

# افزودن دگزامتازون به سیترات کلومیفن در بیماران دارای دهیدرواپی آندروسترون سولفات طبیعی و مقاوم به سیترات کلومیفن مؤثر، کم ضرر و باصرفه است

دکتر فیروزه اکبری اسبق، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، بیمارستان میرزا کوچک خان

## Dexamethasone is An Effective, Safe and Cost Benefit Medication for Resistant Anovulatory Normal Dehydroepiandrosterone Sulfate Patients ABSTRACT

Clomiphen citrate is an effective and Safe treatment for anovulation, but in some cases resistance occurs. To evaluate the efficacy of dexamethasone in resistant anovulatory normal dehydroepiandrosterone patients, we prospectively studied 57 infertile resistant anovulatory women. Each woman received 100 mg daily clomiphene citrate from cycle days 3-7 and 0.5 mg dexamethasone from cycle days 3-12 at night. Serial ultrasonography was performed and HCG (5000-10000 IU) was administered when the follicles reached 17-18 mm in diameter.

Ovulation in 80.7% and clinical pregnancy in 29.3% patients were achieved in 92 treatment cycles.

The average dominant follicles > 16.1 mm was 2.42. The endometrium thickness in 61.4% was greater than 8 mm. Nor adverse reaction of clomiphene citrate neither hyperstimulation were encountered. Ovulation and pregnancy rates were similar in both primary and secondary infertile groups.

According to low cost, less side effects and effectiveness, we recommend combination of clomiphene citrate and dexamethasone in patients with normal DHEAS resistant anovulation.

**Key Words :** Clomiphen citrate, Dexamethasone, Anovulation

## چکیده

سیترات کلومیفن داروی مؤثر، ارزان و کم عارضه‌ای برای درمان ناباروری است، اما در مواردی با مقادیر بالای آن نیز پاسخ درمانی دیده نمی‌شود. به منظور بررسی اثرات دگزامتازون همراه با سیترات کلومیفن در بیمارانی که مبتلا به عدم تخمک‌گذاری مقاوم به سیترات کلومیفن بودند و DHEAS طبیعی داشتند، ۵۷ زن نابارور مقاوم به کلومیفن را مطالعه نمودیم. برای هر بیمار از روز ۳ تا ۷ قاعدگی روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم سیترات کلومیفن و از روز ۳ تا ۱۲ قاعدگی دگزامتازون ۰/۵ میلی‌گرم شبانه تجویز گردید. سونوگرافی

سریال انجام می‌گرفت و هنگامی که قطر فولیکول‌ها به ۱۷-۱۸ میلی‌متر می‌رسید ۵۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ واحد HCG تزریق می‌شد. تخمک‌گذاری در ۴۶ بیمار (۸۰/۷٪) و حاملگی بالینی در ۱۷ مورد (۲۹/۳٪) در ۹۲ سیکل درمانی بوقوع پیوست. هیچگونه عارضه جدی ناشی از تجویز سیترات کلومیفن دیده نشد. میانگین فولیکول‌های غالب بیش از ۱۶/۱ میلی‌متر ۲/۴۲ و ضخامت آندومتر در ۳۵ مورد (۶۱/۴٪) بیش از ۸ میلی‌متر بود. با توجه به ارزان و کم عارضه بودن ترکیب سیترات کلومیفن و دگزامتازون در بیماران مقاوم به کلومیفن با DHEAS طبیعی توصیه می‌گردد.

## مقدمه

آمارهای مختلف عدم تخمک‌گذاری را در زنان نابارور تا ۴۰٪ ذکر می‌کنند، بنابراین اهمیت استفاده از روشهای تحریک تخمک‌گذاری با توجه به این آمار اهمیت خاص دارد(۱).

با اینکه نزدیک نیم قرن از مطالعه در این زمینه می‌گذرد، هنوز موضوع تحریک تخمک‌گذاری مورد بحث و جدل دانشمندان می‌باشد. داروهای مختلف از قبیل سیترات کلومیفن در سال ۱۹۶۷ و HMG در سال ۱۹۸۵ موفقیت‌های متفاوتی را نشان داده‌اند. سیترات کلومیفن داروی مؤثر و ارزانی می‌باشد و نسبت به داروهای دیگر مثل HMG حداقل عارضه را دارد(۲)، ولی در مواردی حتی با میزان ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه پاسخ درمانی ملاحظه نمی‌شود(۳). در این بیماران که به سیترات کلومیفن مقاوم هستند، چنانچه دهیدرواپی‌آندروسترون سولفات (DHEAS) طبیعی باشد، می‌توان با افزودن دگزامتازون موجب تحریک تخمک‌گذاری شد. مصرف دگزامتازون باعث مهار ترشح آندروژن آدرنال شده و در نتیجه سیکل عدم تخمک‌گذاری مزمن را متوقف می‌نماید، لذا چنانچه دگزامتازون به سیترات کلومیفن اضافه گردد میزان آندروستندیون و تستوسترون و بالاخره سطح تستوسترون سرم کاهش یافته و پاسخ مرکزی به کلومیفن یا پاسخ تخمدانی به گنادوتروپینها افزایش می‌یابد(۴). پژوهش حاضر به منظور بررسی اثرات دگزامتازون همراه با سیترات کلومیفن، در بیمارانی که مبتلا به عدم تخمک‌گذاری مقاوم به سیترات کلومیفن بودند و DHEAS طبیعی داشتند، انجام شده است.

## روش و مواد

از تاریخ ۷۵/۱۱/۱ لغایت ۷۶/۱۰/۳۰ جمعاً ۵۷ بیمار در بخش ناباروری بیمارستان میرزا کوچک‌خان که عدم تخمک‌گذاری و DHEAS طبیعی داشته‌اند مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. این بیماران قبلاً به سیترات کلومیفن با دوز ۱۵۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۵ روز مقاومت نشان داده بودند. کلیه بیماران برای اطمینان از سایر علل ناباروری بررسی شدند و حداقل یک لوله فالوپ باز در هیستروساپلنگوگرافی و با لاپاراسکوپي داشتند.

در هیچکدام از زوجها عامل ناباروری مردانه وجود نداشت و پرولاکتین سرم کلیه بیماران طبیعی بود. همچنین آزمایشات عملکرد غده تیروئید طبیعی بود. ۴۰ نفر از این بیماران ناباروری اولیه و ۱۷ نفر ناباروری ثانویه داشتند. ۲۵ مورد دارای سیکل قاعدگی مرتب و ۳۲ مورد سیکل قاعدگی نامرتب داشتند. هیرسوتیسم در ۱۳ مورد و گالاکتوره در ۳ مورد مشاهده شد.

به کلیه بیماران از روز سوم لغایت هفتم قاعدگی روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم سیترات کلومیفن و از روز سوم لغایت دوازدهم، هر شب ۰/۵ میلی‌گرم دگزامتازون موقع خواب داده شد. وضعیت فولیکولها، تعداد و اندازه آنها و ضخامت آندومتر با سونوگرافی سریال مورد مطالعه قرار می‌گرفت. هنگامی که اندازه فولیکول غالب فطری مساوی یا بیشتر از ۱۶ میلی‌متر را نشان می‌داد، آمپول HCG به میزان (۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد) تزریق و پروژسترون سرم در وسط فاز لوتئال اندازه‌گیری می‌شد.

تجزیه و تحلیل اطلاعات با بهره‌گیری از نرم‌افزار کامپیوتری SPSS و با استفاده از آزمون‌های کای مزدوج و Fisher's exact صورت گرفت.

## یافته‌ها

جمعاً ۹۲ سیکل درمانی نزد ۵۷ بیمار که دارای سطح سرمی DHEAS طبیعی بودند مورد مطالعه قرار گرفت. میزان تخمک‌گذاری و حاملگی به ترتیب ۴۶ (۸۰/۷٪) و ۱۷ (۲۹/۸٪) مشاهده شد.

جدول ۱- توزیع بیماران از نظر نسبت LH/FSH و وقوع حاملگی

| نسبت LH/FSH       | تعداد | وقوع حاملگی | درصد وقوع حاملگی |
|-------------------|-------|-------------|------------------|
| فرمال             | ۴۳    | ۱۲          | ۲۸               |
| بیش از نرمال (>۲) | ۱۲    | ۵           | ۳۶               |
| جمع               | ۵۷    | ۱۷          | ۳۰               |

ضخامت آندومتر در ۲۲ بیمار (۳۸/۶٪) کمتر از ۸ میلی‌متر در ۳۵ بیمار (۶۱/۴٪) بیش از ۸ میلی‌متر بود. در ۳۸ نفر (۸۰/۹٪) از بیمارانی که سن ۳۰ سال یا کمتر داشتند

داشتند، مشاهده نگردید. به طوری که از ۲۳ موردی که نسبت  $\frac{LH}{FSH}$  طبیعی بود ۳۷ بیمار (۸۶٪) و از ۱۴ بیماری که این نسبت بیش از دو برابر بود ۹ بیمار (۶۴٪) تخمک‌گذاری کرده‌اند.

توزیع بیماران از نظر نسبت  $\frac{LH}{FSH}$  و وقوع حاملگی در جدول شماره ۱ ملاحظه می‌گردد. همانطوری که در این جدول مشاهده می‌شود، حاملگی در ۲۸٪ بیماران دارای  $\frac{LH}{FSH}$  طبیعی و ۳۶٪ موارد دارای نسبت بیش از دو برابر طبیعی واقع شد.

در جدول ۲ توزیع بیماران از نظر مقادیر آزمایشات هورمونی نشان داده شده است.

## بحث

ولی با توجه به اینکه تعداد ناباروران اولیه ۴۰ بیمار و ثانویه ۱۷ بیمار می‌باشد با توجه به آزمون Fisher's exact این تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد.

بیماران ناباروری که سطح سرمی DHEAS طبیعی داشته و مقاوم به درمان سیترات کلومیفن می‌باشند، یکی از مشکلات عمده ناباروری محسوب می‌گردند (۴). Daly و همکارانش نشان دادند، که چنانچه جهت تحریک تخمک‌گذاری در بیمارانی که DHEAS بالا دارند دگزامتازون به سیترات کلومیفن اضافه شود، نتیجه مطلوب گرفته می‌شود (۵). همچنین محققین به این نتیجه رسیدند که بیمارانی که حداقل فعالیت آندروژن DHEAS آدرنال را دارند بهره‌ای از افزودن دگزامتازون به سیترات کلومیفن نمی‌برند (۶).

تخمک‌گذاری صورت گرفت. در بیمارانی که بیش از ۳۰ سال سن داشتند ۸۰٪ تخمک‌گذاری مشاهده شد. تفاوت معنی‌داری از نظر سنی دیده نشد.

در بیمارانی که سن ۳۰ سال یا کمتر داشتند ۱۶ مورد (۳۴٪) و در آنهایی که بیش از ۳۰ سال داشتند فقط یک مورد (۱۰٪) حاملگی اتفاق افتاد.

متوسط زمان ناباروری در بیمارانی که تخمک‌گذاری داشته یا نداشته‌اند به ترتیب ۵/۱۵ و ۵/۳۱ سال بود که اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت. متوسط زمان ناباروری برای آنهایی که حاملگی داشتند، ۲/۹۴ و آنهایی که حامله نشدند ۶/۱۹ سال بود که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد.

در ۳۰ مورد (۷۵٪) از آنهایی که ناباروری اولیه داشتند و ۱۶ مورد (۹۴/۱٪) از مبتلایان به ناباروری ثانویه تخمک‌گذاری دیده شد. این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد. با توجه به اینکه در ۱۱ مورد (۲۷/۵٪) از ناباروران اولیه و ۶ مورد (۳۵/۳٪) از ناباروران ثانویه حاملگی رخ داد، ارتباط بین نوع ناباروری و حاملگی معنی‌دار نمی‌باشد.

تخمک‌گذاری در ۲۴ بیمار (۹۶٪) دارای سیکل قاعدگی مرتب و ۲۲ مورد (۶۸٪) از بیماران دارای سیکل قاعدگی نامرتب صورت گرفت که این تفاوت معنی‌دار می‌باشد ( $P < 0/05$ ).

در حالی که ۷ مورد (۲۸٪) از آنهایی که سیکل قاعدگی مرتب داشتند و ۱۰ مورد (۳۱٪) از آنهایی که سیکل قاعدگی نامرتب داشتند حامله شدند، در این دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود ندارد. همچنین اختلاف آماری معنی‌داری بین بیمارانی که نسبت  $\frac{LH}{FSH}$  طبیعی یا بیش از ۲ برابر طبیعی

جدول ۲- جدول میزان هورمونهای مختلف

| تست هورمونی           | طبیعی |      | پایین |      | بالا  |      | Missing |      | جمع<br>تعداد درصد |
|-----------------------|-------|------|-------|------|-------|------|---------|------|-------------------|
|                       | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد | درصد | تعداد   | درصد |                   |
| استرادیول             | ۲۱    | ۸۰/۸ | ۴     | ۱۵/۴ | ۱     | ۳/۷  | ۳۱      | ۵۷   | ۱۰۰               |
| نسبت $\frac{LH}{FSH}$ | ۴۳    | ۷۵/۹ | ۰     | ۰    | ۱۴    | ۲۴/۱ | ۰       | ۵۷   | ۱۰۰               |
| پروژسترون             | ۳۳    | ۹۱/۷ | ۳     | ۸/۳  | ۰     | ۰    | ۲۱      | ۵۷   | ۱۰۰               |
| تستوسترون             | ۲۶    | ۸۱/۸ | ۳     | ۶/۸  | ۵     | ۱۱/۴ | ۱۳      | ۵۷   | ۱۰۰               |
| TSH                   | ۵۵    | ۹۶/۲ | ۱     | ۱/۹  | ۱     | ۱/۹  | ۰       | ۵۷   | ۱۰۰               |

نسبت  $\frac{LH}{FSH}$  طبیعی یا بیش از دو برابر طبیعی داشتند اختلاف معنی دار نشان نداد، و بیماران دارای سیکل قاعدگی مرتب و یا نامرتب از نظر رخداد حاملگی تفاوت معنی داری نداشتند، و نوع ناباروری (اولیه و ثانویه) تأثیری در میزان حاملگی و تخمک‌گذاری نداشت، استفاده از این پروتکل درمانی در کلیه بیمارانی که مقاوم به سیترات کلومیفن بوده DHEAS طبیعی دارند توصیه می‌گردد.

لازم به ذکر است که شانس حاملگی با مدت ناباروری و سن بالای ۳۰ سال بیمار نسبت معکوس دارد. بطوری که هرچه مدت ناباروری کمتر و سن بیمار ۳۰ سال یا کمتر باشد احتمال وقوع حاملگی بیشتر می‌گردد. بنابر این توصیه می‌گردد که سنی که بیماران مراجعه می‌کنند و مدت ناباروری آنها از نظر میزان موفقیت مورد توجه قرار گیرد.

### منابع

- 1- Rogeria A ,Lobo. Chronic anovulation and polycystic ovary syndrome: Treatment for infertility. in: Infertility evaluation and treatment. 1st ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1995.
- 2- Leon Speroff RH, Glass Nathan G, Kases. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 5th ed. Williams wilkins; 1994.
- 3- Drake TS, Tred WD, Buchanan GC. Continued clinical experience with an increasing dosage regimen of clomiphene citrate administration. Fertil Steril 1978; 30: 274-7.
- 4- Trott EA, Plouffe L, Hansen K. Ovulation induction in clomiphene resistant anovulatory women with normal dehydroepiandrosterone sulfate levels. Fertil Steril 1996; 66: 484-6.
- 5- Daly DC. A randomized study of dexamethasone in ovulation induction with clomiphene citrate. Fertil Steril 1984; 41: 844-8.
- 6- Lobo RA. Clomiphene and dexamethasone in women unresponsive to clomiphene alone. Obs Gyn 1982; 60: 497-501.

در سال ۱۹۹۶ Edward و همکارانش تأثیر افزودن دگزامتازون به سیترات کلومیفن را در بیماران دارای DHEAS طبیعی و مقاوم به سیترات کلومیفن نشان دادند (۴). در مطالعه آنها از ۱۳ بیماری که از این ترکیب استفاده نموده بودند ۱۱ بیمار (۸۵٪) تخمک‌گذاری و ۵ بیمار (۳۸٪) حاملگی کلینیکی داشتند (۴). در مطالعه ما تخمک‌گذاری در ۴۶ بیمار (۸۰/۷٪) و حاملگی در ۱۷ بیمار (۲۹/۷٪) دیده شد. اگرچه مکانیسم اثر دگزامتازون بخوبی مشخص نیست ولی به نظر می‌رسد در طول فاز فولیکولر، رشد فولیکولی را با تحریک ستنز ترشح FSH تقویت می‌کند. بطوری که در مطالعه حاضر ما دریافتیم که بطور متوسط ۲/۴۲ فولیکول غالب (بزرگتر از ۱۶ میلی‌متر) در اثر این پروتکل ایجاد می‌شود که شایان توجه است. همچنین در ۶۱/۴٪ بیماران ضخامت آندومتر بیش از ۸ میلی‌متر بود.

نظر به اینکه وقوع تخمک‌گذاری و حاملگی در بیماران دارای