Archive of SID

پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره پانزدهم، شماره ۴۸، مهر و آبان، ۱۳۸۴ (۷۲ - ۶۵)

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. بیش‌تر زنان با عدم تخمک گذاری مزمن، دارای دوره‌های 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 پزوهشکده رویان مراجعه کرده بودند.

مواد و روش‌ها : درمجموع 74 بیمار با قاعدگی های نامنظم و عدم تخمک گذاری مراجعه‌کننده، تحت درمان با تاموکسی‌فن قرار گرفتند. عوامل مورد بررسی شامل علائم بالینی مانند رویش غیرعادی مو در ناحیه صورت(Hirsutism) و نمایه توده بدنی(BMI)، آندوکرین (FSH, LH, 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.

یافته‌ها : براساس آنالیزهای آماری,هیرسوتیسم, BMI, غلظت LH سرم و نسبت LH/FSH و حجم تخمدان به عنوان پارامترها ی 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 آندوکرین و شاخص‌های سونوگرافیک تخمدان زنان اولیگومنوره در مرحله قبل از درمان می تواند در پیش‌گویی پاسخ تخمدان‌ها پس از تحریک با داروی تاموکسی فن مؤثر باشد.

واژه‌های کلیدی : ناباروری، تخمک‌گذاری، تاموکسی‌فن

* 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.

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

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

E تاریخ دریافت : 83/6/16 تاریخ تصویب: 83/11/14

Email: info@ royanin stitute. org

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

مقدمه

عدم تخمک‌گذاری مزمن یکی از علل نازایی در زنان است. بیش‌تر زنان با عدم تخمک‌گذاری مزمن، دارای دوره‌های قاعدگی نامنظم و FSH طبیعی هستند. (تیپ 2- تعریف سازمان بهداشت جهانی)(1). بر اساس اطلاعات موجود تقریبا60درصد این زنان دارای سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک هستند(2).

درمان انتخابی در این گروه (تیپ 2 -WHO) درمان با ضداستروژن‌ها مثل کلومیفن سیترات است. داروی دیگری که اثرات ضد استروژنی مشابه با کلومیفن دارد و در درمان کانسر پستان، نازایی با علت عدم تخمک‌گذاری و ناباروری مردان نیز استفاده می‌شود، تا موکسی فن است. این دارو یک تری فنیل اتیلن است که از نظر ساختمانی شبیه کلومیفن بوده و اثرات استروژنی آن بسیار ضعیف و بیش‌تر به‌صورت آنتی استروژن عمل می‌کند. تاموکسیفن مانع از اتصال استروژن به گیرنده مربوطه می گردد و در محل اتصال هورمون به مولکول گیرنده، تداخل ایجاد می‌کند(3). همچنین پس از تاثیر بر عمل تخمدان با کاهش فعالیت β-OH -17استروئید هیدروژناز سبب ایجاد و افزایش استروژن می‌شود؛ درحالی‌که برگیرنده‌پروژسترون چنین تاثیری ندارد(4).

اثر تاموکسی‌فن در بیماران نابارور نیز از جهات مختلف‌بررسی‌شده‌است. دربررسی‌های‌آماری‌به‌اثر مشابه تاموکسی‌فن وکلومیفن در تحریک تخمک‌گذاری(6،5) و حتی به تاثیر برتر آن نسبت به کلومیفن درفولیکولوژنز اشاره شده است(7). تاموکسی‌فن در مقایسه با کلومیفن سبب‌بهبودوضعیت‌مخاط‌سرویکال می‌گردد(7، 10،9،8). همچنین در بیمارانی که مقاومت به کلومیفن نشان می‌دهند، تاموکسیفن سبب بهبود تخمک گذاری و کیفیت مخاط سرویکال می‌گردد (11،9).

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 فولیکول‌سازی، 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 یافته‌ها نشان‌گر تاثیر مستقیم تاموکسی‌فن بر فولیکوژنز، 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 می‌شود(14).

هم‌چنین در ناباوری به‌دنبال کانسر پستان, استفاده از این دارو در مقایسه با دوره طبیعی، موجب افزایش تعداد اووسیت‌های بالغ و جنین‌های 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 تاموکسی فن نشان داد که پروفایل هورمونی این بیماران مشابه سیکل طبیعی(16). هم‌چنین مشابه بیمارانی بود که کلومیفن دریافت کرده بودند(17).

تأثیراین داروبه‌عنوان‌یک‌مقلداستروژن در خانم‌های تحت درمان با مقلدهای GnRH، نیز به اثبات رسیده است(18). همچنین با مطالعه بر روی آندومتر مشخص شد که تاموکسی‌فن موجب تجمع گلیکوژن در بافت آندومتر در وسط فازلوتئال می گردد(19).

هدف از این مطالعه، ارائه یک مدل درمانی برای پیش‌گویی پاسخ بیماران مبتلا به عدم تخمک‌گذاری به داروی تاموکسی‌فن است. اساس این مدل بر علائم بالینی (از جمله هیرسوتیسم ،BMI)، علائم آندوکرین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

(LH،FSH و انسولین) و یافته‌های سونوگرافیک (اندازه‌گیری حجم‌تخمدان واستروما‌ی آن) قبل‌ازدرمان استوار است.

با شناسایی عوامل مؤثر در پاسخ بیماران به داروی تاموکسی‌فن، 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 می گردد.

مواد و روش‌ها

این‌مطالعهcross sectional بربیماران 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 1ـ10IU/L) (20و21) قاعدگی خودبه خود و یا پس از تزریق پروژسترون (100mg/IM) وهمچنین فاقد هیپرپرولاکتینمی, دیابت, اختلالات تیروئید ـ کبدی ـ 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 FSH وLH, استرادیول, DHEAS, تستوسترون, پرولاکتین, هورمون‌های تیروئیدی, انسولین ناشتا روزسوم قاعدگی و خصوصیات بالینی قبل از درمان شامل وزن– قد- BMI - متوسط حجم تخمدان‌ها و تعداد فولیکول‌های پره آنترال (کوچک‌تر از 10میلی‌متر) و وجود

هیرسوتیسم از پرونده بیماران استخراج شد. متغیرهای مورد مطالعه شامل علائم بالینی (سن, مدت نازایی, هیرسوتیسم, BMI) آندوکرین (LH/FSH Ratio , LH انسولین ناشتا) و یافته های سونوگرافیک (اندازه گیری 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, 7.5 M.H.Z, Prob 5] به منظور بررسی وضعیت رحم, اندازه‌گیری استروما وحجم تخمدان‌وتعداد فولیکول‌های آنترال(کوچک‌تر از10میلی متر) انجام شده بود. کلیه بیمارانی 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 ـ 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 inmm< 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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

یافته‌ها

در بررسی آماری داده ها ی 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 نمی دهد($P\leq 0/05$).

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

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

حجم‌متوسط تخمدان در افرادی که تخمک‌گذاری داشتند (6/1±3/1) و در افراد فاقد تخمک‌گذاری (8/18±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 تخمک گذاری	عدم تخمک گذاری	Power
سن	۲۶/۳۱±۳/۷۱	۲۵/۰۲±۳/۷۶	%۶۸
مدت نازایی	٤/۸۲±۳/٥۳	٥/۳±۲/٥۷	%۲۰
انسولین ناشتا/ FBS	۱۰/٥۲±٦/٤۱	۱۱/۰۹±٦/۸۲	%۹
*LH/FSH	۱/٤۷±۱	۲/٦۸±۲/٥۳	با استفاده از آزمون Mann-whitney
متوسط حجم تخمدان *	٦/۱۰±۳/۱	۸/۱۸±۳/۱	
*LH	٦/٤٦±٤/۱۲	۱۱/۳۱±۸/٤۷	P value= ./۰۰۸

*۰/۰٥ P≤

در رابطه با BMI، 21 نفر (65/6درصد) کسانی که BMI ≤ 27 داشتند، تخمک‌گذاری کرده‌اند در مقابل 17 نفر (40/5درصد) آنانی که BMI> 27 داشتند تخمک‌گذاری داشته‌اند. با محاسبه OR= 0/36 و حدود اطمینان 95درصد آن (0/14-0/92) مشخص می شود بین شانس وقوع تخمک گذاری و BMI رابطه معکوس معنی دار وجود دارد.

براساس نتایج به‌دست آمده 20 نفر (71/4درصد) افرادی‌که هیرسوتیسم نداشتند، تخمک‌گذاری کرده‌اند، در مقابل 18 نفر (39/1درصد)از افرادی که هیرسوتیسم داشتند، تخمک‌گذاری کردند که با توجه به‌OR به دست آمده (0/32) و حدود اطمینان 95درصد (آن 0/1-0/97) مشخص می شود که بین هیرسوتیسم و تخمک گذاری، رابطه معنی دار 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 به‌دست خواهد آمد.

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

بحث

در این مطالعه، عوامل پیش‌گویی کننده پاسخ‌دهی با تخمدان داروی تاموکسی‌فن، دربیماران اولیگومنوره بررسی شد. همان‌طور که در مقدمه اشاره شد، درمان انتخابی در این گروه (تیپ 2 -WHO) درمان با ضداستروژن‌ها مثل کلومیفن سیترات است و با توجه به اینکه 60درصد از بیماران اولیگومنوره دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک(PCOS) هستند, اکثر مطالعات قبلی‌صرفا" دررابطه‌با تأثیر کلومی‌فن ویا مقایسه کلومیفن وتاموکسیفن دربیماران PCOS بوده‌است(5، 6،22).

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

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

با کاهش پاسخ دهی تخمدان همراه بود. طبق نتایج حاصل، میزان تخمک‌گذاری در افراد با BMI≤27 56/6درصد و در افراد با BMI> 27 40/5درصد بود که از نظر آماری معنی‌دار است. این نتایج مؤید نظریه Kousta و همـــکاران(1997) است(23). (طبق نظر آن‌ها افزایش BMI تنها عاملی است که باکاهش پاسخ‌دهی به کلومیفن همراه است. بنابراین به‌نظر می‌رسد که BMI می‌تواند به عنوان معیاری جهت پیش‌گویی‌موفقیت یا عدم موفقیت تخمک‌گذاری با داروی تاموکسی‌فن مورد استفاده قرار گیرد.

متغیر بعدی هیرسوتیسم بود که اغلب موارد با هیپرآندروژنیسم و عدم تخمک‌گذاری همراه است (24). میزان تخمک‌گذاری در بیماران با هیرسوتیسم 39/1درصد و در بیماران‌فاقد هیرسوتیسم 71/4درصد بود که به لحاظ آماری بسیار معنی‌دار است. به عبارت دیگر وجودیا عدم هیرسوتیسم نیز معیارمهمی برای پیش‌گویی پاسخ‌دهی تخمدان می باشد.

یافته‌های مربوط به‌متوسط‌حجم تخمدان‌ها نشان داد که متوسط حجم تخمدان درگروهی که تخمک‌گذاری داشتند 6/10 cm3 و در گروه دیگر $8/18\ cm^3$ بود. این اختلاف از نظر آماری‌معنی‌دار است. یعنی با افزایش حجم تخمدان، احتمال پاسخ‌دهی کاهش می‌یابد.

در این مطالعه، مقاومت به انسولین با 4/5≤ انسولین ناشتا/FBS تعریف شد(24). در هیچ بیماری این یافته مثبت نبود. مطالعات مشابه اکثرا" مربوط به کلومیفن است. درمطالعه Murakawa و همکاران(1999)، سطح زیر منحنی برای انسولین در گروهی که به کلومیفن پاسخ نمی‌دادند به مراتب بیش‌تر بود(25). در مطالعه حاضر، آزمون تحمل گلوکزانجام نشد.

افزایش فرکانس LHشاخص عدم تخمک‌گذاری است(24) که با افزایش نسبت LH/FSH بروز می‌کند. این نیزبه نوبه خود ارتباط مستقیم با افزایش استرادیول آزاد دارد. هم‌چنین تغییرات GnRH نیز می‌تواند منجر به تغییر نسبت LH/FSH گردد. در پاسخ به سطوح بالای LH, آندروژن نیز افزایش می‌یابد(24).

نتایج بررسی حاضر حاکی ازاین بود که میزان LH یکی از معیارهای مهم در پیش‌گویی پاسخ بیماران به دارو است.

نسبتLH/FSH درگروه باتخمک‌گذاری (1/47±1) و در گروه بدون تخمک‌گذاری (2/53±2/68) بود که از لحاظ آماری‌معنی‌دار بود. به عبارتی هرچقدر نسبت LH/FSHبالاتر باشد، پاسخ بیماران به دارو کم‌می‌شود.

نکات جالب توجه این طرح افزایش متوسط فاز فولیکولار در مصرف‌کنندگان تاموکسی‌فن بود که این یافته موافق نظریه Fukushima(1984) و مخالف نظریه Tusiki(1984) است(19،17).

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 مشخص‌شد(26).این‌متغیرها به‌عنوان فاکتورهای پیش‌گویی کننده مقاومت به کلومیفن شناخته شدند.

در این مطالعه هر یک از متغیرها به تنهایی در رابطه با تخمک‌گذاری درنظر گرفته شد، زمانی که این یافته‌ها در کنار هم قرار گرفت, مشخص شد کـــــه دو عامل هیرسوتیسم و حجم متوسط تـخمدان شدیدا" به نفـــع درمان ناموفق بـــا تاموکسی‌فن است. همچنـــین (BMI>27) و چاقی بیمار از عواملی است که احتمال موفقیت را کم می‌کند. از طرفی‌میزان بالای نسبت LH/FSH نیز به نفع پاسخ‌گویی کم‌تر بیماران به داروی تاموکسی‌فن‌است.

در خاتمه پیشنهاد می شود که برای پیش‌گویی تخمک‌گذاری دراین گروه ازبیماران از مدل نوشته شده در بخش یافته ها استفاده گردد. البته لازم است حساسیت و ویژگی این مدل با مطالعات Cohort بررسی شود.

سپاسگزاری

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

از کلیه همکاران محترم پژوهشکده رویان که ما را در اجرای این طرح یاری کرده‌اند، قدردانی و تشکر می‌شود.

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 endocrinecharacteristics of polycystic ovary syndrome." ***Fertil. Steril.,*** 1997; 67: 452-8.
3. Buckley MM, Goa KL, Tamoxifen,"A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmachokinetic properties and therapeutic use." ***Drugs***. 1999; 37(4): 451-9.
4. Neumannova M, Kauppila A., Kivinen S, Vihko R, " Short-term effects of tamoxifen medroxyprogestrone 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 endomeriom 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 mucusinteraction." ***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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

Archive of SID

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 follicologenesis in the menstural cycle of infertile patients." ***Fertil. steril***. 1983;40:210-4
14. Gleicher N, Oleske DM, Tur- Kaspa 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 stimualtion with tamoxifen. "***Hum Reprod.,*** 2003; 18(1): 90-5.
16. Tajima C, Fukushima T, "Endocrine Profiles in tamoxifen - induced ovulatorycycles." ***Fertil. Steril***., 1983; 40(1): 23-30
17. Tsuiki A, Vehara S, Kyono K, "Inducton 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 ovulatin." ***Hum. Reprod***., 1997; 3(4): 359-65.
24. Leon Speroff, Robert H, Glass, Nathan G, Kase, "***Clinical gynecologic endocrinology and infertility***." 6ed.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir

PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com

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 clmiphene 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 cloimphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility." ***Semin Reprod Med***. 2003; 21(1): 39-48.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-10-12]

www.SID.ir
PDF created with pdfFactory trial version www.pdffactory.com