

ارزیابی میزان تأثیر مکمل دی‌هیدرو اپی‌آندروسترون قبل از شروع درمان کمک باروری بر میزان باروری در بیماران با پاسخ تخدمانی ضعیف

دکتر اشرف آل یاسین^۱، دکتر آتوسا مهدوی^۲، دکتر مرضیه آقا حسینی^۳، دکتر سارا ساعدی^{۴*}

۱. متخصص زنان و زایمان، استاد گروه زنان و زایمان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲. متخصص زنان و زایمان، دانشیار گروه زنان و زایمان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳. متخصص زنان و زایمان، استاد گروه زنان و زایمان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴. رزیدنت زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: در مطالعات مختلفی از داروی دی‌هیدرو اپی‌آندروسترون در روش‌های درمانی کمک باروری برای درمان زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف استفاده شده است. مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی میزان تأثیر مکمل دی‌هیدرو اپی‌آندروسترون قبل از شروع درمان فن‌آوری‌های کمک باروری بر میزان باروری در بیماران با پاسخ تخدمانی ضعیف انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی، تعداد ۱۲۰ نفر از بیماران مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف در لقاح خارج رحمی مورد بررسی قرار گرفتند. شرکت کنندگان در مطالعه به صورت تصادفی به دو گروه مورد مطالعه، تخصیص داده شد. گروه آزمون شامل ۶۰ نفر بود که داروی مورد مطالعه را به مدت یک ماه و نیم دریافت نموده و گروه کنترل شامل ۶۰ نفر بود که بدون استفاده از داروی دی‌هیدرو اپی‌آندروسترون تحت درمان با روش‌های کمک باروری قرار گرفتند. دو هفته بعد از انجام لقاح خارج رحمی، از همه‌ی بیماران بتا HCG چک شده و دو هفته بعد از درمان، سونوگرافی به منظور بررسی وقوع باروری انجام گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه در نهایت شش بارداری در گروه آزمون رخ داد و در گروه کنترل، بارداری مشاهده نشده و ارتباط معنی‌داری بین مصرف قرص در گروه آزمون و باروری در بیماران مورد بررسی مشاهده شد. میزان بارداری در گروه کنترل، صفر درصد و در گروه آزمون تجربی، ده درصد بود ($P < 0.02$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که مصرف داروی دی‌هیدرو اپی‌آندروسترون در گروه آزمون توانسته است باعث افزایش میزان بارداری در زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف شود.

وازگان کلیدی: پاسخ تخدمانی؛ ناباروری؛ میزان بارداری

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Al Yasin A, Mahdavi A, Agha Hosseini M, Saedi S. Assessment therapeutic impacts of dehydroepiandrosterone before assisted reproductive therapeutic procedures on pregnancy rate in infertile women with poor ovarian response. Pejouhandeh 2016;21(1):1-5.

آزمایشگاهی لقاح خارج رحمی، به دلیل ضعیف بودن تخدمان‌ها دچار شکست درمانی می‌شوند (۱). رژیم ایده‌آل برای بیماران مبتلا به پاسخ ضعیف تخدمانی در مطالعات انجام گرفته هنوز مشخص نشده و رژیم‌های درمانی مختلفی برای این منظور در مطالعات مختلف، معرفی شده است. اگرچه برخی از کارآزمایی‌های بالینی، اثرات پروتکل‌های مختلف را ارزیابی کرده‌اند، ولی با این وجود، هیچ یک از آنها برتری واضحی نسبت به بقیه ندارد (۲). دی‌هیدرو ای۱ اندرسترون Zona یک استروئید آندروژنی است که از ناحیه شبکیه‌ای (reticularis) قشر آدرنال و سلول‌های تکای تخدمانی منشأ

مقدمه

پاسخ‌دهی ضعیف تخدمان، در روش‌های درمانی کمک باروری، چالشی جدی را در موفقیت این روش‌ها مطرح ساخته و می‌تواند دلیلی برای شکست مکرر در انجام این روش‌ها باشد. این مسئله علاوه بر تحملی هزینه به زوج‌های نابارور، منجر به استرس‌های شدید در خانواده نیز می‌گردد. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که بین ۵ تا ۱۸ درصد از همه‌ی سیکل‌های

*نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر سارا ساعدی؛ رزیدنت زنان و زایمان، گروه

زنان و زایمان، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران؛

پست الکترونیک: mosaedian@gmail.com

در خصوص روند اجرای مطالعه برای شرکت‌کنندگان در مطالعه، با استفاده از برنامه‌ی کامپیوتوری تولید اعداد تصادفی (پنهان‌سازی تخصصی با استفاده از پاکت‌های درسته) شرکت‌کنندگان در مطالعه به دو گروه ۶۰ نفری تقسیم شدند: ۶۰ نفر از شرکت‌کنندگان به عنوان گروه آزمون که داروی مورد مطالعه را به مدت یک ماه و نیم دریافت نمودند و بلافضله پس از آن، در روش‌های درمانی کمک باروری شرکت کردند. همچنین ۶۰ نفر از شرکت‌کنندگان در مطالعه، دارونما دریافت نموده و سپس درمان با کنترل دریافت کردند و پس از آن تحت درمان با روش‌های درمانی کمک باروری قرار گرفتند. بیماران مورد بررسی در سیکل‌های تحریکی ترکیبی از روز اول سیکل لفاح خارج رحمی تحت درمان با داروی دکاپیتیل و در ادامه تحت درمان با داروهای آگونیست GNRH براساس سن، وزن، ذخیره‌ی تخدمانی و پاسخ سیکل‌های قبلی قرار گرفتند. هنگامی که فولیکول به حد ۱۵-۱۴ میلی‌متر رسید، درمان با آنتاگونیست GNRH شروع شد. زمانی که ۲ تا ۳ فولیکول به بیش از ۱۸-۱۶ میلی‌متر رسید، ۱۰۰۰۰ واحد HCG تزریق شده و ۳۶ ساعت بعد، تخمک از زنان تحت درمان اخذ شد. عمل microinjection روی اوستیت‌های با کیفیت خوب انجام گرفت و ۴۸ ساعت بعد ۲ تا ۳ جنین خوب، داخل رحم قرار داده شد. دو هفته بعد از انجام لفاح خارج رحمی، در همه‌ی بیماران بتا HCG چک شد و دو هفته بعد، سونوگرافی از نظر تعداد ساک حاملگی، چند قلوبی و قطب جنینی و قلب جنین صورت گرفت و نتایج ART و عوارض درمان در بیماران وارد شده به مطالعه، مورد بررسی قرار گرفت.

تجزیه و تحلیل آماری. اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران مورد مطالعه، به وسیله‌ی نرمافزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آنالیز توصیفی، از فراوانی نسبی و درصد فراوانی و از شاخص‌های مرکزی میانگین و مد و شاخص‌های پراکنده‌ی انحراف معیار و خطای معیار استفاده شد. در آنالیز تحلیلی برای مقایسه‌ی داده‌های کمی، از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

یافته‌ها

تحقیق حاضر روی ۱۲۰ نفر شامل ۶۰ نفر گروه کنترل و ۶۰ نفر گروه آزمون انجام گرفت. هیچ‌یک از افراد این دو گروه، شرایط جراحی تخدمان و یا برداشتن تخدمان و بیماری سیمیستیک و همچنین مصرف آنдрولوژن را نداشتند. خصوصیات افراد دو گروه بر حسب گروه درمانی در جدول ۱

گرفته است (۴،۳). این دارو یک پروهورمون ضروری در استروئیدوژن فولیکولی تخدمانی می‌باشد (۵). Casson و همکارانش در مطالعه خود در سال ۲۰۰۲ نخستین گروهی بودند که اثرات مفید مکمل‌های دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون را روی تحریک تخدمانی در بیماران مبتلا به پاسخ ضعیف تخدمانی نشان دادند (۵). بر این اساس، از DHEA (Dehydroepiandrosterone) در روش‌های درمانی کمک-باروری برای درمان زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف، استفاده می‌شود. با توجه به این که در ایران درمان‌های کمک-باروری مانند سایر کشورها با کیفیتی قابل رقابت با استانداردهای جهانی ولی با هزینه‌ای کمتر انجام می‌شود و همچنین مطالعات کمی در زمینه‌ی تأثیرات دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون در افراد با پاسخ ضعیف تخدمانی انجام شده است، نیاز به مطالعات پژوهشی بیشتری در این زمینه و برای بررسی تأثیرات استفاده از دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون قبل از شروع دوره‌های درمانی کمک باروری در افراد با پاسخ تخدمانی ضعیف، احساس می‌گردد. مطالعه‌ی حاضر به منظور بررسی میزان تأثیر مکمل دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون قبل از شروع درمان فن‌آوری‌های کمک باروری بر میزان باروری در بیماران با پاسخ تخدمانی ضعیف در بیمارستان دکتر شریعتی و کلینیک ناباروری امید در سال‌های ۱۳۹۲ و ۱۳۹۳ انجام شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه‌ی حاضر از نوع مداخله‌ای بوده که به روش کارآزمایی بالینی انجام شده است. شرکت‌کنندگان در این مطالعه از بین تمامی بیماران زیر ۴۲ سال و دارای سابقه‌ی پاسخ تخدمانی ضعیف در سیکل‌های لفاح خارج رحمی که کمتر از شش عدد فولیکول آنترال و میزان هورمون آنتی‌مولرین کمتر از ۱/۱ داشتند، انتخاب شدند. این بیماران در فاصله‌ی بین سال‌های ۱۳۹۲ لغایت ۱۳۹۴ جهت استفاده از روش‌های درمانی کمک باروری به بخش نازایی بیمارستان شریعتی و کلینیک ناباروری خصوصی مراجعه کرده بودند. از بین بیماران شرکت‌کننده در مطالعه، بیمارانی که سابقه‌ی جراحی تخدمانی و یا برداشتن تخدمان، بیماری سیستمیک و همچنین سابقه‌ی مصرف آندرولوژن داشتند، از مطالعه خارج شدند. بر این اساس در این مطالعه، تعداد ۱۲۰ نفر از زنان دارای شرایط ورود به مطالعه، با روش نمونه‌گیری متوالی آسان، وارد مطالعه شدند.

پس از اخذ رضایت‌نامه‌ی کتبی و برگزاری جلسات آموزشی

تعداد فولیکول آنترال در گروه آزمون، ۱/۰۰ بود. در جدول شماره ۲ میزان باروری بر حسب گروههای درمانی ارایه شده است. نتایج نشان می‌دهد که در گروه کنترل، هیچ مورد باروری وجود نداشته است (صفر درصد) ولی در گروه آزمون، ۶ مورد باروری (۱۰٪) داشته‌ایم و آزمون دقیق Fisher نشان می‌دهد که این تأثیر از نظر آماری، معنی‌دار می‌باشد ($P < 0.02$).

ارایه شده است. این جدول نشان می‌دهد که زنان دو گروه از نظر سن، هورمون FSH، تعداد گنادوتروپین‌ها و نیز وضعیت اقتصادی و همچنین مراجعه به مراکز خاص، مشابه بودند. سایر خصوصیات مانند مدت ناباروری، شاخص توده بدنی، هورمون آنتی مولرین، تعداد فولیکول آنترال و تعداد باروری گزارش شده، تفاوت داشتند به طوری که مدت ناباروری افراد کنترل بیشتر از گروه آزمون بود. افراد گروه آزمون چاق‌تر بودند و نیز هورمون آنتی مولرین در گروه آزمون، ۰/۰۴ و

جدول ۱. توزیع بیماران مورد بررسی بر حسب خصوصیات و به تفکیک عوامل مرتبه بدون معنی.

P-value	گروه کنترل	گروه آزمون	متغیر
۰/۲۴	۳۴/۳۲ ± ۴/۹۱	۳۹/۴۱ ± ۵/۴۵	سن
۰/۹۸	۹/۵۰ ± ۲/۷۲	۹/۵۲ ± ۴/۳۲	FSH
۰/۳۰	۵۷/۷۵ ± ۱۱/۵۴	۵۵/۱۱ ± ۱۵/۸۹	تعداد گنادوتروپین

جدول ۲. میزان شاخص پارامتر بر حسب گروههای مورد مطالعه گروه معنی‌دار.

P-value	گروه کنترل	گروه آزمون	متغیر
۰/۰۲	۸/۰۷ ± ۵/۴۱	۶/۱۳ ± ۳/۶۲	مدت ناباروری
۰/۰۰۱	۲۶/۶۵ ± ۳/۶۵	۲۸/۵۹ ± ۲/۵۲	شاخص توده بدنی
۰/۰۴	۰/۴۷ ± ۰/۳۲	۰/۵۲ ± ۰/۲۴	هورمون آنتی مولرین
۰/۰۰۱	۳/۶۵ ± ۱/۶۱	۲/۹۶ ± ۱/۰۷	تعداد فولیکول آنترال
۰/۰۱۵	-	۶	تعداد بارداری گزارش شده

جدول ۳. میانگین دو گروه کنترل و آزمون مورد بررسی قرار گرفته.

باردار	جمع		صرف مکمل دی‌هیدروآپی‌اندروسترون
	دارد	ندارد	
۶۰	۶۰	۰	نداشته
۶۰	۵۴	۶۰	داشته

ارتباط بین سطح سرمی هورمون متعدد بر پارامترهای لقادح خارج رحمی در زنان با پاسخ تخدمانی ضعیف انجام داده و گزارش نمودند که سطح سرمی هورمون آنتی مولرین و داروی دی‌هیدروآپی‌اندرستنديون می‌تواند پيش‌گويي‌كتنده‌ي خوبی برای تعداد و رشد جنين‌ها در روش لقادح خارج رحمی باشد (۷). Tartangi و همکارانش مطالعه‌ی خود را در سال ۲۰۱۴ بر اساس اين فرضيه انجام دادند که دی‌هیدرو آپی‌اندرسترون می‌تواند نتایج سیکل لقادح خارج رحمی و میزان باروری را در زنان نابارور در مقایسه با زنان دارای فعالیت تخدمانی نرمال بهبود بخشد. اين محققان گزارش نمودند که بيماران گروه دی‌هیدرو آپی‌اندرسترون میزان باروری بالاتری در مقایسه با

بحث

اين تحقيق نشان می‌دهد که استفاده از مکمل DHEA باعث افزایش باروری شده است. Casson و همکارانش در مطالعه‌ی خود در سال ۲۰۰۲ اولين مطالعه‌اي بودند که اثرات مفید مکمل‌های دی‌هیدروآپی‌اندرسترون را روی تحريک تخدمانی در بيماران مبتلا به پاسخ ضعیف تخدمانی نشان دادند. يكی از اثرات مفید دی‌هیدرو آپی‌اندرسترون روی پارامترهای عاقبت بالینی لقادح خارج رحمی (حداکثر غلظت استرادیول، تعداد جنين‌ها و كیفیت آنها) در میان زنان مبتلا به کاهش ذخیره‌ی تخدمانی گزارش شد (۶). Ferarrio و همکارانش، مطالعه‌ی خود را در سال ۲۰۱۴ با هدف ارزیابی

نمودند که درمان با داروی دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون باعث افزایش معنی‌داری در میزان بارداری در زنان مورد بررسی شده است (۶). Mamas و Mamas اخیراً و در سال ۲۰۰۹ نتایج امیدوارکننده‌ای از تأثیر داروی دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون در بیماران مبتلا به تبلی تخدمانی گزارش نمودند. کاهش میزان هورمون محرم تخدمانی یکی از یافته‌هایی بود که در حین درمان با این دارو در زنان تحت درمان مشاهده گردید (۱۲). اولین کارآزمایی بالینی در زمینه‌ی استفاده از داروی دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون در درمان زنان مبتلا به پاسخ ضعیف تخدمانی، توسط Weiser و همکارانش در سال ۲۰۱۰ انجام گرفت. در مطالعه‌ی ایشان، تعداد تولد زنده‌ی بیشتری در گروه مصرف‌کنندگان داروی دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون مشاهده گردید. البته تعداد کم حجم نمونه در مطالعه‌ی مذکور می‌تواند به عنوان یکی از نقاط ضعف مطالعه‌ی بالینی مورد اشاره ذکر گردد (۱۴).

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، نتایج مطالعات قبلی را مبنی بر اثرات سودمند دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون، تأیید می‌نماید. اما همچنان مکانیسم این دارو روی تخدمان، ناشناخته باقی مانده است. شواهد قبلی نشان می‌دهد که سطح دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون با افزایش سن، کاهش می‌یابد (۱۵).

گروه کنترل داشتند و نتیجه‌گیری نمودند که مکمل‌های دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون می‌تواند اثرات مفیدی بر پیامدهای لقادیر خارج رحمی در زنان نابارور در مقایسه با گروه کنترل داشته باشد (۸). Kara و همکارانش مطالعه‌ی خود را در سال ۲۰۱۴ با هدف انتخاب درمان مناسب در زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف انجام دادند. محققان در این مطالعه اشاره نمودند که دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون می‌تواند پیامدهای روش‌های درمانی را در زنان مبتلا به پاسخ درمانی ضعیف تخدمانی، تقویت نماید (۹). Fusi و همکارانش مطالعه‌ی خود را در سال ۲۰۱۳ و برای تشریح میزان بارداری‌های غیرقابل توجیه در بیماران با پاسخ تخدمانی ضعیف و سابقه‌ی طولانی مدت ناباروری در هنگام درمان با دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون قبل از سیکل‌های لقادیر خارج رحمی انجام شد. محققان در این مطالعه دریافتند که مکمل‌های دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون می‌توانند فعالیت تخدمانی را در زنان دارای پاسخ ضعیف تخدمانی، تقویت نماید (۱۰). اخیراً گزارش‌های متعددی در مورد اثرات دی‌هیدرو اپی‌اندروسترون در بهبود عملکرد تخدمان در زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف گزارش شده است (۱۱، ۱۲). Barad و همکارانش بهبود عملکرد تخدمانی را در زنان مبتلا به پاسخ تخدمانی ضعیف گزارش نمودند (۱۳، ۱۴). در یک مطالعه مورد شاهد، Barad و همکارانش گزارش

REFERENCES

1. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000;73(4):667–76.
2. Vollenoven B, Osianlis T, Catt J. Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age? *J Assist Reprod Genet* 2008;25(11–12):523–9.
3. Casson PR, Santoro N, Elkind-Hirsch K, Carson SA, Hornsby PJ, Abraham G, et al. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 1998;70(1):107–10.
4. Burger HG. Androgen production in women. *Fertil Steril* 2002;77 (Suppl 4):S3–5.
5. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* 2000;15(10):2129–32.
6. Barad D, Gleicher N. Effect of dehydroepiandrosterone on oocyte and embryo yields, embryo grade and cell number in IVF. *Hum Reprod* 2006;21(11):2845–9.
7. Ferrario M, Secomandi R, Cappato M, Galbignani E, Frigerio L, Arnoldi M, et al. Ovarian and adrenal androgens may be useful markers to predict oocyte competence and embryo development in older women. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(2):125–30.
8. Tartagni M, De Pergola G, Damiani GR, Pellegrino A, Baldini D, Tartagni MV, et al. Potential benefit of dehydroepiandrosterone supplementation for infertile but not poor responder patients in a IVF program. *Minerva Ginecol* 2015;67(1):7–12.
9. Kara M, Aydin T, Aran T, Turktekin N, Ozdemir B. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian reserve? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;173:63–5.
10. Fusi FM, Ferrario M, Bosisio C, Arnoldi M, Zanga L. DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(10):940–3.
11. Almstrom H, Axelsson O, Cnattingius S, Ekman G, Maesel A, Ulmsten U, et al. Comparison of umbilical-artery velocimetry and cardiotocography for surveillance of small-for-gestational-age fetuses. *Lancet* 1992;340(8825):936–40.
12. Mamas L, Mamas E. Premature ovarian failure and dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2009;91(2):644–6.

13. Barad DH, Gleicher N. Increased oocyte production after treatment with dehydroepiandrosterone. *Fertil Steril* 2005;84(3):756.
14. Wiser A, Gonon O, Ghetler Y, Shavit T, Berkovitz A, Shulman A. Addition of dehydroepiandrosterone (DHEA) for poor-responder patients before and during IVF treatment improves the pregnancy rate: a randomized prospective study. *Hum Reprod* 2010;25(10):2496–500.
15. Harper AJ, Buster JE, Casson PR. Changes in adrenocortical function with aging and therapeutic implications. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17(4):327–38.