

OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA BİRİNCİ BASAMAK TEDAVİLER

Prof.Dr.Bülent Gülekli

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İzmir

OVULASYON İNDÜKSİYONUNDA TEMEL PRENSİPLER

Ovulasyon İndüksiyonu Öncesi Testler

- **Semen analizi**
- **Fallop tüplerinin değerlendirilmesi**
- **Basal hormonlar**
- **Basal ultrason**

Tedavi öncesi sağlanması gerekli koşullar

- **BMI 20 – 25 arasında olmalı**
- **Folik asit alımı provake edilmeli**
- **Teratojenik etki gösterebilecek ilaçlardan uzak durulmalı**
- **Rubella bağışıklığı kontrol edilmeli**
- **Var olan medikal durumlar kontrol altına alınmış olmalı**

Tedavinin Amaçları

- Ovulasyonu gebelikle sonuçlanacak tarzda indüklemek
- Gebelik kayıpları insidansını en aza indirmek
- Hasta konforunu artırmak (tedavi için harcanan süre ve para)
“hasta dostu tedavi protokolleri”
- Maliyeti dikkate almak
- Komplikasyonları önlemek / en aza indirmek
 - Çoğul gebelik
 - OHSS

ANOVULATUAR DURUMLARIN WHO SINIFLAMASI

- GRUP I Hipotalamo - Pituitar Yetmezlik
- GRUP II Hipotalamo - Pituitar Disfonksiyon
- GRUP III Ovarian Yetmezlik
- GRUP IV Konjental veya Akkiz Genital Sistem Bozuklukları
- GRUP V Hipotalamo - Pituitar Bölgede Yer İşgal Eden Lezyonu Olan Hiperprolaktinematik İnfertil Kadın
- GRUP VI Hipotalamo - Pituitar Bölgede Yer İşgal Eden Lezyonu Olmayan Hiperprolaktinematik İnfertil Kadın
- GRUP VII Hipotalamo - Pituitar Bölgede Yer İşgal Eden Lezyonu Olan, Normoprolaktinematik Amenoreik Kadın

ANOVULASYON - İNFERTİLİTE

Bromokriptin

İnsüline karşı duyarlılığı arttıran ilaçlar

CC, Tamoksifen, Aromataz inhibitörleri

GnRH pompası

HMG, FSH (Ur vs Rec)

GnRH-a, Antagonist $\pm$ *GTH vb adjuvanlar*

Cerrahi tedavi

Laparoskopik

*elektrokoterizasyon

* lazer



KLOMİFEN SİTRAT (CC)

KLOMİFEN SİTRAT

- İlk olarak 1956'da sentezlendi.
- 1960'da klinik denemeler başladı.
- 1967'de klinik kullanıma girdi.
- CC yapısı kısmen DES'e benzeyen non-steroidal bir bileşiktir.
- 2 izomer:
 - » Zuklomifen (%38) aktif form
 - » Enklomifen (%62)

Etki Mekanizması

- CC zayıf estrojenik etki gösterir. Ancak E2'den farklı olarak reseptörlere saatler yerine haftalarca bağlı kalabilir.
- Hipotalamus-hipofiz aksında endojen E2'in (-) feedback etkisini bloke ederek GnRH sekresyonunu aktive

- **Normal siklusu olan kadınlarda LH ve FSH puls frekansı artar (amplitut değil)**
- **Anovulator kadınlarda CC gonadotropin puls amplitutdunu artırır. (çünkü GnRH puls frekansları zaten max.'dır.)**
- **E2'ye benzer şekilde hipofizin GnRH'ya duyarlılığını artırır**
- **CC endojen FSH düzeyini >%50 artırır.**

- **E2 yokluğunda estrojen agonistidir.**
- **Granuloza hücrelerinin gonadotropinlere sensitivitesini artırır.**
- **Serum P ve E2 düzeyleri luteal fazda direkt doza bağlı olarak artış gösterir.**

- **Uterus serviks ve vaginada antiestrojenik etki gösterir.**
- **5 gün sonra ancak %51'i ekskrete edilir.**
- **6 hafta kadar feceste saptanabilir.**
- **50mg. tek doz sonrası aktif zu izomerinin tepe düzeyinin %10'u 1 ay sonra bile serumda tespit edilebilir.**

Klomifen Sitratta Hasta Seçimi

- **Anovulatuvar WHO grup II**
 - Normogonadotropik- normoestrojenik, anovulatuvar oligomenoreik kadınlar (klasik PCO hastaları)
 - Galaktore ve hiperprolaktinemi olmayacak
 - Azospermiyi dışlamak için semen analizi
 - Ovarian yetmezlik olmayacak

- **Anovulasyona ek olarak oligoovülasyonu olan kadınlarda da ovulasyon frekansını artırmak ve gebelik oranını yükseltmek için**
- **İnseminasyon yapılacak kadınlarda ovulasyon zamanını regüle etmek için (?)**
- **Sebebi açıklanamayan (3 yıldan uzun) infertil hasta grubunda kullanılabilir.**

Klomifen sitratin kullanım şekli

- Siklusun 2-7. günü en düşük dozda (50mg/gün) başlanır. 3 -5 gün kullanılır.
- %50 hastada 50mg. ile konsepsiyon oluşur
- Bir diğer %20'lik grupta konsepsiyon 100mg ile olur.
- Cevap alınamazsa sonraki siklularda 50mg artışlarla max 200-250mg (?) dozuna ulaşılır.

- **En yüksek dozda 3-4 ay cevap alınamazsa CC başarısızlığından bahsedilir**
- **5 günlük tedavi sonrası ovulatuvar surge son dozdan 5-12 gün sonra olur (5-9 gün kullananlarda 16-17. günlerde)**
- **Son dozdan 5 gün sonra başlayarak 1 hafta gün aşırı koitus önerilir.**

- Tek mid-luteal progesteron ölçümünün ovulasyonu değerlendirmek için yeterli olduğu kabul edilmektedir.
- Max. dozda ovulasyon olmuyorsa yada kısa luteal faz saptandıysa CC'dan 7 gün sonra tek doz 10.000Ü HCG yapılabilir. (?)
- HCG eklenmesi gebelik oranını anlamlı olarak etkilemez.

Sonuçlar

- **Ovulasyon oranı %60-85**
- **Gebelik oranı %30-40**
- **Başka infertilite sebebi olmayanlarda 6 aylık kümülatif gebelik %60-75**
- **Siklus başına gebelik oranı %20-25**
- **Çoğul gebelik oranı %8-13**

Oligoamenoresi olan kadınlarda CC

Cross over design 4 çalışma:

- **CC plaseboya oranla ovulasyonu arttırır.**
OR: 6,82 (95% CI 3.91-11.85)
- **Her dozda siklus başına gebelik oranı artar.**
OR: 3.41 (95%CI 4.23-9.48)

(Cochrane Database System Review 2000)

Yan Etkiler

(Doza bağımlı ve reversible)

- **%10 vazomotor semptomlar**
- **%5.5 abdominal distansiyon**
- **%2 memede hassasiyet**
- **%2.2 bulantı kusma**
- **%1.5 görme bozuklukları**
- **%1.3 baş ağrısı**

Çalışma Grubu

Kontrol Grubu

Cudmore and Tupper,
Fertil Steril 1966

22

19

Garcia et al,
Fertil Steril 1985

24

22

Johnson et al,
Int J Fertil 1966

65

65

Ovulasyon

61/111 (% 54)

20/106 (%18)

Gebelik

13/96 (%13)

4/96 (% 4)

CC; ovulasyonu indükler ve fertilitiyi anlamlı olarak arttırır.

Gebelik sonuçlarına ait insidans belirtilmemektedir.

Klomifen Sitrat Başarısızlığı

- **Anovulator kadıların %15-40'ı CC'a cevap vermez.**
- **En çok hiperandrojenik, fazla kilolu, insülin resistansı olan kadınlarda görülür.**
- **Çoğunda FSH yükselmesine rağmen folikülogenez oluşmaz.**

Ovulasyona rağmen gebelik neden oluşmaz?

- **BBT değişimine rağmen ovulasyon olmuyordur.**
- **Endometrium yeterli gelişme göstermemiştir.**
- **Spermatozoa Fallop tüplerine ulaşamıyordur.**
- **Eşlik eden tubo-peritonal faktör vardır.**

Eşlik eden tubal hastalığı veya endometriosis olan hastalarda CC+IUI sikluslarında siklus başına gebelik ve doğum oranları %50 azalır.

Dickey et al. Fertil Steril 1992

CC siklusunda HCG yapıldığı gün endometrial kalınlık:

<6mm ise gebelik yok

6-8mm yüksek abortus oranı (%15.6)

≥9mm max. gebelik oranı (%87.8)

(Dickey et al. 1993)

HCG günü endometrial kalınlığı arttırmak için

- CC'a daha erken başlamak (2-3. gün)
- E2 eklemek
- CC takiben 3 gün düşük doz HMG veya FSH uygulamak

VEYA

TAMOXIFEN: AN ALTERNATIVE APPROACH IN CLOMIPHENE RESISTANT POLYCYSTIC OVARIAN SYNDROME PATIENTS

Table II. Outcome of therapy

	Group I	Group II
Ovulation rate	1/10 (10%)	7/10 (70%)*
Pregnancy rate	-	3/10 (30%)
Abortion rate	-	1/3 (33%)

***p<0.05**

Gülekli B et al JPA 43:89,1993

Sebebi açıklanmayan infertilitede CC

- 6 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları:
 - **CC plasebo ve hiç tedavi almayan gruba üstündür.**
 - **OR 2.37 (1.22-4.62) hasta başına**
 - **OR 2.5 (1.35-4.62) siklus başına**
- Tedavi etkisi az, ancak düşük maliyet ve kullanım kolaylığı ilk tercih sebebi olabilir.

(Cochrane Database System review, 2000)

CC ne kadar devam edilmelidir ?

➤ 12 aydan uzun kullananlarda borderline ve invaziv over neoplazileri artar.

➤ CC kullananlarda

RR: 2.3 (95%CI 0,5-11,4)

➤ 12 aydan uzun kullanımda

RR: 11.1 (95%CI 1.5-82.3)

➤ *(Rossing et al. 1994)*

İNSULİN DUYARLAŞTIRICILAR

- **PCOS** açıklanamayan hiperandrojenik kronik anovülasyonla seyreden heterojen bir hastalıktır.
- Etiolojisi belli değildir.
- Tedavisi de semptomlara yönelik ve empiriktir.

(ACOG Bülteni, Kasım 2002)

PCOS için Tanı Protokolü

(R. Homburg; Hum Reprod 2002;17:2495—99)

1. Semptomlar

- Menstrüel bozukluklar
- Hirsutism
- Akne
- Anovulatuvar infertilite

2. Ultrasonografi

PCO (+)

PCO (-)

3. Biyokimyasal testler

Artmış serum T

- Artmış LH
- Açlık Glukoz/ İns< 4,5
- Artmış FAI

Tanı Doğrulanır

Bir veya daha fazla pozitif ise

Patofizyolojide rol oynayan faktörler

- 1. Hipotalamus-hipofiz gonad aksında değişiklikler**
- 2. Ovaryan değişiklikler**
- 3. Artmış insülin direnci ve hiperinsülinemi**
- 4. Adrenal androjen aktivite artışı ?**
- 5. Genetik**

PCOS ve İnsülin Resistansı

- ✓ PCOS'li hastaların %30-50'sinde insülin resistansı ve % 7-10'unda Tip II DM bulunur.
- ✓ PCOS'de insülin resistansı selektifdir. Glukoz metabolizmasına insülin duyarlılığı azalırken, insülinin ovaryan etkilerinde değişiklik olmaz.

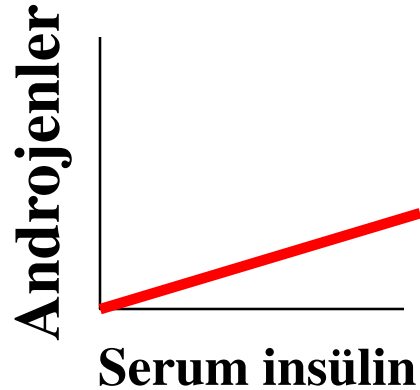
Klinik ve in vitro çalışmalarda insülinin, gonadotropinlerden bağımsız olarak ovaryan androjen sentezini uyardığı gösterilmiştir.

Otoantikör veya reseptör defektine bağılı şiddetli insülin resistansı olanlarda ileri derece hirsutism ve virilizm bulunur.

**İnsülin
rezistansı**

**Kompansatuvar
Hiperinsülinemi**

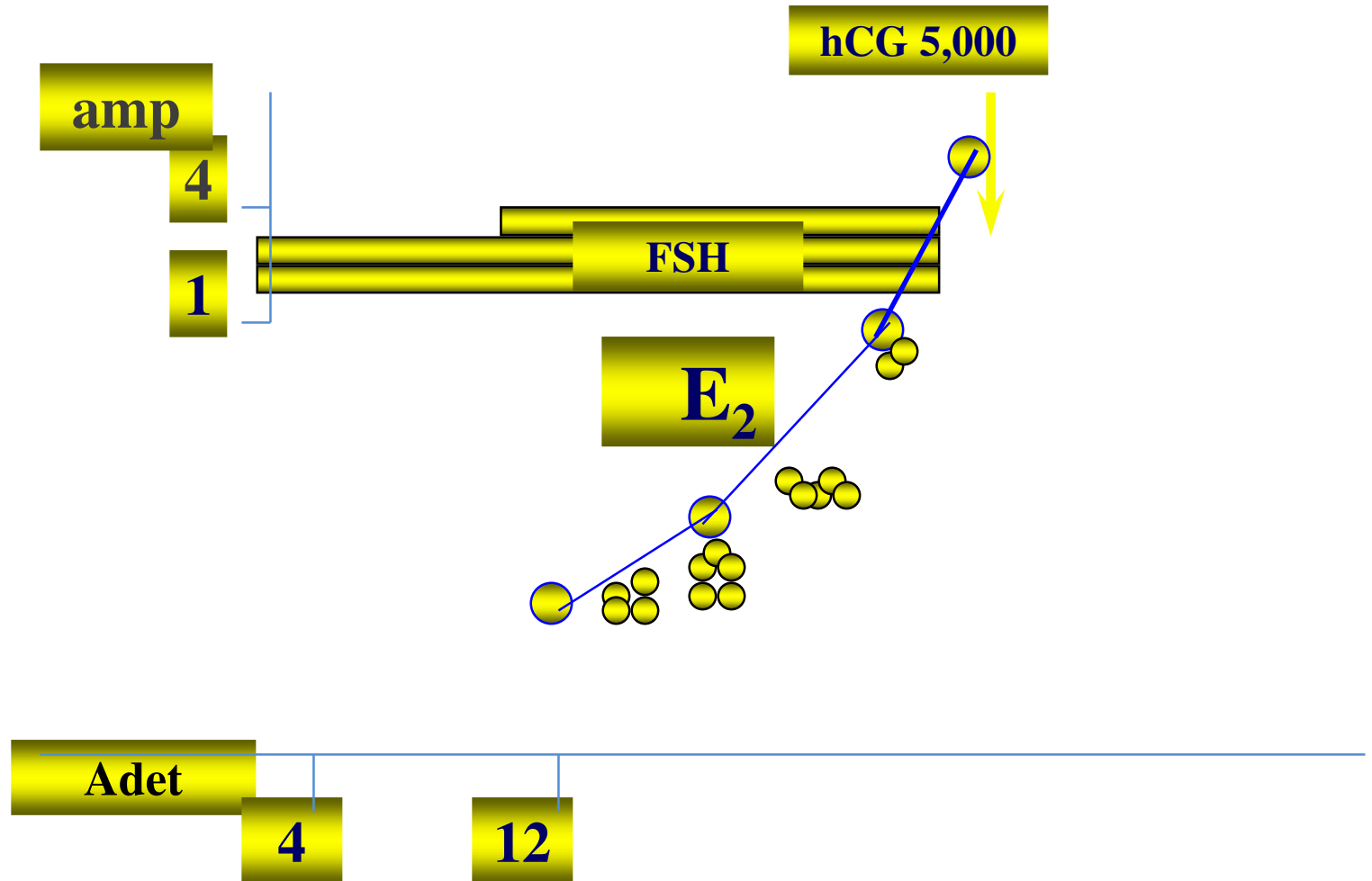
Over



**Neden-ve-etki
ilişkisi**

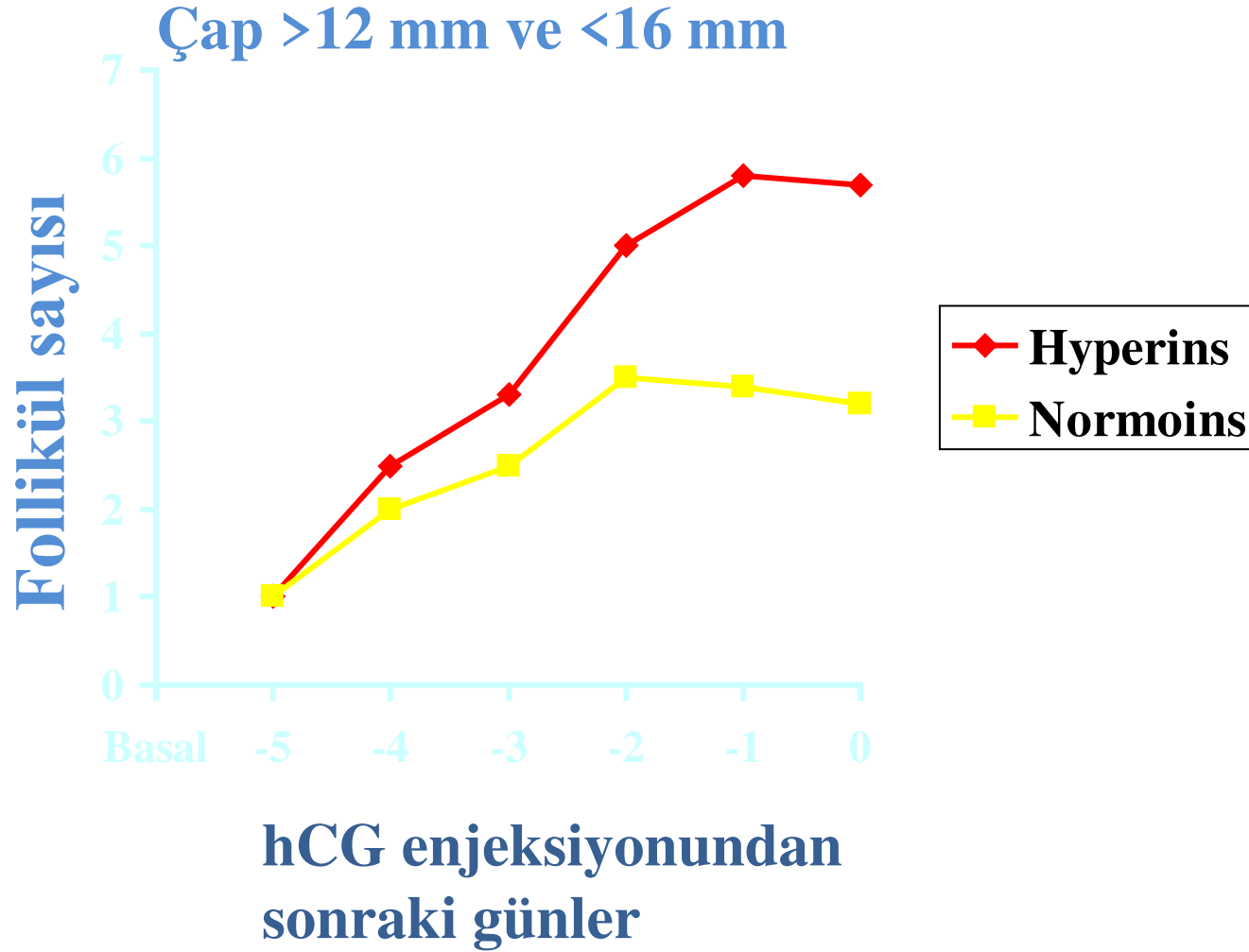
	Normo-insülinemik hastalar			Hiper-insülinemik hastalar	
Hasta sayısı	14 Obes Zayıf			20 Obes Zayıf	
	3	11		14	6
BMI	23.2 $\pm$ 4.1		P<0.05	27.8 $\pm$ 5.3	
SHBG	48.47 $\pm$ 29.3		P<0.001	23.29 $\pm$ 8.2	
FAI (Tx100)/SHBG	4.12 $\pm$ 1.9		P<0.005	11.39 $\pm$ 5.4	

Tedavi protokolü



Stimülasyon Sonuçları

	Normo- insülinemik hastalar	Hiper- insülinemik hastalar
Siklus sayısı	21	31
Doz/BMI	57.7$\pm$18.7	54$\pm$18
FSH dozu	1395$\pm$472	1507$\pm$727
Ovulasyon oranı	85.7%	83.8%
OHSS	23.8%	P<0.05 64.5%
Gebelik	28.5%	16%
Düşük	16.6%	20%



Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis

Jonathan M Lord, Ingrid H K Flight, Robert J Norman

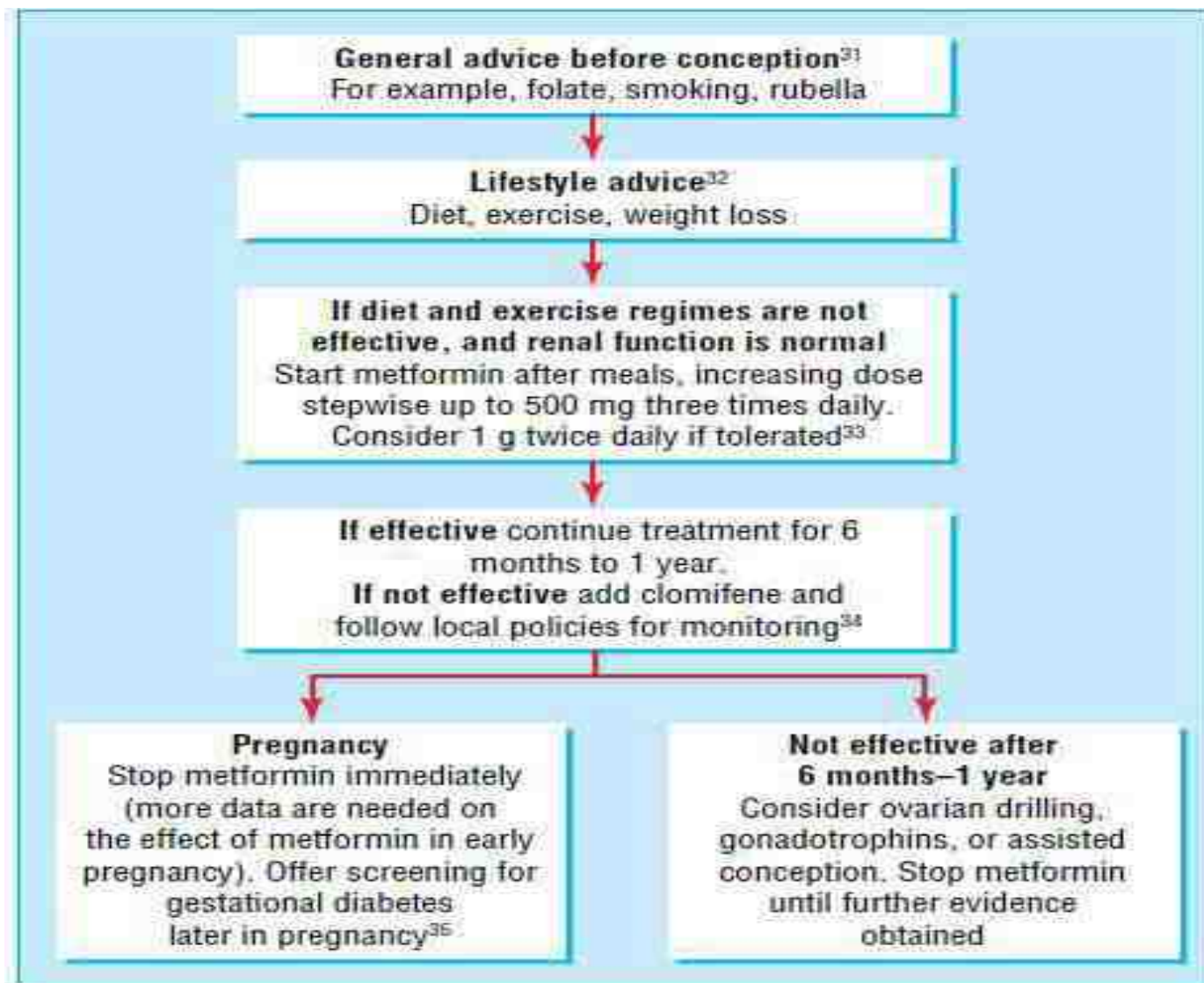


Fig 5 Suggested algorithm for the management of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome

Comparison: Metformin versus placebo or no treatment (clinical outcomes)
Outcome: Ovulation rate

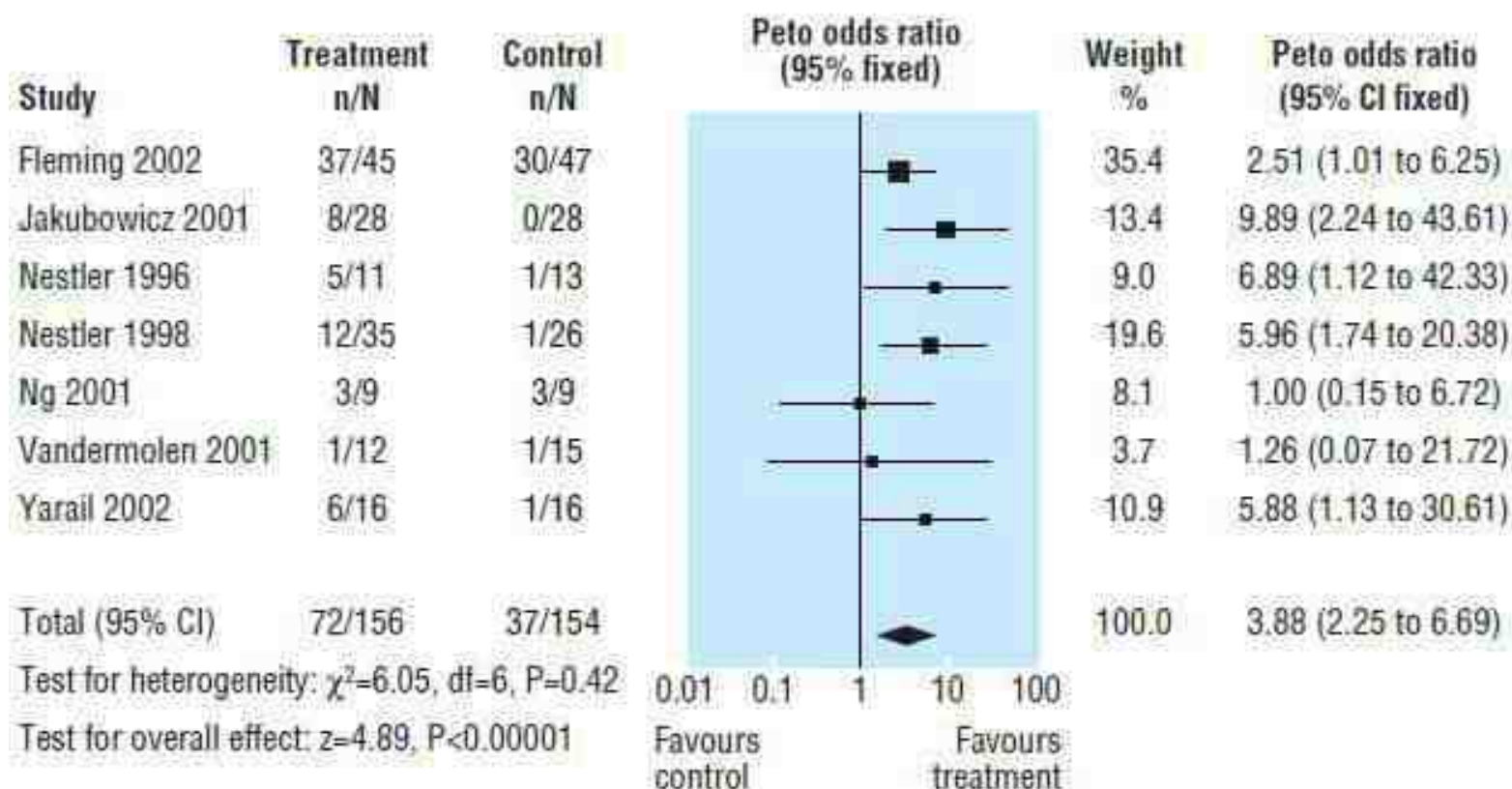


Fig 1 Metformin compared with placebo or no treatment—ovulation rate

What is already known on this topic

Polycystic ovary syndrome is characterised by insulin resistance and worsened by obesity

Many trials have reported the use of metformin in polycystic ovary syndrome, but most are observational and involve small numbers of participants

Previous reviews have reached different conclusions about the effectiveness of metformin in treating polycystic ovary syndrome

What this study adds

This is the first systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials in the use of metformin in treating polycystic ovary syndrome

Where metformin is used as a sole agent, ovulation is achieved in 46% of recipients compared with 24% in the placebo arm (NNT=4.4)

Where metformin and clomifene are used in combination, 76% of recipients ovulate compared with 42% receiving clomifene alone (NNT=3.0)

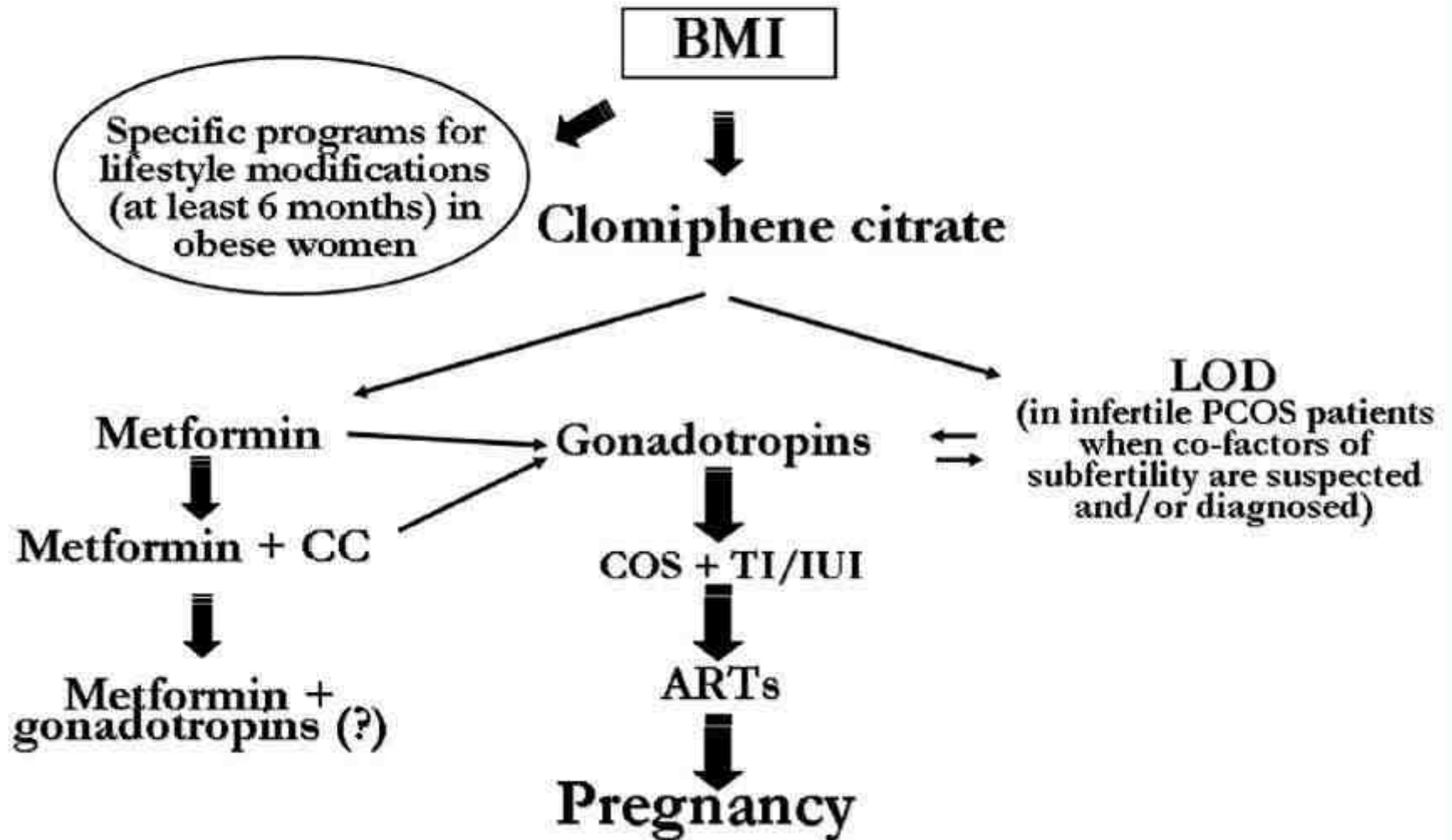
Metformin has small but beneficial effects on aspects of the metabolic syndrome

There is no evidence that metformin causes weight loss

Equal or better ovulation rates than those achieved by metformin have been described by using lifestyle interventions to achieve weight loss

FIGURE 1

Flow-chart for the management of the infertile anovulatory women with PCOS. ARTs, assisted reproductive techniques; BMI, body mass index; CC, clomiphene citrate; COS, controlled ovarian stimulation; IUI, intra-uterine insemination; LOD, laparoscopic ovarian drilling; TI, timed intercourse.



Outcome of clinical pregnancies after ovulation induction using metformin

M. J. TURNER, J. WALSH, K. M. BYRNE, C. MURPHY, H. LANGAN, & N. FARAH

Coombe Women's Hospital, Dublin, Ireland

was determined by individual chart review. Of the 50 women, 21 conceived with a combination of clomifene and metformin, and 29 with metformin alone. Seven women had a first trimester loss and 43 had a live birth. There were no perinatal deaths, no neonatal seizures and no congenital malformations. There were also no multiple pregnancies. The overall caesarean rate was 37%, and none of the babies had an Apgar score less than 7, at 5 min. This study found no evidence of any adverse clinical effects when metformin is continued in the first trimester of women with PCOS following ovulation induction. There was also no evidence of an increase in the rate of miscarriage or multiple pregnancy.

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 8, 2007

VOL. 356 NO. 6

Clomiphene, Metformin, or Both for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome

Richard S. Legro, M.D., Huiman X. Barnhart, Ph.D., William D. Schlaff, M.D., Bruce R. Carr, M.D.,
Michael P. Diamond, M.D., Sandra A. Carson, M.D., Michael P. Steinkampf, M.D., Christos Coutifaris, M.D., Ph.D.,
Peter G. McGovern, M.D., Nicholas A. Cataldo, M.D., Gabriella G. Gosman, M.D., John E. Nestler, M.D.,
Linda C. Giudice, M.D., Ph.D., Phyllis C. Leppert, M.D., Ph.D., and Evan R. Myers, M.D., M.P.H.,
for the Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network*

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome

Table II. Randomized Trial from the NIH Reproductive Medicine Network (Legro *et al.*, 2007a, with permission).

	CC	Metformin	Combination
N	209	208	209
Ovulation	49 ¹	29	60 ²
Conception	20 ¹	12	38 ¹
Pregnancy	24 ¹	9	31 ¹
Live birth	23 ¹	7	27 ¹
Multiple	6	0	3

¹ $P < 0.001$, ² $P < 0.001$ (combination versus CC).

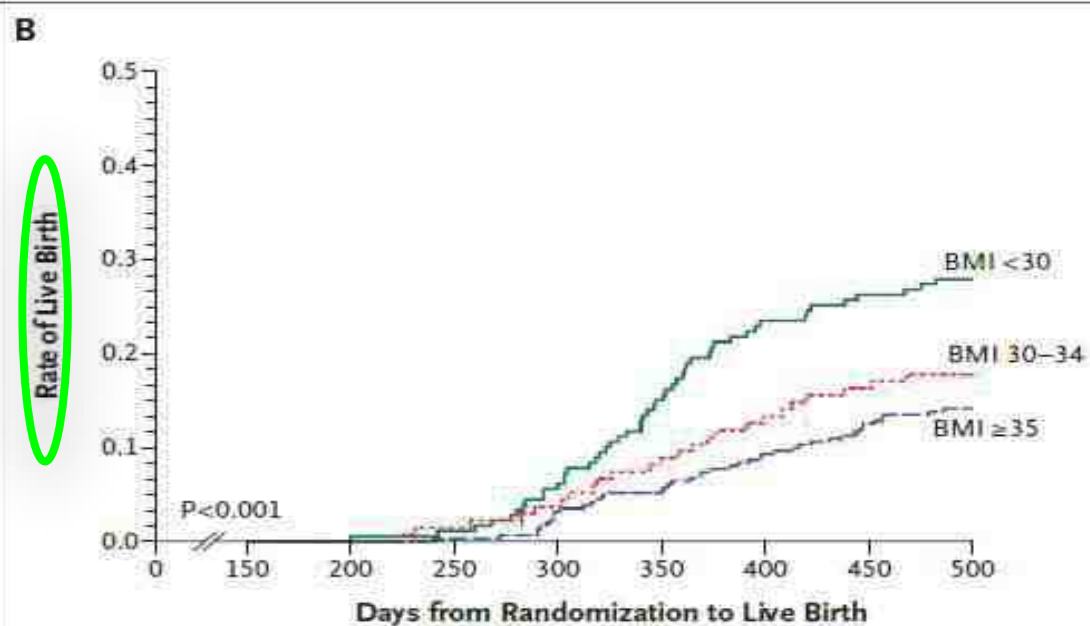
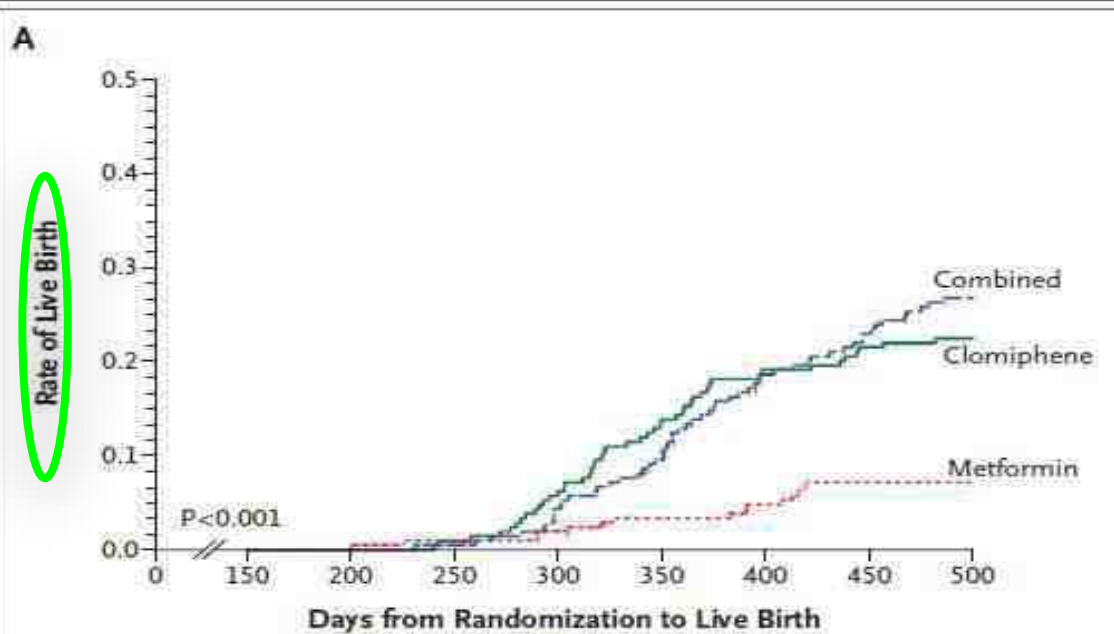


Figure 2. Kaplan–Meier Curves for Live Birth, According to Study Group (Panel A) and Body-Mass Index (BMI) (Panel B).

Insulin-sensitising drugs versus the combined oral contraceptive pill for hirsutism, acne and risk of diabetes, cardiovascular disease, and endometrial cancer in polycystic ovary syndrome (Review)

Costello MF, Shrestha B, Eden J, Johnson N, Moran LJ



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2010, Issue 11

<http://www.thecochranelibrary.com>

Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility (Review)

Tang T, Lord JM, Norman RJ, Yasmin E, Balen AH



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 5

<http://www.thecochranelibrary.com>

Analiz 1	Metformin vs plasebo	Canlı doğum, klinik gebelik, ovulasyon, hormonal ve metabolik parametre değişimleri
Analiz 2	Metformin +CC vs CC	Canlı doğum, klinik gebelik, yan etki, abortus, çoğul gebelik
Analiz 3	Metformin vs CC	Canlı doğum (BMI <30 vs > 30 kg/m²), klinik gebelik, abortus, çoğul gebelik
Analiz 4	D-Chiro-inostol vs plasebo	ovulasyon, hormonal ve metabolik parametre değişimleri
Analiz 5	Rosiglitzone vs plasebo	Ovulasyon, menstrual sıklık, hormonal ve metabolik parametre değişimleri
Analiz 6	Pioglitazone ve plasebo	menstruel sıklık ve hormonal değişimleri

Analiz 1

Metformin vs plasebo

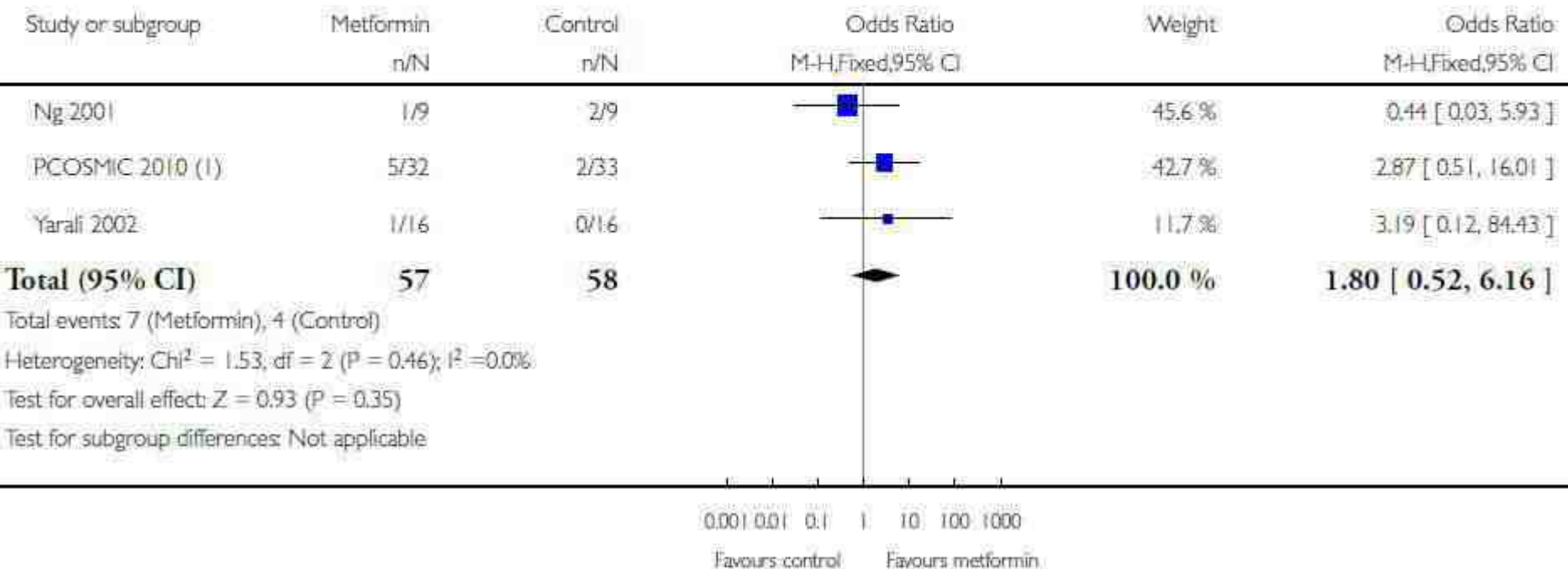
Canlı doğum, klinik gebelik, ovulasyon, hormonal ve metabolik parametre değişimleri

Analysis 1.1. Comparison 1 Metformin versus placebo or no treatment, Outcome 1 Live birth rate.

Review: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

Comparison: 1 Metformin versus placebo or no treatment

Outcome: 1 Live birth rate



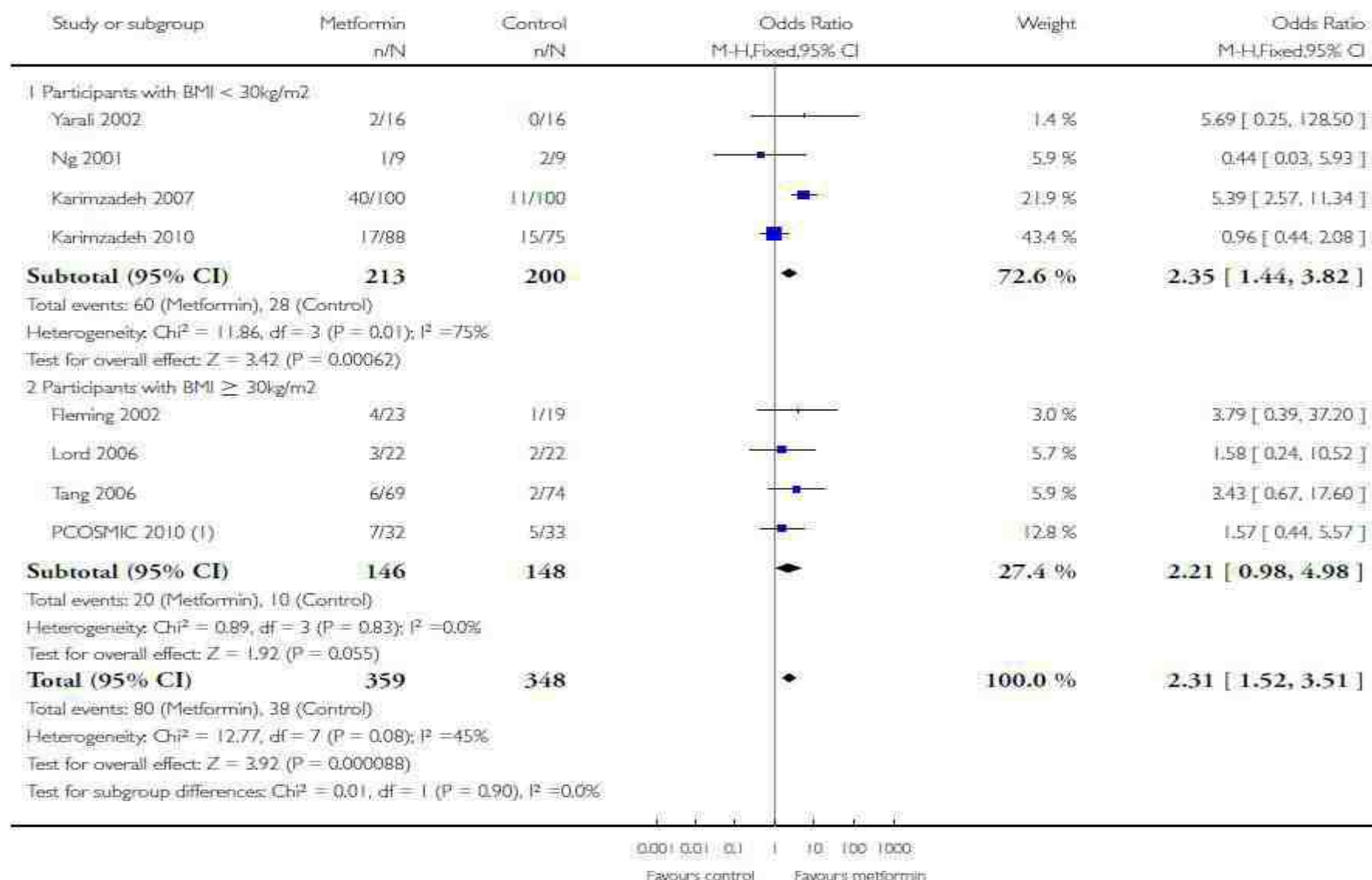
(1) All patients had BMI > 32

Analysis 1.3. Comparison 1 Metformin versus placebo or no treatment, Outcome 3 Clinical pregnancy rate.

Review: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

Comparison: 1 Metformin versus placebo or no treatment

Outcome: 3 Clinical pregnancy rate



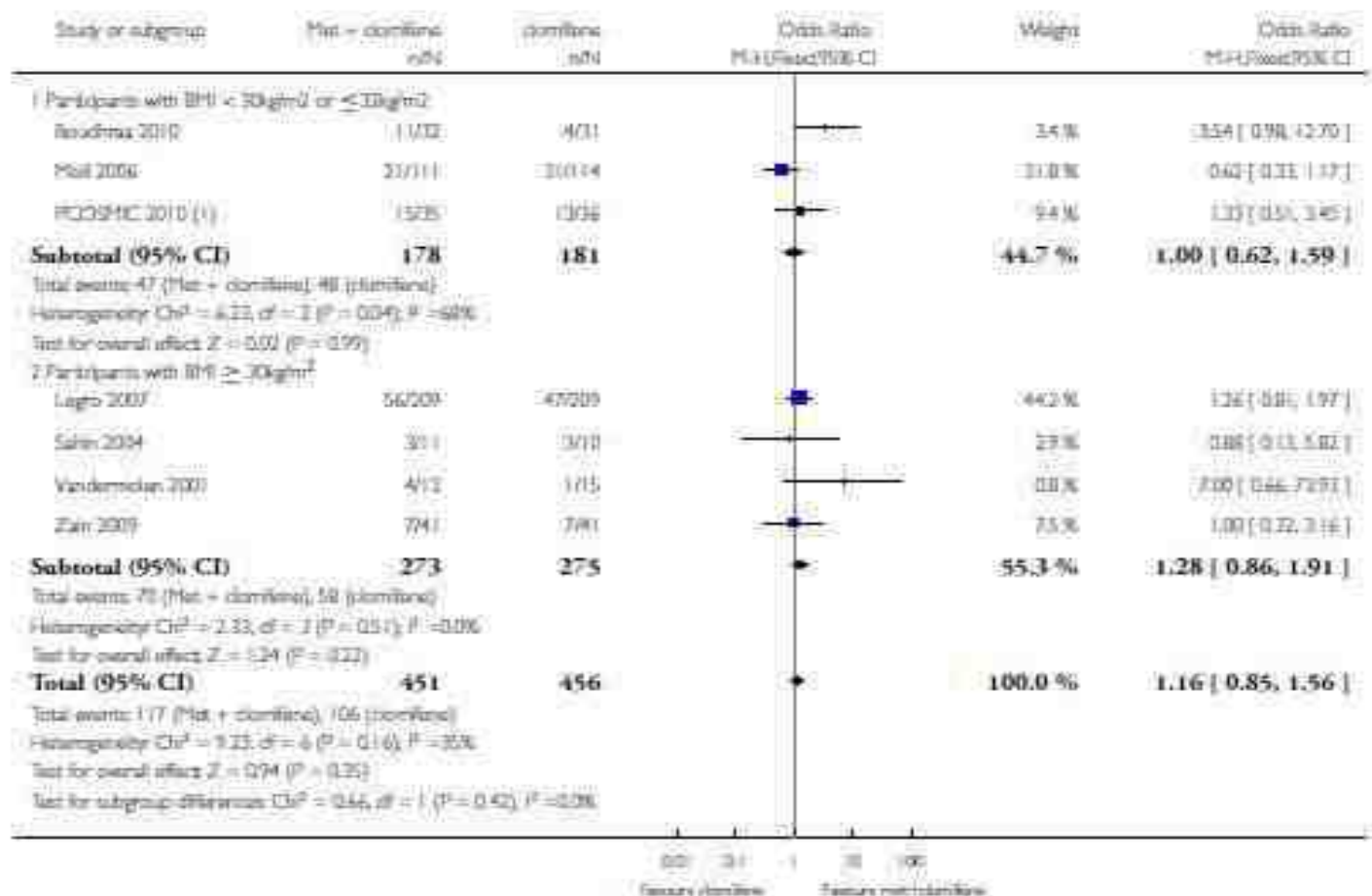
(1) All patients had BMI $\geq$ 32

Analysis 2.1. Comparison 2 Metformin combined with ovulation induction agent clomifene versus clomifene alone, Outcome 1 Live birth rate.

Review: Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

Comparison: 2 Metformin combined with ovulation induction agent clomifene versus clomifene alone

Outcome: 1 Live birth rate



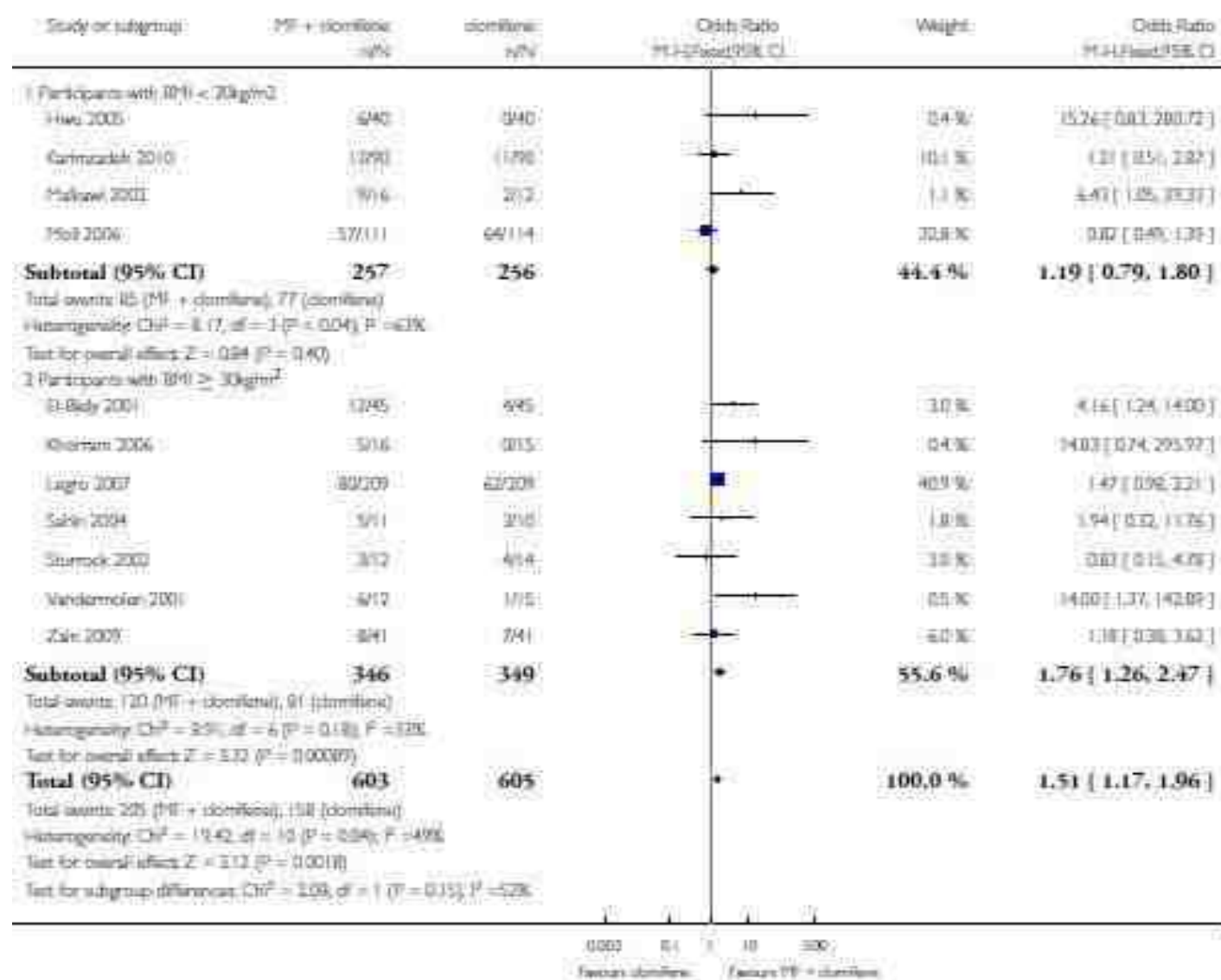
(1) Ovulation induction with CC. All patients had BMI < 35

Analysis 2.1. Comparison 2 Metformin combined with ovulation induction agent clomifene versus clomifene alone, Outcome 3 Clinical pregnancy rate.

Review: Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

Comparison: 2 Metformin combined with ovulation induction agent clomifene versus clomifene alone

Outcome: 3 Clinical pregnancy rate

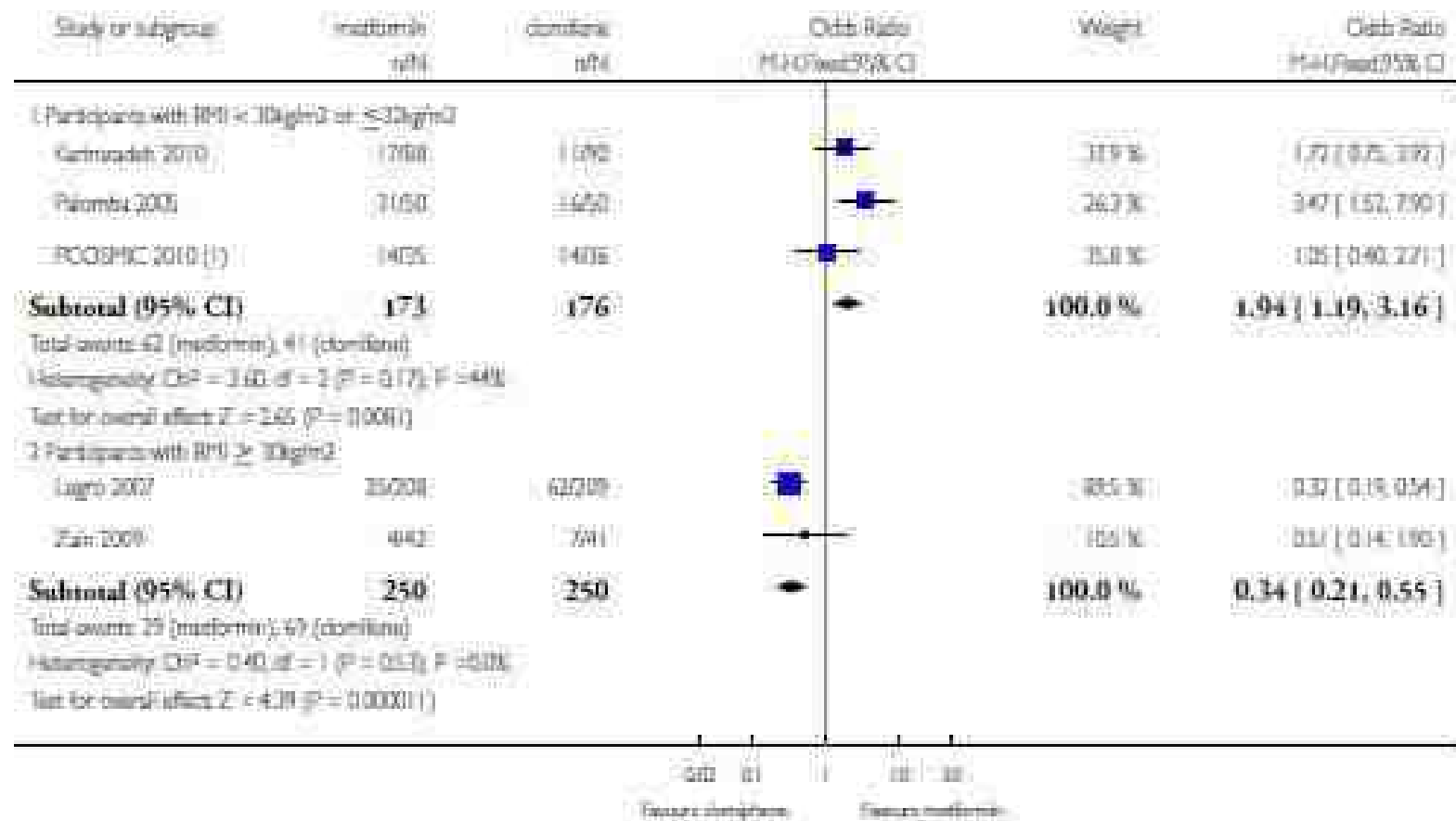


Analysis 3.3. Comparison 3 Metformin versus clomiphene citrate, Outcome 3 Clinical pregnancy rate

Review: Insulin sensitizing drugs (metformin, niglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhea and subfertility

Comparison: 3 Metformin versus clomiphene citrate

Outcome: 3 Clinical pregnancy rate



(1) BMI < 30

Figure 8. Forest plot of comparison: 3 Metformin versus clomiphene citrate, outcome: 3.1 Live birth: Participants with BMI < 30kg/m² or ≤32kg/m².

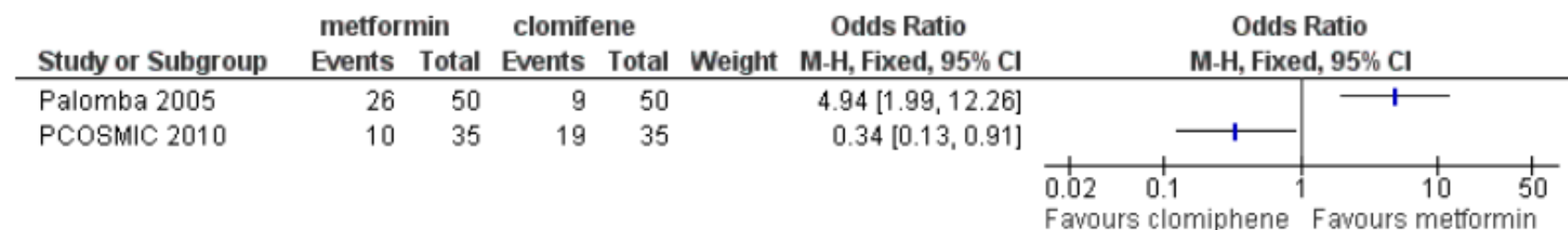
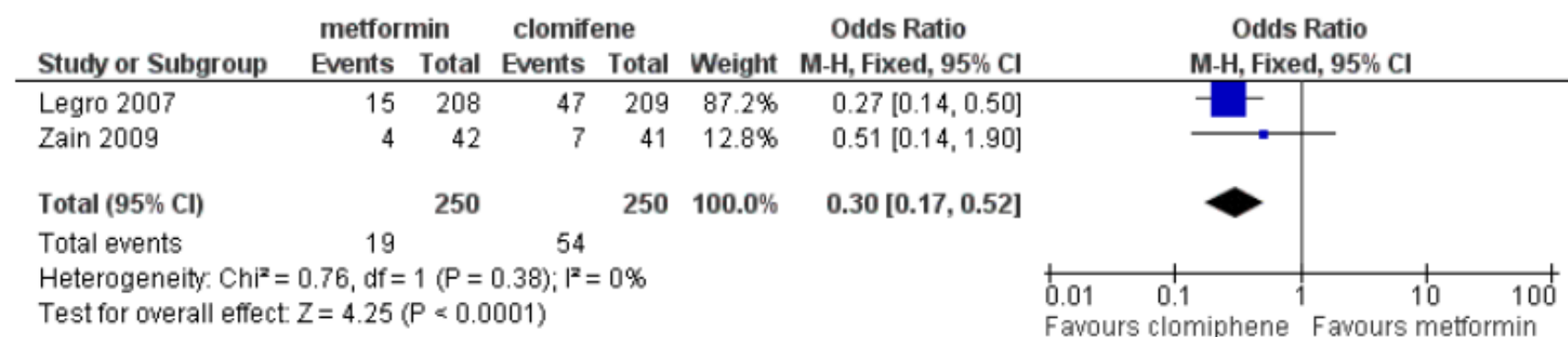


Figure 9. Forest plot of comparison: 3 Metformin versus clomiphene citrate, outcome: 3.2 Live birth: Participants with ≥BMI 30kg/m².



Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group

Bart C. J. M. Fauser, M.D.,^a Basil C. Tarlatzis, M.D.,^b Robert W. Rebar, M.D.,^c Richard S. Legro, M.D.,^d Adam H. Balen, M.D.,^e Roger Lobo, M.D.,^f Enrico Carmina, M.D.,^g Jeffrey Chang, M.D.,^h Bulent O. Yildiz, M.D.,ⁱ Joop S. E. Laven, M.D.,^j Jacky Boivin, M.D.,^k Felice Petraglia, M.D.,^l C. N. Wijeyeratne, M.D.,^m Robert J. Norman, M.D.,ⁿ Andrea Dunaif, M.D.,^o Stephen Franks, M.D.,^p Robert A. Wild, M.D.,^q Daniel Dumesic, M.D.,^r and Kurt Barnhart, M.D.^s

^a University Medical Center, Utrecht, the Netherlands; ^b Medical School of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece; ^c University of Alabama, Birmingham, Alabama; ^d Penn State College of Medicine, Hershey, Pennsylvania; ^e Leeds Teaching Hospitals, Leeds, United Kingdom; ^f Columbia University, New York, New York; ^g University of Palermo, Palermo, Italy; ^h University of California, San Diego, California; ⁱ Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey; ^j Erasmus University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; ^k Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ^l University of Siena, Siena, Italy; ^m University of Colombo, Colombo, Sri Lanka; ⁿ Robinson Institute, University of Adelaide, Adelaide, South Australia, Australia; ^o Northwestern University, Chicago, Illinois; ^p Imperial College, London, United Kingdom; ^q Oklahoma University, Oklahoma City, Oklahoma; ^r University of California, Los Angeles, California; and ^s University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania

PREGNANCY

Conclusions (Agreement)

- There is no evidence for improved live-birth rates or decreased pregnancy complications with the use of metformin either before conception or during pregnancy (level A).

OBESITY

Conclusions (Agreement)

INSULIN RESISTANCE AND THE METABOLIC SYNDROME (METS)

Conclusions (Agreement)

TYPE 2 DIABETES (T2D)

Conclusions (Agreement)

- Metformin may be used for IGT and T2D (level A). Avoid use of other insulin sensitizing agents such as thiazolidinediones (GPP).

Treatment with Metformin

The use of metformin for women with anovulatory PCOS was found to have no benefit with respect to enhancing either fertility or live-birth rates (76, 77, 122), and its routine use is not recommended. Similarly, a recent meta-analysis showed metformin had no effect on the miscarriage risk in PCOS patients when administered before pregnancy (130). One small RCT did, however, report a reduced rate of severe pregnancy complications when metformin was taken through pregnancy (131), although a subsequent larger multicenter trial by the same group found no benefit of metformin in reducing pregnancy complications or altering fetal weight (123).

76. Theodorakis ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:525-22.

77. Theodorakis ESHRE/ASRM sponsored PCOS consensus workshop group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2008;23:462-77.

122. Tang T, Liel JM, Norman RL, Yasmin E, Balen AH. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;1:CD003053.

123. Vanky E, Steudtgen S, Heimstad R, Romundstad P, Skogoy K, Klingeviset O, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E448-55.

130. Palomba S, Fallois A, Gino F, Zullo F. Effect of preconceptual metformin on abortion risk in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2019;92:1645-58.

131. Vanky E, Salvesen KA, Heimstad R, Fougner KJ, Romundstad P, Carlsen SM. Metformin reduces pregnancy complications without affecting androgen levels in pregnant polycystic ovary syndrome women: results of a randomized study. *Hum Reprod* 2004;19:1734-40.

Sonuç

- Metformin klinik gebelik oranlarını artırır ancak *(tek başına yada CC ile kombine kullanıldığında)* canlı doğum oranlarını artırdığına dair kanıt yoktur
- Obes PCOS'lu kadında kilo kaybettirmede ve metabolik parametrelerde *(insulin ve lipid profilinde)* iyileşme açısından çok sınırlı etkiye sahiptir
- Bu nedenlerle metforminin;
PCOS'lu kadındaki metabolik sendrom gelişimi ve üreme üzerindeki rolü çok sınırlıdır
- Obes PCOS'lu kadında CC ;
canlı doğum, klinik gebelik ve ovulasyonda metforminden daha etkilidir
- Ancak bizzat obesitenin kendisinin gebelik üzerindeki olumsuz etkileri gözönüne alındığında anovulatuvar obes PCOS'lu kadınlara fertilite tedavisinden önce yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir





AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ

Aromataz İnhibitörleri

- E₂ sentezini bloke ederek FSH 
- CC dirençli hastalarda seçenek
- Endometriumda antagonist etkisi yok
- Letrazol 2.5mg/gün siklusun 3-7.gün
- Ovulasyon oranları %70-80
- Siklus başına %20-27 gebelik oranı

➤ Holzer H, Fertil Steril 2006

- Gonadotropinle birlikte kullanıldığında gerekli doz azalır.

The Outcome of 150 Babies Following the Treatment With Letrozole or Letrozole and Gonadotropins. M. M. Biljan, R. Hemmings, N. Brassard. Montreal Fertility Centre, Montreal, PQ, Canada; St. Mary's Hospital, Montreal, PQ, Canada; Université Laval, Québec, PQ, Canada.



1995 -2004 arasında letrozole Rx sonucu doğan 171 bebekten takibi olan 150 ise aynı dönemde St Mary hastanesinde doğan 36.050 bebek malformasyon açısından kıyaslanmıştır

SONUÇLAR

Non Diabetik 77 gebe ile kontrol arasında doğum ağırlığında fark Ø

20 Gestasyonel D.M 17 term doğumu olanların kontrol gruba kıyasla LBW oranı daha yüksek ($p < 0.002$, 95%CI = 11.3- 136.6)

Major malformasyon oranında iki grup arasında fark yok ($p < 0.25$, 95%CI = 0.78- 11.1)

Lokomotor malformasyon ($p < 0.0005$, 95%CI = 2.64 –27.0)

Kardiak anomali ($p < 0.0006$,95%CI = 3.30 – 58.1)

Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate

Fertility and Sterility® Vol. 85, No. 6, June 2006

Kongenital Fetal Anomali

- CC → 19/397 (%4.8)
- Letrozole → 14/514 (%2.4)

Letrozol grubunda 1 fetusda (%0.2), CC grubunda 4 fetusda (%1) VSD saptandı. Genel olarak kardiyak anomali riski CC grubunda letrozol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti (%1.8 vs %0.02; $p=0.02$)

TEŞEKKÜRLER

TEŞEKKÜRLER

TEŞEKKÜRLER

TEŞEKKÜRLER