

مقایسه تجویز کلومیفن و دگزامتازون با کلومیفن به تنهایی در القاء تخمک گذاری و حاملگی در خانم‌های نابارور با مشکل تخمدان پلی کیستیک در شهرستان خرم آباد

فاطمه یاری^۱، دکتر معصومه غفارزاده^۲، دکتر سپیده وهابی^۳، دکتر حسن واعظی نژاد^۴

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 معمولاً یک نفر از هر ۷ نفر زوج را تحت تاثیر قرار می‌دهد که هدف از این مطالعه ارزیابی اثر دگزامتازون و کلومیفن سیترات در درمان تخمدان پلی کیستیک با سطح طبیعی دهیدرواپی آندروستندیون سولفات در القاء تخمک گذاری بود. که با توجه به آمارهای متعدد که عدم تخمک گذاری در زنان نابارور تا ۴۰٪ نیز دیده شده بنابراین اهمیت روش‌های تحریک تخمک گذاری اهمیت خاصی دارد.

*** مواد و روش‌ها:** در این مطالعه که یک کارآزمایی بالینی آینده‌نگر می‌باشد ۱۲۰ بیمار نابارور با تشخیص سندرم پلی کیستیک 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 قرار گرفتند. 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 آندروستندیون سولفات -هیروسوتیسم -شاخص توده بدنی -تعداد فولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی متر -تخمک گذاری و حاملگی مورد بررسی قرار گرفت.

*** یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان داد هیچگونه اختلاف معنی‌دار بین دو گروه از نظر سن، مدت نازایی، شاخص توده بدنی، الگوی قاعدگی و سطح سرمی دهیدرواپی آندروستندیون سولفات وجود نداشت همچنین بین دو گروه از نظر هیروسوتیسم تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. تعداد فولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی‌متر بطور معنی‌دار در گروه دریافت‌کننده دگزامتازون و کلومیفن ($P=0/059$) بیشتر بود همچنین میزان تخمک گذاری و حاملگی نیز بطور معنی‌دار در این گروه نسبت به گروه دریافت‌کننده کلومیفن و پلاسبو بیشتر بود.

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

*** واژه‌های کلیدی:** کلومیفن سیترات، دگزامتازون، سندرم تخمدان پلی کیستیک.

آدرس مکاتبه: خرم آباد، کیلومتر ۳ جاده خرم آباد - بروجرد، پردیس دانشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، دانشکده پرستاری-مامایی

پست الکترونیک: Yari1672@yahoo.com

مقدمه

مواد و روش‌ها

نازایی معمولاً یک نفر از هر ۷ نفر زوج را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۱). کلومیفن سیترا 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 می‌شود. 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 اولین بار در سال ۱۹۹۹ بوسیله عزیز و بلاک منتشر شد (۳). افزودن دگزامتازون به کلومیفن سیترا میزان آندروستندیون 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 آندروستندیون 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.

در این مطالعه ۱۲۰ خانم نابارور با تشخیص تخمدان پلی‌کیستیک با رضایت شخصی از تاریخ ۸۵/۶/۱ 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 قرار گرفتند. 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 آندروستندیون 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 قرار گرفتند گروه اول از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز ۱۰۰ mg کلومیفن و ۱ mg دگزامتازون و گروه دوم ۱۰۰ mg کلومیفن و ۱ mg پلاسبو به مدت ۱۰ روز 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 نیز یک هفته بعد از قطع قاعدگی مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه سطح سرمی دهیدرواپی آندروستندیون با استفاده از روش الیزا مورد بررسی قرار گرفت و دیگر آندروژن‌ها مورد ارزیابی قرار نگرفت تمام یافته‌ها در هر دو گروه با استفاده از تستهای آماری تی‌تست و کای‌اسکور و تست فیشر با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها

نتایج آزمون دقیق فیشر نشان می دهد که تحت $\alpha = 0.05$ بین دو گروه درمانی از نظر هیرسوتیسم اختلاف معنی داری وجود ندارد ($p = 0.065$) با اندکی اغماض و با $93/593\%$ اطمینان می توان گفت که اختلاف مشاهده شده در دو گروه معنی دار بوده است بطوری که درصد هیرسوتیسم در گروه دریافت کننده کلومیفن و دگزامتازون $70/4\%$ و در گروه دریافت کننده کلومیفن و پلاسبو $46/2\%$ بوده است (جدول شماره ۲).

با توجه به جدول شماره ۱ هیچگونه اختلاف معنی داری در دو گروه از نظر سن، مدت نازایی، شاخص توده بدنی، الگوی قاعدگی و سطح سرمی دهیدرواپی آندروستندیون دیده نشد. تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۸ میلی‌متر بطور معنی داری در گروه استفاده کننده از کلومیفن و دگزامتازون بیشتر از گروه کلومیفن و پلاسبو بود و بطور معنی داری میزان تخمک گذاری و حاملگی در گروه استفاده کننده از کلومیفن و دگزامتازون نیز بالاتر بود.

جدول شماره ۱- فاکتورهای مورد مطالعه

فاکتورها	گروه ۱، دریافت کنندگان کلومیفن و دگزامتازون N=60	گروه ۲، 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 DHEAS وجود نداشته است که بخوبی نشان دهنده تخصیص تصادفی نمونه ها به دو گروه درمانی و نیز matching و گروه از نظر برخی فاکتورهاست.

جدول شماره ۲- فاکتورهای مورد مطالعه

فاکتورها	گروه ۱، دریافت کنندگان کلومیفن و دگزامتازون N=60	گروه ۲، دریافت کنندگان کلومیفن و پلاسبو N=60	P.Value
هیرسوتیسم	۴۲ (۷۰/۴)	۲۸ (۴۶/۲)	۰/۰۶۵
تعداد فولیکول‌های بیشتر از ۱۸	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 94.1% اطمینان و با اندکی اغماض می توان گفت که در دو گروه از نظر تعداد فولیکول اختلاف معنی داری وجود دارد ($p = 0.059$) بطوری که درصد فولیکول‌های بیش از ۱۸ میلی متر در گروه دریافت کننده کلومیفن و دگزامتازون 58.6% و در گروه دریافت کننده کلومیفن و پلاسبو 33.3% بوده است.

بحث و نتیجه گیری

درمان با دگزامتازون در طی فاز فولیکولار بدون هر گونه عارضه جانبی می باشد (۵). عزیز در سال ۱۹۹۹ دریافت که هیچگونه اختلافی در پاسخ به تخمک گذاری به درمان دگزامتازون بین زنان با یا بدون افزایش دهیدرواپی آندروستندیون نمی باشد (۳) از طرف دیگر ابوبکر النشار نیز در سال ۲۰۰۶ نشان داد که اثر دگزامتازون

ابوبکر در سال ۲۰۰۶ نشان داد استفاده از روش دگزامتازون روشی موثر برای القاء تخمک گذاری در بیماران با تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک و اختلال در تخمک گذاری می باشد و هیچ گونه عارضه جانبی در بیماران دیده نمی شود. همچنین

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 می‌افتد که ابوبکر نیز در سال ۲۰۰۶ یک افزایش در میزان تخمک‌گذاری را نشان داد (۸۸/).

با توجه به نتایج بدست آمده القاء تخمک‌گذاری با اضافه نمودن دگزامتازون به کلومیفن سیترات در درمان بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک و سطح نرمال دهیدرواپی آندروستندیون روشی بسیار موثر و بدون عارضه در القاء تخمک‌گذاری و حاملگی می‌باشد. القاء با دگزامتازون با توجه به نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که غیر وابسته به سن، مدت نازایی، شاخص توده بدنی می‌باشد 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 و قدردانی می‌گردد.

در بیماران با افزایش میزان دهیدرواپی آندروستندیون بیشتر است (۵). یک مطالعه مرور سیستماتیک نیز اخیراً گزارش نموده که استفاده از دگزامتازون روشی موثر در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک و درمان نازایی می‌باشد (۷). در این تحقیق نشان داده شد میزان تخمک‌گذاری و حاملگی در بیماران دریافت کننده کلومیفن و دگزامتازون افزایش می‌یابد. میانگین تعداد فولیکولهای بالاتر از ۱۸ میلی متر نیز در این گروه بیشتر از گروه پلاسبو بوده که تایید کننده نتایج ابوبکر می‌باشد. علاوه بر این، یکسری مکانیسم‌هایی وجود دارد که دگزامتازون با تاثیر بر فعالیت تخمدان عمل می‌کند. دگزامتازون بطور مستقیم روی غده هیپوفیز برای مهار فعالیت استرادیول عمل نموده و ممکن است در پروسه القاء تخمک‌گذاری بوسیله درمان کلومیفن گلوکوکورتیکوئید تاثیر گذار باشد (۴-۸). دگزامتازون بطور مستقیم بر تکامل فولیکول تاثیر گذار باشد (۴-۹). احتمالاً دگزامتازون ممکن است بطور غیرمستقیم با افزایش سطح سرمی هورمون رشد عمل

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, Mahmud, 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.