

بررسی میزان تخمک گذاری و بارداری با تاموکسیفن در زنان با تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی ساری، سال ۸۳

نرگس مسلمی زاده (M.D.)**

سپیده پیوندی (M.D.)*

چکیده

سابقه و هدف : اختلال تخمک گذاری یکی از علل شایع نازایی زنان می‌باشد و اکثر آنان مبتلا به سندروم تخدان پلی کیستیک می‌باشند. اولین قدم در درمان نازایی این افراد، تحریک تخمک گذاری با کلومیفن سیترات است. ۲۰/۱-۲۲ درصد موارد بیماران به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن مقاوم می‌باشند. هدف از این مطالعه بررسی میزان تخمک گذاری و بارداری ناشی از مصرف تاموکسیفن در مبتلایان به تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌باشد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه یک بررسی توصیفی است که در ۱۰۰ زن مبتلا به تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن و مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی(۱۳۸۳) انجام شده است. بیماران از روز ۷-۳ سیکل قاعده‌گی تحت درمان با قرص تاموکسیفن به میزان ۴۰mg/d گرفتند. مانیتورینگ با سونوگرافی واژینال انجام شد و در حضور ۱-۳ فولیکول، بزرگتر از ۱۸mm، آمپول HCG ۱۰/۰۰۰ واحد عضلانی تزریق گردید . میزان تخمک گذاری (براساس میزان پروژسترون سرم ۷ روز پس از تزریق آمپول HCG) و میزان بارداری کلینیکی تعیین شد.

یافته‌ها : در ۲۷ بیمار از ۱۰۰ بیمار تخمک گذاری رخ داد و در ۱۸ مورد ساک بارداری در سونوگرافی مشاهده گردید. آنالیز آماری نشان داد که ضخامت اندومتر در خانم‌هایی که باردار شدند ۷/۱۰ میلی متر و در خانم‌هایی که باردار نشدند ۱۶/۸ میلی متر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود. هم‌چنین تعداد فولیکول غالب بزرگتر از ۱۶ میلی متر در خانم‌های باردار ۴/۳ و در خانم‌های غیر باردار ۷/۲ بوده که این تفاوت نیز معنی دار بود.

استنتراج : نتایج مطالعه نشان داد که تاموکسیفن در مبتلایان به تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن احتمالاً از طریق افزایش ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول‌های بالغ ناشی از اثرات آگونیستی استروژن در القاء تخمک گذاری 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، تخدان پلی کیستیک، کلومیفن

مقدمه

اختلال تخمک گذاری یکی از علل شایع نازایی زنان است که در ۴۰-۳۰ درصد زنان مراجعه کننده به کلینیک نازایی یافت می‌شود^(۱). اکثر این بیماران را مبتلایان به سندروم تخدان پلی کیستیک (pcos) تشکیل می‌دهد.

* متخصص زنان و زایمان (فلوئیت نازایی)، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ** ساری: خیابان امیر مازندرانی - مرکز آموزشی درمانی امام خمینی (ره)

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

تاریخ دریافت: ۸۴/۴/۱۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۴/۶/۵ تاریخ تصویب: ۸۴/۴/۱۴

بر روی موکوس سرویکس و اندومتر ندارد. کلومیفن، از طریق اثرات آنتی استروژنیک و کاهش 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 تخمک گذاری و IVF است. اگر اندومتر نازک باشد تاثیر منفی بر میزان بارداری خواهد داشت⁽⁹⁾. مسئله مهم دیگر افزایش سطح LH و آنдрوروژن در مبتلایان به تخدمان پلی کیستیک 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 حالی که این تاثیر در مورد تاموکسیفین گزارش نشده است⁽¹⁾. بنابراین فرض بر این است که تاموکسیفین به علت اثرات استروژنیک بر روی اندومتر و موکوس سرویکس و فراهم کردن محیط مناسب تر برای رشد فولیکول می‌تواند در افرادی که به درمان با کلومیفن مقاوم بوده‌اند، سبب افزایش میزان تخمک گذاری و بارداری شود. هدف از انجام این مطالعه، تعیین میزان تخدمک گذاری و بارداری با تاموکسیفین در مبتلایان به تخدمان 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 نازابی بیمارستان امام خمینی(ره) ساری 1383 انجام شد. تشخیص سندرم تخدمان‌های پلی کیستیک بر اساس علایم بالینی اولیگومنوره، هیرسوتیسم و شواهد پاراکلینیک (نمای سونوگرافی تخدمان پلی کیستیک بر حسب معیار Adams) صورت گرفت. همه این بیماران مقاوم به کلومیفن بودند و با حداکثر دوز کلومیفن 150 mg/d

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 20-22 درصد موارد، بیماران به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن مقاوم بوده و علاوه بر این تفاوت بین میزان تخمک گذاری و میزان بارداری در مصرف کنندگان کلومیفن دیده می‌شود. همچنین میزان سقط نیز بیشتر از حد انتظار است^(3,4). عدم بارداری و موقع 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 تخدمان پلی کیستیک می‌باشند. در این بیماران به علت حساسیت بالای تخدمان، مصرف گنادوتروپین‌ها با خطر حاملگی چند قلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخدمان همراه است. همچنین هزینه سیکل تحریک تخمک گذاری افزایش می‌باید. روش‌های درمانی دیگر جهت تحریک تخمک گذاری در افراد مقاوم به کلومیفن، مصرف مت فورمین، مصرف مهار کننده‌های آنزیم آروماتاز مثل letrozole می‌باشد. تاموکسیفین از ترکیبات غیر استروئیدی مشابه کلومیفن است که از نظر ساختمانی به کلومیفن شباهت دارد و مانند کلومیفن جهت تحریک تخمک گذاری به کار می‌رود⁽⁶⁾. مطالعات متعددی میزان تخمک گذاری و میزان بارداری ناشی از تاموکسیفین را در مبتلایان به سندرم تخدمان پلی کیستیک مشابه و یا در بعضی موارد بیشتر از کلومیفن گزارش کرده است⁽⁶⁻⁸⁾. تاموکسیفین مانع اتصال استروژن به ریپتور مربوطه گشته و در محل اتصال هورمون به مولکول ریپتور تداخل می‌کند. تاموکسیفین برخلاف کلومیفن خواص آنتی استروژنیک

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 تعزیز 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 تخدمان پلی‌کیستیک و مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با تاموکسیفن قرار گرفته بودند، بررسی شدند. میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد مطالعه $25 \pm 3/9$ سال، طول مدت نازایی $3/2 \pm 2/05$ سال و نمایه توده بدن $26 \pm 3/4$ 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 $16 \text{ mm} \pm 2/4$ عدد و میانگین و انحراف معیار ضخامت اندومتر در روز تزریق آمپول HCG ، $8/6 \pm 2/5 \text{ mm}$ بود. براساس اندازه‌گیری سطح پروژسترون سرم، 7 روز پس از تزریق HCG در 27 بیمار از 100 بیمار تخمک گذاری رخ داد و در 18 مورد ساک بارداری در هفته 5-4 در سونوگرافی واژینال مشاهده شد. میزان بارداری کلینیکی 18 درصد بود. یافته دیگر این مطالعه نشان داد که ضخامت اندومتر در خانم‌هایی که باردار شدند $16 \text{ mm} \pm 0/72$ و در آنها که باردار نشدند $8/16 \text{ mm}$ بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/05$). میانگین تعداد فولیکول‌های بزرگ‌تر از 16 mm در خانم‌های باردار $1/99 \pm 3/44$ و در خانم‌های غیرباردار $2/17 \pm 1/4$ بود که این تفاوت نیز از نظر آماری معنی دار 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 معنی دار نبود.

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

ولی تخمک گذاری در آنان رخ نداده بود. نمونه‌ها پس از کسب 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 واژینال GE100 و با پرپ 1-3 5/5MHZ انجام شد. در صورت حضور 18 mm آمپول فولیکول با قطر مساوی یا بیشتر از 18 mm 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 تزریق HCG ، ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول بالغ توسط سونوگرافی واژینال اندازه‌گیری شد. میزان بروژسترون سرم 7 روز پس از تزریق آمپول HCG به روش رادیوایمونوآسی اندازه‌گیری شد. سطح پروژسترون بیشتر از 3 ng/ml نشانه تخمک گذاری تلقی شد. سطح سرمی BhCG 16 روز پس از تزریق آمپول HCG به روش رادیوایمونوآسی اندازه‌گیری شده در صورت مثبت بودن، 48 ساعت بعد مجدداً تیتر BhCG تعیین می‌شد. افزایش تیتر از 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،

بحث

استروژنی تاموکسیفین بر روی اندومتر و افزایش ضخامت اندومتر و هم چنین تاثیرات مفید تاموکسیفین 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⁾. در مطالعه Boostanfar (2002) بازدهی کلومیفن و تاموکسیفین 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 بیش تر از 30 کیلوگرم بر مترمربع و مصرف کننده تاموکسیفین میزان بارداری به ازای هر سیکل تخمک‌گذاری 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 تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام شد نتایج نشان داد که تاموکسیفین تاثیرات مفید در القاء تخمک‌گذاری و بارداری در این افراد دارد و می‌تواند قبل از تحریک تخمک‌گذاری با HMG یا لایروسکوبی استفاده بشود که هم از نظر اقتصادی و هم از نظر سهولت دسترسی و مصرف دارو مقرن به صرفه و آسان‌تر می‌باشد. با توجه به اثرات مفید تاموکسیفین در بیماران مبتلا به سندرم تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام مطالعه مقایسه‌ای و کارآزمایی بالینی با دوز بالاتر تاموکسیفین ضروری به نظر می‌رسد.

این مطالعه نشان داد که در مبتلایان به تخدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن که تحت درمان با تاموکسیفین قرار گرفته میزان تخمک‌گذاری 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 تاموکسیفین و 14/6 درصد در گروه کلومید گزارش شد⁽⁶⁾. در مطالعه گذشته‌نگر luciano و همکاران (2001) میزان بارداری کلینیکی 18/3 درصد در گروه کلومیفن و 22/9 درصد در گروه تاموکسیفین بود. آنان نتیجه گرفته‌اند که تاموکسیفین بازدهی بهتری جهت تحریک تخمک‌گذاری نسبت به کلومیفن دارد⁽⁷⁾. مطالعه Wuch (1997) در 87 خانم نازابا نقص فازلوتشال نشان داد که شیوع سقط در گروه درمانی تاموکسیفین کمتر است (9/4 درصد در برابر 33/3 درصد در گروه کلومید). آنان نتیجه گرفته‌اند که در بیماران نازابا نارسایی فازلوتشال تاموکسیفین انتخاب بهتری نسبت به کلومیفن می‌باشد⁽⁸⁾. تفاوت این مطالعه با مطالعات گذشته این است که این بیماران قبل ابا 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

فهرست منابع

- Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. classification of normogonadatropic

infertility polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine charac

- 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.