

مقایسه اثربخشی لتروزول و کلومیفن سیترا در زنان نابارور ایرانی: مرور سیستماتیک و متاآنالیز

زینب طالبی تمجانی^۱، سید دانیال محمدی^۲، مریم گرجی^۳، دکتر زینب علی مرادی^{۴*}

۱. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران.
۲. دانشجوی دکتری تخصصی بیولوژی تولید مثل، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۳. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.
۴. دکترای سلامت باروری، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۴/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۷/۰۷

خلاصه

مقدمه: یکی از متداول‌ترین روش‌های درمانی در ناباروری، استفاده از داروهای خوراکی مانند کلومیفن سیترا و لتروزول است. میزان موفقیت کلومیفن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و مقاومت به انسولین نسبت به سایرین پایین‌تر است، اما لتروزول نتایج موفقیت‌آمیزی در این گروه‌ها داشته است، اما به دلیل قیمت بالاتر لتروزول، کلومیفن هنوز در بسیاری از موارد به عنوان خط اول درمان استفاده می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی این دو داروی اولیه مهم در درمان ناباروری انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مرور سیستماتیک جهت یافتن مقالات، بانک‌های اطلاعاتی فارسی و انگلیسی Magiran، SID، Medlib، Cochrane، pubmed، IranMedex، Irandoc و Google scholar جهت بازیابی مقالات فارسی و انگلیسی، بدون محدودیت زمانی تا ابتدای اردیبهشت سال ۱۳۹۸ (می ۲۰۱۹) جستجو شدند. جستجوی جامع با کلید واژه‌های فارسی داروهای ناباروری، کلومیفن سیترا، لتروزول، ایران و معادل‌های انگلیسی متناسب انجام شد. مقالات کارآزمایی بالینی تصادفی شده، دارای متن کامل که به مقایسه عملکرد دو داروی کلومیفن سیترا و لتروزول در ناباروری پرداخته بودند، وارد مطالعه شدند.

یافته‌ها: در ابتدا ۶۲۷ مقاله بازیابی شد که پس از حذف موارد تکراری (۱۶۴ مقاله) و غیرمرتبط (۴۶۳ مقاله)، متن کامل ۴۱ مقاله بررسی شد. از بین مقالات بازیابی شده، ۱۹ مقاله واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. ۱۹ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۲۶۳۸ بیمار در این مطالعه وارد شدند. نتایج متاآنالیز نشان داد که در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن سیترا شانس بارداری ۱۰٪، همچنین شانس تولد نوزاد زنده در گروه لتروزول ۱۱/۲٪ و میانگین ضخامت آندومتر بیشتر از کلومیفن بود. شانس سندرم تحریک بیش از حد تخمدان ۱/۴٪، سقط ۰/۶٪ و بارداری چندقلو ۴/۴٪ و میانگین تعداد فولیکول غالب در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن سیترا کمتر بود. بر اساس نتایج نمودار کیفی و آزمون egger، سوگرایی انتشار وجود نداشت (p=۰/۴۳).

نتیجه‌گیری: هرچند قیمت لتروزول از کلومیفن سیترا بالاتر است، اما لتروزول در دستیابی و موفقیت در بارداری نتایج امیدوارکننده‌تری داشته است، با این حال نیاز به مطالعات وسیع‌تر در این زمینه وجود دارد.

کلمات کلیدی: ایران، تحریک تخمک‌گذاری، کلومیفن سیترا، لتروزول، ناباروری

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر زینب علی مرادی؛ مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی مؤثر بر سلامت، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. تلفن: ۰۲۸-۳۳۳۶۰۰۱؛ پست الکترونیک: zainabalimoradi@yahoo.com

مقدمه

باروری واژه پرمعنایی است که از گذشته تا به حال توجهات زیادی را به خود جلب کرده و به معنای توانایی داشتن فرزند، موفقیت در تولید مثل و سرآغازی برای تولد دوباره زوجین است (۱). در مقابل آن، ناباروری یکی از دلایل گسسته شدن و نابسامانی در کانون خانواده بوده است (۲). بر اساس تعریف سازمان جهانی بهداشت، نابارور به زوجینی اطلاق می‌شود که پس از ۱۲ ماه از تصمیمشان برای فرزنددار شدن، علی‌رغم انجام فعالیت جنسی طبیعی و منظم و بدون استفاده از روش‌های پیشگیری (نظیر کاندوم، قرص و ...)، موفق به دستیابی به بارداری نشوند (۳). حدود ۱۵-۱۰٪ زوجین در دوره باروری خود دچار این مشکل می‌شوند و در مجموع حدود ۸۰-۶۰ میلیون زوج نابارور در سراسر جهان وجود دارند (۴) که تنها ۵۶٪ از آنها در جستجوی درمان ناباروری خود هستند (۵). زوجین ایرانی نیز از این تجربه رنج می‌برند و بر اساس مطالعات صورت گرفته، شیوع ناباروری اولیه در ایران حدود ۲۰/۲٪ است (۶). علل بروز ناباروری متعدد است. برخی از علت‌های آن تشریحی- فیزیولوژیک‌اند و عوامل مختلف همانند اختلالات ژنتیکی در بروز آنها دخالت دارند و برخی ناشی از عوامل محیطی و اکتسابی‌اند. برآورد شده است که نیمی از ناباروری‌ها با علل زنانه ایجاد می‌شود (۴). مهم‌ترین علل اصلی ناباروری در زنان شامل: کاهش ذخایر تخمدانی، اختلالات مربوط به تخمک‌گذاری، نقایص لوله‌ای، رحمی، لگنی و در برخی موارد غیرقابل توجیه می‌باشد (۷).

با توجه به پیشرفت‌های مختلف در عرصه‌های گوناگون دانش پزشکی، امروزه پدیده ناباروری دیگر به عنوان یک بیماری غیرقابل درمان مطرح نیست. پزشکان با کمک تکنیک‌های گوناگون در کنار دانش پزشکی توانسته‌اند با استفاده از داروها و روش‌های کمک باروری، در بسیاری از موارد بیماران را درمان کنند و بارداری حاصل گردد. از این رو درمان ناباروری در دو دهه اخیر رشد شگرفی داشته است (۸)؛ به طوری که در سال‌های اخیر، با پیشرفت‌هایی که در فناوری کمک باروری و استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری برای غلبه بر ناباروری

صورت گرفته است، استفاده بالینی از این داروها و دیگر روش‌های تولید مثل، برای تعداد زیادی از زنان که به دلایل اقتصادی و اجتماعی حاملگی را به تعویق می‌انداختند، ۲ برابر افزایش داشته است (۵).

یکی از متداول‌ترین روش‌های درمانی ناباروری، داروهای خوراکی مانند کلومیفن سیترات، متفورمین و لتروزول است (۹). ترکیب ضداستروژنی کلومیفن سیترات طی ۴۰ سال گذشته به طور وسیعی در درمان نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار گرفته است. کلومیفن در سال ۱۹۵۶ ساخته شد. این دارو در سال ۱۹۶۰ در مطالعات کارآزمایی بالینی مورد استفاده قرار گرفت و در سال ۱۹۶۷ برای استفاده بالینی در ایالات متحده به تصویب رسید (۱۰). به طور سنتی کلومیفن سیترات به عنوان خط اول درمان دارویی در عدم تخمک‌گذاری یا تحریک تخمک‌گذاری مورد استفاده قرار می‌گیرد. کلومیفن به عنوان یک گیرنده اختصاصی استروژن عمل می‌کند و به صورت رقابتی با گیرنده‌های استروژن هسته‌ای ارتباط دارد. در نتیجه با کاهش فیدبک منفی استروژن، میزان ترشح گنادوتروپین‌ها افزایش می‌یابد و فولیکول شروع به رشد می‌کند. برخلاف نرخ بالای تخمک‌گذاری، کلومیفن اثرات ضداستروژنی بر روی آندومتر رحم و تولید موکوس سرویکس را نیز دارا می‌باشد که ممکن است میزان بارداری نسبتاً کم را به همراه داشته باشد (۱۱). کلومیفن دارای موفقیت متغیر است و میزان این موفقیت در زنان مبتلا به PCOS و مقاومت به انسولین نسبت به سایرین پایین‌تر است (۱۲).

علاوه بر کلومیفن، داروی لتروزول به عنوان یک داروی غیراستروئیدی نسل سوم مهارکننده آروماتاز در زنان یائسه مبتلا به سرطان سینه یا برای القای تخمک‌گذاری در زنان با استروژن بالا تجویز می‌شود (۱۳). لتروزول از تبدیل آندروژن به استروژن جلوگیری می‌کند (۱۱، ۱۴). یکی از مکانیسم‌های عمل آن ناشی از سرکوب تولید استروژن و کاهش فیدبک منفی در هیپوتالاموس و در نتیجه افزایش هورمون محرک فولیکولی (FSH)^۱ می‌باشد و مکانیسم بعدی آن که سبب بهبود

¹ Follicle Stimulating Hormone

استفاده از قابلیت جستجوی پیشرفته، تمام مقالات از کشور ایران مورد جستجو و بررسی قرار گرفت. در ابتدا ۶۲۷ مقاله بازیابی شدند. پس از حذف مقالات تکراری (۱۶۴ مقاله) و غیرمرتبط (۴۶۳ مقاله)، متن کامل ۴۱ مقاله بررسی شد. با در نظر گرفتن معیارهای انتخاب مطالعه حاضر، ۱۹ مقاله (۷ مقاله با زبان فارسی و ۱۲ مقاله با زبان انگلیسی) وارد مطالعه شدند. روند جستجو در فلودیاگرام شماره ۱ قابل مشاهده است.

معیارهای انتخاب مقالات برای مطالعه شامل مقالات کارآزمایی بالینی تصادفی شده و دارای متن کامل بود که به مقایسه عملکرد دو داروی کلومیفن سیترا و لتروزول در ناباروری پرداخته بودند. مقالات با طرح پژوهش غیر از کارآزمایی تصادفی بالینی، غیر ایرانی، دارای شرح و یا مقایسه داروهایی به غیر از لتروزول و کلومیفن سیترا، از مطالعه خارج شدند.

پیامد اصلی مورد بررسی در این مطالعه، شانس بارداری مشارکت‌کنندگان بود. پیامدهای جانبی مورد بررسی شامل: سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، میانگین تعداد فولیکول‌های غالب، میانگین ضخامت آندومتر، تولد نوزاد زنده، سقط و بارداری چندقلو بود.

پس از اینکه روند جستجو توسط یکی از پژوهشگران پایان یافت، پژوهشگر دیگری به بررسی و جستجو مجدد اطلاعات و داده‌ها پرداخت تا از کفایت جستجوها اطمینان حاصل شود. جستجوگران در استخراج مقالات، نسبت به نویسندگان، مؤسسه و مجلات مورد جستجو بی‌اطلاع بودند. جهت تعیین تناسب مقالات با موضوع مطالعه، ابتدا عنوان و سپس چکیده مقالات مورد بررسی قرار گرفتند، سپس متن کامل مقالات مرتبط در بررسی عنوان و چکیده، بازیابی شدند. متن کامل مقالات از نظر معیارهای مطالعه بررسی شدند و مقالات واجد شرایط انتخاب گردیدند. در مرحله استخراج داده‌ها، اطلاعات از یک چک‌لیست گردآوری داده شامل: نام نویسنده مقاله، سال مطالعه، شهر، نوع مداخله، گروه مورد مقایسه، سن، شاخص توده بدنی، مدت نازایی، میزان دارو، تعداد فولیکول‌های غالب، ضخامت آندومتر، میزان بروز سندرم تحریک بیش از حد تخمدان، سقط و میزان موفقیت در بارداری استخراج گردید.

تخمک‌گذاری می‌شود، ناشی از افزایش حساسیت فولیکول‌ها به FSH می‌باشد (۱۱). اگرچه تجربه درمان با لتروزول هنوز محدود است، اما ممکن است از این مهار کننده آروماتاز به عنوان درمانی برای بیماران PCOS مقاوم به درمان استفاده شود و حتی به عنوان درمان اولیه آن به کار برده شود (۱۵)، زیرا لتروزول برخلاف کلومیفن سیترا، گیرنده‌های استروژن را در هر دو بافت مرکزی و محیطی بلاک نمی‌کند و مکانیسم‌های فیدبک مرکزی نرمال باقی می‌مانند (۱۱). با این حال با توجه به قیمت بالای این دارو نسبت به کلومیفن سیترا، هنوز استفاده از کلومیفن سیترا در الویت قرار دارد (۱۶، ۱۷). با توجه به اهمیت ناباروری و لزوم استفاده از درمان‌های کم‌هزینه‌تر، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثربخشی این دو داروی اولیه مهم در درمان ناباروری انجام شد. با اینکه مقایسه دو داروی لتروزول و کلومیفن در برخی از مطالعات مرور سیستماتیک و متاآنالیز قبلی (۲۰-۱۸) انجام شده بود، اما به دلیل قدیمی بودن آن مطالعات، افزایش مقالات جدید در حیطه مورد نظر و با توجه به اینکه داشتن نتایج مبتنی بر جامعه می‌تواند راهنمای بهتری برای تصمیم‌گیری و انتخاب درمان باشد، مطالعه حاضر با هدف بازیابی و جمع‌بندی نتایج مطالعات انجام شده در جمعیت ایرانی به روش مرور سیستماتیک و متاآنالیز انجام شد.

روش کار

در این مطالعه مرور سیستماتیک که با هدف ارزیابی و مقایسه تأثیر دو داروی لتروزول و کلومیفن سیترا در درمان ناباروری انجام شد، داده‌های مطالعه از مقالات چاپ شده به دو زبان فارسی و انگلیسی از بانک‌های اطلاعاتی PubMed، SID، Medlib، Magiran، IranMedex، Cochrane، Google scholar، IranMedex و Irandoc بدون محدودیت زمانی تا ابتدای اردیبهشت سال ۱۳۹۸ (می ۲۰۱۹) بازیابی شدند. در ابتدا یک جستجوی جامع با کلیدواژه‌های فارسی: داروهای ناباروری، کلومیفن سیترا، لتروزول، ایران و معادل انگلیسی این واژگان شامل: clomiphene، Iran، letrozole و infertility drugs انجام شد. سپس با

یافته‌ها

در مجموع، ۱۹ مقاله با طرح کارآزمایی بالینی تصادفی شده واجد شرایط ورود به مطالعه بودند. ۶ مطالعه در تهران و سایر مطالعات در سایر شهرها صورت گرفته بود. تمرکز همه مقالات بر مقایسه اثر لتروزول و کلومیفن بود. در مجموع ۲۶۸۳ مشارکت کننده در این مطالعات وجود داشت. اکثریت مطالعات (۱۰ مطالعه) روش کورسازی را گزارش نکرده بودند، ۶ مطالعه به روش یک سوکور (۲۴، ۳۰-۲۶) و ۳ مطالعه به صورت دوسوکور بودند (۳۳-۳۱). متوسط میانگین سنی در نمونه‌های بررسی شده در گروه لتروزول $28/04 \pm 3/26$ و در گروه کلومیفن سیترات $27/92 \pm 3/55$ سال و میانگین مدت نازایی در گروه لتروزول $4/15 \pm 1/73$ و در گروه کلومیفن سیترات $3/98 \pm 1/91$ سال بود. میانگین شاخص توده بدنی در گروه لتروزول $26/41 \pm 2/41$ و در گروه کلومیفن سیترات $26/07 \pm 2/07$ کیلوگرم بر متر مربع بود. دوزاژ مصرفی برای لتروزول در ۱۲ مطالعه ۵ میلی‌گرم (۲۷، ۲۸، ۳۰، ۳۱، ۳۹-۳۳) در ۶ مطالعه ۲/۵ میلی‌گرم (۲۶، ۲۹، ۳۲، ۴۰) و در یک مطالعه بین ۲/۵-۷ میلی‌گرم (۲۴) بود. کلومیفن سیترات در ۱۶ مطالعه با دوزاژ ۱۰۰ میلی‌گرم (۲۸-۲۶، ۳۰، ۳۱، ۴۰-۳۳) و در ۲ مطالعه با دوز ۵۰ میلی‌گرم (۲۹، ۳۲) تجویز شده بود. خلاصه مطالعات واجد شرایط در جدول ۱ نمایش داده شده است.

ترکیب نتایج مطالعات منتخب به صورت کمی و بر اساس موارد پیشنهادی در راهنمای گزارش مطالعات مرور سیستماتیک و متآنالیز PRISMA با استفاده از نرم‌افزار STATA (نسخه ۱۴) انجام شد. مدل اندازه اثر ثابت^۱ با توجه به اینکه نمونه‌ها در مطالعات منتخب از جمعیت‌هایی با اندازه اثر یکسان انتخاب شده بودند، استفاده شد. در این مدل، روش مانتل هنزل^۲ برای تعدیل وزن مطالعات بر اساس واریانس درون مطالعات استفاده شد (۲۱). بر اساس مطالعات بازایی شده، شاخص‌های اندازه اثر به صورت تفاوت شانس^۳ (برای داده‌های طبقه‌ای) و اختلاف میانگین وزن‌دهی شده (برای داده‌های کمی پیوسته) همراه با فاصله اطمینان ۹۵٪ محاسبه و گزارش استفاده شد.

هتروژنیته به صورت آماری و با استفاده از آزمون استاندارد کای دو ارزیابی شد. برای هر مدل، هتروژنیته بین مطالعات با استفاده از آزمون کوکران^۴ تخمین زده شد. همچنین شدت هتروژنیته با استفاده از شاخص I^2 محاسبه شد. در صورت داشتن I^2 کمتر از ۲۵٪ هتروژنیته خفیف، بین ۵۰-۲۵٪ هتروژنیته متوسط و بین ۷۵-۵۰٪ هتروژنیته شدید در نظر گرفته می‌شود (۲۲). با توجه به تعداد کم مطالعات، متارگرسیون جهت بررسی منابع بالقوه هتروژنیته مانند سن، دوز دارو، مدت زمان نازایی و ... انجام شد. ارزیابی سوگرایی انتشار با استفاده از منحنی کیفی و آزمون Eggers انجام شد (۲۳). لازم به توضیح است که دو مطالعه سیدالشهدایی و همکاران (۲۰۱۲) (۲۴) و رحمانی و همکاران (۲۰۱۲) (۲۵) به دلیل داشتن دوز افزایشی متغیر و دوره درمان متفاوت نسبت به سایر مطالعات، در متآنالیز وارد نشدند، اما یافته‌های آنها در بخش مرور سیستماتیک ارائه شده است.

¹ fixed effect

² Mantel-Haenszel

³ risk difference

⁴ Q Cochrane

جدول ۱- خلاصه ویژگی‌های مطالعات واجد شرایط

نویسنده	حجم نمونه	کورسازی	رژیم درمان	گروه هدف	دوز لتروزول / کلومیفن (mg)	زمان تجویز داروها در سیکل قاعدگی	نتایج و داده‌ها
سهرابوند و همکاران (۲۰۰۶) (۲۶)	۱۱۵	یک سوکور	لتروزول + متفورمین / کلومیفن + متفورمین	زنان مبتلا به PCOS و مقاوم به کلومیفن	۱۰۰ / ۲/۵	۳ تا ۷	لتروزول در همراهی با متفورمین به بارداری ترم بیشتری می‌انجامد.
تهرانی‌نژاد و همکاران (۲۰۰۸) (۳۱)	۱۴۰	دو سوکور	لتروزول / کلومیفن + گنادوتروپین	زنان با علت نازایی ناشناخته	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول مؤثرتر از کلومیفن بود.
زینال‌زاده و همکاران (۲۰۰۸) (۱۶)	۱۰۷	گزارش نشده	گنادوتروپین / کلومیفن + گنادوتروپین	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول در حد کلومیفن در تحریک تخمک‌گذاری مؤثر است.
اکبری و همکاران (۲۰۱۲) (۲۷)	۱۶۰	یک سوکور	لتروزول + گنادوتروپین / کلومیفن + گنادوتروپین	زنان کاندید IUI	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول موفق‌تر از کلومیفن در سیکل IUI بود.
فروزانفرد و همکاران (۲۰۱۰) (۳۵)	۱۲۰	گزارش نشده	لتروزول + گنادوتروپین / کلومیفن + گنادوتروپین	زنان مبتلا به PCOS و مقاوم به کلومیفن	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول به اندازه کلومیفن می‌تواند در تحریک تخمک‌گذاری در رژیم‌های ترکیبی با گنادوتروپین‌ها مؤثر باشد.
زاده‌مدرس و همکاران (۲۰۱۲) (۳۶)	۱۰۶	گزارش نشده	لتروزول + FSH / کلومیفن + FSH	زنان کاندید IUI	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول و کلومیفن نتایج یکسانی در IUI دارند.
داور و همکاران (۲۰۱۱) (۲۸)	۱۰۰	یک سوکور	لتروزول + متفورمین / کلومیفن + متفورمین	زنان مبتلا به PCOS و مقاوم به کلومیفن	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	تفاوت قابل توجهی بین این دو دارو مشاهده نشد.
سیدشهبایی و همکاران (۲۰۱۲) * (۲۴)	۱۵۰	یک سوکور	کلومیفن / لتروزول / تاموکسفن	زنان بدون تخمک‌گذاری	۲/۵-۲/۵ / ۵۰-۱۰۰	۳ تا ۷	کلومیفن سترات نسبت به لتروزول و تاموکسفن مؤثرتر بود.
افتخار و همکاران (۲۰۱۴) (۳۷)	۱۸۴	گزارش نشده	لتروزول / کلومیفن + گنادوتروپین + رژیم انتاگونیست	پاسخ ضعیف تخمدان در کاندیدهای دریافت ART	۱۰۰ / ۵	۳ تا ۷	لتروزول و کلومیفن ارزش یکسانی در پاسخ ضعیف تخمدان داشتند.
سختاور و همکاران (۲۰۱۴) (۴۰)	۹۰	گزارش نشده	لتروزول / کلومیفن	زنان مبتلا به نازایی بدون علت	۱۰۰ / ۲/۵	در روز ۳	لتروزول و کلومیفن تأثیر قابل توجهی بر جریان خون رحمی دارد.
رحمانی و همکاران (۲۰۱۲) * (۲۵)	۲۰۰	یک سوکور	لتروزول / کلومیفن با دوز افزایشی	در زنان مبتلا به PCOS	۲/۵-۲/۵ / ۵۰-۱۰۰	۳ تا ۷	کلومیفن و لتروزول در درمان ناباروری ناشی از عدم تخمک‌گذاری مشابه‌اند.
نانبخش و همکاران	۲۲۰	گزارش نشده	لتروزول + گنادوتروپین /	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۵	۲ تا ۶	شاید لتروزول به عنوان داروی مؤثر برای درمان PCOS باشد.

				کلومیفن + گنادوترپین	(۲۰۱۳) (۳۸)
آزموده و همکاران (۲۰۱۵) (۳۰)	۱۸۰	یک سوکور	گنادوترپین/ گنادوترپین + گنادوترپین	زنان با سندرم جسم زرد پاره نشده	۱۰۰ / ۵ تا ۳
پورعلی و همکاران (۲۰۱۷) (۳۲)	۱۸۰	دو سوکور	گنادوترپین/ گنادوترپین + گنادوترپین	کاندید IUI	۱۰۰ / ۵ تا ۳
قهیری و همکاران (۲۰۱۶) (۳۹)	۱۰۰	گزارش نشده	لتروزول/ کلومیفن	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۵ تا ۳
سیدالشهدایی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۳)	۱۰۰	دو سوکور	لتروزول + پلاسبو/ کلومیفن + استریدیول والروات	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۵ تا ۳
حاج شفیعیها و همکاران (۲۰۰۹) (۴۱)	۲۰۶	گزارش نشده	لتروزول + گنادوترپین/ کلومیفن + گنادوترپین	زوج نازا با نازایی غیرقابل توجیه یا نازایی با فاکتور مذکر بیابینی	۲/۵-۵ / ۳ تا ۷ ۵۰-۱۰۰
سیفی و همکاران (۲۰۱۰) (۴۲)	۸۰	گزارش نشده	لتروزول / کلومیفن	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۲/۵ تا ۳
لرزاده و همکاران (۲۰۱۱) (۴۳)	۱۰۰	گزارش نشده	لتروزول / کلومیفن	در زنان مبتلا به PCOS	۱۰۰ / ۵ تا ۳

شانس بارداری موفق و تولد نوزاد زنده در گروه لتروزول ۱۱/۲٪ نسبت به کلومیفن بیشتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. شانس سقط در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن ۰/۶٪ کمتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. شانس بارداری چندقلو در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن ۴/۴٪ کمتر بود، اما این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. نتایج اندازه اثر تجمعی و آزمون همگنی به تفکیک پیامدهای مورد بررسی در جدول ۲ ارائه شده است. همچنین نمودارهای انباشت مرتبط با هر پیامد در تصویر ۲ ارائه شده است.

شاخص‌های اندازه اثر تجمعی: نتایج متاآنالیز نشان داد که شانس بارداری در گروه لتروزول ۱۰٪ نسبت به کلومیفن سیترا بیشتر بود که این تفاوت از نظر آماری معنی‌داری بود. سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن سیترا ۱/۴٪ کمتر بود که از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین تعداد فولیکول‌های غالب پس از مصرف لتروزول نسبت به کلومیفن به صورت معنی‌داری کمتر بود. میانگین ضخامت آندومتر بر حسب میلی‌متر در گروه لتروزول به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کلومیفن بیشتر بود.

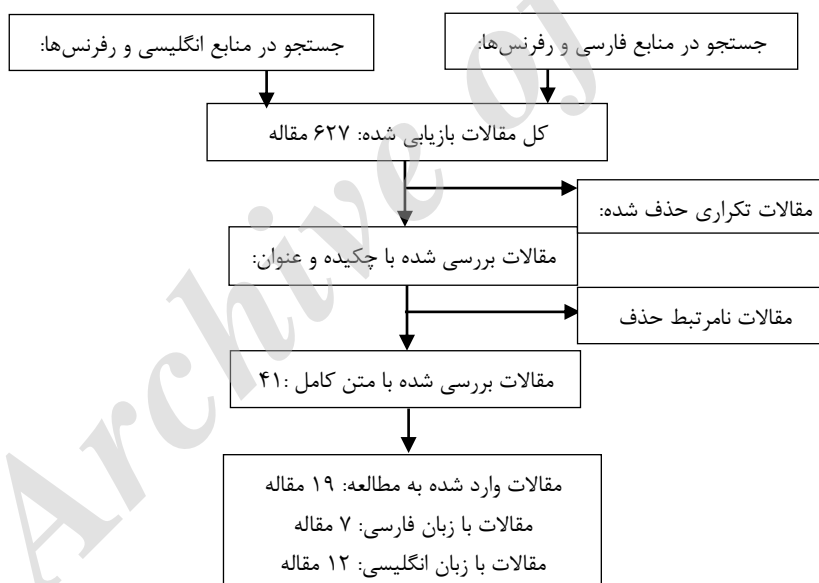
جدول ۲- مقادیر اندازه اثر تجمعی و آزمون همگنی به تفکیک پیامدهای مورد بررسی

تعداد مطالعات	سطح معنی داری	نتیجه آزمون هتروژنیته (I ²)	فاصله اطمینان ۹۵٪		اندازه اثر		پیامد
			کران پایین	کران بالا	میزان	شاخص	
۱۷	۰/۰۰۱	۰	۰/۰۶	۰/۱۳	۰/۱۰	تفاوت شانس	بارداری
۶	۰/۰۹۶	۲۵/۵	-۰/۰۳	۰/۰۰۲	۰/۱۴	تفاوت شانس	سندرم تحریک بیش از حد تخمدان
۱۱	۰/۰۰۱	۹۱	-۰/۲۸۳	-۰/۰۷۵	-۰/۱۷۹	تفاوت میانگین استاندارد شده	تعداد فولیکول های غالب
۱۳	۰/۰۰۱	۸۹/۵	۰/۴۹۷	۰/۶۸۸	۰/۵۹۲	تفاوت میانگین استاندارد شده	ضخامت اندومتر
۴	۰/۱۵	۷۶/۵	-۰/۰۴۰	۰/۲۶۳	۰/۱۱۲	تفاوت شانس	بارداری موفق و تولد نوزاد زنده
۱۲	۰/۵۴	۳۲/۹	-۰/۰۱۴	۰/۰۲۶	۰/۰۰۶	تفاوت شانس	سقط
۸	۰/۲۱	۰	-۰/۱۱۴	۰/۰۲۵	۰/۰۴۴	تفاوت شانس	بارداری چندقلو

مقایسه اثربخشی لتروزول و کلومیفن سیترات در زنان نابارور ایرانی

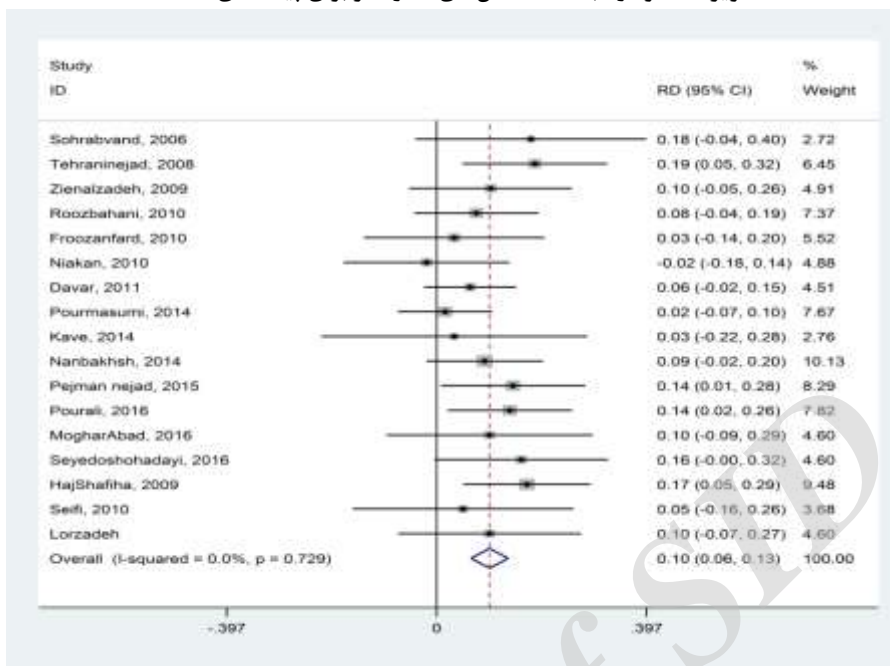
منفرد یا ترکیبی با سایر داروها مانند متفورمین، گنادوتروپین‌ها یا استرادیول ($p=0/41$) تأثیر معنی داری بر نتیجه شاخص اندازه اثر تجمعی شانس بارداری در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن نداشتند. همچنین نتایج نمودار کیفی (شکل ۳) و آزمون $egger$ ($p=0/43$) نشان داد که سوگرایی انتشار وجود ندارد.

بر اساس نتایج تحلیل جانبی با استفاده متارگرسیون، هیچ‌یک از متغیرهای حجم نمونه مطالعات ($p=0/50$)، میانگین سن ($p=0/44$)، شاخص توده بدنی ($p=0/76$)، مدت زمان ناباروری ($p=0/11$)، دوز لتروزول تجویز شده ($p=0/56$)، روش کورسازی در مطالعه ($p=0/43$) و استفاده از درمان لتروزول و کلومیفن سیترات به صورت

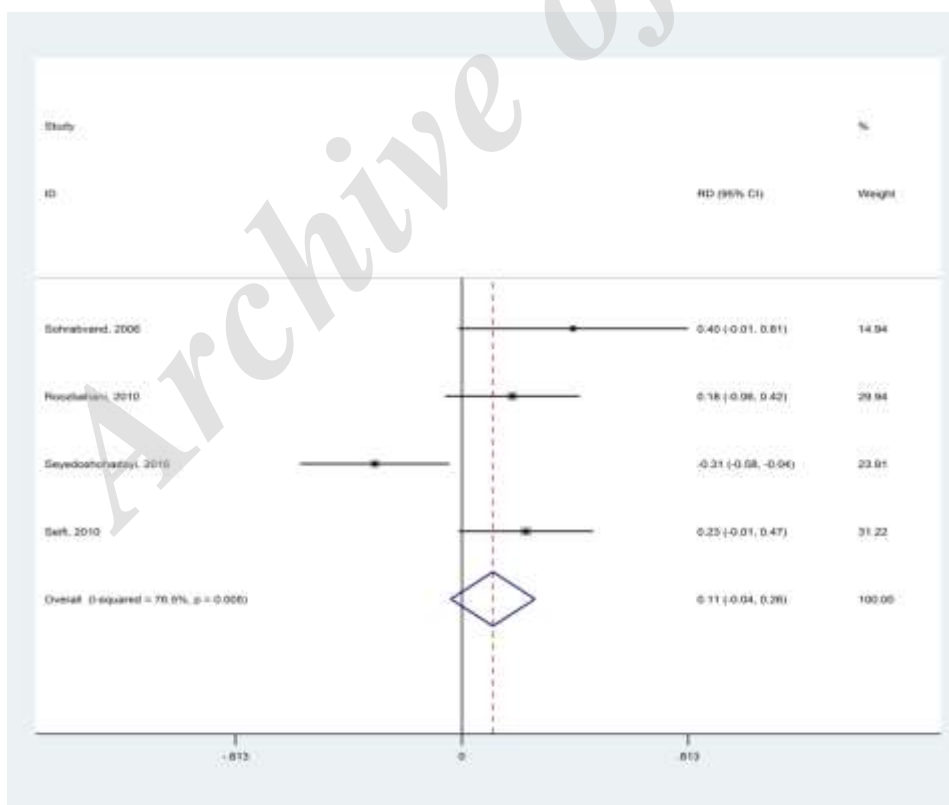


تصویر ۱- دیاگرام جستجوی مقالات

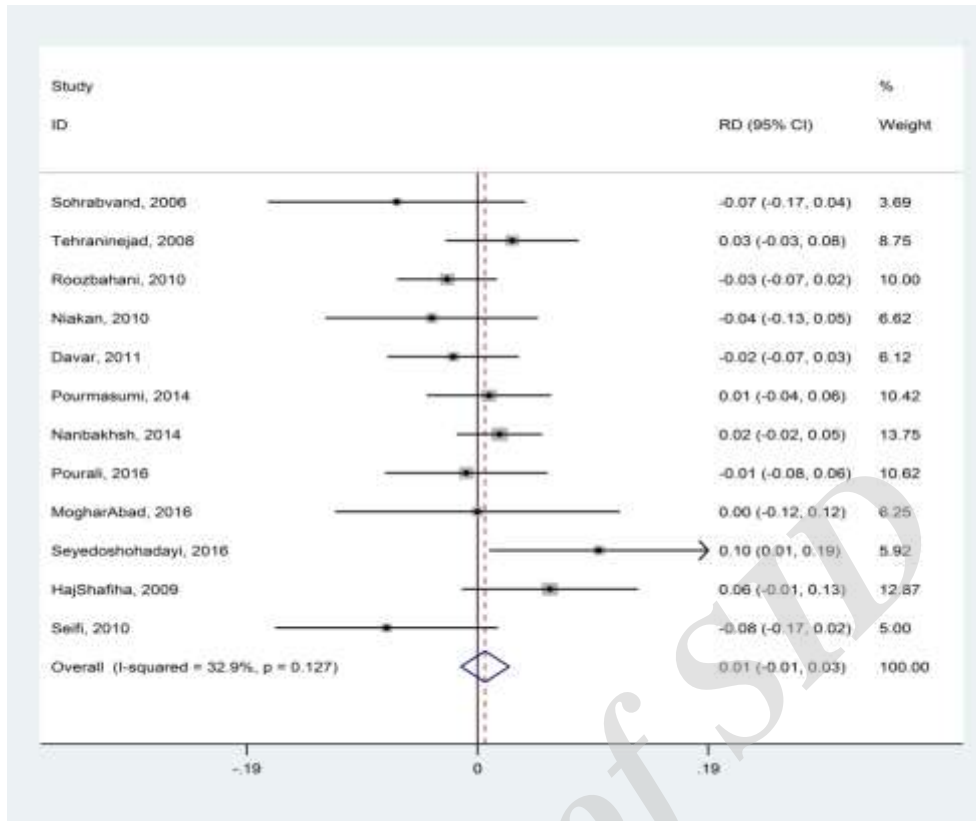
تصویر ۲- نمودار انباشت شاخص‌های اندازه اثر برای پیامدهای مختلف



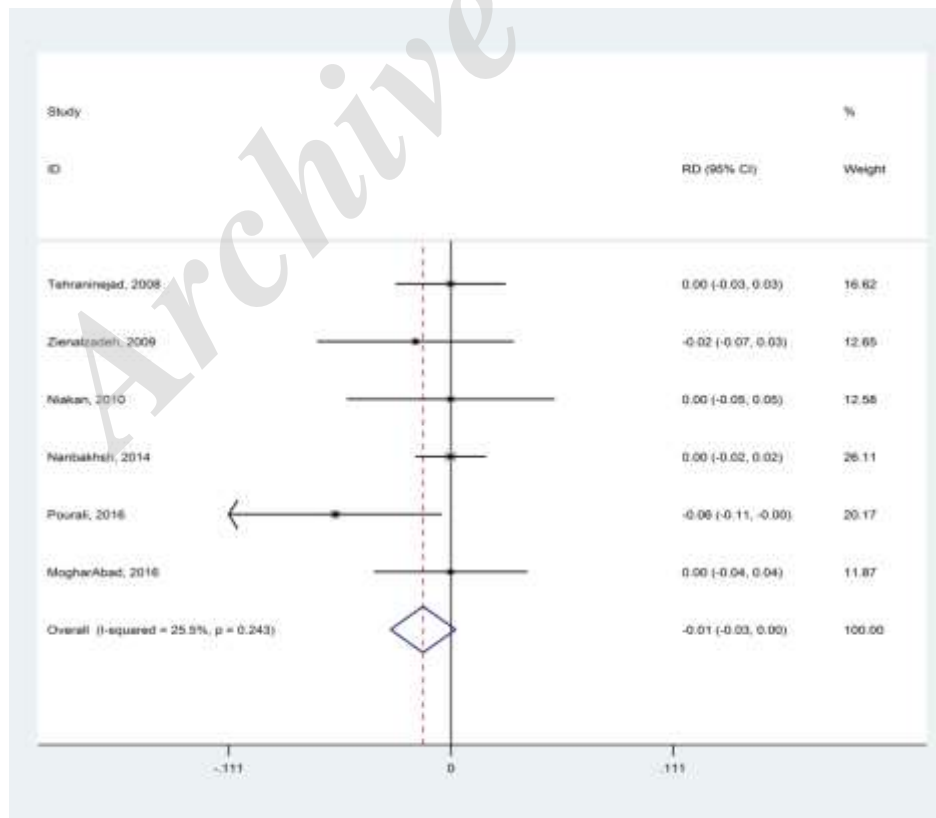
الف- نمودار انباشت تفاوت شانس بارداری در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



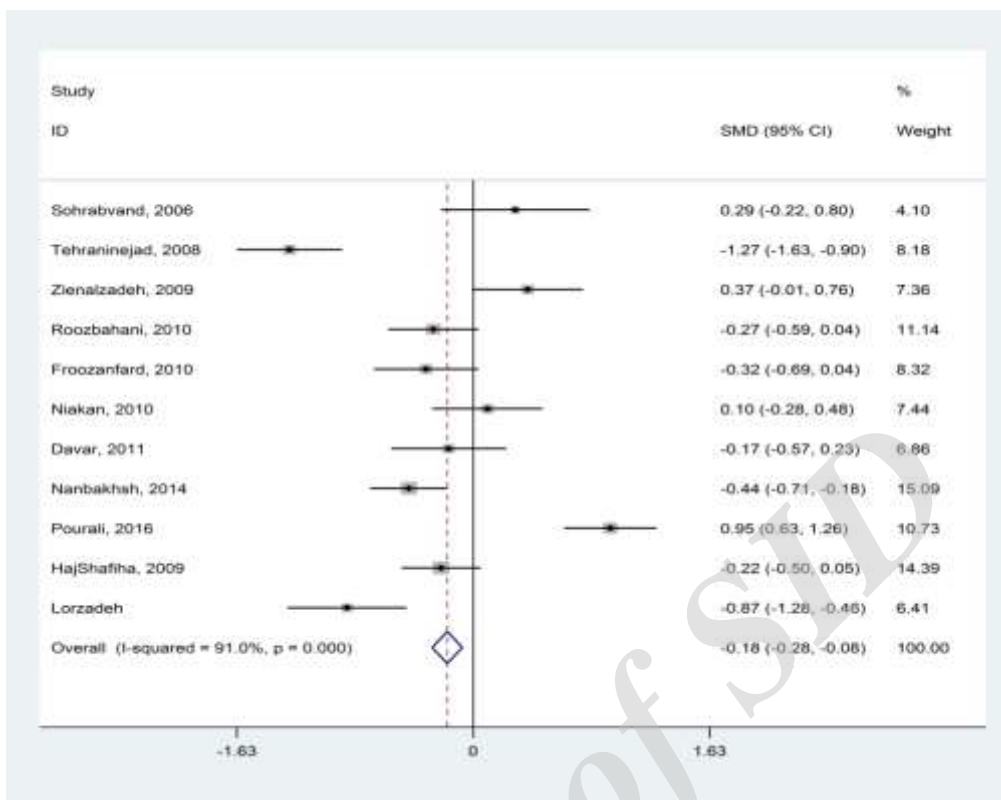
ب- نمودار انباشت تفاوت شانس تولد نوزاد زنده در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



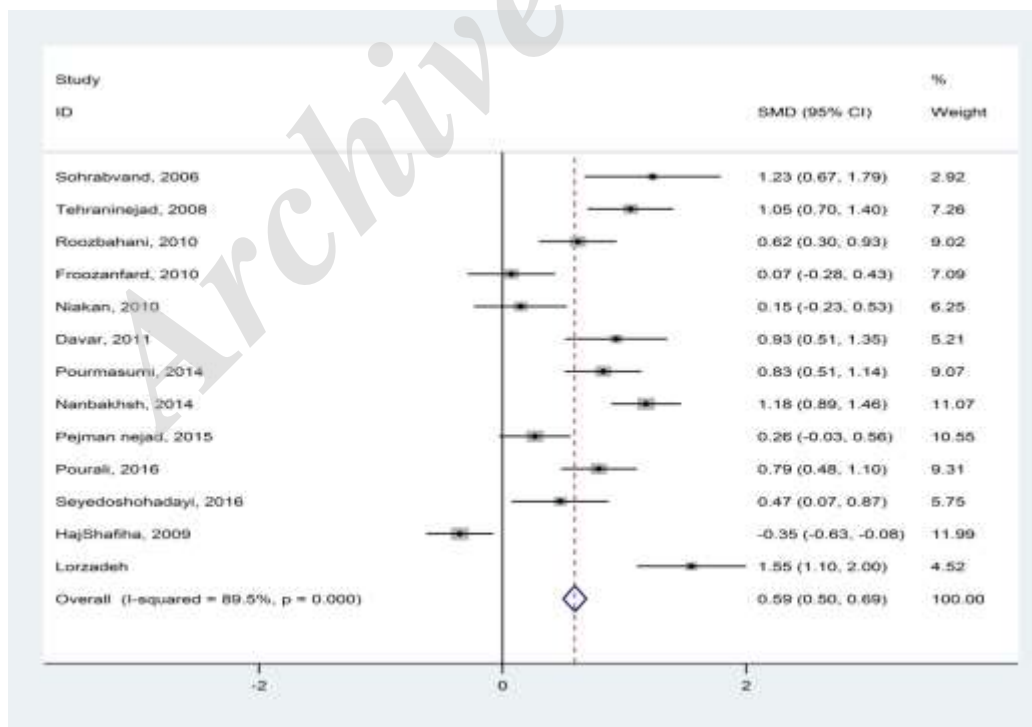
ج- نمودار انباشت تفاوت شانس سقط در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



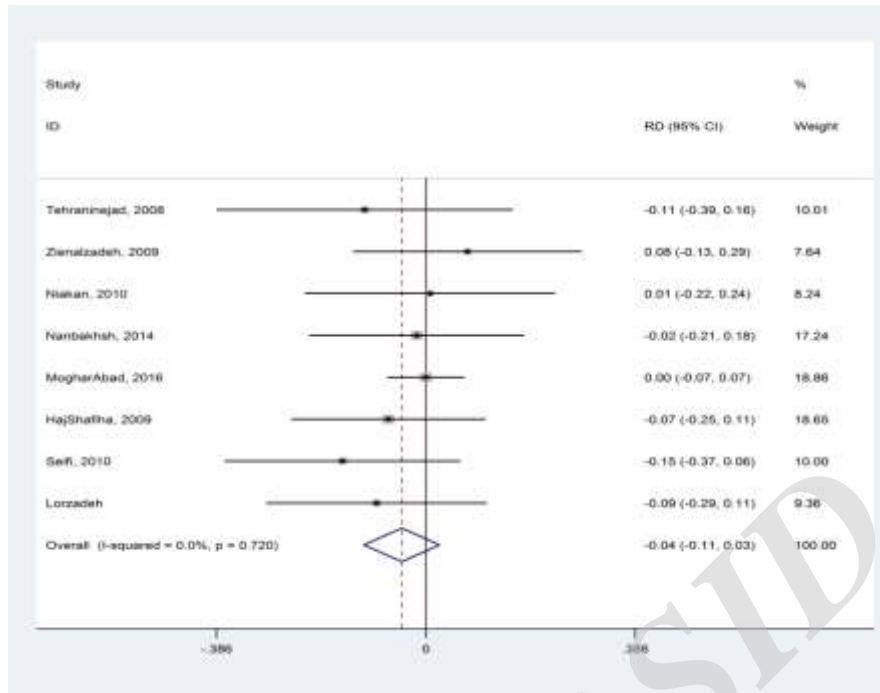
د- نمودار انباشت تفاوت شانس سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



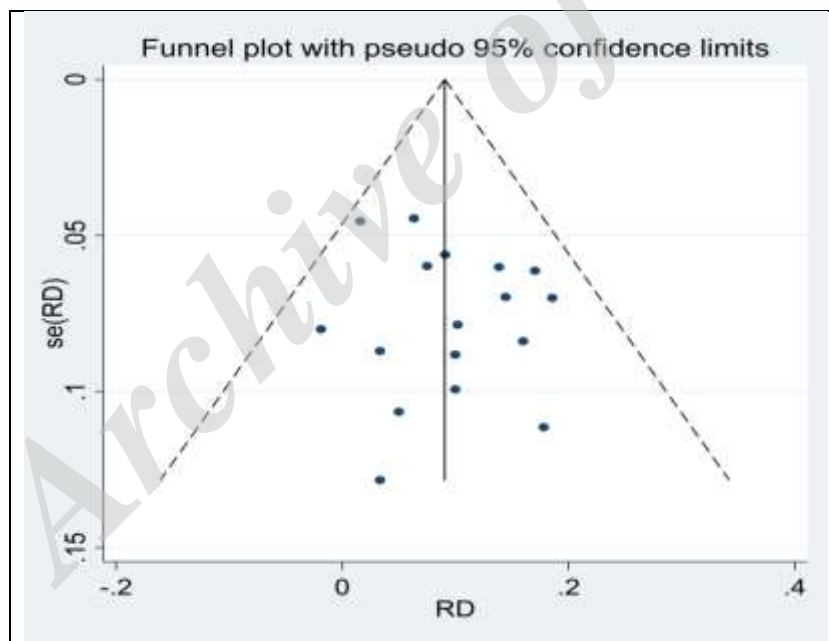
ه- نمودار انباشت تفاوت میانگین تعداد فولیکول‌های غالب در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



و- نمودار انباشت تفاوت میانگین ضخامت آندومتر در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



ز - نمودار انباشت تفاوت شانس بارداری چندقلو در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن



تصویر ۳- نمودار کیفی جهت بررسی سوگرایی انتشار

به آن پاسخ نمی دهند. میزان کمتر دستیابی به حاملگی در کلومیفن سیترا می تواند به دلیل تأثیر ضداستروژنیک آن در سطح آندومتر یا دهانه رحم باشد (۴۴). در مقابل مهار کننده های آروماتاز باعث مهار بیوسنتز استروژن و متعاقب آن کاهش اثر خودتنظیمی مسیر هیپوتالاموس هیپوفیز می شوند، در نتیجه تولید

بحث

اگرچه کلومیفن سیترا هنوز هم یک داروی سنتی برای درمان ناباروری و تحریک تخمگذاری محسوب می شود، اما برخلاف میزان بالای تخمگذاری، میزان بارداری کمتری را در بردارد و حدود ۲۵-۲۰٪ از بیماران

FSH افزایش یافته و شرایطی را برای انتخاب و رشد فولیکول‌ها فراهم می‌کنند. ترکیبات نسل سوم مانند لتروزول اخیراً برای مصارف مشابهی همچون کلومیفن سیترات مورد استفاده قرار گرفته‌اند و در بسیاری از مطالعات حتی میزان تخمک‌گذاری و دستیابی به بارداری بهتری نسبت به کلومیفن سیترات داشته‌اند. نتایج متآنالیز حاضر نشان داد که موفقیت بارداری به‌طور معنی‌داری در مصرف لتروزول نسبت به کلومیفن سیترات ۱۰٪ بیشتر بود. همچنین شانس تولد نوزاد زنده در گروه لتروزول بیشتر بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود که این نتایج با نتایج مطالعه میتوالی و همکار (۲۰۰۱) و بایسوی و همکاران (۲۰۰۶) همخوانی داشت (۴۴، ۴۵). علاوه بر این با وجود اینکه در مطالعه بگام و همکاران (۲۰۰۹) و پولیزوس و همکاران (۲۰۰۸) میزان بارداری در دو گروه مشابه بود، ولی لتروزول را موفق‌تر از کلومیفن معرفی کردند (۴۶، ۴۷). هی و همکار (۲۰۱۱) نیز لتروزول را به اندازه کلومیفن در درمان ناباروری بیماران مبتلا به PCOS مؤثر دانست (۲۰). همچنین در متآنالیز روکیو و همکاران (۲۰۱۵)، ۵۵٪ شانس بیشتر در تولد نوزاد زنده و ۳۸٪ شانس بیشتر بارداری در مصرف لتروزول را گزارش کردند (۱۸) که با نتایج متآنالیز حاضر همخوانی داشت، اما نتایج متآنالیز لیو و همکاران (۲۰۱۴) تفاوت معنی‌داری در میزان بارداری در مصرف لتروزول در مقایسه با کلومیفن برای درمان زنان مبتلا به نازایی بدون دلیل مشاهده نکردند (۱۹).

همچنین در متآنالیز حاضر در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن، تعداد فولیکول‌های غالب کمتر و ضخامت آندومتر بیشتر بود که با نتایج متآنالیز هی و همکار (۲۰۱۱) که در گروه لتروزول نسبت به کلومیفن سیترات ضخامت آندومتر بیشتر و تعداد فولیکول‌های غالب کمتر بود (۲۰)، همخوانی داشت. همچنین در مطالعه هندوای و همکاران (۲۰۱۱) لتروزول در مقایسه با کلومیفن

سیترات، ضخامت آندومتر بهتر و در دستیابی به بارداری، موفقیت بیشتری داشت (۴۸). با این حال بگام و همکاران (۲۰۰۹) و باروسو و همکاران (۲۰۰۶) این ارتباط را در رابطه با لتروزول رد کردند (۴۶، ۴۹). همچنین در مطالعه بدای و همکاران (۲۰۰۹) ضخامت آندومتر در گروه کلومیفن بیشتر از لتروزول بود (۵۰).

با وجود اینکه در متآنالیز حاضر سایر پیامدهای بارداری شامل حاملگی چندقلویی، سندرم تحریک بیش از حد تخمدان و سقط در گروه لتروزول کمتر از کلومیفن بود، اما این نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود. تعداد کم مطالعات پژوهشی که این نتایج را گزارش کرده بودند، می‌تواند دلیلی بر این موضوع باشد که علی‌رغم اینکه از نظر اندازه اثر، شانس این پیامدها در گروه لتروزول کمتر بود، ولی نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود. نتایج متآنالیز لیو و همکاران (۲۰۱۴) نیز تفاوت معنی‌داری در میزان سقط، عوارض ناخواسته، تعداد فولیکول‌های غالب و ضخامت آندومتر در مقایسه لتروزول و کلومیفن برای درمان زنان مبتلا به نازایی بدون دلیل نشان نداد (۱۹).

تفاوت در تعداد مطالعات وارد شده در متآنالیزها، تعداد مشارکت‌کنندگان و دلایل متفاوت نازایی می‌تواند از جمله دلایل ناهماهنگی برخی از نتایج مشاهده شده در متآنالیز حاضر نسبت به مطالعات متآنالیز پیشین (۲۰-۱۸) باشد.

نتیجه‌گیری

با وجود اینکه این مطالعه با محدودیت در برخی از داده‌ها روبه‌رو بود، اما با توجه به نتایج به‌دست آمده می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که هرچند قیمت لتروزول از کلومیفن سیترات بالاتر است، اما لتروزول در دستیابی و موفقیت در بارداری نتایج امیدوارکننده‌تری داشته است. بنابراین شاید بتوان از آن به عنوان خط اول درمانی در درمان زوجین نابارور بهره برد، با این حال نیاز به مطالعات وسیع‌تر در این زمینه وجود دارد.

1. Direkvand Moghadam A, Delpisheh A, Sayehmiri K. The prevalence of infertility in Iran, a systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2013; 16(81):1-7. (Persian).
2. Modaresi M, Poor-Naji N. The effect of black seed (*Nigella sativa*) hydro-alcoholic extract on breeding factors in female mice. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2012; 13(6):63-70. (Persian).
3. Vieskarami H, Bavazin f. Effectiveness of benson therapeutic therapy and bioresonance on isfurs reduction and increasing ovulation in infertile women compared to drug therapy. *J Urmia Univ Med Sci* 2018; 28(10):620-8. (Persian).
4. Zahiri Sorouri Z, Asgharnia M, Atrkar Roushan Z, Rafiei Sorouri Z, Dalil Heirati SF. Comparison between Tamoxifen and clomiphene citrate in pregnancy rate in infertile women with ovulation dysfunction. *J Guilan Univ Med Sci* 2013; 22(86):87-93. (Persian).
5. Sharifi N, Fath Nejad Kazemi A, Ghafari-Novin M. Infertility, ovulation induction, and cancers risk in women: review article. *J Fasa Univ Med Sci* 2016; 6(3):283-95. (Persian).
6. Akhondi MM, Kamali K, Ranjbar F, Shirzad M, Shafeghati S, Ardakani ZB, et al. Prevalence of primary infertility in Iran in 2010. *Iran J Public Health* 2013; 42(12):1398.
7. Berek JS, Novak E. *Berek & Novak's gynecology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
8. Alizadeh S, Hadizadeh M, Ameri H. Assessing the effects of infertility treatment drugs using clustering algorithms and data mining techniques. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2014; 24(114):26-35. (Persian).
9. Jelodar G, Askari K. Effect of hydroalcoholic extract of *Vitex agnus-castus* fruit on fertility and estrous cycle in letrozole- induced polycystic ovary (PCOS) in rat. *Razi J Med Sci* 2017; 24(156):42-8. (Persian).
10. Naseri S. The role of Clomiphene citrate in the treatment of infertility. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2004; 14(44):106-23. (Persian).
11. 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):571-8.
12. Salehpour S, Sene AA, Saharkhiz N, Sohrabi MR, Moghimian F. N-acetylcysteine as an adjuvant to clomiphene citrate for successful induction of ovulation in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Res* 2012; 38(9):1182-6.
13. Ahmadi A, Mostafavi M. Study on the effects of licorice root hydroalcoholic licorice extract on mice uterus histological structure and level of testosterone improvement with hyperandrogenism following experimental polycystic ovary syndrome. *J Urmia Univ Med Sci* 2015; 26(7):571-81. (Persian).
14. Shuling L, Sie Kuei ML, Saffari SE, Jiayun Z, Yeun TT, Leng JP, et al. Do men with normal testosterone-oestradiol ratios benefit from letrozole for the treatment of male infertility? *Reprod Biomed Online* 2019; 38(1):39-45.
15. Azargoon A, Alavi Toussy J. Comparison of pregnant and non-pregnant women with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome in treatment with metformin and letrozole. *Koomesh* 2011; 12(3):327-33. (Persian).
16. 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).
17. Seifi F, Mehdizadeh A, Alavi S. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in the treatment of infertility induced by ovulation disorder in patients with polycystic ovarian syndrome. *Med Sci J* 2010; 20(2):108-12. (Persian).
18. Roque M, Tostes AC, Valle M, Sampaio M, Geber S. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* 2015; 31(12):917-21.
19. Liu A, Zheng C, Lang J, Chen W. Letrozole versus clomiphene citrate for unexplained infertility: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40(5):1205-16.
20. He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome. *Reprod Biomed Online* 2011; 23(1):91-6.
21. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. A basic introduction to fixed-effect and random-effects models for meta-analysis. *Res Synth Methods* 2010; 1(2):97-111.
22. Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New Jersey: John Wiley & Sons; 2011.
23. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; 315(7109):629-34.
24. Seyedoshohadaei F, Zandvakily F, Shahgeibi S. Comparison of the effectiveness of clomiphene citrate, tamoxifen and letrozole in ovulation induction in infertility due to isolated anovulation. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(6):531-6.
25. Rahmani E, Ahmadi S, Motamed N, Maneshi H, Ghasemi S. Comparison of the effect of clomiphene citrate and the letrozole for ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Iran South Med J* 2012; 15(3):193-200.
26. 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.

27. Akbari S, Ayazi Roozbahani M, Ayazi Roozbahani F. Comparing of letrozole versus clomiphene citrate combined with gonadotropins in intrauterine insemination cycles. *Iran J Reprod Med* 2012; 10(1):29-32.
28. Davar R, Javedani M, Fallahzadeh MH. Metformin-letrozole in comparison with Metformin-clomiphene citrate in clomiphene-resistance PCOS patients undergoing IUI. *Iran J Reprod Med* 2011; 9(1):31-6.
29. Rahmani E, Ahmadi S, Motamed N, Maneshi H, Ghasemi S. Comparison of the effect of clomiphene citrate and the letrozole for ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Iran South Med J* 2012; 15(3):193-200.
30. Azmoodeh A, Pejman Manesh M, Akbari Asbagh F, Ghaseminejad A, Hamzehgardeshi Z. Effects of Letrozole-HMG and Clomiphene-HMG on incidence of luteinized unruptured follicle syndrome in infertile women undergoing induction ovulation and intrauterine insemination: a randomised trial. *Glob J Health Sci* 2015; 8(4):244-52.
31. 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.
32. Pourali L, Ayati S, Tavakolizadeh S, Soleimani H, Teimouri Sani F. Clomiphene citrate versus letrozole with gonadotropins in intrauterine insemination cycles: a randomized trial. *Int J Reprod Biomed* 2017; 15(1):49-54.
33. 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):QC10-3.
34. 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).
35. Foroozanfar F, Pejman Manesh M, Mahdian M, Mousavi SG. Comparing the combined effect of letrozole and clomiphene regimen plus gonadotropins on pregnancy rate in clomiphene resistant-polycystic ovarian syndrome. *Feyz J* 2010; 14(1):12-7. (Persian).
36. Zadehmodares S, Niyakan M, Sharafy SA, Yazdi MH, Jahed F. Comparison of treatment outcomes of infertile women by clomiphene citrate and letrozole with gonadotropins underwent intrauterine insemination. *Acta Med Iran* 2012; 50(1):18-20.
37. Eftekhari M, Mohammadian F, Davar R, Pourmasumi S. Comparison of pregnancy outcome after letrozole versus clomiphene treatment for mild ovarian stimulation protocol in poor responders. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(11):725-30.
38. Nanbakhsh F, Hajshafieha M, Tabatabae E, Mazloomi P, Oshnouei S. A comparison of effects of administering letrozol and chlomiphene citrate on infertility treatment outcomes in patients with polycystic ovarian syndrome. *J Urmia Univ Med Sci* 2013; 24(7):543-9. (Persian).
39. Ghahiri A, Mogharehabet N, Mamourian M. Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: a clinical trial. *Adv Biomed Res* 2016; 5:6.
40. Sakhavar N, Kaveh M, Sadegi K. The impact of letrozole versus clomiphene citrate on uterine blood flow in patients with unexplained infertility. *J Family Reprod Health* 2014; 8(1):1-5.
41. Hajishafieha M, Poorfarzan L, Kiarang N. Comparing the clinical effects of letrozol vs clomifene in infertile ovulator women (borderline male factor infertility, and unexplained infertility) undergoing intrauterine insemination. *J Urmia Univ Med Sci* 2009; 20(1):8-12. (Persian).
42. Seifi F, Mehdizadeh A, Alavi S. Comparison of efficacy of letrozole and clomiphene citrate in the treatment of infertility induced by ovulation disorder in patients with polycystic ovarian syndrome. *Med Sci J* 2010; 20(2):108-12. (Persian).
43. Lorzadeh N, Kazemirad S, Mohammadi Z. Comparison of effects letrozole and clomiphene citrate for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2011; 14(3):13-9. (Persian).
44. 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.
45. 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):208-12.
46. Begum MR, Ferdous J, Begum A, Quadir E. Comparison of efficacy of aromatase inhibitor and clomiphene citrate in induction of ovulation in polycystic ovarian syndrome. *Fertil Steril* 2009; 92(3):853-7.
47. Polyzos NP, Tsappi M, Mauri D, Atay V, Cortinovis I, Casazza G. Aromatase inhibitors for infertility in polycystic ovary syndrome. The beginning or the end of a new era? *Fertil Steril* 2008; 89(2):278-80.
48. Hendawy SF, Samaha HE, Elkholy MF. Letrozole versus clomiphene citrate for induction of ovulation in patients with polycystic ovarian syndrome undergoing intrauterine insemination. *Clin Med Insights Reprod Health* 2011; 5:11-6.
49. 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.
50. Badawy A, Aal IA, Abulatta M. Clomiphene citrate or letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 92(3):849-52.