

Polikistik over sendromunda ovulasyon indüksiyonu

Ovulation induction in polycystic ovary syndrome

Ali İrfan Güzel, Nazlı Aksoy, Aytekin Tokmak, Nafiye Yılmaz

ÖZET

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık anovulatuvar infertilite nedenidir. Bu olgularda ovulasyonu sağlama amaçlı yaşam tarzı değişikliği gibi basit yaklaşımlardan ve yardımcı üreme teknikleri gibi komplike tedavilere kadar değişik yaklaşımlar uygulanmaktadır. Bu derlemede amacımız, PKOS olgularında kullanılabilen değişik ovulasyon indüksiyonu yöntemlerinin irdelenmesidir.

Anahtar kelimeler: Polikistik over sendromu, anovulasyon, infertilite, ovulasyon indüksiyonu

GİRİŞ

Polikistik over sendromu (PKOS), üreme çağındaki kadınlarda en sık görülen, anovulatuvar infertiliteye neden olan ve multisistemik sonuçları olan ve multidisipliner takip gerektiren klinik bir tablodur. İnsidansı %6-8 arasındadır. İlk kez 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından oligomenore, obezite ve büyümüş polikistik overlerin varlığını içeren bir sendrom olarak tanımlanmıştır. Bu sendrom üzerine çok fazla sayıda çalışma yapılmasına rağmen, üzerinde fikir birliğine varılmış bir tanımlaması bulunmamaktadır. Halen 2004 yılında Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) ve Amerikan Üreme Tıbbı Derneği (ASRM) sponsorluğunda oluşturulan PKOS uzlaşma çalışma grubu (PCOS Consensus Workshop Group) tarafından Rotterdam'da kabul edilen kriterler (oligo veya anovulasyon, hiperandrojeneminin klinik ve/veya biyokimyasal belirtileri ve ultrasonografide polikistik overlerin görülmesi kriterlerinin üçünden en az ikisinin varlığı) en yaygın şekilde kullanılmaktadır [1-3].

Polikistik over sendromunda, anovulasyonun nedeninin hiperandrojenemi olduğu [4], hiperandrojeneminin hiperinsülinemi ile korele olduğu [5] ve hiperinsülineminin de obezite ile yakından ilişkili

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common reason of anovulatory infertility in reproductive age women. To make ovulation in these patients, from simple approach like life style changes to complicated therapies like assisted reproductive techniques are used. In this review, we aimed to emphasize different ovulation induction techniques that can be used in cases with PCOS. *J Clin Exp Invest* 2014; 5 (4): 626-631

Key words: Polycystic ovary syndrome, anovulation, infertility, ovulation induction

olduğu düşünülmektedir [6,7]. Hiperinsülinemi ve obeziteye bağlı artmış olan leptin düzeyleri, folikül stimüle edici hormon (FSH) düzeylerini azaltarak östradiol ve progesteron salınımını azaltırken, luteinize edici hormon (LH) ritmik salınımını artırıp overyan androjen üretimini artırarak, folikülogenezi bozmakta ve infertiliteye neden olmaktadır [8,9]. Tanıda kriter olarak kullanılmamasına rağmen, PKOS'lu hastalarda insüline azalmış duyarlılık veya azalmış cevap olarak tanımlanan insülin direnci de bulunmaktadır [10].

PKOS, otozomal dominant olarak anne ve babadan eşit olarak aktarılan, bir kardeşte görülmesiyle diğer kız kardeşte görülme riskinin %40 olduğu genetik yatkınlığı olan bir hastalıktır [11]. Literatürde kız kardeşler arasında görülen PKOS vakaları mevcuttur [12]. PKOS, hiperandrojenizm, kronik anovulasyon ve polikistik overlerin olduğu tip A, hiperandrojenizm ve kronik anovulasyonun olduğu tip B, hiperandrojenizm ve polikistik overlerin olduğu tip C, kronik anovulasyon ve polikistik overlerin olduğu tip D olmak üzere 4 fenotipte karşımıza çıkmaktadır [13] ve hastalığın şiddeti fenotipler arasında değişmektedir.

PKOS'da ovulasyon indüksiyonu amacı ile kullanılacak yöntemler kilo kaybı, anti östrojenler,

Zekai Tahir Burak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Ankara, Türkiye

Correspondence: Ali İrfan Güzel,

Zekai Tahir Burak Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Ankara, Türkiye Email: aliirfanguzel77@gmail.com

Received: 10.07.2014, Accepted: 27.09.2014

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2014, All rights reserved

insülin duyarlaştırıcı ajanlar, aromataz inhibitörleri, gonadotropinler ve laparoskopik ovaryan drilling olarak sıralanabilir.

OVULASYON İNDÜKSİYONU YÖNTEMLERİ

a. Kilo Kaybı

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2014' te yayınladığı bildiriye göre vücut kitle indeksi (VKİ) değeri ≥ 25 ve < 30 olan hastalar fazla kilolu, ≥ 30 olan hastalar ise obez olarak sınıflandırılmıştır [14] ve PKOS olan olgularda obezite gerek klinik ve gerekse de biyokimyasal değişkenler üzerinde oldukça etkili olan bir durumdur. Olguların yarısından fazlası normal kilonun üzerindedir [15]. VKİ değeri 35-39 arasında olan olgular PKOS olgularının %12,4'ünü oluşturmaktadır [16]. Kilo vermenin ovulasyon oranlarını artırdığı ve konsepsiyon oranlarında artış sağladığı gösterilmiştir [17]. PKOS'lu fazla kilolu veya obez infertil hastalarda %5 kilo kaybı ile ovulasyonun geri döndüğü ve menstruel siklus düzeninin normalleştiği gösterildiğinden [18], PKOS tedavisinde ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir [19]. Obezite derecesi ile PKOS olgularının klinik ve/veya biyokimyasal bulguları arasında direk bir ilişki olmamakla birlikte, VKİ artışı ile ovulasyon indüksiyonuna direnç artmakta, gebelik ihtimali azalmakta ve gebe kalma durumunda düşük olma ihtimali artmaktadır [20-22]. Bu olgularda VKİ ≥ 27 olduğunda anovulatuvar infertilite artmakta iken, ilk trimester ve tekrarlayan gebelik kaybı oranı ise VKİ > 30 olduğunda artmaktadır [23]. Kilo kaybının, PKOS olgularında menstruel döngü düzensizliklerini giderdiği, ovulasyona neden olduğu ve gebe kalma şansını arttırdığı bilinmektedir [24]. Son yıllarda yapılan ve obezitenin PKOS üzerine etkilerinin incelendiği bir meta analizde, fazla kilolu ($25 \leq \text{VKİ} < 30$) ve obez ($\text{VKİ} \geq 30$) olmanın PKOS'da, hirsutizme ek olarak, üreme sonuçlarını istatistiksel olarak anlamlı derecede düşürdüğü ve olumsuz metabolik sonuçlar doğurduğu belirtilmiştir [25]. Kilolu fakat obez olmayan kadınlarda, normal kilolu kadınlarla karşılaştırıldığında total testosteron, hirsutizm, total kolesterol ve düşük dansiteli kolesterol açısından bir fark olmadığı ve obez kadınlarla karşılaştırıldığında ise seks hormon bağlayıcı globulin, total testosteron ve açlık lipid düzeyleri arasında da bir fark olmadığı bildirilmiştir. Santral obezitenin yüksek açlık insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu da bu meta analizde dikkat çeken diğer bir noktadır. Fizyolojik parametreler üzerine bir veri yokken, PKOS olup fazla kilolu veya obez olan hastalar arasında bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu ve tip 2 diyabetes mellitus

prevalansı arasındaki fark belirsizdir [25]. Kilo kaybı için birçok değişik seçenek mevcuttur bunlar; hayat tarzı değişiklikleri (diyet-egzersiz), ilaç tedavileri ve Roux-en-Y gastrik bypass, ayarlanabilir gastrik bant ve gastrektomi gibi bariyer cerrahileridir [26]. Ancak, bu yöntemlerin hiç birisinin gebelik elde etmede tam olarak etkin olduğunu gösteren yeterli veri mevcut değildir.

b. İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar

Metformin oral bir antihiperlipidemik ajandır ve PKOS'da ovulasyon indüksiyonunda kullanılmaktadır (Günde 1500-2000 mg bölünmüş dozlar şeklinde). Ovulasyon indüksiyonundaki etki mekanizması kilo kaybında göstermiş olduğu metabolik etkileri ile benzerdir. İnsülin düzeyini azaltıcı etkisi yanında, hepatik ve periferel doku insülin duyarlılığını artırır, hepatik glukoneogenezi baskılar ve gastrointestinal sistemden glukoz emilimini azaltır [27,28]. Bazı hastalarda, bulantı, kusma ve/veya diyare gibi gastrointestinal yan etkileri ilacın kullanımını azaltmaktadır. Bir meta analizde, metformin tedavisi almayan grupla karşılaştırıldığında, klinik gebelik oranlarını artırdığı ancak canlı gebelik oranlarına etki etmediği gösterilmiştir [29]. Çok merkezli geniş bir randomize kontrollü çalışmada (Pregnancy in PCOS-I), PKOS'da ovulasyon indüksiyonunda, metformin ve klomifen sitratın tek başına kullanımı ile kombine kullanımları değerlendirilmiş ve metformin kullanımının, klomifen sitrata oranla daha düşük gebelik oranları sağladığı bulunmuştur. Ancak VKİ > 35 kg/m² olan hastalarda klomifen sitrat ile metforminin kombine edilmesinin bir avantaj sağladığı da bildirilmiştir [30]. Yapılan bir çalışmada, yalnızca klomifen kullanımına göre kombine metformin ve klomifen kullanan hastalarda, düzenli siklus, ovulatuvar cevap ve gebelik oranları daha yüksek bulunmuştur [31]. Yalnız metformin, yalnız klomifen ve metforminle kombine klomifen kullanımının karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, sadece metformin alan hastalarda kombine metformin ve klomifen alan hastalarla benzer ovulasyon oranları görüldükçe, sadece klomifen alan hastalardan daha yüksek ovulasyon oranları görülmüştür [32].

Benzer şekilde, diğer insülin duyarlaştırıcı ajanlarla da çalışmalar yapılmıştır. Metformin ve klomifen sitrat direnci olan ve pioglitazon kullanan 9 hasta değerlendirilmiş ve 7 hastadan 4'ünün ilk siklus sonrası gebe kaldığı, 2 hastada ikinci siklus sonrası gebelik elde edildiği gösterilmiş ve bu bulgular ışığında pioglitazonun dirençli PKOS hastalarında etkili olabileceği sonucuna varılmıştır [33]. Sadece kilo kaybı, kilo kaybı ve metformin, ve kilo kaybı ve

rosiglitazon kullanımının karşılaştırıldığı bir çalışmada, kilo kaybı ve rosiglitazon kullanan grupta ovulasyon oranları belirgin şekilde yüksek bulunmuştur [34]. Yine klomifen sitrat direnci olan hastalarda rosiglitazon ve klomifen ile metformin ve klomifen karşılaştırılmış, rosiglitazon ve klomifen kullanan grupta istatistiksel olarak anlamlı daha yüksek folikül sayıları ve siklusun 12. gününde daha yüksek estradiol düzeyleri bulunmuştur. Yine bu grupta gebelik oranları daha yüksektir ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [35]. Başka bir çalışmada sadece klomifen, sadece rosiglitazon ve rosiglitazonla birlikte klomifen kullanan hastalar karşılaştırılmış, en yüksek ovulasyon oranları rosiglitazonla birlikte klomifen kullanan hastalarda görülmüştür [36].

c. Klomifen sitrat

Klomifen sitrat (WHO grup II anovulatuvar kadınlarda), ovulasyon indüksiyonu için tedavide ilk basamak olarak kullanılan ve oral selektif östrojen reseptör modulatörü olan bir ajandır. Etki mekanizması östrojenin ön hipofiz üzerindeki negatif geri bildirim etkisini azaltarak, gonadotropin salınımının artırması şeklindedir. Artan gonadotropinlere bağlı olarak da foliküler seçim ve stimülasyon artmaktadır [30,37]. Klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda ovulasyon oranının %80-85 olduğu ancak gebelik oranının %40 olduğu bildirilmektedir [38,39]. Ovulasyon oranının yüksek olup, gebelik oranının düşük olması, klomifen sitratın endometrium ve servikal mukus üzerine olan negatif etkilerine bağlanmaktadır. Klomifen sitrat tedavisi sonrası follikül gelişimi olmayan, ovülasyon veya gebelik gerçekleşmeyen hastalarda klomifen sitrat başarısızlığından bahsedilir. Klomifen sitrat rezistansı ise, PKOS'lu kadınların yaklaşık %25'ini etkileyen önemli bir klinik problem olup genel olarak 100-150 mg klomifen sitrat dozu ile 6 ovülasyon siklusu sonrası gebelik elde edilememesi olarak tanımlanır [40]. Aşırı gonadotropin salınımına bağlı olarak, klomifen sitrat ile ovulasyon indüksiyonunda %4-8 arasında bir çoğul gebelik oranı olduğu da bilinmektedir [41,42]. Bu yan etkileri dışında sıcak basması, baş ağrıları, duygudurum değişiklikleri, geçici görme bozuklukları ve çok nadir olarak da ovaryan hiperstimülasyon (OHSS) gibi yan etkileri de mevcuttur. Borderline over kanseri riskini arttırmamasından ötürü de, klomifen kontrolsüz olarak kullanılmamalıdır [43].

d. Aromataz inhibitörleri

Üçüncü kuşak aromataz inhibitörleri, anastrozol ve letrozol, P450 enzim ailesinden olup testosteron

ve androstenedionu, sırası ile estradiol ve estrona çeviren aromataz enzimini inhibe ederler. Azalan östrojenik etki ile hipotalamus üzerinde negatif geri bildirim azalmakta ve serum FSH konsantrasyonları artmaktadır [44,45]. En sık kullanılan ajan letrozoldür, mensin 3. günü oral olarak 5 gün boyunca günde 2,5-7,5 mg arası kullanılır. Aromataz inhibitörlerinin, klomifen sitrata olan en önemli üstünlükleri anti östrojen etkilerinin olmamasıdır [46] ve aynı zamanda yarı ömürleri klomifen sitrata oranla daha kısa ve monofoliküler gelişim oranı daha fazladır [47]. Tüm bu etkilerinin yanında, Misso ve ark [48] yaptıkları bir meta analizde aromataz inhibitörlerinin, klomifen sitrata oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde ovulasyon oranlarını artırdığını ancak gebelik ve canlı doğum sayılarında bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir.

e. Gonadotropinler

Polikistik over sendromunda, gonadotropinler genellikle klomifen sitrata direncin olduğu veya klomifen sitrat ile başarısızlık olduğu durumlarda ikinci basamak tedavi seçeneği olarak kullanılır. Bunun ana nedeni bu ilaçların oral formlarının olmaması, fiyatlarının yüksek olması ve PKOS'lu hastaların bu ilaçlara olan artmış hassasiyetine bağlı olarak yüksek oranda multifoliküler gelişim oranı ve siklus iptali olasılığıdır. Bu nedenle bu ilaçlar kullanılırken sıkı ultrasonografik monitörizasyon ve östradiol düzeyi takibi yapılmalıdır [49]. PKOS'lu hastalarda FSH düzeyi düşük doz başlanarak (37,5-50 IU/ gün) bir folikülün gelişmesine olanak verecek şekilde artırılmalıdır [18]. Bu amaçla kullanılacak en uygun rejim, step down rejimde multifoliküler gelişimin daha sık olmasından ötürü [50], 7- 14 günde dozun yavaşça folikül gelişiminin ve foliküler seçimin gözlenmesine kadar arttırıldığı kronik low dose step up protokolüdür [18]. Maksimal stimülasyon ≥ 16 mm iki folikül olması veya ≥ 16 mm bir foliküle eşlik eden ≥ 14 mm iki folikül olması olarak tanımlanır ve bu şekilde gelişim olduğunda gonadotropin kısıtlanmalıdır [18].

Yeni yapılan bir çalışmada 40 yaş altı PKOS'lu hastalarda ovulasyon indüksiyonunun ilk basamak tedavisi olarak düşük doz FSH ve klomifen sitrat karşılaştırılmış, gebelik ve canlı doğum oranları değerlendirilmiştir [51]. Buna göre düşük doz FSH tedavisi, gebelik ve canlı doğum elde etmede daha etkili ve hızlı bulunmuştur. Ancak FSH tedavisinin klomifen sitrata göre pahalı olması ilk basamak tercih olmasını engellemektedir. Bu sonuçlara göre, yaşı ileri olan PKOS hastalarında, düşük doz FSH tedavisi, ilk basamak tedavi olarak tercih edilebilir.

Klomifen sitrat gibi gonadotropin tedavisi de çoğul gebelik riskini artırmasına rağmen gonadotropin tedavisinde OHSS gelişme riski klomifen sitrat kullanımına göre daha yüksektir.

f. Laparoskopik overyan drilling

Polikistik overlerin tedavisinde uygulanmış olan en eski yöntem cerrahidir ve Stein ve Leventhal hastalığı ilk tanımladıklarında özgün tedavisini de laparotomi ile bilateral overyan wedge rezeksiyon olarak önermişlerdir [52]. Teknolojinin ilerlemesi ve etkili medikal tedavilerin geliştirilmesiyle laparotomi terk edilmiştir ve günümüzde fertiloskopi (transvajinal yolla uygulanan modifiye laparoskopik) veya laparoskopik yolla koterle, iğneyle veya lazerle drilling yöntemleri yapılmaktadır [53-55]. Son zamanlarda laparoskopik overyan drillingde bipolar koagülasyon popülerlik kazansa da unipolar diatermi overler için daha az travmatiktir. Cerrahi yöntemle overyan kortekste açılan deliklerle androjen seviyesi azalır ve ovulasyon geri döner. Elektrokoter kullanılarak uygulanan bu yöntemde ilk kural her bir delik için 4 saniye süresince 40 watt enerji uygulanmasıdır. Ayrıca her bir over için 2-4 mm derinliğinde 4-10 arasında delik açılmalıdır. 4 delikten az olması gebelik oranlarını azaltırken 10 delikten fazlası over hasarına neden olabilir. Lazer uygulamalarının klinik sonuçları benzerdir [56]. 2007 yılında yapılan bir Cochrane derlemesinde klomifen dirençli PKOS olgularının %80' i laparoskopik overyan drilling sonrasında ovulatuar olmuş ve abortus, devam eden gebelik veya canlı doğum açısından gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu yapılan hastalarla laparoskopik overyan drilling yapılan hastalar arasında fark izlenmemiştir [57]. Bir çalışmada, klomifen dirençli PKOS hastalarında, rosiglitazon ve klomifen alan hastalarla laparoskopik overyan drilling ve klomifen alan hastalar karşılaştırılmıştır ve ovulasyon ve gebelik oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ve laparoskopinin yan etkilerinden kaçınmak için rosiglitazon ve klomifen tedavisinin tercih edilmesi önerilmiştir [58]. Ovaryan drilling, yapıldıktan sonraki birkaç ay etkilidir ve ovulasyon indüksiyonu teknikleri içinde en az çoğul gebelik oranına sahiptir [59] ve tek taraflı drilling yönteminin bilateral uygulama kadar başarılı olduğu gösterilmiştir [60]. Bu yöntemin avantajı düşük maliyetli olması iken dezavantajları, işlem sonrası adezyonların sık görülmesi [61,62] ve cerrahiye bağlı over rezervinin azalma riski [62] ve ehil ellerde yapılma gerekliliğidir.

SONUÇ

PKOS üreme çağındaki kadınlarda sık görülen endokrin ve metabolik bir hastalık olup, gerek infertilite, abortus ve kötü gebelik sonuçlarına sebep olabilmesi (spontan abortus, gestasyonel diabet, hipertansiyon, preterm eylem riskinde artış) [63] gerekse de tip 2 diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar gibi annede sistemik kronik hastalıklara sebep olabilmesi [23] nedeniyle hem jinekolojik, hem obstetrik, hem de dâhili açılardan incelenmesi ve tedavi edilmesi gereken bir sendromdur. Hastalığın tanı kriterlerinden olan oligoanovulasyon infertiliteye sebep olurken, tedavisinde ovulasyon indüksiyonu amacıyla, kilo kaybı ve yaşam tarzı değişikliği, insülin duyarlaştırıcı ajanlar, selektif östrojen reseptör modülatörleri, aromataz inhibitörleri, gonadotropinler ve overyan drilling kullanılmaktadır. Medikal tedavide ilk basamak tedavi olarak klomifen sitrat kullanılırken, klomifen sitrat direnci varlığında metforminle kombine klomifen sitrat tedavisinin kullanımı ilk basamak olarak FSH tedavisinden daha akılcı görünmektedir [64]. Klomifen sitrat direnci ve diğer laparoskopik endikasyon varlığında, laparoskopik overyan drilling de bir seçenek olabilir [65]. İnsülin duyarlaştırıcı ajanlar kombine tedavilere eklenmekte, aromataz inhibitörleri ise Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onaylarının olmaması nedeniyle ilk basamak tedavi olarak kullanılmamakta, bunların ovulasyon indüksiyonunda kullanımı için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Gonadotropinler, özellikle klomifen dirençli olgularda kullanılmakta, pahalı olması, oral formunun olmaması ve OHSS'ye neden olabilmesi nedeniyle ilk basamak tedavide tercih edilmemektedir. Laparoskopik overyan drilling ise laparoskopinin risklerinin yanı sıra, etkili medikal tedavilerin bulunması nedeniyle çok tercih edilmemekte ancak başka endikasyon varlığında yapılan laparoskopiyeye eşlik eden drilling yapılması akılcı görünmektedir.

Sonuç olarak PKOS'lu hastalarda infertilite için uygulanacak tedaviler her hastada bireyselleştirilmeli, hastanın yaşı, fiziksel özellikleri, overyan rezervi, infertilite süresi ve tedavi tercihleri göz önünde bulundurularak tedavi planlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Franks S. Polycystic ovary syndrome. N Engl J Med 1995;333:853-861.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhoea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-191.
3. 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;81:19-25.
4. Huang A, Brennan K, Azziz R. Prevalence of hyperandrogenemia in the polycystic ovary syndrome diagnosed by the National Institutes of Health 1990 criteria. *Fertil Steril* 2010;93:1938-1941.
 5. Burghen GA, Givens JR, Kitabchi AE. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:113-116.
 6. Willis D, Franks S. Insulin action in human granulosa cells from normal and polycystic ovaries is mediated by the insulin receptor and not the type-I insulin-like growth factor receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3788-3790.
 7. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrine Rev* 1997;18:774e800.
 8. Franks S, Mason H & Willis D. Follicular dynamics in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol* 2000;163: 49e52.
 9. Butzow TL, Moilanen JM, Lehtovirta M, et al. Serum and follicular fluid leptin during in vitro fertilization: relationship among leptin increase, body fat mass, and reduced ovarian response. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3135–3139.
 10. Alebić MS, Bulum T, Stojanović N, Duvnjak L. Definition of insulin resistance using the homeostasis model assessment (HOMA-IR) in IVF patients diagnosed with polycystic ovary syndrome (PCOS) according to the Rotterdam criteria. *Endocrine* 2014 [Epub ahead of print].
 11. Kashar-Miller M, Azziz R. Heritability and the risk of developing androgen excess. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999;69:261-268.
 12. NN Joe-kechebelu, SU Mbamara, JI Ikechebelu. Familial trend in polycystic ovarian syndrome: Report of two cases. *Ann Afr Med* 2013;12:182-184.
 13. Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome: definitions, phenotypes and diagnostic approach. *Front Horm Res* 2013;40:1-21.
 14. "BMI classification". World Health Organization. Retrieved 15 February 2014.
 15. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V, et al. Obesity and the polycystic ovary syndrome. *International Journal of Obesity & Related Metabolic Disorders* 2002; 26: 883e896.
 16. Yildiz BO, Knochenhauer ES, Azziz R. Impact of obesity on the risk for polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:162-168.
 17. Frary JM, Bjerre KP, Glinborg D, Ravn P. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome. *Minerva Endocrinol* 2014 [Epub ahead of print].
 18. Patel SM, Nestler JE. Fertility in polycystic ovary syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;35:137-155.
 19. Thessaloniki EA-SPCWG. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008; 89: 505-522.
 20. Legro RS, Chiu P, Kunselman AR, et al. Polycystic ovaries are common in women with hyperandrogenic chronic anovulation but do not predict metabolic or reproductive phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2571–2579.
 21. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med* 2012;30:496-506.
 22. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, et al. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Human Reproduction* 1998; 13: 1502e -1505.
 23. Hart R, Norman R. Polycystic ovarian syndrome--prognosis and outcomes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;20:751-778.
 24. Perales-Puchalt A, Legro RS. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Steroids* 2013;78:767-772.
 25. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14:95-109.
 26. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery Worldwide 2008. *Obes Surg* 2009;19:1605-1611.
 27. Baillargeon JP, Jakubowicz DJ, Luomo MJ, et al. Effects of metformin and rosiglitazone, alone and in combination, in non-obese women with polycystic ovary syndrome and normal indices of insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2004;82:893-902.
 28. Carmina E, Lobo RA. Does metformin induce ovulation in normoandrogenic anovulatory women? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1580-1584.
 29. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitizing drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo-amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD003053.
 30. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551-556.
 31. AAyaz, Y Alwan, and MU Farooq. Efficacy of combined metformin-clomiphene citrate in comparison with clomiphene citrate alone in infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *J Med Life* 2013;6:199-201.
 32. Neveu N, Granger L, St-Michel P, Lavoie HB. Comparison of clomiphene citrate, metformin, or the combination of both for first-line ovulation induction and achievement of pregnancy in 154 women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007 ;87:113-120.
 33. Ota H, Goto T, Yoshioka T, Ohyama N. Successful pregnancies treated with pioglitazone in infertile patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;90:709-713.
 34. Ma LK, Jin LN, Yu Q, Xu L. Effect of lifestyle adjustment, metformin and rosiglitazone in polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2007;42:294-297.

35. Rouzi AA, Ardawi MS. 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. *Fertil Steril* 2006;85:428-435.
36. Zhang CL, Gao HY, Zhao ZG, Jia P. Effect of rosiglitazone on ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2004;39:173-175.
37. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005; 20: 2688e2697.
38. Clark JH, Markaverich BM. The agonist-antagonist properties of clomiphene. *Pharmacol Ther* 1981;15:467-519.
39. Hammod MG, Halme JK, Talbert LM. Factors effecting pregnancy rate in clomiphene citrate induction of ovulation. *Obstet Gynecol* 1983;62:196-202.
40. Kalra A, Nair S, Rai L. Association of obesity and insulin resistance with dyslipidemia in Indian women with polycystic ovarian syndrome. *Indian J Med Sci* 2006;60:44-53.
41. MacDougall MJ, Tan SL, Hall V, et al. Comparison of natural with clomiphene citrate-stimulated cycles in in vitro fertilization: a prospective, randomized trial. *Fertil Steril* 1994;61:1052-1057.
42. Asch RH, Greenblatt RB. Update on the safety and efficacy of clomiphene citrate as a therapeutic agent. *J Reprod Med* 1976;17:175-180.
43. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994;331:771-776.
44. Mitwally MF, Casper RF. Single-dose administration of an aromatase inhibitor for ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 83: 229e231.
45. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:685-695.
46. Holzer H, Casper R, Tulandi T. A new era in ovulation induction. *Fertil Steril* 2006;85:277-284.
47. Casper RF, Mitwally MF. Use of the aromatase inhibitor letrozole for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:685-695.
48. Misso ML, Wong JL, Teede HJ, et al. Aromatase inhibitors for PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2012;18:301-312.
49. Nugent D, Vandekerckhove P, Hughes E, et al. Gonadotrophin therapy for ovulation induction in subfertility kassociated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000; 4: CD000410.
50. Christin-Maitre S, Hugues JN. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003;18:1626-1631.
51. Homburg R, Hendriks ML, König TE, et al. Clomifene citrate or low-dose FSH for the first-line treatment of infertile women with anovulation associated with polycystic ovary syndrome: A prospective randomized multinational study. *Hum Reprod* 2012;27:468-473.
52. Stein IF, Cohen MR, Elson R. Results of bilateral ovarian wedge resection in 47 cases of sterility; 20 year end results; 75 cases of bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1949;58:267-274.
53. Badawy A, Khiary M, Ragab A, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling (UTND) for treatment of polycystic ovary syndrome: A randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91:1164-1167.
54. Zhu WJ, Fu ZH, Chen XM, et al. Ultrasound-guided transvaginal ovarian interstitial laser treatment in patients with polycystic ovary syndrome: A laser dose-finding study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009;44:27-31.
55. Braidly C, Nazac A, Legendre G, et al. Comparison of fertiltoscopy versus laparoscopy in the exploration of the infertility: Analysis of the literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2014; pii: S0368-2315(14)00085-4.
56. R Homburg. *Laparoscopic Ovarian Drilling. Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation*, 2nd edition, Springer 2014;XI:1-2.
57. Farguhar C, Lilford RJ, Marjoribanks J, Vandekerckhove P. Laparoscopic 'drilling' by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Databasae Syst Rev* 2007;3:CD001122.
58. Roy KK, Baruah J, Sharma A, et al. A prospective randomized trial comparing the clinical and endocrinological outcome with rosiglitazone versus laparoscopic ovarian drilling in patients with polycystic ovarian disease resistant to ovulation induction with clomiphene citrate. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:939-944.
59. Bhagavath B, Carson SA. Ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome: an update. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:195-198.
60. Youssef H, Atallah MM. Unilateral ovarian drilling in polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized study. *Reprod Biomed Online* 2007;15:457-462.
61. Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, et al. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril* 2008;89:1229-1233.
62. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin Reprod Med* 2008;2:101-110.
63. Wang XX, Luan CX, Zhang W, Hu SM. Pregnancy outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012;47:730-733.
64. Abu Hashim H, Wafa A, El Rakhawy M. Combined metformin and clomiphene citrate versus highly purified FSH for ovulation induction in clomiphene-resistant PCOS women: A randomised controlled trial. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:190-196.
65. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, et al. Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Obstet Gynaecol Can* 20;32:495-502.