مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره ۱۷، شماره ۵، زمستان ۱۳۸۸
صفحه: ۳۴۲-۳۳۷

Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 17, No 5, Winter 2010
Pages: 337-342

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

سپیده پیوندی*[۱]، نرگس مسلمی زاده[۲]، طاهره گلینی مقدم[۳]

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

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۲/۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۵/۱

## چکیده

**مقدمه:** کلومیفن از داروهای اصلی در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک است. ۲۰٪ بیماران به کلومیفن مقاوم هستند. درمبتلایان 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 مطالعه‌ی تصادفی وکلینیکی مقایسه دو روش Low-dose Step-up و Step-down در مبتلایان به تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می‌باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی در سال ۸۶-۱۳۸۵ انجام شد. تعداد افراد مطالعه ۶۰ نفر بیمار خانم مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به درمان بود که ۳۰ خانم در گروه Low-dose Step-up و ۳۰ خانم درگروه Step-down قرارگرفتند. در روز سوم سیکل قاعدگی درمان با آمپول HMG(merional) با دوز ۷۵ واحد در روزدرگروه 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 بزرگتراز ۱۴mm دوز دارو در گروه Low-dose Step-up ادامه و در گروهStep-down کاهش می‌یافت. زمانی که سایز فولیکول به ۱۸mm رسید آمپول HCG 10000 u عضلانی تزریق شده و IUI ۳۶ ساعت بعد انجام می‌شد.

**نتایج:** تعداد آمپولهای مصرفی، تعداد فولیکول ۱۴mm< در روزتزریق HCG و سطح استرادیول با اختلاف معنی‌دار در روش Low-dose Step-up بالاتر از روش Step-down بود(p<۰/۰۰۰۱). میزان تخمک‌گذاری و بارداری درگروه Low-dose Step-up با تفاوت معنی‌دار بیشتر ازگروه Step-down بود(P<۰/۰۰۰۱).

**نتیجه‌گیری:** مطالعه ما نشان دادکه 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 امن‌تراست. رشد مولتی فولیکولر 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 پلی‌کیستک- پروتکل Low-dose step- up- پروتکل Step-down

* (نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۱۵۱-۲۲۵۰۶۷۰؛ نمابر:۰۱۵۱-۲۲۶۳۷۵۴، پست الکترونیکی: dr_peyvandi@yahoo.com



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

## مقدمه

تخمدان پلی‌کیستیک یکی ازشایع‌ترین علل نازایی در خانم‌ها است(۱). خط اول درمان استفاده ازکلومیفن 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 می شود و بیماران با حداکثر دوز درمانی کلومید ۱۵۰mg/d تخمک‌گذاری نمی‌کنند. در این موارد روشهای درمانی دیگر توصیه شده است. درمانهای طبی شامل اصلاح هیپرانسولینمی با استفاده از مت فورمین، استفاده از دوز پایین گلوکورتیکوییید، استفاده از لتروزول به عنوان مهار کننده اروماتاز و استفاده از گنادوتروپین‌های تزریقی می‌باشد. درمان جراحی شامل لاپاروسکوپی و کوتر تخمدانها می‌باشدکه نسبت به درمانهای طبی، تهاجمی‌تر و پرهزینه‌تر می‌باشد(۲). گنادوتروپین‌ها به تنهایی یا هم زمان با کلومید یک روش درمانی مؤثر و مفید در تحریک تخمک‌گذاری می‌باشند(۲). از خطرات عمده استفاده از گنادوتروپین‌ها وقوع سندرم تحریک بیش ازحد تخمدان (OHSS) و حاملگی چند قلویی است(۱،۲). بنابراین در ۱۰ سال گذشته روشهای درمانی مختلف برای کاهش میزان خطر وقوع این دو عارضه معرفی شدند از جمله این روشها تحریک تخمک‌گذاری به روش Low-dose Step-up و روش Step-down می‌باشد. این دو روش تحریک تخمک‌گذاری قبلاً تحت مطالعات مختلفی قرارگرفته‌اند، ولی نتایج متناقض است(۷-۳). ازنظرتئوری در یک سیکل قاعدگی نرمال رشد فولیکول غالب، علیرغم کاهش سطح FSH سرمی ادامه می‌یابد. کاهش غلظت FSH درانتهای فازفولیکولر برای ایجاد رشد منوفولیکولار ضرورت دارد(۷،۸).

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 قلویی خواهد بود. درروش Step-up کلاسیک به علت افزایش FSH سرم در انتهای فازفولیکولر، معمولاً بیشتر از یک فولیکول غالب وجود دارد(۴-۲).

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 دوزگنادوتروپین‌ها از رشد مولتی فولیکولر ممانعت می‌شود(۱۳-۹). بنابراین هدف ما از این مطالعه تصادفی وکلینیکی 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 پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن مراجعه کننده به کلینیک نازایی بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۸۶-۱۳۸۵ صورت گرفت. حجم نمونه بر اساس مطالعات قبلی ۶۰ بیمار انتخاب شد(۴،۵). بیماران مورد مطالعه خانم‌های ۳۵-۱۸ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و BMI<30 بودندکه به درمان با کلومید مقاوم بوده و به تحریک تخمک‌گذاری با حداکثر دوز کلومیفن ۱۵۰ mg/d پاسخ نداده بودند. تشخیص سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس حضور دو علامت از سه علامت اختلال سیکل قاعدگی اولیگومنوره یا امنوره، هیرسوتیسم و معیار سونوگرافی واژینال حضور بیش از ۱۲ فولیکول ۸mm-۶ 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 فالوپ در HSG، افزایش سطح FSH روز سوم سیکل قاعدگی بیش از۱۲miu/ml و وجود پاتولوژی در رحم و تخمدان.

بیماران واجد شرایط پس ازکسب رضایت نامه، وارد مطالعه شدند و از نظر سن به دوگروه ۳۰> و ۳۵-۳۰< سال، ۳۰-۲۸ <BMI و BMI<۲۸، مدت ناباروری کمتر از ۵ سال و یا بیشتر از ۵ سال در ۸ گروه بلوک بندی شده و بطور تصادفی در دو گروه Low-dose Step-up و Step-down قرارگرفتند. در همه بیماران در روز سوم سیکل قاعدگی سونوگرافی واژینال انجام شده و در



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

صورت عدم حضور فولیکول بزرگتر از ۱۴mm سیکل درمان شروع می‌شد. در گروه Low-dose Step-up تحریک تخمک‌گذاری با گنادوتروبین (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 تخمدان انجام شد. در صورت وجود فولیکول بزرگتر از mm ۱۴ درمان با همان دوز ۷۵ واحد HMG در روز ادامه داشت. در غیر اینصورت دوز HMG به اندازه ۷۵ واحد دیگر اضافه شده و سونوگرافی کنترل جهت تنظیم دوز پس از ۳ روز انجام می‌شد، در صورت حضور فولیکول بزرگتر از mm ۱۴ تزریق HMG با دوز قبلی ادامه می‌یافت و در صورت عدم مشاهده رشد فولیکولی دوز HMG به اندازه ۷۵ واحد در روز افزایش می‌یافت و سونوگرافی کنترل پس از ۳ روز مجدداً تکرار می‌شد. تزریق تا زمانی ادامه می‌یافت که فولیکول به سایز ۱۸mm برسد. در این زمان آمپول HMG قطع و آمپول HCG، ۱۰/۰۰۰ واحد عضلانی تزریق می‌گردید. برای هماهنگی بین بیماران و برای از بین بردن تأثیر رفتار جنسی بر میزان بارداری در همه بیماران ۳۶ ساعت پس از دریافت آمپول HCG، 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 ازmm ۱۴ دوز آمپول HMG هر ۳ روز، ۷۵ واحد کم شده و تزریق تا زمانی ادامه می‌یافت که فولیکول به سایز ۱۸MM برسد. در این زمان آمپول HMG قطع و آمپول HCG ۱۰۰۰۰ واحد عضلانی تزریق می‌شد. زمان انجامIUI در دوگروه مشابه بود. در هر دو گروه سطح سرمی استرادیول و تعداد فولیکول بزرگتر از ۱۴mm و ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG اندازه‌گیری می‌شد. تایید تخمک‌گذاری با اندازه‌گیری سطح پروژسترون سرم در روز ۲۱ سیکل قاعدگی انجام شد. پروژسترون سرمی بیشتر از ۳ng/ml نشانه تخمک‌گذاری بود. ۱۶ روز پس ازتزریق آمپول HCG، سطح B HCG از نظر وجود بارداری اندازه‌گیری شده و در صورت مثبت بودن تست بارداری، ۴۸ ساعت بعد جهت ارزیابی افزایش تیتراژ، اندازه‌گیری تکرارمی‌شد. در صورت افزایش تیتر B HCG، سونوگرافی واژینال ۵ هفته پس از تزریق آمپول HCG از نظر حضور ساک بارداری و بررسی بارداری کلینیکی انجام می‌شد. در بیمارانی که در روز تزریق آمپول HCG بیش از سه فولیکول بزرگتر از ۱۸mm داشتند آمپول تزریق نمی‌شد و سیکل متوقف می‌شد. برای تجزیه وتحلیل داده های متغیر کمی از (T-Test) و برای داده‌های کیفی در دو گروه از آزمون مربعات استفاده شده است.

## نتایج

در این تحقیق که تعداد کل موارد مورد مطالعه ۶۰ نفربوده، ۳۰ خانم درگروه Low-dose Step-up و ۳۰ خانم درگروه Step-down قرارگرفتند.

از نظر سن، BMI و طول مدت نازایی، بین دوگروه یکسان سازی انجام شده وتفاوت معنی‌داری از این نظر بین دوگروه وجود نداشت(جدول ۱).

تعداد آمپولهای مصرفی درگروه Low-dose Step-up بیشتر بود( ۶/۴۹ ± ۲۰/۷۷ عدد) در مقابل (۴۶/ ۴± ۱۷/۱۳ عدد) در گروه Step-down که این تفاوت معنی‌داربود(p=۰/۰۱۴).

تعداد فولیکول بزرگتر از ۱۴mm در روزتزریق آمپول HCG در گروه Low-dose Step-up بیشتر بود. ۲± ۴/۹۳ در گروه Low-dose Step-up در مقابل ۲/۷ ±۲/۵۳ در گروه Step-down که این تفاوت از نظر آماری‌معنی‌دار بود(p=۰/۰۰۰۱).

سطح استرادیول سرم در روش Low-dose Step-up با اختلاف معنی‌دار بالاتر از روش درمانی Step-down بود (۲۸pg/ml± ۷۶۳ در گروه Low-dose Step-up در مقابل ۳۳pg/ml ± ۵۵۳ در گروه Step-down (p=۰/۰۰۰۱).

ضخامت آندومتر در روز تزریق HCG در گروه Low-dose Step-up ۱/۸۵mm ±۱۱/۴۳ و در گروه Step-down ۲/۲۲± ۱۰/۱۳ میلی‌متر بوده که تفاوت معنی‌داری بین دوگروه وجود نداشت(p=۰/۱۹).

در مورد طول مدت درمان با توجه به میانگین محاسبه شده ۱۳/۵۳ روز در گروه Low-dose Step-up و ۱۰/۲۳ روز در



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

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 دوگروه وجود نداشت(جدول۲).

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

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.

**جدول ۱: میانگین و انحراف معیار نمونه‌ها برحسب فاکتورهای مداخله‌گر(مشابه سازی شده)**

| | Low-dose step-up (n=30) | Step-down (n=30) | pvalue |
|---|---|---|---|
| سن(سال) | ۲۷/۴۳±۴/۰۶ | ۲۷/۳۷±۴/۰۳ | ۰/۴۶ |
| BMI(kg/m2) | ۲۶/۲۳±۱/۰۱ | ۲۵/۸۳±۱/۰۲ | ۰/۴۳ |
| طول مدت نازایی(سال) | ۳/۹۸ ± ۲/۲۳ | ۳/۹۷±۲/۲۳ | ۰/۱ |

**جدول ۲: میانگین و انحراف معیار نمونه‌ها برحسب متغیرهای مستقل**

| | Low-dose step-up | Step-down | pvalue |
|---|---|---|---|
| تعداد آمپول مصرفی | ۲۰/۷۷±۶/۴۹ | ۱۷/۱۳±۴/۴۶ | ۰/۰۱۴ |
| تعداد فولیکول >14mm | ۴/۹۳±۲ | ۲/۵۳±۲/۷ | ۰/۰۰۰۱ |
| سطح استرادیول (pg/ml) | ۷۶۳±۲۸ | ۵۵۳±۳۳ | ۰/۰۰۰۱ |
| ضخامت اندومتر(mm) | ۱۱/۴۳±۱/۸۵ | ۱۰/۱۳±۲/۲۲ | ۰/۱۹ |
| طول مدت درمان(روز) | ۱۳/۵۳±۱ | ۱۰/۲±۱/۲ | ۰۰/۳۱۱ |

## بحث

تحریک تخمک‌گذاری در مبتلایان به تخمدانهای پلی‌کیستیک 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 منوفولیکولر روش Step-down مؤثرتر و امن‌تراست. هرچند که در مطالعه ما چند قلویی و یا سندرم OHSS مشاهده نشد ولی رشد مولتی فولیکولر در روش Step-up بالاتر از روش Step-down 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 Balash و همکاران در سال ۲۰۰۱ در اسپانیا یک مطالعه پروسپکتیو وراندوم جهت مقایسه دو روش Low-dose Step-up و Step-down می‌باشد که بر روی ۲۶ خانم مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک 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 Low-dose Step-up و Step-down بر روی ۳۷ خانم مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و مقاوم به درمان کلومیفن بود(۵). هدف مورد بررسی، طول مدت درمان میزان پاسخ‌دهی



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

تخمدان 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 سندرم تحریک بیش از حد تخمدان(OHSS) کمترخواهد بود.

در مطالعه پروسپکتیو و کلینیکال تریال که توسط Hedon و همکاران در سال ۱۹۹۸ در فرانسه روی ۷۳ خانم مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک 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 ۱۴mm 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 فولیکولر معرفی کردند(۷).

نتایج مطالعه ما با نتیجه کار Christin–Maitre تفاوت دارد(۳). در مطالعه پروسپکتیو و راندوم که Christin–Maitre و همکاران درسال ۲۰۰۳ در فرانسه بر روی ۸۳ خانم مبتلا به تخمدان پلی کیستیک و مقاوم به کلومیفن انجام 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 استفاده شد و روش Step-up به صورت Chronic Low dose بود و پس از ۱۴ روز افزایش دوز گنادوتروپین صورت گرفت. در مطالعه ما میزان تخمک‌گذاری در روش Low-dose Step-up، (۷۶/۶٪) در مقایسه با روش Step-down ۵۰٪ با اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۰۰۱ ) بیشتر بوده است. همچنین میزان بارداری درگروه Low-dose Step-up با تفاوت معنی‌دار بیشتر از گروه Step-down بود (۳۳/۳٪ در مقابل ۱۶/۶٪ )(P<۰/۰۲).

بنابراین طبق مطالعه ما می‌توان نتیجه گرفت که پروتکل Low-dose Step-up با استفاده ازگنادوتروپینها در ایجاد رشد و نمو فولیکولر و تحریک تخمک‌گذاری مفیدتر ازروش Step-down است که این نتیجه مطابق با مطالعه Christin–Maitre می‌باشد که میزان تخمک‌گذاری در ۷۰/۳٪ سیکل‌های Step-up در مقایسه با ۵۱/۳٪ سیکل‌های Step-down با p<۰/۰۱ گزارش شده است. با توجه به این نکته که در روش Low-dose Step-up طول درمان کوتاه‌تر است و نتایج درمانی یکسان است. در ضمن در مطالعه Christin–Maitre میزان تجمعی بارداری در بین دوگروه اهمیت آماری قابل توجه نداشت ۳۸/۶٪ در گروه Step-up در برابر ۳۰/۸٪ در گروه Step-down .

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 Step-down می‌باشد.

با توجه به افزایش رشد مولتی فولیکولر در روش Low-dose Step-up نسبت به Step-down می‌توان در افراد بسیار حساس pco امکان وقوع سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) را پیش بینی کرد.

## سپاسگزاری

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

## منابع:

*1*- Burney RO, Schust DJ, Yao MWM. ***Infertility chapter.*** Jonathan S. Berek .Berek & Novaks Gynecology. Lippincott Williams & Wilkins 14th ed 2007:1185-275.

*2*- Speroff L, Fritz MA. ***Clinical Gynecologic Endocrinology and infertility***. Lippincott Williams & Wilkins 7 th ed, 2005:1175-213.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]

*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. ***Howles 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.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-25 ]