

**PREDIKTOR KEBERHASILAN INDUKSI OVULASI
DENGAN CLOMIPHENE CITRATE**

Disusun oleh :

Tono Djuwantono



**BAGIAN OBSTETRI DAN GINEKOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS PADJADJARAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT DR. HASAN SADIKIN
BANDUNG
2012**

Dipresentasikan pada: Simposium siang "Clomiphene Citrate (CC): The End of Era" KOGI 15 30 Juni-5 Juli 2012

PREDIKTOR KEBERHASILAN INDUKSI OVULASI DENGAN CLOMIPHENE CITRATE

PENDAHULUAN

Semakin cepat terapi infertilitas dilakukan, akan semakin bermakna seiring dengan bertambahnya usia. Keterlambatan penanganan wanita infertil untuk memperoleh terapi efektif sangat bermakna secara signifikan karena dapat menghilangkan kesempatannya memperoleh kehamilan. Clomiphene citrate merupakan preparat antiestrogen sintetik yang sudah lebih dari 40 tahun telah dipergunakan sebagai terapi utama dalam penanganan pasien infertilitas.

Berbagai langkah telah dilakukan sebagai upaya untuk mengidentifikasi berbagai faktor yang dapat dipergunakan untuk memperkirakan keberhasilan ovulasi dan tingkat kelahiran hidup setelah pemberian clomiphene citrate. Prediktor yang akurat hendaknya dapat memisahkan pasien mana yang akan menunjukkan keberhasilan terapi clomiphene citrate dan pasien mana yang akan mengalami kegagalan dengan pemberian terapi clomiphene citrate. Hal ini sangat membantu kita sebagai klinisi sehingga dapat menghindarkan dan meminimalisir efek samping serta risiko lainnya berkaitan dengan terapi clomiphene citrate.

Beberapa ahli melalui penelitiannya mencoba membuat suatu normogram yang didasarkan pada karakteristik pasien untuk memprediksi respon ovulasi, kemungkinan kelahiran hidup setelah seorang pasien infertile memperoleh terapi clomiphene citrate. Karakteristik pasien sebelum terapi dipergunakan sebagai bagian pertama dalam merancang normogram tersebut, yaitu indeks androgen bebas, indeks massa tubuh dan pola haid (oligomenorhea atau amenorrhea). Penerapan normogram ini dalam praktek klinik memungkinkan adanya individualisasi penatalaksanaan dengan clomiphene citrate dan dapat meningkatkan efektivitas dan efisiensi terapi. Normogram ini juga dapat dipergunakan sebagai dasar perkiraan perkiraan berat badan yang harus diturunkan untuk meningkatkan kemungkinan kehamilan.

Dalam penelitian lain, para ahli mencoba merancang beberapa prediktor lain untuk menilai keberhasilan terapi clomiphene citrate diantaranya yaitu pada kasus sindroma ovarium polikistik. Beberapa prediktor tersebut diantaranya adalah penilaian indeks androgen bebas, kadar proinsulin basal, interaksi keberhasilan terapi dengan indeks massa tubuh, dan durasi keberhasilan konsepsi/ lamanya infertilitas.

Diusulkan beberapa prediktor untuk menilai keberhasilan terapi clomiphene citrate antara lain indeks androgen bebas (testosterone/ SHBG) dengan hasil berbanding terbalik dengan keberhasilan terapi, siklus menstruasi (oligomenorhea atau amenorrhea) yang menunjukkan bahwa oligomenorhea menunjukkan hasil yang lebih baik, kadar leptin (yang menunjukkan akurasi prediksi yang lebih baik dibandingkan dengan indeks massa tubuh) tampak adanya hubungan yang berbanding terbalik dengan keberhasilan terapi, volume ovarium rata-rata yang menunjukkan hubungan yang berbanding lurus dengan keberhasilan terapi. (1,2) Penemuan prediktor yang akurat untuk dapat memprediksi keberhasilan terapi dengan clomiphene citrate merupakan tantangan baru yang harus secepatnya dijawab demi prognosis yang lebih baik dalam permasalahan infertilitas dunia.

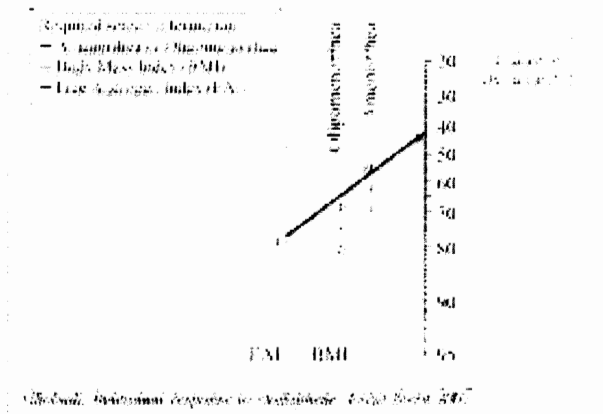
PERKEMBANGAN PEMBUATAN NORMOGRAM SEBAGAI PREDIKTOR KEBERHASILAN TERAPI CLOMIPHENE CITRATE

Clomiphene citrate merupakan agen antiestrogen sintetik yang digunakan secara umum untuk mengatasi wanita dengan anovulasi atau ovulasi tidak teratur akibat disfungsi hipotalamus-pituitari yang berhubungan dengan konsentrasi basal normal endogen E_2 (normogonadotropik oligomenore atau amenore infertilitas, gangguan ovulasi grup II WHO). Clomiphene citrate merupakan terapi lini pertama yang tepat dan aman untuk menginduksi ovulasi pada wanita-wanita tersebut (1,2). Sekitar 75-90% pasien yang menerima clomiphene citrate akan berovulasi dan 35-40% akan hamil (3). Saat ini, pasien yang tidak berespon terhadap clomiphene citrate diidentifikasi hanya setelah 3-6 bulan terapi (3,4). Jika beberapa pasien dapat dibedakan lebih awal, maka akan dapat menghemat waktu dan dapat segera dipilih terapi alternative bagi pasien tersebut. Hal ini paling banyak terjadi pada wanita usia lanjut, karena keterlambatan memulai terapi yang efektif akan menurunkan kesempatan hamil secara signifikan (5-7).

Baru-baru ini sudah dirancang nomogram karakteristik pasien untuk memperkirakan respon ovulasi, kemungkinan kelahiran hidup setelah terapi clomiphene citrate pada pasien infertil karena gangguan ovulasi WHO group II. Karakteristik awal pasien yang digunakan pada bagian pertama normogram ini ialah indeks androgen bebas, indeks massa tubuh, dan pola menstruasi (oligomenore atau amenore; gambar 1). Penerapan normogram pada praktek klinik membantu mengindividualisasi terapi clomiphene citrate dan meningkatkan efektifitas dan efisiensi terapi (4). Normogram tersebut juga digunakan untuk memperkirakan jumlah penurunan berat badan yang diperlukan untuk meningkatkan peluang kehamilan (2,8).

Meskipun demikian, normogram belum divalidasi pada pasien-pasien independen. Oleh sebab itu, kita harus meninjau ulang akurasi normogram untuk memprediksi apakah wanita anovulasi yang kita hadapi berespon terhadap clomiphene citrate.

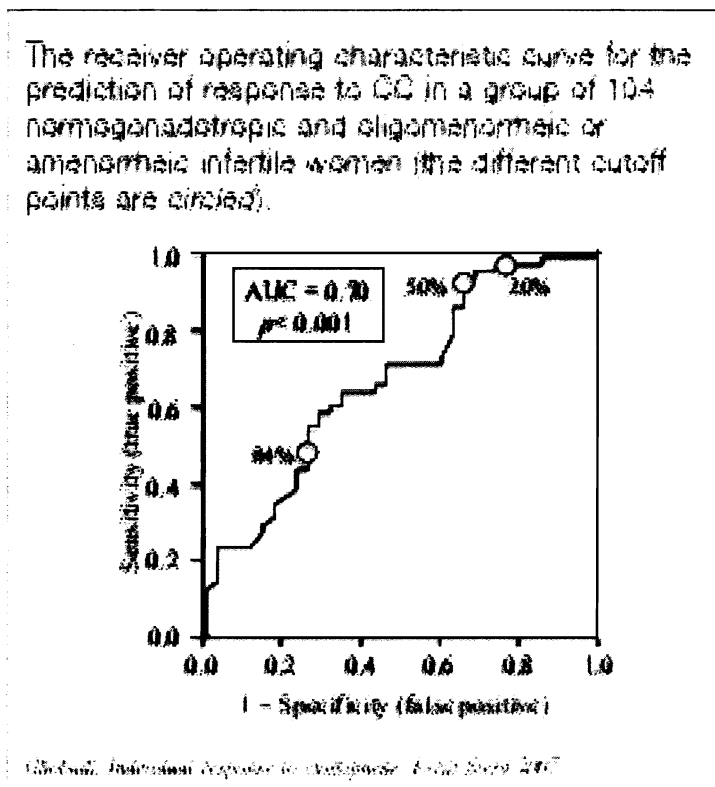
The nomogram derived by Imani et al. (8) for the prediction of ovulation after CC administration on the basis of free androgen index, body mass index, and cycle history. The example shown is of an amenorrheic woman presented with a free androgen index of 9.3 and a body mass index of 32. Her chances of ovulation would be 42%. (arawi). Redrawn from Imani et al. (8) with the permission of the original publisher.



Gambar 1. Normogram yang disusun Imani dkk.(8)

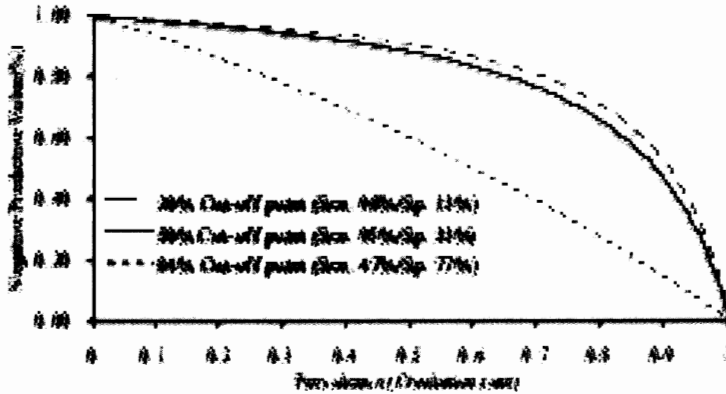
Pada penelitian yang dilakukan, sudah dilakukan pemeriksaan akurasi nomogram yang telah ada untuk memperkirakan ovulasi setelah terapi clomiphene citrate. Pertama, perlu dilakukan penentuan level *cut-off poin* antara pasien yang berespon terhadap terapi clomiphene citrate dan pasien yang resisten terhadap terapi clomiphene citrate melalui perubahan probabilitas respon terhadap clomiphene citrate menjadi skala dikotomi, yang diekspresikan sebagai rasio respon terhadap non-respon. Setiap *cut-off poin* yang digunakan bertujuan untuk membedakan antara kedua kelompok, terdapat beberapa pasien yang berovulasi dan diklasifikasikan sebagai pasien yang berespon terhadap clomiphene citrate (*true positive fraction*) dan beberapa yang berovulasi tetapi diklasifikasikan secara salah sebagai resisten terhadap terapi clomiphene citrate (*false positive fraction*). Demikian juga, terdapat beberapa pasien yang tidak berovulasi dan secara tepat diklasifikasikan sebagai resisten terhadap terapi clomiphene citrate (*true-negative fraction*), sedangkan sebagian lain diklasifikasikan secara salah sebagai pasien yang berespon terhadap clomiphene citrate (*false-positive fraction*). Berkaitan dengan hal tersebut, diusulkan 3 *cut-off poin* berbeda yang berada antara 20% hingga 84%.

Tujuan utama penyusunan *cutoff poin* tersebut adalah untuk memperoleh sebuah nomogram dengan spesifisitas tinggi, meminimalkan jumlah kasus yang salah dianggap sebagai resisten clomiphene citrate. Oleh sebab itu, diturunkan laju *false-positive* melalui pergeseran menuju *cutoff poin* 84%. Meskipun demikian, NPV tidak tepat pula dengan menggunakan poin ini (gambar 2 dan 3). Sebaliknya, NPV yang memuaskan dicapai dengan menggunakan *cutoff poin* 20%. Meskipun demikian, rumusan ini menyebabkan jumlah *false-positive* yang besar, dimana sebagian besar kasus disalah diartikan sebagai resisten clomiphene citrate. Pilihan *cutoff poin* 50% dianggap sebagai poin pemisah yang tepat karena dapat mengidentifikasi sebagian besar pasien yang resisten, namun dengan sedikit *false positive* dibandingkan pada poin 20% (gambar 2 dan 3). Meskipun demikian, sebagian besar kasus masih salah diidentifikasi sebagai resisten clomiphene citrate dengan 95% CI pada *cutoff poin* ini, yang menunjukkan bahwa model gagal mengidentifikasi nonrespon clomiphene citrate dengan akurasi yang memadai untuk penggunaan praktek, bahkan pada kondisi optimal (gambar 4).



Gambar 2. Kurva Karakteristik Operasional Untuk Memprediksi Respon Terapi Clomiphene Citrate (8)

Negative predictive values for three separation points with respect to the prevalence of response to CC (ovulation) in different clinical settings. Sen = sensitivity; sp = specificity.



Medical Illustration Department, 1977

Gambar 3. Negative Predictive Value Untuk 3 Titik Berbeda Terhadap Respon Terapi Clomiphene Citrate (8)

Diperiksa pula tampilan normogram pada beberapa derajat yang berbeda berdasarkan respon ovulasi terhadap clomiphene citrate. Kemampuan nomogram untuk mengidentifikasi resistensi clomiphene citrate secara berangsur-angsur menurun dengan laju respon terhadap clomiphene citrate yang semakin tinggi dan meningkat ketika ruang lingkup resistensi clomiphene citrate meningkat.

Regimen dosis clomiphene citrate yang optimum selalu mendapat bantahan, karena variasi respon setiap individu. Protokol terbaru yang diterapkan oleh kebanyakan klinik dimulai dengan dosis 50 mg/hari selama 5 hari, yang diberikan pada hari ke-2 hingga 5 siklus. Dosis yang lebih tinggi 100 hingga 150 mg/hari dilakukan bagi pasien yang tidak berovulasi pada dosis inisial. Berdasarkan nomogram, terdapat hubungan antara berat tubuh, indeks androgen bebas, riwayat siklus menstruasi, dan ovulasi. Meskipun demikian, hubungan ini tidak dapat memprediksi dosis optimum yang diperlukan untuk setiap pasien. Sehingga, induksi ovulasi dengan clomiphene citrate masih memerlukan titrasi empiris untuk menentukan dosis efektif paling minimal untuk tiap-tiap individu. Akibatnya, pasien yang memerlukan dosis lebih tinggi akan mengalami penundaan penerimaan dosis optimal. Secara klinis, kelompok pasien ini mungkin sebagai kandidat terbaik untuk terapi lain karena induksi ovulasi yang mengakibatkan kehamilan setelah dosis clomiphene citrate yang lebih tinggi lebih jarang dibandingkan setelah dosis 50 mg (1,4,9,10-12) dan tidak ada kesepakatan umum

apakah frekuensi dan keparahan efek samping clomiphene citrate berhubungan dengan dosis. Beberapa investigator tidak percaya bahwa hal tersebut termasuk kasus (9,13) apakah saran lain bahwa dosis clomiphene citrate yang lebih tinggi sebaiknya diberikan secara hati-hati (14,15-17). Belum jelas pula apakah peningkatan dosis meningkatkan resiko stimulus ovarium yang berlebih dan kehamilan ganda setelah clomiphene citrate. Beberapa peneliti menekankan pentingnya dosis terapi paling rendah untuk meminimalkan resiko-resiko tersebut (18,19).

Secara singkat, nomogram yang diuji pada penelitian tersebut tidak bermanfaat secara klinik untuk mengidentifikasi pasien-pasien non-respon clomiphene citrate. Sejauh ini, dosis optimum setiap pasien tidak diperkirakan dalam penelitian tersebut. Penelitian lebih lanjut sebaiknya dilakukan untuk memvalidasi nomogram pada kelompok pasien-pasien yang independen dan sebaiknya mulai melakukan penelitian dosis efektif atau konsentrasi clomiphene untuk mendapatkan respon yang diinginkan.

Salah satu contoh kasus yang membutuhkan penanganan induksi ovulasi dengan clomiphene citrate adalah *polycystic ovary syndrome (PCOS)* yang merupakan penyebab infertilitas anovulatori paling umum (20) dan mempengaruhi kurang lebih 6,6% dari wanita usia produktif (21). Wanita dengan PCOS secara fenotip berbeda, kriteria diagnosis meliputi tanda klinis dari hiperandrogenisme atau hiperandrogenemia biokimia, iregularitas menstruasi, dan bukti sonografi dari ovarium polisistik, namun obesitas dan toleransi glukosa terganggu juga merupakan manifestasi klinis yang umum (22-24). Langkah pertama dari penanganan infertilitas adalah mengembalikan ovulasi (25), walaupun dengan hal ini tidak menjamin sebuah kelahiran hidup, yang merupakan tujuan utama terapi.

Sesungguhnya, sangat kurangnya rekomendasi berbasis bukti penangan infertilitas, mengarah kepada opini para ahli atau meta analisis dari penelitian kecil yang kurang memenuhi syarat dan terkadang penelitian yang disusun dengan kurang baik. Walaupun modulator reseptor selektif estrogen clomiphene citrate dan *insulin sensitizer* metformin dapat digunakan untuk induksi ovulasi, penelitian random kontrol baru-baru ini menunjukkan bahwa dengan pemberian hanya metformin saja, dimana efeknya lebih inferior dibanding dengan clomiphene citrate dalam mencapai kelahiran hidup (26,27), namun meta analisis mendukung efek yang menguntungkan dari kombinasi antara clomiphene citrate dan metformin dalam keberhasilan kehamilan (28,29). Rekomendasi berbasis ahli yang terakhir dari Perkumpulan Reproduksi Manusia dan Embriologi Eropa dan Perkumpulan Kesehatan Reproduksi Amerika untuk penatalaksanaan infertilitas lini pertama yang berhubungan

dengan PCOS adalah induksi ovulasi dengan clomiphene citrate selama enam siklus ovulasi, dengan tambahan hanya pemberian metformin untuk intoleransi glukosa (30,31).

Penentuan karakteristik dasar yang berhubungan dengan tingkat keberhasilan tertinggi dalam mencapai keberhasilan induksi ovulasi dapat membantu konseling pasien dan merencanakan penatalaksanaan infertilitas. Pasien dengan kemungkinan tingkat keberhasilan terapi yang rendah dapat segera mendapatkan penanganan yang lebih agresif seperti diatermi ovarium laparoskopi, pemberian gonadotropin eksogen, atau fertilisasi in vitro. Sebagai alternatif, intervensi praterapi dapat difokuskan dalam meningkatkan faktor prediksi yang dapat dimodifikasi (seperti BMI atau hirsutism) sebelum melakukan terapi lini pertama.

Penelitian PCOS tersebut merupakan sebuah penelitian klinis random, prospektif, multicenter disponsori oleh Institusi Kesehatan Nasional atau Institusi Kesehatan Anak dan Perkembangan Manusia Nasional (26). Penelitian ini merupakan penelitian yang terbesar yang dipublikasikan, memeriksa terapi clomiphene citrate dan metformin pada wanita dengan PCOS; sebanyak 626 orang wanita infertil mengikuti penelitian tersebut, dengan 133 kehamilan dan 118 kelahiran hidup yang dicapai dalam ketiga kelompok penelitian ini.

Semua subjek yang telah didiagnosis dengan PCOS, didefinisikan berdasarkan adanya oligomenore (riwayat menstruasi spontan tidak lebih dari delapan kali per tahun) dan hiperandrogenemia (peningkatan tingkat testosteron didokumentasikan dalam tahun sebelumnya pada pasien rawat jalan berdasarkan hasil laboratorium, dengan tingkat penentu dari masing-masing pusat-pusat penelitian mereka). Walaupun hal tersebut bukan merupakan kriteria inklusi, 90% memiliki morfologi ovarium polisistik, dan rata-rata volume dari masing-masing ovarium adalah 10 cm³ atau lebih (32), konsisten dengan fitur diagnostik ultrasonografi yang direkomendasikan dari PCOS (33). Semua subjek telah memenuhi kriteria diagnostik *Rotterdam* yang dipublikasikan pada tahun 2004 (22,23). Kriteria eksklusi meliputi hiperprolaktinemia, hiperplasia adrenal kongenital, penyakit tiroid, penyebab lain dari amenore seperti kegagalan ovarium prematur, dan secara klinis diduga *Cushing Syndrome* dan neoplasma yang mensekresi androgen. Hirsutism bukan merupakan sebuah kriteri eksklusi atau inklusi namun dapat dinilai pada seluruh objek dengan menggunakan Skor *Ferriman Gallwey* (34), sebuah penghitungan garis tengah, pertumbuhan rambut yang secara utama dipengaruhi oleh androgen. Penyebab lain dari infertilitas dapat dieksklusi dengan dokumentasi adanya rongga uterus yang normal, setidaknya satu tuba falopi paten, dan konsentrasi semen normal dari partner seks terakhir wanita tersebut. Seluruh subjek dalam kondisi sehat, tanpa kelainan medis yang umum.

Pemeriksaan laboratorium dasar telah dilakukan setelah puasa sepanjang malam dan seluruh spesimen darah dianalisis dalam laboratorium dengan tes yang sudah ditentukan (32). Subjek diterapi selama kurang dari enam siklus, atau tiga puluh minggu. Metformin diberikan sebagai tablet 500 mg dan ditingkatkan menjadi empat tablet setiap hari; clomiphene citrate diberikan sebagai tablet 50 mg, satu hingga tiga tablet per hari, tergantung dari respon ovarium. Level progesteron diukur setiap minggu atau setiap minggu berikutnya, dan ovulasi didokumentasikan dengan peningkatan kadar progesteron. Semua pengobatan penelitian dihentikan jika sebuah tes kehamilan hasilnya positif, dan subjek yang hamil akan terus diikuti hingga viabilitas bayi didokumentasikan dalam USG. Setelah persalinan, peneliti melakukan review semua data obstetri untuk mendapatkan data hasil kelahiran. Hasil kedua meliputi angka abortus, kelahiran tunggal, dan ovulasi.

Dalam penelitian tersebut, dirancang empat model prognostik untuk memperkirakan keberhasilan dari ovulasi, konsepsi, kehamilan, dan kelahiran hidup. Ovulasi didefinisikan sebagai kadar progesteron serum di atas 5ng/ml selama satu siklus. Konsepsi didefinisikan sebagai semua kadar gonadotropin korionik manusia yang positif. Kehamilan klinis didefinisikan sebagai sebuah kehamilan intrauterin dengan pergerakan jantung fetus yang terdeteksi oleh USG transvaginal. Kelahiran hidup didefinisikan sebagai persalinan seorang bayi viabel. Pengaruh dari karakteristik dasar pasien meliputi variabel klinis dan laboratorium, pada hasil ini dievaluasi dan termasuk terapi, umur, BMI, skor hirsutism, ras, pengukuran pinggang, perbandingan pinggang/pinggul, kelompok etnis, durasi percobaan konsepsi, riwayat kehamilan, keguguran kehamilan sebelumnya, paritas sebelumnya, riwayat merokok, total testosteron dasar, indeks androgen bebas dasar, glukosa dasar, insulin dasar, proinsulin dasar, SHBG dasar, dan kadar leukosit dasar.

Karakteristik dasar dari 626 orang pasien yang diacak menggunakan kovariansi dalam model prediksi dijabarkan pada tabel 1 dan 2 (beberapa nilai telah dilaporkan sebelumnya) (26,32). Jumlah subjek pada kelompok clomiphene citrate berjumlah 209 orang, 208 pada kelompok metformin, dan 209 orang pada kelompok terapi kombinasi. Tidak terdapat perbedaan signifikan secara statistik pada karakteristik dasar di antara kelompok-kelompok terapi.

Tabel 1. Parameter Klinik Covariate Prediktor

Effect	Ovulation	Conception	Pregnancy	Live Birth
baseline BMI < 30 kg/m ²	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
Metformin (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
baseline BMI 30-34 kg/m ²	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
Metformin (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
baseline BMI ≥ 35 kg/m ²	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
Metformin (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Age (yr)	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
< 35 (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
35-39	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
≥ 40	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Time to pregnancy	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
baseline (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Time to live birth	0.000000	0.000000	0.000000	0.000000
baseline (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Time to live birth (reference)	1.000000	1.000000	1.000000	1.000000
Clomiphene	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200
Clomiphene + Metformin	1.129200	1.232500	1.221200	1.242200

Table 3. Odds ratios (95% CI) for ovulation, conception, pregnancy and live birth.

Pada penelitian utama, 167 orang dari 626 orang wanita terjadi konsepsi. Seperti pada model ovulasi, keberhasilan pada model konsepsi (Tabel 3) diprediksi dari riwayat abortus sebelumnya, tingkat proinsulin dasar, FAI dasar, dan lama waktu yang diperlukan untuk terjadinya konsepsi. Walaupun hirsutism tidak diperkirakan dalam penilaian tingkat keberhasilan ovulasi, hirsutism diperkirakan dalam penilaian tingkat keberhasilan konsepsi jika membandingkan antara wanita dengan skor normal (<8) dengan wanita hirsutism skor kurang lebih 16. Terdapat efek interaksi antara terapi dan BMI dimana terapi clomiphene citrate dan kombinasi lebih memberikan kesempatan konsepsi yang lebih tinggi dibandingkan dengan monoterapi metformin pada kategori BMI tertentu, kecuali perbandingan antara terapi clomiphene citrate dengan terapi metformin pada kelompok BMI sedang (30-34 kg/m²) yang tidak signifikan secara statistik. Walaupun umur lebih dari 34 tahun memiliki nilai prediktif keberhasilan ovulasi, pada model konsepsi wanita dengan umur kurang dari atau sama dengan 34 tahun memiliki *odd ratio* yang lebih tinggi, namun tidak signifikan, dibandingkan dengan kelompok yang lebih tua.

Terdapat 133 kehamilan, dimana 118 kehamilan menghasilkan kelahiran hidup. Model prediktif untuk kehamilan dan kelahiran hidup meliputi tingkat proinsulin dasar, FAI dasar, lama waktu yang diperlukan untuk mencapai konsepsi, dan skor hirsutism yang kurang dari 8 dibandingkan dengan yang lebih dari atau sama dengan 16 (tabel 3). Terdapat interaksi yang signifikan antara terapi dengan BMI, dimana terapi clomiphene citrate dan kombinasi memiliki tingkat prediktif kehamilan dan kelahiran hidup yang lebih signifikan pada kategori BMI terendah maupun kategori BMI tertinggi (<30 kg/m² dan ≥35 kg/m²), dengan

kemungkinan keberhasilan kehamilan lebih tinggi pada kategori intermediet (BMI 30-34 kg/m²). Walaupun riwayat abortus merupakan faktor prediktif keberhasilan ovulasi dan konsepsi, hal tersebut bukan merupakan prediktif dalam tingkat keberhasilan kehamilan intrauterin atau kelahiran hidup.

Walaupun kadar proinsulin dan FAI merupakan prediktor yang signifikan pada penelitian tersebut, akan tetapi dipilih untuk membuang variabel tersebut dan dipilih hanya menggunakan prediktor yang terbukti secara klinis dapat dinilai secara cepat pada presentasi awal dari pasien PCOS untuk manajemen infertilitas. Berdasarkan model prediktor keberhasilan kelahiran hidup tanpa variabel proinsulin dan FAI, perkiraan kesempatan kelahiran hidup antara 1,4 hingga 62,6%. Gambar 1 menunjukkan kesempatan kelahiran hidup pasien PCOS yang sudah menerima berbagai macam bentuk terapi berdasarkan BMI, umur, hirsutism, dan durasi percobaan konsepsi.

Pada penelitian tersebut, dibuat suatu model untuk memperkirakan keberhasilan ovulasi, konsepsi, kehamilan, dan yang paling penting kelahiran hidup pada wanita PCOS yang sedang menjalani induksi ovulasi. Data tersebut digunakan untuk membuat grafik yang berguna secara klinis dalam memprediksi keberhasilan kelahiran hidup. Prediktor yang diharapkan seperti riwayat merokok tidak signifikan dalam penilaian tersebut. Faktor-faktor yang secara konsisten memiliki pengaruh signifikan pada keempat model yaitu interaksi terapi dengan BMI dasar, FAI dasar, tingkat proinsulin dasar, dan durasi percobaan konsepsi. Riwayat abortus sebelumnya memiliki tingkat prediktif keberhasilan ovulasi dan konsepsi saja, bukan kehamilan atau kelahiran hidup. Adanya hirsutism dicatat memiliki prognosis sebaliknya ketika membandingkan kedua angka <8 (nonhirsutim) dan ≥ 16 (hirsutism berat) untuk keberhasilan konsepsi, kehamilan, dan kelahiran hidup, namun bukan untuk ovulasi. Analisis ini selanjutnya memberikan nilai rendah pentingnya subjek PCOS berpartisipasi dalam penelitian klinis induksi ovulasi sampai tercapai kelahiran hidup dan tidak hanya dengan ovulasi sebagai tolok ukur keberhasilan terapi.

Wanita dengan PCOS, fenotip reproduksi berkurang dengan peningkatan hiperandrogenemia (35) dan regularitas menstruasi (36). Sebagai cerminan hal tersebut, wanita yang lebih tua lebih banyak yang mengalami ovulasi sebagai respon terapi, namun hilangnya oosit yang berhubungan dengan usia, menurunkan kesempatan untuk hamil. Hal tersebut mendukung salah satu kunci penemuan dari penelitian klinis tersebut, dimana kualitas ovum yang berhubungan dengan usia, dibandingkan dengan frekuensi ovulasi, menentukan kesempatan untuk hamil dan memiliki kelahiran yang sukses.

Pada dasarnya diharapkan riwayat merokok berbanding terbalik dengan keberhasilan kehamilan, dengan mengetahui hubungan antara merokok dan infertilitas (37). Hal tersebut mungkin, bagaimanapun, bahwa pengaruh merokok kurang dapat diamati karena proporsi yang rendah dari perokok aktif dalam penelitian tersebut. Berhentinya merokok harus masih menjadi bagian dari konseling preconsepsi untuk wanita dengan PCOS (11,12). Obesitas memperburuk fenotip PCOS, termasuk prognosis dari fertilitas. Pasien PCOS yang obesitas memiliki manifestasi klinis yang buruk, meliputi parameter metabolik yang lebih buruk, hiperandrogenemia, dan abnormalitas menstruasi, bila dibandingkan dengan wanita PCOS yang memiliki berat badan yang normal (38). Obesitas juga mempengaruhi secara negatif stimulasi siklus induksi ovulasi, dimana kondisi tersebut memerlukan dosis yang lebih tinggi dan dengan periode stimulasi yang lebih lama (39,40). Efek obesitas dalam fertilitas selanjutnya dipengaruhi oleh keuntungan dari kehilangan berat badan pada wanita PCOS dengan obesitas, dengan peningkatan dalam parameter metabolik, pola pendarahan menstruasi, dan ovulasi dengan intervensi gaya hidup (40).

Bagaimanapun, BMI harus dipertimbangkan berdasarkan keparahan dan konteks faktor prediktif lainnya ketika memberikan konseling pasien tentang proses kehamilan. Saran klinis yang biasa (dan yang berasal dari ahli) untuk wanita obese dengan PCOS adalah menurunkan berat badan (40,41). Rekomendasi ini disesuaikan dengan efek samping yang diketahui baru-baru ini dari usia dan durasi infertilitas. Sebagian besar pasien membutuhkan waktu yang sangat panjang untuk merubah BMI mereka 5 unit atau lebih yang secara signifikan dibutuhkan untuk meningkatkan prognosis mereka berdasarkan model ini. Hal ini menimbulkan suatu anggapan adanya periode waktu yang lama tersebut dapat menghasilkan efek yang berkebalikan dari tujuan untuk mencapai kehamilan yang sukses. Pada dasarnya, dicatat pula bahwa terdapat beberapa kasus dimana BMI yang rendah tidak meningkatkan perkiraan kesempatan kelahiran hidup, seperti pada kasus yang memiliki prognosis yang sangat buruk (0-10% perkiraan kesempatan kelahiran hidup) pada kelompok metformin, dan pada kasus dimana semua faktor prognostik lainnya buruk (usia > 34 tahun, durasi percobaan konsepsi > 1,5 tahun, dan skor hirsutism yang lebih tinggi) pada kelompok kombinasi. Pada seluruh skenario lainnya, bagaimanapun wanita dengan BMI di bawah 30 kg/m² memiliki kesempatan yang lebih baik untuk berhasil dibandingkan dengan wanita obese dengan BMI paling tidak 35 kg/m².

Temuan baru dalam penelitian tersebut adalah dengan ditemukannya proinsulin sebagai tanda dari keberhasilan ovulasi, konsepsi, kehamilan, dan kelahiran hidup karena sebelumnya belum pernah dilaporkan memiliki pengaruh baik. Selanjutnya, metformin,

insulin sensitizer, terbukti tidak efektif dalam penentuan keberhasilan kehamilan hidup pada penelitian ini (26). Proinsulin puasa mengindikasikan tingkat lebih tinggi dari disfungsi sel beta, merupakan sebuah tanda resistensi insulin pada diabetes tipe 2 (31), dan merupakan prediktor independen dari perkembangan diabetes tipe 2 (32). Meningkatnya tingkat proinsulin berhubungan secara positif dengan hiperinsulinemia (33) dan mengindikasikan resistensi insulin (44), namun tingkat insulin akan menurun ketika proinsulin terlibat. Hal ini harus dicatat bahwa berhubungan dengan resistensi insulin, wanita dengan PCOS menunjukkan disfungsi sel beta awal (45). Pada penelitian berbasis populasi, wanita nulipara nondiabetik memiliki peningkatan level proinsulin jika dibandingkan dengan wanita yang sudah pernah hamil, menunjukkan bahwa nulipara juga memiliki pengaruh terhadap disfungsi sel beta (46). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mereka menganjurkan untuk memperdalam kajian mengenai korelasi antara peningkatan level proinsulin dan penurunan kemampuan reproduksi pada wanita dengan PCOS, dan pada tingkat ini dapat mencerminkan kedua penurunan dalam sensitivitas insulin dan disfungsi sel beta.

Skor hirsutism yang rendah bukan sebuah prediktif keberhasilan ovulasi, namun memiliki peran yang signifikan pada model konsepsi, kehamilan, dan kelahiran hidup. Pada cohort berbasis populasi, wanita oligomenorea dan atau hirsutism memiliki resiko infertilitas lebih tinggi dan yang resiko keberhasilan konsepsi yang lebih rendah pada wanita asimtomatik (47). Oleh karena itu, hirsutism dapat merupakan sebuah *bioassay* yang dapat dihitung untuk panjang dan durasi kelebihan androgen, mencerminkan perubahan yang sama pada jaringan yang responsif terhadap androgen, seperti ovarium dan endometrium. Bukti-bukti berikutnya menunjukkan bahwa kelebihan androgen intraovarium dapat mempengaruhi perkembangan oosit: 1) konsentrasi androstenedion dan testosteron intrafolikular menunjukkan adanya peningkatan pada wanita PCOS setelah mengalami siklus yang distimulasi gonadotropin (48), dimana berhubungan balik dengan pematangan dan perkembangan oosit potensial (48); dan 2) angka rasio estradiol/testosteron folikular yang rendah juga mempengaruhi menurunnya potensi kehamilan (49). Selain itu, faktor-faktor selain androgen, termasuk kelebihan insulin dan faktor pertumbuhan lainnya, berkontribusi dalam pematangan akhir dari folikel rambut pada wanita dengan PCOS (50) dan dapat juga berkontribusi dalam menurunkan angka kejadian kehamilan pada wanita hirsutism.

Pada satu penelitian dari Italia yang mengevaluasi 80 pasien PCOS anovulatori infertil diterapi dengan monoterapi metformin maupun clomiphene citrate, ditemukan bahwa BMI merupakan prediktor terkuat pada ovulasi dan kehamilan pada kelompok metformin, dan FAI dasar merupakan prediktor terkuat pada kelompok clomiphene citrate (51). Pada

penelitian lain dari Spanyol, prediktor kehamilan pada 76 pasien PCOS yang diterapi dengan clomiphene citrate atau FSH rekombinan merupakan resultan dari durasi infertilitas dan penggunaan FSH dengan kehamilan (52). Penelitian terbaik sebelumnya yang dilakukan untuk memperkirakan kesempatan kelahiran hidup, berdasarkan 259 wanita dengan infertilitas oligomenorea (kebanyakan dengan PCOS) berasal dari Belanda dan sebelumnya merupakan nomogram klinis untuk prediktor memperkirakan keberhasilan ovulasi, dan jika terjadi ovulasi, faktor untuk memperkirakan keberhasilan kelahiran hidup (52). Faktor-faktor tersebut meliputi FAI, BMI, riwayat siklus, dan usia. Dengan pengecualian terhadap proinsulin, hasil penelitian mereka hampir mirip, namun grafik prediktif mereka memiliki keuntungan yaitu lebih dapat digunakan dan menggunakan informasi riwayat penyakit dan temuan fisik, yang dapat dengan mudah didapat pada pertemuan awal.

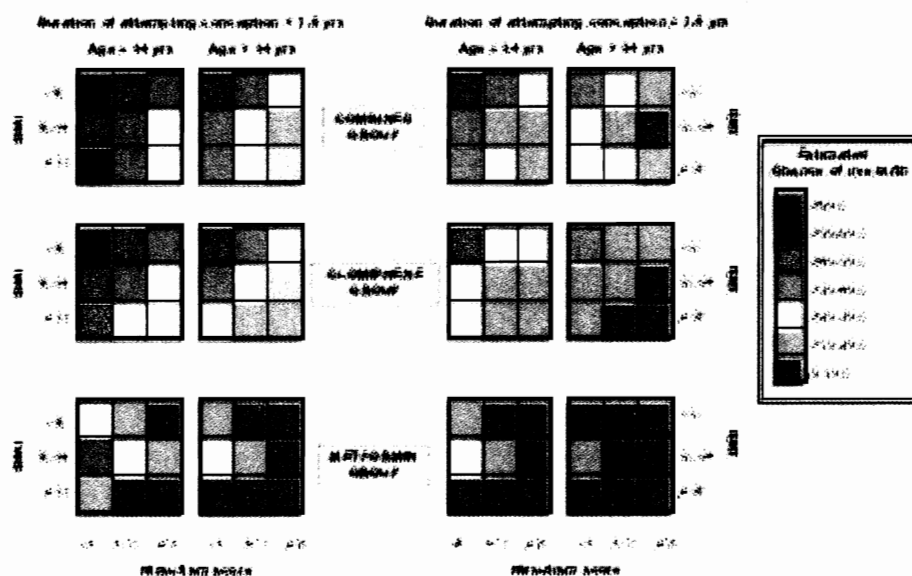


FIG. 1. The effect of BMI on the effect of treatment. The nomogram shows the estimated chance of pregnancy for each group depending on your BMI and treatment. The nomogram shows the estimated chance of pregnancy for each group depending on your BMI and treatment. The nomogram shows the estimated chance of pregnancy for each group depending on your BMI and treatment.

Kesimpulannya, penelitian tersebut merupakan penelitian prospektif terbesar tentang prediktor keberhasilan kehamilan setelah induksi ovulasi pada wanita dengan PCOS dan satu-satunya yang memeriksa keempat hasil klinis dari ovulasi, konsepsi, kehamilan, dan kelahiran hidup. Wanita dengan PCOS dapat diberikan konseling tentang karakteristik mereka agar dapat berhasil memperoleh kelahiran hidup dengan terapi infertilitas lini pertama dengan menggunakan parameter klinis sebagai berikut: BMI, usia, durasi percobaan konsepsi, dan skor hirsutism. Untuk wanita dengan angka keberhasilan kehamilan 20% atau terapi kurang dari 6 bulan (gambar 1, kotak merah dan oranye), penggunaan yang buruk dari terapi ini harus didiskusikan dengan pasien, dan pertimbangan serius harus diberikan untuk menentukan terapi awal yang agresif, seperti diatermi ovarium, injeksi gonadotropin, atau

fertilisasi in vitro. Algoritma yang diajukan harus terbukti memiliki nilai signifikan kepada dokter umum dan dokter spesialis pada rencana terapi infertilitas mereka dan kesempatan untuk kehamilan dan persalinan.

KESIMPULAN

Penemuan prediktor akurat untuk memprediksi keberhasilan terapi dengan clomiphene citrate merupakan tantangan baru demi prognosis yang lebih baik dalam permasalahan infertilitas dunia. Untuk kepentingan tersebut, telah dibuat suatu nomogram sebagai prediktor keberhasilan terapi clomiphene citrate. Normogram tersebut dapat membantu kita dalam memberikan konseling pasien infertilitas sebelum mendapatkan terapi. Normogram tersebut belum mampu mengidentifikasi pasien-pasien non-respon clomiphene citrate dan dosis optimum untuk memperoleh efek terapi yang diinginkan. Penelitian lebih lanjut sebaiknya dilakukan untuk memvalidasi nomogram pada kelompok pasien-pasien yang independen dan sebaiknya mulai melakukan penelitian dosis efektif atau konsentrasi clomiphene untuk mendapatkan respon yang diinginkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Homburg R. Clomiphene citrate—end of an era? A mini-review. *Hum Reprod* 2005;20:2043–51.
2. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2361–5.
3. Lambalk CB, Huirne JA, Macklon NS, Fauser BC, Homburg R. Ovulation induction with clomiphene or gonadotropins. *International Congress Series* 2005;1279:16–23.
4. Rostami-Hodjegan A, Lennard MS, Tucker GT, Ledger WL. Monitoring plasma concentrations to individualize treatment with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2004;81:1187–93.
5. Van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, Habbema JD, te Velde ER, Karbaat J. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991;302:1361–5.
6. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. *Federation CECOS. N Engl J Med* 1982;306:404–6.
7. de La Rochebrochard E, Thonneau P. Paternal age or 40 years: an important risk factor for infertility. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 901–5.
8. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhic infertility. *Fertil Steril* 2002;77:91–7.
9. Gorlitsky GA, Kase NG, Speroff L. Ovulation and pregnancy rates with clomiphene citrate. *Obstet Gynecol* 1978;51:265–9.

10. Gysler M, March CM, Mishell DR Jr, Bailey EJ. A decade's experience with an individualized clomiphene treatment regimen including its effect on the postcoital test. *Fertil Steril* 1982;37:161-7.
11. Lobo RA, Gysler M, March CM, Goebelsmann U, Mishell DR Jr. Clinical and laboratory predictors of clomiphene response. *Fertil Steril* 1982;37:168-74.
12. Wolf LJ. Ovulation induction. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:902-15.
13. Balen A. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome: trying to understand PCOS and its endocrinology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:685-706.
14. Tarlatzis BC, Grimbizis G. Future use of clomiphene in ovarian stimulation. Will clomiphene persist in the 21st century? *Hum Reprod* 1998;13:2356-7.
15. Purvin VA. Visual disturbance secondary to clomiphene citrate. *Arch Ophthalmol* 1995;113:482-4.
16. Roch LM 2nd, Gordon DL, Barr AB, Paulsen CA. Visual changes associated with clomiphene citrate therapy. *Arch Ophthalmol* 1967;77: 14-7.
17. Siedentopf F, Horstkamp B, Stief G, Kentenich H. Clomiphene citrate as a possible cause of a psychotic reaction during infertility treatment. *Hum Reprod* 1997;12:706-7.
18. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomiphene citrate in induction of ovulation. *Hum Reprod Update* 1997;3:359-65.
19. Sovino H, Sir-Petermann T, Devoto L. Clomiphene citrate and ovulation induction. *Reprod Biomed Online* 2002;4:303-10.
20. Hull MG 1987 Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol* 1:235-245
21. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO 2004 The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2745-2749
22. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and longterm health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 81:19-25
23. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19:41-47
24. Ehrmann DA 2005 Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 352: 1223-1236
25. Legro RS 2007 Pregnancy considerations in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 50:295-304
26. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER 2007 Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 356:551-566
27. Zain MM, Jamaluddin R, Ibrahim A, Norman RJ 2009 Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction, achievement of pregnancy, and live birth in Asian women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 91:514-521
28. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT 2008 Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 111:959-968
10. Moll E, van der Veen F, van Wely M 2007 The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum Reprod Update* 13:527-537
29. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2008 Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 23:462-477

30. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2008 Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 89:505–522
31. Legro RS, Myers ER, Barnhart HX, Carson SA, Diamond MP, Carr BR, Schlaff WD, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Steinkampf MP, Nestler JE, Gosman G, Guidice LC, Leppert PC 2006 The Pregnancy in Polycystic Ovary Syndrome study: baseline characteristics of the randomized cohort including racial effects. *Fertil Steril* 86:914–933
32. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D 2003 Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions. *Hum Reprod Update* 9:505–514
33. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D 1981 Hirsutism: implications, etiology, and management. *Am J Obstet Gynecol* 140: 815–830
34. Myers ER, Silva SG, Hafley G, Kunselman AR, Nestler JE, Legro RS 2005 Estimating live birth rates after ovulation induction in polycystic ovary syndrome: sample size calculations for the pregnancy in polycystic ovary syndrome trial. *Contemp Clin Trials* 26:271–280
35. Winters SJ, Talbott E, Guzick DS, Zborowski J, McHugh KP 2000 Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 73:724–729
36. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J 2000 Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum Reprod* 15:24–28
37. Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U 2006 The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome. *BJOG* 113:1148–1159
38. Dickey RP, Taylor SN, Curole DN, Rye PH, Lu PY, Pyrzak R 1997 Relationship of clomiphene dose and patient weight to successful treatment. *Hum Reprod* 12:449–453
39. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmgård L, Arce JC; for the Bravelle Ovulation Induction Study Group 2006 The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. *BJOG* 113:1195–1202
40. Pfützner A, Kunt T, Hohberg C, Mondok A, Pahler S, Konrad T, Lubben G, Forst T 2004 Fasting intact proinsulin is a highly specific predictor of insulin resistance in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 682–687
41. Hanley AJ, D'Agostino Jr R, Wagenknecht LE, Saad MF, Savage PJ, Bergman R, Haffner SM; Insulin Resistance Atherosclerosis Study 2002 Increased proinsulin levels and decreased acute insulin response independently predict the incidence of type 2 diabetes in the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51:1263–1270
42. Conway GS, Clark PM, Wong D 1993 Hyperinsulinaemia in the polycystic ovary syndrome confirmed with a specific immunoradiometric assay for insulin. *Clin Endocrinol (Oxf)* 38:219–222
43. Panidis D, Macut D, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Katsikis I, Spanos N, Petakov M, Bjekic J, Damjanovic S 2006 Indices of insulin sensitivity, β -cell function and serum proinsulin levels in the polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127: 99–105
44. Ehrmann DA, Breda E, Corcoran MC, Cavaghan MK, Imperial J, Toffolo G, Cobelli C, Polonsky KS 2004 Impaired β -cell compensation to dexamethasone-induced hyperglycemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287: E241–E246

45. Hanley AJ, McKeown-Eyssen G, Harris SB, Hegele RA, Wolever TM, Kwan J, Zinman B 2002 Association of parity with risk of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Diabetes Care* 25:690–695
46. Moran LJ, Pasquali R, Teede HJ, Hoeger KM, Norman RJ 3 Dec 2008 Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 10.1016/j.fertnstert.2008.09.018
47. Foong SC, Abbott DH, Zschunke MA, Lesnick TG, Phy JL, Dumesic DA 2006 Follicle luteinization in hyperandrogenic follicles of polycystic ovary syndrome patients undergoing gonadotropin therapy for *in vitro* fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2327–2333
48. Andersen CY 1993 Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1227–1234
49. Landay M, Huang A, Azziz R 21 Aug 2008 Degree of hyperinsulinemia, independent of androgen levels, is an important determinant of the severity of hirsutism in PCOS. *Fertil Steril* 10.1016/j.fertnstert.2008.06.021
50. Palomba S, Falbo A, Orio Jr F, Tolino A, Zullo F 2009 Efficacy predictors for metformin and clomiphene citrate treatment in anovulatory infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 91:2557–2567
51. Lopez E, Gunby J, Daya S, Parrilla JJ, Abad L, Balasch J 2004 Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: randomized trial of clomiphene citrate versus low-dose recombinant FSH as first line therapy. *Reprod Biomed Online* 9:382–390
52. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC 2002A nomogram to predict the probability of live birth after clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *Fertil Steril* 77:91–97