SJMR SAREM JOURNAL OF MEDICAL RESEARCH

Sarem Journal of Medical Research. Volume 5, Issue 2, Summer 2020: 75-81

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 βhCG 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 antimalarial 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 spermation 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.

Copyright© 2021, ASP Ins. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-Noncommercial 4.0 International License which permits Share (copy and distribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-Noncommercial terms.

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

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 گردیده اند. داروی کلومیفن در این افراد یکی از روش‌های سالم، کم هزینه و با پاسخ دهی موثر می باشد. 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 βhCG، انجام سونوگرافی واژینال و دیدن ساک حاملگی داخل حفره رحم است. بنابراین، نتایج این تحقیق می‌تواند در تصمیم گیری پزشک برای ادامه درمان موثر و مفید واقع شود.

روش ها: این بررسی به صورت یک مطالعه ی 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 لوتئیزکننده (LH)، استرادیول (E_2)، 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 اسپرموگرام در دو نوبت انجام شد که بعد از فرآیند اسپرم سازی (Capacitation) نتیجه بررسی نرمال بود.

یافته ها: 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=۰/۱۰۹). همچنین، بین وجود آکنه و هیرسوتیسم در بیماران و نوع پروتکل درمانی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب: P=۰/۲۸۱، P=۰/۲۳۲). در این مطالعه، هیچ ارتباط معنی‌داری از نظر آماری بین نوع درمان کلومیفن یا کلومیفن همراه با IUI و سطح هورمون‌های LH (P=۰/۷۸۳)، FSH (P=۰/۵۱۶)، AMH (P=۰/۶۷۹) و PRL (P=۰/۳۴۵) و همچنین بین متغیر شاخص توده ی بدنی (BMI) با نوع درمان بیمار رابطه معنی‌داری دیده نشد (P=۰/۵۸۴). 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=۰/۰۳۶).

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 می شود که پس از اقدام به بارداری و عدم پیشگیری از بارداری علیرغم مقاربت های منظم پس از یکسال، باردار نشوند که شامل علل مردانه و زنانه است. از بین فاکتورهای زنانه شامل فاکتور تخمدانی، لوله‌ای، پریونتال، رحمی و بدون علل مشخص، فاکتور تخمدانی شایع‌ترین عامل می‌باشد و در مسیر درمان در اغلب موارد پیش آگهی 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 تخمک گذاری (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،

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]
[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

شیمی درمانی، بیماری‌های زمینه‌ای مانند دیابت، سرطان، آندومتریوز، نارسایی زودرس تخمدان و یائسگی زودرس و شایع ترین علل تخمدانی سندروم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می‌باشد[۲]. در بیماری PCOS، اختلال در تخمک‌گذاری تا آمنوره ثانویه علائم هیپرآندروژنیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) شامل هیرسوتیسم، آکنه، افزایش سطح تستوسترون و سایر آندروژن‌ها در خون و وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی اتفاق می‌افتد که طبق معیارهای روتردام وجود دو مورد از سه مورد ذکر شده تشخیص PCOS را تایید می‌کند[۳و۴]. 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 [۲-۷] ، ۱- علائم بالینی یا بیوشیمیایی که شامل تشخیص شیمیایی یا کلینیکی هایپرآندروژنیسم، اختلالات متابولیکی زیادی از جمله دیس‌لیپیدمی 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 تاثیری 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 تاثیر 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 روش-های 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[۵]. داروی کلومیفن یکی از قدیمی‌ترین داروهای کم هزینه با پاسخ‌دهی زیاد در این زمینه است که به مدت بیش از ۴۰ سال برای تحریک تخمک گذاری تجویز می‌گردد[۵]. 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[۸]. 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[۶و۹]. 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[۱۰]. در سال ۱۹۶۰، Kistner و Smith نخستین آزمایشات بالینی را برای القا تخمک گذاری در زنان انجام دادند[۱۱]. پس از آن، Greenblatt و همکارانش در سال ۱۹۶۱ [۱۲] القا تخمک‌گذاری را در تقریبا 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[۵]. پاکسازی این دارو از طریق کبد و دفع آن از راه مدفوع است و شامل دو استروایزومر می باشد: 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 [۷و۱۵]. در سطح هیپوفیز کلومیفن احتمالاً حساسیت گنادوتروپین‌ها به اثر تحریکی GnRH را نیز افزایش می‌دهد[۲]. چنان چه 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[۷]. 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 [۲و۴].

مواد و روش ها

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 صارم انجام پذیرفت. داده‌ها و اطلاعات پرونده الکترونیک بیماران از سیستم کامپیوتری صبا و

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

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 PRL، AMH، FSH 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 تخمک گذاری 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، هاپیرپلازی 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 تائید 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 تخمک گذاری در سیکل‌های بعدی، مقدار دوز ۵۰ میلی‌گرم افزایش یافت. درمان طولانی‌تر مانند ۷ الی۱۰ 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 تخمک گذاری با کلومیفن و عدم حصول حاملگی، شکست درمان محسوب نمی‌شود و نیاز به بررسی مجدد فاکتورهای ناباروری و رژیم‌های ترکیبی است[۱]. در موارد مقاومت به کلومیفن که تخمک‌گذاری حاصل نگردید رژیم کلومیفن و گنادوتروپین بکار گرفته شد، چرا که اثر مفید استفاده از آمپول Menotropins (HMG) یا ترکیبات جدیدتر مانند recombinant FSH (rFSH) همراه با کلومیفن به میزان ۵۰ تا ۱۰۰ میلی گرم 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 [۳و۱۳]. 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 توجیه یا ناشناخته، فاکتور مردانه خفیف و آندومتریوز 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≤۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

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 ۲۴/۷۰۲ کیلوگرم بر متر مربع با دامنه ۹۸/۷۹-۳۶/۱۵ 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 می دهد که بین نوع قاعدگی و نوع پروتکل درمان مورد استفاده برای بیماران، هیچ رابطه معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت (P=۰/۱۰۹). همچنین بین وجود آکنه و هیرسوتیسم در بیماران و نوع پروتکل درمانی رابطه معنی‌داری مشاهده نشد (به ترتیب: P=۰/۲۸۱ و P=۰/۲۳۲).

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

		پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		فراوانی کل		P-Value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
نوع قاعدگی	الیگومنوره	۱۸	۸۱/۸٪	۶۹۶	۹۱/۶٪	۷۱۴	۹۱/۳٪	۰/۱۰۹
	منظم	۴	۱۸/۲٪	۶۴	۸/۴٪	۶۸	۸/۷٪	
آکنه	بله	۱	۴/۵٪	۱۲	۱/۶٪	۱۳	۱/۷٪	۰/۲۸۱
	خیر	۲۱	۹۵/۵٪	۷۵۱	۹۸/۴٪	۷۷۲	۹۸/۳٪	
هیرسوتیسم	بله	۱	۴/۵٪	۱۰۱	۱۳/۲٪	۱۰۲	۱۳٪	۰/۲۳۲
	خیر	۲۱	۹۵/۵٪	۶۶۲	۸۶/۸٪	۶۸۳	۸۷٪	

جدول ۱: رابطه متغیرهای مورد مطالعه و پروتکل‌های درمانی کلومیفن وکلومیفن-IUI

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

	پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		P-Value
	میانگین	انحراف از معیار	میانگین	انحراف از معیار	
سن (سال)	۳۴/۱۴	۴/۵۳۹	۳۵/۲۸	۴/۹۲۰	۰/۷۲۴
BMI(کیلوگرم بر متر مربع)	۲۴/۵۹	۴/۱۳۴	۲۴/۶۸	۴/۰۰۴	۰/۵۸۴
LH (mIU/L)	۴/۷۹	۴/۱۶۵	۵/۸۳	۴/۳۹۴	۰/۷۸۳
FSH (mIU/L)	۵/۵۳	۴/۳۰۹	۶/۸۸	۳/۶۶۷	۰/۵۱۶
AMH(ng/mL)	۳/۹۹	۳/۲۲۴	۲/۹۷	۲/۹۳۸	۰/۶۷۹
PRL(mIU/L)	۹۲/۹۷	۱۷۵/۳۰۵	۷۶/۴۰	۱۵۱/۰۷۳	۰/۳۴۵

جدول ۲: بررسی سطح هورمون‌ها در دو پروتکل درمانی کلومیفن وکلومیفن-IUI

* سطح معنی داری P≤۰/۰۵در 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، ۱۲۴مورد (۱۵,۸درصد) منجر به تولد نوزاد زنده شد که بر اساس نتایج حاصل از آنالیز آماری رابطه معنی داری را نشان داد (P=۰,۰۳۶).

		پروتکل درمان با کلومیفن تعداد = ۲۲		پروتکل درمان با کلومیفن و IUI تعداد = ۷۶۳		فراوانی کل		P-Value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
نتیجه حاملگی (تست βHCG همراه با سونوگرافی)	مثبت	۰	۰	۱۲۴	۱۶,۲۵	۱۲۴	۱۵,۸	۰/۰۳۶۰
	منفی	۲۲	۱۰۰	۶۳۹	۸۳,۷۵	۶۶۱	۸۴,۲	

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

بحث

عامل تخمدانی یکی از شایع‌ترین علل ناباروری در میان خانم های نابارور است، القاء در چرخه تخمک گذاری یکی از روش‌های درمانی محسوب می‌گردد. القاء در چرخه تخمک گذاری به منظور به دست آوردن تعداد زیادی تخمک طی یک سیکل معین به وسیله تجویز گنادوتروپین‌ها صورت می‌گیرد. در تحریک تخمک گذاری LH و FSH اگزوژنوس استفاده می‌شود و بدین ترتیب در یک سیکل تعداد زیادی فولیکول به طور همزمان شروع به رشد کرده و در نهایت تخمک‌گذاری می‌کنند[۱۶]. از گذشته تاکنون داروهای متعددی برای القاء تخمک‌گذاری به بازار آمده است که کلومیفن جزء قدیمی‌ترین آن‌هاست[۱۷]. اگرچه امروزه داروهای جدیدتری مانند تاموکسیفن، لتروزول و آمپول HMG برای تحریک تخمک‌گذاری به بازار عرضه شده است اما کلومیفن هنوز هم جزء درمان‌های 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 یافته‌های حاصل از تحقیق، اگرچه بالا رفتن سن به عنوان یک عامل موثر در میزان تخمک‌گذاری و کاهش کیفیت تخمک خانم‌ها محسوب می‌گردد، اما مطابق جدول شماره ۲، در مطالعه ما هیچ رابطه معنی‌داری بین سن بیماران و نوع درمان (پروتکل کلومیفن و پروتکل کلومیفن-IUI) مشاهده نشد. در مطالعه‌ای 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 خانم‌های بالای ۴۰ سال کاهش پیدا می‌کند اما در ادامه آورده‌اند که سن نمی‌تواند به عنوان یک عامل اصلی پیشگویی کننده بر میزان موفقیت IUI در ایجاد حاملگی محسوب گردد[۱۸]. همچنین، در مطالعه‌ای که Dovey و همکاران (۲۰۰۸) نیز بر روی ۴۱۰۰ سیکل درمانی کلومیفن و IUI انجام دادند به این نتیجه رسیدند که فاکتور سن می‌تواند بر روی تکرار تعداد سیکل‌های درمانی تاثیر بگذارد و از آنجایی که باروری در سنین ۲۸ تا ۳۲ سال تفاوت چندانی ندارد لذا نمی‌تواند به عنوان یک عامل اصلی تعیین کننده در انتخاب روش درمان محسوب گردد[۵]. بنابراین، می‌توان 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 می‌باشد. این سندرم یک اختلال جدی در عملکرد غدد درون‌ریز بدن و تخمدان‌ها در زنان و جزء اختلالات شایع در سنین باروری است[۱۹] و می‌تواند سبب ناباروری در خانم‌ها گردد. حدود ۹۰ تا ۹۵ درصد زنان با ناباروری‌های غیرطبیعی و بدون علت مبتلا به PCOS هستند[۲۰]. از آنجایی‌که بین علائم بالینی PCOS مانند هیرسوتیسم، آکنه، افزایش BMI و اختلالات قاعدگی مانند الیگومنوره و انتخاب نوع درمان در یافته‌های این تحقیق رابطه معنی-داری یافت نشد، بنابراین این متغیرها را باید تنها به عنوان شاخص‌های پیشگویی کننده در میزان لقاح دانست چرا که پیش بینی وقوع تخمک‌گذاری در نحوه درمان موثر و مفید بوده و می‌تواند به پزشک در

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

تصمیم گیری 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 AMH، FSH، LH و PRL و نوع درمان انتخابی پزشک، از تغییرات سطح هورمونی نیز می‌توان به عنوان عوامل پیشگویی کننده ی نتیجه سیکل استفاده کرد اگرچه نتایج حاصل از این تحقیق با یافته‌های عرفانیان و همکاران (۲۰۱۷) مغایر می‌باشد[۲۱]. از زمان معرفی کلومیفن سیترات به عنوان عامل تحریک تخمک گذاری، همیشه بین میزان تخمک گذاری 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 تخمک گذاری 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 (۱۵/۸درصد) 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=۰/۰۳۶) که این نتیجه با یافته‌های حاصل از بررسی های 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].

نتیجه گیری

نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر این است که مصرف کلومیفن در یک پروتکل ترکیبی همراه با IUI می تواند نتایج موفق‌تری را نسبت به مصرف کلومیفن به تنهایی به همراه داشته باشد. بنابراین، 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 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 بیش از حد تخمدان (OHSS) در مقایسه با سایر داروهای مشابه نیز انجام گردد.

تشکر و قدردانی

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

تاییدیه اخلاقی

این مطالعه با کد SRI00021102F مورد تایید 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

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]

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: /pmc/articles/PMC4433074/
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 Mashahad 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).
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,

[Downloaded from saremjrm.com on 2025-09-01]

[DOI: 10.52547/sjrm.5.2.75]