# مقایسه تجویز کلومیفن ودگزامتازون باکلومیفن به تنهایی در القاء تخمک‌گذاری و حاملگی در خانم‌های نابارور با مشکل تخمدان پلی‌کیستیک در شهرستان خرم‌آباد

فاطمه یاری[1]، دکتر معصومه غفارزاده[2]، دکتر سپیده وهابی[3]، دکتر حسن واعظی‌نژاد[4]

۱-مربی،گروه مامایی، دانشکده پرستاری-مامایی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۲-استادیار،گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۳-دانشیار،گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
۴-متخصص رادیولوژی و سونوگرافی

یافته / دوره سیزدهم / شماره ۱ / بهار ۹۰ / مسلسل ۴۷

## چکیده

دریافت مقاله: ۸۹/۱۰/۲۱ ، پذیرش مقاله: ۸۹/۱۱/۱۷

* **مقدمه:** نازایی یکی از مهم‌ترین مشکلات در بین زوج‌ها می‌باشد که معمولا یک نفر از هر ۷ نفر زوج را تحت تاثیر قرار می‌دهدکه هدف از این مطالعه ارزیابی اثر دگزامتازون و کلومیفن سیترات در درمان تخمدان پلی‌کیستیک با سطح طبیعی دهیدرواپی آندرستندیون سولفات در القاء تخمک‌گذاری بود.که با توجه به آمارهای متعدد که عدم تخمک‌گذاری در زنان نابارور تا ۴۰٪ نیز دیده شده بنابراین اهمیت روش‌های تحریک تخمک‌گذاری اهمیت خاصی دارد.

* **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر می‌باشد ۱۲۰ بیمار نابارور با تشخیص سندرم پلی‌کیستیک بطور تصادفی از تاریخ ۸۵/۶/۱ لغایت ۸۷/۱۰/۱ به مدت ۲۸ ماه در دو گروه دریافت‌کننده کلومیفن و دگزامتازون(گروه اول) و دریافت‌کننده کلومیفن و پلاسبو مورد بررسی قرارگرفتند. که در این مطالعه با استفاده از پرسشنامه‌ای که روایی و پایایی آن به تایید رسیده بود سن بیماران، مدت نازایی، الگوی قاعدگی، سطح دهیدرواپی آندرستندیون سولفات –هیرسوتیسم –شاخص توده بدنی –تعدادفولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی متر –تخمک‌گذاری و حاملگی مورد بررسی قرارگرفت.

* **یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد هیچگونه اختلاف معنی‌دار بین دو گروه از نظر سن، مدت نازایی، شاخص توده‌بدنی،الگوی قاعدگی و سطح سرمی دهیدرواپی آندرستندیون سولفات وجود نداشت همچنین بین دو گروه از نظر هیرسوتیسم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت .تعداد فولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی‌متر بطور معنی‌دار در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون و کلومیفن (p=۰/۰۵۹)بیشتر بود همچنین میزان تخمک‌گذاری و حاملگی نیز بطور معنی‌دار در این گروه نسبت به گروه دریافت‌کننده کلومیفن و پلاسبو بیشتر بود.

* **بحث و نتیجه‌گیری:** القاء تخمک‌گذاری با اضافه نمودن دگزامتازون به درمان کلومیفن سیترات روشی بسیار موثر، ارزان و ساده در درمان تخمدان پلی‌کیستیک و القاء تخمک‌گذاری و حاملگی می‌باشد.

* **واژه‌های کلیدی:** کلومیفن سیترات، دگزامتازون، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.

آدرس مکاتبه: خرم آباد،کیلومتر۳ جاده خرم‌آباد-بروجرد،پردیس دانشگاهی،دانشگاه علوم پزشکی لرستان،دانشکده پرستاری-مامایی
پست الکترونیک: Yari1672@yahoo.com

## مقدمه

نازایی معمولا یک نفر از هر ۷ نفر زوج را تحت تاثیر قرار می‌دهد(۱).کلومیفن‌سیترات اولین خط درمانی برای درمان زوج‌های نازا با مشکل عدم تخمک‌گذاری و درمان سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد. کلومیفن با کمترین کلیرانس و نیمه عمر طولانی به مدت ۵ روز در بدن تجمع پیدا می‌کند و حتی غلظت پلاسمایی آن به مدت ۶ هفته بعد از تجویز در بدن دیده می شود. در بیماران که تخمدان پلی‌کیستیک با کلومیفن درمان می‌شود ۲۵-۲۰٪ عدم تخمک‌گذاری دیده می‌شود و مطالعات نشان می‌دهد بدنبال درمان با کلومیفن ۸۵-۶۰٪ تخمک‌گذاری و ۲۰-۱۰٪ حاملگی اتفاق می‌افتد(۲).

استفاده از کورتیکواستروئیدها جهت درمان اختلالات تخمک‌گذاری اولین‌بار در سال ۱۹۹۹ بوسیله عزیز و بلاک منتشر شد(۳). افزودن دگزامتازون به کلومیفن سیترات میزان آندرستندیون و تستوسترون سرم را کاهش داده و پاسخ مرکزی به کلومیفن با پاسخ تخمدان به گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد(۴).ابوبکر نیز در سال ۲۰۰۶ استفاده از دگزامتازون را برای القاء تخمک‌گذاری در خانم‌های با مشکل عدم تخمک‌گذاری و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را که دارای نمونه دهیدرواپی آندرستندیون سولفات طبیعی بودند منتشر نمود(۵).درمان با دگزامتازون در طی فاز فولیکولار با کمترین عوارض جدی همراه می‌باشد(۶)که هدف از بررسی این مطالعه نیز استفاده از دگزامتازون و کلومیفن و مقایسه آن با کلومیفن به تنهایی در درمان خانم‌هایی بود که دچار تخمدان پلی‌کیستیک و نابارور بودند.

## مواد و روش‌ها

دراین مطالعه۱۲۰ خانم نابارور با تشخیص تخمدان پلی‌کیستیک با رضایت شخصی از تاریخ۸۵/۶/۱ لغایت ۸۷/۱۰/۱ به مدت ۲۸ ماه به مراکز درمانی زنان و مطب‌های خصوصی مراجعه نموده و در دو گروه بطور تصادفی مورد بررسی قرارگرفتند. بیماران بر اساس سونوگرافی و تشخیص تخمدان پلی‌کیستیک شناسایی شدند و توسط یک پرسشنامه که پایایی و روایی آن به تایید ۱۵ نفر کارشناس رسیده بود تمام مشخصات واحد پژوهش در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت.

مهمترین مشخصات واحد پژوهش ما عبارت بود از: ۱-سن بیماران که بین ۴۴-۱۸ سال بود ۲- مدت نازایی بیشتر از ۲ سال ۳- سرم دهیدرواپی آندرستندیون در حد طبیعی ۴- هیچگونه درمانی در طی ۲ ماه گذشته نگرفته باشد.این مطالعه یک بررسی کارآزمایی بالینی می‌باشد که بیماران بطور تصادفی در دو گروه قرارگرفتند گروه اول از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز ۱۰۰mg کلومیفن و ۱mg دگزامتازون وگروه دوم ۱۰۰mg کلومیفن و ۱mg پلاسبو به مدت ۱۰روز دریافت نمودند.از هر دو گروه بعد از درمان در روز چهاردهم یک سونوگرافی جهت بررسی و ارزیابی فولیکولها انجام شد در این بیماران بروز حاملگی نیزیک هفته بعد از قطع قاعدگی مورد بررسی قرارگرفت. دراین مطالعه سطح سرمی دهیدرواپی آندرستندیون با استفاده از روش الیزا مورد بررسی قرارگرفت و دیگر آندروژنها مورد ارزیابی قرارنگرفت تمام یافته ها در هر دو گروه با استفاده از تستهای‌آماری تی‌تست و کای‌اسکور و تست فیشر با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد بررسی قرارگرفت.

## یافته‌ها

با توجه به جدول شماره ۱ هیچگونه اختلاف معنـی‌داری در دو گروه از نظر سن، مـدت نـازایی، شـاخص تـوده بـدنی، الگـوی قاعدگی و سطح سرمی دهیدرواپی‌آندرستندیون دیده نشد. تعـداد فولیکول‌های بیـشتر از ۱۸ میلـی‌متـر بطـور معنـی‌داری در گـروه استفاده کننده از کلومیفن و دگزامتازون بیشتر از گروه کلومیفن و پلاسبو بود و بطور معنی‌داری میزان تخمک‌گـذاری و حـاملگی در گروه استفاده‌کننده از کلومیفن و دگزامتازون نیز بالاتر بود .

نتایج آزمون دقیق فیشر نشان می دهد که تحت $\alpha$ =۰/۰۵بین دو گروه درمـانی از نظـر هیرسوتیـسم اخـتلاف معنـی داری وجـود ندارد(p=۰/۰۶۵) با اندکی اغماض و با ۹۳/۵۹۳٪ اطمینان می تـوان گفت که اختلاف مشاهده شـده در دو گـروه معنـی دار بـوده اسـت بطوری که درصد هیرسوتیسم در گروه دریافـت کننـده کلـومیفن و دگزامتـــازون ۷۰/۴٪و در گـــروه دریافـــت کننـــده کلـــومیفن و پلاسبو۴۶/۲٪بوده است(جدول شماره ۲).

**جدول شماره ۱- فاکتورهای مورد مطالعه**

| فاکتورها | گروه۱،دریافت کنندگان کلومیفن و دگزامتازون N=60 | گروه۲ ،دریافت کنندگان کلومیفن و پلاسبو N=60 | P.Value |
|---|---|---|---|
| سن | ۳۴/۳۹ | ۳۳/۵۳ | ۰/۶۶۱ |
| مدت نازایی | ۵/۷۶۵۰ | ۴/۳۵۵۳ | ۰/۱۱۵ |
| شاخص توده بدنی | ۲۶/۹۴۰۹ | ۲۴/۴۱۴۳ | ۰/۷۲۸ |
| الگوی قاعدگی: | | | |
| اولیگومنوره | ۱۴ (٪۲۴/۱) | ۸ (٪۱۳/۳) | ۰/۳۸۱ |
| آمنوره | ۲۸ (٪۴۴/۸) | ۲۶ (٪۴۰) | |
| قاعدگی طبیعی | ۱۸( ٪۳۱) | ۲۸ (٪۴۶/۷) | |
| DHEAS | ۰/۶۳۱۰ | ۰/۶۴۳۴ | ۰/۹۳۴ |

نتایج آزمون تی مستقل نشان می دهد که در دو گروه درمانی تفاوت معنی داری از نظر سن –مدت نازایی –شاخص توده بدنی –الگوی قاعدگی و میزان DHEASوجود نداشته است که بخوبی نشان دهنده تخصیص تصادفی نمونه ها به دو گروه درمانی و نیز matchingدو گروه از نظر برخی فاکتورهاست.

**جدول شماره ۲-فاکتورهای مورد مطالعه**

| فاکتورها | گروه۱،دریافت کنندگان کلومیفن و دگزامتازون N=60 | گروه۲ ،دریافت کنندگان کلومیفن و پلاسبو N=60 | P.Value |
|---|---|---|---|
| هیرسوتیسم | ۴۲(٪۷۰/۴) | ۲۸(٪۴۶/۲) | ۰/۰۶۵ |
| تعداد فولیکولهای بیشتر از۱۸ | ۳۴(٪۵۸/۶) | ۱۶(٪۳۳/۳) | ۰/۰۵۹ |
| میزان تخمک گذاری | ۳۶(٪۶۲/۱) | ۱۶(٪۳۳/۳) | ۰/۰۳۵ |
| میزان حاملگی | ۳۶(٪۶۲/۱) | ۱۲(٪۲۵) | ۰/۰۱۹ |

نتایج آزمون دقیق فیشر نشان می دهد که با ۹۴,۱٪ اطمینان و با اندکی اغماض می توان گفت که در دو گروه از نظر تعداد فولیکول اخـتلاف معنـی داری وجـود دارد(**p** =۰/۰۵۹) بطـوری کـه درصد فولیکولهای بیش از ۱۸ میلی متر در گروه دریافت کننده کلومیفن و دگزامتازون ۵۸,۶٪ و در گروه دریافت کننده کلومیفن و پلاسبو ۳۳,۳٪ بوده است.

## بحث و نتیجه‌گیری

ابوبکر در سال ۲۰۰۶ نشان داد استفاده از روش دگزامتـازون روشی موثر برای القاء تخمک‌گذاری در بیماران با تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیـستیک و اخـتلال در تخمـک‌گـذاری مـی‌باشـد و هیچ‌گونه عارضه جانبی در بیمـاران دیـده نمـی شـود . همچنـین درمان با دگزامتازون در طی فاز فولیکولار بدون هـر گونـه عارضـه جانبی می‌باشد(۵). عزیـز در سـال ۱۹۹۹ دریافـت کـه هیچگونـه اختلافی در پاسخ به تخمک‌گذاری به درمان دگزامتازون بین زنان با یا بدون افزایش دهیدرواپی آندرستندیون نمی‌باشد(۳) از طـرف دیگر ابوبکر النشار نیز در سال ۲۰۰۶ نشان داد که اثر دگزامتـازون

در بیماران با افزایش میزان دهیدرواپی آندرستندیون بیشتر است(۵). یک مطالعه مرور سیستماتیک نیز اخیرا گزارش نموده که استفاده از دگزامتازون روشی موثر در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک و درمان نازایی می باشد (۷). در این تحقیق نشان داده شد میزان تخمک گذاری و حاملگی در بیماران دریافت کننده کلومیفن و دگزامتازون افزایش می یابد. میانگین تعداد فولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی متر نیز در این گروه بیشتر از گروه پلاسبو بوده که تایید کننده نتایج ابوبکر می باشد. علاوه بر این، یکسری مکانیسمهایی وجود دارد که دگزامتازون با تاثیر بر فعالیت تخمدان عمل می کند. دگزامتازون بطور مستقیم روی غده هیپوفیز برای مهار فعالیت استرادیول عمل نموده و ممکن است در پروسه القاء تخمک گذاری بوسیله درمان کلومیفن گلوکوکورتیکوئید تاثیر گذار باشد(۸-۴). دگزامتازون بطور مستقیم بر تکامل فولیکول تاثیرگذار باشد(۹-۴). احتمالا دگزامتازون ممکن است بطور غیرمستقیم با افزایش سطح سرمی هورمون رشد عمل نموده و باعث تولید و تحریک هورمون FSH شود(۱۰). در این مطالعه نتایج نشان داد که استفاده از دگزامتازون در طی فاز فولیکولار باعث افزایش میزان تخمک‌گذاری می‌شود و بدنبال آن حاملگی اتفاق می افتد که ابوبکر نیز در سال ۲۰۰۶ یک افزایش در میزان تخمک‌گذاری را نشان داد(۸۸٪).

با توجه به نتایج بدست آمده القاء تخمک گذاری با اضافه نمودن دگزامتازون به کلومیفن سیترات در درمان بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک و سطح نرمال دهیدرواپی آندرستندیون روشی بسیار موثرو بدون عارضه در القاء تخمک گذاری و حاملگی می باشد. القاء با دگزامتازون با توجه به نتایج بدست آمده نشان میدهد که غیر وابسته به سن، مدت نازایی، شاخص توده بدنی می باشد و روشی موثر، ارزان و سالم برای تکامل فولیکول در سندرم تخمدان پلی کیستیک است.

**تشکر و قدردانی:** بدینوسیله از همکاری تمام بیماران که در انجام این طرح ما را یاری نمودند تشکر وقدردانی می گردد.

## References


1. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-estrogens and medical adjuncts for sub fertility associated with anovulation.Cochrane Database Syst Rev. 2005; 25(1): CD002249.
2. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and Clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyper stimulation: A prospective, simply randomized, clinical trial. Fertile Steril J. 2009; 10:80-86.
3. Azziz R, Black V, Knochenhauer E, Hines G, Boots. Ovulation after glucocorticoid suppression of adrenal androgens in the polycystic ovary syndrome is not predicted by the basal dehydroepiandrosterone sulfate level. J Clin Endocrinol Metab.1999; 84:946–950.
4. Trott EA, Ploul L, Hansenk. Ovulation induction in Clomiphene resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels. Fertile Steril J. 1996; 484-6.
5. Aboubakr El, Emad Ab, Mahmod, Magdy Sh. Clomiphene citrate and dexamethazone in treatment of Clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: A prospective placebo-controlled study. Human Reproduction J.2006; 21: 1805–1808.
6. Moradan S, Ghorbani R. Dexamethazone in unexplained infertility. Saudi Med J. 2009; 30:1034-6.
7. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C and Hughes E. Oral antioestrogens and medical adjuncts for sub fertility associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev 1.2005; CD002249 .
8. Terakawa N, Shimizu I, Aono T, Tanizawa O, Matsumoto K. Dexamethazone suppresses estrogen action at the pituitary level without modulating

Estrogen receptor dynamics. Steroid Biochem J.1985; 23:385–388 .

9. Van Merris V, Van Wemmel K, Cortvrindt R. In vitro effects of dexamethazone on mouse ovarian function and pre-implantation embryo development. Reprod Toxicol J. 2007; 23(1):32-41.
10. Leal AM, Blount AL, Donaldson CJ, Bilezikjian LM, Vale WW. Regulation of follicle-stimulating hormone secretion by the interactions of activin-A, dexamethazone and testosterone in anterior pituitary cell cultures of male rats. Neuroendocrinology J. 2003; 77(5):298-304.

This document was created with Win2PDF available at http://www.daneprairie.com.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.