پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره شانزدهم شماره 51 فروردین و اردیبهشت سال 1385 (5-1)

بررسی میزان تخمک گذاری و بارداری با تاموکسیفن در زنان با تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی ساری، سال 83

سپیده پیوندی (M.D.)*+ **نرگس مسلمی‌زاده** (M.D.)**

چکیده

سابقه و هدف : اختلال تخمک گذاری یکی از علل شایع نازایی زنان می‌باشد و اکثر آنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک می‌باشند. اولین قدم در درمان نازایی این افراد، تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیتراتاست. 22/1- 20 درصد موارد بیماران به تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن مقاوم می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی میزان تخمک‌گذاری و بارداری ناشی از مصرف تاموکسیفن در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌باشد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه یک بررسی توصیفی است که در 100 زن مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن و مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی(1383) انجام شده است. بیماران از روز 7-3 سیکل قاعدگی تحت درمان با قرص تاموکسیفن به میزان 40mg/d قرار گرفتند. مانیتورینگ با سونوگرافی واژینال انجام شد و در حضور 3-1 فولیکول، بزرگتر از 18mm، آمپول HCG 10/000 واحد عضلانی تزریق گردید . میزان تخمک‌گذاری (براساس میزان پروژسترون سرم 7 روز پس از تزریق آمپول HCG) و میزان بارداری کلینیکی تعیین شد.

یافته‌ها : در 27 بیمار از 100 بیمار تخمک‌گذاری رخ داد و در 18 مورد ساک بارداری در سونوگرافی مشاهده گردید. آنالیز آماری نشان دادکه ضخامت اندومتر در خانم‌هایی که باردار شدند 10/72 میلی‌متر و در خانم‌هایی که باردار نشدند 8/16 میلی‌متر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود. هم‌چنین تعداد فولیکول غالب بزرگتر از 16 میلی‌متر در خانم‌های باردار 3/4 و در خانم‌های غیر باردار 2/7بوده که این تفاوت نیز معنی‌دار بود.

استنتاج : نتایج مطالعه نشان داد که تاموکسیفن در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن احتمالاً از طریق افزایش ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول‌های بالغ ناشی از اثرات آگونیستی استروژن در القاء تخمک‌گذاری و بارداری موثر است و می‌تواند قبل از تحریک تخمک گذاری با HMG و یا لاپاروسکوپی مد نظر قرار گیرد.

واژه‌های کلیدی : تخمک گذاری، تاموکسیفن، تخمدان پلی کیستیک، کلومیفن

مقدمه

اختلال تخمک‌گذاری یکی ازعلل شایع نازایی زنان است که در 40-30 درصد زنان مراجعه کننده به کلینیک‌نازایی‌یافت‌می‌شود(1). اکثراین‌بیماران‌را مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک(pcos) تشکیل می‌دهد.

* متخصص زنان و زایمان (فلوشیت نازایی)، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران + ساری: خیابان امیرمازندرانی- مرکزآموزشی درمانی امام خمینی(ره)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

** متخصص زنان و زایمان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

☜تاریخ دریافت : 84/4/14 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 84/6/5 تاریخ تصویب: 84/8/11

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

این سندرم از شایع ترین اختلالات اندوکرین در زنان بوده که علایم بالینی آن طیف وسیعی دارد. خط اول درمان در این افراد تحریک تخمک گذاری با کلومیفن سیترات می‌باشد(2). در 22-20 درصد موارد، بیماران به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن مقاوم بوده و علاوه بر این تفاوت بین میزان تخمک گذاری و میزان بارداری درمصرف‌کنندگان‌کلومیفن دیده می‌شود.هم‌چنین میزان سقط نیز بیش‌تر از حد انتظار است(4،3). عدم بارداری و وقوع سقط در افرادی که با کلومیفن تخمک گذاری داشته‌اند، به علت مکانیسم ضد استروژنی کلومیفن در اندومتر و ترشحات سرویکس می‌باشد. این مشکل باعث شده که توجه متخصصین به دارویی جایگزین جهت کلومیفن جلب شود. ترکیبات گنادوتروپین خط دوم درمان در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک می‌باشند. در این بیماران به علت حساسیت بالای تخمدان، مصرف گنادوتروپین‌ها با خطر حاملگی چند قلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همراه است. هم‌چنین هزینه سیکل تحریک تخمک گذاری افزایش می‌یابد. روش‌های درمانی دیگر جهت تحریک تخمک گذاری در افراد مقاوم به‌کلومیفن، مصرف مت فورمین، مصرف مهار کننده‌های آنزیم آروماتاز مثل letrozole می‌باشد . تاموکسیفن از ترکیبات غیر استروئیدی مشابه کلومیفن است که از نظر ساختمانی به کلومیفن شباهت دارد و مانند کلومیفن جهت تحریک تخمک‌گذاری به کار می‌رود(6). مطالعات متعددی میزان تخمک گذاری و میزان بارداری ناشی از تاموکسیفن را در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مشابه و یا در بعضی موارد بیش‌تر ازکلومیفن گزارش‌کرده است(8-6). تاموکسیفن مانع اتصال استروژن به رسپتور مربوطه گشته و در محل اتصال هورمون به مولکول رسپتور تداخل می‌کند. تاموکسیفن بر خلاف کلومیفن خواص آنتی استروژنیک بر روی موکوس سرویکس و اندومتر ندارد. کلومیفن، از طریق اثرات آنتی‌استروژنیک وکاهش حجم موکوس سرویکس و کاهش ضخامت اندومتر در انتقال و بقای اسپرم و لانه گزینی اختلال ایجاد می‌کند(6). تحقیقات نشان داده است که ضخامت اندومتر یک عامل پیش‌بینی کننده بارداری در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری و IVF است. اگر اندومتر نازک باشد تاثیر منفی بر میزان بارداری خواهد داشت(9). مسئله مهم دیگرافزایش سطح LH و آندروژن در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد که از طریق تاثیرات منفی بر کیفیت اووسیت و لقاح سبب کاهش باروری و افزایش سقط می‌شود(9). در بعضی از مصرف کنندگان کلومیفن افزایش نسبت LH/FSH دیده شده است در حالی‌که این تاثیر در مورد تاموکسیفن گزارش نشده است(1). بنابراین فرض بر این است که تاموکسیفن به علت اثرات استروژنیک بر روی اندومتر و موکوس سرویکس و فراهم کردن محیط مناسب‌تر برای رشد فولیکول می‌تواند در افرادی که به درمان با کلومیفن مقاوم بوده‌اند، سبب افزایش میزان تخمک‌گذاری و بارداری شود. هدف از انجام این مطالعه، تعیین میزان تخمک‌گذاری و بارداری با تاموکسیفن در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به درمان کلومیفن می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک بررسی توصیفی است که بر روی 100 زن مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی(ره) ساری 1383 انجام شد. تشخیص سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک بر اساس علایم بالینی اولیگومنوره، هیرسوتیسم و شواهد پاراکلینیک (نمای سونوگرافی تخمدان پلی کیستیک بر حسب معیارAdams) صورت گرفت. همه این بیماران مقاوم به کلومیفن بودند و با حداکثر دوز کلومیفن 150 mg/d

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

از روز 7-3 دوره قاعدگی تحت درمان قرار گرفته بودند

ولی تخمک گذاری در آنان رخ نداده بود. نمونه‌ها پس ازکسب رضایت نامه کتبی به ترتیب مراجعه وارد مطالعه شدند. در همه بیماران از روز 3 دوره قاعدگی خود بخودی یا به دنبال تزریق پروژسترون، قرص تاموکسیفن با دوز 40mg/d تجویز شد و تا روز 7 دوره ادامه یافت. هر قرص تاموکسیفن 10mg و ساخت کارخانه ایران هورمون بود. مانیتورینگ در روز 14 دوره قاعدگی توسط سونوگرافی واژینالGE100 و با پروب 5/5MHZ انجام شد. در صورت حضور 3-1 فولیکول با قطر مساوی یا بیش‌تر از 18mm آمپول HCG 10/000 واحد به صورت عضلانی تزریق گردید. به بیماران آموزش داده شد که 8 ساعت و 36 ساعت پس از تزریق آمپول HCG (طبق برنامه بخش) و سپس یک روز در میان تا یک هفته، نزدیکی کنند. در روز تزریقHCG ، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول بالغ توسط سونوگرافی واژینال اندازه‌گیری شد. میزان پروژسترون سرم 7 روز پس از تزریقآمپولHCG به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. سطح پروژسترون بیش‌تر از 3ng/ml نشانه تخمک گذاری تلقی شد. سطح سرمی BhCG 16 روز پس از تزریقآمپولHCG به روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شده در صورت مثبت بودن، 48 ساعت بعد مجدداً تیتر BhCG تعیین می‌شد. افزایش تیتراژ به معنی بارداری بود. حاملگی کلینیکی با انجام سونوگرافی واژینال در هفته 5 بارداری و دیدن ساک بارداری تایید می‌شد، متغیرهای مورد بررسی شامل؛ سن، طول مدت نازایی، نمایه توده بدن، نوع نازایی، تعداد فولیکول بالغ، ضخامت اندومتر در روز تزریق hCG ، میزان تخمک گذاری و میزان بارداری کلینیکی از طریق پرسشنامه که بر اساس مطالعات قبلی طراحی شده بود جمع‌آوری شد. جهت تجزیه و تحلیل آماری از نرم افزار spss و از تست‌های T test و کای دو استفاده شد.

یافته‌ها

در این مطالعه 100 بیمار مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با تاموکسیفن قرارگرفته بودند، بررسی شدند. میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه 3/9 ± 25 سال، طول مدت نازایی 2/05± 3/2 سال و نمایه توده بدن 3/4 ± 26 کیلوگرم/ مترمربع بود. 79 درصد افراد مبتلا به نازایی اولیه بودند. بررسی آماری مشخصات سیکل تحریک تخمک گذاری افراد مورد مطالعه نشان داد که متوسط فولیکول‌های بالغ بزرگ‌تر از mm16، 2/4 عدد و میانگین و انحراف معیار ضخامت اندومتر در روز تزریق آمپول HCG ، 2/5 ±8/6 mm بود. براساس اندازه‌گیری سطح پروژسترون سرم، 7 روز پس از تزریق HCG در 27 بیمار از 100 بیمار تخمک گذاری رخ داد و در18 مورد ساک بارداری درهفته5-4 در سونوگرافی واژینال مشاهده شد. میزان بارداری کلینیکی 18 درصد بود. یافته دیگر این مطالعه نشان داد که ضخامت اندومتر در خانم هایی که باردار شدند mm 10/72و در آنها که باردار نشدند 8/16mm بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود (P<0/05). میانگین تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر از 16mm در خانم‌های باردار 1/99±3/44 و در خانم‌های غیرباردار 1/4±2/17 بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (p<0/005). فراوانی نازایی اولیه در خانم‌هایی که باردار شدند 27/8 درصد و در خانم‌هایی که باردار نشدند 19/5 درصد بود که این، اختلاف معنی‌دار نبود.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

بحث

این مطالعه نشان داد که در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفتند میزان تخمک گذاری 27 درصد و میزان بارداری کلینیکی 18 درصد بود که مشابه با نتایج مطالعه Boostanfar و همکاران(2001) می‌باشد که میزان بارداری کلینیکی 20 درصد در گروه تاموکسیفن و 14/6 درصد در گروه کلومید گزارش شد(6). در مطالعه گذشته‌نگر lucianno و همکاران (2001) میزان بارداری کلینیکی 18/3 درصد در گروه کلومیفن و 22/9 درصد در گروه تاموکسیفن بود. آنان نتیجه گرفتند که تاموکسیفن بازدهی بهتری جهت تحریک تخمک گذاری نسبت به کلومیفن دارد(7). مطالعه Wuch (1997) در 87 خانم نازا با نقص فازلوتئال نشان داد که شیوع سقط در گروه درمانی تاموکسیفن کمتر است (9/4 درصد در برابر 33/3 درصد در گروه کلومید). آنان نتیجه گرفتند که در بیماران نازا با نارسایی فازلوتئال تاموکسیفن انتخاب بهتری نسبت به کلومیفن می‌باشد(8). تفاوت این مطالعه با مطالعات گذشته این است که این بیماران قبلاً با کلومیفن تخمک‌گذاری نداشته و پاسخ درمانی نشان ندادند. یافته‌های این مطالعه نشان داد که بیش از یک چهارم افراد مقاوم به کلومیفن تخمک‌گذاری داشته و 18 درصد باردار شدند. تعداد فولیکول بالغ و ضخامت اندومتر در خانم‌هایی که باردار شدند به ترتیب 3/4 عدد و 10/7 mm بیشتر از خانم‌های غیرباردار، 2/17 عدد و 8/16 mm بود. این یافته می‌تواند به دلیل اثرات استروژنی تاموکسیفن بر روی اندومتر و افزایش ضخامت اندومتر و هم چنین تاثیرات مفید تاموکسیفن در رشد و نمو فولیکولی و در نتیجه افزایش شانس بارداری باشد. در 15 درصد از سیکل‌های درمانی کلومیفن به علت بروز اثرات آنتاگونیستی بر روی اندومتر و سرویکس و کاهش ضخامت اندومتر و غلیظ شدن موکوس سرویکس علیرغم تخمک‌گذاری بارداری صورت نمی‌گیرد(10،9). در مطالعه Boostanfar (2002) بازدهی کلومیفن و تاموکسیفن در خانم‌های چاق و غیر چاق مبتلا به اختلال تخمک‌گذاری مقایسه گردید. آنالیزی که بر اساس نمایه توده بدن صورت گرفت نشان داد در خانم‌های چاق و نمایه توده بدن بیش‌تر از 30 کیلوگرم بر مترمربع و مصرف کننده تاموکسیفن میزان بارداری به ازای هر سیکل تخمک گذاری بیشتر از مصرف کنندگان کلومیفن است و به نظر می‌رسد که علت این تفاوت بروز اثرات آنتی استروژنیک در دوزهای بالاتر کلومیفن باشد(11). با توجه به این که این بررسی بر روی مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام شد نتایج نشان داد که تاموکسیفن تاثیرات مفید در القاء تخمک گذاری و بارداری در این افراد دارد و می تواند قبل از تحریک تخمک گذاری با HMG یا لاپاروسکوپی استفاده بشود که هم از نظر اقتصادی و هم از نظر سهولت دسترسی و مصرف دارو مقرون به صرفه و آسان‌تر می‌باشد. با توجه به اثرات مفید تاموکسیفن در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام مطالعه مقایسه‌ای و کارآزمایی بالینی با دوز بالاتر تاموکسیفن ضروری به نظر می‌رسد.

فهرست منابع

1. Van santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. classification of normogonadatropic infertility polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine charac

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

teristics of polycystic ovary syndrom. ***fertil steril*** 1997; 62: 452-8.

2. Shohamz,Weissman A.polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance. ***fertility and reproductive medicine.*** 1998: 263-72.
3. Franks S. polycystic ovary syndrom. ***N. Engl Jmed.*** 1995; 333: 853-61.
4. Franks S, Adams J.ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. ***Clin obstet Gynecol.*** 1985; 12: 605-32.
5. kettel LM, Roseff SJ. Hypothalamic-pituitary–ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. ***fertil steril*** 1993; 59: 532-8.
6. Robert Boostanfar,John K.Jain, Daniel R. Mishell Richard J. Paulson. Aprospective randomized Trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen Citrate for ovulation induction. ***fertil steril,*** 2001 may; 75(5): 1024-1026.
7. Luciano G. Nardo, Andrew F. Riddle, frimley park Hosp, Gamberley. vulation in duction in anovulatory women with polycystic ovary syndrome: comparison between clomiphene citrate and tamoxifen citrate. ***fertil steril*** 2003 Sep; 80(supp 3): 274.
8. Wuch. Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment in patients with luteal Phase dysfunction as compared to clomiphen treatment ***Early pregnancy*** 1997 Dec; 3(4): 301-5.
9. A. Saleh, M. Biljan. S.L. Tan, T.Tulandi. Effects of tamoxifen on Endometrial thickness And pregnancy rates in women undergoing Superovulation with clomiphene citrate and intrauterine Insemination. ***fertil steril*** 2000 Oct; 74(3): 90.
10. Annapurna V, Dhaliwal LK, Gopalan S. Effect of two anti-estrogens, clomiphene citrate and tamoxifen on cervical mucus and sperm-cervical mucus interaction. ***Int J fertil womens med.*** 1997 may-jun; 42(3): 215-8.
11. R.Boostanfar, D. Abbassi, D. tourgeman, P. Saadat, J. K Jaine , D.R. Mishel, R.J Paulson. The comparative efficacy of tamoxifen and clomiphene citrate in obese and non-obese anovulatory women: a prospective randomized trail. ***Fertil steril*** 2002 Apr suppl(3); 77(4): 20.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]