

# Jinekolojide COX-2 inhibitörlerinin kullanımı

Mehmet Coşkun Salman<sup>1</sup>, Özgür Özyüncü<sup>1</sup>, Tarık Aksu<sup>2</sup>, Serdar Günalp<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Araştırma Görevlisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

<sup>2</sup>Doç. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

<sup>3</sup>Prof. Dr., Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

Ağrılı olaylar hekime başvuru nedenleri arasında ilk sırayı almakta ve analjezikler de antibiyotiklerden sonra en sık reçete edilen ilaçlar olarak göze çarpmaktadır. Analjezik ilaçlar arasında en sık kullanılan grup olan nonsteroid antiinflamatuar (NSAİ) ilaçlar, analjezik etkileri yanında antipiretik ve antiinflamatuar etkiler de göstermektedir. Etki mekanizmaları siklooksijenaz (COX) enziminin inhibisyonudur. Bu grup ilaçlar arasında prototip kabul edilen asetilsalisilik asit 1898 yılında sentezlenmiş, COX enzimi ise ilk defa 1971 yılında tanımlanmıştır. COX sayesinde membran fosfolipidlerinden prostaglandin (PG) sentezi sağlanır. NSAİ ilaçların bu basamağı bloke etmesi ile PG sentezi engellenmektedir. Önceleri COX'un tek bir molekül olduğu düşünülürken, 1990'lı yılların başında farklı işlevlere sahip birden fazla izoformunun olduğu gösterilmiştir [1-3]. Bu izoformların bulunmasında NSAİ ilaçların yan etkilerinin nispeten sık görülmesinin de rolü vardır. Bu ilaç grubunda en önemli yan etkiler gastrointestinal sistem (GİS) ile ilişkili yakınmalardır. Literatürde GİS intoleransı %30, endoskopik ülser prevalansı ise %10-30 arasında rapor edilmektedir. Bu nedenle daha güvenli ajanlar konusunda araştırmalar yapılmış ve bu yan etkinin dokuda yerleşen ve yapısal COX olarak bilinen COX-1'i inhibe etmeksizin, inflamatuar alanda görülen ve indüklenebilir COX olarak bilinen COX-2'yi inhibe eden ajanlar bulunmuştur [4]. COX-1 esasen tüm dokularda ekspres edilir, PG'lerin etkilerini regüle eder, koruyucu rol oynar, özellikle mide, böbrek ve trombosit fonksiyonları açısından son derece önemlidir. COX-2 ise mitojenler, inflamatuar sitokinler ve tümör promotörleri gibi çeşitli uyaranlar varlığında immün sistem hücrelerinde ve diğer dokularda indüklenir, esasen inflamasyonu artırıcı rol oynar [5]. Klasik NSAİ ilaçlar her iki enzimi birden inhibe ederken, koksibler olarak da bilinen COX-2 inhibitörleri indüklenemez COX-2 inhibisyonu yapmakta ve klasik ilaçlarda görülen yan etkileri oluşturmaksızın etki etmektedirler. COX-2 inhibitörleri de iki tiptir [4]:

- *COX-2 selektif olanlar:* Terapötik dozlarda insan ve hayvanda COX-2 inhibisyonu yaparken artan dozlarda belirginleşen COX-1 inhibisyonuna neden olurlar, meloksikam ve nabumeton bu tür ajanlardır.

- *COX-2 spesifik olanlar:* Maksimum terapötik dozda dahi klinik olarak anlamlı COX-1 inhibisyonuna neden olmayan ajanlardır, günümüzde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı almış üç tane COX-2 spesifik ajan vardır, bunlar selekoksib, rofekoksib ve valdekoksibdir [6]. Rofekoksib daha uzun yarılanma ömrüne sahip olduğu için günde iki kere uygulama gerektiren selekoksib ve valdekoksibin aksine tek doz kullanım avantajına sahiptir, bu özelliği rofekoksibin diğer COX-2 spesifik ajanlara oranla daha sık tercih edilmesini sağlamaktadır. Buna karşın metotrekstatın plazma konsantrasyonu rofekoksible birlikte kullanıldığında %20 artarken, selekoksib metotrekstat düzeylerinde anlamlı artışa neden olmaz, bu tür bir ilaç etki-

leşimi metotreksat kullanılan jinekolojik hastalıklarda rofekoksibin kullanımında problemler ortaya çıkmasına neden olabilir [7].

COX-2 inhibitörleri esasen klasik NSAİ ilaçların endike olduğu her durumda kullanılabilir. Buna göre COX-2 inhibitörlerinin kullanım alanları arasında akut ve kronik ağrılı durumlar (en sık osteoartrit, romatoid artrit, biliyer ve üriner kolik) ve ateşli hastalıklar vardır. Özellikle gastrointestinal yan etki riski yüksek olan yaşlı hastalar, peptik ülser öyküsü olanlar ve steroid kullanmakta olan hastalar en uygun adaylardır. Trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerine etkileri nedeniyle opere edilecek hastalarda klasik NSAİ ilaçların operasyondan bir-iki hafta önce kesilmeleri gerekir, ama COX-2 inhibitörleri bu tür bir etki göstermedikleri için bu şekilde bir kısıtlama gerekmez. Bu ise bu ajanların perioperatif analjezik olarak kullanımına imkan vermiştir. Fakat bu ilaçların her hastada ilk planda kullanımını engelleyen en önemli faktör maliyetlerinin klasik NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında oldukça yüksek olmasıdır, bu açıdan hasta seçiminde titiz olmak, sadece uygun endikasyonlarda kullanmak son derece önemlidir.

Jinekolojide ise bu ilaçların başlıca iki kullanım alanı vardır:

- Dismenore (özellikle primer dismenore),
- Postoperatif ağrı.

### **DİSMENOREDE COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMI**

Dismenore reproduktif çağda rastlanan en sık jinekolojik sorundur, %90'lara varan oranlarda prevalanslar bildirilmiştir. Bazı hastalarda günlük aktiviteleri bile kısıtlamaktadır [8]. Yine adölesanların ve genç erişkinlerin okul ve iş devamlarını engelleyen nedenler arasında da ilk sırada yer almaktadır [9].

Dismenore primer ve sekonder olmak üzere iki tipdir. Adölesan çağıdaki hastalarda dismenore genellikle primerdir. Primer dismenore menstrüasyonun başlangıcı ile birlikte ortaya çıkan, alt abdomende lokalize, kramp tarzı ağrıyla ve herhangi bir pelvik patoloji bulunmayışıyla karakterizedir, hastalar normal ovülatuar siklusa sahiptir. Sekonder dismenorede ise endometriyozis, myoma uteri veya pelvik adezyon gibi pelvik bir patolojiye bağlı olarak meydana gelen ağrılı menstrüasyon söz konusudur [10]. Menstrüasyon öncesi progesteron çekilmesinin başlamasıyla birlikte açığa çıkan araziidonik asitten sentezlenen PG'lere bağlı olarak ortaya çıkan inflamatuvar cevap hem kramplardan hem de bulantı, kusma, şişkinlik hissi ve baş ağrısı gibi sistemik semptomlardan sorumludur. Özellikle  $PGF_{2\alpha}$  vazokonstrüksiyon ve miyometriyal kontraksiyon sonucu iskemi ve ağrıya neden olur [11]. Dismenoreik hastalar-

da menstrüel sıvıdaki  $PGF_{2\alpha}$  miktarının normalin iki katı olduğu bulunmuştur [6]. Benzer şekilde dismenoreik kadınlardan menstrüel dönemde elde edilen endometriyal örneklerde de  $PGF_{2\alpha}$  düzeyleri normalin dört katı olarak saptanmıştır [12]. Bunlar dismenorede COX enzimiyle sentezlenen PG'lerin önemli rol oynadığını göstermektedir. İnsan uterusunda COX başlıca endometriyal epitelde lokalizedir [13]. COX'un burada da oldukça önemli fonksiyonları vardır. Hayvan deneylerine göre COX-2 ovülasyon, fertilizasyon ve implantasyon gibi çok sayıda reproduktif fonksiyonda rol oynar [14]. COX-2 tüm siklus boyunca endometriyumda saptanmakla birlikte ovülasyondan sonra, luteal fazda en yüksek konsantrasyonlara ulaşır [15].

Primer dismenore tedavisinde en sık kullanılan ve ilk yaklaşım olarak tercih edilen farmakolojik ajanlar olan NSAİ ilaçların temel etkileri, hastalarda  $PGF_{2\alpha}$  düzeylerini azaltmak suretiyle ağrının azaltılmasını sağlamalarıdır. En az üç siklus devam edilir. Bu ilaçlar beklenen menstrüasyondan bir-iki gün önce başlandıklarında en etkilidirler. Bir NSAİ ilaçla hastanın semptomatik rahatlaması sağlanamazsa dozu artırılır veya bir başkası denenebilir. Dismenore tipik olarak kanamanın ikinci-üçüncü günü ortadan kalktığı için NSAİ ilaca kısa süreli ihtiyaç duyulur ve buna bağlı olarak tipik gastrointestinal yan etkiler genellikle oluşmaz [6]. Eğer hastanın peptik ülser öyküsü varsa, NSAİ ilaç kullanımına bağlı yan etki öyküsü varsa, semptomların kontrolü için yüksek dozda NSAİ ilaca ihtiyaç duyulursa veya hastada herhangi bir koagülasyon bozukluğu mevcutsa günde klasik NSAİ ilaçlar yerine günde tek doz rofekoksib düşünülebilir.

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada primer dismenore olan 127 hastada rofekoksib plasebo ve naproksen sodyumla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada günde tek doz halinde verilen 25 ve 50 mg rofekoksibin plasebodan daha etkin ve naproksen sodyuma eşdeğer etkinlikte olduğu bulunmuştur [16]. Bu çalışma ile aynı zamanda COX-2 ile oluşturulan PG'lerin primer dismenorenin patofizyolojisinde rol oynadığı ve rofekoksible primer dismenorenin etkin şekilde tedavi edilebileceği ortaya konmuştur.

Randomize, plasebo kontrollü bir başka çalışmada ise primer ve sekonder dismenoreli bir grup hastada rofekoksibin 25 ve 50 mg'lık dozları yine plasebo ve naproksen sodyumla karşılaştırılmıştır [17]. Bu çalışmada, hem primer hem de sekonder dismenorede naproksen sodyum ve rofekoksibin etkili olduğu, rofekoksibin 25 ve 50 mg'lık günlük dozları arasında fark olmadığı, naproksen sodyumda gastrointestinal yan etkilerin anlamlı derecede fazla olduğu, ama rofekoksibin her iki dozunda da yan etkilerin plasebodan farklı olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç olarak; bu kadar soruna yol açan bir hastalıkta tedavi şarttır, bu tedavi etkin olmalı ve semptomatik açıdan rahatlama sağlamalıdır. Esasen primer dismenorede bu tür bir tedavinin yeri vardır. Her ne kadar sekonder dismenorenin kesin tedavisi saptanan primer jinekolojik patolojinin düzeltilmesi olsa da bu tür bir tedavi planının çizilip uygulanmasına kadar geçen süre zarfında yine hastanın semptomlarının kontrolü açısından bu tür ilaçlar düşünülebilir.

### JİNEKOLOJİK CERRAHİLERDE COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN KULLANIMI

Postoperatif ağrının tedavisi son derece önemlidir. Bu ağrının etkin şekilde giderilememesi durumunda hastaların özellikle solunum fonksiyonları ve mobilizasyon yetenekleri kısıtlanır, buna bağlı olarak spirometrik solunum parametrelerinde bozulma ve intestinal motilitenin geri dönmesinde gecikme gibi sorunlar ortaya çıkabilir. Bu dönemde hastalara en sık verilen ilaçlar başta morfin olmak üzere opioidlerdir, bunlar oldukça etkin olmalarına rağmen iyi bilinen birtakım yan etkileri vardır. NSAİ ilaçlar da bu hastalarda etkili olabilir, ama bunların antitrombosit etkileri preoperatif ve erken postoperatif kullanımlarını kısıtlar. Klasik NSAİ ilaçların aksine COX-2 inhibitörlerinin trombosit agregasyonu ve kanama zamanı üzerine etkilerinin olmaması bu ilaçların perioperatif analjezi amacıyla kullanımlarını olanaklı kılmıştır. Bu grup ilaçların postoperatif ağrıda en az klasik NSAİ ilaçlar kadar etkili olmaları beklenir.

Bunu araştırmak için yapılan sistematik bir çalışmada akut postoperatif ağrının tedavisi için 50 mg rofekoksib verilen 667 hasta, plasebo verilen 315 hastayla karşılaştırıldı ve bu dozun plasebodan daha az yan etkilerle birlikte etkili bir tek doz analjezik olduğu saptandı [18]. Fakat burada kronik ağrıda önerilen dozun (12.5-25 mg) iki-dört katı kullanılmıştır. Benzer bir başka çalışmada da 50 mg rofekoksible akut postoperatif ağrının etkili şekilde tedavi edilebileceği saptandı [19]. Dörtüyonsekiz hastalık diğer bir çalışmada ise selekoksibin postoperatif ağrıdaki etkinliği araştırıldı. Bu çalışmada 200 mg'lık oral tek dozun postoperatif ağrısı olan hastalarda önemli bir yan etkiye neden olmaksızın etkin bir seçenek olabileceği sonucuna varıldı [20].

Postoperatif ağrının tedavisinde bir başka seçenek ise analjeziklerin hastalara cerrahi öncesi verilmesidir. Bu yolla hastanın postoperatif ağrısı daha etkin şekilde azaltılabileceği gibi aynı zamanda kullanılacak opioidlerin dozunun azaltılması da sağlanabilir.

Abdominal cerrahi öncesi verilen rofekoksibin postoperatif ağrı ve kullanılan "Patient Controlled Analgesia (PCA)" morfin dozuna etkisini araştırmak amacıyla

yapılan bir çalışmada, hastalara cerrahiden bir saat önce 25 veya 50 mg rofekoksib veya plasebo verildi. Rofekoksib alanlarda plaseboyla karşılaştırıldığında morfin gereksiniminin azaldığı bulundu. 50 mg rofekoksib alanlarda PCA morfin kullanımı 12. saatte %44, 24. saatte %47 daha azdı ve 12. saatte pulmoner fonksiyon ölçümleri daha iyi idi. Preoperatif rofekoksib uygulaması ile plasebo grubuna göre "Forced Expiratory Volume-1 (FEV-1)" ve vital kapasitedeki düşme miktarı daha az bulundu ki bunlar rofekoksib alanlarda abdominal ağrının daha az olduğunun göstergeleridir [21]. Benzer bir başka çalışmada da 48 hastaya alt abdomen cerrahisinden bir saat önce verilen 25 veya 50 mg oral rofekoksib plasebo ile karşılaştırıldı. Burada operatif kan kaybı ve yan etkiler açısından rofekoksibin iki değişik dozu ile plasebo arasında fark bulunmazken, ilk 24 saat içinde gereken PCA morfin dozunun rofekoksib verilenlerde belirgin olarak daha az olduğu, buna rağmen bunlarda ağrı skorlarının istirahat ve öksürük sırasında daha az olduğu ve spirometrik parametrelerin daha iyi olduğu saptandı. Bu açıdan özellikle akciğer problemi öyküsü olan hastaların bu tür bir analjezik uygulamasından fayda görebileceği ortaya kondu [22].

Abdominal histerektomi yapılacak 60 hastanın operasyondan bir saat önce uygulanacak şekilde plasebo ve 50 mg rofekoksib kollarına randomize edildiği bir çalışmada, rofekoksib kolunda postoperatif ağrı skorlarının daha düşük olduğu ve opioid ihtiyacının azaldığı saptandı [23]. Abdominal histerektomi yapılacak hastalarda preoperatif rofekoksib ve naproksen sodyum plasebo ile karşılaştırıldığında, postoperatif morfin ihtiyacının azaltılması açısından rofekoksib ile naproksen sodyum etkili olduğu, ancak mideyle ilişkili şikayetlere bakıldığında rofekoksib ile plasebo grubunun benzer olduğu, naproksen sodyum alanlarda ise bu tür yan etkilerin daha fazla olduğu görüldü [24].

Sonuç olarak; jinekolojik cerrahi planlanan hastalarda COX-2 inhibitörlerinin özellikle preoperatif kullanımı ile hem klasik NSAİ ilaç kullanımında görülen önemli yan etkiler hem de fazla dozda ihtiyaç duyulabilen opioidlere bağlı olumsuzluklar olmaksızın etkin bir postoperatif analjezi sağlanabilir. Bu etkin analjeziye sekonder olarak hastaların postoperatif respiratuar ve gastrointestinal fonksiyonları da olumlu etkilenir, bu yolla anesteziye ve operasyona bağlı etkilerin daha hızlı ortadan kalkması sağlanabilir.

### COX-2 İNHİBİTÖRLERİNİN FERTİLİTEYE ETKİSİ

COX inhibitörlerinin ovülasyon, fertilizasyon, desidualizasyon, implantasyon ve doğumda majör etkilerinin olduğu yönünde kanıtlar vardır, çünkü bu olayların tamamında PG'lerin önemli rolleri mevcut-

tur [25]. Zaten COX-2 geni delesyonu olan farelerde düşük ovülasyon ve fertilizasyon oranları, implantasyon bozukluğu ve inkomplet desidualizasyon olduğu gösterilmiştir [14]. Bir başka çalışmada ise rofekoksib alan kadınlarda follikül rüptürünün geciktiği bulunmuştur [26]. Bu tür sonuçlara varılmasının temelinde belki de ovülasyonun esasen inflamatuvar bir reaksiyona benzemesi yatmaktadır ve PG'ler dahil birçok inflamasyon mediatörü ovülasyon sürecinde yer alır. Ovülasyon sırasında vasküler permeabilite artar, folliküller dokuda ödem oluşur, bu ise tekal kollajen ve ekstraselüler matriks yıkımına neden olarak follikül rüptürü ile sonuçlanır [5].

Implantasyon için gerekli morfolojik ve biyokimyasal değişiklikler arasında artmış endometriyal vasküler permeabilite önemlidir ve bu endometriyal değişiklikler için PG'ler önemli mediatörlerdir. Yine doğum için gerekli olan servikal dilatasyon ve silinmede rol oynayan uterin kontraksiyonlarda da PG'lerin etkileri vardır [5].

Bu nedenle reproduktif çağıdaki kadınlardan özellikle çocuk arzusu olanlarda COX-2 inhibitörlerinin (ve selektif olmayan COX inhibitörlerinin) tercihan hiç kullanılmaması, bu mümkün değilse en azından dozunun azaltılması önerilmelidir. Fertilité problemi olan hastalarda da medikal öykü alınırken, kronik ağrılı ve inflamatuvar hastalıklar olup olmadığı ve bu tür ilaçların düzenli olarak kullanılıp kullanılmadığı özellikle sorgulanmalıdır.

#### Kaynaklar

1. Xie W, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2692-6.
2. Masferrer JL, Zweifel BS, Seibert K, Needleman P. Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice. *J Clin Invest* 1990; 86:1375-9.
3. Kubuju DA, Fletcher BS, Barnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991; 266:12866-72.
4. Haşçelik Z. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, Ocak-2001.
5. Norman RJ, Wu R. The potential danger of COX-2 inhibitors. *Fertil Steril* 2004; 81:493-4.
6. Harel Z. Cyclooxygenase-2 specific inhibitors in the treatment of dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2004; 17:75-9.
7. Karim A, Tolbert DS, Hunt TL, Hubbard RC, Harper KM, Geis GS. Celecoxib, a specific COX-2 inhibitor, has no significant effect on methotrexate pharmacokinetics in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26:2539-43.
8. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol* 1996; 87:55-8.

9. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics* 1981; 68:661-4.
10. Dawood MY. Dysmenorrhea and prostaglandins: pharmacological and therapeutic considerations. *Drugs* 1981; 22:42-56.
11. Alvin PE, Litt IF. Current status of the etiology and management of dysmenorrhea in adolescence. *Pediatrics* 1982; 70:516-25.
12. Lundstrom V, Green K. Endogenous levels of prostaglandin F2alpha and its main metabolites in plasma and endometrium of normal and dysmenorrheic women. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130:640-6.
13. Van Voorhis BJ, Huettner PC, Clark MR, Hill JA. Immunohistochemical localization of prostaglandin H synthase in the female reproductive tract and endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:57-62.
14. Lim H, Paria BC, Das SK, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell* 1997; 91:197-208.
15. Jones RL, Kelly RW, Critchley HO. Chemokine and cyclooxygenase-2 expression in human endometrium coincides with leukocyte accumulation. *Hum Reprod* 1997; 12:1300-6.
16. Morrison BW, Daniels SE, Kotey P, Cantu N, Seidenberg B. Rofecoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in primary dysmenorrhea: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1999; 94:504-8.
17. Sahin I, Saracoglu F, Kurban Y, Turkkani B. Dysmenorrhea treatment with a single daily dose of rofecoxib. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 83:285-91.
18. Barden J, Edwards J, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral rofecoxib for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD004604.
19. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single-dose rofecoxib for acute postoperative pain in adults: a quantitative systematic review. *BMC Anesthesiol* 2002; 2:4.
20. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral celecoxib for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2:CD004233.
21. Shen Q, Sinatra R, Luther M, Halaszynski T. Preoperative rofecoxib 25 mg and 50 mg: effects on post-surgical morphine consumption and effort dependent pain. *Anesthesiology* 2001; 95:A961.
22. Sinatra RS, Shen QJ, Halaszynski T, Luther MA, Shaheen Y. Preoperative rofecoxib oral suspension as an analgesic adjunct after lower abdominal surgery: the effects on effort-dependent pain and pulmonary function. *Anesth Analg* 2004; 98:135-40.
23. Karamanlioglu B, Turan A, Memis D, Ture M. Preoperative oral rofecoxib reduces postoperative pain and tramadol consumption in patients after abdominal hysterectomy. *Anesth Analg* 2004; 98:1039-43.
24. Celik JB, Tuncer S, Reisli R, Sarkilar G, Celik C, Akyurek C. A comparative study of the effect of rofecoxib (a COX-2 inhibitor) and naproxen sodium on analgesic requirements after abdominal hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268:297-300.
25. Norman RJ. Reproductive consequences of COX-2 inhibition. *Lancet* 2001; 358:1287-8.
26. Pall M, Friden BE, Brannstrom M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod* 2001; 16:1323-8.