

Comparing the combined effect of letrozole and clomiphene regimen plus gonadotropins on pregnancy rate in clomiphene resistant-polycystic ovarian syndrome

Foroozanfard F^{1*}, Pejman Manesh M¹, Mahdian M², Mousavi GA³

1- Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

2- Department of Anesthesia, Faculty of Para Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

3- Department of Biostatistics and Public Health, Faculty of Health, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran

Received October 8, 2009; Accepted January 16, 2010

Abstract:

Background: Although clomiphene citrate is the first line in ovulation induction in anovulatory infertile women, but some of polycystic ovarian syndrome (PCOS) patients are clomiphene-resistant. This study was carried out to compare the combined effect of letrozole and clomiphene with gonadotropins on pregnancy rate in clomiphene-resistant PCOS patients.

Materials and Methods: This clinical trial study was carried out on 120 clomiphene-resistant PCOS patients. The patients were randomly divided into two groups: group 1 received clomiphene (100 mg/day) and group 2 received letrozole (5 mg/day) on the 3–7th days of menstrual cycle. Both groups received (150 IU/im) HMG on the 5–8th days of menstrual cycle. On 10–11th days of menstrual cycle, transvaginal sonography was performed to determine endometrial thickness, dominant follicle number and increase HMG dose, if required. HCG at a dose of 5000 IU was administered when at least one mature follicle was observed. β -HCG level was evaluated 2 weeks after HCG administration. The two groups were compared for mature follicles numbers, endometrial thickness, gonadotropin consumption and pregnancy rate. Chi-square, Kolmogorov–Smirnov, t-test, Levene, Mann-Whitney tests were used to analyze data.

Results: Although the pregnancy rate in letrozole group was higher than in the clomiphene one, the difference was not significant (36.7% vs 33.3%, $P=0.702$). The mean endometrial thickness in letrozole and clomiphene group was 7.47 mm and 7.49 mm, respectively ($P=0.685$). In letrozole and clomiphene group the mean of dominant follicles numbers was 2.18 and 2.83, respectively ($P=0.087$) while the gonadotropin level mean in both groups was 6.78 ($P=0.941$).

Conclusion: In clomiphene resistant PCOS patients, similar to clomiphene, letrozole in combined regimens with gonadotropin can be effective for the induction of ovulation.

Keywords: Infertility, Polycystic Ovary Syndrome, Ovulation induction, Letrozole, Clomiphene

* Corresponding Author.

Email: foroozanfard-f@kaums.ac.ir

Tel: 0098 913 362 0463

Fax: 0098 361 557 5999

IRCT Registration No. IRCT138810132967N1

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences Spring 2010; Vol 14, No 1, Pages 12-17

مقایسه اثر رژیم های لتروزول و کلومیفن در ترکیب با گنادوتروپین ها بر میزان بارداری بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن

فاطمه فروزان فرد^{*۱}، منصوره پژمان منش^۲، مهرداد مهدیان^۳، سید غلامعباس موسوی^۴

خلاصه

سابقه و هدف: اگرچه کلومیفن سیترات خط اول درمان در زنان نابارور مبتلا به عدم تخمک گذاری می باشد، ولی درصدی از بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک به آن مقاوم هستند. این مطالعه به منظور مقایسه اثر رژیم های لتروزول و کلومیفن در ترکیب با گنادوتروپین ها بر میزان بارداری بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۱۲۰ بیمار مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام گرفت. بیماران به صورت تصادفی در ۲ گروه قرار گرفتند: گروه اول (۶۰ نفر) ۱۰۰ mg/day کلومیفن سیترات و گروه دوم (۶۰ نفر) ۵ mg/day لتروزول در روزهای ۷-۳ سیکل قاعدگی دریافت کردند. از روز پنجم تا هشتم آمپول HMG ۱۵۰ واحد روزانه به صورت عضلانی در دو گروه تجویز شد. در روز ۱۱-۱۰ سیکل قاعدگی سونوگرافی جهت تعیین ضخامت آندومتر، تعداد فولیکول غالب و افزایش دوز HMG در صورت لزوم انجام شد. و در زمان تشکیل فولیکول غالب، به بیماران ۵۰۰۰ واحد HCG تزریق گردید. بیماران دو گروه از نظر تعداد فولیکول غالب، ضخامت آندومتر، میزان گنادوتروپین مصرفی و حاملگی مقایسه شدند.

نتایج: میزان بارداری در بیماران تحت درمان با رژیم لتروزول بیشتر از بیماران تحت درمان با رژیم کلومیفن بود، ولی از نظر آماری معنی دار نبود (۳۶/۷ درصد در برابر ۳۳/۳ درصد؛ $P=0/702$). میانگین ضخامت آندومتر بیماران تحت درمان با رژیم لتروزول و کلومیفن به ترتیب برابر ۷/۴۷ و ۷/۳۹ میلی متر ($P=0/685$) و نیز میانگین تعداد فولیکول غالب آنان به ترتیب برابر ۲/۱۸ و ۲/۸۳ بود ($P=0/087$). میانگین میزان گنادوتروپین مصرفی در هر دو گروه برابر ۶/۷۸ بود ($P=0/941$).

نتیجه گیری: در بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن، لتروزول به اندازه کلومیفن می تواند در تحریک تخمک گذاری در رژیم های ترکیبی با گنادوتروپین ها مؤثر باشد.

واژگان کلیدی: ناباروری، سندروم تخمدان پلی کیستیک، تحریک تخمک گذاری، لتروزول، کلومیفن

فصلنامه علمی - پژوهشی فیض، دوره چهاردهم، شماره ۱، بهار ۱۳۸۹، صفحات ۱۷-۱۲

مقدمه

استفاده از کلومیفن سیترات در ۶۰-۳۵ درصد موارد با ایجاد فولیکول های متعدد همراه است و شیوع چند قلوژی نیز در ۸-۵ درصد موارد گزارش شده است. همچنین، کلومیفن به علت اثرات ضد استروژنی ممکن است سبب مهار رشد آندومتر شود [۱]. به جهت کاستن از عوارض ذکر شده، امروزه استفاده از لتروزول به عنوان جایگزین مناسب در تحریک تخمک گذاری در بیماران نابارور مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مطرح گردیده است. لتروزول نوعی مهارکننده آروماتاز است که با مهار تولید استروژن و کاهش اثر فیدبک منفی مرکزی آن سبب القای تخمک گذاری می شود [۲]. لتروزول آثار ضد استروژنی محیطی کلومیفن سیترات را ندارد و بنابراین سبب نازک شدن آندومتر و تغلیظ موکوس سرویکس نمی شود. لتروزول با تشکیل تعداد کمتر فولیکول غالب، با ریسک کمتر ایجاد سندروم تحریک بیش از حد تخمدان همراه است [۳]. رژیم های ترکیبی کلومیفن و لتروزول همراه با گنادوتروپین ها در تمام موارد باعث کاهش دوز و مدت درمان و کاهشی به میزان ۵۰ درصد در هزینه های مربوطه می شود [۲]. با توجه به شیوع ۲۵ درصدی مقاومت به کلومیفن در

ناباروری در ۱۵-۱۰ درصد از زوجینی که در سنین باروری قرار دارند، دیده می شود. حدود ۱۵ درصد علل ناباروری زوجین و ۴۰ درصد از مشکلات ناباروری با عامل زنانه، ناشی از اختلال عملکرد تخمک گذاری می باشد [۱]. سندروم تخمدان پلی کیستیک از جمله اختلالات بالینی مهم همراه با عدم تخمک گذاری و ناباروری می باشد و کلومیفن سیترات به عنوان خط اول درمان دارویی در تحریک تخمک گذاری در این بیماران به کار می رود [۱]. حدود ۲۵ درصد این بیماران به درمان با کلومیفن سیترات مقاوم می باشند [۲].

^۱ استادیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ دستیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ مربی، گروه هوشبری، دانشکده پیرا پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۴ مربی، گروه آمار و بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسوول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، بلوار پزشک، بیمارستان شهید بهشتی

تلفن: ۰۹۱۳۳۶۲۰۴۶۳ | دورنویس: ۰۳۶۱ ۵۵۷۵۹۹۹

پست الکترونیک: forozanfard-f@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۸/۷/۱۶ | تاریخ پذیرش نهایی: ۸۸/۱۰/۲۶

فولیکول بزرگتر از ۱۵ میلی متر) توسط متخصص زنان (مجری طرح) در کلینیک نازایی انجام شد. برای گروه اول کلومیفن (Clomiphene-Iran Hormon) ۱۰۰ mg روزانه (۲ قرص) و برای گروه دوم لتروزول (Letrofem-Iran Hormon) ۵ mg روزانه (۲ قرص) خوراکی از روز سوم تا هفتم تجویز گردید. از روز پنجم تا هشتم آمپول HMG (Merional-Switzerland)، ۱۵۰ واحد روزانه عضلانی برای هر دو گروه بیماران تزریق گردید [۲] و روز دهم یا یازدهم سیکل، سونوگرافی ترانس واژینال جهت تعیین ضخامت آندومتر (ضخامت آندومتر در صفحه میدسازیتال رحم در ناحیه فوندوس که شامل هر ۳ لایه آندومتر است، اندازه گیری شد) و اندازه فولیکول غالب (با میانگین اندازه گیری دو قطر عمود بر هم) انجام شد. در صورت عدم وجود فولیکول با قطر مناسب، آمپول HMG اضافه گردید. با پیدایش حداقل یک فولیکول غالب با قطر ۱۸ میلی متر یا بیشتر در طی سونوگرافی‌های سریال، آمپول HCG (-) HCG (Iran Hormon) ۵۰۰۰ واحد عضلانی برای تحریک تخمک-گذاری تزریق شد و دستور مقاربت زمان بندی شده به صورت یک شب در میان تا یک هفته داده شد. β -HCG سرم دو هفته پس از تزریق HCG با ارسال آزمایش به همان آزمایشگاه اندازه گیری شد و وقوع بارداری با β -HCG مثبت مشخص گردید. مواردی که در آنها OHSS (سندروم تحریک بیش از حد تخمدان) رخ داد از مطالعه خارج شدند. اطلاعات بیماران وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های Levene، t، کولموگروف اسمیرنوف، مجذورکای و مان ویتنی استفاده شد.

نتایج

نتایج این مطالعه نشان داد که ۲ گروه به لحاظ سن، طول مدت نازایی و نوع نازایی (مشخصات دموگرافیک) اختلاف معنی-داری نداشتند (جدول شماره ۱). همچنین، یافته‌های پژوهش در مورد مقایسه اثرات لتروزول و کلومیفن بر میزان بارداری نشان داد که در دو گروه به لحاظ آماری، اختلاف معنی‌داری وجود ندارد. همچنین، میزان مصرف گنادوتروپین، میانگین تعداد فولیکول غالب و ضخامت آندومتر نیز در ۲ گروه مشابه بود (جدول شماره ۲). در این مطالعه در بین افراد باردار و غیر باردار، میزان مصرف گنادوتروپین، طول مدت نازایی و نوع نازایی مورد مقایسه قرار گرفت که آزمون آماری نشان داد از نظر مصرف گنادوتروپین و نوع نازایی (اولیه و ثانویه) دو گروه با هم اختلافی ندارند، اما طول مدت نازایی در افرادی که باردار شدند، کمتر بوده است ($P < 0/04$) (جدول شماره ۳).

بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک و هزینه‌های بالای درمان تک دارویی با گنادوتروپین‌ها، این مطالعه طراحی شد. مطالعه ما طراحی متفاوتی نسبت به مطالعات گذشته در این زمینه دارد و این تفاوت به لحاظ افراد مورد مطالعه (مبتلایان به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن) و نیز پروتوکل تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۱۲۰ خانم نابارور مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن مراجعه کننده به کلینیک نازایی شهرستان کاشان انجام شد. این افراد بر طبق شاخص‌های روتردام [۳] در گروه سنی ۳۵-۲۰ سال با مدت ناباروری بیش از یکسال و مقاوم به کلومیفن (عدم پاسخ به کلومیفن به مدت ۳ سیکل با ۱۵۰ میلی گرم کلومیفن روزانه به مدت ۵ روز) جهت مطالعه در نظر گرفته شدند. بیماران در ابتدا تحت اقدامات اولیه جهت بررسی علل ناباروری قرار گرفتند و اطلاعات مربوط به آنها در فرم تهیه شده ثبت شد. قد و وزن بیماران اندازه گیری شد و BMI محاسبه گردید. همه بیماران در ابتدا توسط متخصص زنان (مجری طرح) تحت معاینه لگن قرار گرفتند.

معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

- ۱- افراد با $BMI > 27$ - به علت اثر مخدوش کنندگی چاقی بر پاسخ دهی تخمدان به داروهای تحریک تخمک‌گذاری؛
 - ۲- اختلالات اندوکراین شامل هیپوتیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی و کاهش ذخیره تخمدان که با انجام آزمایش TSH و پرولاکتین و FSH روز دوم یا سوم سیکل توسط کاشناس آزمایشگاه در آزمایشگاه تشخیص طبی و پاتولوژی مشخص گردید؛
 - ۳- ناباروری با عامل مردانه با انجام آنالیز اسپرم در همان آزمایشگاه؛
 - ۴- علل رحمی و لوله‌ای ناباروری با انجام هیستروسالپینگوگرافی توسط رادیولوژیست؛
 - ۵- علل پریتنال ناباروری با وجود سابقه جراحی لگنی.
- تخصیص تصادفی بیماران در ۲ گروه درمانی ۱- لتروزول + گنادوتروپین (۶۰ نفر) و ۲- کلومیفن + گنادوتروپین (۶۰ نفر) با استفاده از جدول اعداد تصادفی صورت گرفت. تمام بیماران فقط در یک سیکل در مطالعه وارد شدند. روز سوم سیکل، سونوگرافی واژینال (با استفاده از دستگاه سونوگرافی Honda HS 2000 و پروپ واژینال ۵ MHz) جهت تعیین آمادگی برای شروع تحریک تخمک‌گذاری (عدم وجود

جدول شماره ۱ - مقایسه شاخص‌های آماری متغیرهای دموگرافیک در دو گروه مورد مطالعه

P	گروه‌های مطالعه		عوامل مورد بررسی
	کلومیفن + گنادوتروپین (۶۰ نفر)	لتروزول + گنادوتروپین (۶۰ نفر)	
۰/۰۳۴	۲۵/۳۳±۴/۱۴	۲۵/۸±۳/۷۵	سن $\bar{X} \pm SD$
۰/۰۳۴	۲/۶۰±۳/۰۷	۲/۷۶±۲/۲۷	طول مدت نازایی $\bar{X} \pm SD$
۰/۳۳	۳۸ (۶۳/۳)	۴۳ (۷۱/۶)	تعداد (درصد)
	۲۲ (۳۶/۷)	۱۷ (۲۸/۴)	تعداد (درصد)

جدول شماره ۲ - مقایسه میزان بارداری، مقدار مصرف گنادوتروپین‌ها، تعداد فولیکول غالب و ضخامت آندومتر در دو گروه مورد مطالعه

P	گروه‌های مطالعه		عوامل مورد بررسی
	کلومیفن + گنادوتروپین (۶۰ نفر)	لتروزول + گنادوتروپین (۶۰ نفر)	
۰/۷۰۲	۲۰ (۳۳/۳)	۲۲ (۳۶/۷)	بارداری مثبت تعداد (درصد)
۰/۹۴۱	۶/۷۸±۲/۴۶	۶/۷۸±۲/۲۴	تعداد آمپول گنادوتروپین مصرفی $\bar{X} \pm SD$
۰/۰۸۷	۲/۸۳±۲/۲۴	۲/۱۸±۱/۷۳	میانگین تعداد فولیکول غالب $\bar{X} \pm SD$
۰/۶۸۵	۷/۳۹±۱/۰۷	۷/۴۷±۱/۱۲	ضخامت آندومتر $\bar{X} \pm SD$

جدول شماره ۳ - مقایسه وضعیت بارداری بر حسب مقدار مصرف گنادوتروپین، طول مدت نازایی و نوع آن در افراد مورد مطالعه

P	وضعیت بارداری		عوامل مورد بررسی
	منفی (۷۸ نفر)	مثبت (۴۲ نفر)	
۰/۲	۶/۹۶±۲/۵۴	۶/۴۵±۱/۹۱	مقدار گنادوتروپین مصرفی $\bar{X} \pm SD$
۰/۰۴	۳/۰۶±۲/۳۱	۱/۹۸±۱/۶۶	طول مدت نازایی $\bar{X} \pm SD$
۰/۳	۵۰ (۶۱/۷)	۳۱ (۳۸/۳)	تعداد (درصد)
	۲۸ (۷۱/۸)	۱۱ (۲۸/۲)	تعداد (درصد)

بحث

ضد استروژنی، نیمه عمر کوتاهی (حدود ۴۵ ساعت) دارند و به نظر می‌رسد فاقد اثرات مضر بر روی بلوغ تخمک و نمو اولیه رویان باشند [۲]. اگرچه در این مطالعه، ضخامت آندومتر در گروه لتروزول بیشتر از گروه کلومیفن در رژیم‌های ترکیبی با گنادوتروپین‌ها بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتیجه این مطالعه که با طراحی متفاوت از مطالعات قبلی انجام شده است با نتایج تعدادی از مطالعات شامل مطالعه Al-Fozan و همکاران [۴]، Barroso و همکاران [۵]، Jee و همکاران [۶] و Al-Fadli و همکاران [۷] موافق بوده و مخالف تعدادی از مطالعات شامل مطالعه Mitwally و Casper [۸] و Atay و همکاران [۹] می‌باشد. در اکثر مطالعات مشابه تحقیق ما، تعداد فولیکول‌ها بین ۲ گروه تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداده است، اما در مطالعه Healy و همکاران [۱۰]، افراد دریافت‌کننده لتروزول، تعداد فولیکول‌های بیشتری داشتند. در مطالعه ما تفاوت آماری معنی‌داری در دوز گنادوتروپین مصرفی بین ۲ گروه وجود نداشت، اما مطالعه Mitwally و Casper [۸]، میزان

این مطالعه نشان‌گر کفایت قابل مقایسه لتروزول و کلومیفن در رژیم‌های ترکیبی با گنادوتروپین از نظر میزان حاملگی در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن بود. اثر لتروزول به علت سرکوب تولید استروژن در CNS و در نتیجه اثر فیدبک منفی بر روی هیپوتالاموس و افزایش ترشح گنادوتروپین آندوژن است که در نهایت منجر به رشد فولیکول‌های تخمدانی می‌شود. مهار تولید استروژن در محیط منجر به تجمع آندروژن‌ها می‌گردد و آندروژن‌ها با تحریک بیان ژن رسپتور FSH سبب افزایش حساسیت فولیکولی به FSH می‌شوند [۲]. استفاده از رژیم‌های ترکیبی کلومیفن و گنادوتروپین‌ها سبب کاهش هزینه‌های درمانی می‌شود، ولی اثرات ضد استروژنی آن موجب اثرات منفی بر روی آندومتر و موکوس سرویکس می‌گردد. از طرف دیگر، نیمه عمر طولانی کلومیفن می‌تواند باعث تجمع آن در بدن و افزایش اثرات منفی آن شود [۲]. مهارکننده‌های آروماتاز علاوه بر فقدان اثرات

در ۲ گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. در مطالعه زینال زاده و همکاران [۱۵] در بابل که بر روی ۱۰۷ بیمار مبتلا به سندروم پلی-کیستیک انجام شده بود و بیماران در ۲ گروه قرار گرفته و پس از دریافت ۵ روز کلومیفن یا لتروزول و سپس HCG (۱۰۰۰۰ واحد) تحت IUI قرار گرفته بودند، تعداد فولیکول غالب و ضخامت آندومتر در ۲ گروه مشابه بود. میزان حاملگی در گروه لتروزول ۲۰ درصد و در گروه کلومیفن ۱۴ درصد بود که اختلاف معنی‌داری نداشتند. میانگین مدت نازایی در گروهی که باردار شده بودند، نسبت به گروهی که باردار نشده بودند، کوتاهتر بود که با وجود طراحی متفاوت مطالعه، از این نظر با مطالعه ما هم‌خوانی داشت. همان‌طور که مشخص است، در مطالعات مختلف که با طراحی‌های گوناگون و حجم‌های نمونه متفاوت و بر روی بیماران تخمک‌گذار و یا عدم تخمک‌گذار، مقاوم به کلومیفن و یا غیر مقاوم به کلومیفن انجام شده بود، تفاوتی در میزان حاملگی که هدف اصلی تحریک تخمک‌گذاری است، در دریافت‌کنندگان لتروزول و کلومیفن دیده نمی‌شود.

نتیجه‌گیری

در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن، لتروزول در ترکیب با گنادوتروپین‌ها می‌تواند به اندازه کلومیفن در تحریک تخمک‌گذاری مؤثر باشد. و بنابراین می‌تواند به عنوان خط اول درمان در تحریک تخمک‌گذاری در این بیماران به کار رود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر تامین هزینه‌های مالی این طرح کمال تشکر و قدردانی به عمل آورند.

گنادوتروپین مصرفی کمتری را در گروه لتروزول و FSH نشان داد. شاید علت این باشد که مطالعه مذکور روی بیماران مبتلا به نازایی بدون توجه صورت گرفته بود، در حالی که مطالعه ما روی بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن انجام شده بود. Mitwally و Casper [۸]، Healy و همکاران [۱۰]، Barroso و همکاران [۵]، Jee و همکاران [۶]، Bayar و همکاران [۱۱، ۱۲]، Ganesh و همکاران [۱۳] و Badway و همکاران [۱۴] همانند تحقیق ما میزان حاملگی یکسانی را در ۲ گروه گزارش کرده‌اند. در مطالعه Bayar و همکاران [۱۱] که بر روی خانم‌های نابارور تخمک‌گذار انجام شده است و ضمناً بیماران در این گروه‌ها گنادوتروپین دریافت نکرده‌اند، میزان تخمک‌گذاری و حاملگی در گروه کلومیفن بیشتر از لتروزول بود، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود و ضخامت آندومتر در ۲ گروه یکسان بود. در ضمن در مطالعه Bayar و همکاران [۱۲] بر روی بیماران نابارور مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک نیز میزان حاملگی در گروه لتروزول و کلومیفن تفاوت معنی‌داری نداشته است. در مطالعه Ganesh و همکاران [۱۳] بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن به ۳ گروه تقسیم شدند و گروه A، لتروزول، گروه B، کلومیفن و rFSH و گروه C فقط rFSH دریافت نمودند. با آنکه طراحی مطالعه این افراد با مطالعه ما تفاوت داشت، اما نتایج تحقیق ایشان نشان داد که علی‌رغم بالاتر بودن میزان تخمک‌گذاری در گروه A، میزان حاملگی تفاوت معنی‌داری ندارد. در مطالعه Badway و همکاران [۱۴] بیماران مبتلا به سندروم تخمدان پلی‌کیستیک مورد مطالعه قرار گرفته‌اند، ولی مقاوم به کلومیفن نبوده‌اند که از این نظر با مطالعه ما متفاوت بوده است و در ضمن گنادوتروپین به رژیم درمانی آنها اضافه نشده بود. در این مطالعه نیز با آنکه تعداد فولیکول‌های غالب و ضخامت آندومتر در گروه دریافت‌کننده کلومیفن بیشتر بود، ولی در نهایت میزان تخمک‌گذاری و حاملگی

References:

- [1] Sperrof L, Fritz MA. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.927-47.
- [2] Ganatan N, Rita Basnary D. The Art and Science of Assisted Reproductive Techniques (ART). Jaypee Brothers Medical Publishers; 2003. p. 47-9.
- [3] The Roterdaom ESHE/ASRM-Sponsored pcOS Consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81(1): 19-25.
- [4] Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82(6): 1561-3.
- [5] Barroso G, Menocal G, Felix H, Rojas-Ruiz JC, Arslan M, Oehninger S. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate as adjuvants to recombinant follicle-stimulating hormone

- in controlled ovarian hyper stimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril* 2006; 86(5): 1428-31.
- [6] Jee BC, Ku SY, Suh CS, Kim KC, Lee WD, Kim SH. Use of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a pilot study. *Fertil Steril* 2006; 85(6): 1774-7.
- [7] Al-Fadhli R, Sylvestre C, Buckett W, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of superovulation with two different doses of letrozole. *Fertil Steril* 2006; 85 (1): 161-4.
- [8] Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001; 75(2): 305-9.
- [9] Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karatke A. Comparison of letrozol and clomiphene citrat in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res* 2006; 34(1): 73-6.
- [10] Healey S, Tan SL, Tu Lamdi T, Biljan MM. Effects of Letrozole on Superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003; 80 (6): 1325-9.
- [11] Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil Steril* 2006; 85(4): 1045-8.
- [12] Bayar U, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2006; 86(5): 1447-51.
- [13] Ganesh A, Goswami SK, Chattopadhyay R, Chaudhury K, Chakravarty B. Comparison of letrozole with continuous gonadotropins and clomiphene-gonadotropin combination for ovulation induction in 1387 PCOS women after clomiphene citrate failure: a randomized prospective clinical trial. *J Assist Reprod Genet* 2009; 26(1): 19-24.
- [14] Badawy A, Abdel Aal I, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92(3): 849-52.
- [15] Zeinalzadeh M, Esmailpour M, Nazari T. Comparison of letrozole and clomiphene citrate for induction of ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Babol University of Medical Sciences* 2008; 3(10): 35-41. [in Persian]