

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۱۲۶۵۲



دانشگاه علوم پزشکی کرمان
دانشکده پزشکی افضلی پور

پایان نامه جهت دریافت دکترای تخصصی
دکترای تخصصی زنان

عنوان:

بررسی نتایج رژیم درمانی گنادوتروپین با دوز پایین به روش افزایشی یا
Low-Dose Step-Up و مقایسه آن با روش رژیم درمانی ترکیب کلومیفن سیترات
و گنادوتروپین در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک نابارور مراجعه کننده به
کلینیک ناباروری بیمارستان افضلی پور

استاد راهنما

سرکار خانم دکتر ویکتوریا حبیب زاده

پژوهش و نگارش

دکتر لیدا سعید

۱۳۸۸ / ۹ / ۴

کتابخانه اساتید بزرگ علمی ایران
تهران

بهار ۸۸

۱۲۷۵۶۲



وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی
 دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی کرمان
 دانشکده پزشکی - آموزش بالینی

نمره نهایی دفاع از پایان نامه

پایان نامه تحصیلی خانم دکتر لیدا سعید

در تاریخ 1388/2/27 با حضور اساتید راهنما و اعضای محترم هیئت داوری دفاع و با میانگین نمره 20
 مورد تایید قرار گرفت.

سمت

دانشیار

استاد یا استادی راهنما

خانم دکتر ویکتوریا حبیب زاده

Handwritten signature and stamp of the supervisor
 ۲۵۲۴۳

مهر و امضای دبیر هیئت داوری

Handwritten signature and stamp of the Dean
 نظام پزشکی کرمان
 ۱۳۶۷۲

۱۳۸۸ / ۱۹ / ۱۴

معاونت درک علمی و پژوهشی
 تهیه درک

تقدیم به

مادر و پدر عزیزم

به پاس عاطفه سرشار و قلب بزرگشان که بهترین پشتیبان است
به پاس محبت‌های بی دریغشان که هرگز فروکش نمی کند

تقدیم به

همسر مهربان و صبورم

که گرمای وجودش آرامش بخش لحظه های
زندگی من است

تقدیم به

اساتید محترم زنان

که در طول دوره دستیاری در محضرشان بوده ام و مرا در
جهت رشد علمی و فرهنگی یاری نموده اند

تقدیم به

دستیاران پر تلاش زنان

که لحظه های در کنارشان بودن را هرگز فراموش

نخواهم کرد

با تقدیر و تشکر از

استاد ارجمند

سرکار خانم دکتر ویکتوریا حبیب زاده

که مرا در تهیه این پایان نامه راهنمایی فرمودند

با سپاس فراوان از

سرکار خانم دکتر ارمیتا شاه اسماعیلی

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
I.....	خلاصه فارسی
II.....	خلاصه انگلیسی
۱.....	مقدمه
۴.....	کلیات
۱۲.....	روش تحقیق
۱۵.....	نتایج و جداول
۱۹.....	بحث و نتیجه گیری
۲۳.....	منابع

خلاصه

مقدمه: نازایی یکی از مشکلات اجتماعی در جوامع مختلف از جمله کشور ما است. یکی از علل قابل درمان نازایی بیماریهای تخمدان از جمله سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) می باشد که این سندرم مهمترین علت ناباروری بدلیل عدم تخمک گذاری است. بطور مرسوم کلومیفن سیترات بعنوان اولین خط مداخله تحریک تخمک گذاری در این بیماران در نظر گرفته می شود. در بیمارانی که به کلومیفن مقاوم هستند استفاده از گنادوتروپینهای انسانی (HMG) بعنوان یکی از گزینه های درمانی مشخص و یا بعنوان قدم بعدی القای تخمک گذاری می باشد. هدف از درمان آزاد شدن یک تخمک در سیکل است. درمان در مقادیر معمول گنادوتروپین موثر می باشد اما با میزان بالای چند قلوبی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) همراه است. در این مطالعه اثرات تحریک تخمک گذاری با دوز پایین گنادوتروپین به روش افزایشی (Low-dose step-up) و درمان متناوب کلومیفن سیترات و گنادوتروپین در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی: تعداد ۸۴ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات انتخاب شدند. این بیماران بصورت تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند یک گروه تحت درمان با دوز پایین گنادوتروپین به روش افزایشی و گروه دیگر تحت درمان با کلومیفن سیترات و دوز معمول گنادوتروپین قرار گرفتند. بیماران در طی تحریک با سونوگرافی واژینال کنترل می شدند و میزان حاملگی، سیکلهای تک فولیکولی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، چند قلوبی و موارد لغو سیکل و عدم پاسخ در ۲ گروه مقایسه شدند.

یافته ها: در گروه درمانی با دوز پایین گنادوتروپین میزان حاملگی و سیکلهای تک فولیکولی بیشتر و میزان چندقلوبی کمتر از دوز معمول گنادوتروپین بود. (البته تفاوت معنی دار نبود) میزان OHSS در گروه با دوز پایین بطور معنی داری کمتر بود. میزان آمپول مصرف شده و طول دوره درمان در گروه با دوز معمول کمتر بود.

میانگین موارد حذف سیکل و عدم پاسخ در ۲ گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: اگر چه میزان آمپولهای مصرف شده و طول دوره درمان در گروه با دوز پایین گنادوتروپین بیشتر بود ولی ما توانستیم به میزان حاملگی بالاتر و عوارض کمتر منجمله OHSS و چند قلوبی دست یابیم. بنابراین این روش می تواند بعنوان اولین قدم درمانی در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن سیترات مورد استفاده قرار گیرد.

واژه های کلیدی: تحریک تخمک گذاری، سندرم تخمدان پلی کیستیک، گنادوتروپین

Abstract

Introduction: Infertility is considered as a social problem in different societies like our country, Iran. Among treatable causes of infertility, ovary diseases such as Poly Cystic Ovary Syndrome can be mentioned which is the main cause of infertility due to anovulation. Customarily, clomiphen citrate is regarded as the first line of intrusion in ovulation induction in these patients. In patients resistant to clomiphen, using human gonadotropins (HMG) is recommended as a specific treatment alternative or the next step to induce ovulation. The aim of treatment is to release one ovule in each cycle. It is effective in normal amount of gonadotropin, however, results in high probability of multiple pregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome. In this study, impacts of ovulation stimulation with low-dose step-up gonadotropin and sequential treatment with clomiphen citrate and gonadotropin on PCOS patients who are resistant to clomiphen citrate have been studied.

Materials and Methods: 84 PCOS patients resistant to clomiphen citrate were selected. They were put into two groups randomly, one of which were treated with low-dose step-up gonadotropin and the other with clomiphen citrate and normal dose gonadotropin. Patients were controlled by vaginal sonography during the induction and range of pregnancy, single-follicular cycles, ovarian hyperstimulation syndrome, multiple pregnancy and cases of cycle cancellation and poor responses were compared in two groups.

Results: In the group treated with low-dose step-up gonadotropin, probability of pregnancy and single-follicular cycles was higher and probability of multiple pregnancy was lower than the group treated with normal dose gonadotropin. The difference was not significant. Moreover, OHSS was significantly lower in the group with low-dose. The amount of injection used and length of treatment was lower in group treated with normal dose. The mean of cases of cycle cancellation and poor responses had no significant difference in two groups.

Conclusion: Although the amount of injections and length of treatment was more in the group treated with low-dose step-up gonadotropin, we could manage to achieve higher probability of pregnancy and lesser side effects such as OHSS and multiple pregnancy. Therefore, this method can be used as the first therapeutic step in PCOS patients resistant to clomiphen.

Key words: Ovulation Induction, Poly Cystic Ovary Syndrome, Gonadotropin.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS: polycystic ovary syndrome) یک اختلال اندوکراین است که شایعترین علت ناباروری با منشا تخمدانی در خانم‌ها می‌باشد و ۱۰-۱۵٪ زنان سنین باروری را درگیر می‌کند (۱). در زنان مبتلا به PCO می‌توان بصورت طبی یا جراحی اقدام به القای تخمک گذاری کرد. بطور مرسوم کلومیفن سیترات (کلومید) به عنوان اولین خط مداخله در القای تخمک گذاری در نظر گرفته می‌شود (۲). ۲۰٪ بیماران مقاوم به کلومیفن می‌باشند. استفاده از گنادوتروپینهای برونزا یکی از گزینه‌های درمانی مشخص می‌باشد (۳) همانند زنان مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری مقاوم به کلومیفن و دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز عموماً به تحریک با گنادوتروپینها پاسخ می‌دهند. از طرف دیگر استفاده از گنادوتروپینها با افزایش ریسک سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (Ovarian hyper stimulation syndrome: OHSS) و حاملگی چندقلویی و خطرات ناشی از آن‌ها می‌باشد (۲ و ۳) که در بیماران PCO خطر OHSS بیشتر می‌باشد. به همین ترتیب در استفاده توام کلومید و گنادوتروپین نیز خطرات مذکور وجود دارند. جهت کاهش این عوارض رژیم‌های درمانی متعددی پیشنهاد شده است که یکی از آن‌ها رژیم درمانی با مقدار پایین گنادوتروپینها به روش افزایشی می‌باشد. هدف از این رژیم تولید یک فولیکول، کاهش خطر چندقلویی و کاهش خطر OHSS می‌باشد (۳). هدف اصلی از تجویز گنادوتروپین با دوز کم، تحریک یک فولیکول غالب (Recruitable follicle) است. در بیماران PCO از آنجا که فولیکولهای کوچک در هر دو تخمدان وجود دارند، با مقادیر معمول گنادوتروپین تعداد زیادی از فولیکولها شروع به رشد کرده و بیمار را در معرض خطر جدی OHSS قرار می‌دهد (۲). هدف از درمان تک تخمک گذاری القا تکامل یک فولیکول قابل تخمک گذاری برای ایجاد حاملگی در محیط داخل بدن است. به این ترتیب با آزادسازی یک تخمک سالم به وضعیت طبیعی و مشابه یک سیکل قاعدگی عادی نزدیک می‌شویم (۴).

در مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است OHSS چندقلویی، هزینه و ناراحتی ناشی از سیکلهای لغو شده با رژیم با دوز پایین، کمتر میشود. در دهه ۱۹۸۰ بعضی مطالعات اولیه کاربرد درست مقادیر کم و طولانی FSH را برای القای تخمک گذاری یک فولیکول گزارش نمودند (۵ و ۶). در مطالعات دیگر توصیه به

شروع FSH ۷۵ واحد در روز شده است (۷). پس از آن نظرات بر روی استفاده از مقادیر کمتر از ۷۵ واحد معطوف شده است (۳۵-۷۵ واحد) (۸). در مطالعه ای فرانک و همکارانش میزان حاملگی را ۵۰ درصد و میزان چندقلویی را ۵ درصد و میزان OHSS را ۱۰-۵ درصد گزارش نمودند. او مهمترین مزیت این روش را در محدودیت تکامل چند فولیکول و در نتیجه میزان پایین چندقلویی و OHSS یافت (۹).

در یک مطالعه در سال ۲۰۰۳ در مقایسه روش step-up با روش درمانی دیگر، پروتکل افزایشی بعنوان یک روش مطمئن و ایمن با موفقیت بیشتر مطرح شد (۱). در سال ۲۰۰۵ بلاک و همکارانش اولین انتخاب درمانی را در بیماران مقاوم به کلومیفن روش افزایشی گنادوتروپین مطرح کردند آن ها ذکر کردند که تقریباً در تمام بیماران با شاخص توده بدنی بالا، مقاوم به کلومیفن و مقاوم به انسولین که دوز بیشتری از گنادوتروپین را نیاز دارند بعد از دستیابی به دوز مناسب، تخمک گذاری صورت می گیرد و میزان کلی حاملگی را ۶۰-۵۰٪ تخمین زدند. البته خاطرنشان کردند که در بیماران چاق و مقاوم به انسولین و سن بالاتر میزان حاملگی کمتر است (۱۰).

در مطالعات دیگر نیز روش step-up را بعنوان یک روش موثر جهت تخمک گذاری مونوفولیکولر در زنان بدون تخمک گذاری مطرح کردند (۸ و ۱۱ و ۱۲ و ۱۳ و ۱۴).

تحقیق حاضر با هدف استفاده از گنادوتروپین به میزان دوز شروع ۵۰ واحد روزانه و سپس با افزایش تدریجی (۳۵-۷۵) واحد روزانه در جهت تولید یک فولیکول انجام شده است. با توجه به اینکه رژیم مرسوم کلومید و گنادوتروپین و سپس انجام IUI (Intra uterine insemination) در مرکز درمان ناباروری افضلی پور خطر OHSS و درصد بالای لغو سیکل همراه بود بر آن شدیم تا رژیم با دوز پایین را بر روی بیماران PCO مطالعه کنیم و با توجه به اینکه استفاده از دوزهای پایین گنادوتروپین در مرحله مطالعه و تحقیق است در صورتیکه نتایج قابل قبول باشند به رژیم روتین برای انجام IUI در بیماران PCO موردنظر واقع شود.

کلیات

ناباروی

بطور کلی منظور از ناباروری این است که یک زوج به مدت یکسال نزدیکی محافظت نشده داشته باشند و حاملگی حاصل نشود. تقریباً ۹۰-۸۵٪ زوجهای جوان سالم در مدت ۱ سال حامله می شوند. بنابراین ناباروری در ۱۵-۱۰٪ زوجها دیده می شود و بخش مهمی از طبابت بالینی بسیاری از پزشکان محسوب می شود. هر گونه ارزیابی ناباروری با اخذ شرح حال دقیق و معاینه فیزیکی شروع می شود. این رویکرد علائم و نشانه های مطرح کننده علل اختصاصی ناباروری را مشخص می کند و به معطوف کردن ارزیابی مهمترین علل یا عوامل ناباروری کمک می کند (۳).

علل ناباروری عبارتند از:

- ۱- عامل مردانه ۴۰-۲۵٪
- ۲- عامل زنانه ۵۵-۴۰٪
- ۳- وجود هر ۲ عامل مردانه و زنانه ۱۰٪
- ۴- ناباروری غیر قابل توجیه ۱۰٪

علل ناباروری زنانه شامل عوامل تخمدانی، رحمی، لوله ای و مربوط به سرویکس می باشند که در این میان علل تخمدانی ۴۰-۳۰٪ موارد را به خود اختصاص می دهند (۲). اختلال عملکرد تخمک گذاری در زوجهای جوان شایعتر از زوجهای مسن است. شدت اختلال ممکن است به حدی باشد که خود به تنهایی بازدارنده حاملگی باشد و یا صرفاً نقش یک عامل تأثیرگذار را ایفا کند (۳).

در تمام زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری حداقل باید درجاتی بررسی مقدماتی برای رد کردن اختلالات مهمی که قبل از شروع درمان نیازمند توجه هستند و نیز برای شناسایی موفقترین شکل درمان انجام شود. صرفنظر از روش تشخیص عدم تخمک گذاری، زنان مبتلا به اختلال عملکرد تخمک گذاری آشکارا کاندید القای تخمک گذاری هستند (۲). رویکرد بالینی به القای تخمک گذاری نیازمند شناسایی علل عدم تخمک گذاری می باشد. تقسیم بندی توسط سازمان جهانی بهداشت در مورد اختلالات تخمک گذاری امکان مداخله درمانی مناسب را فراهم می کند. گروه II در این تقسیم بندی شامل اختلال عملکرد هیپوتالاموس-هیپوفیز می باشد که این گروه زنان مبتلا به آمنوره یا اولیگومنوره را در برمی گیرد. در این زنان در شرایط عادی

غلظت طبیعی استروژن، پرو لاکتین و FSH دیده می شود. زنان مبتلا به نوع کلاسیک تخمدانهای پلی کیستیک و عدم تخمک گذاری جزو این گروه هستند (۱۵).

سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS)

PCOS شایعترین علت عدم تخمک گذاری (anovulation) و تخمک گذاری کم (oligoovulation) هم در جمعیت عمومی و هم در زنان مبتلا به ناباروری است (۱) و تقریباً ۱۲-۴٪ زنان سنین باروری را درگیر می کند (۱۶).

معیارهای تشخیصی PCOS شامل هیپرآندروژنمی و عدم تخمک گذاری مزمن در صورت رد بیماریهای دیگر منجمله آدرنال (مانند هیپرپلازی مادرزادی غده فوق کلیه)، تخمدان (مانند نئوپلاسم ترشح کننده آندروژن) و هیپوفیز (مانند هیپرپرولاکتیمی) می باشد (۱۷). در اروپا یک کرکتریای تشخیصی دیگر شامل تخمدانهای پلی کیستیک در سونوگرافی می باشد.

گر چه اکثر زنان PCOS دچار تخمدانهای پلی کیستیک هستند با این حال در ۲۰-۱۰٪ زنان نرمال از نظر آندوکراین نیز نمای PCOS دیده می شود. بنابراین اصطلاح PCOS باید تنها جهت بیماری که دچار عدم تخمک گذاری و هیپرآندروژنمی هستند بکار رود (۱۷و۱).

القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS

القای تخمک گذاری به صورت زیر تعریف می شود: درمان دارویی برای آزاد شدن یک تخمک در هر سیکل در زنانی که بطور منظم تخمک گذاری نمی کنند یا فاقد تخمک گذاری هستند.

در زنان مبتلا به PCOS می توان به صورت طبی یا جراحی به القای تخمک گذاری دست یافت. پروتکل ثابتی برای این القا وجود ندارد روش القا براساس کارآیی، هزینه و خطرات و عوارض همراه انتخاب می شود (۱۵) و منطقی این است که ابتدا از روشی با کمترین خاصیت تهاجمی و سپس از روشهای تهاجمی تر استفاده شود (۲).

صرفنظر از نوع درمان مورد استفاده، مطلب مهمی که باید به زوجین گفته شود این است که احتمال حاملگی، نوعی احتمال تجمعی است. به محض اینکه انجام تخمک گذاری با یک درمان خاص ثابت شده، بیماران باید از نظر ذهنی برای ادامه آن رژیم حداقل به مدت ۳ سیکل آماده شوند. باید این نکته را یادآوری کرد که حتی در زوجهایی که هیچ مشکلی ندارند احتمال حاملگی در هر سیکل فقط ۲۵-۲۰٪ است (۲).

کلومیفن سیترات

بطور مرسوم کلومیفن سیترات به عنوان اولین خط مداخله در القای طبی تخمک گذاری در بیماران مبتلا به PCOS در نظر گرفته می شود که بعنوان یک تنظیم کننده انتخابی رسپتور استروژن عمل می کند و بسته به بافت هدف دارای اثرات آگونیست و آنتاگونیستی استروژن می باشد (۱۸). استفاده از کلومیفن سیترات عموماً با پیامدهای عالی در القای تخمک گذاری همراه است تقریباً ۸۰٪ از بیمارانی که به درستی انتخاب شده اند بطور موفقیت آمیز تخمک گذاری می کنند (۱۹). در یک بررسی بر روی ۵۰۰۰ بیمار تحت درمان با کلومیفن، میزان تخمک گذاری ۷۳٪ و میزان حاملگی ۳۶٪ بود. تفاوت بین تخمک گذاری و میزان حاملگی ممکن است به علت اثرات ضد استروژنی کلومیفن روی موکوس سرویکس و اندومتر باشد (۱۸). اکثر حاملگی های ناشی از کلومیفن سیترات در ۶ ماه اول درمان ایجاد می شود (۲).

عوارض جانبی کلومیفن: کلومیفن عموماً بسیار خوب تحمل می شود. عوارض جانبی خفیف نسبتاً شایع می باشند اما به ندرت به حدی مقاوم یا شدید هستند که قطع درمان را الزامی می سازند. گر گرفتگی گذرا تقریباً در ۲۰-۱۰٪ زنان درمان شده رخ می دهد. نوسانهای خلقی نسبتاً شایع هستند. از سایر عوارض جانبی خفیف و کم شیوع می توان به حساسیت پستان، احساس فشار یا درد در لگن و تهوع و سردرد اشاره کرد. اختلالات بینایی ناشایع و برگشت پذیر می باشند (۳). میزان بروز آزاد شدن چند فولیکول ۶۰-۳۵٪ است. با وجود این میزان بروز حاملگی چند قلوبی حدود ۸-۵٪ می باشد که اکثر این حاملگی ها از نوع دو قلوبی هستند و حاملگی های سه قلوبی و بالاتر نادر می باشند. تعیین دقیق میزان بروز OHSS دشوار است و بطور کلی نوع خفیف آن ناشایع و نوع شدید آن بعید است میزان سقط خود به خود و تراژوژنسیته در انسانها افزایش نمی یابد (۲ و ۳).

کلومیفن در روز ۳ تا ۵ سیکل با دوز 50 mg در روز شروع می شود و به مدت ۵ روز ادامه می یابد در صورتیکه در سیکل اول درمان تخمک گذاری رخ ندهد دوز به 100 mg افزایش داده می شود. بنابراین دوزها به مقدار 50 میلی گرم تا حداکثر روزانه 250 میلی گرم افزایش داده می شود تا تخمک گذاری حاصل شود (۱۸) اگر فولیکول غالب ایجاد شود اما افزایش ناگهانی LH بطور خو به خود رخ ندهد از $10,000 \text{ HCG}$ واحد بصورت داخل عضلانی می توان برای القاء بلوغ نهایی فولیکول استفاده کرد و سپس با توجه به مرحله رشد فولیکولی توصیه به نزدیکی زمان بندی شده (Timed intercourse) یا IUI (تلقیح داخل رحمی) کرد (۲). تعداد سیکلهای تجویز کلومید نباید متجاوز از ۶ سیکل باشد چون بعد از ۶ سیکل علیرغم تخمک گذاری منظم میزان حاملگی کاهش می یابد (۱۸).

با توجه به اینکه ۲۰-۱۵٪ بیماران مقاوم به کلومیفن می باشند (۲۰). از گزینه های درمانی جایگزین مانند درمان با گنادوتروپین، درمان طولانی مدت تر با کلومیفن (۱۰-۷ روز)، درمانهای ترکیبی و سایر درمانها می توان استفاده کرد (۳).

گنادوتروپین های برونزا

در مواردی که بیماران PCOS درمان با کلومیفن در دستیابی به تخمک گذاری با شکست مواجه می شوند استفاده از گنادوتروپین های برونزا یکی از گزینه های درمانی مشخص و یا بعنوان قدم بعدی القای تخمک گذاری می باشد (۱).

FSH یک هورمون است که رشد فولیکول و بلوغ اووسیت را تحریک می کند (۲۱). HMG (Human Menopausal Gonadotrophin) عصاره ای است که در هرآمیپول آن 75 واحد FSH و 75 واحد LH وجود دارد و جهت القای تخمک گذاری بکار می رود (۳).

رژیمهای درمانی گنادوتروپین: گنادوتروپین های برونزا بعنوان مکمل یا جایگزین گنادوتروپین های خود زن عمل می کنند. برای درمان موفقیت آمیز با این ماده، وجود بافت عملکردی تخمدان ضرورت دارد چون فعالیت اصلی گنادوتروپین ها بر روی خود تخمدان اعمال می شود. پاسخ به گنادوتروپین های از فردی به فرد دیگر متفاوت است حتی یک فرد ممکن در سیکلهای مختلف پاسخ متفاوتی به یک نوع رژیم گنادوتروپینی بدهد. با اینکه ارتباط مستقیمی بین وزن بدن و دوز مورد نیاز وجود دارد حتی در زنان چاق نیز نمی توان آستانه پاسخ را در یک فرد خاص بطور قابل اعتماد پیش بینی کرد (۲).

در رژیم معمول گنادوتروپین، HMG به میزان ۷۵-۱۵۰ واحد روزانه تزریق می شود و پس از ۴-۷ روز تحریک سونوگرافی تخمدان برای تعیین تعداد اندازه فولیکولهای در حال تکامل ضرورت دارد و سپس براساس شرایط افزایش داده می شود (۲۲) و دفعات بررسی به ۲-۱ روز یکبار افزایش داده می شود. هنگامی که میانگین قطر فولیکول به ۱۸-۱۵ رسید برای تحریک آزاد شدن تخمک اقدام به تجویز HCG می شود. در این روش میزان القای تخمک گذاری ۹۰٪ و میزان باروری در هر سیکل ۱۵-۵٪ و میزان تجمعی حاملگی ۳۰-۶۰٪ می باشد نتایج عمدتاً براساس پاریده تغییر نمی کند. در زنان ۳۵ ساله و مسن تر میزان حاملگی بطور قابل توجهی کمتر از زنان جوانتر است (۳). در یک مطالعه در فرانسه میزان حاملگی ۲۰٪ و سیکلهای تک فولیکولی ۲۷٪ بود با توجه به اینکه در این روش هر ۴-۷ روز ۷۵ واحد دوز افزایش داده می شود بخاطر حساسیت زیاد PCO به تحریک گنادوتروپین، این روش باعث ایجاد چند فولیکول می شود و در نتیجه منجر به حاملگی چند قلبی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می شود. در درمان با گنادوتروپین میزان حاملگی چند قلبی ۱۸-۱۶٪ و حتی در بعضی مطالعات تا ۳۳٪ افزایش داشت و میزان OHSS تا ۱۱٪ نیز گزارش شد (۲۳).

در زنان مقاوم به کلومیفن که نیاز به گنادوتروپین برونزا جهت تخمک گذاری دارند ممکن است درمان متناوب با کلومیفن و گنادوتروپین مفید باشد (۲۴). در این رژیم درمان با کلومیفن به میزان ۵۰-۱۰۰ در روزهای ۵-۹ سیکل و بدنبال آن درمان با HMG صورت می گیرد. این رژیم براساس سونوگرافی واژینال تنظیم می شود.

سپس همانند سیکلهای استاندارد تحریک گنادوتروپینی درمان تحت پایش قرار می گیرد. در اکثر مطالعات میزان لقاح پذیری و باروری مشابه روش گنادوتروپین به تنهایی است ولی دوز و مدت درمان با گنادوتروپین و در نتیجه هزینه مربوط به آن واضحاً کاهش پیدا کرده است (۲۶ و ۲۵).

با توجه به اینکه زنان مبتلا به PCO اغلب به مقادیر کم تحریک گنادوتروپین بی نهایت حساس هستند از رژیم درمانی گنادوتروپین با دوز پایین به روش افزایشی (Low-dose step-up) می توان استفاده کرد. در این رژیم دوز پایین گنادوتروپین (۳۷/۵-۷۵ واحد) شروع می شود و فواصل افزایش دوز گنادوتروپین طولانی تر (۱۴-۷ روز) و میزان افزایش دوز نیز کمتر از (۳۷/۵-۷۵ واحد) رژیم استاندارد گنادوتروپین می باشد (۲۷) گر چه این روش ممکن است مدت زمان بیشتری طول بکشد در کاهش تحریک بیش از حد تخمدان حتی تا حد صفر و حاملگی چند قلوبی تا حداقل ۶٪ و هزینه و ناراحتی های ناشی از سیکلهای لغو شده موفق بوده است (۲۸).

حتی در بعضی مطالعات در این رژیم افزایش سیکلهای تک فولیکولی ۷۰٪ و میزان حاملگی در هر سیکل ۲۰٪ گزارش شده است (۲۷ و ۵).

خطرات و عوارض درمان با گنادوتروپین: از عوارض جانبی گنادوتروپین می توان سردرد، حساسیت و درد پستان، درد بدن و اختلال خلق را نام برد (۲۹). مهمترین خطر درمان با گنادوتروپین، حاملگی چند قلوبی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان است. حاملگی چند قلوبی به علت استفاده وسیع از درمانهای باروری و افزایش سن مادران نسبت زیادی از کل حاملگی های جهان را تشکیل می دهد. این حاملگی با میزان بروز بالاتر عوارض حاملگی بجز پست ترم و ماکروزومی همراه می باشد. بنابراین حاملگی های چند قلوبی در هر سنی جزء حاملگی های پر خطر هستند. از مهمترین خطرات، زایمان پره ترم است که یک نقش عمده و اساسی و موربیدیتی کوتاه مدت و بلند مدت در این نوزادان دارد میزان بالاتر IUGR و آنومالی های مادرزادی در این حاملگی ها نیز وجود دارد (۳۰). راهکارهای محافظه کارانه تخمک گذاری بیش از حد می توانند احتمالاً خطر حاملگی چند قلوبی مرتبط با گنادوتروپین را کاهش دهند.

سندرم تحریک بیش از حد تخمدان از عوارض القای تخمک گذاری با گنادوتروپین می باشد. همچنین این

سندرم گهگاه در درمان با کلومیفن و بطور نادر در حاملگی خود به خود نیز دیده می شود (۳).

OHSS نشاندهنده ترکیب بزرگی تخمدان به علت کیستهای متعدد و شیفت حاد مایع از فضای داخل

عروقی به فضای خارج عروقی می باشد و طیف پاتولوژیک گسترده ای از ناخوشی خفیف تا بیماری شدید دارد

(۳۱). براساس شدت علائم و نشانه ها و یافته های آزمایشگاهی به سه دسته خفیف، متوسط و شدید تقسیم

می شود. رویداد معمول در OHSS شامل بزرگی تخمدانها، آسیت، هیپوولمی و علائم شامل درد و ناراحتی

شکم، تهوع، استفراغ، اسهال، اتساع شکم، تنگی نفس و سایر علائم می باشد. این سندرم معمولاً بطور خود به

خود عرض ۱۴-۱۰ روز برطرف می شود ولی در صورت لقاح ممکن است طولانی تر شود و گاهی نیاز به

درمان تهاجمی و مراقبت دقیق دارد (۳۱).

کنسل شدن سیکل درمان: درمان با گنادوتروپین ممکن است به چند دلیل کنسل (لغو) شود. در صورتیکه

پاسخ به درمان با گنادوتروپین ضعیف باشد. یا در صورتیکه تعداد زیادی فولیکول ایجاد شود جهت کاهش

خطر حاملگی چندقلویی و OHSS ممکن است سیکل لغو شود (۳۲).

Intra Uterine Insemination) IUI (تلقیح داخل رحمی

IUI یک تکنیک مفید جهت دستیابی به حاملگی در زوجهایی که اختلال عملکرد جنسی دارند و

همچنین در بیماران با علل نازایی دیگر مانند نازایی با عامل سرویکال، عامل مردانه، ناباروری غیر قابل توجیه

می باشد. در زنانی که تحت القای تخمک گذاری قرار می گیرند، مطالعات نشان داده اند که میزان حاملگی در

موارد ترکیب با IUI بیشتر از القاء تخمک گذاری به تنهایی یا با نزدیکی زمان بندی شده (Timed

Intercourse) می باشد (۲۹).