ORIGINAL ARTICLE

A Comparison Between the Effects of Letrozole in Combination with Clomiphene and Letrozole Alone on Ovulation and Pregnancy in Infertile Patients with Polycystic Ovarian Syndrome: A Clinical Trial Study

Marzieh Zamaniyan[1,2],
Kosar Razian[3],
Sepideh Peyvandi[4],
Mahmood Moosazadeh[5],
Masoomeh Hamedi[6],
Mohammad Zahedi[7],
Ensieh Fooladi[8]

[1] Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Associate Professor, Infertility Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Medical Student, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Accociate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant professor, Epidemiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[7] Student Research Committee, School of Allied Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[8] Monash Nursing and Midwifery, Monash University, Clayton Campus, Clayton Victoria, Australia

(Received May 26, 2020 ; Accepted July 12, 2023)

Abstract

Background and purpose: Infertility is defined as the inability to conceive after 12 months of regular coitus. Anovulatory processes are the most common cause of infertility in women. The aim of this study was to compare the efficacy of combination treatment of clomiphene citrate (CC) and letrozole versus letrozole alone for ovulation induction and pregnancy rate in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS).

Materials and methods: This is a single-blind, controlled trial study. A total of 102 infertile PCOS women were randomly divided into two groups. Group one (n=51) received 100 mg CC plus 5 mg letrozole daily on cycle days 3-7 for a single treatment cycle and group two (n=51) received 5 mg letrozole daily on cycle days 3-7 for a single treatment cycle. When at least one follicle reached a diameter of 18-19 mm, the patients received human gonadotropin hormone (5000 U-IV injection). The couples had regular intercourse, 2-3 times a week, as they had been instructed.

Results: The number of follicles with a diameter of 14 mm was significantly higher in women who received the combination treatment of letrozole and clomiphene compared to the ones who received letrozole treatment (P=0.04). There were no statisticaly significant differences in the number of 18 mm follicles (P=0.07), mean endometrial thickening (P=0.37), clinical pregnancy rate (P=0.99), ongoing pregnancy rate (P=0.59), multiple pregnancy rate (P=0.99), and live birth (P= 0.99) between the two groups.

Conclusion: According to our study, the combination treatment of letrozole and CC is more effective than letrozole and can be used as the first-line therapy for infertility in women with PCOS. Moreover, the cost and risk of this treatment may be lower than other induction ovulation treatments.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20160815029374N6)

Keywords: infertility, PCOS, letrozole, clomiphene citrate, combination therapy

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 103-115 (Persian).

Corresponding Author: Kosar Razian - Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: k.razian72@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۵ مهر سال ۱۴۰۲ (۱۱۵-۱۰۳)

مقایسه اثر رژیم ترکیبی لتروزول و کلومیفن با اثر لتروزول بر پیامد بارداری و تخمک گذاری در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک: مطالعه کارآزمایی بالینی

مرضیه زمانیان[۱و۲]
کوثر رضیان[۳]
سپیده پیوندی[۴]
محمود موسی زاده[۵]
معصومه حامدی[۶]
محمد زاهدی[۷]
انسیه فولادی[۸]

چکیده

سابقه و هدف: شایع‌ترین علت شناخته شده ناباروری در زنان، اختلال در تخمک‌گذاری است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر رژیم ترکیبی لتروزول و کلومیفن با لتروزول به تنهایی بر میزان بارداری و تخمک‌گذاری در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت القای تخمک‌گذاری انجام گرفت.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۱۰۲ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که به درمانگاه نازایی بیمارستان امام خمینی ساری مراجعه کردند در بازه زمانی سال ۹۷ تا ۹۸ انجام شد. شرکت‌کنندگان به‌صورت تصادفی که با استفاده از جدول اعداد تصادفی صورت می‌گرفت، در دو گروه (هر گروه ۵۱ نفر) قرار گرفتند که گروه اول، ۵ میلی‌گرم لتروزول را روزانه (۲ قرص) در روزهای ۷-۳ قاعدگی و گروه دوم نیز ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن را به همراه ۵ میلی‌گرم لتروزول به همان صورت دریافت کردند. در صورت وجود حداقل یک فولیکول با سایز ۱۹-۲۰ میلی‌متر آمپول HCG با دوز ۵۰۰۰ واحد تزریق شد. توصیه‌های لازم درباره اینترکورس منظم به‌صورت یک روز در میان به بیماران داده شد.

یافته‌ها: تعداد فولیکول‌های بالای ۱۴ میلی‌متر در گروه ترکیب دو دارو، در مقایسه با گروه لتروزول اختلاف معنی‌داری داشتند($P<۰/۰۵$). اما از لحاظ سن، شاخص توده بدنی، تعداد فولیکول‌های بالای ۱۸ میلی‌متر، ضخامت آندومتر، تعداد حاملگی بالینی، حاملگی ongoing، متولدین زنده، سقط و چندقلوزایی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

استنتاج: براساس این مطالعه، به نظر می‌رسد که ترکیب لتروزول و کلومیفن سیترات نسبت به لتروزول برای تحریک تخمک‌گذاری زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موثرتراست.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی : IRCT۲۰۱۶۰۸۱۵۰۲۹۳۷۴N۶

واژه های کلیدی: لتروزول، کلومیفن سیترات، نازایی، درمان ترکیبی

مقدمه

در جمعیت شناسی، ناباروری یا ناتوانی در بچه دار شدن می‌تواند بدترین تجربه در طول زندگی زنان باشد(۲،۱). طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت (World Health Organization (WHO))، ناتوانی در باروری

مولف مسئول: کوثر رضیان– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: k.razian72@gmail.com
۱. مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشیار، مرکز ناباروری، گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. استادیار، آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۷. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۸. پرستاری و مامایی موناش، دانشگاه موناش، دانشکده کلیتون، کلیتون ویکتوریا، استرالیا
تاریخ دریافت : ۱۳۹۹/۳/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۹/۱۰/۲۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۴/۲۱

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

حدود ۸۰ میلیون فرد را در دنیا درگیر کرده است. در ایران یک مطالعه فراگیر در سال ۲۰۰۵ برای تعیین شیوع ناباروری انجام شده است. این مطالعه نشان داد که ۲۴/۹ درصد زوجین ناباروری اولیه را در طول زندگی زناشویی خویش تجربه کرده‌اند. در یک مطالعه که در سال ۱۳۷۸ روی مناطق مرکزی مازندران انجام شد میزان شیوع ناباروری ۱۳/۲ درصدگزارش شد(۴،۳). بیماری‌های مربوط به اختلال در تخمک‌گذاری، ناباروری بدون دلیل، اندومتریوز، چسبندگی لگن، انسداد لوله‌ها و هایپرپرولاکتینمی جز شایع‌ترین بیماری‌های شناخته شده به‌عنوان عامل ناباروری در خانم‌ها به‌حساب می‌آیند. اختلال در تخمک‌گذاری معمولا خود را با اختلال در سیکل‌های قاعدگی نشان می‌دهد. این اختلالات ممکن است به‌صورت عدم وقوع قاعدگی (آمنوره) یا نامنظمی در سیکل‌ها (الیگومنوره) بروز کنند(۵).

براساس کرایتریای روتردام دو مورد از سه شاخصه زیر باید در بیمار وجود داشته باشد تا سندرم تخمدان پلی کیستیک تایید شود: ۱) وجود تخمدان‌های پلی‌کیستیک در سونوگرافی، ۲) سطوح بالای هورمون‌های آندرژون و یا علائمی که بیانگر افزایش هورمون‌های مردانه هستند نظیر (هیرسوتیسم، آکنه و ...)، ۳) اختلال در قاعدگی (الیگومنوره یا دیسمنوره)(۶). درمان‌های متعددی برای این بیماری پیشنهاد شده است که که از جمله آن ها می‌توان به کاهش وزن،کلومیفن سیترات، لتروزول، آگونیست‌های GnRH کنتریزاسیون‌های تخمدان، متفورمین و IVF اشاره کرد(۷). کلومیفن سیترات دارای یک ساختار غیر استروئیدی بوده و از مشتقات تری‌فنیل‌اتیلن برای اولین بار در سال ۱۹۵۶ سنتز شده است. این دارو به‌عنوان یک آنتاگونیست رقابتی برای ۱۷- بتا استرادیول، به‌طور موثری اثر استروژن‌های قوی‌تر را مهار می‌کند(۸،۲). هم‌چنین کلومیفن خواص آنتی‌استروژنیک بر روی موکوس سرویکس و اندومتر دارد، بنابراین اولا سبب مهار رشد اندومتر می‌شود و در نهایت در انتقال و بقای اسپرم و لانه‌گزینی اختلال ایجاد می‌کند(۹). از طرفی تخلیه وسیع گیرنده‌های استروژنی و طولانی بودن نیمه عمر این دارو و در نتیجه ماندگاری بیش‌تر این دارو در خون این اثرات را تشدید می‌کند(۱۰).

آنزیم آروماتاز یکی از اعضای میکروزومی خانواده هموپروتئین می‌باشد. این آنزیم آندروستون دیون را به استرون و تستوسترون را به استردیول تبدیل می‌کند و در بافت‌های مختلفی مانند مغز، تخمدان، جفت، چربی، عضله، کبد، پستان و سرطان پستان وابسته به استروژن آثار متفاوتی از خود نشان می‌دهد.

مهارکننده‌های آروماتاز دارای سه نسل دارویی هستند که نسل اول و دوم آن‌ها به‌علت قدرت اثرگذاری کم و عوارض فراوان جایگاه خود را از دست داده‌اند.

نسل سوم مهارکننده‌های آروماتاز شامل دو مهارکننده استروئیدی لتروزول و آناسترازول و یک نوع غیر استروئیدی به نام اگزومستان می‌باشند. آناسترازول و لتروزول به‌صورت اختصاصی و البته قابل برگشت باعث مهار آنزیم آروماتاز می شوند(۱۰).

بر خلاف کلومیفن، لتروزول گیرنده‌های استروژن در هر دو بافت محیطی و مرکزی را بلاک نمی‌کند، در نتیجه، لتروزول آثار ضد استروژنی محیطی کلومیفن سیترات را ندارد و بنابراین سبب نازک شدن اندومتر و تغلیظ موکوس سرویکس نمی‌شود. لتروزول با تشکیل تعداد کم‌تر فولیکول غالب، با ریسک کم‌تر ایجاد سندرم تحریک بیش از حد تخمدان همراه است(۸). بر اساس مطالعات این احتمال مطرح شده است که در زنان مبتلا به PCOS میزان نسبی آروماتاز تخمدان کم‌تر است که این مسئله منجر به افزایش آندروژن‌های داخل تخمدان و در نهایت ایجاد فولیکول‌های کوچک متعدد و در نهایت یک تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود. با توجه به این مسئله لتروزول می‌تواند به‌عنوان درمان این بیماران مورد استفاده قرار گیرد(۱۱). علی‌رغم مزایای ذکر شده برای استفاده از لتروزول به عنوان جایگزین کلومیفن در القای تخمک‌گذاری، به‌نظر می‌رسد در مواردی لتروزول به تنهایی اثرگذاری لازم را در القای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

تخمک‌گذاری و ایجاد باروری ندارد. از طرفی با افزایش دوز لتروزول ممکن است شاهد نتایج بهتری در القای تخمک‌گذاری باشیم اما دوزهای بالاتر از نظر ایمن بودن(safty) مورد بررسی قرار نگرفته است و از لحاظ اقتصادی نیز به صرفه نمی‌باشد. به همین دلیل در مواردی پیشنهاد شده است که شاید استفاده از رژیم‌های ترکیبی نتایج بهتری به همراه داشته باشد. برای مثال در یک مطالعه از ترکیب لتروزول و low dose FSH استفاده شده است(۱۳،۱۲). مورد پیشنهادی دیگر رژیم ترکیبی لتروزول و کلومیفن است که درحال حاضر به‌طور سنتی در کلینیک‌های نازایی مورد استفاده قرار می‌گیرد؛ هر چند که مطالعات انجام شده در این زمینه بسیار محدود است. باتوجه به اهمیت موضوع و محدود بودن مطالعاتی که در این زمینه انجام شده است، هدف از این مطالعه کارآزمایی بالینی مقایسه اثر رژیم ترکیبی لتروزول و کلومیفن در مقایسه با لتروزول به تنهایی، بر بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است(۱۳).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی، تصادفی شده، یک سو کوربا هدف مقایسه اثر رژیم ترکیبی لتروزول و کلومیفن در مقایسه با لتروزول به تنهایی، بر بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که به درمانگاه نازایی بیمارستان امام خمینی ساری مراجعه کرده بودند، در بازه زمانی سال ۹۷ تا ۹۸ انجام شد. پس از گرفتن شرح حال دقیق مربوط به PCOS و ناباروری، معاینه فیزیکی دقیق شامل وزن، قد و BMI ثبت شد. سپس توسط متخصص زنان تحت ویزیت اولیه، سونوگرافی اولیه و معاینه لگن قرار گرفتند. بعد از تشکیل پرونده بر اساس معاینات بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی، از نظر علل نازایی طبقه‌بندی شدند و آزمایشات برای زوجین شامل اسپرموگرام برای همسر، بررسی تست های هورمونی مانند FSH LH estradiol TSH Prolactin AMH و HCG برای بیماران انجام شد. نحوه سنجش با پرسشنامه و سونوگرافی ماهانه روز ۱۲ تا ۱۸ سیکل با سونوگرافی برای بررسی میزان تخمک گذاری و تست BHCG دو هفته تا بیست روز بعد از اتمام کلومیفن یا لتروزول و سونوگرافی چهار هفته بعد برای بررسی میزان حاملگی شیمیایی و کلینیکال بود و ارزیابی توسط پرستار بخش IVF انجام شد. از معیارهای ورود به مطالعه زنان ۳۵ سال یا کم‌تر، زوجین نابارور بدون فاکتور مذکر بینابینی، یعنی زوجینی که در اسپرموگرام تعداد تام اسپرم متحرک آن‌ها بیش‌تر از ۱۰ میلیون و کم‌تر از ۲۰ میلیون و تعداد اسپرم با مورفولوژی طبیعی ۱۴ درصد یا بیش‌تر داشتند (آنالیز مایع منی براساس معیارهای کروگر انجام شد)(۱۴) و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک براساس کرایتریای روتردام صورت گرفت، که شامل دو یافته از سه یافته زیر است: الیگومنوره یا عدم تخمک‌گذاری مزمن، هایپرآندروژنیسم (بالینی یا آزمایشگاهی)، تخمدان پلی کیستیک در سونوگرافی، که در زن تایید شده باشد(۱۵). از معیارهای خروج عدم تمایل به شرکت در مطالعه،افراد با BMI>30، اختلالات اندوکرین شامل هیپوتیروئیدی، هیپرپرولاکتینمی و کاهش ذخیره تخمدان (براساس مجموع فولیکول‌های آنترال (AFC) کم‌تر از ۷ و و میزان هورمون Anti Mullerian زیر ۱/۱ نانوگرم)، وجود سابقه جراحی لگنی، سابقه OHSS (سندروم تحریک بیش از حد تخمدان زمان اول تا سوم قاعدگی برای شمردن فولیکول‌های آنترال و در هر زمان از سیکل برای هورمون Anti Mullerian که ng/ml است) و وجود HCG غیرطبیعی از نظر حفره رحمی یا از نظر انسداد لوله‌های رحمی می‌باشد.

برای تعیین حجم نمونه از نتایج مطالعه Majia و همکاران استفاده شد. براساس این مطالعه گروه دریافت کننده رژیم ترکیبی میزان تخمک‌گذاری ۷۷درصد در مقابل لتروزول ۴۳درصد قرار گرفت و با لحاظ نمودن این نتایج و سطح اطمینان ۹۵درصد و تعیین دامنه دو

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

آزمون براساس نرم‌افزار G POWER برابر ۱۰۲ نفر تعیین شد(۵۱ نفر در هر گروه).

در فاز اول نمونه‌گیری، پس از اعمال معیارهای ورود و خروج، نمونه‌ها به روش در دسترس انتخاب شدند. از افراد دارای معیارهای ورود رضایت آگاهانه اخذ شد. سپس شرکت‌کنندگان در فاز دوم نمونه‌گیری به روش تصادفی به دوگروه تخصیص داده شدند. اعداد تصادفی با نرم‌افزار تولید و در اختیار مدیر پروژه قرارگرفت. جهت انجام این مطالعه پس از دریافت کد اخلاق (IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1398.3345) و کد IRCT و و اخذ رضایت آگاهانه، زنان کم‌تر از ۳۵ سال براساس معیارهای ورود ذکر شده وارد مطالعه شدند.

تخصیص تصادفی بیماران در ۲ گروه درمانی ۱- لتروزول و ۲- کلومیفن+ لتروزول با استفاده از جدول اعداد تصادفی صورت گرفت. این کار توسط پرستار بخش در روز سوم قاعدگی در مرکز ناباروری بیمارستان امام، که بیماران جهت شروع درمان مراجعه می‌کردند انجام شد.

بیماران به دو گروه مساوی ۵۱ نفره A و B تقسیم شدند:

گروه A: برای گروه اول لتروزول با دوز ۵ میلی‌گرم (Letrofem-Iran hormone 2.5mg) به صورت روزانه (دو قرص ۲/۵ میلی‌گرم) به‌صورت خوراکی در روزهای سوم تا هفتم قاعدگی تجویز شد.

گروه B: برای گروه دوم قرص کلومیفن با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم (Tab clomiphene-Iran hormone 50 mg) روزانه (دو قرص ۵۰ میلی‌گرم) و لتروزول با دوز ۵ میلی‌گرم در روز سوم تا هفتم قاعدگی تجویز شد.

تمام بیماران فقط دریک سیکل درمطالعه وارد شدند. توصیه‌های لازم درباره انجام مقاربت منظم به صورت ۲-۳ بار در هفته، روز تخمک‌گذاری و یک هفته پس از آن به بیماران داده شد. روز سوم سیکل، سونوگرافی واژینال جهت تعیین آمادگی برای شروع تحریک تخمک‌گذاری (عدم وجود فولیکول بزرگ‌تر از ۱۵ میلی‌متر و ضخامت آندومتر زیر ۵ میلی‌متر) انجام شد.

روز دهم یا یازدهم سیکل، سونوگرافی ترانس واژینال جهت تعیین ضخامت آندومتر (ضخامت آندومتر در صفحه مید ساژینال رحم در ناحیه فوندوس که شامل هر سه لایه آندومتر است، اندازه‌گیری می‌شود) و اندازه فولیکول غالب (با میانگین اندازه‌گیری دو قطر عمود بر هم) انجام شد. وقتی حداقل یک فولیکول به قطر ۲۰-۱۹ میلی‌متر رسید، آمپول HCG (پرگنیل ساخت شرکت دارو پخش ایران با همکاری شرکت ارگانون) با دوز ۵۰۰۰ واحد عضلانی تزریق شد و ۴۰-۳۶ ساعت بعد، مقاربت به‌صورت یک روز در میان انجام شد. ضخامت آندومترو تعداد فولیکول‌های رسیده در روز تزریق HCG در پرونده بیمار ثبت شد. درصورتی‌که تعداد فولیکول‌ها ۳ عدد یا بیش‌تر بود به خاطر احتمال OHSS سیکل کنسل شده و دستور عدم نزدیکی و عدم تزریق HCG داده شد.

حاملگی براساس چک BHCG، دو هفته بعد از تزریق HCG، اثبات شد و ۲-۳ هفته بعد مثبت شدن BHCG یا ۴-۵ هفته بعد از تزریق آمپول HCG همه بیماران تحت سونوگرافی قرار گرفتندو وضعیت حاملگی و چندقلوزایی بودن آن بررسی شد. بیمار طی ۲۰ هفته حاملگی ماهیانه ویزیت شد تا رخداد سقط مورد ارزیابی قرار گیرد. جهت ارزیابی آماری، ورود داده‌ها در نرم‌افزار SPSS ver. 24 انجام شد. توصیف داده‌ها با میانگین، انحراف‌معیار، فاصله اطمینان، حداقل و حداکثر انجام گرفت. مقایسه میانگین متغیرهای سن، نمایه توده بدنی، فولیکول بالای ۱۸، فولیکول بالای ۱۴ و آندومتر بین دو گروه با آزمون تی تست مستقل انجام شد. هم‌چنین مقایسه متغیرهای گروه‌بندی شده بین دو گروه با آزمون کای اسکوئر و آزمون دقیق فیشر انجام شد. ملاک قضاوت سطح معنی‌داری کم‌تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شده است.

ملاحظات اخلاقی: ممکن است این مطالعه سودی برای بیمار نداشته باشد اما مطالعات اخیر انجام شده نشان

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

داده است که داروهای فوق الذکر آثار زیان باری بر بیماران نداشته‌اند(۱۷،۱۶). با این حال در صورتی که به هر دلیلی بیمار در حین مطالعه با عارضه‌ای مرتبط با مداخله انجام شده مواجه شد دارو بلافاصله قطع شد و برخورد مناسب با عارضه ایجاد شده در اسرع وقت برای بیمار صورت گرفت. اطلاعات لازم مربوط به مطالعه به بیمار داده شد و بیمار با رضایت آگاهانه کتبی وارد مطالعه شد. هم‌چنین به بیمار اطمینان داده شد که اطلاعات او به صورت محرمانه باقی خواهد ماند و هیچ هزینه‌ای از تحقیقات بر بیمار تحمیل نمی‌شود. از همسر بیمار نیز رضایت اخذ شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۰۲ نفر از زنان نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

جدول شماره ۱: مشخصات دموگرافیک نمونه‌های مورد مطالعه

پارامتر	لتروزول	ترکیب دو داروی لتروزول و کلومیفن سیترات
سن(سال)	۴/۲ ± ۲۸/۷۵	۳/۸ ± ۲۸/۷۴
BMI	۴/۵ ± ۲۶/۲۳	۴/۴ ± ۲۶/۵۸
طول نابارووری(سال)	۲/۲ ± ۳/۹۵	۱/۸ ± ۲/۸۳
نابارووری اولیه	۴۵ (۸۸/۳ درصد)	۴۴ (۸۶/۳ درصد)
سابقه سقط قبلی	۹/۸۵ درصد)	۱۱ (۲۱/۵ درصد)
هیرسوتیسم	۱۸ (۳۵/۳ درصد)	۱۲ (۲۳/۵ درصد)
اولیگومنوره	۵ (۹/۸ درصد)	۴ (۷/۸ درصد)
دیس منوره	۹ (۱۷/۶ درصد)	۱۱ (۱۱/۷ درصد)
LH روز سوم سیکل	۲/۷ ± ۷/۱۱	۵ ± ۷/۵
FSH روز سوم سیکل	۲ ± ۵/۷۱	۳/۴۹ ± ۵/۹۴
AMH	۵ ± ۶/۳۷	۵/۹ ± ۶/۲۷
TSH	۱ ± ۱/۹۹	۲/۴ ± ۲/۶۴
استرادیول روز سوم سیکل	۶۲/۶۵ ± ۲۱/۳	۶۱/۸۸ ± ۱۷/۲

BMI: Body Mass Index
LH: Luteinizing Hormone
FSH: Follicle Stimulated Hormone
MH: Anti Mullerian Hormone
TSH: Thyroid Stimulating Hormone
Data: mean±standard deviation

میانگین سنی افراد در گروه لتروزول ۲۸/۷۴۵۱ و در گروه ترکیب دو دارو ۲۸/۵۰۹۸ بوده است. یافته‌های حاضرنشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب سن اختلاف معنی‌داری نداشتند (p=۰/۷۷۶) شاخص توده بدنی به‌طور میانگین درگروه لتروزول ۲۶ و در گروه ترکیب دو دارو ۲۶/۱۲ بوده است. یافته‌های حاضرنشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب شاخص توده بدنی اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰/۸۰۸) تعداد فولیکول بالای ۱۸ در گروه لتروزول به‌طور میانگین ۱/۶۴ و در گروه ترکیب دو دارو ۰/۸۶ بوده است. یافته‌های حاضر نشان داد که میانگین تشکیل فولیکول بالای ۱۸ میلی‌متر در گروه لتروزول اندکی بالاتر بود اما اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰/۰۷۷) به‌طور میانگین تعداد فولیکول بالای ۱۴ میلی‌متر در گروه لتروزول ۹۲ در گروه ترکیب دو دارو ۱/۳۹ بوده است. یافته‌های حاضر نشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب تعداد فولیکول بالای ۱۴ میلی‌متر اختلاف معنی‌داری داشتند (P=۰/۰۴۰). ضخامت آندومتر در گروه لتروزول به‌طور میانگین ۷/۴۱ و در گروه ترکیب دو دارو ۷/۱۴ بوده است. یافته‌های حاضرنشان داد ضخامت آندومتر در گروه لتروزول اندکی بالاتر بود(حدود ۰/۳ میلی‌متر) اما اختلاف معنی‌داری نداشتند(P=۰/۳۷). موارد فوق به‌طور خلاصه در جدول شماره ۲ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۲: مشخصات سیکل های القای تخمک گذاری بین گروه‌های مطالعه شده

متغیر	گروه مورد مطالعه	تعداد	انحراف معیار ± میانگین	سطح معنی‌داری
سن	لتروزول	۵۱	۲۸/۷۴ ± ۴/۲۰	
	کلومیفن و لتروزول	۵۱	۲۸/۵۰ ± ۴/۱۱	۰/۷۷۶
	مجموع	۱۰۲	۲۸/۶۲ ± ۴/۱۳	
شاخص توده بدنی	لتروزول	۵۱	۲۶ ± ۴/۱۵	
	کلومیفن و لتروزول	۵۱	۲۶/۱۹ ± ۳/۸۰	۰/۸۰۸
	مجموع	۱۰۲	۲۶/۰۹ ± ۳/۹۶	
تعداد فولیکول بالای ۱۸ میلی متر	لتروزول	۵۱	۱/۶۴ ± ۲/۹۹	
	کلومیفن و لتروزول	۵۱	۰/۸۶ ± ۹۱/۶۹	۰/۰۷۷
	مجموع	۱۰۲	۱/۲۵ ± ۲/۲۳	
تعداد فولیکول بالای ۱۴ میلی متر	لتروزول	۵۱	۰/۹۲ ± ۰/۹۷	
	کلومیفن و لتروزول	۵۱	۱/۳۹ ± ۱/۲۸	۰/۴۰
	مجموع	۱۰۲	۱/۱۵ ± ۱/۱۵	
ضخامت آندومتر	لتروزول	۵۱	۷/۴۱ ± ۱/۵۲	
	کلومیفن و لتروزول	۵۱	۷/۱۴ ± ۱/۶۱	۰/۳۷۳
	مجموع	۱۰۲	۷/۲۸ ± ۱/۵۶	

تعداد حاملگی‌ها در دو گروه یکسان بوده ودر هر گروه ۱۱ مورد حاملگی بالینی ثبت شد. یافته‌های حاضر نشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب حاملگی بالینی اختلاف معنی‌داری نداشتند(P=۰/۹۹۹)(جدول شماره ۳).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

جدول شماره ۳: مقایسه نتایج بالینی بین گروه های مورد مطالعه

		گروه های مورد مطالعه			سطح معنی داری
		لتروزول تعداد (درصد)	کلومیفن و لتروزول تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	
حاملگی بالینی	بله	(۲۱/۶)۱۱	(۲۱/۶)۱۱	(۲۱/۶)۱۱	۰/۹۹۹
	خیر	(۷۸/۴)۴۰	(۷۸/۴)۴۰	(۷۸/۴)۸۰	
مجموع		(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۱۰۲	
حاملگی ادامه دار (ongoing)	بله	(۱۹/۶)۱۰	(۱۹/۶)۱۰	(۱۹/۶)۲۰	۰/۹۹۹
	خیر	(۸۰/۴)۴۱	(۸۰/۴)۴۱	(۸۰/۴)۸۲	
مجموع		(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۱۰۲	
سقط	بله	(۵/۸)۳	(۳/۹)۲	(۴/۹)۵	۰/۸۷۶
	خیر	(۹۲/۲)۴۷	(۹۶/۱)۴۹	(۹۴/۱)۹۶	
مجموع		(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۱۰۲	

در این مطالعه در هر گروه ۱۰ مورد حاملگی ongoing (حاملگی ادامه دار: حاملگی که بعد از دوازده هفته ادامه یابد) وجود داشت و هیچ مورد حاملگی Biochemical گزارش نشد. طبق یافته‌های حاضر هیچ اختلاف معنی‌داری بین میزان حاملگی ongoing وجود نداشت(P=۰/۵۹۸) (جدول شماره ۳).

۳ مورد سقط در گروه لتروزول و ۲ مورد سقط در گروه ترکیب ثبت شد. یافته‌های حاضرنشان داد سقط در گروه لتروزول بالاتر بوده است اما اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰/۶۷۸) (جدول شماره ۳).

تنها یک مورد دوقلویی در گروه ترکیب ثبت شد. یافته‌های حاضرنشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب چندقلوزایی اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰/۹۹۹) (جدول شماره ۴).

جدول شماره ۴: مقایسه چندقلویی بین گروهه های ذکر شده

		گروه های مورد مطالعه			سطح معنی داری
		لتروزول تعداد (درصد)	کلومیفن و لتروزول تعداد (درصد)	مجموع تعداد (درصد)	
چند قلوزایی	بله	(۰/۰)۰	(۲/۰)۱	(۱/۰)۱	۰/۹۹۹
	خیر	(۱۰۰/۰)۵۱	(۹۸/۰)۵۱	(۹۹/۰)۱۰۱	
مجموع		(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۱۰۲	
تعداد تولد زنده	بله	(۱۵/۷)۸	(۱۷/۶)۹	(۱۵/۷)۱۷	۰/۹۹۹
	خیر	(۸۴/۳)۴۳	(۸۲/۴)۴۲	(۸۳/۳)۸۵	
مجموع		(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۵۱	(۱۰۰/۰)۱۰۲	

براساس داده‌های به دست آمده ۸ مورد تولد زنده در گروه لتروزول و ۹ مورد تولد زنده در گروه ترکیب وجود داشت. یافته‌های حاضرنشان داد گروه‌های مورد مطالعه برحسب تعداد تولد زنده اختلاف معنی‌داری نداشتند(P=۰/۹۹۹) (جدول شماره ۴).

بحث

براساس یافته‌های این مطالعه، اختلاف معنی‌داری در تعداد فولیکول‌های بالای ۱۴ میلی‌متر در گروه دریافت‌کننده کلومیفن و لتروزول در مقایسه با گروه دریافت‌کننده لتروزول به تنهایی وجود داشت. در واقع میانگین تعداد فولیکول‌های بالای ۱۴ میلی‌متر در گروه دریافت‌کننده لتروزول ۰/۹۲ بود. اما این تعداد در گروه دریافت‌کننده لتروزول و کلومیفن بیش‌تر (۱/۳۲) بود که این یافته با نتیجه حاصل از مطالعه Mejia و همکاران همخوانی داشت(۱۸) این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی می باشد که در آن زنان ۱۸ تا ۴۰ ساله نابارور دارای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شرکت داشتند. پس از آنالیز نتایج مشخص شد که افرادی که لتروزول و کلومیفن را با هم دریافت کرده بودند نسبت به گروهی که فقط لتروزول را دریافت کرده بودند، میزان تخمک گذاری بیش‌تری داشتند و در مقایسه با گروه اول تعداد فولیکول بالای ۱۵ میلی‌متر بیش‌تری نیز داشتند. براساس این مطالعه، احتمالا ترکیب این دو دارو با هم دارای اثر هم افزایی بر القای تخمک‌گذاری هستند. لتروزول نوعی مهارکننده آروماتاز است که با کاستن از فیدبک منفی مرکزی استروژن از طریق مهار تولید استروژن سبب القای تخمک‌گذاری می‌شود. کلومیفن به‌عنوان یک گیرنده اختصاصی استروژن عمل می‌کند و به صورت رقابتی با گیرنده‌های استروژن مرکزی ارتباط دارد. در نتیجه با کاهش میزان فیدبک منفی استروژن، میزان ترشح گنادوتروپین ها افزایش می‌یابد و فولیکول شروع به رشد می‌کند. این مکانیسم‌های عمل متفاوت موجب تکمیل اثرات یکدیگر می‌شوند و در نتیجه میزان تخمک گذاری بیش‌تری را نسبت به لتروزول به تنهایی، القا می‌کنند(۱۸).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

مطالعه Hajishafiha و همکاران(۱۳) نیز همین نتیجه را به‌دست آورد. این مطالعه یک مطالعه‌ی کوهورت آینده‌نگر بود که روی ۱۰۰ بیمار نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد. ابتدا بیماران برای حداقل شش سیکل تحت درمان با کومیفن قرار گرفتند تا تخمک‌گذاری رخ دهد. در صورت شکست در تخمک‌گذاری بیماران برای چهار سیکل روی رژیم لتروزول قرار گرفتند. بیمارانی که نتوانستند فولیکول غالب را تشکیل دهند وارد درمان ترکیبی کلومیفن و لتروزول شدند. در این مطالعه به‌مدت ۵ روز به بیماران ۵ میلی‌گرم لتروزول به‌همراه ۱۰۰ میلی‌گرم کلومیفن داده شد، که ۸۲/۹ درصد رشد فولیکولار در سونوگرافی بر اساس فولیکول غالب مشاهده شد. به‌علاوه در این بیماران، در صورتی که فولیکول غالب حضور داشت، در روز ۱۱، FSH تزریق می‌شد و زمانی که اندازه فولیکول به بیش‌تر از ۱۸ میلی‌متر می‌رسید، HCG دریافت می‌کردند، و ۳۸-۳۶ ساعت بعد از آن تلقیح داخل رحمی صورت می‌گرفت(۱۳). با این وجود، توجه به این نکته لازم است که مطالعه حاجی شفیع‌ها و همکاران به بررسی اثر رژیم ترکیبی دو داروی لتروزول و کلومیفن در بیماران مقاوم به هر یک از دو دارو پرداخته است در حالی که مطالعه حاضر از این داروها به‌عنوان خط اول درمان در بیماران pcos استفاده کرد و اثر آن‌ها را مورد بررسی قرار داده است. براساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، گروه‌های مورد مطالعه از نظر میزان ضخامت آندومتر با یکدیگر اختلاف معنی‌داری نداشتند. هرچند میزان ضخامت آندومتر در گروه لتروزول اندکی بیش‌تر بود(حدود ۰/۳ میلی‌متر). این نتیجه با نتیجه‌ی حاصل از مطالعه‌ی Rachel B. Mejia و همکاران(۱۸) همخوانی داشت. در مطالعات دیگری که فقط یک دارو (لتروزول به تنهایی در مقابل کلومیفن به تنهایی)، به بیماران داده شده بود از جمله مطالعه‌ی زینال زاده و همکاران(۱۹) و مطالعه Bayar (۲۱،۲۰) نیز ضخامت آندومتر در دو گروه لتروزول و کلومیفن ستیرات متفاوت نبوده است. اما مطالعات متعددی نشان دادند که ضخامت آندومتر در گروه دریافت‌کننده لتروزول نسبت به گروه کلومیفن سیترات بیش‌تر است که این موضوع با تئوری عدم اثرات نامطلوب آنتی‌استروژنیک محیطی مستقیم لتروزول منطبق است(۲۵-۲۲). از طرفی کلومیفن سیترات با وجود اثرات مطلوبی که در القای تخمک گذاری دارد به علت آثار آنتی استروژنی آن روی مورفولوژی آندومتر، می‌تواند موجب اختلال در لانه گزینی رویان شود(۲۶). در مطالعه‌ای که زمانیان و همکاران به‌صورت کارآزمایی بالینی روی ۳۰ بیمار نابارور انجام دادند، اثر کلومیفن روی آندومتر در مقایسه با ترکیب استرادیول و کلومیفن و ترکیب کلومیفن با پروژسترون مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تفاوت معنی‌داری در ضخامت اندومتر در روز ۱۴ سیکل بین سه گروه مشاهده نشد، که به نظر می‌رسد به علت سطح بالای استروژن ترشح شده ناشی از فولیکول بالغ در روز ۱۴ سیکل باشد که می‌تواند آثار آنتی‌استروژنی کلومیفن روی آندومتر را کاهش دهد(۲۷) اما مطالعات دیگری ضخامت کم‌تر آندومتر را در مصرف کلومیفن به تنهایی در مقایسه با ترکیب آن با استروژن گزارش کردند. به‌نظر می‌رسد این مسئله می‌تواند به‌علت مهار مارکرهای پذیرنده آندومتر مانند HOXA10 و اینتگرین آلفا در RAT توسط کلومیفن باشد(۲۹،۲۸) به نظر می‌رسد استفاده از لتروزول یا استرادیول به همراه کلومیفن می‌تواند با متمرکز کردن سلول‌های PINOPODS [1] (سلول‌های آندومتر که نشان‌دهنده میزان پاسخ‌دهی آندومتر جهت لانه گزینی هستند) در آندومتر موجب بهبود روند لانه گزینی و افزایش میزان حاملگی شود(۳۲-۳۰). براساس یافته‌های حاصل از این مطالعه میزان حاملگی بالینی در دو گروه مورد مطالعه با یکدیگر یکسان بودند و با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. این یافته با نتیجه‌ی حاصل از مطالعه‌ی Mejia و همکاران(۱۸) همخوانی داشت. براساس مطالعه حاضر

1. apical epithelial cellular protrusions of the endometrium of the uterus

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

۲۱/۶ درصد در گروه دریافت‌کننده لتروزول و کلومیفن حاملگی رخ داد که این میزان در مطالعه حاجی شفیع‌ها(۱۳) و همکاران ۴۲ درصد گزارش شد.درباره بالاتر بودن میزان حاملگی در این مطالعه می‌توان به این نکته اشاره کرد که در این مطالعه در صورتی که فولیکول غالب حضور داشت، در روز ۱۱، FSH تزریق می‌شد و زمانی که اندازه فولیکول بیش‌تر از ۱۸ میلی‌متر بود، HCG دریافت می‌کردند، و ۳۸-۳۶ ساعت بعد از آن تلقیح داخل رحمی صورت می‌گرفت(۱۳). از طرفی بیماران با شکایت الیگومنوره یا آمنوره در صورت دریافت درمان مناسب پاسخ‌های نسبتا خوبی به القای تخمک‌گذاری می‌دهند. به‌طوری‌که پاسخ به درمان القای تخمک‌گذاری در بیماران آمنوره بیش از الیگومنوره گزارش شده است که احتمالا به این دلیل است که احتمال بروز تخمک گذاری با وجود چرخه قاعدگی (هرچند نامنظم) در زنان با شکایت الیگومنوره بیش‌تر بوده و امکان وجود سایر علل ناباروری در آن‌ها بالاتر است(۳۳). با توجه به این که ۸۰ درصد بیماران شرکت کننده در این مطالعه از الیگومنوره شکایت داشتند(۱۳)، دریافت FSH می‌تواند عامل بالاتر بودن حاملگی در نتیجه این مطالعه باشد. هم‌چنین میزان حاملگی در این مطالعه به‌صورت تجمعی و بعد از انجام چهار سیکل درمانی محاسبه شده است که می‌تواند عامل دیگر بالاتر بودن میزان حاملگی در این مطالعه باشد. نتیجه حاصل از مطالعه Ibrahim و همکاران مشابه مطالعه حاضر بوده و تفاوت معنی‌داری در حاملگی بالینی در دو گروه مشاهده نشد(۳۴). براساس یافته‌های حاصل از این مطالعه اختلاف معنی‌داری از لحاظ میزان سقط جنین و هم‌چنین تعداد تولد زنده در دو گروه مشاهده نشد که با نتیجه‌ی حاصل از مطالعه Mejia و همکاران همخوانی دارد(۱۸). میزان سقط در گروه دریافت‌کننده لتروزول به همراه کلومیفن به مراتب از گروه دریافت‌کننده لتروزول به تنهایی کم‌تر بود. هم‌چنین تعداد متولدین زنده نیز در گروه دریافت‌کننده هر دو دارو بیش‌تر بود، اما از لحاظ این دو یافته بین دو گروه اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. دو مورد از سقط‌ها زیر ۱۲ هفته و سه مورد بالای ۱۲ هفته گزارش شد. در همه موارد صدای قلب جنین به وسیله دستگاه سونوگرافی شنیده شد. در یک مطالعه متاآنالیز که در ایران انجام شد، مشخص شد که موفقیت بارداری در گروه دریافت‌کننده لتروزول ۱۰ درصد بیش‌تر بود و شانس تولد نوزاد زنده نیز بیشتر بود(۳۵) ولی از لحاظ آماری معنی‌دار نبود که این نتایج با نتایج مطالعه میتوالی و همکاران(۳۶) و بایسوی و همکاران(۳۷) همخوانی داشت. نتایج حاصل از مطالعه Ege و همکاران نیز با مطالعه حاضر مشابه بود و تفاوت معنی‌داری در تولد زنده و سقط در دو گروه مشاهده نشد(۳۸). تفاوت در میزان سقط ناشی از داروهای فوق احتمالا می‌تواند به علت آثار متفاوت این داروها بر مورفولوژی آندومتر باشد.

pinpods اجسام حبابی شکلی در راس سلول‌های اپیتلیوم آندومتر هستند که در بازه زمانی نزدیک به لانه‌گزینی به حداکثر میزان خود تظاهر می‌کنند و از این رو به‌عنوان مارکر پذیرش آندومتر برای لانه‌گزینی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ژن HOXA-10 نقش بسیار مهمی در رشد پینوپودها داشته و مهار آن‌ها موجب کاهش پینوپودها و در نهایت کاهش لانه‌گزینی می‌شود(۳۹) بعضی مطالعات نشان داده‌اند که کلومیفن سیترات موجب کاهش HOXA-10 می‌شود و احتمالا میزان حاملگی را کاهش می‌دهد(۴۰). استفاده از لتروزول یا استرادیول همراه با کلومیفن باعث کاهش آثار سوء آن بر آندومتر می‌شود که در بعضی مطالعات به آن اشاره شده است(۳۲-۳۰).

بر اساس یافته‌های حاصل از این مطالعه، فراوانی چندقلوزایی بین دو گروه اختلاف معنی‌داری نداشتند و فقط یک مورد در گروه دریافت‌کننده کلومیفن و لتروزول گزارش شد. در مطالعه Mejia و همکاران هیچ مورد چندقلو زایی در گروه دریافت‌کننده لتروزول و کلومیفن و گروه دریافت‌کننده لتروزول به تنهایی مشاهده نشد(۱۸). علت این مسئله می‌تواند استفاده از دوز کم‌تر کلومیفن و نیز تعداد کم داده‌ها باشد. در مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

حاجی شفیع‌ها و همکاران ۱۲ درصد از بارداری‌های رخ داده دو قلو بودند، چرا که در این مطالعه میزان بارداری (۴۲ درصد) نیز به مراتب ازمطالعه حاضر بیش‌تر بود(۴۱). همان‌طورکه قبلا گفته شد میزان حاملگی در این مطالعه به صورت تجمعی محاسبه شد. در مطالعه‌ی طالبی و همکاران که یک مطالعه متاآنالیز بود میزان چندقلوزایی درگروه دریافت‌کننده لتروزول کم‌تر از گروه کلومیفن بود اما از نظر آماری معنی‌دار نبود(۳۵). مهارکننده‌های آروماتاز مانند لتروزول روی گیرنده‌های استروژنی مرکزی اثر ندارند بنابراین فیدبک مرکزی دست نخورده باقی می‌ماند. به دنبال آن آغاز رشد فولیکول با افزایش تمرکز استروژن ناشی از فیدبک منفی مرکزی همراه است که پاسخ FSH را محدود کرده و باعث تحلیل رفتن (آترزی) فولیکول‌های کوچک می شود و در نهایت منجر به ایجاد سیکل‌های مونوفولیکولار می‌شود(۱۲) این مسئله می‌تواند عامل وجود تعداد کم‌تر چند قلویی در مصرف لتروزول نسبت به کلومیفن باشد.

از محدودیت‌های موجود می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها اشاره کرد. هم‌چنین عدم انجام سونوگرافی بعد از تزریق HCG جهت بررسی وقوع تخمک‌گذاری و تخمک آزاد شده، عدم بررسی استرادیول در روز تزریق HCG و عدم بررسی پروژسترون ۷ روز پس از تزریق با توجه به تحمیل هزینه بیش‌تر و عدم پذیرش بیماران اشاره کرد که پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده مورد ارزیابی قرار گیرد. عوارض داروها نیز در این مطالعه مورد ارزیابی قرار نگرفت.

سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت همکاری در تهیه این مقاله کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. این مطالعه دارای کد اخلاق از کمیته اخلاق (IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1398.001) دانشگاه علوم پزشکی مازندران و هم‌چنین دارای کد کارآزمایی بالینی (IRCT20160815029374N6) نیز می‌باشد.

References

1. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 2014; 371(2): 119-129.
2. Rezk M, Shaheen A-E, Saif El-Nasr I. Clomiphene citrate combined with metformin versus letrozole for induction of ovulation in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial Gynecol Endocrinol 2018; 34(4): 298-300.
3. Moghaddam A, Karimpour Malekshah Aa, Talebpour Amiri F, Taringou F. The Prevalence Of Infertility In Central Region Of Mazandaran Province In 1999. J Mazandaran Univ Med Sci 2000; 10(27): 12-18 (Persian).
4. Vahidi S, Ardalan A, Mohammad K. Prevalence of primary infertility in the Islamic Republic of Iran in 2004-2005. Asia Pac J Public Health 2009; 21(3): 287-293.
5. Propst AM. Evaluation and treatment of anovulatory and unexplained infertility. Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39: 507-519.
6. Boyle J, Teede H. Polycystic ovary syndrome An update. Aust Fam Physician 2012; 41(10): 752-756.
7. Strauss JF, Barbieri RL. Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology. 6th ed. Amsterdam: Elsevier; 2009.
8. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. Fertil Steril 2006; 85(4): 1045-1048.
9. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

superovulation. Fertil Steril 2004; 82(6): 1561-1563.

10. Bao SH, Sheng SL, Peng YF, De Lin Q. 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): 244-248.
11. 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(6): 571-582.
12. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. Hum Reprod 2003; 18(8): 1588-1597.
13. Hajishafiha M, Dehghan M, Kiarang N, Sadegh-Asadi N, Shayegh SN, Ghasemi-Rad M. Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. Drug Des Devel Ther 2013; 7: 1427-1431.
14. Wald G, Punjani N, Hayden R, Feliciano M, Dudley V, Goldstein M. Assessing the clinical value of the Kruger strict morphology criteria over the World Health Organization fourth edition criteria. F S Rep 2021; 2(2): 176-180.
15. Boyle J, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome-an update. Aust Fam Physician 2012; 41(10): 752-756.
16. Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician gynecologists number 34, February 2002. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002; 99(2): 347-358.
17. Purvin VA. Visual disturbance secondary to clomiphene citrate. Arch Ophthalmol 1995; 113(4): 482-484.
18. Mejia RB, Summers KM, Kresowik JD, Van Voorhis BJ. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2019; 111(3): 571-578. e1.
19. Zeinalzadeh, M, Esmailpour M, Nazari T. Comparison Of Letrozole And Clomiphene Citrate For Induction Of Ovulation In Patients With Polycystic Ovarian Syndrome. J Babol Univ Med Sci 2008; 10(3): 35-41 (Persian).
20. Bayar Ü, Basaran M, Kiran S, Coskun A, Gezer S. Use of an aromatase inhibitor in patients with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized trial. Fertil Steril 2006; 86(5): 1447-1451.
21. Bayar Ü, Tanrıverdi HA, Barut A, Ayoğlu F, Özcan O, Kaya E. Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. Fertil Steril 2006; 85(4): 1045-1048.
22. Mitwally M, Casper R. Aromatase inhibition reduces gonadotrophin dose required for controlled ovarian stimulation in women with unexplained infertility. Hum Reprod 2003; 18(8): 1588-1597.
23. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. Fertil Steril 2006; 85(2): 277-284.
24. 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): 1428-1431.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

25. Bedaiwy MA, Forman R, Mousa NA, Al Inany HG, Casper RF. Cost-effectiveness of aromatase inhibitor co-treatment for controlled ovarian stimulation. Hum Reprod 2006; 21(11): 2838-2844.
26. Mouhayar Y, Sharara FI. Modern management of thin lining. Middle East Fertil Soc J 2017; 22(1): 1-12.
27. Taheripanah R, Kabir-Salmani M, Favayedi M, Zamaniyan M, Malih N, Taheripanah A. Effects of clomiphene citrate plus estradiol or progesterone on endometrial ultrastructure: An RCT. Int J Reprod Biomed 2020; 18(3): 201-208.
28. Check JH, Dietterich C, Lurie D. The effect of consecutive cycles of clomiphene citrate therapy on endometrial thickness and echo pattern. Obstet Gynecol 1995; 86(3): 341-345.
29. Shimoya K, Tomiyama T, Hashimoto K, Moriyama A, Kawamoto A, Tokugawa Y, et al. Endometrial Development Was Improved by Transdermal Estradiol in Patients Treated with Clomiphene Citrate. Gynecol Obstet Invest 1999; 47(4): 251-254.
30. Seyedoshohadaei F, Tangestani L, Zandvakili F, Rashadmanesh N. Comparison of the Effect of Clomiphene- Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. J Clin Diagn Res 2016; 10(8): QC10-QC13.
31. Seyedoshohadaei F, Zandvakily F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated unovulation. Iran J Reprod Med 2012; 10(6): 531-536 (Persian).
32. Usadi RS, Murray MJ, Bagnell RC, Fritz MA, Kowalik AI, Meyer WR, et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. Fertil Steril 2003; 79(4): 970-974.
33. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 8th ed. Philadelphia: LWW; 2011.
34. Ibrahem MA. Simultaneous Letrozole and Clomiphene Citrate versus Letrozole Alone in Clomiphene Citrate Resistant Polycystic Ovary Syndrome: A Randomised Controlled Trial. Open J Obstet Gynecol 2019; 9(11): 1532-1540.
35. Talebi Tamajani Z, Mohammadi SD, Gorji M, Alimoradi Z. Comparison of the efficacy of Letrozole versus Clomiphene Citrate among Iranian infertile females: A systematic review and meta-analysis. IJOGI 2019; 22(7): 89-102 (Persian).
36. 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): 305-309.
37. Baysoy A, Serdaroglu H, Jamal H, Karatekeli E, Ozornek H, Attar E. Letrozole versus human menopausal gonadotrophin in women undergoing intrauterine insemination. Reprod Biomed Online 2006; 13(2): 208-212.
38. Ege S, Bademkiran MH, Peker N, Tahaoglu AE, Hancer Caca FN, Ozcelik SM. A comparison between a combination of letrozole and clomiphene citrate versus gonadotropins for ovulation induction in infertile patients with clomiphene citrateresistant polycystic ovary syndrome-a retrospective study. Ginekol Pol 2020; 91(4): 185-188.
39. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod Update 2006; 12(6): 731-746.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]

40. 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): 244-248.

41. Ghasemi-Rad M, Hajishafiha M, Dehghan M, Sadegh-Asadi N, Shayegh SN, Kiarang N. Combined letrozole and clomiphene versus letrozole and clomiphene alone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. Drug Des Devel Ther 2013; 7: 1427-1431.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-08]