



## مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به Step-down و Low-dose step-up و گنادوتروپین IUI با استفاده از گنادوتروپین

سپیده پیوندی<sup>\*</sup>، نرگس مسلمی‌زاده<sup>۱</sup>، طاهره گلینی مقدم<sup>۲</sup>

۱،۲- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۵/۱

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۲/۱

### چکیده

**مقدمه:** کلومیفن از داروهای اصلی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک است. ۲۰٪ بیماران به کلومیفن مقاوم هستند. در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک به علت افزایش حساسیت فولیکولها به گنادوتروپین‌ها رشد و تکامل چند فولیکول رخ می‌دهد که سبب سندرم OHSS و چند قلویی می‌شود. هدف ما از این مطالعه تصادفی و کلینیکی مقایسه دو روش Low-dose Step-up و Step-down در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌باشد.

**روش بردی:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۱۳۸۵-۸۶ انجام شد. تعداد افراد مطالعه ۶۰ نفر بیمار خانم مبتلا به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به درمان بود که ۳۰ خانم در گروه Low-dose Step-up و ۳۰ خانم در گروه Step-down قرار گرفتند. در روز سوم سیکل قاعدگی درمان با آمپول (HMG) merional با دوز ۷۵ واحد در روز دویکو (low-dose step-up) و دوز ۲۲۵ واحد در روز در گروه Step-down شروع شد. مانیتورینگ سونوگرافی در روز ۸ سیکل انجام و در صورت حضور فولیکول بزرگتر از ۱۴mm دوز دارو در گروه Low-dose Step-up ادامه و در گروه Step-down کاهش می‌یافتد. زمانی که سایز فولیکول به ۱۸mm رسید آمپول HCG 10000 u عضلانی تزریق شده و ۳۶ ساعت بعد انجام می‌شد.

**نتایج:** تعداد آمپولهای مصرفی، تعداد فولیکول ۱۴mm در روز تزریق HCG و سطح استرادیول با اختلاف معنی‌دار در روش Low-dose Step-up بالاتر از روش Step-down بود ( $P < 0.001$ ). میزان تخمک‌گذاری و بارداری در گروه Low-dose Step-up با تفاوت معنی‌دار بیشتر از گروه Step-down بود ( $P < 0.001$ ).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه ما نشان داد که رژیم درمانی Low-dose Step-up با استفاده از HMG رژیم درمانی مؤثر جهت تحریک تخمک‌گذاری و بارداری کلینیکی است ولی از نظر رشد منوفولیکولی روش Step-down مؤثرتر و امن تراست. رشد مولتی فولیکول در روش Low-dose Step-up بالاتر است و می‌توان در افراد بسیار حساس pco امکان وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) را پیش‌بینی کرد.

**واژه‌های کلیدی:** تخمدان پلی کیستیک - پروتکل Step-down - Low-dose step-up - چند قلویی

\* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۱۵۱-۲۲۵۰۶۷۰؛ نامبر: ۰۱۵۱-۲۲۶۳۷۵۴؛ پست الکترونیکی: dr\_peyvandi@yahoo.com

## مقدمه

مطالعات نشان می‌دهند افزایش استروژن سرم بیش از سطح فیزیولوژیک در حوالی تخمک‌گذاری بعلت اثرات تخریبی براندومترشانس لانه گزینی را کاهش می‌دهد. در روش Low-dose Step-up با افزایش تدریجی دوز گنادوتروپین‌ها و در روش Step-down با کاهش دوز گنادوتروپین‌ها از رشد مولتی فولیکولر ممانعت می‌شود<sup>(۱۳)</sup>. بنابراین هدف ما از این مطالعه تصادفی و کلینیکی مقایسه این دوروش تحریک تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌باشد.

### روش بررسی

این مطالعه یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی می‌باشد که بر روی ۶۰ بیمار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۸۵-۸۶ صورت گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی ۶۰ بیمار انتخاب شد<sup>(۴)</sup>. بیماران مورد مطالعه خانم‌های BMI <۳۵-۱۸ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک و بودند که به درمان با کلومید مقاوم بوده و به تحریک تخمک‌گذاری با حداکثر دوز کلومیفن ۱۵۰ mg/d پاسخ نداده بودند. تشخیص سندرم تخمدان پلی کیستیک بر اساس حضور دو علامت از سه علامت اختلال سیکل قاعدگی اولیگومنوره یا امنوره، هیرسوتیسم و معیار سونوگرافی واژینال حضور بیش از ۱۲ فولیکول ۶-۸mm در هر تخمدان و افزایش حجم استروما صورت گرفت. بیماران مبتلا به اختلالات زیر از مطالعه حذف شدند: اختلال تیروئید و پرولاکتین، مبتلایان به نازایی با علت مردانه بر اساس معیار WHO، انسداد لوله‌های فالوب در HSG، افزایش سطح FSH روز سوم سیکل قاعدگی بیش از ۱۲miu/ml وجود پاتولوژی در رحم و تخمدان.

بیماران واجد شرایط پس از کسب رضایت نامه، وارد مطالعه شدند و از نظر سن به دو گروه <۳۰ و >۳۰ سال، <۲۸ و >۲۸ BMI، مدت ناباروری کمتر از ۵ سال و یا بیشتر از ۵ سال در ۸ گروه بلوک بندی شده و بطور تصادفی در دو گروه در روز سوم سیکل قاعدگی سونوگرافی واژینال انجام شده و در

تخمدان پلی کیستیک یکی از شایع‌ترین علل نازایی در خانم‌ها است<sup>(۱)</sup>. خط اول درمان استفاده از کلومیفن سیترات می‌باشد. کلومیفن سیترات در ۸۰٪ بیماران سبب تخمک‌گذاری می‌شود. اما بعلت اثرات آنتیاستروژنیک کلومیفن بر روی آندومتر و سرویکس میزان بارداری ۵۰-۴۰٪ است. تقریباً در ۲۰٪ موارد مقاومت نسبت به کلومیفن دیده می‌شود و بیماران با حداکثر دوز درمانی کلومید d ۱۵۰mg تحریک تخمک‌گذاری نمی‌کنند. در این موارد روشهای درمانی دیگر توصیه شده است. درمانهای طبی شامل اصلاح هیپرأنسولینیمی با استفاده از مت فورمین، استفاده از دوز پایین گلوکورتیکوئید، استفاده از لترزوژول به عنوان مهار کننده اروماتاز و استفاده از گنادوتروپین‌های تزریقی می‌باشد. درمان جراحی شامل لایاروسکوبی و کوتر تخمدانها می‌باشد که نسبت به درمانهای طبی، تهاجمی‌تر و پرهزینه‌تر می‌باشد<sup>(۲)</sup>. گنادوتروپین‌ها به تنها یا هم زمان با کلومید یک روش درمانی مؤثر و مفید در تحریک تخمک‌گذاری می‌باشند<sup>(۲)</sup>. از خطرات عمده استفاده از گنادوتروپین‌ها وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) و حاملگی چند قلوبی است<sup>(۱،۲)</sup>. بنابراین در ۱۰ سال گذشته روشهای درمانی مختلف برای کاهش میزان خطر وقوع این دو عارضه معرفی شدند از جمله این روشهای تحریک تخمک‌گذاری به روش Step-down و روش Low-dose Step-up تحریک تخمک‌گذاری قبل از تحت مطالعات مختلفی قرار گرفته‌اند، ولی نتایج متناقض است<sup>(۳-۷)</sup>. از نظر تئوری در یک سیکل FSH قاعدگی نرمال رشد فولیکول غالب، علیرغم کاهش سطح FSH سرمی ادامه می‌یابد. کاهش غلظت FSH در انتهای فاز فولیکولر برای ایجاد رشد منوفولیکولار ضرورت دارد<sup>(۷،۸)</sup>.

در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک به علت افزایش حساسیت فولیکولها به گنادوتروپین، رشد و تکامل چند فولیکول رخ می‌دهد که عامل وقوع سندرم OHSS و چند قلوبی خواهد بود. در روش Step-up کلامیک به علت افزایش FSH سرم در انتهای فاز فولیکولر، معمولاً بیشتر از یک فولیکول غالب وجود دارد<sup>(۴-۶)</sup>.

مثبت بودن تست بارداری، ۴۸ ساعت بعد جهت ارزیابی افزایش تیتراز، اندازه گیری تکرار می شد. در صورت افزایش تیتر HCG B، سونوگرافی واژینال ۵ هفته پس از تزریق آمپول HCG به این نظر حضور ساک بارداری و بررسی بارداری کلینیکی انجام می شد. در بیمارانی که در روز تزریق آمپول HCG بیش از سه فولیکول بزرگتر از ۱۸mm داشتند آمپول تزریق نمی شد و سیکل متوقف می شد. برای تجزیه و تحلیل داده های متغیر کمی از متغیر (T-Test) و برای داده های کیفی در دو گروه از آزمون مربعات استفاده شده است.

### نتایج

در این تحقیق که تعداد کل موارد مورد مطالعه ۶۰ نفر بوده، ۳۰ خانم در گروه Step-up Low-dose و ۳۰ خانم در گروه Step-down قرار گرفتند.

از نظر سن، BMI و طول مدت نازایی، بین دو گروه یکسان سازی انجام شده و تفاوت معنی داری از این نظر بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

تعداد آمپولهای مصرفی در گروه Step-up Low-dose بیشتر بود ( $6/49 \pm 6/49$  عدد) در مقابل ( $4/46 \pm 17/13$  عدد) در گروه Step-down که این تفاوت معنی دار بود ( $p=0/014$ ). تعداد فولیکول بزرگتر از ۱۴mm در روز تزریق آمپول HCG در گروه Step-up Low-dose بیشتر بود ( $4/93 \pm 2$ ) در گروه Step-down Low-dose در مقابل ( $2/53 \pm 2/7$ ) در گروه Step-down که این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود ( $p=0/0001$ ).

سطح استرادیول سرم در روش Step-up Low-dose با اختلاف معنی دار بالاتر از روش درمانی Step-down بود (تعداد آمپول آمپول در گروه Step-up Low-dose Step-down که این تفاوت معنی دار بود ( $p=0/0001$ )).

ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG در گروه Step-down ( $11/43 \pm 1/85$  mm) و در گروه Step-up ( $10/13 \pm 2/22$  mm) میلی متر بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت ( $p=0/19$ ).

در مورد طول مدت درمان با توجه به میانگین محاسبه شده روز در گروه Step-up Low-dose ۱۳/۵۳ و روز در گروه B HCG

صورت عدم حضور فولیکول بزرگتر از ۱۴mm سیکل درمان شروع می شد. در گروه Step-up Low-dose تحریک تخمک گذاری با گنادوتروپین (HMG-merional) با دوز ۷۵ واحد در روز شروع شد. این درمان بمدت ۵ روز ادامه داشت. در روز ۸ سیکل، سونوگرافی واژینال جهت کنترل سایز فولیکول و بررسی پاسخ تخدمان انجام شد. در صورت وجود فولیکول بزرگتر از ۱۴mm درمان با همان دوز ۷۵ واحد HMG در روز ادامه داشت. در غیر این صورت دوز HMG به اندازه ۷۵ واحد دیگر اضافه شده و سونوگرافی کنترل جهت تنظیم دوز پس از ۳ روز انجام می شد، در صورت حضور فولیکول بزرگتر از ۱۴mm تزریق HMG با دوز قبلی ادامه می یافت و در صورت عدم مشاهده رشد فولیکولی دوز HMG به اندازه ۷۵ واحد در روز افزایش می یافت و سونوگرافی کنترل پس از ۳ روز مجدد تکرار می شد. تزریق تا زمانی ادامه می یافت که فولیکول به سایز ۱۸mm برسد. در این زمان آمپول HMG قطع و آمپول HCG، ۱۰/۰۰۰ واحد عضلانی تزریق می گردید. برای هماهنگی بین بیماران و برای از بین بردن تأثیر رفتار جنسی بر میزان بارداری در همه بیماران ۳۶ ساعت پس از دریافت آمپول IUI انجام شد. در هیچکدام از بیماران سابقه قبلی IUI وجود نداشت. در بیماران گروه Step-down در روز سوم سیکل قاعدگی پس از انجام سونوگرافی واژینال، HMG-merional با دوز ۲۲۵ واحد در روز شروع شد پس از ۵ روز سونوگرافی کنترل انجام گردید در صورت حضور فولیکول بزرگتر از ۱۴mm دوز آمپول HMG هر روز، ۷۵ واحد کم شده و تزریق تا زمانی ادامه می یافت که فولیکول به سایز ۱۸MM برسد. در این زمان آمپول HMG قطع و آمپول HCG ۱۰/۰۰۰ واحد عضلانی تزریق می شد. زمان انجام IUI در دو گروه مشابه بود. در هر دو گروه سطح سرمی استرادیول و تعداد فولیکول بزرگتر از ۱۴mm و ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG اندازه گیری می شد. تایید تخمک گذاری با اندازه گیری سطح پروژسترون سرم در روز ۲۱ سیکل قاعدگی انجام شد. پروژسترون سرمی بیشتر از ۳ng/ml نشانه تخمک گذاری بود. ۱۶ روز پس از تزریق آمپول HCG، سطح HCG از نظر وجود بارداری اندازه گیری شده و در صورت

میزان بارداری در گروه Low-dose Step-up با تفاوت معنی‌داری بیشتر از گروه Step-down بود ۱۰ مورد معادل ۳۳/۳ در مقابل ۵ مورد (۱۶/۶) در گروه Step-down (p=۰/۰۲).

عوارضی مثل OHSS و توقف سیکل در هیچ یک از گروهها دیده نشد.

گروه Step-down طول مدت درمان در گروه Step-up بیشتر از گروه Step-down بود ولی با توجه به p=۰/۳۱۱ تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

تخمک‌گذاری در ۲۳ مورد معادل ۷۶/۶ سیکلهای Step-down در مقایسه با ۱۵ مورد معادل ۵۰ سیکلهای Step-up مشاهده شد که این اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۰۱).

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نمونه‌ها بر حسب فاکتورهای مداخله‌گر (مشابه سازی شده)

pvalue	Step-down	Low-dose step-up	
	(n=30)	(n=30)	
۰/۴۶	۲۷/۳۷±۴/۰۳	۲۷/۴۳±۴/۰۶	سن (سال)
۰/۴۳	۲۵/۸۳±۱/۰۲	۲۶/۲۳±۱/۰۱	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
۰/۱	۳/۹۷±۲/۲۳	۳/۹۸±۲/۲۳	طول مدت نازایی (سال)

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار نمونه‌ها بر حسب متغیرهای مستقل

pvalue	Step-down	Low-dose step-up	
۰/۰۱۴	۱۷/۱۳±۴/۴۶	۲۰/۷۷±۶/۴۹	تعداد آمبول مصرفی
۰/۰۰۰۱	۲/۵۳±۲/۷	۴/۹۳±۲	تعداد فولیکول >14mm
۰/۰۰۰۱	۵۵۳±۳۳	۷۶۳±۲۸	سطح استرادیول (pg/ml)
۰/۱۹	۱۰/۱۳±۲/۲۲	۱۱/۴۳±۱/۸۵	ضخامت اندومنتر (mm)
۰/۰۳۱۱	۱۰/۲±۱/۲	۱۳/۵۳±۱	طول مدت درمان (روز)

## بحث

مطالعه Balash و همکاران در سال ۲۰۰۱ در اسپانیا یک مطالعه پروسپکتیو و راندوم جهت مقایسه دو روش Low-dose Step-down و Step-up می‌باشد که بر روی ۲۶ خانم مبتلا به تخمدان پلی کیستیک و مقاوم به کلومیفن انجام شد. طبق گزارش ارائه شده، تعداد فولیکولهای بزرگتر از ۱۴mm در روز تزریق HCG و میزان کنسل شدن سیکل بعلت خطر OHSS در گروه Step-up بیشتر بوده است (۴).

مطالعه Evert و همکاران در سال ۱۹۹۷ در هلند نیز در مورد مقایسه دو روش Step-down و Low-dose Step-up بر روی ۳۷ خانم مبتلا به تخمدان پلی کیستیک و مقاوم به درمان کلومیفن بود (۵). هدف مورد بررسی، طول مدت درمان میزان پاسخ‌دهی

تحمیک تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدانهای پلی کیستیک همراه با شیوع بالای OHSS و حاملگی چند قلویی است.

مطالعه ما نشان داد که رژیم درمانی Low-dose step-up با استفاده از HMG رژیم درمانی مؤثر جهت تحریک تخمک‌گذاری و بارداری کلینیکی است ولی از نظر رشد منوفولیکول روش Step-down مؤثرتر و امن‌تر است. هر چند که در مطالعه ما چند قلویی و یا سندرم OHSS مشاهده نشد ولی رشد مولتی فولیکول در روش Step-down بالاتر از روش Step-up بوده است. این نتایج با مطالعات منطبق بر مطالعات Balash و همکاران (۴)، Van Santbrink و همکاران (۵) و Hedon و همکاران منطبق بود.

مطالعه ما میزان تخمک‌گذاری در روش Low-dose Step-up (%) در مقایسه با روش Step-down (%) با اختلاف معنی‌دار ( $p < 0.001$ ) بیشتر بوده است. همچنین میزان بارداری در گروه Low-dose Step-up بیشتر از گروه Low-dose Step-down بود ( $33\% \text{ در مقابل } 16\%$ ). (P<0.02).

بنابراین طبق مطالعه ما می‌توان نتیجه گرفت که پروتکل Low-dose Step-up با استفاده از گنادوتروپینها در ایجاد رشد و نمو فولیکول و تحریک تخمک‌گذاری مفیدتر از روش Christin-Step-down است که این نتیجه مطابق با مطالعه Maitre می‌باشد که میزان تخمک‌گذاری در  $70/3\%$  سیکل‌های Step-down در مقایسه با  $51/3\%$  سیکل‌های Step-down با Step-up گزارش شده است. با توجه به این نکته که در روش Low-dose طول درمان کوتاه‌تر است و نتایج درمانی یکسان است. در ضمن در مطالعه Christin-Maitre میزان تجمعی بارداری در بین دو گروه اهمیت آماری قابل توجه نداشت ( $38/6\% \text{ در گروه Step-down}$  در برابر  $30/8\% \text{ در گروه Step-up}$ ).

مطالعه ما نشان داد که در خانم‌های pco مقاوم به کلومیفن میزان تخمک‌گذاری و باروری کلینیکی در روش Low-dose Step-up بیشتر از روش Low-dose Step-down با توجه به افزایش رشد مولتی فولیکول در روش Low-dose Step-down نسبت به Step-up می‌توان در افراد بسیار حساس (OHSS) امکان وقوع سندروم تحریک بیش از حد تخدمان (OHSS) را پیش بینی کرد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه مازندران جهت تأمین بودجه این طرح تحقیقاتی تقدیر و تشکر بعمل می‌آید.

تخدمان از طریق سطح سرمی استرادیول و تعداد فولیکول غالب و میزان تخمک‌گذاری بود.

رشد منوفولیکولر با اختلاف معنی‌دار در گروه Step-down بیشتر از گروه Step-up بود. آنها نتیجه گرفتند که در پروتکل Step-down ریسک عوارضی مثل بارداری چند قلویی و سندروم تحریک بیش از حد تخدمان (OHSS) کمتر خواهد بود.

در مطالعه پروسپکتیو و کلینیکال تریال که توسط Hedon و همکاران در سال ۱۹۹۸ در فرانسه روی ۷۳ خانم مبتلا به تخدمان پلی کیستیک و مقاوم به کلومیفن انجام شد در پروتکل Step-down نسبت به Step-up سطح استرادیول با اختلاف معنی‌داری پایین‌تر بود(۷). همچنین تعداد فولیکولهای بزرگتر از  $14\text{mm}$  در گروه Step-down پایین‌تر از گروه Step-up بود. بنابراین آنها پروتکل Step-down را یک پروتکل ایمن و جایگزین جهت جلوگیری از عوارض ناشی از رشد مولتی فولیکول معرفی کردند(۷).

نتایج مطالعه ما با نتیجه کار Christin-Maitre تفاوت دارد(۳). در مطالعه پروسپکتیو و راندوم که Christin-Maitre و همکاران در سال ۲۰۰۳ در فرانسه بر روی ۸۳ خانم مبتلا به تخدمان پلی کیستیک و مقاوم به کلومیفن دادند مقایسه‌ای از نظر رشد فولیکول و میزان تخمک‌گذاری بین دو روش انجام شد. رشد منوفولیکولی در گروه Step-up بیشتر از Step-down بود که این نتیجه با مطالعه ما مغایرت دارد که علت آن تفاوت در طراحی مطالعه و نوع گنادوتروپین مصرفی، دوز اولیه و زمان تنظیم دوزهای بعدی گنادوتروپین می‌باشد. در مطالعه Christin-Maitre از FSH جهت تحریک تخمک‌گذاری Chronic Low dose استفاده شد و روش Step-up به صورت Step-up بود و پس از ۱۴ روز افزایش دوز گنادوتروپین صورت گرفت. در

### منابع:

- Burney RO, Schust DJ, Yao MWM. *Infertility chapter*. Jonathan S. Berek .Berek & Novaks Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins 14th ed 2007:1185-275.
- Speroff L, Fritz MA. *Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility*. Lippincott Williams & Wilkins 7 th ed, 2005:1175-213.

- 3- Christin-Maitre S, Hugues JN, and on behalf of the recombinant FSH study group. *A comparative randomized multicentric study comparing the step up versus step down protocol in polycystic ovary syndrome.* Hum Reprod 2003; 18:1626-31.
- 4- Balash J, Fabregues F, Creus M, Puerto B, Penarrubia J, Vanrell JA. *Follicular development and hormone concentrations following recombinant FSH administration for anovulation associated with polycystic ovarian syndrome: prospective randomized comparison between low dose step up and modified step down regimens.* Hum Reprod 2001;16(4):652-6.
- 5- van Santbrink EJ, Fauser BC. *Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step up and step down dose regimens.* J Clin Endocrinol Metab 1997;82(11):3597-602.
- 6- Mizunuma H, Takagi T, Yamada K, Andoh K, Ibuki Y, Igarashi I. *Ovulation induction by step down administration of purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome.* Fertil Steril 1991;55(6):1195-6.
- 7- Hedon B, Hugues JN, Emperaire JC, Chabaud JJ, Barbereau D, Boujenah A, et al. *A comparative prospective study of a chronic low dose versus a conventional ovulation stimulation regimen using recombinant human follicle stimulating hormone in anovulatory infertile women.* Hum Reprod 1998;13(10):2688-92.
- 8- White DM, Polson DW, Kiddy D, Sagle P, Watson H, Gilling-Smith C, et al. *Induction of ovulation with low dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome : an analysis of 109 pregnancies in 225 women.* J Clin Endocrinol, Metab 1996;81:3821-4.
- 9- Homburg R, Howles CM. *How does Low dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rational, results, reflection and refinements.* Hum Reprod update 1999;5(5):493-9.
- 10- Thessaloniki ESHRE/ASRM-sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome.* Fertil Steril 2008 Mar;89(3):505-22.
- 11- Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, on behalf of the recombinant FSH OI study Group. *The use of a decremental dose regimen in patients treated with a chronic low dose step up protocol for who Group II anovulation :a prospective randomized multicentre study .*Hum Reprod 2006;21(11):2817-22.
- 12- Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. *Sequential step up and step down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome.* Hum Reprod 1996;11:2581-258.
- 13- Shoham Z, Patel A, Jacobs HS. *Polycystic ovarian syndrome: Safety and effectiveness stepwise and low dose administration of purified follicle stimulating hormone.* Fertil Steril 1991;55(6):1051-6.