

بررسی تأثیر اتینیل استرادیول بر روی مهار اثرات آنتی-استروژنی کلومیفن سیترات در آندومتر بیماران نابارور تحت تزریق داخل رحمی اسپرم

نویسندگان: دکتر مرضیه فریمانی^{۱*}، دکتر عاطفه ضیائی^۲، دکتر شهلا نصرالهی^۳ و دکتر مهرانگیز زمانی^۳

۱. دانشیار گروه زنان و نازایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان
۲. دستیار گروه زنان و نازایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان
۳. استادیار گروه زنان و نازایی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

E-mail: dr_farimani@yahoo.com

نویسنده مسئول:

چکیده

مقدمه و هدف: کلومیف یک داروی مؤثر و ارزان در تحریک تخمک‌گذاری و سوپراوولاسیون در بیماران نابارور است و باعث ۹۰-۸۰ درصد تخمک‌گذاری در بیماران می‌شود ولی میزان حاملگی با آن تقریباً یک دوم این میزان است که علت آن اثرات آنتی-استروژنی کلومیفن خصوصاً بر روی آندومتر و سرویکس است. هدف از این مطالعه ارزیابی تجویز اتینیل استرادیول در مهار اثرات آنتی-استروژنیک کلومیفن سیترات در آندومتر و اثرات آن بر نتایج بارداری بوده است. به این منظور جمعیت بیماران کاندید تلقیح داخل رحمی (IUI)، به منظور حذف تأثیر عامل استروژن بر عامل سرویکال به طور همزمان انتخاب شدند.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه تجربی (Clinical Trial) دو سکو کور ۶۲ بیمار که به علت ناباروری به علل مختلف کاندید IUI بودند و واجد شرایط زیر بودند، پس از کسب رضایت وارد مطالعه شدند. در ۳ ماه اخیر هیچ‌گونه دارویی جهت تخمک‌گذاری مصرف نکرده باشند، شاخص توده بدنی کمتر از ۳۰ و $FSH \leq 12$ همراه با سطوح نرمال پرولاکتین - TSH و تستوسترون داشته که یا به‌طور طبیعی قاعده می‌شدند و یا با پروژسترون خونریزی (Withdrawal) می‌کردند. این بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول کلومیفن را از روز پنجم (۱۰۰mg) به مدت ۵ روز و EE (اتینیل استرادیول) از روز ۸ به میزان ۰/۰۵ mg دریافت کردند و گروه بعدی فقط کلومیفن را با شرایط فوق دریافت کردند سپس روز ۱۴-۱۲ هر دو گروه از نظر تعداد و ساین فولیکول، ضخامت و نمای آندومتر با سونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفته و در صورت وجود فولیکول $< 18,10000$ واحد HCG دریافت و ۳۶ ساعت بعد IUI می‌شدند.

نتایج: میانگین ضخامت آندومتر و نمای آن در دو گروه تغییر نکرد. استرادیول تأثیری روی تعداد فولیکول غالب نداشت ولی آهنگ رشد فولیکول در گروه دریافت‌کننده استرادیول کندتر بود که این اختلاف با $p=0/001$ معنادار بود. همچنین عدم پاسخ به دارو و میزان کنسل شدن سیکل در گروه استرادیول بیشتر بود که این اختلاف $p=0/005$ معنادار بود. میزان حاملگی در گروه استرادیول + کلومیف اندکی بیشتر از گروه کلومیف بود (۱۴/۳ درصد در مقابل ۹/۷ درصد).

نتیجه‌گیری: استرادیول نه تنها تأثیری روی افزایش ضخامت آندومتر و نمای آن نداشت بلکه دارای اثرات منفی روی رشد فولیکول و افزایش میزان کنسل شدن سیکل شد، اما میزان حاملگی در گروه دریافت‌کنندگان استرادیول کمی بیشتر بود که این اختلاف گرچه از نظر آماری معنادار نیست اما از نظر کلینیکی ارزشمند است، و نیاز به بررسی بیشتر دارد.

واژه‌های کلیدی: اتینیل استرادیول، تلقیح داخل رحمی، کلومیفن

دوماهنامه علمی - پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال شانزدهم - شماره ۷۹
اسفند ۱۳۸۷

وصول: ۸۵/۱۲/۷

ارسال اصلاحات: ۸۶/۶/۳۱

دریافت اصلاحات: ۸۶/۱۲/۱۰

ارسال اصلاحات: ۸۷/۴/۲۲

دریافت اصلاحات: ۸۷/۶/۲۵

پذیرش: ۸۷/۷/۳۰

مقدمه

سوپراواولاسیون یکی از درمان‌های رایج در اغلب علل نابارداری است. IUI نیز با قرار دادن مقدار مناسب اسپرم متحرک در رحم همزمان با القای تخمک‌گذاری سبب افزایش میزان باروری می‌گردد [۱].

در بیماران نابارور شانس حاملگی بدون هیچ‌گونه درمان در هر سیکل حدود ۱/۳-۴/۱ درصد است، که با استفاده از IUI در سیکل طبیعی این شانس به ۳/۸ درصد می‌رسد، میزان بارداری با استفاده از کلومیفن به ۵/۶ درصد، کلومیفن به همراه IUI ۸/۳ درصد و گنادوتروپینی ۷/۷ درصد، گنادوتروپین + IUI شانس به ۱۷/۱ درصد در هر سیکل و با IVF این شانس به ۲۰/۷ درصد در طی یک سیکل خواهد رسید [۲].

کلومیفد یک فرآورده غیراستروئیدی صنعتی و آگونیست، آنتاگونیست استروژن است. کلومیفن در هیپوتالاموس با اثرات آنتاگونیست استروژن باعث افزایش ضربان GnRH و تحریک هیپوفیز و گنادوتروپین‌ها و در نهایت تحریک تخمدان می‌شود. کلومیفد باعث ۸۰-۹۰ درصد تخمک‌گذاری در بیماران می‌شود در حالی که ۵۰-۴۰ درصد موارد حاملگی اتفاق می‌افتد. این اختلاف شاید ناشی از اثرات آنتی‌استروژن کلومیفد در رحم، سرویکس و واژن باشد به طوری که ۵۰ درصد مصرف‌کنندگان واجد کیفیت موکوسی نامطلوب بوده‌اند. یکی از مهم‌ترین اثرات نامطلوب کلومیفد، آتروفی آندومتر است [۲و۱]. در مورد مصرف استروژن اضافی جهت خنثی کردن این عوارض محققین مختلف نتایج متفاوتی را ذکر کردند. اغلب مطالعات قبلی دلالت بر عدم تأثیر EE بر نتایج بارداری داشتند ولی مطالعات بعدی توسط ساندریو (Sandro G) و همکاران در ۴ مرکز ناباروری در سال ۱۹۹۹ حاکی از تأثیر مثبت EE با مکانیسم مهار اثرات کلومیفد روی آندومتر و افزایش میزان باروری داشت [۳]. در مورد نقش ضخامت آندومتر بر نتایج باروری، چه در IUI و چه در IVF/ICSI مطالعات و نتایج مختلفی وجود دارد. در بعضی مطالعات ضخامت کم‌تر از ۶mm با اثر سوی روی باروری همراه بوده است [۴] به هر حال بر اثر مثبت ضخامت آندومتر بر نتایج باروری در مطالعات بسیاری

تأکید شده است [۴، ۵، ۶ و ۷]. در دیگر مطالعات از استروژن جهت افزایش ضخامت استفاده شده است که در بعضی از آن‌ها با بهبود نتایج همراه بوده است [۳ و ۵]. هدف از این تحقیق بر روی اثر اتینیل استرادیول در مهار اثرات ضد استروژنی کلومیفد است با توجه به ارزانی و عدم عوارض جانبی و عدم نیاز به کنترل دقیق کلومیفد هر گونه روش کمکی که به افزایش میزان باروری با این دارو شود از نظر کلینیکی بسیار با ارزش است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک مطالعه بالینی تصادفی دو سوکور بود. بیماران نابارور که به علل مختلف از جمله عدم تخمگذاری، علل مردانه و غیره (بدون علت مشخص، اندومتروپوری، چسبندگی خفیف و...) کاندید IUI بودند پس از کسب رضایت کتبی با شرایط ذیل وارد مطالعه شدند.

۱- سن بین ۲۰-۳۵ سال،

۲- $FSH \leq 12$ و سطح پرولاکتین، TSH و تستوسترون طبیعی در زمان شروع دارو،

۳- $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ (به علت حذف موارد مقاومت به کلومیفد،

۴- HSG نرمال.

بیمارانی که در طی ۲ ماه اخیر از دارو جهت تحریک تخمگذاری استفاده کرده بودند، و یا در شرح حال بیمار سابقه جراحی لگنی، و در صورت انجام لاپاراسکوپی شواهدی به نفع چسبندگی قابل توجه لگنی داشتند، از مطالعه حذف شدند. سپس اطلاعات مربوط به سن، علت و مدت ناباروری ثبت می‌شد.

از تمام بیماران در روز ۵-۳ قاعدگی سونوگرافی انجام می‌شود و در صورت وجود مناطق هیپواکو $> 12 \text{ mm}$ و ضخامت آندومتر $> 6 \text{ mm}$ از مطالعه خارج می‌شوند. سپس بیماران به طور تصادفی در دو گروه مساوی ۳۱ نفره قرار گرفتند. گروه A از روز ۵ سیکل 100 mg/day کلومیفد به مدت ۵ روز و سپس از روز ۸ سیکل 5 mg درصد EE به مدت ۵ دریافت کردند و گروه B با همان شرایط، تنها 100 mg/day کلومیفد به مدت ۵ روز دریافت کردند.

از گروه B بود ولی این اختلاف با $p=0/9$ قابل توجه آماری نبود.

۲۲ مورد از گروه A نمای ۳ خطی آندومتر داشتند (۷۳/۳ درصد) که این موارد در گروه B ۲۸ نفر بود (۹۰/۳ درصد) که نشان می‌دهد در گروه مصرف‌کنندگان کلومید + EE نمای ۳ خطی از شیوع کم‌تری برخوردار بوده ولی این اختلاف از نظر آماری قابل توجه نبوده است $p=0/084$ (جدول ۱).

از نظر تعداد فولیکول غالب در گروه A $2/83 \pm 2/75$ و در گروه B $2/63 \pm 2/61$ بود که تعداد فولیکول در گروه A بیش‌تر از B بود. ولی این اختلاف از نظر آماری معنادار نبوده است (NS) $p=0/68$.

یک یافته ضمنی ولی جالب طی این مطالعه، اختلاف در سایز فولیکول غالب در گروه A $17/35 \pm 0/03$ mm و در گروه B $21/2 \pm 3/38$ mm بوده است که نشان می‌دهد دریافت‌کنندگان EE میانگین سایز فولیکول کم‌تری داشتند که این اختلاف با $p=0/001$ از نظر آماری معنادار است و به این معنا است که استرادیول آهنگ رشد فولیکول را مهار کرده است (جدول ۲).

از نظر عدم پاسخ به درمان در گروه A ۹ مورد معادل ۹ درصد و در گروه B یک مورد معادل (۳/۲ درصد) عدم پاسخ داشتند که این اختلاف از نظر آماری با $p=0/005$ معنادار بود و به این معنا است که استرادیول روی رشد فولیکول غالب اثر مهاری داشته است.

بیماران از نظر آندومتر مطلوب و غیرمطلوب روز ۱۴-۱۲ مورد بررسی قرار گرفتند. آندومتر مطلوب آندومتر بین $6-12$ mm بود و آندومتر <6 و >12 نامطلوب تلقی شدند. نمای آندومتر مطلوب در گروه A $66/7$ درصد و در گروه B $80/6$ درصد بود که این اختلاف از نظر آماری معنادار نبود $p=0/21$.

به بیمارانی که پاسخ مناسب به اینداکشن نداشتند HCG تزریق نشد و توصیه به نزدیکی زمان‌بندی شد (جدول ۲). ۲ بیمار گروه A در روز ۱۴-۱۲ اوولاسیون خودبخود داشتند که IUI نشدند و یک مورد به‌علت آندومتر فوق‌العاده نازک $1/2$ mm توصیه شد نزدیکی زمان‌بندی شده

از تمام بیماران در روز ۱۴-۱۲ سیکل سونوگرافی واژینال به عمل می‌آمد و اطلاعات مربوط به تعداد، سایز فولیکول‌ها ضخامت و نمای آندومتر یادداشت می‌شد و در صورتی که سایز فولیکول غالب به ۱۸ رسیده بود IU 10000 HCG تزریق می‌شد و ۴۰-۳۶ ساعت بعد بیماران IUI می‌شدند و از روز بعد تمام بیماران 50 mg پروژسترون تزریقی دریافت می‌کردند. ۱۴ روز بعد BHCG اندازه‌گیری می‌شد و در صورت $BHCG > 25$ ، پروژسترون ادامه می‌یافت و در هفته ۶ با سونوگرافی واژینال از نظر وجود ساک حاملگی مورد بررسی قرار می‌گرفتند. سپس داده‌ها توسط برنامه آماری SPSS و آزمون تی‌تست (t-test)، کای اسکوئر (Chiquare) و فیشر (Fisher Exact) تحلیل شدند.

نتایج

از گروه A یک نفر به‌علت عدم مراجعه به بیمارستان فاطمیه از مطالعه حذف شد. میانگین سن در گروه A، $25/56 \pm 4/32$ و در گروه B $25/22 \pm 3/95$ که با $p=0/751$ اختلاف آماری قابل توجهی از نظر سن بین دو گروه وجود نداشت.

از نظر مدت ناباروری در گروه A $3/98 \pm 2/59$ و در گروه B $3/87 \pm 2/74$ که با $p=0/87$ اختلاف آماری قابل توجهی از نظر مدت ناباروری در دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

از نظر علت ناباروری علی‌رغم انتخاب تصادفی دو گروه شایع‌ترین علت در دو گروه متفاوت بود در گروه A عامل مردانه (۳۳/۳ درصد) و در گروه B عامل تخمگذاری (۴۱/۹ درصد) بود و به‌طور کلی عدم تخمگذاری و عامل مرد بیش‌ترین درصد علل ناباروری را در هر دو گروه تشکیل می‌داد (جدول ۱).

به جزء یک مورد که در گروه A رحم دو شاخ داشت تمام بیماران دارای HSG طبیعی بودند، و حداقل یک لوله رحمی باز داشتند.

میانگین ضخامت آندومتر در گروه A $7/47 \pm 2/63$ mm و در گروه B $7/53 \pm 2/12$ mm بود که میانگین در گروه A کم‌تر

جدول ۱. مقایسه عوامل مؤثر شایع بر موفقیت باروری در مطالعه بررسی تأثیر اتینیل استرادیول بر روی مهار اثرات آنتی استروژنی کلومیفن سیترات در آندومتر بیماران نابارور تحت تزریق داخل رحمی اسپرم

P-Value	کلومیفن	کلومیفن+استرادیول	گروه‌های مطالعه
۰/۷۵	۲۵/۵۶±۴/۳۲	۲۵/۵۶±۴/۳۲	میانگین سن
۰/۸۷	۳/۸۷±۲/۴۷	۳/۹۸±۲/۵۹	مدت باروری
	%۳۸/۷	%۳۳/۳	علت ناباروری (مردانه)
	%۴۰/۹	%۲۳/۳	علت ناباروری (اولاتوری)
۰/۶۸	۲/۶۱±۲/۶۳	۲/۸۳±۲/۷۵	تعداد فولیکول
**۰/۰۰۱	۱۷/۳۵±۵/۰۳	۱۷/۳۵±۵/۰۳	سایز
۰/۹	۷/۵۳±۲/۱۲	۷/۴۷±۲/۶۳	ضخامت آندومتر
۰/۸۴	%۹۰/۳	%۷۳/۳	درصد نمای III
**۰/۰۰۵	%۹۶/۸	%۷۰	درصد پاسخ به COH
۰/۶۹	%۹/۷	%۱۴/۳	درصد + BHCG

جدول ۲. مقایسه نمای آندومتر بر حسب وضعیت مطلوب بودن در مطالعه بررسی تأثیر اتینیل استرادیول بر روی مهار اثرات آنتی استروژنی کلومیفن سیترات در آندومتر بیماران نابارور تحت تزریق داخل رحمی اسپرم

P.value*	جمع		نمای آندومتر غیرمطلوب ضخامت آندومتر < ۱۲ و کم‌تر از ۶mm		نمای آندومتر مطلوب ضخامت آندومتر ۱۲-۶mm		گروه مطالعه
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
p=۰/۲۱ Non Significant	۱۰۰	۳۰	۳۳/۳	۱۰	۶۶/۷	۲۰	مصرف‌کننده کلومیفن + اتینیل استرادیول
	۱۰۰	۳۱	۱۹/۴	۶	۸۰/۶	۲۵	مصرف‌کننده کلومیفن

* Pearson chi-square test

جدول ۳. مقایسه نتایج βHCG (میزان باروری) در مطالعه بررسی تأثیر اتینیل استرادیول بر روی مهار اثرات آنتی استروژنی کلومیفن سیترات در آندومتر بیماران نابارور تحت تزریق داخل رحمی اسپرم

P.value*	جمع		βHCG مثبت		βHCG منفی		گروه مطالعه
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	
p=۰/۶۹ Non Significant	۱۰۰	۲۸	۱۴/۳	۴	۸۵/۷	۲۴	مصرف‌کننده کلومیفن + استرادیول
	۱۰۰	۳۱	۹/۷	۳	۹۰/۳	۲۸	مصرف‌کننده کلومیفن

* Fisher's Exact test

تأثیری روی تعداد فولیکول غالب نداشته است ولی یک یافته ضمنی ولی جالب طی این مطالعه تأثیر مهاری استروژن روی آهنگ رشد فولیکول بود که این تأثیر در هیچ یک از مطالعات قبلی ذکر نشده و نیاز به توجه و بررسی بیشتر دارد. همچنین عدم پاسخ به درمان در گروه A بیش تر از گروه B بوده است که ممکن است مربوط به افزایش ناباروری به دلیل سایر علل در گروه A و یا اثرات عمیق مهار استرادیول روی رشد فولیکولها بود که از نظر آماری با $p=0/005$ از نظر آماری معنادار بوده است که این مسأله نیز در تحقیقات قبلی دیده نشده است.

اما مطالعات ساندر و در سال ۱۹۹۹ استرادیول سبب افزایش میزان باروری در گروه مصرف کنندگان کلومید شده بود که علت آنها بهبود وضعیت آندومتر و تسهیل لانه گزینی آمبریو ذکر شده بود.

در مطالعه ما میزان حاملگی در مصرف کنندگان استرادیول به همراه کلومید $14/3$ درصد بود که نسبت به مصرف کنندگان کلومید به تنهایی $9/7$ درصد اندکی بیشتر بود که این اختلاف از نظر آماری قابل توجه نبوده است. با توجه به این که در مطالعات متعددی افزایش ضخامت آندومتر دلیل افزایش بارداری آورده شده است [۱۱ و ۱۰]، اما افزایش میزان باروری هر چند به میزان ناچیز در گروه دریافت کننده استرادیول با توجه به عدم افزایش ضخامت و بهبود نمای آندومتر در این گروه و اهمیت آن از نقطه نظر کلینیکال نیاز به بررسی بیشتری از نظر تأثیر این دارو بر سایر علل احتمالی مؤثر در لانه گزینی دارد.

منابع

- Jonathan SB, Eliy A, Paula AH. Novak's gynecology. 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Leon S, Robert HG, Nathan GK. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
- Sandro G, Hossien G, Antonio M, Scotto CV. Use of ethinyl estradiol to reverse the antiestrogenic effect of clomiphene citrate in patient undergoing intrauterine insemination fertility and sterility Journal. USA 2000; 73(1): 85-89.

داشته باشد. ۲ بیمار گروه A و یک بیمار گروه B به علت کیفیت بد اسپرم همسر IUI نشدند. از نظر میزان حاملگی در گروه A ($14/3$ درصد) و در گروه B ($9/7$ درصد) بود که این اختلاف از نظر آماری با $p=0/69$ اختلاف معنادار نبود (جدول ۳).

بحث

همانطور که در نتایج نشان داده شده است، بین سن، مدت ناباروری اختلاف قابل توجهی وجود نداشته است. اما علی رغم تفهیم تصادفی بین دو گروه از نظر علت ناباروری توزیع یکسان نبوده است در گروه کلومیفن + استرادیول شیوع علل تخمک گذاری، مردانه و سایر علل به ترتیب $23/3$ ، $33/3$ و $43/4$ درصد بوده است که در گروه سوم علل سرویکال، غیر قابل توجه و آندومترئوزیس آورده شده است. که این علل در گروه کلومیفن به تنهایی به ترتیب $40/9$ ، $38/7$ و $19/4$ درصد بوده است. در مطالعه انجام شده در همین مرکز شیوع موفقیت در بارداری بسته به علل تخمک گذاری، سرویکال، غیر قابل توجه، آندومترئوزیس و مردانه به ترتیب $23/1$ ، $16/7$ ، $18/8$ ، $7/7$ و $9/4$ درصد ذکر شده است [۸] با توجه به تفاوت بین دو گروه از نظر علل ناباروری اختلاف بین دو گروه ممکن است قابل توجه باشد.

در این مطالعه بین دو گروه از نظر ضخامت و نمای آندومتر بین در گروه باردار و غیر باردار تفاوت آماری قابل توجه نبوده است (جدول ۲). این مطالعه نتوانست نظرات دال بر تأثیر استرادیول بر ضخامت آندومتر و بهبود شانس بارداری در این گروه را تأیید کند. در مطالعات قبلی توسط کی چانک در سال ۱۹۹۵ و بتمن (Batman) در سال ۱۹۹۰ استرادیول سبب افزایش میزان باروری در مصرف کنندگان کلومید نشده بود [۹ و ۸]. در این مطالعه خلاف مطالعه ساندر و [۳] و همکاران در ۱۹۹۹ و مطالعه گرلی (Gerli) در ۲۰۰۰ افزودن استرادیول به کلومید در مهار اثرات نامطلوب کلومید روی ضخامت و نما آندومتر نه تنها اثر مطلوب نداشته بلکه آندومتر III و میانگین ضخامت آندومتر هر چند ناچیز از گروه کلومید کم تر بوده است. از نظر تعداد فولیکول غالب استرادیول هیچ

- intrauterine insemination. *Acta Med Iranica*. 2007; Vol.45, No2, 101-106.
8. P.Kovacs, Sz Matyas, K Bonda and S G Kaali. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Human Repro*. 2003; vol.18, No.11, pp.2337-2341.
 9. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 2007; 87(4):799-804.
 10. Kenneth JR, Rass SB, Rubert LB. *Kistner's gynecology and woman's health*. 7th ed. Baltimore: Mosby, 1999.
 11. William RK, R. Jeffery C, Rabert W. *Rebar infertility evaluation and treatment*. 1st ed. Philadelphia: W.B Saunder's, 1995.
 4. Pierson RA. Imaging the endometrium: are there predictors of uterine receptivity? *J Obstet Gynaecol Can*. 2003; 25(5):360-8.
 5. Gerli S, Gholami H, Manna C, Di Frega AS, Vitiello C, Unfer V. Use of ethinyl estradiol to reverse the anti estrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 73(1):85-9.
 6. Barros Delgado JC, Rojas Ruiz JC, Molina Munguie AC, Villalobo Acosta S, Sanchez Solis V, Barroso Villa G, Gavino Gavino F. Prognostic factors of pregnancy in intrauterine insemination. *Ginecol Obstet* 2006; 74(12):611-25.
 7. M. Farimani and I Amiri. Analysis of prognostic factors for successful outcome in patients undergoing