



## مقایسه تأثیر کلومیفن و لتروزول در القای تخمک‌گذاری در زنان مبتلا

### به سندرم پلی کیستیک تخمدان

الهام رحمانی<sup>۱\*</sup>، شهناز احمدی<sup>۱</sup>، نیلوفر معتمد<sup>۲،۳</sup>، حسام‌الدین منشی<sup>۴</sup>، صغری قاسمی<sup>۱</sup>

<sup>۱</sup> گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات پزشکی هسته‌ای خلیج فارس، پژوهشکده زیست‌پزشکی خلیج فارس، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۳</sup> گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

<sup>۴</sup> کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

### چکیده

**زمینه:** از علل شایع ناباروری عدم تخمک‌گذاری است که جهت درمان آن داروهای متفاوت با روش‌های متنوعی تجویز می‌گردد. کلومیفن سیرتات (کلومید) و لتروزول از داروهای تحریک کننده تخمک‌گذاری هستند. در این مطالعه اثر کلومید و لتروزول با روش افزایش دوز پلکانی در درمان ناباروری مورد مقایسه قرار گرفته است.

**مواد و روش‌ها:** در یک کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی ۲۰۰ بیمار مبتلا به نازایی به دلیل عدم تخمک‌گذاری مراجعه کننده به کلینیک ابوالفضل بوشهر طی سال‌های ۱۳۸۹-۱۳۸۶ پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی انتخاب شدند. برای این افراد از روز سوم قاعدگی به مدت ۵ روز قرص لتروزول یا کلومید به صورت ۱،۲ و ۳ قرص بر اساس پروتکل افزایشی تجویز گردید. تخمک‌گذاری و ضخامت اندومتر در روز ۱۴-۱۳ قاعدگی با سونوگرافی و وجود حاملگی با تست خون حاملگی (BHCG) تأیید شد.

**یافته‌ها:** دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک و باروری در ابتدای مطالعه تفاوت معنی‌داری نداشتند ( $P > 0.05$ ). بین دو گروه تفاوت معنی‌داری از نظر تولید فولیکول ( $P = 0.09$ )، میزان حاملگی (به ترتیب ۱۴/۵۴ درصد و ۱۲/۲۶ درصد در گروه گیرنده کلومید و گیرنده لتروزول،  $P = 0.19$ )، سقط و بروز عوارض وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). ضخامت اندومتر در گروه لتروزول به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کلومید بود. میزان استرادیول به‌ازای هر فولیکول در گروه کلومید  $20.33 \pm 17.24$  از گروه لتروزول  $17.44 \pm 10.83$  بیشتر بود ( $P < 0.0001$ ).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که میزان موفقیت کلومید و لتروزول در درمان ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری مشابه بوده و هر دو به یک میزان می‌توانند باعث افزایش تخمک‌گذاری و حاملگی گردند. به عبارت دیگر این دو دارو در برتری نسبت به هم ندارند و می‌توانند با توجه به تحمل بیمار، هزینه و عوارض دارویی انتخاب شوند.

**واژگان کلیدی:** کلومید، لتروزول، سندرم پلی کیستیک تخمدان، ناباروری

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۲۵ - پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۱۶

\* بوشهر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر

## مقدمه

یکی از علل شایع ناباروری عدم تخمک‌گذاری می‌باشد که جهت درمان آن داروهای مختلف با روش‌های متفاوتی تجویز می‌گردد.

کلومیفن سیترات و لتروزل از داروهایی می‌باشند که برای درمان این بیماران کاربرد وسیعی دارند. در زنان مبتلا به عدم تخمک‌گذاری این دارو به‌علت ارزان بودن و تجویز ساده به‌طور وسیعی به‌عنوان اولین گام درمانی مطرح می‌باشد. استفاده از کلومیفن سیترات<sup>۱</sup> در ۶۰-۸۰ درصد موارد باعث تخمک‌گذاری ولی در حدود ۵۰ درصد موارد منجر به حاملگی می‌شود. علت این اختلاف ممکن است اثر آنتی استروژنی کلومید بر اندومتر و یا تأثیر آن بر کیفیت موکوس سرویکس باشد. همچنین کلومیفن سیترات با نیمه عمر بالا در بدن تجمع می‌یابد.

در سال‌های اخیر لتروزل<sup>۲</sup> به‌عنوان مهارکننده آروماتاز جایگزین کلومید شده است. لتروزل دارای نیمه عمر کوتاه (حدود دو روز) می‌باشد و سریعاً از بدن خارج می‌گردد. لتروزل با مهار آنزیم آروماتاز مانع تبدیل آندروژن به استروژن می‌شود و باعث افزایش آندروژن‌های داخل تخمدانی می‌گردد. تجویز لتروزل در فاز فولیکولار باعث برداشتن اثر فیدبک منفی استروژن بر روی هیپوفیز و هیپوتالاموس می‌شود و بدین ترتیب گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابند. این دارو برخلاف کلومیفن اثری روی گیرنده‌های استروژن ندارد (۷-۱).

طبق تحقیقات انجام شده دوزهای مختلف لتروزل (۲/۵-۵-۷/۵ میلی‌گرم) اثرات متفاوتی داشته (۶، ۸ و ۹) و تجویز آن به‌صورت ۵ یا ۱۰ روزه بیان گردیده

است (۱۰).

در نتایج برخی تحقیقات به برتری کلومید، لتروزل یا تساوی اثر آن‌ها اشاره شده است (۳، ۴ و ۱۱). بر همین اساس در این مطالعه اثر کلومید و لتروزل با روش تجویز افزایش دوز پلکانی (۱۰) در درمان ناباروری با علت عدم تخمک‌گذاری، مورد مقایسه قرار گرفته است.

## مواد و روش کار

افراد مورد مطالعه در این کارآزمایی بالینی شاهددار یک‌سو کور تصادفی بیماران مبتلا به نازایی به‌علت عدم تخمک‌گذاری بوده و طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۸۹ به درمانگاه ابوالفضل مراجعه کرده بودند. این مطالعه در شورای پژوهشی و اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بوشهر تصویب گردیده است. حجم نمونه با در نظر گرفتن آلفای ۵ درصد و بتای ۲۰ درصد و میزان حاملگی در دو گروه ۲۵ درصد و ۱۰ درصد در هر گروه ۹۷ نفر بوده است.

بیماران با استفاده از اعداد تصادفی برنامه اکسل در یکی از دو گروه قرار گرفتند. ۱۰۰ نفر در هر گروه با اخذ رضایت‌نامه کتبی وارد مطالعه شدند. این بیماران از نظر تست تیروئید و پرولاکتین نرمال بودند و مشکلات رحمی و لوله‌ای مسبب نازایی به‌وسیله هیستروسالپینگوگرافی رد شد.

برای گروه اول قرص لتروزل (فمارا، نوارتیس، کیوبک، کانادا) با قرص‌های ۲/۵ میلی‌گرمی و گروه دوم داروی کلومید (ایران هورمون، تهران، ایران) با قرص‌های ۵۰ میلی‌گرمی تجویز شده است. این دو دارو از روز سوم قاعدگی به‌مدت ۵ روز تجویز شد.

<sup>۱</sup> Clomiphen Citrate

<sup>۲</sup> Letrozole

شاخص توده بدن مشخص گردیده است که تفاوت معناداری بین دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. در گروه لتروزول ۱۱۵ سیکل یک قرصه وجود داشت و ۲۵ نفر هم از مطالعه کنار رفتند. در گروه کلومیفن هم ۱۱۱ سیکل یک قرصه و با توجه به نتایج حاملگی و عوارض دارویی و عدم پیگیری ۲۵ نفر حذف شدند. به ۷۵ نفر باقیمانده که به یک قرص پاسخ نداده‌اند، در گروه اول شبی ۲ قرص لتروزول و در گروه دوم شبی ۲ قرص کلومیفن تجویز شد که در مجموع ۱۱۲ سیکل با لتروزول و ۱۱۳ سیکل با کلومیفن در این مرحله مداوا شده‌اند. با توجه به حاملگی، عدم پیگیری و عوارض دارویی ۲۵ نفر به مرحله سوم رسیدند. در این ۲۵ نفر آخر که به ۱ و ۲ قرص پاسخ ندادند در گروه اول شبی ۳ قرص لتروزول و در گروه دوم شبی ۳ قرص کلومیفن تجویز شده است که ۴۸ سیکل با لتروزول و ۴۵ سیکل با کلومیفن در این مرحله مداوا شدند.

در سیکل اول شبی یک قرص برای بیمار تجویز و در روز ۱۳ یا ۱۴ قاعدگی سونوگرافی (هوندا ۴۰۰۰) و آزمایش سنجش تیترا استرادیول (الیزا، دیپلاس کیت، ذکر یا شیمی پارس) انجام پذیرفت. در صورتی که فولیکول تخمدانی بین ۱۸-۲۴ میلی‌متر و استرادیول در حد مطلوب ۲۰۰-۸۰ پیکوگرم/ میلی‌لیتر به‌زای هر فولیکول بود آمپول hCG (کوریونیک گنادوتروپین جفتی) ۵۰۰۰ واحد تجویز گردید.

تأیید حاملگی بالینی در هفته هفتم بارداری با رویت قلب جنین در سونوگرافی واژینال انجام گرفته است. در صورت قاعدگی در سیکل بعدی اگر بیمار با مقدار دارویی قبلی پاسخ مناسب داده بود با همان دوز قبلی دارو را ادامه دادیم. در غیر این‌صورت دوز دارو طبق پروتکل افزایشی به شبی دو قرص اضافه و این روش تا تجویز نهایتاً شبی سه قرص ادامه یافت و میزان تخمک‌گذاری، وضعیت حاملگی، عوارض دارویی و ضخامت اندومتر در دو گروه ثبت شد.

جدول ۱) اطلاعات دموگرافیک و نتایج بیماران مورد مطالعه

| متغیر   | گروه لتروزول | گروه کلومیفن | P     |
|---|--------------|--------------|-------|
| سن  | ۲۶/۵۴±۵/۱۵   | ۲۵/۲۴±۵/۱۲   | ۰/۰۷۶ |
| مدت ناباروری  | ۳/۴۹±۲/۲۶    | ۳/۰۹±۲/۲۰    | ۰/۲۴  |
| ناباروری اولیه  | ٪۶۹          | ٪۷۵          | ۰/۴۳  |
| ناباروری ثانویه   | ٪۳۱          | ٪۲۵          | ۰/۴۳  |
| شاخص توده بدن (کیلوگرم/متر <sup>۲</sup> )                   | ۲۴/۸±۲/۴     | ۲۵/۱±۱/۹۸    | ۰/۶۳  |
| هورمون محرک فولیکول (میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر)        | ۵/۹۳±۱/۳۸    | ۵/۱۵±۱/۹۸    | ۰/۱۱  |
| هورمون لوتینیزه (میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر)            | ۷/۲۲±۱/۸     | ۷/۱۹±۲/۱     | ۰/۹۶  |
| استرادیول (پیکوگرم/میلی‌لیتر)                               | ۴۴/۹۷±۲۲/۳۴  | ۴۵/۱۸±۲۳/۱۳  | ۰/۹۷  |
| هورمون تحریک کننده تیروئید (میلی‌واحد بین‌المللی/میلی‌لیتر) | ۲/۱۹±۱/۵     | ۲/۱۶±۱/۹     | ۰/۹۵  |
| پرولاکتین (نانوگرم/میلی‌لیتر)                               | ۲۰/۱۸±۲/۷۹   | ۲۰/۲۴±۲/۱۹   | ۰/۹۳  |
| دی هیدروایی اندروسترون سولفات (نانوگرم/دسی‌لیتر)            | ۲۲۱±۱۲۸      | ۲۲۳±۱۱۸      | ۰/۹۵  |

هورمون محرک فولیکول FSH، هورمون لوتینیزه LH، هورمون تحریک کننده تیروئید TSH، میانگین ± انحراف معیار

### تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها پس از تکمیل فرم‌ها و به‌دست آمدن نتایج به کامپیوتر داده شد و با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS, Inc. Chicago, IL, USA) ویرایش ۱۱/۵ و آزمون‌های t و مجذور کای مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت و ( $P < ۰/۰۵$ ) به‌عنوان سطح معنادار پذیرفته شد.

### یافته‌ها

در جدول ۱ اطلاعات بیماران از نظر سن، زمان بارداری، نوع ناباروری، مشخصات آزمایشگاهی و

جدول ۴) میزان عوارض دارویی بین دو گروه مورد مطالعه

| عارضه                        | گروه لتروزول<br>(نفر) | گروه کلومید<br>(نفر) |
|------------------------------|-----------------------|----------------------|
| خونریزی نامنظم               | ۷                     | ۲                    |
| کیست تخمدان                  | ۹                     | ۹                    |
| خونریزی به همراه کیست تخمدان | ۱                     | ۱                    |
| بدون عارضه                   | ۸۳                    | ۸۸                   |

همانگونه که مشاهده می‌شود تفاوت آماری بین بروز عوارض در دو گروه مورد مطالعه وجود نداشت. میزان استرادیول به‌ازای هر فولیکول در گروه کلومید  $172/4 \pm 20/33$  و در گروه لتروزول  $108/3 \pm 17/44$  می‌باشد ( $P < 0/0001$ ). تفاوت ضخامت اندومتر در دو گروه بر اساس جدول ۵ می‌باشد. با توجه به جدول ۵ تفاوت معناداری بین ضخامت اندومتر در دو گروه لتروزول و کلومید وجود دارد به‌نحوی که ضخامت اندومتر در گروه لتروزول کمتر بوده است.

جدول ۵) ضخامت اندومتر بین دو گروه مورد مطالعه

| میزان مصرف دارو | ضخامت اندومتر در گروه لتروزول<br>میانگین $\pm$ انحراف معیار | ضخامت اندومتر در گروه کلومید<br>میانگین $\pm$ انحراف معیار | P      |
|-----------------|---|--|--------|
| ۱ قرص           | $7/14 \pm 0/46$   | $7/52 \pm 0/51$  | ۰/۰۰۲  |
| ۲ قرص           | $6/89 \pm 0/48$   | $7/26 \pm 0/44$  | ۰/۰۰۰۱ |
| ۳ قرص           | $6/32 \pm 0/47$   | $7 \pm 0/001$  | ۰/۰۰۰۱ |

### بحث

کلومیفن سیتراش شایع‌ترین داروی به‌کار رفته برای تحریک تخمک‌گذاری می‌باشد که علیرغم میزان بالای تخمک‌گذاری، میزان بارداری در آن کم می‌باشد. میت والی (Mitwally) و کاسپر (Casper) بیان کردند که علت میزان کمتر بارداری نسبت به تخمک‌گذاری در مصرف کلومیفن

کل سیکل‌های درمان شده با لتروزول ۲۷۵ سیکل و با کلومید ۲۶۹ سیکل می‌باشد. میزان فولیکول‌های مناسب در جدول ۲ به تفکیک گروه آمده است. با توجه به نتایج  $\chi^2 = 0/26$  و  $P = 0/6$  با افزایش دوز بین دو گروه تفاوتی در فولیکول سازی نداشتند و تفاوتی از نظر تولید فولیکول بین گروه لتروزول و کلومید ( $\chi^2 = 0/19$  و  $P = 0/9$ ) وجود نداشت.

جدول ۲) میزان فولیکول مناسب بر اساس دوز در

| نحوه مصرف دارو | فولیکول مناسب<br>با لتروزول (سیکل) | فولیکول مناسب<br>با کلومید (سیکل) |
|----------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| ۱ قرص          | ۳۳                                 | ۲۶                                |
| ۲ قرص          | ۷۳                                 | ۶۶                                |
| ۳ قرص          | ۴۴                                 | ۳۵                                |
| جمع            | ۱۴۶ (۵۳/۰۹)                        | ۱۲۷ (۴۵/۳۵)                       |

میزان حاملگی در دو گروه بر اساس جدول ۳ می‌باشد. با افزایش دوز دارو ( $\chi^2 = 0/007$  و  $P = 0/93$ ) تفاوتی از نظر حاملگی بین دو گروه وجود نداشت. در ضمن تفاوتی بین حاملگی در دو گروه دیده نشد ( $P = 0/19$ ).

جدول ۳) میزان حاملگی بر اساس دوز در دو گروه

| نحوه مصرف دارو | تعداد حاملگی در گروه لتروزول بر اساس سیکل<br>مورد درمان | تعداد حاملگی در گروه کلومید بر اساس سیکل<br>مورد درمان |
|----------------|---|--|
| ۱ قرص          | ۷/۸۶۹   | ۷/۸۱   |
| ۲ قرص          | ۷/۱۶۰۷  | ۷/۱۲۳۸   |
| ۳ قرص          | ۷/۲۵  | ۷/۲۲۲۲   |
| جمع            | ۷/۱۴۵۴  | ۷/۱۲۲۶   |

یک مورد سقط در دو گروه وجود داشت که تفاوت معناداری را از این نظر بین دو گروه ایجاد نکرد ( $P = 0/31$ ). عوارض دارویی مطابق جدول ۴ می‌باشد.

الفوزان (Al-Fozan) و همکاران اثر کلومیفن و لتروزول را نیز مورد مقایسه قرار داد که در مطالعه آنان اختلافی در ضخامت آندومتر در دو گروه مشاهده نشد ولی میزان سقط در گروه کلومیفن بالاتر بود (۱۶).

در مطالعه حاضر ضخامت آندومتر در گروه لتروزول از کلومیفن کمتر است که اختلاف آماری معنادار بوده است که با مطالعه گرگوریو (Gregoriou) یکسان است (۱۷)؛ ولی با مطالعه جیرجی (Jirge) متفاوت است که او معتقد است که ضخامت در گروه لتروزول بالاتر است (۷).

هارست (Hurst) (۱۸) و بیس (Bates) (۱۹) در مورد روش افزایش دوز کلومیفن همانند مطالعه ما افزایش دوز را به طور سریال مؤثر دانسته است. در مطالعه ما کلومیفن یا لتروزول با همین روش افزایش دوز تجویز شده و مقایسه ما نشان می‌دهد که این روش در هر دو دارو ایده‌آل بوده و می‌تواند باعث افزایش تخمک‌گذاری و حاملگی گردند. با توجه به قیمت داروی لتروزول در برخی موارد بیماران تمایل به مصرف داروی ارزان‌تر را داشته‌اند. این دو دارو برتری نسبت به هم ندارند و می‌توانند با توجه به تحمل بیمار، هزینه و عوارض دارویی انتخاب شوند.

برخی مطالعات نشان داده اند که کلومیفن و متفورمین را می‌توان به عنوان خط اول درمان ناباروری در نظر گرفت، هر چند مطالعات وسیع‌تری لازم است که اثر متفورمین و لتروزول را با کلومیفن و متفورمین مقایسه کند (۲۰).

می‌تواند به علت اثر نامناسب آن روی آندومتر باشد (۱۲). در بررسی حاضر، پس از تحلیل آماری مشخص گردید تخمک‌گذاری در دو گروه کلومیفن و لتروزول تفاوت معناداری ندارد. بنابراین از هر دو دارو می‌توان با ارزش یکسان در این بیماران به عنوان خط اول درمان استفاده کرد که یافته فوق با مطالعه باداوی (Badawy) همسان می‌باشد (۴). کاسپر هم معتقد است که لتروزول همانند کلومیفن مؤثر است و به دلیل عوارض کمتر نیاز به مانیتور کمتری دارد (۳) اما نتایج بگام (Begum) (۱۱) و پلی زوس (Polyzos) (۱۳) نشان داد که لتروزول از کلومیفن مؤثرتر است. اگر چه میزان حاملگی در دو گروه مساوی است و با افزایش دوز تفاوتی از نظر حاملگی وجود ندارد اما واضح است که بیماری که با دوز پایین فولیکول‌سازی نداشته با دوز بالاتر نه تنها تخمک‌گذاری کرده است، بلکه شانس حاملگی را بالاتر برده است.

بنابراین با توجه به هزینه مصرف دارو و عوارض دارویی بهتر است که هر دو دارو را با دوز پایین شروع کرده و بر اساس پاسخ تخمدان دوز دارو را تنظیم کرد. میزان استرادیول در گروه لتروزول به ازای هر فولیکول پایین‌تر بوده است که با یافته‌های اشرف مطابقت دارد (۱۴).

فیشر (Fisher) و همکاران در مقایسه میزان استرادیول و ضخامت آندومتر در دو گروه لتروزول و کلومیفن به این نتیجه رسیدند که علیرغم دو برابر بودن میزان استرادیول در گروه کلومیفن، ضخامت آندومتر در این دو گروه تفاوتی نداشت (۱۵).

## سپاس و قدردانی

از همکاری صمیمانه دانشگاه علوم پزشکی بوشهر و

معاونت محترم پژوهشی نهایت قدردانی را داریم. این مقاله برگرفته از پایان‌نامه آقای حسام‌الدین منشی می‌باشد.

## References:

1. Polyzos NP, Mauri D, Tzioras S. Letrozole in ovulation induction: time to make decisions. *Hum Reprod Update* 2009; 15: 263-4.
2. Kalantar Hormozi MR, Nabipour I, Assadi M, et al. Subclinical Hypothyroid. *Iran South Med J (ISMJ)* 2011; 14: 51-60.
3. Casper RF. Letrozole versus clomiphene citrate: which is better for ovulation induction?. *Fertil Steril* 2009; 92: 858-9.
4. 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.
5. Topipat C, Choktanasiri W, Jultanas R, et al. 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: 145-50.
6. Requena A, Herrero J, Landeras J, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 571-82.
7. 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: 174-83.
8. Yang MQ, Quan S, Li H, et al. Effect of two different doses of letrozole in promoting ovulation in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2008; 28: 2060-1.
9. Badawy A, Metwally M, Fawzy M. Randomized controlled trial of three doses of letrozole for ovulation induction in patients with unexplained infertility. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 559-62.
10. Mitwally MF, Said T, Galal A, et al. Letrozole Step-Up Protocol: a Successful Superovulation Protocol. *Fertil Steril* 2008; 89: S23-S4.
11. Begum MR, Ferdous J, Begum A, et al. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92: 853-7.
12. 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: 305-9.
13. Polyzos NP, Tsappi M, Mauri D, et al. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era?. *Fertil Steril* 2008; 89: 278-80.
14. Ashraf M, Balan A, Sathya B, et al. Letrozole in IVF/ICSI cycles to optimize the number of mature follicles and to maintain estradiol levels within the "safe" range. *Int Congress Series* 2004; 1271: 97-100.
15. Fisher SA, Reid RL, Van Vugt DA, et al. 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: 280-5.
16. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, et al. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. *Fertil Steril* 2004; 82: 1561-3.
17. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, et al. 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: 678-83.
18. Hurst BS, Hickman JM, Matthews ML, et al. Novel clomiphene "stair-step" protocol reduces time to ovulation in women with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 510.
19. Bates GW, Shomento S, McKnight K, et al. Discussion: 'Novel clomiphene protocol in

- polycystic ovarian syndrome' by Hurst. Am J Obstet Gynecol 2009; 200: 586-7.
20. Jungheim ES, Odibo AO. Fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: a decision analysis of different oral ovulation induction agents. Fertil Steril 2010; 94: 2659-64.

*Original Article***Comparison of the effect of clomiphene citrate and the letrozole for ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome***E. Rahmani<sup>1\*</sup>, SH. Ahmadi<sup>1</sup>, N. Motamed<sup>2,3</sup>, H. Maneshi<sup>4</sup>, S. Ghasemi<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Bushehr University of medical science, Bushehr, IRAN

<sup>2</sup>The Persian Gulf for Nuclear Medicine Research Center, The Persian Gulf Biomedical Research Institute, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, IRAN

<sup>3</sup>Department of Social Medical, School of Medicine, Bushehr University of medical science, Bushehr, IRAN

<sup>4</sup>School of Medicine, Bushehr University of medical science, Bushehr, IRAN

(Received 16 Oct, 2011      Accepted 4 Apr, 2012)

**Abstract**

**Background:** Anovulation is one of the most common causes of infertility. Different drugs in various routes are prescribed for its treatment. Clomiphene citrate (Clomiphene) and Letrozole are categorized as ovulation induction drugs. In the present study, the effect of Clomiphene and Letrozole, using step up method, is compared with each other in the treatment of infertility.

**Materials and Methods:** In a randomized controlled clinical trial, 200 infertile patients with anovulation referred to infertility clinic of Bushehr University of Medical Sciences during 2008-2010 were studied in two equal groups. Informed written consent was obtained from all patients. For patients in each group, Letrozole or Clomiphene was prescribed from the third day of menstruation for five days in an increasing protocol of one, two and three tablets. Ovulation and endometrial thickness were evaluated by ultrasonography in 13th-14th days and pregnancy was confirmed by  $\beta$ HCG.

**Results:** There were no significant differences regarding baseline demographic and fertility variables between two groups ( $p$  value > 0.05). Follicle formation ( $P$  value = 0.9), pregnancy rate (clomiphene 14.54% and letrozole 12.26%,  $P$  value=0.19), abortion rate and drug side effects were similar between two groups ( $p$  value > 0.05). In letrozole group, endometrial thickness was significantly lesser than clomiphene group. Estradiol level per follicle was higher in letrozole group (108.3+17.44) in comparison with clomiphene group (172.4+20.33) ( $P$  value < 0.0001).

**Conclusion:** It seems that clomiphene and letrozole effectiveness in treating infertility due to anovulation are the same. Moreover, they are similar in ovulation induction and pregnancy rate. Considering patient compliance, cost and drug side effects one.

**Keywords:** clomiphene, letrozole, polycystic ovarian syndrome, infertility

\*Address for correspondence: Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Bushehr University of medical science, Bushehr, IRAN; E-mail: rahmani@bpums.ac.ir