

## تأثیر زمان تجویز کلومیفن بر رشد فولیکول و آندومتر، تخمک‌گذاری و بارداری در بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان

### چکیده

دریافت: ۱۳۹۵/۰۴/۰۹ ویرایش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰ پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۷ آنلاین: ۱۳۹۵/۱۲/۲۸

**زمینه و هدف:** کلومیفن سبب سببیت در القای تخمک‌گذاری بسیار موفق است، ولی معمولاً اختلافی بین میزان تخمک‌گذاری و حاملگی وجود دارد. اگر درمان در پیش از سیکل اخیر شروع شود این اثر منفی ممکن است کاهش یابد. از این رو مطالعه حاضر با هدف مقایسه زمان شروع کلومیفن سببیت در فاز لوتال و روز سوم قاعدگی و اثر آن بر رشد فولیکول تخمدانی، ضخامت آندومتر و میزان تخمک‌گذاری و بارداری انجام گردید.

**روش بررسی:** در این کارآزمایی بالینی ۱۱۵ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که به مرکز نازایی فاطمه‌الزهرا بابل از فروردین ماه سال ۱۳۹۱ به مدت یک‌سال مراجعه نمودند، به‌طور متوالی در دو گروه قرار گرفتند. در یک گروه کلومیفن سببیت ۱۰۰ mg روزانه به مدت پنج روز از روز اتمام مدروکسی پروژسترون و در گروه دیگر کلومیفن سببیت از روز سوم پریود پس از دریافت مدروکسی پروژسترون تجویز شد. سپس رشد فولیکول تخمدانی، ضخامت آندومتر و میزان تخمک‌گذاری و بارداری در دو گروه مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** نتایج به‌دست آمده نشان داد که در گروه تجویز زودتر ۱۴ نفر (۶۳/۶٪) از بیمارانی که فولیکول غالب تشکیل دادند باردار شدند که در گروه تجویز دیرتر هشت نفر (۳۶/۴٪) بوده است که از لحاظ آماری تفاوت معناداری با هم داشتند ( $P < 0/001$ ). ولی از نظر تعداد فولیکول، ضخامت آندومتر، میزان بارداری تفاوت آماری معناداری دیده نشد. وقوع بارداری در گروه تجویز زودرس کلومیفن ۲۵/۵٪ و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن ۱۳/۳٪ بود ( $P = 0/882$ ). **نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه شروع درمان با کلومیفن سببیت در فاز لوتال در صورتی که منجر به ساختن فولیکول غالب شود میزان وقوع بارداری موفق بیشتر می‌باشد.

**کلمات کلیدی:** نازایی، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کلومیفن سببیت، تخمک‌گذاری، میزان بارداری.

مهتاب زینال‌زاده<sup>۱</sup>

یوسف‌رضا یوسف نیا پاشا<sup>۲</sup>

زینت‌السادات بوذری<sup>۳\*</sup>

محلته مهدوی<sup>۴</sup>

مژگان نجمی‌راد<sup>۵</sup>

۱- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۲- مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۳- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات بهداشت باروری و ناباروری، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۴- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۵- واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت‌الله روحانی بابل، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

\* نویسنده مسئول: بابل، خیابان گنج افروز، بیمارستان آیت‌الله روحانی.

تلفن: ۲۲۳۸۲۶۴-۰۱۱۱

E-mail: Z\_b412003@yahoo.com

### مقدمه

تخمندان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی مشخص می‌شود.<sup>۱</sup> از درمان‌های رایج و خط اول درمان در بیماران با تخمدان پلی‌کیستیک و عدم تخمک‌گذاری استفاده از کلومیفن سببیت می‌باشد که حدود ۷۵ تا ۸۰٪ بیماران به این درمان پاسخ می‌دهند.<sup>۲-۴</sup> اگرچه کلومیفن سببیت در القای تخمک‌گذاری بسیار موفقیت‌آمیز است، اما بین تخمک‌گذاری و میزان بارداری اختلاف وجود دارد که تا حدودی به دلیل اثرات آنتی‌استروژنیک محیطی کلومیفن سببیت در سطح آندومتر و مخاط گردن رحم، ترشح زیاد LH و یا به دلیل اثرات منفی

عدم تخمک‌گذاری تقریباً عامل ۴۰٪ نازایی زنان می‌باشد که بسیاری از این زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشند.<sup>۱</sup> سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یکی از شایعترین مشکلات آندوکروینی در زنان سنین باروری می‌باشد که در ۱۲-۴٪ موارد اتفاق می‌افتد،<sup>۲</sup> که با قاعدگی‌های نامنظم به‌دنبال دوره‌هایی از قاعدگی‌های طبیعی، هیپراندرژیسم با درجات مختلفی از هیپرسوتیسم، ریزش مو و حتی

روتدرام یعنی وجود دو معیار از سه معیار: سیکل قاعدگی نامنظم (آمنوره یا الیگومنوره)، شواهد بالینی یا بیوشیمیایی هایپرآندروژنیسم و شواهد سونوگرافیک تخمدان پلی کیستیک، داده شده است.<sup>۱۱</sup> بیماران انتخاب شده سن کمتر از ۳۵ سال، با مدت نازایی کمتر از پنج سال، هسیتروسالپنژوگرافی و اسپرموگرام نرمال یا در حد تلقیح داخل رحمی داشتند و در مرکز برای اولین بار تحت درمان القا تخمک گذاری قرار می گرفتند و سابقه مصرف گنادوتروپین ها را نداشتند.

بیمارانی که به علت سایر علل مثل عامل مردانه، آندومتریوز و یا مشکل انسداد روده‌ای ناباروری داشتند وارد مطالعه نشدند. به همه بیماران در هر دو گروه از روز ۱۴ پیروید ۱۰ mg قرص مدروکسی پروژسترون استات محصول داروسازی ابوریحان داده شد. سپس بیماران به طور متوالی در دو گروه تحت عنوان: گروه تجویز زودرس کلومیفن و گروه تجویز دیرتر کلومیفن تقسیم شدند. گروه تجویز زودرس، قرص کلومیفن را با دوز ۱۰۰ mg (محصول داروسازی ایران هورمون) به صورت روزانه از روز اتمام مدروکسی پروژسترون برای پنج روز دریافت کردند و در گروه تجویز دیرتر، کلومیفن از روز سوم پیروید پس از دریافت مدروکسی پروژسترون (۱۰۰ mg کلومیفن روزانه به مدت پنج روز دریافت می کنند) (روش متداول).

برای تمام بیماران در روز ۱۱ سیکل، سونوگرافی ترانس واژینال (توسط یک متخصص زنان با فلوشیب نازایی) انجام شد و بر اساس اندازه فولیکول تا فولیکول بزرگتر از ۱۸ mm سونوگرافی ممکن است تکرار شود. در سونو ترانس واژینال، متوسط اندازه فولیکول و ضخامت آندومتر در هنگام فولیکول غالب (۱۸ mm) مورد ارزیابی قرار گرفت.

تزریق گنادوتروپین جفتی انسانی (شرکت دارو پخش)، ۱۰ هزار واحد به صورت عضلانی در صورتی که حداقل یک فولیکول به اندازه بیشتر از ۱۸ mm داشت انجام شد. سطح گنادوتروپین جفتی انسانی، ۱۶ روز پس از تزریق گنادوتروپین جفتی انسانی در صورتی که قاعدگی رخ ندهد برای تشخیص بارداری اندازه گیری شد. سپس نتایج اولیه شامل میزان رشد فولیکول ها و تعداد فولیکول های غالب و ضخامت آندومتر و نتایج ثانویه شامل وقوع حاملگی و سقط در دو گروه با هم مقایسه شدند.

کلومیفن سترات بر روی اووسیت و یا سلول های گرانولوزا می باشد که نیمه عمر به نسبت طولانی کلومیفن می تواند توجه کننده این اثرات منفی کلومیفن باشد.<sup>۷</sup> بنابراین شروع دیر درمان با کلومیفن در سیکل می تواند موجب حساسیت بیشتر دوره پیش از لانه گزینی گردد. تعدادی از مطالعات نشان می دهد میزان حاملگی وقتی کلومیفن سترات در روز اول سیکل شروع شود نسبت به اینکه روز پنج سیکل شروع شود بیشتر است.<sup>۹</sup> و مطالعاتی شروع کلومیفن را پیش از شروع سیکل جدید پیشنهاد دادند و با توجه به اینکه که بیشتر بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک، قاعدگی های نامنظم دارند، در این روش می توان در همان اولین ویزیت درمان را شروع کرد و به این وسیله از دفعات ویزیت و سونو و در نتیجه هزینه ها کاست.<sup>۱۰،۱۱</sup>

از آنجایی که نتایج بررسی ها در مورد زمان شروع کلومیفن در سیکل قاعدگی و اثر آن بر رشد فولیکول تخمدانی، ضخامت آندومتر و میزان تخمک گذاری و بارداری متفاوت است،<sup>۱۱</sup> بنابراین مطالعه حاضر با هدف مقایسه زمان شروع کلومیفن سترات در فاز لوتال و روز سوم قاعدگی و اثر آن بر رشد فولیکول تخمدانی، ضخامت آندومتر و میزان تخمک گذاری و بارداری انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی ابتدا بر روی ۱۹۴ بیمار با سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مراجعه کننده به مرکز نازایی فاطمه الزهرا شهرستان بابل در سال ۱۳۹۱ که کاندید تلقیح داخل رحمی بودند، انجام شد که از این تعداد، ۲۳ مورد به علت لغو سیکل (سه مورد خونریزی واژینال، دو مورد به علت هیپر استیمولیشن و ۱۷ مورد عدم رشد فولیکول غالب و یک مورد کیست) که از مطالعه خارج شدند و بررسی ها بر روی ۱۷۱ بیمار انجام شد. در روز سوم سیکل، سونوگرافی واژینال انجام شد و تمامی فولیکول های آنترال در هر دو تخمدان شمارش گردید و قطر متوسط تخمدان از اندازه گیری دو قطر عمود بر هم در نمای ساژیتال محاسبه شد. (افرادی که  $FSH \geq 14$  Iu/ml پایه داشته، پاتولوژی مشخص تخمدان و یا فقط یک تخمدان داشتند از مطالعه حذف شدند). در نهایت ۱۱۵ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک وارد مطالعه شدند. تشخیص با سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بر اساس معیار

وقوع بارداری در گروه تجویز زودرس کلومیفن ۲۵/۵٪ و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن ۱۳/۳٪ بود که هر چند در گروه تجویز زودرس کلومیفن این میزان بیشتر اما این تفاوت معنادار نبود. نتایج به دست آمده نشان داد که در گروه تجویز زودرس کلومیفن ۱۴ نفر (۶۳/۶٪) از بیمارانی که فولیکول غالب تشکیل دادند باردار شدند که در گروه تجویز دیرتر کلومیفن هشت نفر (۳۶/۴٪) بود که از لحاظ آماری تفاوت معناداری با هم داشتند ( $P < 0/001$ ). یک مورد سقط پس از بارداری در گروه تجویز زودرس کلومیفن و یک مورد در گروه تجویز دیرتر کلومیفن داشته که تفاوت معناداری نداشتند.

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که وقوع بارداری در بیمارانی که فولیکول غالب داشتند در گروهی که کلومیفن سیترات را زودتر شروع کردند بیشتر از بیمارانی است که کلومیفن را دیرتر شروع کردند، می‌باشد ولی اختلاف معناداری در تعداد و میانگین اندازه فولیکول غالب، ضخامت آندومتر، تعداد سقط و تعداد بارداری دیده نشد. در مطالعه Badawy و همکارانش که بر روی ۲۱۲ بیمار با سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شد تعداد کل فولیکول و فولیکول بزرگتر از ۱۸ mm در طول تحریک تخمدان در گروه تجویز زودرس کلومیفن به‌طور چشمگیری بیشتر بوده است.<sup>۱۰</sup> در مطالعه Farhi که بر روی ۲۰۹ بیمار با سندرم تحریک بیش از حد تخمدان انجام شد به این نتیجه رسیدند که وقتی درمان دیرتر

مطالعه حاضر پس از کسب تاییدیه از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل در سامانه مطالعات کارآزمایی بالینی ایران با شماره IRCT2016052125292N4 ثبت گردید.

### یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۱۱۵ خانم نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد. بیماران به دو گروه تحت عنوان تجویز زودرس کلومیفن و گروه تجویز دیرتر کلومیفن که شامل ۶۰ بیمار و گروه دوم تجویز زودرس کلومیفن که شامل ۵۵ بیمار بودند تقسیم شدند. در دو گروه تحت درمان بین متغیرهای سن، توده بدنی و مدت ناباروری تفاوت آماری معناداری وجود نداشت (جدول ۱).

۳۶/۴٪ از بیماران گروه تجویز زودرس کلومیفن موفق به ساخت فولیکول غالب شدند در حالی که ۶۰٪ از گروه تجویز دیرتر کلومیفن فولیکول غالب ساختند که این تفاوت از لحاظ آماری معنادار بود ( $P = 0/011$ ). نتایج به دست آمده نشان داد که میانگین فراوانی تعداد فولیکول غالب در گروه تجویز زودرس کلومیفن  $1/25 \pm 0/44$  و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن  $1/25 \pm 0/43$  بوده که تفاوت معناداری با هم نداشتند. هشت نفر (۱۴/۵٪) از بیماران گروه تجویز زودرس کلومیفن پس از دریافت کلومیفن کیست تشکیل دادند در حالی که هیچ یک از بیماران گروه تجویز دیرتر کلومیفن کیست تشکیل نشد. میانگین ضخامت آندومتر و میانگین اندازه فولیکول غالب در دو گروه تفاوت معناداری نداشت (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین سن، توده بدنی، مدت ناباروری، ضخامت آندومتر و اندازه فولیکول غالب در دو گروه با تجویز زودرس و دیرتر و درصد فراوانی وقوع بارداری در بیمارانی که فولیکول غالب تشکیل داده‌اند

P	گروه با تجویز زودرس کلومیفن	گروه با تجویز دیرتر کلومیفن
۰/۰۵۶	۲۲/۳±۲۰/۹۵	۲۳/۲±۴/۴۵۱
۰/۲۴	۲۶/۴±۳۷/۹۹	۲۵/۴±۳۵/۲۴
۰/۰۸۱	۱/۱±۷۶/۱۳	۲/۱±۱۳/۱۰۶
۰/۰۵۹	۶/۱±۸۵/۵۰۷	۷/۱±۲۵/۶۹۱
۰/۸۶	۱۹/۱±۶۳/۷۶۷	۱۹/۱±۵۵/۲۳۴
<۰/۰۰۱	۸(۳۶/۴)	۱۴(۶۳/۶)
	۲۸(۸۲/۴)	۶(۱۷/۶)

\*آزمون آماری: Student's t-test.  $P < 0/05$  معنادار در نظر گرفته شد.

این مطالعات متفاوت می‌باشد. در مطالعه حاضر میانگین ضخامت آندومتر در گروه تجویز زودرس کلومیفن  $7/52 \pm 1/691$  و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن  $6/85 \pm 1/507$  بوده است که تفاوت معنادار نبوده است. در مطالعه Badawy نیز مشابه مطالعه ما تفاوت ضخامت آندومتر بین دو گروه معنادار نبوده است.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Mohyeldine ضخامت آندومتر در گروه تجویز زودرس کلومیفن بیشتر بوده است. البته در این مطالعه در گروه تجویز دیرتر کلومیفن کلومیفن در روز دو قاعدگی شروع شده بود.<sup>۱۴</sup> در مطالعه Triwitayakorn, Wu, Biljan نیز تفاوت ضخامت آندومتر بین دو گروه معنادار نبوده است.<sup>۱۳، ۱۷</sup> در مطالعه حاضر میزان سقط در دو گروه مشابه بود و از هر گروه یک مورد سقط در بین حاملگی‌های رخ داده گزارش شد. در مطالعه Badawy نیز مشابه مطالعه حاضر تفاوتی بین وقوع سقط در دو گروه مشاهده نشد.<sup>۱۰</sup>

بنابراین می‌توان به‌عنوان یک روش درمانی مناسب در بیماران مبتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان مدنظر قرار گیرد. از آنجایی که در مطالعات مختلف جهت تجویز زودتر کلومیفن سیترات از زمان‌های متفاوت استفاده شده بود پیشنهاد می‌شود که در این زمینه مطالعات دیگری با حجم نمونه بیشتری انجام شود شاید در میزان میانگین ضخامت آندومتر و اندازه فولیکول غالب و وقوع بارداری اختلاف معنادار گردد.

تجویز کلومیفن سیترات در فاز لوتئال در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با ساخت فولیکول غالب کمتری همراه بوده ولی با وقوع بارداری بیشتری همراه می‌باشد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی اثر تجویز کلومیفن سیترات در فاز لوتئال بر روی تحریک تخمک‌گذاری در بیماران PCOS" می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بابل و همکاری واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان روحانی بابل انجام شده است.

آغاز می‌شود (۲۹-۷ روز پس از قاعدگی) در مقایسه با شروع درمان زودتر فولیکول غالب بیشتری وجود دارد<sup>۱۲</sup> که این اختلاف می‌تواند در هر دو مطالعه به علت حجم نمونه بیشتر در این مطالعات باشد. در مطالعه Triwitayakorn بر روی ۳۳ بیمار نتیجه این شد که شروع کلومیفن در روز ۵-۷ قاعدگی در مقایسه با روز ۹-۵ تفاوتی بر روی تعداد فولیکول غالب ندارد.<sup>۱۳</sup> Biljan و همکارانش در مطالعه خود که بر روی ۲۲۳ زن نابارور انجام دادند به این نتیجه رسیدند که تجویز کلومیفن در روز اول قاعدگی نسبت به روز پنج قاعدگی نتایج بهتری از نظر رشد فولیکول دارد.<sup>۷</sup> Mohyeldine و همکارانش به این نتیجه رسیدند که تجویز کلومیفن در فاز لوتئال رشد فولیکول بیشتری به همراه دارد.<sup>۱۴</sup> تفاوت در نتایج فوق می‌تواند ناشی از تفاوت در تعداد نمونه یا در زمان تجویز کلومیفن سیترات باشد. در مطالعه حاضر وقوع بارداری در گروه تجویز زودرس کلومیفن  $25/5\%$  و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن  $13/3\%$  بوده است که هر چند در گروه تجویز زودرس کلومیفن این میزان بیشتر اما این تفاوت معنادار نبوده است.

در مطالعه Badawy نیز مشابه مطالعه ما وقوع بارداری در گروه تجویز زودرس کلومیفن  $20/9\%$  و در گروه تجویز دیرتر کلومیفن  $15/7\%$  بوده است. اما این تفاوت معنادار نبوده است.<sup>۱۰</sup> در مطالعه Farhi و همکارانش که در سال ۲۰۱۰ انجام شد تجویز کلومیفن سیترات بدون توجه به زمان قاعدگی در مقایسه با روز پنجم قاعدگی روی میزان وقوع بارداری تاثیری نداشت.<sup>۱۱</sup> در مطالعه Dehbashi تجویز زود هنگام کلومیفن با میزان بیشتری از بارداری همراه بوده است.<sup>۹</sup> Mohyeldine و همکارانش به این نتیجه رسیدند که تجویز کلومیفن در فاز لوتئال تاثیری روی میزان وقوع بارداری ندارد.<sup>۱۴</sup> Biljan و همکارانش بیان داشتند که تجویز کلومیفن در روز اول قاعدگی نسبت به روز پنج با میزان بارداری بیشتر همراه است.<sup>۷</sup> تفاوت در میزان وقوع بارداری در مطالعات پیشین و مطالعه حاضر می‌تواند ناشی از تفاوت در زمان تجویز کلومیفن سیترات باشد که در

## References

1. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):569-74.
2. Kent SC, Legro RS. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Adolesc Med* 2002;13(1):73-88.
3. Meas T, Chevenne D, Thibaud E, Léger J, Cabrol S, Czernichow P, et al. Endocrine consequences of premature pubarche in post-pubertal Caucasian girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;57(1):101-6.

4. Ehrmann DA, Sturis J, Byrne MM, Karrison T, Rosenfield RL, Polonsky KS. Insulin secretory defects in polycystic ovary syndrome. Relationship to insulin sensitivity and family history of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1995;96(1):520-7.
5. Homburg R. Clomiphene citrate-end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005;20(8):2043-51.
6. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2004;81(5):1187-93.
7. Biljan MM, Mahutte NG, Tulandi T, Tan SL. Prospective randomized double-blind trial of the correlation between time of administration and antiestrogenic effects of clomiphene citrate on reproductive end organs. *Fertil Steril* 1999 Apr;71(4):633-8.
8. Wu CH, Winkel CA. The effect of therapy initiation day on clomiphene citrate therapy. *Fertil Steril* 1989;52(4):564-8.
9. Dehbashi S, Vafaei H, Parsanezhad MD, Alborzi S. Time of initiation of clomiphene citrate and pregnancy rate in polycystic ovarian syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2006;93(1):44-8.
10. Badawy A, Inany H, Mosbah A, Abulatta M. Luteal phase clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. *Fertil Steril* 2009;91(3):838-41.
11. Yamamoto M, Feigenbaum SL, Crites Y, Escobar GJ, Yang J, Ferrara A, et al. Risk of preterm delivery in non-diabetic women with polycystic ovarian syndrome. *J Perinatol* 2012;32(10):770-6.
12. Farhi J, Orvieto R, Homburg R. Administration of clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome, without inducing withdrawal bleeding, achieves comparable treatment characteristics and outcome. *Fertil Steril* 2010;93(6):2077-9.
13. Triwitayakorn A, Suwajanakorn S, Triratanachat S, Sampatanukul P, Pruksananonda K, Serepapong W. Effects of initiation day of clomiphene citrate on the endometrium of women with regular menstrual cycles. *Fertil Steril* 2002;78(1):102-7.
14. Mohyeldine AM. Early use of clomiphene citrate for induction of ovulation in patients with poly-cystic ovary syndrome (PCOS), 2010.

## Effect of the time in administration of clomiphene on follicular growth, endometrium and pregnancy rates in PCOS patients

### Abstract

Received: 29 Jun. 2016 Revised: 10 Mar. 2017 Accepted: 17 Mar. 2017 Available online: 18 Mar. 2017

Mahtab Zeinalzadeh M.D.<sup>1</sup>  
Yousefreza Yousefnia pasha  
M.D.<sup>2</sup>  
Zinatossadat Bouzari M.D.<sup>3\*</sup>  
Mohadese Mahdavi M.D.<sup>4</sup>  
Mojgan Naeimi Rad M.Sc.<sup>5</sup>

1- Infertility and Reproductive  
Health Research Center, Health  
Research Institute, Babol University  
of Medical Sciences, Babol, Iran.

2- Infertility and Reproductive  
Health Research Center, Health  
Research Institute, Babol University  
of Medical Sciences, Babol, Iran.

3- Cellular & Molecular Biology  
Research Center, Infertility and  
Reproductive Health Research  
Center, Health Research Institute,  
Babol University of Medical  
Sciences, Babol, Iran.

4- Student Committee Research,  
Babol University of Medical  
Sciences, Babol, Iran.

5- Clinical Research Development  
Unit of Rouhani Hospital, Babol  
University of Medical Sciences,  
Babol, Iran.

**Background:** Clomiphene citrate is very successful in inducing ovulation; there is usually a discrepancy between ovulation and pregnancy rate. If treatment is started early in the cycle this negative effect is reduced. The aim of this study was to investigate the effect of the time of administration of clomiphene citrate on follicular growth, endometrial thickness and ovulation and pregnancy rates in PCOS (Polycystic ovary syndrome) patients.

**Methods:** This randomized controlled trial study was performed on 115 PCOS (Polycystic ovary syndrome) women in Fateme Zahra Fertility and Infertility Research Health Center in April 2012. Patients randomly divided into two groups. Patients in the early group (No. 55) received 100 milligrams of clomiphene citrate tablet daily starting the next day after finishing medroxyprogesterone acetate tablet for 5 day, whereas the patient in the late group (No. 60) received 100 milligrams of clomiphene citrate tablet daily for 5 day starting on day 3 of the menstrual cycle. Then on follicular growth, endometrial thickness and ovulation and pregnancy rates by SPSS software, version 16 (Armonk, NY, USA) were compared in two groups.

**Results:** 36.4% of patients of early administration of clomiphene and 60% of patients in the later administration of Clomiphene were able to build dominant follicle. This difference was statistically significant ( $P < 0.011$ ). There was no statistically significant difference between the two groups on age, body mass index, duration of infertility. Findings showed that in the early group 14 (63.6%) and in the late groups 8 (36.4%) women who made dominant follicle, were pregnant. There was significant difference between these two groups ( $P < 0.001$ ). But, in the number of follicles, endometrial thickness and pregnancy rate, there were no significant difference. In the early administration of clomiphene, the pregnancy rate was 25.5%. However in the later administration of clomiphene it was 13.3% ( $P = 0.882$ ).

**Conclusion:** According to the results of this study, if the dominant follicle was made, with administration of clomiphene citrate in luteal phase the incidence of successful pregnancy is higher.

**Keywords:** clomiphene, infertility, ovulation, polycystic ovary syndrome, pregnancy rate.

\* Corresponding author: Rouhani  
Hospital, Ganafrouz St., Babol, Iran.  
Tel: +98- 111- 2238264  
E-mail: Z\_b412003@yahoo.com