

## مقدمه

پاسخدهی ضعیف تخمدان به داروی گنادوتروپین خارجی<sup>۱</sup> یکی از مشکلات روش‌های کمک باروری (ART)<sup>۲</sup> است که در ۲۶-۹٪ سیکلها اتفاق می‌افتد (۱) و می‌تواند باعث توقف سیکل، دسترسی به تعداد کمتر اووسیت و جنین و در نهایت کاهش میزان بارداری گردد (۲). سن بالا، جراحی قبلی تخمدان، چسبندگی‌های لگنی و اندکس توده بدنی (BMI)<sup>۳</sup> بالا، همگی با پاسخ ضعیف تخمدانی همراه هستند؛ اما پاسخدهی ضعیف در بعضی موارد، در زنان جوان نیز مشاهده می‌شود (۱،۳). با شروع پیری تخمدان، ذخیره تخمدان کاهش می‌یابد که عامل مهمی در کاهش پاسخ تخمدان به گنادوتروپینها می‌باشد (۴)؛ ولی گزارشات متعددی در مورد روش‌های احتمالی دیگر مؤثر بر عملکرد گنادوتروپینها در تخمدان مانند استفاده از انواع گنادوتروپینها با دوز بالا (۶، ۵، ۲)، درمان توأم با هورمون رشد (۷، ۸)، گلوکوکورتیکوئیدها (۱۰-۸) و آسپیرین با دوز پایین (۱۱) وجود دارد. علاوه بر این می‌توان با استفاده از غلظت سرمی هورمون رشد در سیکل‌های طبیعی و نیز سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری، پاسخ تخمدانی را تخمین زد. تحریک ناکافی محور سوماتوتروپیک، می‌تواند به پاسخ ضعیف تخمدانی منجر شود (۱۲). پاسخ تخمدانی به تحریک گنادوتروپینها، توسط فاکتور رشد شبه انسولین-۱ (IGF-1)<sup>۴</sup> تنظیم می‌شود که در محیط آزمایشگاه اثر تقویت‌کنندگی مثبت با هورمون محرک فولیکولی (FSH) (۱۳) از طریق گیرنده سلول‌های گرانولوزا (۱۴) دارد. اثرات هورمون رشد (GH)<sup>۵</sup> (۱۵)، ال-آرژنین (L-Arg)<sup>۶</sup> (۱۶) و داروی پیریدوستیگمین<sup>۷</sup> (۱۷) به عنوان درمان

کمکی در بیماران با پاسخدهی ضعیف<sup>۸</sup> بررسی شده‌اند که هر سه درمان بر محور سوماتوتروپیک اثر می‌گذارند. در مورد L-Arg و پیریدوستیگمین، هردو به طور آشکار پاسخ تخمدانی را بهبود بخشیده و باعث افزایش ترشح هورمون رشد درونزاد<sup>۹</sup> و افزایش غلظت داخل فولیکولی IGF-1 می‌شوند (۱۲).

گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند به گونه غیرمستقیم با افزایش سطح سرمی هورمون رشد (۱۸) و IGF-1 (۹) و متعاقب آن، افزایش غلظت IGF-1 در مایع فولیکولی، در بهبود پاسخ افراد پاسخ دهنده ضعیف مؤثر باشند. تاکنون mRNA فاکتور رشد شبه انسولینی (IGF-1) در سلول‌های گرانولوزای انسانی قبل از تخمک‌گذاری دیده نشده است و به نظر می‌رسد فاکتور رشد شبه انسولینی موجود در فولیکولها از گردش خون مشتق شود (۱۹). در مطالعه Jenkins و همکاران در سیکل‌های IVF به دنبال سرکوب عملکرد هیپوفیز، درمان همزمان با دگزامتازون در مقایسه با گروه کنترل باعث افزایش سطح سرمی IGF-1 شد که ممکن است بر کمبود نسبی IGF-1 غلبه کند (۲۰). از سوی دیگر، دگزامتازون از طریق کاهش تاثیر آندروژن‌های آدرنال بر رشد فولیکول، باعث بهبود تخمک‌گذاری می‌شود (۲۱). در مطالعه Kemeter و همکاران، درمان همزمان با پردنیزولون در مقایسه با گروه کنترل با میزان حاملگی بالاتری همراه بود (۲۲). همچنین در مطالعه Keay و همکاران، درمان همزمان با دوز کم دگزامتازون، بروز پاسخ ضعیف تخمدانی را کاهش داد (۱۲). با توجه به مطالب فوق این مطالعه بر آن است تا تاثیر دگزامتازون بر پاسخ تخمدانی را در زنان نابارور بالای ۳۵ سال مراجعه کننده به موسسه رویان، در مقایسه با گروه کنترل بررسی نماید.

- 1- Exogenous Gonadotrophin
- 2- Assisted Reproductive Technology
- 3- Body Mass Index
- 4- Insulin Like Growth Factor-1
- 5- Growth Hormone
- 6- L- Arginine
- 7- Pyridostigmine

8- Poor responder

9- Endogenous

## مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی که در کمیته اخلاق پزشکی پژوهشکده رویان مورد بررسی و تأیید قرار گرفت، ۷۲ بیمار نابارور بالای ۳۵ سال تحت درمان با سیکل‌های IVF/ICSI مراجعه کننده به پژوهشکده رویان در طی سال‌های ۸۱-۱۳۷۹ انتخاب شدند. این مطالعه به روش سه سوکور<sup>۱</sup> انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه سن بالای ۳۵ سال و کاندید بودن جهت انجام سیکل‌های IVF/ICSI بود. معیارهای خروج از مطالعه شامل وجود اختلالات اندوکراین (تیروئید، پرولاکتین و...)، اندومتريوما و سابقه هر نوع جراحی بر روی تخمدان بود. ۷۲ بیمار که به تصادف به دو گروه تقسیم شده بودند وارد مطالعه شدند. در ابتدا به کلیه افراد شرایط انجام مطالعه و عوارض احتمالی دگزامتازون توضیح داده شد و از آنها رضایت گرفته شد. داده‌ها از طریق پرسشنامه طراحی شده جهت مطالعه جمع‌آوری گردید. پرسشنامه شامل ۳ بخش اطلاعات فردی افراد، نتایج آزمایشات و بررسی‌های قبل از درمان و نتایج بعد از مداخله بود. بعد از تکمیل پرسشنامه، بیماران به شکل تصادفی یکی در میان<sup>۲</sup> به دو گروه تقسیم شدند و به شیوه سه سوکور تحت درمان پلاسابو (گروه شاهد) و دگزامتازون (گروه مورد) قرار گرفتند. بدین ترتیب که دگزامتازون و پلاسابو در شکل، اندازه و رنگ یکسان (قرص‌های سفیدرنگ) در بسته‌بندی یکسان و با برچسب A و B از کارخانه داروپخش خریداری شد و درمانگر، بیمار و فرد آنالیز کننده، تا انتهای آنالیز از محتوای واقعی قرصها آگاه نبودند. هر قرص محتوی ۰/۵mg دگزامتازون یا پلاسابو بود. در ابتدا هورمون‌های LH، FSH، استرادیول، تستوسترون توتال، پرولاکتین و هورمون‌های تیروئیدی در روز سوم قاعدگی در آزمایشگاه

پژوهشکده رویان به روش رادیوایمنواسی (RIA) اندازه‌گیری شد. سپس آگونیست GnRH (Suprefact Hoechst, Germany) به منظور سرکوب<sup>۳</sup> عملکرد تخمدانها از روز ۲۱ سیکل قاعدگی به مدت ۱۲ تا ۱۴ روز و به میزان روزانه ۵۰۰µg زیرجلدی یا ۸۰۰µg از طریق اسپری بینی برای بیماران تجویز شد. سرکوب تخمدانها، در صورت وقوع قاعدگی، به وسیله سونوگرافی واژینال در روز دوم قاعدگی و در صورت عدم وقوع قاعدگی، ۲ هفته بعد از شروع آگونیست GnRH، با اندازه‌گیری هورمون‌های استرادیول و LH تعیین شد (استرادیول کمتر یا مساوی ۵۰pg/ml و LH کمتر یا مساوی ۵mIU/ml).

وضعیت اندومتر و اندازه فولیکولها با استفاده از سونوگرافی واژینال (Aloka 1000, Japan) با پروب ۷/۵MHz، توسط متخصصین زنان پژوهشکده رویان که نظراتشان را با هم یکسان کرده بودند، تعیین شد. همزمان با شروع تجویز آگونیست GnRH، به شیوه سه سوکور تا روز دریافت تخمک به یک گروه روزانه دو قرص دگزامتازون و به گروه دیگر ۲ قرص پلاسابو داده شد. بعد از سرکوب تخمدانها، تحریک تخمک‌گذاری از روز دوم قاعدگی با روزی سه عدد آمپول ۷۵ واحدی HMG (Serenio, Italy) شروع شد و با سونوگرافی سریال بر حسب نیاز بیمار، دوز دارو افزایش یافت. بعد از آنکه حداقل سه فولیکول به اندازه بیش از ۱۸mm رسید، میزان استرادیول سرم اندازه‌گیری و سپس میزان ۱۰۰۰۰ IU هورمون HCG به صورت آمپول‌های ۵۰۰۰ IU (Organon, Holand) عضلانی تزریق شد. در روز تزریق HCG نیز میزان استرادیول سرم اندازه‌گیری شد. دریافت اووسیت ۲۸-۳۶ ساعت بعد از تزریق HCG و تحت سونوگرافی واژینال انجام شد و ۴۸ ساعت بعد از دریافت تخمک، جنین‌های بارور شده به داخل رحم انتقال یافت. در صورتی که ضخامت

1- Triple blind

2- Randomized permuted block design

3-Suppression

تأثیر دگزامتازون بر پاسخدهی تخمدان

دکتر اشرفی و ...

اندومتر کمتر از  $8mm$  بود، جنینها منجمد و در آن سیکل منتقل نشدند. تعداد تخمک‌های به دست آمده، تعداد جنین‌های حاصل، تعداد جنین‌های منتقل شده، تعداد آمپول‌های مصرفی HMG، غلظت استرادیول سرم در روز تزریق HCG و میزان حاملگی در دو گروه مقایسه شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری T- test و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### نتایج

از مجموع ۷۲ خانم بررسی شده در این تحقیق، ۳۶ خانم در گروه دگزامتازون و ۳۶ خانم در گروه پلاسبو قرار داشتند. متوسط سن بیماران، متوسط مدت ناباروری، نمایه توده بدنی (BMI)، متوسط غلظت FSH و LH و استرادیول در روز سوم قاعدگی و متوسط تستوسترون توتال و  $DHEA-SO_4$  در گروه دگزامتازون (مورد) و گروه پلاسبو (شاهد) باهم مقایسه شد (جدول شماره ۱) که در هیچ یک از این پارامترها بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود نداشت.

مقایسه نتایج حاصل از روش درمانی دو گروه نشان داد که متوسط غلظت استرادیول در روز تزریق HCG در گروه مورد  $pg/ml$   $271/17 \pm 486/85$  و در گروه پلاسبو،  $3/3 \pm 245/64$  بود.  $6/55\%$  افراد در گروه دگزامتازون و  $1/48\%$  افراد در گروه پلاسبو، استرادیول کمتر از  $pg/ml$   $500$  در روز تزریق HCG داشتند که هیچ یک از این تفاوتها از نظر آماری معنی‌دار نبود. متوسط تعداد تخمک حاصل در گروه دگزامتازون  $4/27 \pm 3/50$  و در گروه پلاسبو  $5/83 \pm 6/5$  بود که این اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود.  $9/25\%$  بیماران در گروه دگزامتازون و  $3/33\%$  بیماران در گروه پلاسبو، تعداد تخمک کمتر یا مساوی سه عدد و استرادیول کمتر از  $pg/ml$   $500$  داشتند که این اختلاف نیز معنی‌دار نبود. اختلاف موجود بین دو گروه در درصد جنین‌های تشکیل شده ( $54\%$  در گروه مورد در برابر  $55\%$  در گروه پلاسبو) و متوسط تعداد جنین‌های منتقل شده ( $2/13 \pm 1/67$  در گروه دگزامتازون در برابر  $2/03 \pm 2/58$  در گروه پلاسبو) از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما میانگین تعداد آمپول‌های HMG مصرفی در گروه دگزامتازون

جدول ۱- مقایسه اطلاعات فردی و هورمونی بیماران در دو گروه درمانی تحت درمان با سیکل‌های

IVF/ICSI، ۸۱-۱۳۷۹

متغیر	گروه	تحت درمان با دگزامتازون (M±SD)	تحت درمان با پلاسبو (M±SD)
سن (سال)		$36/55 \pm 4/54$	$37/44 \pm 3/53$
مدت ناباروری (سال)		$12/55 \pm 6/29$	$15/2 \pm 6/75$
شاخص توده بدنی ( $Kg/m^2$ )		$24/01 \pm 0/8$	$23/83 \pm 0/44$
FSH روز سوم قاعدگی (mIU/ml)		$6/76 \pm 3/12$	$7/79 \pm 6/42$
LH روز سوم قاعدگی (mIU/ml)		$6/12 \pm 2/73$	$4/66 \pm 3/67$
استرادیول روز سوم قاعدگی (Pg/ml)		$32/6 \pm 22/1$	$41/5 \pm 27/4$
تستوسترون توتال (ng/ml)		$0/4 \pm 0/28$	$0/44 \pm 0/2$
DHEA-So4 ( $\mu g/ml$ )		$2/03 \pm 0/72$	$1/95 \pm 0/49$

1- Dehydroepiandrosterone- Sulfate

جدول ۲- مقایسه نتایج درمان با دگزامتازون و پلاسبو در دو گروه درمانی تحت درمان با سیکل‌های

IVF/ICSI ۸۱-۱۳۷۹

گروه پلاسبو	گروه دگزامتازون	گروه	متغیر مورد مطالعه
۵۳۹/۶۴±۳۴۵/۳	۴۸۶/۸۵±۲۷۱/۱۷		سطح استرادیول در روز تزریق HCG
%۴۸/۱	%۵۵/۶		درصد افراد دارای استرادیول کمتر از ۵۰۰ pg/ml در روز تزریق HCG
۵/۸۳±۶/۵	۴/۲۷±۳/۵		تعداد تخمک بدست آمده
%۴۸/۱	%۵۰		درصد افراد دارای تخمک کمتر مساوی ۳ عدد
%۳۳/۳	%۲۵/۹		درصد افراد دارای تخمک $\geq 2$ عدد و استرادیول $> 500$ pg/ml در روز تزریق HCG
%۵۵	%۵۴		درصد جنین‌های تشکیل شده (%)
۲/۵۸±۲/۰۳	۲/۱۳±۱/۶۷		تعداد جنین‌های منتقل شده
*۴۱/۶۵±۱۸/۳۴	*۳۰/۶±۱۳/۳۹		تعداد آمپول‌های مصرفی HMG

\*  $P < 0.05$

تعداد تخمک به دست آمده وجود نداشت (۱۲). در مطالعه Fridstrom و همکاران، تجویز ۱۰ mg پردنیزولون در بیماران PCOS تحت درمان با سیکل‌های IVF منجر به افزایش معنی‌دار تعداد تخمک‌های به دست آمده نشد (۲۴).

در مطالعه حاضر تعداد آمپول‌های HMG مصرفی در بیماران تحت درمان با دگزامتازون به گونه معنی‌داری از گروه پلاسبو کمتر بود در حالیکه در مطالعات Key و همکاران (۱۲) و مطالعه Fridstrom و همکاران (۲۴) دوز گنادوتروپین مصرفی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

همانگونه که اشاره شد، از عوامل موثر در پاسخ تخمدانی، گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشند که از طریق چندین مکانیسم احتمالی اثر می‌کنند. Key و همکاران در تحقیق دیگری نسبت کورتیزول (گلوکوکورتیکوئید فعال) به کورتیزون (گلوکوکورتیکوئید غیرفعال) را در مایع فولیکولی در سیکل‌های بدون تحریک تخمک‌گذاری IVF-ET بررسی کردند و دیده شد غلظت کورتیزول در سیکل‌های همراه با حاملگی، نسبت به سیکل‌هایی که لقاح صورت گرفته اما لانه‌گزینی موفقیت‌آمیز نبوده،

در گروه پلاسبو ۴۱/۶۵±۱۸/۳۴ بود که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P < 0.05$ ) (جدول شماره ۲).

## بحث

مطالعات متعددی که در زمینه بررسی اثر دگزامتازون بر پاسخ تخمدانی انجام شده نشان داده است که دگزامتازون با دوز پایین، بروز پاسخ ضعیف تخمدانی را در شروع سیکل تحریک تخمک‌گذاری کاهش می‌دهد (۲۴، ۲۳، ۱۲). اما در این زمینه همچنان اختلاف نظر وجود دارد. در این مطالعه یافته‌ها نشان داد که از نظر تعداد فولیکول‌های رشد یافته و تعداد اووسیت به دست آمده بین بیماران درمان شده با دگزامتازون و گروه پلاسبو اختلاف معنی‌داری وجود ندارد؛ که مشابه مطالعه Key و همکاران (۱۲) و Fridstrom و همکاران (۲۴) بود. در مطالعه Key، ۲۹۰ بیمار زیر ۴۰ سال کاندید سیکل‌های IVF انتخاب شدند و به گونه تصادفی در دو گروه (۱۴۵ بیمار با ۲ قرص دگزامتازون ۰/۵ mg و ۱۴۵ بیمار با پلاسبو) درمان شدند و نتایج نشان داد که تفاوتی بین دو گروه در

تخمدان به گنادوتروپینها باشد، بدین شکل که با میزان کمتر گنادوتروپین، رشد فولیکول حاصل می‌شود. علت احتمالی اینکه در تعداد فولیکول‌های رشد یافته و تخمک‌های حاصل در این مطالعه تفاوت معنی‌داری وجود نداشت، این نکته است که تعداد فولیکول‌های رشد یافته و تخمک‌های به‌دست آمده با ذخیره تخمدانی ارتباط مستقیم دارد که با کاهش این ذخیره در زنان مسن نمی‌توان علیرغم تجویز دگزامتازون، به تعداد بالای اووسیت دست یافت.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از ریاست محترم پژوهشکده رویان جناب آقای دکتر کاظمی آشتیانی، معاون محترم پشتیبانی و خدمات تخصصی جناب آقای دکتر وثوق، معاون محترم پژوهشی، آموزشی جناب آقای شاهرودی و کلیه همکاران بخش درمان پژوهشکده رویان که ما را در این مطالعه یاری نمودند، کمال تشکر و سپاس را داریم.

بالتر است. همچنین نسبت کورتیزول به کورتیزون (گلوکوکورتیکوئید فعال به غیرفعال) در سیکل‌های همراه با حاملگی در مقایسه با سیکل‌های بدون لقاح تخمک بالاتر بود که می‌توان نتیجه گرفت که احتمالاً گلوکوکورتیکوئید فعال در بلوغ نهایی اووسیت و لانه‌گزینی جنین موثر باشد (۲۵). همچنین Harlow و همکاران نشان دادند که افزایش بارز در کورتیزول داخل فولیکولی که بلافاصله قبل از تخمک‌گذاری در زنان اتفاق می‌افتد، می‌تواند بیانگر نقش استروئید در بلوغ اووسیت و تخمک‌گذاری باشد (۲۶).

اگرچه در تحقیق حاضر میزان تخمک بارور شده در گروه دگزامتازون با پلاسبو تفاوتی نداشت اما تعداد آمپول‌های مصرفی HMG که خود یکی از عوامل موثر در بررسی پاسخدهی تخمدان به گنادوتروپینها می‌باشد، در گروه تحت درمان با دگزامتازون به گونه معنی‌داری از گروه پلاسبو کمتر بود، این نکته می‌تواند مؤید نقش دگزامتازون در افزایش پاسخگویی بافت

## References

- 1- Keay S.D., Liversedge N.H., Mathur R.S., Jenkins J.M. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:521-527.
- 2- Mahutte N.G., Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2002;14(3):275-81.
- 3- Keay S.D., Liversedge N.H., Jenkins J. M. Could ovarian infection impair the ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J. Obstet Gynaecol.* 1998;105:252-254.
- 4- Beckers N.G.M., Macklon N.S., Eijkemans M.J.C., Fauser B.C.J.M. Women with regular menstrual cycles and a poor response to ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization exhibit follicular phase characteristics suggestive of ovarian aging. *Fertil Steril.* 2002;78:291-297.
- 5- Van Hooff M.H., Alberda A.T., Huisman G.J., Zeilmaker G.H., Leeventveld R.A. Doubling the human menopausal gonadotrophin dose in the course of an in vitro fertilization treatment cycle in low responders: a randomized study. *Hum Reprod.* 1993; 8:369-373.
- 6- Karande V., Jones G., Veeck L., Muasher S. High dose follicle stimulating hormone stimulation at the onset of menstrual cycle does not improve the in vitro fertilization outcome in low responder patients. *Fertil Steril.* 1990;53:486-489.
- 7- Adashi E., Rohan R. Intraovarian regulation. Peptidergic signaling systems. *Trends Endocrinol Metab.* 1993;3:243-248.
- 8- Tarlatzis B.C., Zepiridis L., Grimbizis G., Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a syste-

- matic review. Hum Reprod Update.2003;9(1):61-76.
- 9- Miell J.P., Taylor A.M., Jones J., Holly J.M., Gaillard R.C., Pralong F.P., Ross R.J., Blum W.F. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. J. Endocrinol.1993;136(3):525-533.
- 10- Smith M.P., Mathur R.S., Keay S.D., Hall L., Hull M.G., Jenkins J.M. Preovulatory human oocytes, cumulus cells and ovarian leukocytes express type 1 but not type 2 11- beta- hydroxysteroid dehydrogenase (11  $\beta$ -HSD) RNA. Fertil Steril.2000;73:825-830.
- 11- Lok I.H., Yip S.K., Cheung L.P., Yin Leung P.H., Haines C.J. Adjuvant low- dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization:a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial. Fertil steril. 2004;81(3): 556-61.
- 12- Keay S.D., Lenton E.A., Cooke I.D., Hull M.G.R., Jenkins J.M. Low-dose Dexamethasone augments the ovarian response to exogenous gonadotrophins leading to a reduction in cycle cancellation rate in a standard IVF programme. Hum Reprod. 2001;16(9):1861-1865.
- 13- Adashi E.Y., Resnick C.E., D'Ercole A.J., Svoboda M.E., Van Wyk J.J. Insulin-like growth factors as intraovarian regulators of granulosa cell growth and function. Endocrinol Rev.1985;6(3):400-420.
- 14- Gates G.S., Bayer S., Seibel M., Poretsky L., Flier J.S., Moses A.C. Characterization of insulin-like growth factor binding to human granulosa cells obtained during in vitro fertilization. J Recept Res.1987;7(6):885-902.
- 15- Homburg R., Ostergaard H. Clinical applications of growth hormone for ovarian stimulation. Hum Reprod Update.1995;1: 264-275.
- 16- Battaglia C., Salvatori M., Maxia N., Petraglia F., Facchinetti F., Volpe A. Adjuvant L-arginine treatment for in-vitro fertilization in poor responder patients. Hum Reprod.1999;14(7):1690-1697.
- 17- Kim C.H., Chae H.D., Chang Y.S. Pyridostigmine cotreatment for controlled ovarian hyperstimulation in low responders undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril.1999;71:652-657.
- 18- Casanueva F.F., Burguera B., Muruais C., Dieguez C. Acute administration of glucocorticoids: a new and peculiar stimulus to growth hormone secretion in man. J Clin Endocrinol Metab.1990;70: 234-237.
- 19- Zhou J., Bondy C. Anatomy of the human ovarian insulin-like growth factor system. Biol Reprod.1993;48:467-482.
- 20- Jenkins J.M., Gadd S.C., Anthony F.W., et al .Corticosteroids may act via IGF-1 to improve the response to ovarian stimulation in IVF poor responders. Br J Obstet Gynaecol.1994;101:269-270.
- 21- Isaacs J.D., Lincoln S.R., Cowan B.D. Extended clomiphene citrate (CC) and prednisone for the treatment of chronic anovulation resistant to CC alone. Fertil Steril.1997;67:641-643.
- 22- Kemeter P., Feichtinger W. Prednisolone supplementation to Clomid and/or gonadotrophin stimulation for in-vitro fertilization-a prospective randomized trial. Hum Reprod.1986;1:441-444.
- 23- Keay S.D. Poor ovarian response to gonadotropin stimulation the role of adjuvant treatment. Hum Fertil (Camb). 2002;5(1 Suppl):S46-52.
- 24- Fridstrom M., Carlstrom K., Sjoblom P., Torbjorn H. Effect of prednisolone on serum and follicular fluid androgen concentrations in women with polycystic ovarian syndrome undergoing in-vitro fertilization. Hum Reprod.1999;14(6): 1440-1444.
- 25- Keay S.D., Harlow C.R., Wood P.J., Jenkins J.M., Cahill D.J. Higher cortisol:cortisone ratios in the preovulatory follicle of completely unstimulated IVF cycles indicate oocytes with increased pregnancy potential. Hum Reprod.2002;17(9): 2410-2414.
- 26- Harlow C.R., Jenkins J.M., Winston R.M.L. Increased follicular fluid total and free cortisol levels during the luteinizing hormone surge. Fertil Steril.1997;68:48-53.