مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره پیوسته ۱۴۹، ۳۰ آذر ۱۴۰۲ https://doi.org/10.47176/rjms.30.149

مقاله پژوهشی

بررسی تأثیر تجویز ژل ترانس درمال تستوسترون بر میزان پاسخ‌دهی تخمدان در زنان نابارور با پاسخ ضعیف به روش‌های معمول کمک باروری

آتنا خیام باشی: متخصص زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

بهناز خانی رباطی: استاد، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

سهیلا هاشمی: متخصص زنان، زایمان و نازایی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مهدی ایزدی زمان آبادی: متخصص بیهوشی، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ایران

سینا دهقانی تفتی: مرکز تحقیقات علوم تولید مثل و ناباروری یزد، پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی یزد، یزد، ایران (* نویسنده مسئول)
mimi_izadi2@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: اکثر تکنیک‌های فعلی درمان ناباروری نیاز به القای هورمونی دارند که با تجویز دوزهای بالای گنادوتروپین حاصل می‌شود. کاهش در پاسخ به این هورمون‌ها منجر به شکست تکنیک کمک باروری می‌شود؛ بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثر تجویز ژل موضعی تستوسترون بر پاسخ تخمدان‌ها به FSH در زنانی با پاسخ ضعیف به روش‌های کمک باروری بود.

روش کار: این کارآزمایی بالینی در مرکز ناباروری شهید بهشتی اصفهان از فروردین تا اسفند ۱۳۹۳ انجام شد. در این مطالعه ۶۴ زن با پاسخ ضعیف به روش‌های کمک باروری به دو گروه مداخله و کنترل تقسیم شدند. گروه مداخله ژل تستوسترون ترانس درمال و گروه کنترل دارونما دریافت کردند. بیماران پس از دوره استفاده از ژل بر اساس تعداد فولیکول‌های آنترال و سطوح هورمونی از جمله FSH و تستوسترون مورد بررسی قرار گرفتند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از روش‌های آماری t وابسته و t مستقل استفاده شد.

یافته‌ها: بر اساس یافته‌های این مطالعه، سطح سرمی تستوسترون در گروه مداخله به طور معنی‌داری افزایش یافت، ولی تعداد کل فولیکول‌ها بین دو گروه در روز سوم سیکل کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز تستوسترون موضعی باعث افزایش پاسخ تخمدانی به FSH در زنان با سابقه ناباروری طولانی مدت و پاسخ ضعیف به درمان‌های رایج باروری، نمی‌شود. در واقع، افزایش غلظت تستوسترون پلاسما قبل از تجویز FSH در درمان‌های باروری مانند IVF هیچ تأثیری بر پاسخ تخمدان نداشت.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

کلیدواژه‌ها

ناباروری،

IVF،

تستوسترون

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۵/۱۴

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۹/۳۰

شیوه استناد به این مقاله:

Khayam Bashi A, Khani Robati B, Hashemi S, Izadi Zaman Abadi M, Dehghani Tafti S. Investigating the Effect of Transdermal Testosterone Gel Administration on Ovarian Response Rate in Infertile Women with Poor Response to Conventional Assisted Reproductive Methods. Razi J Med Sci. 2023(21 Dec);30.149.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 4.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023(21 Dec);30.149. https://doi.org/10.47176/rjms.30.149

Original Article

Investigating the Effect of Transdermal Testosterone Gel Administration on Ovarian Response Rate in Infertile Women with Poor Response to Conventional Assisted Reproductive Methods

Atena Khayam Bashi: Obstetrics and Gynecology Specialist, Department of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Behnaz Khani Robati: Professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Soheyla Hashemi : Obstetrician and Gynecologist, Isfahan University of Medical Science, Isfahan, Iran
Mehdi Izadi Zaman Abadi: Anesthesiology Expert, Faculty of Anesthesiology Department, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Sina Dehghani Tafti: Yazd Reproductive Sciences Research Center, Institute of Basic and Clinical Reproductive Science, Yazd Univercity of Medical Science,Yazd, Iran (* Corresponding Author) mimi_izadi2@yahoo.com

Abstract

Background & Aims: Current advances in infertility treatment have given hope to the treatment of different types of infertility. Considering that the administration of high doses of gonadotropins is used in the treatment of infertility, the lack of response to gonadotropins leads to fertility failure. Various factors may affect women's response to gonadotropins. One of these factors is aging. Increasing age will lead to a Decrease in Follicular Recess and a decrease in response to gonadotropin. However, the reason for the poor ovarian response in women younger than 41 years is not clearly understood. The most common criteria to describe a poor ovarian response are a small number of developed follicles or retrieved oocytes and low levels of estradiol after using a standard ovarian stimulation protocol. According to the Two Cell/Two Gonadotropins theory, androgens play an important role in ensuring adequate steroid levels. A large number of studies have been conducted to treat these patients and various techniques have been proposed, but none of them were able to increase the response to gonadotropin completely. Androgens have important physiological roles in women and act both as precursors of estrogen biosynthesis and directly as androgen receptors. It is known that plasma Dehydroepiandrosterone and testosterone are relatively high in reproductive age and decrease with age. Various effects of androgens on the steroidogenesis process in Granulosa cells have also been investigated, which includes balancing and regulating the activity of the Aromatase enzyme based on the level of maturation in the follicles. A large number of studies have been conducted on the process of folliculogenesis, but the results have not been fully established. Androgen excess usually causes atresia of developing follicles in rodents. However, it may have a synergistic effect with Follicle-stimulating Hormones to promote follicular recruitment in mammals. In animal studies on monkeys, it has been determined that the administration of testosterone leads to an increase in the expression of FSH receptors, which causes the start of follicular growth and an increase in the number of pre-antral and small antral follicles. Several different studies on primates and humans have shown the role of androgens in controlling follicular growth and follicular sensitivity to FSH. These studies show that a temporary increase in testosterone concentration increases the follicular response to LH, FSH, HCG, and DHEA. Most of these studies have been conducted on the effect of testosterone administration on the folliculogenesis process in women who did not respond successfully to fertility treatments, but the results are quite different. Since there is little information about prescribing testosterone gel to infertile women, it is important to conduct research in this

Keywords
Infertility,
IVF,
Testosterone

Received: 05/08/2023
Published: 21/12/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

field. Therefore, the aim of this study was to investigate the effect of testosterone gel administration on infertile women with poor ovarian response who had previously used the usual methods of assisted reproduction.

Methods: This clinical trial was conducted at Shahid Beheshti Infertility Center of Isfahan from April to March 2013. In this study, 64 infertile women referred to the infertility clinic of Shahid Beheshti Hospital and Isfahan Infertility Research Center from April 2013 to March 2013 were selected. Patients who underwent routine IVF/ICSI in their last cycle and had a poor response to these fertility treatments were selected. Inclusion criteria included age 30-42 years, willingness to participate in the study, poor response to ovarian stimulation in previous IVF and ICSI attempts, evidence of ovarian follicular reserves and no previous ovarian surgery, and ovarian endometriosis. , endocrine and metabolic disorders, and breast cancer. The exclusion criteria were: pregnancy, any evidence of drug side effects or sensitivity to the applied treatment, not following the study protocol, and inability to follow up with the patient. Among the 64 participants who were selected in this study, 56 patients who met the inclusion criteria were randomly assigned to two intervention or control groups (28 people in each group). Finally, 49 patients were examined. The number of patients in the intervention and control groups was 23 and 26, respectively. The intervention group received transdermal testosterone gel and the control group received a placebo. After the period of using the gel, patients were evaluated based on the number of Antral follicles and hormone levels, including FSH and testosterone. t-dependent and independent t-statistical methods were used to analyze the data.

Results: Based on the findings of this study, the serum level of testosterone increased significantly in the intervention group, but the total number of follicles was not significantly different between the two groups on the third day of the control cycle. All patients were monitored during the study for possible side effects of using the gel. 4 patients in the intervention group reported itching, 1 case of scaling, and 1 case of acne. No other side effects were reported by the patients. 3 patients in the placebo group also reported itching. No other side effects were reported by patients in this group.

Conclusion: This study showed that topical testosterone administration does not increase ovarian response to FSH in women with long-term infertility histories and poor responses to common fertility treatments. Indeed, increasing plasma testosterone concentration before FSH administration in fertility treatments such as IVF did not affect ovarian response. The results of the present study showed that the use of testosterone gel before the administration of FSH in assisted reproductive treatments does not have a significant effect on increasing the ovarian response to FSH and the success rate of these treatments. This level of testosterone plasma concentration is not enough to increase the Folliculogenesis process and improve fertility treatments. Therefore, more studies should be conducted using this assessment. The results of this study can have different reasons. The most important of these is the normal plasma testosterone concentration in our participants from baseline, and it may be necessary to conduct several future studies that specifically evaluate the effect of testosterone administration on women with low plasma testosterone concentrations.

Conflicts of interest: None
Funding: Isfahan University of Medical Sciences

Cite this article as:
Khayam Bashi A, Khani Robati B, Hashemi S, Izadi Zaman Abadi M, Dehghani Tafti S. Investigating the Effect of Transdermal Testosterone Gel Administration on Ovarian Response Rate in Infertile Women with Poor Response to Conventional Assisted Reproductive Methods. Razi J Med Sci. 2023(21 Dec);30.149.

*This work is published under CC BY-NC-SA 4.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

مقدمه

پیشرفت‌های کنونی درمان ناباروری باعث امیدواری به درمان انواع مختلف ناباروری شده است (۱). با توجه به اینکه تجویز دوز بالای گنادوتروپین در درمان ناباروری کاربرد دارد، عدم پاسخ به گنادوتروپین‌ها منجر به نارسایی باروری می‌شود (۲). عوامل مختلفی ممکن است بر پاسخ زنان به گنادوتروپین تأثیر بگذارد (۳). یکی از این عوامل افزایش سن است (۴). افزایش سن منجر به کاهش فرورفتگی فولیکولی (Decrease in Follicular Recess) و کاهش پاسخ به گنادوتروپین خواهد شد (۵). با این حال، دلیل پاسخ ضعیف تخمدان در زنان کمتر از ۴۱ سال به وضوح درک نشده است (۶). رایج‌ترین معیار برای توصیف پاسخ ضعیف تخمدان، تعداد اندک فولیکول‌های توسعه یافته یا تخمک‌های بازیابی شده (Oocytes Retrieved) و سطوح پایین استرادیول (Estradiol) پس از استفاده از یک پروتکل تحریک تخمدانی استاندارد است (۷). با توجه به تئوری «دو سلول/ دو گنادوتروپین» (Two Cell/ Two Gonadotropins)، آندروژن‌ها نقش مهمی در اطمینان از مقادیر استروئید کافی دارند (۳). تعداد زیادی از مطالعات برای درمان این بیماران انجام شده است و تکنیک‌های مختلفی پیشنهاد شده است، اما هیچ یک از آن‌ها قادر به افزایش پاسخ به گنادوتروپین به طور کامل نبودند (۸-۱۰).

آندروژن‌ها نقش‌های فیزیولوژیکی مهمی در زنان دارند و هم به عنوان پیش سازهای بیوسنتز استروژن و هم مستقیماً به عنوان گیرنده آندروژن عمل می‌کنند. مشخص است که غلظت دهیدرواپی آندروسترون (DHEA: Dehydroepiandrosterone) و تستوسترون پلاسما در سنین باروری نسبتاً زیاد است و با افزایش سن کاهش می‌یابد (۱۱). اثرات مختلفی از آندروژن‌ها بر فرآیند استروئیدوژنز در سلول‌های گرانولوزا (Granulosa) نیز مورد بررسی قرار گرفته که شامل متعادل کردن و تنظیم فعالیت آنزیم آروماتاز (Aromatase) بر اساس سطح بلوغ در فولیکول‌ها می‌باشد (۱۳). تعداد زیادی مطالعه در مورد روند فولیکولوژنز انجام شده است، اما نتایج به طور کامل ثابت نشده است (۱۴). ازدیاد آندروژن معمولاً باعث آترزی (Atresia) فولیکول‌های در حال رشد در جوندگان می‌شود. با این حال، ممکن است یک اثر سینرژیک با هورمون محرک فولیکول (FSH: Follicle-stimulating Hormone) برای ترویج جذب فولیکولی در پستانداران داشته باشد (۳). در مطالعات حیوانی روی میمون‌ها مشخص شده است که تجویز تستوسترون منجر به افزایش بیان گیرنده‌های FSH می‌شود که باعث شروع رشد فولیکولی و افزایش تعداد فولیکول‌های پره آنترال و آنترال کوچک، می‌شود (۳و۴). چندین مطالعه مختلف بر روی پریمات‌ها و انسان‌ها، نقش آندروژن‌ها را در کنترل رشد فولیکولی و حساسیت فولیکولی به FSH را نشان داده‌اند (۳و۱۲). این مطالعات نشان می‌دهد که افزایش موقت در غلظت تستوسترون پاسخ فولیکولی به LH، FSH، HCG و DHEA را افزایش می‌دهد. اکثر این مطالعات بر روی تأثیر تجویز تستوسترون بر روند فولیکولوژنز در زنانی که به درمان‌های باروری با موفقیت پاسخ نمی‌دادند، انجام شده است، اما نتایج کاملاً متفاوت هستند (۳).

از آنجایی که اطلاعات اندکی در خصوص تجویز ژل تستوسترون بر زنان نابارور، وجود دارد لذا انجام تحقیق در زمینه حائز اهمیت می‌باشد. بنابراین هدف از این مطالعه بررسی اثر تجویز ژل تستوسترون بر زنان نابارور با پاسخ ضعیف تخمدان که قبلاً از روش‌های معمول کمک باروری استفاده کرده بودند، بود.

روش کار

این مطالعه در کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شماره ثبت ۳۹۴۰۶۷ در تاریخ ۱۳۹۱/۰۴/۰۱ مورد تایید قرار گرفته است. همچنین نوع مطالعه و عوارض احتمالی آن برای تمامی بیماران توضیح داده شد و از هر یک از افرادی که مایل به شرکت در پژوهش بودند رضایت نامه کتبی دریافت شد. همچنین این مطالعه در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران (IRCT) با شماره IRCT201505197513N11 به ثبت رسیده است.

در این کارآزمایی بالینی ۶۴ زن نابارور مراجعه کننده به کلینیک ناباروری بیمارستان شهید بهشتی و مرکز تحقیقات ناباروری اصفهان از فروردین ۱۳۹۳ تا اسفند ۱۳۹۳ انتخاب شدند. بیمارانی که در آخرین سیکل خود تحت IVF/ICSI معمول قرار گرفته و به این درمان‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

باروری پاسخ ضعیفی داشتند، انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل سن ۴۲-۳۰ سال، تمایل به شرکت در مطالعه، پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان در تلاش قبلی برای (In vitro fertilization-IVF) و (ICSI-Intracytoplasmic sperm injection)، وجود شواهدی مبنی بر وجود ذخایر فولیکولی تخمدان و نداشتن جراحی قبلی تخمدان، اندومتریوز تخمدان، اختلالات غدد درون ریز و متابولیک و سرطان سینه، بود. پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان در تلاش قبلی برای (IVF) و (ICSI) این گونه تعریف شد: سطح استرادیول پلاسما کمتر از 1200 پیکوگرم/میلی لیتر در HCG Day و تعداد کل تخمک‌های بازیابی شده کمتر یا مساوی ۵ عدد. ذخیره فولیکولی تخمدان به عنوان مقادیر هورمونی پلاسما واحد بین‌المللی/میلی لیتر FSH > 12، پیکوگرم/میلی لیتر E2 > 70 و پیکوگرم/میلی لیتر inhibin B < 45 در روز ۳ سیکل خود به خودی تعریف شد (۳).

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: بارداری، هرگونه شواهدی از بروز عوارض جانبی دارو و یا حساسیت به درمان اعمال شده، رعایت نکردن پروتکل مطالعه و ناتوانی در پیگیری بیمار. از میان ۶۴ شرکت کننده که در این مطالعه انتخاب شدند، ۵۶ بیمار که معیارهای ورود را داشتند به طور تصادفی در دو گروه مداخله یا کنترل قرار گرفتند (در هر گروه ۲۸ نفر). در نهایت ۴۹ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد بیماران در گروه مداخله و کنترل به ترتیب ۲۳ و ۲۶ نفر بود.

طراحی مطالعه بدین گونه بود که شرکت کنندگان به طور تصادفی به دو گروه کنترل یا مداخله تقسیم و در دو سیکل متوالی مورد مطالعه قرار گرفتند. سیکل اول به عنوان سیکل کنترل (Control cycle-CC) در نظر گرفته شد و مداخله اضافی انجام نشد. سیکل دوم سیکل درمان (Treatment cycle-TC) بود و بیماران دو گروه ژل تستوسترون یا دارونما دریافت کردند. پس از دوره استفاده از ژل، بیماران بر اساس تعداد فولیکول‌های آنترال آنالیز شدند و سپس پروتکل تحریک طولانی مدت تخمدان برای بیماران اعمال شد. همه بیماران در دو گروه درمان معمول HCG و پروژسترون را دریافت کردند. از آنجایی که زمان مصرف مکمل تستوسترون ممکن است در تحریک رشد فولیکولی حیاتی باشد، فقط قبل از تجویز FSH داده شد.

در این مطالعه از پروتکل LONG برای تحریک تخمدان استفاده شد. پروتکل STEP UP برای تحریک تخمدان در سیکل‌های کنترل (اول) و مداخله (دوم) استفاده شد. آنالوگ GnRH (Bucerelin acetate: Superfact®, Aventis, Germany) و FSH نوترکیب (Gonal-F®, Serono, Switzerland) بر اساس رژیم STEP UP استفاده شد. تعیین هورمونی و ارزیابی اولتراسوند برای نظارت بر سیکل پس از تجویز FSH اعمال شد (۳).

در هر دو سیکل، ۱۰۰۰۰ واحد بین‌المللی Urinary HCG (Pregnyl) (uHCG) زمانی که قطر حداقل سه فولیکول به ۱۷ میلی‌متر رسید، تجویز شد. فاز لوتئال با تجویز واژینال پروژسترون طبیعی ۲۰۰ میلی گرم دو بار در روز و تزریق ۲۵۰۰ واحد uHCG (Pregnyl) در HCG Day +۳، +۶ و +۹ پشتیبانی شد. بازیابی تخمک ۳۶ ساعت بعد برای روش IVF یا ICSI انجام شد و ۳ تا ۵ جنین پس از ۲ یا ۳ روز کشت آزمایشگاهی در رحم جایگزینی شدند.

بیماران گروه مداخله روزانه یک گرم از ژل تستوسترون ۱ درصد (۱۰ میلی‌گرم در روز) روی قسمت قدامی ران خود استفاده کردند، در حالی که بیماران گروه کنترل ژل دارونما را به همان ترتیب مصرف کردند. هر تیوب ۱۰ گرمی تستوسترون حاوی ۱۰۰ میلی گرم تستوسترون است و به این ترتیب هر ۱ گرم ژل حاوی ۱۰ میلی گرم تستوسترون می‌باشد. جذب تستوسترون در این روش تجویز حدود ۱۰٪ است. لوله‌های حاوی ژل و دارونما در زرین شهر اصفهان و با نظارت مستقیم و دقیق تیم محققان ساخته شد. ژل تستوسترون یا دارونما توسط پرستاری که از محتوی آن اطلاعی نداشت به بیماران داده شد. همچنین پرستار نحوه استفاده از ژل را به همه بیماران به درستی توضیح می‌داد. همه شرکت کنندگان در هر دو گروه ژل را به مدت ۲۰-۱۵روز قبل از چرخه تحریکی دوم IVF یا ICSI استفاده کردند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

سونوگرافی در روز سوم تجویز ژل تستوسترون (D3) و در روز اول تحریک (S1) مربوط به آخرین روز مصرف ژل، قبل از تجویز FSH و در روز تجویز HCG انجام شد. وضعیت تخمدان‌ها، تعداد فولیکول‌ها و وجود جنین احتمالی به صورت کامل بررسی شد. باید توجه داشت که تمام سونوگرافی‌ها توسط یک رادیولوژیست بدون اینکه بداند بیمار در گروه کنترل قرار دارد یا دارونما انجام شد.

در فرآیند این مطالعه ابتدا تعداد تخمک‌های بازیابی شده مورد ارزیابی قرار گرفت. سپس تعداد فولیکول‌های در حال رشد بر اساس اندازه آن ها، غلظت E2 پلاسمایی در روزهای تجویز HCG و دوز کل FSH مورد بررسی قرار گرفت. نسبت تعداد حاملگی‌ها به تعداد تخمک‌های بازیابی شده نیز مورد ارزیابی قرار گرفت. پیگیری پس از ۱۰ روز انجام شد تا مشخص شود که آیا بیماران از دوز مناسب استفاده می‌کنند یا خیر؟ بیماران در خصوص بروز واکنش‌های دارویی و علائم بارداری بررسی شدند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS20انجام شد. داده‌ها با استفاده از میانگین و انحراف معیار خلاصه شدند. آزمون من ویتنی و ویلکاکسون با توجه به مقایسه متغیرها بدون توزیع نرمال انجام شد. برای مقایسه متغیرهای پیوسته بین دو گروه از بیماران از روش‌های آماری t وابسته و t مستقل استفاده شد. تمامی تحلیل‌ها در سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های پایه دو گروه مانند سن، شاخص توده بدن و دوره ناباروری در جدول ۱ آمده است. سن و شاخص توده بدن بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (۰/۰۵ <p). مدت زمان ناباروری در گروه دارونما کمی بیشتر بود (p = ۰/۰۲). نتایج اندازه‌گیری هورمونی در روز سوم و پاسخ تخمدان به FSH در سیکل کنترل در جدول ۱ نشان داده شده است. سطح FSH، LH و تستوسترون در هر دو گروه در روز سوم سیکل کنترل یکسان بود (۰/۰۵ <p)، اما سطح استرادیول پلاسما در گروه کنترل به طور معنی‌داری بالاتر بود (۰/۰۰۱ >p). هر دو گروه مداخله و کنترل در روز سوم چرخه کنترل، ذخیره تخمدانی و سطوح هورمونی نسبتاً پایینی را نشان دادند. پاسخ تخمدان‌ها به تحریک FSH نیز در هر دو گروه کم بود.

مقایسه غلظت تستوسترون پلاسما بین روز سوم و آخرین روز مصرف ژل تستوسترون افزایش معناداری از ۰/۴۹ به ۱/۰۹ در گروه مداخله نشان داد (۰/۰۰۱ > p). اما در گروه دارونما، غلظت تستوسترون پلاسما از نظر آماری تفاوت معناداری نشان نداد. سطح تستوسترون در

جدول ۱- ویژگی‌های پایه زنان و پاسخ تخمدان در چرخه کنترل

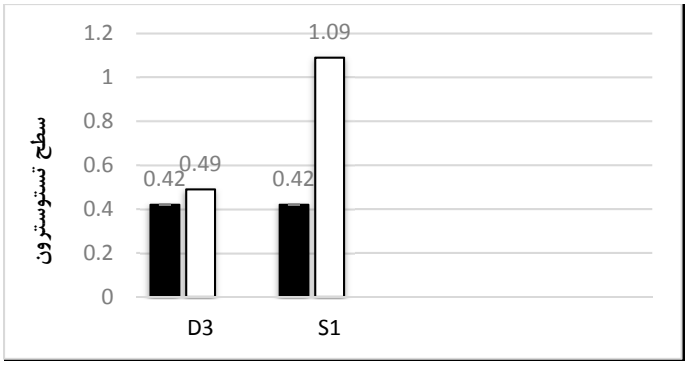
متغیر	گروه پلاسبو	گروه تستوسترون	سطح معناداری
سن (سال)	۳۷/۳ ± ۴۰	۳۵/۷ ± ۴/۱	۰/۱۷
شاخص توده بدن (kg/m^2)	۲۴/۸ ± ۳/۱	۲۴/۸ ± ۳/۷	۰/۹۵
دوره ناباروری (سال)	۸/۳ ± ۵/۳	۵/۳ ± ۳/۵	۰/۰۲ *
اندازه گیری هورمونی در روز سوم			
استرادیول (پیکوگرم/میلی لیتر)	۷۰/۹ ± ۳۵/۴۷	۲۸/۵ ± ۱۴/۸۲	۰/۰۰۱ #*
FSH (واحد بین‌المللی/لیتر)	۱۰/۷ ± ۳/۲۱	۱۰/۶/۳ ± ۲/۸۶	۰/۹۳۹
LH (واحد بین‌المللی/ لیتر)	۴/۴ ± ۱/۷۵	۴/۳ ± ۱/۱۹	۰/۹۳۴ #
تستوسترون (پیکوگرم/میلی لیتر)	۰/۴ ± ۰/۱۲	۰/۵ ± ۰/۱۲	۰/۰۶۴
پاسخ تخمدان به FSH در چرخه کنترل			
استرادیول در روز HCG (پیکوگرم/میلی لیتر)	۸۴۴/۶ ± ۱۳۶/۶۴	۸۰۰/۰۰ ± ۱۸۴/۴۰	۰/۳۴۷ #
AFC > ۱۷ میلی متر در روز HCG	۲/۴۶ ± ۰/۸۱	۱/۳۹ ± ۰/۹۸	۰/۰۰۱> *

برابری واریانس‌ها فرض نشده است.

* سطح معناداری ۰/۰۵ است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]



شکل ۱- سطح تستوسترون در روزهای D3 و S1

جدول ۲- مقایسه زوجی پاسخ تخمدان و نتایج IVF بین چرخه کنترل (CC) و چرخه درمان (TC)، در گروه تستوسترون و دارونما

چرخه	گروه دارونما		گروه مداخله		سطح معناداری
	CC	TC	CC	TC	
پاسخ تخمدان					
تعداد بیماران	۲۶	۲۶	۲۳	۲۳	
E2 در روز HCG (پیکوگرم/میلی لیتر)	۸۴۴ ± ۱۳۶	۹۰۳ ± ۳۴۶	۸۰۰ ± ۱۸۴	۹۲۶ ± ۴۶۶	۰/۹۸
مجموع واحد FSH (واحد بین‌المللی)	۳۹۰۰ ± ۱۳۴۲	۴۰۰۶ ± ۱۱۲۴	۳۲۰۰ ± ۸۳۰	۳۵۳۰ ± ۱۱۰۰	۰/۱۱
فولیکول‌های ≤۱۴ میلی‌متر در روز HCG	۲/۴۶ ± ۰/۸۱	۲/۶۰ ± ۰/۶۳	۱/۳۹ ± ۰/۹۸	۱/۱۴ ± ۰/۵۲	۰/۱۲
بازیابی تخمک					
تعداد بیماران	۱۹	۱۹	۱۴	۱۴	
کل تخمک‌ها	۳/۶۰ ± ۱/۰۵	۵ ± ۲/۰۵	۳ ± ۱/۵۵	۵/۳۱ ± ۳/۵۴	۰/۸۰
انتقال داده شده (تعداد)	۱۶	۱۶	۱۰	۱۰	
بارداری بیولوژیکی (تعداد)	۲	۴	۱	۳	
بارداری بالینی (تعداد)	۰	۲	۰	۳	

روز سوم و روز اول تحریک در دو گروه در شکل ۱ نشان داده شده است.

اثر استفاده از ژل تستوسترون ابتدا با تجزیه و تحلیل پارامترهای تخمدان در هر دو گروه در چرخه درمان اندازه‌گیری شد. ۳۳ بیمار دارای معیارهای تجویز HCG بودند و برای آن ها تخمک‌یابی انجام شد که ۱۴ نفر در گروه مداخله و ۱۹ نفر در گروه دارونما بودند. همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است انتقال جنین برای ۱۶ بیمار در گروه دارونما و ۱۰ بیمار در گروه مداخله انجام شد که منجر به ۴ حاملگی بیولوژیک در گروه دارونما و ۳ حاملگی بیولوژیک در گروه مداخله شد و منجر به ۳ و ۲ حاملگی بالینی به ترتیب در گروه دارونما و مداخله گردید. این نتایج در جدول ۲ نیز نشان داده شده است.

اثر تجویز ژل بر پاسخ تخمدان به FSH در شکل ۲ نشان داده شده است.

جدول ۳ نتیجه شمارش فولیکول آنترال را بین گروه مداخله و دارونما در طول مطالعه نشان می‌دهد. تعداد کل فولیکول‌ها بین دو گروه در روز سوم سیکل کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت (p= ۰/۴۷۶). تعداد فولیکول‌های ۱۴-۱۰ میلی‌متری و فولیکول‌های کمتر از ۱۰ میلی‌متر بین گروه‌های مداخله و دارونما در روز اول مصرف تستوسترون به صورت معناداری متفاوت بود (به‌ترتیب ۰/۰۰۳ و ۰/۰۳۳)، با این حال تعداد فولیکول‌های > ۱۴ میلی‌متر بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت (p> ۰/۰۵). تعداد فولیکول‌های > ۱۴ میلی‌متر و فولیکول‌های ۱۴-۱۰ میلی‌متر بین گروه مداخله و دارونما هر دو در روز تحریک HCG به صورت

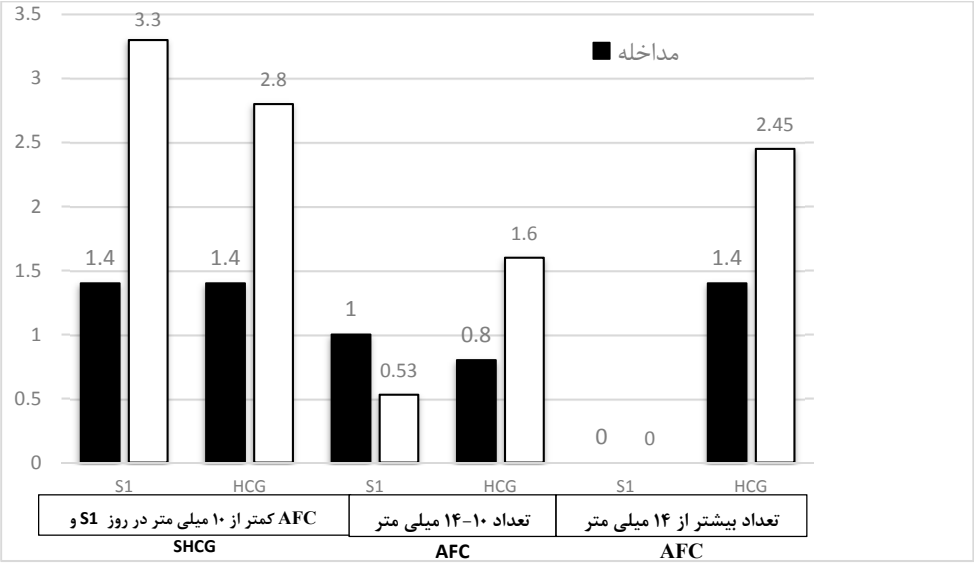
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

معناداری متفاوت بود (p< ۰/۰۵) (جدول ۳).

AFC در روز ســـوم و تحریک در روز اول، در بیماران دو گروه در شکل ۳ نشان داده شده است.

همه بیماران در طول مطالعه با در نظر گرفتن عوارض جانبی احتمالی ا ستفاده از ژل تحت نظر قرار گرفتند. ۴ بیمار در گروه مداخله خارش، ۱ مورد پوســته ریزی و ۱ مورد آکنه گزارش کردند. هیچ عارضـــه جانبی دیگری توسط بیماران گزارش نشد. ۳ بیمار در گروه دارونما نیز

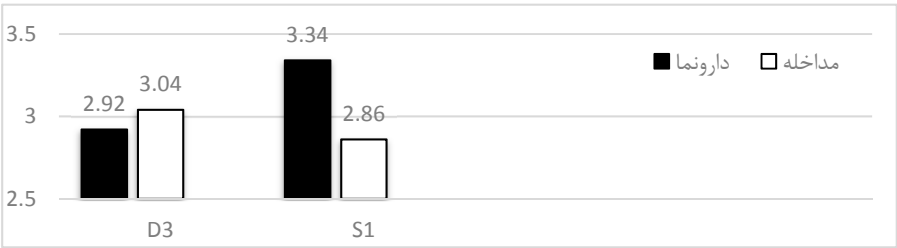


شـــکل ۲- اثر تجویز ژل بر پاســخ تخمدان به FSH (مقادیر در چرخه درمان در روز ۱ تحریک (S1) و در روز HCG (SHCG) تعیین می‌شـود. نتایج به صورت میانگین + ۹۵٪ فاصله اطمینان بیان می‌شود. تعداد فولیکول‌ها به سه زیر گروه تقسیم می‌شود: فولیکول‌های آنترال (<۱۰ میلی‌متر)، فولیکول‌های با اندازه متوسط (۱۰-۱۴ میلی‌متر) و فولیکول‌های بزرگ (بیش از ۱۴ میلی متر). ۲۶= تعداد در گروه پلاسبو و ۲۳ = تعداد در گروه تستوسترون).

جدول ۳- مقایسه تعداد فولیکول آنترال بین گروه مداخله و دارونما

زمان		دامنه میانگین		سطح آماری	ارزش p
		درمان	دارونما	یومن ویتنی	
روز سوم	مجموع (میلی متر)	۲۶/۳۰	۲۳/۸۵	۲۶۹	۰/۴۷۶
استفاده از ژل تستوسترون در	> ۱۴	۲۵	۲۵/۰۰	۲۹۹	۱/۰۰۰
روز اول	۱۴-۱۰	۳۰/۴۸	۲۰/۱۵	۱۷۳	۰/۰۰۳
	< ۱۰	۲۰/۷۰	۲۸/۸۱	۲۰۰	۰/۰۳۳
روز تحریک HCG	> ۱۴	۱۷/۷۰	۳۱/۴۶	۱۳۱	۰/۰۰۱ > *
	۱۴-۱۰	۲۰/۰۹	۲۹/۳۵	۱۸۶	۰/۰۰۱ *
	< ۱۰	-	-	-	-

* سطح معناداری ۰/۰۵



شکل ۳- AFC در روز سوم و تحریک در روز اول

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

خارش را گزارش کردند. هیچ عارضه جانبی دیگری توسط بیماران این گروه گزارش نشده است.

بحث

این کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور کنترل شده با دارونما نشان داد که تجویز تستوسترون باعث افزایش پاسخ تخمدانی به FSH در زنان با سابقه ناباروری طولانی مدت و پاسخ ضعیفی به درمان‌های رایج باروری نمی‌شود. در واقع، افزایش غلظت تستوسترون پلاسما قبل از تجویز FSH در درمان‌های باروری مانند IVF هیچ تاثیری بر پاسخ تخمدان نداشت. این نتیجه مشابه مطالعه کاسون و همکاران (۱۵) بود. در زنان با سابقه ناباروری طولانی مدت، به ویژه نزدیک به ۴۰ سالگی، میزان موفقیت در درمان‌های کمک باروری مانند IVF کاهش می‌یابد. یکی از دلایل متعددی که منجر به این موضوع می‌شود می‌تواند کاهش سرعت فولیکولوژنز و کاهش پاسخ تخمدان به FSH باشد. بنابراین، با بررسی سایر عوامل مؤثر بر این فرآیند، می‌توان میزان موفقیت در درمان‌های کمک باروری را در این بیماران افزایش داد (۳).

تعداد زیادی از مطالعات تأثیر آندروژن‌ها را بر عملکرد تخمدان ثابت کرده است. تجویز دوزهای بالای تستوسترون و در نتیجه افزایش غلظت پلاسمایی آن می‌تواند منجر به سندرمی به نام سندرم تخمدان پلی کیستیک (Polycystic ovary syndrome-PCO) در این بیماران شود (۱۶و۱۷). این افزایش غلظت پلاسمایی می‌تواند منجر به افزایش تعداد فولیکول‌های کوچک آنترال در زنان نیز شود. از طرفی همزمان با افزایش سن، ترشح آندروژن از تخمدان‌ها کاهش می‌یابد و در حالی که زنان به سن یائسگی نزدیک می‌شوند تا حدودی به صفر می‌رسد (۱۸)؛ البته مشخص شده است که میزان موفقیت درمان‌های کمک باروری در این موارد نسبت به زنان در سنین پایین‌تر بسیار کمتر است. مطالعات زیادی بر روی حیوانات و انسان‌ها به منظور ارزیابی اثر افزایش غلظت تستوسترون پلاسما بر روند فولیکوژنز و پاسخ تخمدان به FSH انجام شده است (۱۹). در این مطالعه، تعداد فولیکول‌های آنترال در گروه تستوسترون در روز تحریک HCG بیشتر بود.

زلنزیک و همکاران (۲۰) نشان دادند که تجویز تستوسترون و دی هیدروتستوسترون تأثیر مثبتی بر فولیکولوژنز در میمون رزوس ندارد. وندولا و همکاران (۱۹) همچنین نشان دادند که افزایش غلظت تستوسترون پلاسما در میمون رزوس منجر به افزایش رشد فولیکولی در تخمدان‌ها می‌شود. با توجه به این که بین غلظت و نوع هورمون‌های جنسی در حیوانات و انسان‌ها تفاوت‌های زیادی وجود دارد، مطالعاتی بر روی انسان نیز انجام شده است. اولین مطالعه نشان دهنده تأثیر مثبت آندروژن‌ها بر عملکرد تخمدان توسط کاسون و همکاران (۱) انجام شد. در این مطالعه مشخص شد که تجویز DHEA می‌تواند تأثیر مثبتی بر پاسخ تخمدانی به FSH در زنان ۳۵ تا ۴۰ ساله داشته باشد. یک کارآزمایی بالینی توسط ماسین و همکاران (۳)، مشخص کرد که کاربرد ژل تستوسترون هیچ اثر مثبت کلی بر پاسخ تخمدانی به FSH در زنان با سابقه ناباروری و پاسخ ضعیف تخمدانی ندارد. بر اساس این مطالعه، یافته‌های حاضر نیز همین نتیجه را نشان می‌دهد.

هدف از این مطالعه بررسی تأثیر مصرف ژل تستوسترون بر پاسخ تخمدان به FSH بود. با توجه به گستردگی نتایج و نبود اطلاعات مناسب در این زمینه، این پژوهش با روش کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور کنترل شده با دارونما، این فرضیه را بررسی کرد که نتایج مشابه نتایج مطالعه و همکاران(۳) بود. به این معنی که با افزایش غلظت پلاسمایی تستوسترون در زنان، افزایش قابل توجهی در پاسخ تخمدان به FSH مشاهده نشد. در مطالعات قبلی نتایج متناقضی در مورد ارتباط بین سطح تستوسترون و میزان پاسخ تخمدان به FSH و موفقیت درمان‌های کمک باروری وجود داشت. به عنوان مثال، فراتارلی و همکاران یک رابطه منفی بین غلظت تستوسترون پلاسما و دوز مورد نیاز FSH برای باروری نشان دادند (۲۱). باربیری و همکاران (۲۲) همچنین رابطه مثبتی بین غلظت پلاسمایی تستوسترون و تعداد تخمک‌های بازیابی شده در زنانی که برای اولین بار تحت IVF قرار گرفتند، نشان دادند.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از ژل تستوسترون قبل از تجویز FSH در درمان‌های کمک باروری، تأثیر معناداری بر افزایش پاسخ تخمدان به FSH و میزان موفقیت این درمان‌ها ندارد. در واقع، این سطح از غلظت پلاسمایی تستوسترون تنها برای افزایش فرآیند فولیکولوژنز و بهبود درمان‌های کمک به باروری کافی نیست. بنابراین، مطالعات بیشتری باید با استفاده از ارزیابی این موضوع انجام شود. نتایج این مطالعه می تواند دلایل مختلفی داشته باشد. مهم ترین آن‌ها غلظت نرمال تستوسترون پلاسما در شرکت کنندگان از ابتدا است، و ممکن است لازم باشد چندین مطالعه در آینده انجام شود که به طور خاص تأثیر تجویز تستوسترون را بر روی زنان با غلظت پایین تستوسترون در پلاسما ارزیابی کند.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از زحمات اساتید راهنما و مشاور و همچنین پرسنل محترم بیمارستان شهید بهشتی اصفهان تقدیر و تشکر می‌شود.

References

1. Casson P, Lindsay M, Pisarska M, Carson S, Buster J. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. Hum Reprod. 2000;15(10):2129-32.

2. Tarlatzis B, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. Hum Reprod Update. 2003;9(1):61-76.

3. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf J, Hugues JN. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique—a prospective, randomized, double-blind study. Hum Reprod. 2006;21(5):1204-11.

4. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(8):2951-6.

5. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJ. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. Fertil Steril. 2009;91(3):705-14.

6. Scheffer GJ, Broekmans FJ, Dorland M, Habbema JD, Looman CW, te Velde ER. Antral follicle counts by transvaginal ultrasonography are related to age in women with proven natural fertility. Fertil Steril. 1999;72(5):845-51.

7. Ferraretti A, La Marca A, Fauser B, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response'to ovarian stimulation for in vitro fertilization: The Bologna criteria. Hum Reprod. 2011;26(7):1616-24.

8. Adashi EY, Resnick CE, Hernandez ER, Hurwitz A, Roberts CT, Leroith D, et al. Insulin□like Growth Factor I as an Intraovarian Regulator: Basic and Clinical Implicationsa. Ann New York Acad Sci. 1991;626(1):161-8.

9. Homburg R, Eshel A, Abdalla H, Jacobs H. Growth hormone facilitates ovulation induction by gonadotrophins. Clin Endocrinol. 1988;29(1):113-7.

10. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, Jones GS. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. J In Vitro Fertiliz Embryo Transfer. 1989;6(5):285-9.

11. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelman JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. J Clin Endocrinol Metab. 1984;59(3):551-5.

12. Rivera-Woll L, Papalia M, Davis S, Burger H. Androgen insufficiency in women: diagnostic and therapeutic implications. Hum Reprod Update. 2004;10(5):421-32.

13. Diamond P, Cusan L, Gomez J, Belanger A, Labrie F. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. J Endocrinol. 1996;150(3 Suppl): S43-S50.

14. Haning Jr R, Hackett RJ, Flood CA, Loughlin J, Zhao QY, Longcope C. Plasma dehydroepiandrosterone sulfate serves as a prehormone for 48% of follicular fluid testosterone during treatment with menotropins. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(5):1301-7.

15. 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.

16. Amirikia H, Savoy-Moore R, Sundareson A, Moghissi K. The effects of long-term androgen treatment on the ovary. Fertil Steril. 1986;45(2):202-8.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]

17. Pache T, Chadha S, Gooren L, Hop W, Jaarsma K, Dommerholt H, et al. Ovarian morphology in long□term androgen□treated female to male transsexuals. A human model for the study of polycystic ovarian syndrome? Histopathology. 1991;19(5):445-52.
18. Piltonen T, Koivunen R, Ruokonen A, Tapanainen JS. Ovarian age-related responsiveness to human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88(7):3327-32.
19. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J Clin Invest. 1998;101(12):2622.
20. Zeleznik AJ, Little-Ihrig L, Ramasawamy S. Administration of dihydrotestosterone to rhesus monkeys inhibits gonadotropin-stimulated ovarian steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(2):860-6.
21. Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. Fertil Steril. 2004;81(6):1713-4.
22. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. Fertil Steril. 2005;83(2):302-8.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2025-12-29]

[DOI: 10.47176/rjms.30.149]