

# تأثیر دگزامتازون بر پاسخدهی تخدمان در زنان نابارور بالای ۳۵ سال تحت درمان

## سیکل‌های IVF/ICSI

مهنار اشرفی (M.D)<sup>۱</sup>، فاطمه زعفرانی (B.Sc)<sup>۲</sup>، انسیه شاهرخ تهرانی نژاد (M.D)<sup>۳</sup>، منیر اوچ (M.D)<sup>۴</sup>، احمد رضا باغستانی (M.Sc)<sup>۵</sup>، الهام امیر چقماقی (M.D)<sup>۶</sup>.

- ۱- عضو تیم تخصصی، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.
- ۲- استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان شهیداکبرآبادی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، تهران، ایران.
- ۳- کارشناس مامایی، عضوگروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.
- ۴- استادیار، بخش زنان و زایمان، بیمارستان امام خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران، تهران، ایران.
- ۵- کارشناس ارشد آمار حیاتی، عضوگروه اپیدمیولوژی، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.
- ۶- پژوهش عمومی، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

## چکیده

مقدمه: پاسخدهی ضعیف تخدمان به داروهای گنادوتروپین تزریقی، در ۹-۲۶٪ سیکل‌های ART اتفاق می‌افتد. با شروع پیری تخدمان، ذخیره تخدمان کاهش می‌یابد که عامل مهمی در کاهش پاسخ تخدمان به گنادوتروپینها می‌باشد؛ ولی گزارش‌های متعددی در مورد روش‌های احتمالی دیگر مؤثر در عملکرد گنادوتروپینها در تخدمان، نظری استفاده از انواع گنادوتروپینها با دوز بالا، درمان توأم با هورمون رشد و گلوکورتیکوئیدها وجود دارد. در این مطالعه نقش دگزامتازون، به عنوان یکی از فاکتورهای مؤثر بر پاسخ تخدمانی، در بیماران نابارور مراجعه کننده به پژوهشکده رویان با سن بیش از ۳۵ سال، در مقایسه با گروه کنترل بررسی گردید.

مواد و روشها: در این کارآزمایی بالینی، ۷۲ خانم نابارور مراجعه کننده به پژوهشکده رویان با سن بیش از ۳۵ سال و تحت درمان با سیکل‌های IVF/ICSI انتخاب و به دو گروه شامل ۳۶ خانم تقسیم شدند. در ابتدا در هر دو گروه FSH، LH، استرادریول، تستوسترون توatal، پرولاتکین و هورمون‌های تیروئیدی در روز سوم قاعده‌گیری شد. پروتکل طولانی مدت آگونیست GnRH، از روز ۲۱ سیکل شروع شد. همزمان با شروع آگونیست GnRH، به شیوه سه سوکور به یک گروه دو قرص دگزامتازون و به گروه دیگر ۲ عدد پلاسبو داده شد. پس از طی دو هفته و اطمینان از حصول سرکوب هپیوفین، تحریک از روز دوم قاعده‌گیری با آمپول HMG شروع شد که بر حسب نیاز بیمار، دوز دارو تغییر می‌یافتد. بعد از رشد حداقل سه فولیکول با اندازه بیش از ۱۸mm و اندازه‌گیری استرادریول سرم، میزان ۱۰۰۰۰ IU هورمون HCG به صورت عضلانی تزریق شد. دریافت اتوسیت ۳۶-۳۸ ساعت بعد از تزریق HCG و تحت سونوگرافی واژینال انجام شد و بعد از ۴۸ ساعت، جنین‌های حاصل از باروری تخمک‌ها به روش IVF/ICSI، به داخل رحم انتقال یافتند. تعداد اتوسیت‌های بدست آمده، تعداد جنین‌های حاصل و منتقل شده، تعداد آمپول‌های مصرفی HMG، غلظت استرادریول سرم در روز تزریق HCG و میزان حاملگی در دو گروه مقایسه شد. به منظور ورود اطلاعات از نرم افزار SPSS(11.5) برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش آماری T-test و  $\chi^2$  استفاده شد و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری آماری تعریف شد.

نتایج: بین دو گروه از نظر سن، مدت ناباروری، نمایه توده بدنی و آزمایشات هورمونی، متوسط تعداد اتوسیت بدست آمده، درصد جنین‌های تشکیل شده و منتقل شده اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت؛ اما تفاوت تعداد آمپول‌های HMG مصرفی ( $13/39 \pm 6/6$  عدد) در گروه دگزامتازون در مقابل گروه پلاسبو ( $41/65 \pm 18/34$  عدد) از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ).

بحث: اگرچه در تعداد اتوسیت حاصل و بارور شده بین دو گروه دگزامتازون و پلاسبو تفاوت معنی‌داری وجود نداشت اما تعداد آمپول‌های مصرفی HMG در گروه تحت درمان با دگزامتازون به گونه معنی‌داری کمتر از گروه پلاسبو بود که می‌تواند موید نقش دگزامتازون در افزایش پاسخگویی بافت تخدمانی به گنادوتروپینها باشد. لذا در بیماران بالای ۳۵ سال که احتمال پاسخ ضعیف تخدمانی وجود دارد، علاوه بر پروتکل استاندارد، به کارگیری دگزامتازون به عنوان درمان ضمیمه‌ای توصیه می‌شود.

گل واژگان: دگزامتازون، پاسخدهی تخدمان، پلاسبو، روش‌های کمک باروری، و گنادوتروپینها.

آدرس مکاتبه: دکتر مهنار اشرفی، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، پلاک ۳۶، کوچه سیمین، چهار راه آصف، زعفرانیه، صندوق پستی: ۴۶۴۴-۱۹۳۹۵، تهران، ایران.

پست الکترونیک: Info@ royaninstitute.org

**مقدمه**

پاسخدهی ضعیف تخدان به داروی گنادوتروپین خارجی<sup>۱</sup> یکی از مشکلات روش‌های کمک باروری (ART)<sup>۲</sup> است که در ۹-۲۶٪ سیکلها اتفاق می‌افتد<sup>(۱)</sup> و می‌تواند باعث توقف سیکل، دسترسی به تعداد کمتر ااووسیت و جنین و در نهایت کاهش میزان بارداری گردد<sup>(۲)</sup>. سن بالا، جراحی قبلی تخدان، چسبندگی‌های لگنی و انداختن توده بدنی (BMI)<sup>۳</sup> بالا، همگی با پاسخ ضعیف تخدانی همراه هستند؛ اما پاسخدهی ضعیف در بعضی موارد، در زنان جوان نیز مشاهده می‌شود<sup>(۳)</sup>. با شروع پیری تخدان، ذخیره تخدان کاهش می‌یابد که عامل مهمی در کاهش پاسخ تخدان به گنادوتروپینها می‌باشد<sup>(۴)</sup>؛ ولی گزارشات متعددی در مورد روش‌های احتمالی دیگر مؤثر بر عملکرد گنادوتروپینها در تخدان مانند استفاده از انواع گنادوتروپینها با دوز بالا (۶، ۵، ۲)، درمان توأم با هورمون رشد<sup>(۷، ۸)</sup>، گلوكورتيكوييدها<sup>(۸-۱۰)</sup> و آسيپيرين با دوز پايبين<sup>(۱۱)</sup> وجود دارد. علاوه بر اين می‌توان با استفاده از غلظت سرمی هورمون رشد در سیکل‌های طبیعی و نیز سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری، پاسخ تخدانی را تخمین زد. تحریک ناکافی محور سوماتوتروپیک، می‌تواند به پاسخ ضعیف تخدانی منجر شود<sup>(۱۲)</sup>. پاسخ تخدانی به تحریک گنادوتروپینها، توسط فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1)<sup>۴</sup> تنظیم می‌شود که در محیط آزمایشگاه اثر (FSH)<sup>(۱۳)</sup> تقویت‌کننده مثبت با هورمون محرك فولیکولی(GH)<sup>(۱۴)</sup> از طریق گیرنده سلول‌های گرانولوزا<sup>(۱۴)</sup> دارد. اثرات هورمون رشد(GH)<sup>(۱۵)</sup>، ال-آرژینین (L-Arg)<sup>(۱۶)</sup> و داروی پیریدوستیگمین<sup>(۱۷)</sup> به عنوان درمان

کمکی در بیماران با پاسخدهی ضعیف<sup>۵</sup> بررسی شده‌اند که هر سه درمان بر محور سوماتوتروپیک اثر می‌گذارند. در مورد L-Arg و پیریدوستیگمین، هردو به طور آشکار پاسخ تخدانی را بهبود بخشیده و باعث افزایش ترشح هورمون رشد درونزاد<sup>۶</sup> و افزایش غلظت داخل فولیکولی IGF-1 می‌شوند<sup>(۱۲)</sup>.

گلوكورتيكوييدها می‌توانند به گونه غیرمستقیم با افزایش سطح سرمی هورمون رشد<sup>(۱۸)</sup> (IGF-1) و mRNA فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) در متعاقب آن، افزایش غلظت IGF-1 در مایع فولیکولی، در بهبود پاسخ افراد پاسخ دهنده ضعیف موثر باشند. تاکنون mRNA فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) در سلول‌های گرانولوزا انسانی قبل از تخمک‌گذاری دیده نشده است و به نظر می‌رسد فاکتور رشد شبه انسولینی موجود در فولیکولها از گردش خون مشتق شود<sup>(۱۹)</sup>. در مطالعه Jenkins و همکاران در سیکل‌های IVF به دنبال سرکوب عملکرد هیپوفیز، درمان همزمان با دگزامتاژون در مقایسه با گروه کنترل باعث افزایش سطح سرمی IGF-1 شد که ممکن است برکمبود نسبی IGF-1 غلبه کند<sup>(۲۰)</sup>. از سوی دیگر، دگزامتاژون از طریق کاهش تاثیر آندروژن‌های آدرنال بر رشد فولیکول، باعث بهبود تخمک‌گذاری می‌شود<sup>(۲۱)</sup>. در مطالعه Kemerer و همکاران، درمان همزمان با پردنیزولون در مقایسه با گروه کنترل با میزان حاملگی بالاتری همراه بود<sup>(۲۲)</sup>. همچنین در مطالعه Keay و همکاران، درمان همزمان با دوز کم دگزامتاژون، بروز پاسخ ضعیف تخدانی را کاهش داد<sup>(۱۲)</sup>. با توجه به مطالب فوق این مطالعه بر آن است تا تاثیر دگزامتاژون بر پاسخ تخدانی را در زنان نابارور بالای ۳۵ سال مراجعه کننده به موسسه رویان، در مقایسه با گروه کنترل بررسی نماید.

8- Poor responder  
9- Endogenous

پژوهشکده رویان به روش رادیوایمنواسی GnRH (RIA) اندازه‌گیری شد. سپس آگونیست GnRH (Suprefact Hoechst, Germany) به منظور سرکوب<sup>۲</sup> عملکرد تخدمانها از روز ۲۱ سیکل قاعده‌گی به مدت ۱۲ تا ۱۴ روز و به میزان روزانه  $500\text{ }\mu\text{g}$  زیرجلدی یا  $800\text{ }\mu\text{g}$  از طریق اسپری بینی برای بیماران تجویز شد. سرکوب تخدمانها، در صورت وقوع قاعده‌گی، به وسیله سونوگرافی واژینال در روز دوم قاعده‌گی و در صورت عدم وقوع قاعده‌گی، ۲ هفته بعد از شروع آگونیست LH-RH، با اندازه‌گیری هورمون‌های استرادیول و LH تعیین شد (استرادیول کمتر یا مساوی  $50\text{ pg/ml}$  و کمتر یا مساوی  $5\text{ mIU/ml}$ ).

وضعیت اندمتر و اندازه فولیکولها با استفاده از سونوگرافی واژینال (Aloka 1000 Japan) با پرورب  $7/5\text{ MHz}$ ، توسط متخصصین زنان پژوهشکده رویان که نظراتشان را با هم یکسان کرده بودند، تعیین شد. همزمان با شروع تجویز آگونیست GnRH، به شیوه سه سوکور تا روز دریافت تخمک به یک گروه روزانه دو قرص دگزامتاژون و به گروه دیگر ۲ قرص پلاسبو داده شد. بعد از سرکوب تخدمانها، تحریک تخمک‌گذاری از روز دوم قاعده‌گی با روزی سه عدد آمپول ۷۵ واحدی (Sereno, Italy) HMG شروع شد و با سونوگرافی (Sereno, Italy) HMG سریال بر حسب نیاز بیمار، دوز دارو افزایش یافت. بعد از آنکه حداقل سه فولیکول به اندازه بیش از  $18\text{ mm}$  رسید، میزان استرادیول سرم اندازه‌گیری و سپس میزان  $10000\text{ IU}$  هورمون HCG به صورت آمپول‌های (Organon, Holand)  $5000\text{ IU}$  روز تزریق HCG نیز میزان استرادیول سرم اندازه‌گیری شد. دریافت اووسیت  $36-38$  ساعت بعد از تزریق HCG و تحت سونوگرافی واژینال انجام شد و ۴۸ ساعت بعد از دریافت تخمک، جنین‌های بارور شده به داخل رحم انتقال یافت. در صورتی که ضخامت

## مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی که در کمیته اخلاق پزشکی پژوهشکده رویان مورد بررسی و تائید قرار گرفت، ۷۲ بیمار نابارور بالای ۳۵ سال تحت درمان با سیکل‌های IVF/ICSI مراجعه کننده به پژوهشکده رویان در طی سال‌های ۱۳۷۹-۸۱ انتخاب شدند. این مطالعه به روش سه سوکور<sup>۱</sup> انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه سن بالای ۳۵ سال و کاندید بودن جهت انجام سیکل‌های IVF/ICSI بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود اختلالات اندوکرین (تیروئید، پرولاکتین و...)، اندومتریوما و سابقه هر نوع جراحی بر روی تخدمان بود. ۷۲ بیمار که به تصادف به دو گروه تقسیم شده بودند وارد مطالعه شدند. در ابتدا به کلیه افراد شرایط انجام مطالعه و عوارض احتمالی دگزامتاژون توضیح داده شد و از آنها رضایت گرفته شد. داده‌ها از طریق پرسشنامه طراحی شده جهت مطالعه جمع‌آوری گردید. پرسشنامه شامل ۳ بخش اطلاعات فردی افراد، نتایج آزمایشات و بررسی‌های قبل از درمان و نتایج بعد از مداخله بود. بعد از تکمیل پرسشنامه، بیماران به شکل تصادفی یکی در میان<sup>۲</sup> به دو گروه تقسیم شدند و به شیوه سه سوکور تحت درمان پلاسبو(گروه شاهد) و دگزامتاژون (گروه مورد) قرار گرفتند. بدین ترتیب که دگزامتاژون و پلاسبو در شکل، اندازه و رنگ یکسان (قرص‌های سفیدرنگ) در بسته‌بندی یکسان و با برقسپ A و B از کارخانه داروپخش خریداری شد و درمانگر، بیمار و فرد آنالیز کننده، تا انتهای آنالیز از محتوای واقعی قرصها آگاه نبودند. هر قرص محتوى  $5\text{ mg}$ /دگزامتاژون یا پلاسبو بود. در ابتدا هورمون‌های LH، FSH، استرادیول، تستوسترون توtal، پرولاکتین و هورمون‌های تیروئیدی در روز سوم قاعده‌گی در آزمایشگاه

مقایسه نتایج حاصل از روش درمانی دو گروه نشان داد که متوسط غلظت استراديول در روز تزریق HCG در گروه مورد  $17 \text{ pg/ml}$  و در گروه پلاسبو،  $17 \pm 8.5 \text{ pg/ml}$  بود. ۵۲۹/۶۴٪ افراد در گروه پلاسبو، ۴۸/۱٪ افراد در گروه پلاسبو، دگزامتاژون و HCG استراديول کمتر از  $500 \text{ pg/ml}$  در روز تزریق HCG داشتند که هیچ یک از این تفاوتها از نظر آماری معنی‌دار نبود. متوسط تعداد تخم حاصل در گروه دگزامتاژون  $5 \pm 0.5$  و در گروه پلاسبو  $5 \pm 0.83$  بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود. ۲۵/۹٪ بیماران در گروه دگزامتاژون و ۳۳/۳٪ بیماران در گروه پلاسبو، تعداد تخم کمتر یا مساوی سه عدد و استراديول کمتر از  $500 \text{ pg/ml}$  داشتند که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود. اختلاف موجود بین دو گروه در درصد جنین‌های تشکیل شده (۵۴٪ در گروه مورد دربرابر ۵۵٪ در گروه پلاسبو) و متوسط تعداد جنین‌های منتقل شده ( $1.12 \pm 0.17$  در گروه دگزامتاژون در برابر  $2.03 \pm 0.58$  در گروه پلاسبو) از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما میانگین تعداد آمپول‌های HMG مصرفی در گروه دگزامتاژون

اندومتر کمتر از  $8 \text{ mm}$  بود، جنین‌ها منجمد و در آن سیکل منتقل نشدند. تعداد تخمک‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های حاصل، تعداد جنین‌های منتقل شده، تعداد آمپول‌های مصرفی HMG، غلظت استراديول سرم در روز تزریق HCG و میزان حاملگی در دو گروه مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری T-test و  $\chi^2$  استفاده شد.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## نتایج

از مجموع ۷۲ خانم بررسی شده در این تحقیق، ۳۶ خانم در گروه دگزامتاژون و ۳۶ خانم در گروه پلاسبو قرارداشتند. متوسط سن بیماران، متوسط مدت ناباروری، نمایه توده بدنی (BMI)، متوسط غلظت LH و استراديول در روز سوم قاعدگی و متوسط تستوسترون توtal و  $DHEA-SO_4$ <sup>1</sup> در گروه دگزامتاژون (مورد) و گروه پلاسبو (شاهد) باهم مقایسه شد (جدول شماره ۱) که در هیچ یک از این پارامترها بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود نداشت.

جدول ۱- مقایسه اطلاعات فردی و هورمونی بیماران در دو گروه درمانی تحت درمان با سیکل‌های

۱۳۷۹-۸۱ IVF/ICSI

متغیر	گروه	تحت درمان با پلاسبو (M $\pm$ SD)	تحت درمان با دگزامتاژون (M $\pm$ SD)
سن (سال)		$37/44 \pm 3/53$	$36/50 \pm 4/54$
مدت ناباروری (سال)		$15/2 \pm 6/75$	$12/05 \pm 6/29$
شاخص توده بدنی ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ )		$22/82 \pm 0/44$	$24/01 \pm 0/8$
FSH روز سوم قاعدگی ( $\text{mIU}/\text{ml}$ )		$7/79 \pm 6/42$	$6/76 \pm 3/12$
LH روز سوم قاعدگی ( $\text{mIU}/\text{ml}$ )		$4/66 \pm 3/67$	$6/12 \pm 2/73$
استراديول روز سوم قاعدگی ( $\text{Pg}/\text{ml}$ )		$41/0 \pm 27/4$	$32/6 \pm 22/1$
تستوسترون توtal ( $\text{ng}/\text{ml}$ )		$0/44 \pm 0/2$	$0/4 \pm 0/28$
$DHEA-SO_4$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )		$1/95 \pm 0/49$	$2/03 \pm 0/72$

1- Dehydroepiandrosterone- Sulfate

جدول ۲- مقایسه نتایج درمان با دگزامتاژون و پلاسبو در دو گروه درمانی تحت درمان با سیکل های IVF/ICSI  
۱۳۷۹-۸۱

گروه پلاسبو	گروه دگزامتاژون	گروه	متغیر مورد مطالعه
۵۳۹/۶۴±۳۴۵/۳	۴۸۶/۸۰±۲۷۱/۱۷		سطح استراديول در روز تزریق HCG
%۴۸/۱	%۵۵/۶		درصد افراد دارای استراديول کمتر از ۵۰۰ pg/ml در روز تزریق HCG
۵/۸۳±۶/۵	۴/۲۷±۳/۵		تعداد تخمک بدست آمده
%۴۸/۱	%۵۰		درصد افراد دارای تخمک کمتر مساوی ۳ عدد
%۲۲/۳	%۲۵/۹		درصد افراد دارای تخمک ۳ عدد و استراديول > ۵۰۰ pg/ml در روز تزریق HCG
%۵۵	%۵۴		درصد جنین های تشکیل شده (%)
۲/۵۸±۲/۰۳	۲/۱۳±۱/۶۷		تعداد جنین های منتقل شده
*۴۱/۶۵±۱۸/۳۴	*۳۰/۶±۱۲/۳۹		تعداد آمپولهای مصرفی HMG

\*P<0.05

تعداد تخمک به دست آمده وجود نداشت(۱۲). در مطالعه Fridstrom و همکاران، تجویز ۱۰ mg پردنیزولون در بیماران PCOS تحت درمان با سیکل های IVF منجر به افزایش معنی دار تعداد تخمک های به دست آمده نشد(۲۴).

در مطالعه حاضر تعداد آمپول های HMG مصرفی در بیماران تحت درمان با دگزامتاژون به گونه معنی داری Keay از گروه پلاسبو کمتر بود در حالیکه در مطالعات Fridstrom(۱۲) و مطالعه Fridstrom و همکاران(۲۴) دوز گنانوتروپین مصرفی در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد.

همانگونه که اشاره شد، از عوامل موثر در پاسخ تحمدانی، گلوکوکورتیکوئیدها می باشند که از طریق چندین مکانیسم احتمالی اثر می کنند. Keay و همکاران در تحقیق دیگری نسبت کورتیزول (گلوکوکورتیکوئید غیرفعال) را در فعال) به کورتیزون (گلوکوکورتیکوئید آمیز) در مایع فولیکولی در سیکل های بدون تحریک تخمک گذاری IVF-ET برسی کردند و دیده شد غلظت کورتیزول در سیکل های همراه با حاملگی، نسبت به سیکل هایی که لقادور گرفته اما لانه گزینی موفقیت آمیز نبوده،

۳۰/۶±۱۲/۳۹ و در گروه پلاسبو ۴۱/۶۵±۱۸/۳۴ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P<0.05). (جدول شماره ۲).

## بحث

مطالعات متعددی که در زمینه بررسی اثر دگزامتاژون بر پاسخ تحمدانی انجام شده نشان داده است که دگزامتاژون با دوز پایین، بروز پاسخ ضعیف تحمدانی را در شروع سیکل تحریک تخمک گذاری کاهش می دهد (۱۲، ۲۳، ۲۴). اما در این زمینه همچنان اختلاف نظر وجود دارد. در این مطالعه یافته ها نشان داد که از نظر تعداد فولیکول های رشد یافته و تعداد اووسیت به دست آمده بین بیماران درمان شده با دگزامتاژون و گروه پلاسبو اختلاف معنی داری وجود ندارد؛ که مشابه مطالعه Keay و همکاران(۱۲) و Fridstrom(۱۲) و همکاران(۲۴) بود. در مطالعه Keay، ۲۹۰ بیمار زیر ۴۰ سال کاندید سیکل های IVF انتخاب شدند و به گونه تصادفی در دو گروه (۱۴۵ بیمار با ۲ قرص دگزامتاژون ۵mg و ۱۴۵ بیمار با پلاسبو) درمان شدند و نتایج نشان داد که تفاوتی بین دو گروه در

تخدان به گنادوتروپینها باشد، بدین شکل که با میزان کمتر گنادوتروپین، رشد فولیکول حاصل می‌شود. علت احتمالی اینکه در تعداد فولیکول‌های رشد یافته و تخمک‌های حاصل در این مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، این نکته است که تعداد فولیکول‌های رشد یافته و تخمک‌های به دست آمده با ذخیره تخدانی ارتباط مستقیم دارد که با کاهش این ذخیره در زنان مسن نمی‌توان علیرغم تجویز دگزامتاژون، به تعداد بالای اووسیت دست یافت.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از ریاست محترم پژوهشکده رویان جناب آقای دکتر کاظمی آشتیانی، معاون محترم پشتیبانی و خدمات تخصصی جناب آقای دکتر وثوق، معاون محترم پژوهشی، آموزشی جناب آقای شاهوردی وکلیه همکاران بخش درمان پژوهشکده رویان که مارا در این مطالعه یاری نمودند، کمال تشکر و سپاس را داریم.

بالاتر است. همچنین نسبت کورتیزول به کورتیزون (گلوکوکورتیکوئید فعال به غیرفعال) در سیکل‌های همراه با حاملگی در مقایسه با سیکل‌های بدون لقاچ تخمک بالاتر بود که می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً گلوکوکورتیکوئید فعال در بلوغ نهایی اووسیت و لانه‌گزینی جنین موثر باشد (۲۰). همچنین Harlow و همکاران نشان دادند که افزایش بارز در کورتیزول داخل فولیکولی که بلا فاصله قبل از تخمک‌گذاری در زنان اتفاق می‌افتد، می‌تواند بیانگر نقش استروئید در بلوغ اووسیت و تخمک‌گذاری باشد (۲۶).

اگرچه در تحقیق حاضر میزان تخمک بارور شده در گروه دگزامتاژون با پلاسبو تفاوتی نداشت اما تعداد آمپول‌های مصرفي HMG که خود یکی از عوامل موثر در بررسی پاسخدهی تخدان به گنادوتروپینها می‌باشد، در گروه تحت درمان با دگزامتاژون به گونه معنی‌داری از گروه پلاسبو کمتر بود، این نکته می‌تواند مؤید نقش دگزامتاژون در افزایش پاسخگویی بافت

## References

- Keay S.D., Liversedge N.H., Mathur R.S., Jenkins J.M. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol. 1997;104:521–527.
- Mahutte N.G., Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? Curr Opin Obstet Gynecol. 2002;14(3):275-81.
- Keay S.D., Liversedge N.H., Jenkins J. M. Could ovarian infection impair the ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J. Obstet Gynaecol. 1998;105:252–254.
- Beckers N.G.M., Macklon N.S., Eijkemans M.J.C., Fauser B.C.J.M. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. Fertil Steril. 2002;78:291-297.
- Van Hooff M.H., Alberda A.T., Huisman G.J., Zeilmaker G.H., Leeventveld R.A. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study .Hum Reprod.1993; 8:369-373.
- Karande V., Jones G., Veeck L., Muasher S. High dose follicle stimulating hormone stimulation at the onset of menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low responder patients. Fertil Steril.1990;53:486-489.
- Adashi E., Rohan R. Intraovarian regulation. Peptidergic signaling systems. Trends Endocrinol Metab.1993;3:243-248.
- Tarlatzis B.C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a syste-

- matic review. *Hum Reprod Update.* 2003;9(1):61-76.
- 9- Miell J.P., Taylor A.M., Jones J., Holly J.M., Gaillard R.C., Pralong F.P., Ross R.J., Blum W.F. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. *J. Endocrinol.* 1993;136(3):525-533.
- 10- Smith M.P., Mathur R.S., Keay S.D., Hall L., Hull M.G., Jenkins J.M. Preovulatory human oocytes, cumulus cells and ovarian leukocytes express type 1 but not type 2 11- beta- hydroxysteroid dehydrogenase (11  $\beta$ -HSD) RNA. *Fertil Steril.* 2000; 73:825-830.
- 11- Lok I.H., Yip S.K., Cheung L.P., Yin Leung P.H., Haines C.J. Adjuvant low- dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization:a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Fertil steril.* 2004;81(3): 556-61.
- 12- Keay S.D., Lenton E.A., Cooke I.D., Hull M.G.R., Jenkins J.M. Low-dose Dexamethasone augments the ovarian response to exogenous gonadotrophins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standard IVF programme. *Hum Reprod.* 2001;16(9):1861-1865.
- 13- Adashi E.Y., Resnick C.E., D'Ercole A.J., Svoboda M.E., Van Wyk J.J. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. *Endocrinol Rev.* 1985;6(3):400-420.
- 14- Gates G.S., Bayer S., Seibel M., Poretsky L., Flier J.S., Moses A.C. Characterization of insulin-like growth factor binding to human granulosa cells obtained during in vitro fertilization. *J Recept Res.* 1987;7(6):885-902.
- 15- Homburg R., Ostergaard H. Clinical applications of growth hormone for ovarian stimulation. *Hum Reprod Update.* 1995;1: 264-275.
- 16- Battaglia C., Salvatori M., Maxia N., Petraglia F., Facchinetto F., Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. *Hum Reprod.* 1999;14(7):1690-1697.
- 17- Kim C.H., Chae H.D., Chang Y.S. Pyridostigmine cotreatment for controlled ovarian hyperstimulation in low responders undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1999;71:652-657.
- 18- Casanueva F.F., Burguera B., Muruais C., Dieguez C. Acute administration of glucocorticoids: a new and peculiar stimulus to growth hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990;70: 234-237.
- 19- Zhou J., Bondy C. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. *Biol Reprod.* 1993;48:467-482.
- 20- Jenkins J.M., Gadd S.C., Anthony F.W., et al .Corticosteroids may act via IGF-1 to improve the response to ovarian stimulation in IVF poor responders. *Br J Obstet Gynaecol.* 1994;101:269-270.
- 21- Isaacs J.D., Lincoln S.R., Cowan B.D. Extended clomiphene citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. *Fertil Steril.* 1997;67:641-643.
- 22- Kometer P., Feichtinger W. Prednisolone supplementation to Clomid and/or gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization-a prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 1986;1:441-444.
- 23- Keay S.D. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation the role of adjuvant treatment. *Hum Fertil (Camb).* 2002;5 (1 Suppl):S46-52.
- 24- Fridstrom M., Carlstrom K., Sjoblom P., Torbjorn H. Effect of prednisolone on serum and follicular fluid androgen concentrations in women with polycystic ovarian syndrome undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14(6): 1440-1444.
- 25- Keay S.D., Harlow C.R., Wood P.J., Jenkins J.M., Cahill D.J. Higher cortisol: cortisone ratios in the preovulatory follicle of completely unstimulated IVF cycles indicate oocytes with increased pregnancy potential. *Hum Reprod.* 2002;17(9): 2410-2414.
- 26- Harlow C.R., Jenkins J.M., Winston R.M.L. Increased follicular fluid total and free cortisol levels during the luteinizing hormone surge. *Fertil Steril.* 1997;68:48-53.