

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

نرگس مسلمی زاده (M.D.)**

سپیده پیوندی (M.D.)*

چکیده

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

مواد و روش ها: این مطالعه یک بررسی توصیفی است که در 100 زن مبتلا به تخمدان پلی کیستیک 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 1-3 فولیکول، بزرگتر از 18mm، آمپول 10/000 HCG واحد عضلانی تزریق گردید. میزان تخمک گذاری (براساس میزان پروژسترون سرم 7 روز پس از تزریق آمپول HCG) و میزان بارداری کلینیکی تعیین شد.

یافته ها: در 27 بیمار از 100 بیمار تخمک گذاری رخ داد و در 18 مورد ساک بارداری در سونوگرافی مشاهده گردید. آنالیز آماری نشان داد که ضخامت اندومتر در خانم هایی که باردار شدند 10/72 میلی متر و در خانم هایی که باردار نشدند 8/16 میلی متر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود. هم چنین تعداد فولیکول غالب بزرگتر از 16 میلی متر در خانم های باردار 3/4 و در خانم های غیر باردار 2/7 بوده که این تفاوت نیز معنی دار 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 فولیکول های بالغ ناشی از اثرات آگونیستی استروژن در القاء تخمک گذاری و بارداری موثر است و می تواند قبل از تحریک تخمک گذاری با HMG و یا لاپاروسکوپی مد نظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: تخمک گذاری، تاموکسیفن، تخمدان پلی کیستیک، کلومیفن

مقدمه

کلینیک نازایی یافت می شود (1). اکثر این بیماران را مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) تشکیل می دهد.

اختلال تخمک گذاری یکی از علل شایع نازایی زنان است که در 30-40 درصد زنان مراجعه کننده به

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

** 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

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 لانه‌گزینی 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 دیگر افزایش سطح LH و آندروژن در مبتلایان به تخمدان 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 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 علائم بالینی اولیه گوموره، هیرسوتیسم و شواهد پاراکلینیک (نمای سونوگرافی تخمدان 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 شایع‌ترین اختلالات اندوکرین در زنان بوده که علائم بالینی آن طیف وسیعی دارد. خط اول درمان در این افراد تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سترات می‌باشد (2). در 20-22 درصد موارد، بیماران به تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن مقاوم بوده و علاوه بر این تفاوت بین میزان تخمک‌گذاری و میزان بارداری در مصرف کنندگان کلومیفن دیده می‌شود. هم‌چنین میزان سقط نیز بیش‌تر از حد انتظار است (3،4). عدم بارداری و وقوع سقط در افرادی که با کلومیفن تخمک‌گذاری 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 چندقلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همراه است. هم‌چنین هزینه سیکل تحریک تخمک‌گذاری افزایش می‌یابد. روش‌های درمانی دیگر جهت تحریک تخمک‌گذاری در افراد مقاوم به کلومیفن، مصرف مت فورمین، مصرف مهارکننده‌های 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 تخمک‌گذاری و میزان بارداری ناشی از تاموکسیفن را در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک مشابه و یا در بعضی موارد بیش‌تر از کلومیفن گزارش کرده است (8-6). تاموکسیفن مانع اتصال استروژن به رسپتور مربوطه گشته و در محل اتصال هورمون به مولکول رسپتور تداخل می‌کند. تاموکسیفن برخلاف کلومیفن خواص آنتی استروژنیک

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

ضحامت اندومتر در روز تزریق hCG، میزان تخمک گذاری و میزان بارداری کلینیکی از طریق پرسشنامه که بر اساس مطالعات قبلی طراحی شده بود جمع آوری 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 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 mm ، $2/4$ 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 4-5 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 $10/72 \text{ mm}$ 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 $3/44 \pm 1/99$ 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.

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 40 mg/d تجویز شد و تا روز 7 دوره ادامه یافت. هر قرص تاموکسیفن 10 mg و ساخت کارخانه ایران هورمون بود. مانیتورینگ در روز 14 دوره قاعدگی توسط سونوگرافی واژینال GE100 و با پروپ $5/5 \text{ MHz}$ انجام شد. در صورت حضور 3-1 فولیکول با قطر مساوی یا بیش‌تر از 18 mm آمپول $10/000 \text{ HCG}$ 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 پروژسترون سرم 7 روز پس از تزریق آمپول HCG به روش رادیوایمونواسی 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 رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شده در صورت مثبت بودن، 48 ساعت بعد مجدداً تیتراژ 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،

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) می باشد که میزان بارداری کلینیکی 20 درصد در گروه تاموکسیفن و 14/6 درصد در گروه کلومیفن گزارش شد (6). در مطالعه گذشته نگر luciano 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 فاز لوتئال نشان داد که شیوع سقط در گروه درمانی تاموکسیفن کمتر است (9/4 درصد در برابر 33/3 درصد در گروه کلومیفن). آنان نتیجه گرفتند که در بیماران نازا با نارسایی فاز لوتئال تاموکسیفن انتخاب بهتری نسبت به کلومیفن می باشد (8). تفاوت این مطالعه با مطالعات گذشته این است که این بیماران قبلاً با کلومیفن تخمک گذاری نداشته و پاسخ درمانی نشان ندادند. یافته های این مطالعه نشان داد که بیش از یک چهارم افراد مقاوم به کلومیفن تخمک گذاری داشته و 18 درصد باردار شدند. تعداد فولیکول بالغ و ضخامت اندومتر در خانم هایی که باردار شدند به ترتیب 3/4 عدد و 10/7 mm بیشتر از خانم های غیر باردار، 2/17 عدد و 8/16 mm بود. این یافته می تواند 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 سیکل های درمانی کلومیفن به علت بروز اثرات آنتاگونیستی بر روی اندومتر و سرویکس و کاهش ضخامت اندومتر و غلیظ شدن موکوس سرویکس علیرغم تخمک گذاری بارداری صورت نمی گیرد (10،9). در مطالعه Boostanfar (2002) بازدهی کلومیفن و تاموکسیفن در خانم های چاق و غیر چاق مبتلا به اختلال تخمک گذاری مقایسه گردید. آنالیزی که بر اساس نمایه توده بدن صورت گرفت نشان داد در خانم های چاق و نمایه توده بدن بیش تر از 30 کیلوگرم بر متر مربع و مصرف کننده تاموکسیفن میزان بارداری به ازای هر سیکل تخمک گذاری بیشتر از مصرف کنندگان کلومیفن است و به نظر می رسد 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 آسان تر می باشد. با توجه به اثرات مفید تاموکسیفن در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام مطالعه مقایسه ای و کارآزمایی بالینی با دوز بالاتر تاموکسیفن ضروری به نظر می رسد.

فهرست منابع

1. 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. kettle 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. A prospective 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 clomiphene 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.