

Controversies in ovulation induction for PCOD

이화여대 산부인과
손 영 수

I. Definition and Pathophysiology

다낭성 난소증은 시상하부-뇌하수체-난소 내분비축이나 부신에 기능적 이상이 초래되어 만성 무배란과 월경불순이 동반되며 초음파에서 다낭성 소견이나 난소실질의 소견이 관찰되고 과인슐린 혈증, acantosis nigricans, 여드름, 조모증등이 나타나는 hyperandrogenic anovulatory disease 영역에 속하는데 저자마다 정의가 다양하다.

이 질환은 신경 내분비학적인 평형조절기능 이상의 질환으로 표적기관 호르몬의 과잉상태에도 불구하고 뇌하수체의 표적기관 자극 호르몬 분비기능이 과민상태에 있으며, 뇌하수체의 증양이 없음에도 표적기관 호르몬에 의한 억제성 되먹임 기전에 대한 둔감한 상태가 계속 남아있음으로써 이런 모순된 기능부전이 계속 악순환을 형성하게 된다.

다낭성난소증의 경우 에스트로젠에 대하여 불감성 또는 둔감성을 갖고 있어 음성되먹임 기전 부전으로 인해 LH의 증가가 초래되고 난소에서는 androstenedione이 과잉 생산된다.

androstenedione은 시상하부 전엽에서 estrone으로 전환되고 LH를 증가시키는 양성되먹임 기전으로 악순환을 되풀이 한다.

한편 estradiol receptor는 이미 모두 결합되거나 재순환 불능의 상태가 되어 되먹임 기전은 차단되거나 고정된다. 그러므로 LH와 estrogen의 과잉상태에도 지속적인 박동성을 유지시켜 고농도를 유지한다. FSH는 정상수준을 유지하게 되는데 이는 많은 난포로부터 분비되는 inhibin에 의해 억제되는 것이며 LH/FSH ratio가 특징적으로 증가된다.

insulin resistance에 의해 증가된 혈중 insuline은 간에서 serum hormone binding globulin(SHBG)과 insulin like growth factor binding protein(IGF-BP) 생성을 저하시켜 증강된 insulin-like growth factor-1 (IGF-1)와 함께 난소에 대한 gonadotropin의 작용을 강화시켜 androgen 생성을 증가시키고 직접적으로 LH분비에 영향을 미친다. 이로써 만성적인 난포의 성숙장애는 만성적 무배란과 이와 동반되는 무월경, 불임, 기능성 자궁출혈 및 조모증과 남성화 현상등을 초래하게 된다.

II. Ovulation Induction in PCOD

1. Pretreatment Situation

다낭성 난소증 치료의 첫째 목적은 시상하부-뇌하수체-난소축의 기능적 결함을 회복하여 이로써 파생되는 질병의 예방이다. 지속적인 에스트로겐의 자극은 자궁내막 증식증이나 자궁내막암의 위험빈도가 그렇지 않은 사람들과 비교하여 월등히 높고 유방암, 관상동맥질환 당뇨병 등의 빈도가 증가하므로¹⁾²⁾³⁾ 환자 문진시 주의 깊은 병력 청취가 요구된다.

한편 다낭성 난소증 환자에서 동반되는 조모증이나 불임의 경우, 환자가 불편해 하는 증상과 임신을 원하는지의 여부에 따라 치료방침이 정해져야 한다. 임신후에라도 혈중 LH농도가 높으므로 초기 유산의 빈도가 높고 임신중독증, 임신성당뇨의 발생이 잦다. 임신된 경우에도 glucose intolerance에 대한 secreening 검사가 필요하고 임신 전기간동안 합병증에 대한 주의 깊은 관찰이 필요하다. 그러나 태아의 선천성기형의 발생빈도가 증가하는 증거가 없다.

불임을 호소하는 다낭성 난소증을 가진 환자에 대하여는 비만이 동반된 경우 식이요법과 적당한 운동으로 체중조절을 시도하면 이것으로 인슐린 저항성이 극복되어 호르몬 불균형을 일부 해소할 수 있다³⁾. 한편 배란유도에 의한 합병증과 임신후 동반될 수 있는 합병증에 대하여 충분한 설명이 필요하며 특히 난소과자극증후군같은 심각한 합병증이나 단순난소낭종 발생빈도가 높은 것에 대하여 주의해야 한다.

2. Ovulation induction: Medical Approaches

Clomiphene citrate

Clomiphene citrate는 배란 유도 약물로 가장 흔하게 쓰이는 약물이다. 비교적 복용이 간편하고 안전하기 때문에 PCO같은 배란 장애가 있는 경우에 많이 선택하여 쓴다. Clomiphene는 경구 사용으로 가능하며 비스테로이드성으로 약한 에스트로젠 작용을 한다. 시상하부와 뇌하수체 전엽의 estrogen수용체에 경쟁적으로 억제작용을 갖으며 음성 되먹이기 기전의 결과로써 기능적으로 GnRH의 분비가 감소하며 뇌하수체 전엽에서 gonadotropin의 분비가 증가한다. gonadotropin의 증가는 난포의 성장을 촉진하고 혈중 E₂ level이 증가하는 양성 되먹이기 기전이 나타난다. 전체 85% 주기에서 배란이 일어나고 50%에서 임신된다⁴⁾⁵⁾. 보통 정상생리주기나 황체호르몬 소퇴성 출혈이 있는 후 5일부터 9일까지 5일간 매일 50mg의 용량으로 투여한다. 다낭성 난소증환

자의 경우 Clomiphene에 대한 감수성이 증가되어 있으므로 초기투여 용량을 25mg/day로 줄여서 사용한다. Clomiphene사용중에 배란의 증거가 확인되면 용량을 늘일 필요는 없다.

다낭성 난소 질환의 환자인 경우 비교적 높은 빈도로 황체기 결함(황체 기간이 12일 이하)이 발견되며 높은 배란에 비해 낮은 임신율을 보이고 황체기 결함으로 인하여 자연유산의 빈도가 높다⁶⁾. 보통 6주기정도 시도한후 이 기간 중에 임신되지 않으면 다른 교정 가능한 불임의 원인을 찾도록 주의 깊은 검진이 요구된다. Clomiphene단독 사용으로 배란되지 않는 경우 HCG를 사용함으로써 도움을 얻을 수 있다. 난포의 크기가 18-29mm일때 HCG 5000-10,000 unit를 근주함으로써 자연 유산의 빈도를 감소시키고 배란율과 임신율을 호전시킨 보고^{7,8)}들이 있다.

Gonadotropine

Pituitary gonad에 의해 gonadal fuction이 조절되는 것이 밝혀진후 Gemzell등은⁹⁾ 처음으로 human pituitary gonadotropin을 사용하여 배란유도에 성공하였다. 폐경기후 여성의 소변에서 human gonadotropin이 정제되어 (hMG) 사용되면서 30여년에 걸쳐 그 우수성이 증명되었다.

HMG는 LH와 FSH로 구성되어 있으며 난포 성숙에 2가지 gonadotropin이 필요하다는 two cells-two gonadotropin theory의 이론적 배경으로 지금까지 임상에 이용되고 있는 실정이다. 그러나 난포 초기에 혈중 FSH level 이 난포 선택 과정에 매우 중요한 요인으로 밝혀짐으로써 LH activity를 최소화시킨 FSH제제가 필요하게 되었고 80년대 이르러 Urinary FSH(Metrodin, Serono)가 소개되어 특정 내분비 질환군에 사용하던 것이 점차 HMG혹은 GnRH agonist와의 병합사용으로 더 나은 임상결과를 보고함으로써 배란 유도 방법에 널리 이용하게 되었다.

다낭성 난소증과 같은 무배란 불임환자의 치료에 있어서 일차적으로는 Clomiphene citrate가 선택되지만 배란유도의 실패, 황체기 결함, LUF syndrome, 경부 점액에 대한 부적절한 반응등으로 인하여 임신에 실패하는 경우가 많다. 이런 Clomiphene citrate에 저항을 나타내는 다낭성 난소증 환자의 경우 HMG가 사용되었는데 약제에 과민 반응을 보여 과배란과 난소과자극증후군같은 부작용이 나타나게 되었다. 이러한 부작용과 실패의 원인으로는 고농도의 LH와 낮은 FSH로 인하여 난포 성장과 aromatization의 정지가 초래되고 스테로이드 생산의 변화가 있으며 난소의 국소 상태가 더욱 androgenic한 경향을 나타내는데 있다. 다낭성 난소증 환자에서 HMG의 사용은 1:1의 비율로 LH와 FSH가 함유되어 있고 난소과자극의 위험성이 증가되어 pure FSH의 사용이 주장되었다.

Purified FSH : Ray등은¹⁰⁾ human pituitary extract를 이용한 FSH로써 배란 유도에 성공

하였다. 다낭성 난소증 환자에서 FSH와 HMG 각각에 대한 임상반응 연구결과는¹¹⁾ ovulation rate, pregnancy rate, abortion rate 등에 유의한 차이는 없었으나 HCG 근주전 난포상태는 FSH group에서 난포의 숫자와 serum estradiol level이 훨씬 높았고 난소과자극 증후군의 발생빈도가 높았으나 심한 경우는 없었다. 약제 투여기간중 호르몬의 반응은 FSH 사용군에서 좀더 일찍 성숙하고 estradiol의 상승이 현저히 높았다.

내인성 LH, FSH 작용이 있는 다낭성 난소증과 같은 환자에서 HMG와 purified FSH를 사용한 배란유도 결과를 비교하면 Larsen등은¹²⁾ 치료중에 난소 용적의 증가나 난소 호르몬 농도에 차이가 없으며 난소과자극 증후군의 발생빈도가 비슷하다고 하였다. 각 group간 임신율에도 차이가 없으며 이는 Hormburg등에¹³⁾ 의한 보고와도 같다.

GnRH analogue와 gonadotropin (HMG,FSH)의 병합사용과 gonadotropin으로 induction한 경우의 결과를 비교하면¹³⁾ 임신율은 큰 차이가 없었으나 GnRH analogue로 뇌하수체를 억제시킨 경우에 GnRH analogue를 사용하지 않은 경우보다 난소과자극 증후군의 빈도가 높았다 (표 1).

Table 1. FSH versus hMG in PCOD

| | with GnRH analogue | | without GnRH analogue | |
|----------------------|--------------------|---------|-----------------------|---------|
| | hMG | FSH | hMG | FSH |
| Patients | 14 | 11 | 11 | 10 |
| Cycles | 30 | 27 | 42 | 23 |
| Ovulation | 17(56%) | 15(56%) | 34(81%) | 17(74%) |
| Pregnancies(% cycle) | 2 | 3 | 3 | 3 |
| Hyperstimulation | 10(33%) | 9(33%) | 3(7%) | 2(9%) |

(Hormburg et al.,1990)

특히 배란전 HCG의 사용으로 다태임신의 위험성이 증가되었다. 이러한 난소과자극 증후군과 다태임신의 위험성을 줄이기위해 단일 난포성장을(Monofollicular growth) 피하기 위한 일환으로 pure FSH의 'threshold concept'을 이용한 low dose protocol이 등장하였다.

Low dose gonadotropin regimen

기본적으로 gonadotropin (HMG, FSH)의 치료 방침은 첫주기에는 월경제 5일이내에 0.7앰플(52.5IU)을 14일간 투여하고 이 기간중에는 3-4일간격으로 초음파와 혈중 estradiol 농도를 확인한다. 만일 이 시기에 난포의 크기가 10mm를 넘지않을때 1주일간격으로 0.5앰플(37.5IU)을 증량하고 최고 1일 3앰플(225 IU)까지 사용할 수 있다. 만일 초음파 추적 결과 여성난포가 포착되

면 그때 용량이 threshold dose로써 난포가 18mm될때까지 유지한다 (Fig 1).

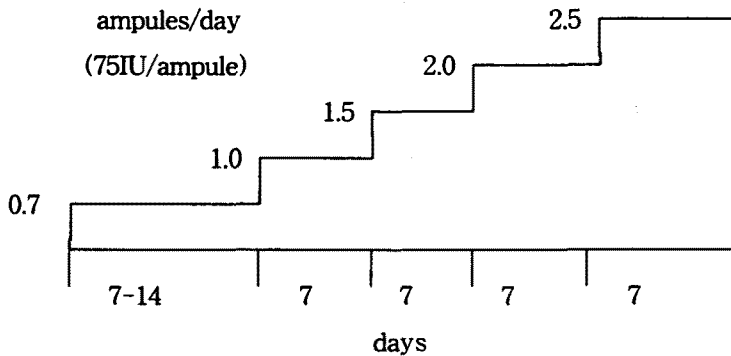


Fig 1. Diagrammatic representation of low-dose protocol for induction of ovulation

단일 난포의 경우 HCG 5000IU로써 배란을 촉진시키며 15mm이상 난포가 3개이상 관찰될때 HCG근주는 유보한다. 이로써 난소과자극 증후군이나 다태임신의 위험성을 감소시킨다. 만일 재차 치료해야하는 경우 (2nd cycle) induction dose를 75IU보다 적게 시작하며 7일후에 약제의 증감을 결정하고 초기부터 난포의 수가 많은 경우에는 37.5 IU(0.5앰플)로 시작하여 일정 간격으로 25 IU씩 증가시킨다.

Kamrava등이¹⁴⁾ 월경 초기에 pure FSH 1앰플로 고정된 용량을 투여하고 필요에 따라 30-50% 정도의 용량을 증가시켜 투여한후 75% 환자에서 단일 난포배란을 유도한 결과를 보고 하였다.

low dose gonadotropin regimen의 임상적 결과는¹⁵⁾ 표2와 같으며 다른 standard regimen의 경우와 비교하여 다태임신의 빈도가 의미있게 감소하고 중증의 난소과자극 증후군의 발생은 없었으나 난포 형성이 제한적인 관계로 임신율을 호전시키지 못하였다. Low dose gonadotropin regimen 임상결과에 영향을 미치는 nonendocrine factor로는 비만할수록, 중기난포기에 혈중 LH level이 높을수록 임상결과가¹⁶⁾ 좋지 않다 (그림2).

Table 2. Result of low dose gonadotropin treatment in 134 women with PCOS.

| | |
|--------------------------------|----------|
| No. of cycles | 505 |
| No. of ovulatory cycles | 368(73%) |
| No. of uniovulatory cycles | 265(72%) |
| No. of nonresponders | 7(5%) |
| Total no. of pregnancies | 60 |
| Delivered or ongoing | 37(28%) |
| Early pregnancy loss | 18(30%) |
| Multiple pregnancies(all twin) | 4(7%) |

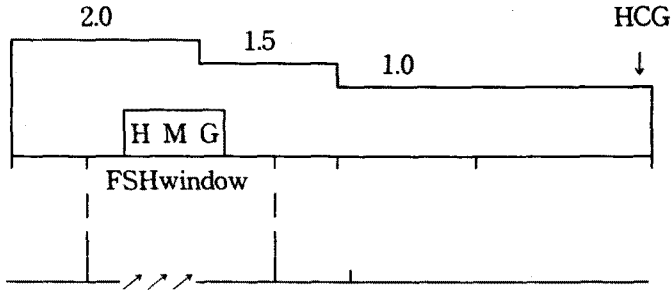
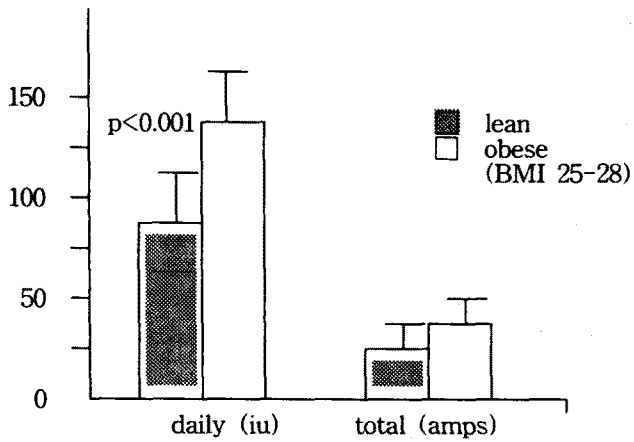


Fig 2. Diagrammatic representation of step-down regimen for induction of ovulation



A

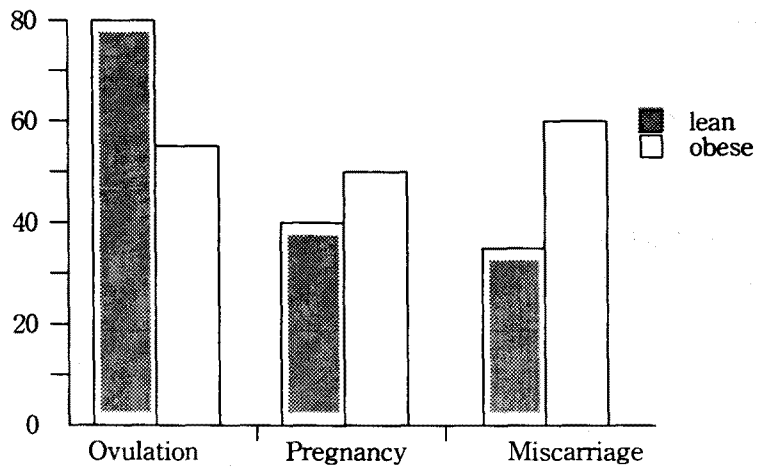


Fig 3. Effect of moderate on outcome of low-dose gonadotropin treatment.

Obses women require higher doese of gonadotropin to induce ovulation(A) and have a reduced rate of ovulation with an increased rate of miscarriage(B)

Step down FSH regimen

purified FSH 는 혈중 반감기가 길어서 초기 난포기에 투여한 것이 후기 난포기까지 영향을 미쳐 난포의 선택(selection)이나 퇴축(atresia)에 영향을 초래한다. 즉 후기 난포기까지 고농도로 유지되는 FSH 는 FSH window기간을 연장시켜 우성난포가 선택된 후에도 다른 난포들이 우성난포로써 성장될 기회를 갖게함으로써 세개이상의 난포를 구성하게 한다. 그러므로 threshold level에 도달한 FSH에 의해 선택된 우성난포를 제외한 다른 난포에 대하여는 투여되는 purified FSH용량을 줄여 threshold level 에 노출되지 못하게 하여 퇴축하도록 유도하는 것이며 한개의 난포(monofollicle)가 성장하도록 하는 방법이다.

월경제 5일 이내에 purified FSH제제를 2앰플 (150 IU) 씩 일정기간 근주하고 우성난포가 선택되어진 threshold dose에 도달한후에 0.5앰플을 감량하고 난포성장이 유지되면 1일 1앰플로 HCG근주할때까지 유지한다. 감량한 FSH에 의해 혈중 FSH농도가 감소하면 또 다른 우성난포의 선택에 장애가 생겨 합병증 발생의 빈도가 감소하는 효과가¹⁷⁾ 있다.

Caruso등은¹⁸⁾ 다낭성 난소증 환자에서 FSH의 혈중농도가 다양하며 purified FSH에 대한 반응성 정도가 다르기 때문에 각 개인에 따른 초기 threshold dose의 설정이 중요하다고 하였다. Step down regimen의 임상결과¹⁹⁾ 다른 regimen의 결과와 비슷하며 임신율은 크게 향상되지 않았으나 다태임신이나 난소과자극 증후군의 발생 빈도는 의미있게 감소하여 PCOD가 갖는 개별화에 따라 적절한 임상적응으로 그 결과가 향상될 것으로 기대된다

GnRH and GnRH analogue

Crowley등에²⁰⁾ 의하여 pulsatile GnRH 투여로 임상에서 처음으로 배란유도에 성공하였다. 일 반적인 gonadotropin 의 치료후 배란과 비교하여 pulsatile GnRH 투여후에는 정상 생리주기중의 주요한 내분비학적 양상을 회복시키는 기능을 갖는 것으로 보인다²¹⁾. pulsatile GnRH는 초기 난포기에 선택적으로 FSH 혈중농도를 높이며 중기와 후기 난포기에는 LH 분비를 촉진하고 내인 성 LH 분비폭발을 가져오기 때문에 황체에 적절한 농도의 estradiol과 progesterone을 유지한다. 이로써 pulsatile GnRH 사용의 유용성은 난소 과자극 증후군의 위험이 없으며 다태임신의 가능성이 5-10%를 넘지 않는다는 것이다. 배란 유도후 나타나는 심각한 합병증의 의미있는 감소로써 Clomiphen citrate로 일차 선택된 후에 저항성을 보이는 경우 제 2차 치료 선택으로는 pulsatile GnRH가 자연스럽다. 여러저자에 의해 GnRH사용량과 투여방법에 대한 많은 연구가 이

루어졌으며²²⁾²³⁾²⁴⁾ 일반적인 투여방법은 5.0ugm을 60분 간격으로 정맥주사하는 것이 가장 효과적이며²⁵⁾ 다낭성 난소증환자의 경우 conventional regimen에 GnRH agonist suppression을 (Buserelin, 300ugm SC. every 12hours for 6-8 weeks) 병합사용하여 더욱 생리적 상황과 유사한 내분비 상태를 유지할수 있다는 보고가²⁶⁾ 있다. GnRH analogue로 장기간 (적어도 14일 이상)의 suppression후에 pulsatile GnRH 투여를 시작하는 방법과 달리 최근에는 GnRH antagonist로 내인성 GnRH와 GnRH receptor에 경쟁적으로 작용하여 즉시적으로 gonadotropin의 분비를 억제하는 방법이²⁷⁾ 시도되고 있으나 많은 연구가 필요한 실정이다.

pulsatile GnRH 치료의 장점으로는 난소 과자극 증후군의 발생을 억제하고 다태임신의 위험성을 감소시키는 것이다. 그러나 난포의 성장을 초음파와 혈중 estradiol의 측정으로써 감시해야 하는 단점과 배란유도까지 경과하는 시간이 길고 고가의 약을 사용해야하는 제한점을 가지고 있어 다낭성 난소증 환자의 pulsatile GnRH치료에 앞서 경제성, 치료기간, 투여장치(pump)의 유용성, 혈중 호르몬 측정의 용이성, 남성 파트너의 정액 상태등을 고려해야 한다.

3. Ovulation induction: Surgical approaches

배란유도를 위한 수술적 접근방법은 만성 무배란의 경과를 지낸 환자에 대하여 난소조직의 부분적 제거를 의미하는 것으로 partial destruction은 laser vaporization, electrocoagulation이 있고 실제 조직의 제거 (removal of tissue)는 multiple biopsy 혹은 ovary wedging등이 있다.

수술후 내분비 변화를 보면 Judd등은²⁸⁾ 혈중 testosterone의 현저한 감소를 보고하였고 Katz등은²⁹⁾ LH농도의 저하를 보고하였다. Mahesh등은³⁰⁾ 양측난소의 췌기 절제술후 LH와 FSH의 의미 있는 감소를 보고하였으나 수술후 16일 이상 지속되지 않았다고 보고하였다.

수술후 동반되는 부작용으로는 광범위한 유착의 형성이며 특히 난관 주변의 유착은 불임의 원인을 가중시키고 심한 경우 양측난소의 위축을 초래한다.

수술적 접근 방법³¹⁾으로는 uteroovarian ligament를 고정시킨후 난관이나 측면의 골반벽에서 되도록 먼 부위의 난소조직을 0.5-1.0cm³정도 제거하거나 전체 난소 표면에 4-10여개의 전기 소작을 시행하는 것이다. 임상 결과는³²⁾ 수술관찰기간이나 수술에 사용한 방법및 기구에 따라 다양하며 10여년에 걸친 연구 결과를 종합하면 83%의 배란율과 55.6%의 임신율을 보고하였다.

난소 용적을 감소시키려는 수술에 의한 모든 시술은 정도의 차이가 있으나 어느 정도 골반내 유착을 동반하게된다. 유착이 불임의 결정적 원인이 아니라 하더라도 수술적 방법은 Clomiphen citrate치료에 저항성을 보이는 다낭성 난소증 환자에만 극히 제한적으로 시술되어야 할것으로 사료된다.

References

1. Coulam CB, Anneger JF, Krans JS: Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstet Gynecol* 61:403,1983
2. Escobwdo LG, Kee NC, Peterson HB, Wingo PA: Infertility associated endometrial cancer risk may be limited to specific subgroups of infertile women. *Obstet Gynecol* 77:324,1991
3. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, Franks S: Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 36:105, 1992
4. Raj SG, Thomson IE, Berger MJ, Taymor ML: Clinical aspect of the polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 49:552,1977
5. Gorlitsky JE, Kase NG, Speroff L: Ovulation and pregnancy rate with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 51:265,1978
6. Garcia JE, Jones GS, Wentz AC: The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril* 28:707, 1977
7. Poliak A, Smith JJ, Romney SL: Clinical evaluation of clomiphene, clomiphene and human chorionic gonadotropin, and estrogen in anovulatory cycles. *Fertil Steril* 24:921,1973
8. Talbert LM: Clomiphene citrate induction of ovulation. *Fertil Steril* 39:742,1983
9. Gemzell CA, Diczfalussy E, Tillinger G: Clinical effect of human pituitary follicle stimulating hormone (FSH). *J Clin Endo Metab* 15:1333,1958.
10. Ray s, Berger MJ, Grimes EM, Taymor ML: The use of gonadotropin for the induction of ovulation in woman with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 28:1280,1977.
11. Venturoli S, Paradisi R, Fabbri R, Magrini O, Porcu E: Comparison between human urinary follicular stimulation hormone and human menopausal gonadotropin treatment in polycystic ovary. *Obstet Gynecol* 63:6,1984
12. Larsen T, Larsen JF, Schioler VS: Comparison of urinary follicular stimulation hormone and human menopausal gonadotropin for ovarian stimulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 53:426,1990.
13. Hornburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS: Combined GnRh analogue and exogenous gonadotropin for the treatment of infertility associated with polycystic ovary 5:32,1990.
14. Kamrava MM, Seibel MM, Berger MJ, Thompson I, Taymor ML: Reversal of persistent anovulation in polycystic ovarian disease by administration of chronic low dose FSH.

Fertil Steril 37:520,1982.

15. Franks S, Polson DW, Sagle M: Low dose gonadotropin regimens for induction of ovulation. *Ovulation Induction: Basic science and clinical advances* 145, 1994.
16. Hamilton-fairley D, Kiddy D, Wason H: Association of moderate obesity with a poor pregnancy outcome in woman with polycystic ovary syndrome treated with low dose gonadotropin. *Br J Obstet Gynecol* 99:128, 1992.
17. Schoot DC, Pache TD: Growth pattern of ovarian follicles during induction of ovulation with decreased doses of human menopausal gonadotropin following presumed selection in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 57:1117, 1992.
18. Caruso A, Fortini A, Pistilli E, Lanzone A: Ovarian sensitivity to FSH during the follicular phase of the human menstrual cycles and in patient with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 59:115, 1993.
19. Fauser BC, Donderwinkel P, Schoot DC: The step down principle in gonadotropin treatment and the role of GnRh analogue. *Baillieres Clin Obstet Gynecol.* 7:309, 1993.
20. Crowley WF, McArthur JW: Stimulation of the normal menstruation cycles in Kallmans syndrome by pulsatile administration of LHRH. *J Clin Endo Metab.* 51:173, 1980.
21. Filicori M, Flagmini C, Merigiola MC, Ferrari P: Endocrine response determines the clinical outcome of pulsatile GnRh ovulation induction in different ovulatory disease. *J Clin Endo Metab* 72:965, 1991.
22. Ory SJ, London SN, Tyrey L, Hammond CB: Ovulation induction with pulsatile gonadotropin releasing hormone administration in patient with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 43:20, 1985.
23. Lejeune B, Camus M, Opsomer M: IVF-ET as related to endogenous LH rise or HCG administration. *Fertil Steril* 46:377, 1986.
24. Remorgida V, Salemo E, Venturini PL, Anserini P: Use of combined exogenous gonadotropin and pulsatile GnRh in patient with polycystic ovary disease. *Fertil Steril* 55:61, 1991.
25. Filicori M, Flamigni E, Valdisseri A: Ovulation induction with pulsatile GnRh; technical modalities and clinical perspectives. *Fertil Steril* 56:1, 1991.
26. Filicori M, Elizabetta C, Laura M, Pareschi A, Ferrari P: GnRh analogue suppression renders PCOD patient more susceptible to ovulation induction with pulsatile GnRh. *J Clin Endo Metab* 66:327, 1988.
27. Gordon K, William RF, Danfuth DR, Hodgen GD: A novel regimen of GnRh antagonist

plus pulsatile GnRh: controlled restoration of gonadotropin secretion and ovulation induction. *Fertil Steril.* 54:1140,1990.

28. Judd HL, Ligg LA, Anderson DC, Yen SS: The effect of ovarian wedge resection on circulating gonadotropin and ovarian steroid levels in patient with PCOS. *J Clin Endo Metab.* 43:347,1976.
29. Katz M, Peter C, Brian C, Robert M: Hormonal effect of wedge resection of polycystic ovaries. *Obstet Gynecol* 51:437,1978.
30. Mahesh VB, Toledo SPA, Martar E: Hormon levels following wedge resection in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 51:64S,1978.
31. Neuwirth RS: A method of bilateral ovarian biopsy at laparoscopy in infertility and chronic anovulation. *Fertil Steril* 23:361,1972.
32. *Reproductive endocrinology, surgery, technology* vol.2. 1244, 1996.