

Polikistik over sendromlu infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda letrozolün kullanımı

The use of letrozole for ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome

Ercan M. Aygen,

Prof., MD.
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,
aygene@erciyes.edu.tr

Züleyha Güzel,

MD.
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,

Tuncay Özgün,

Asst. Prof., MD.
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,
mtozgun@erciyes.edu.tr

Tolga Atakul,

MD,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,
atakultolga@hotmail.com

Yılmaz Şahin,

Prof., MD.
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,
ysahin@erciyes.edu.tr

This manuscript can be downloaded from the webpage:
[http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29\(3\):195-200.pdf](http://tipdergisi.erciyes.edu.tr/download/2007;29(3):195-200.pdf)

Submitted : November 2, 2006
Revised : April 17, 2007
Accepted : May 25, 2007

Corresponding Author:

Ercan M. Aygen
Department of Obstetrics and Gynecology,
Erciyes University Medical Faculty,
38039, Kayseri, Turkey

Telephone : +90 352 4374901 - 21503
E-mail : aygene@erciyes.edu.tr

Özet

Amaç: Polikistik over sendromlu infertil kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda metformin ile letrozol kombinasyonu, yalnız letrozol ve yalnız klomifen sitrat kullanımının karşılaştırılması.

Materyal ve metod: Mart 2004 - Kasım 2005 tarihleri arasında Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine infertilite şikayeti ile başvuran polikistik over sendromlu 15 gönüllü hasta üzerinde yapıldı. Hastalar 3 gruba randomize edildi. Grup I' deki hastalara altı ay metformin tedavisinin ardından metformine ek olarak 3-7. günlerde 2,5 mg letrozol, grup II' deki hastalara siklusun 3-7. günlerinde 2,5 mg/gün letrozol, grup III' teki hastalara siklusun 3-7. günlerinde 100 mg/gün klomifen sitrat ile altı ay ovulasyon indüksiyonu uygulandı.

Bulgular: Endometrial kalınlık klomifen sitrat grubunda letrozol+metformin ve letrozol grubuna göre anlamlı şekilde ince bulundu. hCG günü serum E₂ değeri klomifen sitrat grubunda yüksek bulunurken ovulasyon ve gebelik oranları her üç grupta benzerdi. Letrozol+metformin grubuyla letrozol grubunun tüm sonuçları benzerdi.

Sonuç: Polikistik over sendromlu infertil hastalardaki ovulasyon indüksiyonunda letrozol faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: **Klomifen; Letrozol; Metformin; Polikistik over sendromu.**

Abstract

Purpose: To compare the effects of letrozole, clomiphene citrate and metformin plus letrozole on ovulation induction in infertile women with polycystic ovarian syndrome.

Study design: Prospective, randomized clinical study

Material and method: This study was conducted on 15 patients with polycystic ovarian syndrome, who admitted to infertility clinic of Erciyes University, Faculty of Medicine between March 2004 and November 2005. Patients were randomized into three treatment groups. In group 1, continuous metformin was used at the dose of 850mg/tid/day for six months; afterwards, daily 2.5mg letrozole between 3 and 7 days of the menstrual cycle was added to the metformin therapy. Group 2 patients received only daily 2.5mg letrozole between days 3 and 7 of the menstrual cycle and group 3 patients received daily 100mg clomiphene citrate only between days 3 and 7 of the menstrual cycle. The patients were treated until either a pregnancy occurred, or six cycles were reached without pregnancy.

Results: There were five patients in group 1, five women in group 2 and five women in group 3. Endometrial thickness of patients treated with clomiphene citrate (6.8±0.5) was only significantly thinner when compared to those with the letrozole only (10.4±1.4) and letrozole plus metformin groups (9.6±1.3). Serum estradiol on the day of hCG administration was significantly higher in the clomiphene citrate group.

Conclusion: Letrozole may have a beneficial effect on ovulation induction in patients with polycystic ovarian syndrome.

Key Words: **Clomiphene; Letrozole; Metformin; Polycystic ovary syndrome.**

Giriş

Polikistik over sendromu (PKOS), doğurganlık yaşındaki kadınlarda %5-10 oranında görülen ve bu yaş grubundaki kadınlarda en sık gözlenen hormonal bozukluktur (1,2). PKOS' a bağlı infertilitede esas bozukluğun anovulasyon olduğu düşünülmektedir (3,4).

İnsülin direncinin (İD) PKOS patofizyolojisinde anahtar bir rol oynadığı ve hiperinsülinemi ile anovulasyon arasındaki ilişki tespit edildikten sonra tedavide insülinin kan konsantrasyonlarının azaltılması önem kazanmıştır. Kilo kaybını başaramayan obez hastalar ya da normal kilolu olup İD olan hastalarda metformin gibi insülin duyarlılığını artırıcı ajanlar kullanılabilir.

Antiöstrojenik bir ajan olan klomifen sitrat PKOS' ta ovulasyon indüksiyonunda (Oİ) ilk tercih edilecek ajandır. PKOS' lu kadınlarda klomifen sitrat kullanımı ile %75-80 oranında ovulasyon olurken bunların yalnızca %30-40' ında gebelik oluşmaktadır (5,6). Bununla birlikte PKOS' lu kadınların %20-25' i klomifen sitrata dirençlidir ve ovulasyon olmaz (5,7). Dahası klomifen sitrat tedavisinden sonra oluşan gebeliklerde abortus oranı beklenenden daha yüksektir. Bu durumun klomifen sitratın başta servikal mukus ve endometriyum üzerine olan periferik antiöstrojenik etkilerine bağlı olduğu düşünülmektedir (6).

Aromataz enzimi östrojen üretimindeki son basamağı katalize eder (8). Menstruel siklusun erken döneminde aromataz inhibitörlerinin (Aİ) kullanımı ile hipotalamopituitar aksta östrojenin negatif feedback etkisi bloke edilir. Böylece gonadotropin (Gn) sentezi artarak ovaryan foliküllerde stimülasyon meydana gelir. Klomifen sitrattan farklı olarak östrojen reseptörlerinde down regülasyon yapmaz. Aİ' lerin yarı ömürleri klomifen sitrattan kısa olduğu için vücuttan hızla atılırlar (6,9). Östrojen reseptörlerinde azalma olmadığı için klomifen sitratta görülen östrojenin hedef dokularındaki yan etki oluşumu beklenmez. Yine reseptörlerde azalma yapmadığı için normal santral feed back mekanizması sağlam kalır, sonuçta tek dominant folikül ve monoovulasyon meydana gelir. Bu yüzden çok sıkı folikül takibi gerektirmeyebilir. Oİ için en sık kullanılan Aİ letrozoldür (7).

Bu çalışmanın amacı PKOS' lu infertil hastalarda Oİ' de letrozol, klomifen sitrat ya da metformin ile letrozol kombinasyonunun ovulasyon ve gebelik oranları üzerine olan etkilerini ve tedavi grupları arasında human karyonik gonadotropin (hCG) günü serum östradiol (E₂) değerleri ve endometriyal kalınlık açısından farklılık olup olmadığını araştırmaktır.

Yöntem ve Gereç

Bu çalışma Mart 2004 - Kasım 2005 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi (EÜTF) Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İnfertilite polikliniğine infertilite şikayeti ile müracaat eden PKOS' lu 15 gönüllü hasta üzerinde yapıldı. Çalışma öncesi EÜTF' den etik kurul onayı ve her hastaya çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş onam alındı.

Hastalara PKOS tanısı "2003 Rotterdam Concensus Conference on PCO" (ESHRE ASRM) kriterlerine göre koyuldu (1). Bu kriterler;

I. Menstruel düzensizlik (oligo/amenore)

II. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm
Klinik hiperandrojenizm: Hirsutizm, akne, yağlı cilt, alopesi, virilizasyon bulguları (ses kalınlaşması, kas kitlesinde artış, meme atrofisi, libido artışı, kliteromegali)
Biyokimyasal hiperandrojenizm: serum androjen düzeylerinden herhangi birinin veya birkaçının normal laboratuvar referanslarına göre daha yüksek olması (DHEAS>6300 ng/ml, Androstenedion >3 ng/ml, Serbest Testosteron >3,9 pg/ml, Total Testosteron >80 ng/dl).

III. Ultrasonografik olarak polikistik over morfolojisi (bir overde 12 adet veya daha fazla 2-9mm çapında folikül bulunması ve/veya over hacminin 10cm³ 'ün üzerinde olması).

Çalışma öncesi hastaların yaşları, tıbbi öyküleri, daha önce geçirdiği operasyonlar, daha önce aldığı tedaviler, infertilite öyküleri, boyları, kiloları, adet düzenleri, hirsutizm skorları, jinekolojik muayeneleri, bazal hormon seviyeleri, aile anamnezleri, eşlerinin ürolojik muayeneleri ve spermiyogramları infertil hasta takip formlarına kaydedildi. PKOS' a bağlı anovulasyon dışında herhangi bir infertilite sebebi saptanan hastalar çalışmaya alınmadı.

Tüm bu testlerden sonra üç gruba randomize edilen hastalardan Grup I' deki hastalara başlangıç testlerinden sonra altı ay sadece günde 3 kez 850 mg dozunda metformin (Glukofen Retard 850 mg, İlsan İltaş) başlandı. Hastaların iki ayda bir karaciğer ve böbrek fonksiyonları değerlendirildi. Bu altı ay sonunda kandan β - hCG bakılarak gebelik olmayan hastalara metformine ilaveten adetlerinin 3-7. günlerinde 2,5 mg/gün ile en fazla altı siklus Oİ uygulandı. Grup II' deki hastalara letrozol (Femara tb 2,5 mg; Novartis; 2,5mg/gün) ve grup III' teki hastalara klomifen sitrat (Klomen tb 50 mg; Koçak;

100mg/gün) ile adet 3-7.günleri arası Oİ uygulandı. Hastalar letrozolü ve klomifeni spontan veya MPA (Farlutal tb 5 mg, Dilpa) ile indüklenmiş menstruel sikluslarının 3-7. günleri arasında kullandılar.

Siklusun takibi Tv-USG ile yapıldı. Tüm hastalara siklusun 3. günü bazal USG bakıldı. USG de uterus, endometriyum ve overler değerlendirildi. Eğer overlerde 10 mm' den büyük folikül varsa o siklus iptal edildi. Takiplerde 18mm ve üzeri en az bir dominant folikül tespit edildiğinde ovulasyonu tetiklemek için 10.000 IU hCG (Pregnyl 5000 IU/amp. 1x2, Organon) i.m. olarak yapıldı. Hastalara hCG uygulamasını takiben 24. saatten itibaren üç kez gūnaşırı koitus yapmaları söylendi. Tüm hastaların hCG günü E₂ seviyeleri ölçülerek, endometriyum kalınlıkları kaydedildi. hCG uygulamasından 7-8 gün sonra serum P seviyesine bakılarak 5ng/ml ve üzerinde ise ovulasyon olduğu kabul edildi. hCG uygulama gününü takiben 14. günde beklenen menstruel kanama olmadığında serum β hCG değeri ölçüldü. 10 IU üzerinde β hCG değeri olan hastalar haftalık USG takibine alınarak izlendi. Gebelik gelişmeyen hastalarda spontan mensi ya da MPA ile indüklenen adet kanamasını takiben bir sonraki siklusa geçildi.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 11.5 yazılımı kullanıldı. Nicel veriler ortalama ± standart sapma (x±s.d.) olarak tanımlandı. Nicel veriler için ikiden fazla grup tek yönlü Anova testi ile karşılaştırıldı. Hangi grubun farklı olduğu ise Scheffé prosedürü kullanılarak saptandı. Sayısal yetersizliği olan gruplarda ise Kruskal - Wallis varyans analizi kullanıldı. Nitel verilerin dağılımı ise % (yüzde) olarak tanımlandı. Gruplar arasındaki farklılığa Chi - Square (x²) testi kullanılarak bakıldı. İstatistiksel analizlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Bu çalışmada Grup I (letrozol + metformin)' deki beş hastaya 20 (%29,8), grup II (letrozol)' deki beş hastaya 23 (%34,3) ve grup III (klomifen sitrat)' teki beş hastaya ise 24 (%35,8) olmak üzere toplam 67 tedavi siklusu uygulandı. Her üç grubun yaş, infertilite süresi, vücut kütle indeksi (VKİ), over volümleri, serbest androjen indeksi (SAİ), Ferriman - Gallwey skoru (FGS) ve bazal hormonal değerleri benzerdi (Tablo I).

hCG günü serum ortalama E₂ miktarı Grup III' te grup I ve II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (grup I' de 179,6±58,1; grup II' de 188,5±63,1 iken grup

III' te 351,7±134,5) (P<0,001). hCG günü ortalama endometriyal kalınlık grup III' te grup I ve II' ye göre anlamlı şekilde daha incedi (grup I' de 9,6±1,3; grup II' 10,4±1,4 ve grup III' te 6,8±0,5) (P<0,000) (tablo II). Her üç grup arasındaki toplam siklus başına ovulasyon ve gebelik oranları benzerdi (Tablo II).

Hastalara uygulanan toplam 67 siklusun 41' inde (% 61,2) ovulasyon olurken 26 (%38,8) siklusta ovulasyon olmadı. Gruplar arasında ovulasyon oranları açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu (p>0,05). Grup I' de % 65 siklus ovulatuvar iken grup II' de % 60 siklus, grup III' te ise % 58,3 siklusta ovulasyon görüldü (Tablo II).

Tedavi sikluslarında siklus başına düşen gebelik oranları benzerdi. Toplam 67 siklustan beşinde (%7,5) gebelik oluştu. Oluşan gebeliklerin ikisi (%40) grup I' de, ikisi (%40) grup II' de, biri ise (%20) grup III' te idi. Grup I' de %10, grup II' de %8,7; grup III' te %4,2 oranında gebelik oluştu.

Grup I' de oluşan iki gebeliğin biri abortus olurken diğeri canlı doğumla sonuçlandı. Grup II' deki iki, grup III' teki bir gebeliğin hepsi de canlı doğumla sonuçlandı. Çoğul gebelik oluşmadı. Gruplar arasında abortus ve eve canlı bebek götürme sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı.

Tartışma

Oİ' de letrozolün etkisinin bildirilmesi ile birlikte infertil hastaların yönetiminde yeni bir ufuk açılmıştır. Letrozol östrojen sentezini baskılayan potent, spesifik, reverzibil, nonsteroidal bir üçüncü kuşak Aİ' dir. Aromataz enzimi E üretimindeki son basamağı katalize ettiğinden dolayı selektif inhibisyon için iyi bir hedefdir. Bu ajanlar oral yoldan kullanılır ve maliyetleri düşüktür. Aİ' lerin kısa yarı ömrü (yaklaşık 45 saat) embriyogenezisin kritik döneminden önce bu ilaçların hızla ortamdan uzaklaştırılmasını sağlar. Ovulasyon indüksiyonunda Aİ' lerin günümüzde kullanılan diğeri ajanlara göre büyük bir avantajı monofoliküler ovulasyonu sağlamasıdır.

Menstruel siklusun erken döneminde letrozol kullanımı östrojenik negatif feedbackten hipotalamopituitar aksı kurtararak artmış Gn sekresyonuna ve sonuçta ovulatuvar folikül gelişiminde stimülasyona yol açar. Bu etki ovulasyon indüksiyonu için en sık kullanılan KS ile aynıdır. Fakat letrozol ile östrojen reseptörlerinde down regülasyon olmadığı için servikal mukus ve endometriyum üzerinde istenmeyen yan etkiler görülmez. Ayrıca yeni Aİ' lerin kısa yarı ömürlü olmalarından dolayı aromataz

enzimi inhibisyonundaki geri dönüşebilirlik geç foliküller fazda östrojen üretiminin daha fizyolojik konsantrasyonda olmasını sağlar. Östrojendeki bu normal artış periferik östrojene duyarlı genital dokularla beraber (endometriyum ve serviks) foliküllerinde sağlıklı bir şekilde gelişimine izin verir ve klomifen sitrat tedavisinde görülen istenmeyen antiöstrojenik etkileri engelleyebilir.

Çalışmamızdaki hastaların klinik özellikler her üç grupta benzerdi. Letrozol ile ovulasyon indüksiyonunda östrojen reseptörlerinde down regülasyon olmadığı için servikal mukus ve endometriyum üzerinde istenmeyen yan etkiler görülmez. hCG günü endometriyum kalınlığı grup III' te grup I ve II' ye göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha inceydi. Grup II ve III' ün endometriyal kalınlıkları benzerdi. Bu sonuç şimdiye kadar letrozol ile yapılmış çalışmaların çoğunluğuyla uyumluluk göstermekteydi (4,7,10). Çalışmamızdaki grup III' teki hiçbir hastanın endometriyum kalınlığı 5mm' den ince değildi.

Çalışmamızdaki hCG günü serum ortalama E₂ miktarı ve matür folikül başına düşen E₂ miktarı grup III' te grup I ve grup II' ye göre anlamlı şekilde yüksekti. Grup I ve II' nin sonuçları ise benzerdi. Bu sonuç literatürdeki çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (4,7,11). KS tedavisi ile Oİ' deki yüksek suprafizyolojik E₂ düzeyleri infertilite tedavisinde klomifen sitratın bazı yan etkilerini açıklayabileceği düşünülmektedir.

Çalışma gruplarında ovulasyon oranlarının benzerliği Sohrabvand ve ark. nın (4), Bayar ve ark. nın (11) sonuçları ile uyumlu idi fakat onların çalışmalarından daha düşük oranda ovulasyon vardı. Bu durumun hasta sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Atay ve ark.nın (10) çalışmasında ise letrozol grubunun ovulasyon oranı klomifen sitrat grubundan daha yüksek saptanmıştır.

Çalışmamızda siklus başına düşen gebelik oranları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Bu sonuç yine Sohrabvand ve ark.nın (4), Al-Fozan ve ark.nın (12) ve Bayar ve ark.nın (11) çalışmaları ile uyumlu idi. Mitwally ve Casper' ın (7) 10 PKOS' lu kadında letrozolün etkilerini değerlendirdikleri çalışmada hastaların %20'sinde gebelik görülmüştür. Yine idiopatik infertiliteli 49 kadında letrozol ve klomifen sitratın etkilerinin çalışıldığı diğer bir çalışmada (13) letrozol grubundaki gebelik oranı klomifen sitrattan daha yüksekti (%16,7; %5,6). Her iki çalışmada da bizim çalışmamızdan farklı olarak gebelik oranları letrozol grubunda klomifen sitrattan daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda oluşan beş gebeliğin bir tanesi 12. haftadan önce abortusla sonuçlandı. Abortusla sonuçlanan gebelik grup I' de idi. Gruplardaki abortus oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Sohrabvand ve ark.nın (4) çalışmasında ise klomifen sitrat+metformin grubundaki abortus oranı fazla olduğu için fullterm gebelik oranı letrozol+metformin grubunda daha fazlaydı. Bebeklerin hiçbirinde doğumda konjenital anomaliye rastlanmadı. Eve giden bebek oranları karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık bulunmadı (p>0,05).

Sonuç olarak; PKOS' lu infertil hastaların ovulasyon indüksiyonlarında letrozol kullanımı etkili ve güvenli bulundu. PKOS' lu infertil hastalarda ovulasyon indüksiyonunun sonuçları üzerine letrozole metformin ilavesinin belirli bir faydasını gözlemlenemedi. Bunun sebebinin bu çalışmada hastaların insülin direnci ya da klomifen direnci olup olmamalarına bakılmadan sadece PKOS' a bağlı infertil olma şartı aranarak üç gruba randomize edilmeleri olabilir. Üç grup arasında her ne kadar ovulasyon ve gebelik oranları açısından farklılık tespit edilemese de, eve götürülen canlı bebek sayısı istatistiksel olarak farklı çıkmasa da en fazla letrozol grubunda idi. PKOS' lu infertil hastalarda letrozolün klomifen sitrat kadar etkili olduğuna ve ovulasyon indüksiyonu için birinci basamak tedavide kullanılan klomifen sitrata alternatif olabileceğini düşünmekteyiz. Bunu desteklemek için daha fazla sayıda hastalar içeren, daha geniş çaplı, randomize, kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tablo I. Grupların klinik özellikleri ve bazal hormonal değerlerinin karşılaştırılması

	Gruplar			P
	Grup I n=5	Grup II n=5	Grup III n=5	
Yaş (yıl)	24 ± 4,1	26,8 ± 6,4	23,4 ± 4,9	0,61
İnfertilite süresi (yıl)	2,3 ± 0,9	5,8 ± 3,1	4,2 ± 3,3	0,21
VKİ (kg/m ²)	28,3 ± 5,3	26,9 ± 5,1	27,6 ± 4,1	0,96
Over volümü (cm ³)	16,1 ± 6,1	18,8 ± 6,5	14,6 ± 4,5	0,78
SAİ (sTx100/SHBG)	12,4 ± 6,2	12,4 ± 7,9	12,5 ± 8,0	0,94
FGS	9,8 ± 2,6	6,8 ± 2,2	8,8 ± 4,1	0,34
E ₂ (pg/ml)	54,9 ± 22,0	94,8 ± 100,9	75,5 ± 44,2	0,75
FSH(MIU/ml)	5,4 ± 1,2	4,9 ± 1,3	6,3 ± 2,7	0,73
LH(mIU/ml)	11,2 ± 5,1	9,5 ± 3,5	10,9 ± 5,0	0,61
sT(pg/ml)	2,8 ± 0,9	2,3 ± 1,3	2,3 ± 0,7	0,53
tT(ng/dl)	80,4 ± 36,9	57,0 ± 22,8	79,6 ± 41,9	0,61
A(ng/ml)	2,5 ± 0,5	3,6 ± 2,7	3,0 ± 1,0	0,87

VKİ: Vücut kitle indeksi, **SAİ:** Serbest androjen indeksi, **FSG:** Ferriman Gallwey skoru, **sT:** Serbest testosteron, **tT:** Total testosteron

Tablo II. Tedavi sikluslarında görülen hipofizer, ovarian ve endometriyal cevaplar

	Grup I n=20	Grup II n=23	Grup III n=24	P
hCG günü endometriyum kalınlığı (mm)	9,6 ± 1,3 ^c	10,4 ± 1,4 ^c	6,8 ± 0,5 ^{a,b}	0,00
hCG günü serum E ₂ değeri (pg/ml)	179,6 ± 58,1 ^c	188,5 ± 63,1 ^c	351,7 ± 134,5 ^{a,b}	0,00
Ovulasyon oranı	13 (%65)	14 (%60)	14 (%58,3)	0,90
Gebelik oranı	2 (%10)	2 (%8,7)	1 (%4,2)	0,73

a: I. gruba göre farklı olan grubu, **b:** II. gruba göre farklı olan grubu, **c:** III. gruba göre farklı olan grubu gösterir

Kaynaklar

1. Stankiewicz M, Norman R. *Diagnosis and management of polycystic ovary syndrome: a practical guide. Drugs* 2006; 66: 903-912.
2. Kişnişçi H. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Güneş Kitabevi, Ankara* 1996.
3. Chang RJ, Katz SE. *Diagnosis of polycystic ovary syndrome. Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:397-408.
4. 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;21:1443-1445.
5. 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;85:511-513.
6. Cortinez A, De Carvalho I, Vantman D, Gabler F, Iniguez G, Vega M. *Hormonal profile and morphology in letrozole-controlled ovarian hyperstimulation in ovulatory infertile patients. Fertil Steril* 2005;83:110-115.
7. Mitwally MF, Casper RF. *Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. Fertil Steril* 2001;75:305-309.
8. Holzer H, Casper R, Tulandi T. *A new era in ovulation induction. Fertil Steril* 2006;85:277-284.
9. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, et al. *Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril* 2006;85:1761-1765.
10. 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;34:73-76.
11. Bayar U, Tanriverdi HA, Barut A, Ayoglu F, Ozcan O, Kaya E. *Letrozole vs. clomiphene citrate in patients with ovulatory infertility. Fertil Steril* 2006;85:1045-1048.
12. Al-Fozan H, Al-Khadouri M, Tan SL, Tulandi T. *A randomized trial of letrozole versus clomiphene citrate in women undergoing superovulation. Fertil Steril* 2004; 82:1561-1563.
13. Sammour A, Biljan MM, Tan SL, Tulandi T. *A documented clomiphene-induced follicular development in pregnancy. Hum reprod* 2001;16:1098-1099.