

# بررسی شیوع آمنوره هایپوگوناوتروپیک در بیماران نابارور و میزان حاملگی به دنبال درمان

عالیه ترابی زاده (M.D.)<sup>۱</sup>، فاطمه وحید رودسری (M.D.)<sup>۱</sup>.

۱- دانشیار، گروه زنان و مامایی، بیمارستان قائم (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

## چکیده

زمینه و هدف: آمنوره هایپوگوناوتروپیک یکی از انواع آمنوره اولیه است که در اثر کاهش ترشح GnRh از هیپو-تالاموس ایجاد می شود و موجب ناباروری می گردد. با توجه به اینکه ناباروری یکی از مشکلات مهم ۱۵-۱۰٪ زوجین می باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی شیوع آمنوره هایپوگوناوتروپیک در بیماران نابارور و میزان حاملگی آنها در پاسخ به درمان انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مقطعی-تحلیلی به منظور بررسی میزان بروز آمنوره هایپوگوناوتروپیک در میان زنان نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری منتصریه مشهد از فروردین ۱۳۷۹ لغایت ۱۳۸۱ صورت گرفت. از مجموع ۲۱۵۰ مراجعه کننده که تحت بررسی قرار گرفتند ۳۵ مورد آمنوره هایپوگوناوتروپیک داشتند. ۳ مورد به علت عدم پیگیری از مطالعه حذف شدند. اطلاعات جمع آوری شده شامل سن بیمار، طول مدت ناباروری، وضعیت قاعدگی، سابقه عمل جراحی یا بیماری های زمینه ای، چگونگی رژیم غذایی و مصرف دارو بود. همچنین معاینات ژنیکولوژی، آزمایشات هورمونی و سونوگرافی های لازم انجام و نتایج در پرسشنامه ای ثبت شد. بیماران سه دوره تحت درمان القاء تخمک گذاری قرار گرفتند. جهت تایید حاملگی اندازه گیری  $\beta$ -hCG سرم و سونوگرافی واژینال مورد استفاده قرار گرفت. اطلاعات حاصل از پرونده جمع آوری و ثبت شد، سپس از طریق نرم افزار SPSS و با استفاده از روش های آماری تحلیلی مانند تست t مستقل مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی داری  $p < 0.05$  تلقی شد.

نتایج: محدوده سنی بیماران بین ۲۰-۳۵ سال و مدت ناباروری آنان بین ۱۴-۱/۵ سال متغیر بود میزان شیوع آمنوره هایپوگوناوتروپیک در این مطالعه ۱/۶٪ بود. تمامی بیماران سطح سرمی FSH و LH کمتر از  $5 \text{ mIU/ml}$  داشتند. میانگین سطح پرولاکتین  $21.7 \pm 3.4 \text{ mIU/ml}$  و سطح TSH  $1.2 \pm 0.1 \text{ mIU/ml}$  بود. به دنبال درمان، ۱۴ مورد حاملگی (معادل ۴۳/۷٪) ایجاد شد.

نتیجه گیری: شیوع ناباروری به علت آمنوره هایپوگوناوتروپیک به میزان ۱/۶ در هزار نفر بود. این نوع ناباروری از مواردی است که به خوبی با درمان های رایج تحریک تخمک گذاری قابل درمان است و در این مطالعه با وجود مدت کم دوره درمان (۳ سیکل) در ۴۳/۷٪ موارد بارداری روی داد. انتظار می رود با افزایش طول مدت درمان موفقیت بیشتری به دست آید.

کلید واژگان: آمنوره اولیه، هایپوگوناوتروپیک، ناباروری، گوناوتروپین، یائسگی، پرولاکتین، تلقیح داخل رحمی.

مسئول مکاتبه: دکترعالیه ترابی زاده، دفترگروه زنان، بیمارستان قائم (عج)، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: a\_torabizadeh@yahoo.com

## زمینه و هدف

ناباروری یکی از مشکلات مهم ۱۵-۱۰٪ زوجینی است که در سنین باروری قراردارند (۱). ناباروری علل متعددی دارد که در مورد اکثر آنها مطالعات زیادی انجام شده است. یکی از ناشایع‌ترین علل ناباروری که کمتر مورد بررسی قرار گرفته است آمنوره اولیه می‌باشد. آمنوره اولیه با فقدان بروز قاعدگی پس از ۱۶ سالگی در صورت وجود صفات ثانویه جنسی و یا فقدان صفات ثانویه جنسی تا ۱۴ سالگی تعریف می‌شود. این افراد پس از ازدواج به دلیل مشکل ناباروری به پزشک مراجعه می‌کنند. در آمنوره هایپوتالاموسی، اختلال اصلی، فقدان تخمک‌گذاری است که علت آن کمبود ترشح گونادوتروپین‌های هیپوفیزی شامل FSH<sup>۱</sup> و LH<sup>۲</sup> می‌باشد، که این مشکل نیز در نتیجه کاهش ترشح ضربانی GnRH<sup>۳</sup> از هیپوتالاموس ایجاد می‌شود (۲).

در مورد اختلالات وراثتی منجر به آمنوره هایپوتالاموسی مطالعات کمی وجود دارد. در سال ۲۰۰۲ مطالعه‌ای در مورد گیرنده GPR54 روی ۶ نفر از هر دو جنسیت افراد یک خانواده مبتلا به هایپوگنادیسم هایپوتالاموسی انجام شده است که منجر به کشف جهش در ژن GPR54 گردید. جهش در GPR54 که متشکل از یک ژن کد کننده پروتئین G متصل به رسپتور<sup>۴</sup> می‌باشد به صورت اتوزومال مغلوب سبب هایپوگنادیسم هیپوگنادوتروپی در انسان و میمون می‌گردد. براساس نتایج تحقیقات مختلف این گیرنده برای عملکرد طبیعی GnRH و در نتیجه بلوغ، ضروری است (۳).

مطالعات متعددی نیز در انسان و حیوانات نشان می‌دهد که کاهش لپتین می‌تواند در بروز آمنوره هایپوتالاموسی

و آنورکسی نروزا نقش داشته باشد و منجر به ناباروری و استئوپروز در این بیماران گردد. این هورمون از بافت چربی ترشح می‌گردد و نقش کلیدی در هموستاز انرژی دارد (۴).

گرچه در گذشته تنها فرزندخواندگی یا اهداء تخمک به این بیماران به عنوان راه حل پیشنهاد می‌شد اما امروزه با جایگزین کردن هورمون‌های اگزوزن، امید ایجاد حاملگی موفق وجود دارد. یکی از این روشها استفاده از hMG<sup>۵</sup> انسانی است که از ادرار زنان یائسه به دست می‌آید و حاوی FSH و LH می‌باشد و کاربرد آن در درمان این افراد بسیار موفقیت آمیز بوده است. اغلب این افراد به علت عدم قاعدگی و مشکلات باروری سریعاً به پزشک مراجعه می‌کنند و چون این افراد معمولاً جوان هستند و از ذخیره تخمدانی مناسبی برخوردار هستند به درمان با دوز کم hMG پاسخ بسیار مناسبی را نشان می‌دهند (۵). با توجه به تاخیر تولید ضربانی GnRH در این افراد یکی دیگر از روش‌های درمانی، مصرف دراز مدت GnRH ضربانی است؛ ولی به دلیل لزوم استفاده از کاتتر پایدار و پمپ قابل حمل به مدت طولانی غیرعملی است (۶). در ۵ سال اخیر تجویز FSH و LH نوترکیب نیز در درمان این بیماران موثر و بدون خطر گزارش شده است (۷،۸).

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ در آمریکا دو روش القاء تخمک‌گذاری فوق با هم مورد مقایسه قرار گرفتند. hMG با دوز ۱۵۰ IU و GnRH با دوز ۲۵۰-۷۵ ng به ازاء هر کیلوگرم وزن به بیماران داده شد. میزان کلی تخمک‌گذاری و لقاح در هر دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت. در گروه درمان شده با hMG حداقل ۲ فولیکول غالب در ۴۷٪ و در گروه GnRH در ۱۸/۹٪ موارد دیده شد (۹).

در مطالعه‌ای که توسط Yolo و همکاران در ژاپن روی بیماران با آمنوره هایپوتالاموسی انجام شد سه روش

- 1- Follicle Stimulating Hormone
- 2- Luteinizing Hormone
- 3- Gonadotrophic Releasing Hormone
- 4- G- protein coupled receptor gene

5- Human Menopausal Hormone

درمانی از نظر میزان تخمک‌گذاری، لقاح و عوارض با یکدیگر مقایسه شدند (۱۰).

الف- hMG-hCG که hMG با دوز ۱۵۰ IU از روز پنجم سیکل آغاز شد و پس از تشکیل فولیکول غالب HCG ۱۰/۰۰۰ IU نیز تجویز شد.

ب- روش کاهش تدریجی hMG<sup>۱</sup> که مشابه روش اول است اما وقتی قطر فولیکول به حد ۱۱-۱۳ mm برسد دوز روزانه hMG به ۵۰ IU کاهش داده می‌شود.

ج- روش hMG-GnRH که تزریق hMG به روش اول انجام می‌شود و وقتی قطر فولیکول به ۱۱-۱۳ mm رسید درمان با hMG قطع و درمان با GnRH ضربانی با دوز ۲۰ μg هر ۱۲۰ دقیقه با پمپ شروع می‌شود تا فولیکول به رشد خود ادامه دهد.

در روش hMG-GnRH اصلاح شده<sup>۲</sup> درمان با GnRH از روز پنجم سیکل با دوز ۱۵ μg هر ۱۲۰ دقیقه شروع شده و تجویز هم‌زمان hMG با دوز ۱۵۰ IU نیز صورت می‌گیرد. وقتی که فولیکول به اندازه ۱۱-۱۳ mm برسد دوز GnRH به ۲۰ μg در هر ۱۲۰ دقیقه تغییر می‌کند.

در تمامی این درمانها وقتی که فولیکولها به ۱۶ mm رسیدند hCG تزریق می‌شود. در این روشها اندازه و تعداد فولیکولهای رشد کرده به نحو قابل توجهی با هم تفاوت نداشتند. در روش hMG-hCG سندرم حساسیت بیش از حد تخمدانها (OHSS)<sup>۳</sup> در ۲۰٪ موارد گزارش شد؛ اما در روشهای دیگر این عارضه دیده نشد. همچنین چندقلویی در این روش ۴۲٪ بود. میزان تخمک‌گذاری در روش hMG step down و hMG-GnRH در کمترین میزان و حدود ۱۵٪ بود؛ ولی در روش اصلاح شده تخمک‌گذاری در ۱۰۰٪ موارد و در روش hMG-hCG متداول ۹۶٪ بود. بنابراین دو روش hMG-hCG متداول و hMG-GnRH اصلاح شده با

شیوع بالاتری از تخمک‌گذاری همراه بودند (۱۰). مطالعه حاضر با هدف شناسایی زنان نابارور مبتلا به آمنوره هایپوتالامیک و مقایسه بین افرادی که پس از درمان حامله شدند با کسانی که درمان آنها با شکست مواجه گردید از نظر سن، مدت ناباروری، میزان هورمونها، تعداد و اندازه فولیکولهای غالب و دوز نهایی مصرف شده گونادوتروپین انجام شد. تا با درمانهای مناسب معضل نازایی آنها مرتفع شود.

### روش بررسی

برای بررسی میزان شیوع آمنوره هایپوتالاموسی در میان زنان نابارور و میزان پاسخ آنها به درمان، کلیه بیماران مراجعه کننده از اول فروردین ۱۳۷۹ لغایت فروردین ۱۳۸۱ جهت درمان ناباروری به مرکز ناباروری منتصریه مشهد تحت مطالعه قرار گرفتند. این مطالعه به صورت تحلیلی و مقطعی انجام شد.

از میان ۲۱۵۰ بیمار مراجعه کننده در این فاصله زمانی بیمارانی که اظهار کردند تاکنون عادت ماهیانه نشده‌اند و فقط با تجویز استروژن و پروژسترون دوره‌ای خونریزی می‌کنند وارد مطالعه شدند (۳۵ نفر). ۳ نفر از این افراد به علت عدم پیگیری درمان از مطالعه حذف شدند.

برای هر بیمار پرسشنامه‌ای شامل سن، مدت ناباروری، وضعیت قاعدگی، سابقه اعمال جراحی و بیماری‌های زمینه‌ای، مصرف دارو، رژیم غذایی، سابقه ورزش‌های سنگین، معاینات ژنیکولوژی، آزمایشات هورمونی، سونوگرافی و اقدامات درمانی تهیه و اطلاعات مربوط به هر بیمار در پرونده وی جمع‌آوری و ثبت گردید.

در تمامی این افراد براساس نتایج اسپرموگرام همسر، انجام هیستروسالپینگوگرافی، سونوگرافی و لاپاراسکوپی، سایر علل ناباروری رد شد. کلیه بیماران مبتلا به هایپوگوناדיسم توسط کارشناس ارشد مامایی

1- Step down  
2- Modified  
3- Ovarian Hyperstimulating Syndrome

4- Rule out

مورد معاینه قرار گرفتند. سونوگرافی واژینال (Kontron medical, Franc) پایه توسط متخصص زنان در بدو مراجعه انجام و در پرونده آنها ثبت شد. در اولین مراجعه، آزمایشات پایه شامل FSH و LH، پرولاکتین و TSH توسط یک آزمایشگاه و با یک کیت (Radim, Italy) انجام گرفت. کسانی که دارای آمنوره ثانویه بودند یا آمنوره اولیه به علل دیگری نظیر هایپرپرولاکتینمی، ضایعات فضاگیر هیپوتالاموس و هیپوفیز، رژیم‌های سخت غذایی برای کاهش وزن، ورزش‌های سنگین، آژنزی مولرین، سندرم آشرمن، آژنزی تخمدان و نارسایی زودرس تخمدان داشتند از مطالعه خارج شدند. کلیه افراد واجد شرایط جهت ایجاد خونریزی یک تا دو سیکل قرص‌های جلوگیری از بارداری دریافت کردند و سپس حداکثر تا سه سیکل تحت درمان القاء تخمک‌گذاری با آمپول‌های hMG (IBSA Lugano, Switzerland) قرار گرفتند.

دوز اولیه دارو جهت القاء تخمک‌گذاری  $150 IU$  (شامل  $75 IU$  FSH و  $75 IU$  LH) روزانه بود که از روز دوم سیکل القاء شده به صورت عضلانی تجویز شد. پس از ۷ روز تزریق hMG، سونوگرافی واژینال به منظور بررسی اندازه و تعداد فولیکول‌های تخمدان و ضخامت آندومتر انجام شد. در صورت عدم پاسخ کافی، دوز hMG افزایش می‌یافت و پس از ایجاد حداقل یک فولیکول با قطر بیشتر از  $16 mm$  و ضخامت آندومتر  $13-16 mm$  (داورپخش، ایـران)  $10000 IU$  hCG (داورپخش، ایـران) تزریق گردید. در این مرکز استرادیول به طور روتین جهت پایش<sup>۱</sup> فولیکولها اندازه‌گیری نمی‌شود. ۳۶ ساعت پس از تزریق hCG، عمل تلقیح داخل رحمی (IUI)<sup>۲</sup> با کاتتر والاس<sup>۳</sup> (Wallace, England) انجام می‌شد. اولین تست بارداری ۱۶ روز پس از تلقیح با اندازه‌گیری

### نتایج

میزان بروز آمنوره هیپوگونادوتروپیک در جامعه زنان نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری منتصریه مشهد در فاصله زمانی ۸۱-۱۳۷۹، ۱/۶٪ بود؛ یعنی از ۲۱۵۰ نفر زن نابارور مراجعه کننده ۳۵ نفر مبتلا به این عارضه بودند که ۳۲ نفر آنها واجد شرایط مطالعه شناخته شدند. میانگین سن بیماران  $26/8 \pm 4/7$  سال و محدوده سنی آنها بین ۲۰-۳۵ سال و میانگین مدت ناباروری  $5/3 \pm 3/9$  سال و بین ۱۴-۱/۵ سال متغیر بود.

1- Monitoring  
2- Intra Uterine Insemination  
3- Wallace

4- Radio Immuno Assay

جدول ۱- میانگین مقادیر هورمونی در زنان نابارور مبتلا به آمنوره هیپوگنادوتروپیک برحسب نتیجه بارداری در مراجعین به مرکز ناباروری منتصریه مشهد، ۸۱-۱۳۷۹

متغیر	نتیجه بارداری	مثبت M±SD (n=۱۴)	منفی M±SD (n=۱۸)	P-value
TSH (mIU/ml)		۱/۳ ± ۰/۵	۱/۲ ± ۰/۷	۰/۹۳۵
Prolactin (mIU/ml)		۱۲/۶ ± ۱۱/۱	۲۳/۴ ± ۴۹/۶	۰/۰۱۴
LH (mIU/ml)		۱/۴ ± ۱/۱	۱/۴ ± ۰/۹	۰/۹۴۶
FSH (mIU/ml)		۱/۶ ± ۱/۰	۱/۶ ± ۱/۱	۰/۸۶۷

درمانی ۴۳/۷٪ بود. مقایسه گروهی از بیمارانی که باروری مثبت داشتند با گروهی که با شکست درمانی مواجه شدند نشان داد میانگین سن گروه اول ۲۶/۲±۴/۰ سال در مقابل گروه دوم ۲۷/۳±۴/۹ سال بود که تفاوت آماری معنی داری نداشت. مدت ناباروری در گروه اول ۴/۲±۲/۵ سال در مقابل گروه دوم ۶/۲±۴/۶ سال بود که اختلاف معنی دار گزارش نشد.

میانگین هورمون‌های TSH, LH, FSH در دو گروه اختلاف آماری معنی دار نشان نداد، ولی از لحاظ میزان پرولاکتین سرم تفاوت قابل توجهی به دست آمد (p=۰/۰۱۴)، به این معنی که میزان پرولاکتین در زنانیکه باردار نشده بودند ۲/۵ برابر بالاتر از گروه حامله بود. میانگین قطر فولیکول‌های ایجاد شده در هر سیکل در گروه حامله ۱۳/۷±۱/۱mm در مقابل ۱۲±۳/۱mm در گروه غیرحامله بود که اختلاف دو گروه معنی دار بود (p=۰/۰۳۸). میانگین تعداد فولیکول‌های غالب در هر دو گروه یکسان بود و تعداد آمپول‌های HMG مصرفی در هر سیکل در دو گروه از نظر آماری اختلاف معنی دار نشان نداد (جدول شماره ۲).

### بحث

آمنوره اولیه هایپوتالاموسی یکی از علل ناشایع ناباروری می باشد که در مورد آن مطالعات زیادی انجام نشده است. طی سالیان گذشته تنها با مصرف هورمون‌های استروژن و پروژسترون خونریزی ماهیانه در این بیماران ایجاد می شد، ولی اینک با استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری کمبود هورمون‌های آندوژن شامل LH و FSH جبران می گردد و به موجب آن رشد طبیعی فولیکول‌های تخمدانی جهت تخمک‌گذاری ایجاد می شود. شیوع واقعی آمنوره هایپوتالاموسی گزارش نشده است. شاید علت آن متفاوت بودن علل بیماری شامل استرس، ورزش‌های

میانگین هورمون‌های FSH، LH، ۱/۶±۱/۰ mIU/ml، ۱/۴±۰/۹ mIU/ml TSH، ۱/۲±۰/۶ mIU/ml و پرولاکتین سرم، ۲۱/۷±۳۴/۸ mIU/ml به دست آمد. در کلیه بیماران میزان سرمی FSH و LH کمتر از ۵ IU/ml و تعداد فولیکول‌های غالب بیش از ۱۶mm به طور متوسط ۲ عدد بود. در ۲۵٪ سیکلها، فولیکولی رشد نکرد. در سیکل‌های درمانی که فولیکول رشد نکرده بود hCG تزریق نشد و در سیکل بعدی مجدداً القاء تخمک‌گذاری انجام شد. تعداد فولیکول‌های غالب بیش از ۱۶mm در ۲۸/۱٪ موارد ۲ فولیکول و در ۳/۱٪ موارد ۵ فولیکول بود. میانگین قطر فولیکول‌های ایجاد شده ۱۲/۸±۲/۵mm و میانگین تعداد فولیکولها ۱/۹±۱/۴ بود. در ۴۶/۹٪ موارد به طور متوسط روزانه ۳ عدد آمپول hMG و حداکثر ۸ آمپول جهت پاسخ‌دهی تخمدانها استفاده شد.

میزان موفقیت بارداری در ۳۲ بیمار در طی سه سیکل

جدول ۲- میانگین تعداد و قطر فولیکولها و تعداد آمپول hMG مصرفی در زنان نابارور مبتلا به آمنوره هیپوگنادوتروپیک برحسب نتیجه بارداری در مراجعین به مرکز ناباروری منتصریه مشهد، ۸۱-۱۳۷۹

متغیر	نتیجه بارداری	مثبت M±SD (n=۱۴)	منفی M±SD (n=۱۸)	p-value
تعداد فولیکولها		۲/۳ ± ۱/۰	۱/۲ ± ۰/۷	۰/۱۳۳
متوسط قطر فولیکولها (mm)		۱۳/۷ ± ۱/۱	۱۲/۰ ± ۳/۱	۰/۰۲۸
تعداد آمپول hMG		۳/۶ ± ۱/۱	۳/۸ ± ۱/۴	۰/۶۷۵

سنگین، اختلال در تغذیه، تومورهای هایپوتالاموسی، تاخیر بلوغ، انواع ایدیوپاتیک و ... باشد.

در مطالعه حاضر ۱/۶٪ مراجعه کنندگان (۱۶ نفر در هزار نفر) دچار آمنوره هایپوتالاموسی ایدیوپاتیک بودند. در مطالعه مشابهی که توسط Fenichel و همکاران انجام شد ۹٪ سیکلها به علت فقدان رشد فولیکولی خاتمه داده شد و در ۹۱٪ افراد تنها یک فولیکول به دست آمد (۱۱). در مطالعه حاضر در ۱۲/۵٪ سیکلها یک فولیکول حاصل شد. در مطالعه Nachtigall و همکاران که در بیماران آمنوره هایپوتالاموسی از hMG جهت القاء تخمک گذاری استفاده شد در ۴۷٪ موارد حداقل ۲ فولیکول به دست آمد و در ۱۶/۶٪ موارد تعداد ۳ فولیکول و بیشتر رویت شد (۱۲). در مطالعه کنونی تعداد ۲ فولیکول در ۲۸/۱٪ و ۳ فولیکول و بیشتر در ۴۷٪ افراد مشاهده شد و میزان موفقیت باروری در میان ۳۲ بیمار بررسی شده ۴۳/۷٪ در سه سیکل درمانی بود. در مطالعه Nachtigall و همکاران میزان موفقیت باروری به دنبال ۶ سیکل درمانی ۷۲٪ گزارش گردید (۱۲). با توجه به کوتاه بودن زمان درمان در مطالعه حاضر احتمال بیشتر شدن باروری به دنبال طولانی کردن درمان قابل انتظار می باشد.

در بررسی حاضر میانگین سن بیمارانی که با درمان بارداری شده بودند نسبت به گروه شکست خورده یکسال و مدت ناباروری ۲ سال کمتر بود. البته این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در مطالعه Daniel و همکاران اختلاف واضحی بین میزان هورمون های پرولاکتین، LH، FSH و TSH در گروه حامله و غیرحامله مشاهده نشد (۱۳). در مطالعه حاضر میانگین هورمون های فوق LH، FSH و TSH در دو گروه بارور شده و بارور نشده اختلاف آماری نداشت، اما مقایسه

میزان هورمون پرولاکتین در دو گروه از نظر آماری قابل توجه بود. بدین معنی که میزان پرولاکتین در زنانی که بارداری نشده بودند ۲/۵ برابر زنان بارور بود. به علاوه در گروهی که درمان با موفقیت همراه بود میانگین قطر فولیکولها بیشتر از گروه دیگر گزارش شد و در دو گروه اختلاف آماری معنی دار وجود داشت (۰/۰۳۸ p=). بنابراین افزایش قطر فولیکولها در پاسخ به درمان القاء تخمک گذاری می تواند به عنوان فاکتوری مثبت در پیشگویی باروری بیماران محسوب شود و افزایش پرولاکتین سرم بیماران حتی در محدوده نرمال یک فاکتور منفی تلقی گردد.

میانگین تعداد فولیکول های غالب در هر دو گروه تقریباً یکسان بود. همچنین تعداد آمپول های مصرفی در دو گروه نیز از نظر آماری اختلاف نداشتند (۰/۶۷۵ p=).

### نتیجه گیری

با توجه به نتایج مطالعات مشابه و نیز مطالعه حاضر بسیاری از بیماران نابارور مبتلا به آمنوره هیپوگنادوتروپیک می توانند با ایجاد سیکل های القاء تخمک گذاری بارور شده و در صورت نیاز با افزایش طول مدت درمان نتایج بیشتر و مطلوب تر خواهد بود. حاملگی در این افراد پس از سالها ناامیدی می تواند کمک شایانی به مشکلات روحی روانی و خانوادگی این زوجها بنماید.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از سرکار خانم دکتر ندا گوگل، جناب آقای دکتر سید رضا مظلوم و کلیه همکاران محترم مرکز درمان ناباروری منتصریه مشهد تشکر و قدردانی می گردد.

## Reference

- 1- Steven F., Palter, David L. Reproductive physiology. Novak's Gynecology, 13<sup>th</sup> Edition. Chapter 7. Lippincott Williams. 2002; 145-149.
- 2- Speroff L., Robert H., Glass. Amenorrhea: Clinical Gynecologic endocrinology and Infertility. 6<sup>th</sup> Edition. Chapter 11. Lippincott Williams & Wilkins. 1999; pp: 422-487.
- 3- Stephani B., Seminara M.D., The GPR 54 Gene as a Regulator of puberty. New England J Med. 2003; 349 (17): pp: 1614.
- 4- Chan J.L. Mantzoros C.S. Role of leptin in energy-deprivation states normal human physiology and clinical implications for Hypothalamic amenorrhea. Lancet. 2005; 366:(9479): 74-85. Review.
- 5- Robert L., Barbieri, Kenneth J. The menstrual cycle. Kistner's Gynecology and women's health, 7<sup>th</sup> Edition. Chapter 3, Mosby. 1999; 23-58.
- 6- Wendy J., Schiling S., Howard Mc Clamroch. Amenorrhea, Novak's Gynecology, 13<sup>th</sup> Edition. Chapter 24. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 843-871.
- 7- Lewit N., Kol S. The low responder, hypogonadotropic hypogonadism female patient in IVF. Fertil Steril J. 74(2); 2000.
- 8- Juan Balasch. Inducing follicular development in anovulatory patients and normally ovulating women: Current concepts and role of recombinant gonadotropins, Text book of Assisted Reproductive Treatment, 4<sup>th</sup> Edition. Chapter 35. 2002; 425-440.
- 9- Martin K.A., Hall J., Adams J.M. Comparison of gonadotropin-releasing hormone and exogenous gonadotropins for induction of ovulation in hypogonadotropic amenorrhea. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 77 (1): 125-9.
- 10- Yolo N., Kondeh Y. A modified hMG- GnRH treatment for ovulation induction in infertile women with hypothalamic amenorrhea. Endocrinol J. 2002; 49(2): 159-64.
- 11- Fenichel P., Guedij A., Brucker F., Hypothalamic amenorrhea, Diagnostic and therapeutic value of pulsatile administration of gonadotropins. Presse med 17(2), PP: 61-4, Jan 1999.
- 12- Nachtigall J., Barrie M., Schwartz L. The application of trans-vaginal ultrasound for ovulation induction and in vitro fertilization. Clin Obstet Gynecol. 1996; 39: 231-247.
- 13- Daniel J., Schust, Mylene W. Infertility Novak's Gynecology. 13<sup>th</sup> Edition. Chapter 27. Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 937-1067.