

نقش کلومیفن سیترات در درمان نازایی

*سوزان ناصری (M.D.)

چکیده

تحریک تخمک گذاری با کلومیفن، شایع ترین درمان به کار برده شده در ناباروری می باشد. این دارو، ارزان، در دسترس و نسبتاً بی خطر بوده و اولین داروی انتخابی در بیماران مبتلا به نازایی نرموگنادوتروفیک همراه با کاهش خونریزی قاعده‌گی یا قطع قاعده‌گی است (WHO گروه دو) که اساساً همراه با تخدمان‌های پلی کیستیک می باشد. زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری که به کلومیفن سیترات جواب می دهند باید حداقل شش دوره، درمان شوند و درمان باید به حداقل روزه دوره محدود شود. لازم است که حداقل اولین دوره درمان را با سونوگرافی کنترل نمود، چرا که خطر حاملگی چند قلو و پاسخ متغیر بیماران به مقادیر متفاوت کلومیفن مطرح می باشد. به علاوه، خطر سندرم تحریک ییش از حد تخدمان‌ها نباید نادیده گرفته شود. حاملگی‌های سه قلو و بالاتر اغلب به دنبال تحریک تخمک گذاری بروز می‌کنند تا لقاح آزمایشگاهی، و چند قلویی هم برای مادر و هم نوزادان خطرات بسیاری را در بر دارد. نقش درمان تجربی با کلومیفن در نازایی غیر قابل توجیه قابل بحث بوده و نمی‌توان بر اساس یافته‌هایی که در حال حاضر موجود هستند به نتیجه رسید. چاهی، آندروژن بالا و مقاومت به انسولین از مهم ترین عوامل در بیماران مقاوم به کلومیفن می‌باشد. در صورت عدم وقوع تخمک گذاری در پاسخ به کلومیفن می‌توان از سایر درمان‌های طبی یا جراحی استفاده نمود. یکی از درمان‌های طبی مناسب تزریق گنادوتروفین‌ها می‌باشد. متفورمین (Metformin) و تروگلیتازون (Troglitazone) از داروهای حساس کننده به انسولین هستند که امروزه در تحریک تخمک گذاری به کار می‌روند و بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. درمان خوراکی با لتروزوول (Letrozole) که مهارکننده غیر استروئیدی آنزیم آروماتازاست، می‌تواند درمان جایگزین موثری در بیماران مقاوم به کلومیفن باشد. شایع ترین روش درمان جراحی که امروزه مورد استفاده قرار می‌گیرد، دیاترمی تخدمان‌ها به کمک مشاهده مستقیم حفره صفاق (laparoskopی) می‌باشد که به نظر می‌رسد به اندازه درمان با گنادوتروفین‌ها موثر است. همچنین کاربرد این روش جراحی موجب کاهش میزان سقط‌های خودبه خودی در بیماران مبتلا به تخدمان‌های پلی کیستیک شده است.

واژه‌های کلیدی : کلومیفن سیترات، نازایی، تحریک تخمک گذاری

مقدمه

در سال ۱۹۵۶ ساخته شد. این دارو در سال ۱۹۶۰ در مطالعات کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گرفت و در سال ۱۹۶۷ برای استفاده بالینی در ایالات متحده به

ترکیب ضد استروژنی کلومیفن سیترات طی چهل سال گذشته به طور وسیعی در درمان نازایی ناشی از عدم تخمک گذاری مورد استفاده قرار گرفته است. کلومیفن

□ قزوین: خیابان طالقانی - بیمارستان کوثر

* جراح و متخصص زنان و زایمان، فلوشیپ نازایی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

تاریخ دریافت: ۸۲/۱۰/۲۳ تاریخ تصویب: ۸۳/۴/۳

در صد آن به صورت زوکلومیفن و ۶۲ درصد آن به شکل انکلومیفن می‌باشد. کلومیفن سیترات اصلی باید بین ۳۰ تا ۵۰ درصد ایزومر زوکلومیفن داشته باشد^(۶). به نظر می‌رسد زوکلومیفن، ایزومر اصلی در تحریک تخمک گذاری است: ۱۰ میلی گرم زوکلومیفن از نظر بالینی معادل ۵۰ میلی گرم کلومیفن سیترات می‌باشد. کلومیفن از طریق دستگاه گوارش جذب شده و در کبد دگرگون می‌گردد و به آهستگی از طریق صفرا دفع می‌شود. داروی تغییر نیافته و متابولیت‌های آن از طریق مدفوع دفع می‌شوند. نیمه عمر زیست شناختی آن ۵ روز است و پس از گذشت ۶ هفته هنوز آثاری از آن در مدفوع یافت می‌گردد^(۷).

مکانیسم‌ها و محل‌های عملکرد کلومیفن:

به طور کلی استروژن‌ها به گیرنده پروتئین هسته متصل شده و کمپلکس استروئید-گیرنده با محل خاصی در DNA که موجب شروع رونویسی ژن می‌شود، واکنش می‌دهد. مشتقات تری فنیل اتیلن و بنزوتیوفن جهت اتصال به گیرنده با استرادیول رقابت می‌کنند و به علاوه وقتی که به محل لیگاند-گیرنده واقع در مولکول DNA متصل می‌شوند، اثر متفاوتی دارند. بالعکس، ضد استروژن‌های خالص به گیرنده متصل می‌شوند، اما با DNA واکنش نشان نمی‌دهند^(۳). بیشتر عملکرد بالینی کلومیفن، ضداستروژنی می‌باشد. کلومیفن با بافت‌های واپسی به استروژن از جمله محور هیپوتالامیک، هیپوفیز، تخدمان، آندومتر و مخاط و اژن واکنش نشان می‌دهد^(۳). با توجه به این که اثر کلومیفن بر سیستم عصبی مرکزی اثر ضداستروژن می‌باشد، این ترکیب به گیرنده استروژنی موجود در هیپوتالاموس به مدت طولانی متصل شده و آن را مهار می‌نماید. بنابراین از نظر عملی، قوس طبیعی بازخورد استروژن در محور

تصویب رسید^(۱). کلومیفن سیترات قبل از معرفی گنادوتروفین منوپوزال انسانی (hMG) موجب اکثربیت حاملگی‌های ناشی از تحریک تخمک گذاری بوده است^(۲).

داروشناسی:

ضداستروژن‌های ساختگی در سه گروه اصلی قرار دارند: مشتقات تری فنیل اتیلن، مشتقات بنزوتیوفن و ضداستروژن‌های ساختگی خالص. کلومیفن یک ترکیب تری فنیل کلرو اتیلن و استروژن غیر استروئیدی ضعیف است که ارتباط اندکی با دی‌اتیل استیل بستropol دارد^(۳). مشتقات تری فنیل اتیلن از یک هسته اتیلن که با سه حلقه فنیل احاطه شده، تشکیل شده‌اند. از سال ۱۹۳۷ ترکیبات تری فنیل اتیلن به عنوان مقلد‌های استروژن شناخته شده‌اند. از اختصاصات این ترکیبات، پایین بودن قدرت عملکرد آنها به عنوان استروژن و طولانی بودن مدت عملکردشان می‌باشد. این ترکیبات به صورت متناقض هم به عنوان مقلد استروژن و هم ضد آن عمل می‌کنند^(۳).

کلومیفن مخلوط راسمیک از دو استروایزومر زوکلومیفن (Z) و انکلومیفن (E) می‌باشد که عملکردهای متفاوت تقویت کننده و تضعیف کننده دارد^(۴). جدا کردن ایزومرهای E و Z توسط روش خاصی از رنگ نگاری به نام رنگ نگاری مایع با عملکرد بالا (HPLC)^(۱) انجام می‌شود^(۵). شواهد حاصل از مطالعات عملکرد دارو به صورت تک دوز نشان می‌دهد که ایزومرها نیمه عمرهای زیست‌شناسی متفاوت دارند؛ یعنی انکلومیفن سریعاً اما زوکلومیفن به آهستگی از جریان خون حذف می‌گردد و طی دوره‌های متوالی درمان در بدنه تجمع می‌یابد^(۶). ترکیبات تجاری کلومیفن (سروفن، کلومید) شامل مخلوطی از دو ایزومر کلومیفن می‌باشند که ۳۸

کلومیفن تشدید شده‌اند. اما وجود و اهمیت این اثرات منفی هنوز مورد شک و سؤال است (۱۸، ۱۷). همچنین از علل تفاوت میان میزان تخمک گذاری و بارداری وجود سایر عوامل ناباروری و یا فقدان تداوم و پایداری در درمان می‌باشد. گزارشات ضد و نقیضی در رابطه با تغییرات ضخامت و خصوصیات انعکاس امواج ماوراء صوت (اکوژنیک) آندومتر توسط کلومیفن مطرح شده‌اند. یک مطالعه نشان داده که کلومیفن اثرات نامطلوبی بر گیرنده‌های استروژنی آندومتر در افت‌های مرحله تکثیری دارد که خود بر خصوصیات اکوژنیک آندومتر در مرحله ترشحی میانی اثر خواهد گذاشت (۱۸). اثر ضداستروژنی کلومیفن بر سرویکس موجب ایجاد اختلال در کیفیت مخاط سرویکس می‌شود و در حدود ۱۵ درصد بیماران مخاط غیرطبیعی گزارش شده است (۱۹). این مشکل با تجویز استروژن بهبود نمی‌یابد (۲۰، ۲۱).

مصارف بالینی کلومیفن:

موارد مصرف: اصلی‌ترین مورد مصرف کلومیفن، نازایی به علت عدم تخمک گذاری از نوع نرم‌گنادوتروفیک- نرم‌استروژنیک نرم‌پرواکتینیک می‌باشد که سندرم تخدان‌های پلی کیستیک را نیز شامل می‌گردد (WHO گروه دو) (۲۲). این دارو در نارسایی اولیه هیپوفیز یا تخدان بی‌اثر است. همچنین کلومیفن را همراه با گنادوتروفین‌ها و در برنامه‌های IVF (لناح آزمایشگاهی) به کار برده‌اند. اما طی ۱۰ سال اخیر مصرف کلومیفن در برنامه‌های IVF کنار گذاشته شده و توسط ترکیب‌های مقلد GnRH و FSH جایگزین شده است. همچنین کلومیفن به صورت درمان تحریی در نازایی غیر قابل توجیه به کار رفته است (۲۳). مصرف کلومیفن در مردان، ضد و نقیض بوده و در درمان نازایی با عامل مردانه توصیه نمی‌شود (۲۴، ۲۵). در حدود ۲۵ تا ۳۵ درصد زوج‌هایی که از نازایی رنج می‌برند، نقصی

تخمدانی، هیپوتalamوسی را کاهش می‌دهد (۸). این عمل موجب افزایش دامنه ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروفین (GnRH) در بعضی بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری می‌گردد (۹). افزایش ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروفین‌ها موجب افزایش ترشح گنادوتروفین از هیپوفیز می‌گردد (۱۰). بنابراین تخدان‌ها در حد متوسط، تحت اثر تحریکات گنادوتروفینی قرار گرفته و در نتیجه بر مشکلات تخدانی غلبه خواهد شد (۱۱ و ۱۲). به دنبال تجویز کلومیفن میزان هورمون محرك فولیکول درون‌زاد (FSH) حدود ۵۰ درصد افزایش می‌یابد (۱۳). همچنین میزان تخمک گذاری ۶۰ تا ۹۰ درصد و میزان حاملگی ۳۰ تا ۴۰ درصد می‌باشد (۱۱، ۱۲). کمیته مربوط به بررسی بی‌خطر بودن داروها در کشور انگلستان در حال حاضر مصرف کلومیفن را به مدت ۶ ماه مجاز دانسته است. درمان با کلومیفن در مرحله فولیکول میانی موجب می‌شود تا هورمون محرك فولیکول در حدی بیش از میزان فیزیولوژیک افزایش یابد و به دنبال آن تحریک ترشح اینهیبین ب (Inhibin B) و استرادیول رخ می‌دهد (۱۴).

اثرات کلومیفن بر رحم و سرویکس:

با این‌که کلومیفن در ۹۰ تا ۶۰ درصد بیماران موجب القاء تخمک گذاری می‌گردد، تعداد موارد حاملگی‌های پس از تخمک گذاری کمتر از میزان مورد انتظار می‌باشد. این مسأله یا به دلیل اثرات منفی کلومیفن بر اووسیت یا سلول‌های گرانولولزا و یا به علت اثرات ضداستروژنی طولانی بر آندومتر و مخاط سرویکس می‌باشد (۱۵، ۱۶). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که در بیمارانی که تحت درمان با کلومیفن بوده‌اند، بلوغ آندومتر به تأخیر افتاده، کیفیت مخاط سرویکس کاهش یافته و تغییراتی در جریان خون رحمی رخ داده است. این اثرات نامطلوب به دلیل نیمه عمر نسبتاً طولانی

سوئی داشته باشند. بیمار باید هر نوع درد شکم یا لگن را به پزشک گزارش دهد چرا که می تواند نشانه بروز کیست های تخدمانی یا بزرگ تر شدن آنها باشد.^(۲۳)

درمان بالینی:

درمان معمولا از روز دوم دوره شروع شده و به مدت ۵ روز تجویز می گردد. در برنامه های استاندارد تحریک تخدمک گذاری، اثر زمان شروع تجویز کلومیفن در روزهای ۲، ۳، ۴ و ۵ بر میزان تخدمک گذاری، حاملگی یا سقط خود به خودی بررسی شده که هیچ تفاوتی در این مقادیر مشاهده نشده است. تجویز دارو پس از روز نهم دوره، اثربار تحریک تخدمک گذاری نخواهد داشت.^(۲۹) اگر بیمار مبتلا به کاهش خونریزی قاعدگی یا قطع قاعدگی باشد، لازم است ابتدا حاملگی رد شود و سپس با تجویز یک دوره ۵ تا ۷ روزه پروژستررون خونریزی قاعدگی را در بیمار القا نمود. کلومیفن به میزان ۵۰ میلی گرم در روز شروع می شود. به ندرت در بیماران حساس به کلومیفن (یعنی در معرفی خطر بروز سندرم تحریک بیش از حد تخدمان ها یا حاملگی چند قلو) مقدار ۲۵ میلی گرم در روز می تواند کافی باشد. اگر با کنترل سطح پلاسمایی پروژستررون مشخص شود که تخدمک گذاری رخ نداده است، می توان مقدار دارو را در هر دوره به میزان ۵۰ میلی گرم در روز افزایش داد. انجمن غذا و دارو (FDA) توصیه می کند که حداکثر مقدار تجویز شده ۱۰۰ میلی گرم در روز باشد.^(۳۰) اکثر حاملگی ها در مقادیر ۵۰ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز (حدود ۵۰ درصد) یا ۱۰۰ میلی گرم در روز به مدت ۵ روز (حدود ۲۰ درصد) رخ می دهند. تعداد کمی از بیماران ۱۱٪ درصد در مقادیر بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم در روز تخدمک گذاری می کنند و حاملگی با این مقدار به ندرت گزارش شده است (جدول شماره ۱).^(۱۹)

در تخدمک گذاری وجود دارد (۲۷، ۲۶). بنابراین تحریک تخدمک گذاری، شایع ترین درمان به کار برد شده در نازایی می باشد.^(۲۸) در کارگاه آموزشی که در سال ۱۹۹۵ در کشور انگلستان برگزار شد، عدم تخدمک گذاری به این ترتیب تعریف شد: حالتی که در آن پارگی فولیکول تخدمان و آزاد شدن تخدمک رخ نمی دهد. ۴ علت اصلی عدم تخدمک گذاری که شیوع نسبتا بالایی دارند عبارتند از:

۱- عدم تخدمک گذاری همراه با کاهش گنادولتروفین ها WHO گروه ۱

۲- عدم تخدمک گذاری همراه با سطح طبیعی گنادولتروفین ها WHO گروه ۲

۳- عدم تخدمک گذاری همراه با افزایش گنادولتروفین ها WHO گروه ۳

۴- عدم تخدمک گذاری همراه با افزایش پرولاکتین خون

از مزایای کلومیفن مصرف آسان، در دسترس بودن، ارزانی و بی خطر بودن نسبی آن می باشد. این دارو به عنوان اولین داروی انتخابی در نازایی ناشی از عدم تخدمک گذاری همراه با سطح طبیعی گنادولتروفین و کاهش خونریزی قاعدگی یا قطع قاعدگی معرفی شده است.^(۲۲)

موارد منع مصرف:

صرف کلومیفن در بیماری کبدی یا سابقه اختلال عملکرد کبد، کارسینوم آندومتر، کیست های تخدمان (غیر از تخدمان های پلی کیستیک)، خونریزی غیرطبیعی رحمی با علت نامشخص و حاملگی ممنوع می باشد. اگر بیمار حین مصرف دارو از اختلالات بینایی شکایت نماید، باید آن را قطع نمود و به بیمار آگاهی داد که این اختلالات بینایی می توانند بر توانایی اش در رانندگی اثر

تحمیک تخمک گذاری با کلومیفن در اصل بسیار ساده است اما در عمل جهت رسیدن به بهترین نتیجه، نیازمند پایش دقیق (اما نه لزوماً مکرر) می‌باشد. جهت کنترل دقیق تکامل فولیکولر می‌توان از اولتراسونوگرافی پی‌دریی لگن استفاده نمود^(۳۱). اندازه و تعداد فولیکول‌ها در هر تخدمان و ضخامت آندومتر قابل ثبت کردن می‌باشد. به خصوص در خانم‌هایی که دوره قاعدگی متغیر و نامنظم دارند، می‌توان دقیقاً زمان تخمک گذاری را مشخص نمود و در نتیجه زمان دقیق نزدیکی را تعیین نمود. همچنین می‌توان یک هفته پس از تخمک گذاری، عملکرد جسم زرد را بررسی کرد. با توجه به خطر حاملگی چند قلو و پاسخ متغیر بیماران به مقادیر متفاوت کلومیفن بهتر است که حداقل اولین دوره درمانی را با کمک سونوگرافی کنترل نمود. تنها یکبار اندازه‌گیری پروژسترون در وسط مرحله لوتال می‌تواند جهت بررسی تخمک گذاری کافی باشد. اما این اندازه‌گیری به تنها نمی‌تواند نشان دهد که آیا تخمک گذاری فقط از یک فولیکول رخ داده یا چند فولیکول تخمک گذاری کرده‌اند. همچنین با پایش می‌توان بیماری را که در پاسخ به کلومیفن، فولیکول غالبی نداشته شناسایی نمود و در دوره بعدی درمان مقدار را افزایش داد. نکته مهم‌تر این که با استفاده از سونوگرافی می‌توان بیمارانی را که به مقادیر استاندارد پاسخ بیش از حد می‌دهند، شناسایی نمود. درنتیجه دوره مورد نظر را حذف نموده و دوره درمان بعدی را با مقدار کم‌تر شروع کرد^(۳۲, ۱۲). Levene و همکارانش (۱۹۹۲) گزارش کرده‌اند که ۵۲ درصد حاملگی‌های چند قلو (غیر از دو قلوی) در کشور انگلستان به دنبال درمان با کلومیفن رخ داده است^(۳۳).

کلومیفن و نزاکتی غیرقابل توجیه (Unexplained Infertility) در زوج‌هایی که نتایج کلیه بررسی‌های معمول شامل تجزیه مایع‌منی، وضعیت لوله‌های رحم و تخمک گذاری

جدول شماره ۱: نتیجه بالینی درمان زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری نرم‌گنادوتروفیک با کلومیفن

مقدار کلومیفن (درصد)	میزان تخمک گذاری (درصد)	میزان حاملگی (میلی گرم)
۵۲۸	۵۲,۱	۵۰
۲۰,۷	۲۱,۹	۱۰۰
۹,۸	۱۲,۳	۱۵۰
۸,۸	۶,۹	۲۰۰
۶,۲	۴,۹	۲۵۰

Data from Gysler et al. (1982)

مقدار بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم در روز موجب بدتر شدن عوارض به خصوص افزایش ضخامت مخاط سرویکس می‌گردد. تخمک گذاری ۵ تا ۱۰ روز پس از آخرین دوز تجویز شده رخ می‌دهد. بنابراین به زوج‌ها توصیه می‌شود که از روز دهم دوره به صورت یک روز در میان نزدیکی داشته باشند^(۳۰).

اگر سایر علل کاهش باروری را در زوج‌ها رد کنیم میزان حاملگی تجمعی (Cumulative Conception rate) پس از تکمیل ۶ دوره درمانی با کلومیفن به افزایش خود ادامه می‌دهد و در دوره دوازدهم درمان به حالت خط صاف (plateau) می‌رسد. بنابراین بهتر است در زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری که به کلومیفن پاسخ می‌دهند قبل از درنظر گرفتن روش‌های درمانی تهاجمی و یا پیچیده، کلومیفن را به مدت ۶ تا ۱۲ دوره ادامه داد. اما با توجه به گزارش گذشته نگری که Rossing و همکارانش (۱۹۹۷) ارائه داده‌اند، تجویز کلومیفن به میزان بیش از ۱۲ دوره همراه با افزایش خطر تومورهای تخدمانی حد واسط (borderline) یا تهاجمی (invasive) می‌باشد. بنابراین منطقی به نظر می‌رسد که تجویز کلومیفن به تعداد حداقل ۱۲ دوره محدود گردد^(۱۲).

پایش حین درمان (Monitoring):

کلومیفن و نزاکتی غیرقابل توجیه (Unexplained Infertility) در زوج‌هایی که نتایج کلیه بررسی‌های معمول شامل تجزیه مایع‌منی، وضعیت لوله‌های رحم و تخمک گذاری

یکی از عوارض کوتاه مدت، سندرم تحریک بیش از حد تخدمانها است که بیشتر از نوع خفیف بوده و شامل علائم بزرگی تخدمانها، نفخ شکم و تهوع است که در حدود ۵ درصد بیماران مشاهده می‌گردد. بیشترین بزرگی تخدمانها ععمولاً چند روز پس از خاتمه درمان و در پاسخ به افزایش گنادوتروپین‌ها رخ می‌دهد. اگر بیمار علامت‌دار است باید از معاینه لگن، نزدیکی کردن و فعالیت‌های فیزیکی اجتناب گردد، چرا که تخدمان‌های بزرگ شده بسیار شکننده می‌باشند. عموماً این بزرگی تخدمانها سریعاً برطرف می‌شود^(۳۶). فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخدمانها در مصرف کنندگان کلومیفن نادر می‌باشد.

حامملگی چند قلو در حدود ۷ تا ۱۰ درصد موارد رخ داده و اکثراً از نوع دوقلویی می‌باشد. یافته‌های مربوط به حاملگی سه‌قلو و بیشتر در یک مطالعه که توسط گروهی از محققین انجام شده است، نشان داده‌اند که شیوع سه‌قلویی پس از تحریک تخمک گذاری بیشتر از لقاح آزمایشگاهی می‌باشد. در این مطالعه شیوع حاملگی سه‌قلو پس از تحریک تخمک گذاری بررسی شده است که ۵۸ درصد آنها پس از دریافت کلومیفن و ۴۲ درصد به دنبال دریافت hMG(گنادوتروپین منوپوزال انسانی) رخ داده‌اند^(۳۳). این یافته اهمیت و لزوم پایش دوره با سونوگرافی را نشان می‌دهد. چند قلویی هم برای مادر و هم نوزادان خطرات فراوانی دارد. علاوه بر افزایش شیوع فشار خون حاملگی و خونریزی‌های قبل و بعد از زایمان در مادر، زوج‌ها تحت فشار و مشکلات روحی و مالی فراوانی جهت رشد و تکامل فرزندانشان قرار می‌گیرند. مهم‌ترین علت افزایش مرگ و میر و عوارض پری‌ناتال، نارس بودن نوزادان می‌باشد که گاهی با تاخیر رشد همراه است^(۳۲).

در مطالعات انجام شده در مورد تحریک تخمک گذاری با کلومیفن میزان سقط از ۱۳ تا ۲۵ درصد گزارش

طبیعی است، ابتلاء به ناباروری غیر قابل توجیه می‌باشد. شیوع این ناباروری حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد است.

نقش کلومیفن در درمان این نوع ناباروری هنوز موربدبخت و جدل‌می‌باشد. شواهدی که اخیراً در دسترس هستند حاصل تعدادی مطالعات کارآزمایی بالینی اتفاقی می‌باشند که نتایج آنها مورد تردید است. بسیاری از پزشکان، درمان تجربی با کلومیفن را بر روش‌های تهاجمی به کار برده شده در تکنیک‌های کمک باروری ترجیح می‌دهند.

شواهدی که در سال‌های اخیر به دست آمده‌اند نشان داده‌اند که تاثیر تجویز کلومیفن به تنها یی در درمان نازایی غیر قابل توجیه یا بسیار ناچیز است و یا به طور کلی بی‌اثر می‌باشد^(۳۴). تا زمانی که شواهد بیشتری به دست آیند، منطقاً بهتر است که کلومیفن فقط در کارآزمایی‌های تصادفی مورد استفاده قرار گیرد^(۳۲).

عارض:

عارض کلومیفن وابسته به مقدار آن نبوده و حتی با کم‌ترین میزان دارونیز بروز می‌کنند. شایع‌ترین اثرات ناخواسته گزارش شده عبارتند از گرگفتگی و ازوموتور (حدود ۱۰ درصد)، بزرگی قابل برگشت تخدمانها و تشکیل کیست تخدمان، اتساع و نفخ شکم، درد، تهوع، استفراغ، درد و حساسیت پستان‌ها، سردرد و ریزش موی قابل برگشت.

از دیگر عوارض اختلالات سیستم عصبی مرکزی است که شامل احساس منگی، تنش‌های عصبی، خستگی، سرگیجه، بی‌خوابی و افسردگی می‌باشند. علائم درگیری سیستم بینایی شامل تاری دید و اسکوتوم (اختلال در میدان بینایی) می‌باشد. شیوع این عوارض ۱/۵ درصد بوده و از خطرناک‌ترین اثرات ناخواسته است که در صورت بروز، مصرف دارو باید بلا فاصله قطع شود. البته هیچ نوع صدمه چشمی دائمی گزارش نشده است^{(۳۵) و (۳۶)}.

حاصل گیج کننده می باشند. چرا که مقایسه بین مصرف و عدم مصرف داروهای محرك تخمک گذاری محدود به گروه زنان نابارور نبوده و نازایی خود به تنها بی

می تواند خطر سرطان تخدمان را افزایش دهد. همچنین در انتشار نتایج، یکسونگری (Bias) شده است (۴۳). گروهی از دانشمندان خطر تومورهای تخدمانی را در یک دسته از زنان نازا بررسی کردند و مشاهده نمودند که مصرف طولانی مدت کلومیفن می تواند موجب افزایش خطر تومورهای حد واسط و مهاجم گردد. البته وقتی طول مدت درمان با کلومیفن کمتر از یک سال بوده، افزایشی در خطر ایجاد این تومورها مشاهده نشده است (۴۴). در مطالعه دیگری که روی گروهی از زنان نابارور بین ژانویه ۱۹۶۴ و دسامبر ۱۹۷۴ انجام شد، مشاهده شد که درمان با داروهای محرك تخمک گذاری موجب افزایش خطر سرطان تخدمان نشده است اما نقش آنها را به طور کامل نمی توان نادیده گرفت. همچنین نمی توان کاملاً از نقش کلومیفن در بروز سرطان آندومترچشم پوشی نمود (۴۵). نتیجه یک مطالعه آینده نگر دیگر که بر روی تعداد ۱۱۹۷ زن نابارور تحت درمان با کلومیفن و گنادولتروپین متوفزال انسانی انجام شده، نشان داد که مصرف داروهای باروری در زنان نازا با افزایش خطر سرطان تخدمان و پستان همراه نیست. همچنین، ارتباطی بین سرطان های رحم و سرویکس با نازایی یا مصرف داروهای کمک باروری پیدا نشد (۴۶).

در یک مطالعه گذشته نگر که در طی یک دوره ۱۰ ساله در چهار مرکز انکولوژی زنان در تهران انجام شده بود میزان شیوع نازایی و تحریک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به سرطان تخدمان مطالعه شد. یافته های حاصل از این مطالعه، فرضیه تخمک گذاری مداوم به عنوان عامل اصلی در بروز سرطان اپی تیال تخدمان را تائید نکرد (۴۷).

شده است. این مقادیر مشابه میزان سقط تک گیر می باشد که تا حدود ۱۵ درصد گزارش شده است. بنابراین میزان سقط به مقدار قابل توجهی افزایش نمی یابد (۲۹، ۳۰، ۳۷).

در مطالعات توصیفی شیوع حاملگی های خارج رحمی پس از تجویز کلومیفن ۴/۴-۱/۵ درصد بوده است که در جمعیت عمومی این مقدار ۰/۸ درصد می باشد (۱۲). با این که در صورت وقوع حاملگی باید کلومیفن را قطع نمود، شواهدی دال بر ایجاد نتایص جسمی در تکامل جنین انسان وجود ندارد (۳۸، ۳۹). به علاوه میزان بقای کودکان و توانایی های پس از تولد آنها کاملاً طبیعی می باشد.

کلومیفن و خطر سرطان:

از نظر سبب شناسی در بدخیمی های پستان و تخدمان، عوامل متعددی نقش دارند. با این که از نظر تئوری ارتباطی بین مصرف داروهای تحریک تخمک گذاری و سرطان پستان فرض شده است (۴۰)، تعدادی از مطالعات هم گروه (Cohort) نتوانسته اند افزایشی در خطر سرطان پستان در مصرف کنندگان داروهای تحریک تخمک گذاری از جمله کلومیفن سیترات نشان دهند (۴۱، ۴۲). همچنین ارتباطی بین مصرف کلومیفن و سرطان تخدمان مطرح شده است (۴۱، ۴۳). Whittemore و همکارانش (۱۹۹۲) آنالیزی از ۱۲ مطالعه مورد شاهد (Case-control study) منتشر نمودند. در خانم های سفید پوست نازا (نه سیاه پوست) خطر سرطان اپی تیال تهاجمی تخدمان ۲/۸ برابر خانم های بوده که سابقه ای از نازایی نداشته اند. در خانم های ناباروری که داروهای محرك تخمک گذاری استفاده کرده بودند، خطر تومورهای حد واسط (Borderline) چهار برابر بیشتر از زنان با باروری طبیعی بوده است. اما چون در این مطالعه تعداد نسبتاً کمی از زنان درمان شده با داروهای تحریک تخمک گذاری بررسی شده اند، فاطمه اطمینان (C) مقادیر تخمین زده شده، وسیع بوده است. به علاوه نتایج

داده شده است که ترشح آندروژن و مقاومت به انسولین در افرادی که به کلومیفن پاسخ نمی‌دهند، بیشتر از گروهی است که به این دارو جواب می‌دهند. سطح زیر منحنی انسولین، معتبرترین روش پیشگویی مقاومت به کلومیفنی است که همراه با مقاومت به انسولین می‌باشد^(۵۲). گروهی از دانشمندان نشان دادند که در زنان مقاوم به کلومیفن، پاسخ هورمون رشد به کلونیدین (فعال کننده اختصاصی گیرنده‌های آلفا دو آدرنرژیک) کاهش یافته است. این یافته نشان می‌دهد که جهت عملکرد مناسب کلومیفن، ظرفیت ترشحی هورمون رشد باید کافی باشد^(۵۳).

ایمانی و همکارانش^(۱۹۹۹) یک مطالعه پیگیری آینده نگر انجام دادند با این هدف که بتوانند عوامل پیش‌بینی کننده حاملگی در بیمارانی که با کلومیفن تخمک گذاری می‌کنند را شناسایی نمایند. آنها نتیجه گرفتند که سن و مشخصات دوره قاعدگی بیمار (کاهش خونریزی قاعدگی / قطع قاعدگی) تنها عوامل مهم پیش‌گویی کننده حاملگی می‌باشد. سن، بالاترین نیروی پیش‌گویی کننده (Predictive Power) را به همراه داشت. در گروه بیماران مبتلا به قطع قاعدگی، احتمال وقوع حاملگی پس از درمان با کلومیفن دو برابر بیش از گروه مبتلا به کاهش خونریزی قاعدگی بود. همچنین در گروه کاهش خونریزی قاعدگی، بیمارانی که فواصل خونریزی قاعدگی شان بیشتر است، شانس حاملگی بیشتری داشته‌اند^(۵۴).

عوامل آندوکرین پیش‌بینی کننده نتیجه درمان با کلومیفن:

یافته‌هایی که در رابطه با اثر غلظت بالای هورمون لوئیزینه کننده (LH) بر نتیجه درمان با کلومیفن در دسترس می‌باشد، هنوز ضد و نقیض است. ایمانی و همکارانش نشان دادند که غلظت بالای LH قبل از

به طور کلی افزایش خطر کارسینوم تخدمان در طولانی مدت، هنوز بخوبی مورد حمایت قرار نگرفته اما بهتر است در مشاوره قبل از شروع درمان این خطر برای بیمار توضیح داده شود^(۴۸).

عوامل پیش‌بینی کننده تخمک گذاری و حاملگی: اگر بتوان بیماران مقاوم به کلومیفن را قبل از شروع در مان شناسایی نمود از اتفاق وقت و درمان‌های بی‌فایده پیش‌گیری خواهد شد. این مسئله خصوصاً در خانم‌هایی که در انتهای سن باروری قرار دارند، بسیار کمک کننده می‌باشد. در یک مطالعه گزارش شده است که افزایش شاخص توده بدن (BMI) تنها عواملی است که به طور مداوم با کاهش پاسخ به کلومیفن همراه است^(۱۲). در مطالعه دیگری نشان داده شد که زنان چاق (PCOS) مبتلا به سندروم تخدمان‌های پلی کیستیک (PCOS) اغلب نیازمند دوره‌های متعدد و مقادیر بالای کلومیفن می‌باشند^(۴۹). گروهی از دانشمندان نتیجه گرفتند که هر نوع درمان در زنان چاق ($BMI > 30 \text{ Kg/m}^2$) و PCO و ابتدا باید شامل برنامه‌ای جهت کاهش وزن بیمار به مدت ۳ تا ۶ ماه باشد، چرا که BMI اثر مهمی هم بر خصوصیات بالینی و هم بر مشخصات آندوکرینولوژیک بیماران دارد^(۵۰). در مطالعه‌ای که ایمانی (Imani) و همکارانش در سال ۱۹۹۸ انجام دادند، نشان داده شد که بیماران مبتلا به قطع قاعدگی، چاقی، افزایش حجم تخدمان و غلظت بالای آندروژن (مجموعه‌ای از علائم، یافته‌های بالینی، آندوکرین و سونوگرافیک منطبق بر سندروم تخدمان‌های پلی کیستیک) با احتمال به تحریک تخمک گذاری با کلومیفن مقاوم می‌باشند. این مطالعه نشان داد که افزایش سطح آندروژن خون و چاقی در ایجاد اختلالات تخدمانی که منجر به کاهش پاسخ تخدمان‌ها به تحریکات هورمون محرکه فولیکولی (FSH) می‌گردد، بسیار مهم می‌باشد. همچنین نشان

بهبود یافته است^(۵۹). گروهی دیگر نشان دادند که متغورمین پاسخ به کلومیفن در بسیاری از بیماران چاق PCO مقاوم به این دارو را مجدداً برقرار نموده و میزان تخمک گذاری و حاملگی را در این بیماران افزایش می‌دهد. به علاوه از مزایای کاربرد متغورمین کاهش میزان چند قلویی و ستردم تحریک بیش از حد تخدمانها می‌باشد^(۶۰). با این که گزارش شده است که متغورمین به تنها یی موجب القای خود به خودی تخمک گذاری می‌گردد، این روش درمانی تک دارویی هنوز با روش استفاده از متغورمین به همراه کلومیفن یا (دارو نما) در قالب یک کارآزمایی اتفاقی آینده‌نگر مورد مقایسه قرار نگرفته است^(۶۱).

معمولًا با تایید حاملگی، متغورمین قطع می‌گردد. پیشنهاد شده است که ادامه درمان با متغورمین در ابتدای حاملگی می‌تواند موجب کاهش خطر سقط خود به خودی در بیماران PCOS گردد^(۶۲). در حال حاضر قبل از این که این پیشنهاد توسط همگان مورد قبول واقع شود باید توسط کارآزمایی‌های اتفاقی آینده‌نگر مورد تایید قرار گیرد.

یکی دیگر از درمان‌های طبی در بیماران مقاوم به کلومیفن، لتروزول (Letrozole-Femara) می‌باشد. لتروزول از دسته داروهای غیر استروئیدی مهار کننده آنزیم آروماتاز است. این دارو به عنوان خط اول درمان زنان مبتلا به سرطان پستان گیرنده مثبت در سنین پس از US Food and Drug Administration یائسگی توسط مورد تائید قرار گرفته است^(۶۳). نشان داده شده که مهار گذرای فعالیت آنزیم آروماتازدر ابتدای فاز فولیکولر با استفاده از لتروزول، همانند کلومیفن، موجب تحریک رشد فولیکولر تخدمان شده بدون این که اثر نامطلوبی بر ضخامت یا نمای آندومتردر وسط دوره داشته باشد^(۶۴). گروهی از محققین این دارو را در بیماران مقاوم به کلومیفن به کار برdenد. آنها فرض کردند که عملکرد

شروع درمان، شناس حاملگی پس از تحریک تخمک گذاری با کلومیفن را افزایش می‌دهد^(۵۴). بالعکس در مطالعه دیگری نشان داده شد که میزان LH پایه نمی‌تواند پیش بینی کننده پاسخ بیمار به درمان باشد^(۱۲). با این که غلظت بالای LH پس از وقوع حاملگی می‌تواند موجب افزایش شناس سقط گردد، حاملگی‌های موقت آمیز فراوانی نیز در این گروه گزارش شده است.

درمان بیماران مقاوم به کلومیفن:

منظور از اصطلاح مقاومت به کلومیفن، بیمارانی هستند که علی رغم دریافت حداکثر مقدار کلومیفن (معمولًا ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم در روز) تخمک گذاری نمی‌کنند. روش‌های درمانی مناسب دیگر که می‌توانند جهت تحریک تخمک گذاری در این گروه به کار روند، شامل درمان‌های طبی یا جراحی می‌باشند.

یکی از درمان‌های طبی پیشنهاد شده، طولانی‌تر نمودن طول مدت درمان با کلومیفن تا ۱۰ روز یا استفاده از مقادیر بالاتر می‌باشد^(۴۹). استفاده از نالترکسون^(۵۵) (Naltrexone) و یا اضافه‌نمودن پردنیزون (Prednisone)^(۵۶) از سایر درمان‌های پیشنهادی هستند. اما بهبود در پاسخ بیماران محدود بوده و نتایج حاصل از مطالعات منتشر شده دال بر موثر بودن آنها نمی‌باشد. استفاده از داروهای حساس‌کننده انسولین، مثل متغورمین تحت بررسی بوده و این داروها از روش‌های درمانی جدید خصوصاً در بیماران PCOS مقاوم به درمان می‌باشند. متغورمین باعث کاهش گلوكوتونوزنیزیس و کاهش تولید گلوكز توسط کبد می‌گردد^(۵۷). همچنین به طور غیر مستقیم حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و موجب کاهش غلظت آندروژن‌ها در بیماران PCOS می‌گردد^(۵۸). گروهی از محققان نشان داده‌اند که در زنان PCOS چاق که متغورمین دریافت نموده‌اند پاسخ تخدمانی به کلومیفن با کاهش غلظت سرمی انسولین

لاباراسکوپیک از تکنیک‌های متعددی مثل لیزر، کوتر یک قطبی و دو قطبی استفاده می‌شود^(۶۸). این روش لاباروسکوپیک جایگزین روش قدیمی برش گوهای تخدمانها در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن شده است^(۶۹). در این روش درمان خطر چند قلویی و تحریک بیش از حد تخدمانها وجود نداشته و نیازی به کنترل دقیق سونوگرافیک وجود ندارد. به علاوه به نظر می‌رسد این روش به اندازه روش معمول درمان با گنادوتروفین‌ها موثر است^(۷۰). همچنین اگرپس از دیاترمی لاباروسکوپیک تخدمانها، تخمک گذاری رخ ندهد، استفاده از این روش موجب افزایش حساسیت تخدمانها به درمان بعدی با کلومیفن و گنادوتروفین‌ها می‌گردد^(۳۲). در این روش جراحی، تخمک گذاری در بیش از ۸۰ درصد بیماران رخ داده LH سرم طبیعی می‌گردد. همچنین میزان حاملگی، خوب میزان سقط، پایین (۱۴ درصد) می‌باشد^(۷۱). گروهی از محققان گزارش کرده‌اند که بیماران مبتلا به تخدمان‌های پلی کیستیک که غلظت سرمی LH بالایی دارند، بهترین پاسخ را به دیاترمی لاباروسکوپیک تخدمان‌ها می‌دهند. میزان حاملگی در بیمارانی که غلظت LH قبل از جراحی در آنها بالاتر از/LIU ۱۰ است، ۷۹ درصد می‌باشد^(۷۲). همچنین نشان داده شده است که دیاترمی لاباروسکوپیک تخدمان‌ها با کاهش میزان بالای سقط خود به خودی مشاهده شده در بیماران PCOS ارتباط دارد^(۷۳). خطرات و عوارض این روش درمانی بیشتر شامل عوارض مربوط به جراحی یعنی صدمات ناشی از دیاترمی یا لیزر می‌باشد. میزان شیوع چسبندگی‌های پس از عمل در گزارش‌های مختلف متفاوت است و از بین بردن چسبندگی‌ها ۳ تا ۴ هفته پس از درمان اولیه موجب بهبودی میزان حاملگی نخواهد شد. عارضه دیررس یائسگی زودرس باید مورد بررسی و مطالعه قرار گیرد. اما در زنانی که به مدت حدود ۱۰ سال پیگیری شده‌اند،

لتزوژول مانند کلومیفن است با این تفاوت که چنانچه لتروژول در ابتدای دوره تجویز گردد موجب تخلیه گیرنده‌های استروژن نخواهد شد. بدین ترتیب از طریق مهار بازخورد منفی استروژن بر محورهای پالاموس-هیپوفیز منجر به افزایش ترشح گنادوتروفین‌ها و تخمک گذاری نخواهد شد. این گروه نشان دادند که درمان خوراکی با لتروژول می‌تواند جایگزین موثری در بیماران مقاوم به کلومیفن باشد اما جهت اثبات این ادعا نیاز به کارآزمایی‌های اتفاقی کنترل شده آینده‌نگر وسیع‌تری می‌باشد^(۶۵). در مطالعه دیگری کاربرد لتروژول همراه FSH درپرتوکل IVF در زنانی که پاسخ تخدمانی ضعیف داشتند، مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که استفاده از این روش درمان، راه حل مناسبی جهت کاهش هزینه برنامه‌های IVF در این دسته از بیماران می‌باشد^(۶۶). گروه دیگری از محققین نشان دادند که اضافه نمودن لتروژول به گنادوتروفین‌ها در دوره‌های IUI موجب کاهش نیاز به گنادوتروفین، افزایش تعداد فولیکول‌های قبل از تخمک گذاری (pre-ovulatory follicles)، کاهش ضخامت آندومتر بدون اثرات نامطلوب بر میزان حاملگی نخواهد شد^(۶۷). از دیگر روش‌های درمان طبی موثر اما پر هزینه استفاده از تزریق روزانه گنادوتروفین‌ها می‌باشد. رژیم‌های مختلفی از گنادوتروفین‌ها در درمان زنان مقاوم به کلومیفن مورد استفاده قرار گرفته‌اند که شایع‌ترین روش‌ها، برنامه مقدار پایین با روش صعودی (Low dose step-up protocol) یا برنامه روش نزولی (Step-down protocol) می‌باشد. از مزیت‌های رژیم‌های مقدار پایین، کمتر بودن خطر سندرم تحریک بیش از حد تخدمان‌ها و چند قلویی می‌باشد^(۳۲).

شایع‌ترین روش جراحی مورد استفاده در بیماران مقاوم به کلومیفن، دیاترمی تخدمان‌ها به کمک مشاهده مستقیم حفره صفاق می‌باشد. در این روش جراحی

عنوان اولین قدم درمانی باید بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد. البته نیاز به تحقیقات بیشتر خصوصاً در زمینه درمان ترکیبی کلومیفن با FSH در دوره‌های تحریک تخمک‌گذاری کاملاً احساس می‌گردد. همچنین کارآزمایی‌های کنترل شده اتفاقی (Randomized Control Trials) متعددی جهت مقایسه کلومیفن با داروهای حساس کننده انسولین و دیاترمتی لایپاروسکوپیک تخدمانها باید انجام گردند. نتایج این‌گونه کارآزمایی‌ها می‌توانند در جهت کاهش هزینه‌های درمانی و بهبود شانس حاملگی‌های تک قلو مورد استفاده قرار گیرند.

هنوز شواهدی دال بر افزایش خطر این عارضه وجود ندارد (۳۲).

میزان حاملگی به ازاء هر دوره درمان در زنانی که تخمک‌گذاری می‌کنند ۱۲ تا ۲۵ درصد می‌باشد. بیش‌تر موارد حاملگی (۷۵ تا ۸۵ درصد) طی ۶ دوره اول تخمک‌گذاری رخ داده و کمتر از ۵ درصد آن پس از این مدت گزارش شده است (۳۶).

نتیجه گیری:

با توجه به این که کمتر نمودن هزینه‌های درمان و کاهش میزان حاملگی چند قلواز اهداف مهم درمان ناباروری در قرن حاضر می‌باشد، کاربرد کلومیفن به

فهرست منابع

Pharmaceutical and Biomedical Analysis

1986; 4: 237-246.

- Kennedy JL, Adashi EY. Ovulation induction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1988; 27: 831-864.
- Dickey RP, Taylor SN, Rye PH, Lu PY. A role of clomiphene in the 21st century? *Human Reproduction* 1998; 13: 2361-2362.
- Cowan BD. Adjunctive medical treatment in follicular stimulation. *Reproductive Medicine Review* 1999; 7: 27-36.
- Clark JH, Guthrie SC. Agonistic and antagonistic effects of clomiphene citrate and its isomers. *Biology of Reproduction* 1981; 25: 667-672.
- Baustian CL, Mikkelsen TJ. Analysis of clomiphene isomers in human plasma and detection of metabolites using reversed-phase chromatography and fluorescence detection. *Journal of Pharmacology and Therapeutic* 1982; 15: 467-519.
- Kettel LM, Roseff SH, Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 532-538.
- Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Ditert LW, Chungi V, Maberg PJ. Single dose pharmacokinetics of clomiphene citrate in normal volunteers. *Fertility and Sterility* 1986; 6: 392-396.
- McKenna M, Pepperell RJ. Anti-oestrogens. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology* 1988; 2: 545-561.
- Clark JH, Markaverich BM. The agonist-antagonist properties of clomiphene. *Pharmacology and Therapeutic* 1982; 15: 467-519.
- Kettell LM, Roseff SH, Berga SL, Mortola JF, Yen SSC. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovarian syndrome. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 532-538.

10. Adashi EY. Clomiphene citrate: mechanism(s) and site(s) of action- A hypothesis revisited. *Fertility and sterility* 1984; 42: 331-334.
11. Dickey RP, Holtkamp DE. Development, pharmacology and clinical experience with clomiphene citrate. *Human Reproduction Update* 1996; 2: 438-450.
12. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Human Reproduction Update* 1997; 3: 359-365.
13. Adashi EY. Clomiphene citrate-initiated ovulation. *Seminar of Reproductive Endocrinology* 1986; 4: 255-276.
14. Fraser HM, Groome NP, McNeilly AS. Follicle-Stimulating Hormone-inhibin B interactions during the follicular phase of the primate menstrual cycle revealed by Gonadotropin-Releasing Hormone antagonist and antiestrogen treatment. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 1365-1369.
15. Hammond M, Halme J, Talbert L. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstetrics and Gynecology* 1983; 62: 196-202.
16. Eden JA, Place J, Carter GD, Jones J, Alaghband-Zadeh J, Pawson ME. The effect of clomiphene citrate on follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obstetrics and Gynecology* 1989; 73: 187-190.
17. Li TC, Warren MA, Murphe C, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. A prospective, randomised, crossover study comparing the effects of clomiphene citrate and cyclofenil on endometrial morphology in the luteal phase of normal, fertile women. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992; 99: 10008-10013.
18. Thompson LA, Barret CLR, Thornton SJ, Bolton AE, Cooke ID. The effects of clomiphene citrate and cyclofenil on cervical mucus volume and receptivity over the periovulatory period. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 125-129.
19. Gysler M, March CM, Mishell DR, Bailey EJ. A decade's experience with an individualised clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertility and Sterility* 1982; 37: 161-167.
20. Gelety TJ, Buyalos RP. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotrophins on cervical mucous in ovulatory cycles. *Fertility and Sterility* 1993; 60: 471-476.
21. Massai MR, de Ziegler D, Lesobre V, Bergeron C, Frydman R, Bouchard P. Clomiphene citrate affects cervical mucous and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment. *Fertility and Sterility* 1993; 59: 1179-1186.
22. ESHRE Capri Workshop Group Anovulatory infertility *Human Reproduction* 1995; 10: 1549-1553.



23. Raynolds James EF. Clomiphene citrate. In Martindale The Extrapharmacopoeia pp 1486-1487 *Royal Pharmaceutical Society*, London 1996.
24. Temoleton AA. Management of male infertility. *Prescribers' Journal* 1985; 25: 91-97.
25. Wardle PG. Treatment of male infertility. *Prescribers' Journal* 1990; 30: 124-130.
26. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertility and Sterility* 1991; 56: 192-193.
27. Collins JA, Hughes EG. Pharmacological interventions for the induction of ovulation. *Drugs* 1995; 50: 480-494.
28. Wysowski DK. Use of fertility drugs in United States, 1973 through 1991. *Fertility and Sterility* 1993; 60: 1096-1098.
29. Hammond MG. Monitoring techniques for improved pregnancy rates during clomiphene ovulation induction. *Fertility and Sterility* 1984; 42: 499-508.
30. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Infertility. In *Novak's Gynecology*, pp 915-963 Mark D. Hornstein and Daniel Schust. Baltimore, Williams and Wilkins, Maryland 1996.
31. Polson DW, Kiddy DS, Mason HD, Franks S. Further clinical experience with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and non responders. *Fertility and Sterility* 1989; 51: 30-34.
32. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists *Disorders of ovulation*. In Management of infertility for the MRCOG and beyond pp 47-69 RCOG press, London 2000.
33. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1992; 99: 607-613.
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists The Initial Investigation and Management of the Infertile Couple. Evidence-Clinical Guideline Number 2 RCOG Press, London 1998.
35. Vollenhoven BJ, Healy DL. Short- and long-term effects of ovulation induction. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 903-914.
36. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Induction of ovulation. In *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility* pp 1097-1132 Baltimore Williams and Wilkins, 1999.
37. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Pyrzak R.. Incidence of spontaneous abortion in clomiphene pregnancies. *Human Reproduction* 1996; 11: 2623-2628.
38. Mills JL, Simpson JL, Rhoads GG, Graubard BI, Hoffman H, Conley MR, Lassman M, Cunningham G. Risk of neural tube defects in relation to maternal

- fertility and fertility drug use. *Lancet* 1990; 336: 103.
39. Shoham Z, Zosmer A, Insler V. Early miscarriage and fetal malformations after induction of ovulation (by clomiphene citrate and/or human menotropins), in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and Sterility* 1991; 55: 1.
40. Fishel S, Jackson P. Follicular stimulation for high-tech pregnancies; are we playing it safe? *British Medical Journal* 1989; 299: 309-311.
41. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Seif SG. Risk of breast cancer in a cohort of infertile women. *Gynaecologic Oncology* 1996; 60: 3-7.
42. Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of breast cancer after use of fertility drugs with in vitro fertilization. *Lancet* 1999; 354: 1586-1590.
43. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. The Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics related to ovarian cancer risk: collaborative analysis of twelve US case-control studies. II: invasive epithelial cancers in white women. *American Journal of Epidemiology* 1992; 136: 1184-1203.
44. Rossing MA, Daling GR, Weiss NS, Moore DE, Seif SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *New England Journal of Medicine* 1994; 331: 771-776.
45. Modan B, Ron E, Lerner-Geva L, Blumstein L, Menczer J, Rabinovici J, Oelsner G, Freedman L, Mashiach S, Lunenfeld B. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *American Journal of Epidemiology* 1998; 147: 1038-1042.
46. Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A. Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertility and Sterility* 1999; 71: 853-858.
47. Ashrafi M, Alaghebandan R, Tavajjohi S. Frequency of infertility and induction of ovulation in Iranian ovarian cancer patients (Abstract of the 15th annual meeting of the ESHRE). *Fertility and Sterility* 1999, 1: 34(72suppl).
48. Cooke ID. Current clinical use of anti-oestrogen. *Fertility and Sterility* 1999; 1: 49(72 suppl).
49. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertility and Sterility* 1982; 37: 168-174.
50. Pasquali R, Casimirri F, Vicennati V. Weight control and its beneficial effect on fertility in women with obesity and polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* 1997; 1: 82-87.(12 suppl).
51. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation

- in.normogonadotropic oligo/amenorrheic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998; 83: 2361-2365.
52. Murakawa H, Hasegawa I, Kurabayashi T, Tanaka K. Polycystic ovary syndrome, insulin resistance and ovulatory responses to clomiphene citrate. *Journal of Reproductive Medicine* 1999; 44: 23-27.
53. Rossato P, Minuto F, Garrone S, Ragni N. Growth hormone response to clonidine in anovulatory infertile women resistant to clomiphene citrate stimulation. *Fertility and Sterility* 2000; 73: 78-83.
54. 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 oligo/amenorrheic infertility. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1999; 84: 1617-1622.
55. Roozenburg BJ, Vandessel HJ, Evers JL, Bots RS. Successful induction of ovulation in normogonadotropic clomiphene resistant anovulatory women by combined naltrexone and clomiphene citrate treatment. *Human Reproduction* 1997; 12: 1720-1722.
56. Isaacs JD, Lincoln SR, Cowan BD. Extended clomiphene citrate and prednisone for treatment of chronic anovulation resistant to clomiphene citrate alone. *Fertility and Sterility* 1997; 67: 641-643.
57. Stumvoll M, Nurjhan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New England Journal of Medicine* 1995; 333: 550-554.
58. Nestler JE, Jakubowicz DJ. Decreases in ovarian cytochrome P450 17alpha activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 1996; 335: 617-623.
59. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evan WS, Pasquali R. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene induced ovulation in the polycystic ovary syndrome. *New England Journal of Medicine* 1998; 338: 1876-1880.
60. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS, Stovall DW, Kauma SW, Nestler JE. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 310-315.
61. Nestler JE, Stovall D, Akhter N, et al. Strategies for the use of insulin-sensitizing drugs to treat infertility in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2002; 77: 209-215.
62. Glueck CJ, Philips H, Cameron D, et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce

- first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertility and Sterility* 2001; 75: 46-52.
63. Lonning P, Pfister C, Martoni A, Zamagni C. Pharmacokinetics of third-generation aromatase inhibitors. *Semin Oncol* 2003 Aug; 30(4 Suppl 14): 23-32.
64. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertility and Sterility* 2002; 78(2): 280-285.
65. Mitwally MFM, Casper RF. Use of aromatase inhibitor for ovulation induction in clomiphene citrate resistant PCOS. *Fertility and Sterility* 2001; 75(2): 305-310.
66. Goswami SK, Das T, Chattopadhyay R, Sawhney V, Kumar J, Chowdhury K, Chakravarty BN, Kabir SN. A randomized single-blind controlled trial of letrozole as a low-cost IVF protocol in women with poor ovarian response: a preliminary report. *Human Reproduction* 2004 Jul 2 Epub 2004 Jun 24.
67. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination 2003; 80(6): 1325-1329.
68. Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated needle cautery: a reappraisal. *Fertility and Sterility* 2000; 73: 266-269.
69. Donesky BW, Adashi EY. Surgically induced ovulation in the polycystic ovary syndrome: wedge resection revisited in the age of laparoscopy. *Fertility and Sterility* 1995; 63: 439-463.
70. Gadir AA, Mowafi RS, Alnaser HM, Alrashid AH, Alonezi OM, Shaw RW. Ovarian electrocautery versus Human Menopausal Gonadotrophins and pure Follicle Stimulating Hormone therapy in the treatment of patients with polycystic ovarian disease. *Clinical Endocrinology* 1990; 33: 585-592.
71. Armar A, Lachelin G. Laparoscopic ovarian diathermy: an effective treatment for antioestrogen resistant anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1993; 100: 161-164.
72. Li TC, Saravelos H, Chow MS, Chisabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105: 338-344.
73. Felemban A, Tan SL, Tulandi T. Laparoscopic treatment of polycystic ovaries with insulated *needle cautery: a reappraisal*. *Fertility and Sterility* 2000; 73: 266-269.

