

مقایسه اثر لتروزول و کلومیفن سیترات در تحریک تخمک‌گذاری در بیماران نازا با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

دکتر ناهید لرزاده^{۱*}، دکتر سیروس کاظمی راد^۲، زهره محمدی^۳

۱. دانشیار گروه زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.
۲. استادیار گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۷/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۸۹/۲/۵

خلاصه

مقدمه: این مطالعه با هدف مقایسه اثر لتروزول (۵ میلی‌گرم) و کلومیفن سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم) در درمان نازایی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام گرفت.

روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، ۱۰۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سابقه نازایی مراجعه‌کننده به درمانگاه بیمارستان عسلی خرم‌آباد و بیماران مراجعه‌کننده به مطب خصوصی طی سال ۸۷ بررسی شدند. بیماران به دو گروه ۵۰ نفری به صورت تصادفی تقسیم شدند و تحت درمان با لتروزول (۵ میلی‌گرم) و کلومیفن سیترات (۱۰۰ میلی‌گرم) از روز ۳ تا ۷ سیکل قاعدگی قرار گرفتند. در روز ۱۲-۱۶ دوره قاعدگی همه بیماران با سونوگرافی واژینال از نظر تعداد و اندازه متوسط فولیکول رسیده در هر تخمدان و ضخامت آندومتر بررسی شدند. تجزیه و تحلیل داده‌ها بوسیله آزمونهای تی مستقل و کای دو، توسط نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۵) و با سطح معنی‌داری ≥ 0.05 انجام شد.

یافته‌ها: متوسط سن، شاخص توده بدنی و مدت نازایی در همه بیماران مشابه بود. میزان تخمک‌گذاری در هر دو گروه یکسان و ۸۸ درصد بود و میانگین تعداد فولیکول در گروه دریافت‌کننده کلومیفن سیترات $1/58 \pm 2/32$ و در گروه دریافت‌کننده لتروزول $0/50 \pm 1/30$ بود. متوسط اندازه فولیکول در هر دو گروه تقریباً مشابه بود. ضخامت آندومتر در گروه دریافت‌کننده لتروزول $1/27 \pm 9/71$ میلی‌متر بود و در گروه دریافت‌کننده کلومیفن سیترات $3/06 \pm 6/08$ بود. میزان تخمک‌گذاری در هر دو گروه ۴۴ نفر (۸۸ درصد) بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. میزان حاملگی در هر دو گروه تقریباً مشابه بود.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که لتروزول می‌تواند جایگزین مناسبی برای کلومیفن سیترات در زنان نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک باشد.

کلمات کلیدی: لتروزول؛ کلومیفن سیترات؛ نازایی؛ سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر ناهید لرزاده؛ بیمارستان عسلی، قاضی‌آباد، خرم‌آباد، ایران. ؛ تلفن همراه: ۰۹۱۶۱۶۱۰۱۳۰
پست الکترونیک: Nahid442000@yahoo.com

مقدمه

از راههای درمان نازایی در سندرم تخمدان پلی کیستیک، القای تخمک گذاری در مبتلایان است که از طریق دارویی یا جراحی امکان پذیر است (۱). کلومیفن سیتراست معمولاً اولین مرحله مداخله پزشکی برای القای تخمک گذاری در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک است (۲).

کلومیفن سیتراست استروژن صنعتی ضعیف است اما در صورتی که با دوز فارماکولوژیک معمول برای القای تخمک گذاری تجویز گردد، فعالیت آنتاگونیست استروژن را تقلید می کند. وجود عملکرد مناسب محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تخمدان برای فعالیت مناسب کلومیفن سیتراست ضروری است کلومیفن سیتراست ممکن است از طریق عمل مستقیم بر هیپوفیز یا تخمدان نیز بر تخمک گذاری تأثیر بگذارد (۲). متأسفانه اثرات ضد استروژنیک کلومیفن سیتراست در سطح اندومتر یا دهانه رحم ممکن است اثرات نامطلوبی بر باروری در عده کمی از بیماران بگذارد. کاربرد کلومیفن سیتراست برای القای تخمک گذاری غالباً توأم با نتایج عالی است. در واقع در بعضی جمعیتها ۸۵-۸۰ درصد زنان، تحت درمان تخمک گذاری می کنند و ۴۰ درصد بارور می شوند (۳). اثرات جانبی کلومیفن سیتراست عبارتند از برفروختگی وازوموتور، تهوع، احساس ناراحتی در لگن و درد پستان، تاری دید، چندقلوبی. در صورت وقوع ناهنجاری های بینایی، مصرف کلومیفن سیتراست باید فوراً قطع شود، علیرغم میزان بالای تخمک گذاری با استفاده از کلومیفن سیتراست، میزان بارداری بسیار پایین است (۳).

یکی دیگر از داروهایی که برای تحریک تخمک گذاری به کار می رود لتروزول است. در حال حاضر با توجه به نتایج مطلوب بارداری و میزان کمتر بارداریهای چند قلویی این دارو به عنوان خط اول درمان معرفی شده است (۳). تبدیل آندروژن به استروژن به وسیله آنزیم آروماتاز، آخرین مرحله در مسیر ساخت استروژن است (۴). آروماتاز یک آنزیم سیتوکروم P450 است که عمدتاً در شبکه آندوپلاسمیک و سلول های گرانولوزای تخمدان زنان غیر یائسه و به میزان کمتری در کبد، مغز و بیضه ها یافت می شود (۵). در بیمارانی که تولید

استروژن محیطی در آنها افزایش یافته است، مهارکننده های آروماتاز می توانند از تولید استروژن محیطی جلوگیری نمایند (۶).

بهترین عامل مهار کننده آروماتاز داروی لتروزول است که با نام تجاری فمارا به صورت قرص های ۲/۵ میلی گرمی در ایران موجود است. این دارو یک مهار کننده رقابتی غیراستروئیدی سیستم آنزیمی آروماتاز است که به قسمت هم^۱ زیر واحد سیتوکروم P450 آنزیم متصل شده و باعث کاهش ساخت استروژن، کاهش قابل توجه استرون، استرادیول و سولفات استرون شده ولی تأثیر چشمگیری بر ساخت کورتیکواستروئیدها و آلدوسترون ندارد و جذب خوراکی آن سریع و کامل بوده و تحت تأثیر مصرف غذا قرار نمی گیرد و از طریق کلیه دفع می شود. نیمه عمر آن ۴۵-۴۲ ساعت (کمتر از دو روز) است. عوارض جانبی آن بسیار نادر بوده و معمولاً در صورت تداوم مصرف دیده می شوند که از جمله این عوارض می توان درد استخوانی، گر گرفتگی و فقدان انرژی را نام برد. اطلاعات کافی در موارد منع مصرف آن وجود ندارد ولی موارد مطرح شده عبارتند از حساسیت بیش از حد به لتروزول، حاملگی، شیردهی و نارسایی شدید کلیه (۷).

استفاده از مهار کننده های آروماتاز در اوایل سیکل قاعدگی عمل کلومیفن سیتراست را بدون کاهش در رسپتورهای استروژن تقلید می کند. این دارو مانع تبدیل آندروژن به استروژن شده و در نتیجه محور هیپوتالاموس-هیپوفیز از باز خورد منفی استروژن رها شده و با افزایش ترشح گنادوتروپین ها رشد فولیکولی تحریک می شود (۸). در این حالت در روز هفتم سیکل قاعدگی فولیکول های در حال رشد متعددی ظاهر می شوند ولی در وسط سیکل قاعدگی معمولاً فقط یک تخمک آزاد می شود (۹). زیرا لتروزول بر خلاف کلومیفن سیتراست باعث کاهش گیرنده های استروژن نشده و مکانیسم باز خورد مرکزی دست نخورده باقی می ماند. بنابراین در صورت تجویز لتروزول از روز سوم تا هفتم سیکل قاعدگی، دارو به علت نیمه عمر کوتاه (کمتر از دو روز) به سرعت از خون پاک شده و

¹ heme

بررسی کرده و اثرات درمانی و عوارض آن را در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک ارزیابی کنیم.

روش کار

در این کار آزمایی بالینی تصادفی شده که چارچوب آن به تأیید و تصویب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی لرستان رسید، همه بیماران نازای مراجعه کننده به مطب و بیمارستان عسلیان طی سالهای ۸۸-۸۷ بر اساس معیارهای ورود و خروج انتخاب شدند.

معیار ورود بیماران، شامل وجود سندرم تخمدان پلی کیستیک، با توجه به عدم تخمک گذاری مزمن و علائم بالینی و اطلاعات آزمایشگاهی هیپراندرونیسم، 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. بیمارانی که علل دیگر نازایی مانند عامل لوله ای و فاکتور مردانه و علل رحمی داشتند، از مطالعه حذف شدند. همچنین با انجام آزمایشات هورمون محرک تیروئید، پرولاکتین و قند خون ناشتا، بیمارانی که بیماریهای تیروئید (پرکاری تیروئید یا کم کاری تیروئید)، پرولاکتین بالا (گالاکتوره) و بیماری دیابت داشتند نیز از مطالعه حذف شدند. همچنین همه بیماران از نظر متوسط سن، تعداد حاملگی و مدت نازایی یکسان بودند.

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به تخمدان پلی کیستیک که نازایی و عدم تخمک گذاری داشتند، انتخاب شده و به صورت تصادفی در دو گروه ۵۰ نفری برای درمان با لئروزول و کلومیفن سیترات قرار گرفتند. گروه اول، لئروزول را از روز سوم دوره قاعدگی به صورت دو قرص (۵ میلی گرم) در روز تا پنج روز و گروه دوم کلومیفن سیترات را از روز سوم دوره قاعدگی به صورت دو قرص (۱۰۰ میلی گرم) در روز تا پنج روز دریافت کردند. سپس در روز ۱۲-۱۶ دوره قاعدگی همه بیماران، از نظر میزان پاسخ به دارو و اندازه فولیکول رسیده و ضخامت آندومتر، با سونوگرافی واژینال مورد بررسی قرار گرفتند. بهترین اندازه فولیکول رسیده ۲۵-۱۶ میلی متر بود و با توجه به جواب سونوگرافی، درصد و میزان تخمک گذاری سنجیده و ثبت گردید. از لحاظ اخلاقی، مراحل مختلف طرح به آگاهی بیماران رسید و پس از اخذ رضایت نامه کتبی وارد مطالعه شدند. مقایسه درصد

استروژن موجود باعث سرکوب هورمون محرک فولیکولی^۱ (FSH) و مهار رشد فولیکول های در حال رشد کوچکتر می شود. در ضمن این دارو هیچ اثر ضد استروژنی بر آندومتر و یا موکوس سرویکس اعمال نمی کند. ولی کلومیفن سیترات به علت نیمه عمر طولانی (حدود دو هفته) باعث کاهش گیرنده های استروژن، به مدت طولانی می شود و ایزومر آن به نام زوکلومیفن نیز چندین سیکل پیپی در بدن تجمع می یابد. در نتیجه به علت توقف بازخورد مرکزی استروژن، FSH افزایش یافته و چندین تخمک رشد کرده و آزاد می شوند (۱۰). برای مقایسه اثربخشی لئروزول و کلومیفن سیترات در تحریک تخمک گذاری در بیماران مبتلا به ناباروری به علت مشکلات خفیف مرد، مراحل اولیه آندومتریوز و ناباروری غیر قابل توجه، بایر و همکارانش در سال ۲۰۰۷ طی مطالعه ای به ۴۶ بیمار با عدم تخمک گذاری در روزهای سوم تا هفتم سیکل قاعدگی لئروزول و کلومیفن سیترات تجویز کردند. نتایج نشان داد که این دو دارو، تأثیرات قابل ملاحظه ای در تخمک گذاری بیماران مبتلا به ناباروری دارند (۲).

ال فوزان و همکاران در سال ۲۰۰۵ تأثیر لئروزول و کلومیفن سیترات را در زنانی که قرار بود تحت تحریک تخمک گذاری و لقاح داخل رحمی قرار گیرند، مقایسه کردند. نتایج مطالعه نشان داد که تجویز روزانه ۷/۵ میلی گرم لئروزول و ۱۰۰ میلی گرم کلومیفن سیترات، میزان بارداری مشابهی ایجاد می کند اما میزان سقط جنین با کلومیفن سیترات بیشتر است (۱۱). با وجود مطالعات متعدد، هیلی عقیده دارد از آنجا که لئروزول باعث افزایش غلظت آندروژن ها می شود، در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که قبل از این خود دچار افزایش آندروژن ها بوده اند، استفاده از لئروزول در رژیم درمانی سودی ندارد (۱۲ و ۱۳). با توجه به عوارض گزارش شده در مورد کلومیفن سیترات و از سوی دیگر عوارض کمتر لئروزول، بر آن شدیم تا اثر لئروزول را که طی چند سال اخیر به عنوان داروی محرک تخمک گذاری مورد استفاده قرار گرفته است

¹ Follicular stimulation hormone

تخمک‌گذاری بین دو گروه دریافت‌کننده دارو با آزمون کای‌دو انجام شد و برای مقایسه متوسط تعداد و اندازه فولیکول‌ها و ضخامت آندومتر از آزمون تی مستقل استفاده شد. در ضمن مقدار خطای نوع اول (α) برابر با ۵ درصد در نظر گرفته شد. $p \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

در این مطالعه ۱۰۰ بیمار مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که نازایی و عدم تخمک‌گذاری داشتند،

به‌صورت تصادفی انتخاب شده و به دو گروه ۵۰ نفری تقسیم شدند. به یک گروه لتروزول و به گروه دیگر کلومیفن سیترات، برای تحریک تخمک‌گذاری داده شد که از این بررسی نتایج زیر به دست آمد:
میزان تخمک‌گذاری در هر دو گروه ۴۴ نفر (۸۸ درصد) بود که با توجه به $p=1$ ، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میزان تخمک‌گذاری در دو گروه دریافت‌کننده کلومیفن سیترات و لتروزول در بیماران نازا با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

گروه	تخمک‌گذاری		نداشتند		جمع	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
لتروزول	۴۴	۸۸	۶	۱۲	۵۰	۱۰۰
کلومیفن سیترات	۴۴	۸۸	۶	۱۲	۵۰	۱۰۰

در جدول ۲ نشان داده شده است که متوسط تعداد فولیکول‌ها طی بررسی با سونوگرافی، در گروهی که کلومیفن سیترات مصرف کرده بودند $1/58 \pm 2/32$ بود و در گروهی که لتروزول مصرف کرده بودند $1/30 \pm 0/50$ بود که تفاوت معنی‌داری بین این دو گروه مشاهده نشد ($p < 0.001$).

از نظر متوسط اندازه فولیکول‌ها، در گروهی که کلومیفن سیترات را دریافت کردند اندازه متوسط فولیکول‌ها $3/25 \pm 21/29$ بود و در گروهی که لتروزول مصرف کردند اندازه متوسط فولیکول‌ها $3/67 \pm 20/76$ بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد ($p=0/76$).

جدول ۲- توزیع شاخصهای دموگرافیک و پیامدهای درمان در دو گروه دریافت‌کننده کلومیفن سیترات و لتروزول در بیماران نازا با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (با استفاده از آزمون تی مستقل)

p-value	لتروزول (n=50)	کلومیفن سیترات (n=50)	
NS	$28/2 \pm 6/6$	$26/1 \pm 5/1$	سن (سال)
NS	$24/2 \pm 3/4$	$25/4 \pm 2/9$	شاخص توده بدنی (کیلوگرم/متر مکعب)
$< 0/001$	$1/30 \pm 0/50$	$2/32 \pm 1/58$	میانگین تعداد فولیکول‌ها در سونوگرافی
(NS) 0/768	$20/76 \pm 3/67$	$21/29 \pm 3/25$	میانگین اندازه بزرگترین فولیکول (میلی‌متر)
$< 0/001$	$9/71 \pm 1/27$	$6/08 \pm 3/06$	ضخامت آندومتر (میلی‌متر)
NS	۱۶ (۳۲)	۱۱ (۲۲)	فراوانی حاملگی (درصد)

NS: Not Significant

مصرف کردند $1/27 \pm 9/71$ بود که با توجه به $p < 0/001$ تفاوت معنی‌دار بین دو گروه وجود داشت. در گروهی که مصرف کلومیفن سیترات داشتند، ۱۱

در بررسی ضخامت آندومتر با سونوگرافی، ضخامت آندومتر در گروهی که کلومیفن سیترات را مصرف کردند $3/06 \pm 6/08$ بود و در گروهی که لتروزول

روی تحریک تخمک‌گذاری در ۲۲ زن آسیایی با دوره‌های تخمک‌گذاری طبیعی را بررسی کردند. نتایج مطالعه نشان داد تجویز ۵۰ میلی‌گرم کلومیفن سیترات در روزهای سوم تا پنجم دوره نسبت به تجویز ۲/۵ میلی‌گرم لتروزول، تأثیر تحریکی بیشتری بر روی تخمک‌گذاری داشت (۱۵). تفاوت در نحوه و دوز تجویزی دارو و دوره‌های تخمک‌گذاری طبیعی در مطالعه فوق می‌تواند علت تناقض با نتایج مطالعه حاضر باشد.

در مطالعه‌ای که توسط میتوالی و همکاران در سال ۲۰۰۵ انجام شد، میانگین فولیکول‌های بالغ با تجویز لتروزول به‌طور معنی‌داری از کلومیفن سیترات بیشتر بوده است (۳). اما در مطالعه حاضر میانگین فولیکول‌های بالغ با تجویز کلومیفن سیترات، بیشتر از لتروزول بود.

میتوالی و همکاران در سال ۲۰۰۱ در مطالعه‌ای دیگر با تجویز لتروزول به ۱۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، نشان دادند که تعداد متوسط فولیکول‌ها ۲/۶ (از ۱ تا ۴) بود (۱۶) که این میزان از مقدار فولیکول‌های بالغ در مطالعه حاضر در گروه مصرف‌کننده لتروزول بیشتر بوده اما مشابه فولیکول‌ها در گروه دریافت‌کننده کلومیفن بود. با توجه به اینکه مطالعه میتوالی روی بیماران نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مقاوم به کلومیفن سیترات صورت گرفته بود، اما مطالعه حاضر روی بیماران نازای مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که قبلاً کلومیفن سیترات را دریافت نکرده بودند، صورت گرفت انتظار تناقض در نتایج می‌رفت. با وجود مطالعات متعدد هیلی عقیده دارد از آنجا که لتروزول باعث افزایش غلظت آندروژن‌ها می‌شود در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که قبل از این خود دچار افزایش آندروژن‌ها بوده‌اند، استفاده از لتروزول در رژیم درمانی سودی ندارد (۱۲ و ۱۳).

آل‌اماری و همکارانش در سال ۲۰۰۱، ۲۲ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را که به کلومیفن سیترات مقاوم بودند، تحت درمان با لتروزول قرار دادند. تخمک‌گذاری موفقیت‌آمیز در ۸۷/۵ درصد موارد رخ داد و حاملگی بالینی در ۲۷/۲۷ درصد به وقوع پیوست. وی دریافت که محدود بودن تعداد

نفر (۲۲ درصد) باردار شدند و در گروهی که مصرف لتروزول داشتند ۱۶ نفر (۳۲ درصد) باردار شدند که با توجه به $p=0/26$ تفاوت معنی‌دار بین دو گروه وجود نداشت (جدول ۲).

در ۵۰ نفری که کلومیفن سیترات مصرف کرده بودند، ۱۰ نفر (۲۰٪) تازی دید، ۹ نفر (۱۸٪) سردرد، ۶ نفر (۱۲٪) تهوع و ۲ نفر (۴٪) استفراغ را گزارش کردند و یک مورد (۲٪) حاملگی دوقلوپی مشاهده شد، ولی در گروهی که لتروزول دریافت کرده بودند، هیچ‌گونه عوارضی گزارش نشد.

بحث

خط اول درمان ناباروری در افراد با عدم تخمک‌گذاری به‌علت سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، به کار بردن داروهای محرک تخمک‌گذاری مثل کلومیفن سیترات و لتروزول است که مطالعات متعدد، میزان تخمک‌گذاری بالایی را گزارش کرده‌اند. در مطالعه حاضر، میزان تخمک‌گذاری در دو گروه مورد مطالعه تقریباً یکسان گزارش شده است ولی از نظر تعداد فولیکول‌های عمده لتروزول، القای تخمک‌گذاری به صورت آزادسازی یک تخمک بالغ است، که در این مطالعه نیز مشاهده شده است.

در مطالعه‌ای که توسط میتوالی و کاسپر در سال ۲۰۰۰ انجام شد، ۱۲ بیمار دچار سندرم تخمدان پلی‌کیستیک فاقد تخمک‌گذاری و ۱۰ بیمار که با وجود تخمک‌گذاری دچار ناباروری بودند و درمان با کلومیفن سیترات در تمامی آنها با شکست روبرو شده بود را تحت درمان با لتروزول قرار دادند. میزان تخمک‌گذاری در گروه اول ۷۵ درصد و میزان بارداری ۲۵ درصد و در گروه دوم میزان بارداری، ۱۰ درصد مشاهده شد که نشان‌دهنده موفقیت بهتر لتروزول است (۸).

متاوی در سال ۲۰۰۱ در یک کارآزمایی، مقایسه‌ای در ۵۰ زن نابارور فاقد تخمک‌گذاری، تأثیر لتروزول را با کلومیفن مقایسه کرد. وی دریافت که جهت تحریک تخمک‌گذاری لتروزول موثرتر از کلومیفن است (۱۴). تاپیپات و همکارانش طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ در کشور تایلند، تأثیر لتروزول و کلومیفن سیترات را بر

فولیکول‌های بالغ که در صورت درمان با لتروزول دیده می‌شود، باعث کاهش احتمال خطر چند قلوبی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان می‌شود (۱۷).

بولون در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۳ تحریک تخمک‌گذاری را در زنان نابارور بررسی کرد و دریافت که مزیت عمده لتروزول، القای تخمک‌گذاری به صورت آزادسازی یک تخمک است. این امر به خصوص در بیماران مبتلا به تخمدان پلی کیستیک که به علت حساسیت بیش از حد به گنادوتروپین‌ها، اغلب آمادگی ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و حاملگیهای چندقلو را دارند، می‌تواند کمک‌کننده باشد (۱۸).

موسوی و همکارانش در سال ۲۰۰۳ تأثیر کلومیفن سیترات و لتروزول را بر تحریک تخمک‌گذاری ۱۵ بیماری که تحت لقاح داخل رحمی قرار گرفته بودند بررسی کردند. نتایج آنها حاکی از آن بود که در دوره‌هایی که با لتروزول تحریک شده بودند مشخصاً غلظت استرادیول پایین‌تر بوده و فولیکول‌های کمتری نیز در این دوره‌ها مشاهده شدند. تعداد کمتر فولیکول‌ها، سبب کاهش میزان چندقلوبی و سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بود (۱۹) که مشابه نتایج مطالعه حاضر است.

کم بودن تعداد فولیکول در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن سیترات، مزیت عمده آن است و این امر به خصوص در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک که به علت حساسیت بیش از حد به گنادوتروپین‌ها، اغلب آمادگی ابتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و حاملگیهای چندقلو را دارند، می‌تواند کمک‌کننده باشد.

از نظر اندازه فولیکول‌ها بین دو گروه تفاوت معناداری وجود نداشت.

در مطالعه حاضر ضخامت آندومتر در گروهی که لتروزول را دریافت کردند بیشتر از گروهی بود که کلومیفن سیترات را مصرف کردند که مشابه مطالعه‌ای است که توسط آل فوزان و همکارانش در سال ۲۰۰۴ انجام گرفت. آنها نشان دادند که علت بیشتر بودن ضخامت آندومتر در گروه لتروزول به علت بهتر بودن

وضعیت خون رسانی نسبت به کلومیفن سیترات است (۱۱). این نیز یکی دیگر از مزیت‌های لتروزول نسبت به کلومیفن سیترات است که به علت فقدان آثار منفی بر ضخامت آندومتر در صورت استفاده از لتروزول، به کنترل مداوم با سونوگرافی نیازی نیست.

در مطالعه‌ای دیگر توسط فیشر و همکاران در سال ۲۰۰۲ نیز کافی نبودن ضخامت آندومتر در ۱۵ تا ۵۰ درصد مصرف‌کنندگان کلومیفن سیترات و اثرات منفی این دارو بر کیفیت و کمیت موکوس دهانه رحم و آندومتر، نشان داده شد (۲۰). بروز این عوارض را می‌توان به مکانیسم ضد استروژنی و نیمه عمر نسبتاً طولانی کلومیفن سیترات نسبت داد که با کاهش طولانی‌مدت گیرنده‌های استروژن، موجب کاهش ضخامت آندومتر می‌شود (۱۵).

در مطالعه حاضر میزان باروری بین دو گروه تقریباً مشابه بود و تفاوت معناداری نداشتند. از لحاظ عوارض دارویی در گروه دریافت‌کننده لتروزول، هیچ‌گونه عارضه‌ای مشاهده نشد، اما تاری دید، سردرد، تهوع و استفراغ، از جمله عوارض گزارش شده در افراد دریافت‌کننده کلومیفن سیترات بود.

در افراد دریافت‌کننده کلومیفن سیترات، یک مورد حاملگی دوقلوبی گزارش شد، اما در مورد گروه دریافت‌کننده لتروزول، حاملگی چند قلوبی مشاهده نشد که این نتیجه، مشابه مطالعاتی است که قبلاً صورت گرفته است.

لِون و همکارانش در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند که ۵۲ درصد حاملگیهای چندقلو در کشور انگلستان، به دنبال درمان با کلومیفن سیترات رخ داده است (۲۱).

نتیجه‌گیری

لتروزول یک داروی خوراکی موثر و ارزان و بدون عارضه جانبی برای تحریک تکامل فولیکول‌ها است که شانس باروری و تخمک‌گذاری آن مشابه کلومیفن سیترات است و از این دارو به عنوان خط اول درمان جهت تحریک و یا تقویت تخمک‌گذاری به عنوان جایگزین کلومیفن سیترات می‌توان استفاده کرد.

1. Heard MJ, Pierce A, Carson SA, Buster JE. Pregnancies following use of metformin for ovulation induction in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil steril* 2002;77(4):669-73.
2. Bayar H, Tanriverdi A, Barut F, Ayoglu O, Ozcan E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. *Fertil steril*. 2006; 85(4):1045-8.
3. Mitwally MF, Biljan MM, Casper RF. Pregnancy outcome after the use of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Am J of Obstet Gynecol* 2005;192 (2): 381-6.
4. Higa GM. Altering the estrogenic milieu of breast cancer with a focus on the new aromatase inhibitors. *Pharmacotherapy* 2000;20:280-91.
5. Brodie A, Inkster S. Aromatase in the human testis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44(4-6):549-55.
6. Kapp DS, Hahn GM, Carlson RW. Principles of Hyperthermia. In: Bast RC Jr., Kufe DW, Pollock RE, et al., editors. *Cancer Medicine*. 5th ed. Hamilton, Ontario: B.C. Decker Inc.; 2000. p. 1335-58
7. Elnashar A.M. Current uses of aromatase inhibitors in Gynecology. *Mid East fertil Soc J* 2002;7:173-9
8. Mitwally MFM, Casper RF. Aromatase inhibition: a novel method of ovulation induction in woman with polycystic ovarian disease. *Reprod technol* 2000;10:244-7.
9. Casper RF. Letrozole: ovulation or super ovulation. *Fertil Steril*. 2003;80:1335-7.
10. Young SL, Opsahl MS, Fritz MA. Serum concentrations of enclomiphene and zuclomiphene across consecutive cycles of clomiphene citrate therapy in anovulatory infertile women *fertil steril* 1999; 71: 639-441.
11. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil sertil* 2004;82(6):1561-3.
12. Healy S. Tan SL, Biljan MM, Tulandi T. Letrozol and gonadotropins:What is the ideal patient prptocol? *Fertil Steril* 2003.80;133.
13. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on super ovulation with gonadotropins in women undergoing IUI. *Fertil Steril* 2003;80:1325-9.
14. Metawie MH. Comparative study of aromatase inhibitor, letrozol, with clomiphene citrate for induction of ovulation. *Mid east fertil soc* 2001;6:115.
15. Topipat CH, 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; 4(3):145-50.
16. 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.
17. AL-Omari W, AL-Hadithi N, Izat B, Sulaiman W. The effect of an aromatase inhibitor on ovulation induction and endometrial receptivity in clomiphene resistant women with pcos. *Mid East fertil socy*. 2001; 6: 215-25.
18. Bulun S. Ovulation induction in women with infertility: A new induction for aromatase inhibitors. *Fertil Steril*. 2003; 80:1338.
19. Mousavi Fatemi H, Kolibiankis E, Tournaye H, Camus M, Van sterireghem AC, Devroey P. A comparison of the endocrinological environment of cycles stimulated with clomiphene citrate or letrozole. *Reproductive Biomedicine online*. 2003;7(5):543-6.
20. 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.
21. Levene MI, Wild J, Steer P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br J obstet Gynecol* 1992; 99: 607-13.