

## مقایسه اثرات درمانی کاربرد دو رژیم درمانی کلومیفن و لتروزول در بیماران نابارور تخمک‌گذار (نازایی با فاکتور بینابینی مردانه و نازایی بدون علت) تحت IUI (Intra uterin insemination)

دکتر معصومه حاجی شفیعی<sup>۱</sup>، دکتر شاکر سالاری لک<sup>۲</sup>، دکتر لیلا پورفرزان<sup>۳</sup>، نازیلا کیارنگ<sup>۴</sup>

تاریخ دریافت ۸۷/۰۳/۲۲، تاریخ پذیرش ۸۷/۱۱/۰۲

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** امروزه حدود ۱۵-۱۰٪ زوجین دچار نازایی می‌باشند. علل عمده نازایی عبارتند از: مشکلات تخمک‌گذاری، فاکتور لوله و پرتونال، فاکتور رحمی و فاکتور مردانه. ۱۵-۱۰٪ علل نازایی نامشخص است و به آن نازایی غیرقابل توجیه می‌گویند. درمان نازایی غیرقابل توجیه و نازایی با فاکتور مردانه بینابینی تحریک تخمک‌گذاری و انجام IUI است. قبلاً تحریک تخمک‌گذاری در زنان تخمک‌گذار محدود به استفاده از کلومیفن سترات بود ولی امروزه استفاده از داروهای مختلف از جمله مهارکننده‌های آرماتاز در تحریک تخمک‌گذاری در این بیماران مطرح می‌باشد. هدف این مطالعه مقایسه اثر درمانی کلومیفن و لتروزول در بیماران با نازایی غیرقابل توجیه و نازایی با فاکتور مردانه بینابینی می‌باشد.

**مواد و روش کار:** در این پژوهش ۲۰۶ زوج نازا با نازایی غیرقابل توجیه یا نازایی با فاکتور مذکر بینابینی وارد مطالعه شدند. بیماران به‌طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به یک گروه کلومیفن و به گروه دیگر لتروزول داده شد. جهت رسیدن فولیکول‌ها در صورت نیاز HMG تجویز می‌شد. بعد رسیدن فولیکول به بیمار HCG داده و ۳۶-۴۰ ساعت بعد IUI انجام می‌گرفت. تعداد فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر، تعداد آمپول HMG مصرفی، رخداد حاملگی، رخداد سقط و رخداد حاملگی چند قلو در هر گروه با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** تعداد آمپول مصرفی در گروه لتروزول  $2/94 \pm 3/3$ ، در گروه کلومیفن  $1/86 \pm 1/8$  بود. ( $P < 0/05$ ) ضخامت آندومتر در گروه لتروزول  $11/03 \pm 1/86$  و در گروه کلومیفن  $10/8 \pm 1/23$  بود. ( $P < 0/05$ ) تعداد فولیکول رسیده در گروه لتروزول  $1/86 \pm 1/03$  در گروه کلومیفن  $1/04 \pm 1/10$  بود. ( $P > 0/05$ ) رخداد حاملگی در گروه لتروزول  $37/36$ ٪ و در گروه کلومیفن  $20/19$ ٪ بود. ( $P < 0/05$ ) رخداد حاملگی چند قلو در گروه لتروزول  $3/81$ ٪ و در گروه کلومیفن  $3/15$ ٪ بود ( $P > 0/05$ ) و رخداد سقط در گروه لتروزول  $29/73$ ٪ و در گروه کلومیفن  $25/5$ ٪ بود ( $P < 0/05$ ).

**بحث و نتیجه گیری:** مصرف لتروزول جهت تحریک تخمک‌گذاری در زوجین نازا با فاکتور مذکر بینابینی و نازایی بدون علت با میزان حاملگی بیشتری همراه است. لذا می‌تواند به‌عنوان خط اول درمان تحریک تخمک‌گذاری در این زوجین بکار رود.

**کلید واژه‌ها:** لتروزول، کلومیفن، نازایی با فاکتور مذکر بینابینی، نازایی بدون علت، IUI

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیستم، شماره اول، ص ۸-۱۲ بهار ۱۳۸۸

آدرس مکاتبه: ارومیه، بیمارستان کوثر بخش نازایی، تلفن تماس: ۰۹۱۴۳۴۱۶۷۴۵

Email: d\_hajshafiha@yahoo.com

<sup>۱</sup> استادیار گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، فلوشیپ نازایی (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> دانشیار اپیدمیولوژی گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> رزیدنت زنان و زایمان

<sup>۴</sup> پرستار بخش IVF بیمارستان مطهری ارومیه

## مقدمه

امروزه ۱۵-۱۰٪ زوجین دچار نازایی می‌باشند. از علل نازایی می‌توان به فاکتور مردانه و زنانه اشاره کرد. فاکتور مردانه خود به فاکتور مذکر بینابینی و شدید تقسیم می‌گردد. یکی از درمان‌های فاکتور مذکر بینابینی استفاده از روش تحریک تخمک‌گذاری و IUI می‌باشد. درحالی‌که در فاکتور مذکر شدید باید از روش‌های کمک باروری IVF یا ICSI استفاده گردد. از فاکتورهای زنانه می‌توان عمدتاً به فاکتور لوله، تخمک‌گذاری، رحمی و سرویکال اشاره نمود. با این حال ۱۵-۱۰٪ موارد نازایی علتی ندارند و به‌عنوان نازایی بدون علت تقسیم‌بندی می‌گردند. امروزه فاکتور سرویکال نیز در گروه نازایی بدون علت طبقه بندی می‌گردد چون درمان آن مثل نازایی بدون علت تحریک تخمک‌گذاری و انجام IUI می‌باشد.

درمان اولیه نازایی با فاکتور مذکر بینابینی و نازایی بدون علت تحریک تخمک‌گذاری و انجام IUI می‌باشد. داروی عمده‌ای که تاکنون جهت تحریک تخمک‌گذاری در این زنان مورد استفاده قرار می‌گرفته کلومیفن سیترات بوده است. از لتروزول جهت تحریک تخمک‌گذاری در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استفاده می‌شود ولی مطالعات کمتری در مورد اثرات درمانی لتروزول در زنان تخمک‌گذار انجام شده است.

هدف این مطالعه بررسی اثرات درمانی کلومیدولتروزول در زنان تخمک‌گذار با نازایی بدون علت یا نازایی با فاکتور مذکر بینابینی است تا شاید با مقایسه اثرات درمانی این دو دارو بتوانیم در انتخاب داروی بهتر در تحریک تخمک‌گذاری این زوجین آن‌ها را یاری نماییم.

## مواد و روش کار

در این پژوهش زوجین نازای مراجعه کننده به بخش کوثر بعد از تشکیل پرونده براساس معاینات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی از نظر علل نازایی طبقه بندی می‌گردند. آزمایشات درخواستی شامل اسپرموگرام، بررسی هورمونال و هیستروسالپینگوگرافی می‌باشد.

از معیارهای ورود به مطالعه زنان ۳۵ ساله یا کمتر، زوجین نابارور با فاکتور مذکر بینابینی، (یعنی زوجینی که در اسپرموگرام تعداد تام اسپرم متحرک آن‌ها بیشتر از ۱۰ میلیون و کمتر از ۲۰ میلیون و تعداد اسپرم با مورفولوژی طبیعی ۱۴ درصد یا بیشتر داشتند. (۱) و زوجین با نازایی بدون علت بودند که در بررسی‌های به‌عمل آمده، تخمک‌گذار بوده و اسپرموگرام، HSG و بررسی هورمونال نرمال داشتند و علتی برای نازایی آن‌ها وجود نداشت (۱،۲،۴). معیارهای خروج از مطالعه زنان با سن بالای ۳۵ سال، وجود تست‌های هورمونی غیرطبیعی، اسپرموگرام غیرطبیعی شدید

(تعداد اسپرم کمتر از ۱۰ میلیون و مورفولوژی طبیعی کمتر از ۱۴٪)، وجود HSG غیرطبیعی چه از نظر حفره رحمی یا از نظر انسداد لوله‌های رحمی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود. بعد انتخاب زوجین مورد مطالعه آن‌ها به‌طور تصادفی و یک در میان به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول ۱۰۴ نفر تحت درمان با کلومیفن سیترات ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم (ساخت شرکت ایران هورمون تهران - ایران) روزانه از روز سوم تا هفتم سیکل قرار گرفته و گروه دوم ۱۰۲ نفر تحت درمان با لتروزول ۵-۲/۵ میلی‌گرم (ساخت همان شرکت) روزانه از روز سوم تا هفتم سیکل قرار می‌گرفتند.

لازم به ذکر است که بیماران روز دوم یا سوم سیکل تحت سونوگرافی واژینال پایه با سونوگرافی توشیبا مدل ۱۹۹۵ ساخت ژاپن قرار می‌گرفتند و در صورت نداشتن کیست تخمدان درمان برای بیماران شروع می‌شد. در ادامه براساس رشد فولیکول طی انجام سونوگرافی واژینال در روز نهم یا دهم سیکل در صورت ضرورت جهت ادامه رشد فولیکول آمپول HMG (ساخت کشور آلمان) به درمان افزوده می‌شد. تعداد آمپول براساس میزان رشد فولیکول تعیین می‌گشت. وقتی حداقل یک فولیکول به قطر ۲۰-۱۹ میلی‌متر می‌رسید آمپول HCG (پرگنیل ساخت شرکت داروپخش ایران با همکاری شرکت ارگانون) با دوز ۵۰۰۰ واحد عضلانی تزریق می‌شد و ۴۰-۳۶ ساعت بعد IUI انجام می‌شد. ضخامت اندومتر، تعداد فولیکول‌های رسیده در پرونده بیمار ثبت می‌گردید. در صورتی که تعداد فولیکول‌ها ۶ عدد یا بیشتر بود به خاطر احتمال OHSS سیکل کنسل می‌شد و IUI انجام نمی‌گرفت. حاملگی براساس چک  $\beta$ HCG بعد ۳-۲ روز تاخیر پررود اثبات می‌شد و ۲ هفته بعد مثبت شدن  $\beta$ HCG بیمار تحت سونوگرافی قرار می‌گرفت و وضعیت حاملگی و چند قلو بودن آن بررسی می‌شد. بیمار طی ۲۰ هفته حاملگی ماهانه ویزیت می‌شد تا رخداد سقط مورد ارزیابی قرار گیرد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در مورد متغیرهای کمی از آزمون T مستقل و در مورد داده‌های کیفی از آزمون کای دو و فیشر استفاده گردید. جهت تصمیم‌گیری معنی‌دار روابط  $P < 0/05$  ملاک قضاوت قرار گرفت.

## یافته‌ها

نتایج بدست آمده از این پژوهش در جداول زیر به‌طور کامل آمده است.

همان‌گونه که در جدول ۱ می‌بینیم انتخاب جمعیت مورد مطالعه در هر دو گروه به‌طور مناسب صورت گرفته است ( $p > 0/05$ ).

همان‌گونه که در جدول ۲ مشاهده می‌شود از نظر سن و تعداد فولیکول رسیده تفاوت معنی‌داری در دو گروه دیده نمی‌شود ولی

از نظر ضخامت آندومتر و تعداد آمپول مصرفی در دو گروه تفاوت معنی داری وجود دارد.

### جدول شماره (۱): ارزیابی علت ناباروری در گروه‌های تحت

مداخله

جمع	ناباروری غیرقابل توجیه	فاکتور مذکور بینابینی	علت ناباروری	
			گروه‌های تحت مداخله	گروه‌های تحت مداخله
۱۰۲ (/۱۰۰)	۷۱ (/۶۹/۶)	۳۱ (/۳۰/۴)	لتروزول	
۱۰۴ (/۱۰۰)	۶۷ (/۶۴/۴)	۳۷ (/۳۵/۶)	کلومیفن	
۲۰۶ (/۱۰۰)	۱۳۸ (/۶۷)	۶۸ (/۳۳)	جمع	

### جدول شماره (۲): ویژگی‌های مورد مطالعه در گروه‌های تحت

مداخله

P.value	گروه کلومیفن	گروه لتروزول		گروه‌های تحت مداخله
		تعداد	میانگین و انحراف معیار	
P>۰/۰۵	۲۷/۱۶±۵/۱۲	۱۰۴	۲۶/۸۱±۴/۵۹	سن
P<۰/۰۵	۲/۱۸±۱/۸۶	۱۰۴	۲/۹۴±۳/۳	تعداد آمپول
P<۰/۰۵	۸/۲۳±۱/۰۸	۱۰۴	۷/۸۶±۱/۰۳	ضخامت آندومتر (میلی‌متر)
P>۰/۰۵	۲/۱۰±۱/۰۴	۱۰۴	۱/۸۷±۱/۰۳	تعداد فولیکول رسیده

### جدول شماره (۳): ارزیابی رخداد حاملگی، سقط و حاملگی

چندقلویی در گروه‌های تحت مداخله

P.value	گروه مصرف کننده کلومیفن	گروه مصرف کننده لتروزول	گروه‌های تحت مداخله
P<۰/۰۵	۲۰ (/۱۹/۲)	۳۷ (/۳۶/۳)	رخداد حاملگی
P<۰/۰۵	۵ (/۲۵)	۱۱ (/۲۹/۲۳)	رخداد سقط
P>۰/۰۵	۳ (/۱۵)	۳ (/۸/۱)	حاملگی چندقلویی

در این مطالعه میزان رخداد حاملگی در مصرف کنندگان لتروزول بیشتر از مصرف کنندگان کلومیفن بود ولی میزان سقط نیز در مصرف کنندگان لتروزول از مصرف کنندگان کلومیفن بیشتر بود. حاملگی چندقلو در مصرف کنندگان کلومیفن بیشتر از مصرف کنندگان لتروزول بود.

### بحث و نتیجه گیری

امروزه اهمیت استفاده از لتروزول به‌عنوان داروی خط اول تحریک تخمک‌گذاری در بیماران دچار مشکلات تخمک‌گذاری از نوع PCOS مشخص شده است ولی اهمیت استفاده از آن به‌عنوان داروی خط اول تحریک تخمک‌گذاری در بیماران تخمک‌گذار در دست بررسی و مطالعه می‌باشد مطالعات انجام شده در این زمینه نتایج متناقضی در بر داشته‌اند نتایج این مطالعات به‌صورت خلاصه در جدول ۴ آمده است.

به‌طور کلی در پژوهش انجام گرفته در مرکز نازایی کوثر ارومیه تفاوت‌های بدست آمده از نظر تعداد آمپول‌های مصرفی، ضخامت آندومتر و ریت حاملگی و سقط در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود. P<۰/۰۵ ولی تفاوت در حاملگی چندقلویی و تعداد فولیکول رسیده از نظر آماری بین دو گروه معنی‌دار نبود. P>۰/۰۵ میزان کم حاملگی در گروه کلومیفن می‌تواند با اثرات ضد استروژنی این دارو مطابقت داشته باشد که ارزش مصرف قرص لتروزول را افزایش می‌دهد. از طرفی ضخامت کمتر آندومتر در گروه مصرف کننده لتروزول ارزش این دارو را زیر سوال نمی‌برد چرا که در مطالعه ما ریت حاملگی در گروه مصرف کننده لتروزول بیشتر بوده است.

یکی از نکات مهم در درمان بیماران نابارور افزایش حاملگی با تعداد کم فولیکول رسیده می‌باشد تا عوارض دارویی حین درمان

در مطالعه ما اگرچه آمپول مصرفی در مصرف کنندگان لتروزول بیشتر بوده است ولی باز ارزش مصرف لتروزول را زیر سوال نمی برد چرا که شاید هزینه درمان را تا حدودی افزایش داده است ولی با توجه به نتیجه نهایی آن که بالا بودن میزان حاملگی است ارزشمند می باشد.

کاهش یابد. در مطالعه ما اگرچه تفاوت تعداد فولیکول های رسیده در دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ولی به طور کلی تعداد فولیکول های رسیده در گروه مصرف کننده لتروزول کمتر از گروه مصرف کننده کلومیفن بود که این از مزایای مصرف لتروزول یعنی عوارض کمتر دارویی و کمتر بودن ریت حاملگی چند قلو می باشد.

**جدول شماره (۴): ارزیابی نتایج پژوهش ما با پژوهش های دیگران**

متغیرها		تعداد فولیکول رسیده		ضخامت آندومتر		تعداد آمپول مصرفی		رخداد حاملگی		میزان سقط		حاملگی چند قلوبی	
مطالعه انجام شده	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن	لتروزول	کلومیفن
Samuel Lunenfeld (۳)	-	-	کلوئید کمتر از لتروزول بود	-	-	٪۱۱/۱	٪۲۲/۲	-	-	-	-	-	-
Byung Chul Jee M.D (۴)	۵/۶±۲/۴	۳/۲±۱/۷	۹/۱±۱/۷	۹/۳±۱/۷	۸/۴±۲/۳	۲±۲/۸	۱۸/۲	۲۵/۹	۱۸/۲	-	-	در گروه لتروزول کمتر بود.	-
Al-Fazan-H (۵)	۴/۸±۲/۵	۵/۷±۳/۷	۸/۲±۵/۹	۷/۱±۰/۲	-	-	٪۸/۹	٪۱۱/۶	٪۳۶/۶	ذکر نشده بود	-	-	-
Healeys (۶)	-	در گروه لتروزول بیشتر بود.	-	در گروه لتروزول بیشتر بود	-	در لتروزول کمتر نیاز بود	٪۲۰/۹	٪۲۱/۶	-	-	-	-	-
M.Mitwally (۷ و ۸)	نتیجه مقاله پیامد مطلوب حاملگی و میزان کم حاملگی چندقلویی در گروه لتروزول بود (سقط مشابه بقیه روش ها گزارش شده است).												
دکتر رباب داور (۹)	۵/۴±۴/۲	۳/۰۷±۲/۱	۷/۸±۱/۸	۶/۹±۲/۲	مشابه	مشابه	٪۵/۷	٪۹/۵	٪۶۶/۶	٪۲۵	نداشت	٪۳۳	-
مطالعه ما	۲/۱±۱/۰۴	۱/۸۷±۱/۰۳	۸/۲۳±۱/۰۸	۷/۸۶±۱/۰۳	۲/۱۸±۱/۸۶	۲/۹۴±۳/۳	٪۳۶/۳	٪۱۹/۲	٪۲۵	٪۲۹/۷۳	٪۱۵	٪۸/۱	-

### پیشنهادهات

با توجه به نتایج ضد و نقیض مطالعات انجام شده و تعداد اندک تحقیقات و مطالعات صورت گرفته، مطالعات بیشتری لازم است تا بتواند خط اول درمان جهت تحریک تخمک‌گذاری در بیماران تخمک‌گذار را مشخص نماید. با این حال یکی از مهم‌ترین مسائل در درمان زوجین نابارور بروز

حاملگی به‌دنبال درمان است لذا هر درمانی که بتواند ریت حاملگی را در این بیماران افزایش دهد حائز اهمیت می‌باشد. با توجه به این نکته چون میزان حاملگی در مطالعه ما در مصرف کنندگان لتروزول بیشتر بود ما لتروزول را به‌عنوان خط اول درمان تحریک تخمک‌گذاری در زوجین با نازایی غیرقابل توجه و نازایی با فاکتور مذکر بینابینی توصیه می‌کنیم.

### References:

1. Speroff L, Fritz M. Speroff clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7<sup>th</sup> Ed. 2005. P. 1177- 88.
2. Bayar U, Tanrtverdi A, Barut A. Letrozole vs. clomiphene citrate in patient with ovulatory infertility. *Fertil Steril J* 2006; 85:1045-8.
3. Conway S, Georgia M. Inhibitor (Letrozole) shows promising Results in fertility treatment. *J Fertil* 2007; 86: 735- 9.
4. Chul Jee B, Yup Ku S. Use of letrozole versus clonifere citrate combind with gonadotropins in intrautrin insemination cycles. *J Fertil Steril* 2006; 26: 1774-77.
5. Fozan H, Tulandi T. Randomized trial of letrozol versus clomiphene citrate in women under going super ovulation. *J Fertil Steril* 2004; 149: 1561- 3.
6. Healeys T, Biljan T. Effects of Letrozul on super ovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine Insemination. *J Fertil Steril* 2003; 25: 1325-9.
7. Mitwally M, Casper F. Aromatase inhibitor reduces gonadotropins dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. *J Fertil* 2003; 87:1588-97.
8. Mitwally M, Biljan R. Pregnancy out come after the use of an Aromatase inhibitor for ovulation stimulation. *J Obstet Gynecol* 2005; 36: 381- 6.
9. Davar R, Asgharnia M, Tayebi M. Comprasion of the success rate of letrozol and clomiphene citrate in women undergoing IUI. *J Med Sci* 2006; 6 (11): 382-7