

Polikistik Over Sendromlu İnfertil Hastalarda Tedavi Seçenekleri

Treatment Modalities for Infertile Patients with Polycystic Ovarian Syndrome

Alper ŞİŞMANOĞLU,^a Bülent BAYSAL^a

^aTüp Bebek ve İnfertilite Bölümü, İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, İstanbul

ÖZET

Polikistik over sendromu tanı ve etyolojisi hakkında birçok bilinmeyen ve tartışmalı konuları olan bir hastalık olup 2003 Rotterdam Kriterlerine göre androjen fazlalığı yapan diğer sebepler çıkartılarak klinik ya da biokimyasal androjen yüksekliği, oligo-anovülasyon ve ultrasonla bakıldığında polikistik overlerin varlığı olan 3 kriterden en az 2 kriterin varlığı olarak tanımlanmaktadır. Bu kriterlerle beraber obezite, insülin direnci, metabolik sendrom, hirsutizm ve infertilite ile de karakterize bu hastalık doğurgan çağındaki kadınların %4-18'inde görünürken infertil hastaların beşte birinde anovülasyon infertilite sebebi iken çoğunluğunda da polikistik over sendromuna rastlanmaktadır (%90). İnfertil hastaların tedavilerinde polikistik over sendromu varlığında amaç hiperandrojenik ortamı düzelterek ovülasyonu sağlamak olarak tanımlanmaktadır. Bu konuda kullanılan yöntemler şu şekilde sıralanabilir: Obezite ve artmış BMI varlığında kilo verilmesi ve hayat tarzı değişikliği, ovülasyon indüksiyonu için Klomifen Sitrat (CC, tek ajan olarak insülin sensitize edici ajan kullanılması, insülin sensitize edici ajan ve klomifen sitrat, gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu, insülin sensitize edici ajan ve gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu, en son olarak ovaryan cerrahi ve/veya tüp bebek tedavisi (IVF) olarak sıralanmaktadır. Bu seçeneklere ek olarak son yıllarda CC yerini alabilecek bir ajan olarak da aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Polikistik over sendromu; infertilite; anovülasyon; hiperandrojenizm

ABSTRACT

Polycystic Ovarian Syndrome is a disease which diagnosis and etiology has not been yet clearly described and has a lot of controversial points. According to Rotterdam criterias this disease was described in 2003 as: excluding other androgen excess causing diseases having biochemical or clinical hyperandrogenism, oligo-anovulation and polycystic ovaries on ultrasound screen. At least two of these three criterias should be met for a polycystic ovary syndrome diagnosis. Besides these criterias this syndrome is characterised with obesity, hirsutism, insulin resistance, metabolic syndrome and infertility. The reported prevalence of polycystic ovarian syndrome is 4-18% in women of reproductive age group. Anovulation is the cause in of infertility in 25% of women and polycystic ovarian syndrome is the most common form of ovulatory dysfunction in them (90%) In cases where polycystic ovarian syndrome is the cause of infertility the main target in the treatment is to decrease the hyperandrogenism and restore the ovulation. For this purpose the treatment modalities are as follows: If obesity and high BMI present the patient should be encouraged to loose weight and have some lifestyle modifications, Clomiphene Citrate (CC) for ovulation induction, insulin sensitizing drugs alone or with CC, ovulation induction with gonadotropins alone or with insuline sensitizing agents and aftermost ovarian drilling and in vitro fertilization treatment modalities. Besides these the aromatase inhibitors are nearly replacing the CC in ovulation induction in polycystic ovarian syndrome patients.

Key Words: Polycystic ovarian syndrome; infertility; anovulation; hyperandrogenism

TJRMS 2017;1(1):23-8

Polikistik over sendromu (PKOS) etiyolojisi ve patogenezi tam netleştirilememiş heterojen ve multifaktoryal bir endokrin hastalıktır.

Doğurgan çağındaki kadınlarda görülen en sık endokrin disfonksiyonu olarak karşımıza çıkan PKOS ilk defa 1935 yılında Stein ve Leventhal tarafından tanımlanmıştır.

Geliş Tarihi/Received: 22.12.2016

Kabul Tarihi/Accepted: 15.01.2017

Yazışma Adresi/Correspondence:

Alper ŞİŞMANOĞLU

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Tüp Bebek ve İnfertilite Bölümü, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY
docalper@hotmail.com

Copyright © 2017 by Üreme Tıbbi Cerrahi Eğitim Araştırma ve Uygulama Vakfı

rafından amenore, kısırlık, hirsutizm ve polikistik overlerle karakterize bir hastalık olarak tanımlanmıştır.¹ Tanı ve etiolojisi hakkında birçok bilinmeyen ve tartışmalı konuları olan bu hastalık hakkında sonraki yıllarda üç topluluk bu hastalık ile ilgili klinik ve araştırma amaçlı kapsamlı bir tanımlama yapmaya çalışmışlardır. İlk defa Ulusal Sağlık Enstitüsü (NIH) 1990 yılında Bethesda'da yapılan toplantıda hastalığın tanımı hakkında bir uzlaşmaya vardı (Tablo 1). Bu tanımda klinik deneyimden çok klinisyenlerin tecrübeleri göz önüne alındı ve bu yıllar sonra yapılan klinik deneylerde başka bir daha kapsamlı bir tanımlamaya gerek olduğunu gösterdi.^{2,3} Yaklaşık 13 yıl sonra 2003 yılında Rotterdam'da toplanan Amerika Üreme Sağlığı Topluluğu (ASRM) ve Avrupa İnsan Üremesi ve Embriyolojisi Topluluğu (ESHRE) fikir birliğine vararak "PKOS hastalığının başlıca hiperandrojenizm ve polikistik over morfolojisi ile karakterize bir over disfonksiyonu bozukluğudur" tanımını kabul ettiler (Tablo 1). Bu tanıma göre over disfonksiyonu hiperandrojenizm bulguları olmadan da var olabileceğini belirterek insülin direncinin ve serum Lütinize edici Hormon (LH) yüksekliğinin sık görülebileceğinin, fakat kesin tanı için gerekli olmadığını belirttiler. 2006 yılında "Androjen Fazlalığı Topluluğu" 527 adet çalışmayı göz önüne alarak yaptıkları meta-analiz sonucunda PKOS hastalığının primer olarak androjen yüksekliği ile karakterize bir endokrin bozukluk olduğuna karar verdiler (Tablo 1). Bu tanıma göre: Her ne kadar çoğu kadında polikistik overler bulunsu da PKOS ve metabolik sendromların oluşması androjen fazlalığının yokluğunda mümkün değildir. Yeni tanımlama ile birlikte PCOS tanısının konması durumunda kadınlarda: kısırlık, diyabet, kardiovasküler hastalık, dislipidemi

ve rahim kanseri riskleri bulunduğunu belirtilmesi ve bu risklerin önemsenmesi gerektiği ifade edildi.

PCOS VE İNFERTİLİTE

Doğurganlık çağındaki %4-18 kadında görülen PKOS rahatsızlığı infertil kadınların %25'inde görülür ve anovülasyonla giden infertilitenin de %90 sorumlusudur. Androjen yüksekliği ile seyreden PKOS'lu kadınların %50'si çocuk sahibi olmakta zorlanırken bu oran hiperandrojenizm olmayan PKOS'lu kadınlarda %20'dir.⁴⁻⁷

PKOS etiolojisi ve patogenezi tam netleşmediğinden infertil hastalardaki yaklaşımda temel hedefler hiperandrojenizmin kontrol edilmesi, menstrual bozuklukların düzeltilmesi ve son yıllarda insülin direncinin PKOS gelişimi üzerinde önemli etkisi olduğu anlaşıldıktan sonra bu düzensizliğinin giderilmesi olarak sıralanabilir. PKOS'lu kadınları %50'si obezite sorunu yaşadıklarından bu konuda da infertil hastalarda mutlaka kilo verme ve uzun dönem sağlık risklerinin göz önünde bulundurduğumuzda yaşam tarzı değişikliklerini de önerilmesi gerekmektedir. Yaşam tarzının değişikliklerin over fonksiyonunu düzeltilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

PKOS'lu hastalarda artmış androjenlere bağlı olarak folikülogenezde oluşan duraksama daha da fazla androjen sekresyonuna sebep olarak bir kısır döngü oluşturmaktadır. Bu bulguların yanı sıra PKOS hastalığı yüksek insülin direnci ile de karakterize olup bu yüksekliği de tolere etmek için hiperinsülinemi görülmektedir. Hiperinsülinemi direkt olarak theka hücre hiperplazisi oluşturarak ve indirekt olarak sex hormonlarını bağlayıcı globülini (SHBG) azaltarak vücutta dolaşan testesteron seviyesini artırmaktadır. Bu artmış insülin

TABLO 1: Tanım.

NIH / NICHD 1992	ASRM (Rotterdam) 2003	Androgen Excess Society 2006
Androjen fazlalığı yapan diğer sebepleri çıkartarak aşağıdaki iki kriterin de varlığı:	Androjen fazlalığı yapan diğer sebepleri çıkartarak aşağıdaki 3 kriterden en az 2 kriterin varlığı:	Androjen fazlalığı yapan diğer sebepleri dışlayarak:
1. Klinik ya da biyokimyasal androjen yüksekliği	1. Klinik ya/ya da biyokimyasal androjen yüksekliği	1. Klinik ya/ya da biyokimyasal androjen yüksekliği
2. Adet düzensizliği	2. Oligo-anovülasyon	2. Oligo-anovülasyon ya/ya da polikistik overler
	3. Polikistik overler	

direnci metabolik sendromun parçası olup, hastalarda artmış kardiovasküler hastalık risklerine de katkıda bulunmaktadır. Bu bilgiler dahilinde infertil hastalardaki amaçlar androjen seviyelerini düşürerek ovulasyonu sağlamak olarak özetlenebilir. PKOS'lu hastalarda ovülasyon indüksiyonu sürecine başlamadan önce infertilite araştırılması için yapılan tüm testleri planlayarak hastayı öncelikle obez ise zayıflamayı teşvik etmeli, uygun diyet ve egzersiz programları uygulanmalıdır. Bu tedbirlerle ovülasyon yerine gelmediyse ovülasyon indüksiyonuna başlanarak doğal fizyolojiyi taklit ederek tek bir dominant folikül elde edilmeye çalışılmaktadır. Tedaviler mutlaka basit hayat değişikliklerinden başlanarak cerrahi ve tüp bebek en son aşamalarda düşünülmelidir.

Kim ve ark. 2000 yılında PKOS hastalarında infertilite tedavisi için oluşturdukları algoritmayı şu şekilde önermişlerdir:⁸

1. Obezite ve artmış BMI varlığında kilo verilmesi
2. Klomifen Sitrat (CC) ve/veya glukokortikoidler
3. Tek ajan olarak insülin sensitize edici ajan kullanılması
4. İnsülin sensite edici ajan ve klomifen sitrat
5. Gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu
6. İnsülin sensite edici ajan ve gonadotropinlerle ovülasyon indüksiyonu
7. Ovaryan cerrahi
8. Tüp bebek tedavisi (IVF)

Bu şemaya ek olarak son yıllarda CC yerini alabilecek bir ajan olarak da aromataz inhibitörleri kullanılmaktadır.

■ DİYET VE EGZERSİZ

Artmış beden kitle indeksi bilindiği üzere anovülasyona sebep olarak infertilite yaratmaktadır. Bu sorunun yanı sıra gebelik kayıplarının ve ileri gebelik haftalarında başka önemli komplikasyonlara da sebep olabilmektedir. Bu konuda birçok çalışma yapılmıştır, fakat hala tam olarak ne kadar kilo verilmesi gerekir bilinmemektedir. Selanik çalışma

grubunda varılan konsensusa göre kilonun %5 azaltılması durumunda klinik bir anlam kazanılabilecektir denilmiştir.⁹ Bir Cochrane verilerini inceleyen yazıda da total vücut ağırlığının %5-10 azaltılması klinik ovulasyon sağlama ile beraber şeker tolerans bozukluğunun ve metabolik sendrom bulgularında iyileşmelere sebep olduğu bildirilmiştir.¹⁰ Diyet tek başına kilo verdirmek yerine egzersiz yapmak da ovülasyona yardımcı olabilirken ayrıca da insülin resistansını da azaltmaktadır, fakat egzersizin uzunluğu, tipi ve sıklığı hakkında tam bir karar verilemediğinden bu konuda yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.

■ KLOMİFEN SİTRAT (CC) İLE OVÜLASYON İNDÜKSİYONU

Klomifen Sitrat bir nonsteroidal bir bileşke olup selektif estrojen reseptör modülatörü olarak hipotalamustaki estrojen reseptörlerine bağlanmaktadır. Reseptör modülatörü olması sebebiyle bazı doku-larda anti-estrogenik etkiye sahipken, bazılarında ise estrojenik etkiler göstermektedir. Bu özelliği hem etki mekanizması sebebiyle kullanımını açıklarken, istenmeyen etkilere de zemin hazırlamaktadır. CC hipotalamus üzerindeki baskılayıcı etkisi sebebiyle periferde azalmış estrojen varlığını hissettirerek Folikül Stimüle Edici Hormonun salgılanmasını teşvik ederek folikülogenezi başlatmaktadır. Birleşik Krallıkta ve Birleşik Amerika da CC PKOS hastalarında ovülasyon indüksiyonu için birinci sırada seçilecek ilaç olarak kabul edilmiştir ve en fazla 6 ay boyunca kullanılmalıdır diye kabul edilir.^{11,12} Spontan veya indüklenmiş adet 2-5 günlerinden birinde 50-150 mg/gün başlanarak 5 gün boyunca kullanılır. Düşük dozlardan başlanır ve 1-2 dominant folikül elde edilene kadar doz yükseltilir. Tedavi mutlaka transvajinal ultrason ve/veya serum estrojen ölçümleri ile kontrol edilmelidir. Önceki siklуста folikül ovüle olmadıysa ovülasyon tetikleyici ajanlar da kullanılmalıdır. Bazı hastalar en yüksek dozlardaki CC stimülasyonlarına direnç göstermektedir. Bu hastalar genelde obezite ve insülin direnci mevcuttur. Buna rağmen aslında hastaların %60-85'inde ovülasyon gerçekleşir ve ovülasyon oluşan hastaların yaklaşık yarısı hamile kalmaktadır. Siklus başına hamile

kalma olasılığı (fekundabilite) yaklaşık olarak %15'dir.¹³ Yan etki olarak nadiren sıcak basması ve görme bozuklukları görülmektedir (%1-2). Esrtojen reseptör modülatörü olarak endometrial dokudaki estrogen reseptörler üzerine olumsuz etkisinden dolayı endometrial dokunun büyümesinde azalmaya da sebep olabilmektedir. Bu durumlarda ovülasyon indüksiyonu için başka ajanları tercih etmemiz önerilmektedir. Bir kaç çalışma CC kullanımında doğumsal anomalilerden bahsetmektedir, fakat bu konuya kesinlik kazandırmamışlardır. Bu konuyu açıklığa kavuşturmak için Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsan Gelişimi Enstitüsü (NICHD) iki büyük çalışma başlatmıştır.

AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ İLE OVÜLASYON İNDÜKSİYONU

Aromataz inhibitörleri aromataz enziminin sitokrom P450 2A6 ve 2C19 izozimleri üzerinden inhibisyon yaparak androstenedionun estrojene dönüşümünü engellerler. Bu şekilde periferde estrogen seviyesini azaltarak bu hormonun hipotalamustaki negatif feedback etkisini yavaşlatır ve FSH salınımını tetikler. Aromataz İnhibitörlerin estrogen reseptörleri üzerine bir etkileri olmadığında CC nin endometrial doku üzerindeki olumsuz etkilerini de göstermediğinden CC den daha büyük avantajlara sahip olmaktadırlar. Monofoliküler gelişim şansı daha yüksek olan bu ajanlar aynı zamanda 48saat gibi kısa bir yarılanma ömrüne sahiptirler ve anti-estrogenik etkiler bakımından yan etkileri düşüktürler. Her ne kadar bu olumlu etkileri olsa da birçok merkezde hala birinci sıra seçilecek ajan değildirler. Bunun sebebi olarak 2005 yılında yayınlanan bir yazıda teratojenik etkilerinden bahsedilmesiydi . Bu çalışmadaki teratojenik etkileri yüksek çıkmasa da kardiyak ve lokomotor bozukluklar yarattığı bildirildi. Bu çalışma abstraktı metodolojik sebeplerden dolayı yayınlanmadı ama üretici firma premenopozal kadınlarda kullanımı uygun değildir yazdığından dünya çapındaki kullanımı kısıtlandı.¹⁴ 2006 yılında yapılan aromataz inhibitörü ile elde edilmiş 911 bebek, 377 CC ile elde edilmiş bebek ile karşılaştırıldığında doğumsal anomaliler açısından bir fark görülmezken aromataz inhibitörü kolundaki bebeklerde kardiyak

defektler daha az bulunmuştur.¹⁵ Bu yeni bulgular eşliğinde ve yan etkileri olarak CC ye üstünlükleri bakımından CC'nin yerini alabilecek potansiyele sahip olduğunu belirtmekte fayda vardır.

İNSÜLİN DUYARLILIĞINI ARTIRICI AJANLAR

METFORMİN

Birçok PKOS'lu hastanın ovülasyon bozukluluğunun altında yatan sebep insülin direnci olduğundan insülin duyarlılığının artırılması tedavide büyük önem kazanmaktadır. Bu konuda en sık kullanılan ajan metformindir (dimetilbiguanid). Anti-hiperglisemik bir ajan olan metformin karaciğerdeki şeker üretimini engelleyerek kas hücrelerin şeker ihtiyacına yönelik insülin hassasiyeti artırmaktadır Bu durumda insülin direnci azaldığından daha az insülin sekresyonuna sebep olur. Bu ajan tek başına kullanılabilirken CC ye ek olarak da kullanılmaktadır. Her iki durumda da canlı bebek doğum oranları aynı olmaktadır, fakat metformin kullanıldığında klinik gebelikler daha fazladır ve özellikle yardımcı üreme tekniklerinin kullanıldığı durumlarda hiperstimülasyon sendromu daha az görülmektedir.¹⁶ Her ne kadar olumlu etkilere sahip olsa da şu anda kabul gören tedavi sadece insülin direnci olan vakalarda kullanmak şeklindedir. Kabul gören başka bir konu da metforminin tek başına kullanımı CC nin tek başına kullanımından daha az ovülasyona sebep olduğudur. Yine de 2008'de Selanik Çalışma Grubunda varılan konsesusa göre CC ye metformin eklemenin bir avantaj sağlamadığı bildirilmiştir.⁹ Çalışmalar Metforminin gebelikte kullanımı hakkında olumsuz etkilere sahip olmadığını göstermekle beraber yine de kullanıp kullanmayacağı sorumluluğu primer hekime kalmaktadır.

İNOSİTOL

Bazen B8 olarak da adlandırılan inositol aslında bir vitaminden farklıdır çünkü barsak bakterileri tarafından glukozdan sentezlenir. Küçük miktarlarda alındığında vücudun hormonal ve metabolik profili üzerinde olumlu etkiler yaparken son yıllarda yumurta kalitesi üzerine de etkileri olduğu gösterilmiştir.¹⁷ En yaygın formu myo-inositoldür ve

genelde inositol dendiğinde bu formundan bahsedilmektedir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki folliküler sıvıda yüksek düzey inositol seviyeleri iyi kaliteli embriyo belirteci olarak kullanılabilir. ¹⁸ Oosit üzerindeki olumlu etki PKOS hastalarında da gösterilmiştir. Tüp bebek tedavisi uygulanacak PKOS hastalarına 3 ay öncesinde verilen folik asit ve myoinositol takviyesi yumurta toplama sonrasında daha az germinal vesikül ve dejenere oosit çıkmasına sebep olmuş ve total yumurta sayısını değiştirmemiştir. ¹⁹ Buna rağmen yine de implantasyon ve gebelik oranlarında bir fark gösterilememiştir. Her ne kadar bu konuda daha fazla çalışmaya gerek olsa da şu andaki bilgiler ışığında inositolün ovulasyonu geri getirdiği, şeker metabolizmasını düzeltebildiği ve oosit olgunlaşmasında olumlu etkileri olduğu yeni ve umut vaat edici bir takviye ajan olarak kabul edilebilir.

■ GONADOTROPİNLER İLE OVÜLASYON İNDÜKSİYONU/IVF

Ferilite arzusu olan ve klomifen sitrata yanıtı olmayan hastalarda gonadotropinler yaklaşık 40 yıldır kullanılmaktadır. Bu ilaçlar etkili olmakla beraber multifoliküler gelişim ve özellikle yardımcı üreme teknikleri sırasında gelişebilecek ovaryan hiperstimülasyon (OHSS) riski sebebiyle dikkatli ve tecrübeli doktorlar tarafından kullanılmalıdır. Tavsiye edilen şudur ki tek folikül geliştirmek amacıyla ulaşmak için en düşük gonadotropin dozundan başlamak gereklidir ve bu doz genelde 75 IU'dur. Bu düşük dozlara rağmen gonadotropinlerle indüklenmiş sıklılarda normal spontan sıklıslara göre 5-10 kat fazla multifetal gebelikler için risk mevcuttur. ²⁰ Bu durumu engellemek için tecrübe, sık kontroller, düşük başlangıç dozları ile 2 ve üstünde folikül gelişiminde tedaviyi sonlandırılacağına bilgilendirerek hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi önem kazanmaktadır.

PKOS hastalarında ovülasyon indüksiyonu sırasında karşılaşılan başka bir sorun da erken LH yükselmesi ve erken ovülasyondur. Gonadotropin-

lerle yapılan OI veya özellikle IVF sırasında gonadotropin salgılayıcı hormon (GnRH) agonistleri ve son yıllarda kullanımını artan GnRH antagonistleri kullanılmaktadır. GnRH antagonistlerin agonistlere birçok konuda daha avantajlı görünmektedir. GnRH antagonist sıklıslarda agonistlere oranla daha az tedavi süresi, daha az enjeksiyonlar, daha az rezidü folikül kisti oluşumu, daha iyi kontrol ve en önemli konu daha az OHSS riski mevcuttur. ²¹ Birçok gonadotropin preparatı bulunmaktadır, bazıları kombine FSH ve LH içermekte ve bazıları sadece saflaştırılmış FSH içermektedir. Rekombinant FSH içeren preparatlar da mevcuttur. Yapılan çalışmalar çoğul gebelik ve OHSS riski kullanılan preparattan çok kullanılan doz ve protokolün önemli olduğunu göstermiştir. ^{22,23}

■ PKOS HASTALARINDA CERRAHİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Medikal tedavilerin yanı sıra PKOS hastalarında cerrahi seçenekler de mevcuttur. Bunlar over wedge rezeksiyonu ve drilling olarak sıralanır. Bu prosedürler laparotomi olarak yapılırken artık laparoskopik yapılması hastaların için daha uygun görülmektedir. Wedge rezeksiyonu sırasında karşılaşılan yapışıklık ve kanama komplikasyonları bu ameliyatın yerine drilling yapılmasını gerekli kılmıştır ve ilk defa laparoskopik olarak yapılan ovaryan drilling 1984 yılında yayınlanan çalışmada tarif edilmiştir. ²⁴ Prosedür olarak koter veya laser yardımı ile her bir overe 4-10 adet delik delinerek androjen üreten dokunun azaltılması ile daha az androjen ve estrojen seviyelerine ulaşmak amaçlanmıştır. Prosedür sonrası elde edilen spontan ovülasyon ve gebelik oranlarına da en azından takip eden ovülasyon indüksiyonlarının daha kolay ve komplikasyonsuz olması işlemin olumlu sonuçları olarak bildirilmektedir. Sonuçta bir ameliyat olması ve olası komplikasyonları göz önüne alınarak işlemin uygulanabilecek hastalar çok iyi seçilmeli ve hastalar çok iyi bilgilendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Stein IF Sr. The Stein-Leventhal syndrome; a curable form of sterility. *N Engl J Med* 1958;259(9):420-3.
2. Juan A Garcia-Velasco, Manish Banker; Infertility Management Series, Polycystic Ovarian Syndrome Diagnosis and Management, First Edition: 2017.
3. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE, Witchel SF; Task Force on the Phenotype of the Polycystic Ovary Syndrome of The Androgen Excess and PCOS Society.. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril* 2009; 91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035. Review.
4. Asunción M, Calvo RM, San Millán JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF. A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(7):2434-8.
5. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zappanti ED, Bartzis MI. A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4006-11.
6. Azziz R, Woods KS, Reyna R, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2745-9.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists.. ACOG practice bulletin. Management of infertility caused by ovulatory dysfunction. Number 34, February 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;77(2): 177-88.
8. Kim LH, Taylor AE, Barbieri RL. Insulin sensitizers and polycystic ovary syndrome: can a diabetes medication treat infertility? *Fertil Steril* 2000;73(6):1097-8.
9. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008;23(3):462-77. doi: 10.1093/humrep/dem426. Erratum in: *Hum Reprod*. 2008; 23(6):1474.
10. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD007506. doi: 10.1002/14651858.CD007506.pub3. Review.
11. Vause TD, Cheung AP, Sierra S, Claman P, Graham J, Guillemin JA, Lapensée L, Steward S, Wong BC; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada..Ovulation induction in polycystic ovary syndrome: No. 242, May 2010. *Int J Gynaecol Obstet* 2010; 111(1):95-100.
12. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health or National Institute for Health and Care Excellence. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. London: RCOG Press; 2013.
13. Homburg R, Ovulation Induction and Controlled Ovarian Stimulation: A Practical Guide, 2nd edition. USA: Springer International Publishing; 2014.
14. Kar S. Current evidence supporting "letrozole" for ovulation induction. *J Hum Reprod Sci* 2013;6(2):93-8.
15. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2006;85(6):1761-5.
16. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LE, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril*. 2015;104(3):542-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.038. Review.
17. Constantino D, Minozzi G, Minozzi E, Guaraldi C. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13(2):105-10.
18. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod* 2002;17(6):1591-6.
19. Ciotta L, Stracquandano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15(5):509-14.
20. Ratts VS, Pauls RN, Pinto AB, Kraja A, Williams DB, Odem RR. Risk of multiple gestation after ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *J Reprod Med* 2007;52(10): 896-900.
21. Ludwig M, Katalinic A, Diedrich K. Use of GnRH antagonists in ovarian stimulation for assisted reproductive technologies compared to the long protocol. Meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2001;265(4):175-82.
22. Macklon NS, Fauser BC. Progress in ovarian stimulation. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60(2):137-42. Review.
23. Andoh K, Mizunuma H, Liu X, Kamijo T, Yamada K, Ibuki Y. A comparative study of fixed-dose, step-down, and low-dose step-up regimens of human menopausal gonadotropin for patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1998;70(5):840-6.
24. Gjönnæss H. Polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984;41(1):20-5.