

بررسی میزان بروز و رشد میوم رحمی در ۱۱۰۰ بیمار خانم نابارور پس از تحریک تخمک گذاری در مرکز آموزشی درمانی شهید اکبرآبادی و پژوهشکده رویان

مهناز اشرفی (M.D.)^۱، معصومه صادقی (M.D.)^۲، زهرا منتظری (M.D.)^۳،
شهرام توجهی فینی (M.D.)^۴

۱- متخصص زنان و زایمان، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ایران و بیمارستان شهید اکبرآبادی، عضو تیم تخصصی پژوهشکده رویان، تهران، ایران

۲- متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۳- پزشک عمومی، عضو گروه اپیدمیولوژی و بهداشت باروری پژوهشکده رویان، تهران، ایران

چکیده

این مطالعه توصیفی (descriptive study) با هدف تعیین میزان بروز و رشد میوم رحمی در مصرف کنندگان داروهای محرک تخمک گذاری صورت پذیرفت. ۱۱۰۰ بیمار نابارور مراجعه کننده به پژوهشکده رویان و بیمارستان شهید اکبرآبادی که حداقل ۵ دوره تحریک تخمک گذاری شده بودند، به شیوه دسترسی آسان انتخاب گردیدند. برای بررسی وجود یا عدم وجود میوم رحمی برای تمامی این بیماران یک سونوگرافی قبل از شروع تحریک تخمک گذاری انجام شد. پس از حداقل ۵ دوره تحریک تخمک گذاری سونوگرافی مجدد انجام و با سونوگرافی اولیه مقایسه گردید. از ۱۱۰۰ نفر افراد مورد مطالعه، ۵۴ نفر دارای میوم رحمی و ۱۰۴۶ نفر فاقد آن بودند. از افراد بدون میوم ۷۱ نفر (۶/۸٪) دچار بروز میوم شدند و از ۵۴ نفر دارای میوم ۴۰ نفر (۷۴٪) دچار افزایش رشد میوم گردیدند. این مطالعه مقدمه ای است جهت بررسی تأثیر تحریک تخمک گذاری در میزان بروز و رشد میوم رحمی، که می توان آنرا با شانس بروز میوم و میزان رشد آن در گروه بانوان شاهد همسن در مدت زمانی مشابه مقایسه نمود.

گل واژگان: میوم رحمی، ناباروری، تحریک تخمک گذاری، روشهای باروری کمکی

آدرس مکاتبه: تهران، خیابان ولیعصر، خیابان زعفرانیه، چهارراه آصف، کوچه سیمین، پلاک ۳۶ پژوهشکده رویان

مقدمه

حدود ۱۰-۱۵ درصد زوجها در سنین باروری دچار مشکلات ناباروری می باشند. و از میان علل ناباروری ناشی از عدم تخمک گذاری از شیوع نسبتاً بالایی برخوردار (در حدود ۴۰ درصد) است. چنانچه تنها علت ناباروری را همین مورد فرض نماییم اکثر بیماران بعد از ۳-۴ دوره تحریک تخمک گذاری باردار می شوند (۱). در نتیجه، این امر باعث گردیده است که پزشکان زیادی حتی بدون بررسی قبلی و تأیید تشخیص عدم تخمک گذاری، به طور بی رویه اقدام به تجویز داروهای محرک تخمک گذاری از جمله کلومیفن و HMG و... نمایند. بدون اینکه به عوارض آنها (مانند تحریک و بزرگ شدن بیش از حد تخمدان، چندقلو زایی، سردرد، گرگرفتگی و ازوموتور، تهوع و استفراغ، علائم اختلال بینایی، خشکی یا ریزش مو، ناراحتی در پستانها و... توجهی داشته باشند (۱). یکی از مواردی که به دنبال تحریک تخمک گذاری به طور تصادفی مشاهده شده است بروز میوم رحمی و یا رشد میومهای کوچک رحمی بوده است. که این مسئله خود عوارض خاصی مثل خونریزی، درد، و کاهش راندمان موفقیت در روشهای باروری کمکی را به دنبال خواهد داشت و می تواند یکی از موانع ادامه درمان توسط بیمار باشد (۱۷).

با توجه به موارد فوق ما بر آن شدیم تا با مطالعه ای بر روی خانمهای ناباروری که در آنها تحریک تخمک گذاری صورت گرفته، میزان بروز و یا رشد میوم در آنها را بررسی نماییم. شاید مقدمه ای جهت بررسی تأثیر تحریک تخمک گذاری در میزان بروز و رشد میوم رحمی باشد و با استناد به آن بتوان گامی در پیشگیری از موارد تحریک تخمک گذاری بی مورد برداشت.

هدف کلی طرح: تعیین میزان بروز و رشد میوم رحمی پس از تحریک تخمک گذاری در زنان نابارور اهداف ویژه:

- ۱- بررسی میزان بروز میوم رحمی در خانمهای تحت مطالعه قبل از شروع تحریک تخمک گذاری
- ۲- بررسی میزان بروز میوم و یا رشد میوم در خانمهای تحت مطالعه بعد از تحریک تخمک گذاری
- ۳- مقایسه میزان بروز و یا رشد میوم رحمی قبل و بعد از تحریک تخمک گذاری

روش بررسی:

این مطالعه توصیفی^۱ به شیوه دسترسی آسان، تعداد ۱۱۰۰ مورد بیمار با تشخیص عدم تخمک گذاری در پژوهشکده رویان و مرکز آموزشی درمانی شهید اکبرآبادی (طی سالهای ۷۷-۷۶). جهت بررسی انتخاب گردیدند. که جهت درمان حداقل ۵ دوره تحت تحریک تخمک گذاری قرار می گرفتند.

داروهای مورد استفاده جهت تحریک تخمک گذاری شامل کلومیفن، HMG و یا انواع ترکیبی بود و به علت اثر شناخته شده GnRH در مهار میوم رحمی (۸)، مواردی که داروی فوق را استفاده نمودند، از مطالعه حذف گردیدند.

تمامی این بیماران قبل از شروع تحریک تخمک گذاری تحت سونوگرافی قرار گرفته تا وجود یا عدم وجود میوم رحمی در آنها مشخص گردد. سپس سونوگرافی بعد از حداقل ۵ دوره تحریک تخمک گذاری مجدداً به عمل آمد تا بروز میوم رحمی یا رشد میوم های قبلی مشخص گردد.

اطلاعات بیمار در پرسشنامه های مربوطه گردآوری گردید. بعد از جمع آوری اطلاعات فوق، تجزیه و تحلیل آماری صورت گرفت. نرم افزار آماری مورد استفاده برنامه SPSS-6 تحت ویندوز بود که برحسب مورد از آزمونهای آماری t-student test، chi-square، ANOVA و نیز آزمونهای Non-Parametric استفاده گردید.

نتایج

همانگونه که در دو جداول ۵ و ۴ زیر مشهود است، بیشترین داروی مصرفی در سابقه پزشکی گذشته بیماران مورد مطالعه، کلومیید بوده است. ($p < 0.05$)

در سونوگرافی اولیه از ۱۱۰۰ افراد مورد مطالعه ۵۴ نفر دارای میوم رحمی و ۱۰۴۶ نفر بدون میوم رحمی

جدول شماره ۱- فراوانی میوم رحمی قبل و بعد از مطالعه

گروه	قبل از مطالعه	بعد از مطالعه
وجود میوم	۵۴	۱۲۵
عدم وجود میوم	۱۰۴۶	۹۷۵
جمع کل	۱۱۰۰	۱۱۰۰

جدول شماره ۶ میانگین و انحراف معیار سن بیماران مبتلا به میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری و موارد بدون ابتلا را نشان می‌دهد.

بودند که از این ۵۴ نفر، بعد از تحریک تخمک گذاری ۴۰ نفر (۷۴/۱٪) دچار رشد میوم شدند و در ۱۴ نفر اندازه میوم ثابت باقی مانده بود. از میان ۱۰۴۶ نفر بدون میوم

جدول شماره ۲- درصد فراوانی داروهای محرک تخمک گذاری در بروز میوم رحمی

نوع تحریک تخمک‌گذاری	بروز میوم رحمی		عدم بروز میوم رحمی	
	تعداد	درصد (%)	تعداد	درصد (%)
HMG	۱۱	۱۵/۵	۸۵	۸/۸
CC	۱۷	۲۳/۹	۳۸۷	۳۹/۶
HMG CC	۲۲	۳۱	۳۵۰	۳۵/۹
FSH	۴	۵/۶	۸۰	۸/۲
بروموکریپتین	۶	۸/۵	۲۳	۲/۵
ترکیبی از داروها	۱۱	۱۵/۵	۵۰	۵/۱
جمع کل	۷۱	۱۰۰	۹۷۵	۱۰۰

البته تفاوت معنی داری بین میانگین سنی دو گروه مشاهده نگردید.

توزیع سنی مبتلایان به میوم رحمی بدنبال

مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری نیز در جدول

شماره ۷ نشان داده شده است.

میزان انحراف معیار و توزیع سنی بیماران پس از تجویز داروهای محرک تخمک‌گذاری با رشد میوم رحمی و بدون تغییر در رشد میوم رحمی در جدول ۹ و ۸ آمده است. تفاوت معنی داری بین میانگین سنی دو گروه مشاهده نگردید. ($p > 0.05$)

رحمی، در ۷۱ نفر میوم بروز نمود. در این مطالعه در واقع میزان درصد رشد میوم از بروز میوم بیشتر است (۷۴/۱٪) درصد رشد میوم در مقابل (۶/۸) درصد بروز میوم.

دارویی که با بیشترین میزان بروز میوم رحمی همراه بوده، ترکیب HMG و کلومیفن بوده است. (جدول شماره ۲) ($p < 0.05$)

دارویی که با بیشترین میزان رشد میوم همراه بوده است مصرف توأم hMG و کلومیید بوده است. (جدول شماره ۳) ($p < 0.05$)

جداول شماره ۱۳-۱۰ طول مدت ناباروری (برحسب سال) را در گروه های مختلف مورد مطالعه نشان می دهد.

جدول شماره ۳- درصد فراوانی داروهای محرک تخمک‌گذ در رشد میوم رحمی

بدون تغییر (عدم رشد میوم موجود)		رشد (میوم رحمی موجود)		نوع تحریک تخمک گذاری
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۰	۰	۳۲/۵	۱۳	HMG
۲۱/۴	۳	۱۷/۵	۷	CC
۶۴/۳	۹	۴۵	۱۸	HMG CC
۰	۰	۰	۰	FSH
۰	۰	۰	۰	بروموکریپتین
۱۴/۳	۲	۵	۲	ترکیبی از داروها
۱۰۰	۱۴	۱۰۰	۴۰	جمع کل

جدول شماره ۴- فراوانی سابقه درمان قبلی توسط داروهای محرک تخمک گذاری در بروز میوم رحمی در طی مصرف داروهای

محرک تخمک گذاری

بدون بروز میوم رحمی		همراه با بروز میوم رحمی		سابقه درمان قبلی
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۳۴/۲	۳۳۵	۲۵	۱۸	بدون درمان قبلی
۴/۹	۴۷	۴	۳	HMG
۳۵/۸	۳۵۰	۳۹/۲	۲۸	CC
۱۶/۳	۱۵۹	۶	۴	HMG, CC
۱/۴	۱۲	۳	۲	FSH
۰/۰۹	۹	۱/۴	۱	بروموکریپتین
۶/۵	۶۳	۲۱/۲	۱۵	ترکیبی از داروها
۱۰۰	۹۷۵	۱۰۰	۷۱	جمع کل

جدول شماره ۵- فراوانی سابقه درمان قبلی با داروهای محرک تخمک گذاری در رشد میوم رحمی

بدون تغییر در رشد میوم رحمی		رشد میوم رحمی		سابقه درمان قبلی
درصد	تعداد	درصد	تعداد	
۴۲/۹	۶	۱۵	۶	بدون درمان قبلی
۲۸/۵	۴	۱۵	۶	HMG
۰	۰	۳۷/۵	۱۵	CC
۱۴/۳	۲	۱۲/۵	۵	HMG, CC
۰	۰	۲/۵	۱	FSH
۰	۰	۱۰	۴	بروموکریبتین
۱۴/۳	۲	۸/۵	۳	ترکیبی از داروها
۱۰۰	۱۴	۱۰۰	۴۰	جمع کل

جدول شماره ۶- میانگین و انحراف معیار سن بیماران بدون میوم و مبتلا به میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

انحراف معیار	میانگین (سال) *	گروه
۳۱/۳۸۴	۳۰/۳۹	بدون میوم رحمی
۴/۸۹۹	۳۰/۰۲	مبتلا به میوم رحمی

*(p>۰/۰۵).

جدول شماره ۷- توزیع سنی بیماران پس از تجویز داروهای محرک تخمک گذاری و بروز میوم رحمی

بروز میوم رحمی		گروه سنی بیماران
درصد	تعداد	
۱/۳	۱	< ۲۰ سال
۶۲	۴۴	۲۰-۳۰ سال
۳۲	۲۳	۳۰-۴۰ سال
۴/۷	۳	> ۴۰ سال
۱۰۰	۷۱	جمع

جدول شماره ۸- میانگین و میزان انحراف معیار سن بیماران با رشد میوم رحمی و بدون تغییر در رشد میوم رحمی پس از تجویز داروهای محرک تخمک گذاری

گروه	میانگین سنی	انحراف معیار
بدون تغییر	۳۴	۵/۸۳۱
رشد یافته	۳۲/۳۵	۴/۷۳۲

جدول شماره ۹- توزیع سنی در بیماران بارشده میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

گروه سنی	رشد میوم رحمی	
	تعداد	درصد
< ۲۰ سال	۰	۱/۳
۲۰-۳۰ سال	۲۰	۶۲
۳۰-۴۰ سال	۱۶	۳۲
> ۴۰ سال	۴	۴/۷
جمع	۴۰	۱۰۰

جدول شماره ۱۰- توزیع فراوانی مدت ناباروری (برحسب سال) در بیماران مبتلا به موارد جدید میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

طول مدت ناباروری (سال)	بروز میوم رحمی	
	تعداد	درصد
< ۵	۱۸	۲۶
۵-۱۰	۴۴	۶۲
> ۱۰	۹	۱۳
جمع	۷۱	۱۰۰

جدول شماره ۱۱- میانگین مدت ناباروری و انحراف معیار در بیماران مبتلا به موارد جدید میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

گروه	میانگین	انحراف معیار
بدون تغییر	۳/۸۹	۷/۲۰
بروز	۳/۵۸	۷/۰۴

جدول شماره ۱۲- توزیع فراوانی مدت ناباروری (برحسب سال) در بیماران دچار رشد میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

طول مدت ناباروری (سال)	رشد میوم رحمی	
	تعداد	درصد (%)
< ۵	۱۲	۲۸
۵-۱۰	۲۴	۶۲
> ۱۰	۴	۱۰
جمع	۴۰	۱۰۰

جدول شماره ۱۳- میانگین مدت ناباروری و انحراف معیار در بیماران دچار رشد میوم رحمی پس از مصرف داروهای محرک تخمک گذاری

انحراف معیار	میانگین	
۵/۶۲۷	۷/۱۰۷۱	بدون تغییر
۳/۲۵۸	۶/۳۶۲۵	رشد میوم رحمی

بحث

علل مستعد کننده پاتوژنز میوم رحمی عبارتند از:

۱- نژاد سیاه (توضیح خاصی وجود ندارد) (۸ و ۹)

۲- افزایش سن قبل از یائسگی (تاخیر در یائسگی) (۱۶)

۳- اولین حاملگی بعد از ۳۰ سالگی (۱۴)

۴- چاقی (افزایش سطح استروژن سرم)

۵- تحریک طولانی مدت استروژنی (۸ و ۱۱)

۶- افزایش بروز خانوادگی (۱۲)

۷- ناهنجاریهای کروموزومی (۱۱)

۸- افزایش شیوع لیومیوما بعد از قاعدگی، بزرگ شدن و رشد لیومیوما در طول حاملگی در حضور تجویز استروئید و درمان با کلومیفن و پس رفت آن بعد از یائسگی معرف کننده رابطه آن با استروئیدهای تخمدانی است (۱۳).

۹- رابطه مثبتی بین بروز میوم رحمی و مصرف دوزهای بالای OCP وجود دارد (۸).

۱۰- بالا بودن سطوح استروژن در داخل میوم نسبت به میومتر همان رحم (۱۱)

۱۱- افزایش اتصال استرادیول به میوم در هر میلی گرم پروتئین پلازما حدود ۲۰ درصد بیشتر از میزان آن در میومتر نرمال همان ارگان است.

۱۲- رشد میوم در حضور پروژسترون اتفاق می افتد. حتی رشد میوم در حضور پروژسترون بیشتر از ترکیب استروژن و پروژسترون می باشد (۱۱، ۱۳).

۱۳- عدم حساسیت میوم به پروستاگلاندین و افزایش حساسیت آن به استروژن پاتوژنز اصلی میوم است.

۱۴- در محیط داخلی لیومیوما غلظت استرادیول زیاد بوده و لیومیوما تعداد بیشتری رسپتور استروژن و پروژسترون دارند (۱). بر اساس یافته برخی مقالات نسبت رسپتور استروژن به آندروژنها افزایش یافته یعنی در واقع تعداد رسپتورهای پروژسترون و آندروژنها کاهش یافته است (۱۵).

۱۵- عوامل آنزیمی - هورمونی و فاکتورهای رشد در بروز میوم مؤثر است (۱۴).

رابطه افزایش شیوع میوم رحمی با تحریک تخمک گذاری بدین ترتیب است که پاتوژنز اصلی میوم رحمی افزایش سطح استروژن است مصرف داروهای محرک تخمک گذاری نیز در نهایت باعث افزایش سطح استروژن می شوند. مثلاً کلومیفن از طریق مهار گیرنده استروژن در سطح هیپوفیز و هیپوتالاموس، باعث افزایش گنادوترپینها و در نهایت افزایش سطح استروژن می شود (۵). این مسئله احتمالاً در بروز و یا رشد میوم توسط داروهای محرک تخمک گذاری مؤثر باشد.

علاوه بر این کلومید اثر مستقیمی بر تولید استروژن توسط تخمدان داشته و از طریق کاهش سطح استروژن به طور ثانویه منجر به تقویت اثر فیدبکی بروی هیپوتالاموس شده و تحریک تخمک گذاری رخ می دهد. با توجه به نکات فوق و مشاهده تأثیر بیشتر تحریک تخمک گذاری بر رشد میوم رحمی (۷۴ درصد) در مقایسه با بروز میوم رحمی (۶/۸ درصد) احتمالاً وجود عوامل مستعدکننده میوم نیز در این مطالعه بی تأثیر نبوده است.

در واقع کسانی که دارای عوامل مستعد کننده بودند به تحریک تخمک گذاری بیشتر به صورت افزایش رشد میوم رحمی پاسخ دادند. پس می توان چنین نتیجه گرفت که به تنهایی نقش عوامل مستعد کننده در پاتوژنز میوم رحمی بیشتر از نقش استروژن تولید شده در این بیماران می باشد.

نتیجه نهایی حاصل از این مطالعه اینکه شاید رشد و بروز میوم رحمی با تجویز داروهای محرک تخمک گذاری و سابقه درمان قبلی رابطه ای مثبت داشته باشد (که نیازمند مطالعات تکمیلی آتی است) اما پس از مصرف چنین داروهایی سن و طول مدت ناباروری بیمار در میزان رشد یا بروز میوم تفاوتی ایجاد ننموده است.

استروژن در رشد و بروز میوم رحمی وجود علل مستعد کننده الزامی است.

تقدیر و تشکر

از زحمات مسئولین محترم جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی ایران، بویژه آقای شاهوردی معاونت محترم پژوهشی و آقای کاشانی، همکاران ارجمند در پژوهشکده رویان، جناب آقای باغستانی و خانم تیموری، پرسنل زحمتکش مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی و سرکار خانمها: اسکندری و سلیمی که در تهیه و تنظیم این مقاله ما را یاری نموده اند سپاسگزاریم.

شیوع کلی میوم، در افراد بدون تحریک تخمک گذاری در این تحقیق ۲/۵٪ بود ولی آمار جهانی در کتب مرجع از ۲۰-۲۵٪ در سالهای باروری (۱۱) تا ۴۰-۵۰ درصد در زنان بالاتر از ۴۰ سال متغیر می باشد (۸). برای تأیید نتایج فوق مطالعات دیگری نیاز می باشد. اما می توان چنین نتیجه گرفت که هر گاه سایر علل مستعد کننده میوم رحمی وجود نداشته باشد حتی تحریکات استروژنی (که ما توسط روشهای تحریک تخمک گذاری آن را به بیمار القا کردیم) نمی تواند در ایجاد و رشد میوم رحمی تأثیر زیادی داشته باشد و برای تأثیر

References

1. Speroff L, Robert H, Glass, Nathan G, Kase. Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. sixth edition, Williams & Wilkins, 1999, pp:809-39.
2. William Warwick Dyson Bannister, Gray Anatomy, thirty seventh edition. Churchill Livingstone, 1989, pp:1442-3
3. Cunningham, Hankins, Mac Donald, Clark, Leveno, Gilstrap, Cart. William obstetrics. 20th edition, Appleton & Lange, 1997, pp:581.
4. SG Hiller, HC Kitchener, JP Neilson. Scientific Essential of reproductivemedicine. WB Saunders, 1996, pp:133-7.
5. Key Chang, Rebar Solves, Infertility Evaluation and treatment, WBSaunders. 1995, pp:127-93.
6. Brue R, Car, Richard E Block Well, Text Book of reproductive medicine. Second edition, Appleton & Lang. 1998, pp:442-537.
7. Eliy Adashi, Jhon A Roch, Zer Rosen Waks. Reproductive Endocrinologysurgery and technicology. Volum 2, Lippincott-Raven. 1996, pp:1493-634.
8. John A Rock, John D, thompson. Teline's operative Gynecology. 50th Anniversary edition, Lippincott-Raven. 1996, pp:435-65.
9. H, Decherney, Martin. L. Pernol. Current Obstetrics & Gynecology. Eight edition, Appleton & Lange. 1994, pp:1025-36.
10. David W Keller, Ronald C Strickler, James C Warren Clinical infertility, 1984. pp:135-75.
11. KENETH J Ryan, Ross S. Berkowitz, Robert L, Barbieri, Kistner's Gynecology principles and proctice Sixth edition, Mosby. 1995. pp:278-406.
12. Janathan S, Berek, Eli Y, Adashi, Paula A, Hillard. Novak's Gynecology, Twelfth edition, Williams & Wilkins. 1996, pp:915-52.
13. Kawaguchi K, Fuji S, Konishi I, Nanbu Y, Nonogakih, Mori T. Mitotic activity in uterine leiomyomas during the menestural cycle. Am J Obstet Gynecol. 1989, 160(3): 637-41.
14. Koutsi Lieris M, Pathophysiology of uterine leiomyomas. Biochem cell Bio 1992, 70(5): 273-8.
15. Tamaya T, Fujimato J, Okada H. Camparison of cellular levels of steroidreceptors in uterine leiomyoma and myometrium. Acta Obstet Gynecol scand. 1985, 64(4): 307-9.
16. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Willelt WC, Hunter DJ. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and rale. pp: Obstet Gynecol. 1997, 90(6): 967-73.
17. Storall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn SJ, Sparks AE, Syrop CH. Uterin leiomyoma redce the efficacy of assisted reproduction cycle: results of matched follow up study". Hum Reprod. 1998, 13(1):192-7.