

# مقایسه تأثیر بروموکریپتین و دگزامتازون

در ۴۴ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومید  
در دانشکده پزشکی فسا (۱۳۷۵-۱۳۷۶)

نویسنده:

دکتر فریده اخلاقی\*

استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده علوم پزشکی مشهد

Comparison between effect of bromocriptine and  
dexamethason in 44 P.C.O.D patients with clomiphene  
citrate resistance in fassa faculty (1996-1997)

## Abstract:

### Objective:

To compare the effect of Bromocriptine and Dexamethason in P.C.O.D patients with clomiphene citrate resistance

Design: prospective study

Setting: Fassa Faculty- Shiraz University of Medical Sciences

**Materials and Method:** The prospective study on the 133 infertile P.C.O.D patients was performed in two years (1996-1997) in the Hamzeh clinic of Fassa Faculty, and 44 patients with clomiphene citrate resistance were selected. The patients were divided in two groups with 22 patients in each group. First group was treated with clomid 100 mg per day in days of 5-9 their cycle and Bromocriptine 2.5 mg B.I.D per day for three months. Second group was treated with 100 mg clomid per day as above and dexamethason 0.5 mg single dose at night for three months.

### Result:

The results showed that coadministration of either bromocriptine or dexamethason with clomiphene citrate decreased the needed dose of clomid in P.C.O.D patients with clomid resistance. After treatment the menses of patients become regular in 68% in the first group and 50% in the second group and pregnancy rate was 40% in the first group and 22.7% in the second group.

### Conclusion:

According to the results of this study, additional treatment with dexamethason or bromocriptine in induction of ovulation with clomiphene citrate increase the ovulation rate in clomiphene resistant patients.

### Key words:

Polycystic ovarian disease, Bromocriptine, Dexamethason, Clomiphene citrate resistance.

\* بیمارستان زنان حضرت زینب(س) - انتهای خیابان آخوندخراسانی، مشهد

**مقدمه:**

شیوع ناباروری ۱۰-۱۵٪ است (۱) و شانس حاملگی در هر سیکل برای یک زوج طبیعی ۲۰-۲۵٪ می باشد. حدود ۹۵٪ از زوجها پس از یک سال مقاربت بدون جلوگیری حامله می شوند (۲).

در میان علل نازایی، عدم تخمک گذاری ۴۰٪ موارد را تشکیل می دهد (۳) و شایعترین علت ناباروری به علت عدم تخمک گذاری، بیماری تخمدان پلی کیستیک (PCOD) می باشد (۲). با اینکه استفاده از تحریک تخمک گذاری در درمان بیماران نابارور به علت عدم تخمک گذاری بیش از نیم قرن می گذرد و با وجود پیشرفتهای فراوان در زمینه درمان زوج های نابارور، این روش درمانی هنوز از تازگی و اهمیت خاص خود برخوردار است و با استفاده از روش های متنوع تجربی نتایج عالی نیز دیده می شود. اولین خط درمانی در درمان بیماران PCOD استفاده از کلومیفن سیترات می باشد، به طوریکه در ۸۰٪ موارد بیماران به آن پاسخ درمانی داده و تخمک گذاری انجام می شود و در ۴۰٪ موارد حاملگی رخ می دهد. اما در حدود ۲۰٪ این بیماران به کلومیفن پاسخ نمی دهند و شکست درمانی دیده می شود (۲)، که در این موارد نیاز به مطالعات عملی است تا با کشف نقائص ظریف، درمان این بیماران با موفقیت همراه و از روی آوردن به درمان های پر هزینه و طولانی مدت جلوگیری گردد.

از آنجا که PCOD یک نوع عدم تخمک گذاری با انواع تغییرات هورمونی و بیوشیمیایی است که حتی در مواردی که هورمونهایی مثل پرولاکتین و یا آندروژنها و HEAS نیز در حد نرمال باشند اختلالات ظریف عملکردی و بیوشیمیایی به وجود آمده و مانع از جواب به درمان می شود. این مجموعه باعث ایجاد یک سیکل معیوب در بیمار شده و شکستن این سیکل معیوب و تنظیم محیط داخلی بدن باعث کاهش مشکلات درمانی و پاسخ به درمان می شود. به طوریکه در بیماران PCOD مقاوم به کلومیفن، اضافه کردن بروموکریپتین به رژیم درمانی حتی در سطوح نرمال هورمون پرولاکتین، باعث شکستن مقاومت و ایجاد تخمک گذاری شده است یا در موارد سطوح نرمال DHEAS در بیماران PCOD مقاوم

به کلومیفن با اضافه کردن دگزامتازون پاسخ به درمان و تخمک گذاری ایجاد شده است (۳). در این مطالعه سعی شده که مقایسه ای بین تاثیر مثبت بروموکریپتین و دگزامتازون بر روی تغییرات هورمونی و کلینیک بیماران PCOD مقاوم به کلومیفن انجام و میزان و وقوع تخمک گذاری و حاملگی را در این بیماران بررسی شود.

**مواد و روش اجرا:**

از میان ۱۲۳ نفر خانم مبتلا به بیماری PCOD، ۴۴ نفر که مبتلا به PCOD مقاوم به درمان با کلومیفن بود و دارای شرایط زیر بودند، جهت بررسی انتخاب شدند. لازم به ذکر است که شکست درمانی با کلومیفن را به عدم تخمک گذاری پس از درمان با ۲۵۰ میلی گرم کلومیفن برای ۵ روز و سپس تجویز، ۱۰۰۰۰ واحد hCG برای حداقل ۴ ماه اطلاق شده است.

شرایط بیماران شرکت کننده در این مطالعه شامل:

- ۱- داشتن دو یا بیشتر از علائم PCOD.
- ۲- عدم وجود گالاکتوره.
- ۳- رادیوگرافی نرمال جمجمه از نظر زین ترکی.
- ۴- سطوح سرمی پرولاکتین نرمال.
- ۵- هیستروسالپینگوگرافی نرمال.
- ۶- سطوح سرمی DHEAS نرمال.
- ۷- اسپرموگرام نرمال.
- ۸- شکست در تخمک گذاری با کلومیفن سیترات با دوز بالا.

برنامه درمانی در این بیماران در دو گروه طرح ریزی شد، در گروه اول شامل ۲۲ نفر که کلومیفن سیترات ۱۰۰ میلی گرم روزانه در روزهای ۵-۹ سیکل قاعدگی داده شد و همراه آن بروموکریپتین ۲/۵ میلیگرم دو بار در روز به صورت ممتد شروع می گردید. از این گروه دو نفر به علت عدم همکاری برای ادامه درمان خارج شدند.

در گروه دوم که شامل ۲۲ نفر بودند نیز کلومیفن سیترات ۱۰۰ میلی گرم روزانه در روزهای ۹-۵ سیکل قاعدگی داده می شد و همراه آن دگزامتازون ۰/۵ میلیگرم در یک دوز شبانه به طور ممتد شروع

در نوع نازایی ثانویه نیز در گروه اول از ۴ نفر ۱ نفر حامله شد (۲۵٪) و در گروه دوم از ۵ نفر ۲ نفر حامله شدند (۴۰٪) که تقریباً ۱/۵ برابر گروه اول بود. (جدول شماره ۲).

میزان حاملگی بر اساس سن نیز تحت بررسی قرار گرفت، به طوریکه در سنین مساوی یا کمتر از ۲۳ سال در گروه اول ۵۰٪ و در گروه دوم ۲۱٪ حامله شدند و اما در سنین بالاتر از ۲۳ سال در گروه اول ۳۶٪ و در گروه دوم ۲۵٪ حامله شدند (جدول ۳).

میزان حاملگی بر اساس طول مدت ناباروری در دو گروه با هم مقایسه شد که در موارد نازایی مساوی یا کمتر از ۳ سال در گروه ۱۷٪ و در گروه دوم ۲۰٪ حامله شدند و اما در نازایی بیش از ۳ سال، در گروه اول ۵۰٪ و در گروه دوم ۲۹٪ حامله شدند.

### بحث و نتیجه گیری:

با توجه به اینکه در بیماران PCOD اختلال عدم تخمک گذاری با انواع تغییرات هورمونی و شیمیایی همراه است و از طرفی در مواردی با وجود طبیعی بودن سطوح هورمونهای مثل پرولاکتین و یا آندورژنها — به علت اختلالات ظریف عملکردی و بیوشیمیایی عدم جواب به درمان دیده می شود (۱۱).

در مطالعات مختلف نشان داده شده که پرولاکتین و ACTH دارای پیک های شبانه هستند که باعث نامناسب شدن محیط داخلی و در نتیجه باعث مقاومت به درمان می شود.

بروموکرپیتین یک آگونیست دوپامین است و نقش مهارى دوپامین در ترشح پرولاکتین از هیپوفیز را تقلید می کند و در نتیجه باعث افزایش حساسیت فولیکولار و کاهش LH و تغییر در استروئیدورژنز موضعی فولیکول ها ایجاد می کند. این همه منجر به مناسب شدن محیط داخل سلولی شده و در نتیجه تخمک گذاری را در بیماران مبتلا به هیپر پرولاکتینمی و عدم تخمک گذاری، با کاهش سطح سرمی پرولاکتین تحریک می کند.

همچنین بروموکرپیتین در بعضی از بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری با سطح طبیعی

می شد. در صورت تاخیر قاعدگی در بیماران آزمایش B-hCG انجام می شد و در صورت مثبت بودن آن بروموکرپیتین و یا دگزامتازون قطع می شد. در غیر این صورت درمان برای ۶ ماه ادامه می یافت.

نتایج به دست آمده از این بررسی با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### نتایج:

از نظر سنی در این مطالعه در گروه اول میانگین سنی ۲۶/۸ سال ( $SD = ۲۵/۶$ ) و در گروه دوم میانگین سنی ۲۱/۹ سال ( $SD = ۳/۴$ ) بود. مدت نازایی در گروه اول به طور متوسط ۶/۲ سال (با حداقل ۱ سال و حداکثر ۱۱ سال) و در گروه دوم به طور متوسط ۴/۵ سال (با حداقل ۱ سال و حداکثر ۱۸ سال) بود. از نظر فراوانی نوع نازایی در گروه اول ۸۰٪ از نوع اولیه و ۲۰٪ ثانویه بودند و در گروه دوم ۷۷٪ از نوع اولیه و ۲۳٪ از نوع ثانویه بود. وضعیت قاعدگی در گروه اول قبل از درمان در ۷ نفر (۳۵٪) منظم و در ۱۳ نفر (۶۵٪) نامنظم بود و در پایان دوره درمان ۸۰٪ (۱۶ نفر) دارای قاعدگی منظم بودند و فقط ۴ نفر (۲۰٪) قاعدگی نامنظم داشتند. در گروه دوم نیز قبل از درمان ۸ نفر (۳۶٪) دارای قاعدگی منظم و ۱۴ نفر (۶۴٪) دارای قاعدگی نامنظم بودند که بعد از دوره درمانی ۶۸٪ (۱۵ نفر) دارای قاعدگی منظم و فقط ۳۲٪ (۷ نفر) با قاعدگی نامنظم باقی ماندند که این مورد منظم شدن وضعیت قاعدگی در هر دو گروه درمانی از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0.05$ ) در مورد میزان حاملگی در گروه اول از ۲۰ نفر (۴۰٪) ۸ نفر تا پایان دوره درمانی حامله شدند ( $P = 0/002$ ) و در گروه دوم از ۲۲ نفر، ۵ نفر (۲۳٪) حامله شدند که این نیز از نظر آماری معنی دار بود ( $P = 0/024$ ). (جدول شماره ۱) میزان حاملگی بر اساس نوع نازایی در دو گروه نیز مورد مطالعه قرار گرفت به طوریکه در گروه اول از ۱۶ نفر با نازایی اولیه ۷ نفر حامله شدند (۴۴٪) و در گروه دوم از ۱۷ نفر با نازایی اولیه فقط ۳ نفر حامله شدند (۱۷٪)، یعنی در گروه اول ۲/۵ برابر گروه دوم میزان حاملگی بوده است.

کردند که در هر دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ( $P < 0/05$ ) اما در مقایسه دو گروه با هم معنی دار نبود. البته این تغییر در سیکل های قاعدگی می تواند در موارد زیادی نشانه تخمک گذاری باشد که در مطالعه مشابهی که توسط Spruce بسروموکریپتین انجام شد (۱۲) در حدود ۵۵٪ بهبودی در سیکل قاعدگی ایجاد شد که در مطالعه ما این تعداد بیشتر بود.

از نظر میزان حاملگی در گروه اول ۴۰٪ و در گروه دوم ۲۳٪ با درمان انجام شده حاصله شدند که در هر دو گروه از نظر آماری معنی دار بوده است. ( $P < 0/05$ ) که در مقایسه میزان حاملگی با استفاده از بروموکریپتین در گزارش آقای koike (مشابه گروه اول) حدود ۳۰٪ بود (۱۳) که در مطالعه ما بیشتر بود اما باید دانست که به طور کلی بهبود در میزان حاملگی در بیماران نورموپرولاکتین قابل ملاحظه است. همچنین در یک مطالعه با استفاده از دگزامتازون در افراد مقاوم به کلومیفن با سطح نرمال DHEAS (مشابه گروه دوم) تخمک گذاری و حاملگی دیده شده است (۱۴).

در مقایسه دو گروه با هم میزان حاملگی در گروه اول قابل ملاحظه است. مسئله قابل توجه اختلاف بین میزان بهبودی در سیکل های قاعدگی و تخمک گذاری (در گروه اول ۶۸٪ در مقابل ۴۰٪ و در گروه دوم ۵۰٪ در مقابل ۲۳٪) است که این ناشی از

پرولاکتین نیز تخمک گذاری را تحریک می کند. (۶-۷-۸-۹) گرچه کلومیفن هنوز هم در بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری با سطح نرمال پرولاکتین به عنوان خط اول درمانی است اما در گزارشات متعددی تأثیر بروموکریپتین در بیماران مبتلا به PCOD با سطح نرمال پرولاکتین و عدم جواب به درمان با کلومیفن دیده شده است (۱۰).

اضافه کردن گلوکوکورتیکوئیدها مثل دگزامتازون نیز به رژیم درمانی زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری با هیپر آندروژنیسم باعث کاهش پیک های شبانه ACTH و کاهش آندروژنها در محیط داخل سلولی شده و در نتیجه پاسخ به درمان بهتر شده و تخمک گذاری و حاملگی دیده می شود (۴).

این مسئله حتی در بیماران با عدم تخمک گذاری و عدم جواب به کلومیفن که سطح آندروژنهای آنها در حد نرمال بود نیز دیده شده است به طوری که در یک مطالعه با اضافه کردن دگزامتازون به صورت یک دوره ۱۰ روزه به کلومیفن، پاسخ درمانی به صورت تخمک گذاری و حاملگی دیده شده است (۵).

در این مطالعه از نظر شیوع نوع نازایی اولیه یا ثانویه در هر دو گروه مشابه بود. وضعیت قاعدگی قبل از درمان نیز در هر دو گروه تقریباً مشابه بود که بعد از درمان، در گروه اول ۶۸٪ و در گروه دوم ۵۰٪ بهبودی و نظم در سیکل های قاعدگی پیدا

جدول شماره ۱: مقایسه میزان حاملگی در استفاده از بروموکریپتین و دگزامتازون در ۴۲ بیمار مبتلا به

سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیید

کل	گروه درمانی					
	تعداد	درصد	کلومیفن + دگزامتازون		کلومیفن + بروموکریپتین	
			تعداد	درصد	تعداد	درصد
بروز حاملگی	۱۳	۳۱٪	۵	۲۲/۷٪	۸	۴۰٪
عدم بروز حاملگی	۲۹	۶۹٪	۱۷	۷۷/۳٪	۱۲	۶۰٪
کل	۴۲	۱۰۰٪	۲۲	۱۰۰٪	۲۰	۱۰۰٪
Chi Square:			P=0.024(sig)		P= 0.002(sig)	

پرولاکتین و عدم جواب به کلومیفن قبل از درمانهای پر هزینه و وقت گیر و همچنین پرهیز از عوارض احتمالی از این روش درمانی ارزانتر و کم هزینه استفاده شود.

وجود عوامل دیگری در ایجاد نازایی و عدم پاسخ به درمان است. پس با نتایج به دست آمده از این مطالعه توصیه می شود که در بیماران PCOD با سطوح نرمال

جدول شماره ۲: مقایسه میزان حاملگی در استفاده از بروموکرپیتین و دگزامتازون در ۴۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیید بر حسب نوع نازایی

نوع نازایی	گروه درمانی				کل
	کلومیفن + بروموکرپیتین		کلومیفن + دگزامتازون		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
اولیه	بروز حاملگی	۷	۴۳/۸%	۳	۱۷/۶%
	عدم بروز حاملگی	۹	۵۶/۳%	۱۴	۸۲/۴%
کل		۱۶	۱۰۰%	۱۷	۱۰۰%
ثانویه	بروز حاملگی	۱	۲۵%	۲	۴۰%
	عدم بروز حاملگی	۳	۷۵%	۳	۶۰%
کل		۴	۱۰۰%	۵	۱۰۰%
Chi Square:		F-/۹۶۶6 (NS)		F-/۲۱۱1 (NS)	

جدول شماره ۳: مقایسه میزان حاملگی در استفاده از بروموکرپیتین و دگزامتازون در ۴۲ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیید بر حسب سن

سن	گروه درمانی				کل
	کلومیفن + بروموکرپیتین		کلومیفن + دگزامتازون		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
< 23	بروز حاملگی	۳	۵۰%	۳	۲۱/۴%
	عدم بروز حاملگی	۳	۵۰%	۱۱	۷۸/۶%
کل		۶	۱۰۰%	۱۴	۱۰۰%
> 23	بروز حاملگی	۵	۳۵/۷%	۲	۲۵%
	عدم بروز حاملگی	۹	۶۴/۳%	۶	۷۵%
کل		۱۴	۱۰۰%	۸	۱۰۰%
Chi Square:		F-/۲۲۵5 (NS)		F-/۹۶۶6 (NS)	

هدف از این مطالعه مقایسه بین تاثیر بروموکریپتین و دگزامتازون در گروهی از بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات می باشد.

## روش مطالعه:

در این مطالعه ۱۲۳ بیمار مبتلا به PCOD به طور پروسپکتیو در مدت دو سال (۱۳۷۵-۱۳۷۶) در کلینیک حمزه دانشکده پزشکی فسا به علت نازایی تحت بررسی و درمان با کلومیفن سیترات قرار گرفتند، که از میان آنها ۴۴ نفر که مقاوم به درمان با کلومیفن بودند، جهت این مطالعه انتخاب شدند. گروه ۴۴ نفری مقاوم به درمان با کلومیفن به دو گروه ۲۲ نفری تقسیم شدند. به گروه اول کلومیفن با دوز ۱۰۰mg در روز، بین روزهای ۹-۵ سیکل به اضافه بروموکریپتین با دوز ۲/۵mg دو بار در روز و در گروه دوم کلومیفن با همان دوز به اضافه دگزامتازون ۰/۵mg تک دوز شبانه، به مدت سه ماه داده شد.

## نتایج:

بیماران در طی درمان و بعد از آن از نظر وضعیت کلینیکی و پاسخ به درمان، تحت بررسی قرار گرفتند و نتایج حاصل از بررسی نشان داد که با استفاده از بروموکریپتین و دگزامتازون، بیماران نیاز به دوز پایین تری از کلومیفن پیدا می کنند و همچنین با توجه به سطوح طبیعی هورمونها میزان جواب به درمان، با اضافه کردن بروموکریپتین بیش از دگزامتازون می باشد.

در گروه اول ۶۸٪ و در گروه دوم ۵۰٪ بیماران قاعدگی منظم پیدا کردند و میزان حاملگی در گروه اول ۴۰٪ و در گروه دوم ۲۲/۷٪ بود.

## نتیجه گیری:

با توجه به نتایج این مطالعه تجویز دگزامتازون و بروموکریپتین به اضافه مقادیر کمتر کلومیفن سیترات سبب افزایش بروز تخمک گذاری در بیماران مقاوم به درمان با کلومیفن سیترات می شود.

## کلمات کلیدی:

بیماری سندرم تخمدان پلی کیستیک، بروموکریپتین، دگزامتازون، مقاومت به کلومیفن سیترات.

## References:

- 1-Kelestimur F, Unluhizarei K, Bayaram F. Metformin and PCOS, Clin Endocrinol (OXF). 2000; 52(2): 244-246.
- 2-Tielemans E, Burdorf A, Velde ER. Occupationally related exposures and reduced semen quality : A case control study, fertil- Steril. 1999;7(4) : 690-696.
- 3-Speroff L, Glass RH, Kase NG: Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility. Williams and wilkins C. 1999:1105-1109.
- 4- Lobo RA, Paul W, March CM, Granger L, Kletzky OA. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone, obstet Gynecol 1984,60:844.
- 5- Trott EA, Plouffe Jr L, Hansen K, Hines R, Brann DW, Manhesh VB. Ovulation induction in clomiphene citrate resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: beneficial effects of addition of dexamethasone during the follicular phase, Fertility and Sterility.1996, 66: 484.
- 6- Procile A, Gallardo E, Venegas E. Normoprolactinemic anovulation nonresponsive to clomiphene citrate: ovulation induction with bromocriptine, Fertility Sterility. 1990,3;50.
- 7-Pacheco J. Text book of Obstetric & gynecology.Parthenon Publishing. 1th Edition.1999, 173-175.
- 8- Homburg R.Polycystic ovary syndrome, from gynecological curiosity to multisystem endocrinopathy. Hum.Reprod.1996,11;29-39.
- 9- procile A, Gallardo E, Venegas E: Normoprolactinemic anovulation non responsive to clomiphene citrate, ovulation induction with bromocriptine. Fertility and Sterility. 1990; vol 53: No1: 50-55.
- 10- Suginami H, hamada K, yano K, Kurod g, Matsuura S. Ovulation induction with bromocriptine in normoprolactinemic anovulatory women.j Clin Endocrinol Metab.1986,62;899.
- 11- Franks S, polycystic ovary syndrome, new England J Med.1995, 333:853.
- 12- spruce BA, kendall-Taylor P, Dunlop W. The effect of bromocriptine in the polycystic ovarian syndrom.clinicalendocrine 1984, 20;164.
- 13 -Futterweit W.Polycystic ovary syndrome: Clinical perspectives and mangment. Obst&gGyn Syrvey.1999(54);403-413.
- 14- Gimes Gy, Siklosi P, Toth P, et al. Ovulation induction in polycystic ovarian syndrome in: Recent Research in Gynecological Endocrinology.Parthenon Publishing.2001;51-52.