

نقش کلومیفن سیتрат در درمان نازایی

سوزان ناصري (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 قاعدگی یا قطع قاعدگی است (WHO گروه دو) که اساساً همراه با تخمدان های 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 حداکثر دوازده 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 بیش از حد تخمدان ها نباید نادیده گرفته شود. حاملگی های سه قلو و بالاتر اغلب به دنبال تحریک تخمک گذاری بروز می کنند تا لقاح آزمایشگاهی، و چند قلوئی هم برای مادر و هم نوزادان خطرات بسیاری را در بر دارد. نقش درمان تجربی با کلومیفن در نازایی غیر قابل توجه قابل بحث بوده و نمی توان بر اساس یافته هایی که در حال حاضر موجود هستند به نتیجه رسید. چاقی، آندروژن بالا و مقاومت به انسولین از مهم ترین عوامل در بیماران مقاوم به کلومیفن می باشند. در صورت عدم وقوع تخمک گذاری در پاسخ به کلومیفن می توان از سایر درمان های طبی یا جراحی استفاده نمود. یکی از درمان های طبی مناسب تزریق گنادوتروفین ها می باشد. متفورمین (Metformin) و تروگلیتازون (Troglitazone) از داروهای حساس کننده به انسولین هستند که امروزه در تحریک تخمک گذاری به کار می روند و بیش از همه مورد مطالعه قرار گرفته اند. درمان خوراکی با لتروزول (Letrozole) که مهارکننده غیر استرویدی آنزیم آروماتازاست، می تواند درمان جایگزین موثری در بیماران مقاوم به کلومیفن باشد. شایع ترین روش درمان جراحی که امروزه مورد استفاده قرار می گیرد، دیاترمی تخمدان ها به کمک مشاهده مستقیم حفره صفاق (لاپاراسکوپي) می باشد که به نظر می رسد به اندازه درمان با گنادوتروفین ها موثر است. همچنین کاربرد این روش جراحی موجب کاهش میزان سقط های خودبه خودی در بیماران مبتلا به تخمدان های پلی کیستیک شده است.

واژه های 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

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

داروشناسی:

ضد استروژن‌های ساختگی در سه گروه اصلی قرار دارند: مشتقات تری فیل اتیلن، مشتقات بنزوتیوفن و ضد استروژن‌های ساختگی خالص. کلومیفن یک ترکیب تری فیل کلرو اتیلن و استروژن غیر استروئیدی ضعیف است که ارتباط اندکی با دی اتیل استیل بسترول دارد (۳). مشتقات تری فیل اتیلن از یک هسته اتیلن که با سه حلقه فیل احاطه شده، تشکیل شده اند. از سال ۱۹۳۷ ترکیبات تری فیل 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 متناقص هم به عنوان مقلد استروژن و هم ضد آن عمل می‌کنند (۳).

کلومیفن مخلوط راسمیک از دو استروایزومر زو کلومیفن (Z) و انکلو میفن (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 انکلو میفن سریعاً اما زو کلومیفن به آهستگی از جریان خون حذف می‌گردد و طی دوره‌های متوالی درمان در بدن تجمع می‌یابد (۶). ترکیبات تجاری کلومیفن (سروفن، کلومید) شامل مخلوطی از دو ایزومر کلومیفن می‌باشند که ۳۸

درصد آن به صورت زو کلومیفن و ۶۲ درصد آن به شکل انکلو میفن می‌باشد. کلومیفن سترات اصلی باید بین ۳۰ تا ۵۰ درصد ایزومر زو کلومیفن داشته باشد (۶). به نظر می‌رسد زو کلومیفن، ایزومر اصلی در تحریک تخمک گذاری است: ۱۰ میلی گرم زو کلومیفن از نظر بالینی معادل ۵۰ میلی گرم کلومیفن سترات 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 فیل 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، ضد استروژنی می‌باشد. کلومیفن با بافت‌های وابسته به استروژن از جمله محور هیپوتالامیک، هیپوفیز، تخمدان، آندومتر و مخاط واژن واکنش نشان می‌دهد (۳). با توجه به این که اثر کلومیفن بر سیستم عصبی مرکزی اثر ضد استروژن 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

تخمذانی، هیپوتالاموسی را کاهش می‌دهد (۸). این عمل موجب افزایش دامنه ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) در بعضی بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری می‌گردد (۹). افزایش ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها موجب افزایش ترشح گنادوتروپین از هیپوفیز می‌گردد (۱۰). بنابراین تخمدان‌ها در حد متوسط، تحت اثر تحریکات گنادوتروپینی قرار گرفته و در نتیجه بر مشکلات تخمدانی غلبه خواهد شد (۱۱ و ۱۲). به دنبال تجویز کلومیفن میزان هورمون محرکه 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 فولیکولر میانی موجب می‌شود تا هورمون محرکه فولیکول در حدی بیش از میزان فیزیولوژیک افزایش یابد و به دنبال آن تحریک ترشح اینهیبین ب (Inhibin B) و استرادیول رخ می‌دهد (۱۴).

مصارف بالینی کلومیفن:

موارد مصرف: اصلی‌ترین مورد مصرف کلومیفن، نازایی به علت عدم تخمک گذاری از نوع نرموگنادوتروفیک - نرمواستروژنیک نرموپرولاکتینمیک می‌باشد که سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک را نیز شامل می‌گردد (WHO گروه دو) (۲۲). این دارو در نارسایی اولیه هیپوفیز یا تخمدان بی‌اثر است. همچنین کلومیفن را همراه با گنادوتروپین‌ها و در برنامه‌های IVF (لقاح 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 تجربی در نازایی غیر قابل توجه 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، نقضی

تخمذانی، هیپوتالاموسی را کاهش می‌دهد (۸). این عمل موجب افزایش دامنه ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) در بعضی بیماران مبتلا به عدم تخمک گذاری می‌گردد (۹). افزایش ضربانات هورمون آزاد کننده گنادوتروپین‌ها موجب افزایش ترشح گنادوتروپین از هیپوفیز می‌گردد (۱۰). بنابراین تخمدان‌ها در حد متوسط، تحت اثر تحریکات گنادوتروپینی قرار گرفته و در نتیجه بر مشکلات تخمدانی غلبه خواهد شد (۱۱ و ۱۲). به دنبال تجویز کلومیفن میزان هورمون محرکه 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 فولیکولر میانی موجب می‌شود تا هورمون محرکه 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 ۶۰ تا ۹۰ 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 گرانولوزا و یا به علت اثرات ضد استروژنی 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 تخمدانی یا بزرگ تر شدن آنها باشد (۲۳).

درمان بالینی:

درمان معمولاً از روز دوم دوره شروع شده و به مدت ۵ روز تجویز می گردد. در برنامه های استاندارد تحریک تخمک گذاری، اثر زمان شروع تجویز کلومیفن در روزهای ۲،۳،۴ و ۵ بر میزان تخمک 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، اثری بر تحریک تخمک 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 پروژسترون 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 تخمدان ها یا حاملگی چند قلو) مقدار ۲۵ میلی گرم در روز می تواند کافی باشد. اگر با کنترل سطح پلاسمایی پروژسترون مشخص شود که تخمک 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 (۱۱۸ درصد) در مقادیر بالاتر از ۱۵۰ میلی گرم در روز تخمک گذاری می کنند و حاملگی با این مقدار به ندرت گزارش شده است (جدول شماره ۱) (۱۹).

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

- ۱- عدم تخمک گذاری همراه با کاهش گنادوتروفین ها (WHO گروه ۱)
- ۲- عدم تخمک گذاری همراه با سطح طبیعی گنادوتروفین ها (WHO گروه ۲)
- ۳- عدم تخمک گذاری همراه با افزایش گنادوتروفین ها (WHO گروه ۳)
- ۴- عدم تخمک 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 تخمک گذاری همراه با سطح طبیعی گنادوتروفین و کاهش خونریزی قاعدگی یا قطع قاعدگی معرفی شده است (۲۲).

موارد منع مصرف:

مصرف کلومیفن در بیماری کبدی یا سابقه اختلال عملکرد کبد، کارسینوم آندومتر، کیست های تخمدان (غیر از تخمدان 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 تواند بر توانایی اش در رانندگی اثر

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

میزان حاملگی (درصد)	میزان تخمک گذاری (درصد)	مقدار کلومیفن (میلی گرم)
۵۲.۸	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 می گردد. تخمک گذاری ۵ تا ۱۰ روز پس از آخرین دوز تجویز شده رخ می دهد. بنابراین به زوجها توصیه می شود 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 می دهد و در دوره دوازدهم درمان به حالت خط صاف (plateau) می رسد. بنابراین بهتر است در زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری که به کلومیفن پاسخ می دهند قبل از در نظر گرفتن روش های 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 داده اند، تجویز کلومیفن به میزان بیش از ۱۲ دوره همراه با افزایش خطر تومورهای تخمدانی حد واسطه (borderline) یا تهاجمی (invasive) می باشد. بنابراین منطقی به نظر می رسد که تجویز کلومیفن به تعداد حداکثر ۱۲ دوره محدود گردد (۱۲).

تحریک تخمک گذاری با کلومیفن در اصل بسیار ساده است اما در عمل جهت رسیدن به بهترین نتیجه، نیازمند پایش دقیق (اما نه لزوماً مکرر) می باشد. جهت کنترل دقیق تکامل فولیکولر می توان از اولتراسونوگرافی پی در پی لگن استفاده نمود (۳۱). اندازه و تعداد فولیکول ها در هر تخمدان و ضخامت آندومتر قابل ثبت کردن می باشد. به خصوص در خانم هایی که دوره قاعدگی متغیر و نامنظم دارند، می توان دقیقاً زمان تخمک گذاری را مشخص نمود و در نتیجه زمان دقیق نزدیکی را تعیین نمود. همچنین می توان 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 اندازه گیری پروژسترون در وسط مرحله لوتئال می تواند جهت بررسی تخمک گذاری کافی باشد. اما این اندازه گیری به تنهایی نمی تواند نشان دهد که آیا تخمک گذاری فقط از یک فولیکول رخ داده یا چند فولیکول تخمک گذاری کرده اند. همچنین با پایش می توان بیماری را که در پاسخ به کلومیفن، فولیکول غالبی نداشته شناسایی نمود و در دوره بعدی درمان مقدار را افزایش داد. نکته مهم تر این که با استفاده از سونوگرافی می توان بیمارانی را که به مقادیر استاندارد پاسخ بیش از حد می دهند، شناسایی نمود. در نتیجه دوره مورد نظر را حذف نموده و دوره درمان بعدی را با مقدار کم تر شروع کرد (۳۲، ۳۲). Levene و همکارانش (۱۹۹۲) گزارش کرده اند که ۵۲ درصد حاملگی های چند قلو (غیر از دو قلوئی) در کشور انگلستان به دنبال درمان با کلومیفن رخ داده است (۳۳).

کلومیفن و نازایی غیر قابل توجیه (Unexplained Infertility):

در زوج هایی که نتایج کلیه بررسی های معمول شامل تجزیه مایع منی، وضعیت لوله های رحم و تخمک گذاری

پایش حین درمان (Monitoring):

طبیعی است، ابتلاء به ناباروری غیر قابل توجه می‌باشد. شیوع این ناباروری حدود ۲۰ تا ۳۰ درصد است. نقش کلومیفن در درمان این نوع ناباروری هنوز مورد بحث و جدل می‌باشد. 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 تنهایی در درمان نازایی غیر قابل توجه 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).

عوارض:

عوارض کلومیفن وابسته به مقدار آن نبوده و حتی با کم‌ترین میزان دارونیز بروز می‌کنند. شایع‌ترین اثرات ناخواسته گزارش شده عبارتند از گرگرفتگی و ازوموتور (حدود ۱۰ درصد)، بزرگی قابل برگشت تخمدان‌ها و تشکیل کیست تخمدان، 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 بلافاصله قطع شود. البته هیچ نوع صدمه چشمی دائمی گزارش نشده است (۳۵) (۳۲).

یکی از عوارض کوتاه مدت، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان‌ها است که بیشتر از نوع خفیف بوده و شامل علائم بزرگی تخمدان‌ها، نفخ شکم و تهوع است که در حدود ۵ درصد بیماران مشاهده می‌گردد. بیش‌ترین بزرگی تخمدان‌ها معمولاً 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 تخمدان‌های بزرگ شده بسیار شکننده می‌باشند. معمولاً این بزرگی تخمدان‌ها سریعاً برطرف می‌شود (۳۶). فرم شدید سندرم تحریک بیش از حد تخمدان‌ها در مصرف کنندگان کلومیفن نادر می‌باشد.

حاملگی 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 تخمک‌گذاری بیشتر از لقاح آزمایشگاهی می‌باشد. در این مطالعه شیوع حاملگی سه‌قلو پس از تحریک تخمک‌گذاری 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 تخمک‌گذاری با کلومیفن میزان سقط از ۱۳ تا ۲۵ درصد گزارش

حاصل گیج کننده می‌باشد. چرا که مقایسه بین مصرف و عدم مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری محدود به گروه زنان نابارور نبوده و نازایی خود به تنهایی

می‌تواند خطر سرطان تخمدان را افزایش دهد. همچنین در انتشار نتایج، یکسونگری (Bias) شده است (۴۳). گروهی از دانشمندان خطر تومورهای تخمدانی را در یک دسته از زنان نازا بررسی کردند و مشاهده نمودند که مصرف طولانی مدت کلومیفن می‌تواند 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 محرک تخمک‌گذاری موجب افزایش خطر سرطان تخمدان نشده است اما نقش آنها را به‌طور کامل نمی‌توان نادیده گرفت. همچنین نمی‌توان کاملاً از نقش کلومیفن در بروز سرطان آندومتر چشم پوشی نمود (۴۵). نتیجه یک مطالعه آینده‌نگر دیگر که بر روی تعداد ۱۱۹۷ زن نابارور تحت درمان با کلومیفن و گنادوتروپین منوپوزال انسانی انجام شده، نشان داد که مصرف داروهای باروری در زنان نازا با افزایش خطر سرطان تخمدان 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 تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان مطالعه شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه، فرضیه تخمک‌گذاری مداوم به عنوان عامل اصلی در بروز سرطان اپی‌تلیال تخمدان را تأیید نکرد (۴۷).

شده است. این مقدار مشابه میزان سقط تک گیر می‌باشد که تا حدود ۱۵ درصد گزارش شده است. بنابراین میزان سقط به مقدار قابل توجهی افزایش نمی‌یابد (۳۷،۳۰،۲۹). در مطالعات توصیفی شیوع حاملگی های خارج رحمی پس از تجویز کلومیفن ۱/۵-۴/۴ درصد بوده است که در جمعیت عمومی این مقدار ۰/۷ تا ۰/۸ درصد می باشد (۱۲). با این که در صورت وقوع حاملگی باید کلومیفن را قطع نمود، شواهدی دال بر ایجاد نقایص جسمی در تکامل جنین انسان وجود ندارد (۳۹،۳۸). به علاوه میزان بقای کودکان و توانایی های پس از تولد آنها کاملاً طبیعی می باشد.

کلومیفن و خطر سرطان:

از نظر سبب‌شناسی دریدخیمی های پستان و تخمدان، عوامل متعددی نقش دارند. با این که از نظر تئوری ارتباطی بین مصرف داروهای تحریک تخمک‌گذاری و سرطان پستان فرض شده است (۴۰)، تعدادی از مطالعات هم‌گروه (Cohort) نتوانسته‌اند افزایشی در خطر سرطان پستان در مصرف کنندگان داروهای تحریک تخمک‌گذاری از جمله کلومیفن سترات نشان دهند (۴۲،۴۱). همچنین ارتباطی بین مصرف کلومیفن و سرطان تخمدان مطرح شده است (۴۳ و ۴۱). Whittemore و همکارانش (۱۹۹۲) آنالیزی از ۱۲ مطالعه مورد-شاهد (Case-control study) منتشر نمودند. در خانم‌های سفید پوست نازا (نه‌سیاه پوست) خطر سرطان اپی‌تلیال تهاجمی تخمدان ۲/۸ برابر خانم‌هایی بوده که سابقه‌ای از نازایی نداشته‌اند. در خانم‌های ناباروری که داروهای محرک تخمک‌گذاری 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 تخمک‌گذاری بررسی شده‌اند، فاطمه اطمینان (C) مقادیر تخمین زده شده، وسیع بوده است. به علاوه نتایج

به طور کلی افزایش خطر کارسینوم تخمدان 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 پیش‌بینی‌کننده تخمک‌گذاری و حاملگی:

اگر بتوان بیماران مقاوم به کلومیفن را قبل از شروع درمان شناسایی نمود از اتلاف وقت و درمان‌های بی‌فایده پیش‌گیری خواهد شد. این مسأله خصوصاً در خانم‌هایی که در انتهای سن باروری قرار دارند، بسیار کمک‌کننده 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 مبتلا به سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک (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 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 تخمدان و غلظت بالای آندروژن (مجموعه‌ای از علائم، یافته‌های بالینی، آندوکراین و سونوگرافیک منطبق بر سندرم تخمدان‌های پلی‌کیستیک) با احتمال به تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن مقاوم می‌باشند. این مطالعه نشان داد که افزایش سطح آندروژن خون و چاقی در ایجاد اختلالات تخمدانی که منجر به کاهش پاسخ تخمدان‌ها به تحریکات هورمون محرکه فولیکولی (FSH) می‌گردد، بسیار مهم می‌باشند. همچنین نشان

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 (فعال‌کننده 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 آینده‌نگر انجام دادند با این هدف که بتوانند عوامل پیش‌بینی‌کننده حاملگی در بیمارانی که با کلومیفن تخمک‌گذاری می‌کنند را شناسایی نمایند. آنها نتیجه گرفتند که سن و مشخصات دوره قاعدگی بیمار (کاهش خونریزی قاعدگی / قطع قاعدگی) تنها عوامل مهم پیش‌گویی‌کننده حاملگی می‌باشند. سن، بالاترین نیروی پیش‌گویی‌کننده (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 آندوکراین پیش‌بینی‌کننده نتیجه درمان با کلومیفن:

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

شروع درمان، شانس حاملگی پس از تحریک تخمک گذاری با کلومیفن را افزایش می دهد (۵۴). بالعکس در مطالعه دیگری نشان داده شد که میزان LH پایه نمی تواند پیش بینی کننده پاسخ بیمار به درمان باشد (۱۲). با این که غلظت بالای LH پس از وقوع حاملگی می تواند موجب افزایش شانس سقط گردد، حاملگی های موفقیت 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 (معمولا ۱۰۰ تا ۱۵۰ میلی گرم در روز) تخمک گذاری نمی کنند. روش های درمانی مناسب دیگر که می توانند جهت تحریک تخمک گذاری در این گروه به کار روند، شامل درمان های طبی یا جراحی می باشند.

یکی از درمان های طبی پیشنهاد شده، طولانی تر نمودن طول مدت درمان با کلومیفن تا ۱۰ روز یا استفاده از مقادیر بالاتر می باشد (۴۹). استفاده از نالتراکسون (۵۵) (Naltrexone) و یا اضافه نمودن پردنیزون (۵۶) (Prednisone) از سایر درمان های پیشنهادی هستند. اما بهبود در پاسخ بیماران محدود بوده و نتایج حاصل از مطالعات منتشر شده دال بر موثر بودن آنها نمی باشد. استفاده از داروهای حساس کننده انسولین، مثل متفورمین تحت بررسی بوده و این داروها از روش های درمانی جدید خصوصا در بیماران PCOS مقاوم به درمان می باشند. متفورمین باعث کاهش گلوکونئوزیز و کاهش تولید گلوکز توسط کبد می گردد (۵۷). همچنین به طور غیر مستقیم حساسیت به انسولین را بهبود بخشیده و موجب کاهش غلظت آندروژن ها در بیماران PCOS می گردد (۵۸). گروهی از محققان نشان داده اند که در زنان PCOS چاق که متفورمین دریافت نموده اند پاسخ تخمدانی به کلومیفن با کاهش غلظت سرمی انسولین

بهبود یافته است (۵۹). گروهی دیگر نشان دادند که متفورمین پاسخ به کلومیفن در بسیاری از بیماران چاق PCO مقاوم به این دارو را مجددا برقرار نموده و میزان تخمک گذاری و حاملگی را در این بیماران افزایش می دهد. به علاوه از مزایای کاربرد متفورمین کاهش میزان چندقلویی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ها می باشد (۶۰). با این که گزارش شده است که متفورمین به تنهایی موجب القای خود به خودی تخمک گذاری می گردد، این روش درمانی تک دارویی هنوز با روش استفاده از متفورمین به همراه کلومیفن یا (دارو نما) در قالب یک کارآزمایی اتفاقی آینده نگر مورد مقایسه قرار نگرفته است (۶۱).

معمولا با تایید حاملگی، متفورمین قطع می گردد. پیشنهاد شده است که ادامه درمان با متفورمین در ابتدای حاملگی می تواند 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 کارآزمایی های اتفاقی آینده نگر مورد تایید قرار گیرد.

یکی دیگر از درمان های طبی در بیماران مقاوم به کلومیفن، لتروزول (Letrozole-Femara) می باشد. 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 یائسگی توسط US Food and Drug Administration مورد تایید قرار گرفته است (۶۳). نشان داده شده که مهار گذرای فعالیت آنزیم آروماتاز در ابتدای فاز فولیکولر با استفاده از لتروزول، همانند کلومیفن، موجب تحریک رشد فولیکولر تخمدان شده بدون این که اثر نامطلوبی بر ضخامت یا نمای آندومتر در وسط دوره داشته باشد (۶۴). گروهی از محققین این دارو را در بیماران مقاوم به کلومیفن به کار بردند. آنها فرض کردند که عملکرد

لتروزول مانند کلومیفن است با این تفاوت که چنانچه لتروزول در ابتدای دوره تجویز گردد موجب تخلیه گیرنده‌های استروژن نخواهد شد. بدین ترتیب از طریق مهار بازخورد منفی استروژن بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیزمنجر به افزایش ترشح گنادوتروفین‌ها و تخمک گذاری خواهد شد. این گروه نشان دادند که درمان خوراکی با لتروزول 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 لتروزول همراه FSH در پروتوکل IVF در زنانی که پاسخ تخمدانی 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 لتروزول 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 خواهد 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 تخمدان‌ها و چندقلویی می‌باشد (۳۲).

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

لاپاراسکوپیک از تکنیک‌های متعددی مثل لیزر، کوتر یک قطبی و دو قطبی استفاده می‌شود (۶۸). این روش لاپاروسکوپیک جایگزین روش قدیمی برش گوه‌ای تخمدان‌ها در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن شده است (۶۹). در این روش درمان چندقلویی و تحریک بیش از حد تخمدان‌ها 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 اگر پس از دیاترمی لاپاروسکوپیک تخمدان‌ها، تخمک گذاری رخ ندهد، استفاده از این روش موجب افزایش حساسیت تخمدان‌ها به درمان بعدی با کلومیفن و گنادوتروفین‌ها می‌گردد (۳۲). در این روش جراحی، تخمک گذاری در بیش از ۸۰ درصد بیماران رخ داده و LH سرم طبیعی می‌گردد. همچنین میزان حاملگی، خوب میزان سقط، پایین (۱۴ درصد) می‌باشد (۷۱). گروهی از محققان گزارش کرده‌اند که بیماران مبتلا به تخمدان‌های پلی کیستیک که غلظت سرمی LH بالایی دارند، بهترین پاسخ را به دیاترمی لاپاروسکوپیک تخمدان‌ها می‌دهند. میزان حاملگی در بیمارانی که غلظت LH قبل از جراحی در آنها بالاتر از ۱۰ IU/L است، ۷۹ درصد می‌باشد (۷۲). همچنین نشان داده شده است که دیاترمی لاپاروسکوپیک تخمدان‌ها 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،

عنوان اولین قدم درمانی باید بیش از پیش مورد توجه قرار گیرد. البته نیاز به تحقیقات بیشتر خصوصا در زمینه درمان ترکیبی کلومیفن با FSH در دوره‌های تحریک تخمک‌گذاری کاملا احساس می‌گردد. همچنین کارآزمایی‌های کنترل شده اتفاقی (Randomized Control Trials) متعددی جهت مقایسه کلومیفن با داروهای حساس کننده انسولین و دیاترمی لاپاروسکوپیک تخمدان‌ها 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 قلو از اهداف مهم درمان ناباروری در قرن حاضر می باشد، کاربرد کلومیفن به

فهرست منابع

- 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 Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 1986; 4: 237-246.
- Mikkelsen TJ, Kroboth PD, Cameron WJ, Ditter 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.
- 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.

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, Murphey 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 Willkins, 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 Willkins, 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, Self 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, Sejf 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. Rozenburg BJ, Vandessel HJ, Evers JL, Bots RS. Successful induction of ovulation in normogonadotrophic 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 17 α 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, Evans 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.

