

Evaluation of clomiphene citrate therapy on fertility success rate in infertile patients with ovulatory factors in Sarem hospital 1394-1396

ARTICLE INFO

Article Type

Review of article

Authors

Abootaleb Saremi ¹,  MD
Anahita Nazempour ², MD*

¹ Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR) & Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

² Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

*Corresponding Author

Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, EkbatanTown, Tehran, Iran.
Postal code:1396956111
Phone: +98 (21) 44670888
Fax: +98 (21) 44670432
dr.Nazempour@sarem.org

Article History

Received: September 05, 2020
Accepted: September 20, 2020
e Published: May 06, 2021

ABSTRACT

Aims: Ovarian factor is one of the most common causes of infertility in couples and various treatment methods have been adopted to treat it. Clomiphene drug is one of the safest, least expensive and most effective methods in these people. The drug is used with or without gonadotropins and IUI (Intra uterine insemination) method in infertile and subfertile couples with ovarian factors and health in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. The aim of this study was to evaluate the success rate of this drug in infertile women with ovarian factor that leads to a positive result. Positive results include pregnancies with a confirmed β hCG test, vaginal ultrasound, and a pregnancy sac seen inside the uterine cavity. Therefore, the results of this study can be effective and useful in the physician's decision to continue treatment.

Methods: This study is a retrospective cross-sectional study that the results of treatment with clomiphene with or without IUI in 785 patients referred to the IVF clinic of Sarem subspecialty hospital with ovarian factor during 2015 to 1396 has been reviewed. Hormones level such as thyroid-stimulating hormone (TSH), follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E2), prolactin (PRL), and antimarialar hormone (AMH) were measured on the third day of menstruation and then clomiphene was prescribed. In all patients, spermogram test were performed twice, which was normal after the spermatation process (Capacitation).

Findings: The results showed that there was no significant relationship between the type of menstruation and treatment protocol used for the patients ($P=0.109$). Also, there was no significant relationship between the presence of acne and hirsutism in patients and the type of treatment protocol ($P=0.281$ and $P=0.232$, respectively). In this study, there was no significant relationship between the type of clomiphene treatment or clomiphene with IUI and the levels of LH ($P=0.783$), FSH ($P=0.516$), AMH ($P=0.679$) and PRL ($P=0.345$) and also there was no significant relationship between body mass index (BMI) with the type of patient treatment ($P=0.584$). Clomiphene treatment alone did not have a significant effect on the success of pregnancy outcomes, but in the clomiphene and IUI treatment protocol, there were 127 positive pregnancies, which 3% of them were ectopic pregnancies, and 5% of them was led to abortion. Finally, 124 cases resulted in the birth of a live baby, which based on the results of statistical analysis showed a significant relationship ($P=0.036$).

Conclusion: Clomiphene as a drug with low complication, low cost and available can be used as a suitable option in the treatment of infertile patients with ovarian factor in combination with IUI treatment method.

Keywords: Clomiphene, Ovulatory factors, Infertility, Subfertility, Protocol.

بررسی اثر میزان موفقیت کلومیفن در باروری خانم‌های نابارور با فاکتور تخمدانی در بیمارستان صارم از ۱۳۹۴ تا پایان ۱۳۹۶

ابوطالب صارمی^۱، آناهیتا ناظم پور^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

^۲ مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

چکیده

اهداف: عامل تخمدانی یکی از شایع‌ترین علل ناباروری در زوج‌ها بوده و روش‌های درمانی مختلفی برای درمان آن اتخاذ گردیده‌اند. داروی کلومیفن در این افراد یکی از روش‌های سالم، کم هزینه و با پاسخ دهی موثر می‌باشد. این دارو با یا بدون گنادوتروپین‌ها و روش IUI (Intra Uterine Insemination) در زوجین نابارور (Infertile) و کم بارور (Subfertile) همراه با فاکتور تخمدانی و سلامت در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان استفاده می‌شود. هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان موفقیت این دارو در خانم‌های نابارور با عامل تخمدانی است که منجر به نتیجه مثبت گردد. نتیجه مثبت شامل بارداری‌ها با تایید تست β hCG، انجام سونوگرافی واژینال و دیدن ساک حاملگی داخل حفره رحم است. بنابراین، نتایج این تحقیق می‌تواند در تصمیم‌گیری پزشک برای ادامه درمان موثر و مفید واقع شود.

روش‌ها: این بررسی به صورت یک مطالعه مقطعی گذشته‌نگر است که نتایج حاصل از درمان با کلومیفن با یا بدون IUI در تعداد ۷۸۵ بیمار مراجعه کننده به کلینیک IVF بیمارستان فوق تخصصی صارم با فاکتور تخمدانی در طی سال‌های ۱۳۹۴ تا ۱۳۹۶ بررسی شد. سطوح هورمون‌هایی از قبیل: هورمون محرک تیروئید (TSH)، هورمون محرک فولیکول (FSH)، هورمون لوتئلیزکننده (LH)، استرادیول (E2)، پرولاکتین (PRL) و هورمون آنتی مولارین (AMH) در روز سوم سیکل قاعدگی مورد سنجش قرار گرفت و سپس داروی کلومیفن تجویز شد. در تمامی بیماران، آزمایش اسپرم‌گرام در دو نوبت انجام شد که بعد از فرآیند اسپرم‌سازی (Capacitation) نتیجه بررسی نرمال بود.

دانشنامه صارم در طب باروری

یافته‌ها: نتایج حاصل از تحقیق نشان داد که بین نوع قاعدگی و پروتکل درمان مورد استفاده برای بیماران مورد مطالعه هیچ رابطه معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت ($P=0/109$). همچنین، بین وجود آکنه و هیرسوتیسم در بیماران و نوع پروتکل درمانی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب: $P=0/281$, $P=0/232$). در این مطالعه، هیچ ارتباط معنی‌داری از نظر آماری بین نوع درمان کلومیفن یا کلومیفن همراه با IUI و سطح هورمون‌های LH ($P=0/783$), FSH ($P=0/516$), AMH ($P=0/679$) و PRL ($P=0/345$) و همچنین بین متغیر شاخص توده بدنی (BMI) با نوع درمان بیمار رابطه معنی‌داری دیده نشد ($P=0/584$). درمان با کلومیفن به تنهایی نتیجه معنی‌داری را در موفقیت نتایج حاملگی به همراه نداشت، اما در پروتکل درمان با کلومیفن و IUI، تعداد ۱۲۷ مورد حاملگی مثبت وجود داشت که ۳ درصد آن‌ها خارج رحمی (Ectopic pregnancy) و ۵ درصد آن‌ها منجر به سقط شد. در نهایت، ۱۲۴ مورد منجر به تولد نوزاد زنده گردید که بر اساس نتایج حاصل از آنالیز آماری این رابطه معنی دار بود ($P=0/036$).

نتیجه‌گیری: کلومیفن به عنوان یک داروی کم عارضه، کم هزینه و در دسترس می‌تواند به عنوان یک گزینه مناسب در درمان بیماران نابارور با عامل تخمدانی در ترکیب با روش درمانی IUI به کار گرفته شود.

کلید واژه‌ها: کلومیفن، فاکتور تخمدانی، نابارور، نیمه بارور، پروتکل.

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۶/۱۵

تاریخ پذیرش: ۹۹/۰۶/۳۰

*نویسنده مسئول: آناهیتا ناظم پور

مقدمه

ناباروری و نیمه باروری به زوجی اطلاق می‌شود که پس از اقدام به بارداری و عدم پیشگیری از بارداری علیرغم مقاربت‌های منظم پس از یکسال، بارداری نشوند که شامل علل مردانه و زنانه است. از بین فاکتورهای زنانه شامل فاکتور تخمدانی، لوله‌ای، پرینتال، رحمی و بدون علل مشخص، فاکتور تخمدانی شایع‌ترین عامل می‌باشد و در مسیر درمان در اغلب موارد پیش‌آگهی خوبی دارد^۱. از آنجایی که عامل تخمدانی یکی از شایع‌ترین علل ناباروری در زوج‌هاست، روش‌های درمان مختلفی برای آن به کار گرفته شده است. فاکتور تخمدانی با اختلال در قاعدگی شامل عدم تخمک‌گذاری (Oligo-ovulation) و آمنوره (Amenorrhea) مشخص می‌شود. از جمله عللی که منجر به نازایی با فاکتور تخمدانی می‌گردد عبارتند از: علت ژنتیکی شامل نقص آنزیمی، ایاتروژنیک مانند جراحی بر روی تخمدان، رادیوتراپی،

همکارانش در سال ۱۹۶۱ [۱۲] القا تخمک گذاری را در تقریباً ۸۰ درصد گروهی از زنان مبتلا به آمنوره، گزارش دادند که این القا در آن‌ها توسط کلومیفن سیترات انجام شده بود [۱۳].

داروی کلومیفن به رسپتورهای استروژن هسته‌ای متصل شده و به عنوان آنتاگونیست یا آنتی‌استروژن خالص عمل می‌کند. اثر استروژنی ضعیف این دارو فقط زمانی از نظر بالینی آشکار می‌شود که میزان استروژن بسیار کم باشد [۱۴]. پاکسازی این دارو از طریق کبد و دفع آن از راه مدفوع است و شامل دو استروئیزومر می‌باشد: ۱) *zu-clomiphene* که حدود ۳۸ درصد و *en-clomiphene* که حدود ۶۲ درصد از مقدار کلی کلومیفن سیترات را تشکیل می‌دهد که در اصل همان دو ایزومر فضایی متفاوت سیس و ترانس هستند. *en-clomiphene* ایزومری قوی‌تر با فعالیت ضد استروژنیک بیشتر است [۱۴]. هر دو ایزومر در سطح هیپوتالاموس پس از اتصال به رسپتورهای استروژن باعث می‌شوند تا میزان استروژن موجود در گردش خون کمتر از حد واقعی احساس شود. کاهش فیدبک منفی استروژن باعث ایجاد مکانیسم‌های جبرانی طبیعی شده و سبب افزایش آزاد شدن GnRH از هیپوتالاموس و تحریک افزایش آزادسازی گنادوتروپین‌ها از هیپوفیز می‌شود و این امر نیز روند تکامل فولیکولی تخمدان را به پیش می‌برد [۱۵]. در سطح هیپوفیز کلومیفن احتمالاً حساسیت گنادوتروپین‌ها به اثر تحریکی GnRH را نیز افزایش می‌دهد [۱۶]. چنانچه این دارو در خانم‌هایی که از قبل تخمک‌گذاری دارند تجویز شود، سبب افزایش فرکانس ترشح ضربانی GnRH می‌گردد. در زنان فاقد تخمک‌گذاری و مبتلا به PCOS فرکانس ترشح ضربانی GnRH از قبل به طور طبیعی زیاد است، بنابراین کلومیفن میزان دامنه ضربان GnRH را افزایش می‌دهد. در طی دوره درمانی کلومیفن که به طور معمول ۵ روز است میزان هورمون های LH و FSH افزایش می‌یابد و مجدداً پس از اتمام دوره درمان، سطح این دو هورمون به سرعت کاهش می‌یابد [۱۵]. در صورت پاسخ مناسب به دارو، یک یا چند فولیکول رشد کرده، سطح سرمی استروژن افزایش یافته و همزمان با بلوغ فولیکول‌ها، افزایش LH و تخمک‌گذاری اتفاق می‌افتد. اثرات نامطلوب موضعی یا جانبی کلومیفن در آندومتر و آندوسرویکس، آثار ضد استروژنی آن است که احتمالاً تفاوت بین میزان تخمک‌گذاری و میزان حاملگی حاصل از درمان را توجیه می‌کند [۱۷]. درمان با کلومیفن به خوبی تحمل می‌شود و عوارض جانبی خفیف آن که شایع هستند عبارتند از: گرگرفتگی گذرا، نوسان خلقی، سردرد، درد و حساسیت پستان‌ها، درد لگن و تهوع عوارض ناشایع شامل اختلالات بینایی (تاری دید، اسکوتوم، حساسیت به نور) می‌باشد که برگشت‌پذیر بوده و در صورت بروز این عوارض درمان با کلومیفن قطع می‌شود [۱۸].

مواد و روش‌ها

این مطالعه، یک مطالعه گذشته‌نگر مقطعی است که در یک بازه زمانی سه ساله از ابتدای سال ۱۳۹۴ تا پایان سال ۱۳۹۶ و از طریق بررسی پرونده ۷۸۵ بیمار مراجعه کننده به بیمارستان فوق تخصصی صرم انجام پذیرفت. داده‌ها و اطلاعات پرونده الکترونیک بیماران از سیستم کامپیوتری صبا و

شیمی درمانی، بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، سرطان، آندومتريوز، نارسایی زودرس تخمدان و یائسگی زودرس و شایع ترین علل تخمدانی سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌باشد [۱۹]. در بیماری PCOS، اختلال در تخمک‌گذاری تا آمنوره ثانویه علائم هیپراندرونیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) شامل هیرسوتیسم، آکنه، افزایش سطح تستوسترون و سایر آندروژن‌ها در خون و وجود تخمدان‌های پلی کیستیک در سونوگرافی اتفاق می‌افتد که طبق معیارهای روتردام وجود دو مورد از سه مورد ذکر شده تشخیص PCOS را تایید می‌کند [۲۰]. بر اساس پروتکل بین‌المللی روتردام تحت عنوان "معیار روتردام" مقرر شده است که اگر فردی دو مورد از سه مورد ذیل را داشته باشد دارای این سندرم خواهد بود [۲۰-۱]، علائم بالینی یا بیوشیمیایی که شامل تشخیص شیمیایی یا کلینیکی هیپراندرونیسم، اختلالات متابولیسمی از جمله دیس‌لیپیدی و کبد چرب، چاقی شکمی، مقاومت به انسولین، بروز دیابت، هیرسوتیسم و آکنه می‌باشد؛ ۲- عدم تخمک‌گذاری و اختلال در چرخه قاعدگی که همراه با افزایش آندروژن و تأثیری که روی محور هیپوفیز-هیپوتالاموس مغز داشته سبب بر هم خوردن تعادل هورمونی و اختلالات قاعدگی و تخمک‌گذاری می‌گردد. ۳- تشخیص سونوگرافیک این عارضه که اگر در سونوگرافی، تخمدان‌هایی با تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۲ عدد و با سایز بیشتر از ۲.۹ میلی‌متر وجود داشته باشد جز این سندرم محسوب می‌گردد. با توجه به تأثیر تمامی این موارد بر روی کاهش میزان باروری خانم‌ها، در طی سال‌های اخیر توجه زیادی معطوف به استفاده از روش‌های دارویی خوراکی یا تزریقی شده که در صورت عدم حصول باروری منجر به استفاده از روش‌های کمک باروری (ART یا Assisted Reproductive Technology) می‌گردد. در بین این روش‌ها، داروی کلومیفن یک داروی ارزان، سالم و کم عارضه و قابل دسترس برای اکثر بیماران است که با توجه به توانایی این دارو در تحریک تخمک‌گذاری می‌تواند یکی از بهترین رویکردهای درمانی در این دسته از بیماران محسوب گردد که با یا بدون گنادوتروپین‌ها و همچنین با یا بدون IUI در زوجین با قدرت باروری کم و یا نابارور با فاکتور تخمدانی و سلامت در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمدان استفاده می‌شود [۱۸]. داروی کلومیفن یکی از قدیمی‌ترین داروهای کم هزینه با پاسخ‌دهی زیاد در این زمینه است که به مدت بیش از ۴۰ سال برای تحریک تخمک‌گذاری تجویز می‌گردد [۱۸]. این دارو در سال ۱۹۵۶ توسط Frank Palopoli و همکارانش سنتز گردید که یک پیشرفت غیر قابل انکار درمانی در زمینه تحریک عملکرد تخمدان محسوب می‌گردد [۱۸]. همچنین، یک مشتق غیراستروئیدی تری فنیل اتیلن مانند تاموکسیفن است که دارای اثرات آگونیست و آنتاگونیست استروژنی بوده و اثر آن وابسته به سطوح استروژن داخلی (آندروژن) می‌باشد و از نظر ساختمانی شبیه به استروژن است [۱۹]. به طور خلاصه می‌توان گفت کلومیفن سیترات یک استروژن ضعیف مصنوعی است که با هورمون استروژن موجود در گردش خون بر سر اتصال به گیرنده های استروژن در هیپوتالاموس، رقابت می‌کند [۱۱]. در سال ۱۹۶۰، Kistner و Smith نخستین آزمایشات بالینی را برای القا تخمک‌گذاری در زنان انجام دادند [۱۱]. پس از آن، Greenblatt و

^[۱۳،۱۴] یکی دیگر از رژیم‌های ترکیبی شامل تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن و سپس انجام IUI در میانه سیکل است که پس از تایید تخمک گذاری با کلومیفن باعث افزایش احتمال لقاح و افزایش بارداری می‌شود و در شرایطی که سایر فاکتورهای ناباروری مانند ناباروری غیر قابل توجه یا ناشناخته، فاکتور مردانه خفیف و آندومتريوز خفیف تا متوسط بسیار کمک کننده است. در بیماران مورد مطالعه دو پروتکل، کلومیفن و کلومیفن همراه با IUI انجام شد. متغیرهای مورد مطالعه، توسط نرم افزار SPSS و آزمون‌های کای-اسکوئر و T-Test آنالیز گردید و $P \leq 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج این بررسی نشان داد که میانگین سنی خانم‌ها ۲۵ تا ۳۵ سال که کمترین رنج سنی ۱۹ ساله و بیشترین سن ۴۷ سال بود. از تعداد ۷۸۵ نفر مورد مطالعه، ۴۹۱ نفر دارای نازایی اولیه بوده و سایر افراد نازایی ثانویه داشتند. BMI در این بیماران 24.702 کیلوگرم بر متر مربع با دامنه $15.98-36.15$ کیلوگرم بر متر مربع بود. از این تعداد افراد ۴۷ نفر (۵ درصد) دارای سطح سواد زیر دیپلم، ۲۲۶ نفر (۲۴/۸ درصد) دیپلم، ۶۵ نفر (۷/۱ درصد) فوق دیپلم، ۲۹۵ نفر (۳۲/۵ درصد) لیسانس، ۷۰ نفر (۷/۷ درصد) فوق لیسانس و ۹ نفر (۱ درصد) دارای مدرک دکتری بودند. کلیه مراجعین سابقه نازایی کمتر از هفت سال داشتند.

بر اساس یافته‌های جدول شماره ۱، از تعداد کل بیماران مورد مطالعه، ۷۱۴ نفر دارای سیکل‌های الیگومنوره بوده که از این تعداد ۶۹۶ نفر وارد پروتکل درمانی کلومیفن و IUI شده‌اند و ۱۸ نفر آنان داروی کلومیفن را به تنهایی مصرف نموده‌اند. از تعداد کل مراجعین، ۶۸ نفر از آنان سیکل‌های منظم قاعدگی داشته که ۶۴ نفر از آنان وارد پروتکل ترکیبی کلومیفن-IUI شده و تنها ۴ نفر وارد پروتکل درمانی کلومیفن به تنهایی شدند. از تعداد کل مراجعین مورد مطالعه ۱۳ نفر با تشخیص بالینی آکنه بوده‌اند که از این تعداد ۱ نفر با پروتکل کلومیفن درمان شده و ۱۲ نفر دیگر وارد پروتکل ترکیبی کلومیفن-IUI شدند. ۱۰۲ نفر از تعداد کل بیماران مورد مطالعه، دارای علائم بالینی هیرسوتیسم بوده که ۱۰۱ نفر از آنان وارد پروتکل ترکیبی شده و تنها ۱ نفر با پروتکل کلومیفن تحت درمان قرار گرفتند. بررسی نتایج نشان می‌دهد که بین نوع قاعدگی و نوع پروتکل درمان مورد استفاده برای بیماران، هیچ رابطه معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت ($P=0.109$). همچنین بین وجود آکنه و هیرسوتیسم در بیماران و نوع پروتکل درمانی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب: $P=0.281$ و $P=0.232$).

سحر بیمارستان فوق تخصصی صارم دریافت شد. در این سیستم برای هر بیمار یک پرونده الکترونیک تشکیل گردید که شامل اطلاعات دموگرافیک بیماران (سن، شغل، تحصیلات، قومیت، وضعیت اشتغال، شرایط اجتماعی و اقتصادی بیماران) و همچنین تاریخچه پزشکی بیمار بود. اطلاعات مورد نیاز پروژه شامل اطلاعات دموگرافیک (سن، قد، وزن، شغل، تحصیلات و غیره) بیماران و همچنین سابقه ناباروری اولیه یا ثانویه، سابقه بیماری قبلی، سابقه درمان‌های قبلی، سابقه مصرف دارو، سابقه حاملگی قبلی، سابقه بیماری‌های زمینه‌ای، بررسی سطح هورمون‌های FSH، AMH، PRL و LH، وضعیت قاعدگی بیمار، ارزیابی وضع بیمار از لحاظ هیرسوتیسم و آکنه، بررسی وضعیت فولیکول‌ها در سونوگرافی قبل و بعد از درمان و نتایج درمان از طریق بررسی تست βhCG و نتایج سونوگرافی بود. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از خانم‌های نابارور با تشخیص عامل تخمدانی (عدم تخمک‌گذاری یا اختلال در تخمک‌گذاری)، وجود حفره رحم طبیعی و حداقل یک لوله فالوپ طبیعی و باز، عدم عامل ناباروری مردانه و نرمال بودن تجزیه و تحلیل مایع منی همسر، تشخیص خانم‌های مبتلا به PCOS طبق معیارهای اصلاح شده و به روز شده ی دستورالعمل تشخیص شامل: وجود اختلالات قاعدگی (الیگومنوره یا عدم تخمک‌گذاری)، علائم بالینی یا بیوشیمیایی هایپرآندروژنیسم. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل این موارد بود، هایپرپرولاکتینمی، هایپرپلازی مادرزادی آدرنال، بیماری‌های تیروئید مانند کم کاری تیروئید، سندرم کوشینگ، تومورهای آندروژنی تخمدان، علل دیگر آمنوره، از جمله نارسایی زودرس تخمدان و بیماری‌های نئوپلاستی، متابولیکی، کبدی، قلب و عروق.

پروتکل مصرف داروی کلومیفن

با تأیید نازایی در اثر عامل تخمدانی، بیماران وارد پروتکل درمانی شدند. شروع تجویز خوراکی داروی کلومیفن از روز سوم تا پنجم آغاز سیکل قاعدگی که به صورت یک قرص واحد ۵۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز بود و در صورت عدم تخمک‌گذاری در سیکل‌های بعدی، مقدار دوز ۵۰ میلی‌گرم افزایش یافت. درمان طولانی‌تر مانند ۷ الی ۱۰ روز در برخی از خانم‌ها که به درمان استاندارد پاسخ نداده‌اند، صورت پذیرفت. اغلب ۳ تا ۶ سیکل القا تخمک‌گذاری با کلومیفن توصیه انجام می‌پذیرد. در صورت وقوع تخمک‌گذاری با کلومیفن و عدم حصول حاملگی، شکست درمان محسوب نمی‌شود و نیاز به بررسی مجدد فاکتورهای ناباروری و رژیم‌های ترکیبی است^[۱۱]. در موارد مقاومت به کلومیفن که تخمک‌گذاری حاصل نگردید رژیم کلومیفن و گنادوتروپین بکار گرفته شد، چرا که اثر مفید استفاده از آمپول recombinant FSH (HMG) Menotropins یا ترکیبات جدیدتر مانند recombinant FSH (rFSH) همراه با کلومیفن به میزان ۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم در روز ۵ تا ۹ سیکل و سپس استفاده از rFSH با دوز کم روزانه (۷۵ واحد بین‌المللی) از روز ۹ تا ۱۲ سیکل گزارش گردیده است. میزان لقاح در این سیکل مشابه رژیم استفاده از گنادوتروپین‌ها به تنهایی است، اما در رژیم ترکیبی فوق دوز کمتری از گنادوتروپین‌ها در مدت زمان کوتاهتری مصرف می‌شوند

بحث

عامل تخمدانی یکی از شایع ترین علل ناباروری در میان خانم های نابارور است، القاء در چرخه تخمک گذاری یکی از روش های درمانی محسوب می گردد. القاء در چرخه تخمک گذاری به منظور به دست آوردن تعداد زیادی تخمک طی یک سیکل معین به وسیله تجویز گنادوتروپین ها صورت می گیرد. در تحریک تخمک گذاری LH و FSH گزینش استفاده می شود و بدین ترتیب در یک سیکل تعداد زیادی فولیکول به طور همزمان شروع به رشد کرده و در نهایت تخمک گذاری می کنند^[۱۶]. از گذشته تاکنون داروهای متعددی برای القاء تخمک گذاری به بازار آمده است که کلومیفن جزء قدیمی ترین آن هاست^[۱۷]. اگرچه امروزه داروهای جدیدتری مانند تاموکسیفن، لتروزول و آمپول HMG برای تحریک تخمک گذاری به بازار عرضه شده است اما کلومیفن هنوز هم جزء درمان های موفق محسوب می - گردد زیرا در ۸۰ درصد زنان پس از مصرف این دارو، حدود نیمی از قدرت باروری خود را مجدداً به دست آورند. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه، بررسی و ارزیابی میزان موفقیت این دارو در دو پروتکل کلومیفن و کلومیفن-IUI مورد استفاده در بیمارستان فوق تخصصی صارم بود.

بر اساس یافته های حاصل از تحقیق، اگرچه بالا رفتن سن به عنوان یک عامل موثر در میزان تخمک گذاری و کاهش کیفیت تخمک خانم ها محسوب می گردد، اما مطابق جدول شماره ۲، در مطالعه ما هیچ رابطه معنی داری بین سن بیماران و نوع درمان (پروتکل کلومیفن و پروتکل کلومیفن-IUI) مشاهده نشد. در مطالعه های که Hassani Bafrani و همکاران (۱۳۸۹) بر روی بررسی میزان اثر سن بر روی موفقیت IUI انجام دادند، بیان داشتند که میزان حاملگی از طریق IUI در خانم های بالای ۴۰ سال کاهش پیدا می کند اما در ادامه آورده اند که سن نمی تواند به عنوان یک عامل اصلی پیشگویی کننده بر میزان موفقیت IUI در ایجاد حاملگی محسوب گردد^[۱۸].

همچنین، در مطالعه های که Dovey و همکاران (۲۰۰۸) نیز بر روی ۴۱۰۰ سیکل درمانی کلومیفن و IUI انجام دادند به این نتیجه رسیدند که فاکتور سن می تواند بر روی تکرار تعداد سیکل های درمانی تاثیر بگذارد و از آنجایی که باروری در سنین ۲۸ تا ۳۲ سال تفاوت چندانی ندارد لذا نمی تواند به عنوان یک عامل اصلی تعیین کننده در انتخاب روش درمان محسوب گردد^[۱۵]. بنابراین، می توان گفت سن به عنوان یکی از مهم ترین فاکتورهای پیشگویی کننده در انتخاب نوع درمان است. یکی دیگر از فاکتورهای مهم ایجاد کننده ی ناباروری تخمدانی، عوارض ناشی از PCOS می باشد. این سندرم یک اختلال جدی در عملکرد غدد درون ریز بدن و تخمدان ها در زنان و جزء اختلالات شایع در سنین باروری است^[۱۹] و می تواند سبب ناباروری در خانم ها گردد. حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد زنان ناباروری های غیرطبیعی و بدون علت مبتلا به PCOS هستند^[۲۰]. از آنجایی که بین علائم بالینی PCOS مانند هیپرسوتیسم، آکنه، افزایش BMI و اختلالات قاعدگی مانند الیگومنوره و انتخاب نوع درمان در یافته های این تحقیق رابطه معنی - داری یافت نشد، بنابراین این متغیرها را باید تنها به عنوان شاخص های پیشگویی کننده در میزان لقاح دانست چرا که پیش بینی وقوع تخمک گذاری در نحوه درمان موثر و مفید بوده و می تواند به پزشک در

P-Value	پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		نوع قاعدگی	الیگومنوره منظم
	فرآوانی کل	درصد	فرآوانی	درصد		
۰/۱۰۹	۹۱/۳٪	۷۱۴	۹۱/۶٪	۶۹۶	۱۸	۴
	۸۷٪	۶۸	۸۴٪	۶۴	۱۸/۳٪	۴
۰/۳۸۱	۱/۳٪	۱۳	۱/۶٪	۱۲	۴/۵٪	۱
	۹۸/۳٪	۷۷۲	۹۸/۴٪	۷۵۱	۹۵/۵٪	۲۱
۰/۳۳۲	۱/۳٪	۱۰۲	۱/۳٪	۱۰۱	۴/۵٪	۱
	۸۷٪	۶۸۳	۸۶/۸٪	۶۶۲	۹۵/۵٪	۲۱

جدول ۱: رابطه متغیرهای مورد مطالعه و پروتکل های درمانی کلومیفن و کلومیفن-IUI

مطابق جدول شماره ۲، تاثیر نوع درمان بر روی سن و میزان هورمون های AMH, PRL, FSH و LH مورد بررسی قرار گرفته که نتایج نشان می دهد هیچ ارتباط معنی داری بین نوع درمان کلومیفن یا کلومیفن همراه با IUI و سطح هورمون های AMH (P=۰,۵۱۶), FSH (P=۰,۷۸۳), LH (P=۰,۳۴۵) و PRL (P=۰,۶۷۹) و همچنین بین دو متغیر سن و BMI (P=۰,۵۸۴) با نوع درمان بیمار رابطه معنی داری وجود نداشت.

P-Value	پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		سن (سال)	BMI (کیلوگرم بر متر مربع)
	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	میانگین		
۰/۷۲۴	۴/۹۲۰	۳۵۲۸	۴/۵۲۹	۳۴۱۴		
۰/۵۸۴	۴/۰۰۴	۲۴۶۸	۴/۱۲۴	۲۴۵۹		
۰/۷۸۳	۴/۳۹۴	۵۸۳	۴/۱۶۵	۴۱۷۹		
۰/۵۱۶	۳/۶۶۷	۶/۸۸	۴/۳۰۹	۵/۵۳		
۰/۶۷۹	۲/۹۲۸	۲/۹۷	۳/۲۲۴	۳/۹۹		
۰/۳۴۵	۱۵۱/۰۷۳	۷۶۴۰	۱۷۵/۳۰۵	۹۲/۹۷		

جدول ۲: بررسی سطح هورمون ها در دو پروتکل درمانی کلومیفن و کلومیفن-IUI * سطح معنی داری P<۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

بر اساس نتایج جدول شماره ۳، درمان با کلومیفن به تنهایی نتیجه معنی - داری را در موفقیت نتایج حاملگی به همراه نداشت. اما در پروتکل درمان با کلومیفن و IUI، تعداد ۱۲۷ مورد حاملگی مثبت بود که ۳ درصد حاملگی خارج از رحمی (EP) و ۵ درصد سقط گردید و در نهایت از این تعداد، ۱۲۴ مورد (۱۵,۸ درصد) منجر به تولد نوزاد زنده شد که بر اساس نتایج حاصل از آنالیز آماری رابطه معنی داری را نشان داد (P=۰,۰۳۶).

P-Value	پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		نتیجه حاملگی (نت) BhCG همراه با سونوگرافی
	فرآوانی کل	درصد	فرآوانی	درصد	
۰/۰۳۶۰	۱۵,۸	۱۲۴	۱۲,۲۵	۱۲۴	مثبت
	۸۴,۲	۶۶۱	۸۳,۷۵	۶۴۹	منفی

جدول ۳: پیامد درمان با دو روش درمانی کلومیفن و کلومیفن-IUI

بیش از حد تخمدان (OHSS) در مقایسه با سایر داروهای مشابه نیز انجام گردد.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همه همکاران محترم کلینیک نازایی بیمارستان فوق تخصصی صارم به جهت همکاری بی‌دریغ در بررسی پرونده‌ها نهایت تشکر و سپاسگزاری را داریم.

تأیید به اخلاقی

این مطالعه با کد SRI00021102F مورد تأیید کمیته اخلاق موسسه تحقیقات صارم (SRI) قرار گرفت.

تعارض منافع

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

منابع مالی

این طرح با پشتیبانی مالی مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم انجام پذیرفت.

منابع

1. Alizadeh S, Hadizadeh M, Ameri H. Assessing the Effects of Infertility Treatment Drugs Using Clustering Algorithms and Data Mining Techniques. J-Mazand-Univ-Med-Sci [Internet]. 2014 Jul 1;24(114):26-35. Available from: <http://jmums.mazums.ac.ir/article-1-3945-en.html>
2. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 8th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 1488 p.
3. Peeraer K, Debrock S, De Loecker P, Tomassetti C, Laenen A, Welkenhuysen M, et al. Low-dose human menopausal gonadotrophin versus clomiphene citrate in subfertile couples treated with intrauterine insemination: A randomized controlled trial. Hum Reprod. 2015 May 1;30(5):1079-88.
4. Seli E. Infertility [Internet]. 1st ed. Seli E, editor. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2011 [cited 2021 Apr 29]. 204 p. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781444393958>
5. Dovey S, Sneeringer RM, Penzias AS. Clomiphene citrate and intrauterine insemination: analysis of more than 4100 cycles. Fertil Steril [Internet]. 2008

تصمیم‌گیری در انتخاب داروی مناسب کمک کند اما به عنوان یک شاخص، تاثیر مستقل و مستقیمی بر انتخاب نوع پروتکل درمانی ندارند^[۱]. اختلالات هورمونی همواره به عنوان یک عامل تاثیرگذار دیگر در ناباروری به خصوص ناباروری با عامل تخمدانی محسوب می‌گردد، لذا به نظر می‌رسد عدم وجود ارتباط آماری معنی‌دار بین میزان هورمون‌های FSH، AMH، LH و PRL و نوع درمان انتخابی پزشک، از تغییرات سطح هورمونی نیز می‌توان به عنوان عوامل پیشگویی کننده‌ی نتیجه سیکل استفاده کرد اگرچه نتایج حاصل از این تحقیق با یافته‌های عرفانیان و همکاران (۲۰۱۷) مغایر می‌باشد^[۲]. از زمان معرفی کلومیفن سترات به عنوان عامل تحریک تخمک‌گذاری، همیشه بین میزان تخمک‌گذاری و میزان لقاح تخمک‌ها که منجر به بارداری می‌گردد، اختلاف وجود داشته است که تاکنون هیچ توضیحی برای آن وجود ندارد. معمولاً پس از استفاده از کلومیفن در چند سیکل، القاء تخمک‌گذاری رخ می‌دهد. Dehbashi و همکاران (۲۰۰۶) میزان تخمک‌گذاری پس از چند دوره مصرف کلومیفن را بین ۸۰ تا ۸۵ درصد گزارش نموده‌اند، اما میزان تخمک‌های لقاح یافته تنها حدود ۴۰ درصد گزارش شده است که این خود سبب کاهش میزان بارداری می‌گردد^[۱۰].

مقایسه نتایج حاصل از این مطالعه بین دو پروتکل درمانی نشان داد که پروتکل ترکیب کلومیفن-IUI نسبت به پروتکل استفاده از کلومیفن به تنهایی، موفق‌تر عمل کرده است و از بین جمعیت ۷۸۵ نفری مورد مطالعه، ۱۲۴ نفر (۱۵/۸ درصد) دارای نتیجه حاملگی مثبت بوده که منجر به تولد نوزاد زنده شدند و در نتیجه حاملگی در این گروه نسبت به گروه کلومیفن تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P=0/036$) که این نتیجه با یافته‌های حاصل از بررسی‌های Usadi و همکاران (۲۰۰۸) مطابقت داشت که درصد موفقیت در بارداری را در افراد تحت درمان با کلومیفن حدود ۱۵ درصد گزارش کرده بودند^[۱۳].

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر این است که مصرف کلومیفن در یک پروتکل ترکیبی همراه با IUI می‌تواند نتایج موفق‌تری را نسبت به مصرف کلومیفن به تنهایی به همراه داشته باشد. بنابراین، کلومیفن به عنوان یک داروی کم‌عارضه، کم‌هزینه و در دسترس می‌تواند به عنوان یک گزینه مناسب در درمان بیماران نابارور با عامل تخمدانی در ترکیب با روش درمانی IUI به کار برده شود. اگرچه داروهای دیگری همچون لتروزول، تاموکسیفن و HMG به بازار آمده است اما با توجه به عوارض کم این دارو و هزینه‌های کمتر این دارو نسبت به سایر داروهای مشابه، می‌توان این دارو را به عنوان گزینه مناسبی برای درمان در نظر گرفت.

پیشنهادات

با توجه به اینکه کلومیفن سبب تحریک تخمک‌گذاری می‌گردد، پیشنهاد می‌شود یک مطالعه RCT برای بررسی عوارض این دارو در ایجاد تحریک

endometrium and implantation. Yafteh [Internet]. 2011 [cited 2021 May 3];12(4):43-9. Available from: <http://yafte.lums.ac.ir/article-1-330-en.html>

17. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine C. Use of clomiphene citrate in women. *Fertil Steril* [Internet]. 2006 Nov [cited 2021 May 3];86(5 SUPPL.). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17055820/>

18. Hassani Bafrani H, Abedzadeh M, Fruzanfard F, Tabasi Z. Effects of patient age, duration and cause of infertility and number of pre-ovulatory follicles on intrauterine insemination outcomes. *Koomesh* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 3];12(1):59-65. Available from: <https://koomeshjournal.semums.ac.ir/article-1-962-en.html>

19. Goswami PK, Khale A, Ogale S. Natural Remedies for Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS): A Review [Internet]. Vol. 396, *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. [cited 2021 May 3]. Available from: www.eijppr.com

20. Dennett CC, Simon J. The role of polycystic ovary syndrome in reproductive and metabolic health: Overview and approaches for treatment. *Diabetes Spectr* [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 May 3];28(2):116-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264433074/>

21. Erfanian Ahmad Pour M, Khalili Far H, Vakili Z. Comparison of pregnancy rates in levothyroxine-treated women with hypothyroidism with women without thyroid dysfunction disorders In patients referred to the infertility center for IVF in 2012 to 2013. *Med Sci J Mashhad Azad Eslami Univ* [Internet]. 2017 May 22 [cited 2021 May 3];7(1):1-18. Available from: http://medicine.sinaweb.net/article_531173.html

1.

Dec [cited 2021 May 3];90(6):2281-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191842/>

6. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine C. Use of clomiphene citrate in infertile women: A committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 2013 [cited 2021 May 3];100(2):341-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23809505/>

7. Gardner DK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques: Volume 2: Clinical Perspectives*. 5th ed. CRC Press; 2018. 1040 p.

8. Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of anabolic steroid-induced infertility: Novel strategies for fertility maintenance and recovery. Vol. 38, *World Journal of Men's Health*. Korean Society for Sexual Medicine and Andrology; 2020. p. 141-50.

9. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate [Internet]. Vol. 2, *Human Reproduction Update*. Hum Reprod Update; 1996 [cited 2021 May 3]. p. 483-506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9111183/>

10. Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD, Alborzi S. Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2006 [cited 2021 May 3];93(1):44-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530767/>

11. Kistner RW, Smith OW. Observations on the use of a non-steroidal estrogen antagonist: MER-25. *Surg Forum*. 1960;10:725-9.

12. Greenblatt RB. Chemical induction of ovulation. *Fertil Steril*. 1961 Sep 1;12(5):402-4.

13. Usadi RS, Fritz MA. Induction of Ovulation with Clomiphene Citrate. *Glob Libr Women's Med* [Internet]. 2008 [cited 2021 May 3]; Available from: http://www.glowm.com/index.html?p=glowm.cml/section_view&articleid=336

14. Seli E, Arici A. Ovulation induction with clomiphene citrate [Internet]. UpToDate. 2019. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate#:~:text=Clomiphene was a revolutionary advance,polycystic ovary syndrome \(PCOS\).](https://www.uptodate.com/contents/ovulation-induction-with-clomiphene-citrate#:~:text=Clomiphene was a revolutionary advance,polycystic ovary syndrome (PCOS).)

15. Gardner DK, Simón C. *Handbook of in vitro fertilization*. CRC press; 2017.

16. Beigi Boroujeni M, Beigi Boroujeni N, Salehnia M, Beigi Boroujeni M. Ovarian stimulation,