

## نقش سطح سرمی تستوسترون به عنوان یک فاکتور پیشگویی کننده در پاسخ به درمان با کلومیفن در ناباروری مردان

دکتر کامیار اقبالی<sup>۱</sup>، دکتر مسعود عیسی پور<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا حاکمی<sup>۱</sup>، دکتر ندا داوربازی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> استادیار ارولوژی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

<sup>۲</sup> پزشک عمومی

نشانی نویسنده مسؤول: مشهد، خیابان دکتر چمران، خیابان گلستان شرقی، بیمارستان آریا، دکتر کامیار اقبالی

E-mail: keqbali@gmail.com

وصول: ۸۶/۱۱/۲۹، اصلاح: ۸۷/۱/۲۶، پذیرش: ۸۷/۳/۴

### چکیده

**زمینه و هدف:** رایج ترین داروی مصرفی در ناباروری ایدیوپاتیک مردان، کلومیفن می باشد که نتایج درمانی آن متفاوت بوده و معیار قابل اعتباری جهت پیشگویی نتیجه درمان ارائه نشده است. لذا این مطالعه به منظور بررسی ارتباط بین سطح سرمی تستوسترون توتال صبحگاهی قبل از درمان با تغییرات ایجاد شده در اسپرموگرام بعد از درمان با کلومیفن انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده و بر روی ۱۷۲ مرد مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک، از سال ۱۳۸۰ لغایت ۱۳۸۵ در شهر مشهد انجام شده است. تمامی بیماران علاوه بر پُر کردن پرسشنامه اطلاعات دموگرافیک و آزمایش اسپرموگرام، بر اساس میزان تستوسترون توتال سرمی، به ۶ گروه تقسیم گردیدند. سپس تغییرات ایجاد شده در پارامترهای اسپرموگرام قبل و بعد از درمان با کلومیفن در هر گروه، با نرم افزار SPSS و آنالیز واریانس و فیشر تجزیه و تحلیل شد.

**یافته ها:** بیماران مورد مطالعه دارای میانگین سنی ۳۱ سال و میانگین تستوسترون سرمی ۳۶۱/۳ نانوگرم در دسی لیتر بودند. به طور کلی در ۱۲۵ بیمار (۷۲/۷ درصد)، بعد از تجویز کلومیفن بهبودی در تعداد کل اسپرم های متحرک عملکردی ملاحظه شد. در بیمارانی که سطح تستوسترون سرمی قبل از درمان آنان بین ۲۰۰ تا ۵۰۰ نانوگرم در دسی لیتر بود، بهبودی قابل توجه در اسپرموگرام ملاحظه گردید ( $P \leq 0/031$ ).

**نتیجه گیری:** بر اساس یافته های این مطالعه می توان نتیجه گرفت که میزان تستوسترون توتال سرمی صبحگاهی قبل از درمان، می تواند معیاری جهت پیشگویی نتیجه درمان با کلومیفن در ناباروری ایدیوپاتیک مردان باشد. (مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۵/ شماره ۱/ صص ۲۵-۲۰).

**واژه های کلیدی:** اسپرموگرام؛ کلومیفن؛ ایدیوپاتیک؛ ناباروری؛ تستوسترون.

### مقدمه

آن در جوامع توسعه یافته، به علت افزایش سن ازدواج و همچنین به تأخیر انداختن اولین حاملگی توسط والدین، در حال افزایش باشد (۲). عامل ناباروری در ۲۰ درصد موارد در مردها و در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد، در زوجین

ناباروری عبارت است از عدم حصول حاملگی پس از یک سال مقاربت بدون جلوگیری، که در ۱۵ درصد زوج ها دیده می شود (۱) و به نظر می رسد که بروز

می باشد که به طور توأم دچار اختلال می باشند (۳). عوامل متعددی باعث ناباروری در مردان می شود. فرم ایدیوپاتیک، شایع ترین علت ناباروری در مردان می باشد (۴).

ناباروری ایدیوپاتیک مردان به مواردی اطلاق می - گردد که در زوجی نابارور، در بررسی کلینیکی، رادیولوژیکی و آزمایشگاهی جنس مؤنث، نکته پاتولوژیکی مشاهده نشود و در بررسی جنس مذکر، اختلال در یکی از پارامترهای اسپرموگرام دیده شود اما در بررسی کلینیکی و سایر آزمایشات نکته غیرطبیعی مشاهده نگردد (۳). ۲۵ درصد مردان نابارور، مبتلا به فرم ایدیوپاتیک می باشند (۳). فرم ایدیوپاتیک ناباروری مردان، فاقد درمان اختصاصی بوده و باید از درمان های تجربی و یا روش های کمک باروری (A.R.T=Assisted Reproductive Technology) بهره جست.

قبل از شروع هرگونه درمانی، با توجه به هزینه و موفقیت و عارضه بالای روش های کمک باروری و همچنین غیرقطعی بودن پاسخ درمان های تجربی، می بایستی زوجین را در مورد انتخاب روش درمانی مورد مشاوره قرار داد (۵). رایج ترین درمان تجربی، تجویز کلومیفن به مدت حداقل ۳ تا ۶ ماه و با دوز روزانه ۲۵ میلی گرم می باشد (۶). کلومیفن با دوزهای پایین (۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم) یک داروی آنتی استروژن می باشد که با مهار گیرنده های استروژنی، باعث افزایش هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس و به دنبال آن افزایش ترشح گونادوتروپین ها از هیپوفیز و نهایتاً افزایش تستوسترون از سلول های لیدیک بیضه می گردد (۷). ولی در دوزهای بالا (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم) دارای اثر استروژنیک خفیف می باشد (۸).

### مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی قبل و بعد از درمان بر روی مردان مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک در بین سال های ۱۳۸۰ لغایت ۱۳۸۵ در کلینیک اورولوژی بیمارستان های دانشگاه آزاد اسلامی مشهد صورت گرفته است. در زوجین نابارور پس از اطمینان از سالم بودن جنس مؤنث توسط متخصص زنان، به طور متوسط ۳ آزمایش اسپرموگرام با فواصل ۲ ماهه و رعایت ۳ تا ۵ روز عدم مقاربت در مردان انجام شد و در صورت وجود اختلال در هریک از پارامترهای اسپرموگرام (تعداد، حرکت و شکل) و عدم یافتن نکته پاتولوژیک در معاینه بالینی بیماران، وارد مرحله بعدی بررسی می شدند. سپس در تمامی مردان مورد مطالعه، آزمایشات سرولوژیک و

قبل از شروع هرگونه درمانی، با توجه به هزینه و موفقیت و عارضه بالای روش های کمک باروری و همچنین غیرقطعی بودن پاسخ درمان های تجربی، می بایستی زوجین را در مورد انتخاب روش درمانی مورد مشاوره قرار داد (۵). رایج ترین درمان تجربی، تجویز کلومیفن به مدت حداقل ۳ تا ۶ ماه و با دوز روزانه ۲۵ میلی گرم می باشد (۶). کلومیفن با دوزهای پایین (۲۵ تا ۱۰۰ میلی گرم) یک داروی آنتی استروژن می باشد که با مهار گیرنده های استروژنی، باعث افزایش هورمون آزادکننده گونادوتروپین (GnRH) از هیپوتالاموس و به دنبال آن افزایش ترشح گونادوتروپین ها از هیپوفیز و نهایتاً افزایش تستوسترون از سلول های لیدیک بیضه می گردد (۷). ولی در دوزهای بالا (۱۰۰ تا ۲۰۰ میلی گرم) دارای اثر استروژنیک خفیف می باشد (۸).

بهترین معیار جهت تعیین اثربخشی هر روش در درمان ناباروری، مقایسه میزان بروز حاملگی بعد از درمان، با میزان رخداد حاملگی به طور خودبخودی، یعنی ۱ درصد در هر ماه می باشد (۹). ولی در بسیاری از موارد،

جهت بررسی تأثیر کلومیفن، پارامترهای آخرین اسپرموگرام قبل از درمان با اسپرموگرام بعد از درمان مورد مقایسه قرار گرفتند. علاوه بر مطالعه و مقایسه پارامترهای معمولی اسپرموگرام (حجم، تعداد، تحرک و شکل اسپرم) جهت سهولت در نتیجه‌گیری و بحث، فرآیند کلی آزمایش اسپرموگرام یعنی تعداد کل اسپرم‌های متحرک عملکردی (Total Motil Functional Sperm = T.M.F.S) نیز مورد بررسی قرار گرفت. محاسبه تعداد کل اسپرم‌های متحرک عملکردی به طریق زیر صورت می‌گیرد:

(درصد اشکال نرمال اسپرموگرام × درصد تحرک اسپرموگرام) × تعداد کل اسپرم نمونه به میلیون = T.M.F.S.

جهت بررسی تغییرات ایجاد شده در پارامترهای اسپرموگرام از آزمون تی و برای مقایسه نتایج درمانی در گروه‌های سنی مختلف، از آنالیز واریانس و آزمون فیشر استفاده گردید.

### یافته‌ها

در این مطالعه، ۱۷۲ بیمار با میانگین سنی ۳۱ و انحراف معیار ۶/۲ سال مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سطح سرمی تستوسترون تام صبحگاهی بیماران ۳۶۱/۳ با انحراف معیار ۱۴۶/۸ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در ۱۲۵ بیمار (۷۲/۷ درصد)، میزان T.M.F.S بعد از درمان با کلومیفن افزایش یافت. ابتدا بدون توجه به سطح سرمی تستوسترون و سن بیماران، تغییرات ایجاد شده در پارامترهای اسپرموگرام بعد از درمان با کلومیفن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت (جدول ۲). میانگین حجم مایع سمینال، بعد (۳/۱۹ ± ۱/۵۱) و قبل (۲/۹۷ ± ۱/۲۴) از درمان تغییر قابل‌توجهی نمود (P=۰/۰۶۷) در حالی‌که میانگین سایر پارامترهای اسپرموگرام یعنی تعداد کل

هورمونال از قبیل قند، اوره، کلتترول، تری‌گلیسیرید، CBC، کامل ادرار، LH، FSH، LTH و تستوسترون تام سرم انجام شد.

معیار ورود بیماران به مطالعه شامل موارد زیر بوده است: ناباروری، طبیعی بودن معاینه فیزیکی مردان، طبیعی بودن تمام بررسی‌های آزمایشگاهی (به استثنای تستوسترون) و اختلال در پارامترهای اسپرموگرام.

قبل از شروع درمان، تمامی بیماران در رابطه با روش درمان و عوارض آن توجیه شدند و پس از اخذ رضایت نامه کتبی از کلیه بیماران داوطلب، درمان با کلومیفن شروع گردید. بیماران به مدت ۴ ماه تحت درمان با کلومیفن (ساخت ایران هورمون) با دوز شبانه ۲۵ میلی‌گرم و ۲۵ روز در هر ماه قرار گرفتند. پس از اتمام درمان، مجدداً آزمایش اسپرموگرام در تمامی بیماران صورت گرفت. تمامی آزمایشات اسپرموگرام بیماران در یک آزمایشگاه و به روش میکروسکوپی و توسط یک متخصص علوم آزمایشگاهی شاغل در بخش ناباروری مشهد انجام شد.

آزمایشات هورمونی و بویژه تستوسترون تام سرمی بیماران، بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح و با استفاده از کیت Spectria محصول کشور فنلاند و با روش رادیویمونواسی اندازه‌گیری گردید. محدوده نرمال تستوسترون تام، با استفاده از کیت فوق ۷۵۰-۲۵۰ نانوگرم در دسی‌لیتر گزارش گردید. در تمامی بیماران، پرسشنامه‌ای مشتمل بر اطلاعات دموگرافیک و میزان تستوسترون تام صبحگاهی، آخرین آزمایش اسپرموگرام قبل از درمان و اسپرموگرام بعد از درمان تکمیل گردید. بیماران بر اساس سطح تستوسترون صبحگاهی به شش گروه زیر تقسیم گردیدند (جدول ۱).

جدول ۱: مختصات سطح سرمی تستوسترون و تعداد بیماران در گروه‌های شش‌گانه مطالعه

گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ۴	گروه ۵	گروه ۶
≤۲۰۰	۲۰۱-۳۰۰	۳۰۱-۴۰۰	۴۰۱-۵۰۰	۵۰۱-۶۰۰	>۶۰۰
تعداد بیماران	۳۹	۴۹	۳۳	۱۵	۱۲

جدول ۲: تغییرات پارامترهای اسپرموگرام بعد از درمان با کلومیفن بدون توجه به سطح تستوسترون سرمی بیماران

پارامتر	تغییرات	قبل از درمان		بعد از درمان		معدل درصد تغییرات در کلیه بیماران
		انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
حجم مایع	۹۷/۲	۲۴/۱	۱۹/۳	۵۱/۱	۲۲/۰	
تعداد کل اسپرم (به میلیون)	۶۳/۱۷۳	۳۴/۱۳۵	۹۷/۲۲۳	۱۶/۲۰۹	۳۴/۵۰	
تحرك (به درصد)	۷۶/۳۰	۷۰/۱۳	۰۵/۳۷	۱۱/۱۶	۳۰/۶	
موفولوژی (به درصد)	۷۱/۳۷	۲۰/۱۴	۰۴/۴۱	۰۰/۱۶	۳۳/۳	
TMFS (به میلیون)	۲۶/۲۸	۳۸/۳۵	۳۱/۴۴	۳۶/۴۷	۰۴/۱۶	۲۳۲٪

اسپرم (قبل  $173/63 \pm 135/34$  و بعد  $223/97 \pm 209/16$ )، درصد تحرک (قبل  $30/76 \pm 13/70$  و بعد  $37/05 \pm 16/11$ ) درصد اشکال طبیعی (قبل  $71/42 \pm 14/2$  و بعد  $71/04 \pm 16$ ) و T.M.F.S (قبل  $35/38 \pm 28/26$  و بعد  $44/31 \pm 47/36$ )، از نظر آماری تغییرات معنی داری داشتند ( $P \leq 0/001$ ).

اسپرم (قبل  $173/63 \pm 135/34$  و بعد  $223/97 \pm 209/16$ )، درصد تحرک (قبل  $30/76 \pm 13/70$  و بعد  $37/05 \pm 16/11$ ) درصد اشکال طبیعی (قبل  $71/42 \pm 14/2$  و بعد  $71/04 \pm 16$ ) و T.M.F.S (قبل  $35/38 \pm 28/26$  و بعد  $44/31 \pm 47/36$ )، از نظر آماری تغییرات معنی داری داشتند ( $P \leq 0/001$ ).

در ارزیابی که جهت بررسی تأثیر کلومیفن بر میانگین T.M.F.S در هریک از گروه‌های شش گانه بیماران که بر اساس سطح تستوترون صبحگاهی صورت گرفت، مشخص گردید که در بیمارانی که میزان تستوسترون سرم آنان کمتر از ۲۰۰ و همچنین آن‌هایی که بیش از ۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود، میانگین تغییرات ایجاد شده در

در ارزیابی که جهت بررسی تأثیر کلومیفن بر میانگین T.M.F.S در هریک از گروه‌های شش گانه بیماران که بر اساس سطح تستوترون صبحگاهی صورت گرفت، مشخص گردید که در بیمارانی که میزان تستوسترون سرم آنان کمتر از ۲۰۰ و همچنین آن‌هایی که بیش از ۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود، میانگین تغییرات ایجاد شده در

جدول ۳: تغییرات TMFS بیماران در هریک از گروه‌های شش گانه با توجه به سطح تستوسترون سرم

معدل درصد تغییرات در کلیه بیماران	میانگین تغییرات	TMFS بعد از درمان (به میلیون)		TMFS قبل از درمان (به میلیون)		تعداد بیماران	تستوسترون ( $ng/dl$ )
		انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین		
۲۱۵٪	۳۷/۹	۸۲/۵۵	۸۷/۵۳	۲۵/۳۵	۵۰/۴۴	۲۴	$\leq 200$
۲۱۸٪	۱۱/۲۲	۴۷/۶۷	۸۶/۵۳	۰۴/۴۶	۷۵/۳۱	۳۹	۳۰۰-۲۰۱
۲۶۰٪	۲۹/۱۴	۵۴/۳۶	۲۶/۳۷	۹۹/۲۳	۹۷/۲۲	۴۹	۴۰۰-۳۰۱
۳۴۹٪	۴۱/۲۷	۳۷/۳۳	۲۹/۵۰	۴۴/۲۴	۸۸/۲۲	۳۳	۵۰۰-۴۰۱
۳۵٪	-۳۰/۳	۶۴/۲۵	۱۰/۲۵	۵۹/۲۳	۴۰/۲۸	۱۵	۶۰۰-۵۰۱
۱۲۱٪	۷۰/۹	۴۵/۱۸	۴۴/۳۰	۰۴/۱۹	۷۴/۲۰	۱۲	$> 600$

جدول ۴: تغییرات ایجاد شده در TMFS بیماران با توجه به سن بیماران

معدل درصد تغییرات در کلیه بیماران	میانگین تغییرات	TMFS بعد از درمان (به میلیون)		TMFS قبل از درمان (به میلیون)		تغییرات FMFS
		انحراف استاندارد	میانگین	انحراف استاندارد	میانگین	
۲۲۸٪	۴۵/۱۷	۵۴/۴۰	۸۲/۴۳	۰۲/۳۰	۳۷/۲۶	$\leq 30$
۲۳۶٪	۴۵/۱۴	۲۷/۵۴	۸۵/۴۴	۳۹/۳۰	۳۹/۳۰	$> 30$

اسپرموگرام بود. در حالی که امپرر و همکاران در سال ۱۹۷۹ (۱۹)، ارتباط مستقیمی بین تغییرات ایجاد شده در سطح سرمی تستوسترون و اسپرموگرام بیماران بعد از درمان با کلومیفن مشاهده نمود. در تعدادی از مطالعات دیگر (۶،۲۰) نشان داده شد که اگر میزان تستوسترون تام سرم بعد از درمان با کلومیفن در بالاترین حد نرمال (۶۰۰ تا ۸۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر) نگه داشته شود، تغییرات در اسپرموگرام قابل توجه خواهد بود.

هدف اصلی این مطالعه یافتن رابطه‌ای بین سطح سرمی تستوسترون بیماران قبل از درمان با تغییرات ایجاد شده در اسپرموگرام پس از درمان با کلومیفن بود و مشاهده گردید که در بیمارانی که سطح سرمی تستوسترون آن‌ها بین ۲۰۰-۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر (در محدوده حداقل نرمال و  $\frac{2}{3}$  حداکثر سطح تستوسترون سرم) بود، تغییرات ایجاد شده در اسپرموگرام پس از درمان با کلومیفن با دوز شبانه ۲۵ میلی‌گرم معنی‌دار می‌باشد ( $P \leq 0/031$ ). به عبارت دیگر تجویز کلومیفن با دوز فوق‌الذکر در بیمارانی که سطح سرمی تستوسترون آن‌ها قبل از درمان کمتر از ۲۰۰ و یا بیش از ۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر باشد، بر روی اسپرموگرام تأثیر قابل‌توجهی نداشت. به طور کلی علیرغم بهبود روش‌های کمک باروری (A.R.T) پیشنهاد می‌گردد که در صورت موافقت بیماران، در مردان مبتلا به ناباروری ایدیوپاتیک با سطح سرمی تستوسترون کمتر از ۵۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر، یک دوره درمان با کلومیفن انجام گردد زیرا در صورتی که حاملگی نیز اتفاق نیفتد، هرگونه بهبود در کیفیت اسپرموگرام باعث اتخاذ روش‌های ساده‌تری از A.R.T خواهد شد.

درصد تغییرات ایجاد شده در T.M.F.S بعد از درمان با کلومیفن با استفاده از آنالیز واریانس و با استفاده از آزمون فیشر مورد مقایسه قرار گرفت که اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند.

## بحث

در مطالعه حاضر معیار پاسخ به درمان با کلومیفن، تغییرات ایجاد شده در اسپرموگرام بود. در مطالعات مشابه، نتایج متناقضی در رابطه با تأثیر کلومیفن بر اسپرموگرام گزارش شده است. ماتسومیا و همکاران در سال‌های ۲۰۰۴ (۱۲) و ۱۹۹۸ (۱۳) و همچنین برزینک و همکاران در سال ۱۹۹۳ (۱۴)، تغییر قابل ملاحظه‌ای در اسپرموگرام بیماران بعد از درمان با کلومیفن مشاهده نمودند. در مطالعه هایاشی و همکاران در سال ۱۹۹۸، بهبودی در تعداد و تحرک اسپرم‌ها (۱۵) و در مطالعه وانگ و همکاران در سال‌های ۱۹۸۵ (۱۶) و ۱۹۸۳ (۱۷)، بهبودی را فقط در تحرک اسپرم‌ها مشاهده نمودند. در مطالعه حاضر، تغییرات معنی‌داری در تعداد، حرکت، شکل و تعداد کل اسپرم‌های متحرک عملکردی بعد از چهار ماه درمان با کلومیفن مشاهده گردید ( $P \leq 0/001$ ).

برای پیدا نمودن یک معیار پیشگویی‌کننده جهت تعیین نتیجه درمانی با کلومیفن، قبلاً نیز مطالعاتی صورت گرفته است. حمامی در سال ۱۹۹۶ (۱۸) مشاهده نمود که در بیمارانی که سطح پرولاکتین بالاتری دارند، نتیجه پاسخ به کلومیفن بهتر می‌باشد. ولی بیشتر مطالعات در صدد پیدا نمودن ارتباط بین تستوسترون و پاسخ به درمان با کلومیفن بوده‌اند. در مطالعه هایاشی و همکاران (۱۵)، بعد از مصرف روزانه ۲۵ میلی‌گرم کلومیفن، سطح سرمی تستوسترون تام به میزان  $1/89$  برابر سطح اولیه افزایش یافت که این افزایش تستوسترون همراه با بهبودی

## References

1. Turek PJ. Male infertility. In: Tanago EA, Mc Aninch JW (eds). Smith's General Urology. 16<sup>th</sup> ed. New York: Mc Grow-Hill. 2004; pp. 672-714.

2. Basu SC. Brief historical preview of reproductive science. In: Basu SC (eds). Male Reproductive Dysfunction. 1<sup>th</sup> edition. New Dehli: Jaypee Brothers. 2005; pp.2-5.
3. Sigman M, Jarow JP. Male infertility. In: Wien, Kavaussi, Novick, Partin, Peters (eds). Campbell-Walsh Urology. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Saunders. 2007; pp.609-53.
4. Skakkebaek NE, Giwercman A, de Kretser D. Pathogenesis and management of male infertility. Lancet. 1994; 343(8911): 1473-9.
5. Sigman M, Vance ML. Medical treatment of idiopathic infertility. Urol Clin North Am. 1987; 14(3): 459-69.
6. Siddiq FM, Sigman M. A new look at the medical management of infertility. Urol Clin North Am. 2002; 29(4): 949-63.
7. Vandekerekhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or Tamoxifen for Idiopathic Oligo Asthenospermia. Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2): CD 000151
8. Sokol RZ, Steiner BS, Bustillo M, Petersen G, Swerdloff RS. A controlled comparison of the efficacy of clomiphene citrate in male infertility. Fertil Steril. 1988; 49(5): 865-70.
9. Micic S, Dotlic R. Evaluation of sperm parameters clinical trial with clomiphene of oligospermic men. J Urol. 1985; 133(2): 221-2.
10. Ronnberg L. The effect of clomiphene treatment on different sperm parameters in men with idiopathic oligozoospermia. Andrologia. 1980; 12(3): 261-5.
11. Abel BJ, Carswell G, Elton R, Hargreave TB, Kyle K, Orr S, et al. Randomised trial of clomiphene treatment and vitamin C for male infertility. Br J Urol. 1982; 54: 780-4.
12. Matsumia K. New method of endocrine therapy for male infertility. Hinyokika Kyo. 2004; 50(8): 541-3.
13. Matsumiya K, Kitamura M, Kishikawa H, Kondoh N, Fujiwara Y, Namiki M, et al. A prospective comparative trial of a GnRH analogue with clomiphene for the treatment of oligoastheno zoospermia. Int J Urol. 1998; 5(4): 361-3.
14. Breznik R, Borko E. Effectiveness of antiestrogens in infertile men. Arch Androl. 1993; 31(1): 43-8.
15. Hayashi N, Sugimura Y, Hori N, Yamamoto I, Tazima K, Tochigi H, et al. Clomiphene citrate therapy in idiopathic male infertility. Hinyokika Kyo. 1988; 34(5): 847-50.
16. Wang C, Chan SY, Tang LC, Yeung KK. Clomiphene citrate dosenot improve spermatozoal fertilizing capacity in idiopathic oligospermia. Fertil Steril. 1985; 44(1): 102-5.
17. Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene, mesterolone, pentoxifyllin, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. Fertil Steril. 1983; 40(3): 358-65.
18. Hammami MM. Hormonal evaluation in idiopathic oligozoospermia: Correlation with response to clomiphene citrate therapy and sperm motility. Arch Androl. 1996; 36(3): 225-32.
19. Emperiere JC, Riviere J, Ruffie A, Audebert AJ. Clomiphene test and clomiphene therapy in idiopathic male infertility. Arch Androl. 1979; 2(3): 223-31.
20. Hussien A, Ozgok Y, Ross L, Niederberger C. Clomiphene administration for cases of nonobstructive azoospermia: a multi center study. J Androl. 2005; 26(6): 787-91