

## بررسی مشخصات بالینی بیماران با تست چالش کلومیفن غیرطبیعی

صدیقه آیتی (M.D.)<sup>۱</sup>، فاطمه وحید رودسری (M.D.)<sup>۲</sup>، محمد تقی شاکری (M.D.)<sup>۳</sup>.

- ۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان قائم (عج)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.
- ۲- دانشیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان قائم (عج)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.
- ۳- استادیار، گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، بیمارستان قائم (عج)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** ۱۰-۱۵٪ زوجین دچار ناباروری می‌باشند و ۴۰-۳۰٪ موارد ناباروری خانمها به دلیل اختلال در تخمک‌گذاری رخ می‌دهد. با افزایش سن، ذخیره تخمدانی کاهش می‌یابد. این مسئله باعث کاهش در تخمک‌گذاری و کاهش کیفیت تخمک و در نتیجه ناباروری می‌شود. یکی از روش‌های غربالگری کاهش ذخیره تخمدانی، انجام تست چالش کلومیفن سیترات (CCCT) می‌باشد که در صورت غیرطبیعی بودن این آزمایش، می‌توان کاهش شانس بارداری با روش‌های کمک باروری را پیش‌بینی کرد. در این تحقیق ارتباط خصوصیات بالینی بیماران نابارور با نتیجه CCCT بررسی شده است.

**روش بررسی:** این مطالعه در ۷۵ خانم نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری بیمارستان منتصریه مشهد صورت گرفت. برای این خانمها CCCT به عنوان بخشی از ارزیابی ناباروری انجام شد. سن در زمان مراجعه، وزن، قد، نوع و مدت ناباروری، فاصله سیکلها و مدت خونریزی قاعدگی، سن شروع قاعدگی، وجود هیرسوتیسم (پرمویی) در بیماران و سن یائسگی در مادر بیمار ثبت شد. در پایان داده‌های مطالعه با استفاده از آزمون‌های آماری  $t$  و  $\chi^2$  تحلیل و پردازش شد.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**نتایج:** از ۷۵ خانم تحت مطالعه، ۴۶/۷٪ تست غیرطبیعی کلومیفن سیترات داشتند. خانم‌های با تست چالش کلومیفن غیرطبیعی به طور واضح، مسن‌تر بودند ( $p=0/003$ ). خانم‌های با تست غیرطبیعی شاخص توده بدنی (BMI) کمتری در مقایسه با خانم‌های با تست طبیعی داشتند، ولی این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. ارتباط معنی‌داری بین سن اولین قاعدگی، فاصله سیکلها، مدت، نوع ناباروری و پرمویی با نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات وجود نداشت. از نظر سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال در مادر بیمار، ارتباط معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت ( $p=0/013$ ).

**نتیجه‌گیری:** خانم‌های ناباروری که سن بالا، ناباروری ناشناخته و سابقه یائسگی در سن پائین‌تر از ۵۰ سال در مادرشان دارند با شیوع بالاتری با تست غیرطبیعی CCCT مواجه بودند. تست غیرطبیعی پیشگویی کننده خوبی جهت کاهش ذخیره تخمدانی می‌باشد که اطلاعات با ارزشی برای بیمار از نظر شانس میزان حاملگی و برای تیم درمانی جهت تصمیم‌گیری نوع روش‌های تحریک تخمک‌گذاری با دوزهای بالاتر و یا استفاده از روش‌های اهداء تخمک در اختیار می‌گذارد.

**کلید واژگان:** تست چالش کلومیفن سیترات، ناباروری، سن، ذخیره تخمدانی، تحریک تخمک‌گذاری، روش‌های کمک باروری.

**مسئول مکاتبه:** دکتر صدیقه آیتی، گروه زنان و زایمان، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: ff\_vahid@yahoo.com

## زمینه و هدف

نازایی پدیده پیچیده‌ای است که درصد قابل توجهی از زوجها را درگیر می‌کند (۱). ارتباط سن بالای زن و ناباروری و آغاز کاهش باروری در اوائل دهه چهارم عمر و تشدید آن در اواخر این دهه به خوبی اثبات شده است. مطالعات نشان می‌دهند که بهترین سن برای بارداری ۲۵ سالگی است و پس از ۳۵ سالگی میزان باروری به شدت کاهش می‌یابد (۱). در حدود ۳۰٪ زنان در حدود سن ۴۰ سالگی دیگر بارور نمی‌شوند (۲).

مشاهدات به طور قوی از این نظر حمایت می‌کند که سن تخمکها و نه سن اندومتر عامل کاهش باروری زن است. این کاهش باروری وابسته به تخمک به نام کاهش ذخیره تخمدانی (DOR)<sup>۱</sup> شناخته می‌شود (۱).

اگرچه سن مهمترین عامل تعیین کننده ذخیره تخمدانی در پاسخ به تحریک کنترل شده تخمدانی (COH)<sup>۲</sup> است، اما گروهی از زنان، کاهش زود هنگام ذخیره تخمدانی را نشان می‌دهند. به طریقی مشابه، زنانی نیز وجود دارند که علیرغم سن بالا، به خوبی به COH پاسخ می‌دهند و باردار می‌شوند. بنابراین تلاش‌های زیادی به عمل آمده تا تست‌های ذخیره تخمدانی ابداع شوند که در مشاوره زنان نابارور برای انتخاب روش درمانی مناسب مورد استفاده قرار گیرند (۱).

تست‌های ذخیره تخمدانی که به کار می‌روند عبارتند از اندازه‌گیری هورمون FSH<sup>۳</sup> در روز سوم دوره قاعدگی، تست چالش کلومیفن سیترات (CCCT)<sup>۴</sup>، اندازه‌گیری هورمون Inhibin B<sup>۵</sup> سرم، سونوگرافی واژینال برای ارزیابی تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال و نمونه برداری از تخمدان (۳-۵).

اساس اندازه‌گیری FSH روز سوم قاعدگی بر این است که افزایش مقدار FSH پایه سرم روز سوم قاعدگی در

ارتباط با کاهش قابلیت باروری است که در اواخر دهه چهارم زندگی زنان مشاهده می‌شود (۶).

در زنان کلومیفن و اکنش هیپوفیز به GnRH<sup>۶</sup> را در حضور استروژن تحت تاثیر قرار می‌دهد که ترجیحاً به شکل افزایش ترشح FSH است (۷). تصور می‌شود که کلومیفن سیترات در محور هیپوتالاموس هیپوفیز اثرات ضد استروژنی داشته باشد، که منجر به کاهش مهار تولید FSH توسط هیپوفیز می‌شود (۶).

در CCCT ابتدا سطح FSH سرم در روز سوم دوره قاعدگی اندازه‌گیری می‌شود و پس از استفاده از کلومیفن سیترات (روزانه ۱۰۰ mg خوراکی) از روز ۵-۹ سیکل، مجدداً روز دهم سیکل سطح FSH اندازه‌گیری می‌گردد.

با رشد فولیکول، بیماران با عملکرد طبیعی تخمدان سطح کافی از Inhibin و استرادیول برای مهار تولید FSH تا روز دهم سیکل تولید می‌کنند (۱). گرچه سطح FSH روز سوم به عنوان معیاری برای پاسخ به درمان‌های ناباروری بکار می‌رود، ولی تست CCCT برای ارزیابی ذخیره تخمدانی حساستر است (۵).

تست CCCT اولین بار توسط Navot و همکاران در سال ۱۹۸۷ به عنوان معیاری از ذخیره تخمدانی مورد استفاده قرار گرفت (۸). این تست برای پیش‌بینی نتیجه و عاقبت روش‌های کمک باروری (ART)<sup>۶</sup>، به کار می‌رود. زنان با FSH و LH پایه طبیعی و سیکل‌های قاعدگی مرتب ولی دارای CCCT غیرطبیعی، قابلیت باروری کاهش یافته دارند. این مشاهدات پیشنهادکننده آن است که این تست می‌تواند به عنوان معیاری مفید در ارزیابی ذخیره تخمدانی بکار رود.

هنگامی که سطح FSH روز سوم بیشتر از ۱۱ mIU/ml باشد یا در تست چالش کلومیفن سیترات سطح FSH روز دهم بیشتر از ۱۴ mIU/ml اندازه‌گیری شود،

- 1- Diminished Ovarian Reserve
- 2- Controlled Ovarian Hyperstimulation
- 3- Follicle Stimulating Hormone
- 4- Clomiphene Citrate Challenge Test

5- Gonadotropin Releasing Hormone  
6- Assisted Reproductive Technology

شانس بارداری طبیعی یا بارداری با روش‌های کمک باروری کاهش می‌یابد (۱).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که تست CCCT غیرطبیعی در میان زنان بالای ۳۵ سال، ناباروری با علت ناشناخته و زنان دارای یک تخمدان، شایعتر است (۶). چون کاهش ذخیره تخمدانی یکی از مشکلترین مسائل در درمان ناباروری زنان است و با گذشت زمان تشدید می‌شود، تشخیص زودهنگام کاهش ذخیره تخمدانی در ارزیابی بیماران نابارور بسیار اهمیت می‌یابد.

در جمعیت عمومی بیماران نابارور، میزان CCCT غیرطبیعی از ۱۰٪ در بیماران کمتر از ۳۵ سال تا ۲۹٪ در بیماران بالاتر از ۴۰ سال متفاوت است (۵).

علاوه بر این، نتایج تست چالش کلومیفن سیترات با میزان باروری پس از درمان با روش‌های کمک باروری نیز ارتباط دارد. یعنی پیش آگهی نتیجه درمان IVF در بیمارباتست غیرطبیعی بدون توجه به سن معمولاً ضعیف می‌باشد (۲). مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ ارتباط تست چالش کلومیفن سیترات با خصوصیات بالینی بیماران را نشان داده است که بیماران با تست غیرطبیعی بعد از انجام IVF در مقایسه با گروه کنترل که تست طبیعی داشتند به طور قابل توجهی باروری کمتری را تجربه کرده‌اند (۵/۷٪ در مقابل ۲۱٪) (۴).

هدف مطالعه حاضر بررسی مشخصات کلینیکی افراد نابارور مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری منتصریه مشهد از جمله شاخص توده بدنی، سن، فاصله دوره‌های قاعدگی، پرموئی و وجود یائسگی زودرس در مادر بیمار و ارتباط آنها با نتایج تست چالش کلومیفن سیترات می‌باشد. به طور عمده نتایج ارائه شده در این پژوهش به ما اجازه می‌دهد که غربالگری زودهنگام و ارجاع هرچه سریعتر بیماران در طی ارزیابی اولیه ناباروری و تسهیل درمان زمانبندی شده را در نظر داشته باشیم. به خصوص بیماران جوان با مشخصات کلینیکی غیرطبیعی از این

غربالگری بیشتر بهره خواهند برد.

### روش بررسی

این مطالعه توصیفی-تحلیلی در مرکز تخصصی درمان ناباروری بیمارستان منتصریه مشهد از فروردین تا دیماه سال ۱۳۸۳ انجام گرفت. تست چالش کلومیفن سیترات در بیمارانی انجام شد که شک به کاهش ذخیره تخمدانی وجود داشت. شرط ورود بیماران به مطالعه شامل سن بالای ۳۵ سال، FSH پایه بالاتر از  $10\text{ mIU/ml}$ ، فاصله بین سیکل‌های قاعدگی کوتاهتر از ۲۸ روز، دارا بودن یک تخمدان یا وجود سابقه یائسگی زودرس در مادر بیمار بود. تعداد ۷۵ بیمار نابارور بین سنین ۲۹ تا ۴۶ سال وارد مطالعه شدند. در این خانمها غلظت سطح FSH پایه در روز سوم سیکل قاعدگی و روز دهم سیکل، پس از مصرف  $100\text{ mg}$  کلومیفن سیترات از روز پنجم تا دهم سیکل قاعدگی، اندازه‌گیری شد. در خانم‌هایی که سیکل منظم قاعدگی نداشتند قرص مدروکسی پروژسترون استات به میزان  $10\text{ mg}$  برای ۱۰ روز تجویز شد و آغاز خونریزی به عنوان روز اول سیکل در نظر گرفته شد. بیماران در روز دوازدهم سیکل جهت سونوگرافی واژینال و پیگیری درمان مراجعه می‌نمودند. بیمارانی که میزان FSH پایه کمتر از  $11\text{ mIU/ml}$  و میزان FSH روز دهم کمتر از  $14\text{ mIU/ml}$  داشتند به عنوان تست چالش کلومیفن سیترات طبیعی در نظر گرفته شدند و نتایج بالاتر از این اعداد به عنوان نتیجه غیرطبیعی تست قلمداد شدند.

برای بیان نتایج از ابزارهای موجود در آمار توصیفی (جدول، نمودارها) و شاخص‌های آماری و آزمون‌های آماری شامل آزمون  $\chi^2$  استفاده گردید. نرم‌افزار مورد استفاده SPSS (ویرایش ۱۱/۵) بود.

### نتایج

از تعداد ۷۵ خانم نابارور شرکت‌کننده در مطالعه،

جدول ۱- مقایسه خصوصیات بالینی بیماران با نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات در ۷۵ بیمار نابارور  
مراجعه کننده به مرکز درمان ناباروری منتصریه مشهد در سال ۱۳۸۳

P- value	غیر طبیعی M±SD	طبیعی M±SD	فراوانی بر حسب نتیجه تست
			خصوصیت بالینی
۰/۰۰۳	۳۴/۹±۵/۰۲	۳۰/۰۵±۰/۰۸	سن (سال)
۰/۱۹۲	۲۴/۹±۳/۱	۲۶±۳/۵	شاخص توده بدنی ( $kg/m^2$ )
۰/۴	۱۲/۹۱±۱/۵	۱۳/۱۸±۱/۱۷	سن شروع قاعدگی (سال)
۰/۳۶	۶/۴۶±۵/۵	۵/۴۳±۴/۲	مدت ناباروری (سال)
۰/۶۴	۳۱/۷±۱۲	۳۲/۹±۱۰	فاصله سیکل‌ها (روز)
۰/۱۱۵	۵/۹۷±۱/۷	۷/۱۵±۴	مدت خونریزی قاعدگی (روز)

در کل بیماران بررسی شده در مطالعه ۲۲/۶٪ هیرسوتیسم داشتند. در گروه با تست غیرطبیعی ۲۰٪ موارد هیرسوتیسم مشاهده شد و در بیماران با تست طبیعی ۲۵٪ مبتلا به هیرسوتیسم بودند که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

۱۷/۵٪ از افراد با تست طبیعی، سن بالای ۳۵ سال داشتند، درحالی‌که ۴۳٪ خانم‌های با تست غیرطبیعی دارای سن بالای ۳۵ سال بودند. همچنین ملاحظه شد که ۳۷/۱٪ خانم‌های با تست چالش غیرطبیعی و ۱۲/۵٪ خانم‌های با تست طبیعی دارای مادرانی با سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال بوده‌اند.

برای مقایسه نوع ناباروری (اولیه یا ثانویه) با نتیجه تست CCCT از آزمون  $\chi^2$  استفاده شد. در ناباروری اولیه ۷۵٪ تست طبیعی و ۶۳٪ تست غیرطبیعی داشتند و در ناباروری ثانویه ۲۵٪ تست طبیعی و ۳۷٪ تست غیرطبیعی داشتند. نتیجه این آزمون حاکی از آن بود که بین نوع ناباروری و نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات ارتباط معنی‌داری وجود ندارد.

### بحث

در این بررسی از میان ۷۵ بیمار، ۴۶/۷٪ یعنی نزدیک به نیمی از خانم‌های نابارور مورد بررسی، تست چالش کلومیفن غیرطبیعی و در نتیجه کاهش ذخیره تخمدانی

۲۲ نفر سن بالاتر از ۳۵ سال، ۵ خانم دارای سابقه سقط مکرر، ۲۰ نفر FSH روز سوم بالاتر از  $10\text{ mIU/ml}$  و ۱۸ نفر سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال در مادر خود و بقیه با داشتن سایر معیارهای ورود به مطالعه با تست چالش کلومیفن سیترات ارزیابی شدند.

از ۷۵ خانم مورد مطالعه ۴۰ نفر (۵۳/۳٪) تست چالش کلومیفن سیترات طبیعی و ۳۵ نفر (۴۶/۷٪) تست غیرطبیعی داشتند.

از ۳۵ خانم با تست غیرطبیعی، ۲۰ نفر (۵۷/۱۵٪) دارای FSH روز سوم طبیعی و FSH روز دهم غیرطبیعی (بالاتر از  $14\text{ mIU/ml}$ ) بودند و سایرین یعنی ۱۵ نفر (۴۲/۸۵٪) هر دو نتیجه FSH روز سوم و FSH روز دهم در آنها غیرطبیعی بود.

جدول شماره ۱ مقایسه خصوصیات بالینی بیماران با نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات را نشان می‌دهد.

متوسط شاخص توده بدنی (BMI)<sup>۱</sup> در افرادی که تست غیرطبیعی داشتند در مقایسه با افرادی که تست طبیعی داشتند، پایین‌تر بود، ولی آزمون‌های آماری تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند.

در مورد سن شروع قاعدگی، فاصله سیکل‌ها و مدت خونریزی قاعدگی و مدت ناباروری در دو گروه افراد با تست چالش کلومیفن طبیعی و غیرطبیعی تفاوت معنی‌دار آماری به دست نیامد.

1- Body Mass Index

داشتند. در مطالعات مختلف میزان غیرطبیعی در حدود ۳۸-۱۰٪ گزارش شده است (۹-۷، ۱).

در مطالعه‌ای که توسط Scott و همکاران انجام شد، ۱۰٪ از ۲۳۶ خانم نابارور تست چالش کلومیفن سیترات غیرطبیعی داشتند که از ۳٪ در افراد زیر ۳۵ سال تا ۲۶٪ در بالای ۴۰ سال میزان آن متغیر می‌باشد (۱۰).

در مطالعه اخیر در مرکز درمان ناباروری منتصریه مشهد به دلیل مشکلات اقتصادی بیماران و بومی نبودن اکثر آنها، جهت انجام این تست مجبور به انتخاب بیمارانی شدیم که از نتیجه این تست بیشترین استفاده را در درمان ببرند. در صورتی که در مراکز درمانی دیگر که مطالعات مشابه انجام شده است، این تست به صورت یک روش ارزیابی ذخیره تخمدانی و یک تست پیشگویی کننده میزان موفقیت روش‌های کمک باروری برای اکثر بیماران نابارور انجام می‌شود. در نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات برای بیمارانی انجام شد که شک قوی به کاهش ذخیره تخمدانی در آنها وجود داشت. به همین دلیل درصد زیادی از افراد مورد مطالعه تست غیرطبیعی نشان دادند.

در مطالعه‌ای توسط Navot و همکاران بر روی ۲۳۶ بیمار نابارور میزان بروز بالای از تست غیرطبیعی در بیماران با ناباروری با علت نامشخص دیده شد. در حدود ۳۸٪ بیماران بدون توجه به سن، تست چالش کلومیفن سیترات غیرطبیعی داشتند (۸).

از یافته‌های دیگر مطالعه، ارتباط سن با نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات بود که تأیید کننده کاهش ذخیره تخمدانی با افزایش سن است. متوسط سن خانمها با تست چالش کلومیفن سیترات طبیعی  $30.5 \pm 0.8$  سال و در خانم‌های با تست غیرطبیعی  $34.9 \pm 0.2$  سال بود. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۴ در دانشگاه فلوریدا توسط Bukulmez و همکاران متوسط سن افرادی که تست چالش کلومیفن طبیعی داشتند ۳۵ سال و در خانمها با تست چالش کلومیفن غیرطبیعی ۳۷ سال ذکر شده است.

که این نتیجه مشابه نتایج حاضر می‌باشد و نشان دهنده افزایش سن در گروهی است که تست چالش کلومیفن غیرطبیعی دارند (۶).

در مطالعه Scott و همکاران، میزان بروز تست غیرطبیعی با افزایش سن بالا می‌رود. در زیر ۳۰ سال ۳٪، بین ۳۰ تا ۳۴ سال ۷٪، ۳۵ تا ۳۹ سال ۱۰٪ و بالای ۴۰ سال ۲۶٪ می‌باشند (۱۰).

در پژوهش حاضر ارتباط معنی‌دار آماری بین نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات و BMI مشاهده نشد. متوسط شاخص توده بدنی در افراد با تست طبیعی  $26.2 \pm 2.0 \text{ kg/m}^2$  و در خانم‌های با تست غیرطبیعی  $24.9 \pm 3.1 \text{ kg/m}^2$  بود. در مطالعه Hicks و همکاران متوسط شاخص توده بدنی در خانم‌های با تست طبیعی  $27.5$  و در خانم‌های با تست غیرطبیعی ۲۴ ذکر شده بود که اختلاف معنی‌دار آماری بین مقادیر وجود داشت (۴).

در این مطالعه ارتباط معنی‌دار آماری بین فاصله سیکل‌های قاعدگی و نتیجه تست چالش کلومیفن سیترات به دست نیامد. متوسط فاصله سیکل‌های قاعدگی در خانم‌هایی که تست غیرطبیعی داشتند  $31.7 \pm 1.2$  روز بود که اندکی کمتر از طول سیکل‌های قاعدگی در خانم‌های با تست طبیعی ( $32.9 \pm 1.0$  روز) به نظر می‌رسد. ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Hicks و همکاران متوسط فاصله سیکل‌های قاعدگی  $28/1$  روز در گروه تست طبیعی و  $26/6$  روز در بیماران با نتایج غیرطبیعی تست بود که اختلاف معنی‌دار آماری داشتند و مؤید این مطلب است که در خانم‌های با سیکل‌های قاعدگی کوتاهتر میزان بروز کاهش ذخیره تخمدانی افزایش می‌یابد (۴).

تفاوت مربوط به شاخص توده بدنی و فاصله سیکلها در دو مطالعه می‌تواند به فاکتور نژادی متفاوت در دو جامعه مورد بررسی وابسته باشد. همچنین ممکن است در نژاد ایرانی به دلیل خصوصیات و ترکیب وزنی

متفاوت با نژاد اروپایی بین شاخص توده بدنی و ذخیره تخمدانی رابطه نزدیکی وجود نداشته باشد. مطالعات تکمیلی با تعداد نمونه بیشتر در این زمینه کمک کننده می‌باشد.

در مطالعه حاضر بین مدت خونریزی قاعدگی، سن شروع قاعدگی و مدت ناباروری با نتیجه تست چالش کلومیفن سیتترات ارتباطی به دست نیامد. در مطالعه Hicks و همکاران نیز ارتباط معنی‌دار آماری بین شروع قاعدگی و نتیجه تست به دست نیامد (۴).

در این پژوهش مشخص شد که در افرادی که تست چالش کلومیفن سیتترات غیرطبیعی دارند، سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال در مادر شایعتر از بیماران با تست طبیعی می‌باشد. از این مطلب نتیجه می‌شود که سن یائسگی در مادر بیمار یک خصوصیت مهم بالینی می‌باشد.

مطالعات اخیر تأکید می‌کنند که عوامل ژنتیکی مهمترین عامل تعیین کننده سن یائسگی است (۱۲). احتمالاً تعداد کل اووسیت اولیه به طور ژنتیکی تعیین می‌شود و این مطلب در تعیین شروع نارسایی زودرس تخمدان و یائسگی فیزیولوژیک مهمتر از کاهش تعداد اووسیتها است (۱۲). متأسفانه بسیاری از بیماران نابارور مورد مطالعه نمی‌توانستند اطلاعات دقیقی از سن یائسگی مادر خود ارائه دهند و تنها تخمین اینکه مادر بیمار زیر ۵۰ سال یائسه شده است یا خیر، ممکن بود. در مطالعه اخیر ۷۲/۲٪ خانم‌هایی که سابقه یائسگی زیر ۵۰ سالگی را در مادران خود ذکر کرده بودند نتیجه تست غیرطبیعی داشتند؛ ولی این درصد در سایر زنان ۳۸/۶٪ بود که تفاوت این دو نسبتاً معنی‌دار است ( $p=0/013$ ). مطالعه مشابه توسط Hicks و همکاران نتایج ما را تأیید می‌کند. در آن مطالعه ۷۸٪ خانمها تست غیرطبیعی در مقایسه با ۵۴٪ از خانمها با تست طبیعی سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال را در مادران خود ذکر می‌کردند (۴).

از موارد دیگر مورد مطالعه ارتباط پرمویی و تست

چالش کلومیفن سیتترات بود که رابطه معنی‌دار آماری حاصل نشد. در مقاله‌ای از دانشگاه رم توسط Morett در سال ۲۰۰۲ ذکر شده است، که افزایش هورمون مردانه و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک علت مشترک کاهش ذخیره تخمدانی و کاهش باروری می‌باشد. در نتیجه ارزیابی آندروژن‌های سرمی به عنوان بخشی از برنامه‌های درمانی بیماران می‌توانند کمک کننده باشد (۱۳). در این زمینه مطالعاتی بیشتر لازم است تا ارتباط بین افزایش آندروژن و کاهش ذخیره تخمدانی را مشخص کند. بر اساس این مطالب تأکید می‌شود که انجام CCCT قبل از انجام درمان‌های کمک باروری، برای مشاوره با بیماران نابارور مسن برای پیش‌بینی نتیجه درمان و امکان حاملگی بسیار ارزشمند است.

نتیجه جالب دیگر این مطالعه در مورد نوع ناباروری بود که ۳۰٪ از کل خانم‌های نابارور در این تحقیق دچار نازایی ثانویه بودند. ۳۷٪ از خانمها با تست غیرطبیعی و ۲۵٪ خانمها با تست طبیعی ناباروری ثانویه داشتند. این مطلب نشان دهنده میزان بالای ناباروری ثانویه در جمعیت مراجعه کننده نابارور می‌باشد و بهتر است به خانم‌هایی که سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال در مادر خود دارند، یا سن بالاتر از ۳۰ سال دارند توصیه شود در صورتی که خواستار فرزند بیشتر هستند، زودتر به انجام این امر اقدام کنند چون بسیاری از خانمها با سن بین ۳۰ تا ۳۵ سال جهت معالجه ناباروری ثانویه مراجعه می‌کنند و در کمال ناباوری در می‌یابند، که دچار کاهش ذخیره تخمدانی شده‌اند.

### نتیجه‌گیری

در پایان توصیه می‌شود که تمامی خانم‌های با سن بالا و افرادی که سابقه یائسگی زیر ۵۰ سال در مادر خود دارند با تست چالش کلومیفن سیتترات قبل از انجام روش‌های کمک باروری مورد ارزیابی قرار گیرند، تا در صورتی که این تست غیرطبیعی باشد مورد

جلوگیری شود.

### تشکر و قدردانی

در پایان از سرکار خانم دکتر آرزو احمدی دستیار زنان و مامایی و پرسنل محترم مرکز درمان ناباروری منتصریه که در انجام این تحقیق کمال همکاری را داشتند و سرکار خانم مشتاقی که زحمت تایپ این مقاله را متحمل شده‌اند تشکر و قدردانی می‌نمایم.

مشاوره خاص و درمان‌های تخصصی ناباروری از جمله استفاده از داروهای تحریک تخمک گذاری با دوز بالا و یا روش‌های متنوع استفاده از آنها، استفاده از روش‌های ویژه بیماران با واکنش ضعیف تخمدانی (poor responders) و روش‌های GnRH (short protocol) و یا اهداء تخمک قرار گیرند تا از اتلاف هزینه و وقت در سیکل‌های متناوب IVF و IUI و سایر روش‌های کمک باروری (ART)

## References

- 1- Shust Y. Infertility. In: Berek J.S. Novak's Gynecology. 13<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2002;pp:973-1046.
- 2- Speroff L., Glass R.H., kase N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6<sup>th</sup> Edition. Philadelphia: Lippincott.2005;pp:1014-1058.
- 3- Gardner D.K., Howles C.M., Weissmann A., et al. Textbook of Assisted Reproductive Techniques. 2<sup>nd</sup> Edition. Florencel, Toms.2002;pp:429-539.
- 4- Tobar Hicks A.N., Fox M.D., Sancher- Remos L. Clinical characteristics of patients with an abnormal clomiphene citrate challenge test. Am J Obstet Gynecol. 2003;189(2):348-52.
- 5- Jain T., soules M.R., Collins J.A. Comparison of basal follicle stimulating hormone versus the clomiphene citrate challenge test for ovarian reserve screening. Fertil Steril.2004;82(1):180-5.
- 6- Bukulmez O., Arici A. Assessment of ovarian reserve. Curr Opin Obstet Gynecol.2004;16(3): 231-7.
- 7- Morett C., Toscano V. Dynamic evaluation of ovarion reserve and abnormal androgen excess in woman. Endocrinol Invest.2003;27(7):114-23.
- 8- Navot D., Rosenwak S.Z., Margalioth E.J. Prognostic of female fecundity. Lancet.1987;11: 645-7.
- 9- Hofmann G.E., Khoury J., Thie J. Recurrent Pregnancy loss and diminished ovarian reserve. Fertil Steril. 2000;74(6):1192-5.
- 10- Scott R.T., Leonardi M.R., Hofmann G.E., Illions E. L., Neal G.S., Narot D.A prospective evaluation of clomiphene citrate challenge test. Screening in the general infertility population. Obstet Gynecol.1993;82:539-45.
- 11- Levi A.J., Ragnavlt M.F., Bergh P.A., Drews M.R. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve. Fertil Steril.2001; 76(4):666-76.
- 12- Giovanna T., Chiattarino F., Regetti W., Nicolosi A., Aagna F. Case control study on risk factors for premature ovarian failure. Gynecol Obstet Invest.2001;51: 40-3.
- 13- Morett C., Toscano V. Dynamic evaluation of ovarian reserve and abnormal androgen excess in women. Endocrinol Invest.2003;27(7):114-23.