مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۲۰، شماره ۲، تابستان ۸۹، صفحات ۱۰۸ تا ۱۱۲

Original Article

مقایسه اثر بخشی لتروزول و کلومیفن سیترات در درمان نازایی ناشی از اختلال تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

فریناز سیفی[۱]، ابوالفضل مهدیزاده[۲]، شیما علوی[۱]

[۱] دستیار تخصصی جراحی زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران
[۲] استاد، گروه زنان و زایمان، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به *اثرات جانبی کلومیفن، به خصوص در سطح اندومتریوم، لتروزول به عنوان یک مهار کننده آروماتاز به عنوان جایگزین برای القاء تخمک‌گذاری استفاده می‌شود، با این حال استفاده از آنها با مشکلاتی همراه است. در این مطالعه سعی شد اثر این دو دارو در تخمک‌گذاری و وضعیت باروری زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCO) مورد بررسی قرار گیرد.*

روش بررسی: *در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده، زنان مبتلا به سندرم PCO با سابقه نازایی مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان رسول اکرم (ص) و بیماران مراجعه کننده به مطب خصوصی طی سالهای ۸۷-۸۶ بررسی شدند. بیماران بطور تصادفی به دو گروه لتروزول و کلومیفن سیترات تقسیم شدند. در گروه کلومیفن سیترات، بیماران روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم طی روزهای سوم تا هفتم سیکل بمدت سه سیکل دریافت کردند. در گروه لتروزول، بیماران ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول نیز روزانه طی روزهای سوم تا هفتم سیکل به مدت سه سیکل دریافت کردند. بین روزهای ۱۲ الی ۱۶ سیکل، تعداد فولیکول‌های مشاهده و اندازه بزرگترین فولیکول با استفاده از سونوگرافی واژینال مشاهده شد و ثبت شد. هم‌چنین بروز حاملگی و پیامد حاملگی نیز تعیین شد.*

یافته‌ها: *دو گروه ۴۰ نفری تحت درمان با لتروزول یا کلومیفن سیترات قرار گرفتند. دو گروه از نظر تعداد فولیکول‌های رشد کرده و متوسط اندازه بزرگترین فولیکول مشاهده شده با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. موارد حاملگی در گروه تحت درمان با لتروزول ۱۵ نفر (۳۷/۵ درصد) و در گروه تحت درمان با کلومیفن ۱۳ نفر (۳۲/۵ درصد) بود . موارد سقط و زایمان پره‌ترم به ترتیب در گروه کلومیفن ۳ نفر (۲۳ درصد) و ۷ نفر (۵۴ درصد) بود، این در حالی است که این میزان در گروه لتروزول به ترتیب صفر و ۳ (۲۰ درصد) بود ($p=0/04$).*

نتیجه‌گیری: *این مطالعه نشان داد که لتروزول برای القاء تخمک‌گذاری در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که از نازایی ناشی عدم تخمک‌گذاری رنج می‌برند، می‌تواند جایگزین مناسبی برای کلومیفن سیترات به شمار آید.*

واژگان کلیدی: *کلومیفن، لتروزول، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، القاء تخمک‌گذاری.*

مقدمه

القاء تخمک‌گذاری یکی از روش‌های درمان ناباروری‌های ناشی از عدم تخمک‌گذاری (anovulatory infertility) است. بطور مثال در خانم‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCO) و یا در تقویت تخمک گذاری در ناباروری‌های غیرقابل توجیه (Unexplainde) مورد استفاده قرار می گیرد (۱). کلومیفن سیترات که اولین بار در دهه شصت میلادی معرفی شد، به عنوان اولین ترکیب شیمیایی در زمینه القاء تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گرفت (۲). با توجه به سادگی درمان و ارزان قیمت بودن کلومیفن، استفاده از آن اقتصادی بوده و در حال حاضر به عنوان خط اول درمان بیماران مبتلا به PCO به شمار می‌آید (۳). به لحاظ شیمیایی، کلومیفن

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص)، دکتر فریناز سیفی (**email**: f_seifi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۳/۱۸
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۵/۲۴

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-12-20]

سیترات مشتق غیراستروئیدی تری‌فنیل‌اتیلن است که هم آگونیست و هم آنتاگونیست استروژن است، ولی تقریبا در تمام موقعیت‌ها به عنوان آنتاگونیست است، مگر در مواقعی که استروژن اندوژن بسیار کم باشد که در این حالت به عنوان آگونیست عمل می‌کند. کلومیفن سیترات یک مخلوط راسمیک از دو ایزومر (سیس و ترانس) بوده که محل اولیه فعالیت آن در محدوده هیپوتالاموس می‌باشد که به صورت یک ضد استروژن عمل کرده و موجب مهار شدن اثرات بازخوردی منفی استروژن اندوژن می‌شود که این مساله به افزایش رهاسازی گنادوتروپین‌های هیپوفیز یعنی FSH و LH شده و رشد فولیکولی را تحریک می‌کنند. هم‌چنین کلومیفن سیترات اثرات مستقیم ضد استروژن بر روی مخاط رحم و سرویکس نیز دارد (۶-۴). علی‌رغم این اثرات متناقض، کلومیفن سیترات تقریباً در بیش از یک سوم بیماران مبتلا به اختلالات تخمک‌گذاری تحت یک دوره درمان باردار می شوند (۷). البته میزان حاملگی چند قلویی بین ۵ تا ۸ درصد در میان خانم‌های تحت درمان گزارش شده است (۹-۸).

مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول که به طور گسترده در درمان بیماران مبتلا به سرطان پستان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۰)، به عنوان جایگزین کلومیفن در القاء تخمک‌گذاری معرفی شده‌اند. این ترکیبات به طور مستقیم بیوسنتز استروژن را مهار کرده و منجر به افزایش ترشح FSH از هیپوفیز می‌شوند، ولی اثرات جانبی آنتی‌استروژن بر روی مخاط رحم و سرویکس ندارند. به علاوه، لتروزول بر خلاف کلومیفن باعث چند قلویی نمی‌شود. در سال‌های اخیر، لتروزول به عنوان مهار کننده آروماتاز، به طور موفقیت‌آمیزی در القاء تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گرفته است. در حال حاضر از لتروزول، نه تنها در درمان بیماران مبتلا به PCO مقاوم به کلومیفن سیترات استفاده می‌شود (۱۱)، بلکه در ناباروری‌های ناشی از اختلال تخمک‌گذاری به عنوان یک داروی کمکی در IUI و هم‌چنین درمان پاسخ‌دهنده‌های ضعیف (Poor responder) در IVF به کار گرفته می شود (۱۳-۱۲).

مهارکننده‌های آروماتاز نسل سوم از جمله مهارکننده غیراسترویدی لتروزول اثرات برگشت‌پذیر و قوی دارند. این احتمال وجود دارد که زنان مبتلا به سندرم PCO کمبود نسبی آروماتاز در تخمدان داشته باشند که منجر به افزایش آندروژن‌های داخل تخمدانی شده و در نهایت منجر به ایجاد فولیکول‌های کوچک متعدد (مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستیک) گردد (۱۴). هم‌چنین آندروژن‌ها ممکن است موجب افزایش ساخته شدن گیرنده‌های FSH در زنان مبتلا به سندرم PCO شده که خود این بیماران حساسیت بالایی به افزایش FSH در پاسخ به تجویز اگزوژن گنادوتروپین‌ها داشته باشند که این مساله می‌تواند موجب افزایش خطر سندرم تحریک بیش از حد تخمدانی و تخمک‌گذاری متعدد گردد (۱۴). بر این اساس، مهارکننده آروماتاز می‌تواند به عنوان یک داروی جدید در تخمک‌گذاری زنان طبیعی با مقادیر افزایش یافته استروژن‌های اندوژن و هم‌چنین بیماران مبتلا به سندرم PCO (به عنوان شایع‌ترین علت بیماران با عدم تخمک‌گذاری) مطرح گردد. فقدان اثرات آنتی‌استروژنی از دیگر مزایای مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول به شمار می‌آید که این امر موجب جلوگیری از تداخل مورفولوژی اندومتریال و مخاط سرویکال می‌گردد (۱۴). مهارکننده آروماتاز اثرات آندروژنی، پروژسترونی و یا استروژنی ندارد (۱۴). به همین دلیل به نظر می‌رسد که مهارکننده‌های آروماتاز از جمله لتروزول می‌تواند بستر جدیدی در علم پزشکی در حوزه نازایی باز کرده و به عنوان یک استراتژی درمانی قابل توجه بر اساس فیزیولوژی سیکل طبیعی، تخمک‌گذاری ایجاد نماید.

مروری برمطالعات انجام گرفته نشان می‌دهد که این ترکیب اثرات نامطلوبی بر روی تمایز اندومتر رحم ندارد (۱۴). هر چند که این مطالعات نشان دهنده اثربخشی لتروزول در درمان این دسته از بیماران می‌باشد، با این حال هنوز مطالعه ای در بیماران ایرانی از نظر اثربخشی و عوارض جانبی انجام نشده است. در این مطالعه سعی شد وضعیت تخمک‌گذاری بیماران مبتلا به PCO با توجه به یافته‌های سونوگرافی و بارداری بیماران مورد درمان بررسی شود.

مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی شده که پروتکل آن به تایید و تصویب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایران رسید، خانم‌های مبتلا به سندرم PCO با سابقه نازایی مراجعه کننده به درمانگاه زنان بیمارستان رسول اکرم (ص) و مطب خصوصی طی سال‌های ۸۷-۸۶ بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند. معیار ورود بیماران شامل وجود سندرم PCO با توجه به عدم تخمک‌گذاری مزمن و علایم بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی هیپرآندروژنیسم، سن کمتر از ۳۵ سال و عدم ایجاد حاملگی طی ۱ سال با توجه به روابط جنسی مناسب (حداقل دو تا سه بار در هفته) و بدون استفاده از هرگونه روش پیشگیری بود. در این بیماران سایر عوامل نازایی شامل عوامل

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-12-20]

لوله‌ای، آناتومیک، عوامل مرتبط با همسر و اندومتریوز کنار گذاشته شد. در صورت استفاده از داروهایی از قبیل متفورمین، سابقه استفاده از کلومیفن یا لتروزول در گذشته و سایر بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل مشکلات کلیوی، ریوی، دیابت، سندرم آنتی‌فسفولیپید، این بیماران از مطالعه کنار گذاشته شدند و دو گروه از نظر اندکس توده بدنی (BMI) همسان بودند. تعداد نمونه مورد نیاز طبق فرمول با خطای آلفای ۰/۰۵ و توان ۸۰ درصد و با استفاده از نوموگرام altman در هر گروه ۴۰ نفر انتخاب شد.

پس از انتخاب بیماران، در صورت رضایت از ورود به مطالعه، بیماران به طور تصادفی به دو گروه چهل نفره تحت درمان با لتروزول یا کلومیفن سیترات تقسیم شدند. در گروه کلومیفن سیترات، بیماران روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن از شرکت دارویی ایران هورمون طی روزهای سوم تا هفتم سیکل حداکثر تا سه سیکل دریافت کردند. در گروه لتروزول نیز، بیماران ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول (ایران هورمون) روزانه طی روزهای سوم تا هفتم سیکل حداکثر تا سه سیکل دریافت کردند. در کل، ۶۶ سیکل کلومیفن و ۵۲ سیکل لتروزول وجود داشت.

سپس، بیماران طی روزهای ۱۲ تا ۱۶ سیکل قاعدگی برای ارزیابی فولیکول‌ها در تخمدان به روش اولتراسونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد فولیکول‌های مشاهده و قطر بزرگترین فولیکول مشاهده شده ثبت شد. هم‌چنین بروز حاملگی و پیامد حاملگی نیز تعیین شد.

اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ تجزیه و تحلیل شد. داده‌های کمی بصورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شد. به منظور مقایسه بین دو گروه، از آزمون‌های t-test و کای دو در صورت تبعیت از توزیع نرمال استفاده شد. در غیر این‌صورت از معادل‌های غیرپارامتریک آنها استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، دو گروه ۴۰ نفری تحت درمان لتروزول و کلومیفن سیترات قرار گرفتند. در جدول ۱ توزیع سنی و شاخص توده بدنی دو گروه نمایش داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود دو گروه بیماران از نظر سن و شاخص توده بدنی (BMI) اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. دو گروه از نظر تعداد فولیکول‌های رشد کرده و متوسط اندازه بزرگترین فولیکول مشاهده شده با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. موارد حاملگی در گروه لتروزول ۱۵ مورد و در گروه کلومیفن ۱۳ نفر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با یکدیگر نداشتند. از بین موارد حاملگی در گروه کلومیفن سیترات، ۳ نفر (۲۳ درصد) آنها سقط کردند، این در حالی است که در گروه لتروزول هیچ موردی از سقط گزارش نشد. هم‌چنین در گروه کلومیفن سیترات، ۷ نفر (۵۴ درصد) و در گروه لتروزل، ۳ نفر (۲۰ درصد) زایمان زودرس (پره‌ترم) داشتند. بر این اساس، موارد زایمان زودرس به طور معنی‌داری در گروه کلومیفن سیترات بیشتر از بیماران گروه لتروزول بود (p=۰ /۰۴). در گروه کلومیفن، دو نفر حاملگی دو قلویی داشتند، در حالی‌که تمام حاملگی‌های گروه لتروزول تک‌قلو بودند.

جدول ۱- توزیع شاخص‌های دموگرافیک و پیامدهای درمان در دو گروه کلومیفن سیترات و لتروزول.

	کلومیفن سیترات (n=۴۰)	لتروزول (n=۴۰)	p-value
سن (سال)	۲۶/۱±۵/۱*	۲۸/۲±۶/۶	NS
شاخص توده بدنی (kg/m^2)	۲۵/۴±۲/۹	۲۴/۲±۳/۴	NS
میانه تعداد فولیکولها در سونوگرافی (حداقل-حداکثر)	۴ (۱-۹)	۳ (۱-۹)	NS
میانگین سایز بزرگترین فولیکول (mm)	۲۴/۱±۱/۵	۲۵/۲±۵/۸	NS
فراوانی حاملگی (٪)	۱۳ (۳۲/۵)	۱۵ (۳۷/۵)	NS
سرانجام حاملگی (٪)			۰/۰۴
سقط	۳ (۲۳)	-	
زایمان پره ترم	۷ (۵۴)	۳ (۲۰)	
زایمان ترم	۳ (۲۳)	۱۲ (۸۰)	

* میانگین ± انحراف معیار

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که دو گروه دریافت کننده لتروزول و کلومیفن سیترات از نظر میزان باروری مشابه بوده و درحدود ۳۷-۳۲ درصد بیماران هر گروه باردار شدند. از سوی دیگر به نظر می‌رسد پیامدهای سقط و زایمان زودرس در بیمارانی که لتروزول دریافت کردند، به طور معنی‌داری کمتر از بیماران گروه کلومیفن سیترات می‌باشد که این مساله می‌تواند لتروزول را نسبت به کلومیفن سیترات دارای برتری نسبی نماید. کلومیفن سیترات موجب آغاز تخمک‌گذاری به روش

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-12-20]

بلوک کردن بازخورد منفی از استروژن اندوژن در سطح هیپوتالاموس و هیپوفیز و افزایش رهاسازی پالسی هورمون LH و FSH در بیماران غیرتخمک‌گذار PCO می‌شود (۲۳). طی سالیان گذشته، کلومیفن سیترات خطر اول درمان انتخابی برای القای تخمک‌گذاری بیماران مبتلا به PCO بود. با این حال حداکثر ۵۵ درصد این بیماران به کلومیفن سیترات مقاوم بوده و پدیده تخمک‌گذاری در آنها روی نمی‌دهد (۲۴). هم‌چنین مشخص شده است که کلومیفن سیترات اثرات آنتاگونیستی بر روی اندومتریوم داشته و ممکن است موجب کاهش ضخامت اندومتریال گردد (۲۵). علاوه بر این، کلومیفن سیترات ممکن است گیرنده‌های استروژن را در سرویکس بلوک کرده و موجب اثرات منفی بر روی کمیت و کیفیت مخاط سرویکس شود (۲). در نتیجه همواره یک تناقض در میزان تخمک‌گذاری و ضدبارداری مرتبط با کلومیفن سیترات وجود دارد (۹-۸). لتروزول به عنوان یک مهار کننده آروماتاز، پتانسیل القا تخمک‌گذاری را دارد. لتروزول با کاهش تبدیل آندرواستندیون و تستوسترون بر روی استروژن در تخمدان نقش خود را ایفاء می‌کند. کاهش در استروژن گردش خون موجب افزایش ترشح گنادوترپین می‌شود (۲۶).

استفاده از مهار کننده‌های آروماتاز در تخمک گذاری بیماران مبتلا به PCO طی مطالعات مختلف نشان داده شده است. هر چند که برخی از این مطالعات دارای مشکلات متدولوژیکی متعددی از جمله پایین بودن حجم نمونه، تفاوت در معیارهای ورود و خروج و انتخاب گروه‌های مقایسه بودند. با این حال بر اساس متاآنالیز انجام گرفته مشخص شد که درصد بالایی از بیمارانی که از مهار کننده‌های آروماتاز استفاده کرده‌اند در مقایسه با کلومیفن سیترات از سیکل های منوفولیکولار برخوردار بودند (۱۴). برخی از این مطالعات نشان داده که عوارض جانبی ناشی از ضخیم شدگی اندومتریوم به طور قابل ملاحظه‌ای در گروهی که کلومیفن سیترات دریافت کرده بودند، بیش از بیمارانی بود که مهار کننده آروماتاز دریافت کردند (۲۸).

در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده مشخص شد که لتروزول در مقایسه با کلومیفن سیترات می‌تواند موارد باروری را افزایش دهد و از سوی دیگر موجب افزایش ضخامت اندومتریوم درمقایسه با کلومیفن سیترات گردد. هر چند که مطالعات قبلی در این خصوص این مساله را تایید می‌کنند، با این حال در مطالعه حاضر میزان باروری در دو گروه مشابه بود و اختلافی با یکدیگر نداشتند. مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد نشان داد که لتروزول موجب افزایش قابل ملاحظه اندومتریوم می‌شود و هیچ نوع اثرات جانبی بر روی اندومتریوم ندارد (۲۷). در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که پاسخ مناسبی به کلومیفن سیترات می‌دهند، تخمک‌گذاری ناشی از لتروزول در حدود ۷۵ درصد سیکل‌ها روی می‌دهد و میزان بارداری در این دسته از بیماران به ۱۷ درصد می‌رسد.

هر چند در این مطالعه موارد باروری در زنان دو گروه کلومیفن سیترات و لتروزول مشابه بود، با این حال به نظر می‌رسد با توجه به تاثیرات منفی کلومیفن سیترات بر روی اندومتریوم و افزایش خطر در پیامدهای بارداری، لتروزول می‌تواند به عنوان آلترناتیو مناسب در این دسته از بیماران به کار گرفته شود.

REFERENCES

1. Casper RF, Mitwally MF. Review: aromatase inhibitors for ovulation induction. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 760–71.
2. Nader S. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. Minerva Ginecol. 2008; 60: 53-61.
3. Adashi EY. Ovulation induction: clomiphene citrate. In: Adashi EY, Rock JA, Rosenwaks Z, eds. Reproductive endocrinology, surgery and technology. Philadelphia, PA: Lippencott-Raven; 1996; 1: 1181–206.
4. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCO Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Hum Reprod 2008; 23: 462–77.
5. Tepper R, Lunenfeld B, Shaler J, Ovadia J, Blankstein J. The effect of clomiphene citrate and tamoxifen on cervical mucus. Acta Obstet Gynecol Scand 1988; 67: 311–14.
6. Acharya U, Irvine DS, Hamilton MP, Templeton AA. The effects of three anti-oestrogen drugs on cervical mucus quality and in-vitro sperm–cervical mucus interaction in ovulatory women. Hum Reprod 1993; 8: 437–41.
7. Homburg R. Clomiphene citrate- end of an era? A mini-review. Hum Reprod 2005; 8: 2043–51.
8. Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. Hum Reprod Update 2002; 8: 449–62.
9. Costello MF, Emerson S, Miranda T, Bakhtyari MB, Clements S,Hughes G, et al. Case series of a single centre's treatment of ovulatoryinfertility with clomiphene citrate and intrauterine insemination in2002. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004; 44: 156–59.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-12-20]

10. Ratts VS, Pauls RN, Pinto AB, Kraja A, Williams DB, Odem RR. Risk of multiple gestation after ovulation induction in polycystic ovary syndrome.J Reprod Med 2007; 52: 896–900.

11. Casper RF. Aromatase inhibitors in ovarian stimulation. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 106: 71-75.

12. Eckmann KR, Kockler DR. Aromatase inhibitors for ovulation and pregnancy in polycystic ovary syndrome. Ann Pharmacother 2009; 43: 1338-46.

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: 19-24.

14. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2008; 14: 571-82.

15. Badawy A, Mosbah A, Tharwat A, Eid M. Extended letrozole therapy for ovulation induction in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome: a novel protocol. Fertil Steril 2009; 92: 236-39.

16. Baruah J, Roy KK, Rahman SM, Kumar S, Sharma JB, Karmakar D. Endometrial effects of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome using spiral artery Doppler. Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 311-14.

17. 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: 853-57.

18. 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: 849-52.

19. Pfister CU, Martoni A, Zamagni C, Lelli G, De Braud F, Souppart C, et al. Effect of age and single versus multiple dose pharmacokinetics of letrozole (Femara) in breast cancer patients. Biopharm Drug Dispos 2001; 22: 191–97.

20. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. Reprod Technol 2000; 10: 244–47.

21. 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: 1561–63.

22. Garcia-Velasco JA, Moreno L, Pacheco A, Gullen A, Duque L, Requena A, et al. The aromatase inhibitor letrozole increases the concentration of intraovarian androgens and improves in vitro fertilization outcome in low responder patients: a pilot study. Fertil Steril 2005; 84: 82–87.

23. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS: Hypothalamic–pituitary–ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 1993; 59: 532 – 538.

24. Guzick DS. Polycystic ovary syndrome. Obstet Gynecol 2004; 103: 181-93.

25. Nakamura Y, Ono M, Yoshida Y, Sugino N, Ueda K, Kato H. Effects of clomiphene citrate on the endometrial thickness and echogenic pattern of the endometrium. Fertil Steril 1997; 67: 256-60.

26. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. J ClinInvest 1998; 101: 2622–29.

27. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphenecitrate. Fertil Steril 2001; 75: 305–309.

28. 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 Fertil Steril 2009; 92: 860-63.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-12-20]