

بررسی عوامل تاثیر گذار بر میزان تخمک گذاری با تاموکسی فن در مبتلایان به عدم تخمک گذاری

طاهره معدنی (M.D.) * فاطمه زعفرانی (B.Sc.) ** سوزان پیروان (M.D.) *** بابک عشرتی (M.D.) ****

چکیده

سابقه و هدف : عدم تخمک گذاری یکی از علل شایع ناباروری در زنان است. بیش تر زنان با عدم تخمک گذاری مزمن، دارای دوره های قاعدگی نامنظم و FSH طبیعی هستند (تیپ 2 تعریف سازمان بهداشت جهانی). پیش بینی وقوع تخمک گذاری در نحوه درمان این بیماران مفید بوده و توانایی پزشکان را در انتخاب داروی مناسب و بی خطر افزایش می دهد. هدف از این مطالعه بررسی برخی عوامل مؤثر بر تخمک گذاری در بیماران الیگومنوره نابارور بود که از آبان 1381 لغایت آبان 1382 به پژوهشکده رویان مراجعه کرده بودند.

مواد و روش ها : در مجموع 74 بیمار با قاعدگی های نامنظم و عدم تخمک گذاری مراجعه کننده، تحت درمان با تاموکسی فن قرار گرفتند. عوامل مورد بررسی شامل علائم بالینی مانند رویش غیرعادی مو در ناحیه صورت (Hirsutism) و نمایه توده بدنی (BMI)، آندوکراین (LH, FSH, تستوسترون و انسولین) و یافته های سونوگرافیک (اندازه گیری حجم و استرومای تخمدان) قبل از درمان بود.

پاسخ دهی تخمدان و تخمک گذاری با پایش سونوگرافی و اندازه گیری پروژسترون (در فاز لوتئال) تعیین شد. **یافته ها :** براساس آنالیزهای آماری، هیرسوتیسم، BMI، غلظت LH سرم و نسبت LH/FSH و حجم تخمدان به عنوان پارامترهای پیش بینی کننده تخمک گذاری شناخته شدند ($P \leq 0/05$). تفاوت آماری معنی داری بین سن، مدت ناباروری، نسبت FBS به انسولین ناشتا و تخمک گذاری مشاهده نشد.

استنتاج : نتایج حاصل از این مطالعه نشان می دهد که علائم بالینی شامل BMI و هیرسوتیسم، وضعیت آندوکراین و شاخص های سونوگرافیک تخمدان زنان اولیگومنوره در مرحله قبل از درمان می تواند در پیش گویی پاسخ تخمدان ها پس از تحریک با داروی تاموکسی فن مؤثر باشد.

واژه های کلیدی : ناباروری، تخمک گذاری، تاموکسی فن

* تهران: صندوق پستی 4646-15395- پژوهشکده رویان
*** متخصص زنان و زایمان، بیمارستان هدایت، تهران

* متخصص زنان و زایمان، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران.
** کارشناس مامایی، گروه آندوکرینولوژی و ناباروری زنان، پژوهشکده رویان، تهران
*** متخصص اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

Email: info@royaninstitute.org

تاریخ تصویب: 83/11/14

E تاریخ دریافت: 83/6/16

مقدمه

عدم تخمک گذاری مزمن یکی از علل نازایی در زنان است. بیش تر زنان با عدم تخمک گذاری مزمن، دارای دوره های قاعدگی نامنظم و FSH طبیعی هستند. (تیپ 2- تعریف سازمان بهداشت جهانی) (1). بر اساس اطلاعات موجود تقریباً 60 درصد این زنان دارای سندرم تخمدان های پلی کیستیک هستند (2).

درمان انتخابی در این گروه (تیپ 2- WHO) درمان با ضد استروژن ها مثل کلومیفن سترات است. داروی دیگری که اثرات ضد استروژنی مشابه با کلومیفن دارد و در درمان کانسر پستان، نازایی با علت عدم تخمک گذاری و ناباروری مردان نیز استفاده می شود، تاموکسیفن است. این دارو یک تری فنیل اتیلن است که از نظر ساختمانی شبیه کلومیفن بوده و اثرات استروژنی آن بسیار ضعیف و بیش تر به صورت آنتی استروژن عمل می کند. تاموکسیفن مانع از اتصال استروژن به گیرنده مربوطه می گردد و در محل اتصال هورمون به مولکول گیرنده، تداخل ایجاد می کند (3). همچنین پس از تاثیر بر عمل تخمدان با کاهش فعالیت $17\text{-}\beta\text{-OH}$ استروئید هیدروژناز سبب ایجاد و افزایش استروژن می شود؛ در حالی که بر گیرنده پروژسترون چنین تاثیری ندارد (4).

اثر تاموکسیفن در بیماران نابارور نیز از جهات مختلف بررسی شده است. در بررسی های آماری به اثر مشابه تاموکسیفن و کلومیفن در تحریک تخمک گذاری (5، 6) و حتی به تاثیر بر تر آن نسبت به کلومیفن در فولیکولوزن اشاره شده است (7). تاموکسیفن در مقایسه با کلومیفن سبب بهبود وضعیت مخاط سرویکال می گردد (7، 8، 9، 10). همچنین در بیمارانی که مقاومت به کلومیفن نشان می دهند، تاموکسیفن سبب بهبود تخمک گذاری و کیفیت مخاط سرویکال می گردد (9، 11).

تجویز تاموکسیفن در بیماران مبتلا به آمنوره هیپوتالامیک نیز منجر به بازگشت اوولاسیون و بهبود مخاط سرویکال شده است (12).

از طرفی مطالعه این دارو بر فولیکول سازی، در بیماران نابارور نشان داده که تاموکسیفن موجب کوتاه شدن فاز فولیکولار (غیر قابل توجه از نظر آماری) و طولانی شدن فاز لوتئال (قابل توجه از نظر آماری) شده است (13) این یافته ها نشان گر تاثیر مستقیم تاموکسیفن بر فولیکولوزن، بدون تداخل با محور هیپوتالاموس است (5). از این رو انتخاب تاموکسیفن قبل از شروع درمان با HMG جهت کاهش شانس چند قلویی و OHSS پیشنهاد می شود (14).

هم چنین در ناباروری به دنبال کانسر پستان، استفاده از این دارو در مقایسه با دوره طبیعی، موجب افزایش تعداد اووسیت های بالغ و جنین های انتقال یافته شده است. از این رو انتخاب تاموکسیفن در این بیماران نیز پیشنهاد شده است (15).

بررسی پروفایل هورمونی در بیماران تحت درمان با تاموکسیفن نشان داد که پروفایل هورمونی این بیماران مشابه سیکل طبیعی (16). هم چنین مشابه بیمارانی بود که کلومیفن دریافت کرده بودند (17).

تأثیر این دارو به عنوان یک مقلد استروژن در خانم های تحت درمان با مقلدهای GnRH، نیز به اثبات رسیده است (18). همچنین با مطالعه بر روی آندومتر مشخص شد که تاموکسیفن موجب تجمع گلیکوزن در بافت آندومتر در وسط فاز لوتئال می گردد (19).

هدف از این مطالعه، ارائه یک مدل درمانی برای پیش گویی پاسخ بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری به داروی تاموکسیفن است. اساس این مدل بر علائم بالینی (از جمله هیرسوتیسم، BMI)، علائم آندوکراین

حجم تخمدان‌ها و تعداد فولیکول‌های پره آنترال (کوچک‌تر از 10 میلی‌متر) و وجود

هیرسوتیسم از پرونده بیماران استخراج شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل علائم بالینی (سن، مدت نازایی، هیرسوتیسم، BMI) آندوکراین (LH/FSH Ratio, LH) انسولین ناشتا) و یافته‌های سونوگرافیک (اندازه‌گیری حجم و استرومای تخمدان) قبل از درمان بود.

شیوه درمان بیماران با تاموکسی فن بدین صورت بود: برای کلیه بیماران روز سوم قاعدگی همزمان با شروع درمان، سونوگرافی ترانس واژینال، Aloka 1000, [5 Prob 7.5 M.H.Z. به منظور بررسی وضعیت رحم، اندازه‌گیری استروما و حجم تخمدان و تعداد فولیکول‌های آنترال (کوچک‌تر از 10 میلی‌متر) انجام شده بود. کلیه بیماران که فولیکول بیشتر از 10mm و یا ضخامت آندومتر بیش از 4mm داشتند در دوره درمانی قرار نگرفته بودند. سپس تاموکسی فن (قرص 10 میلی گرم - شرکت ایران هورمون - تهران - ایران) به میزان روزانه 20 میلی گرم از سوم تا هفتم قاعدگی تجویز شده و پایش سونوگرافی جهت بررسی فولیکول غالب در روزهای 12 و 14 و 16 و 18 سیکل انجام شده بود. زمانی که اندازه به $\geq 10\text{mm}$ رسید HCG به میزان 10/000 واحد به صورت عضلانی تجویز شده بود. پروژسترون بیش از 5 ng/ml در روز 21 سیکل دال بر تخمک‌گذاری بود. همچنین برای کلیه بیماران آزمایش βHCG در دو نوبت (12 و 14 روز پس از تزریق HCG) جهت تایید و یا رد حاملگی درخواست شده بود. محاسبات آماری با نرم افزار SPSS و استفاده از آزمون‌های t-test و levin's test و χ^2 و logeitic regression انجام شد. در این مطالعه $P \leq 0/05$ معنی دار در نظر گرفته شده است.

(LH,FSH و انسولین) و یافته‌های سونوگرافیک (اندازه‌گیری حجم تخمدان و استرومای آن) قبل از درمان استوار است.

با شناسایی عوامل مؤثر در پاسخ بیماران به داروی تاموکسی فن، امکان شناسایی بیمارانی که به این دارو پاسخ بهتری می‌دهند و همچنین تخمین میزان پاسخ دهی تخمدان بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری، قبل از درمان فراهم می‌گردد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه cross sectional بر بیماران اولیگومنوره که از آبان 81 لغایت آبان 82 به بخش آندوکرینولوژی و ناباروری پژوهشکده رویان مراجعه نموده و تاموکسی فن دریافت کرده بودند، انجام گرفت.

این بیماران مبتلا به اولیگومنوره (فاصله قاعدگی بین 35 روز تا 6 ماه) دارای FSH نرمال ($1-10\text{IU/L}$) (20 و 21) قاعدگی خودبه خود و یا پس از تزریق پروژسترون (100mg/IM) و همچنین فاقد هیپرپرولاکتینمی، دیابت، اختلالات تیروئید - کبدی - کلیوی و فیبروم رحمی بودند.

در کلیه موارد HcG طبیعی بود. بیماران از سه ماه قبل هیچ گونه داروی تحریک تخمک‌گذاری دریافت نکرده بودند. کلیه موارد با سابقه عمل جراحی روی تخمدان وارد مطالعه نشدند.

تعداد افراد واجد شرایط که امکان تهیه اطلاعات از آنها وجود داشت، 74 نفر بودند. اطلاعات مربوط به پروفایل هورمونی بیماران شامل LH و FSH، استرادیول، DHEAS، تستوسترون، پرولاکتین، هورمون‌های تیروئیدی، انسولین ناشتا روز سوم قاعدگی و خصوصیات بالینی قبل از درمان شامل وزن - قد - BMI - متوسط

یافته‌ها

در بررسی آماری داده‌های مربوط به 74 بیمار مورد مطالعه، نتایج زیر حاصل گردید.

با استفاده از آزمون t-test میانگین سن - مدت نازایی، نسبت FBS به انسولین ناشتا در بیماران دارای تخمک‌گذاری و بدون تخمک‌گذاری، تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($P \leq 0/05$).

میانگین LH در افراد با تخمک‌گذاری ($6/46 \pm 4/12$) و در افراد بدون تخمک‌گذاری ($11/31 \pm 8/47$) بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P = 0/003$).

نسبت LH/FSH سرم در گروهی که تخمک‌گذاری داشتند ($1/47 \pm 1$) و در گروه بدون تخمک‌گذاری ($2/68 \pm 2/53$) بود که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P = 0/01$).

حجم متوسط تخمدان در افرادی که تخمک‌گذاری داشتند ($6/1 \pm 3/1$) و در افراد فاقد تخمک‌گذاری ($8/18 \pm 3/1$) بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار بود ($P = 0/004$).

جدول شماره ۱: میانگین متغیرهای بررسی شده در بیماران مورد مطالعه

متغیر	با تخمک‌گذاری	عدم تخمک‌گذاری	Power
سن	$26/31 \pm 3/71$	$25/02 \pm 3/76$	68%
مدت نازایی	$4/82 \pm 3/53$	$5/3 \pm 2/57$	20%
انسولین ناشتا	$10/52 \pm 6/41$	$11/09 \pm 7/82$	9%
FBS	$1/47 \pm 1$	$2/68 \pm 2/53$	با استفاده از آزمون Mann-whitney
*LH/FSH	$6/1 \pm 3/1$	$8/18 \pm 3/1$	
متوسط حجم تخمدان *	$6/1 \pm 3/1$	$8/18 \pm 3/1$	
*LH	$6/46 \pm 4/12$	$11/31 \pm 8/47$	P value= 0/003

* $P \leq 0/05$

در رابطه با BMI، 21 نفر ($65/6$ درصد) کسانی که $BMI \leq 27$ داشتند، تخمک‌گذاری کرده‌اند در مقابل 17 نفر ($40/5$ درصد) آنانی که $BMI > 27$ داشتند

تخمک‌گذاری داشته‌اند. با محاسبه $OR = 0/36$ و حدود اطمینان 95 درصد آن ($0/14 - 0/92$) مشخص می‌شود بین شانس وقوع تخمک‌گذاری و BMI رابطه معکوس معنی‌دار وجود دارد.

براساس نتایج به دست آمده 20 نفر ($71/4$ درصد) افرادی که هیرسوتیسم نداشتند، تخمک‌گذاری کرده‌اند، در مقابل 18 نفر ($39/1$ درصد) از افرادی که هیرسوتیسم داشتند، تخمک‌گذاری کردند که با توجه به OR به دست آمده ($0/32$) و حدود اطمینان 95 درصد آن ($0/1 - 0/97$) مشخص می‌شود که بین هیرسوتیسم و تخمک‌گذاری، رابطه معنی‌دار معکوس وجود دارد. با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک به صورت stepwise و در نظر گرفتن همه متغیرهای موردنظر، مدل زیر جهت پیش‌گویی احتمال تخمک‌گذاری به دست خواهد آمد.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-[0/81 - (\text{حجم متوسط تخمدان}) \times 0/216 - 2/33]}}$$

بحث

در این مطالعه، عوامل پیش‌گویی کننده پاسخ‌دهی با تخمدان داروی تاموکسیفن، در بیماران اولیگو منوره بررسی شد. همان‌طور که در مقدمه اشاره شد، درمان انتخابی در این گروه (تیپ 2 WHO) درمان با ضد استروژن‌ها مثل کلومیفن سترات است و با توجه به اینکه 60 درصد از بیماران اولیگو منوره دچار سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) هستند، اکثر مطالعات قبلی صرفاً در رابطه با تأثیر کلومیفن و یا مقایسه کلومیفن و تاموکسیفن در بیماران PCOS بوده است (5، 22).

در این بررسی، مورد مطالعه شامل BMI، وجود هیرسوتیسم، متوسط حجم تخمدان و حجم استرومای تخمدان، نسبت FBS به انسولین ناشتا، میزان LH روز سوم قاعدگی و نسبت LH به FSH بوده. و افزایش BMI

نتایج بررسی حاضر حاکی از این بود که میزان LH یکی از معیارهای مهم در پیش گویی پاسخ بیماران به دارو است.

نسبت LH/FSH در گروه باتخمک گذاری ($1/47 \pm 1$) و در گروه بدون تخمک گذاری ($2/68 \pm 2/53$) بود که از لحاظ آماری معنی دار بود. به عبارتی هرچقدر نسبت LH/FSH بالاتر باشد، پاسخ بیماران به دارو کم می شود. نکات جالب توجه این طرح افزایش متوسط فاز فولیکولار در مصرف کنندگان تاموکسیفن بود که این یافته موافق نظریه Fukushima (1984) و مخالف نظریه Tusiki (1984) است (17, 19).

در مطالعه مشابهی که توسط Eijkemans و همکاران (2003) انجام گرفته است، ارتباط 4 متغیر افزایش اندکس آندروژن آزاد (FAI)، BMI، بالا، متوسط حجم تخمدان (یافته سونوگرافیک PCO) و آمنوره با سندرم PCOS مشخص شد (26). این متغیرها به عنوان فاکتورهای پیش گویی کننده مقاومت به کلومیفن شناخته شدند.

در این مطالعه هر یک از متغیرها به تنهایی در رابطه با تخمک گذاری در نظر گرفته شد، زمانی که این یافته ها در کنار هم قرار گرفت، مشخص شد که دو عامل هیرسوتیسم و حجم متوسط تخمدان شدیداً به نفع درمان ناموفق با تاموکسیفن است. همچنین ($BMI > 27$) و چاقی بیمار از عواملی است که احتمال موفقیت را کم می کند. از طرفی میزان بالای نسبت LH/FSH نیز به نفع پاسخ گویی کم تر بیماران به داروی تاموکسیفن است.

در خاتمه پیشنهاد می شود که برای پیش گویی تخمک گذاری در این گروه از بیماران از مدل نوشته شده در بخش یافته ها استفاده گردد. البته لازم است حساسیت و ویژگی این مدل با مطالعات Cohort بررسی شود.

سپاسگزاری

با کاهش پاسخ دهی تخمدان همراه بود. طبق نتایج حاصل، میزان تخمک گذاری در افراد با $BMI \leq 27$ 56/6 درصد و در افراد با $BMI > 27$ 40/5 درصد بود که از نظر آماری معنی دار است. این نتایج مؤید نظریه Koutsta و همکاران (1997) است (23). (طبق نظر آن ها افزایش BMI تنها عاملی است که با کاهش پاسخ دهی به کلومیفن همراه است. بنابراین به نظر می رسد که BMI می تواند به عنوان معیاری جهت پیش گویی موفقیت یا عدم موفقیت تخمک گذاری با داروی تاموکسیفن مورد استفاده قرار گیرد.

متغیر بعدی هیرسوتیسم بود که اغلب موارد با هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک گذاری همراه است (24). میزان تخمک گذاری در بیماران با هیرسوتیسم 39/1 درصد و در بیماران فاقد هیرسوتیسم 71/4 درصد بود که به لحاظ آماری بسیار معنی دار است. به عبارت دیگر وجود یا عدم هیرسوتیسم نیز معیار مهمی برای پیش گویی پاسخ دهی تخمدان می باشد.

یافته های مربوط به متوسط حجم تخمدان ها نشان داد که متوسط حجم تخمدان در گروهی که تخمک گذاری داشتند $6/10 \text{ cm}^3$ و در گروه دیگر $8/18 \text{ cm}^3$ بود. این اختلاف از نظر آماری معنی دار است. یعنی با افزایش حجم تخمدان، احتمال پاسخ دهی کاهش می یابد.

در این مطالعه، مقاومت به انسولین با $4/5 \leq$ انسولین ناشتا/FBS تعریف شد (24). در هیچ بیماری این یافته مثبت نبود. مطالعات مشابه اکثراً مربوط به کلومیفن است. در مطالعه Murakawa و همکاران (1999)، سطح زیر منحنی برای انسولین در گروهی که به کلومیفن پاسخ نمی دادند به مراتب بیش تر بود (25). در مطالعه حاضر، آزمون تحمل گلوکز انجام نشد.

افزایش فرکانس LH شاخص عدم تخمک گذاری است (24) که با افزایش نسبت LH/FSH بروز می کند. این نیز به نوبه خود ارتباط مستقیم با افزایش استرادیول آزاد دارد. هم چنین تغییرات GnRH نیز می تواند منجر به تغییر نسبت LH/FSH گردد. در پاسخ به سطوح بالای LH، آندروژن نیز افزایش می یابد (24).

می شود.

از کلیه همکاران محترم پژوهشگرده رویان که ما را در اجرای این طرح یاری کرده اند، قدردانی و تشکر

فهرست منابع

1. World Health organization." WHO *manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple.*" Cambridge (UK): Cambridge university press; 1993.
2. Van Santbrink Ej, Hop WC, Fauser BC, "classification of normogonadotropic infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of polycystic ovary syndrome." *Fertil. Steril.*, 1997; 67: 452-8.
3. Buckley MM, Goa KL, Tamoxifen,"A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use." *Drugs.* 1999; 37(4): 451-9.
4. Neumannova M, Kauppila A., Kivinen S, Vihko R, " Short-term effects of tamoxifen medroxyprogesterone acetate and their combination on receptor kinetics and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase in human endometrium." *Obstet. Gynecol.*, 1985; 66(5): 695-700.
5. Messinis IE, Nillius SJ, " Comparison between tamoxifen and clomiphene for induction of ovulation. " *Acta obstet Gynecol Scand.* 1982; 61(4): 377-9.
6. Gerhard I, Runnebaum B, " Comparison between tamoxifen and clomiphene therapy in women anovulation." *Arch Gynecol*, 1979; 227(4) : 279-288.
7. Allahbadia G, Allahbadia S, "Evaluation of endometriom using transvaginal sonography in CC versus tamoxifen stimulated cycles:" transvaginal *sonography in Infertility.*, 1998; 97-108.
8. Annapurna V., Dhaliwal LK., Gopalan S, "Effect of two anti-estrogens, clomiphene citrate and tamoxifen, on cervical mucus and sperm cervical mucus interaction." *Int J Fertil Womens Med*, 1997; 42(3): 215-8.
9. Borenstein R., Yemini M., Barash A., Fienstein M, Rozenman D, "Tamoxifen treatment in women with failure of clomiphene citrate therapy. " *Aust N Z J Obstet Gynaceol.* 1989; 29(2): 173-5.
10. Roumen FJ, Doesburg WH, Rolland R, "Treatment of infertile women with a deficient postcoital test with two antiestrogens; Clomiphene and tamoxifen. " *Fertil. Steril.*, 1984: 41(2): 237-4310.
11. Gulekli B, Ozaksit G, Turhan No, Senoz S, Oral H, Gokmen O, "Tamoxifen: an alternative approach in clomiphene resistant polycystic ovarian syndrome

- patients.” *J Pak Med Assoc.* 1993; 43(5): 89-90.
12. Weseley AC, Melnick H,” Tamoxifen in clomiphene resistant of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment.” *Early pregnancy*, 1997; 3(4): 301-305
 13. Fukushima T., Maeyama M., “Action of tamoxifen on folliculogenesis in the menstrual cycle of infertile patients.” *Fertil. steril.* 1983;40:210-4
 14. Gleicher N, Oleske DM, Tur- Kaspia I, Vidali A, Karande,” Reducing the risk of high-order multiple pregnancy after ovarian stimulation with gonadotropins.” *N Engl J Med* 2000; 343: 2-7.
 15. Oktay K, Buyuk E, Davis O, Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. “*Hum Reprod.*, 2003; 18(1): 90-5.
 16. Tajima C, Fukushima T, “Endocrine Profiles in tamoxifen - induced ovulatory cycles.” *Fertil. Steril.*, 1983; 40(1): 23-30
 17. Tsuiki A, Vehara S, Kyono K, “Induction of ovulation with an estrogen antagonist, tamoxifen.” *Tohoku J Exp Med.* 1984; 144(1): 21-31.
 18. Lumsden MA, West CP, Hillier H, Baird DT,” Estrogenic action of tamoxifen in women treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (goserelin) lack of shrinkage of uterine fibroids.” *Fertil. Steril.*, 1989; 52(6): 924-9.
 19. Fukushima T, Iajima C, Fukuma K, Maeyama M, “Tamoxifen in the treatment of infertility associated with luteal phase deficiency.” *Fertil. Steril.*, 1982; 37(6):755-61
 20. Van Santbrink EJ, Hop WC, Van Dessel TJ, de Jong FH, Fauser BC, “Decremental follicle- stimulating hormone and dominant follicle development during the normal menstrual cycle,” *Fertil Steril* 1995; 64: 37-43.
 21. Schiper I, de Jong FH, Favser BC,” Lack of correlation between maximum early follicular phase serum follicle stimulating hormone concentrations and menstrual cycle characteristics in women under the age of 35 years.” *Hum Reprod* 1998; 13: 1442-8.
 22. Imani B, Eijkemans MJ, te velde ER, Habbema JD, Fauser BC,” Predictors of chances to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility.” *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84(5): 1617 -22.
 23. Kousta E, White DM, Franks S,” Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation.” *Hum. Reprod.*, 1997; 3(4): 359-65.
 24. Leon Speroff, Robert H, Glass, Nathan G, Kase, “*Clinical gynecologic endocrinology and infertility.*” 6ed.

- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; 523-557.
25. Murkawa H., Hasegawa I, Kurabayashi T, Tanaka K,” Polycystic ovary syndrome. Insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate.” *J Reprod. Med*, 1999;44(1): 23-7.
26. Eijkemans MJ, Habbema JD, Fauser BC,” Characteristics of the best prognostic evidence: an example of prediction of outcome after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility.” *Semin Reprod Med*. 2003; 21(1): 39-48.