

مصرف اتینیل استرادیول برای تعدیل اثرات آنتی‌استروژنیک کلومیفن سیترات در

بیماران کاندید IUI

نیره خادم (M.D.)^۱، پریسا انصافی (M.D.)^۲.

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

۲- دستیار زنان و زایمان، گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی مشهد، مشهد، ایران.

چکیده

ناباروری ناشی از کمبود ۱۵-۱۰٪ یکی از مشکلات جامعه بوده که گاهی تداوم زندگی زناشویی را تهدید می‌کند. کلومیفن سیترات یکی از شایع‌ترین داروهای مصرفی در درمان ناباروری می‌باشد. هدف از این مطالعه مقایسه اثرات کلومیفن به تنهایی و یا همراه با اتینیل استرادیول برای تحریک تخمک‌گذاری در بیماران کاندید IUI بود. این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود که در مرکز درمان ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام شد. ۱۵۹ زن نابارور بین ۲۰ تا ۳۰ ساله که مدت ناباروری آنها حدود ۱ تا ۱۰ سال بود به طور تصادفی به دو گروه درمانی تقسیم شدند. گروه اول (۵۹ نفر) ۱۰۰mg کلومیفن همراه با ۰/۰۵mg اتینیل استرادیول و گروه دیگر (۱۰۰ نفر) ۱۰۰mg کلومیفن به تنهایی دریافت نمودند. تعداد فولیکول و قطر آن، ضخامت اندومتر و با سونوگرافی ترانس واژینال میزان حاملگی و میزان سقط مورد بررسی قرار گرفت و آنالیز آماری با استفاده از آزمونهای آماری x^2 و T-test انجام شد. اختلاف ضخامت اندومتر دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (۷/۹mm در گروه اول در مقایسه با ۷/۰mm در گروه دوم، $P=۰/۰۰۱$)؛ ولی تفاوتی در میزان حاملگی و سقط وجود نداشت. میزان حاملگی در گروه اول ۱۲/۶٪ و در گروه دوم ۱۴/۵٪ ($P=۰/۵۵$) بود. میزان سقط سه ماهه اول در گروه اول ۲۱٪ و در گروه دوم ۲۵/۱٪ بدست آمد ($P=۰/۹$). یافته‌های این مطالعه نشان داد که اتینیل استرادیول می‌تواند اثرات نامطلوب کلومیفن سیترات را بر روی ضخامت اندومتر تعدیل کند؛ اما قادر به افزایش میزان حاملگی و کاهش میزان سقط خود به خودی نمی‌باشد.

کل واژگان: کلومیفن سیترات، اتینیل استرادیول، تلقیح داخل رحمی اسپرم، میزان حاملگی، و میزان سقط.

آدرس مکاتبه: دکتر نیره خادم، گروه زنان و زایمان، بیمارستان امام رضا(ع)، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: parisa_e77@yahoo.com

مقدمه

بیماران نابارور بخش مهمی از بیماران مراجعه کننده به متخصصین زنان و زایمان را تشکیل می دهند. حدود ۱۰-۱۵٪ زوجهایی که در سنین باروری قرار دارند، دچار مشکل ناباروری می باشند (۱)؛ که گاهی ناباروری بطور جدی تهدیدکننده تداوم زندگی خانوادگی آنها است (۲).

IUI^۱ که تلقیح داخل رحمی اسپرم شسته شده می باشد به طور شایعی در درمان زوجهای نابارور با علتهای مختلف، استفاده می شود (۳). شواهدی وجود دارد که IUI در ناباروری بدون علت و همچنین اختلال و کاهش قدرت باروری مردان مؤثرترین درمان است (۴). بخصوص وقتی که همراه با تحریک تخمک گذاری زن باشد (۵، ۶، ۷). روشهای تحریک تخمک گذاری قبل از IUI متنوع است. یکی از شایع ترین روشها استفاده از کلومیفن سیترات همراه با تزریق گنادوتروپین جفتی انسان (HCG)^۲ می باشد (۸). کلومیفن سیترات اولین بار در سال ۱۹۵۶ ساخته شد و در سال ۱۹۶۱ توسط Green blatt و همکاران جهت تحریک تخمک گذاری، مؤثر شناخته شد (۹).

کلومیفن شباهت ساختاری به ترکیبات استروژنی دارد و با اشغال گیرنده های استروژن باعث کاهش عملکرد استروژن می شود و در نتیجه اثرات نامطلوب آن بر روی ضخامت اندومتر و موکوس سرویکال از کارآیی آن می کاهد (۱، ۱۰-۱۲). از آنجا که در مواردی افزایش ضخامت اندومتر باعث کاهش خطر سقط خودبخودی و افزایش میزان حاملگی بدلیل تسهیل جایگزینی رویان می شود (۱۳)، برخی پزشکان با اضافه کردن اتینیل استرادیول سعی در تعدیل این اثرات کلومیفن دارند (۱۱، ۱۸-۱۴).

مطالعات مختلف نتایج متفاوت و گاه متناقضی در مورد اثر افزودن اتینیل استرادیول ذکر کرده اند. از آن جمله Bateman و همکاران در سال ۱۹۹۰ با تزریق استروژن اگزوژن^۳ تغییری در نتیجه حاملگی مشاهده نکردند (۱۹)؛ درحالی که در تعداد زیادی از مطالعات اثرات مثبتی گزارش شده است (۲۱، ۲۲، ۲۰، ۱۸، ۱۷، ۹). با توجه به تجویز اتینیل استرادیول به همراه کلومیفن توسط بسیاری از همکاران، این مطالعه با هدف مقایسه تاثیر استروژن بر میزان بارداری و همچنین تعداد فولیکول، قطر آن و ضخامت اندومتر و میزان سقط در بیماران تحت تحریک تخمک گذاری با کلومیفن به تنهایی و یا به همراه اتینیل استرادیول برای انجام IUI انجام شد.

مواد و روشها

در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی، از میان ۷۰۰ خانم نابارور مراجعه کننده به مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد که از تاریخ ۸۰/۳/۱ لغایت ۸۰/۱۲/۱ کاندید IUI شده بودند، ۲۰۰ بیمار که شرایط پژوهش را داشتند و برای اولین بار کاندید تحریک تخمک گذاری جهت درمان به روش IUI بودند وارد این مطالعه شدند.

معیارهای دیگر ورود به مطالعه سن ۳۰-۲۰ سال با طول مدت ناباروری ۱-۱۰ سال، شاخص توده بدنی (BMI)^۴ کمتر از $27\text{kg}/\text{m}^2$ ، نداشتن سابقه مصرف دارو جهت تحریک تخمک گذاری در دو سیکل قبلی، آزمایشات هورمونی و HSG^۵ طبیعی، بود و در صورتی که بیمار این معیارها را نداشت و یا آنالیز اسپرم همسر بعد از آماده سازی^۶ کمتر از ۲۰ میلیون اسپرم بود از مطالعه خارج می شد. آماده سازی اسپرم به روش Swim down با استفاده از محلول تجاری Pure Sperm (Nicadon-Sweden) با گرادیانهای غلظتی ۵۰٪ و ۹۰٪

3-Exogenous

4-Body Mass Index

5-Hystrosalpingogram

6-Processing

1-Intra Uterine Insemination

2-Human Chorionic Gonadotropin

اتینیل استرادیول و تعدیل اثرات آنتی‌استروژنیک کلومیفن سیترات

انجام می‌شد. همچنین بیماران که FSH بالای 1.0mIU/ml و اندومتريوز شناخته شده داشتند از مطالعه حذف شدند. همچنین در تمام بیماران سونوگرافی از راه واژن^۱ با استفاده از دستگاه هیتاچی EUB405 (Japan) با فرکانس 6.5MHz در روز دوم یا سوم سیکل انجام می‌شد و در صورتیکه تخمدان‌ها طبیعی و ضخامت اندومتر زیر 7mm بود، برحسب اعداد تصادفی در یکی از دو گروه زیر قرار می‌گرفتند.

گروه اول کلومیفن 100mg از روز سوم و قرص اتینیل استرادیول 0.05mg از روز هشتم سیکل به مدت ۵ روز تجویز می‌شد برای گروه دوم قرص 100mg کلومیفن ساخت شرکت ایران هورمون از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز و به و در روز ۱۲-۱۳ سیکل سونوگرافی واژینال در تمام بیماران انجام و تعداد فولیکول‌ها و قطر آن مشخص و ضخامت اندومتر نیز در تمام بیماران اندازه‌گیری می‌شد و زمانیکه قطر حداقل یک فولیکول به $20-18\text{mm}$ رسیده بود، آمپول HCG به میزان 10000IU به صورت عضلانی تزریق و

دکتر خادم و...

۳۶ ساعت بعد IUI انجام می‌شد. در این مرحله، بعضی از بیماران بدلیل نامطلوب بودن تعداد و اندازه فولیکول‌ها سیکل درمانی آنها متوقف و از مطالعه حذف می‌گردیدند. بدین ترتیب ۱۱ نفر از مجموع ۱۱۰ بیمار در گروه بدون اتینیل (۱۰٪) و ۳۰ نفر از ۸۹ بیمار گروه همراه با اتینیل (۳۴٪) از مطالعه حذف شدند و به این ترتیب فقط ۱۵۹ نفر در طی این مدت شرایط تزریق HCG را داشتند. همه این افراد با کاتتر Wallace ساخت شرکت SIMS (England) و سرنگ توپرکولین تحت IUI قرار گرفتند (۱۰۰ نفر در گروه بدون اتینیل و ۵۹ نفر در گروه با اتینیل). برای تمام این بیماران جهت حمایت فازلوتئال روزانه یک عدد آمپول پروژسترون روغنی 50mg ساخت شرکت ایران هورمون، به صورت عضلانی تجویز شد که تزریق تا شروع قاعدگی و در صورت ایجاد بارداری تا هفته ۱۰ ادامه پیدا می‌کرد.

برای بررسی حاملگی اندازه‌گیری $\beta\text{-HCG}$ سرم به روش رادیوایمونواسی (RIA)^۲ در روز شانزدهم بعد از IUI انجام گرفت و در صورت منفی بودن، آزمایش هفته

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای مورد نظر بیماران در دو گروه تحت درمان IUI (مصرف کلومیفن به تنهایی و استفاده از کلومیفن و اتینیل استرادیول) در مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد

P.value	گروه ۲ $M\pm SD$ (n=100)	گروه ۱ $M\pm SD$ (n=59)	گروه متغیر
N.S	26.7 ± 6.5	25.9 ± 6.1	سن (سال)
N.S	24.1 ± 2.7	24.2 ± 2.4	BMI (kg/m^2)
N.S	4.9 ± 2.6	5.1 ± 2.8	مدت ناباروری (سال)
0.001	7.02 ± 1.5	7.9 ± 1.7	ضخامت اندومتر (mm)
N.S	15.5 ± 2.1	15.0 ± 2.6	قطر فولیکولها (mm)
0.018	1.9 ± 0.7	2.3 ± 0.7	تعداد فولیکولها

N.S: not significant

$P<0.05$ =significant

گروه ۱: (با اتینیل)

گروه ۲: (بدون اتینیل)

2-Radio Immune Assay

1-Transvaginal

جدول ۲- فراوانی مطلق و نسبی علت و نوع ناباروری در دو گروه تحت درمان IUI (مصرف کلومیفن به تنهایی و استفاده از کلومیفن و اتینیل استرادیول) در مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد

کل		گروه ۲ (n=۱۰۰)		گروه ۱ (n=۵۹)		گروه	
		نسبی	مطلق	نسبی	مطلق	نسبی	مطلق
۱/۳	۲	۲	۲	۰/۰	۰	عدم تخمک گذاری	علت ناباروری
۱/۹	۳	۲	۲	۱/۷	۱	تخمندان پلی کیستیک	
۴۹/۶	۷۹	۵۱	۵۱	۴۷/۵	۲۸	ناباروری ناشناخته	
۴۷/۲	۷۵	۴۵	۴۵	۵۰/۸	۳۰	فاکتور خفیف مردانه	
۱۰۰	۱۵۹	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۵۹	جمع	نوع ناباروری
۹۰/۶	۱۴۴	۹۲	۹۲	۸۸/۱	۵۲	اولیه	
۹/۴	۱۵	۸	۸	۱۱/۹	۷	ثانویه	
۱۰۰	۱۵۹	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۵۹	جمع	

گروه ۱: (با اتینیل)

گروه ۲: (بدون اتینیل)

قطر و تعداد فولیکولها در جدول شماره ۱ مشاهده می شود. میانگین ضخامت اندومتر در گروه با اتینیل به صورت معنی داری بیشتر از گروه دوم بود ($p=0/001$). دو گروه از نظر میانگین تعداد کلی فولیکولهای تخمدان نیز با توجه به نتایج آزمون T تفاوت معنی داری داشتند ($p=0/018$) و فراوانی سه عدد فولیکول در روز ۱۲ سیکل در گروه اتینیل ۳/۳۷٪ و در گروه دیگر ۲۲٪ و فراوانی ۴ عدد فولیکول در گروه با اتینیل ۸/۵٪ و در گروه دیگر ۵٪ بود که با توجه به نتیجه آزمون χ^2 دو گروه از نظر تعداد فولیکول ۳ و ۴ عددی تفاوت معنی داری نشان دادند ($p=0/049$). همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می شود، میانگین قطر فولیکولهای تخمدان در دو گروه طبق نتیجه آزمون T تفاوت معنی داری نداشت.

علت و نوع ناباروری بیماران در جدول شماره ۲ ذکر گردیده است که بر اساس نتایج آزمون χ^2 دو گروه مورد مطالعه از نظر علت همگن بودند و از نظر نوع ناباروری (اولیه و ثانویه) نیز اختلاف معنی داری نداشتند.

بعد تکرار می شد و در صورت مثبت شدن تست حاملگی، وضعیت با سونوگرافی واژینال در هفته ۷-۶ و شکمی^۱ در هفته ۱۲ حاملگی پیگیری می شد. در ضمن میزان سقط تا هفته ۲۰ بارداری با مراجعه حضوری و در صورت عدم مراجعه، با تماس تلفنی مشخص می شد. در این پژوهش موارد تشخیص تخم پژمرده^۲ و سقط فراموش شده به عنوان کلی سقط در نظر گرفته شد. اطلاعات حاصل با نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل از آنالیز واریانس، آزمون T و χ^2 برای مقایسه میانگین داده ها استفاده شد و در این مطالعه $P<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

نتایج

مشخصات بیماران مثل سن، طول مدت ناباروری و BMI در جدول شماره ۱ مشاهده می شود که با توجه به نتایج آزمون T در دو گروه، تفاوت معنی داری بین متغیرهای فوق یافت نشد. همچنین ضخامت اندومتر،

1-Abdominal
2-Blighted Ovum

جدول ۳- درصد نتایج درمان دو گروه تحت درمان IUI (مصرف کلومیفن به تنهایی و استفاده از کلومیفن و اتینیل استرادیول) در مرکز ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد

P.value	گروه ۲ (n=۱۰۰)	گروه ۱ (n=۵۹)	گروه
			متغیر
۰/۰۰۰۱	۱۰	۳۴	تعداد سیکل‌های حذف شده
N.S	۱۴/۵	۱۲/۶	میزان حاملگی براساس β -HCG سرم
N.S	۲۵/۱	۲۱	میزان سقط سه ماهه اول
N.S	۳/۱	۱/۷	میان سقط سه ماهه دوم

N.S: not significant

P<0.05=significant

گروه ۱: (با اتینیل)

گروه ۲: (بدون اتینیل)

و در این رابطه اثرات آنتی‌استروژن کلومیفن روی اندومتر در مطالعات بافت شناسی متعدد مشخص شده است (۲۴، ۹) و در بررسی‌های مختلف نیز کاهش ضخامت اندومتر را در مصرف کلومیفن به وسیله سونوگرافی نشان داده‌اند (۲۶، ۲۵، ۹).

Yagel و همکاران در سال ۱۹۹۲ نشان دادند که افزودن استروژن همراه با کلومیفن یا پس از آن توانسته است از این اثرات مضر جلوگیری نماید و ضخامت اندومتر و پاسخ مطلوب آن در مصرف استروژن بیشتر بوده است (۲۷، ۱۸).

همچنین Unfer و همکاران نیز در سال ۲۰۰۱ بهبود اثرات آنتی‌استروژنیک کلومیفن روی اندومتر را با تجویز اتینیل استرادیول با دوز پایین (۰/۰۵mg) گزارش کردند (۱۵). که این مطالعات از نظر تأثیر استروژن روی اندومتر با مطالعه ما همخوانی دارد؛ در حالیکه Ben Ami در سال ۱۹۹۴ گزارش کرد که تجویز اتینیل استرادیول در بیمارانی که کلومیفن دریافت می‌کنند تأثیری روی ضخامت اندومتر ندارد (۲۸). همچنین در مطالعه Check و همکاران در سال ۱۹۹۵ نیز مطرح شده که عدم هماهنگی بین میزان تخمک‌گذاری و باروری در مصرف کلومیفن مربوط به نازک‌شدن

نتایج درمان در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود. تعداد بیماران حذف شده از مطالعه (قبل از تزریق HCG) در دو گروه اختلاف معنی‌دار داشت ($P=?$) و در گروه با اتینیل حدود ۳/۵ برابر گروه بدون اتینیل بود. میزان حاملگی در گروه با اتینیل ۱۲/۶٪ و در گروه بدون اتینیل ۱۴/۵٪ بود که با توجه به نتایج آزمون x^2 به این اختلاف معنی‌داری نیست. همچنین میزان سقط در سه ماهه اول و دوم در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($P=0/376$ در سه ماهه اول و $P=0/117$ در سه ماهه دوم).

بحث

پژوهش حاضر نشان داد که اضافه کردن اتینیل استرادیول به میزان ۰/۰۵mg به کلومیفن سیترات باعث افزایش ضخامت اندومتر و تعداد فولیکول‌ها شده، اما نهایتاً روی میزان حاملگی و سقط تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است.

در رابطه با اثرات استروژن روی اندومتر Goldstein و همکاران در سال ۱۹۸۲ نشان دادند که غلظت‌های بالا یا پایین استروژن (E2) همراه با میزان طبیعی پروژسترون باعث رشد نامناسب اندومتر می‌شود (۲۳)

اتینیل استرادیول و تعدیل اثرات آنتی‌استروژنیک کلومیفن سیترات

اندومتر نیست و اضافه‌کردن استروژن تأثیری روی ضخامت اندومتر ندارد (۲۹) که این نتایج با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت ندارد. در مطالعه ما با مصرف استروژن تعداد فولیکول زیاد شده که یافته‌های حاصل در تأیید نتایج گزارش شده توسط Change و همکاران در سال ۱۹۹۸ می‌باشد که افزایش مثبتی در تعداد فولیکولهای تخمدان با مصرف استروژن (E2) مشاهده شده است (۳۰).

البته در مطالعه ما علی‌رغم افزایش تعداد فولیکول و ضخامت اندومتر با افزودن اتینیل استرادیول به کلومیفن، افزایش میزان حاملگی مشاهده نشده است که یافته‌های فوق در تأیید نتایج گزارش شده توسط Bateman و همکاران در سال ۱۹۹۰ می‌باشد که استروژن اگزوزن علی‌رغم افزایش ضخامت اندومتر هیچگونه تأثیری بر میزان حاملگی نداشته است (۱۹) و مغایر با بررسی‌هایی است که افزایش ضخامت را به عنوان عامل پیش‌گویی‌کننده افزایش میزان حاملگی و کاهش سقط در نظر می‌گیرند. مانند مطالعه Ohno و همکاران که در سال ۱۹۹۸ انجام شد. در این مطالعه با تجویز استروژن، افزایش ضخامت اندومتر و میزان بالاتر حاملگی را گزارش کردند (۲۰).

Gerli و همکاران در سال ۱۹۹۹ با افزودن اتینیل استرادیول به کلومیفن افزایش ضخامت اندومتر و نهایتاً افزایش میزان بارداری و کاهش سقط را مشاهده نمودند (۹).

نهایتاً افزایش میزان بارداری و کاهش سقط را مشاهده نمودند، این مطالعه روی ۶۴ بیمار انجام شد و به طور تصادفی به عده‌ای علاوه بر کلومید، اتینیل استرادیول تجویز نمودند که در این گروه افزایش ضخامت اندومتر به میزان ۹ تا ۱۲ میلی‌متر در ۲۷ مورد مشاهده شد (۳۷/۸۴٪)، در حالیکه در گروه کلومید به تنهایی این افزایش در ۲۰ مورد مشاهده گردید (۶۲/۵٪) و میزان

دکتر خادم و...

حاملگی در این گروه ۶/۲۵ و سقط ۱۸/۷۵٪ و در گروه با اتینیل حاملگی ۳۷/۵ و سقط ۶٪ گزارش شد که این اختلاف احتمالاً بیشتر به علت ضخامت بالاتر اندومتر بوده است (۹).

تعداد سیکلهای حذف شده نیز در رابطه با مصرف اتینیل استرادیول حدود ۳/۵ برابر شده است و این درحالی است که تعداد فولیکولهای ۳ و ۴ عددی بیشتر هم بوده است که ظاهراً عدم پاسخ تخمدان نیز در مصرف استروژن بیشتر بوده است.

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد که با وجود بهبود ضخامت اندومتر و افزایش تعداد فولیکولها با مصرف ۰/۰۵mg اتینیل استرادیول به همراه کلومیفن، میزان حاملگی افزایش معنی‌داری نداشته و همچنین سقط خودبخودی هم کاهش نمی‌یابد و تعداد سیکل حذف شده هم بیشتر بوده است. البته پیشنهاد می‌شود که باز هم مطالعه در سطح وسیعتر و در تعداد بیشتری از بیماران انجام شود.

در اجرای این پژوهش خوشبختانه مشکل خاصی وجود نداشت. فقط دو نفر از بیماران گروه اتینیل در روز مصرف دارو اشتباه کرده بودند که در مرحله قبل از تزریق HCG از مطالعه حذف شدند.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از همکاری صمیمانه تمامی همکاران محترم بخصوص جناب آقای دکتر جلالی مسئول محترم آزمایشگاه و سرکار خانم دکتر دریجانی و پرسنل محترم مرکز تحقیقاتی-درمانی ناباروری دانشگاه علوم پزشکی مشهد و نیز جناب آقای مظلوم که زحمت تجزیه و تحلیل آماری پژوهش را به عهده گرفتند، تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

- 1-Speroff L., Glass R.H., Kase N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th Edition. Baltimore, Lippincott, Williams- Wilkins. 1999;1098-1105.
- 2-Zabrek Edward M., Faco G. Can I get pregnant? The basic infertility work up. Clin Obs Gyn. 1996; 39:230-232.
- 3-Duran H.E., Morshedi M., Kruger T., Oehinger S. Intrauterine insemination: a systemic review on determinant of success. Hum Reprod update. 2002;8:373.
- 4-Miskry T., Chapman M. The use of intrauterine insemination in Australia and New Zealand. Hum Reprod. 2002;17:956-9.
- 5-Dhaliwal L.K., Sialy R.K., Gopalan S., Majumdar S. Minimal stimulation protocol for use with intrauterine insemination in the treatment of infertility. J Obs Gyn Res. 2002; 28:295-9.
- 6-Dickey R.P., Taylor S.N., Lu P.Y., Sartor B.M., Rye P.H., Pyrzak R. Effect of diagnosis, age, sperm quality, and number of preovulatory follicles on the outcome of multiple cycles of clomiphene citrate- intrauterine insemination. Fertil Steril. 2002;78:1088-95.
- 7-Dickey R.P., Taylor S.N., Lu P.Y., Sartor B.M., Rye P.H., Pyrzak R. Relationship of follicle numbers and estradiol levels to multiple implantation in 3,608 intrauterine insemination cycles. Fertil Steril. 2001;75(1):69-78.
- 8-Biljan M.M., Mahutte N.G., Tulandi T., Tan S.L. Prospective randomized double-blinded Trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. Fertil Steril. 1999;71: 633-8.
- 9-Gerli S., Gholami H., Manna C. Use of ethinyl estradiol to reverse the ant estrogenic effects of clomiphene citrate in patients undergoing intrauterine insemination: a comparative, randomized study. Fertil Steril. 2000;73(1):85-9.
- 10-Gelety T.J., Buyalos R.P. The effect of clomiphene citrate and menopausal gonadotropins on cervical mucus in ovulatory cycles. Fertil Steril. 1993;60:471-6.
- 11-Massai M.R., de Ziegler D., Lesobre V., Bergeron C., Frydman R., Bouchard P. Clomiphene citrate effects cervical mucus and endometrial morphology independently of the changes in plasma hormonal levels induced by multiple follicular recruitment. Fertil Steril. 1993;59:1179-86.
- 12-Scirarra J.J., Watkins T.S. Sciarra Gynecology and Obstetrics. USA, JBL Lippincott. 1995;68 (5):2-5.
- 13-Dickey R.P., Olar T.T., Taylor S.N., Curole D.N., Rye P.H. Sequential clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin for ovulation induction: comparison to clomiphene citrate alone and human menopausal gonadotrophin alone. Hum Reprod. 1993;8:56-9.
- 14-Hammond M.G., Halme J.K., Talbert L.M. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obs Gyn. 1983;62:196-202.
- 15-Unfer V., Costavil L., Gali S., Papele E., Marelli G., Renro G. Low dose of ethinyl estradiol can reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate on endometrium. Gyn Obs Invest. 2001;511:120-123.
- 16-Taubert H.D., Dericks-Tan J.S. High doses of estrogens do not interfere with the ovulation-induction effect of clomiphene. Fertil Steril. 1976;27:375-82.
- 17-Insler V., Zakut H., Serr D.M. Cycle pattern and pregnancy rate following combined clomiphene-estrogen therapy. Obs Gyn. 1973; 41:602-7.
- 18-Yagel S., Benchetrit A., Anteby E., Zacut D., Hochner-Celnikier D., Ron M. The effect of ethinyl estradiol on endometrial thickness and uterine volume during ovulation induction by clomiphene citrate. Fertil Steril. 1992;57:33-6.
- 19-Bateman B.G., Nunley W.C. Jr., Kolp. L.A. Exogenous estrogen therapy for treatment of clomiphene citrate induced cervical mucus abnormalities: is it effective? Fertil Steril. 1990; 54:577-9.
- 20-Ohno Y., Fujimoto Y. Endometrial estrogen and progesterone receptors and their relationship to sonographic appearance of the endometrium. Hum Reprod Update. 1998;4:560-4.
- 21-Ransom M.X., Doughman N.C., Gareia A.J. Menotropins alone are superior to a clomiphene citrate and menotropin combination for super

ovulation induction among clomiphene citrate failures. *Fertil Steril.* 1996;66:863-5.

22-Maegawa M., Kamada M., Takayanagi M., Naka O., Irahara M., Aono T. Difference of the hormonal profile of the periovulatory phase in pregnant and non pregnant cycles of infertile woman with unexplained etiology. *Gyn Obs Invest.* 1993; 35:228-31.

23-Goldstein D., Zuckerman H., Harpaz S., Barkai, Gera A., Gordon S. Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. *Fertil Steril.* 1982;37:48-54.

24-Yeko T.R., Nicosia S.M., Maroulis G.B., Bardawil W.A., Dawood M.Y. Histology of midluteal corpus luteum and endometrium from clomiphene citrate-induced cycles. *Fertil Steril.* 1992;57:28-32.

25-Randall J.M., Templeton A. Transvaginal sonographic assessment of follicular and endometrial growth in spontaneous and clomiphene citrate cycles. *Fertil Steril.* 1991;56: 208-12.

26-Eden J.A., Place J., Carter G.D., Jones J., Alaghband-zadeh J., Pawson M.E. The effect of

clomiphene citrate on the follicular phase increase in endometrial thickness and uterine volume. *Obs Gyn.* 1989;73:187-90.

27-Shimoya K., Tomiyama T., Hashimoto K. Endometrial development was improved by transdermal estradiol in patients treated with clomiphene citrate. *Gyn Obs invest.* 1999;47: 251-254.

28-Ben-Ami M., Geslevich Y., Matilsky M., Battino S., Shalev E. Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate lack of effect on serum sex hormone levels and endometrial thickness. *Gyn Obs Invest.* 1994;37:180-182.

29-Check J.H., Dietherich C., Lurie D. The effect of consecutive cycles of clomiphene citrate therapy on endometrial thickness and echopattern. *Obs.* 1995;86:341-345.

30-Chang M.Y., Chiang C.H., Chiu T.H., Hsieh T.T., Soong Y.K. The antral follicle count Predicts the outcome of pregnancy in a controlled ovarian hyper stimulation/ intrauterine insemination program. *J Assist Reprod Genet.* 1998;15:12-7.