

# مقایسه دو روش درمانی پلکانی و سنتی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با استفاده از داروی کلومیفن سیترا

دکتر شعله شاه‌غیبی<sup>۱</sup>، دکتر فرناز زندوکیلی<sup>۲</sup>، دکتر فریبا سیدالشهدایی<sup>۳</sup>، دکتر معصومه رضایی<sup>۴</sup>، دانیال خضری<sup>۵</sup>، دکتر فریبا فرشلاف<sup>۶</sup>، دکتر خالد رحمانی<sup>۶</sup>، دکتر سولماز قاسمی<sup>۵\*</sup>

۱. استاد گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۳. دانشیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۴. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۵. دستیار تخصصی زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۶. استادیار گروه پزشکی اجتماعی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** عدم تخمک‌گذاری مزمن، یکی از شایع‌ترین علل ناباروری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک است و روش‌های مختلفی برای درمان آن وجود دارد. مطالعه حاضر با هدف تعیین کارایی پروتکل پلکانی با استفاده از کلومیفن سیترا در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و مقایسه آن با رژیم‌های سنتی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۶۰ بیمار PCOS در بیمارستان بعثت سنندج انجام شد. افراد به‌طور تصادفی در دو گروه کنترل (سنتی) و مطالعه (پلکانی) قرار گرفتند. در گروه پلکانی، بیمار از روز ۵ چرخه به مدت ۵ روز، روزانه ۵۰ میلی‌گرم کلومیفن سیترا (CC) دریافت و در صورت عدم پاسخ، دوز دارو ۲ برابر شد، عدم پاسخ منجر به استفاده از دوز ۱۵۰ میلی‌گرم شد. در گروه کنترل، روند تجویز CC در هر چرخه به مدت ۵ روز با دوزهای تعیین شده بود. تأثیر تجویز CC یک هفته بعد از پایان مصرف دارو با استفاده از سونوگرافی مشخص می‌شد. در پایان متغیرهای اندازه تخمک‌ها، فاصله زمانی تخمک‌گذاری، میزان بارداری و عوارض جانبی CC در دو گروه با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) و آزمون‌های کولموگروف-اسمیرنوف و آزمون تی مقایسه شدند. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** فاصله زمانی تخمک‌گذاری در گروه پلکانی در مقایسه با گروه سنتی به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود (۲۱/۴۰±۰/۹۸ روز در مقابل ۵۱/۸۶±۵/۹۴ روز). میزان تخمک‌گذاری (۱۷/۷۲±۲/۴۰ در مقابل ۱۹/۰۳±۴/۴۰) و بارداری (۰/۹۳±۰/۱۰ در مقابل ۰/۸۷±۰/۱۲) در دو گروه پلکانی و سنتی تفاوت معنی‌داری نداشت. تفاوت معنی‌داری در عوارض جانبی شدید دارو و ضخامت آندومتر در دو گروه مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** روش پلکانی، یک دوره درمانی بسیار کوتاه و فاقد هرگونه اثر سوء بر تخمک‌گذاری و بارداری است، در ضمن فاقد هرگونه عوارض جانبی در بیماران مبتلا به PCOS است.

**کلمات کلیدی:** پروتکل پلکانی، پروتکل سنتی، سندرم تخمدان پلی کیستیک، کلومیفن سیترا

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سولماز قاسمی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۱۸۳۵۶؛ پست الکترونیک: ghasemisolmaz123@gmail.com

## مقدمه

اختلالات تخمک‌گذاری، از علل شایع ناباروری است و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)<sup>۱</sup> یکی از موارد ناباروری است. در جمعیت عمومی، بسته به فنوتیپ، قومیت و سیستم طبقه‌بندی مورد استفاده، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شیوعی در حد ۵-۱۵٪ دارد (۱). چندین سیستم طبقه‌بندی برای PCOS وجود دارد، اما بیشترین طبقه‌بندی مورد استفاده، معیارهای روتردام سال ۲۰۰۳ است که PCOS با ۲ مورد از ۳ مشخصه الیگوانولاسیون، تخمدان‌های پلی‌کیستیک تشخیص داده شده با اولتراسونوگرافی و علائم بالینی یا بیوشیمیایی هایپراآندروژنیسم بدون سایر اختلالات ناشی از ترشح بیشتر آندروژن تشخیص داده می‌شود (۲). در معاینه سونوگرافی، زنان مبتلا به PCOS ممکن است تخمدان‌های بزرگی داشته باشند و در هر تخمدان، تعدادی فضای خالی حاوی مایعات به نام فولیکول مشاهده شود که ممکن است یک یا دوطرفه باشد. در زنان مبتلا به PCOS علائمی مانند دوره‌های قاعدگی کوتاه یا طولانی، رشد بیش از حد مو، آکنه و چاقی مشاهده می‌شود. در نوجوانان، عدم قاعدگی یا قاعدگی کوتاه‌مدت ممکن است باعث شک و تردید در مورد ابتلاء به این بیماری شود (۳). PCOS شایع‌ترین علت ناباروری در زنان است و ۵-۱۰٪ از زنان در سن باروری به آن مبتلا هستند (۴). گزینه‌های درمانی زیادی برای زنان مبتلا به PCOS وجود دارد. در زنان چاق مبتلا به PCOS، باید بر اهمیت کاهش وزن تأکید شود. اینوزیتول، یک مکمل غذایی با اثر ثابت شده بر تخمک‌گذاری بدون تأثیرات سوء در دوزهای توصیه شده، ممکن است پیشنهاد شود. گزینه‌های دیگر درمانی خط اول شامل: حساسیت به انسولین، تعدیل‌کننده‌های انتخابی گیرنده استروژن و مهارکننده‌های آروماتاز است و لتروزول و ترکیب کلومیفن سیترات - متفورمین بالاترین میزان تخمک‌گذاری و تولد زنده را در زنان مبتلا به PCOS دارند (۵). درمان‌های خط دوم شامل: تحریک الکتروکوتری تخمدان و تحریک هورمون فولیکول با دوز کم است. تحریک کنترل شده تخمدان

با لقاح آزمایشگاهی باید آخرین گزینه در نظر گرفته شود، زیرا خطر قابل‌توجهی برای سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در بیماران مبتلا به PCOS دارد (۶). رابطه مستقیمی بین هایپراآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری وجود دارد، زنان مبتلا به PCOS اغلب افزایشی در ترشح GnRH دارند که منجر به افزایش آزاد شدن هورمون LH از هیپوفیز می‌شود و در نتیجه نسبت LH به FSH افزایش می‌یابد (۷). LH با تحریک سلول‌های تکا، تولید آندروژن را افزایش می‌دهد، درحالی‌که FSH روند آروماتیزه شدن آندروژن به استروژن توسط سلول‌های گرانولوزا و بلوغ فولیکول را تحریک می‌کند. آندروژن‌های تخمدانی باعث تحریک شروع رشد مراحل فولیکول می‌شوند، درحالی‌که سطح بالای آندروژن باعث آترزی و در مراحل بعد آنترال فولیکول‌ها می‌شود (۸). در زنان مبتلا به PCOS، سطح FSH سرم کمی کمتر از مرحله فولیکولی است، بنابراین آروماتیزه شدن آندروژن‌ها در حد کفایت نیست و فولیکول‌ها بلوغ نهایی وابسته به FSH را تجربه نخواهند کرد، در نتیجه یک فولیکول غالب ایجاد نمی‌شود (۹). کلومیفن سیترات (CC) برای درمان PCOS مرتبط با ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری تجویز می‌شود و هنوز هم توسط بسیاری از افراد به‌عنوان یک درمان خط اول در سراسر جهان در نظر گرفته می‌شود، زیرا یک درمان ارزان، ساده و مؤثر با عوارض جانبی ناچیز است (۱۰). معمولاً درمان با کلومیفن سیترات در روزهای ۵-۲ قاعدگی شروع می‌شود، ولی در بیماران مبتلا به الیگوانولاسیون، شروع درمان در هر زمانی ممکن است. با این‌حال، پزشکان معمولاً ترجیح می‌دهند درمان با کلومیفن سیترات را با القاء قاعدگی ناشی از پروژسترون در این بیماران شروع کنند. درمان با ۵۰ میلی‌گرم/روزانه کلومیفن سیترات به مدت ۵ روز شروع می‌شود. در صورت عدم تخمک‌گذاری، دوز CC در چرخه بعد به میزان ۵۰ میلی‌گرم افزایش می‌یابد (۱۱). پروتکل جدید در درمان PCOS، پروتکل پلکانی است، در این پروتکل افزایش روزانه کلومیفن سیترات در یک چرخه اتفاق می‌افتد. نکته مهم در این پروتکل، نظارت با سونوگرافی در حین تحریک ضروری است. مزیت بالقوه این پروتکل،

<sup>1</sup> polycystic ovary syndrome

داروسازی ایران هورمون) در چرخه پاسخ نداده بودند، با استفاده از جدول اعداد تصادفی و روش SNOSE به گروه‌های کنترل و مطالعه تقسیم شدند. جهت کورسازی، سونوگرافی توسط همکار سونوگراف مطالعه انجام گردید تا امکان اعمال نظر از محقق سلب گردد و برای بیماران نیز از دارونما استفاده گردید. در این مطالعه تعداد بیماران در دسترس ۸۵ نفر بود که به دلایل مختلف از جمله عدم تمایل به شرکت در مطالعه و سن بیشتر از ۴۰ سال، ۲۵ بیمار دچار ریزش و از مطالعه حذف شدند. در پروتکل پلکانی CC (stair step=۳۰) به میزان ۵۰ میلی‌گرم/روزانه به مدت ۵ روز پس از شروع چرخه تجویز شد و پاسخ فولیکولی ۸ روز بعد با سونوگرافی واژینال توسط محقق همکار سونوگراف بررسی شد. در صورتی که متوسط قطر فولیکول در روز ۱۴ چرخه کمتر از ۱۲ میلی‌متر بود، مقدار دارو در سیکل دوم به ۱۰۰ میلی‌گرم/روزانه به مدت ۵ روز افزایش یافت، سپس در روز ۱۹ چرخه، ارزیابی با سونوگرافی واژینال مجدداً انجام شد. در صورت عدم پاسخ فولیکولی، دوز روزانه کلومیفن سیترات، در سیکل سوم به ۱۵۰ میلی‌گرم افزایش یافت. در این مدت تمام عوارض جانبی منفی دوزهای تجمعی دارو ثبت شد.

در گروه کنترل (۳۰ نفر)، تجویز کلومیفن سیترات روزانه با ۵۰ میلی‌گرم به مدت ۵ روز پس از شروع چرخه انجام شد. سپس در ۸ روز بعد با سونوگرافی واژینال، پاسخ فولیکولی مورد بررسی قرار گرفت. در صورت عدم پاسخ فولیکولی در چرخه بعدی، دوز دارو با ۱۰۰ میلی‌گرم/روزانه شروع شد و پاسخ فولیکولی با سونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفت و در صورت عدم رشد مناسب فولیکول، در چرخه سوم دوز دارو به ۱۵۰ میلی‌گرم/روزانه افزایش یافت. در این مطالعه مدت زمان تحریک تخمک‌گذاری، اندازه متوسط تخمک‌های آزاد شده، ضخامت آندومتر و عوارض جانبی دارو در دو روش درمانی مورد مقایسه قرار گرفت. در این تحقیق نیز همچون سایر مطالعات انسانی، ملاحظات اخلاقی به دقت رعایت شدند؛ رعایت محرمانگی اطلاعات، اخذ کد اخلاق IR.MUK.REC.1397/268 و ثبت در سامانه

عدم وجود یک دوره انتظار تا قاعدگی بعدی جهت افزایش دوز دارو است. اثرات منفی دوزهای تجمعی دارو در یک چرخه روی آندومتر و عوارض جانبی سیستمیک دارو روی بیمار، از نقاط ضعف این پروتکل محسوب می‌شود (۱۲). معمولاً دوز شروع القاء تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات در بیماران مبتلا به PCOS ۵۰ میلی‌گرم/روزانه به مدت ۵ روز است، ۵۲٪ از زنان در این دوز تخمک‌گذاری می‌کنند، ۲۲٪ در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم، ۱۲٪ در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم، ۷٪ در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم و ۵٪ در دوز ۲۵۰ میلی‌گرم به درمان با کلومیفن سیترات پاسخ می‌دهند (۱۳).

مطالعه حاضر با هدف مقایسه دو پروتکل پلکانی و سنتی با استفاده از کلومیفن سیترات برای ارزیابی میزان تخمک‌گذاری، اندازه فولیکول‌ها و عوارض جانبی رحمی و سیستمیک دوزهای تجمعی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور در فاصله زمانی ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۶۰ بیمار PCOS در بیمارستان بعثت سنجندج انجام شد.

حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی (۱۲، ۱۶-۱۴) و با توجه به تعداد محدود زنان دارای معیارهای ورود به مطالعه، ۳۰ نفر در هر گروه در نظر گرفته شد. معیار ورود به مطالعه، زنان نابارور مبتلا به PCOS مقاوم به درمان بودند که سایر علل نازایی در آن‌ها رد شده بود و در ضمن تمایل به حضور در این تحقیق داشتند و معیار خروج از مطالعه، سن بالای ۴۰ سال بود. مشخصات دموگرافیک بیماران از تاریخچه و شاخص‌های توده بدنی وزن بدن (کیلوگرم)/قد (متر)<sup>۲</sup> به دست آمد.

این مطالعه توسط هیئت اخلاق بیمارستان بعثت تصویب و در بخش ناباروری بیمارستان بعثت بر روی بیماران در دسترس دارای معیارهای ورود به مطالعه انجام شد. در ضمن از تمام بیماران شرکت‌کننده در مطالعه رضایت‌نامه دریافت و در پرونده‌ها ثبت شد.

تعداد ۶۰ بیمار مبتلا به PCOS که به درمان ۵۰ میلی‌گرم / روزانه به مدت ۵ روز کلومیفن سیترات (با نام تجاری اوومید، قرص ۵۰ میلی‌گرمی، ساخت شرکت

کارآزمایی بالینی ایران IRCT20190507043502N1، عدم دریافت هزینه از بیماران و خروج بیماران در هر مرحله‌ای از پژوهش که وضعیت بیمار را به خطر بیندازد، از ملاحظات رعایت شده در این پژوهش بودند. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۸) انجام شد. توزیع متغیرها با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف بررسی شد و برای متغیرهایی که دارای توزیع نرمال بودند، از آزمون تی استفاده شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

از ابتدای خرداد ماه تا پایان مهر ماه ۱۳۹۸، در مجموع ۶۰ بیمار مقاوم به دوز اولیه ۵۰ میلی‌گرم کلومیفن سیترات مورد شناسایی قرار گرفت. ۳۰ بیمار (۵۰٪) با پروتکل سنتی تحت درمان قرار گرفتند و ۳۰ بیمار (۵۰٪) با پروتکل پلکانی درمان شدند. هیچ تفاوت معنی‌داری در سن، شاخص توده بدنی، مدت ازدواج و مدت زمان ناباروری بین بیماران دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه اطلاعات اولیه شرکت‌کنندگان در مطالعه

متغیر	گروه پروتکل پلکانی	گروه پروتکل سنتی	سطح معنی‌داری
سن (سال)	۲۶/۲۰±۱/۵۲	۲۸/۱۳±۱/۹۲	۰/۱۱
شاخص توده بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۸/۷۴±۱/۲۲	۲۸/۸۶±۱/۳۸	۰/۸۹
مدت ازدواج (ماه)	۷۶±۱/۳۴	۸۴±۱/۸۰	۰/۵۹
مدت ناباروری (ماه)	۲۸±۰/۷۴	۳۰±۰/۸۶	۰/۳۶

پروتکل سنتی، روند تخمک‌گذاری بالاتری وجود داشت، اگرچه این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $p > 0/05$ ) (جدول ۲). توزیع عوارض جانبی سیستمیک با توجه به شدت علائم بین دو گروه مشابه بود و تفاوت معنی‌داری از لحاظ عوارض جانبی شدید بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۳).

فاصله زمانی تخمک‌های رسیده در گروه پروتکل پلکانی در مقایسه با گروه پروتکل سنتی به‌طور معنی‌داری کوتاه‌تر بود ( $p < 0/05$ ). ضخامت آندومتر و میانگین اندازه تخمک‌های بارور شده بین گروه پروتکل پلکانی و گروه پروتکل سنتی اختلاف معنی‌داری نداشت ( $p > 0/05$ ). در گروه پروتکل پلکانی نسبت به گروه

جدول ۲- مقایسه میانگین متغیر فاصله زمانی تخمک‌های رسیده در گروه پروتکل پلکانی و گروه پروتکل سنتی

متغیر	گروه پروتکل پلکانی	گروه پروتکل سنتی	آماره t	سطح معنی‌داری
فاصله زمانی تخمک‌های رسیده (روز)	۲۱/۴۰±۰/۹۸	۵۱/۸۶±۵/۹۴	-۱۰/۱۲	۰/۰۰۱
اندازه تخمک‌های بارور شده (میلی‌متر)	۱۷/۷۲±۲/۴۰	۱۹/۰۳±۴/۴۰	-۱/۵۰	۰/۱۴
ضخامت آندومتر (میلی‌متر)	۸/۱۰±۰/۱۲	۹/۲۰±۰/۱۴	-۰/۱۴	۰/۷۸

جدول ۳- مقایسه میانگین عوارض جانبی دارو در گروه پروتکل پلکانی و گروه پروتکل سنتی

متغیر	گروه پروتکل پلکانی	گروه پروتکل کنترل	آماره t	سطح معنی‌داری
سردرد	۰/۹۳±۰/۱۰	۱/۰۰±۰/۰۰	-۰/۱۳	۰/۸۹
تاری‌دید	۰/۹۳±۰/۱۰	۱/۰۰±۰/۰۰	-۰/۱۳	۰/۸۹
سرگیجه	۰/۹۰±۰/۱۲	۰/۹۳±۰/۱۰	-۰/۴۶	۰/۶۴

نسبت به گروه سنتی کوتاه‌تر بود، در نتیجه امکان درمان بیماران مبتلا به سندرم پلی‌کیستیک با استفاده از روش پلکانی سریع‌تر بود. افزایش دوز دارو در یک چرخه، فاقد هرگونه عوارض جانبی بود. در مطالعه گذشته‌نگر دیویس

### بحث

در مطالعه حاضر مدت زمان تحریک تخمک‌گذاری در گروه پلکانی و گروه سنتی اختلاف معنی‌داری داشت؛ به‌عبارت دیگر فاصله زمانی تخمک‌گذاری در گروه پلکانی

به طوری که تجویز CC به مدت ۵ روز با دوز ۵۰ میلی گرم معمولاً موجب رشد ۱ تا ۳ فولیکول (۱۹) و به طور متوسط ۳/۵ تا ۴ فولیکول در تخمدان می شود (۲۰). در مطالعه شالو و همکاران (۱۹۸۹) که به بررسی تأثیر ۵ دوز CC بر تعداد فولیکول آزاد شده پرداختند، ارتباط معنی داری بین دوز CC و تعداد فولیکول آزاد شده وجود داشت، در ضمن تعداد فولیکول های متوسط (۱۵-۹ میلی متر) و بزرگ (۲۵-۱۶ میلی متر) با افزایش دوز CC بیشتر شد، هر چند این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود (۲۱). مطالعات شالو و همکاران (۱۹۸۹) و گوپگی و همکاران (۱۹۸۴) نشان داد که تعداد فولیکول ها اندازه بیشتر از ۱۵ میلی متر ارتباط معنی داری با دوزهای کم و زیاد CC در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ندارد (۱۹، ۲۱). مطالعه گوپگی و همکاران (۱۹۸۴) نشان داد که در اوایل فاز فولیکولار، رشد سریع فولیکول های تخمدان به دلیل تأثیرات هورمونی است؛ به طوری که تجویز دوز بالای CC (۱۵۰ میلی گرم/روزانه) منجر به افزایش سطح هورمون FSH و LH می شود و احتمالاً افزایش معنی دار تعداد فولیکول ها در تجویز ۲۰۰ میلی گرم CC به همین دلیل است (۱۹). حدود ۵۲٪ بیماران مبتلا به PCOS با ۵۰ میلی گرم، ۲۲٪ با دوزهای بالاتر ۱۰۰ و ۱۲٪ با دوزهای بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم تخمک گذاری می کنند (۲۲)؛ زیرا اقلیت بیمارانی که نتوانند به ۱۵۰ میلی گرم پاسخ دهند، با دوز ۲۰۰ و ۲۵۰ میلی گرم هم تخمک گذاری نمی کنند و معمولاً از این دوزها به ندرت استفاده می شود (۱۰). تجویز دوزهای بالای CC باعث تحریک بیشتر رشد فولیکول ها و تخمک گذاری می شود، اگرچه تحقیقات نشان داده است که ۴۹٪ بیمارانی که با ۵۰ میلی گرم/روزانه CC تخمک گذاری نداشتند، با افزایش دوز به ۲۵۰ میلی گرم/روزانه، فقط ۵٪ افزایش تخمک گذاری را نشان دادند (۱۹). افزایش رشد فولیکول ها منجر به ترشح بیشتر استرادیول قبل از تخمک گذاری می شود. شباهت در الگوی سرمی استرادیول بعد از درمان با دوز کم یا زیاد CC نشان دهنده تفاوت در ترشح استرادیول توسط فولیکول های کوچک و بزرگ است. در مطالعه گوپگی و

و همکاران (۲۰۱۵)، ۶۰ بیمار مبتلا به ناباروری ناشی از ابتلاء به سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد بررسی قرار گرفتند. تمامی بیماران شرکت کننده در این مطالعه به تجویز ۵۰ میلی گرم در روز CC به مدت ۵ روز (روش روتین) جواب نداده بودند. در روش پلکانی دوز دارو از ۵۰ میلی گرم روزانه به مدت ۵ روز آغاز شد و پس از ارزیابی سونوگرافی و در صورت عدم دریافت پاسخ، به ۱۰۰ میلی گرم روزانه و به مدت ۵ روز افزوده شد، در حالی که در روش روتین، دوز دارو در قاعدگی بعدی به ۱۰۰ میلی گرم روزانه رسید. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان کلی تخمک گذاری و باروری در هر دو روش یکسان بود، اما از لحاظ زمانی، دوره درمان با روش پلکانی به طور معنی داری از روش سنتی کوتاه تر بود. همچنین هیچ تفاوت معنی داری در عوارض سیستمیک دارو در دو روش وجود نداشت (۱۲). با توجه به این که در زنان مبتلا به PCOS، القاء تخمک گذاری با استفاده از CC را می توان در هر زمانی شروع کرد و نیازی به القاء یا انتظار برای قاعدگی بعدی نیست، از مزایای دیگر پروتکل پلکانی، عدم نیاز به انتظار قاعدگی بعدی برای افزایش دوز دارو است. در مطالعه هاراست و همکاران (۲۰۰۹) با اجرای پروتکل پلکانی، زمان تخمک گذاری بین ۳۲ تا ۵۳ روز نسبت به روش سنتی کمتر شد، لذا نتیجه گیری کردند که ضرورتی ندارد برای افزایش دوز CC تا قاعدگی بعدی صبر کرد (۱۴). با اینکه CC در ۶۰-۹۰٪ بیماران موجب القاء تخمک گذاری می گردد، تعداد موارد حاملگی پس از تخمک گذاری کمتر از میزان مورد انتظار است. این مسئله یا به دلیل اثرات منفی CC بر اووسیت یا سلول های گرانولوزا و یا به علت اثرات ضد استروژنی طولانی بر آندومتر و مخاط سرویکس است (۱۷). بسیاری از مطالعات نشان داده اند که در بیمارانی که تحت درمان با CC قرار گرفته اند، بلوغ آندومتر به تأخیر افتاده، کیفیت مخاط سرویکس کاهش یافته و تغییراتی در جریان خون رحمی رخ داده است. این اثرات نامطلوب به دلیل نیمه عمر نسبتاً طولانی CC تشدید شده اند؛ اما وجود و اهمیت این اثرات منفی هنوز مورد شک و سؤال است (۱۸). برخی مطالعات ارتباط مثبت بین رشد فولیکول و افزایش دوز CC را نشان می دهند؛

نمونه‌های مورد مطالعه و در نتیجه عدم امکان اظهار نظر قاطع در خصوص تعیین میزان تفاوت و برتری روش‌ها نسبت به هم و عوارض جانبی هر روش بود، لذا پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی حجم نمونه‌ها بزرگ‌تر، تأثیر در میزان بارداری، زنده‌زایی، هزینه و رضایت بیمار نیز مدنظر قرار گیرد.

### نتیجه‌گیری

پروتکل پلکانی، یک دوره درمانی بسیار کوتاه‌تر و بدون هرگونه عوارض سوء بر روی روند رشد فولیکول است. در ضمن فاقد عوارض جانبی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است. برای زنان مبتلا به PCOS، پروتکل CC پلکانی در مقایسه با پروتکل سنتی با کاهش زمان تخمک‌گذاری و افزایش میزان تخمک‌گذاری در دوزهای بالاتر همراه است.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل قسمتی از پایان‌نامه خانم دکتر سولماز قاسمی جهت اخذ مدرک دکتری تخصص زنان و زایمان با کد اخلاق IR.MUK.REC.1397/268 و کد سامانه کارآزمایی بالینی IRCT20190507043502N1 می‌باشد. بدین‌وسیله از حمایت‌های مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان تشکر و قدردانی می‌شود.

همکاران (۱۹۸۴) تعداد فولیکول‌های با قطر بیشتر از ۱۵ میلی‌متر در بیماران تحت درمان با دوز بالا یا پایین CC از نظر آماری متفاوت نبود که احتمالاً به دلیل روند مشابه ترشح استرادیول است (۱۹). فریتز و همکار (۲۰۱۲) عنوان کردند که عوارض جانبی سیستمیک CC در پروتکل پلکانی نسبت به پروتکل سنتی بیشتر است، زیرا باعث کاهش سطح استروژن و کاهش علائم واروموتور قابل مشاهده در بیمار می‌شود (۲۲). عوارض شدید داری CC شامل تاری دید و سردرد شدید است (۲۳). در مطالعه حاضر دو پروتکل پلکانی و سنتی در این عوارض تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند ( $p > 0.05$ ). گزارش‌های دورا و همکاران (۲۰۱۱)، دیویسی و همکاران (۲۰۱۵)، جونز و همکاران (۲۰۱۸) و ریبار و همکاران (۲۰۱۸) نتایج این تحقیق را تأیید کردند (۱۲، ۲۳-۲۵). علت تاری دید، تأثیر موقت CC بر مرکز بینایی در مغز گزارش شده است، اگرچه CC گاهی باعث بروز سردردهای شدید در بیمار می‌شود، ولی در مواردی نیز به‌عنوان یک درمان جایگزین با مکانیسم کاهش ترشح نوروپپتیدهای درون‌زا برای سردردهای مزمن تجویز می‌شود (۲۳، ۲۶).

از نقاط قوت این مطالعه می‌توان به اخذ نتایجی اشاره نمود که در تحقیقات محققین قبلی هم به‌دست آمده است و نتایج کار ما را تأیید می‌نماید. از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به عدم تعیین میزان اثر هر روش در ایجاد بارداری موفق و زنده‌زایی اشاره کرد. محدودیت‌های مطالعه حاضر شامل کوچک بودن

### منابع

1. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction* 2016; 31(12):2841-55.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Human reproduction* 2004; 19(1):41-7.
3. Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams gynecology*. cGraw-Hill Education; 2016.
4. Trolle B, Flyvbjerg A, Kesmodel U, Lauszus FF. Efficacy of metformin in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blinded, placebo-controlled cross-over trial. *Human Reproduction* 2007; 22(11):2967-73.
5. Farzaneh F, Afshar F. Comparison of ovulation induction with letrozole plus dexamethasone and letrozole alone in infertile women with polycystic ovarian disease: An RCT. *International Journal of Reproductive BioMedicine* 2020; 18(4):307.
6. Tanbo T, Mellembakken J, Bjercke S, Ring E, Åbyholm T, Fedorcsak P. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* 2018; 97(10):1162-7.

7. Taylor AE, McCourt B, Martin KA, Anderson EJ, Adams JM, Schoenfeld D, et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome. *The journal of clinical endocrinology & metabolism* 1997; 82(7):2248-56.
8. Pan JX, Zhang JY, Ke ZH, Wang FF, Barry JA, Hardiman PJ, et al. Androgens as double-edged swords: induction and suppression of follicular development. *Hormones* 2015; 14(2):190-200.
9. Catteau-Jonard S, Dewailly D. Pathophysiology of polycystic ovary syndrome: the role of hyperandrogenism. *Polycystic Ovary Syndrome* 2013; 40:22-7.
10. Horowitz E, Weissman A. The stair-step approach in treatment of anovulatory PCOS patients. *Therapeutic Advances in Reproductive Health* 2020; 14:2633494120908818.
11. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Human reproduction* 2008; 23(3):462-77.
12. Deveci CD, Demir B, Sengul O, Dilbaz B, Goktolga U. Clomiphene citrate 'stair-step' protocol vs. traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Archives of gynecology and obstetrics* 2015; 291(1):179-84.
13. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff LE. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstetrics and gynecology* 1978; 51(3):265-9.
14. Hurst BS, Hickman JM, Matthews ML, Usadi RS, Marshburn PB. Novel clomiphene "stair-step" protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009; 200(5):510-e1.
15. Ali AA, Khalaf SF, Farahat MM. Clomiphene Citrate and Metformin. *The Egyptian Journal of Hospital Medicine* 2018; 72(5):4463-8.
16. Agrawal K, Gainder S, Dhaliwal LK, Suri V. Ovulation induction using clomiphene citrate using stair-step regimen versus traditional regimen in polycystic ovary syndrome women—a randomized control trial. *Journal of human reproductive sciences* 2017; 10(4):261-4.
17. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstetrics and Gynecology* 1983; 62(2):196-202.
18. Li TC, Warren MA, Murphy C, Sargeant S, Cooke ID. A prospective, randomised, cross-over study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal, fertile women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1992; 99(12):1008-13.
19. Quigley MM, Berkowitz AS, Gilbert SA, Wolf DP. Clomiphene citrate in an in vitro fertilization program: hormonal comparisons between 50-and 150-mg daily dosages. *Fertility and sterility* 1984; 41(6):809-15.
20. Marrs RP, Vargyas JM, Shangold GM, Yee B. The effect of time of initiation of clomiphene citrate on multiple follicle development for human in vitro fertilization and embryo replacement procedures. *Fertility and Sterility* 1984; 41(5):682-5.
21. Shalev J, Goldenberg M, Kukia E, Lewinthal D, Tepper R, Mashiach S, et al. Comparison of five clomiphene citrate dosage regimens: follicular recruitment and distribution in the human ovary. *Fertility and sterility* 1989; 52(4):560-3.
22. Fritz MA, Speroff L. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 8<sup>nd</sup> ed. lippincott Williams & wilkins; 2012.
23. Jones T, Ho JR, Gualtieri M, Bruno-Gaston J, Chung K, Paulson RJ, et al. Clomiphene stair-step protocol for women with polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2018; 131(1):91-5.
24. Rebar R. Stepping Up to a Shorter Time to Ovulation in Women with PCOS. Available from: <https://www.jwatch.org/na45791/2018/01/02/stepping-shorter-time-ovulation-women-with-pcos>; 2018.
25. Dura C, Demir B, Dilbaz B, Goktolga U. Clomiphene 'Stair-step' protocol vs traditional protocol in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective trial. *Fertility and Sterility* 2011; 96(3):S90.
26. Rozen TD. Clomiphene citrate as a preventive treatment for intractable chronic cluster headache: A second reported case with long-term follow-up. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 2015; 55(4):571-4.