخامت اندومتر در دو گروه

گروه مورد مطالعه		ضخامت اندومتر
گروه تاموکسیفن	گروه کلومیفن سیترا	
۱ (۳/۴٪)	۶ (۱۵٪)	< 7 mm
۲۶ (۸۹/۷٪)	۳۳ (۸۲/۵٪)	7-14 Mm
۲ (۶/۹٪)	۱ (۲/۵٪)	≥ 14 mm
۲۹ (۱۰۰٪)	۴۰ (۱۰۰٪)	مجموع

دیگر مقاله‌هاست (۱۰، ۱۵-۱۳، ۱۷ و ۱۸).

میزان حاملگی ناشی از درمان با تاموکسیفن در بیمارانی که تخمک‌گذاری داشتند در مطالعه ما در حد ۲۷/۶ درصد و در گروه کلومیفن سیترا، ۳۲/۵ درصد بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار نداشت و با مقالات مختلف که میزان‌های برابری از حاملگی را در هر دو گروه بدست آورده بودند (در حد ۲۵-۲۰ درصد) هماهنگی دارد (۱، ۴ و ۱۰).

اکوی اندومتر در ۱۰۰ درصد موارد در سیکل‌های مصرف تاموکسیفن و کلومیفن سیترا، به صورت ۳ لایه‌ای بود. ضخامت اندومتر در ۸۹/۷ درصد مصرف کنندگان تاموکسیفن و ۸۲/۵ درصد درمان شده با کلومیفن سیترا در حد ۷-۱۴ میلی‌متر بود.

در مطالعات و کتاب‌های مرجع ذکر شده است که فقط در تعداد کمی از زنان دریافت کننده کلومیفن سیترا، ضخامت اندومتر به طور ثابت کم است و حداقل در یک مطالعه ذکر شده است که مورفولوژی اندومتر در گروه تحت درمان با تاموکسیفن بهتر از کلومیفن سیترا است (۱، ۴ و ۱۹). و البته بهبود رشد اندومتر در زنان نابارور دریافت کننده تاموکسیفن با شکست درمان به کلومیفن سیترا دیده شده است (۱۸).

در مطالعه ما، هیچ موردی از چندقلویی اتفاق نیفتاد در حالی که در دیگر مقالات میزان‌هایی در حد ۸-۵ درصد ذکر شده است.

در مطالعه ما در گروه تحت درمان با تاموکسیفن، هیچ موردی

اگرچه ضخامت آندومتر $< 7\text{mm}$ و $7-14\text{mm}$ در گروه دریافت کننده کلومیفن بیشتر بود اما نتایج نشان می‌دهد که بیماران دریافت کننده تاموکسیفن و کلومیفن از نظر ضخامت اندومتر تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ($P < 0/05$).

از نظر بروز عوارض در گروه تاموکسیفن فقط ۱ مورد سرگیجه (۱/۴ درصد) و در گروه کلومیفن سیترا ۱ مورد تاری دید و ۱ مورد سرگیجه وجود داشت و در دو گروه هیچ موردی از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان از نوع شدید رخ نداده بود. دو گروه از نظر میزان عوارض بروز یافته، تفاوت آماری معنی‌دار نداشتند.

بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که میزان تخمک‌گذاری در گروه کلومیفن سیترا (۵۵ درصد) بیش از گروه تاموکسیفن (۲۸/۳۱ درصد) بوده است. در حالی که در مقاله‌های گوناگون بیشتر، میزان‌های مشابهی از تخمک‌گذاری در هر دو گروه درمان شده با دو داروی نامبرده و گاهی حتی در گروه تاموکسیفن میزان بالاتر (۸۰-۴۵ درصد) بدست آمده بود (۱، ۴ و ۱۰).

تفاوت میزان‌های تخمک‌گذاری در گروه درمان شده با تاموکسیفن در مطالعه ما، ممکن است به دلیل حساس بودن کمتر بیماران ما به این دارو و شاید هم بدلیل کمتر بودن ماده مؤثره قرص‌های تاموکسیفن موجود در بازار باشد. در حالی که میزان تخمک‌گذاری ناشی از درمان کلومیفن سیترا مشابه

شده بودند، در یک نفر تاری دید و در یک نفر دیگر سرگیجه و سردرد بروز کرده بود ولی تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود و هیچ موردی از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بروز نکرد.

این نتایج در مقایسه با کتب مرجع که احتمال نوع شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان را بسیار دور ذکر کرده و بروز عوارض بینایی را در حد کمتر از ۲ درصد ذکر کرده (۱)، مشابه است که می تواند تأیید کننده درجه ایمنی این داروها برای مادر باشد.

نکته چشمگیر در نتایج این مطالعه، تفاوت معنی دار در میزان تخمک گذاری در دو گروه است. با توجه به تناقض آن با سایر مطالعات و با این که افراد دو گروه از نظر عوامل مخدوش کننده کنترل شده بودند شاید بتوان علت این تفاوت را این گونه توجیه کرد که ممکن است ماده مؤثر قرص های تاموکسیفن موجود در بازار کمتر از حد لازم باشد یا ممکن است سرعت یا میزان متابولیسم تاموکسیفن در بیماران با نژادهای مختلف متفاوت باشد این یافته می تواند توجیهی برای متفاوت نتایج مطالعات مختلف و نتایج این مطالعه باشد که نیاز به بررسی بیشتر در این زمینه دارد.

این مقاله با استفاده از داده های یک پایان نامه در دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی دانشگاه علوم پزشکی گیلان به نگارش درآمده است.

از سقط رخ نداد در حالی که در گروه کلومیفن سیترات، ۱ مورد سقط (۷/۷ درصد) اتفاق افتاده بود هر چند که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نیست.

در کتب مرجع میزان های مشابهی از سقط در بیماران درمان شده با CC و حاملگی های خودبخود ذکر شده است (۱۵-۱۲ درصد) (۱) و حداقل در یک مطالعه میزان سقط در گروه تحت درمان با CC، ۱۱ درصد و در گروه تاموکسیفن، ۳۶ درصد ذکر شده که در گروه تاموکسیفن، به طور معنی دار بیشتر بوده است (۲۰).

در حالی که در مطالعه دیگری نتایج کاملاً متفاوت یعنی در گروه تاموکسیفن، ۹/۴ درصد و در گروه CC، ۳۳/۳ درصد سقط ذکر شده است که در گروه CC بطور معنی دار بیشتر بود (۲۱).

میانگین سن بیماران در دو گروه، میانگین مدت ناباروری و میانگین میزان توده بدنی در دو گروه تفاوت معنی داری با هم نداشت و متوسط حجم تخمدان نیز در دو گروه مشابه بود.

مجموع یافته های فوق، نشان دهنده همسان بودن گروه های مختلف درمانی از نظر سایر شرایطی است که ممکن بود نتایج مطالعه را مخدوش کنند.

از نظر میانگین تعداد فولیکول ها در افرادی که تخمک گذاری داشتند، در گروه تاموکسیفن، میانگین ۱/۴۸ فولیکول و در گروه کلومیفن سیترات، ۲/۲۸ بود که از نظر آماری تفاوت معنی دار است ($P < 0/05$).

از نظر بروز عوارض، در گروه تاموکسیفن، فقط ۱ مورد سرگیجه و در گروه کلومیفن سیترات دو مورد عارضه دار

منابع

1. Berek J, Novak E. Berek and Novak's Textbook of Gynecology. 14th ed. Philadelphia; Williams and Wilkins, 2007: 971-3.
2. Hamilton -Fairley D, Kiddy D, Watson H, Paterson C, Franks S. Association of Moderate obesity with a Poor Pregnancy Outcome in Women with Polycystic Ovary Syndrome Treated with Low Dose Gonadotrophin. Br J obstet Gynaecol 1992; 99(2) 128-31.
3. Burney RO, Schust DJ, Yao MWM. Infertility. In: Berek J, Novak E. Berek and Novak's Gynecology. Fourteenth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007: 1208-1214.
4. Speroff L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. New York; Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1015-1154.
5. Borenstein R, Shoham Z, Yemini M, Barosh A, Fienstein M, Rozenman D. Tamoxifen Treatment in Women with Failure of Clomiphene Citrate Therapy. Aus N Z J Obstet Gynecol, 1989; 29(2):173-5.
6. ESHRE Capri Workshop Group. Female infertility: treatment options for complicated cases. Oxford, England. Hum Reprod; 1997: 12, 1191-1196.
7. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil Steril 2006; 85:277-284.

8. Hull MG. Epidemiology of Infertility and Polycystic Ovarian Disease: Endocrinological and Demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1987; 1(3): 235-95.
9. Shokeir TA. Tamoxifen Citrate for Women with Unexplained Infertility. *Arch Gynecol Obstet* 2006; 274:279-283.
10. Nardo LG. Management of Anovulatory Infertility Associated with Polycystic Ovary Syndrome: Tamoxifen Citrate an Effective Alternative Compound to Clomiphene Citrate. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19:235-238.
11. Fox R, Corrigan E, Thomas P A, Hull M G Rthe. Diagnosis of Polycystic Ovarian in Women with Menstrual Disorder. *Fertil Steril* 2000; 66:761-4.
12. Macklon N S. Optimizing Protocols for Ovulation Induction. *Female Infertility Therapy. MARTIN DUNITZ Martin Dunitz* 2000; 7:76.
13. Taherian AA, Sedeghi AR. Comparison of Effect of Clomiphene with Tamoxifen on Endometrial Thickness in Ovulation Induction. *Journal of Isfahan Medical school* 2004; 71(21):21-3.
14. Gulekli B. Tamoxifen: An Alternative Approach in Clomiphene Resistant Polycystic Ovarian Syndrome Patient. *J Pak Med Assoc* 1993; 43(5):89-90.
15. Peivandi S, Moslemi Zadeh N. Ovulation and Pregnancy Rates with Tamoxifen in Clomiphene Resistant Polycystic Ovarian Syndrome Patients. *Jouranal of Mazandaran University of Medical Sciences* 2006;51(16):1-5.
16. Steiner AZ. Comparison of Tamoxifen and Clomiphene Citrate for Ovulation Induction; a Meta Analysis. *Hum Repord* 2005; 20(6): 1511-5.
17. Boostanfar R, Jain KR, Mishell D R, Paulson R J. A Prospective Randomized Trial Comparing Clomiphene Citrate with Tamoxifen Citrate for Ovulation Induction. *FERTILITY AND STERILITY*; 2001:75(5).
18. Dabbaghi T, Mardani F. Effect of Tamoxifen on Infertile Women with Poor Response to Clomiphene Citrate. *JQUMS* 2010; 14(2): 21-24.
19. Gautam A, Swati A. Evaluation of Endometrium Using Transvaginal Sonography in CC Versus Tamoxifen Stimulated Cycles. *Transvaginal Sonigraphy in Infertility* 1998;97-108.
20. Buvat J, Buvat H M, Marcolin G, Ardeabs B. Antiestrogens as Treatment of Female and Male Infertilites. *Horm Res*1987; 28: 219-229.
21. Wuch. Less Miscarriage in Pregnancy Following Tamoxifen Treatment of Infertile Pathients with Luteal Phase Dysfunction as Compared to Clomiphene Treatment. *Early Pregn* 1997; 3: 301-305.

Comparison between Tamoxifen and Clomiphene Citrate in Pregnancy Rate in Infertile Women with Ovulation Dysfunction

Zahiri Sorouri Z.(MD)¹, *Asgharnia M.(MD)¹, Atrkar Roushan Z.(PhD)², Rafiei Sorouri Z.(MD)¹,
Dalil Heirati S. F.(BS)¹

*Corresponding Address: Reproductive Health Research Center, Al-Zahra Hospital, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN

Email: maryamasgharnia@yahoo.com

Received: 24/Apr/2012 Accepted: 11/Nov/2012

Abstract

Introduction: Ovulation disorders are one of the most important causes of infertility in women. Clomiphene citrate is used commonly in such patients for the induction of ovulation. But some of the patients are resistant to this drug or even if they have successful ovulation, they may not become pregnant. Tamoxifen is a non steroidal compound like as clomiphene, that is used for ovulation induction, while it doesn't have undesirable effect of clomiphene on endometrium.

Objective: The purpose of this study, is comparison between these two drugs for ovulation induction and pregnancy.

Materials and Methods: In this clinical trial, 144 women with infertility were placed in two groups in Block randomization form, who were referred to clinics since March 2006 till March 2008 and were diagnosed to have only ovulatory factor infertility by different tests. (The number of patients was determined according to the pilot study). The treatment of first group was 40mg/day by Tamoxifen and of second group was clomiphene 150mg/day from days 3 till 7 of menstrual cycle. Then, by using transvaginal sonography in 12-16 days of cycle, they were tested for follicular growth, endometrial thickness and pattern. Finally, the patients were followed up for pregnancy and side effects related to it. Afterwards, descriptive statistics and χ^2 and T-Test and SPSS software statistical analysis were carried out. ($P < 0.05$) was considered as statistically significant).

Results: In each group, 72 patients were treated. The ovulation rate in group 2 was meaningfully higher than that in group 1 ($P < 0.05$).

The pregnancy rate in the patients who had ovulation in both groups was similar. But pregnancy rate in patients who received clomiphene citrate was higher. There was no significant difference between the 2 groups in terms of endometrial thickness, pattern and the side effect of treatment. The patients' conditions in 2 groups were similar in terms of BMI, age, the duration of infertility and ovarian volume.

Conclusion: The results of this study show that using TMX as the first treatment for ovulation induction is not effective and suitable.

Key words: Clomiphene/ Infertility/ Ovulation/ Tamoxifen

Journal of Guilan University of Medical Sciences, No: 86, Pages: 87-93

1. Reproductive Health Research Center, Al-Zahra Hospital, Guilan university of Medical Sciences, Rasht, IRAN

2. Medical School, Guilan University of Medical Sciences, Rasht, IRAN