

## مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری در بیماران نابارور مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس یافته‌های سونوگرافی شریان براکیال

### چکیده

لیلی صفدریان<sup>۱</sup>

نوش آفرین ستاری دیبازر<sup>۱\*</sup>

آرش احمدزاده،<sup>۲</sup> بتول قربانی یکتا<sup>۳</sup>

۱- گروه زنان و زایمان

۲- گروه رادیولوژی

بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران، تهران، ایران.

\* نویسنده مسئول: تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان شریعتی، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

تلفن: ۰۲۱-۸۸۰۲۱۸۳۴

E-mail: nooshin\_diba@yahoo.com

### مقدمه

چنانچه در زوجی با نزدیکی منظم و بدون استفاده از روش جلوگیری در طی یک سال بارداری رخ ندهد احتمال ناباروری (Infertility) مطرح می‌شود.<sup>۱</sup> ۱۵-۱۰٪ از زوج‌ها با چنین مشکلی مواجه هستند. سیکل‌های بدون تخمک‌گذاری مسئول ۴۰-۳۰٪ از موارد هستند این مسئله در مورد افراد دارای تخمدان پلی‌کیستی

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۱۱/۲۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۲/۰۲

**زمینه و هدف:** اختلال اندوتلیال، می‌تواند بر میزان باروری در زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستی موثر باشد. شاخص اتساع وابسته به جریان (FMD) Flow Mediated Dilatation در بیماران دچار تخمدان پلی‌کیستی مختل می‌باشد. هدف این طرح مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری به وسیله لتروزول (Letrozole) یا لتروزول همراه با گنادوتروپین منوپازی انسانی (Human Menopausal Gonadotropins (HMG) در بیماران نابارور با سندرم تخمدان پلی‌کیستی مقاوم به کلومیفن سیترات بر اساس یافته‌های سونوگرافی شریان براکیال می‌باشد.

**روش بررسی:** مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور می‌باشد. افراد مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ که دارای معیارهای ورود بودند بررسی اتساع وابسته به جریان (FMD) و سونوگرافی ترانس واژینال به عمل آمد و به دو گروه تحت درمان با لتروزول و تحت درمان با لتروزول + HMG تقسیم شدند. پس از پایان دریافت برنامه دارویی متغیرها ثبت و آنالیز شد.

**یافته‌ها:** نتایج درمان در گروه لتروزول در ۱۵ بیمار (۵۷/۷٪) موفق و در ۱۱ بیمار (۴۲/۳٪) شکست خورد در ارتباط با گروه لتروزول + HMG، ۱۸ بیمار (۵۴/۵٪) دارای درمان موفق و در ۱۵ بیمار (۴۵/۵٪) درمان شکست خورد. میانگین FMD در گروه با نتایج درمانی موفق  $19.42 \pm 1.0$ ٪ و در گروه با نتایج ناموفق  $18.57 \pm 1.2$ ٪ بود این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.712$ ).

**نتیجه‌گیری:** در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستی مقاوم به کلومیفن، لتروزول به تنهایی می‌تواند به اندازه لتروزول همراه با گنادوتروپین در تحریک تخمک‌گذاری موثر باشد. بین یافته‌های سونوگرافی داپلر شریان براکیال در گروه لتروزول در ترکیب با گنادوتروپین با لتروزول به تنهایی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

**کلمات کلیدی:** اتساع وابسته به جریان، سندرم تخمدان پلی‌کیستی، گنادوتروپین منوپازی انسانی، لتروزول.

Polycystic Ovary (PCO) وجود دارد.<sup>۲</sup> سندرم تخمدان پلی‌کیستی شایع‌ترین اختلال اندوکراین در زنان و علت ناباروری به دلیل عدم تخمک‌گذاری است.<sup>۳</sup> سندرم تخمدان پلی‌کیستی به صورت عدم تخمک‌گذاری مزمن با طیفی از علل و تظاهرات بالینی تعریف می‌شود که امروزه شامل مقاومت به انسولین و افزایش انسولین و آندروژن‌ها در خون است. شیوع آن در حدود ۶-۵٪ زنان سنین باروری است و ۲۰٪ از علل ناباروری زوجین را به خود اختصاص

می‌دهد.<sup>۱</sup> این بیماری ناهمگون در یک سر طیف با تظاهرات مورفولوژی تخمدان پلی‌کیستی در سونوگرافی لگنی مشخص می‌گردد و در انتهای دیگر طیف علائمی چون چاقی، هیپراندرژیسم، اختلال سیکل قاعدگی و ناباروری به طور منفرد یا توأم بروز می‌نماید.<sup>۳</sup> PCO نتیجه یک اختلال عملکردی در تخمدان است. در این بیماران در مقایسه با زنان طبیعی، سطح متوسط LH سرم بالاتر و سطح FSH پایین‌تر از حد طبیعی است. افزایش مقدار LH سبب افزایش تولید آندروژن‌ها می‌شود. افزایش آندروژن‌ها، فعالیت آنزیم‌های آروماتاز و اثر القایی FSH برای ایجاد گیرنده‌های LH را در فولیکول‌ها مهار می‌کند. لذا فولیکول‌ها دچار آترزی و تخریب گردیده و فولیکول غالب ایجاد نمی‌گردد. اختلالات متابولیکی از جمله افزایش سطح سرمی هورمون‌های LH تستوسترون، انسولین و پرولاکتین در این بیماری شایع است و سلامت زنان مبتلا به PCO در طولانی مدت تحت تاثیر عمیق خود قرار می‌دهد. تظاهرات این سندرم در هنگام بلوغ بروز نموده و تصور می‌شود که با افزایش وزن در هنگام بلوغ در ارتباط باشد.<sup>۳</sup>

استفاده از روش‌های درمانی با بازدهی بیش‌تر و عوارض جانبی کم‌تر جهت بروز باروری از مهم‌ترین اهداف درمان است. یکی از قدیمی‌ترین داروها برای تحریک تخمک‌گذاری کلومیفن سیترات است. این دارو رسپتور استروژن را در هیپوتالاموس بلوک می‌کند و سبب افزایش در ترشح هورمون‌های گنادوتروپین می‌شوند.<sup>۴</sup> در صورتی که انتخاب بیماران صحیح باشد ۸۰٪ آن‌ها پس از مصرف کلومیفن تخمک‌گذاری می‌کنند و ۴۰٪ حامله می‌شوند. به هر حال ۲۵-۲۰٪ بیماران به کلومیفن مقاوم هستند و به این دارو جواب نمی‌دهند.<sup>۵</sup> زمانی شکست درمان با کلومیفن مطرح می‌شود که با حداکثر دوز، تخمک‌گذاری حاصل نشود که این گروه ۲۰-۱۰٪ بیماران مبتلا به PCO را تشکیل می‌دهند.<sup>۱</sup> خط دوم درمان HMG یا pure FSH است. در زنانی که سندرم PCO دارند، حساسیت تخمدان نسبت به تحریک با گنادوتروپین‌ها بالا است و در معرض خطر چندقلوایی و Ovarian Hyper Stimulation Syndrome (OHSS) می‌باشند.<sup>۴</sup> لتروزول (Letrozole) داروی جدیدتری است که به منظور تحریک تخمک‌گذاری استفاده می‌شود. این دارو به جای آثار آنتاگونیستی آثار آگونیستی استروژن بر اندومتر را القا می‌کند و با کاهش اثرات فیدبک منفی مرکزی استروژن سبب القای تخمک‌گذاری

می‌شود. لذا فاقد اثرات ضد استروژنی مستقیم است و بنابراین علاوه بر این که بر موکوس سرویکس اثر منفی ندارد،<sup>۱</sup> باعث افزایش ضخامت اندومتر نیز می‌شود و به دنبال آن اندومتر مناسب، عاملی برای افزایش میزان لانه‌گزینی جنینی و بارداری است. نیمه عمر لتروزول ۴۵ ساعت است که بسیار کوتاه‌تر از کلومیفن می‌باشد و این مسئله باعث شده که شرایط برای تخمک‌گذاری و ارگانوژنز نسبت به کلومیفن مناسب‌تر باشد.<sup>۶</sup> از طرفی لتروزول به‌ندرت بیش از یک فولیکول ایجاد می‌کند، بنابراین خطر چندقلویی و از طرفی خطر تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS) کاهش می‌یابد.<sup>۷</sup> از سوی دیگر گنادوتروپین‌ها می‌توانند بین ۷/۳٪ الی ۳۱/۱٪ باروری موفق ایجاد نمایند.<sup>۸</sup> گنادوتروپین‌ها نیاز به کلومیفن را کاهش داده<sup>۹</sup> و استفاده از آن نیز رایج می‌باشد.<sup>۱۰</sup> استفاده از گنادوتروپین‌ها اثرات جانبی کلومیفن را ندارد. اثراتی مانند کاهش ضخامت اندومتر<sup>۱۲</sup> کاهش جریان خون<sup>۱۳</sup> کاهش تکوین جنین<sup>۱۴</sup> و کاهش نرخ حاملگی<sup>۱۵</sup> بنابراین با توجه به این فواید کارایی آن را همراه با لتروزول با استفاده از اتساع وابسته به جریان (Flow Mediated Dilatation (FMD) در این پژوهش بررسی شود. در صورتی که درمان با لتروزول همراه با HMG و یا به تنهایی سبب افزایش میزان باروری زنان شود می‌تواند گام مثبتی در بهبود نتایج درمانی داشته باشد و راه‌گشای پژوهش‌های بیش‌تر در این زمینه باشد. در این مطالعه با توجه به مطالعه‌های گذشته که در بیماران مبتلا به PCOS، وجود اختلالات اندوتلیال را نشان می‌دهد.<sup>۱۶،۱۷</sup> این اختلال اندوتلیال، می‌تواند روی میزان باروری در زنان مبتلا به PCOD موثر باشد. اختلال اندوتلیال توسط روش‌های گوناگونی قابل بررسی می‌باشد. یکی از این روش‌های بررسی اتساع وابسته به جریان (FMD) می‌باشد که توسط سونوگرافی داپلر از شریان براکیال این بیماران اندازه‌گیری می‌شود، این اندکس در بیماران PCO مختل می‌باشد. اگر این اختلال اندوتلیال در پاسخ به درمان ناباروری موثر باشد، می‌تواند به عنوان یکی از روش‌های بررسی قبل از درمان در بیماران PCOD جهت پیش‌بینی پاسخ به درمان مورد استفاده قرار گیرد و نقش تشخیصی و کلینیکی موثری در درمان این بیماران ایفا خواهد کرد. بنابراین هدف این طرح مقایسه دو روش تحریک تخمک‌گذاری به وسیله لتروزول یا لتروزول همراه با Human Menopausal Gonadotropins (HMG) در بیماران نابارور با سندرم تخمدان پلی‌کیستی مقاوم به کلومیفن سیترات بر اساس یافته‌های سونوگرافی

سونوگرافی شریان براکیال می‌باشد.

می‌گردید سپس بعد از ۳۶-۲۴ ساعت تزریق داخل رحمی اسپرم یا نزدیکی برنامه‌ریزی شده (بر اساس نتیجه PCT) انجام می‌شد. پس از ثبت داده‌ها برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از برنامه SPSS ویراست ۱۸ استفاده شد. اختلاف در مورد متغیرهای پیوسته توسط آزمون One way ANOVA ارزیابی شد و متغیرهای کیفی توسط آزمون  $\chi^2$  و آزمون دقیق Fisher's exact test ارزیابی شد. سطح  $P < 0.05$  به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## روش بررسی

مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور می‌باشد. این طرح پس از تصویب و تایید از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تهران در افراد مراجعه‌کننده به مرکز ناباروری بیمارستان دکتر شریعتی تهران در سال ۱۳۹۰-۱۳۸۹ انجام گرفت.

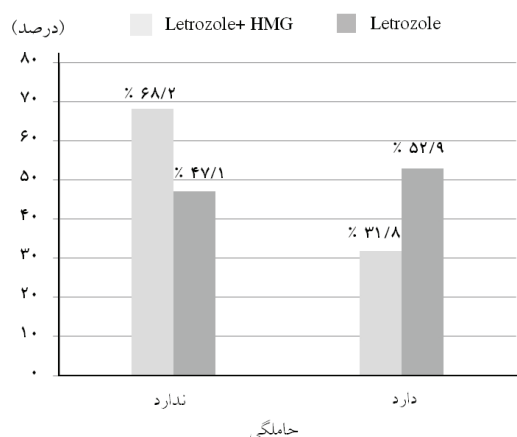
معیارهای ورود به مطالعه عبارت بود از: ۱- سن بین ۲۰-۳۵ داشته باشند. ۲- ناباروری اولیه یا ثانویه داشته باشند. ۳- اندیکاسیون تلقیح داخل رحمی اسپرم (IUI) یا نزدیکی برنامه‌ریزی شده جهت درمان داشته باشند. ۴- عدم پاسخ به درمان با کلومیفن سترات در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک.

معیارهای خروج: وجود موارد زیر ۱- علل ناباروری شامل: انسداد هر دو لوله، آمنوره هیپوتالامیک، نارسایی زودرس تخمدان، ناباروری با علت مردانه شدید یا آزاوسپرمی ۲- بیماری‌های زمینه‌ای نظیر دیابت، مشکلات تیروئید و کلیه ۳- حساسیت دارویی به لتروزول و کلومیفن.

BMI و سن بیماران به عنوان متغیرهای مخدوش‌کننده هم‌تاسازی شدند. به بیماران در مورد طرح پژوهشی آگاهی کافی داده شد و در صورتی که رضایت کتبی خود را اعلام می‌کردند به مطالعه وارد می‌شدند. از بیماران، بررسی وزن، قد و BMI، گنادوتروپین‌ها و FMD، FBS و سونوگرافی ترانس واژینال به عمل آمد. افراد ثبت‌کننده متغیرها که متخصص زنان و رادیولوژی بودند از طرح اطلاع نداشتند. بیماران به طور تصادفی بر اساس برنامه کامپیوتری خلق اعداد تصادفی به دو گروه: ۱- تحت درمان با Letrozole ۲- تحت درمان با Letrozole+ HMG تقسیم شدند. گروه اول داروی لتروزول (Letrofem: Iran Homone Co.) از روز سوم سیکل ماهانه به مدت پنج روز (دو عدد روزانه معادل ۵mg) و گروه دوم داروی لتروزول از روز سوم سیکل قاعدگی به مدت پنج روز (دو عدد روزانه معادل ۵mg) دریافت نمودند و تزریق عضلانی HMG در روزهای هشتم و نهم سیکل قاعدگی انجام شد. در روز ۱۰ سیکل سونوگرافی ترانس واژینال (Medison -Korea-7.5 MH) انجام شده و در صورتی که فولیکول بزرگ‌تر از ۱۵mm بود آمپول HCG 10.000 تزریق عضلانی

## یافته‌ها

در مجموع ۵۹ نفر با داده‌های کامل ثبت شدند که ۳۳ نفر (۵۵/۹٪) در گروه Letrozole+ HMG و ۲۶ نفر (۴۴/۱٪) در گروه لتروزول قرار گرفتند. ۴۴ بیمار (۷۴/۶٪) مصرف متفورمین نداشتند. در ۱۳ بیمار (۲۲٪) کبد چرب دیده شد و تنها سه بیمار (۵/۱٪) دیابت داشتند. نتایج درمان در گروه لتروزول در ۱۵ بیمار (۵۷/۷٪) موفق و در ۱۱ بیمار (۴۲/۳٪) شکست خورد در ارتباط با گروه Letrozole+ HMG در ۱۸ بیمار (۵۴/۵٪) درمان موفق و در ۱۵ بیمار (۴۵/۵٪) درمان شکست خورد. میانگین سن در مطالعه حاضر  $26/93 \pm 5$  سال و میانگین BMI در جمعیت پژوهش شده  $26/8 \pm 4/3$  بود. گروه‌ها از نظر سن و BMI با هم تفاوت معنی‌دار نداشتند ( $P > 0.05$ ) میانگین FMD در جمعیت مورد مطالعه  $19/4 \pm 8/5$ ٪ و



نمودار-۱: مقایسه نتایج درمانی در گروه لتروزول با گروه لتروزول + HMG در ایجاد حاملگی

و بدون PCO امکان‌پذیر نمی‌سازد و قضاوت را در مورد دقت بررسی اولتراسوند براکیال دشوار می‌سازد. اما با وجود گزارشات قبلی و همچنین موارد ضد و نقیض مقالات در این زمینه این اختلاف معنی‌دار نبود. دوم: میزان تحریک تخمک‌گذاری در گروه لتروزول و گروه لتروزول همراه HMG نیز معنی‌دار نبود و به بیانی دیگر HMG باعث افزایش بیش‌تر موفقیت در تخمک‌گذاری نشده است و استفاده از هر دو شیوه نتایج مشابهی را به وجود آورد. این امر نیز می‌تواند در نتایج مشابه FMD در هر دو گروه موثر باشد. بعضی مقالات مانند Orio در ۲۰۰۴ و Wenner در ۲۰۱۱ و Kravariti در ۲۰۰۵ اختلاف آندوتلیال را در PCOS مطرح می‌نمایند.<sup>۱۷، ۲۱، ۲۰</sup> اما در بعضی مقالات دیگر مانند Peretz و Beckman در ۲۰۰۷ و Mather در ۲۰۰۱ عدم اختلال عروقی را در PCO<sup>۲۴-۲۲</sup> گزارش داده‌اند. به هر حال بحث بر سر این موضوع در مقالات مختلف مورد بحث است. گزارشاتی نیز مبنی بر ارتباط FMD با سطوح تستوسترون وجود دارد.<sup>۲۸، ۲۹</sup> که پیشنهاد دهنده اثرات آندروژن بر آترواسکلروز می‌باشد در کنار آن مطالعه‌هایی هستند که این همراهی را تایید نمی‌کنند.<sup>۳۰، ۲۵</sup> و حتی درمان با تستوسترون را منجر به بهبود عملکرد آندوتلیال در زنان یائسه می‌دانند.<sup>۳۱</sup> مقایسه ضخامت آندومتر در گروه لتروزول با گروه HMG + Letrozole توسط سونوگرافی افزایش ضخامت آندومتر در لانه‌گزینی و باروری مسئله‌ای مهم می‌باشد. ضخامت آندومتر در گروه کنترل  $1.3 \pm 0.8$  و در گروه بیماران  $3.5 \pm 0.9$  بود به عبارتی ضخامت آندومتر در گروه بیش‌تر بود. ضخامت آندومتر در مطالعه Mitwally<sup>۳۲</sup>  $1.0 \pm 0.8$  و در مطالعه Al-omvani<sup>۳۳</sup>  $2.8 \pm 0.8$  و در مطالعه Atay<sup>۳۴</sup>  $4.8 \pm 0.8$  و مطالعه Badway<sup>۳۵</sup>  $1.8 \pm 0.8$  در مطالعه‌های Elnashar<sup>۳۶</sup>  $2.1 \pm 0.1$  گزارش شده است. بنابراین در این نگاه درمان ما همگام و حتی موفق‌تر از مطالعه‌های قبلی می‌باشد. شایان ذکر است که در اکثر مطالعه‌های بالا به جز مطالعه Badaway آن‌ها از لتروزول در دوز ۲/۵mg استفاده کرده اما دوز مطالعه ما ۵mg بود که حاکی از افزایش ضخامت آندومتر می‌باشد. بعضی مطالعه‌های قبلی مانند Orio در ۲۰۰۴ و Diamanti-Kandarakis و Meyer در ۲۰۰۵ حجم نمونه مشابه یا حتی کم‌تر از مطالعه ما داشتند.<sup>۲۸، ۲۵، ۱۷</sup> قدرت آزمون در حجم نمونه ما  $0.05 < P$  در نظر گرفته شده بود که این مقدار برای نشان دادن ۴٪ تفاوت در FMD بین گروه بیماران و گروه کنترل کافی می‌باشد و قدرت آزمون برای ارزیابی اثرات HMG نیز کافی بوده است.

میانگین ضخامت آندومتر در جمعیت مورد مطالعه  $3 \pm 0.5$  بود. میانگین FMD در گروه لتروزول  $1.19 \pm 0.3$  و در گروه Letrozole+ HMG  $1.18 \pm 0.9$  بود این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.823$ ). میانگین FMD در گروه با نتایج درمانی موفق ( $P=0.001$ ) بود این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.712$ ). ضخامت آندومتر در گروه لتروزول  $1.3 \pm 0.8$  و در گروه لتروزول همراه با HMG  $3.5 \pm 0.9$  بود. ضخامت آندومتر در گروه موفق  $1.3 \pm 0.8$  و در گروه ناموفق  $3.9 \pm 0.9$  بود این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.060$ ). میانگین FMD در گروه با موفقیت در حاملگی  $1.18 \pm 0.9$  و در گروه با نتایج ناموفق در حاملگی  $2.1 \pm 0.5$  بود این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.202$ ). مقایسه نتایج درمانی در گروه لتروزول با گروه HMG + Letrozole در ایجاد حاملگی در نمودار ۱ آمده است.

## بحث

Flow Mediated Dilatation (FMD) یک شیوه غیر تهاجمی اولتراسوند است و تکنیک مفیدی برای ارزیابی سیستم عملکرد آندوتلیال می‌باشد.<sup>۱۸</sup> اساس FMD در ارزیابی دیلاتاسیون سرخرگ براکیال در اثر ایسکمی شریان براکیال می‌باشد که پس از مسدود شدن خون‌رسانی، به علت ترشح نیتریک اکسید توسط اندوتلیوم و انبساط ماهیچه‌های صاف رگ دیلاتاسیون عروق اتفاق افتاده و میزان آن سنجیده می‌شود.<sup>۱۹</sup> مقایسه نتایج درمانی در گروه لتروزول با گروه HMG + Letrozole توسط اثر PCOS بر اختلال آندوتلیال مورد بحث است در مطالعه حاضر FMD خانم‌های که درمان PCOS آن‌ها موفق بود  $1.19 \pm 0.9$  و در خانم‌های با PCOS که به درمان جواب ندادند، میزان FMD آن‌ها  $1.18 \pm 0.9$  توسط رادیولوژیست ارزیابی گردید. این اعداد نشان‌دهنده FMD کم‌تر در افراد ناموفق در درمان بودند اما این تمایل به کاهش از نگاه آماری اختلاف معنی‌دار نداشت. بنابراین می‌توان اظهار کرد احتمالاً درمان ما اثر معنی‌داری بر عملکرد عروق که توسط سیستم اولتراسوند قابل ارزیابی باشد نگذاشته است. در بحث بر این نتیجه توجه به دو نکته لازم است. اول: عدم وجود گروه سالم یا فاقد PCO در مطالعه ارزیابی تفاوت FMD را در گروه با

همتاسازی متغیر مخدوش‌کننده سن در پژوهش: در مطالعه حاضر میانگین سن در گروه کنترل  $26/15 \pm 30$  سال و در گروه بیماران  $27/70 \pm 5/06$  سال بود که این دو گروه از لحاظ سن همتاسازی شده و تفاوت معنی‌داری با هم نداشتند به‌علاوه BMI گروه بیماران  $26/76 \pm 4/41$   $kg/m^2$  و گروه کنترل  $26/72 \pm 4/43$   $kg/m^2$  بوده که از لحاظ وزن و حجم توده بدنی نیز دو گروه همتاسازی شده بودند. مقالاتی مانند Meyer در ۲۰۰۵ و Baysoy در ۲۰۰۶ و Requena در ۲۰۰۸ وجود دارد که از کاهش FMD مرتبط با افزایش سن در زنان مبتلا به PCO خبر می‌دهد.<sup>۲۶،۳۸،۳۹</sup> این مسئله نیز در پژوهش ما رد می‌شود چرا که سن دو گروه مشابه هستند و نقش مخدوش‌کنندگی سن و BMI با همتاسازی نمونه‌ها از بین رفته است.

اثر چاقی در اختلال عملکرد آندوتلیال در PCOS: مطالعه‌های Rotterdam در ۲۰۰۴ و Mather در ۲۰۰۱ همراهی چاقی در PCOS را با اختلال عملکرد آندوتلیال نشان می‌دهد.<sup>۱۸،۲۴</sup> این مسئله در مطالعه‌های Orio و Tarkun در ۲۰۰۴ و Kravariti در ۲۰۰۵ مورد بحث است.<sup>۱۷،۲۱،۲۷</sup> اما در مطالعه ما از جهت BMI دو گروه همتاسازی شده بودند و شاید به این علت FMD در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. Meyer افزایش اختلالات آندوتلیال توسط FMD را در زنان چاق با PCOS مشاهده کرد.<sup>۲۵،۲۶</sup> مطالعه‌های دیگری وجود دارد که همراهی اختلال FMD را در زنان مبتلا به PCO چاق و طبیعی نشان می‌دهند.<sup>۱۷،۲۱،۲۷،۲۸</sup> مقایسه نتایج درمانی در گروه لتروزول با گروه Letrozole+ HMG در تحریک تخمک‌گذاری در کل افراد مورد مطالعه ۳۳ بیمار (۵۵/۹٪) دارای نتایج موفق و ۲۶ بیمار (۴۴/۱٪) دچار شکست درمان شدند. در افراد با استفاده از HMG به همراه لتروزول میزان موفقیت ۵۴/۵٪ یعنی ۱۸ نفر از ۳۳ نفر و در گروه لتروزول ۵۷/۷٪ یعنی ۱۵ نفر از ۲۶ نفر بوده است این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

مطالعه‌های Gregoriou و Baysoy در ۲۰۰۶ و ۲۰۰۷ نشان می‌دهد که مصرف لتروزول در مقایسه با گنادوتروپین‌ها مقرون به صرفه‌تر، ساده و مناسب و رضایت‌بخش‌تر برای بیماران می‌باشد.<sup>۳۷،۳۸</sup> لتروزول به اثرات آنتی‌استروژنیک کلومیفن را در ارگان‌های تولیدمثلی مانند ضخیم شدن دهانه رحم و جلوگیری از عبور اسپرم ندارد این دارو مهارکننده آروماتاز بوده و سطح استروژن محیطی را پایین می‌آورد و بدین ترتیب می‌توان از اثرات آنتی‌استروژنیک آن بر

تخمک‌گذاری استفاده کرد.<sup>۳۹</sup> در مطالعه حاضر گروه لتروزول در مقایسه Letrozole+ HMG در تحریک تخمک‌گذاری و FMD ارتباط معنی‌داری نشان نداد. مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۷ توسط Quintero انجام شد که لتروزول را در مقایسه با گنادوتروپین بر نرخ حاملگی مورد بررسی قرار داد و به نتایج بهتر گنادوتروپین در مقایسه با لتروزول رسید اما وی در مقاله خود خاطر نشان می‌نماید که میزان حاملگی در جمعیت با لتروزول به اندازه کافی مفید می‌باشد.<sup>۴۰</sup>

البته برای بررسی میزان حاملگی در جمعیت پی‌گیری پژوهش حاضر توصیه می‌شود. Healey و Bedaiwy نیز ترکیب دارو را توصیه می‌کنند.<sup>۴۱،۴۲</sup> در مطالعه School craft در درمان IVF تفاوت در نرخ حاملگی با دو شیوه معنی‌دار بوده و ۵۲٪ در گروه FSH و ۳۷٪ در گروه لتروزول به همراه FSH گزارش شده است.<sup>۴۳</sup> در مطالعه ما سه بیمار دیابتی وجود داشت که در گروه لتروزول قرار گرفته بودند و درمان دو نفر آن‌ها با شکست و یک بیمار با موفقیت همراه بود میزان FMD آن‌ها  $19/11 \pm 6/98$ ٪ بود. بنابراین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستی مقاوم به کلومیفن لتروزول به تنهایی می‌تواند به اندازه لتروزول همراه با گنادوتروپین در تحریک تخمک‌گذاری موثر باشد و با توجه به بیش‌تر بودن ضخامت آندومتر در گروه Letrozole+ HMG حتی به میزان اندک در خصوص بیماران که درگیر اثرات جانبی ضد استروژنی کلومیفن هستند قابل توجه است. در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستی مقاوم به کلومیفن لتروزول به تنهایی می‌تواند به اندازه لتروزول همراه با گنادوتروپین در تحریک تخمک‌گذاری موثر باشد.

بین یافته‌های سونوگرافی داپلر شریان براکیال در گروه لتروزول در ترکیب با گنادوتروپین با لتروزول به تنهایی تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. میانگین ضخامت آندومتر در گروه Letrozole+ HMG از گروه لتروزول بیش‌تر بود ولی این برتری از نظر آماری معنی‌دار نبود. در کل افراد مورد مطالعه ۳۳ بیمار (۵۵/۹٪) دارای نتایج موفق و ۲۶ بیمار (۴۴/۱٪) دچار شکست درمان شدند. در افراد با استفاده از Letrozole+ HMG میزان موفقیت ۵۴/۵٪ یعنی ۱۸ نفر از ۳۳ نفر و در گروه لتروزول ۵۷/۷٪ یعنی ۱۵ نفر از ۲۶ نفر بوده است این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. با توجه به بیش‌تر بودن ضخامت آندومتر در گروه Letrozole+ HMG حتی به میزان اندک در خصوص بیماران که درگیر اثرات جانبی ضد استروژنی کلومیفن هستند قابل توجه

تخمک‌گذاری در فرد نابارور بر اساس یافته‌های سونوگرافی شریان پراکیال<sup>۱۱</sup> دوره دستبازی رشته زنان و زایمان می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا و با کد ۸۵۵ سال ۱۳۹۰ ثبت شد.

است. با توجه به عدم تفاوت در تخمک‌گذاری، عدم تفاوت در حاملگی و عدم تفاوت در FMD نیز دور از انتظار نیست. سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه "مقایسه دو روش تحریک

## References

1. Speroff L, Fritz M, editors. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; p. 1097-132.
2. Buckley MM, Goa KL. Tamoxifen. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use. *Drugs* 1989;37(4):451-90.
3. Balen A. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels? *Lancet* 1999;354(9183):966-7.
4. Kettel LM, Roseff SJ, Berga SL, Mortola JF, Yen SS. Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1993;59(3):532-8.
5. Franks S, Adams J, Mason H, Polson D. Ovulatory disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Obstet Gynaecol* 1985;12(3):605-32.
6. Bao SH, Sheng SL, Peng YF, Lin QD. Effects of letrozole and clomiphene citrate on the expression of HOXA10 and integrin alpha v beta 3 in uterine epithelium of rats. *Fertil Steril* 2009;91(1):244-8
7. Topipat C, Choktanasiri W, Jultanas R, Weerakiet S, Wongkularb A, Rojanasakul A. A comparison of the effects of clomiphene citrate and the aromatase inhibitor letrozole on superovulation in Asian women with normal ovulatory cycles. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(3):145-50.
8. Guzik DS, Carson SA, Coutifaris C, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Steinkampf MP, et al. Efficacy of superovulation and intrauterine insemination in the treatment of infertility. National Cooperative Reproductive Medicine Network. *N Engl J Med* 1999;340(3):177-83.
9. Kemmann E, Jones JR. Sequential clomiphene citrate-metoprolol therapy for induction or enhancement of ovulation. *Fertil Steril* 1983;39(6):772-9.
10. Jarrell J, McInnes R, Cooke R, Arronet G. Observations on the combination of clomiphene citrate-human menopausal gonadotropin-human chorionic gonadotropin in the management of anovulation. *Fertil Steril* 1981;35(6):634-7.
11. Lu PY, Chen AL, Atkinson EJ, Lee SH, Erickson LD, Ory SJ. Minimal stimulation achieves pregnancy rates comparable to human menopausal gonadotropins in the treatment of infertility. *Fertil Steril* 1996;65(3):583-7.
12. Fujii S, Fukui A, Fukushi Y, Kagiya A, Sato S, Saito Y. The effects of clomiphene citrate on normally ovulatory women. *Fertil Steril* 1997;68(6):997-9.
13. Hsu CC, Kuo HC, Wang ST, Huang KE. Interference with uterine blood flow by clomiphene citrate in women with unexplained infertility. *Obstet Gynecol* 1995;86(6):917-21.
14. Laufer N, Pratt BM, DeCherney AH, Naftolin F, Merino M, Markert CL. The in vivo and in vitro effects of clomiphene citrate on ovulation, fertilization, and development of cultured mouse oocytes. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(6):633-9.
15. Ransom MX, Doughman NC, Garcia AJ. Menotropins alone are superior to a clomiphene citrate and menotropin combination for superovulation induction among clomiphene citrate failures. *Fertil Steril* 1996;65(6):1169-74.
16. Carmina E, Orio F, Palomba S, Longo RA, Cascella T, Colao A, et al. Endothelial dysfunction in PCOS: role of obesity and adipose hormones. *Am J Med* 2006;119(4):356.e1-6.
17. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, De Simone B, Di Biase S, Russo T, et al. Early impairment of endothelial structure and function in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(9):4588-93.
18. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.
19. Kazmierski M, Michalewska-Włodarczyk A, Krzych LJ, Tendera M. Diagnostic value of flow mediated dilatation measurement for coronary artery lesions in men under 45 years of age. *Cardiol J* 2010;17(3):288-92.
20. Wenner MM, Taylor HS, Stachenfeld NS. Endothelin B receptor contribution to peripheral microvascular function in women with polycystic ovary syndrome. *J Physiol* 2011;589(Pt 19):4671-9.
21. Kravariti M, Naka KK, Kalantaridou SN, Kazakos N, Katsouras CS, Makrigrannakis A, et al. Predictors of endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5088-95.
22. Beckman JA, Goldfine AB, Dunaif A, Gerhard-Herman M, Creager MA. Endothelial function varies according to insulin resistance disease type. *Diabetes Care* 2007;30(5):1226-32.
23. Peretz A, Leotta DF, Sullivan JH, Trenga CA, Sands FN, Aulet MR, et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. *BMC Cardiovasc Disord* 2007;7:11.
24. Mather K, Anderson TJ, Verma S. Insulin action in the vasculature: physiology and pathophysiology. *J Vasc Res* 2001;38(5):415-22.
25. Meyer C, McGrath BP, Teede HJ. Overweight women with polycystic ovary syndrome have evidence of subclinical cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5711-6.
26. Meyer C, McGrath BP, Cameron J, Kotsopoulos D, Teede HJ. Vascular dysfunction and metabolic parameters in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(8):4630-5.
27. Tarkun I, Arslan BC, Cantürk Z, Türemen E, Sahin T, Duman C. Endothelial dysfunction in young women with polycystic ovary syndrome: relationship with insulin resistance and low-grade chronic inflammation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(11):5592-6.
28. Diamanti-Kandarakis E, Alexandraki K, Protogerou A, Piperi C, Papamichael C, Aessopos A, et al. Metformin administration improves endothelial function in women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2005;152(5):749-56.
29. Paradisi G, Steinberg HO, Hempfling A, Cronin J, Hook G, Shepard MK, et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;103:1410-15.
30. Mather KJ, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1851-6.

31. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath B, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endotheliumdependent and -independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158-61.
32. Mitwally MFM, Casper RF. Single dose administration of the aromatase inhibitor, letrozole: a simple and convenient effective method of ovulation induction. *Fertil Steril* 2001;76(Suppl 1):S94-S95.
33. Al-Omari WR, Sulaiman WR, Al-Hadithi N. Comparison of two aromatase inhibitors in women with clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):289-91.
34. Atay V, Cam C, Muhcu M, Cam M, Karateke A. Comparison of letrozole and clomiphene citrate in women with polycystic ovaries undergoing ovarian stimulation. *J Int Med Res* 2006;34(1):73-6.
35. 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(3):849-52.
36. Elnashar A, Fouad H, Eldosoky M, Saeid N. Letrozole induction of ovulation in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome may not depend on the period of infertility, the body mass index, or the luteinizing hormone/follicle-stimulating hormone ratio. *Fertil Steril* 2006;85(2):511-3.
37. Gregoriou O, Vlahos NF, Konidaris S, Papadias K, Botsis D, Creatsas GK. Randomized controlled trial comparing superovulation with letrozole versus recombinant follicle-stimulating hormone combined with intrauterine insemination for couples with unexplained infertility who had failed clomiphene citrate stimulation and intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2008;90(3):678-83.
38. 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.
39. 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):571-82.
40. Quintero RB, Urban R, Lathi RB, Westphal LM, Dahan MH. A comparison of letrozole to gonadotropins for ovulation induction, in subjects who failed to conceive with clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2007;88(4):879-85.
41. Healey S, Tan SL, Tulandi T, Biljan MM. Effects of letrozole on superovulation with gonadotropins in women undergoing intrauterine insemination. *Fertil Steril* 2003;80(6):1325-9.
42. 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):2838-44.
43. Schoolcraft WB, Surrey ES, Minjarez DA, Stevens JM, Gardner DK. Management of poor responders: can outcomes be improved with a novel gonadotropin-releasing hormone antagonist/letrozole protocol? *Fertil Steril* 2008;89(1):151-6.

## Comparing two ovulation induction methods by brachial artery ultrasonography in infertile women with polycystic ovary syndrome

Lili Safdarian M.D.<sup>1</sup>  
Nooshafarin Satari Dibazar  
M.D.<sup>1\*</sup>  
Arash Ahmadzadeh M.D.<sup>2</sup>  
Batool Ghorbani yekta Ph.D.<sup>3</sup>

1- Department of Gynecology,  
Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

2- Department of Radiology,  
Shariati Hospital, Tehran  
University of Medical Sciences,  
Tehran, Iran.

3- Department of Physiology,  
Tehran Medical Branch Islamic  
Azad University, Tehran, Iran.

\* Corresponding author: Department of  
Gynecology, Shariati Hospital, Jalal Al  
Ahmad High way, Karegar Ave.,  
Keshavarz Blvd., Tehran, Iran.  
Tel: +98- 21- 88021834  
E-mail: nooshin\_diba@yahoo.com

### Abstract

Received: February 18, 2012 Accepted: April 21, 2012

**Background:** Endothelial dysfunction can influence fertility rate in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) as flow mediated dilatation (FMD) is impaired in patients with the disease. The aim of this study was to compare two methods of ovulation induction by letrozole or letrozole plus human menopausal gonadotropins (HMGs) in infertile women with PCOS who were resistant to clomiphene citrate based on brachial artery ultrasound findings.

**Methods:** In this double-blind randomized clinical trial, 59 infertile women who had the inclusion criteria for PCOS were evaluated in the Infertility Clinic of Shariati Hospital in Tehran, Iran in 2010-2011. The patients were assigned to two letrozole and letrozole plus HMG groups and were evaluated for FMD in the brachial artery by transvaginal ultrasonography. Later, the values were recorded and analyzed statistically.

**Results:** In the letrozole group, infertility treatment was successful in 15 (57.7%) but it failed in 11 (42.3%) patients. In letrozole plus HMG group, the treatment was successful in 18 (54.5%) while it failed in 15 (45.5%) patients. The mean FMD values in the groups with successful and unsuccessful treatment results were  $19.42 \pm 10\%$  and  $18.57 \pm 7.2\%$ , respectively, but the difference was not statistically significant ( $P=0.712$ ). Moreover, the average endometrial thickness in groups with successful and unsuccessful treatment results were  $8.4 \pm 1.3$  mm and  $9.8 \pm 3.9$  mm, respectively but the difference was not significant either ( $P=0.06$ ).

**Conclusion:** In infertile women with polycystic ovary syndrome that are resistant to clomiphene, letrozole or letrozole combined with gonadotropin can be equally effective for ovulation induction.

**Keywords:** flow mediated dilatation, human menopausal gonadotropins, letrozole, polycystic ovary syndrome.