

## ارزیابی ذخیره تخمدانی به وسیله آزمون چالش کلومیفن

نویسندگان:

مهتاب زینال زاده\*

استادیار گروه زنان و زایمان و فلوشیپ نازایی دانشگاه علوم پزشکی بابل

زهرا بصیرت

استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی بابل

کریم ... ماهیان

استاد گروه پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی بابل

مهرانگیز باغی

کارشناس مامایی

تاریخ ارائه: ۸۵/۹/۱۲ تاریخ پذیرش: ۸۶/۳/۱

### Evaluation of Ovarian Reserve with Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT)

#### Abstract

**Introduction:** Anovulation, as irregular menstrual cycle, causes 40% of infertility. Determining of the response to ovulation induction in these patients appears to be important at the beginning of the treatment. The aim of this study was to evaluate ovarian reserve with clomiphene citrate challenge test.

**Material and Methods:** This descriptive study was performed in the year 2003, on 56 infertile women less than 40 years old who were candidate for micro injection in Infertility Center in Babol. Baseline FSH on day 3 of cycle was measured. They were given 100 mg of oral clomiphene citrate on days 5-9 of their cycles, and FSH on day 10 of cycle was measured again. A long protocol was used for ovulation induction in all patients. FSH on day 3 plus FSH on day 10 of cycle less than 26 mIU/ml was considered as normal CCCT. Data was analyzed by t-test and fisher exact test and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Result:** In this study, mean age of patients was  $31.1 \pm 9.1$  years old. From 56 cases, forty nine had normal CCCT, and 38 of 49 cases had suitable ovarian reserve. seven cases had abnormal CCCT and five of them had suitable ovarian reserve. The mean of CCCT result was  $15.5 \pm 9.1$  mIU/ml. The most cases who had normal CCCT and suitable ovarian reserve were less than 35 years old. But there were no significant differences between normal and abnormal CCCT groups in women less than or above 35 years. Also, there were no significant differences between two groups in follicle number, fertilized oocyte and number of embryos transferred.

**Conclusion:** In evaluation of ovarian reserve not only CCCT results, but also age, basal FSH level and antral follicular number must be considered.

**Key words:** Ovarian reserve, Clomiphene Citrate Challenge Test (CCCT), Infertility

آدرس:

بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، دفتر گروه زنان، دکتر مهتاب زینال زاده

تلفن: ۰۹۱۱۱۱۲۸۰۰ (تلفن همراه): ۰۱۱۱) ۲۲۲۳۵۹۴-۶

## مقدمه

ناباروری عدم وقوع بارداری با وجود نزدیکی مکرر و بدون پیشگیری به مدت یکسال است که نشانگر کاهش توانایی برای بارداری و تولید مثل بوده و عوامل مردانه عامل ۲۵٪ از موارد نازایی است (۱). ۴۰٪ علت ناباروری زنان مربوط به عدم تخمک گذاری، ۴۰٪ به علت پاتولوژی در لوله ها و لگن و کمتر از ۱۰٪ به علت غیرطبیعی بودن آناتومی دستگاه تناسلی و بیماریهای متابولیک است (۲). در مورد عامل تخمدانی اختلالات تخمک گذاری شامل عدم تخمک گذاری و نارسایی مرحله لوتئال است. اختلالات تخمک گذاری اغلب به صورت چرخه های قاعدگی نامنظم، کاهش قاعدگیها یا قطع آن می باشد. سابقه چاقی، کاهش شدید وزن، ترشح شیر از پستان، هیرسوتیسم یا آکنه اغلب با اختلالات تخمک گذاری همراه هستند. مهمترین مشکلات بالینی همراه با عدم تخمک گذاری و ناباروری، تخمدان پلی کیستیک<sup>۱</sup> (PCOD)، نارسایی زودرس تخمدان<sup>۲</sup> (POF)، نقصان ذخیره تخمدانی، افزایش بیش از حد پرولاکتین خون و آمنوره با منشاء هیپوتالاموس است (۲).

روشهای درمانی متعددی در بیماران نازا بکار می رود که شایعترین آنها تحریک تخمک گذاری، تزریق اسپرم داخل رحم (IUI)<sup>۳</sup> و سپس لقاح خارج رحمی (IVF)<sup>۴</sup> و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)<sup>۵</sup> می باشد. یکی از راههای مشخص کننده پیش آگهی درمان در این بیماران ارزیابی ذخیره تخمدانی است که شامل ارزیابی FSH و استرادیول پایه، آزمون چالش کلومیفن سیترات<sup>۶</sup> و آزمونهای تحریک GnRH می باشد. آزمون چالش کلومیفن سیترات یک روش قابل قبول و با ارزش جهت تعیین ذخیره تخمدانی است که شامل اندازه گیری سطح پایه FSH در روز سوم سیکل به همراه سطح FSH در روز دهم سیکل پس از مصرف روزانه ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن سیترات طی

روزهای ۵-۹ سیکل قاعدگی است، که اگر مجموع FSH روز سوم و دهم بیشتر از ۲۶ mIU/ml باشد، غیر طبیعی تلقی می شود و بیماران با ذخیره تخمدانی کافی در روز دهم سطوح طبیعی از FSH را خواهند داشت. مکانیسم اصلی برای سرکوب FSH، افزایش تولید مهار کننده و یا افزایش سطوح استرادیول ثانویه به رشد فولیکول در اثر مصرف کلومیفن است. که ارزش پیشگویی کننده خوبی برای تخمک گذاری موفق و میزان حاملگی دارد (۳).

تامهو<sup>۷</sup> در مقایسه آزمون چالش کلومیفن و FSH پایه نشان داد که میزان FSH روز دهم بیشتر از ۱۲mIU/ml، در ۸۵٪ موارد منجر به حذف سیکل و در ۱۰۰٪ موارد با عدم موفقیت در حاملگی همراه است (۴). ولادیمیر<sup>۸</sup> انجام آزمون چالش کلومیفن را بهترین عامل تشخیص پاسخ تخمدانی می داند (۵). هنریک<sup>۹</sup> انجام آن را قبل از سیکلهای IVF توصیه می کند، ولی پیش آگهی این آزمون، نسبت به اندازه گیری FSH پایه به همراه تعداد فولیکول های پایه مشخص نیست (۶). از طرفی درمان اختلالات تخمک گذاری پیش آگهی مطلوبی دارد (۲). القاء موفق تخمک گذاری به انتخاب مناسب بیمار بستگی دارد و معمولاً کلومیفن سیترات به عنوان موثرترین راه، باید اولین درمان انتخابی در زنان دچار عدم تخمک گذاری یا کاهش تخمک گذاری با تولید طبیعی استروژن و سطح طبیعی FSH باشد. پاسخ مناسب تخمدان در القاء تخمک گذاری به ذخیره تخمدانی مرتبط است. بین ذخیره تخمدانی و سطح FSH سرم در روز سوم ارتباط وجود دارد. سطح FSH جهت جبران کاهش پاسخ تخمدان به تحریک افزایش می یابد (۷). FSH به میزان زیاد در هر سنی مربوط به موجودیت کمتر تخمک ها است و بالا رفتن سن سبب افت بیشتر کیفیت تخمک می گردد (۷). این مطالعه به منظور ارزیابی ذخیره تخمدانی توسط آزمون چالش کلومیفن انجام شده است.

1- PCOD: Polycystic Ovarian Disease

2- POF: Primature Ovarian Failure

3- IUI: Intra Uterine Insemination

4- IVF: In Vitro Fertilization

5- ICSI: Intra Cytoplasmic Sperm Injection

6- CCCT: Clomiphene Citrate Challenge Test

7- Tamho

8- Vladimirov

9- Hendriks

## روش کار

فرد به خصوص در مورد بیمارانی که قبلاً در برنامه ART<sup>۱</sup> بوده اند و با توجه به پیشرفت سیکل قبلی، توسط متخصص زنان تنظیم گشت. با رسیدن فولیکول ها به قطر ۱۸mm، HCG<sup>۲</sup> ۱۰,۰۰۰ واحد تزریق شد. ۳۴ ساعت بعد از تزریق HCG فولیکول آسپیره شده و تخمک استخراج شده در آزمایشگاه تحت لقاح با اسپرم همسر به روش ICSI قرار گرفت. سیکلهای خاتمه یافته، تعداد آمپولهای مصرفی، تعداد روزهای تحریک و تعداد فولیکول های کشیده شده، تعداد تخمک به دست آمده، مرحله بندی اووسیت ها، تعداد تخمک لقاح یافته، تعداد جنین انتقال یافته، درجه بندی جنین های منتقل شده و سرانجام نتیجه حاملگی براساس  $\beta$ HCG مثبت، ۱۶ روز بعد از انتقال جنین در پرسشنامه، ثبت شد. سپس این داده ها پس از کدگذاری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و آزمونهای آماری تی و آزمون دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و  $p < 0.05$  معنی دار تلقی شد.

## نتایج

میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $31/1 \pm 9/1$  سال بود که در محدوده ۱۹-۴۰ سال قرار داشتند. ۳۹ نفر از افراد مورد مطالعه سن کمتر از ۳۵ سال و ۱۷ نفر سن بیشتر از ۳۵ سال داشتند. مدت نازایی افراد بین ۱ تا ۲۸ سال با میانگین  $9/1 \pm 6/8$  سال بود. تعداد کل HMG دریافتی  $4/17 \pm 5/44$  عدد بود که بین ۱۹ تا ۸۷ عدد متغیر بود. میانگین مدت زمان تحریک یعنی از زمان شروع HMG تا روز دریافت HCG در افراد مورد مطالعه  $2/5 \pm 7/12$  روز بوده است. میانگین نتیجه آزمون چالش کلومیفن سیترات (CCCT)،  $1/9 \pm 5/15$  بود که در محدوده ۳ تا  $8/44$  قرار داشت که ۴۹ نفر از افراد مورد مطالعه CCCT طبیعی داشتند و ۷ نفر آزمون چالش کلومیفن سیترات بیشتر از ۲۶ (غیر طبیعی) داشتند که بیشترین افراد دارای CCCT طبیعی در محدوده سنی کمتر از ۳۵ سال قرار داشتند (جدول

این مطالعه توصیفی در سال ۱۳۸۲ بر ۵۶ بیمار مبتلا به نازایی که برای درمان با روشهای کمک باروری انتخاب شده بودند و به بیمارستان بابل مراجعه کرده بودند، انجام شد. بیماران بالای ۴۰ سال سن و یا با FSH پایه بیش از ۲۰ mIU/ml از مطالعه حذف شدند. ابتدا FSH پایه روز سوم بیماران اندازه گیری شد، سپس به بیمار ۱۰۰ mg کلومیفن سیترات، تولید کارخانه داروسازی ایران هورمون به صورت خوراکی طی روزهای ۵-۹ سیکل داده شد و سپس روز دهم مجدداً FSH اندازه گیری شد. FSH توسط کیت رادیوم به روش الیزا توسط یک آزمایشگاه اندازه گیری شد. مجموع FSH روز سوم و دهم کمتر از ۲۶ mIU/mL به عنوان آزمون چالش کلومیفن سیترات طبیعی و بالاتر از آن به عنوان آزمون غیر طبیعی در نظر گرفته شد (۱). سپس در سیکل بعدی بیمار تحت تحریک تخمک گذاری<sup>۱</sup> قرار گرفت به این ترتیب که از ابتدای شروع سیکل، قرصهای ضد بارداری LD به مدت ۲۰ روز تجویز شد. سپس از روز ۵۰،۲۱ میلی گرم آمپول سوپرفکت<sup>۲</sup> ساخت کارخانه هوخست<sup>۳</sup> آلمان روزانه به مدت ۸ روز تزریق شد و از روز دوم سیکل آینده جهت بیمار، گنادوتروپین (HMG) نوع سوئیسی با نام تجاری منورال<sup>۴</sup> ساخت شرکت بیوکمیکال<sup>۵</sup> SA (ISBA) و یا HMG نوع آلمانی با نام تجاری منوپور<sup>۶</sup> ساخت کارخانه فرینگ دانمارک<sup>۷</sup> تزریق شد. بیماران تقریباً هر روز در میان تحت سونوگرافی ترانس واژینال جهت بررسی میزان رشد فولیکول ها قرار گرفتند. سونوگرافی توسط دستگاه FFSONIC با پروپ ۵ مگاهرتز و توسط متخصص زنان و زایمان که از نتایج CCCT اطلاعی نداشت، انجام شد. میزان دریافت HMG براساس رشد فولیکول و طبق نیاز هر

- 1- Induction of ovulation
- 2- Busereline
- 3- Hoechst-AG
- 4- Menoral
- 5- Institute Biochemical
- 6- Menopur
- 7- Ferring-Denmark

8- Assissted Reproductive tchnology  
9- Human Chorionic Gonadotropin

مورد سیکل درمانی ادامه یافته، ۲ مورد تخمک به دست نیامد (در هر دو مورد CCCT طبیعی بود)، در ۴ مورد لقاح صورت نگرفت (که CCCT در ۲ مورد طبیعی و در ۲ مورد مختل بود) و در ۲ مورد (با CCCT طبیعی) نیز به دلیل توقف تقسیمات میتوزی، جنین برای انتقال وجود نداشت که در مجموع ۳۵ مورد انتقال جنین صورت گرفت. میانگین تعداد موارد لقاح یافته و جنین به دست آمده برای هر فرد به ترتیب  $4/9 \pm 3/6$  (۰ تا ۱۳ عدد) و  $4/1 \pm 1/2$  (۱ تا ۸ عدد) بود.

۱). در ۱۳ مورد (۲۳/۲٪) به دلیل نداشتن فولیکول مناسب (کمتر از ۳ فولیکول غالب) لغو سیکل انجام شد که دو مورد CCCT غیر طبیعی داشت و در ۴۳ مورد (۷۶/۸٪) دیگر با توجه به تشکیل فولیکول مناسب، سیکل تحریک ادامه یافت که ۵ مورد CCCT غیر طبیعی داشتند. میانگین تعداد فولیکول ها  $11 \pm 6/6$  عدد بود که در محدوده ۲ تا ۲۸ قرار داشت میانگین تعداد تخمکهای به دست آمده از این فولیکولها  $9/1 \pm 6/4$  بوده که در محدوده صفر تا ۲۶ قرار داشت. از میان ۴۳

جدول ۱: توزیع فراوانی ذخیره تخمدانی در بیماران مبتلا به نازایی تحت درمان با ART در دو گروه سنی در سال ۱۳۸۲ در مراکز نازایی بابل

سن	ذخیره تخمدانی CCCT			pvalue
	دارد (تعداد٪)	ندارد (تعداد٪)	کل (تعداد٪)	
کمتر از ۳۵ سال	طبیعی	۲۶ (۷۶/۴)	۳۴ (۱۰۰)	۰/۳۸۱
	مختل	۳ (۶/۰)	۵ (۱۰۰)	
بیشتر از ۳۵ سال	کل	۲۹ (۷۴/۳)	۳۹ (۱۰۰)	۰/۶۶۹
	طبیعی	۱۲ (۸۰)	۳ (۲۰)	
	مختل	۲ (۱۰۰)	۲ (۱۰۰)	
	کل	۱۴ (۸۲/۳)	۱۷ (۱۰۰)	

مورد (۸۸/۹٪) دارای آزمون CCCT طبیعی و یک مورد دارای آزمون مختل بودند. در ۳۹ موردی که تخمک در مرحله سوم (بالغ) داشتند ۳۴ مورد (۸۷/۲٪) CCCT طبیعی و ۵ مورد (۱۲/۸٪) CCCT مختل بود. در ۲۰ مورد جنین با درجه A وجود داشت که در ۱۹ مورد (۹۵٪) آزمون CCCT طبیعی بود. در ۲۶ موردی که جنین با درجه B وجود داشت، آزمون CCCT در ۲۵ مورد (۹۶/۲٪) طبیعی بود و در ۷ موردی که جنین در درجه C بود ۶ مورد (۸۵/۷٪) آزمون طبیعی بود.

در این مطالعه در زنان کمتر از ۳۵ سال، بین دو گروه با CCCT طبیعی و مختل، اختلاف معنی داری از لحاظ نخایر تخمدانی وجود نداشته است. همچنین در زنان بالای ۳۵ سال نیز بین دو گروه اختلاف معنی داری از لحاظ نخایر تخمدانی مشاهده نشده است. از ۷ مورد CCCT مختل، ۵ مورد (۷۱/۵٪) دارای فولیکول های مناسب بودند. از ۸ موردی که تخمک در مرحله یک (تخمک نابالغ) داشتند ۶ مورد (۷۵٪) آزمون CCCT طبیعی و ۲ مورد (۲۵٪) CCCT مختل داشتند. ۹ بیماری که تخمک در مرحله دوم (بینابینی) داشتند ۸

جدول ۲: توزیع فراوانی نتیجه حاملگی برحسب آزمون چالش کلومیفن سیترات در دو گروه سنی در سال ۱۳۸۲ در مراکز نازایی بابل

سن	نتیجه حاملگی CCCT			p
	مثبت (تعداد٪)	مختل (تعداد٪)	طبیعی (تعداد٪)	
کمتر از ۳۵ سال و ۳۵ سال	مثبت	۱ (۴/۸)	۲۰ (۹۵/۲)	۰/۸۴
	منفی	-	۴ (۱۰۰)	
بیشتر از ۳۵ سال	مثبت	۱ (۲۰)	۴ (۸۰)	۰/۷۷
	منفی	۱ (۲۰)	۵ (۱۰۰)	

## بحث

در این مطالعه از ۵۶ بیمار، ۸۷/۵٪ CCCT طبیعی و ۱۲/۵٪ CCCT غیرطبیعی داشتند. در مطالعه ای که توسط توبار هیکس<sup>۱</sup> انجام شد، ۱۲۳ بیمار مراجعه کننده تحت انجام آزمون چالش کلومیفن سیترات قرار گرفتند از مجموع ۱۲۳ بیمار (۶۹/۱٪) ۸۵ بیمار آزمون چالش کلومیفن سیترات طبیعی و (۳۰/۸٪) ۲۸ بیمار CCCT غیرطبیعی داشتند (۸). سزمیسکی<sup>۲</sup> و همکارانش جهت تعیین قدرت پیش گویی آزمون چالش کلومیفن سیترات در درمان IVF بر ۱۴۰ زن، نشان دادند که ۷۶٪ زنان آزمون طبیعی و ۲۴٪ پاسخ غیرطبیعی آزمون داشتند که به عنوان کاهش ذخیره تخمدانی در نظر گرفته شدند (۹). درصد بالاتر CCCT غیرطبیعی در مطالعات ذکر شده، می تواند به علت تفاوت در روش اندازه گیری FSH و روش نمونه گیری و جمع آوری اطلاعات و تعداد نمونه ها در مطالعات مختلف باشد.

در این مطالعه میانگین مدت زمان تحریک بین دو گروه اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشته است (۳۹٪) (p=) و این در حالی است که در مطالعه سزمیسکی تعداد تخمک ها در گروه CCCT طبیعی به طور معنی داری بیشتر از گروه غیرطبیعی بوده است (P</math> /۰۰۱) (۹). اووسیت های لقاح یافته در این مطالعه در گروه CCCT طبیعی  $5/2 \pm 3/45$  به ازای هر فرد و در گروه CCCT مختل  $2/8 \pm 4/2$  به ازای هر فرد بوده است، که با نتیجه مطالعه واندر استیج<sup>۳</sup> که عدم موفقیت در لقاح را در گروه CCCT مختل پایین تر گزارش کرده مطابقت دارد (۱۰). در مورد تعداد جنین های انتقال یافته نیز بین دو گروه CCCT طبیعی و غیرطبیعی اختلاف معنی دار مشاهده نشده، این در حالی است که در مطالعه سزمیسکی تعداد جنین های انتقال یافته در گروه با CCCT طبیعی به طور معنی

داری بیشتر بوده است و تعداد حاملگی و تولد زنده به طور معنی داری در گروه CCCT غیرطبیعی کاهش یافته بود (۸). اگر چه مطالعات مختلفی نشان می دهند که با افزایش سن، احتمال CCCT مختل افزایش می یابد ولی در مطالعه حاضر توزیع فراوانی CCCT بر حسب گروههای سنی کمتر و بیشتر از ۳۵ سال، با یکدیگر اختلاف معنی داری نداشته اند که البته این موضوع می تواند به کم بودن نمونه های با CCCT مختل و تفاوت در روش اندازه گیری FSH در مطالعات مختلف مربوط شود، که در مطالعه وان روگ<sup>۴</sup> و همکارانش نیز آزمونهای ذخیره تخمدانی در مقایسه با سن در پیشگویی حاملگی در نازایی با علل مردانه و علل نامشخص بوده است (۱۱). مطالعه وان ورهیس و اسوانتون<sup>۵</sup> بر نتایج ART، درمانهای کمک باروری از بین عاملهای مختلف موثر در میزان حاملگی، سن را مهمترین عامل در نظر گرفته و عوامل دیگر نظیری هیدروسالپنکس، میوم و ذخیره تخمدانی را نیز موثر دانسته است (۱۲،۱۳).

در این مطالعه ارزیابی ذخیره تخمدانی توسط سونوگرافی واژینال با بررسی تعداد فولیکول ها و با توجه به نتایج CCCT بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد. آبروت<sup>۱</sup> سطح FSH را با ذخیره تخمدانی مرتبط می داند ولی کیفیت تخمکها را بیشتر با سن بیماران ارتباط داده است و پیشنهاد کرده است که سطح FSH بالا میزان حاملگی را در خانمهای جوان کاهش نمی دهد (۱۴). همچنین کامباک<sup>۷</sup> به این نتیجه رسید که افراد جوان با ذخیره پائین تر تخمدانی ممکن است تعداد تخمک کمتری داشته باشند ولی میزان حاملگی کم نخواهد شد (۱۵).

مطالعات مختلفی نیز وجود دارد که نتایج مطالعه حاضر را تأیید کرده و CCCT را روش استاندارد

4- Van Rooig

5- Van Voorhis & Swanton

6- Aubriot

7- Kumbak

1- Tobar Hicks

2- Csemicsky

3- vander stege

برای ارزیابی ذخایر تخمدانی نمی دانند. تانر<sup>۱</sup> نشان داد که در سنین پس از ۴۰ سالگی میزان موفقیت حتی با وجود ذخیره مناسب تخمدانی پایین است ولی زنان جوان با ذخایر محدود تخمدانی ممکن است میزان موفقیت بالایی داشته باشند، وی عنوان می کند کاهش ذخیره تخمدانی نباید به عنوان یک معیار خروج از سیکل‌های ART در نظر گرفته شود و در زنان بالای ۴۰ سال یک آزمون CCCT طبیعی نمی تواند اطمینانی برای موفقیت حاملگی باشد، زیرا کیفیت فولیکول‌ها در این زمان ممکن است از کمیت فولیکول‌ها اهمیت بیشتری داشته باشد (۱۶). لورو<sup>۲</sup> و همکارانش در ارزیابی ذخیره تخمدانی در ۶۰ بیمار اظهار داشتند، اگر چه سطح FSH پایه مرسوم ترین آزمون جهت بیماریابی ذخایر تخمدانی است، ولی ارزش آزمون چالش کلومیفن سیترات نسبت به FSH پایه بیشتر است. نتایج مطالعه وی نشان داد اگر چه آزمونهای زیادی جهت بررسی ذخایر تخمدانی وجود دارد ولی بررسی فولیکول‌های تخمدان به وسیله سونوگرافی قابل اعتمادترین آزمون جهت بررسی ذخایر تخمدانی است. وی عنوان می کند علی رغم تمام نقاط قوت سونوگرافی، ارزش این روش به شخص انجام دهنده بستگی دارد و مطالعات بیشتری جهت اثبات ارزش سونوگرافی را پیشنهاد می کند (۱۷). در این مطالعه در زنان کمتر از ۳۵ سال و بالای ۳۵ سال، بین دو گروه با CCCT طبیعی و مختل اختلاف معنی داری از لحاظ ذخایر تخمدانی وجود نداشت. اما توبارهیکس نشان داد افرادی که CCCT غیرطبیعی دارند نسبت به گروه طبیعی، سن بیشتری دارند (۸). سزمیکسی و چان<sup>۳</sup> نشان دادند که نتایج منفی آزمون چالش کلومیفن ارزش بالایی برای نتایج منفی درمان دارد و انجام این آزمون را قبل از انجام دوره های IVF ضروری می دانند. (۹، ۱۸).

نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد آزمون CCCT دارای ارزش زیادی در ارزیابی ذخایر تخمدانی نیست. با

وجود مطالعات اندک ذکر شده که نتایج مطالعه حاضر را تأیید می کنند، مطالعات زیادی وجود دارند که آزمون چالش کلومیفن سیترات را در ارزیابی ذخایر تخمدانی مفید و موثر می دانند. درمن<sup>۴</sup> و همکارانش با مطالعه تلقیح آزمایشگاهی در افراد مسن پیشنهاد می کنند که با توجه به هزینه بالای IVF و احتمال عدم موفقیت آن در افراد مسن، قبل از انجام IVF باید ذخیره تخمدانی به وسیله آزمون چالش کلومیفن سیترات سنجیده شود (۱۹) نتایج مطالعه یان شوتسکی<sup>۵</sup> و همکارانش بر ۵۵۳ زن که تحت سیکل‌های IVF قرار گرفتند، نشان داد که آزمون چالش کلومیفن سیترات در زنان کمتر از ۴۰ سال سن، با نتایج IVF ارتباط مستقیم دارد. وی اظهار داشته است که سطح FSH تحریک شده در روز دهم، تقریباً مطرح کننده نتایج نامید کننده در IVF می باشد، هر چند که سطح FSH روز سوم طبیعی باشد. وی پیشنهاد می کند قبل از ورود به سیکل IVF، آزمون چالش کلومیفن سیترات حتماً انجام شود (۲۰). این نتایج در مطالعه گالکلی<sup>۶</sup> نیز تکرار شده است، وی نیز با بررسی ۲۲ زن با سن بالای ۳۵ سال، عنوان می کند در بین سه آزمون سطح FSH روز سوم، آزمون چالش کلومیفن سیترات و آزمون تحریکی آگونیست GnRH، آزمون چالش کلومیفن سیترات CCCT قدرت پیشگویی بالاتری نسبت به بقیه دارد (۲۱). همچنین کرسن<sup>۷</sup> نیز ارزش CCCT را در پیشگویی ذخیره تخمدانی اثبات کرده ولی نتوانست ارزشی بالینی برای میزان مهارکننده B به دست آورد (۲۲).

### نتیجه گیری

در اکثر مطالعات انجام شده عدد ثابت و دقیقی برای FSH روز سوم و دهم جهت تعیین پیش آگهی ذخیره تخمدانی ذکر نشده است ولی وات<sup>۸</sup> و همکارانش ذکر می کنند که با وجود سطح FSH روز سوم، بیشتر از ۱۱ mIU/ml و سطح FSH تحریک شده روز دهم، بیشتر از ۱۳/۵ mIU/ml، حاملگی رخ نمی دهد. وی با مطالعه بر

4- Dermam  
5-Yanushotsky  
6- Gulekli  
7- Corson  
8- Watt

1- Toner  
2- Leverro  
3- Chan

۱۰۴ زن بالای ۴۰ سال سن ذکر می کند که نه FSH پایه و نه سطح FSH تحریک شده هیچکدام به طور معنی داری پیشگویی نتایج IVF نمی باشند (۲۳).  
با توجه به نتایج این مطالعه می توان از CCCT در بررسی ذخیره تخمدانی استفاده کرد، ولی باید در کنار آن سن بیمار و بررسی FSH پایه و تعداد فولیکول های پایه را هم مد نظر داشت.

## تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بابل که حمایت مالی این طرح تحقیقاتی را عهده دار بودند و از پرسنل محترم بیمارستان فاطمه زهرا و بیمارستان بابل کلینیک تشکر و قدردانی می گردد.

## خلاصه

مقدمه: اختلالات تخمک گذاری به صورت چرخه های قاعدگی نامنظم، علت ۴۰٪ از ناباروری ها است. تعیین پاسخ این بیماران به درمان های تحریک تخمک گذاری یکی از اقدامات مهم در شروع درمان است. این مطالعه به منظور بررسی ارزش آزمون چالش کلومیفن در ارزیابی ذخیره تخمدانی انجام شده است. روش کار: این مطالعه توصیفی بر ۵۶ خانم نازا با سن کمتر از ۴۰ سال که برای تزریق اسپرم داخل سیتوپلاسمی انتخاب شده بودند، در سال ۱۳۸۲ در مراکز نازایی بابل انجام شده است. در روز سوم سیکل FSH پایه اندازه گیری شد، سپس ۱۰۰ mg کلومیفن سیترات خوراکی در طی روزهای ۵-۹ سیکل داده شد و روز دهم مجدداً FSH اندازه گیری گردید. سپس کلیه بیماران که به روش درمانی طولانی تحریک تخمک گذاری شده بودند و مجموع FSH روز سوم و دهم آنان کمتر از ۲۶mIU/mL بود، به عنوان مواد آزمون کلومیفن طبیعی در نظر گرفته شدند. داده ها با استفاده از آزمون های آماری تی تست و آزمون دقیق فیشر تجزیه و تحلیل و  $p < 0/05$  معنی دار تلقی شد.

نتایج: در این مطالعه میانگین سنی بیماران  $31/1 \pm 9/1$  سال بود. از ۵۶ نفر، ۴۹ نفر دارای آزمون چالش کلومیفن سیترات (CCCT) طبیعی بودند که ۳۸ نفر از این تعداد ذخیره تخمدانی مناسب داشتند و ۷ نفر CCCT غیر طبیعی داشتند که ۵ نفر دارای ذخیره مناسب بودند. میانگین نتیجه آزمون چالش کلومیفن  $9/1 \text{ mIU/ml} \pm 1/5$  بوده و اکثر افرادی که دارای CCCT طبیعی و ذخیره تخمدانی مناسب بودند، کمتر از ۳۵ سال سن داشتند ولی اختلاف معنی داری در سنین پایین و بالای ۳۵ سال بین گروه CCCT طبیعی و غیر طبیعی از نظر ذخیره تخمدانی وجود نداشت. همچنین بین میانگین تعداد فولیکول، تخمک های لقاح یافته و تعداد جنین های منتقل شده نیز در دو گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه در ارزیابی ذخیره تخمدانی، سن بیمار، سطح FSH پایه و تعداد فولیکول های پایه علاوه بر آن آزمون چالش کلومیفن را باید مد نظر داشت.

کلمات کلیدی: ذخیره تخمدانی، آزمون چالش کلومیفن، ناباروری

## References

1. Vander Spuy ZM, Albertes PJ. Ovarian reserve. Reproductive medicine in twenty first centry. London: Delong Zimmer co; 2000.295-303.
2. Ryan K, Berkowitz R, Barbeiri R, Duniaf A, Kistner S. Gynecology and women's health. 7<sup>th</sup> ed.Philadelphia: Lippincot co; 1999. 13, 325-45.
3. Speroff L, Glass R, Kase NI. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, sixthed, LW 8 w com.Philadelphia:Lippincot Willims and Wilkins; 2005. 1017-18, 1119.
4. TamboT, DalePO,LundeG,Norman N. Prediction of response to controlled ovarian hyperstimulation. A comparsion of basal and clomiphene citrate challenge test. Obstet Gynecol 1993; 82: 539.

5. Vladimirov IK, Tacheva DM, Kainov KB, Ivanova AV, Blagoeva VD. Prognostic value of some ovarian reserve tests in poor responders. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272(1): 74-9.
6. Hendriks DJ, Broekmans FJ, Bancsi LF, De jong FH, Looman CW, Te Velde ER. Repeated clomiphene citrate challenge testing in the prediction of outcome in IVF: a comparison with basal markers for ovarian reserve. *Hum Reprod* 2005; 20(1): 163-9.
7. Bnyalos RP, Daneshmand S, Brzechffa PR. Basalestradiol and follicle stimulating hormone predict fecundity in women of advanced reproductive age undergoing ovulation induction therapy. *Fertil steril* 1997; 68: 272.
8. Tobar Hicks AB, Fox MD, Sanchez Rumos likaunitz AM, Freeman MF. Clinical characteristics of patients with an abnormal clomiphene citrate challenge test. *Amj obstet cynecol* 2003; 189(2): 348-52.
9. Csemiczky G, Havlin J, Fried G. Predictive power of clomiphene citrate challenge test for failure of in vitro fertilization treatment. *Acta obstet gynecol scnd* 2002; 81(10): 954-61.
10. Vander stege JG, Vander linden PS. Useful predictors of ovarian stimulation response in women undergoing in vitro fertilization. *Gynecol obstes invest* 2001; 52(1): 43-6.
11. Van Rooij IA, Broekmans FJ, Hunault CC, et al . Use of ovarian reserve tests for the prediction of ongoing pregnancy in couples with unexplained or mild male infertility. *Reprod Biomed Online* 2006; 12(2): 182-90.
12. Van voorhis BJ. Outcomes from assisted reproductive technology. *Obstet Gynecol* 2006; 107(1): 183-200.
13. Swanton A, Child T. Reproduction and ovarian ageing. *J Br Menopause Soc* 2005; 11(4): 126-31.
14. Aubriot FX. Is the concentration of plasma FSH a criterion for refusal?. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*(paris) 2005; 34(7pt2): 5S27-5S29.
15. Kumbak B, Oral E, Kahraman S, Karlikaya G, Karagozoglu H. Young patients with diminished ovarian reserve undergoing assisted reproductive treatments: a preliminary report. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(3): 294-9.
16. Toner JP. Ovarian reserve female age and the chance for pregnancy. *Minerra gincol* 2003; 55(5): 399-406.
17. Leverro CO, Nappi L, Mei LL, Earriero C, Tartagni M. Evaluation of functional ovarian reserve in 60 patients. *Reprod biomed online* 2003; 7(2): 200-4.
18. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Ho PC. Antral follicle count and FSH concentration after clomiphene citrate challenge test in the prediction of ovarian response during IVF treatment. *Hum Reprod* 2005; 20(6):1647-54.
19. Derman SG, Seifer DB. In vitro fertilization in the older patients. *Curr womans health Rep* 2003; 3(5): 375-83.
20. Yanushpolsky EH, Hurwitz S, Tikh EI, Racowsky C. Predictive usefulness of cycle day 10 follicle stimulating hormone level in a clomiphene citrate challenge test for in vitro fertilization outcome in women younger than 40 years of age. *Fertil steril* 2003; 80(1): 111-15.
21. Gulekli B, Bulbul Y, Onvural A, Yorukoglu K, Posaci C, Demir N, Erten O. Accuracy of ovarian reserve test. *Hun Repord* 1999; 14(11): 2822-6.
22. Corson SL, Guttman J, Batzer FR, Wallace H, Klein N, Soules MR. Inhibin B as a test of ovarian reserve for in fertile women. *Hum repord* 1999; 14(11): 2818-21.
23. Watt AH, Legedza AT, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and follicle stimulating hormone levels in women over 40 years of age undergoing in vitro fertilization. *J Assist repord centry* 2000; 17(5): 264-8.
24. Dubey AK, Wang HA, Duffy P, Penzias AS. The correlation between follicular measurement. Oocyte morphology and fertilization rate in an in vitro fertilization program. *Fertil steril* 1995; 64(4): 787-90.
25. Ectors FJ, Vander halmen P, Nijs M, Cerhaegen G, Delvigne A. Relationship of human follicular diameter with oocyte fertilization and development after in vitro fertilization of intracytoplasmic sperm injection. *Ham repord* 1997; 12(9): 2002-8.