

## 인공수정 시술시 저용량 FSH (Low-dose FSH) 용법의 임상적 효용성에 관한 연구

동아대학교 의과대학 산부인과학교실

한 명 석

### The Clinical Efficacy of the Low-dose FSH Regimen for Intrauterine Insemination

Myoung Seok Han

*Department of Obstetrics and Gynecology, Dong-A University College of Medicine,  
Busan, Korea*

**Objective:** This study is to investigate the clinical efficacy of low-dose FSH regimen, comparing with clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin (CC/hMG) regimen.

**Methods:** Retrospective study of the ovulatory factor infertility 39 patients who had been treated by intrauterine insemination (IUI). The 31 cycles of 21 patients were stimulated by CC/hMG regimen, the 22 cycles of 18 patients were stimulated by low-dose FSH regimen. We compared the rate of clinical pregnancy, multiple pregnancy and ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) of both group.

**Results:** The rate of clinical pregnancy of the CC/hMG group was 25.7% per cycle, and that of the low-dose FSH group was 54.5% per cycle. The low-dose FSH group showed a higher rate of clinical pregnancy per cycle than CC/hMG group ( $p=0.028$ ). However, no differences was found statistically in the rate of multiple pregnancy and OHSS between CC/hMG group (22.2%, 5.7%) and low-dose FSH group (33.3%, 13.6%).

**Conclusion:** This study showed that the low-dose FSH regimen is superior to CC/hMG regimen in getting clinical pregnancy, but dose not reduce the ovulation induction complications.

**Key Words:** Low-dose FSH, CC/hMG, Clinical pregnancy

불임의 여러 원인 중에 배란인자 (ovulatory factor) 에 의한 경우는 약 20~30% 정도이며 다른 원인에 의한 경우보다 예후가 좋은 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 배란 인자가 있으면서 다른 동반된 원인이 없거나 적어도 한쪽 난관은 개통되어 있는 불임환자 혹은 원인 불명의 불임환자에 대해서는 단순히 배란 유도를 하든지, 또는 배란 유도 후 인공수정 (intrauterine insemination) 을 하는 것이 일반적인 불임 치료로 널리 시행되고 있다.

배란 유도 방법으로 gonadotropin으로 파배란 유도

를 하여 인공수정하는 방법이 clomiphene citrate (이하 CC)만을 단독 사용하는 경우 또는 gonadotropin을 사용하지 않는 경우 보다 임신율을 높일 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>2</sup>

이런 배란 유도의 목적으로 흔히 사용되는 gonadotropin의 종류로 human menopausal gonadotropin (이하 hMG)이나 follicular stimulating hormone (이하 FSH) 등이 있는데, 그 용법이나 용량에 따른 여러 가지 방법이 있다. CC와 hMG를 같이 사용 (이하 CC/hMG)하는 방법이나 CC와 FSH를 같이 사용하는 방법, 또는

FSH 단독으로 사용하는 방법 등 gonadotropin을 사용하는 여러 가지 방법들이 인공수정을 위한 배란 유도에 이용되어 왔는데, 이런 경우는 난소과자극증후군 (ovarian hyperstimulation syndrome, 이하 OHSS)이나 다태임신 (multiple pregnancy)을 야기함으로써 산모에게는 산과적 합병증을 증가시키고, 태아에게는 조산이나 미숙으로 인한 이환률 및 사망률을 증가시키는 경향을 보이고 있다.<sup>3,4</sup>

이 같은 단점을 극복하기 위해 최근에는 배란 유도의 목적으로 저용량의 FSH (low-dose FSH)로 임신율을 증가시키고 다태임신이나 OHSS 등의 배란 유도 합병증을 감소시키고자 하는 연구들이 시도되고 있다.<sup>5,6</sup> Low-dose FSH 용법은 난포가 자랄 수 있는 최소한의 FSH만을 투여함으로써 성숙 난포가 자라기까지 시일이 많이 걸리고 투여되는 용량도 많지만 여러 개의 난포가 동시에 자라서 야기되는 문제점들을 극복할 수 있다고 한다.<sup>6</sup>

본 연구의 목적은 배란인자에 의한 불임환자에 대해 인공수정 시술시 low-dose FSH 용법이 CC/hMG 용법과 비교할 때 임신율을 증가시키고, 다태임신이나 OHSS 등은 줄일 수 있는 유용한 배란 유도 방법 인지를 알아보고자 하였다.

## 연구 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

1998년 1월부터 2000년 9월까지 동아대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 인공수정을 시술한 환자 중 불임 원인이 배란인자 (World Health Organization, group 2)인 경우를 대상으로 하였다.<sup>7</sup> 배란인자의 진단은 월경력상 희발월경 또는 무월경을 보이며, 생리 3~5일째 시행한 검사에서 LH가 FSH보다 높고 자궁 난관조영술 (hysterosalpingography)상 적어도 한쪽 난관은 개통이 있는 경우로 정하였다. 자궁난관조영술에서 심한 골반 유착이 의심되거나 복강경 검사에서 심한 유착 혹은 중등도 내지는 중증 자궁내막증이 있는 경우는 제외하였고 부부관계 후 검사에서 이상 소견이 있어 정액 검사를 실시한 환자 중 WHO기준에 미달되는 환자 혹은 정자 처리 후 정자수가  $10 \times 10^6/\text{ml}$  이하인 경우는 연구 대상에서 제외하였다.<sup>8</sup>

21명 환자의 35주기는 CC/hMG를 이용하여 배란

유도하였고, 18명 환자의 22주기는 low-dose FSH를 이용하여 배란 유도를 시행하여 인공수정을 시술하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) CC/hMG 배란 유도

생리 3일째 내지 5일째부터 CC (Clomfene<sup>®</sup>, Dacil pharmacy, Korea)를 하루에 100 mg씩 5일간 복용하고, 동시에 CC 복용 첫날부터 hMG (IVF-M<sup>®</sup>, LG chemistry, Korea) 150 IU씩 격일로 주사하였다. 생리 9일째부터 질식 초음파로 난포의 성장을 관찰하였다. 1개 이상의 우성 난포가 18 mm 이상이면 human chorionic gonadotropin (IVF-C<sup>®</sup>, LG chemistry, Korea; 이하 hCG) 5000 IU를 주사하였다.

#### 2) Low-dose FSH 배란 유도

생리 2일째부터 highly purified FSH (Follimon<sup>®</sup>, LG chemistry, Korea)를 75 IU씩 7일간 주사한 후 질식 초음파로 난포의 성장을 관찰하였다. 10 mm 이상의 우성 난포가 관찰될 때까지 매 7일 마다 75 IU씩 용량을 증가하여 주사하였다. 1개 이상의 우성 난포가 18 mm 이상이면 hCG (IVF-C<sup>®</sup>, LG chemistry, Korea) 5000 IU를 주사하였다.

3) 인공수정을 위한 정자 처리 (swim-up method)

수음으로 채취된 정액을 상온 37°C에서 10~20분 방치하여 액화시킨 후 15 ml conical tube 밑 부분에 넣고 정액 2배의 Ham's F-10 (+10%, SSS) 배양액으로 혼합 희석시키고 300×g로 10분간 원심분리시킨 후 상층액을 제거하고 남아 있는 정자괴 (pellet)에 1 ml의 Ham's F-10 (+10%, SSS)을 잘 섞은 후 동일한 방법으로 원심분리를 시행하여 세척하였다. 상층액을 제거한 후 0.2~0.5 ml의 Ham's F-10 (+10%, SSS)을 조심스럽게 올려놓은 후 CO<sub>2</sub> 배양기에서 30~60분간 배양하여 swim-up시켜 고효율 정자를 회수하였다. 정자 부유액은 Makler chamber를 이용하여 정자수와 운동성을 계산한 후, 0.3~0.35 ml 정도 되게 하여 1 ml 주사기 부착된 Tomcat 주입관 (Sherwood Medical, USA)에 흡인시켰다.

#### 4) 인공수정 방법

우성 난포 1개 이상이 18 mm 이상인 것이 확인되면 hCG 5000 IU 주사하고, 동시에 뇨중 LH를 kit (ABA-

card LH<sup>®</sup>, LG chemistry, Korea)를 이용하여 측정하여 양성일 경우 16~20시간 경과 후, 음성일 경우는 28~34시간 경과 후 인공수정을 시행하였다. 인공수정은 배채석위 (dorsal lithotomy position)에서 멸균 소독된 솜으로 자궁경부점액을 닦아낸 후 정자 부유액이 들어 있는 주입관을 자궁강내로 삽입한 후 서서히 주입하였다. 시술 후 환자는 약 30분간 안정을 취한 후 귀가하도록 하였으며 기초체온표 혹은 자궁내막 조직 생검상에서 황체기 결핍이 의심되는 경우는 시술 다음 날부터 micronized progesterone (Utrogestan<sup>®</sup>, Laboratories Besins-Isvesco, France) 300 mg을 하루 두 번으로 나누어 복용케 하였다.

#### 5) 임신의 확인

인공수정 시술 후 14일째 되는 날 임신 진단 kit (Testpack plus<sup>®</sup>, Abbott, USA)를 이용하여 임신 여부를 확인하였고, 이후 초음파 검사상 태낭 (gestational sac)이 보이거나 태아 심박동 (fetal heart beat)이 확인되면 임상적 임신으로 판단하였으며, 자궁외 임신도 임상적 임신에 포함시켰다.

#### 6) 다태임신 및 OHSS

다태임신은 초음파로 태낭을 관찰할 때 2개 이상의 태낭이 관찰될 경우로 진단하였으며, OHSS는 난소의

크기가 5 cm 이상이고 하복부 팽만감이 있는 경우로 정하였고, Golan의 분류에 따라 경증, 중등도, 중증으로 나누어 분류하였다.<sup>9</sup>

#### 7) 혈중 goandotropin의 측정

생리 3일째 FSH와 LH의 농도는 kit를 이용한 방사선면역측정법 (Spectria<sup>®</sup>, Orion Diagnostica, Finland)을 이용하여 검사하였다.

#### 8) 통계 분석

SAS Ver 6.12 (SAS Institute, USA)를 이용하여 두 군간의 평균 비교는 Student t-test로 비교하였고, 두 군간의 빈도 비교는  $\chi^2$ -test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였으며, 유의수준은  $p < 0.05$ 인 경우 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

## 결 과

CC/hMG 용법은 21명 환자에 대해 35주기 시행되었으며, low-dose FSH 용법은 18명 환자에 대해 22주기 시행되었다. 두 군의 연령은 각각  $31.5 \pm 3.8$ 세,  $30.6 \pm 4.5$ 세였으며, 두 군의 불임 기간은 각각  $3.3 \pm 2.3$ 년,  $3.4 \pm 2.4$ 년으로 유의한 차이는 없었다 ( $p = 0.430$ ,  $p = 0.918$ ).

**Table 1.** Clinical characteristics of the patients in CC/hMG group and low-dose FSH group

Characteristics	CC/hMG	Low-dose FSH	p-value
No. of patients	21	18	
No. of cycles	35	22	
Age (year)	$31.5 \pm 3.8$	$30.6 \pm 4.5$	$p = 0.430$
Duration of infertility (year)	$3.3 \pm 2.3$	$3.4 \pm 2.4$	$p = 0.918$
Degree of infertility			
primary (%)	10 (47.6)	8 (44.4)	
secondary (%)	11 (52.4)	10 (55.6)	
Levels of gonadotropin (MCD#3)			
LH (mIU/ml)	$8.5 \pm 5.1$	$9.9 \pm 5.8$	$p = 0.376$
FSH (mIU/ml)	$5.7 \pm 1.8$	$6.6 \pm 2.2$	$p = 0.103$
Sperm parameters (after swim-up)			
concentration ( $\times 10^6$ )	$27.4 \pm 15.8$	$34.9 \pm 23.9$	$p = 0.158$
motility (%)	$91.8 \pm 7.1$	$92.1 \pm 4.9$	$p = 0.889$

Values are means  $\pm$  SD, MCD: menstrual cycle day

**Table 2.** Ovarian cycle parameters of intrauterine insemination cycles during treatment with CC/hMG regimen and low-dose FSH regimen

	CC/hMG	Low-dose FSH	p-value
Day of hCG (MCD)	12.4±1.9	19.0±3.9	p=0.0001
No. of follicles (diameter ≥ 15 mm)	2.9±1.6	3.7±2.1	p=0.093
EM thickness (mm)	9.7±2.0	11.3±2.3	p=0.007
Total amount of gonadotropin (ampule*)	9.5±1.6	25.2±10.5	p=0.0001

Values are mean±SD, MCD: menstrual cycle day

EM: endometrium, \*An ampule is contained with 75 IU of gonadotropin

**Table 3.** Pregnancy rates and outcome

	CC/hMG	Low-dose FSH	p-value
Clinical pregnancy (%)			
per cycle	9/35 (25.7)	12/22 (54.5)	p=0.028
per patient	9/21 (42.9)	12/18 (66.7)	p=0.137
Abortion/Pregnancy (%)	4/9 (44.4)	3/12 (25.0)	p=0.397
Delivery or Ongoing (%)			
per cycle	4/35 (11.4)	5/22 (22.7)	p=0.286
per patients	4/21 (19.0)	5/18 (27.8)	p=0.706

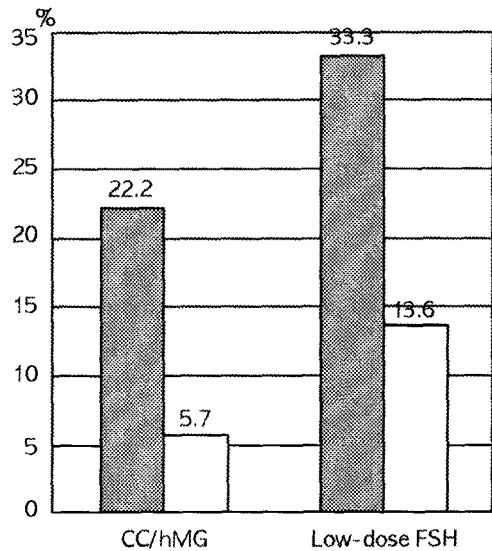
생리 3일째 검사한 LH의 농도는 CC/hMG군이 8.5±5.1 mIU/ml이었고, low-dose FSH군은 9.9±5.8 mIU/ml로 두 군간의 유의한 차이는 없었고 (p=0.376), FSH의 농도는 각각 5.7±1.8 mIU/ml, 6.6±2.2 mIU/ml로 역시 두 군간의 유의한 차이가 없었다 (p=0.103). 두 군의 gonadotropin 농도에 있어서 두 군 모두 FSH보다 LH가 높은 양상을 보였다.

인공수정을 위한 swim-up 처리 후의 정자수와 운동성에 있어서 CC/hMG군은 27.4±15.8 (×10<sup>6</sup>), 91.8±7.1%였고, low-dose FSH군은 34.9±23.9 (×10<sup>6</sup>), 92.1±4.9%였으며, 두 군간의 유의한 차이는 없었다 (p=0.158, 0.889) (Table 1).

LH surge의 유발 목적인 hCG 투여 시점은 CC/hMG군이 생리주기 12.4±1.9day였고, low-dose FSH군이 19.0±3.9day로서 low-dose FSH군이 hCG가 투여되기까지 난포 성장이 늦은 것으로 나타났다 (p=0.0001).

hCG가 투여되는 시점에 15 mm 이상 난포의 수에 있어서는 두 군 모두 2개 내지 4개로 유의한 차이가 없었다 (p=0.093). 자궁내막 두께는 CC/hMG군이 9.7±

■ Multiple pregnancy rate per clinical pregnancy\*  
□ OHSS rate per stimulated cycle\*\*



**Figure 1.** Comparison of multiple pregnancy and OHSS rate of both group (\*p=0.659, \*\*p=0.364).

2.0 mm, low-dose FSH군이  $11.3 \pm 2.3$  mm로 low-dose FSH군이 유의하게 두꺼운 것으로 나타났다 ( $p=0.007$ ) (Table 2).

CC/hMG군에서 주기당 임상적 임신율은 25.7% (9/35)였고, low-dose FSH군에서 주기당 임상적 임신율은 54.5% (12/22)로 low-dose FSH군에서 유의하게 임상적 임신율이 높았다 ( $p=0.028$ ). 환자당 임상적 임신율은 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며 ( $p=0.137$ ), 두 군에 각각 1예씩의 자궁외 임신이 있었다.

임상적 임신 중 유산된 경우는 CC/hMG군이 44.4% (4/9)였고, low-dose FSH군이 25.0% (3/12)로 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.397$ ).

분만하였거나 진행중인 임신을 보면 CC/hMG군이 주기당 11.4% (4/35), 환자당 19.0% (4/21)였으며 low-dose FSH군이 주기당 22.7% (5/22), 환자당 27.8% (5/18)였고 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.286$ ,  $p=0.706$ ) (Table 3).

Gonadotropin에 의한 배란 유도 of 합병증인 다태임신은 CC/hMG군이 임상적 임신 9예 중 2예로 22.2%였고, low-dose FSH군이 임상적 임신 12예 중 4예로 33.3%였으며 두 군간에 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.659$ ). 다태임신 중 low-dose FSH군의 1예에서만 삼태임신이었으며 나머지는 모두 쌍태임신이었다. OHSS는 CC/hMG군이 5.7% (2/35), low-dose FSH군이 13.6% (3/22)로 두 군간에 유의한 차이는 없었다 ( $p=0.364$ ) (Figure 1).

## 고 찰

인공수정은 불임의 원인이 자궁경부에 있거나, 남성측 요인이거나, 혹은 원인 불명인 경우 등에 치료로 많이 이용되고 있다.<sup>10</sup> 인공수정 시술시 불임의 원인에 배란인자 존재 여부와 관계없이 일반적으로 과배란 유도 후 시술하게 되는데, 이러한 배란 유도는 여러 개의 난자가 배란됨에 따라 수정 능력을 증가시켜 배란 유도를 하지 않는 경우보다 임신율을 증가시키는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup>

배란 유도로서 첫 번째로 시도될 수 있는 방법은 CC 단독 용법인데, 이러한 방법으로 약 80% 정도가 배란이 되며, 이 중 35% 정도가 임신하게 된다.<sup>12</sup> 이러한 CC 단독 용법에 반응하지 않는 다낭성 난포 증후

군과 같은 배란인자에 의한 불임환자에게는 gonadotropin으로 배란 유도하여 임신율을 증가시키게 된다.<sup>13</sup> Gonadotropin으로 배란 유도시 특히 배란인자의 불임 환자에게는 난소가 과민 반응하는 경우가 발생하게 되어 다태임신이나 OHSS 등의 합병증이 증가하게 된다. 본 연구는 CC/hMG와 low-dose FSH를 이용한 배란 유도에서 임신율, 배란 유도 합병증 즉, 다태임신 및 OHSS 등에 대하여 비교하였다.

Low-dose FSH 용법은 다낭성 난포 증후군 환자에서 다태임신 및 OHSS의 위험도를 줄여 보려는 시도로 시작되었던 것으로 그 결과는 상당히 성공적인 것으로 보고되고 있다.<sup>14</sup> 그러나 hMG와 비교해서도 그러한가에 대한 연구는 많지 않다. 그 중 1991년 Sagle 등이 저용량의 hMG와 비교하여 전향적 연구를 한 적이 있는데, FSH군이나 hMG군에서 모두 임신율이 30% 정도로 비슷하고 OHSS 발생율이나 다태임신율도 비슷한 것으로 보고하였다.<sup>15</sup> 본 연구에서는 저용량의 hMG 용법은 아니지만 CC/hMG군이나 low-dose FSH군의 주기당 임신율은 각각 25.7%, 54.5%로 low-dose FSH군이 유의하게 높게 나타났으나 ( $p=0.028$ ), 환자당 임신율은 각각 42.5%, 66.7%로 low-dose FSH군이 높으나 통계적 유의성은 없었다 ( $p=0.137$ ). CC/hMG군이 환자당 약 1.8회의 인공수정 시도가 있었고, low-dose FSH군은 환자당 약 1.2회의 인공수정 시도가 있었는데 환자당 임신율에 있어 통계적 차이가 없는 것은 이와 같이 CC/hMG군에서 더 많은 시도가 있었던 까닭으로 생각된다. 즉, low-dose FSH군이 더 적은 인공수정 시도에서 임신이 되었다고 볼 수 있다. 한편 다태임신율이나 OHSS 발생율에 있어서는 low-dose FSH군에서 높게 나왔으나 통계적 유의한 차이는 없었다.

배란 유도에 있어 점진적인 FSH의 용량을 소량씩 늘려 가는 방법을 1966년 Townsend 등이 제안한 이후로 용량이나 용법에 대해 많은 연구가 있어 왔다.<sup>16</sup> 이와 같은 방법의 변화 목적은 난소에서 난포가 크는 가장 최소의 FSH의 용량만을 투여하여 다낭성 난포 증후군 같은 배란인자의 불임 환자에게 다태임신과 OHSS의 합병증을 방지하기 위해서였다. 이러한 이론적 배경을 가지고 1984년 Seibel 등은 chronic low-dose FSH 용법이라는 FSH 투여의 새로운 방법으로 배란 유도하여 낮은 OHSS 발생율과 다태임신율을 보

였다고 발표하였다.<sup>17</sup> 이런 chronic low-dose FSH 용법이란 고식적인 low-dose FSH 용법의 FSH 투여량에 변형을 가한 것으로 처음 투여 용량은 75 IU로 같으나, FSH를 증량함에 있어 14일이 경과하여도 E<sub>2</sub> (estradiol)의 증가가 없을 경우 37.5 IU씩 증가시키는 방법이다. 1995년 Homburg 등은 이런 chronic low-dose FSH 용법과 고식적인 low-dose FSH 용법을 전향적 연구를 통해 비교하였는데, chronic low-dose FSH 용법이 임신율에는 영향을 주지 않고 다태임신이나 OHSS 발생율을 낮추는 것으로 발표하였다.<sup>6</sup> 본 연구에서는 고식적인 low-dose FSH 용법을 이용한 배란 유도 주기를 CC/hMG를 이용한 배란 유도 주기와 비교하였는 바 주기 당 임신율은 높았지만 다태임신이나 OHSS 같은 배란 유도 합병증의 발생율은 유의한 차이가 없었다. 그 이유로서 low-dose FSH 용법은 난포기에 투여되는 LH양을 줄임으로써 배란되는 난자의 질을 향상시켜 수정 및 착상에는 좋은 영향을 미치지만,<sup>18</sup> CC/hMG 용법과 비교해도 난소가 과자극되는 것은 피할 수 없었던 까닭인 것으로 생각된다. 따라서 배란 유도 합병증을 줄이기 위해서는 low-dose FSH 용법의 증량되는 FSH 양을 난소 반응에 따라 줄이는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

OHSS란 배란 유도환자에서 나타날 수 있는 합병증으로 난소가 커지고 혈액내의 체액이 복막강이나 흉막강 등으로 빠져나가 혈색소 수치 등의 증가를 야기하는 것을 말한다. 임상적 증상이 심한 정도에 따라 Golan의 분류로서 경중, 중등도, 중증으로 나눌 수 있는데,<sup>9</sup> 본 연구에서 발생한 5예 모두 중등도 정도였고 입원 치료가 필요한 중증의 경우는 없었다.

자궁내막의 두께가 임신에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있는데, 대개 6 mm 이하에서는 임신율이 상당히 감소하는 것으로 알려져 있다.<sup>19</sup> 본 연구에서는 low-dose FSH군의 자궁내막이 통계적으로 유의하게 두꺼운 것으로 나타났으나, 두 군의 모든 경우에서 6 mm 이상이었으므로 자궁내막 두께가 임신율에 영향을 주었을 것이라고 볼 수 없을 것 같다.

배란 유도의 궁극적인 목적은 임신율을 향상시키고 합병증을 최소화하는데 있으므로 이런 목적을 달성할 수 있는 gonadotropin을 이용한 다양한 방법의 연구가 뒤따라야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 결과를 종합해 볼 때 low-dose FSH 용

법이 CC/hMG 용법에 비해 임신율을 향상시키지만, 다태임신이나 OHSS 등의 배란 유도 합병증을 줄이지 못하는 것으로 보인다.

## 참 고 문 헌

1. Collins JA, So Y, Wilson EH, Wrixon W, Casper RF. The postcoital test as a predictor of pregnancy among 355 infertile couples. *Fertil Steril* 1984; 41: 703-8.
2. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. *N Engl J Med* 1999; 340: 177-83.
3. Shenker JG, Weinstein D. Ovarian Hyperstimulation syndrome: Current survey. *Fertil Steril* 1978; 30: 255-68.
4. Capsi E, Ronen J, Schreyer P, Goldberg MD. The outcome of pregnancy after gonadotropin therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 967-73.
5. Sengoku K, Tamate K, Takaoka Y, Horikawa M, Goishi K, Komori H, et al. The clinical efficacy of low-dose step-up follicle stimulating hormone administration for treatment of unexplained infertility. *Hum Reprod* 1999; 14: 349-53.
6. Homburg R, Levy T, Ben-Rafael Z. A comparative prospective study of conventional regimen with chronic low-dose administration of follicle-stimulating hormone for anovulation associated with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995; 63: 729-33.
7. WHO Scientific Group Report (B Lunenfeld, Chairman). Agents stimulating gonadal function in the human. World Health Organization, Technical Report Series, 1973.
8. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Semen-Cervical Mucus Interaction. 2nd ed., Cambridge University Press, Cambridge, UK, 1992.
9. Golan A, Ron-el R, Herman A, Soffer Y, Weinraub Z, Capsi E. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 430-

- 40.
10. Manganiello PD, Stern JE, Stukel TA, Crow H, Brinck-Johnsen T, Weiss JE. A comparison of clomiphene citrate and human menopausal gonadotropin for use in conjunction with intrauterine insemination. *Fertil Steril* 1997; 68: 405-12.
  11. Hughes EG. The effectiveness of ovulation induction and intrauterine insemination in the treatment of persistent infertility: a meta analysis. *Hum Reprod* 1997; 12: 1865-72.
  12. MacGregor AH, Johnson JE, Bunde CA. Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1968; 19: 616-22.
  13. Farhi J, Homburg R, Lerner A, Ben-Rafael Z. The choice of treatment for anovulation associated with polycystic ovary syndrome following failure to conceive with clomiphene. *Hum Reprod* 1993; 8: 1367-71.
  14. Polson DW, Mason HD, Kiddy DS, Winston RM, Margara R, Franks S. Low-dose follicle-stimulating hormone in the treatment of polycystic ovary syndrome: a comparison of pulsatile subcutaneous with daily intramuscular therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 746-48.
  15. Sagle MA, Hamilton-Fairley D, Kiddy DS, Franks S. A comparative, randomized study of low-dose human menopausal gonadotropin and follicular-stimulating hormone in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 1991; 55: 56-60.
  16. Townsend SL, Brown JB, Johnstone JW, Adey FD, Evans JH, Taft HP. Induction of ovulation. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1966; 73: 529-43.
  17. Seibel MM, Kamrava MM, McArdle C, Taymor ML. Treatment of polycystic ovarian disease with chronic low-dose follicle stimulating hormone: biochemical changes, and ultrasound correlation. *Int J Fertil* 1984; 29: 39-43.
  18. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinizing hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141-4.
  19. Dickey RP, Olar TT, Cuore DN, Taylor SN, Rye PH. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. *Hum Reprod* 1992; 7: 418-21.
-