



مطالعه‌ی میزان هورمون‌های FSH و LH روز سوم سیکل قاعدگی و تأثیر آن بر روی تعداد و کیفیت اووسیت‌ها در خانم‌های نابارور کاندید سیکل روش‌های کمک باروری

هورمون‌های گنادوتروپین (FSH, LH) تنظیم کنندگان اصلی چرخه‌های قاعدگی در خانم‌ها هستند که طی آن تخمک گذاری انجام می‌شود. زنان نابارور با سطح هورمون FSH بالا پاسخ‌دهی ضعیفی به تخمک‌گذاری در سیکل‌های کمک باروری (ART (Assisted Reproductive Technology) دارند و نتیجه‌ی خوبی از درمان نمی‌گیرند.

مقدمه

این مطالعه به منظور بررسی تأثیر میزان هورمون‌های گنادوتروپین روز سوم سیکل ماهانه بر روی تعداد و کیفیت اووسیت‌های (تخمک‌های) بارور طی سیکل درمانی ART انجام شد. به این ترتیب می‌توان با توجه به میزان هورمون‌های FSH و LH روز سوم سیکل قاعدگی، پیش بینی بهتری از وضعیت پاسخ دهی بیماران به این روش درمانی داشته باشیم.

هدف

این مطالعه به صورت توصیفی- تحلیلی- تجربی، بر روی ۵۹ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری نوین و متقاضی درمان با ART، طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام گرفت. سطح هورمون‌های FSH و LH روز سوم سیکل با روش RIA اندازه گیری شد و تأثیر مقدار آن‌ها بر روی تعداد و کیفیت اووسیت و نیز بارداری مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس مطالعات پیشین مقدار هورمون LH در سه گروه و FSH در چهار گروه طبقه بندی شدند. اطلاعات به کمک نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

میانگین میزان هورمون FSH در روز سوم قاعدگی ($9/01 \pm 7/8$) و میانگین میزان هورمون LH در این روز ($7/56 \pm 7/27$) و میانگین تعداد اووسیت‌ها پس از درمان ($10/29 \pm 7/88$)، به دست آمد. بین میزان FSH با بارداری، میزان FSH با تعداد تخمک، میزان FSH با تعداد تخمک متافاز II، میزان FSH با تعداد اووسیت بارور و اووسیت با کیفیت A رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت. بین LH با بارداری و هم‌چنین تعداد و کیفیت اووسیت‌ها رابطه‌ی معنی‌دار پیدا نشد.

نتایج

در این مطالعه با افزایش سطح هورمون FSH تعداد و کیفیت اووسیت، اووسیت بارور و نیز حاملگی افزایش می‌یابد و بیشترین تأثیر مثبت در $FSH = 10$ - $\mu\text{m/ml}$ است. با افزایش سطح هورمون LH نیز تأثیر مثبت آن روی تعداد و کیفیت اووسیت بیشتر می‌شود و در سطح هورمونی $LH \geq 8$ ، بیشترین تأثیر مشاهده می‌شود، به عبارتی در این سطح بیشترین میزان تخمک بارور با کیفیت‌های نوع A و B و کمترین میزان کیفیت نوع C دیده می‌شود. می‌توان گفت میزان FSH و LH روز سوم سیکل قاعدگی می‌تواند به پیش‌گویی نتیجه‌ی ART کمک شایانی بنماید.

نتیجه‌گیری

Gonadotropin hormones, FSH, LH, ART, Infertility

واژه‌های کلیدی

محمود عرفانیان احمدپور

دکتری علوم تشریحی، استادیار
دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد

مهديه صراف رضوی

فوق لیسانس بیوشیمی

سیما افشارنژاد

دکتری بیوشیمی، استادیار دانشگاه آزاد
اسلامی واحد مشهد

مهناز منصوری ترضیزی

متخصص زنان و زایمان، فوق تخصص
ناباروری

مؤلف مسئول: دکتر محمود عرفانیان

آدرس: مشهد، خیابان آزادی، دانشکده
پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

تلفن: ۰۵۱۱-۲۲۵۰۰۴۱

نمابر: ۰۵۱۱-۲۲۵۰۰۴۸

پست الکترونیک:

mahmood_erfanian@yahoo.com

تاریخ وصول: ۱۳۸۸/۶/۱۷

تاریخ تایید: ۱۳۸۸/۱۰/۱۰

مقدمه

در موارد کاهش ذخیره‌ی تخمدان، پاسخ فولیکولی به تحریک گنادوتروپین‌ها نیز کاهش می‌یابد و تعداد کمی تخمک حاصل خواهد آمد (۹).

نتایج لقاح آزمایشگاهی قویا به میزان تحریک تخمدان با گنادوتروپین‌ها وابسته است. متأسفانه بعضی بیماران به این درمان پاسخ ضعیفی می‌دهند که به آن‌ها پاسخ‌دهندگان ضعیف (Poor Responder) گفته می‌شود (۱۰، ۱۱).

Scott و همکاران در سال ۱۹۸۹، در بررسی پژوهش خود به این نتیجه رسیدند که سطوح LH و استرادیول روز سوم سیکل، در پیش‌آگهی بارداری غیرموثر است (۱۲).

طبق گزارش Lenton، FSH پایه که پیش‌گویی کننده برای ذخیره‌ی تخمدان است، می‌تواند کیفیت تخمک‌ها را نیز به همان خوبی پیش‌بینی کند (۱۳).

از این رو هدف این مطالعه، بررسی اثر سطح گنادوتروپین‌های روز سوم بر روی تعداد و کیفیت اوسیت‌های بارور شده در خانم‌های نابارور کاندید سیکل ART می‌باشد.

روش کار

این مطالعه به صورت توصیفی-تحلیلی و تجربی، بر روی ۵۹ زن نابارور مراجعه کننده به مرکز ناباروری نوین، طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۷ انجام گرفت. با توجه به سابقه‌ی بیماران، سیکل‌های ناموفق IVF، تعداد تخمک‌های به دست آمده و آنالیز اسپرم روش تعیین شده برای تمامی بیماران جهت درمان، تحریک تخمگذاری و انجام ICSI بوده است. سطوح هورمون‌های FSH و LH روز سوم آن‌ها با روش رادیوایمنو اسی اندازه‌گیری شد. گروه‌بندی این سطوح مطابق جدول (۱) می‌باشد که بر اساس مطالعات پیشین مقدار هورمون LH در سه گروه و FSH در چهارگروه طبقه‌بندی شدند. با استفاده از^۴ HMG به مقدار (۳-۲ آمپول ۱۵۰ واحد) و FSH نوترکیب، تحریک تخمک‌گذاری در روز دوم سیکل، با توجه به اندازه و تعداد فولیکول‌ها انجام شد. سپس توسط سونوگرافی سریال از طریق واژن رشد فولیکول‌ها

داشتن فرزند رویدادی است که نقش عمده‌ای در چگونگی زندگی هر زوجی ایفا می‌کند. ناباروری موضوع ناراحت کننده و مشکل‌زایی است که قریب ۲۰ درصد زوجین با آن روبه‌رو هستند (۱، ۲). هورمون‌های گنادوتروپین (FSH, LH) تنظیم‌کنندگان اصلی چرخه‌های قاعدگی در خانم‌ها هستند که طی آن تخمک‌گذاری انجام می‌شود زنان نابارور با سطح هورمون FSH بالا پاسخ‌دهی ضعیفی به تخمک‌گذاری دارند. دو شکل مهم از روش‌های کمک باروری^۱ ART جهت درمان ناباروری^۲ IVF و ICSI^۳ می‌باشند. یکی از موارد عدم موفقیت در هر یک از سیکل‌های ART اشکال در باروری تخمک و عدم لقاح است (۳).

دستیابی به تخمک با کیفیت مطلوب، یکی از مهم‌ترین پارامترهای جنین‌شناسان در روش لقاح آزمایشگاهی به شمار می‌آید (۴). میزان حاملگی در IVF به تعداد تخمک‌های به دست آمده و تعداد جنین‌های موجود برای انتقال مربوط می‌شود (۵). روش لقاح نیز بر تعداد و کیفیت جنین‌های حاصل از بلوغ آزمایشگاهی تخمک انسان اثر می‌گذارد. ICSI اثرات مخرب ناشی از کشت طولانی مدت بر روی زوناپلوسیدا را به حداقل می‌رساند (۶). عدم باروری و یا میزان کم باروری در سیکل IVF می‌تواند به علت وضعیت و میزان سطوح هورمونی ناشی از پروتکل‌های تحریک تخمک‌گذاری باشد (۳). به طوری که در تکنولوژی کمک باروری ART، موفقیت وابسته به دست‌یابی به تعداد زیاد تخمک با کیفیت بالا است (۷).

تخمک برای انجام تقسیمات میوزی و رسیدن به ظرفیت و پتانسیل رشد و تکامل خود حداقل به میزان مناسب از دو هورمون FSH و LH نیازمند است. FSH به عنوان اولین محرک رشد فولیکولی، تبدیل آندروژن به استروژن را در سلول‌های گرانولوزا توسط آنزیم‌های سیستم آروماتاز تحریک می‌کند (۸).

^۱ Assisted Reproductive Technology (ART)

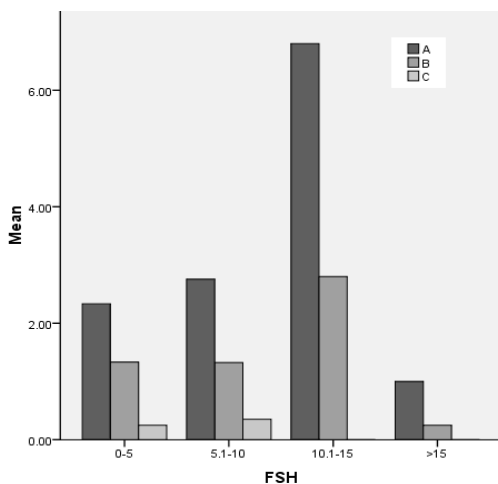
^۲ In Vitro Fertilization (IVF)

^۳ Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI)

^۴ Human Menopausal Gonadotropin (HMG)

نتایج

در این مطالعه میانگین سطح سرمی هورمون FSH $(9/01 \pm 7/8)$ به دست آمد. بین سطح هورمون FSH با تعداد تخمک $(P=0/041)$ ، تعداد تخمک متافاز II $(P=0/049)$ ، تعداد تخمک بارور $(P=0/045)$ و نیز حاملگی $(P=0/017)$ ارتباط معنی‌دار وجود داشت (جدول ۱). بین سطح سرمی هورمون FSH با تعداد اووسیت بارور با کیفیت نوع A (نمودار ۱) در گروه‌های مختلف FSH اختلاف معنی‌داری وجود داشت $(P=0/037)$ (جدول ۲). اطلاعات دموگرافیک تمامی بیماران در جدول (۱) نشان داده شده است. کلیه‌ی اطلاعات حاصله با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۶ و روش‌های آماری مجذور خی (chi square) و آزمون غیر پارامتری Kruskal Wallis مورد بررسی قرار گرفت. P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۱: رابطه‌ی بین سطح هورمون FSH با میانگین کیفیت

اووسیت بارور نوع A، نوع B و نوع C

بحث

اسپیروف در مطالعه‌ای مشابه میزان باروری را در مقادیر $FSH < 15 \text{ miu/ml}$ برابر با ۴۴ درصد گزارش نموده است، حال آن که این میزان در مقادیر $FSH=15-24/9$ به $FSH=25 \text{ miu/ml}$ در ۱۳/۶ درصد و در $FSH=25 \text{ miu/ml}$ به ۱۰/۷ درصد کاهش می‌یابد (۱۴).

ارزیابی و تعیین دوز داروهای محرک تخمک گذاری بر اساس پاسخ تخمدان برای همه زنان انجام گرفت.

جدول ۱: مشخصات آندوکروینی زنان نابارور مورد مطالعه

میزان LH و FSH (miu/ml)	میانگین	حد پایین	حد بالا
FSH = ۰-۵	$3/19 \pm 0/35$	۰/۵	۵
FSH = ۱/۵-۱۰	$7/27 \pm 1/42$	۵/۱	۱۰
FSH = ۱۰/۱-۱۵	$12 \pm 0/21$	۱۱	۱۴
FSH > ۱۵	$19/45 \pm 3/12$	۱۷	۵۹
LH \leq ۳	$2/20 \pm 5/8$	۱/۲	۳
LH = ۳/۱-۷/۹	$4/85 \pm 2/23$	۳/۲	۷/۸
LH \geq ۸	$13/99 \pm 9/6$	۸/۲	۴۹/۸

هنگامی که اندازه‌ی فولیکول به حدود ۱۸ میلی‌متر رسید، تحریک قطع و آمپول HCG^۱ با دوز ۵۰۰۰-۱۰۰۰۰ واحد تزریق گردیده و ۳۶ ساعت بعد فولیکول‌های حاصل با کمک سونوگرافی واژینال از تخمدان خارج شدند. تخمک کشی^۲ (OP) تحت شرایط بیهوشی عمومی انجام شد. تعداد و کیفیت اووسیت‌ها مورد بررسی قرار گرفت: اووسیت‌ها به سه گروه، متافاز I، متافاز II (کیفیت خوب) و GV^۳ دسته‌بندی می‌شوند. انجام لقاح با اووسیت‌های متافاز II و باروش ICSI صورت گرفت. در روز دوم تعداد و کیفیت اووسیت بارور مورد بررسی قرار گرفته و با هر یک از متغیرهای مستقل جدول (۱)، ارزیابی شد.

کیفیت تخم بارور در این مطالعه به ۴ دسته تقسیم شد: نوع A: بلاستومرهای مساوی بدون فراگمتیشن (تکه تکه بودن) نوع B: بلاستومرهای نامساوی بدون فراگمتیشن نوع C: بلاستومرهای نامساوی با کمتر از ۱۰ درصد فراگمتیشن

نوع D: بلاستومرهای نامساوی با حدود ۱۰ درصد فراگمتیشن (در نمونه‌های ما مشاهده نشد).

^۱Human Chorionic Gonadotropin (HCG)

^۲Oocyte Pickup (OP)

^۳Germinal Vesicle (GV)

پیش‌آگهی دهنده‌ی عمل تخمدان استفاده می‌شود. بیمارانی که سطح FSH پایه‌ی بالایی دارند به القای تخمک گذاری پاسخ ضعیفی داده‌اند (۱۵).

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ توسط Rieko Kojima و همکاران انجام شده بود، تعداد اووسیت به دست آمده در گروه ۱۰-۵ FSH= به طور مشخص نسبت به گروه ۵-۰ FSH= افزایش داشت. تعداد اووسیت بارور و انتقالی در گروه ۱۰-۵ FSH= بیشتر از گروه ۵-۰ FSH= بود، جنین انتقالی در گروه ۱۰-۵ FSH=، ۳۸/۱ درصد به دست آمد حال آن که در گروه ۵-۰ FSH= این میزان کمتر و در حد ۳۱/۳ درصد بود (۱۶).

Chang و همکاران طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۰، با استفاده از روش IVF تعداد کل اووسیت به دست آمده و تعداد اووسیت با کیفیت خوب را در سطح هورمونی $FSH \geq 8 \text{ miu/ml}$ به طور معنی‌داری بیشتر از سطح هورمونی $FSH < 8 \text{ miu/ml}$ گزارش نمودند (۱۷). مطالعه‌ی حاضر نتیجه‌ی مشابهی را تایید می‌نماید به این معنی که بیشترین تعداد اووسیت با کیفیت مطلوب در $LH \geq 8$ دیده می‌شود.

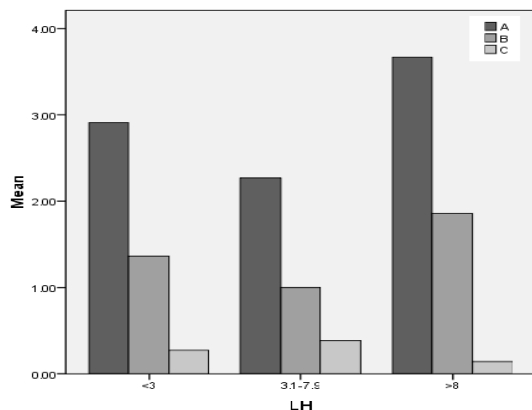
طبق گزارش Lenton، FSH پایه که پیش‌گویی برای ذخیره‌ی تخمدان است، می‌تواند کیفیت تخمک‌ها را نیز به همان خوبی پیش‌بینی کند (۱۸). مطالعه‌ی حاضر نیز تایید می‌کند که با تعیین میزان FSH پایه‌ی کیفیت تخمک‌ها قابل پیش‌بینی است.

مقالات مختلف تایید می‌کنند که بیماران با $FSH < 15 \text{ miu/ml}$ به خصوص اگر سن زیر ۴۰ سال داشته باشند می‌توانند نتیجه‌ی خوبی از ART بگیرند (۲۳-۱۹). این مطالعات هم‌چنین اشاره بر این دارند که که کاهش ذخیره‌ی تخمدانی بیشتر از به دست آمدن اووسیت‌های با کیفیت پایین در کاهش وقوع حاملگی موثر است (۱۹). مطالعات نشان داد افزایش سطح FSH پایه، موجب کاهش تعداد اووسیت‌های نابالغ می‌شود (۲۱). در مطالعه‌ی حاضر مشخص گردید که بیشترین تعداد تخمک بارور شده در محدوده‌ی سنی ۳۰-۲۶ به دست آمده است.

جدول ۲: تعداد تخمک‌های متافاز II، تعداد تخمک‌های بارور

نوع A، B، C و میزان حاملگی

متغیرهای وابسته	میانگین	حد پایین	حد بالا
تعداد تخمک	$10/29 \pm 7/8$	۱	۳۴
تعداد تخمک متافاز II	$8/56 \pm 6/5$	۰	۲۴
تعداد تخمک بارور نوع A	$2/89 \pm 2/8$	۰	۱۰
تعداد تخمک بارور نوع B	$1/37 \pm 1/7$	۰	۰
تعداد تخمک بارور نوع C	$0/27 \pm 0/7$	۰	۴
تعداد تخم انتقالی	$3/24 \pm 1/6$	۱	۶
	حالات متغیر	تعداد	درصد
حاملگی	ندارد	۴۴	۷۴/۶
	دارد	۱۵	۲۵/۴



نمودار ۲: رابطه‌ی بین سطح هورمون‌های LH با میانگین کیفیت اووسیت بارور نوع A، نوع B و نوع C

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که با افزایش هورمون FSH تا حد 15 miu/ml ، تعداد و کیفیت اووسیت، اووسیت بارور و نیز حاملگی افزایش می‌یابد و بیشترین تاثیر مثبت در 15 miu/ml FSH= است اما در غلظت‌های بالاتر از 15 miu/ml نتیجه‌ی کاهش یافته، تعداد اووسیت‌ها و کیفیت آن و نیز میزان بارداری کم می‌شود. از این رو همان‌طور که انتظار می‌رفت سطح سرمی FSH بر تعداد و کیفیت اووسیت‌های بارور اثر به سزایی دارد و این ارتباط معنی‌دار است.

در مطالعه‌ی حاضر، میزان باروری برای افراد با 15 miu/ml FSH > برابر صفر شده که کمترین میزان است. در بیشتر روش‌های کمک باروری اغلب از میزان FSH پایه به عنوان

فولیستین، یا فاکتور رشد شبه انسولین) وجود دارد که به نوبه‌ی خود بر رشد فولیکول‌ها در عمل غدد اوتوکرین و پاراکرین اثر می‌گذارد. سطوح کم LH، می‌تواند نشانه‌ی نقص در تعادل بین گنادها و غده‌ی هیپوفیز باشد (۲۴).

در مطالعه‌ای که Barroso و همکاران در سال ۲۰۰۱ انجام دادند، بیان داشتند که در مجموع، بیماران IVF با نسبت FSH/LH زیاد و سطح LH پایین به طور مشخص در پاسخ‌دهی به تحریک تخمک‌گذاری، فولیکول‌هایی با رشد کمتر دارند و کیفیت کشت جنین آن‌ها ضعیف‌تر و نسبت‌های حاملگی در این بیماران کمتر است (۲۵).

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالعه‌ی حاضر می‌توان گفت که تعیین سطح هورمون‌های FSH و LH روز سوم می‌تواند به پیش‌بینی تعداد و کیفیت اووسیت‌ها و تعداد جنین‌های به دست آمده و نتیجه‌ی سیکل ART کمک نماید. لذا پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ی مشابهی با توجه به یک رده‌ی سنی خاص و تاثیر آن بر نتایج روش کمک باروری صورت پذیرد.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از کلیه‌ی پرسنل مرکز ناباروری نوین و به ویژه خانم‌ها محبوب، آرام، دانشور و مرحومه‌ی مغفوره دوشیزه پریسا ظریف تشکر و قدردانی می‌شود.

Templeton and Morris طی مطالعه‌ی خود در سال ۱۹۹۸، با بررسی نتایج، به این مطلب اشاره کردند که نسبت حاملگی در IVF با تعداد اووسیت‌های به دست آمده و تعداد جنین‌های موجود برای انتقال رابطه‌ای مستقیم دارد (۵).

Muasher و همکاران گزارش دادند که نتایج روش‌های کمک باروری را می‌توان با استفاده از سطح FSH پایه، فاز فولیکولی پیش‌بینی نمود (۲۱). FSH پایه فاز فولیکولی به عنوان یک ابزار پیش‌گویی کننده برای ذخیره‌ی تخمدان گزارش شده است (۱۵، ۱۸، ۲۳). مطالعه‌ی حاضر نیز بیانگر این واقعیت است که با استفاده از FSH پایه فاز فولیکولی می‌توان ذخیره‌ی تخمدانی را پیش‌بینی نمود. در این مطالعه بین تعداد اووسیت‌های به دست آمده و اووسیت بارور و نیز کیفیت آن اختلاف معنی‌داری در بین گروه‌های مختلف LH مشاهده نشد. با وجود عدم ارتباط معنی‌دار و با توجه به (جدول ۳، ۴)، تعداد اووسیت، اووسیت متافاز II و اووسیت بارور با افزایش میزان LH زیاد شده و بیشترین میزان باروری در گروه سوم (LH مساوی یا بزرگ‌تر از ۸) به وقوع می‌پیوندد.

مطالعات Nocci و همکاران نیز نشان داد که $LH < 3$ در روز سوم پیش‌گویی کننده‌ی پاسخ ضعیف به تحریک تخمدان همراه کاهش استرادیول و تعداد کم فولیکول‌های Preovulatory است (۲۴).

وقتی سطح LH فاز فولیکولی پایین می‌آید امکان کاهش فعالیت یک یا چند عامل تنظیم کننده‌ی شناخته شده‌ی تخمدان (مثل استروئیدها، پروتئین‌ها مانند اینهپسین، اکتیوین،

کاربرد بالینی	یافته نوین
تعیین سطح هورمون‌های FSH و LH روز سوم می‌تواند به پیش‌بینی تعداد و کیفیت اووسیت‌ها و تعداد جنین‌های به دست آمده و نتیجه‌ی سیکل ART کمک نماید.	با افزایش سطح هورمون FSH تعداد و کیفیت اووسیت، اووسیت بارور و نیز حاملگی افزایش می‌یابد و بیشترین تاثیر مثبت در $FSH=10-15 \text{ mIU/ml}$ است. با افزایش سطح هورمون LH نیز تاثیر مثبت آن روی تعداد و کیفیت اووسیت بیشتر می‌شود و در سطح هورمونی $LH \geq 8$ ، بیشترین تاثیر مشاهده می‌شود.

References

1. Frank S. The Polycystic Ovary Syndrome. *N Engl J Med.* 1995; 33(3): 853-61.
2. Futterweit W. Pathophysiology of Polycystic Ovarian Syndrome In: Redmond GP, Androgenic Disorders, New York: Raven Press; 1995. p.77, 166.
3. Malter H, Talansky B, Gordon J, Cohen J. Monospermy and polyspermy after partial zona dissection of reinseminated human oocytes. *Gamete Res.* 1989; 23(4): 377-86.
4. Balaban B, Urman B. Effect of oocyte morphology on embryo development and implantation. *Reprod Biomed Online* 2006; 12: 608-15.
5. Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N. Engl.J.Med.* 1998;33(9): 573-7.
6. Russell JB, Knezevich KM, Fabian KF, Dickson JA. Unstimulated immature oocyte retrieval: early versus midfollicular endometrial Priming. *Fertil Steril.* 1997; 67(6):616-20.
7. Nakahara K, Saito H, Saito T, Ito M, Ohta N et al. Incidence of apoptotic bodies in membrana granulosa of the patients participating in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 1997; 67(2):302-8.
8. Ben-ze'ev A, Amsterdam A. Regulation of cytoskeletal proteins involved in cell contact formation during differentiation of granulosa cells on extracellular matrix. *Proc Natl Acad Sci.* 1998; 83(9):2894-8.
9. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger S, Robinson S et al. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertil. Steril.* 1989; 51 (4):651-4.
10. Ben Rafael Z, Feldberg D. The poor responder patient in an in vitro fertilization-embryo transfer program. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10(2):118-20.
11. Muasher SJ. Controversies in assisted reproduction: Treatment of low responders. *J Assist Reprod Genet* 1993; 10(7):112-14.
12. Scott RT, Hofmans G. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril.* 1995; 64(1): 1- 11.
13. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas.* 1988,10(1):35-9.
14. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*, 6th ed, Baltimore ;Lippincott :1999.P.1013-19,1134.
15. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril.* 2000; 75(1):667-76.
16. Rieko Kojima, Koji Nakagawa, Akira Nakashima, Takashi Horikawa, Shirei Ohgi et al. Elevated basal FSH levels, if it is under 15 IU/L, will not reflect poor ART outcomes. *J Assist Reprod Genet.* 2008; 25(2-3):73-7.
17. Chae HD, Kim CH, Kang BM, Chang YS. Clinical usefulness of basal FSH as a prognostic factor in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection. *J Obstet Gynaecol Res.* 2000; 26(1):55-60.
18. Lenton EA, Sexton L, Lee S, Cooke ID. Progressive changes in LH and FSH and LH: FSH ratio in women throughout reproductive life. *Maturitas.* 1988; 10(1):35-43.
19. Abdalla H, Thum MY. An elevated basal FSH reflects a quantitative rather than qualitative decline of the ovarian reserve. *Hum Reprod.* 2004; 19(4):893-8.
20. Esposito MA, Coutifaris C, Barnhart KT. A moderately elevated day 3 FSH concentration has limited predictive value, especially in younger women. *Hum Reprod.* 2002; 17(1):118-23.

21. Van Rooij IA, De Jong E, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD et al. High follicle-stimulating hormone levels should not necessarily lead to the exclusion of subfertile patients from treatment. *Fertil Steril*. 2004; 81(3):1478–85.
22. van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD et al. Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2003; 79(6):482–8.
23. Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM et al. The value of basal and/or stimulated serum gonadotropin levels in prediction of stimulation response and in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 1988; 50(7):298–307.
24. Nocchi I, Biagiotti R, Maggi M, Ricci F, Ciannotti A et al. Low day 3 luteinizing hormone values are predictive of reduced response to ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1998; 13(2):531-4.
25. Barroso G, Oehninger S, Monzó A, Kolm P, William E. et al. High FSH:LH Ratio and Low LH Levels in Basal Cycle Day 3: Impact on Follicular Development and IVF Outcome. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2001;18(1):499-505.