

تعیین مناسبترین روز در شناسایی فولیکول غالب با استفاده از سونوگرافی های متوالی در خانمهای نازا تحت درمان با کلومیفن سترات

مهوش زرگر^{۱*}، تقی رازی^{۲*}

چکیده

هدف: از این مطالعه بررسی قطر فولیکول غالب در بیماران نازای تحت درمان با سترات کلومیفن در روزهای ۱۵-۱۲ سیکل قاعدگی است و نیز بررسی ارتباط سرعت رشد فولیکول غالب با ضخامت اندومتر به منظور تعیین بهترین روز جهت انجام یک سونوگرافی واحد بجای سونوگرافی متوالی است تا ضمن کاهش هزینه و استرس این بیماران به روشی ساده و عملی تر جهت کنترل بیماران طی سیکل درمانی دست یافت.

روش بررسی: از نوع این مطالعه مقطعی توصیفی است. تعداد یک صد بیمار نازا از روز سوم سیکل قاعدگی به مدت ۵ روز تحت درمان با سترات کلومیفن به میزان ۱۰۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند و در روزهای ۱۵-۱۲ سیکل بطور متوالی با سونوگرافی شکم از نظر فولیکول بالغ و ضخامت اندومتر بررسی شدند.

یافته ها: ۶۹ درصد بیماران نازایی اولیه و ۳۱ درصد نازایی ثانویه داشتند. توزیع فراوانی فولیکول بالغ با اندازه ۳۰-۱۵ میلی متر به میزان ۷۰ درصد در روز ۱۳ سیکل قاعدگی بود. همچنین حداقل ضخامت اندومتر در روز ۱۲ سیکل در ۸۴ درصد از موارد و حداکثر ضخامت آن در روز ۱۵ سیکل در ۶۷ درصد از موارد بود. ۳۶ درصد بیماران مورد مطالعه تخمک گذاری داشتند که بیشترین میزان در روز ۱۴ سیکل بود. در ۳۱ بیمار با رشد فولیکول غالب ضخامت اندومتر نیز افزایش نشان داد و ارتباط بین قطر فولیکول غالب و ضخامت اندومتر در روز ۱۴ سیکل معنی دار بود ($p < 0.05$)

نتیجه گیری: با توجه به نتایج حاصله بهترین روز جهت انجام یک سونوگرافی واحد به جای سونوگرافی متوالی در روز ۱۳ سیکل روز ۱۵-۱۲ سیکل بجای تحت القاء پیشنهاد می شود.

کلید واژگان: فولیکول غالب، ضخامت اندومتر، سونوگرافی واحد، سترات کلومیفن

مقدمه

تخمک گذاری با کلومیفن در بیماران با عدم تخمک گذاری انتخاب اول است. فولیکول ها در پاسخ به کلومیفن در مقایسه با سیکل های خودبخودی رشدی خطی و با سرعت بیشتری را دنبال می کنند^(۳). جهت ارزیابی رشد فولیکول و اثبات وقوع تخمک گذاری روش های مختلفی از جمله اندازه گیری دمای پایه بدن (BBT)^(۱)، اندازه گیری مکرر سطح استرادیول در اواسط سیکل قاعدگی و پروژسترون در اواسط مرحله لوتئال و یا

نازایی ۱۵-۱۰ درصد زوج ها را در سنین تولید مثل تحت تأثیر قرار می دهد^(۱) عدم تخمک گذاری مشکل عمده در ۴۰ درصد زنان نازا به شمار می رود و ناهنجاریهای تخمک گذاری حدود ۲۰ درصد مشکلات نازایی را در بر می گیرد^(۲). این اختلال قابل تشخیص و درمان است. بیماران مبتلا به نازایی با علت به تخمدانی بیشترین میزان موفقیت حاصل از درمان نازایی را دارند^(۲) القاء

*استادیار گروه زنان و مامایی - دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

**دانشیار و مدیر گروه زنان - دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۱- نویسنده مسؤول

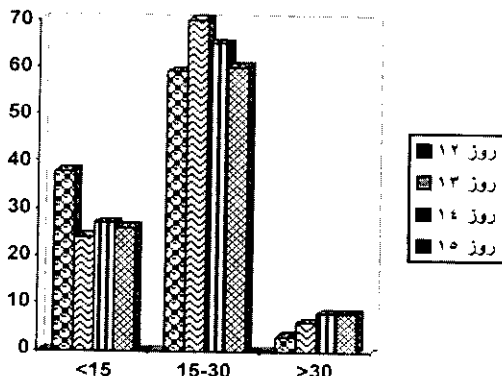
روزهای ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵ سیکل تحت القاء (چهار روز متوالی) با سونوگرافی شکمی از نظر قطر فولیکول بالغ و میزان رشد آن پارگی و محو شدن فولیکول و تشکیل جسم زرد (علامت وقوع تخمک‌گذاری) و ضخامت اندومتر بررسی شدند. بیمارانی که جهت القاء تخمک‌گذاری از داروهای دیگری علاوه بر کلومیفن استفاده کردند و یا دسترسی به آنها امکان پذیر نبود و یا امکان پی‌گیری و انجام سونوگرافی متوالی به هر دلیل میسر نبود از مطالعه حذف شدند (۱۵ بیمار).

نتایج

حداقل سن بیماران ۱۸ سال و حداکثر ۴۰ سال (متوسط ۲۶٫۹) بود. مدت نازائی از یکسال تا ۱۱ سال (متوسط ۳۵٫۹) متفاوت بود. ۶۹ درصد نازائی اولیه و ۳۱ درصد دچار نازائی ثانویه بود.

بین سن بیماران و قطر فولیکول بالغ و نیز بین سن و ضخامت اندومتر در روزهای متوالی ۱۲ تا ۱۵ طبق رابطه پیرسون همبستگی وجود نداشت.

در شکل (۱) درصد قطر فولیکول بالغ در روزهای ۱۵-۱۲ در سیکل تحت القاء مشخص شده است و بر اساس آن بیشترین درصد فولیکول بالغ در روز ۱۳ سیکل بوده است.



شکل ۱- توزیع فراوانی فولیکول غالب در بیماران تحت القاء کلومیفن در روزهای متوالی

بررسی متوالی قطر فولیکول با سونوگرافی وجود دارد^(۱). از آنجایی که استفاده از اندازه‌گیری دمای پایه بدن هنگام تخمک‌گذاری نیازمند آگاهی و همکاری بیمار و رعایت کامل شرایط انجام آن می‌باشد و به همین دلیل در خیلی از بیماران نمی‌تواند قابل انجام باشد و یا نتایج قابل اعتماد داشته باشد و همچنین روشهای دیگر اثبات تخمک‌گذاری مانند اندازه‌گیری هورمونی (استرادیول و پروژسترون) بدلیل همپوشانی مقادیر این هورمونها در شرایط طبیعی و غیر طبیعی نمی‌تواند کاربرد بالینی داشته باشد، و نیز از آنجایی که اندازه‌گیری قطر فولیکول بالغ جهت تصمیم‌گیری دوز تجویز شده کلومیفن در سیکل بعدی، زمان تجویز hCG، تعیین زمان مقاربت، بررسی ارتباط زمانی وقایع تخمدانی و رحمی و در نتیجه پیشگویی عاقبت درمان نازائی اهمیت فراوان دارد. استفاده از سونوگرافی بعنوان ابزاری غیر تهاجمی و بر پایه بررسی متوالی و حتی روزانه جهت اهداف فوق نقشی مهم و اساسی را ایفا می‌کند^(۴).

هدف از مطالعه اخیر تعیین بهترین روز انجام یک سونوگرافی منفرد به جای سونوگرافی متوالی به منظور کاهش هزینه و استرس این بیماران و دستیابی به روشی ساده، ارزان و عملی تر جهت کنترل این بیماران طی سیکل درمانی می‌باشد. مطالعات قبلی در این زمینه وجود نداشته و بررسی جهت تعیین بهترین روز انجام فقط یکبار سونوگرافی برای اولین بار در این مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفته است.

روش تحقیق

این مطالعه به روش مقطعی، توصیفی (Cross-sectional) انجام شده و طریقه نمونه‌گیری از جامعه مورد مطالعه تصادفی است. تعداد ۱۵۰ بیمار نازا که بصورت اولیه یا ثانویه مبتلا به عدم تخمک‌گذاری بودند از روز سوم سیکل قاعدگی به مدت ۵ روز تحت درمان با سترات کلومیفن به میزان ۱۰۰ میلی گرم روزانه قرار گرفتند و در

با توجه به شکل فوق در روزهای مورد مطالعه اندازه فولیکول بالغ حداکثر ۲۹ میلی متر می باشد و اندازه ۳۰ میلی متر و بیشتر که در این مطالعه حداکثر ۳۲ میلی متر بوده است بعنوان کیست فولیکولی مطرح می شود.

جدول ۱: توزیع فراوانی ضخامت آندومتر در روزهای متوالی ۱۵-۱۲

ضخامت آندومتر (میلی متر)			
روز	>۵۵, -۸۵,	> ۸۵, -۱۲	۱۵-۱۲۵,
۱۲	۸۴ درصد	۱۶ درصد	۰
۱۳	۶۲ درصد	۳۷ درصد	۱ درصد
۱۴	۴۰ درصد	۶۰ درصد	۰
۱۵	۳۲ درصد	۶۷ درصد	۱

بین میانگین قطر فولیکولهای غالب در روزهای ۱۲ با ۱۳، ۱۲ با ۱۴ و ۱۴ با ۱۵ اختلاف معنی داری وجود دارد ($P < 0.001$) اما بین روزهای ۱۳ با ۱۴، ۱۴ با ۱۵، ۱۵ با ۱۴ اختلاف معنی دار نیست.

ارتباط بین قطر فولیکول غالب و ضخامت آندومتر: در روز ۱۲، ۱۳ و ۱۴ همبستگی ناقص ولی در روز ۱۵ همبستگی کامل است. $p = 0.038, 0.029, 0.001$ بر اساس مطالعه حاضر در بیماران تحت درمان ۵۷ درصد فولیکول بالغ داشته، ۳۶ درصد تخمک گذاری نموده و ۷ درصد پاسخی به درمان نداشته اند (جدول ۲). در روز ۱۴ سیکل بیشترین تخمک گذاری صورت گرفته (۱۸ درصد) و در ۴ درصد موارد هر دو تخمدان تخمک گذاری داشتند.

با توجه به جدول (۱) حداقل ضخامت آندومتر در روز ۱۲ سیکل به اندازه ۵۵، -۸۵، میلی متر ۸۴ درصد و حداکثر ضخامت آن در روز ۱۵ سیکل به اندازه ۱۵-۱۲۵، میلی متر ۶۷ درصد بوده.

میانگین سرعت رشد فولیکول در روزهای متوالی بصورت خطی بوده و به میزان 0.878 ± 0.3 میلی متر در روز می باشد. میانگین ضخامت آندومتر در روزهای متوالی نیز بصورت خطی بوده و به میزان $0.568 + 0.3$ میلی متر در روز است. در ۳۶ بیماری که تخمک گذاری داشتند ضخامت آندومتر در ۵ بیمار بدون تغییر، در ۵ بیمار کاهش و در ۳۱ بیمار افزایش ضخامت داشتند که با رشد فولیکول غالب ضخامت آندومتر نیز افزایش یافت.

جدول ۲: توزیع فراوانی تخمک گذاری در روزهای ۱۲، ۱۳، ۱۴، ۱۵

درصد فراوانی	هر دو تخمدان	تخمدان چپ	تخمدان راست	رور تخمک گذاری
۱ درصد	۰	۰	۱	۱۲
۸ درصد	۰	۵	۳	۱۳
۱۸ درصد	۴	۷	۷	۱۴
۹ درصد	۱	۵	۳	۱۵
۳۶ درصد	۵ درصد	۱۷ درصد	۱۴ درصد	جمع کل

بحث

تخمدانها حاوی فولیکولهای زیادی هستند که قطر آنها کمتر از ۵ میلی متر است، طی فاز فولیکولی سیکل قاعدگی یک فولیکول غالب با مکانیسم نامشخص در پاسخ به FSH^۱ رشد می کند. میزان رشد روزانه فولیکول در سیکل خودبخودی حدود ۲ میلی متر بوده تا به قطر ۲۰ میلی متر رسیده و دچار پارگی شود (تخمک گذاری) تخمک گذاری وابسته به رشد و تکامل فولیکول قبل از تخمک گذاری و رخداد حوادث فیزیولوژیک با افزایش ناگهانی هورمون LH^۲ می باشد (۳).

یکی از راههای ارزیابی رشد فولیکول و تشخیص تخمک گذاری استفاده از سونوگرافی بعنوان ابزاری غیر تهاجمی است. پیشرفت در زمینه ناباروری با دستکاری و افزایش تخمک گذاری، بدلیل کشف سیترات کلومیفن و گناد و تروپین یانگی انسان (hMG) حاصل گردیده سونوگرافی متوالی در تعیین دوز کلومیفن و زمان تجویز hCG نیز نقشی حیاتی دارد (۳). همچنین با اندازه گیری قطر فولیکول بالغ می توان زمان مقاربت را با تخمینی دقیق تر مشخص کرد که به مدت یک هفته با گذشت ۵ روز از آخرین روز درمان با کلومیفن و در سیکل های خود به خودی ۳-۴ روز قبل از تخمک گذاری و دو روز بعد از آن است (۶).

کاربرد مهم دیگر سونوگرافی بررسی ارتباط زمانی وقایع تخمدانی و رحمی است به طوری که زمانی که فولیکول غالب حداکثر فعالیت استروژنی خود را دارد اندومتر سه خطی بوده و ۱۰-۱۴ میلی لیتر ضخامت دارد (۱۱)، در این صورت این اندیکس می تواند در تعیین عاقبت درمان نازایی ارزش پیشگویی کننده داشته باشد (۴).

گرچه سن، فاکتور مهمی در نازایی محسوب می شود (۱) و ولی در مطالعه حاضر این عامل به تنهایی روی رشد فولیکول مؤثر نبوده و بین سن بیماران و قطر فولیکول بالغ و ضخامت اندومتر همبستگی وجود نداشت.

سیترات کلومیفن انتخاب نخست برای القاء تخمک گذاری در اکثر بیماران مبتلا به نازایی مربوط به عدم تخمک گذاری می باشد (۱). این دارو یک استروژن صناعی ضعیف است که در مقادیر فارماکولوژیک معمول برای القاء تخمک گذاری بعنوان آنتاگو نیست استروژن عمل می کند (۳).

بیمارانی که تحت القاء تخمک گذاری قرار می گیرند با توجه به پیشرفت هائی که در سالهای اخیر در روشهای تصویر برداری صورت گرفته است، جهت کنترل بطور روز افزون به واحدهای سونوگرافی معرفی می شوند. سونوگرافی در ارزیابی رشد و تکامل فولیکول و اثبات تخمک گذاری نقش مهمی ایفا می کند که نیازمند مطالعه سریال و روزانه برای بررسی رشد فولیکول، محو شدن آن و تشکیل جسم زرد بوده و در نتیجه کاری پر هزینه و مشکل است.

حداکثر قطر فولیکول قبل از تخمک گذاری در سیکل تحت القاء در مطالعه ما 1 ± 2411 میلی متر (با حداکثر قطر ۲۹ و حداقل قطر ۱۷ میلی متر) بدست آمد. این میزان در مطالعه Kerin^۳، 0.4 ± 2376 و در مطالعه Hamilton و همکاران که با مطالعه ۱۵۸ سیکل حاصل شد 1 ± 245 میلی متر بوده است. در بررسی حاضر توزیع فراوانی قطر فولیکول بالغ در روزهای متوالی، ۳۰-۱۵ میلی متر و در ۷۰ درصد موارد در روز ۱۳ سیکل تحت القاء بوده است. میانگین سرعت رشد فولیکول در روزهای متوالی بصورت خطی و به میزان 0.3 ± 0.873 میلی متر در روز بدست آمد. طبق منابع با افزایش استرادیول فولیکولی قطر فولیکول بالغ افزایش یافته و سرعت رشد آن بطور متوسط ۲-۱ میلی متر روزانه است (۳). براساس مطالعه Renould^۳ و همکاران در فاز قبل از تخمک گذاری در سیکل های خودبه خودی، فولیکول ۳ میلی متر رشد می کند تا به حداکثر قطر ۳۲-۱۶ میلی متر برسد (۴). در بررسی کفایت اندومتر با سونوگرافی

1- Follicule Stimulation Hormone

2- LH surge

فولیکول غالب و ضخامت اندومتر بیشترین همبستگی در روز ۱۴ سیکل بوده یعنی زمانی که فولیکول غالب حداکثر فعالیت استروژنی را دارد.

با توجه به اینکه بیشترین قطر فولیکول بالغ در روز ۱۳ سیکل تحت القاء بوده و بیشترین میزان تخمک گذاری روز ۱۴ سیکل صورت گرفته است و بعد از انجام تخمک گذاری به دلیل ایجاد پارگی در فولیکول نسای سونوگرافی آن محو می شود، و نیز با توجه به هزینه بالای درمانهای نازایی، مقدور نبودن انجام سونوگرافی متوالی و استرس بالای بیماران نازا، برای ارزیابی پاسخ به درمان و رشد فولیکول، تصمیم گیری در مورد تعیین دوز دارو در سیکل بعدی، تعیین زمان مقاربت در سیکل تحت القاء و نیز تعیین زمان انجام IUI در برنامه های ART، بهترین زمان جهت انجام یک سونوگرافی واحد را روز ۱۳ سیکل تحت القاء پیشنهاد می نمایم.

مشخص شده که حداقل ضخامت اندومتر برای وقوع حاملگی ۹ میلی متر بوده و اگر ضخامت اندومتر کمتر از ۶ میلی متر باشد حاملگی رخ نمی دهد (۴). در بررسی ما حداقل ضخامت اندومتر روز ۱۲ سیکل بین ۸۵-، ۵۵ میلی متر و حداکثر آن روز ۱۵ سیکل بین ۱۵-، ۱۲۵ میلی متر حاصل شد. میانگین ضخامت اندومتر در روزهای متوالی نیز بصورت خطی و به میزان 0.03 ± 0.568 میلی متر روزانه بدست آمد.

طبق منابع موجود میزان تخمک گذاری با استفاده از سیترات کلومیفن در این بیماران ۸۰ درصد و میزان حاملگی از ۲۵ تا ۴۹ درصد متغیر بوده است (۳). در بررسی ما در بیماران تحت درمان ۵۷ درصد فولیکول بالغ داشته، ۳۶ درصد تخمک گذاری نموده و ۷ درصد پاسخی به درمان نداشته اند و بیشترین میزان تخمک گذاری در روز ۱۴ سیکل صورت گرفته است. همچنین بین افزایش قطر

منابع

- 1- Mylene W, Daniel J S. Infertility in : Jonathan S B, Rebecca R, Paula H, Eli A, Novak's Gynecology . 13 th ed. Philadelphia : Wolters; 2002 . 973-1046 .
- 2- Leon S, Robert G, Nathan K. Infertility & induction of ovulation in : Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 6 th ed. : A Wolters Klumer . 1999 ; 1013-1032 & 1097-1114 .
- 3- Keye M, Chang R. Treatment of ovulatory dysfunction : key M. Evaluation and treatment infertility; 1995; 1-700.
- 4- Bomsel – Helmreich O. Ultrasound and the preovulatory human follicle, Oxford Rev Report Biol 1985; 7-1
- 5- Wiseman DA . infertility in : Rumack CM . Diagnostic ultrasound London : Harcourt Health Sciences Company ; 1998. 1407-37.
- 6- Grabam D , Quaye Interventional Ultrasound in Gynecology . In : John A, Rock TE. Linde's Operative Gynecology. 8 th ed . Lippincott Raven ; 1996 . 115-25 .
- 7- Kerin JF, Edmonds DK, Warner GM, etal. Morphological and functional relations of graafian follicle growth to ovulation in women using ultrasonic, laparoscopic and biochemical measurements . Br J Obstet Gynaecol 1981 ; 88: 81-90 .
- 8- Eden JA, place J, Carter GD, etal . The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume obstet Gynecol 1989 : 73 : 187-990 .
- 9- Ritchie WGM, Ultrasound in the evaluation of normal and induced ovulation , Fertile Steril 1985 : 43. 169
- 10- Smith YR, Randolph Jr JF, Chirman GM, etal : comparison of low – technology and high – technology monitoring of clomiphene citrate ovulation induction . Fertile Steril 1998 : 70-167 .
- 11- Jaffe, Robert B; a Randomized Double – blind comparison of perifollicular vascularity and endometrial receptivity in ovulatory women taking clomiphene citrate at two different times . Obstet Gynecol Survy. 58(6) June 2003-393-394 .