

# داروهای کاربردی در القای تخمک‌گذاری و درمان ناباروری

دکتر فرزاد فخار، دکتر مریم مری  
بیمارستان و مرکز ناباروری دکتر مجیبیان - یزد

که ناشی از کاهش ترشح هورمونهای GnRH (هورمون آزاد‌کننده گونادوتروپین) و یا بی‌تفاوتی هیپوفیز در پاسخگویی به GnRH می‌باشد. افراد این دسته معمولاً آمنوره دارند.

## گروه (II)

**Normogonadotropic normoestrogenic anovulation**

گروه دوم، ۶۰ تا ۸۵ درصد موارد را شامل می‌شود. ممکن است ترشح گونادوتروپین‌ها و استروژنها در این زنان طبیعی باشد ولی ترشح FSH طی مرحله فولیکولی چرخه، زیر مقدار طبیعی آن باشد. زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در این گروه قرار می‌گیرند. تعدادی از افراد این گروه تخمک‌گذاری طبیعی دارند به خصوص آنهایی که الیگومنوره دارند.

انتخاب روش مناسب جهت القای تخمک‌گذاری، مبنی بر کشف علت عدم تخمک‌گذاری و برآورد کارایی، خطرات و مشکلات روش به‌کار رفته در رابطه با هر بیمار به‌صورت خاص می‌باشد. در این مبحث مروری بر رژیم‌های مختلف درمانی و کارایی آنها خواهیم داشت. دسته‌بندی علل تخمک‌گذاری بر اساس طبقه‌بندی WHO بدین ترتیب می‌باشد.

## گروه (I)

**Hypothalamic amenorrhea**  
**Hypogonadotropic hypogonadal anovulation**

این گروه، ۵ تا ۱۰ درصد موارد را شامل می‌شود. در این افراد سطح سرمی FSH پایین یا طبیعی و سطح سرمی استرادیول پایین می‌باشد

### گروه (III)

#### Hypergonadotropic Hypoestrogenic anovulation

گروه سوم، ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد را شامل می‌شود. از علل اصلی آن نارسایی زودرس تخمدان (فقدان فولیکول‌های تخمدانی به‌خاطر یائسگی زودرس) و مقاومت تخمدانی (شکل فولیکولی) می‌باشد. اکثر این زنان آمنوره دارند و معمولاً به درمان پاسخ نمی‌دهند.

### گروه (IV)

#### Hyperprolactinemic anovulation

این گروه، ۵ تا ۱۰ درصد موارد را شامل می‌شود. به علت هیپر پرولاکتینمی، گونادوتروپین‌ها و در نتیجه ترشح استروژن مهار می‌شود. این افراد ممکن است دارای چرخه‌های بدون تخمک‌گذاری منظم باشند اما اکثراً دارای الیگومنوره یا آمنوره هستند. غلظت سرمی گونادوتروپین‌های این گروه معمولاً طبیعی می‌باشد.

#### داروهای مصرفی

##### آنتی استروژنها

احتمالاً با اشغال گیرنده‌های استروژنی هیپوتالاموس و هیپوفیز از ایجاد پس‌خور منفی به وسیله استرادیول جلوگیری می‌کنند. بنابراین، سطح سرمی FSH افزایش می‌یابد که منجر به تحریک رشد فولیکولی و تولید استرادیول فولیکولی می‌شود. هر چند مکانیسمهای دیگری نیز ممکن است دست اندرکار باشند.

۱- کلومیفن: مؤثرترین دارو در درمان گروه ۲ است. این دارو در بیماریهای کبدی و وجود کیست‌های تخمدانی منع مصرف دارد. مقدار

مصرف آن در شروع ۵۰ mg/day طی ۵ روز متوالی می‌باشد.

در زنانی که دارای چرخه قاعدگی طبیعی هستند تجویز آن در هر زمان امکان‌پذیر است ولی اغلب در روز سوم تا پنجم قاعدگی طبیعی یا خون‌ریزی‌های القا شده توسط پروژسترون تجویز می‌گردد. اگر تخمک‌گذاری صورت نگرفت مقدار مصرف آن در دوره بعدی (خون‌ریزی طبیعی یا القا شده توسط پروژسترون) افزایش می‌یابد. اگر تخمدان باز هم پاسخ نداد می‌توان افزایش دوز را تا مقدار ۱۰۰ mg/day طی ۵ روز متوالی در دوره بعدی ادامه داد. اگر تخمک‌گذاری صورت گرفت این دوز را می‌توان به مدت ۶ تا ۱۲ ماه یا تا بروز حاملگی ادامه داد.

مطالعات نشان داده که اکثر زنان در طول شش دوره درمان با دوزهای تا ۱۰۰ mg/day به کلومیفن پاسخ می‌دهند. دوزهای بیشتر از ۲۰۰ mg/day و رژیم‌های طولانی‌تر ممکن است در بعضی از زنان مقاوم به درمان موفقیت‌آمیز باشد. زنان چاق با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ممکن است به خوبی به القا تخمک‌گذاری توسط کلومیفن پاسخ ندهند. این زنان به انسولین مقاوم هستند و هیپرانسولینمی مربوط ممکن است در هیپراندرورژنیسم وابسته به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نقش داشته باشد. طی مطالعه‌ای تحقیقاتی نقش متفورمین در القا تخمک‌گذاری در زنان چاق با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بررسی شده است (۱). هر چند ظاهراً متفورمین به منظور القا تخمک‌گذاری در این زنان موثر واقع شده است ولی اثرات تراتوژنیسیته داروهای خوراکی پایین آورنده قند خون در گسترش روز افزون مصرف آنها وقفه انداخته است.



۲- تاموکسیفن: تاموکسیفن نیز همانند کلومیفن یک آنتی استروژن است که قادر به القای تخمک‌گذاری می‌باشد. دوز معمول آن در شروع ۲۰ mg/day برای ۵ روز متوالی از روز سوم قاعدگی می‌باشد. تاموکسیفن کمتر از کلومیفن جهت القای تخمک‌گذاری استفاده می‌شود.

### ارزیابی درمان با آنتی استروژنها

تقویمی که خون‌ریزی منظم در هر ۴ هفته را نشان می‌دهد، بیانگر چرخه‌هایی با تخمک‌گذاری است. همچنین افزایش دو مرحله‌ای دمای بدن می‌تواند شاهدهی بر بروز تخمک‌گذاری باشد. همچنین انجام آزمایشاتی از قبیل سونوگرافی و ارزیابی سطح سرمی پروژسترون طی مرحله mid-luteal چرخه می‌تواند تعیین‌کننده باشد. هر چند سودمندی استفاده از روش تعیین LH در منزل سؤال برانگیز است ولی بعضی از زنان به تشخیص سریع تخمک‌گذاری اهمیت می‌دهند.

تقریباً در ۸۰ درصد از زنان گروه II طی سه دوره درمان با کلومیفن تخمک‌گذاری صورت می‌گیرد. بعد از شش ماه درمان، احتمال وقوع حاملگی در هر دوره بدون توجه به تخمک‌گذاری منظم کاهش می‌یابد. به علاوه، در موارد درمان با دوز بالای کلومیفن احتمال بروز حاملگی کمتر می‌باشد که شاید به این علت باشد که دوزهای بالای کلومیفن باعث آسیب به موکوس گردن رحم و آندومتر می‌شود. وقوع حاملگی دو قلو و سه قلو به ترتیب ۹ و ۳ درصد است. احتمال بروز نقص در تولد مشابه حاملگی طبیعی است، بروز حاملگی نابجا افزایش نمی‌یابد و خطر سندرم تحریک بیش از اندازه تخمدان کمتر از ۱ درصد می‌باشد.

### گونادوتروپین‌ها

از سال ۱۹۶۱ که از ادرار زنان یائسه گونادوتروپین‌هایی با فعالیت بیولوژیک LH و FSH به نسبت ۱:۱ استخراج شد (hMG)، این داروها در القای تخمک‌گذاری نقش اساسی را ایفا نموده‌اند. طی خالص سازی‌های انجام شده FSH خالص و خیلی خالص از ادرار استخراج شد تا این که در سال ۱۹۹۶ FSH نو ترکیب انسانی با درصد خلوص بالای ۹۹ درصد تولید شد. موارد مصرف گونادوتروپین‌ها عبارتند از:

■ افراد گروه II که به درمان با کلومیفن پاسخ نداده‌اند.

■ افراد گروه I که ترشحات هیپوفیزی کمی دارند و یا به عنوان خط دوم درمان در زنانی که دارای آمنوره وابسته به هیپوتالاموس می‌باشند.

**مقدار مصرف:** هدف از القای تخمک‌گذاری با گونادوتروپین‌ها (همانند کلومیفن) تشکیل یک فولیکول غالب می‌باشد. در یک چرخه قاعدگی طبیعی این هدف با افزایش گذرای غلظت سرمی FSH در ابتدای دوره به وجود می‌آید (۲). سپس غلظت کاهش می‌یابد تا از رشد فولیکولهای دیگر جلوگیری شود (شکل ۱).

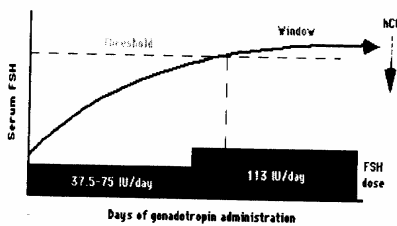
جهت دستیابی به یک فولیکول رشد یافته توسط گونادوتروپین‌های اگزوژن نیاز به رژیم‌های درمانی خاص می‌باشد. این رژیم‌ها عبارتند از:

۱- Low dose step up protocol

۲- Low dose step down protocol

در رژیم درمانی Low dose step up ابتدا FSH با دوز ۳۷/۵-۷۵ IU/day به صورت زیر جلدی یا عضلانی تجویز می‌شود و پس از ارزیابی با سونوگرافی و تعیین سطح استرادیول سرم اگر

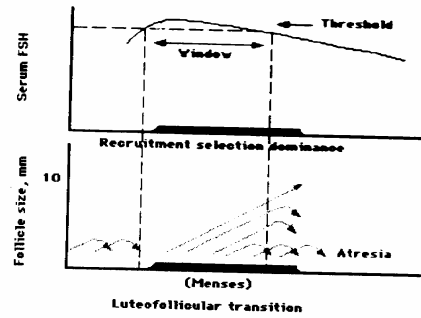
در رژیم درمانی Low dose step down مدت کوتاهی بعد از خون ریزی طبیعی یا القا شده توسط پروژسترون FSH با دوز ۱۵۰ IU/day تجویز می‌گردد و تا زمانی که اندازه فولیکول غالب به بیشتر از ۱۰ میلی متر برسد درمان ادامه می‌یابد، سپس دوز مصرفی به ۱۱۲/۵ IU/day کاهش یافته و سه روز بعد به ۷۵ IU/day رسانده می‌شود. در نهایت، با تجویز hCG تخمک‌گذاری القا می‌شود (شکل ۳).



شکل ۳- رژیم درمانی Low dose step down

این پروتکل درمانی، تقلیدی از چرخه طبیعی می‌باشد. در مقایسه با رژیم step-up از لحاظ کمتر بودن شیوع تحریک بیش از اندازه تخمدان و بیشتر بودن احتمال بروز رشد یک فولیکول ارجح می‌باشد، در نتیجه در این رژیم درمانی خطر حاملگی چندقلویی نیز کمتر است.

دوز کلی rFSH (نو ترکیب) مورد نیاز کمتر از FSH خالص شده از ادرار می‌باشد ولی میزان بروز مشکلات درمانی در هر دو یکسان است. مطابق تحقیقی که انجام گرفته، کارآیی FSH خالص شده از ادرار و rFSH معادل یکدیگر می‌باشد (۳). FSH خالص شده از ادرار تا اندازه‌ای فعالیت LH نیز دارد در حالی که rFSH

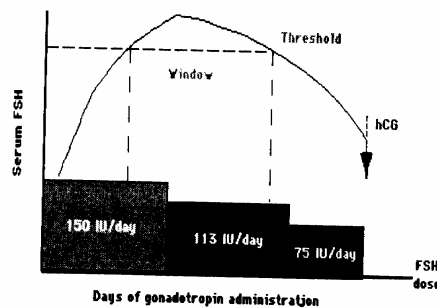


شکل ۱- آستانه FSH و پیشرفت فولیکولی

افزایش غلظت FSH نسبت به آستانه در وسط دوره باعث پیشرفت فولیکولی می‌شود. تعداد فولیکولهای رشد یافته طی دوره window (مدت زمانی که غلظت سرمی FSH بالاتر از سطح آستانه می‌باشد) تعیین می‌شود.

پاسخ مستدلی دیده نشد، مقدار مصرفی FSH بعد از ۱۴ روز افزایش می‌یابد.

افزایش تدریجی ۲۷/۵ واحد در فواصل هفتگی تا حداکثر ۲۲۵ IU/day ادامه می‌یابد تا این که فولیکول غالب تشکیل شود سپس با تجویز hCG تحریک تخمک‌گذاری انجام می‌گیرد (شکل ۲).



شکل ۲- رژیم درمانی Low dose step up

مونوویس	نام تجاری	واحد	فعالیت بیولوژیک	منشا	عوارض جانبی	احتیاطها و موارد عدم مصرف
HMG	Humegon* Pergonal* HMG*	۷۰ IU ۱۰۰ IU	FSH: LH ۱:۱	غوازدان باشد	تحریک بیش از حد تخمدانی بزرگ شدن تخمدان، نهنوع باسهال آسیت بالیگوره، کمی فشارخون، لخته شدن خون در سیاهرگها و سرخگرگها، چندقلوژی، واکنشهای حساسیتی	در زنان حامله و در موارد خونریزیهای دستگاه تناسلی رخ ضایعات اینترکرایمال با اختلالات تیروئید، باورنال و کیست تخمدانی (که ناشی از PCOS باشد) نباید تجویز گردد در نقص اولیه تخمدان زنان و در مواردی که مصلحت گوناگونتر وینها در مردان طبیعی باشد مصرف این گروه دروغی جایز نیست.
LH-FSH	Normegon		FSH, LH	لوب قدامی هیپوفیز		
Urofollitropin	Metrodin Fertinorm	۷۰ IU	FSH	غوازدان باشد		
r h FSH	Purigon Gonal-F Follistim		FSH	توزگیس		
recl LH	LHacti		LH	توزگیس		

فرآورده‌های نشاندار شده (\*) در مقطع زمانی خاصی در سیستم دارویی کشور وارد و توزیع گردیده‌اند.

فاقد خاصیت LH می‌باشد.

۳۶ ساعت بعد تخمک‌گذاری، صورت می‌گیرد.

### پایش رژیم‌های درمانی

با اندازه‌گیری قطر فولیکول‌ها با سونوگرافی می‌توان از چگونگی پاسخگویی تخمدان به گوناگون‌تر و پین‌های درمانی آگاه شد. اسکن‌ها معمولاً هر دو یا سه روز روی فولیکول‌های با اندازه متوسط انجام می‌گیرد (جدول ۲). تجویز hCG (۱۰۰۰۰ IU) به صورت عضلانی در روزی که قطر فولیکول به بیشتر از ۱۸ میلی‌متر می‌رسد انجام می‌گیرد. اگر بیشتر از سه فولیکول بزرگتر از ۱۶mm شده باشند تحریک باید متوقف شود و hCG تجویز نگردد و استفاده از کاندوم جهت جلوگیری از حاملگی چندقلویی و تحریک بیش از اندازه تخمدان الزامی می‌باشد. اندازه‌گیری استرادیول سرمی ممکن است مفید باشد، زیرا غلظت بالاتر از حد طبیعی (۴۰-۱۴۰ ng/dl) می‌تواند پیش‌درآمدی برای تحریک بیش از اندازه تخمدان باشد.

درمان ضربانی با GnRh: تجویز ضربانی GnRh با استفاده از پمپ انفوزیونی باعث تحریک

تجربیات نشان داده که افراد گروه ۱ (دسته بندی WHO) که سطح سرمی LH در آنها بسیار پایین می‌باشد (کمتر از ۵/۰ IU/L) جهت تثبیت مقدار استرادیول فولیکولی نیازمند به hCG اگزوزن (یا LH نوترکیب) می‌باشند (جدول ۱). رژیم معمولی که برای درمان با گوناگون‌تر و پین‌ها به کار می‌رود به این صورت است که ۲، ۳ یا ۴ روز بعد از قاعدگی یا قاعدگی القا شده تجویز ۱ یا ۲ آمپول hMG (۷۵-۱۵۰ IU/day) شروع می‌شود و دوز مصرفی آن تا ۷ روز ثابت نگه داشته می‌شود. پس از آن، پاسخ دهی تخمدان با تعیین سطح سرمی استرادیول ارزیابی می‌شود. اگر پاسخی مشاهده نگردد افزایش مقدار hMG به اندازه ۱ یا ۲ آمپول در هر ۳ تا ۴ روز ادامه می‌یابد تا پاسخ مستدلی دیده شود. زمانی که حداکثر قطر فولیکول به ۱۶-۱۸mm رسید و سطح سرمی استرادیول به میزان ۲۵۰-۱۵۰ pg/ml در هر فولیکول رسیده مطابقت کرد، ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ IU از hCG به صورت عضلانی تجویز می‌شود، متعاقب آن همان طوری که انتظار می‌رود تا

## جدول ۲

احتیاطها و موارد عدم مصرف	عوارض جانبی	واحد	نام تجاری	گوناوردولین
در آسم، صرع، میگرن و اختلالات قلبی عروقی و کلیوی با احتیاط مصرف شوند در بیمارهایی مثل کاربیمومای پروستات و بلوغ زودرس در مردان که احتمال ترشح بیشتر آندروژن میرود نباید مصرف شوند.	سر درد، خشکی، تغییر خلق و خو، سردردگی، بیقراری، بهم خوردن در عمل تزریق و واکنشهای حساسیتی، بلوغ زودرس، زگیل‌مانندی در درمان مردان، تحریک بیش از حد تخمدانی همراه تشکیل کیستهای تخمدانی و بزرگ شدن تخمدان، دردهای شکمی، آسیت، ارتشاع پلور، شوک میوگلوبین و نورومیوآرلی	۱۰۰۰۰ IU ۱۰۰۰۰ IU	Pregnyl* Profasi* ,HCG* Neogonnyl Primogenyl Choragon Predalon Pregnesin Gonsioralon Physac, Choron Chores, Flutein Glukor, Gonik	ICCC تشریح شده و غیر بر زن باردار
			Ovidrel	ICCC

فرآورده‌های نشاندار شده (\*) در مقطع زمانی خاصی در سیستم دارویی کشور وارد و توزیع گردیده‌اند.

## جدول ۳

احتیاطها	عوارض جانبی	موارد مصرف	شکل دارویی	نام تجاری	گوناوردولین
در آدنوما هیپوفیزی، آمنوره وابسته به وزن، زنان حامله، بیمارانی مبتلا به کیستهای تخمدانی و یا ناباروریهایی که منشأ آن هیپوتالاموس باشند نباید استفاده شوند.	درد در محل تزریق گر گرفتگی سبکی سر سر درد، راش، تهوع دردهای شکمی، خونریزی نایجا خشکی واژن کاهش میل جنسی واکنشهای حساسیتی تحریک بیش از حد تخمدانی چند فلورانی درد استخوانی و عضلات تغییر خلق و خو	خندبارداری نهان بیضکی بلوغ زودرس و دیررس تشخیص اختلالات هیپوفیز و هیپوتالاموس اندومتریوز فیبروئید ناباروری نئوپلاسمای بدخیم mastigia - P.C.O.S ارتقا ظرفیت عملی و پاسخدهی تخمدانها به گوناوردولین ها	Spray 100mcg/dos Inj 1mg/ml Inj Inj 3.75 mg/vial Inj 3.2 mg/vial	Suprefact* Suprecur Enantone Lucrin, Lupron Leuplin Ginecrin Procrin Prostap Decapeptyl* GnRH* LH-RH* Lutrepulse* Kryptocur Lutrefef Relefact LH-RH HRF LRH Factrel Fertiral Reliserm Luforan	بوسرلین استات لوپرولین استات لوپرولاید استات تریپتورلین گوناوردولین استات -

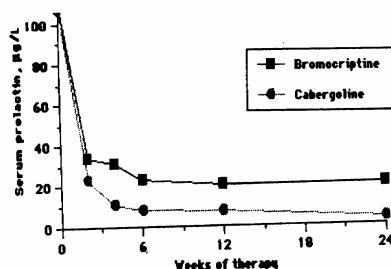
موارد مصرف در مورد فرآورده‌های مختلف به‌طور اختصاصی متفاوت می‌باشد.

فرآورده‌های نشاندار شده (\*) در مقطع زمانی خاصی در سیستم دارویی کشور وارد و توزیع گردیده‌اند.

از ذکر گوناوردولین‌هایی که در ناباروری مصرفی ندارند صرف نظر شده است.

ضربانی GnRh در زنان گروه ا با ساختار هیپوفیزی سالم صورت می‌گیرد. تجویز داخل وریدی نسبت به تجویز زیر جلدی آن ارجح می‌باشد.

تولید FSH و LH می‌شود (جدول ۳)، غلظت سرمی FSH و LH در حد طبیعی باقی می‌ماند و در نتیجه احتمال رشد چند فولیکول و تحریک بیش از اندازه تخمدان کمتر می‌شود. تجویز



شکل ۴

داروهای آگونیست دوپامین باعث کاهش غلظت سرمی پرولاکتین در پرولاکتینمی می شود غلظت سرمی پرولاکتین در زنان مبتلا به آمنوره هیپرپرولاکتینمی تحت درمان با بروموکریپتین (مربع) و کاربرگولین (دایره) اندازه گیری شده است. هر دو دارو باعث کاهش غلظت سرمی پرولاکتین به اندازه طبیعی گردیده اند. (اقتباس از Webster, J, Piscitelli, MD, Pilli, A, et al, N Engl J

Med 1994; 331:904)

بسته به نوع پاسخ، دوز مصرفی به ۱mg در هر هفته یا ۲ بار در هفته قابل افزایش می باشد.

درمان در شروع حاملگی معمولاً قطع می گردد مگر در مواردی که ماکروپرولاکتینوما وجود داشته باشد که در این صورت طی حاملگی ادامه می یابد.

در پایان مروری گذرا بر القای تخمک گذاری در بیماران داوطلب برای IVF و رژیم درمانی آنها خواهد شد.

### IVF Protocol

رژیم درمانی در روش سوپراواولاسیون اغلب طبق جدول زیر پی گیری می شود (جدول ۴).

جهت تقلید حالت طبیعی مقدار ۲/۵ تا ۱۰ میکروگرم GnRh در فواصل زمانی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه تزریق می گردد. جهت جلوگیری از حاملگی چند قلو ابتدا باید از دوز پایین شروع کرده و به تدریج مقدار مصرفی را افزایش داد تا به حداقل دوز لازم جهت القای تخمک گذاری رسید، تجویز ضربانی GnRh ممکن است بعد از تخمک گذاری قطع شود و جسم زرد با hCG حمایت شود. خون ریزی که به شکل منظم هر چهار هفته رخ می دهد دلیل بر چرخه هایی با تخمک گذاری است. معمولاً اولتراسونوگرافی و اندازه گیری پروژسترون سرم برای پایش درمان لازم نمی باشد. میزان تخمک گذاری ۹۰ درصد و حاملگی ۸۰ درصد با این روش گزارش شده است.

### آگونیست های دوپامین

آگونیست های دوپامین باعث مهار سنتز پرولاکتین و آزادسازی آن از هیپوفیز می شوند و جایگزینی برای دوپامین درون زا و آزاد شده از نورون های اینفندیبولار هیپوتالاموس به گردش خون باب می باشند. بروموکریپتین اولین آگونیست دوپامین به صورت گسترده جهت درمان هیپرپرولاکتینمی و عدم تخمک گذاری ناشی از آن استفاده می شود (شکل ۴). اخیراً داروی کابرگولین از این دسته در دسترس قرار گرفته که به صورت اختصاصی تر به رسپتورهای D2 متصل می شود. مقدار مصرف بروموکریپتین در شروع ۱/۲۵mg هنگام خواب می باشد و طی ۳ تا ۵ روز قابل افزایش به حداکثر ۱۰mg/day می باشد. مقدار مصرف کاربرگولین در شروع به مقدار ۰/۵mg در هر هفته می باشد.



جدول ۴- رژیم درمانی سوپراواولاسیون با GnRH, hMG در دانشگاه Southern California

مرحله	دستور مصرف
تجویز آگونیست GnRH (لوپرولاید استات)	تجویز در فاز mid luteal با دوز اولیه 1mg /day/SC
تجویز hMG	hMG دو هفته بعد از تجویز آگونیست GnRH زمانیکه غلظت سرمی استرادیول کمتر از 30 pg/ml (pmol/l) 110 می باشد با مقدار اولیه 225 Iu/day تجویز می گردد و همزمان با آن دوز آگونیست GnRH GnRH به 0.5mg/day کاهش داده می شود.
تنظیم مقدار مصرف hMG	افزایش یا کاهش مقدار مصرف hMG پس از ۴ روز تحریک فولیکولی بر اساس رشد فولیکولی و غلظت سرمی استرادیول می باشد.
تکمیل تحریک فولیکولی	تجویز hCG 10000 Iu در زمان بلوغ فولیکول
شرایط یک فولیکول رسیده	قطر بیشتر از ۱۸ میلی متر- سطح سرمی استرادیول 200 pg/ml/codominant follicle (734 pmol/l)

در افرادی که دارای چرخه های بدون تخمک گذاری هستند و یا غلظت سرمی پروژسترون در آنها کمتر یا معادل ۹/۵nanomol/l (3ng/ml) باشد تجویز نوراتیندرون (5mg PO BID مدت ۱۰ روز) سه روز قبل از شروع تجویز GnRH انجام می گیرد.

تخمک گذاری هستند و یا غلظت سرمی پروژسترون در آنها کمتر از ۹/۵nanomol/L (3ng/ml) می باشد، تجویز نوراتیندرون (۵ میلی گرم به صورت خوراکی به مدت ۱۰ روز) از سه روز قبل از شروع تجویز GnRh انجام می گیرد.  
تجویز عضلانی hMG به مقدار

برای کنترل هر چه بیشتر چرخه تخمک گذاری یک آگونیست GnRh (مثل 1mg/day لوپرولاید استات به صورت S.C.) به مدت دو هفته تجویز می گردد تا تولید گونادوتروپین های درون زا مهار شود (جدول ۳).  
در افرادی که دارای چرخه های بدون

منابع:

1. Westler JE. Effect of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in polycystic ovarian syndrom. N Eng J Med. 1998; 338: 1876.
2. Fauser BCJM. Manipulation of human ovarian functions: physiological concepts and clinical consequences. Endocr Rev. 1997; 18:71.
3. Recombinant human FSH study group. Clinical assessment of recombinant human follicle stimulating hormone in stimulate ovarian failure development before in vitro fertilization. Ferti Steril. 1996;63:77.
4. Daya S. Follicle-stimulating hormone versus human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization cycle A meta-analysis. Ferti Steril. 1995;64:377.
5. Out HJ. Recombinant follicle-stimulating hormone (follicle-stimulating hormone, puregon) yields higher pregnancy rates in vitro fertilization than urinary gonadotropins. Ferti Steril. 1997; 68:138.

۲۲۵-۳۰۰ IU/day باعث تحریک رشد فولیکولی می‌شود و تجویز هم زمان آگونیست GnRh با حداقل مقدار، باعث پیش‌گیری از ترشح ناگهانی LH می‌شود.

مقدار تجویز hMG مطابق رشد فولیکولها (با بررسی سونوگرافی) و سطح سرمی استرادیول تنظیم می‌گردد. FSH نوترکیبی مؤثرتر از hMG می‌باشد و به‌زودی به‌عنوان فرآورده انتخابی خواهد شد (۴، ۵).

هنگامی که فولیکولهای تخمدانی به بلوغ کامل رسیدند، تجویز hCG باعث تحریک تخمک‌گذاری می‌گردد. اندازه فولیکول (۱۸mm) و غلظت سرمی استرادیول (۲۰۰ pg/ml) دو عامل تعیین کننده برای زمان بلوغ فولیکولها می‌باشد.

