

مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری [لتروزول+HMG] و [کلومیفن+HMG] در زنان نابارور دارای تخمدان پلی‌کیستیک و تحت درمان با روش تلقیح داخل رحمی اسپرم

شیرین قاضی‌زاده^{۱*} (M.D.)، مهران عموی خانعباسی^۲ (M.D.)، مریم باقری^۳ (M.Sc.)، مریم قلیچ خانی^۳ (B.Sc.)، معصومه معصومی^۳ (B.Sc.)

- ۱- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران
- ۲- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران
- ۳- مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر (عج)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: کلومیفن اگرچه از داروهای مؤثر در درمان ناباروری می‌باشد؛ لیکن دارای عوارضی نظیر گرگرفتگی، کاهش موکوس سرویکس و اختلال در تست پس از مقاربت (PCT) و کاهش رشد و ضخامت اندومتر و بارداری چندقلویی است. از طرف دیگر لتروزول داروی جدیدتری است که مزایای آن شامل افزایش موکوس سرویکس، افزایش ضخامت اندومتر و کاهش خطر بارداری چندقلویی است؛ لذا هدف از این مطالعه مقایسه این دو دارو در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک (PCO) به روش کمک باروری تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI) بود.

روش بررسی: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود. این طرح در سال ۱۳۸۲ در شورای پژوهشی گروه مطرح و تصویب شد. سپس ۱۰۰ نفر از زنان نابارور مبتلا به PCO در محدوده سنی ۲۵-۳۰ سال واجد شرایط IUI با اخذ رضایت‌نامه آگاهانه در مرکز ناباروری ولی‌عصر (عج) در سالهای ۸۵-۸۲ به صورت تصادفی ساده به ۲ گروه تقسیم شدند و در هر یک از گروه‌ها داروی کلومیفن یا لتروزول به همراه HMG در فاصله روز ۷-۳ سیکل قاعدگی تجویز شد. متغیرهای ضخامت اندومتر، تعداد فولیکول بالغ، میزان بارداری، سقط و چندقلویی برای شرکت کنندگان در هر دو گروه ثبت گردید. اختلاف در مورد متغیرهای پیوسته توسط t-test و متغیرهای کیفی توسط تست^۲ و دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $p \leq 0.05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج: تعداد فولیکول بالغ، خطر تحریک بیش از حد تخمدان (۴۰٪ در مقابل ۱۴٪) و تعداد سقط (۳۷/۵٪ در مقابل ۱۱/۱۱٪) در گروه کلومیفن به طور معنی‌داری بیشتر بود (به ترتیب $p=0/000$ ، $p=0/003$ ، $p=0/048$). ضخامت اندومتر و میزان بارداری (۸ نفر در گروه کلومیفن در مقابل ۹ نفر در گروه لتروزول) در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: در صورت احتمال خطر تحریک بیش از حد تخمدان و یا سقط همچنین مواردی نظیر عدم تحمل یا شکست کلومیفن انتخاب لتروزول به جای کلومیفن منطقی می‌باشد؛ لیکن استفاده از این دارو به عنوان خط اول درمان نیاز به مطالعه بیشتری دارد.

کلید واژگان: تحریک تخمک‌گذاری، تلقیح داخل رحمی اسپرم، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، کلومیفن، گنادوتروپین‌های انسانی، لتروزول.

* **مسئول مکاتبه:** دکتر شیرین قاضی‌زاده، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران، خیابان پورسینا، خیابان قدس، خیابان انقلاب، تهران، ایران.
پست الکترونیک: shirin_ghazizadeh@yahoo.com

دریافت: ۸۷/۱۲/۲۶ پذیرش: ۸۸/۳/۳۱

زمینه و هدف

چنانچه در زوجی با نزدیکی منظم و بدون استفاده از روش جلوگیری در طی یک سال بارداری رخ ندهد احتمال ناباروری مطرح می‌شود. استفاده از روش‌های درمانی با بازدهی بیشتر و عوارض جانبی کمتر جهت بروز باروری از مهمترین اهداف درمان است. یکی از قدیمی‌ترین داروها برای تحریک تخمک‌گذاری کلومیفن سیترات^۱ است. این دارو دارای عوارض جانبی^۲ ناچیز و کم اهمیت است. شایع‌ترین عوارض آن، گرگرفتگی در ۱۰٪ زنان به همراه علائم وازوموتور می‌باشد. از عوارض نامطلوب ضد استروژنی کلومیفن می‌توان کاهش موکوس سرویکس و اختلال PCT^۳ و کاهش رشد اندومتر (مؤثر در لانه‌گزینی جنین) را نام برد (۱-۳). مهم‌ترین خطر درمان با کلومیفن تکامل چند فولیکول و بارداری چند قلوئی است (۴، ۵). از طرفی لتروزول داروی جدیدتری است که به منظور تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شود. این دارو بجای آثار آنتاگونیستی آثار آگونیستی استروژن بر اندومتر را القا می‌کند و با کاهش اثرات فیدبک منفی مرکزی استروژن سبب القای تخمک‌گذاری می‌شود. لذا فاقد اثرات ضد استروژنی مستقیم است و بنابراین علاوه بر اینکه بر موکوس سرویکس اثر منفی ندارد (۱) باعث افزایش ضخامت اندومتر نیز می‌شود و بالطبع این اندومتر مناسب، عاملی برای افزایش میزان لانه‌گزینی جنینی و بارداری است. نیمه عمر لتروزول ۴۵ ساعت است که بسیار کوتاهتر از کلومیفن می‌باشد و این مسئله باعث شده که شرایط برای تخمک‌گذاری و ارگانوژنز نسبت به کلومیفن مناسب‌تر باشد (۶). از طرفی لتروزول بندرت بیش از یک فولیکول ایجاد می‌کند؛ بنابراین خطر چندقلوئی و از طرفی خطر تحریک بیش از حد تخمدان

(OHSS)^۴ نیز کاهش می‌یابد (۷-۹). مطالعات متعددی در این زمینه صورت گرفته است؛ از جمله مطالعات داخلی می‌توان به مطالعه دکتر تهرانی نژاد و همکاران در سال ۲۰۰۸ اشاره نمود. در این مطالعه مشخص گردید که تعداد فولیکول بالغ در زمان تزریق hCG در گروه لتروزول، کمتر و ضخامت اندومتر بیشتر و همچنین میزان بارداری در گروه لتروزول بیشتر بود. لذا چنین به نظر می‌رسد که از نظر تئوری لتروزول داروی مناسب‌تری نسبت به کلومیفن است؛ لذا هدف این مطالعه مقایسه تاثیر این دو دارو با یکدیگر در القا تخمک‌گذاری در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک بود تا براساس نتایج حاصل داروی مؤثرتر جهت درمان ناباروری را انتخاب کرده و بدین وسیله در آینده امید باروری را در بیماران با عوارض جانبی کمتر و درصد موفقیت بیشتر را بالا برده و ضمن کاهش هزینه‌های درمان به بیماران نوید درمانی بهتر و ایمن‌تر را بدهد.

روش بررسی

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بود. این طرح قبل از شروع در سال ۱۳۸۲ در شورای پژوهشی گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی تهران مطرح و تصویب شد. سپس تعداد ۱۰۰ خانم نابارور مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری ولی‌عصر (عج) در بین سال‌های ۸۵-۸۲ که از نظر متغیرهای زمینه‌ای همسان می‌باشد (جدول ۱) و دارای معیارهای ورود به مطالعه بودند انتخاب شدند. معیارهای ورود عبارت بود از: ۱. سن بین ۳۵-۲۰ و سال، ۲. ناباروری اولیه، ۳. اندیکاسیون تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI) جهت درمان، ۴. فقدان علل ناباروری شامل: (انسداد هر دو لوله، آمنوره هیپو تالامیک، نارسایی زودرس تخمدان (POF)^۵، ناباروری با علت مردانه شدید یا آزواسپرمی)، ۵. فقدان بیماری‌های

- 1- Post Coital Test
- 2- Side effect
- 3- Clomiphene citrate

- 4- Ovarian Hyperstimulation Syndrome
- 5- Premature Ovarian Failure

مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری با لتروزول و کلومیفن

جدول ۱- بررسی متغیرهای زمینه‌ای در دو گروه دریافت‌کننده کلومیفن و لتروزول در زنان نابارور مراجعه‌کننده به درمانگاه نازایی بیمارستان ولی‌عصر تهران، ۸۵-۱۳۸۲

متغیر	گروه کلومیفن	گروه لتروزول	P-value
طول مدت ازدواج			
بین ۲ تا ۵ سال	۱۹	۱۹	N.S
بیش از ۵ سال	۲۸	۳۰	
استفاده از روش جلوگیری			
دارد	۱۸	۱۶	N.S
ندارد	۳۲	۳۴	
طول مدت ناباروری			
بین ۲ تا ۵ سال	۱۹	۲۲	N.S
بیش از ۵ سال	۲۶	۲۳	
علت ناباروری			
مردانه	۷	۶	N.S
زنانه	۴۳	۴۴	
سابقه سقط			
دارد	۹	۶	N.S
ندارد	۴۱	۴۴	
سابقه بیماری تناسلی			
دارد	۶	۶	N.S
ندارد	۴۴	۴۴	
سابقه بارداری خارج رحمی			
دارد	۱	۰	N.S
ندارد	۴۹	۵۰	
سابقه اختلال در PCT			
دارد	۱۳	۱۹	N.S
ندارد	۳۷	۳۱	
سابقه هیپرسوتیمسم			
دارد	۱۹	۲۳	N.S
ندارد	۳۱	۲۷	
سابقه بیماری اندوکرینی			
دارد	۱۱	۱۲	N.S
ندارد	۳۹	۳۸	
اختلال تخمک‌گذاری			
دارد	۱۹	۲۱	N.S
ندارد	۳۱	۲۹	
نمای تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی اولیه			
دارد	۱۳	۱۸	N.S
ندارد	۳۷	۳۲	

قاضی‌زاده و ...

بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند:

۱- گروه یک: دریافت‌کننده کلومیفن (ایران هورمون، ایران) از روز سوم سیکل به مدت ۵ روز، ۲ عدد معادل 100mg روزانه

۲- گروه دو: گروه دریافت‌کننده لتروزول (Novartis, Switzerland) از روز سوم به مدت ۵ روز، ۱ عدد معادل $2/5\text{mg}$ روزانه

تزریق عضلانی HMG (Switzerland, IBSA) در روزهای هشتم و نهم صورت گرفت و از روز ۱۰ سیکل سونوگرافی ترانس واژینال (Esaote PIE Medical, Italy) جهت رویت فولیکول بالغ با قطر بیش از 20mm انجام شد. در صورت مشاهده فولیکول بالغ، به منظور کمک به تخمک‌گذاری از هورمون hCG به میزان 10000IU (شفایاب، ایران) تزریق شد. بعد از ۳۶ ساعت، تزریق داخل رحمی اسپرم انجام شد و جهت حمایت فازلوتئال از هورمون پروژسترون به میزان 50mg (رازی، ایران) در روز بعد از IUI استفاده گردید. دو هفته بعد از IUI اندازه‌گیری هورمون B-hCG سرمی انجام شد و در صورت مثبت بودن تست، تزریق پروژسترون تا پایان هفته ۱۲ بارداری جهت جلوگیری از سقط ادامه یافت.

پس از ثبت داده‌ها برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه SPSS12 استفاده شد. اختلاف در مورد متغیرهای پیوسته توسط آزمون t ارزیابی شد و متغیرهای کیفی توسط آزمون χ^2 و دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $p \leq 0/05$ معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

علایم خفیف تحریک بیش از حد تخمدان در گروه کلومیفن تقریباً ۳ برابر گروه لتروزول بوده است ($p=0/003$). میزان بارداری در گروه دریافت‌کننده کلومیفن ۸ نفر (۱۶٪) و در گروه دریافت‌کننده لتروزول

زمینه‌ای نظیر دیابت، مشکلات تیروئید و کلیه، ۶. فقدان حساسیت دارویی به لتروزول و کلومیفن، ۷. بیماران مبتلا به (سندرم تخمدان پلی‌کیستیک) PCO. آزمایش هورمونی شامل اندازه‌گیری پرولاکتین، گنادوتروپین‌ها، ارزیابی تیروئید و نیز سونوگرافی واژینال برای کلیه بیماران به عمل آمد.

۹ نفر (۱۸٪) بود؛ لیکن این تفاوت معنی‌دار نبود. میزان سقط در گروه کلومیفن ۳ نفر (۳۷/۵٪) و در گروه لتروزول ۱ نفر (۱۱/۱۱٪) بود که به طور معنی‌داری در گروه کلومیفن میزان سقط بالاتر بوده است ($p=0/048$). ضخامت اندومتر بیشتر از ۶ میلی‌متر در گروه لتروزول ۴۲ مورد (۸۲٪) و در گروه کلومیفن ۳۵ مورد (۷۰٪) بوده که از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. عوارض جانبی خفیف شامل گر گرفتگی، سردرد و تهوع در دو گروه خفیف و بدون اختلاف معنی‌دار بود (۳۰٪ در گروه کلومیفن و ۲۸٪ در گروه لتروزول). شایع‌ترین عارضه در گروه لتروزول سردرد (۶ مورد از ۱۴ مورد) و در گروه کلومیفن تهوع و گر گرفتگی (۷ مورد از ۱۵ مورد) بود. تعداد ۳ عدد فولیکول بالغ در گروه کلومیفن در ۲۰ نفر (۴۰٪) و در گروه لتروزول ۵ نفر (۱۰٪) مشاهده شد که نشان می‌دهد تعداد فولیکول بالغ در گروه لتروزول به طور معنی‌داری ($p=0/000$) کمتر از گروه کلومیفن می‌باشد. میزان دو قلوبی در گروه لتروزول ۲ نفر (۴٪) و در گروه کلومیفن ۵ نفر (۱۰٪) بود ولی این نتیجه از نظر آماری معنی‌دار تلقی نشد.

بحث

مهمترین هدف در درمان ناباروری افزایش میزان بارداری به دنبال استفاده از این روشها است. مطالعات متعددی نشان داده است که مصرف لتروزول باعث افزایش میزان بارداری می‌گردد (۹،۱۰). از جمله مطالعات داخلی در این زمینه می‌توان به مطالعه دکتر تهرانی نژاد و همکاران در سال ۲۰۰۸ اشاره نمود. در این مطالعه مشخص گردید که تعداد فولیکول بالغ در زمان تزریق hCG در گروه لتروزول کمتر، ضخامت اندومتر بیشتر و همچنین میزان بارداری در گروه لتروزول بیشتر بوده است. در مطالعه حاضر میزان بارداری در گروه لتروزول بیشتر از گروه کلومیفن بود؛ ولی این برتری از نظر آماری معنی‌دار نبود. از طرفی

میزان بارداری در مطالعه حاضر در مقایسه با بعضی مطالعات کمتر بوده است که می‌تواند دلایل گوناگونی داشته باشد: ۱. کافی نبودن حجم نمونه، ۲. از آنجا که مرکز انجام این مطالعه یک مرکز ارجاعی برای بیماران نابارور بوده و افرادی که به راحتی با داروهای القاء تخمک‌گذاری و نزدیکی باردار شده‌اند در مطالعه نبودند؛ لذا افراد مطالعه حاضر نمونه‌های قابل قبولی از جامعه نابارور نبودند.

از دیگر ابعاد مهم این مطالعه بررسی احتمال بارداری چندقلویی و میزان سقط است. همانطور که در مطالعات متعدد نشان داده شده احتمال چندقلویی در افراد تحت درمان با کلومیفن بیشتر از افراد دریافت‌کننده لتروزول است (۱۱،۱۲) که علت این امر بیشتر بودن تعداد فولیکول بالغ در نیمه سیکل در افراد تحت درمان با کلومیفن است (۱۳،۱۴). در مطالعه حاضر نیز تعداد نهایی فولیکول بالغ در گروه کلومیفن به طور معنی‌داری از گروه لتروزول بالاتر بود ($p<0/001$) (از آنجا که در دو گروه میزان دریافت HMG یکسان بود؛ بنابراین بیشتر بودن تعداد فولیکولها در نیمه سیکل را می‌توان ناشی از کلومیفن دانست). در مطالعه کنونی میزان بارداری دوقلویی در گروه کلومیفن بیشتر از گروه لتروزول بود؛ ولی این نتیجه از نظر آماری معنی‌دار نبود. از طرفی افزایش تعداد فولیکولها خطر تحریک بیش از حد تخمدان را در بر خواهد داشت (۱۵،۱۶). در مطالعه حاضر نیز به طور معنی‌داری علایم خفیف تحریک بیش از حد تخمدان در گروه کلومیفن بیشتر از گروه لتروزول بود ولی علایم شدید تحریک بیش از حد تخمدان در هیچ گروهی مشاهده نشد.

یکی از مهمترین عوامل در تعیین میزان بارداری ضخامت اندومتر است؛ افزایش ضخامت اندومتر در گروه لتروزول می‌تواند عاملی برای افزایش میزان حاملگی در این گروه باشد (۴). در مطالعه حاضر هرچند ضخامت اندومتر در روز تزریق hCG در گروه

بنابراین با توجه به تناقضات بسیار در مطالعات متعدد، باید مطالعات تخصصی‌تر روی مقایسه این دو دارو صورت گیرد. اما آنچه که از نتایج این مطالعه آشکار می‌شود این است که لتروزول به طور وضوح تعداد فولیکول بالغ کمتری از کلومیفن ایجاد می‌کند و این باعث می‌شود در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و دیگر افراد در معرض خطر بالای OHSS لتروزول داروی مناسب‌تر و خط اول محسوب شود. ضمناً اگرچه ضخامت اندومتر در میانه سیکل تفاوت واضحی در دو گروه نداشت؛ اما بیشتر بودن ضخامت اندومتر حتی به میزان اندک به خصوص در بیمارانی که از اثرات مضر ضد استروژنی کلومیفن رنج می‌برند قابل توجه است. اما از لحاظ اثرات جانبی و میزان حصول به باروری دو دارو مزیتی بر هم ندارند.

نتیجه‌گیری

هرچند جهت جایگزینی لتروزول به عنوان خط اول القا تخمک‌گذاری در بیماران عام باید بیشتر مطالعه کرد؛ اما حداقل می‌توان گفت لتروزول جانشینی مطمئن مناسب و بی‌خطر و با پذیرش بالا از طرف بیماران (۲۹،۳۴) و با میزان حصول بارداری معقول می‌باشد و در مواردی مثل خطر تحریک بیش از حد تخمدان، سقط، عدم تحمل یا شکست کلومیفن داروی مناسبی است.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات کلیه پرسنل درمانگاه ناباروری بیمارستان ولی‌عصر (عج) به خصوص سرکار خانم ملکی تشکر و قدردانی می‌گردد.

لتروزول بیشتر از گروه کلومیفن بود؛ ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. افزایش میزان سقط در گروه کلومیفن (۱۷) می‌تواند به علت کمتر بودن ضخامت اندومتر در گروه کلومیفن (۱۸،۱۹) و از طرفی به علت اثرات ضد استروژنی کلومیفن (۲۰،۲۱) و همچنین کاهش سطح پروژسترون سرمی در روز تزریق hCG (۱۹) در گروه کلومیفن باشد. در مطالعه کنونی نیز میزان سقط در گروه کلومیفن به طور معنی‌داری بیشتر از گروه لتروزول بود ($p=0/0484$).

در مورد میزان بارداری اگرچه نتایج مشابه نتایج سایر مطالعات بود؛ ولی برتری لتروزول بر کلومیفن چشمگیر نبود و میزان بارداری به طور کلی با بعضی از مطالعات مشابه و از بعضی مطالعات کمتر بود. در مورد احتمال بارداری چندقلویی و میزان سقط نتایج مطالعه حاضر مشابه نتایج قریب به اتفاق سایر مطالعات بود و افزایش چندقلویی در گروه کلومیفن در نتیجه بیشتر بودن تعداد فولیکول غالب در میانه سیکل است و افزایش خطر سقط در گروه کلومیفن می‌تواند به خاطر کمتر بودن ضخامت اندومتر رحم باشد؛ هرچند اختلاف واضحی بین ضخامت اندومتر دو گروه نبوده است. علت دیگر افزایش سقط در گروه کلومیفن می‌تواند خطر زمینه‌ای بالاتر بودن سقط در بارداری چندقلویی نسبت به بارداری تکقلویی در افراد عادی باشد یا از لحاظ تئوری به خاطر عوارض جانبی کلومیفن در دوره لوتئال است. از نظر تعداد فولیکول در مطالعه ما نیز مثل تمام مطالعات، برتری با گروه کلومیفن بود که با توجه به مساوی بودن میزان دریافت HMG در دو گروه می‌تواند این افزایش تخمک‌گذاری را به کلومیفن نسبت داد.

References

- 1- Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; c2005. Chapter 30, Parturition; p. 1097-132.
- 2- 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 Reprod. 2006;21(6):1432-5.

- 3- Sh Tehrani Nejad E, Abediasl Z, Rashidi BH, Azimi Nekoo E, Shariat M, Amirchaghmaghi E. Comparison of the efficacy of the aromatase inhibitor letrozole and clomiphene citrate gonadotropins in controlled ovarian hyperstimulation: a prospective, simply randomized, clinical trial. *J Assist Reprod Genet.* 2008;25(5):187-90.
- 4- Ekerhovd E. [Ovulation induction by means of letrozole]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009;129(5):412-5. Norwegian.
- 5- Casper RF. Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction? *Fertil Steril.* 2007. [Epub ahead of print]
- 6- Bao SH, Sheng SL, Peng YF, Lin QD. Effects of letrozole and clomiphene citrate on the expression of HOXA10 and integrin alpha v beta 3 in uterine epithelium of rats. *Fertil Steril.* 2009;91(1):244-8.
- 7- Topipat C, Choktanasiri W, Jultanas R, Weerakiet S, Wongkularb A, Rojanasakul A. A comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on superovulation in Asian women with normal ovulatory cycles. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(3):145-50.
- 8- 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.
- 9- Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril.* 2006;85(2):277-84.
- 10- 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.
- 11- Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, Casper RF. A randomized double-blind comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on ovulatory function in normal women. *Fertil Steril.* 2002;78(2):280-5.
- 12- Fatemi HM, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Clomiphene citrate versus letrozole for ovarian stimulation: a pilot study. *Reprod Biomed Online.* 2003;7(5):543-6.
- 13- Novak E, Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. *Novak's Gynecology.* 13th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002. Chapter 25, Parturition; p. 871-930.
- 14- Danforth DN, Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF. *Danforth's Obstetrics and Gynecology.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. Chapter 38, Parturition; p. 685-96.
- 15- Cortínez A, De Carvalho I, Vantman D, Gabler F, Iñiguez G, Vega M. Hormonal profile and endometrial morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. *Fertil Steril.* 2005;83(1):110-5.
- 16- Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK. Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril.* 2008;90(3):678-83.
- 17- 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.
- 18- 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 hyperstimulation: a prospective, randomized, blinded clinical trial. *Fertil Steril.* 2006;86(5):1428-31.
- 19- 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.* 2008 Jan 3. [Epub ahead of print].
- 20- 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.
- 21- 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 Reprod.* 2006;21(6):1432-5.