

مقایسه تأثیر لتروزول و کلومیفن سیترات بر موفقیت باروری در بیماران با سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک

فریبا نانبخش^۱، معصومه حاج شفیعی‌ها^{۲*}، المیرا طباطبائی^۳، پویا مظلومی^۴، سیما اشکنوئی^۵

تاریخ دریافت 1392/02/24 تاریخ پذیرش 1392/05/18

چکیده

پیش زمینه و هدف: عدم تخمک‌گذاری ۲۰ درصد از علل ناباروری را تشکیل می‌دهد و سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین بیماری غدد در زنان در سنین باروری می‌باشد، تخمدان پلی کیستیک سندرمی است که با عدم تخمک‌گذاری مزمن و نازایی همراه می‌باشد. در بعضی مطالعات اخیر از داروهای مهارکننده آروماتاز مانند لتروزول به‌عنوان داروی مناسبی در القای تخمک‌گذاری توصیه شده است. تحریک تخمک‌گذاری تک تخمی یکی از مزایای داروی لتروزول می‌باشد که در سندرم پی سی او اس می‌تواند مد نظر قرار گیرد. بنابراین بر آن شدیم اثرات لتروزول را در مقایسه با کلومیفن سیترات بر موفقیت القای تخمک‌گذاری در بیماران با سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک ارزیابی نماییم.

روش کار: در کار آزمایشی بالینی حاضر ۲۲۰ نفر از بیماران نازا با تشخیص PCOS به شکل تصادفی به دو گروه دارویی کلومیفن سیترات و لتروزول وارد شده و هر دو گروه مداخله آمپول گنادوتروپین، hCG و انجام IUI را دریافت نمودند. دو گروه از نظر پیامد درمان شامل تعداد فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر و تعداد گنادوتروپین‌های مصرفی در روز تجویز HCG میزان بروز بارداری و چندقلویی و میزان سقط تا هفته چهاردهم بررسی و با یکدیگر مقایسه شدند. **نتایج:** اختلاف میانگین سنی بیماران بین گروه لتروزول و کلومیفن از نظر آماری معنی‌دار نبود. در این مطالعه اختلاف میانگین تعداد تخمک و نیز ضخامت اندومتر بین دو گروه کلومیفن و لتروزول معنی‌دار بودی لیکن رخداد حاملگی بین دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. میانگین تعداد فولیکول‌های رسیده در گروه لتروزول $1/83 \pm 0/8$ و در گروه کلومیفن $27/28 \pm 1/13$ عدد بود ($P=0/001$). میانگین ضخامت آندومتر $11/8 \pm 1/7$ در گروه لتروزول و در گروه کلومیفن $12/0 \pm 1/3$ بود ($P=0/001$). تعداد ۳۰ نفر $27/3$ درصد در گروه لتروزول و ۲۰ نفر $18/2$ درصد در گروه کلومیفن تست مثبت بارداری داشتند ($P=0/1$).

بحث و نتیجه‌گیری: در ضمن با اینکه احتمال حاملگی چندقلویی با توجه به تعداد کمتر فولیکول رسیده در گروه لتروزول پایین‌تر بود لیکن رخداد حاملگی اختلاف معنی‌داری با گروه کلومیفن نداشت، لذا شاید لتروزول را به عنوان داروی مؤثر برای القای تخمک‌گذاری در بیماران PCOS پیشنهاد نمود.

کلمات کلیدی: سندرم تخمدان‌های پلی کیستیک، القای تخمک‌گذاری لتروزول، کلومیفن سیترات، ناباروری

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره هفتم، ص ۵۴۹-۵۴۳، مهر ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: مرکز تحقیقات بهداشت باروری، بخش زنان و نازایی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

Email: Faribanan@yahoo.com

مقدمه

سپس با هیپراندرژنیسم تخمدان‌ها و ظهور هیرسوتیسم و مقاومت به انسولین و سپس چاقی و عدم تخمک‌گذاری و اولیگو-منوره و حتی آمنوره و نازایی خود را نشان می‌دهد. ۲۰ درصد از علل نازایی عدم تخمک‌گذاری می‌باشد و نیز عدم تخمک‌گذاری و اولیگو-اوپولاسیون با عادت

سندرم تخمک‌های پلی کیستیک (PCOS) شایع‌ترین بیماری غدد در زنان با سنین باروری می‌باشد و ۵ درصد جمعیت زنان را تشکیل می‌دهد (۱). اولین تظاهرات PCOS در سنین پری پوپرتال و نوجوانی همراه با بی نظمی در قاعدگی شروع و

^۱ دانشیار گروه زنان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دانشیار گروه زنان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

^۳ دانشجوی دستبازی زنان، گروه زنان زایمان و نازایی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

^۴ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

^۵ کارشناس ارشد اپیدمیولوژی، کارشناس پژوهشی مرکز تحقیقات بهداشت باروری، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ایران

هدف از این مطالعه مقایسه لئروزول به همراه گونادوتروپین IUI+ در بیماران با PCOS با کلومیفن + گونادوتروپین + IUI می باشد. از آن جایی که طبق مقاله سال ۲۰۱۲ هنوز لئروزول مورد تایید FDA نیست، تحقیقات بیشتری در مورد این دارو باید صورت گیرد (۳). در مطالعه Suzan Kafy دانشگاه مک گیل در کانادا در سال ۲۰۰۷ مشاهده کردند که لئروزول مؤثر ولی گونادوتروپینها مؤثر است ولی ارزان تر و ضخامت آندومتر بیشتر و حاملگی بالاتر داشته و نتیجه گرفتند که لئروزول جایگزین مناسبی برای کلومیفن و گونادوتروپینها می باشد (۱۱). در یک مطالعه مروری در ۲۰۱۰ متوجه شدند که لئروزول با طول عمر کمتر اثر بهتری در آندومتر داشته و در افراد با نازایی طولانی و ناشناخته و رزرو کم تخمدانی مؤثر است و حتی در چند مطالعه مؤثرتر از گونادوتروپین بوده است (۱۲). به جهت آثار آنتی استروژنی دو هفته ای کلومیفن در مقایسه با ۴۸ ساعته با لئروزول، رشد آندومتر که برای لانه گزینی بهتر جنین لازم است به کلومیفن ارجحیت دارد (۱۳).

مواد و روش کار

در کارآزمایی بالینی حاضر تعداد ۲۲۰ بیمار با سندرم تخمدان پلی کیستیک به شکل تصادفی با اخذ رضایت شفاهی در دو گروه لئروزول و کلومیفن سیترا مت مورد ارزیابی قرار گرفتند. بیماران با تخمدان پلی کیستیک شناخته شده بر اساس کرایتریای روتردام (بالینی -سونوگرافی) در فاصله سنی ۱۹-۳۵ سال با سابقه ۲ ماه مصرف کلومیفن تنها از روز ۵ قاعدگی بدون تشکیل فولیکول غالب، داشتن تستهای تیروئید، پرولاکتین، هیستروسالپینگوگرافی و اسپرموگرام نرمال همسر واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. بیماران گروه مداخله ۵ میلی گرم (شرکت سازنده: ایران هورمون) از روز دوم عادت ماهیانه به مدت ۵ روز قرار گرفتند و گروه کنترل تحت درمان با کلومیفن سیترا مت (شرکت سازنده: ایران هورمون) با دوز ۱۰۰ میلی گرم از روز دوم قاعدگی به مدت ۵ روز قرار گرفتند. جهت تکمیل رشد فولیکول هر دو گروه در ادامه درمان، آمپول گونادوتروپین را در روز هفتم دریافت نموده و روزهای ۱۰ و ۱۲ و در صورت نیاز روزهای ۱۴ و ۱۶ با سونوگرافی واژینال رشد ضخامت آندومتر و فولیکولها را مشاهده و در صورت نیاز باز هم از آمپول گونادوتروپین استفاده می شد تا حداقل یک فولیکول به قطر ۱۸ میلی متر برسد و آمپول H. C. G ده هزار واحد تزریق می شد و روز تزریق آمپول H. C. G، توصیه به تماس جنسی و ۳۶-۳۴ ساعت بعد از آن IUI انجام شد. در کل تعداد فولیکولهای بالای ۱۶ میلی مترو ضخامت آندومتر در روز مصرف H. C. G و تعداد آمپولهای استفاده شده گونادوتروپین کمی

درمانهای متعددی برای نازایی در بیماران با PCOS پیشنهاد شده است که به کلومیفن سیترا مت - مت فورمین - گنادوتروپین - لئروزول و کوتریزاسیون تخمدانها و IVF می توان اشاره کرد. سندرم تخمدانهای پلی کیستیک (PCOS) در زنان شایع ترین اختلال آندوکراین نوعی اختلال عملکردی است و تخمدانهای پلی کیستیک در اثر عدم تخمک گذاری مزمن بوجود می آیند. بر اساس معیارهای تشخیصی سال ۲۰۰۳ روتردام مستلزم حضور ۱۲ عدد یا بیشتر فولیکول ۲-۹ میلی متر در تخمدانهاست که همراه هیپراندرژیسم (بالینی یا بیوشیمیایی) می تواند باشد که ۲ معیار از ۳ معیار فوق برای تشخیص PCOS کافیست (۱). کلومیفن اولین گزینه درمان برای القای تخمک گذاری در زنان مبتلا به PCOS می باشد (۳-۱) که با توجه به مقاوم بودن ۲۰ درصد از بیماران با PCO به کلومیفن (۳) روشهای پیشنهادی دیگر استفاده از گونادوتروپینها و Driling تخمدانها با لاپاراسکپی می باشد که با عوارض چندقلویی و حساسیت تخمدانها و عارضه جراحی و چسبندگی می تواند همراه باشد (۴-۱) و در ضمن ۱۰-۷ درصد موارد مصرف کلومیفن با دوقلویی می تواند همراه باشد (۵-۱).

درمان با کلومیفن حداکثر به مدت ۱۲-۶ ماه تجویز می شود که مصرف طولانی تر آن ممکن است سبب افزایش تومورهای Borderline تخمدانی گردد (۶). درمان تخمک گذاری با کلومیفن به صورت تجمعی عرض ۶ سیکل به ۷۵ درصد می رسد (۱). کلومیفن یک آنتی استروژن سنتتیک است که در هیپوتالاموس و هیپوفیز به گیرنده های استروژن وصل شده باعث بلوک کردن اثر فیدبک منفی استروژن روی ترشح GnRH شده و منجر به افزایش ترشح گونادوتروپینها از هیپوفیز و تخمک گذاری می شود. (۶-۱) از عوارض کلومیفن سقط تا ۴۰ درصد و چندقلویی می باشد (۷).

مقاومت به کلومیفن بعد از ۳ سیکل شکست در تخمک گذاری یا ۶ سیکل بدون حاملگی تعریف می شود (۸). لئروزول در بعضی مقالات به عنوان جایگزین کلومیفن برای القای تخمک گذاری توصیه شده بود (۹). لئروزول دارویی ارزان بوده و آثار ضد استروژن محیطی مستقیم کلومیفن را نیز ندارد. بلافاصله از بدن دفع می شود (۱۰). در صورتی که ۸۵ درصد کلومیفن عرض یک هفته دفع می شود و مقداری در خون باقی می ماند که اثرات آنتی استروژنیک کلومیفن در موکوس سرویکال و تکامل آندومتر احتمال دارد تأثیر شدید داشته و نیز نارسایی لوتئال در لانه گزینی می تواند از آثار سوء آن باشد (۲-۱). لئروزول یک مهار کننده آروماتاز قوی می باشد که مانع تبدیل آندروژن به استروژن می شود. و اثرات شدید آن در بافت های هدف استروژن دیده نشده است (۱).

اندازه‌گیری و ثبت می‌شدند و در نهایت بروز بارداری - چندقلویی - سقط مورد ارزیابی قرار می‌گرفتند. داده‌ها جمع‌آوری و با نرم افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفتند.

میانگین \pm انحراف معیار سن بیماران در گروه مطالعه برابر $26/29 \pm 3/9$ و در گروه کنترل $27/28 \pm 4/6$ سال به طوری که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین سن وجود نداشت. میانگین تعداد فولیکول‌های رسیده بالای 18 میلی متر با کلومیفن بیشتر بوده و میانگین تعداد آمپول‌های گونادوتروپین مصرفی با کلومیفن کمتر بوده است.

جدول شماره ۱ پیامد درمان را بر اساس متوسط \pm انحراف معیار تعداد فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر، تعداد آمپول گونادوتروپین و روز تجویز hCG را در دو گروه مورد بررسی نشان می‌دهد. پیامد بالینی تعداد فولیکول‌های رسیده، تعداد آمپول گونادوتروپین مصرفی و روز تجویز hCG به شکل معنی‌داری در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترا بهتر از گروه دریافت کننده لئروزول بود (به ترتیب میانگین \pm انحراف معیار در گروه دریافت کننده لئروزول و کلومیفن به ترتیب $1/18 \pm 1/7$ و $1/30 \pm 1/30$ میلی متر).

یافته‌ها

جدول شماره ۲ پیامد بارداری را به تفکیک رخداد حاملگی، سقط در هفته چهاردهم و حاملگی چندقلویی در دو گروه مورد بررسی نشان می‌دهد. ۳۰ نفر (۲۷/۳ درصد) از گروه دریافت کننده لئروزول و ۲۰ نفر (۱۸/۲ درصد) باردار شده بودند. ۳ مورد از کل بارداری‌ها در گروه دریافت کننده لئروزول و ۱ مورد در گروه کلومیفن سیترا (۱۰ درصد در مقایسه با ۵ درصد) در هفته ۱۴ بارداری سقط شده بود و ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) و ۳ مورد (۱۵ درصد) از موارد در دو گروه لئروزول و کلومیفن سیترا حاملگی چندقلویی داشتند، تفاوت پیامدهای بارداری در دو گروه معنی‌دار نبود ($P=0/10$).

جدول شماره ۱ پیامد درمان را بر اساس متوسط \pm انحراف معیار تعداد فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر، تعداد آمپول گونادوتروپین و روز تجویز hCG را در دو گروه مورد بررسی نشان می‌دهد. پیامد بالینی تعداد فولیکول‌های رسیده، تعداد آمپول گونادوتروپین مصرفی و روز تجویز hCG به شکل معنی‌داری در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترا بهتر از گروه دریافت کننده لئروزول بود (به ترتیب میانگین \pm انحراف معیار در گروه دریافت کننده لئروزول و کلومیفن به ترتیب $1/13 \pm 2/28$ و $1/88 \pm 0/88$ میلی متر).

جدول شماره ۱ پیامد درمان را بر اساس متوسط \pm انحراف معیار تعداد فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر، تعداد آمپول گونادوتروپین و روز تجویز hCG را در دو گروه مورد بررسی نشان می‌دهد. پیامد بالینی تعداد فولیکول‌های رسیده، تعداد آمپول گونادوتروپین مصرفی و روز تجویز hCG به شکل معنی‌داری در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترا بهتر از گروه دریافت کننده لئروزول بود (به ترتیب میانگین \pm انحراف معیار در گروه دریافت کننده لئروزول و کلومیفن به ترتیب $1/13 \pm 2/28$ و $1/88 \pm 0/88$ میلی متر).

جدول شماره (۱): مقایسه متوسط فولیکول‌های رسیده، ضخامت آندومتر، تعداد آمپول گونادوتروپین و روز تجویز hCG را در دو گروه مورد

بررسی

متغیر	گروه مطالعه (لئروزول) n=110	گروه کلومیفن سیترا n=110	P. value
فولیکول‌های رسیده $\geq m 18$	$1/83 \pm 0/88$	$0/28 \pm 1/13$	0/001
ضخامت آندومتر (mm)	$1/18 \pm 1/7$	$1/30 \pm 1/20$	0/001
تعداد آمپول گونادوتروپین مصرفی	$3/78 \pm 2/44$	$2/27 \pm 1/15$	0/001
روز تجویز hCG	$13/90 \pm 2/2$	$12/87 \pm 1/22$	0/001

جدول شماره (۲): مقایسه پیامد بارداری به تفکیک رخداد حاملگی، سقط و حاملگی چندقلویی در دو گروه مورد بررسی

متغیر	گروه مطالعه (لئروزول) N=110	گروه کلومیفن سیترا N=110	P. value
رخداد حاملگی	۳۰ (۲۷/۳٪)	۲۰ (۱۸/۲٪)	0/10
رخداد سقط در هفته چهاردهم	۳ (۱۰٪)	۱ (۵٪)	0/10
حاملگی چندقلویی	۴ (۳/۳٪)	۳ (۱۵٪)	0/10

آروماتاز (لئروزول) با کلومیفن به عنوان خط اول درمان در القای تخمک‌گذاری نشان داده شده است (۱،۱۰،۱۴،۱۷،۲۰) در مطالعه ما از ۱۱۰ نفر بیمار ۳۰ نفر با درمان با لئروزول+ IUI در مقایسه

از آنجائی که ۲۰ درصد بیماران به کلومیفن سیترا پاسخ نمی‌دهند در مطالعات متعددی کارایی مشابه مهارکننده‌های

بحث

با لتروزول به طور معنی‌داری ۱۸ درصد در مقابل ۱۱ درصد در گروه کلومیفن بوده است (۲۱). در مطالعه Vatay در ترکیه در سال ۲۰۰۶، که تعداد فولیکول با لتروزول کمتر ضخامت آندومتر بالاتر بارداری با لتروزول ۲۱ درصد در مقابل ۹ درصد با کلومیفن به طور معنی‌داری بالاتر بوده است که لتروزول را به عنوان خط اول درمان معرفی کرده است (۲۲).

با توجه به اینکه در مطالعات اخیر لتروزول به اندازه کلومیفن نتایج باروری مشابهی در بیماران نابارور ناشی از تخمدان‌های پلی کیستیک و به‌ویژه بیماران مقاوم به کلومیفن داشته است می‌توان به جای مصرف آمپول‌های گونادوتروپین گران قیمت و یا انجام لاپاراسکوپی، داروی لتروزول را که ارزان‌تر بوده، ضخامت آندومتر بهتری داده و با چندقلوبی کمتر استفاده نموده. با توجه به اینکه در مطالعه ما نیز ضخامت آندومتر با لتروزول بهتر بوده و تعداد حاملگی با لتروزول هر چند که معنی‌دار نبوده است ولی تعداد بالاتری داشت. در ضمن در مطالعه ما تعداد گونادوتروپین مصرفی، تعداد فولیکول‌های رسیده و طول مدت درمان به نفع کلومیفن بوده با این حال بارداری در گروه کلومیفن بیشتر نبوده است که می‌تواند نشانگر کارایی لتروزول باشد. در مطالعه حاضر، از تجویز گونادوتروپین به دنبال مصرف لتروزول و کلومیفن استفاده شده است که در سایر مطالعات کمتر بوده که در گروه کلومیفن تعداد گونادوتروپین‌های مصرفی به طور معنی‌داری کمتر بوده و در عین حال هیچ موردی از هیپر استروئولیشن در دو گروه نیز نداشته‌ایم. با توجه به اثرات مثبت تجویز گنادوتروپین، توصیه می‌شود مطالعات بزرگ‌تری با داشتن چهار گروه در مقایسه اثرات لتروزول و کلومیفن با گروه‌های مقایسه‌ای ۱. لتروزول همراه با گونادوتروپین ۲. کلومیفن همراه با گونادوتروپین ۳. کلومیفن و ۴. لتروزول انجام گیرد و نیز می‌توان جهت مطالعه مقایسه لتروزول و کلومیفن، تجویز لتروزول را در بیماران با سابقه ۶ ماه دریافت کلومیفن بدون داشتن بارداری مطالعه نمود.

تقدیر و تشکر

نتایج مقاله حاضر بر گرفته از پایان نامه مقطع دستیاری گروه زنان، المیرا طباطبائی بوده که با همکاری معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات بهداشت باروری دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، همکاران بخش زنان و نازایی کوثر، بیماران مراجعه‌کننده به بخش ناباروری کوثر انجام شده است، لذا نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از آنان اعلام می‌دارد.

با ۲۰ نفر در گروه درمان با کلومیفن+ IUI بارداری شدند که اگرچه این اختلاف معنی‌دار نیست ولی حاملگی با لتروزول بیشتر بوده و ضخامت آندومتر نیز با لتروزول به طور معنی‌داری بیشتر بوده است. در مطالعه Haya Al Fozem در کانادا در سال ۲۰۰۴ ۷/۵ میلی گرم لتروزول را با ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن را که در هر دو IUI بکار رفته حاملگی با لتروزول ۱۱/۵ درصد و با کلومیفن ۸/۹ درصد بوده است، و از نظر حاملگی مشابه مطالعه ما بوده با این حال این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبوده است (۱۰). در مطالعه شهرزاد زاده مدرس انجام شده در تهران در سال ۲۰۱۰ که مشابه مطالعه ما بوده اگرچه ضخامت آندومتر با لتروزول بهتر بوده است با این حال درصد حاملگی با کلومیفن و لتروزول به ترتیب ۲۰ و ۲۲/۶ درصد بوده است (۱۴). در مطالعه Robab Davar در سال ۲۰۱۱ در تهران در گروهی از بیماران مقاوم به کلومیفن انجام شده بود، درصد حاملگی (به ترتیب ۸ و ۴ درصد) و ضخامت آندومتر با لتروزول بهتر از گروه دریافت‌کننده کلومیفن بوده است (۱۵).

در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۰ توسط Padma Rekhajrge در هند با لتروزول نتایج تخمک‌گذاری مشابه کلومیفن بوده آندومتر ضخامت بالاتری داشته است (۱۶) و در مطالعه Aboubakr در مصر در بیماران مبتلا به PCOS مقاوم به کلومیفن با ضخامت آندومتر حدود ۱۰/۲ میلی‌متر با ۲۵ درصد بارداری همراه بوده است (۱۷). در مطالعه Hatem Abu Hashim مصرف لتروزول را در مقایسه بامت فورمین و کلومیفن در بیماران PCOS مقاوم به کلومیفن بررسی کرده‌اند که ضخامت آندومتر در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت با این حال نتایج بارداری در دو گروه مشابه بوده است (۱۸).

در مطالعه Ahmad Badawy انجام شده در مصر سال ۲۰۰۹ مصر در بیماران مبتلا به PCOS تجویز لتروزول در مقایسه با کلومیفن نتایج بارداری تقریباً مشابهی (به ترتیب ۱۵ درصد و ۱۷ درصد) را داشته‌اند و ضخامت آندومتر به طور معنی‌داری بالاتر بوده است (۱۹) که نتایج بارداری مشابه مطالعه ما بوده است. در مطالعه Adel F در مصر در ۲۰۰۸ در بیماران مبتلا به PCOS با لتروزول ۱۶ درصد و با کلومیفن ۱۳ درصد داشته‌اند که معنی‌دار نبوده و توصیه در زمینه لتروزول به عنوان خط اول درمان شده است (۲۰). در مطالعه Usman M Fouda در بیماران با علت نازایی ناشناخته با مصرف لتروزول ۲/۵mg از روز اول لتروزول+ IUI در مقایسه با ۱۰۰mg کلومیفن+ IUI نتایج بارداری

References:

1. Fritz MA, Speroff L. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
2. Berek JS, Novak E, Ovid Technologies I. Berek & Novak's gynecology. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
3. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):195-8.
4. 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.
5. Amer SA, Li TC, Ledger WL. Ovulation induction using laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovarian syndrome: predictors of success. *Hum reprod* 2004; 19(8): 1719-24.
6. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emrah M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene ovary syndrome. *Hum Reprod* 2009;24(1): 219-25.
7. Sak A. polycystic ovarian syndrome: diagnosis and management of related infertility. *Obstetrics, gynecology and reproductive medicine* 2009;19(10): 263.
8. Badawy A, Mosbah A, Shady M. Anastrozole or letrozole for ovulation induction in clomiphene – resistant women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2008;89(5): 1209-12.
9. Al-Omari WR, Sulaiman WR, A-hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in woman with clomiphene –resistant women with polycystic ovarian syndrome. *Int Gynaecol Obstet* 2004;85(3): 289-91.
10. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2008;22(2): 261-74.
11. Haya Al-Fozan MD, Maha Al-khadouri MD, Seang Lin MD, Togas Tulandi MD. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004;82(6): 1561-3.
12. Kafy S, Tulandi T. New advances in ovulation induction. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19(3):248-52.
13. Pritts EA. Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2010; 22(4):289-94.
14. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92(3): 853-7.
15. Zadehmodares Sh, Niykan M, Sharafy A, Hosseinnazhad Yazdi M, Jahed F. Comparison of Treatment Outcomes of Infertile Women by Clomiphene Citrate and Letrozole with Gonadotropins Underwent Intrauterine Insemination. *Acta Medical Iranica* 2012; 50(1):18-20.
16. Davar R, Javedani M, Fallahzadeh MH. Metformin – Letrozole in comparison with Metformin – clomiphene citrate in clomiphene – resistance PCOS Patients undergoing IUI. *Iran J Reproductive Medicine* 2011 ;9(1):31-6.
17. Jirge PR, Patil RS. Comparison of endocrine and ultrasound profiles during ovulation induction with clomiphene citrate and letrozole in ovulatory volunteer women. *Fertil Steril* 2010;93(1):174-83.
18. Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Abelfagar N. Letrozole induction of ovulation in clomiphene citrate resistant polycystic ovary syndrome:

- responders and non- responders. Middle east fertility society J 2004; 9(2): 157-62.
19. Abu Hashim H, Shokeir T, Badawy A. Letrozole versus combined metformin and clomiphene citrate for ovulation induction in clomiphene – resistant women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled. Fertil Steril 2009;94(4):1-5.
 20. 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.
 21. El Bigawy AF , Fouda UMF , Wahab HAE. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in induction of ovulation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). Middle East fertility society J 2008;13(1): 52-6.
 22. Fouda UM, Sayed AM. Extended letrozole regimen versus clomiphene citrate for superovulation in patients with unexplained infertility undergoing intrauterine insemination: A randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol 2011,21(9): 84
 23. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of Letrozole and Clomiphene Citrate in Women With Polycystic Ovaries Undergoing Ovarian Stimulation. The J Int Med Res; 2006; 34(1):73-6.

A COMPARISON OF EFFECTS OF ADMINISTERING LETREZOL AND CHLOMIPHEN CITRATE ON INFERTILITY TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH POLYSYSTIC OVARIAN SYNDROME.

Fariba Nanbakhsh^{*d}, Masoome Hajshafieha², Elmira Tabataba³, Pooya Mazloomi⁴, Sima Oshnouei⁵

Received: 14 May, 2013; Accepted: 9 Aug, 2013

Abstract

Background & Aims: Lack of ovulation is usually the reason for fertility problems in women and polycystic ovary syndrome (PCOS) is a common disorder in women of reproductive age that is associated with infertility and chronic lack of ovulation. Recent studies proved aromatase inhibitor letrozole as an ovulation induction agent. Since letrozole is a drug used to stimulate ovulation in women with PCOS, we aimed to compare the effects of letrozole ovulation induction with clomiphene citrate success in patients with polycystic ovary syndrome.

Materials & Methods: This controlled clinical trial was carried out by the year 2011 in Kosar infertility center in Urmia. 220 patients with PCOS at the age of 20-35 submitted and were randomly divided into: A. clomiphene citrate(cc) and B. letrozole groups. Each group contained 110 patients, that were respectively treated by 100 mg of clomiphene or 5 mg of letrozole. After then, all the patients were treated with gonadotropin and HCG and underwent common IUI infertility treating method. The results were analyzed by SPSS software.

Results: In this study, the mean age of patients was not statistically different in two groups. (26.29±3.9 Vs. 27.28±4.6). Although both endometrial thickness and follicles counts statistically differed between clomiphene and letrozole (Respectively 2.28 ±1.13 Vs. 1.83 ±0.88 for follicles counts and 7.3± 1.2 Vs. 8.7 ±1.18 for endometrial thickness, both P values=0.001) the difference between rates of pregnancies was not statistically significant between two groups (Respectively 18/2% Vs. 27/3% , P=0.1).

Conclusion: The occurrence of pregnancy in patients who received letrozole was higher but not significant and at the same time the probability of multiple pregnancies was lower than clomiphene receivers. Therefore, in infertile patients PCOS letrozole can be offered as an effective first-line alternate option for Clomiphene citrate.

Keywords: Polycystic ovary syndrome induction ovulation, Letrozole, Infertility, Clomiphene citrate

Address: Department of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran **Tel:** +98 9141415815

E-mail: faribanan@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2013; 24(7): 549 ISSN: 1027-3727

¹ Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran (Corresponding Author)

² Associate Professor, Department of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

³ Resident, Department of Obstetrics & Gynecology, Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁴ General Physician, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

⁵ Msc of Epidemiology, Researcher of Reproductive Health Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran