مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (38) العدد (3) 2016
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (38) No. (3) 2016

دراسة ميدانية مقارنة بين سيترات الكلوميفين والتاموكسيفين لتحريض الإباضة عند مريضات متلازمة المبيض عديد الكيسات

الدكتورة سحر طاهر حسن*

(تاريخ الإيداع 31 / 3 / 2016. قُبِل للنشر في 19 / 5 /2016)

□ ملخّص □

تشكل اللاإباضة المزمنة السبب الأكثر شيوعا للعقم 30% من الحالات ،وتمثل متلازمة المبيض عديد الكيسات 73% من هذه الحالات. وتعتبر المعالجة الفموية بمحرضات الإباضة بمضادات الإستروجين هي الخط الأول في معالجة العقم عند هؤلاء السيدات. وأهم هذه المركبات السيترات كلوميفين (CC)ومؤخرا ظهرالتاموكسيفين سيترات (TMX) كلاهما مضاد استروجيني غير ستيروئيدي.، أبديا تشابها في فعالية كلا من المركبين في تحريض الإباضة. كثير من الدراسات أظهرت فعالية عالية ل (CC)في إحداث الإخصاب، الدراسات المجراة على (TMX) أقل ولكنها أبدت فعالية مشابهة ل(CC).

هدف الدراسة: مقارنة فعالية سترات كلوميفين وتاموكسيفين في تجريض الإباضة من حيث معدل حدوث الإباضة والحمل في حالات العقم المعزول الناتج عن اللاإباضة المزمنة عند المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات

أهمية الدراسة: أظهرت عديد من الدراسات فعالية عالية للكلوميفين في تحريض الإباضة ولكن يوجد مقاومة له عند اخريات ،ولذلك ظهرت دراسات لدواء آخر هو التاموكسيفين الذي أظهرت بعض الدراسات فعاليته المهمة في حدوث الإباضة والحمل بعد استخدامه في تحريض الإباضة .

مكان البحث: المريضات المراجعات للعيادة النسائية في مشفى الأسد الجامعي بين عامي 2013– 2014

طرائق البحث: 51 مريضة لديها لاإباضة مزمنة مصابة بمتلازمة المبيض عديد الكيسات كسبب معزول للعقم |.

قسمت المريضات إلى مجموعتين وأعطيت المريضات بطريقة عشوائية سترات كلوميفين أو تاموكسفين من اليوم 5_9 من الدورة الطمثية .يتم إجراء ايكو عبر المهبل لمتابعة الاباضة لجميع المريضات و في حال تأخر الطمث يجرى معايرة BHCG .

النتائج: معدل حدوث الإباضة في المجموعة الأولى (CC) 38.5% ،معدل حدوث الإياضة في المجموعة الثانية (TMX)44% . معدل حدوث الحمل في المجموعة الإولى : 23% معدل حدوث الحمل في المجموعة الثانية :28% .

كما نلاحظ من النتائج والتي لم تعط أي فروق إحصائية هامة في معدل حدوث الإباضة أو معدل حدوث الحمل عند استخدام أي من الدواءين .

الدراسة الإحصائية :

دراسة لنتيجة تحريض الإباضة كل دورة تكون بحساب معدل حدوث الإباضة ومعدل حدوث الحمل في كل من المجموعتين والعلاقة الإحصائية بينهما هي القيمة P (Probability Value) وتعتبر هذه القيمة هامة إحصائيا في حال كانت $P< 0.05$.

الكلمات المفتاحية: تاموكسيفين سترات – كلوميفين سترات – تحريض الإباضة – الحمل .

* **مدرسة –قسم التوليد وأمراض النساء – كلية الطب البشري – جامعة تشرين– اللاذقية– سورية.**

مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (38) العدد (3) 2016
Tishreen University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (38) No. (3) 2016

A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction in poly cystic ovarian desease

Dr. Sahar Hasan*

(Received 31 / 3 / 2016. Accepted 19 / 5 / 2016)

□ ABSTRACT □

The anovulatory is 30% of infertility causes, and the Poly cystic ovarian disease (PCOD) forms 73% from it .The oral treatment with ovulation induction is the choice in this case , the important drug is Clomiphene cetrate (CC) and recently Tamoxifen cetrate (TMX) , both are anti estrogen , and shows similar efficacy in ovulation induction Other wise the studies on (TMX) is less than (CC).

Objective ; To compare the rates of ovulation and pregnancy after tamoxifen citrate (TMX) or clomiphene citrate (CC) among anovulatory women with (PCOD)..

Design : Prospective randomized trial.

Setting : in gynecology clinic in Al Assad university hospital inter 2013-2014

Methods ; Patient(s) : fifty one anovulatory women under 40 years of age who has chronic anovulation a cause of (PCOD) as only cause of infirtility , undergoing ovulation induction.

Intervention(s): The women were assigned randomly to receive either TMX or CC on cycle days 5–9.

Main Outcome Measure(s): Rates of ovulation and pregnancy for the two treatment modalities.

Result(s): The overall rate of ovulation in the TMX group was 44% ,and in the CC group38.5% . The cycle fecundity per ovulatory cycle was 28% in the TMX group and 23% in the CC group.

Conclusion(s): The overall rate of ovulation and pregnancy were similar with TMX and CC. TMX is a suitable alternative agent to CC in the management of anovulatory infertility.

Keywords: Tamoxifen citrate, clomiphene citrate, ovulation, pregnancy

* **Assistant Professor, Faculty of medicine, Tishreen university. Lattakia , Syria**

مقدمة:

تمثل اللاإباضة المزمنة 30% من حالات العقم المعزول ، واكثر الآليات شيوعا هي متلازمة المبيض عديد الكيسات (PCOS) حيث يمثل 73% من حالات العقم (7,5,6) .

يتظاهر (PCOS) بأعراض وعلامات متعددة ، تم عام 2003 في روتردام وضع معيار لتشخيصه واعتبار وجود 2من 3 من المظاهر التالية كافية لوضع التشخيص :

- اللاإباضة المزمنة .
- فرط الأندروجينية سريريا و \ أو مخبريا .
- مظهر مبيض عديد الكيسات على الإيكو غرافي .

وفي معظم الحالات تكون المعالجة المفضلة لحالة العقم عند السيدات المشخص لديهن (PCOS) هي تحريض الاباضة والذي هو بالتعريف ضمان نمو واحد او اكثر من الجريبات حتى الوصول لمرحلة الجريب الناضج الذي يحوي بويضة قابلة للإلقاح بواسطة مركبات هرمونية مختلفة .

والمعالجة المختارة في هذه الحالات هي الفموية وأدوية االخط الأول في حالة العقم الناتج عن (PCOS) هي مضادات الاستروجين .

أهمية البحث وأهدافه:

هدف البحث: مقارنة فعالية سترات كلوميفين وتاموكسيفين في تجريض الإباضة من حيث معدل حدوث الإباضة والحمل في حالات العقم المعزول الناتج عن اللاإباضة المزمنة عند المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات

أهمية البحث: أظهرت عديد من الدراسات فعالية عالية للكلوميفين في تحريض الإباضة ولكن يوجد مقاومة له عند اخريات، ولذلك ظهرت دراسات لدواء آخر هو التاموكسيفين الذي أظهرت بعض الدراسات فعاليته المهمة في حدوث الإباضة والحمل بعد استخدامه في تحريض الإباضة .

طرائق البحث ومواده:

51 مريضة لديها لاإباضة مزمنة مصابة بمتلازمة المبيض عديد الكيسات كسبب معزول للعقم |.

قسمت المريضات إلى مجموعتين وأعطيت المريضات بطريقة عشوائية سترات كلوميفين أو تاموكسفين من اليوم 5_9 من الدورة الطمثية .يتم إجراء ايكو عبر المهبل لمتابعة الاباضة لجميع المريضات و في حال تأخر الطمث يجرى معايرة BHCG .

آلية عمل مضادات الاستروجين :

آلية عمل مضادات الإستروجين (1,3,5)هي كبح عمل الاستروجين بواسطة شغل مستقبلاته على مستوى الوطاء و النخامى ممايؤدي إلى كبح تأثير التلقيم الراجع السلبي للاستراديول و تكون النتيجة ارتفاع عيار هرموني LH–FSH خلال بضعة ايام من بدأ استخدام الدواء ، و بعد ذالك يرتفع مستوى الاستراديول تدريجيا خلال الطور الجريبي و يصل الى الذروة قبل الاباضة محدثا ذروة LH و من ثم حدوث الاباضة .

الدواء الاكثر استخداما لهذا الغرض (4,2,3) تاريخيا هو سترات الكلوميفين (CC) وذلك منذ عام 1956 معدل حدوث الحمل عند استخدامه حوالي 30 –40 % وهو ليس جيدا كمعدل حدوث الإباضة 70– 80 % ، هذا

الإفتراق النسبي بين المعدلين يعود على الأغلب للتأثير المضاد للإستروجين الذي يؤثر في نوعية مخاط عنق الرحم فيصبح لزجا ويشكل نسبياعائقا أمام مرور النطاف .

التاموكسيفين (TMX) (7) مضاد إستروجين يستخدم على نطاق واسع في معالجة الأورام ، أظهر في السنوات الأخيرة التاموكسيفين (TMX) فعالية كبيرة كعامل محرض للإباضة ، ويملك آلية عمل مشابهة تماما ل (CC) لدى المريضات اللواتي يعانين لاإباضة مزمنة . مع قلة الأبحاث و المقالات حول التموكسفين كمحرض إباضة فإن معدل الإباضة عند استخدامه حوالي 70–80 % والحمل 30–50 % ويعود السبب حسب الدراسات العالمية الحديثة إنه لايملك تأثيرا سلبيا كمضاد للاستروجين على مستوى السبيل التناسلي السفلي (العنق والمهبل) حيث لا تتأثر مفرزات عنق الرحم و تبقى سائلة حول الاباضة تسمح باختراق النطاف عكس (CC)، الذي يؤثر سلبيا على نوعية مخاطية العنق الذي يصبح لزجا و يقلل من فرص اختراق النطاف له . وبذلك تتحسن فرص الحمل لدى المريضات الخاضعات للمعالجة ب (TMX)مقارنة مع المستخدمات ل(CC).

من ناحية أخرى فإنه يشابه الكلوميفين من حيث التأثيرات الجانبية الأخرى .

مضاد استطباب استخدام مضادات الاستروجين كمحرض للإباضة (1,4) :

–انقطاع طمث ناقص الاستروجين .

– وجود مضاد استطباب مطلق للحمل.

– حدوث تأثيرات جانبية شديدة للدواء .

– الفشل بعد عدة دورات من التحريض .

التأثيرات الجانبية لمضادات الإستروجين :

- تشوش الرؤية 2% من الحالات .
- صداع شديد
- انتفاخ البطن 14%
- حمل متعدد 5–10%
- ذكرت دراسات عالمية حدوث سرطان مبيض حدي او غازي بعد استخدام هذه المحرضات لاكثر من 12 دورة .
- طريقة المعالجة (7، 1,2) :
- بالنسبة للكلوميفين الجرعة ابتداء من 50 مغ / اليوم لمدة 5 ايام من اليوم الثاني او الخامس من الدورة وتزاد الجرعة تدريجيا كل دورة حسب الاستجابة على ان لا تزيد عن 200 مغ / اليوم .
- بالنسبة لاستخدام التاموكسفبن الجرعة 10 مغ / اليوم ابتداء من اليوم الثاني او الخامس من الدورة و تزاد تريجيا حسب الحالة حتى الوصول الى 50 مغ / اليوم .
- العلاج يكون لمدة 3 دورات متتالية فقط .
- متابعة المعالجة :
- اجراء الايكوغرافي عبر المهبل الغاية من اجرائه متابعة حدوث الإباضة :

* متابعة عدد الجريبات المتطورة .
* تطور الجريب المسيطر بقياس > 17 مم .

* اختفاء الجريب المسيطر أو نقص حجمه بمقدار 5 مم .
* تغير الصدى ضمنه .
* ظهور سائل في رتج دوغلاس .
* قياس سماكة البطانة الرحمية .
- اجراء BHCG في حال تأخر الطمث .
- الدراسة العملية :

تمت هذه الدراسة على 51 مريضة مشخص لديها اللإباضة المزمنة بسبب PCOS وتم استبعاد وجود أي سبب آخر مرافق للعقم تم تقسيم المريضات إلى مجموعتين الأولى تلقت معالجة بالكلوميفين والثانية عولجت بالتاموكسيفين وتم إعطاء الدواء بطريقة عشوائية .

كان عمر المريضات متقاربا في المجموعتين

متوسط العمر في المجموعة الأولى والثانية مبين في الجدول:

جدول (1) متوسط عمر المريضات

P<0.05

	عدد المريضات	متوسط العمر
مجموعة 1	26	26 −\+ 4
مجموعة 2	25	26 −\+ 4

كما يبين الجدول لا فارق احصائي هام في العمر بين المجموعتين تمت دراسة مدة العقم لدى المريضات متوسط مدة العقم في المجموعتين مبين في الجدول التالي :

جدول (2)

لا فارق إحصائي هام في متوسط مدة العقم في المجموعتين كما يبين الجدول P<0.05

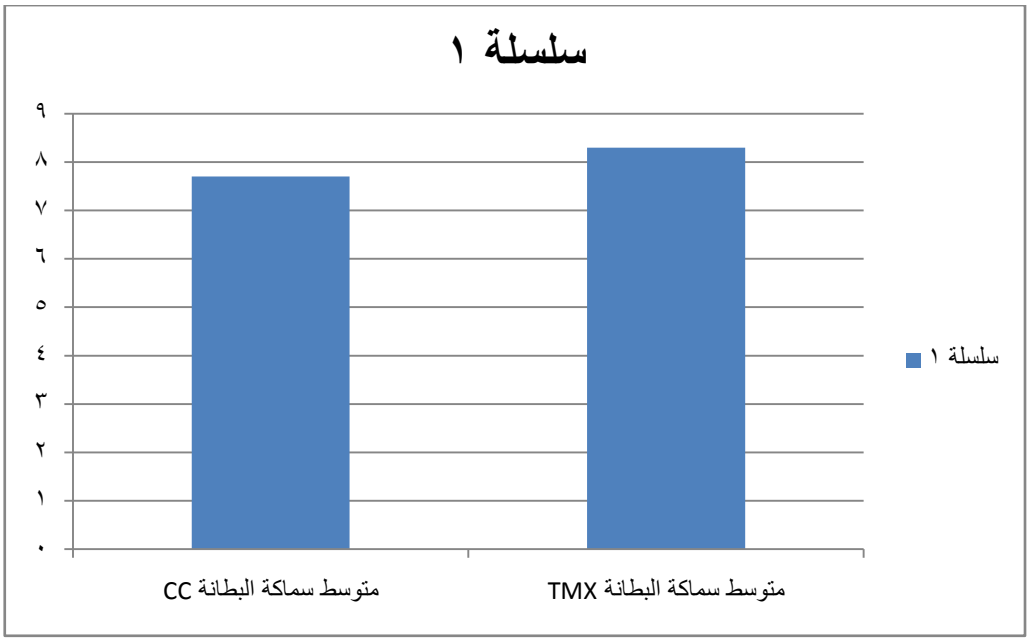
	عدد المريضات	مدة العقم
مجموعة 1	26	3,7 – 2,5
مجموعة 2	25	3,5 – 2,9

سماكة البطانة الرحمية كانت أفضل في مجموعة التاموكسيفين ولكن ليست ذات أهمية إحصائية كما يظهر في الجدول التالي :

جدول (3) متوسط سماكة البطانة الرحمية

P<0.05 لا فارق إحصائي هام بين المجموعتين

	عدد المريضات	متوسط سماكة البطانة الرحمية
مجموعة 1	26	7,7+4,15
مجموعة 2	25	8,3+313



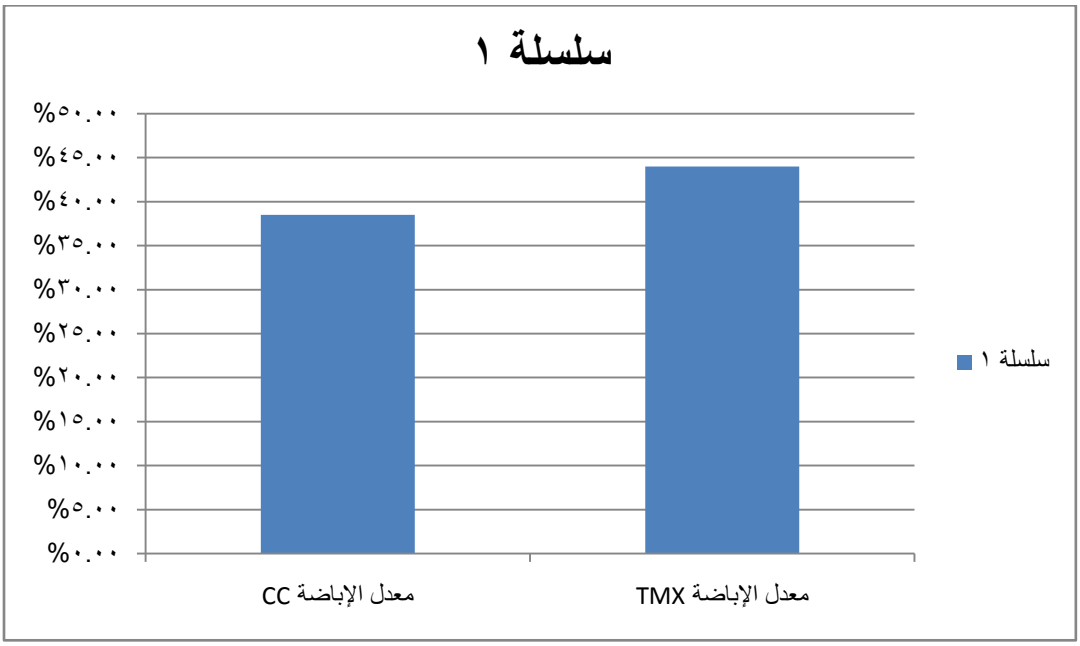
المعدل العام لحدوث الإباضة في المجموعة الاولى 10 مريضات من 26 مريضة بنسبة 38,5 %، وفي المجموعة الثانية كانت 11 من أصل 25 مريضة بمعدل 44%

كما يبين الجدول التالي :

جدول(4) معدل حصول الاباضة في كلتا المجموعتين

	عدد المريضات	المعدل
مجموعة أولى	10	% 38,5
مجموعة ثانية	11	%44

كما يظهر الجدول لا يوجد فرق احصائي هام لحدوث الاباضة في كلتا المجموعتين P<0.05.

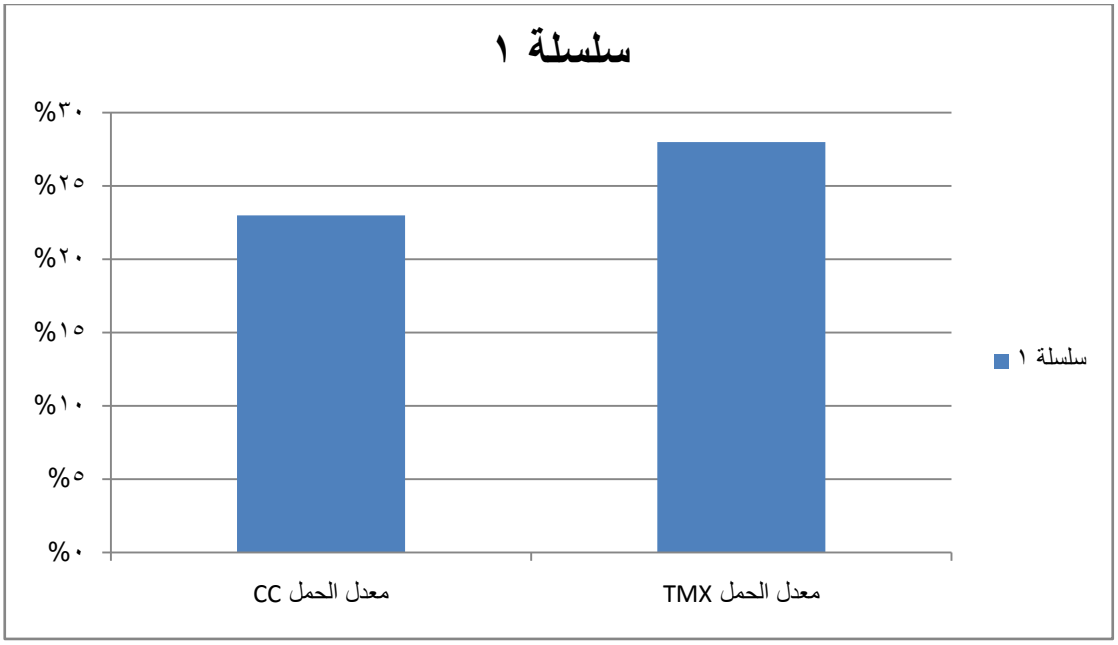


حدث 6 حمول في المجموعة الاولى بنسبة 23% و 7 حمول في المجموعة الثانية بنسبة 28% كما يظهر الجدول التالي:

جدول (5) معدل حدوث الحمل

	عدد المريضات	المعدل
مجموعة أولى	6	%23
مجموعة ثانية	7	%28

كما يظهر الجدول أنه لا يوجد فارق إحصائي هام في معدل حدوث الحمل في كلتا المجموعتين.P<0.05



لم تحدث أية أعراض جانبية في كلتا المجموعتين بنسبة 0%

النتائج والمناقشة:

هذه الدراسة عشوائية اجريت على مريضات متلازمة مبيض عديد الكيسات و لديهن لا اباضة مزمنة كسبب معزول للعقم حيث تم اجراء تحريض للمريضات باستخدام الكلوميفين أو التاموكسفين النتائج لم تعط أي فروق احصائية هامة في معدل حدوث الاباضة او الحمل عند استخدام أي من الدوائين .(1,2,3,4) .

أظهرت دراستنا أن معدل حدوث الإباضة عند مجموعة المريضات اللواتي تلقين معالجة ب (CC) كانت 38,5% ، وهي متقاربة مع نتائج دراسة تمت في كاليفورنيا عام2005 (7) وكانت 42,2% .

وعند مجموعة (TMX) كان المعدل 44% وهذه النتيجة تتناسب مع الدراسة السابقة والنسبة كانت 46% ، والنتيجة أنه لا يوجد فارق إحصائي هام في معدل حدوث الإباضة عند كلا المجموعتين وهذا يتناسب مع نتائج دراسات عالمية (1,4,6) .

كما أظهرت دراستنا أن معدل حدوث الحمل عند استخدام ال (CC) كانت 23% وفي دراسة كاليفورنيا 2008 كانت 26% . وعند استخدام ال (TMX) كانت النسبة 28% وفي الدراسة المقارنة كانت النسبة 29% .

الاستنتاجات والتوصيات:

ونتيجة دراستنا فإنه لا فارق إحصائي هام بين المجموعتين وهذا يتناسب مع عدة دراسات عالمية (1,2.4.6) .

وبنتيجة دراستنا هذه فإنه للسيترات كلوميفين والتاموكسيفين الفعالية ذاتها في تحرض الإباضة وحدوث الحمل عند مريضات العقم بسبب اللاإباضة المزمنة المصابات بمتلازمة المبيض عديد الكيسات .

المراجع:

1. Gerhard, I and Runnebaum, B. Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women with anovulation. Arch Gynecol.2011; 227: 279–288

2. Messinis, I.E and Nillius, S.J. Comparison between tamoxifen and clomiphene for induction of ovulation. Acta Obstet Gynecol Scand.2012; 61: 377–379

3. Ruiz-Velasco, V, Rosas-Arceo, J, and Matute, M. Chemical inducers of ovulation(comparative results) . Int J Fertil. 1979; 24: 61–66

4. Bornstein, R, Shoham, Z, Yemini, M, Barash, A, Fienstein, M, and Rozenman, D. Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy. Aust N Z J Obstet Gynaecol.1999; 29: 173–175

5. Chosin, T and Taito, F. Endocrine profiles in tamoxifen-induced ovulatory cycles. Fertil Steril.2004; 40: 23–30

6. Wu, C.H. Less miscarriage in pregnancy following Tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment. Early Pregnancy.2009; 3: 301–305

7-Roumen, F.J, Doesburg, W.H, and Rolland, R. Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens(clomiphene and tamoxifen) . Fertil Steril2005; 41: 237–