

بررسی زمان لازم برای دستیابی به فولیکول بالغ به دنبال تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات

مهناز اشرفی (M.D.)^۱، نرگس صالحی (M.D.)^۲، ماریا صادقی (B.Sc.)^۳.

۱- استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، عضو گروه پژوهشی نازائی پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

۲- متخصص زنان و زایمان، بخش زنان و زایمان، بیمارستان علوی، اردبیل، ایران.

۳- کارشناس مامائی، عضو گروه پژوهشی نازائی، پژوهشکده رویان، تهران، ایران.

چکیده

اختلالات تخمک‌گذاری و ناباروری با علل ناشناخته از شایع‌ترین علل ناباروری زنان می‌باشد. درمان خط اول در این موارد کلومیفن سیترات است. این مطالعه به منظور بررسی مدت زمان لازم جهت رشد فولیکول تا رسیدن قطر آن به ۱۸ میلی‌متر، در افرادی انجام شد که تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات قرار می‌گیرند. نوع مطالعه تجربی بوده و در آن ۷۸ زن مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک و ۹۲ زن با ناباروری با علل ناشناخته مراجعه کننده به پژوهشکده رویان تحت مطالعه قرار گرفته‌اند. این افراد با 100 mg کلومیفن سیترات از روز ۹-۵ سیکل ماهانه تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفته و بررسی روند رشد فولیکول توسط اولتراسونوگرافی واژینال انجام شده است. مدت زمان لازم جهت رشد فولیکول در افراد مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک و ناباروری با علل ناشناخته جداگانه تعیین شده و ارتباط آن با سن، طول مدت ناباروری، (BMI) و ابتلاء به هیرسوتیسم در دو گروه بررسی شده است. در این مطالعه میانگین زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ در دو گروه فوق از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشته و در هر دو گروه، روز ۱۴ سیکل بوده است و طول این زمان با سن، طول مدت ناباروری، ابتلاء به هیرسوتیسم و BMI ارتباط معنی‌داری نداشته است. موارد عدم پاسخ فولیکول بصورت عدم رشد فولیکول و یا پروژسترون میدلوتئال کمتر از 5 ng/ml در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شایع‌تر بوده است. با توجه به اینکه در این مطالعه میانگین زمان رسیدن به فولیکول بالغ در بیماران با تخمدان پلی‌کیستیک و ناباروری با علل ناشناخته تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات قرار گرفته‌اند روز ۱۴ سیکل بوده است، پیشنهاد می‌شود در مواردی که امکان پیگیری روند رشد فولیکول با اولتراسونوگرافی واژینال یا بررسی پیک LH ادرار وجود ندارد بر این اساس که بیماران در روز ۱۴ سیکل فولیکول بالغ خواهند داشت ادامه درمان را برنامه‌ریزی کرد.

کل واژگان: تخمدان پلی‌کیستیک، ناباروری با علل ناشناخته، رشد فولیکول و اولتراسوند (سونوگرافی).

آدرس مکاتبه: دکتر مهناز اشرفی، پژوهشکده رویان، خیابان زعفرانیه، تقاطع آصف، کوچه سیمین، پلاک ۳۶، تهران، ایران.

پست الکترونیک: ashrafi@royaninstitute.org

مقدمه

سندرم تخمدان پلی کیستیک^۱ شایع ترین علت بی‌نظمی قاعدگی و ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری^۲ در سنین باروری است (۱) و علت ناباروری این زنان می‌باشد (۲). تخمدان پلی کیستیک نمایانگر وضعیت عدم تخمک‌گذاری مزمن بوده و معمولاً با کاهش تخمک‌گذاری هیرسوتیسم^۳ و ناباروری تظاهر می‌کند (۳). ناباروری با علل ناشناخته^۴ به مواردی اطلاق می‌شود که تمامی بررسی‌های کلینیکی استاندارد ناباروری، نتایج طبیعی داشته باشند. در مورد ۱۵-۱۰ درصد زوجهای نابارور نهایتاً این تشخیص داده می‌شود (۴). داروی آنتی استروژن کلومیفن^۵ سیترات، بعلت قیمت ارزان، سهولت تجویز و نداشتن عوارض جانبی قابل توجه، در موارد فوق اولین انتخاب درمانی محسوب می‌شود (۶-۵). تقریباً ۷۰-۸۰ درصد زنان دارای مشکل با این دارو تخمک‌گذاری می‌کنند (۷-۹) و ۵۰-۴۰ درصد این موارد نیز باردار می‌شوند (۷،۹). استفاده از روش درمانی IUI با از میان برداشتن سد سرویکال و افزایش تعداد اسپرمهای متحرک، در داخل رحم و لوله‌ها، میزان باروری را افزایش می‌دهد (۱۰) ولی تعیین زمان تزریق اسپرمها، بعلت محدود بودن مدت زمان قابلیت باروری اسپرمها و اووسیت، از اهمیت زیادی برخوردار است (۱۱). به این منظور، در بیماران تحت درمان با کلومیفن سیترات دنبال نمودن رشد فولیکول با اولتراسونوگرافی واژینال یا بررسی پیک LH ادرار انجام می‌شود (۱۲). هر چند این روشها وقت‌گیر و پرهزینه در موارد تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن منطقی است یا خیر؟ (۱۳). در برخی مطالعات افزایشی در میزان حاملگی با استفاده از این روشهای پرهزینه دیده نشده است (۱۳)، مضافاً به اینکه رهایی اووسیت در طیف زمانی وسیعی بعد از پیک

LH یا تزریق HCG اتفاق می‌افتد (۱۴) و این مسئله اهمیت پیگیری دقیق رشد فولیکول را زیر سؤال می‌برد. بعلاوه در بسیاری از مناطق کشور استفاده از اولتراسونوگرافی واژینال یا کیت‌های LH ادرار با محدودیتهایی مواجه است. در این مطالعه گروهی از زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری و ناباروری با علل ناشناخته تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات قرار گرفتند و پیگیری روند رشد فولیکول توسط اولتراسونوگرافی واژینال انجام شد. مدت زمانی که طول می‌کشد تا فولیکول به قطر بیش از ۱۸ میلی‌متر برسد (زمان رسیدن به فولیکول بالغ) تعیین گردید تا در بیماران مشابه که تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن قرار می‌گیرند و امکان پیگیری روند رشد فولیکول با اولتراسوند یا بررسی پیک LH وجود ندارد، بر اساس زمان بدست آمده از این مطالعه بتوان ادامه درمان را برنامه‌ریزی کرد.

مواد و روشها:

گروه مورد مطالعه ۱۷۰ نفر از زنان نابارور مراجعه کننده به پژوهشکده رویان از تیرماه ۱۳۷۸ تا مرداد ۱۳۸۰ می‌باشند. این افراد بعلت عدم تخمک‌گذاری یا ناباروری با علل ناشناخته تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن سیترات قرار گرفته‌اند. محدوده سنی این افراد ۴۰-۱۸ سال بود. تمامی بیماران از نظر سابقه پزشکی و علل دیگر ناباروری مورد بررسی قرار گرفتند. آنالیز مایع منی شوهر^۱ و PCT همچنین آزمایشات هورمونی شامل تستوسترون سرم، DHEAs, LH, FSH, پروژسترون، استروژن، پرولاکتین و TSH در همه بیماران انجام شده است. پارامترهای مایع منی نرمال براساس ویژگیهای WHO می‌باشد. تشخیص PCOS براساس عدم تخمک‌گذاری مزمن با هیرسوتیسم یا هیپرآندروژنمی مشخص می‌گردید (۱). ناباروری با علل

- 1- Polycystic Ovary Syndrome
- 2- Anovulation
- 3- Hirsutism
- 4- Unexplained
- 5- Clomiphene

6- Husband insemination

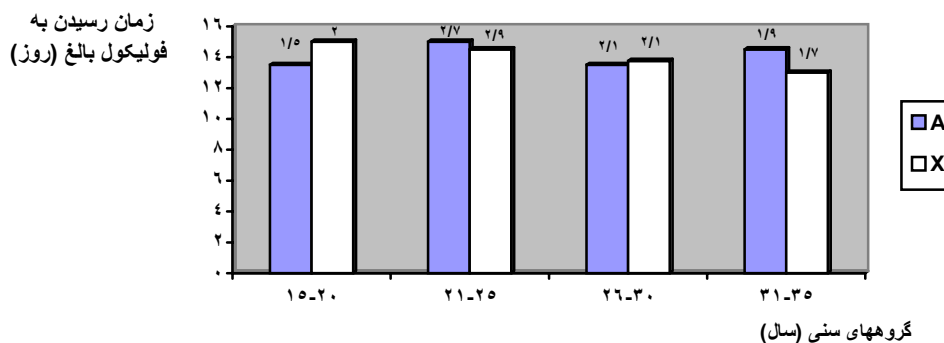
گرفت. افرادی که بعد از دریافت کلومیفن سیترات جهت پیگیری روند رشد فولیکول مراجعه نمودند همچنین مواردی که در طی پیگیری با سونوگرافی رشد فولیکول مشاهده نشده (عدم پاسخ به کلومیفن) در محاسبه رشد فولیکول بالغ منظور نگردیدند. در بقیه موارد که فولیکول رشد کرده و HCG تزریق گردید پروژسترون روز ۲۳ به منظور اثبات تخمک گذاری اندازه گیری شده و مقادیر بالاتر یا مساوی 5 ng/ml به منزله وقوع تخمک گذاری در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها و مقایسه دو گروه با استفاده از chi-square, student t-test انجام گرفت.

نتایج

در این مطالعه ۱۷۰ بیمار تحت تحریک تخمک گذاری با کلومیفن سیترات مورد بررسی قرار گرفتند. این بیماران بر اساس علت ناباروری در دو گروه قرار داشتند. گروه A شامل افراد مبتلا به بیماری تخمدان پلی کیستیک ۷۸ نفر و گروه X افراد نابارور بعلت فاکتور مردانه یا ناباروری با علل ناشناخته ۹۲ نفر بودند. میانگین سنی گروه A $26/2 \pm 4/8$ سال (۲۰-۱۵ سال ۹ نفر، ۲۵-۲۱ سال ۲۵ نفر، ۳۰-۲۶ سال ۲۰ نفر و ۳۵-۳۱ سال ۱۳ نفر)

ناشناخته براساس یافته های نرمال در ارزیابی ناباروری بوده و شامل قاعدگی های مرتب و آزمایشات هورمونی نرمال بوده است و عدم وجود فاکتور لوله ای و چسبندگی توسط هیستروسالپینگوگرافی یا لاپاروسکوپی مورد تأیید قرار گرفت. اختلالات پرولاکتین و تیروئید در تمام بیماران کنار گذاشته شد. گروه A (Polycystic ovary) ۷۸ نفر و گروه X (Unexplained infertility) ۹۲ نفر بودند. سن، طول مدت ناباروری، قد و وزن، و وجود هیرسوتیسم در پرسش نامه ای که بدین منظور تهیه و در پرونده بیماران توسط پرستار مربوطه (همکار اجرای طرح) بررسی و درج گردید. هر دو گروه بیماران تحت تحریک تخمک گذاری با تجویز کلومیفن سیترات (محصول شرکت پارس مینو) روزانه 100 mg از روز پنجم تا نهم سیکل قاعدگی خودبخودی یا بدنال قطع پروژسترون انجام گرفت. پیگیری روند رشد فولیکول توسط اولتراسونوگرافی ترانس واژینال از روز دهم سیکل به بعد، یک روز در میان توسط دو نفر (دستگاه Aloka-500,75 MHz, Japan) گرفت. زمانی که قطر حداقل یک فولیکول به بیش از ۱۸ میلی متر رسید. بعنوان زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ منظور

نمودار ۱. میانگین زمان رسیدن به فولیکول بالغ در گروه های سنی با اختلاف سنی ۵ سال در گروه های A و X



توضیح: اعداد روی نمودار نشان دهنده Standard Error می باشند.

و میانگین سنی گروه X $25/4 \pm 4/3$ سال (۲۰-۱۵ سال ۱۰ نفر، ۲۵-۲۱ سال ۲۸ نفر، ۳۰-۲۶ سال ۲۸ نفر و ۳۵-۳۱ سال ۱۱ نفر) می باشد. میانگین طول مدت ناباروری

شده و در این روز ۱۰۰۰۰ واحد HCG (pregnyl organon) یا (profasi serono) بصورت داخل عضلانی تزریق گردید. سپس IUI، ۳۶-۴۰ ساعت بعد از تزریق HCG انجام

جدول ۱- میانگین زمان رسیدن به فولیکول بالغ بر اساس IBM

گروه	BMI	تعداد	درصد	زمان رسیدن به فولیکول بالغ
A	< ۲۷	۵۰	۶۴	$۱۳/۸ \pm ۲/۰$
	> ۲۷	۲۸	۳۶	$۱۴/۶ \pm ۲/۱$
X	< ۲۷	۶۵	۷۱	$۱۴/۲ \pm ۲/۳$
	> ۲۷	۳۵	۲۹	$۱۴/۴ \pm ۳/۲$

رسیدن به فولیکول بالغ در این زیر گروهها محاسبه شد که در جدول ۱ آمده است ($P=۰/۷$).

زمان رشد فولیکول بالغ در افراد مبتلا به هیرسوتیسم ۳/۱۴ و در افراد غیر هیرسوتیسم ۱۴/۱ روز می باشد که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نمی باشد ($P>۰/۴$). هر گروه از بیماران بر اساس طول مدت ناباروری به زیر گروههای ۵ ساله تقسیم شدند. میانگین زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ بر اساس طول مدت ناباروری در نمودار ۲ آمده است، مقایسه بین میانگین زمان لازم رسیدن به فولیکول بالغ اختلاف آماری معنی داری را نشان نمی دهد.

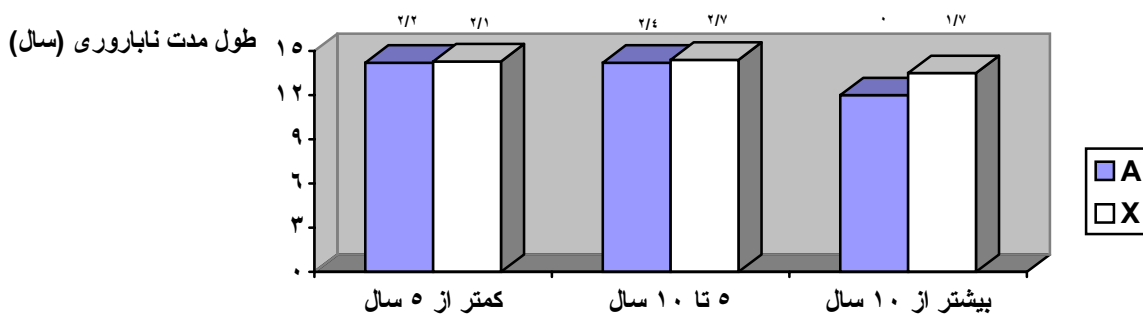
میزان پروژسترون میدلوتئال در گروه A در ۴۶٪ موارد بیشتر از ۵ ng/ml و در گروه X در ۶۸٪ موارد بیشتر از این مقدار بود ($P<۰/۰۱۷$).

عدم رشد فولیکولها در سونوگرافی سریال بعنوان عدم پاسخ به کلومیفن در نظر گرفته شد، که در ۱۵ درصد

در گروه A $۲/۳ \pm ۰/۰۳$ سال (کمتر از ۵ سال ۳۸ نفر، ۱۰-۵ سال ۲۷ نفر و بیشتر از ۱۰ سال ۱ نفر) و در گروه X $۵/۳۸ \pm ۲/۸$ سال (کمتر از ۵ سال ۴۷ نفر، ۵-۱۰ سال ۳۹ نفر و بیشتر از ۱۰ سال ۴ نفر) می باشد. میانگین BMI در گروه A $۲۶/۴ \pm ۴/۵$ و در گروه X $۲۵/۱۶ \pm ۴/۴$ بوده است. میانگین زمان رسیدن به فولیکول بالغ در گروه A $۲/۲۵ \pm ۱۴/۱$ روز و در گروه X $۲/۳۹ \pm ۱۴/۲$ روز و نما در هر دو گروه زیر ۱۴ بود. ($P>۰/۸$) پس از تقسیم بیماران در گروههای سنی با اختلاف ۵ سال میانگین زمان رسیدن به فولیکول بالغ دو گروه تعیین گردید که در نمودار ۱ آمده است.

زمان رسیدن به فولیکول بالغ در گروههای سنی مختلف در دو گروه تفاوت آماری معنی داری را نشان نمی دهد ($P>۰/۵$). در دو گروه A و X بر اساس میزان BMI به دو زیر گروه تقسیم شدند (زیر گروه اول BMI کمتر از ۲۷ و زیر گروه دوم BMI مساوی یا بیش از ۲۷)، زمان

نمودار ۲- زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ بر اساس طول مدت ناباروری گروههای A و X



گروههای سنی (سال)
توضیح: اعداد روی نمودار نشان دهنده Standard Error میباشند

بیماران گروه A و ۴/۸٪ بیماران گروه X این حالت دیده شده که این اختلاف قابل توجه و از نظر آماری معنی‌دار است ($P < 0.03$). دو گروه افراد حساس و مقاوم به کلومیفن از نظر سن، طول مدت ناباروری، BMI و ابتلاء به هیرسوتیسم با هم مقایسه شدند. میانگین سنی در گروه حساس به کلومیفن $25/7 \pm 4/7$ سال و در گروه مقاوم به کلومیفن $26/4 \pm 4/5$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌دار نمی‌باشد ($P > 0.6$). میانگین BMI در گروه حساس به کلومیفن $25/7 \pm 4/6$ و در گروه مقاوم به کلومیفن $25/9 \pm 3/8$ می‌باشد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نیست ($P > 0.8$). میانگین طول مدت ناباروری در گروه حساس به کلومیفن $5/2 \pm 2/6$ سال و در گروه مقاوم به کلومیفن $5/1 \pm 2/3$ سال می‌باشد که اختلاف آنها از نظر آماری معنی‌دار نیست ($P > 0.9$). شیوع هیرسوتیسم در هر دو گروه حساس و مقاوم به کلومیفن یکسان و برابر ۲۰٪ بود.

بحث

در این مطالعه میزان پاسخ به درمان با کلومیفن سیترا که بصورت رشد فولیکول متعاقب مصرف کلومیفن تعریف شده است، در گروه A (بیماری تخمدان پلی‌کیستیک) و X (ناباروری با علل ناشناخته) به ترتیب ۸۲٪ و ۹۶٪ بود که مشابه گزارشات موجود است (۱۷-۱۵). همچنین زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ در افراد مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک که به کلومیفن پاسخ داده‌اند با افرادی که بعلت ناباروری با علل ناشناخته یا ناباروری بعلت فاکتور مردانه تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفته‌اند تفاوتی نداشته و در هر گروه روز ۱۴ سیکل بوده است. زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ در گروه‌های سنی با اختلاف ۵ سال چه در گروه A و X تفاوتی را نشان نمی‌دهد همچنین ارتباط معنی‌داری بین طول مدت ناباروری، BMI و ابتلاء به هیرسوتیسم با زمان لازم برای رسیدن به فولیکول بالغ

مشاهده نگردید. زمان اوولاسیون در سیکل‌های کلومیفن در منابع مرجع روز ۱۶ سیکل ذکر شده است (۱۸). با توجه به اینکه فاصله زمانی بین تزریق HCG و پاره‌شدن فولیکول حدود ۴۶-۳۴ ساعت طول می‌کشد (۱۴)، زمان فوق (روز ۱۶)، با زمان رسیدن به فولیکول بالغ (روز ۱۴) که در مطالعه ما بدست آمده، هماهنگ می‌باشد.

در موارد استفاده از کلومیفن بمدت ۵ روز Opsahl و همکاران گزارش کرده‌اند وقوع LH Surge ممکن است حدود ۵ تا ۱۲ روز بعد از آخرین روز تجویز کلومیفن اتفاق بیفتد ولی اغلب در روز ۱۶ تا ۱۷ سیکل (در صورت تجویز کلومیفن در روز ۹-۵ سیکل) اتفاق می‌افتد (۸). در مطالعه ایشان طول فاز فولیکولار در سیکل‌های تحریک شده با کلومیفن $16/7 \pm 0/2$ روز و میانه روز شانزدهم از طیف ۱۴ تا ۲۱ روز بوده است (۱۹)، که این ارقام با نتایج مطالعه ما، روز ۱۴ تعیین شده برای فولیکول‌های با قطر ۲۲-۱۸ میلی‌متر هماهنگ است.

در مطالعه ما موارد عدم پاسخ به کلومیفن که بصورت عدم رشد فولیکول در سونوگرافی تعریف شده است در گروه مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک ۱۵٪ و در گروه مبتلا به ناباروری با علل ناشناخته ۵٪ می‌باشد. همچنین میانگین BMI در افراد حساس و مقاوم به کلومیفن تفاوت معنی‌دار نشان نمی‌دهد. در حالی که در مطالعه Polson و همکاران در سال ۱۹۸۹ افراد مقاوم به کلومیفن چاقتر از افراد حساس به کلومیفن بوده‌اند و میانگین BMI در افراد مقاوم به کلومیفن $26/4 \pm 4/5$ و در افراد حساس به کلومیفن $22/6 \pm 4/8$ بوده است (۱۹). در مطالعه Imani و همکاران در سال ۱۹۹۸ میانگین BMI در افراد حساس به کلومیفن $25/5 \pm 5/8$ و در افراد مقاوم به کلومیفن $30/0 \pm 6/6$ بوده است ($P < 0.001$) (۲۰). در مطالعه ایشان عدم پاسخ به کلومیفن با سن یا سابقه ناباروری ارتباطی نداشته که در مطالعه ما نیز چنین بوده است. میزان پروژسترون روز ۲۳ سیکل جهت اثبات تخمک‌گذاری اندازه‌گیری شد و مقادیر بالای

نهایتاً ایشان پیگیری روند بلوغ فولیکول با تکنولوژی پایین‌نظیر BBT در سیکلهای اولیه درمان با کلومیفن را ارجح شمرده‌اند. با توجه به اینکه در اکثر مناطق کشور ما، اولتراسونوگرافی واژینال و کیت‌های LH ادرار در دسترس نیست پیشنهاد می‌شود در چنین مواردی از زمان رسیدن به فولیکول بالغ بدست آمده از این مطالعه که در دو گروه مبتلا به عدم تخمک‌گذاری و ناباروری با علل ناشناخته جداگانه مورد بررسی و تعیین گردید، استفاده گردد علاوه بر این از آنجا که تزریق زود هنگام HCG از طریق down regulation گیرنده‌های LH، سبب اختلال در تخمک‌گذاری می‌شود (۴)، پیشنهاد می‌گردد از تزریق HCG قبل از روز ۱۴ سیکل خودداری گردیده و بر این اساس که بیماران از روز ۱۴ به بعد دارای فولیکولهای بالغ می‌باشند ادامه روند درمان را برنامه‌ریزی و پیگیری نمائیم.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از مسئولین محترم پژوهشکده رویان خصوصاً آقای باغستانی در مورد مشاوره و آمار و سرکار خانم صادقی در جمع‌آوری اطلاعات و سرکار خانم تیموری در تایپ مقاله تشکر و قدردانی می‌نماید.

به منزله وقوع تخمک‌گذاری در نظر گرفته شد. این میزان پروژسترون در ۴۶٪ افراد گروه A و در ۶۸٪ افراد گروه X مشاهده گردید ($P < 0.017$) که نشان می‌دهد بدنبال مصرف کلومیفن در افراد مبتلا به ناباروری با علل ناشناخته نسبت به افراد مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک میزان تخمک‌گذاری بیشتر است و در افراد مبتلا به بیماری تخمدان پلی‌کیستیک که تحت تحریک تخمک‌گذاری با کلومیفن قرار می‌گیرند ممکن است با وجود رشد فولیکول، تخمک‌گذاری اتفاق نیفتد.

در مطالعه Yolanda و همکاران در سال ۱۹۹۸ در بیماران با علل ناباروری مختلف از جمله عدم تخمک‌گذاری، الیگاوولاسیون یا نارسایی فاز لوتئال که تحت تحریک تخمک‌گذاری با داروی کلومیفن سیترات قرار گرفته بودند، استفاده از اولتراسونوگرافی و کیت‌های LH ادراری تأثیری در بالا رفتن میزان باروری ماهانه یا میزان حاملگی در سیکلهای تحریک تخمک‌گذاری نداشته است (۱۳). اگر چه این روشها ارزیابی دقیقی از پاسخ فولیکول به کلومیفن امکان‌پذیر کرده و سبب تشخیص اختلالات جزئی تخمک‌گذاری می‌شوند، ولی بسیار پر هزینه بوده و معلوم نیست که آیا این افزایش هزینه در موارد استفاده از کلومیفن سیترات منطقی است یا خیر؟

References

- 1- Shoham Z., Weissman A. Polycystic ovarian disease: obesity and insulin resistance. Proc IFFS. 1998; 263-72.
- 2- Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med. 1995; 333: 853-61.
- 3- Carr B.R., Blackwell R.E. Textbook of reproductive medicine. 2nd Edition, appleton and lange. 1998; 389-404, 565-82.
- 4- Speroff R.H, Glass N.G. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6th

- Edition, Lippincott Williams & Wilkins. 1999; 487-522, 1097-132.
- 5- Berek J.S., Adashi E.Y., Hillard P.A. Novak's Gynecology. 12th Edition. 1996; 915-62.
- 6- Dickey R.P., Olar T.T. Clomiphene citrate-induced intrauterine insemination cycles. Assis Reprod Rev. 1993; 3: 108-20.
- 7- Hammond M.G., Halme J.K., Talbert L.M. Factors affecting the pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. Obs Gyn. 1983; 62(2): 196-202.

- 8- Opsahl M.S., Robins E.D., O' conner D.M., et al. Characteristics of gonadotropin response, follicular development, and endometrial growth and maturation across consecutive cycles of clomiphene citrate treatment. *Fertil Steril.* 1996; 66: 533-9.
- 9- Gorlisky G.A., Kase N.G., Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obs Gyn.* 1978; 51: 265-9.
- 10- Makler A., De Cherney A., Naftolin F. A device for injecting and retaining a small volume of concentrated spermatozoa in the uterine cavity and cervical canal. *Fertil Steril.* 1984; 42: 306-8.
- 11- Royston J. Basal body temperature, ovulation, and the risk of conception with special reference to the life spans of sperm and egg. *Biometrics.* 1982; 38: 397-402.
- 12- Nachtigall M., Arici A. LH Monitoring methods and intrauterine insemination. *Assis Reprod Rev.* 1993; 03: 136-40.
- 13- Yolanda R., John F.R., Ansbacher D.M., et al. Comparison of low-technology and high technology monitoring of clomiphene citrate ovulation induction. *Fertil Steril.*
- 14- Andersen A.G., Als Nielsen B., Hornnes P.J., et al. Time interval from human chorionic gonadotropin (HCG) injection to follicular rupture. *Hum Reprod.* 1995; 10: 3202-5.
- 15- MacGregor A.H., Johnson J.E., Bunde C.A. Further clinical experience with clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1968; 19: 616.
- 16- Garcia J.E., Jones G.S., Wentz A.C. The use of clomiphene citrate. *Fertil Steril.* 1977; 28: 707.
- 17- Gysler M., March C.M., Mishell D.R., et al. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on postcoital test. *Fertil Steril.* 1982; 37: 161.
- 18- Ransom S.B., Dombrowski M.P., Gene Mc Neeley S., et al. Practical strategies in obstetrics and Gynecology. 1st Edition. Saunders. 2000; 539-50.
- 19- Polson D.W., Deborah S., Kiddy, et al. Induction of ovulation with clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome: the difference between responders and nonresponders. *Fertil Steril.* 1989; 51: 30-4.
- 20- Imani B., Marinus J.C., Eijkeman S., et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeik infertility. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83: 2361-5.