

بررسی تأثیر سه روش تحریک تخمک گذاری، کلومیفن تنها، کلومیفن + پریمارین، کلومیفن + HMG روی ضخامت و الگوی اندومتر

دکتر نسرین سحرخیز^۱، دکتر تقی رازی^۲

خلاصه

لانه‌گزینی موفق ارتباط زیادی با الگو و ضخامت اندومتر داشته و هدف از این مطالعه تعیین تأثیر رژیم‌های مختلف تحریک تخمک گذاری روی ضخامت و الگوی اندومتر می‌باشد. این مطالعه بصورت آینده‌نگر روی ۱۵۰ بیمار انجام شده است. بررسی در سه گروه درمانی که از نظر متوسط سن و وزن یکسان بوده‌اند صورت گرفته است. گروه I ۶۰ نفر کلومیفن تنها دریافت کرده‌اند گروه II ۳۰ نفر کلومیفن + پره مارین، گروه III ۶۰ نفر کلومیفن + HMG^۱ دریافت کرده‌اند. کنترل رشد فولیکولی و قطر الگوی اندومتر توسط سونوگرافی واژینال انجام شد و اندازه فولیکول و قطر و الگوی اندومتر در روز تجویز HCG ثبت گردید. متوسط روز تجویز HCG^۲ روز ۱۳-۱۱ سیکل بوده، متوسط تعداد فولیکول ۱-۳ عدد بوده و متوسط قطر فولیکول ۱۹-۲۳ میلی‌متر بوده است. میانگین قطر اندومتر در گروه I، ۷/۹۹ میلی‌متر در گروه II، ۸/۲۷ میلی‌متر و در گروه III، ۷/۹۴ بود. الگوی سه خطی اندومتر در گروه I، ۶۳/۳٪ در گروه II، ۷۲/۴٪ و در گروه III، ۶۶/۷٪ بود. بقیه الگوی اندومتر اکوزن داشته‌اند. قطر اندومتر کمتر یا مساوی ۶ میلی‌متر در گروه I ۳۵٪، در گروه II ۲۴/۱٪ و در گروه III ۲۸/۳٪ بوده است. بهترین الگوی اندومتر مربوط به گروه کلومیفن + پره مارین بوده است و بدترین الگو و کمترین قطر مربوط به گروه کلومیفن تنها می‌باشد. قطر اندومتر کمتر از ۶ میلی‌متر که از نظر حاملگی پیش‌آگهی خوبی ندارد در گروه I بیشتر از دو گروه دیگر دیده شده و در گروه II کمترین تعداد را شامل می‌شد. بیش از ۶۰ درصد کل بیماران ضخامت اندومتر بیش از ۶ میلی‌متر و الگوی اندومتر سه خطی داشته ولی از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین سه گروه درمانی مختلف از نظر قطر و الگوی اندومتر وجود ندارد.

واژه‌های کلیدی: اندومتر، نازائی، سونوگرافی، تحریک تخمک گذاری

مقدمه

سونوگرافی در سیکل‌های لقاح مصنوعی نشان

داده که لانه‌گزینی موفق ارتباط زیادی با الگو و

ضخامت اندومتر در روز استفاده از گنادوتروپین

تغییرات دوره‌ای در اندومتر، محیط رحم را آماده

پذیرش تخم لقاح یافته می‌کند. مطالعات

* بیمارستان امام خمینی - بخش نازایی و IVF (In Vitro Fertilizatoin) - دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

** بیمارستان امام خمینی - بخش زنان و زایمان - دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز

۱- نویسنده مسئول

2 - Human Menopausal Gonadotrophin

3 - Human Chorionic Gonadotrophin

دریافت مقاله: ۸۲/۵/۱۳ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۳/۸/۱۶ اعلام قبولی: ۸۳/۹/۱۰

۹-۱۰ باشد هیچ تفاوتی ندارد که برنامه تحریک تخمک گذاری چگونه آغاز می شود ولی شانس حاملگی بسیار افزایش می یابد (۱۰).

در بررسی انجام شده در نیوجرسی بیماران تحت درمان کلومیفن + HMG، بیمارانی که اکوی سه خطی داشته اند بیشتر از افراد با اندومتر هموزن باردار شده اند (۹) و همینطور اثر مثبت درمان بیماران نازا در صورت استفاده از کلومیفن همراه استرادیول ترانس درمال در مقایسه با کلومیفن تنها بر روی اندومتر دیده شده است و این گروه قطر اندومتر بیشتری داشته اند (۱۲). همینطور اثر مثبت قطر بیشتر اندومتر در روش های IVF در ایجاد حاملگی بیشتر نیز اثبات شده است (۴).

در این تحقیق هر دو متغیر ضخامت و الگوی اندومتر همزمان با هم در سه روش مختلف تحریک تخمک گذاری بررسی می شود هدف تعیین این مطلب است که کدام رژیم اندومتر بهتری از نظر ضخامت و الگو ایجاد می کند.

روش کار

پس از انجام یک مطالعه اولیه (Pilot study) مطالعه بصورت آینده نگر روی بیماران مراجعه کننده به بخش نازایی بیمارستان امام خمینی اهواز انجام شد. نمونه ها بصورت تصادفی جمع آوری شده و جهت تعیین تعداد نمونه از فرمول
$$n = \frac{2(Z_1 - \alpha/2 + Z/3)S^2}{d^2}$$
 استفاده شده است.

بیماران شامل افرادی بودند که بدلیلی در سیکل های تحریک تخمک گذاری قرار گرفته

جفتی دارد (۱۰). اندومتر کمتر از ۵ mm معمولاً در زمان قاعدگی و در روزهای ابتدای فاز فولیکولار دیده می شود و افزایش قطر اندومتر در فاز ابتدائی و پایانی فولیکولار ادامه می یابد. این افزایش قطر در محور قدامی خلفی تا حدود ۱-۸mm در زمان تخمک گذاری ادامه می یابد.

تغییرات اکوی اندومتر نیز به صورت لایه فعال (فونکسیونل) اندومتر با افزایش غدد و استروما یک حالت هیپواکو در لایه خارجی میومتر ایجاد می کند این ناحیه هیپواکو اطراف یک ناحیه میانی واضح می باشد چون داخلی ترین لایه اندومتر ادماتو می شود و این حالت نیز در زمان تخمک گذاری (انتهای فاز فولیکولر) اتفاق می افتد که الگوی Triple line یا سه خطی را ایجاد می کند (۱۱).

در زمان فاز لوتئال ۴۸ ساعت بعد از تخمک گذاری اکوی اندومتر افزایش می یابد و به فرم ترشچی تبدیل می شود. در خانم های بدون تخمک گذاری تغییرات اکوی اندومتر اتفاق نمی افتد (۱۱). بیماران تحت درمان نازایی اندومتر بهتری نسبت به بیماران بدون درمان دارند. اندومتر افراد درمان شده قطر بیشتر و اکوی سه خطی دارد (۷).

با کار برد ترکیبات ضد استروژنی نظیر کلومیفن ضخامت اندومتر کاسته می شود و با استفاده از استروژن این اثر معکوس می شود (۱۰). اگر ضخامت اندومتر کمتر از ۶ mm باشد هیچگونه بارداری رخ نمی دهد و اگر ضخامت اندومتر mm

سیکل بررسی می‌شد و براساس پاسخ بیمار در روزهای بعد تکرار می‌شد تا زمانی که قطر فولیکول به حد غالب برسد و قطر غالب در گروه اول و دوم ۱۸-۲۴mm و در گروه سوم ۲۰mm-۱۶ میلی‌متر در نظر گرفته شد (۱۳). در روزی که فولیکول به قطر غالب می‌رسید، بیشترین قطر اندومتر در محور طولی نیز اندازه‌گیری می‌شد و همراه با نوع الگوی اندومتر ثبت می‌شد.

افرادی که غیر از این داروها درمان‌های دیگر نظیر بروموکریپتین یا آسپرین یا دگزامتازون مصرف کرده بودند یا اصلاً فولیکول غالب نداشتند از مطالعه حذف می‌شدند.

نتایج

متوسط روز تجویز HCG روز ۱۳-۱۱ سیکل قاعدگی بوده، متوسط تعداد فولیکول حاصل از سیکل‌های درمانی ۳-۱ عدد بوده است و متوسط اندازه فولیکول ۲۳-۱۹ میلی‌متر بوده است.

در گروه I که کلومیفن تنها دریافت کرده بودند قطر اندومتر در روز تجویز HCG از ۳/۸ میلی‌متر تا ۱۷ میلی‌متر متغیر بود که میانگین آن ۷/۹۹ میلی‌متر بود. ۶۵٪ بیماران قطر اندومتر بیشتر از ۶ میلی‌متر و ۳۵٪ قطر ۶ mm ≤ داشتند. در ۶۳/۳٪ بیماران الگوی اندومتر سه خطی بود و در ۳۶/۷٪ الگوی اندومتر اکوژن بود.

در گروه II که کلومیفن + پره‌مارین دریافت کرده بودند قطر اندومتر در روز تجویز HCG از ۴-۱۷ میلی‌متر متغیر بود. میانگین قطر اندومتر ۸/۲۷ میلی‌متر و ۷۳/۹٪ بیماران قطر اندومتر بیشتر از ۶

بودند یا بعلت عدم تخمک‌گذاری یا جهت انجام PCT^۱ یا جهت انجام IUI^۲. میزان کلومیفن یا HMG بر اساس پاسخ بیمار در سیکل‌های قبل وی تعیین شده و بیمارانی که بیش از ۱۵۰ میلی‌گرم کلومیفن نیاز داشته‌اند پره‌مارین نیز دریافت کرده‌اند.

گروه I: بیماران تحت درمان کلومیفن تنها به تعداد ۶۰ نفر (۲ تا ۳ قرص ۵۰ میلی‌گرم، روزانه برای ۵ روز)

گروه II: بیماران تحت درمان کلومیفن + پره‌مارین ۳۰ نفر (۲ تا ۳ قرص کلومیفن و ۱/۲۵ میلی‌گرم پره‌مارین برای ۱۰ روز)

گروه III: بیماران تحت درمان با کلومیفن و HMG ۶۰ نفر (۲ تا ۳ قرص روزانه و آمپول HMG متوسط ۱ تا ۲ عدد روزانه)

بیماران در روز سوم قاعدگی جهت شروع درمان سونوگرافی واژینال می‌شدند. افرادی که دارای کیست تخمدان بودند از مطالعه حذف می‌شدند.

شروع درمان از روز سوم قاعدگی و متوسط مصرف کلومیفن ۳-۲ قرص روزانه بمدت ۵ روز بود گروه اول کسانی بودند که کلومیفن تنها مصرف کرده بودند - گروه دوم علاوه بر کلومیفن قرص پره‌مارین ۱/۲۵ mg را از روز سوم قاعدگی بمدت ۱۰ روز مصرف کرده بودند و گروه سوم علاوه بر کلومیفن ۳-۲ قرص روزانه، آمپول HMG متوسط ۴-۲ عدد مصرف کرده بودند و رشد فولیکول و ضخامت و الگوی اندومتر توسط سونوگرافی واژینال از روز دهم

1- PCT : Post coital test

2- IUI : Intra uterine insemination

میلی متر متغیر و میانگین قطر اندومتر ۷/۹۴ میلی متر بود و ۷۱/۷٪ بیماران قطر اندومتر $> 6\text{mm}$ داشتند و ۲۸/۳٪ بیماران قطر اندومتر $\leq 6\text{mm}$ داشتند. الگوی اندومتر سه خطی در ۶۶،۷٪ بیماران و الگوی اکوژن در ۳۳/۳٪ بیماران دیده شد.

میلی متر داشته و ۲۴/۱٪ قطر اندومتر $\leq 6\text{mm}$ داشتند. الگوی اندومتر سه خطی در ۷۲/۴٪ از بیماران و الگوی اکوژن در ۲۷/۶٪ بیماران دیده شد. در گروه III که کلومیفن + HMG دریافت کرده بودند. قطر اندومتر در روز تجویز HCG از ۱۷-۴

جدول ۱: مشخصات بیماران و متوسط روز سونوگرافی

گروه III کلومیفن + HMG	گروه II کلومیفن + پره مارین	گروه I کلومیفن	
۶۰	۳۰	۶۰	تعداد بیماران
۲۷	۲۷/۳	۲۷	متوسط سن
۷۲	۶۷	۶۹	متوسط وزن
۱۲	۱۲/۵	۱۲	متوسط روز انجام سونوگرافی

جدول ۲: نتایج حاصل از انجام سونوگرافی

گروه III کلومیفن + HMG	گروه II کلومیفن + پره مارین	گروه I کلومیفن	
۱/۹	۱/۷	۱/۵	متوسط تعداد فولیکول
۱۹/۵	۲۲/۵	۲۱/۵	متوسط قطر اندومتر (mm)
۲۸/۵٪	۲۴٪	۳۵٪	قطر اندومتر $< 6\text{mm}$
۶۶،۷٪	۷۲/۵٪	۶۳/۵٪	الگوی اندومتر سه خطی

بحث

پذیرش جنین در حاملگی تأثیر زیادی دارد. تغییرات فیزیولوژی اندومتر که آن را آماده پذیرش سلول تخم می کند با ضخامت اندومتر نیز ارتباط دارد. همانطور که در مطالعات گذشته نیز مشخص شده که در صورت داشتن قطر اندومتر

بهترین الگوی اندومتر در گروهی مشاهده شد که کلومیفن و پره مارین گرفته بودند و بدترین الگوی اندومتر با کمترین ضخامت اندومتر در گروه کلومیفن تنها مشاهده شد. شرایط اندومتر جهت

تفاوت معنی‌داری بین سه گروه درمانی مختلف دیده نمی‌شود.

شاید نیاز به مطالعات وسیع‌تر با مقدار بیشتر نمونه باشد یا لازم باشد ارتباط میزان حاملگی نیز با این سه روش درمانی مختلف و بر اساس این دو متغیر بررسی شود.

منابع

- 1- Hornotien M, Schust D, Novak's Gynecology, Twelfth edition, Los Angeles, California, Williams & Wilkins, 1996: 915-962.
- 2- Speroff L, Glass R, Kase N, Clinical Gynecology, Endocrinology and infertility, sixth Edition, Baltimore, Maryland, Charles C. Thomas, 1999: 1075-1097.
- 3- Sylvestre G, Child T, Tan S, Three dimensional ultrasound measurement of endometrial volume in IVF program, Fertil. Steril. 2001. sept 78(3): 24-25.
- 4- Ljland M, Hooyland H, Endometrial wave direction switch and outcome of IVF, Fertil. Steril. 1999 mar; 71:476-481.
- 5- Ohno Y, Fojimoto Y, Endometrial estrogen and progesterone receptors their relationship to sonographic appearance of the endometrium, Hum. Reprod. update, 1998 sep. oct: 4:560 - 564.
- 6- Semiczy G, Wormsby H, Endometrial evaluation is not predictive for IVF treatment, Assist. Reprod. Contracept. 1999 mar; 16:113-116.
- 7- Ljland M, Evers J, Endometrial thickness, and ultrasound texture in controlled ovarian hyperstimulation cycles, Fertil. Steril. 1998 Aug; 70(2): 279-283.
- 8- Nuojuo Huttunen S, Tuomivara L, long GnRH Agonist (HMG protocol) for ovarian stimulation in IUI Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol, 1997 jul: 74(1):83 - 87.
- 9- Hock D, Bohrer M, Sonographic Assessment of Endometrial pattern and thickness in patients treated with clomiphene citrate HMG and IUI, Fertil. Steril. 1997 Aug: 68(2): 242-245.
- 10- Speroff L, Glass R, Kase N. Induction of Ovulation, Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility sixth Edition, Philadelphia, Williams, 1999; 1097-1132.

کمتر از ۶ میلی‌متر احتمال پذیرش بلاستوسیت توسط اندومتر بسیار بعید است و بهترین قطر جهت لانه‌گزینی ۹-۱۰ mm می‌باشد (۱۰).

کلومیفن یک داروی بسیار مؤثر در تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد که علی‌رغم تأثیرات مفید روی فعالیت تخمدان، اثرات جانبی ضد استروژنی روی اندومتر و موکوس سرویکس نیز دارد و عقیده بر این است که یکی از علل عدم تناسب میزان حاملگی و میزان تخمک‌گذاری حاصل از این دارو اثرات منفی این دارو روی اندومتر می‌باشد (۱۳).

استفاده از استروژن در کنار کلومیفن می‌تواند این اثر منفی را خنثی کند همانطور که این اثر مثبت در مورد مصرف استرادیول ترانس درمال همراه کلومیفن دیده شده است (۱۲) و از طرفی مصرف آمپول HMG می‌تواند تولید استروژن را در آن سیکل افزایش دهد و از این طریق اثرات مثبت روی اندومتر داشته باشد.

در این مطالعه نیز اثرات دو داروی HMG و پره‌مارین خوراکی در کنار مصرف کلومیفن بررسی شده است که در گروهی که پره‌مارین گرفته‌اند این اثرات مثبت دیده شده است و داروی پره‌مارین نسبت به HMG ارزانتر می‌باشد و می‌توان از این خاصیت آن در سیکل‌های کلومیفن استفاده کرد بخصوص زمانی که دوزهای بالای کلومیفن بکار می‌رود.

نتیجه‌گیری :

در هر سه روش بیش از ۶۰ درصد بیماران اندومتر با ضخامت بیشتر از ۶ میلی‌متر و الگوی اندومتر سه خطی دیده می‌شود ولی از نظر آماری

13- Speroff L, Glass, H. G, Kase, N. clinical Gynecologic Endocrinology and infertility, Philadelphia, A Wolters Kluwer Company, 1999: chapter 4, 125-135.

14- Janathan S, Eliy, B. Adashi, Paul, A. Hillard, Palter, S. Olive, D. Novak's Gynecology, reproductive physiology, Awaverly Company, 12 th Edition, 7th Chapter, 1998: 158-164.

11- Weisman, A. Colin R. Mcardle, Reuwen, A, ultrasound in infertility in Appleton & Lange, Infertility, Second Edition, Foor StumFord Pluza, a simons schuster, 1997: 458-462.

12- Shimoya K, tomiyama T, Hashimoto K, Moriyama A; Endometrial development was improved by transdermal estradiol in pationts treated with clomiphene citrate, Gynecol. Obstet. invest 1999 : 47 (4), 251-254.