مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره یازدهم، شمارهٔ ۱، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۸، صفحه ۱۸-۱۴

مقاله تحقیقی

مقایسه تاموکسی فن با کلومیفن بر میزان تخمک گذاری و بارداری در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک (Pcos)

صدیقه اسماعیل زاده*[۱]، مهتاب زینال زاده[۲]، شبنم تهرانی[۳]، علی بیژنی[۳]

۱- دانشیار گروه زنان و زایمان مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه زهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- استادیار گروه زنان و زایمان مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری فاطمه زهرا (س) دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- پزشک عمومی

دریافت: ۸۷/۴/۱۲، اصلاح: ۸۷/۶/۲۷، پذیرش: ۸۷/۹/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: اختلال تخمک گذاری یکی از علل شایع نازایی در خانمها است که از علل عمدهٔ عدم تخمک گذاری نیز سندرم تخمدان پلی کیستیک (Pcos) می باشد. داروهای آنتی استروژنی مانند کلومیفن سیترات و تاموکسی فن سیترات به عنوان خط اول درمان در بیماران Pcos استفاده می شوند که حدود ۲۵٪ بیماران به درمان با کلومفین مقاوم هستند. این مطالعه با هدف مقایسه میزان تخمک گذاری و بارداری بین تاموکسی فن و کلومیفن در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شده است.

مواد و روشها: این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی در طی سالهای ۸۵-۱۳۸۴ بر روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به مراکز ناباروری فاطمه زهرا و مهرگان شهر بابل انجام شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم و تحریک تخمک گذاری توسط کلومیفن و تاموکسی فن از روز ۲ تا ۶ سیکل قاعدگی انجام شد در سیکل اول بیماران تحت درمان با کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم و تاموکسی فن ۴۰ میلی گرم قرار گرفتند و در صورت عدم تخمک گذاری و یا بارداری در سیکل بعدی درمان با کلومیفن ۱۵۰ میلی گرم و تاموکسی فن ۶۰ میلی گرم ادامه یافت و میزان تخمک گذاری و ایجاد حاملگی در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: میزان تخمک گذاری بیماران در گروه تاموکسی فن ۴۰ میلی گرم، ۴۱ نفر از ۷۵ نفر (۵۴/۷٪) ودر گروه کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم، ۴۰ نفر از ۷۵ نفر(۵۳/۳٪) بود میزان تخمک گذاری بیماران در گروه تاموکسی فن ۶۰ میلی گرم، ۶۰ نفر از ۷۳ نفر (۸۲/۲٪) و در گروه کلومیفن ۱۵۰ میلی گرم، ۴۴ نفر از ۷۰ نفر (۶۲/۹٪) بود (p=۰/۰۱۴). حاملگی در ۵ نفر (۶/۷٪) از گروه تاموکسی فن و ۱۰ نفر (۱۳/۳٪) از گروه کلومیفن دیده شد که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج بدست آمده، جهت افزایش تخمک گذاری و بارداری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن می توان از تاموکسی فن، استفاده کرد.

واژه های کلیدی: ناباروری، *سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، تاموکسی‌فن‌سیترات، کلومیفن سیترات، تخمک‌گذاری، حاملگی.*

مقدمه

اختلال تخمک‌گذاری در ۴۰-۳۰ درصد موارد علل نازایی خانمها را تشکیل می دهد (۱). از اختلالات بالینی مهم همراه با عدم تخمک گذاری و ناباروری، سندرم تخمدان پلی کیستیک (Poly Cystic Ovarian Syndrom. Pcos) می باشد. در حال حاضر از داروهای آنتی استروژن مانند کلومیفن سیترات یا تاموکسی فن سیترات به عنوان خط اول درمان در بیماران Pcos استفاده می‌شود (۲). حدود ۲۵٪ بیماران به درمان با کلومیفن مقاوم می باشند و با مصرف این دارو، شیوع رشد فولیکولی متعدد ۶۰-۳۵٪ و شیوع چند قلویی ۸-۵٪ گزارش شده است (۴و۳و۱). تاموکسی‌فن نیز از نظر ساختمانی شبیه کلومیفن بوده و اثرات استروژنی بسیار ضعیف دارد و بیشتر به صورت یک داروی آنتی استروژن عمل می کند که می‌تواند به منظور تحریک تخمک گذاری به کار رود (۱). تاموکسی فن برخلاف کلومیفن خواص آنتی‌استروژنیک بر روی موکوس سرویکس و آندومتر ندارد، در نتیجه در انتقال و بقای اسپرم و لانه گزینی اختلال ایجاد نمی‌کند(۵و۶). مطالعه ای که در سال ۲۰۰۴ انجام شد میزان تخمک گذاری با تاموکسی فن را ۶۲٪ و با کلومیفن را ۴۷٪ گزارش کرده است (۷). در مطالعه Nardo نیز میزان تخمک گذاری در گروه تاموکسی فن، ۶۷٪ و در گروه کلومیفن، ۴۲/۸٪ بوده است (۸). لذا این مطالعه با هدف مقایسه اثر

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۱۸۵۱۹۲۲۵۹۲ از اعتبارات دانشگاه علوم پزشکی بابل تأمین شده است.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، بیمارستان شهید یحیی نژاد، گروه زنان
e-mail: sesmael@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.1.2.7]

تاموکسی فن با کلومیفن در تحریک تخمک گذاری و بارداری، بعلت مقاومت بیماران Pcos نسبت به کلومیفن و کاهش عوارض کلومیفن روی آندومتر و موکوس سرویکس و همچنین کاهش چند قلوئی و رشد فولیکولهای متعدد انجام گردید.

مواد و روشها

این مطالعه به صورت کار آزمایی بالینی در سالهای ۸۵-۱۳۸۴ بر روی ۱۵۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که حداقل ۲ مورد از علایم چاقی، هیرسوتیسم، اولیگومنوره، (Luteinizing Hormone, LH) و (Folicle Stimulating Hormone, FSH) غیر طبیعی را داشته و به مراکز ناباروری فاطمه زهرا و مهرگان شهر بابل مراجعه نمودند، انجام شد. بیماران در محدوده سنی ۳۵-۱۸ سال که حداقل ۱/۵ سال نازایی داشتند و از نظر علل مردانه، لوله ای و آندومتریوز رد شده بودند، وارد مطالعه شدند. بیماران بصورت راندوم به دو گروه تقسیم شدند و برای تحریک تخمک گذاری به یک گروه کلومیفن و گروه دیگر تاموکسی فن داده شد. در همه بیماران سطح FSH و LH اندازه گیری شد. این بیماران در روز دوم سیکل قاعدگی خود به خودی یا به دنبال تزریق پروژسترون تحت سونوگرافی واژینال قرار گرفتند (سونوگرافی Fukuda، prob 5MHZ). سپس بیماران به صورت تصادفی، یک در میان، در یکی از دو گروه قرار گرفتند به یک گروه کلومیفن با دوز ۱۰۰ میلی گرم روزانه و به گروه دیگر تاموکسی فن با دوز ۴۰ میلی گرم روزانه از روز ۲ تا ۶ سیکل قاعدگی داده شد. در صورت عدم تخمک گذاری یا بارداری، در سیکل بعد، دوز کلومیفن به ۱۵۰ میلی گرم روزانه و دوز تاموکسی فن به ۶۰ میلی گرم روزانه افزایش یافت و پس از دیدن ۳-۱ فولیکول غالب در سونوگرافی، آمپول (Human Chorionic Gonadotropin, HCG)، ۵۰۰۰ واحد عضلانی تزریق شد.

در این مطالعه تخمک گذاری بیماران با روش اندازه گیری پروژسترون، ۷ روز پس از تزریق HCG (3.0 ng/ml ≤ پژورسترون) و یا انجام سونوگرافی و وجود مایع در کلدوساک که نشان دهنده پارگی فولیکول غالب است و حاملگی نیز با اندازه گیری B HCG سرم و انجام سونوگرافی و دیدن ساک حاملگی تعریف شد. اطلاعات لازم شامل سن، مدت ناباروری، اندکس توده بدنی، نوع ناباروری، نوع درمان، نوع دارو، وقوع تخمک گذاری و بارداری در فرمهای از پیش تهیه شده ثبت گردید و توسط آزمونهای آماری T-test, Logistic regression Mann Whitney, fisher exact test, Chi-square مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و p<۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. همچنین برای بررسی همزمان متغیرها و تقسیم بندی LH, FSH مساوی یا کمتر از ۸ و بیشتر از ۸، سال ۲۵≤ سن<۲۵ سال و مدت زمان، نازایی کمتر و مساوی ۵ سال و بیشتر از ۵ سال و همچنین رژیم درمانی از مدل رگرسیون لجستیک جهت تعیین میزان تخمک گذاری و میزان باروری استفاده شد.

یافته ها

بیماران دو گروه از نظر میانگین سن، مدت ناباروری، اندکس توده بدنی، سطح FSH و LH سرم تفاوت آماری معنی داری نداشتند. میزان تخمک گذاری با تاموکسی فن۴۰، ۴۱ نفر از ۷۵ نفر (۵۴/۷٪) و با کلومیفن۱۰۰، ۴۰ نفر از ۷۵ نفر (۵۳/۳٪) بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت. میزان تخمک گذاری با تاموکسی فن۶۰، ۶۰ نفر از ۷۳ نفر (۸۲/۲٪) و با کلومیفن۱۵۰، ۴۴ نفر از ۷۰ نفر (۶۲/۹٪) بود که از نظر آماری تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود داشت (p=۰/۰۱۴). میزان حاملگی در گروه تاموکسی‌فن ۵ نفر از ۷۵ نفر (۶/۷٪) و در گروه کلومیفن ۱۰ نفر از ۷۵ نفر (۱۳/۳٪) می‌باشد که از نظر آماری اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. میانگین مدت نازایی در گروهی که باردار شدند ۲/۴±۰/۱ سال و در گروهی که باردار نشدند ۳/۶±۲/۴ سال بود که از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۰۱). همچنین میانگین سطح LH سرم در گروهی که بارداری رخ داد ۵±۲/۷ میلی واحد در میلی لیتر و در گروهی که بارداری رخ نداد ۷/۳±۴/۴ میلی واحد در میلی متر بود که از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۴۸). در مرحله اول تحریک تخمک‌گذاری (با کلومیفن ۱۰۰ و تاموکسی فن ۴۰) در ۸۱ بیمار از ۱۵۰ بیمار (۵۴/۰٪) تخمک گذاری رخ داد که سطح FSH سرم در گروهی که تخمک‌گذاری رخ داد بین ۱/۸ تا ۱۴ IU/L و میانگین (۲/۷±۶) و در گروه فاقد تخمک گذاری با میانگین (۲/۵±۴/۹) بود که از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۱). با استفاده از مدل رگرسیون لجستیک تنها اثر رژیم درمانی (تاموکسی فن ۴۰ در مقابل کلومیفن ۱۵۰) در میزان تخمک گذاری معنی دار بوده است (p=۰/۰۰۷، CI=٪۹۵ :۱/۴-۷) و سایر متغیرها در مقایسه همزمان، اثر آماری معنی داری نداشتند. در خصوص میزان باروری نیز هیچ ارتباط معنی داری دیده نشد.

بحث و نتیجه گیری

میزان تخمک گذاری در گروه تاموکسی فن ۶۰ میلی گرم (۸۲/۲٪) بالاتر از گروه کلومیفن ۱۵۰ میلی گرم، (۶۲/۹٪) می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط Nardo و همکارانش انجام شد، میزان تخمک‌گذاری در گروه تاموکسی فن ۴۰ میلی گرم (۶۲/۲٪) بالاتر از گروه کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم (۴۷/۲٪) گزارش شد (p=۰/۰۳) (۷) که مشابه یافته این مطالعه می باشد.

در مطالعه Nardo نیز میزان تخمک گذاری در گروه دریافت کننده تاموکسی فن بالاتر از کلومیفن بود (۶۷/۲٪ در مقابل ۴۲/۸٪ P=۰/۰۰۹) (۸) نتایج این مطالعه، مطابق با یافته های مطالعه ما بوده است. در مطالعه دیگری که توسط همین نویسنده انجام شد دوز تاموکسی فن ۴۰ و ۲۰ میلی گرم با کلومیفن ۱۰۰ و ۵۰ میلی گرم مقایسه شد. میزان تخمک گذاری در بیمارانیکه تاموکسی فن دریافت کردند بیش از دریافت کنندگان کلومیفن بوده است. همچنین میزان بارداری نیز در بیماران تاموکسی فن بیشتر بود ولی از نظر آمار معنی دار نبود (۷). در این مطالعه میزان تخمک گذاری در گروه تاموکسی‌فن ۴۰ میلی گرم (۵۴/۷٪) و در گروه کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم (۵۳/۳٪) بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه Boostanfar نیز میزان تخمک گذاری در گروه تاموکسی فن ۴۰ میلی گرم و کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم مشابه بود (۴۴٪ در مقابل ۴۱/۱٪) (۹) در مطالعه دیگری که توسط Boostanfor و همکاران جهت ارزیابی اثر تاموکسی فن و کلومیفن در بیماران چاق و غیر چاق با مشکل عدم تخمک گذاری با دوز ۶۰، ۴۰ و ۲۰ تاموکسی فن و ۱۵۰، ۱۰۰ و ۵۰ کلومیفن انجام شد. اختلاف معنی داری در تخمک گذاری و بارداری بین گروه تاموکسی و کلومیفن ذکر نشد،

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.1.2.7]

ولی خانمهای غیر چاق میزان تخمک گذاری بیشتری با تاموکسی فن ۲۰ نسبت به خانمهای چاق داشته اند و در بیمارانی که تخمک گذاری داشتند میزان بارداری در خانمهای چاق با تاموکسی فن بیش از کلومیفن بوده است (۱۰).

در مطالعه حاضر میزان وقوع حاملگی در دو گروه تاموکسی فن و کلومیفن اختلاف معنی‌داری نداشت (۶/۷٪ در مقابل ۱۳/۳٪ p=۰/۲۷۶). در مطالعه Beck و همکاران نیز تفاوت معنی داری بین میزان وقوع حاملگی در دو گروه کلومیفن و تاموکسی فن وجود نداشت (۱۱). در مطالعه ما میانگین مدت ناباروری در گروهی که حاملگی رخ داد (۱±۲/۴) سال بود که به طور معنی داری کمتر از گروهی بود که حاملگی رخ نداد (۲/۴±۳/۶) سال (p=۰/۰۰۱). در مطالعه Houmard و همکاران درصد حاملگی در بیماران با نازایی کمتر از ۳ سال (۹٪) به طور معنی داری بیشتر از بیماران با نازایی بیشتر از ۳ سال (۲/۲٪) بود (p<۰/۰۵) (۱۲) که این نتایج با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد. در این مطالعه FSH با مقادیر بیشترین (۱۴ میلی واحد در میلی لیتر) و کمترین (۱/۸ میلی واحد در میلی لیتر) و میانگین سرمی (۲/۷±۶) در گروهی که تخمک گذاری رخ داد (بدون توجه به نوع درمان) بالاتر از گروه فاقد تخمک گذاری با میانگین سرمی (۲/۵±۵) بود. (p=۰/۰۱۱) که این تفاوت از نظر آماری معنی دار می باشد.

در مطالعه‌ای که توسط Adriaens انجام شد، بقای فولیکولهایی که با FSH تماس نداشتند و یا فقط یکبار در اوایل کشت تماس پیدا کرده اند (۵۲٪) پائینتر از فولیکولهایی بود که به طور مداوم در تماس با FSH بودند (۹۵٪) (p<۰/۰۱) (۱۳). در مطالعهٔ ما میانگین سطح LH سرم در گروهی که بارداری رخ داد (۲/۷±۵) پائینتر از گروهی بود که بارداری رخ نداد (۴/۴±۷/۳) که از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۴۸). در مطالعه‌ای که بر روی ۲۰۱ بیمار نابارور تحت درمان با کلومیفن انجام شد و سطح LH سرم بیماران اندازه‌گیری گردید. ۱۰۵ بیمار (۵۴٪) سطح سرمی $LH \leq 7/0\ Iu/L$ داشتند که در نیـمی از آنها (۲۲/۵٪) تخمک گذاری رخ نداد (۱۴). که با نتایج مطالعه ما مطابقت دارد.

مطالعه حاضر نشان داد که میزان تخمک‌گذاری با تاموکسی فن۶۰ میلی گرم بالاتر از کلومیفن ۱۵۰ میلی گرم می‌باشد و استفاده از تاموکسی‌فن بعنوان آلترناتیو مناسب کلومیفن در تحریک تخمک‌گذاری بیماران با سندرم تخمدان پلی کیستیک پیشنهاد می‌شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات باروری و ناباروری و از خانمها ربیعیان و غفرانی قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.1.2.7]

Comparison of Tamoxifen and Clomiphene on Ovulation and Pregnancy Rates in Polycystic Ovary Syndrome Patients

S. Esmaeilzadeh (MD) [1*], M. Zeinalzadeh (MD) [2], Sh. Tehrani (MD) [3], A. Bijani (MD) [3]

1. Associate Professor of Gynecology & Obstetrics, Fatemeh Zahra Infertility & Reproductive Health Research Centre, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Assistant Professor of Gynecology & Obstetrics, Fatemeh Zahra Infertility & Reproductive Health Research Centre, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. General Practitioner

Received: July 2nd 2008, Revised: September 17th 2008, Accepted: December 3rd 2008.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Ovulation disorders are a common cause of infertility in women. A common cause of anovulation is polycystic ovarian syndrome. Anti-estrogens agents such as clomiphene citrate and tamoxifen citrate are used as first line treatment in polycystic ovary syndrome patients. About 25% of patients may resistant to clomiphene. The aim of this study was to compare the rates of ovulation and pregnancy between tamoxifen citrate and clomiphene citrate in polycystic ovary patients.

METHODS: This randomized controlled trial study was performed on 150 polycystic ovary syndrome patients referred to Fatemeh Zahra infertile center and Mehregan hospital in Babol, Iran during 2005 and 2006. Patients randomly divided into two groups and stimulation with clomiphene and tamoxifen on cycle days 2-6 was done. On first cycle, patients were treated with clomiphene (100 mg) and tamoxifen (40 mg) and on the next cycle because of no ovulation or pregnancy patients underwent clomiphene (150mg) and tamoxifen (60mg). Ovulation and pregnancy rates were compared in two groups.

FINDINGS: The rate of ovulation in the tamoxifen 40 mg (TMX) group was 41 of 75 (54.7%) and in the clomiphene citrate 100 mg (CC) group was 40 of 75 (53.3%). The rate of ovulation in the TMX group (60mg) was 60 of 73 (82.2%) and in the CC (150mg) was 44 of 70 (62.9%) (p=0.014). There were 5 pregnancies in the TMX group (6.7%) and 10 pregnancies in the CC group (13.3%) that there was not significant difference between two groups.

CONCLUSION: According to the results of this study, for increasing ovulation rate and pregnancy in polycystic ovary syndrome patients who were resistant to clomiphene, tamoxifen can be used.

KEY WORDS: *Infertility, Polycystic ovarian syndrome, Tamoxifen citrate, Clomiphene citrate, Ovulation, Pregnancy.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Gynaecology & Obstetrics, Shahid Yahyanejad Hospital, Babol, Iran
E-mail: sesmael@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.1.2.7]

References

1. Berek JB. Novak's gynecology, 13th ed, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2002; pp: 973-80, 996-1001.
2. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility, 7th ed, Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins 2005, pp: 470-85, 1015-16, 1175-205.
3. Imani B, Eijkemans My, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. Fertil Steril 2002, 77(1): 91-7.
4. Imani B, Eijkemans My, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of chance to conceive in ovulatory patients during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(5): 1617-22.
5. Wu CH. Less miscarriage in pregnancy following tamoxifen treatment of infertile patients with luteal phase dysfunction as compared to clomiphene treatment. Early Pregnancy 1997; 3(4): 301-5.
6. Annapurna V, Dhaliwal LK, Gopalan S. Effect of two anti-estrogens, clomiphene citrate and tamoxifen on cervical mucus and sperm- cervical mucus intraction. Int J Fertile Womens Med 1997; 42(3): 215-8.
7. Nardo LG. Management of anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: tamoxifen citrate on effective alternative compound to clomiphene citrate. Gynecol Endocrinol 2004; 19(5): 235-8.
8. Nardo LG, Frimley park Hosp. Camberley United Kingdom. Ovulation induction in anovulatory women with polycystic ovary syndrome: comparison between clomiphene citrate and tamoxifen citrate. Fertil Steril 2003; 80 (suppl: 3) p: S 274.
9. Boostanfar R, Jain JK, Mishell DR Jr, Paulson RJ. A prospective randomized trial comparing clomiphene citrate with tamoxifen citrate for ovulation induction. Fertil Steril 2001; 75(5): 1024-6.
10. Boostanfar R, Abbassi D, Tourgman DE, et al. The comparative efficacy of tamoxifen and clomiphene citrate in obese and non-obese anovulatory women: A prospective randomized trial. Presented at the 50th Annual Meeting of Pacific Coast Reproductive Society. April 17-21, 2002, Rancho, Mirage, California.
11. Beck JI, Boothroyd C, Proctor M, Farquhar C, Hughes E. Oral anti-oestrogens and medical adjuncts for subfertility associated with anovulation. Cochrane Database Syst Rev 2005; (1): CD002249.
12. Houmard BS, Juang MP, Soules MR, Fujimoto VY. Factors influencing pregnancy rates with a combined clomiphene citrate/gonadotropin protocol for non- assisted reproductive technology fertility treatment. Fertil Steril 2002: 77(2): 384-8.
13. Adriaens I, Cortvrinelt R, Smitz J. Differential FSH exposure in preantral follicle culture has marked effects on folliculogensis and oocyte developmental competence. Hum Reprod 2004; 19(2): 398-408.
14. Imani B, Eijkemans MJ, Te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(7): 2361-5.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1388.11.1.2.7]