مقایسه تجویز GnRH به صورت موجی(Pulsatile GnRH) با گنادوتروپین‌های انسانی(HMG+HCG) در درمان ناباروری زنان مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم: تجربه ۱۷ ساله

*دکتر محمدتقی معمارزاده I
دکتر مازیار مرادی‌لاکه II

چکیده

این مطالعه به منظور مقایسه نتیجه درمان بیماران مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم توسط GnRH به صورت موجی با گنادوتروپین‌ها(HMG+HCG) انجام شد. همچنین اثر فاکتورهایی که با شدت بیماری در ارتباط هستند (سطح سرمی FSH، LH، استرادیول و مرحله بلوغ بیمار در موقع مراجعه) روی پاسخ بیماران به درمان، مورد بررسی قرار گرفت. این مطالعه روی اطلاعات موجود(Existing data) از بیماران مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم که طی سالهای ۱۳۶۳ تا ۱۳۸۰ تحت درمان با GnRH به صورت موجی یا گنادوتروپین‌ها بودند، انجام شد. در ابتدا زنان مبتلا به آمنوره با علتهای دیگر، کنار گذاشته شدند و پس از تایید تشخیص توسط یافته‌های بالینی و پاراکلینیک، به روش غیرتصادفی تحت درمان با یکی از ۲ روش درمانی قرار گرفتند. درمان با HMG بر حسب وزن بیمار از ۱۲ تا ٦٥ ویال در هر سیکل متفاوت بود. GnRH به صورت موجی(Pulsatile) به مقدار ۲۰ میکروگرم هر ۲ ساعت برای ١٤ تا ۲۰ روز در سیکل تجویز می‌شد. پس از آنکه قطر فولیکول غالب تخمدان به ۱۸ میلیمتر می‌رسید، تجویز دارو قطع و فاز ترشحی با HCG ادامه می‌یافت. میزان بروز حاملگی ترم در مجموعه بیماران مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم تحت درمان با ۲ روش، ٦٩/٧٪ (به ازای هر زن) یا ۱۷/۲٪ (به ازای هر سیکل) بود. میزان بروز حاملگی به دنبال تجویز HMG+HCG، ۱۷/۹٪ به ازای هر سیکل و به دنبال تجویز GnRH به صورت موجی، ۱۵/۵٪ به ازای هر سیکل بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشت. بروز چند قلویی در روش تجویز GnRH به صورت موجی، به شکل معنی‌داری کمتر از تجویز HMG بود(P=۰/۰۳). هیچ موردی از سندرم تحریک بیش از حد و شدید تخمدانی (OHSS=Ovarian Hyperstimulation syndrome) در تجویز GnRH به صورت موجی دیده نشد، در حالی که میزان بروز آن به دنبال تجویز HMG، ۳٪ بود که تفاوت معنی‌دار نمی‌باشد. میزان موفقیت، در درمان زنان مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم در هر دو روش (تجویز GnRH به صورت موجی و تجویز HMG) عالی بود و تفاوت بارزی وجود نداشت اما در موارد تجویز GnRH به صورت موجی، تحریک تخمدانی و بروز عوارض کمتر بوده است.

کلیدواژه‌ها: ۱ – هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم ۲ – تجویز GnRH به صورت موجی ۳ – گنادوتروپین انسانی

I) دانشیار بیماریهای زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران (مؤلف مسئول).
II) دستیار پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

مقدمه

هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم ایدیوپاتیک یا Isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH) به علت اختلال کار هیپوتالاموس در سنتز GnRH بطور نسبی یا کامل ایجاد می‌شود که در این حالت موجهای ترشحی GnRH وجود ندارد.

در صورتی که اختلال فوق همراه با اختلال بویایی باشد، سندرم کالمن نامیده می‌شود. IHH در هر دو جنس دیده می‌شود(۳-۱) که کمبود یا فقدان موج ترشحی GnRH در زنان موجب آغاز نشدن بلوغ، قاعدگی و تخمک‌گذاری و در نتیجه نازایی می‌گردد.

بیماران ممکن است به علت ظاهر نشدن علائم بلوغ یا به علت نازایی به مراکز پزشکی مراجعه نمایند(٤).

در کشور ما به نظر می‌رسد که در اغلب موارد بیماران پس از ازدواج و به دنبال نازایی مراجعه می‌کنند. با توجه به فیزیوپاتولوژی بیماری، درمان از طریق تجویز هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) یا تجویز گنادوتروپین‌ها می‌تواند در درمان بیماران مؤثر باشد.

اولین گزارش از درمان موفقیت‌آمیز نازایی در IHH با استفاده از تجویز GnRH به صورت موجی (Pulsatile)، در سال ۱۹۸۵ توسط Compel و براساس مطالعات Knobil ارائه شد(٥). پس از آن، مقالات متعددی در زمینه اثربخشی این روش منتشر گردید(٦). امروزه استفاده از GnRH در درمان تخمدان پلی‌کیستیک(۷) همراه با HMG یا به جای آن برای جلوگیری از سندرم تحریک بیش از حد تخمدان کاربرد دارد(۹،۸). در زمینه مقایسه ۲ روش تجویز GnRH به صورت موجی و HCG + HMG در زنان مبتلا به IHH مقالات کمی وجود دارد که همگی در گروههای کوچکی از بیماران صورت گرفته است(۱٥-۱۰) تنها یک مقایسه وجود دارد که در سال ۱۹۹۳ توسط Martin و همکارانش بخوبی انجام شده است(۱۱).

این تحقیق به منظور بررسی نتیجه درمان نازایی با تجویز GnRH به صورت موجی و HCG + HMG در زنان مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم و مقایسه نتایج ۲ روش درمانی انجام شده است. ما قبلا چگونگی شروع و نتایج درمان با GnRH را در ایران منتشر کرده‌ایم(۱۷،۱٦) و نتایج این مطالعه می‌تواند در تصمیم‌گیری برای روش درمانی این بیماران در آینده مؤثر باشد.

روش بررسی

این مطالعه به شکل بررسی داده‌های موجود (Existing data) روی ٦٦ نفر از خانمهای مبتلا به هیپوگنادوتروپین که به علت نازایی تحت درمان بودند، صورت گرفت. بیماران به روش سرشماری از بین بیمارانی که در طول سالهای ۱۳٦۳ تا ۱۳۸۰ به کلینیک باروری و ناباروری مؤلف جهت درمان ارجاع شده بودند، انتخاب گردیدند. تعداد بیماران درمان شده در این مدت بیش از ۱۰۰ نفر بوده است اما داده‌های ۹٦ نفر در کامپیوتر ثبت شده بود و از این تعداد، تنها ٦٦ پرونده کامل بود که مورد بررسی قرار گرفت.

از مجموع ٦٦ بیمار، ٤۰ بیمار تحت درمان با HMG و ۱۰ بیمار تحت درمان با GnRH به صورت موجی و ۱٦ نفر تحت درمان با هر دو روش (بطور متناوب) قرار گرفتند.

قرار گرفتن افراد در گروههای درمانی به روش غیر تصادفی بود. تشخیص بیماران توسط آزمایشهای FSH، LH، استرادیول، DHEAS، پرولاکتین، T3، T4 و TSH همراه با معاینات بالینی و انجام سونوگرافی تخمدان صورت می‌گرفت. پس از کنار گذاشتن بیماران مبتلا به آمنوره به علل دیگر، درمان با HMG بر اساس وزن بیمار با ۱۲ تا ٦٥ آمپول (۷٥ واحدی) در یک سیکل انجام شد.

آمپولهای HMG از روز سوم سیکل بطور متوسط روزانه ۳ آمپول برای بیمار در یک نوبت تزریق می‌شد و اندازه فولیکولها از طریق سونوگرافی تعیین می‌گردید و وقتی که قطر یک فولیکول تخمدان بطور پیشرونده به بیش از ۱۸ میلیمتر می‌رسید HMG قطع و برحسب وضعیت فولیکولی بیمار ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد HCG دریافت می‌کرد. از سال ۱۳٦۳ درمان بیماران با GnRH به صورت موجی در بیمارستان شهید دکتر رهنمون وابسته به دانشگاه علوم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

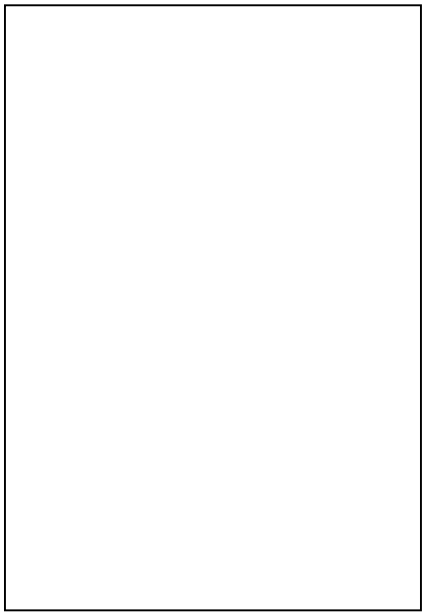
پزشکی ایران با آمپولهای ۱۰۰ میکرو گرمی GnRH بنام gonadorelin شروع شد.

روش کار که تزریق با دست یا self Injection نامیده می‌شود، بدین صورت بود که ابتدا بیماران در بیمارستان بستری شده و پس از گذاشتن آنژیوکت هپارینه شده در ورید بازو یا ساعد یک آمپول GnRH در ۵ سرنگ انسولین بطور مساوی (۲۰ میکروگرم) کشیده می‌شد و هر ۲ ساعت از طریق آنژیوکت به بیمار تزریق می‌گردید. از روز هشتم پس از تزریق، هر ۲ روز یک بار سونوگرافی شکمی برای اندازه‌گیری فولیکول تخمدان انجام می‌شد که در اغلب موارد در روز ۱۴ تا ۱۶ تزریق، قطر فولیکول پیشرونده تخمدان به ۱۸ میلیمتر می‌رسید.

در این موقع GnRH درمانی قطع و ۱۰۰۰۰ واحد HCG به بیمار تزریق می‌گردید و پس از ترخیص به بیمار دستور داده می‌شد که ۳ بار یک شب در میان نزدیکی داشته باشد و ۳ روز در میان ۳۰۰۰ تا ۵۰۰۰ واحد HCG تزریق کند.

در صورت عدم قاعدگی و تست حاملگی مثبت درمان کامل در نظر گرفته شده و خاتمه می‌یافت. نتیجه درمان با این روش در ابتدای کار ۲ حاملگی یک قلو و یک حاملگی ۲ قلو بود.

از سال ۱۳۶۵ با وارد کردن مینی پمپهای Zyklomat، ساخت کارخانه FERING توسط هلال احمر جمهوری اسلامی ایران، امکان تجویز GnRH به صورت موجی به شکل بهتری فراهم شد که نحوه درمان با مینی پمپ بدین ترتیب است : پس از گذاشتن آنژیوکت هپارینه شده در ورید بازویی بیمار(شکل شماره ۱)، مقدار ۲۰ میکروگرم GnRH بطور خودکار هر ۱۲۰ دقیقه داخل ورید توسط مینی پمپ نام برده شده تزریق می‌شد. محتویات داخل پمپ شامل یک آمپول ۳/۲ میلی‌گرمی GnRH (Lutrelef) با ۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر بود که مقدار ۱۰۰۰۰ واحد هپارین نیز به حجم مایع اضافه می‌شد تا از انعقاد خون در داخل آنژیوکت جلوگیری کند. مینی پمپ روی شکم یا در ناحیه قفسه سینه بیمار قرار داده می‌شد.



شکل شماره ۱- نحوه اتصال مینی‌پمپ به بدن بیماران

بدین ترتیب بیمار قادر به انجام کارهای روزانه خود بود و از روز هشتم پس از وصل کردن مینی پمپ، هر دو روز یک بار اندازه فولیکولهای تخمدان بررسی می‌شد و زمانی که قطر فولیکول پیشرونده تخمدان به بیش از ۱۸ میلیمتر می‌رسید، مینی پمپ قطع و نیمه دوم سیکل با تزریق ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد HCG ادامه می‌یافت. پس از مثبت شدن تست حاملگی و تأیید آن با سونوگرافی، کار خاتمه یافته در نظر گرفته می‌شد. در این مطالعه، برای پایش (مانیتورینگ) درمان و رسیدن فولیکول به قطر ۱۸ میلیمتر و تجویز HCG برای آزاد شدن تخمک فقط از سونوگرافی (در شروع کار شکمی و بعد از واژینال) استفاده شد. با توجه به تاخیری که در آماده شدن پاسخ آزمایشهای هورمونی وجود دارد، از این روش برای پایش بیماران استفاده نشد.

یافته‌های غیر طبیعی مانند سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی (OHSS) در تمام بیماران، مورد بررسی قرار گرفت. میزان بروز حاملگی و زایمان ترم به عنوان متغیر وابسته (Outcome Variable) در هر ۱۰۰ سیکل محاسبه گردید. برای مقایسه آماری از آزمونهای Chi^2 (مقایسه میزان بروز حاملگی، دوقلویی و سندرم تحریک بیش از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

حد تخمدانی در ۲ گروه)، T-test (برای مقایسه سطح سرمی هورمونها و سن در ۲ گروه درمانی) و از آزمون Mann-Withney (تعیین رابطه تعداد ویالهای مصرفی HMG با موفقیت درمان در گروه دریافت کننده HCG+HMG) استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه، ٦٦ خانم مبتلا به هیپوگنادوتروپین از نظر نتیجه درمان نازایی مورد بررسی قرار گرفتند. متوسط سن در خانمهای مورد بررسی، ۱/۲ ± ۲۷/۲ سال با محدوده سنی ۲۰ تا ۳۹ سال و مدت ازدواج در آنها بین ۲ تا ۲۰ سال و بطور متوسط ۱/۰ ± ۵/۲ سال بود. سطح سرمی FSH، LH و استروژن در بیماران مورد بررسی در ابتدای درمان در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- سطح پایه سرمی هورمونها در بیماران (واحد در میلی لیتر)

	میانگین	خطای معیار	حداقل	حداکثر
LH	۲/٥	۰/۲٥	۰/٤	۸/۸
FSH	۲/٤	۰/۲۰	۰/۱	۸/٤
استروژن	۲۱/۳	٦/۱	۰/۷	۷۰/۰

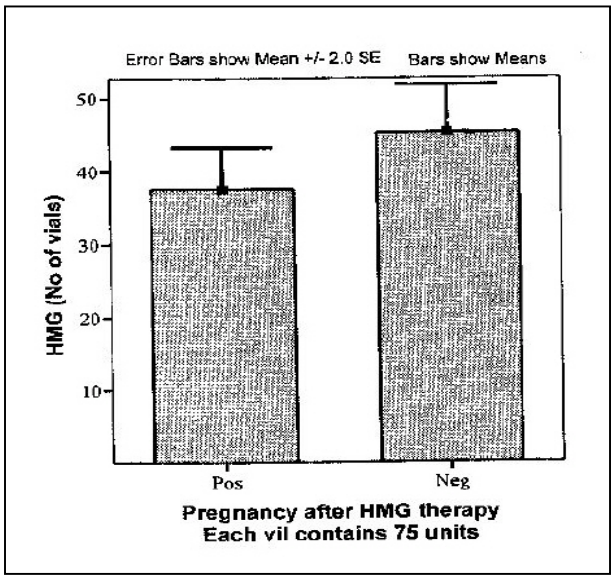
* میانگین (± ۲ خطای معیار)

میزان حاملگی به دنبال درمان با HMG، ۱۷/۹٪ به ازای هر سیکل بود، این حاملگیها در ۷۱/٤٪ یک قلو و در ۲۸/٦٪ دو یا چند قلو بودند.میزان بروز حاملگی در خانمهایی که تحت درمان با GnRH به صورت موجی قرار داشتند، ۱٥/٥٪ به ازای هر سیکل بود که بجز یک مورد (۹٪) دوقلویی، سایر موارد تک قلو بودند. نسبت چند قلویی به دنبال درمان با HMG بطور معنی‌داری بیش از GnRH به صورت موجی بود(P=۰/۰۳). میزان بروز OHSS شدید در هر ۱۰۰ سیکل به دنبال درمان با HMG و GnRH به ترتیب ۳٪ و صفر بود که تفاوت معنی‌داری را از نظر آماری نشان نداد.جدول شماره ۲، نسبت وقوع حاملگی را (بدون در نظر گرفتن تعداد سیکلهای تحت درمان) در افرادی که با یکی از روشهای فوق یا هر دوی آنها تحت درمان قرار گرفته بودند نشان می‌دهد. میزان بروز حاملگی در افرادی که با HMG یا GnRH به صورت موجی درمان شده بودند، تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (P = ۰/۷).

جدول شماره ۲- نسبت وقوع حاملگی به دنبال درمان با GnRH یا HMG (بدون توجه به مدت درمان)

نوع درمان	وقوع حاملگی به دنبال درمان با GnRH	وقوع حاملگی به دنبال درمان با HMG	عدم وقوع حاملگی	جمع
فقط HMG	۲٤ نفر (٪٦۰)		۱٦ نفر (٪٤۰)	٤۰ نفر (٪۱۰۰)
فقط GnRH		۷ نفر (٪۷۰)	۳ نفر (٪۳۰)	۱۰ نفر (٪۱۰۰)
GnRH و HMG	٥ نفر (٪۳۱/۳)	۸ نفر (٪٥۰)	۳ نفر (٪۱۸/۸)	۱٦ نفر (٪۱۰۰)

در بیمارانی که تحت درمان با HMG قرار گرفته بودند، وقوع حاملگی ارتباطی با تعداد ویالهای مصرفی HMG در هر سیکل نداشت(نمودار شماره ۱). همچنین سن بیماران و سطح پایه سرمی استروژن، FSH و LH در گروهی که با درمان HMG حامله شده بودند، تفاوتی با سایر بیماران نداشت(جدول شماره ۳).



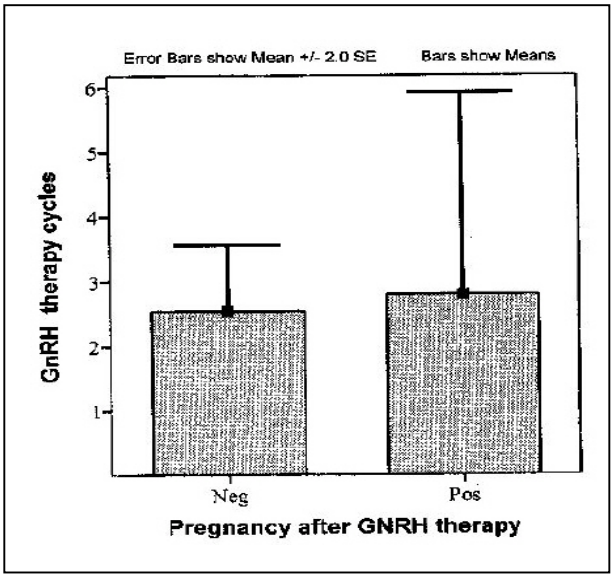
نمودار شماره۱- ارتباط دوز تجمعی دارو با وقوع بارداری در این نمودار نشان داده شده است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول شماره ۳- میانگین و خطای معیار سطح هورمونها به تفکیک نتیجه درمان با HMG (n=٥٦)

هورمونها	وقوع حاملگی به دنبال HMG		عدم وقوع حاملگی به دنبال HMG		Pvalue
	میانگین	خطای معیار	میانگین	خطای معیار	
FSH	۲/٤٦	۰/۲۹	۱/۸۷	۰/۱۹	۰/۲٤
LH	۲/۵۵	۰/۳٦	۲/۵۹	۰/۵۳	۰/۹٦
استروژن	۲۵/۱۹	۸/۲۰	۱۱/۵۰	۸/۵۰	۰/٤۳

در افراد تحت درمان با GnRH به صورت موجی، وقوع حاملگی با مدت استفاده از مینی پمپ GnRH ارتباط معنی‌داری نداشت(نمودار شماره ۲). در این مورد نیز سن بیمار و سطح سرمی استروژن، FSH، LH در گروهی که با درمان GnRH باردار شده بودند، تفاوتی با سایر افراد نداشت(جدول شماره ٤).



نمودار شماره۲- مقایسه مدت درمان با مینی‌پمپ به تفکیک نتیجه درمان

جدول شماره ۴- میانگین و خطای معیار سطوح هورمونها به تفکیک نتیجه درمان با GNRH (n=۲٦)

سطوح هورمونها	وقوع حاملگی به دنبال مصرف GNRH		عدم وقوع حاملگی به دنبال مصرف GNRH		Pvalue
	میانگین	خطای معیار	میانگین	خطای معیار	
FSH	۲/۵۳	۰/٤۵	۲/۵۳	۰/٤۵	۰/٦۱
LH	۳/۱۸	۰/٦۱	۲/۰۲	۰/۳۸	۰/۱٦
استروژن	۱٦	۱/۳	۸/۳	۵/۳	۰/٦٦

بحث

مطالعاتی که به بررسی اثر تجویز GnRH به صورت موجی در درمان نازایی در IHH پرداخته‌اند، موفقیت آن را در تخمک‌گذاری و حاملگی در حد بالایی گزارش کرده‌اند(۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط Martin و همکاران(۱۰) در سال ۱۹۹٤ انجام شد، ۳۰ بیمار مبتلا به IHH تحت درمان با گنادوتروپین اگزوژن و ٤۱ بیمار تحت درمان با GnRH قرار گرفتند.

میزان بروز حاملگی در طی ٦ سیکل درمانی با گنادوتروپین اگزوژن و GnRH به صورت موجی به ترتیب ۷۲٪ و ۹٦٪ بود که از این نظر مشابه این مطالعه می‌باشد.

بیماران مبتلا به IHH به درمان با گنادوتروپینهای اگزوژن نیز بخوبی پاسخ می‌دهند بطوری که با این درمان حداقل ۷۰٪ آنها باردار می‌گردند زیرا تخمدانهای این بیماران دست نخورده و سالم است.

در تحقیق Balen و همکاران(۱۹) که طی آن ۷۷ زن مبتلا به هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک با استفاده از برنامه‌های مختلفی از جمله تجویز GnRH به صورت موجی و گنادوتروپین تحت درمان نازایی قرار گرفته بودند، میزان حاملگی ۸۲/۱٪ و میزان تولد زنده ٦۵/٤٪ گزارش شد. همچنین موارد سقط در مجموع بیماران از میزان طبیعی سقط در جامعه پایین‌تر بود.

با توجه به شواهد موجود به نظر می‌رسد که درمان با GnRH از مزایایی نسبت به درمان با گنادوتروپین اگزوژن برخوردار است و در درمان زنان مبتلا به IHH، ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی نمی‌کند، میزان چندقلویی به دنبال آن کمتر است(۲۰،۸) و میزان سقط به دنبال آن تقریبا برابر با حاملگی طبیعی یعنی حدود ۵ تا ۱۰٪ می‌باشد(٦).

این مسئله در این مطالعه نیز مورد تایید قرار گرفته است. بطوری که با وجود یکسان بودن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

نتایج درمانی، میزان بروز OHSS و چند قلویی در بیماران درمان شده با GnRH به صورت موجی کمتر بود.

در مطالعه Martin و همکاران نیز فولیکولوژنز متعدد، حاملگی چند قلو و بزرگی تخمدان در بیماران تحت درمان با GnRH نسبت به سایر بیماران کمتر بود.

در اغلب مطالعات انجام شده، پایش (مانیتورینگ) سیکلها در طی درمان با استفاده از اندازه‌گیری استروژن و پروژسترون و اندازه‌گیری فولیکول توسط سونوگرافی واژینال صورت گرفته است(۱۰).

با وجود این در مطالعه Skarin و همکاران (۱۹۹٤) که روی ۳۰ بیمار مبتلا به IHH با استفاده از GnRH زیرجلدی انجام شده بود، مانیتورینگ به روش ذکر شده نبوده است.

در این مطالعه نیز به دلیل مشکلات مربوط به اندازه‌گیریهای هورمونی تنها به مانیتورینگ اندازه تخمدان غالب پرداخته شد.

در مطالعه Skarin(۱۸) تخمک‌گذاری در ۹۰٪ بیماران در هر سیکل و میزان بروز حاملگی ۳۰٪ در هر سیکل تخمک‌گذاری گزارش گردید.

James و همکاران(۲۱) در سال ۱۹۹۱ یک مورد مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم همراه با اختلال بویایی (سندرم کالمن) را گزارش کردند که پس از عدم موفقیت درمان با GnRH به صورت موجی، درمان با گنادوتروپین اگزوژن در مورد وی به کار برده شد که این درمان نیز مؤثر نبود.

در چنین مواردی (در میان بیماران ما نیز یک مورد وجود داشت)، James اعتقاد داشت که علاوه بر هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم، نارسایی تخمدان نیز وجود دارد و پیش‌آگهی درمان نازایی ضعیف است.

اما به نظر می‌رسد که این حالت نوع شدید بیماری باشد زیرا این بیماری طیف وسیعی دارد.

امروزه از GnRH حتی در بیماران دارای سابقه تحریک بیش از حد تخمدانی نیز استفاده می‌شود(۲۰). همچنین در مواردی که مخلوط گنادوتروپین اگزوژن و GnRH برای تشدید اثر گنادوتروپین‌ها یا کاهش احتمال تحریک بیش از حد تخمدانی به کاربرده می‌شود(۲۲)، در مجموع به نظر می‌رسد که درمان با GnRH به صورت موجی که با فیزیولوژی زنان نیز تطابق بیشتری دارد، مناسب‌تر (Safe) بوده و با عوارض کمتری همراه است.

بطور کلی می‌توان چنین نتیجه گرفت که هر چند نتیجه درمان نازایی در زنان مبتلا به هیپوگنادوتروپین هیپوگنادیسم با هر دو روش تجویز گنادوتروپین و GnRH به صورت موجی موفقیت‌آمیز است، اما با توجه به نتایج مطالعه پیشنهاد می‌شود:

۱- برای کاهش عوارض تحریک شدید تخمدانی (چند قلویی و OHSS)، از روش تجویز GnRH به صورت موجی که شباهت بیشتری به فیزیولوژی بدن دارد، استفاده شود.

۲- تشخیص بیماری و درمان آن باید از طریق آموزش بیماران و پزشکان در مراحل ابتدایی‌تر و براساس علائمی نظیر آمنوره و فقدان نشانه‌های ثانویه جنسی صورت گیرد تا از عوارض دراز مدت هیپوگنادیسم مانند استئوپوروز و بیماریهای قلبی عروقی به شکل بهتری پیشگیری گردد.

منابع

1- Hal JE. Physiologic and genetic insights into the pathophysiology and management of releasing for hypogonadotropic hypogonadism, Annals of Endocrinology.1999; 60(2): 93-101.

2- Hay C., WuF. Genetics and hypogonadotropic hypogonadism, Curr Opin Obstet Gynecol, 2002; 14(3): 303-80.

3- Tritos NA. Kallmann Syndrome and idiopathic hypogonadism, e-medicine Journal, 2002; 3(1): 1-12.

4- Traggiai C., Stanhope R. Delayed Puberty, Best Pract Res Clin Endocrinol metab, 2002; 16(1): 139-150.

5- Gompel A de Plunkett T., Mandelbaum J. Induction of ovulation by Luteinizing hormone-releasing hormone, pump principle indications

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

and result Presse med, 1985 Apr 27:14(17):936-9.

6- Leyendecker G., Wildt L. From physiologyto clinics 20 years experience with pulsatile GnRh, Eur J Obstet Gynecol Repord Biol, 1996 Apr; 65:3-12.

7- Bayram N., Van Wely M., Vandekerckov P., Lilforol R., Van Der ve cn. Pulsatile leuteinizing hormone ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovarian syndrom, Cochrane database system review; 2000(2): CD000412.

8- Filcori M., Conigi GE., Arnone R., Garbon F., Fallo A., Tabarelli C. Is multiple pregnancy an unavoidable complication of ovulation induction? The case for pulsatile GnRh, Eur J Obtet Gynecol Reprod Bio, 1996; Apr, 65: 19-21.

9- kuwahara A., Matsuzaki T., Kaji H. Induction of single ovulation by sequential follicle-stimulating hormone and pulsatile gonadotropin-releasing hormone treatment. Fertil Stril, 1995 Aug; 64(2): 267-72.

10- Martin KA., Hall JE., Adams JM., Growley WF Jr. Comparison of exogenous gonadotropins and pulsatile gonadotropin releasing hormone for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea, J clin Endocrinol Metab, 1993 Jul; 77(1): 125-9.

11- Sueldo CF., Swanson JA. Induction of ovulation with human menopausal gonadotropins versus pulsatile subcutaneous gonadotropin-releasing hormone, Fertil Stril, 1986 Jan; 45(1): 128-9.

12- Eckstein N., Vagman I., Eshel A., Naaor Z., Ayalon D. Induction of ovulation in amenorrheic patients with gonadotropin-releasing hormone and human menopausal gonadotropin, Fertile Steril, 1985 Dec; 44(6): 744-50.

13- Skarin G Ahgren M. Pulsatile gonadotropin releasing hormone (GN-RH)-treatment for hypothalamic amenorrhea causing infertility, Acta Obstet Gynecol Scand, 1994 Jul; 73(6): 482-5.

14- Marci R., Dessole S., Senn A., De Grandi P., germond M. Follow-up of 32 hypothalamo-hypopituitary patients treated with Pulsatile gonadotropin-releasing hormone or human menopausal gonadotropin, Gynecol Endocrinol, 1999; 13(6): 375-81.

15- Kesrouani A., Abdallah MA Attieh E., abooud J., Atallah D Makhoul C. Gonadotropin releasing hormone for infertility in women with primary hypothalamic amenorrhea. Toward a more-interventional approach, J Reprod Med, 2000 Jan; 46(1): 23-8.

16- Meamarzadeh MT. GnRh therapy in ten male and ten female patients MJIRI 1988; 2(1):37-41.

17- Meamarzadeh MT. GnRh therapy by self injection versus minipump MJIRI, 1990, 43:203-5.

18- Skarin Ahgren M. Pulsatile gonadotropin releasing hormone treatment for hypothalamic amenorrhea causing infertility, Acta Obstet Gynecol Scan, 1994 Jul; 73(6): 482-5.

19- Balen AH., Brat DD., West C., Patel A., Jacobs HS. Cumulative conception and live birth rates after treatment of anovulatory infertility: safety and efficiacy of ovulation induction in 200 patients, Human reproduction, 1994; 9(8): 1563-70.

20- Koioszar S., Bartfai G. Pulsatile gonadotropin releasing hormone treatment following previous ovarian hyperstimulation, Orve Hetil, 1993 Jul 11; 134(28); 1521-3.

21- James CS., Pride SM., Yuen BH. Failure of ovulation induction with pulsatile gonadothropin releasing hormone and human menopausal gonadothropin in isolated gonadothropin deficiency, Obstet Gynecol, 1999 Nov; 76(5 pt 2): 921-4.

22- Yokoi N., Uemura T., Murase M., Kodoh Y. a modified HMG-Gn-Rh method for induction of ovulation in infertile women with sever hypogonadotropic amenorea, Endocrinol J, 2002 Apr; 49(2): 159-64.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

COMPARISON OF PULSATILE GNRH AND HUMAN GONADOTROPINS (HMG+HCG) FOR THE TREATMENT OF INFERTILITY IN HYPOGONADOTROPIC HYPOGONADIC WOMEN (17-YEAR EXPERIENCE)

M.T. Memarzadeh, MD [I]
M. Moradi Lakeh, MD, MPH [II]

ABSTRACT

This study was undertaken to compare the outcomes of treating hypogonadotropic hypogonadic women with pulsatile GnRH and gonadotropins (HMG + HCG) and to evaluate severity-dependent factors (FSH-LH, estradiol and and puberty level) on the results. The existing data about the outcomes of infertility treatment with pulsatile GnRH or gonadotropins was reviewed in 66 hypogonadotropic hypogonadic women during 1985-2002. Cases with other causes of amenorrhea were excluded from the study and then after approving the diagnosis via clinical and paraclinical criteria, the patients were treated with one of the methods non-randomly. Patients received 12-65 vials of (75unit/vial) HMG or pulsatile GnRH (20mg/2hr for 14-20 days in each cycle). Drug prescription was continued until follicular diameter reached 18mm, and then secretory phase was supported by HCG. The overall pregnancy rate in hypogonadotropic hypogonadic women was 69.7% per woman (17.2% per cycle). The rate of pregnancy was 17.9% per cycle in HMG treated cases and 15.5% per cycle in pulsatile-GnRH treated cases. Basic levels of FSH, LH and estrogen, which were abnormally low in all patients, were not significant related to the outcome of the treatment. The proportion of multiple pregnancies after pulsatile GnRH was significantly lower than that of gonadotropins (P = 0.03). The incidence of severe ovarian hyperstimulation was zero and 3 percent after pulsatile GnRH and HMG-therapy respectively which showed no significant difference. Thus, it can be concluded that the success of the treatment after both methods was relatively high, but the pulsatile GnRH treatment is associated with milder ovarian stimulation.

Key Words: 1) Hypogonadotropic hypogonadism 2) Pulsatile GnRH 3) Human gonadotropins

***I*)** *Associate professor of Obstetrics and Gynecology, Akbarabadi Hospital, Molavi Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding Author).*
***II*)** *Resident of Community medicine, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]