

ارتباط بین زمان تجویز کلومیفن سیترا با میزان وقوع حاملگی در مبتلایان به

نازایی غیر قابل توجیه

دکتر فیروزه اکبری اسبق* - دکتر طاهره میربلوک** - دکتر عزیزه قاسمی نژاد*** - دکتر عدرا آزموده*** - دکتر زهرا

رضایی***

*دانشیار رشته زنان و زایمان- دانشگاه علوم پزشکی تهران
 **دستیار رشته زنان و زایمان- دانشگاه علوم پزشکی گیلان
 ***استادیار گروه زنان و زایمان- دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

مقدمه: پیشرفت های اخیر روش های متعددی را جهت درمان ناباروری غیر قابل توجیه ارائه داده است که ساده ترین روش ها تحریک تخمک گذاری می باشد. در دسترس ترین و ارزان ترین داروی موجود برای تحریک تخمک گذاری کلومیفن سیترا است. هدف: این مطالعه با هدف مقایسه تأثیر روش های مختلف تجویز این دارو در تحریک تخمک گذاری انجام گرفت. مواد و روش ها: این مطالعه یک کارآزمایی تصادفی بالینی می باشد که از تاریخ ۸۰/۷/۱ لغایت ۸۱/۱۲/۲۹ در مرکز آموزشی درمانی میرزا کوچک خان- تهران بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به نازایی غیر قابل توجیه انجام شده است. بیماران برحسب اعداد تصادفی به سه گروه ۲۰ نفری تقسیم شدند. هر ۳ گروه ۱۰۰mg کلومیفن سیترا روزانه مصرف نمودند که این دارو در گروه A از روز اول تا پنجم، در گروه B از روز سوم تا هفتم و در گروه C از روز پنجم تا نهم سیکل قاعدگی تجویز شده است. نتایج: نتایج مطالعه نشان داد که سه گروه تحت مطالعه از نظر سن، پاریتی، مدت نازایی، وزن و وضعیت آندومتر تفاوت بازرزی با یکدیگر نداشتند. میانگین تعداد فولیکولهای رسیده در گروه A $2 \pm 0/85$ ، در گروه B $2/25 \pm 0/9$ و در گروه C $1/1 \pm 0/8$ بود که تفاوت آنها از نظر آماری معنی دار بود. میانگین پروژسترون در روز ۲۱ سیکل قاعدگی در سه گروه تفاوت بازرزی نداشت. در بررسی پیامد نهایی مداخله در ۳ گروه، حاملگی در ۲ نفر از بیماران گروه A، در ۴ نفر از بیماران گروه B و در ۱ نفر از بیماران گروه C رخ داد. نتیجه گیری: با توجه به نتایج به نظر می رسد که مصرف کلومیفن سیترا در روزهای سوم تا هفتم سیکل بهترین تأثیر را بر روی تعداد فولیکول و حاملگی دارد.

کلید واژه ها: آبتنی / القاء تخمک گذاری / کلومیفن / ناباروری زنان

مقدمه

ناباروری بدون هیچ علتی برای ناباروری موفق به باروری زوجین بدون هیچ علتی برای ناباروری موفق به باروری نمی شوند. (۱و۲)
 ناباروری و نداشتن فرزند، برای زوج مبتلا به مسئله روحی - روانی بزرگی ایجاد می کند که می تواند بر روی کلیه جنبه های زندگی تأثیر بگذارد.
 درمان ناباروری و حمایت روحی- روانی بیماران نابارور از نکات مهمی است که توجه به آن ضروری

ناباروری به عدم وقوع حاملگی در طی یکسال پس از ازدواج بدون استفاده از روش های پیشگیری اطلاق می شود. میزان باروری در یک زوج سالم در یک چرخه قاعدگی به طور تخمینی ۲۵-۲۰٪ است. بر پایه این تخمین ۹۰٪ زوجین پس از ۱۲ ماه باردار می شوند. ناباروری غیر قابل توجیه (unexplained infertility) تقریباً ۱۵-۱۰٪ علت ناباروری را تشکیل می دهد. این

می باشد (۲). پیشرفت های اخیر، روش های متعدد جهت درمان ناباروری ارائه داده است، که شامل روش های ساده و به نسبت ارزان تحریک تخمک گذاری تا روش های پیچیده و پرهزینه شامل IVF و ART و روش های وابسته به آن می باشد (۳و۴). هر چه درمان کاربردی کم هزینه تر و ساده تر باشد، و نیاز به پیگیری کمتری دارد و بهتر است در صورت امکان از روش های ساده و کم هزینه تر جهت درمان بیماران استفاده شود. ساده ترین روش کاربردی تحریک تخمک گذاری می باشد. در دسترس ترین و ارزان ترین داروی موجود، کلومیفن سیترات می باشد (۳، ۴ و ۸). در این مطالعه روش های مختلف مصرف آن جهت تحریک تخمک گذاری، با هم مقایسه گردید.

مواد و روش ها

پژوهش حاضر یک مطالعه از نوع کارآزمایی تصادفی بالینی می باشد. بیماران مبتلا به ناباروری غیر قابل توجهی مراجعه کننده به بیمارستان میرزا کوچک خان در سال ۱۳۸۱ در صورت دارا بودن معیارهای ورود تحت مطالعه قرار گرفتند. معیارهای ورود در این مطالعه عبارت بود از: سن کمتر از ۳۸ سال، اسپرماتوگرام همسر نرمال، باز بودن لوله های رحمی که با HSG یا لاپاروسکوپی تأیید شده باشد، نرمال بودن سونوگرافی روز اول سیکل قاعدگی، نرمال بودن LH, FSH, E₂ و پرولاکتین در روز سوم قاعدگی، نرمال بودن سیکل های قاعدگی که شامل طول سیکل قاعدگی ۳-۷ روز، فاصله بین قاعدگی ۳۵-۲۱ روز و میزان خون قاعدگی حدود ۳۰ میلی لیتر بود (۵و۱).

برای بیمارانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند اهداف و روش کار پژوهش کاملاً توضیح داده شد و از افرادی که تمایل به همکاری داشتند رضایت نامه کتبی گرفته شد. سپس پرسشنامه ای جهت مشخصات دقیق بیماران تکمیل شد و پس از آن بیماران بر حسب جدول اعداد تصادفی

به ۳ گروه تقسیم گردیدند.

در گروه A بیماران کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰mg از روز اول تا پنجم سیکل دریافت نمودند، در گروه B بیماران کلومیفن سیترات با همان دوز را از سوم تا هفتم سیکل و در گروه C بیماران کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰ را از روز پنجم تا نهم سیکل دریافت نمودند. بیماران هر ۳ گروه در وسط سیکل تحت سونوگرافی سریال قرار گرفته و از لحاظ تعداد و سایر فولیکولهای تخمدان و ضخامت و پاترن آندومتر بررسی شدند. در صورت رسیدن قطر فولیکول به ۱۸ میلی متر و یا بیشتر برای بیمار ۵۰۰۰ واحد آمپول HCG به صورت عضلانی تزریق گردید. پس از حدود ۳۶ ساعت این افراد تحت IUI (Intra uterus Injection) قرار گرفتند.

در نیمه فاولوتئال (روز ۲۱ سیکل) سطح پروژسترون سرم اندازه گیری شد و سپس دو هفته پس از تزریق HCG در صورت به تأخیر افتادن زمان پرئود و عدم رخ دادن قاعدگی برای بیمار HCG β سرم اندازه گیری شد. در صورت مثبت بودن HCG β و تأیید ضربان قلب جنین توسط سونوگرافی تشخیص حاملگی کلینیکی داده می شد.

با استفاده از فرمول های آماری و با در نظر گرفتن $\alpha = 0/05$ و $\beta = 0/2$ حجم نمونه برای هر گروه ۲۰ نفر در نظر گرفته شد.

اطلاعات پس از جمع آوری به کمک نرم افزار SPSS نگارش ۱۰ وارد رایانه گردید و سپس تجزیه و تحلیل های لازم با استفاده از تست کروسکال والیس (Kruskal Wallis) و کای دو (X²) انجام شد و $P \text{value} \leq 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

یافته های پژوهش به قرار ذیل است:

میانگین سنی در بیماران گروه A $27/7 \pm 3$ سال، در بیماران گروه B $29/45 \pm 14$ سال و در بیماران گروه C $25/5 \pm 4/3$ سال بود ($P = 0/23$) (جدول ۱) میانگین پاریتی

ضخامت آندومتر در بیماران گروه A $7/7 \pm 1/5$ میلیمتر در بیماران B $7/95 \pm 1/2$ میلیمتر و در بیماران گروه C $7/9 \pm 1/7$ میلیمتر بود (جدول ۱).

میانگین سطح پروژسترون در بیماران گروه A ng/dl $29/9 \pm 17/8$ و در بیماران گروه B $32/8 \pm 26/6$ ng/dl و در بیماران گروه C $23/3 \pm 17$ ng/dl بود (جدول ۳).

میانگین تعداد فولیکول‌های رسیده در گروه A $2 \pm 0/85$ در بیماران گروه B $2/25 \pm 0/9$ و در بیماران گروه C $1/1 \pm 0/9$ بود. میانگین تعداد فولیکول‌های رسیده در بیماران گروه A و B به طور بارزی بیشتر از بیماران گروه C بود (جدول ۳).

میانگین قطر فولیکول‌های رسیده در بیماران گروه A $18/25 \pm 1/3$ میلیمتر و در بیماران گروه B $18/71 \pm 7/1$ و در بیماران گروه C $18/76 \pm 1/9$ بود ($P=0/36$) (جدول ۳). در بررسی outcome مداخله‌درسه گروه، حاملگی در ۲ نفر (۱۰٪) بیماران گروه A، در ۴ نفر (۲۰٪) بیماران گروه B و در ۱ نفر (۵٪) بیمار گروه C رخ داد ($P=0/56$) (جدول ۳). البته لازم به ذکر است که به جز یک مورد از بیماران گروه B که حاملگی وی منجر به سقط گردید بقیه موارد به حاملگی ترم رسیدند.

در بیماران گروه A $0/25 \pm 0/4$ در بیماران B $0/7 \pm 0/9$ و در بیماران گروه C $0/25 \pm 0/5$ بود. تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). میانگین مدت زمان نازایی در گروه A $2/27 \pm 0/7$ سال در بیماران گروه B $3/2 \pm 1/4$ سال و در بیماران گروه C $2/9 \pm 1/6$ سال بود. تفاوت بین مدت زمان نازایی بین گروهها از نظر آماری معنی‌دار نبود (جدول ۱). میانگین وزن زنان گروه A $60/3 \pm 7/9$ کیلوگرم زنان گروه B $57/6 \pm 8/8$ کیلوگرم و در زنان گروه C $60/3 \pm 11/4$ کیلوگرم بود. تفاوت بارزی در وزن بیماران سه گروه وجود نداشت (جدول ۱). از نظر نوع نازایی، بیماران گروه A ۱۵ نفر (۷۵٪) نازایی اولیه و ۵ نفر (۲۵٪) نازایی ثانویه و بیماران گروه C ۱۶ نفر (۸۰٪) نازایی اولیه و ۴ نفر (۲۰٪) نازایی ثانویه داشتند. بین گروهها تفاوت بارزی از نظر نوع نازایی وجود نداشت (جدول ۲). از نظر نوع آندومتر در بیماران گروه A ۱۳ نفر (۶۵٪) آندومتر سه‌خطی و ۷ نفر (۳۵٪) آندومتر هموزن، در بیماران گروه B ۱۶ نفر (۸۰٪) آندومتر سه‌خطی و ۴ نفر (۲۰٪) آندومتر هموزن و در بیماران گروه C ۱۲ نفر (۶۰٪) آندومتر سه‌خطی و ۸ نفر (۴۰٪) آندومتر هموزن داشتند. تفاوت آماری بین گروهها وجود نداشت (جدول ۲).

جدول ۱: مقایسه میانگین متغیرهای زمینه‌ای در ۳ گروه تحت مطالعه

Pvalue	گروه C	گروه B	گروه A	متغیرهای مورد مطالعه
۰/۲۳	$25/5 \pm 4/3$	$29/4 \pm 1/4$	$27/7 \pm 3$	میانگین سن (سال)
۰/۲	$0/25 \pm 0/5$	$0/7 \pm 0/9$	$0/25 \pm 4/0$	میانگین پاریتی (سال)
۰/۶	$2/9 \pm 1/6$	$3/21 \pm 1/4$	$2/27 \pm 0/7$	میانگین مدت زمان نازایی (سال)
۰/۴	$60/3 \pm 11/4$	$57/6 \pm 8/8$	$60/3 \pm 7/9$	میانگین وزن زنان
۰/۰۹	$7/9 \pm 1/7$	$7/9 \pm 1/2$	$7/7 \pm 1/5$	میانگین ضخامت آندومتر

جدول ۲: مقایسه توزیع بیماران ۳ گروه بر حسب نوع نازایی و نوع آندومتر (متغیرهای زمینه‌ای کیفی)

	گروه C		گروه B		گروه A		متغیرها نوع نازایی
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
P = ۰/۷	۸۰	۱۶	۸۵	۱۷	۷۵	۱۵	اولیه
	۲۰	۴	۱۵	۳	۲۵	۵	ثانویه
							نوع آندومتر
P = ۰/۳	۶۰	۱۲	۸۰	۱۶	۶۵	۱۳	سه خطی
	۴۰	۸	۲۰	۴	۳۵	۷	هموزن

جدول ۳: جدول مقایسه نتایج درمان در سه گروه تحت مطالعه

Pvalue	گروه تحت مطالعه			متغیرهای مورد مطالعه
	C	B	A	
۰/۱۵	۵(۲۵) ۱۵(۷۵)	۱(۵) ۱۹(۹۵)	۲(۱۰) ۱۸(۹۰)	سطح پروژسترون - کمتر از ۱۰ ng/dl - مساوی یا بیشتر ۱۰ ng/dl
٪۵۶	۱(۵) ۱۹(۹۵)	۴(۲۰) ۱۶(۸۰)	۲(۱۰) ۱۸(۹۰)	نتیجه درمان - حاملگی - عدم حاملگی
۰/۰۲	۱/۱ ± ۰/۸	۲/۲۵ ± ۰/۹	۲ ± ۰/۸۵	میانگین تعداد فولیکولهای رسیده
۰/۳۶	۱۸/۷۶ ± ۱/۹	۱۸/۷۱ ± ۱/۷	۱۸/۲۵ ± ۱/۳	میانگین قطر فولیکولهای رسیده
۰/۲۳	۲۳/۳ ± ۱۷	۳۲/۸ ± ۲۶/۶	۲۹/۹ ± ۱۷/۸	میانگین سطح پروژسترون ng\dl (med luteal)

بحث و نتیجه گیری

نازایی غیرقابل توجیه جهت تحریک تخمک گذاری مورد بررسی قرار گیرد.

در این مطالعه عوامل زمینه‌ای وزن، مدت نازایی، نوع نازایی، سن بیماران با یکدیگر مقایسه شدند و تفاوت معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد.

میانگین فولیکولهای رسیده در موارد شروع کلومیفن سیترات در روز اول و سوم در گروه A و B تفاوت معنی‌داری نداشت ولی میانگین تعداد فولیکول رسیده در گروه A با C و B با C تفاوت معنی‌دار داشت، که با توجه به اینکه افزایش تعداد فولیکولهای رسیده در روز تجویز HCG می‌تواند احتمال باروری و حاملگی را در سیکل مربوطه افزایش دهد و با در نظر گرفتن اینکه در مطالعه به عمل آمده شروع کلومیفن در روز اول و سوم نسبت به روز پنجم با افزایش معنی‌دار تعداد فولیکولهای دو گراف همراه می‌باشد بنابراین نکته مهم این است که شروع کلومیفن زودتر از روز پنجم سیکل پریود که زمان رایج شروع کلومیفن می‌باشد، با میزان موفقیت بیشتر حاملگی همراه است، از لحاظ وضعیت آندومتر، ضخامت

نازایی غیرقابل توجیه (unexplained infertility) به عنوان یکی از مشکلات درمانی در رشته زنان و زایمان می‌باشد یکی از علل مهم در نازایی غیرقابل توجیه اختلالات خفیف تخمک گذاری مطرح می‌شود. کلومیفن سیترات داروی به نسبت کم عارضه و ارزان و مؤثر در تحریک تخمک گذاری و درمان بیماران با نازایی غیر قابل توجیه می‌باشد (۴ و ۲).

با در نظر گرفتن این قضیه که مهمترین عارضه کلومیفن اثرات آنتی استروژنی آن می‌باشد یکی از راهکارهای موجود تغییر زمان مصرف دارو در سیکل قاعدگی می‌باشد (۶ و ۴). در مطالعه Marinko و همکاران در سال ۱۹۹۹ افزایش میزان باروری را در مصرف کلومیفن با جیره مصرف ۱۰۰mg در فاصله زمانی اول تا پنجم نسبت به پنجم تا نهم گزارش کرده است با توجه به مطالعات فوق و سایر تحقیقات انجام شده بر آن شدیم که جیره مصرف معمول ۱۰۰mg (با توجه به عوارض کمتر) و فاصله زمانی زودتر از روز پنجم سیکل قاعدگی، که زمان رایج شروع کلومیفن می‌باشد در بیماران با

داد ولی در میزان باروری تفاوت نشان نمی داد. میزان حاملگی در گروه A (شروع کلومیفن از روز اول) ۲ نفر و در گروه B (شروع کلومیفن از روز سوم) ۴ نفر و در گروه C (شروع کلومیفن از روز پنجم) یک نفر بود که با توجه به $P=0/56$ تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. اگر چه از نظر عددی حاملگی مشاهده شده در گروه B دو برابر گروه A و ۴ برابر گروه C بود احتمال دارد تفاوت در میزان حاملگی واقعاً اهمیت داشته باشد. ولی با توجه به کم بودن تعداد افراد مورد مطالعه و محدودیت زمان مطالعه در هر گروه نتیجه معتبر آماری بدست نیامده بنابراین با توجه به تفاوت معنی دار تعداد فولیکول رسیده در گروه A و B نسبت به گروه C و این که هرچه تعداد فولیکول ها بیشتر باشد میزان احتمال حاملگی بیشتر می شود توصیه به شروع زودتر کلومیفن می شود.

آندومتر به طور متوسط در هر سه گروه $7/8-8/9$ mm بود که با توجه به $Pvalue = 0/09$ از لحاظ آماری تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند. از طرفی از نظر پاترن آندومتر (سه خطی یا هموزن بودن) نیز تفاوت معنی داری بین گروه ها، مشاهده نشد. که در مطالعه Marinko و همکاران نیز تفاوت معنی داری در وضعیت آندومتر و زمان تجویز کلومیفن وجود نداشت.

در مطالعه Clazener و همکاران که درمان با کلومیفن سیترات برای زنان مبتلا به نازایی توجیه نشده در مطالعه placebo-controlled پاسخ هورمونی و میزان باروری را بررسی کردند، کلومیفن در مقایسه با پلاسبو باعث افزایش سطح پروژسترون شده ولی در میزان باروری تفاوت نشان نداد. در این مطالعه نیز میزان پروژسترون بالای $10ng/dl$ در گروه A و B به ترتیب ۹۰ و ۹۵٪ بود که نسبت به گروه C (۸۶٪) افزایش نشان می

منابع

1. Yao MWM. Infertility. In: Berek IS (ed). Novak's Gynecology. 13 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002: 249-260.
2. Speroff L. Induction of Ovulation. In: Glass RH, Kase NG, (editors). Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:1097-1130
3. Hammond MG. Pharmacology of Ovulation-Inducing Drugs. In: KEYE WR, Chang RJ, REBARRW, Solules MR, Saunders WB (editors). Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 249-260.
4. Shoham A. Drug Used for Controlled Orarian Stimulation: Clomiphene Citrate and Gonadotropins. In: Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z, (editors). Textbook of Assisted Reproductive Techniques United Kingdom.
5. Blacker KM, Randolph GJ. Unexplained Infertility: Evaluation of the Lutea Phase; Results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertility & Sterility 1997; 67(3): 437-8.
6. Marinko M, Biljan M. Prospective Randomized Double- Blind of the Correlation Between Time of Administration & Antiestrogenic Effect of Clomiphene Citrate on Reproductive End Organ. Fertility & Sterility 1999;71(4): 633-8.
7. Glazner CM, Coulson C. Clomiphene Treatment for Women with Unexplained Infertility. Gynecol Endocrinol 1999; 4(2): 728.
8. Hvghe E, Collins J, Vandekerckhove P. Clomiphene Citrate for Unexplained Subfertility in Women. Cochrane Database Syst Rcv 2000: Oxford: Update Software.

A Study on Relation Between time of Clomiphen Citrate Administration and Pregnancy Rate in Patients with Unexplainable Infertility

Akbari Asbagh F, Mir Boolook T, Ghasemi Nezhad, Azemoodeh O, Rezaee Z.

Abstract

Introduction: There are many methods for treatment of patients with unexplained infertility. The easiest method is induction of ovulation and the most commonly used drug for induction of ovulation is Clomiphene Citrate.

Objective: This study was carried out to compare the efficacy of different methods of Clomiphene Citrate administration for induction of ovulation.

Materials and Methods: This is a randomized clinical trial performed on 60 cases with unexplained infertility in Mirzakoobchakhan Hospital of Tehran from September 23, 2001 to March 20, 2003.

Patients were divided into three groups with 20 cases in each group. All three groups were treated with Clomiphene Citrate 100 mg/d. In group A, 100 mg of Clomiphene Citrate was given for the first 5 days of the cycle and in group B on days 3-7 and in group C on days 5-9.

Results: The results showed no significant differences in age, parity, duration of infertility, weight or endometrial pattern in the three groups.

The mean follicles number in group A was 2 ± 0.85 , in group B 2.25 ± 0.9 and in group C 1.1 ± 0.8 . There was significant difference between three groups. We observed 2 pregnancy cases in group A, 4 pregnancies in group B and 1 pregnancy in group C.

No differences in the mean serum progesterone levels in mid – luteal phase were detected between the three groups.

Conclusion: Considering the results obtained, it appears that administration of Clomiphene Citrate on days 3-7 exert the best impact on the follicle number and pregnancy rate.

Key words: Clomiphene/ Infertility, Female/ Ovulation Induction/ Pregnancy