

## مقایسه اثرات داروی لتروزول و کلومیفن سیترات بر تحریک تخمک گذاری در زنان نابارور

نرگس مسلمی زاده<sup>۱</sup>، سپیده پیوندی<sup>۲</sup>، حسن خانی<sup>۳\*</sup>، طوبی فرازمنده<sup>۴</sup>، ناهید الفتی<sup>۵</sup>، ساره بصیرت<sup>۶</sup>، بهاره نوایی<sup>۷</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** امروزه لتروزول با توجه به عوارض ناخواسته کمتری که نسبت به کلومیفن دارد بعنوان داروی کمکی و یا جایگزین جهت تحریک تخمک گذاری در زنان نابارور مطرح می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین اثرات درمانی لتروزول بر تحریک تخمک گذاری در مقایسه با کلومیفن است.

**مواد و روش کار:** در این پژوهش از مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور استفاده شد. بیماران نازا با تشخیص اختلالات تخمک گذاری مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری، به دو گروه دریافت کننده لتروزول ۲/۵ میلی گرم و کلومیفن ۱۰۰ میلی گرم در روز، با رژیم دارویی که از روز سوم سیکل قاعدگی با دوره درمانی ۵ روزه ادامه می‌یافت، تقسیم شدند. مشخصات فولیکولی و هورمونی و عوارض بالینی احتمالی تا انتهای سیکل قاعدگی در دو گروه بطور منظم پیگیری شدند.

**یافته ها:** ۴۸ بیمار با میانگین سنی  $28/33 \pm 7/9$  سال در این مطالعه شرکت نمودند. میانگین زمان بالغ شدن فولیکولها بر حسب روز در گروه کلومیفن سیترات  $14/29 \pm 0/9$  روز و در گروه لتروزول  $13/54 \pm 1/3$  روز بود که اختلاف معنی داری بین دو گروه فوق با  $P < 0/05$  مشاهده گردید. اندازه و تعداد فولیکولهای بالغ و همچنین ضخامت آندومتر و عوارض دارویی در دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری نداشتند.

**نتیجه گیری:** بر اساس نتایج ارائه شده بنظر شاید بتوان گفت که تحریک تخمک گذاری داروی لتروزول تا حدی مشابه داروی کلومیفن سیترات است و می‌تواند بعنوان داروی کمکی در درمان زنان نابارور که مبتلا به اختلالات تخمک گذاری هستند، مانند داروی کلومیفن سیترات مورد استفاده قرار بگیرد.

**واژه‌های کلیدی:** القای تخمک گذاری، زنان نابارور، لتروزول، کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، کلومیفن

۱- دانشیار گروه جراحی بیماری های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- استادیار گروه جراحی بیماری های زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۳- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۴- استادیار گروه جراحی بیماری های زنان و زایمان مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۵- پزشک عمومی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۶- کرسناس مامایی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

۷- دانشجوی مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی

\* نویسنده مسئول: شهر بجنورد، دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، مرکز تحقیقات کاربردی سلامت همگانی و توسعه پایدار

تلفن: ۰۵۸۴-۲۲۳۹۸۶۹ پست الکترونیک: dr.h.khani@gmail.com

## مقدمه

ناباروری در حدود پانزده درصد از زوجهای خواهان فرزند که در سنین باروری قرار دارند، دیده می‌شود (۲، ۱). زنان عامل ۴۰ تا ۵۰ درصد از موارد ناباروری‌ها می‌باشند که اختلالات مربوط به تخمک گذاری با فراوانی در حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد بعنوان یکی از شایعترین علل محسوب می‌شوند (۳). موفقیت در درمان این دسته از بیماران بستگی به انتخاب دقیق بیماران و بدست آوردن اووسیت کافی دارد که باید متناسب با وضعیت جسمی و بالینی فرد صورت گیرد (۴). سندرم تخمدان پلی کیستیک و چاقی از عوامل اصلی موثر بر تخمک گذاری می‌باشند. در حال حاضر اولین خط درمانی جهت تحریک تخمک گذاری داروی کلومیفن سیترات است (۵). این دارو یک استروژن صناعی ضعیف و غیر استروئیدی است که بطور اختصاصی به گیرنده‌های استروژنی هیپوتالاموس باند شده و مدتی طولانی آنرا مهار می‌کند و موجب مهار فیدبک استروژن تخمدان و هیپوتالاموس شده و باعث آزاد شدن نبضی هورمون آزاد کننده گونادوتروپین در برخی زنان مبتلا به عدم تخمک گذاری می‌شود (۶). علی رغم میزان بالای موفقیت درمان با کلومیفن سیترات در مقایسه با دیگر داروهای رایج، هنوز در تعداد قابل توجهی از زنان موفقیت جزئی است، بطوریکه استفاده از این دارو در ۳۵ تا ۶۰ درصد موارد منجر به تولید فولیکول‌های متعدد می‌شود ولی باروری‌های متعدد و موفق تنها در ۵ تا ۸ درصد موارد آنها رخ می‌دهد (۱۱-۷). با توجه به نیمه عمر طولانی ۲ تا ۸ هفته ای، خواص آنتی استروژنی محیطی، عوارض جانبی متعدد از قبیل اختلالات وازو موتور، گر گرفتگی، تهوع، احساس ناراحتی در لگن و درد پستان و از همه مهمتر تحریک پذیری بیش از حد تخمدان که خود با طیفی از علائم شامل: اتساع شکم با احساس سوزش، تهوع و استفراغ، بزرگی تخمدان، آسیت، هیدروتوراکس، تنگی نفس، سندرم دیسترس تنفسی حاد، و حتی مرگ بیمار نیز دیده می‌شود (۱۳، ۱۲). لذا بنظر می‌رسد داروهایی با عوارض کمتر و اثرات درمانی بهتر می‌توانند در اولویت استفاده قرار بگیرند. از جمله داروهایی که در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته اند، داروهای مهار کننده آروموتاز<sup>۱</sup> می‌باشند. داروی لتروزول یکی از داروهای اصلی این دسته با نیمه عمر کوتاه ۴۵ ساعت است که بصورت خوراکی فعال بوده و به صورت برگشت پذیر آنزیم آروموتاز را مهار می‌کند. بلوک کردن سنتز استروژن بوسیله این دارو باعث افزایش گونادوتروپین‌های آندوژن می‌گردد و به تبع رشد فولیکول‌های تخمدانی را تحریک می‌نماید (۷، ۸). به نظر می‌رسد که این دارو بر خلاف کلومیفن سیترات باعث تحریک پذیری بیش از حد تخمدان نمی‌شود و به ندرت بیش از یک فولیکول آزاد می‌کند (۲۲-۴). از طرفی ریفهوس و

همکاران در مطالعه‌ای مورد-شاهدی (۲۳) از سال ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۵ میزان مصرف داروی کلومیفن را در ۶۵۰۰ تولد بدون همراهی با نقایص مادرزادی و ۳۶ تولد که لاقل با یک نقص مادرزادی همراه بود بررسی کرده و دریافتند که میزان وقوع آنسفالی، ناهنجاری دندی واکر، نقایص دیواره‌ای قلبی، نقایص ماهیچه‌ای دیواره بین بطنی، کوآرکتاسیون آئورت، آنترزی مری، اکستروفی کلوآک، کرانیوسینوستوزیس و امفالوسل در گروه مصرف کننده کلومیفن سیترات به طور معنی داری بیشتر بوده است. با این وجود، مطالعات دیگر تفاوت معنی داری را در میزان بروز اختلالات مادرزادی در بین مصرف کنندگان لتروزول در مقایسه با کلومیفن نشان ندادند (۲۴). اما با توجه به تمامی مطالعات انجام شده در رابطه با این دارو و مقایسه آن با داروی کلومیفن بنظر می‌رسد هنوز تناقضات فراوانی پیرامون تعیین اثر داروی کلومیفن سیترات و لتروزول بر تحریک تخمک گذاری وجود داشته باشد که مطالعات بیشتری را طلب می‌نماید. لذا بر آن شدیم بمنظور مقایسه اثر داروی لتروزول با کلومیفن سیترات بر تحریک تخمک گذاری زنان نابارور مراجعه کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان امام خمینی ساری، این کارآزمایی بالینی را طراحی نمائیم.

## روش کار

این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کنترل شده بود. حجم نمونه مطالعه بر اساس مطالعات قبلی (۲۱-۷) و نظر مشاور آمار، برای هر گروه ۲۴ نفر تعیین شد. در این کارآزمایی، کارایی داروی کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰ میلی گرم در روز و لتروزول با دوز ۲/۵ میلی گرم در روز که از روز سوم سیکل قاعدگی با دوره درمانی ۵ روزه در زنان نابارور ۱۸ تا ۳۵ ساله مبتلا به اختلالات تخمک گذاری که به کلینیک نازایی بیمارستان آموزشی و درمانی امام خمینی ساری بین سال‌های ۱۳۸۴ تا ۱۳۸۶ مراجعه کردند، ارزیابی شد. شرکت کنندگان در این مطالعه از بیماران زن ایرانی ساکن در شهرستان‌های استان مازندران که براساس شرح حال و معاینات فیزیکی و نیز آزمایشات مربوطه دارای معیارهای ناباروری و اختلالات تخمک گذاری بصورت سیکل‌های الیگومنوره بیش از ۳۵ روز بودند، انتخاب شدند معیارهای ورود شامل موارد زیر بود (۱) سن ۱۸ تا ۳۵ سال، (۲) سطح سرمی نرمال FSH در روز سوم سیکل قاعدگی در ماه قبل و زمان شروع دارو، (۳) نداشتن سابقه مستدلی از بیماری‌هایی از قبیل آندومتریوز شدید، چسبندگی یا آنومالی‌های رحم و لوله‌های رحمی، (۴) طبیعی بودن آزمایش منی همسران، (۵) نداشتن معیارهای کنترل شده و تعریف شده در زمینه‌های سن، سندرم تخمدان پلی کیستیک و چاقی، (۶) نداشتن بیماری‌های زمینه‌ای از قبیل بیماری‌های کلیوی، تیروئیدی، دیابت و یا اختلالات آندوکراین دیگر. کلیه بیماران پس از توجیه طرح با رضایت کامل در مطالعه شرکت

کردند.

شد. همچنین برای محاسبه فراوانی مطلق و نسبی متغیرها و نیز شاخص‌های مرکزی، پراکندگی و انحراف معیار از روش‌های آمار توصیفی و جهت تجزیه و تحلیل آماری از آزمون‌های کای دو و تی مستقل استفاده شد. همچنین سطح معنی‌داری در این مطالعه کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

تمام ۴۸ بیمار مورد مطالعه تا پایان در مطالعه باقی ماندند. میانگین سنی بیماران  $28/33 \pm 7/9$  سال و با محدوده سنی ۱۸ تا ۳۵ سال بود. جدول ۱ توزیع متغیرهای سن، سندرم تخمدان پلی کیستیک و چاقی در میان ۲۴ بیمار شرکت کننده در هر یک از دو گروه مورد مطالعه را نشان می‌دهد. در این مطالعه، میانگین میزان سطح LH در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترات  $5 \pm 6/82$  و در گروه دریافت کننده لئوروزول  $7/6 \pm 11/01$  بود که اختلاف معنی‌داری میان دو گروه فوق با  $P < 0/03$  مشاهده گردید. همچنین میانگین زمان بالغ شدن فولیکول‌ها بر حسب روز، در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترات  $14/29 \pm 0/9$  روز و در گروه دریافت کننده لئوروزول  $13/54 \pm 1/3$  روز بود که اختلاف معنی‌داری بین دو گروه فوق ( $P < 0/03$ ) مشاهده گردید. بر اساس نتایج این مطالعه، سیترات ۱۰ بیمار در گروه دریافت کننده کلومیفن سیترات و ۸ بیمار در گروه دریافت کننده لئوروزول تخمک گذاری داشتند که دو مورد ( $2/2$ ) از آنها در گروه کلومیفن و یک مورد ( $4/5$ ) هم در گروه لئوروزول حاصله شدند. در این مطالعه هیچ تفاوت معنی‌داری در مورد تعداد فولیکول‌ها، اندازه فولیکول‌ها و میزان سطح  $E_2$  بین دو گروه مشاهده نگردید. جدول ۲ میانگین تعداد فولیکول‌ها، اندازه فولیکول‌ها، سطح  $E_2$  و LH در هر دو گروه را نشان می‌دهد. در این مطالعه عوارض جانبی داروی کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰ میلی گرم و لئوروزول با دوز ۲/۵ میلی گرم در روز، با دوره درمانی ۵ روزه که از روز سوم سیکل قاعدگی شروع شد، بطور گذرا بود و بخوبی تحمل گردید.

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که داروی لئوروزول کارایی قابل توجهی در تحریک تخمدان داشته، و با افزایش سطح LH و موجب افزایش سرعت رشد فولیکول و کاهش زمان لازم تا رسیدن به فولیکول بالغ می‌شود. اگرچه تاثیر هر دو دارو به میزان زیادی مشابه هم می‌باشد اما با توجه به یافته‌های فوق و نتایج مطالعات دیگر (۷-۱۲) می‌توان گفت که داروی لئوروزول جایگزین مناسبی برای داروی کلومیفن است. در حال حاضر اولین خط درمانی جهت تحریک تخمک گذاری داروی کلومیفن سیترات بعلت عدم اثرات آنتی استروژنی مستقیم

در این مطالعه، کلیه ارزیابی‌های بالینی و آزمایشگاهی مربوط به ناباروری اولیه زوجین قبل از ورود به مطالعه انجام گرفت. بیماران که واجد شرایط بودند، وارد یک دوره پاکسازی ۲۵ روزه از بعد از روز سوم سیکل قاعدگی شدند و در طی آن همه درمان‌های دارویی و احتمالی بیمار بتدریج قطع شدند. در این دوره زمانی ارزیابی‌های بالینی، آزمایشگاهی و تصویر برداری‌های مربوط به معیارهای ورود و خروج انجام گردید. بیماران بعد از ورود به مطالعه بصورت تصادفی با نسبت برابر به ۲ گروه دریافت کننده کلومیفن سیترات با دوز ۱۰۰ میلی گرم و یا لئوروزول با دوز ۲/۵ میلی گرم در روز تقسیم شدند که از روز سوم سیکل قاعدگی با دوره درمانی ۵ روزه ادامه یافت. بیماران هر گروه بر اساس سن (کمتر و بیشتر از ۲۵ سال)، نمایه توده بدن (کمتر و بیشتر از ۲۷) و وجود یا عدم وجود سندرم تخمدان پلی کیستیک با هم همانندسازی و در دو گروه قرار گرفتند. کلیه داروهای مورد استفاده در مطالعه بر اساس جدول تصادفی کد درمان که در مرحله اولیه ایجاد شده بود، با یک روکش بسته بندی شده و با یک علامت خاص در اختیار شرکت کنندگان قرار گرفت. داروی کلومیفن سیترات از شرکت دارویی دارو پخش و داروی لئوروزول از کارخانه نووارتیس<sup>۱</sup> کشور انگلستان تهیه شدند. در تمامی بیماران قبل از شروع مصرف دارو سطح سرمی هورمون‌های  $E_2$ , FSH, LH در روز سوم سیکل قاعدگی به روش رادیوایمونواسی اندازه گیری گردید. سونوگرافی قبل از شروع مصرف دارو در روز دوم تا سوم سیکل قاعدگی جهت تعیین وضعیت تخمدان‌ها، بررسی وجود یا عدم وجود کیست تخمدان، اندازه گیری رشد و شمارش فولیکول‌ها و نیز بررسی نمای آندومتر به روش ترانس واژینال به وسیله دستگاه سونوگرافی و پروپ ۷/۵ مگاهرتز (ساخت شرکت جنرال الکتریک<sup>۲</sup> آمریکا) توسط یک رادیولوژیست با روش یکسان و بصورت کور انجام شد. پس از اتمام داروها، رشد فولیکول تا رسیدن به فولیکول بالغ و نیز بررسی ضخامت آندومتر یک روز در میان بوسیله سونوگرافی و با رعایت شرایط قبلی مورد ارزیابی قرار گرفت. در کلیه بیماران وجود حداقل یک فولیکول بالغ با قطر ۱۷ میلی متر یا بیشتر و ضخامت آندومتر حداقل ۶ میلی متر، سطح سرمی پروژسترون بیش از ۳ ng/ml بعنوان شروع روند تخمک گذاری تعیین و جهت آزاد شدن تخمک داروی تزریقی hCG با دوز ۱۰۰۰۰ واحد بصورت عضلانی در یک نوبت تزریق گردید. داروی hCG از شرکت دارویی دارو پخش کشور ایران تهیه شد. در تمامی بیماران در روز تزریق دارو hCG و قبل از مصرف آن سطح سرمی  $E_2$  و LH به همان روش قبلی اندازه گیری شد. در این مطالعه محاسبات آماری به کمک نرم افزار آماری SPSS 16.0 انجام

1. Novartis, UK

2. GE Medical System, Milwaukee, WI

**جدول ۱:** مشخصات و نحوه همانند سازی بیماران شرکت کننده در هر یک از دو گروه مورد مطالعه

سن (تعداد)	نمایه توده بدن (تعداد)	تخمندان پلی کیستیک (تعداد)
کمتر از ۲۵ سال (۱۱ نفر)	نمایه توده بدن کمتر از ۲۷ (۷ نفر)	وجود تخمدان پلی کیستیک (۳ نفر) عدم وجود تخمدان پلی کیستیک (۴ نفر)
	نمایه توده بدن بیشتر از ۲۷ (۴ نفر)	وجود تخمدان پلی کیستیک (۲ نفر) عدم وجود تخمدان پلی کیستیک (۲ نفر)
بیشتر از ۲۵ سال (۱۳ نفر)	نمایه توده بدن کمتر از ۲۷ (۶ نفر)	وجود تخمدان پلی کیستیک (۳ نفر) عدم وجود تخمدان پلی کیستیک (۳ نفر)
	نمایه توده بدن بیشتر از ۲۷ (۷ نفر)	وجود تخمدان پلی کیستیک (۴ نفر) عدم وجود تخمدان پلی کیستیک (۳ نفر)

**جدول ۲:** مقایسه دو گروه مورد مطالعه بر حسب متغیرهای بیان کننده رشد فولیکولی (تعداد = ۴۸)

متغیرها	گروه دریافت کننده		Value-P
	گروه دریافت کننده	گروه دریافت کننده	
	کلومیفن سیترا (تعداد = ۲۴) Mean±SD	لتروزول (تعداد = ۲۴) Mean±SD	
تعداد فولیکول (تعداد)	۲/۳۶±۲/۱۵	۲/۴۵±۱/۳۱	۰/۰۸۹ (N.S)
اندازه فولیکول (میلی متر)	۰/۶۸۱±۰/۷۷	۵/۸۵±۰/۴۱	۰/۱۶۹ (N.S)
میزان سطح سرمی E2 (Pmol/L)	۶۳/۳۱±۴۹/۹	۵۲/۴۴±۳۹	۰/۳۷۵ (N.S)
میزان سطح سرمی LH (Pmol/L)	۶/۸±۵	۱۱/۰۱±۷/۶	۰/۰۳ (S)
میزان سرعت رشد فولیکول (روز)	۱۴/۲۹±۰/۹	۱۳/۵۴±۱/۳	۰/۰۳ (S)

N.S: Non-Significant

S: Significant

که داروی لتروزول می‌تواند بطور کامل بعنوان داروی خط اول درمانی در بیماران سندرم تخمدان پلی کیستیک همراه با اختلالات تخمک گذاری مطرح باشد (۱۱) کاما<sup>۲</sup> و همکاران (۲۵) در مطالعه‌ای در هندوستان نشان دادند که در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترا، لتروزول در افزایش تخمک گذاری به طور معنی داری موثر است، در مطالعه دیگری که در مصر انجام شد، میزان تحریک تخمک گذاری ناشی از کلومیفن و لتروزول را در بیماران داوطلب مقایسه نمود. پژوهشگران در این مطالعه با وجود یافتن تفاوت معنی دار در تعداد فولیکولهای در حال رشد در گروه کلومیفن نسبت به لتروزول، تفاوت معنی داری بین این دو دارو در سایر پیامدهای اولیه مورد بررسی (غلظت سرمی E2 و پروژسترون و ضخامت آندومتر) و نیز پیامدهای نهایی (وقوع بارداری یا سقط) نیافتند و در عین حال پیشنهاد کردند که به منظور کاهش دوز داروها و عوارض جانبی آنها از ترکیب کلومیفن و لتروزول برای تحریک تخمک گذاری استفاده شود (۲۵). دکتر میت والی<sup>۳</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۵ بر روی تاثیر مقایسه‌ای داروهای لتروزول با دوزهای ۲/۵ و ۰/۵ میلی گرم و

می‌تواند عوارض ناخواسته‌ای مانند نازک شدن آندومتر و غلیظ شدن موکوس گردن رحم را نداشته باشد (۲۲-۲۰). در مطالعه‌ای که توسط دکتر سهراب وند و همکاران در سال ۲۰۰۶ برای تعیین اثر مقایسه‌ای رژیم درمانی مرکب متفورمین و لتروزول با متفورمین و کلومیفن بر روی ۵۹ بیمار مبتلا سندرم تخمدان پلی کیستیک همراه با اختلالات تخمک گذاری انجام گرفت، گزارش گردید که میزان سطح سرمی E2 و ضخامت دیواره آندومتر در گروه دریافت کننده متفورمین و لتروزول بطور معنی داری بیشتر از گروه دیگر است، اما چنین تفاوتی در تعداد فولیکولها و میزان تعداد حاملگی‌ها مشاهده نگردید (۱۳). در مطالعه دیگری نیز که توسط دکتر اتای<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۰۶ برای تعیین اثر مقایسه‌ای داروهای کلومیفن سیترا و لتروزول بر روی میزان تحریک تخمک گذاری ۱۰۶ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک همراه با اختلالات تخمک گذاری انجام شد، آنها گزارش نمودند که تعداد فولیکولهای بالغ در گروه کلومیفن سیترا بطور معنی داری بیشتر از گروه لتروزول است اما میزان ضخامت آندومتر، میزان تخمک گذاری و میزان حاملگی بطور معنی داری در گروه لتروزول بیشتر بود. این یافته‌ها همچنین نشان داده‌اند

2. Kamath  
3. Mitwally

1. Atay

مطالعه ما فقط افزایش ضخامت آندومتر رحم را تبیین می‌نماید. همچنین پژوهشگران دیگری در هندوستان در مطالعه‌ای بر روی ۵۰ بیمار (دو گروه ۲۵ نفری) نیز نشان دادند که میانگین ضخامت آندومتر در گروه لتروزول نسبت به گروه کلومیفن سیتراست به طور معنی‌داری بیشتر بود (۳۰). در چند مطالعه (۱۷-۲۲) بطور معنی‌داری تعداد فولیکول‌های بالغ در گروه لتروزول نسبت به گروه دریافت کننده کلومیفن سیتراست افزایش یافته است که مطالعه ما نیز چنین نتیجه‌ای را نشان می‌دهد. اما در چند مطالعه دیگر (۱۶ و ۱۳ و ۱۲) تفاوت معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های بالغ در بین دریافت کنندگان هر دو دارو مشاهده نگردید. یافته‌ها نشان می‌دهد که میزان سطح سرمی LH در روز تجویز hCG در گروه لتروزول بالاتر از گروه کلومیفن سیتراست بوده است که در برخی از مطالعات انجام شده (۲۲) چنین نتیجه‌ای گزارش نگردید اما به هر حال غالب مطالعات (۱۷-۲۱) نشان از افزایش میزان سطح سرمی LH در روز تجویز HCG و تعداد فولیکول‌های بالغ در گروه لتروزول نسبت به گروه کلومیفن سیتراست دارد. همچنین طبق یافته‌های این پژوهش میزان سطح سرمی E2 در روز تزریق hCG بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشته است که مطالعات دیگر نتایج متفاوتی را در این مورد گزارش نمودند.

#### نتیجه گیری

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر شاید بتوان گفت که تحریک تخمک‌گذاری داروی لتروزول در مجموع مشابه داروی کلومیفن سیتراست است که بنظر می‌رسد، می‌تواند در درمان زنان نابارور که مبتلا به اختلالات تخمک‌گذاری هستند، استفاده کرد.

#### تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از کلیه همکاران و بیماران که در اجرای هر چه بهتر این پروژه صمیمانه همکاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

کلومیفن با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر میزان حاملگی‌های ایجاد شده مطالعه‌ای بر روی ۳۴۵ بیمار نابارور انجام دادند و گزارش نمودند که مصرف داروی لتروزول باعث افزایش معنی‌داری در تعداد حاملگی‌های به وقوع پیوسته دارد و از همه مهمتر تحریک‌پذیری بیش از حد تخمدان در این گروه نسبت به گروه کلومیفن بطور معنی‌داری پایین تر است. آنها پیشنهاد کردند که لتروزول می‌تواند به عنوان داروی خط اول درمانی در بیماران مبتلا به اختلالات تخمک‌گذاری مطرح باشد (۱۵). زینالزاده و همکاران در مطالعه‌ای در بابل (۲۷) اثرات دو داروی کلومیفن و لتروزول را بر تحریک تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک مقاوم به کلومیفن بررسی کردند و نتایج مطالعه آنها نشان داد که با وجود وقوع بیشتر حاملگی در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن، این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود. با این حال بیماران بیشتری در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن فولیکول‌های بالغ تولید کردند که این یافته معنی‌دار بود. در بنگلادش مطالعه‌ای انجام شد که (۲۸) و یافته‌های آن حاکی از این بود که لتروزول نسبت به کلومیفن داروی موثرتری در تحریک تخمک‌گذاری و وقوع حاملگی است. در سال ۲۰۰۴ نیز دکتر آل-فوزان<sup>۱</sup> و همکاران با مطالعه‌ای در جهت تعیین کارایی مقایسه‌ای داروهای کلومیفن سیتراست و لتروزول بر روی ۲۳۸ بیمار نابارور کاندید IUI، گزارش نمودند که هیچ تفاوت معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های در حال رشد و بالغ، ضخامت آندومتر رحم و نیز تعداد حاملگی‌ها بین دو گروه مشاهده نگردید (۱۲). واگمن<sup>۲</sup> و همکاران در مطالعه‌ای (۲۹) که در بیماران IVF شده انجام دادند، تاثیر کلومیفن و لتروزول را بر ضخامت آندومتر، سطوح هورمونی و وقوع حاملگی بررسی کردند. یافته‌های این مطالعه نشان دهنده ضخامت بیشتر آندومتر در گروه لتروزول، سطح بیشتر استرادیول در گروه کلومیفن و عدم وقوع حاملگی در هر دو گروه بود. در غالب مطالعات فوق الذکر یک افزایش قابل ملاحظه در تعداد حاملگی‌های به وقوع پیوسته و ضخامت آندومتر در گروه دریافت کننده لتروزول گزارش شده است اما

#### References

1. Speroff RH, Glass NG, Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility, 6th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
2. R.Scott J, S.Gibbs R, Y.Karlan B, F.Haney A, Danforth's Obstetrics & Gynecology, 9th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
3. Jonathan S. Bereck Novak's Gynecology, 13th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
4. F.M.Mitwally M, F, Casper R, Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle stimulation hormone in poor responders, Fertile & Sterile 2002; 77 (4): 779-80.
5. L.Kasper D, S.Fauci AL, Longo D, Braunwald EL, Hauser S, Jameson JL, Harrison's principles of internal medicine, 16th ed. USA; McGraw-Hill; 2005.
6. Joel GH, Lee EL, Goodman Gilman A, Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed.

1. Al-Fozan  
2. Wagman

USA: McGraw-Hill; 2001.

7. Tucker KE, Reproductive toxicity of ovulation induction, *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14(4): 345-53.
8. Badawy A, Elnashar A, Treatment options for polycystic ovary syndrome, *Int J Womens Health* 2011; 3: 25-35.
9. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al, Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization regulation and function correlations, *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2479-85.
10. Urman B, Yakin K, Ovulatory disorders and infertility, *J Reprod Med* 2006; 51(4): 267-82.
11. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A, Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation, *J Int Med Res* 2006; 34(1): 73-6.
12. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T, A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing super ovulation, *Fertile & Sterile* 2004; 82(6): 1561-3.
13. Sohrabvand F, Ansari Sh, Bagheri M, Efficacy of combined metformin-letrozole in comparison with metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistant infertile women with polycystic ovarian disease, *Hum Repod* 2006; 21(6):1432-35.
14. A Fisher S, Robert L, Casper F, Dean A, Vugt V, A randomized double blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women, *Fertile & Sterile* 2002; 78(2): 280-85.
15. F.M.Mitwally M, Biljan MM, Casper RF, Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation, *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2): 381-86.
16. F.M.Mitwally M, Casper RF, Aromatase inhibitors for the treatment of infertility, *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12(3): 353-71.
17. F M Mitwally M, Casper RF, Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility, *Hum Reprod* 2003; 18(8): 1598-602.
18. F M Mitwally M, Casper RF, Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an in adequate response to clomiphene citrate, *Fertile & Sterile* 2001; 75(2): 305-10.
19. F M Mitwally M, Casper RF, Aromatase inhibition: a novel method of ovulation in women with polycystic ovarian, *Re-prod technol* 2000; 10: 244-47.
20. Vanden BH, Moereels H, Koymans LMH, Aromatase inhibition mechanisms for non steroidal, *Breast cancer Res treat* 1994; 30: 43-55.
21. F M Mitwally M, Casper F, The aromatase inhibitor letrozole: decreases FSH Does required for ovarian super ovulation, The 46th Annual meeting of the Canadian fertility and Andrology society. Newfoundland Canada 2000.
22. F M Mitwally M, Casper R, Use of aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an in adequate response to clomiphene citrate, *Fertile & Sterile* 2001; 75(2): 305-09.
23. Reefhuis J, Honein MA, Schieve LA, Rasmussen SA, National Birth Defects Prevention Study, Use of clomiphene citrate and birth defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2005. *Hum Reprod* 2011; 26(2):451-57.
24. Badawy A, Shokeir T, Allam AF, Abdelhady H, Pregnancy outcome after ovulation induction with aromatase inhibitors or clomiphene citrate in unexplained infertility, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009; 88(2): 187-91.
25. Kamath MS, Aleyamma TK, Chandy A, George K. Aromatase inhibitors in women with clomiphene citrate resistance: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2010; 94(7):2857-59.
26. Badawy A, Elnashar A, Totongy M, Clomiphene citrate or aromatase inhibitors combined with gonadotropins for superovulation in women undergoing intrauterine insemination: a prospective randomised trial, *J Obstet Gynaecol* 2010; 30(6): 617-21.
27. Zeinalzadeh M, Basirat Z, Esmailpour M, Efficacy of letrozole in ovulation induction compared to that of clomiphene citrate in patients with polycystic ovarian syndrome, *J Reprod Med* 2010; 55(1-2):36-40.
28. 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.
29. Wagman I, Levin I, Kapustiansky R "et al", Clomiphene citrate vs, letrozole for cryopreserved-thawed embryo transfer: a randomized, controlled trial, *J Reprod Med* 2010; 55(3-4): 134-8.
30. 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(3):311-4.