

Rosiglitazon Meleat'ın Klomifen Sitrata Dirençli Polikistik Over Sendromlu İnfertil Olgularda Tek Başına veya Klomifen Sitrata Kombine Kullanımının Karşılaştırılması

Sevinç Ünal 
Memet Şimşek 

Comparison of Rosiglitazone Maleat Only Use with Combination with Clomiphene Citrate in Infertile Cases with Clomiphene Resistant Polycystic Ovary Syndrome Cases

Öz

Amaç: PKOS'lu obez ve hiperinsülinemik kadınların önemli bir kısmı klomifen sitratin sürekli kullanılan dozlarına karşı dirençlidirler. Bu olgularda metabolik sendromun tedavisi, insülin direncinin azaltılarak ovulasyonun sağlanması amacıyla insülin duyarlaştırıcı ajanlar PKOS tedavisine girmiştir. Bu çalışmada, PKOS tanısı almış fazla kilolu klomifen sitrata (CC) dirençli kadınlarda ovulasyonu indüklemek için rosiglitazın meleat'ın etkisinin olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya: VKI>25 kg/m² üzerinde olan 150 mg/gün CC ile ovulasyon sağlanamamış 18-40 yaş arasındaki 30 PKOS olgusu iki gruba ayrılarak dâhil edildi. Grup 1 (n=15): Menstruelsiklusun 1. gününden itibaren ikiye bölünmüş dozda 8 mg rosiglitazonmaleat başlandı. Grup 2 (n=15): Menstruelsiklusun 1. gününden itibaren ikiye bölünmüş dozda 8 mgrosiglitazonmaleat başlandı ve siklusun 5-9 günleri arasında 100 mg/gün CC eklendi. Her iki grup ovulasyon ve gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Rosiglitazon meleat grubunda (Grup I) 15 hastanın 5'inde ovulasyon sağlanmış (%33) olup, 1 gebelik elde edilmiştir (%7). Rosiglitazon meleat+CC grubunda (Grup II) 15 hastanın 9'unda ovulasyon sağlanmış (%60) olup, 3 gebelik elde edilmiştir (%20). Gruplar arasında ovulasyon ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda, obez ve hiperinsülinemik kadınlarda rosiglitazonmaleat kullanımı ile ovulasyon sağlandığını ilaveten CC eklendiğinde istatistiksel olarak fark olmasa da ovulasyon oranının arttığını saptadık. Özellikle biguanid grubu ilaçları gastrointestinal yan etkilerinden dolayı kullanamayan hastalarda veya biguanid grubu ilaçlarla birlikte CC, Letrazol kullanılarak ovulasyon sağlanamayan PKOS olgularında rosiglitazon meleat alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Anahtar kelimeler: klomifen sitrat direnci, rosiglitazon maleat, polikistik over sendromu, insülin direnci, obesite

ABSTRACT

Objective: Most of the obese PCOS patients are resistant to clomiphene citrate standard doses. In these cases metabolic syndromes are treated by using insulin sensitizing drugs so that ovulation can be achieved. In this study rosiglitazone maleat was used in order to induce ovulation in obese clomiphene resistant PCOS patients.

Method: 30 women (18-40 year old) with clomiphene resistant polycystic ovary syndrome that were obese (BMI>25 kg/m²) and hyperinsulinemic were separated in two groups. In the first group (n=15) oral antidiabetic Rosiglitazone maleate (4 mg bid) which belongs to thiazolidinediones were used. In the second group (n=15) in addition to clomiphene citrate (50 bid) and Rosiglitazone maleate (4 mg bid) were used, ovulation and pregnancy rates were compared. In both groups ovulation and pregnancy were recorded, in the second group ovulation and pregnancy rates were higher than the first group but these rates were not significant.

Results: In group 1, ovulation was achieved in 5 patients (33%) and pregnancy was achieved in 1 patient (7%). In group 2, ovulation was achieved in 9 patients (60%) and pregnancy was achieved in 3 patients (20%). There was no statistical significance between two groups.

Conclusion: In our study in obese and hyperinsulinemic patients rosiglitazone maleat can induce ovulation and in addition to clomiphene citrate also ovulation can be achieved although it is statistical insignificant. As a result Rosiglitazone maleate can be used alternatively as an insulin sensitizer and ovulation induction agent.

Keywords: clomiphene resistance, rosiglitazone maleate, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, obesity

Received/Geliş: 25.03.2020
Accepted/Kabul: 24.11.2020
Published Online/Online yayın: 02.02.2021

Cite as: Ünal S, Şimşek M. Rosiglitazon maleatın klomifen sitrata dirençli polikistik over sendromlu infertil olgularda tek başına veya klomifen sitrata kombine kullanımının karşılaştırılması. İKSSTD 2021;13(1):42-6.

Sevinç Ünal

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Elazığ - Türkiye
✉ drsevincunal@gmail.com
ORCID: 0000-0002-5146-7300

M. Şimşek 0000-0002-7779-3403
Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Adıyaman - Türkiye

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS) kadınlarda yaygın görülen endokrinolojik bir hastalıktır. PKOS tanısı için revize Rotterdam ⁽¹⁾ kriterlerinden ikisinin saptanması gereklidir: 1. Oligo ve/veya anovulasyon; 2. Klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenemi; 3. Ultrasonda polikistik görünümde overlerin olması (her bir overde 2-9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül olması veya over hacminin >10 ml olması). PKOS tanısında aynı zamanda menstrual düzensizlik ve hiperandrojenizmin diğer etiyolojilerinin de (konjenital adrenal hiperplazi, androjen salgılayan tümörler, Cushing sendromu vb.) dışlanması gerekir.

İnsülin direnci normal aralıkta glukoz seviyelerini korumak için normalden daha fazla miktarda insülinin gerekli olduğu bir durum olarak tanımlanır. İnsülin direnci PKOS'un neredeyse evrensel bir özelliğidir ve hem obez hem de zayıf kadınlarda görülür. Bu olgularda, 2 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski ve 5 kat artmış Tip 2 diyabet riski ile ilişkili olan metabolik sendrom mevcuttur. PKOS olgularının %75'inde insülin direnci olduğu tahmin edilmektedir ⁽²⁾ ve insülin direnci olan PKOS olgularının %20-25'i normal vücut kitle indeksine (VKİ) sahipken %70-80'inin obez (VKİ>30 kg/m²) olması insülin direncinin bir kısmının, obeziteden bağımsız ve spesifik olarak PKOS ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. PKOS' lu olgularda insülin kullanımının hücrel mekanizmalarında ve insülin reseptörü işlevinde anormallikler olduğu saptanmıştır ⁽³⁾. PKOS olgularında bazal insülin sekresyonunda artış ve hepatik insülin ekstraksiyonunda azalma, pankreas β-hücre fonksiyonunda bozulma ve periferik insülin direnci mevcuttur.

PKOS'lu obez ve hiperinsülinemik kadınların önemli bir kısmı klomifen sitratin (CC) sürekli kullanılan dozlarına karşı dirençlidirler. Bu dirençli olgularda tek alternatif gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonudur. PKOS'lu kadınlarda gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonunda çoğul gebelik ve ovaryan hiperstimulasyon riskinin olması ve kullanılan bu ajanların maliyetinin yüksek olması nedeni ile bu olgularda metabolik sendromun tedavisi için, insülin direncinin azaltılarak ovulasyonun sağlanması amacı ile insülin duyarlaştırıcı ajanlar PKOS tedavisine girmiştir.

PKOS'ta insülin direnci ve hiperinsülinemiyi azaltmak için yaşam tarzı değişiklikleri, egzersiz, diyet ve kilo kaybı, metformin veya tiazolidindionların (TZD) kullanımını önerilir. PKOS'lu kadınlarda obezitenin yüksek prevalansı göz önüne alındığında, kilonun azaltılması insülin direnci tedavisinin önemli bir bileşenidir. Kilo kaybının hem hiperandrojenemiyi azalttığı hem de ovulasyon ve gebe kalma oranlarını arttırdığı ve metabolik bozuklukları iyileştirdiği gösterilmiştir. Rosiglitazon ve pioglitazon tiazolidindion grubu ilaçlardır. Tiazolidindion nükleer transkripsiyon faktörü peroksizom proliferatör ile aktive edilen ve selektif bir agonistidir ve insüline bağımlı olmayan diyabetes mellitus tedavisinde kullanılan standart ilaçlardır. Diyabetli kişilerde glikoz seviyelerini düşürürken, diyabetik olmayan kişilere verildiğinde glikoz seviyelerini azalttığı gözlenmiştir ⁽⁴⁾.

Bu çalışmada amacımız PKOS tanısı almış fazla kilolu ve CC dirençli kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda rosiglitazon meleatın etkisini araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde prospektif olarak planlandı. Çalışmanın planlaması sonrası Fırat Üniversitesi Etik kurul onamı (15.04.2004 Karar No:17) alındı. Çalışmaya: VKİ>25 kg/m² üzerinde olan 150 mg/gün CC ile ovulasyon sağlanamamış 18-40 yaş arasındaki 30 PKOS olgusu dâhil edildi. Tiroid hastalığı, hiperprolaktinemi, karaciğer veya böbrek hastalığı olanlar, açlık kan şekeri 125 mg/dL üzerinde olanlar çalışmaya alınmadı.

Olgular çalışmaya dâhil edilmeden önce ayrıntılı olarak incelendi. Çalışmaya katılan olgularda siklusun 3. gününde hormon değerlerine bakıldı. Ayrıca insülin direncini saptamak için olguların açlık kan şekeri ve açlık insülin değerine bakıldı. [HOMA: açlık insülini (µu/ml) x açlık plazma glukozu (mg/dl)/405] HOMA-IR indexinin 2,5 üzerinde olması insülin direnci olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan olgular iki gruba ayrıldı. Her iki grupta da tedavi ve takipler bir siklus planlandı. Grup 1 ve Grup 2. Menstruel siklusun 1. gününden itibaren ikiye bölünmüş dozda 8 mg rosiglitazon maleat başlanan olgular Grup 1 (n=15) olarak kabul edildi.

Menstruel siklusun 1. gününden itibaren ikiye bölünmüş dozda 8 mg rosiglitazon maleat başlanan ve siklusun 5-9 günleri arasında 100 mg/gün CC eklenen olgular Grup 2'e (n=15) dâhil edildi. Olgular bir ay boyunca takip edildi. Her iki gruba siklusun 3, 10, 12, 14 ve 16. günlerinde transvaginal ultrason ile folikülometri yapıldı. Ayrıca ovulasyonun belirlenmesi için siklusun 21, 24 ve 28. günlerinde kan progesteron düzeylerine bakıldı. Progesteron seviyesinin 5 ng/mL olması ovulasyon tespiti sayıldı ve ovulasyon tespitinden 7 gün sonra β human koryonik gonadotropin (β -hCG) istendi.

İstatistiksel analiz

Veriler SPSS versiyon 20,0 kullanılarak analiz edildi. $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi. Devamlı değişkenlerin dağılımı Kolmogrow- Smirnow testi ile analiz edildi ve karşılaştırılmasında Student-t test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Kategorik bileşenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fischer exact testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya katılan toplam 30 olgunun 15'ine yalnızca rosiglitazon maleat, diğer 15'ine rosiglitazon maleata ilaveten 100 mg CC verildi. Her iki grubun sosyodemografik özellikleri (yaş, VKİ), bazal folikül stimulan hormon (FSH), luteinizan hormon (LH), estradiol (E2), dehidro epiandrostenodion sülfat (DHEA-SO₄), testosteron, seks hormon bağlayıcı globulin (SHBG), açlık glukoz ve açlık insülin seviyeleri benzerdi (Tablo 1).

Grup 1 ve 2 açlık kan şekeri seviyesi açısından rosiglitazon maleat ile tedavi sonrasında belirgin değişiklik saptanmamıştır. Bununla birlikte açlık insülin seviyesinde tedavi öncesine göre tedavi sonrasında düşüş izlenmiştir.

Yalnızca rosiglitazon maleat verilen Grup 1'de 15 hastanın 5'inde ovulasyon sağlanmış (%33) olup, 1 olguda (%7) gebelik elde edilmiştir. Rosiglitazon maleata ek olarak CC verilen Grup 2'de 15 hastanın 9'unda ovulasyon sağlanmış (%60) olup, 3 olguda (%20) gebelik elde edilmiştir. Gruplar arasında ovulasyon ve gebelik oranları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo 2).

Tablo 1. Olguların demografik özellikler. Veriler ortalama±standart sapma ve yüzde değerler olarak verilmiştir.

	Grup 1 (n=15)	Grup 2 (n=15)	p
Yaş (yıl)	28,05±3,3	28,2±3,2	0,8 ^a
VKİ (kg/m ²)	30,4±4,0	28,6±2,1	0,3 ^a
FSH (mIU/mL)	5,2±1,1	5,7±1,5	0,9 ^a
LH (mIU/mL)	10,3±1,9	12,0±2,4	0,2
E2 (pg/ml)	45±12	52±10	0,8
DHEA-SO ₄ (ng/dL)	245,2±56,68	223,5±41,7	0,7
Testosteron (ng/dL)	70,8±9,3	71,0±8,5	0,4 ^a
SHBG (nmol/L)	33,64±6,9	30,78±6,9	0,09
Açlık glukoz (mg/dl)	92,6±5,8	95,1±4,2	0,6
Açlık insülin (uIU/mL)	24,46±4,2	25,36±4,8	0,1
HOMA- IR indeksi	5,5±1,4	5,9±1,1	0,08
Rosiglitazon maleat sonrası parametreler			
Açlık glukoz seviyesi (mg/dl)	91,4±4,2	94,2±4,6	0,07
Açlık insülin seviyesi (uIU/mL)	18,34±2,4	19,98±2,6	0,06
HOMA- IR indeksi	4,1±0,3	4,6±0,4	0,06
Ovulasyon (+)	5 (%33)	9 (%60)	0,09 ^b
Gebelik (+)	1 (%7)	3(%20)	0,06 ^b

^aStudent-t test; ^bFisher-exact testi

VKİ: Vücut kitle indeksi; FSH: Folikül stimulan hormon; LH: Luteinizan hormon; E2: Estradiol; DHEA-SO₄: Dehidro Epiandrosteron Sülfat; SHBG; Seks Hormon Bağlayıcı Globülin; HOMA-IR: Homeostasis Model Assesment.

Tablo 2. Grup I ve Grup II'deki olguların ovulasyon oranlarının karşılaştırılması.

	Rosiglitazon maleat 8 mg Grubu (n:15)	Rosiglitazon maleat 8 mg+100 mg CC Grubu (n:15)	p
Ovulasyon (+)	5/15 (%33)	9/15 (%60)	Ns
Ovulasyon (-)	10/15 (%66)	6/15 (%40)	Ns
Gebelik	1/15 (%7)	3/15 (%20)	Ns

CC: Kломifen sitrat

TARTIŞMA

PKOS'lu kadınlarda insüline periferik direnç vardır ve bu durum genel olarak hiperinsülinemi ile beraberdir. Her ne kadar insülin direnci kilodan bağımsız görünse de obez hastalarda daha fazladır. PKOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun yaygın görülmesine neden olur. Hâlen PKOS ile birlikte seyreden infertilite tedavisinde CC ile ovulasyon indüksiyonu ilk basamak olarak kullanılmaktadır. Ancak, özellikle obez ve hiperinsülinemik PKOS'lu kadınların önemli bir kısmında CC ile ovulasyon elde edilemez.

Birçok çalışmada dolaşan insülin seviyesinin azalma-

sıyla CC veya ekzojen gonadotropin kullanmaksızın ovulasyon sağlandığı gösterilmiştir ^(5,6). Rosiglitazon maleat tiazolidindion grubu oral antidiyabetik olup, 1999 yılından itibaren Tip II DM tedavisinde kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, PKOS'lu obez kadınlar da ovulasyonu indüklemek için rosiglitazon tedavisinin yaptığı insülin sensitizasyonu ortaya konulmuştur. Çalışmamızda CC dirençli, obez PKOS olgularında hiperinsülinemi düzeltmek için insülin duyarlaştırıcı ajan rosiglitazon eklendiğinde ovulasyon elde edilebiliyor mu, insülin duyarlaştırıcı ajan tedavisine CC eklendiğinde ovulasyon oranları artıyor mu araştırmak istedik. Çalışmamızda da, tedavi öncesi ve sonrası açlık kan şekerinde anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Fakat tüm olgularda tedavi öncesine oranla insülin seviyesinde anlamlı olarak azalma saptanmıştır. Bu grup ilaçlarla yapılan çalışmalarda, açlık insülin seviyesini düşürerek insülin direncini azalttığı saptanmıştır ^(7,8).

Çalışmamızda, CC dirençli olgularda yalnızca rosiglitazon maleat kullanılarak %33 oranında ovulasyon sağlanmıştır. Rosiglitazon maleata CC eklendiğinde ovulasyon oranı %60 olarak artmıştır. CC eklenen grupta ovulasyon iki kat artmış olsa da iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Grup 1'de 1 gebelik (%7), Grup 2'de 3 (%20) gebelik elde edilmiştir. İki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun için daha geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

İnsülin direncini azaltan biguanid grubu ilaçların ovulasyon üzerine etkilerini araştıran birçok çalışmada, tek başına veya CC ile kullanımında ovulasyon ve gebelik oranlarını iyileştirdiğine dair kanıtlar vardır ^(9,10).

Daha önceki çalışmalarda insülin duyarlaştırıcı ajanların ovulasyonu sağlamak için tek başına da etkili bir tedavi olduğu gösterilse de üreme tıbbi dernekleri PCOS'lu kadınlarda yumurtlama indüksiyonu için bu grup ilaçların tek başına kullanılmasını önermez, çünkü CC veya letrozol gibi ovulasyon indüksiyonu ajanları daha etkilidir. PCOS'lu kadınlarda yalnızca CC veya tek başına letrozol yumurtlama için ilk basamak ajanlardır. İnsülin duyarlaştırıcı bu ajanların CC ile kombinasyon tedavisi yalnızca CC'e dirençli kadınlarda faydalı olabilir ⁽¹⁰⁾. Bazı çalışmalarda, metformin ile

birlikte CC veya letrozol kullanımına yanıt vermeyen PCOS'lu kadınlarda rosiglitazon ile ovulasyon elde edilmiştir ⁽¹¹⁾. Rouzi ve ark.'nın ⁽¹²⁾ yaptığı çalışmada, CC'e dirençli PKOS'lu kadınlarda ovulasyon indüksiyonunda kısa süreli rosiglitazon ve CC kullanımının, metformin ve CC'nin birlikte kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda obez ve hiperinsülinemik kadınlarda rosiglitazon meleat kullanımı ile ovulasyon sağlandığını ilaveten CC eklendiğinde istatistiksel olarak fark olmasa da ovulasyon oranının arttığını saptadık. Çalışmamızda, istatistiksel fark saptanmaması katılımcı sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Mohsen ve ark.'nın ⁽¹³⁾ aşırı kilolu ve obez PKOS kadınlarda yaptığı randomize kontrollü çalışmada, rosiglitazon meleat ve CC kombinasyonunun ovulasyon indüksiyonu üzerindeki etkisini, tek başına CC kullanan grup karşılaştırılmıştır. Rosiglitazon ve CC grubunda ovulasyon oranının yalnızca CC grubuna kıyasla anlamlı derecede daha yüksek olduğunu saptamıştır. Olgu sayısının az olması çalışmamızın ana limitasyonudur ve dolayısıyla çalışmanın temsil gücünü azaltmaktadır.

Sonuç olarak, biguanid grubu ilaçları gastrointestinal yan etkilerinden dolayı kullanamayan, biguanid grubu ilaçlarla birlikte CC veya letrozol kullanarak ovulasyon sağlanamayan, insülin rezistansı olan PKOS'lu kadınlar için rosiglitazon meleat iyi tolere edilen, yararlı ve ümit verici bir tedavi sunabilir.

Etik Kurul Onayı: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındı (15.04.2004 Karar No:17).

Çıkar Çatışması: Yok.

Finansman: Yok.

Hasta Onamı: Alındı.

Ethics Committee Approval: Fırat University Faculty of Medicine Ethics Committee approval was obtained (15.04.2004 Decision No: 17).

Conflict of Interest: None.

Funding: None.

Informed Consent: Obtained.

KAYNAKLAR

1. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus work shop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome

- (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19:41-7.
<https://doi.org/10.1093/humrep/deh098>
2. Stepto NK, Cassar S, Joham AE, Hutchison SK, Harrison CL, Goldstein RF, et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28:777-84.
<https://doi.org/10.1093/humrep/des463>
 3. Ciaraldi, T.P, el-Roeiy, A. Madar, Z. Reichart, DOlefsky, JM, and Yen SS. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:577-83.
<https://doi.org/10.1210/jcem.75.2.1322430>
 4. Norman RJ, Davies MJ, Lord J, and Moran LJ. The life style modification in polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol/ Metab.* 2002;13:251-7.
[https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00612-4](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00612-4)
 5. Begum H, Chowdhury TA, Begum F, Begum SN, Kabir N, Haque MDA. Effect of metformin and clomiphene citrate in improving fertility in subfertility women with polycystic ovary syndrome: a randomised controlled trial. *Bangladesh Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2014;29:15-20.
<https://doi.org/10.3329/bjog.v29i1.30438>
 6. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2004;191:1580-4.
<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.05.030>
 7. Glintborg D, Hermann AP, Andersen M, Hagen C, Beck-Nielsen H, Veldhuis JD, et al. Effect of pioglitazone on glucose metabolism and luteinizing hormone secretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility.* 2006;86:385-97.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.12.067>
 8. Rautio K, Tapanainen JS, Ruokonen A, Morin-Papunen LC. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in overweight women with PCOS: a randomized placebo-controlled study. *Human Reproduction.* 2006;21:1400-7.
<https://doi.org/10.1093/humrep/dei505>
 9. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovarysyndrome. *N Engl J Med.* 2007;356:551-5.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa063971>
 10. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, and others Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline *fertnstert.* 2017;108(3):426-41.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.026>
 11. Mitwally MF, Greenblatt EM, Casper RF. Rosiglitazone improves endocrine and reproductive performance in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) who failed to respond to metformin *fertnstert.* 2001;76(3):1-20.
[https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(01\)02614-0](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(01)02614-0)
 12. Abdulrahim A. Rouzi, Mohammed Salleh M. Ardawi. A randomized controlled trial of the efficacy of rosiglitazone and clomiphene citrate versus metformin and clomiphene citrate in women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome *fertnstert.* 2006;85(2):428-35.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.07.1312>
 13. Mohsen IA. A randomized controlled trial of the effect of rosiglitazone and clomiphene citrate versus clomiphene citrate alone in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(4):269-72.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2011.614207>