


e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
--	--	---

## Infertility treatment for women, diagnosed with polycystic ovaries syndrome

Daniella Meytin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine,  
Faculty of Medicine*

### Abstract

PCOS is the most common endocrine disorder amongst women of reproductive age. The treatment of one of the possible PCOS complications – infertility – is individual for each patient and couple. Infertility treatment should be started by non-pharmacological means (diet, physical activity), aiming for a weight loss. If this does not help, a pharmacological treatment with clomiphene citrate, letrozole or gonadotropins is induced. Secondary treatment – laparoscopy (invasive procedure). Tertiary treatment – IVF. In all cases, if the patient has a BMI of 25 or more, additional pharmacological treatment with metformin may be given.

**Aim:** to determine the peculiarities of infertility treatment in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS).

**Methods:** a systematic review of the literature was performed using the PubMed medical database. Selected articles examining the infertility treatment options for PCOS patients. English word combinations were used for search: polycystic ovary syndrome, PCOS, polycystic ovary syndrome infertility, PCOS infertility treatment.

**Conclusions.** Infertility treatment should be started by non-pharmacological means (diet, physical activity), aiming for a weight loss. If this does not help, a pharmacological treatment with clomiphene citrate, letrozole or gonadotropins is induced. Secondary treatment – laparoscopy (invasive procedure). Tertiary treatment – IVF. In all cases, if the patient has a BMI of 25 or more, additional pharmacological treatment with metformin may be given.

**Keywords:** polycystic ovary syndrome, PCOS, polycystic ovary syndrome infertility, PCOS infertility treatment.

# Nevaisingumo gydymas moterims, sergančioms policistinių kiaušidžių sindromu

Daniella Meytin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos Akademijs, Medicinos Fakultetas

## Santrauka

PKS – dažniausia vaisingo amžiaus moterų endokrininės kilmės patologija. Vienos iš ligos komplikacijų – nevaisingumo – gydymas yra individualus kiekvienai pacientei ir porai. Nevaisingumo gydymas pradedamas ne farmakologinėmis priemonėmis (dieta, fiziniu aktyvumu), siekiant sumažinti pacientės svorį. Jei ne farmakologinės priemonės nepadeda – pradedamas farmakologinis gydymas klomifeno citratu, letrozolu arba gonadotropiniais. Antrinio pasirinkimo gydymas – laparoskopija (invazinė procedūra). Tretinio pasirinkimo gydymas – IVF. Visais atvejais, jei pacientės KMI 25 ir daugiau, gali būti skiriamas papildomas farmakologinis gydymas metforminu.

**Tikslas:** nustatyti nevaisingumo gydymo ypatumus pacientėms, sergančioms policistinių kiaušidžių sindromu (PKS).

**Metodai:** atlikta sisteminė literatūros apžvalga naudojantis „PubMed“ medicinine duomenų baze. Atrinkti straipsniai, nagrinėjantys nevaisingumo gydymo galimybes PKS sergančioms pacientėms. Paieškai naudotos reikšminių žodžių kombinacijos anglų kalba: polycystic ovary syndrome, PCOS, polycystic ovary syndrome infertility, PCOS infertility treatment.

**Išvados.** Nevaisingumo gydymas pradedamas ne farmakologinėmis priemonėmis (dieta, fiziniu aktyvumu), siekiant sumažinti pacientės svorį. Jei tai nepadeda – pradedamas farmakologinis gydymas klomifeno citratu, letrozolu arba gonadotropiniais. Antrinio pasirinkimo gydymas – laparoskopija (invazinė procedūra). Tretinio pasirinkimo gydymas – IVF. Visais atvejais, jei pacientės KMI 25 ir daugiau, gali būti skiriamas papildomas farmakologinis gydymas metforminu.

**Raktažodžiai:** policistinių kiaušidžių sindromas, PKS, nevaisingumas, nevaisingumo gydymas.

**Įvadas**

Policistinių kiaušidžių sindromas (PKS) – dažniausia vaisingo amžiaus moterų endokrininės kilmės patologija. Tyrimais nustatyta, jog 5%-10% visų 18-44 metų amžiaus moterų serga PKS [1]. PKS pirmą kartą paminėtas 1935 metais, kuomet JAV gydytojai akušeriai-ginekologai F. Stein ir M.

L. Leventhal įtarė galimą ryšį tarp hirsutizmo, nutukimo, amenorėjos ir policistinio pobūdžio kiaušidžių. Šiuo metu klinikinėje praktikoje dažniausiai taikomas 2003 metais European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) priimti Roterdamo PKS diagnostikos kriterijai, pateikti 1 lentelėje [2].

<b>ESHRE (Rotterdam) 2003</b>
Diagnozės patvirtinimui- bent 2 iš 3 kriterijų
Oligoovuliacija (mėnesinių ciklo trukmė < 21 ar > 35 d.) ar anovuliacija (amenorėja)
Klinikinis (hirsutizmas, aknė, svorio prieaugis) ar biocheminis (testosterono koncentracijos padidėjimas kraujo serume) hiperandrogenizmas
Policistinių kiaušidžių morfologija (kiaušidėje matomi mažiausiai 12 2-9 mm skersmens folikulai ir/ar bendras kiaušidės tūris didesnis nei 10 mm <sup>3</sup> )

**1 lentelė. ESHRE PKS diagnostikos kriterijai**

Nevaisingumas- viena iš PKS komplikacijų. Pirminis nevaisingumo gydymas apima medikamentinį mono ar bifolikulinį ovuliacijos skatinimą. Antrinis nevaisingumo gydymas - egzogeninių gonadotropinų skyrimas ar kiaušidžių laparoskopija, tretinis nevaisingumo gydymas- in vitro fertilizacija (IVF) [3]. Gydymo taktikos pasirinkimas priklauso nuo daugelio faktorių, apimančių pacientės amžių, gretutines ligas ar būkles, praeitų gydymų rezultatus bei pačios pacientės ar poros norus [2].

**Nefarmakologinis gydymas**

Moterims, sergančioms PKS bei nutukimu (kūno masės indeksas > 30), pirminis PKS gydymas yra gyvenimo būdo keitimas. Netgi 5-10% kūno masės netekimas per šešis mėnesius, nepriklausomai nuo kūno masės indekso (KMI), turi teigiamą įtaką centrinio nutukimo ir hiperandrogenizmo gydymui bei ovuliacijos skatinimui. Tačiau nėra atlikta tyrimų, pagrindžiančių svorio netekimo įtaką gimstamumui, kas yra pirminis reprodukcijos rodiklis [4]. Reikėtų atkreipti dėmesį, jog svorio metimas turi būti siekiamas tik gyvenimo būdo keitimu – mažesnio kaloringumo dieta bei fiziniu aktyvumu. Svorio mažinimui skirtos medikamentinės priemonės dažnai turi nepageidaujamus

šalutinius poveikius, o bariatrinė skrandžio mažinimo operacija siejama su priešlaikiniu gimdymu ir per mažu gestaciniam amžiui naujagimių svoriu [5].

### **Pirmo pasirinkimo gydymas klomifeno citratu bei letrozoliu**

Klomifeno citratas – estrogenų receptorių modulatorius (gali veikti kaip estrogenų agonistas ar antagonistas) yra pirmo pasirinkimo vaistas ovuliacijai skatinti [6]. Fiziologiškai menstruacinio ciklo pradžioje žemas estrogenų lygis neigiamu grįžtamuoju ryšiu veikia pogumburį bei hipofizę, slopindamas gonadotropinų išskyrimą ankstyvoje folikulinėje fazėje, tačiau kai šioje fazės dalyje skiriamas klomifeno citratas, jis prisijungia prie estrogeno receptorių pogumburyje ir hipofizėje, sutrikdydamas neigiamą grįžtamąjį ryšį, dėl ko padidėja išskiriamų gonadotropinų kiekis bei tarp šeštos ir devintos ciklo dienos pradeda dominuoti vienas folikulas, turintis daugiausiai folikulą stimuliuojančių hormonų (FSH) receptorių [7]. Klomifeno citrato privalumai yra žema vaisto kaina, patogus vartojimas (vaistinė forma – geriamosios tabletės), nedaug šalutinių poveikių (karščio pylimas, galvos skausmas, mirgėjimas akyse, pilvo srities skausmas), tik vieno folikulo ovuliacijos skatinimas (daugiavaisiai nėštumai po klomifeno citrato terapijos pasitaiko tik 2-13% atvejų) [6]. Pradinė dozė – 50 mg per dieną pirmas penkis vartojimo dienas (vaisto vartojimas pradedamas tarp antros ir penktos menstruacinio ciklo dienos). Dozė gali būti didinama iki 150 mg per dieną, tačiau didesnė nei 100 mg per dieną dozė naudinga tik nutukusioms pacientėms. Ovuliacijos dažnis –

75-80%, apvaisinimo dažnis – 22% per ciklą, kumuliacinis nėštumų dažnis – 60-70% per šešis ciklus. Gydymas klomifeno citratu turi būti skiriamas iki šešių ovuliacinių ciklų. Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas, vartojant klomifeno citratą, išsivysto retai – 1-6% atvejų. Maždaug 15% moterų, sergančių PKS, yra rezistentiškos klomifeno citrato poveikiui. Dėl antiestrogeninio vaisto poveikio galima gimdos endometriumo proliferacija, mažinanti galimybę blastocistai sėkmingai implantuotis. Jei pacientei po klomifeno terapijos nesukeliama ovuliacija, reikėtų skirti gonadotropinų terapiją ar atlikti kiaušidžių laparoskopiją [6-8].

Pirmo pasirinkimo vaistu taip pat gali būti aromatazės inhibitorius letrozolas. Letrozolas inhibuoja fermentą aromatazę, kas sukelia sumažėjusią estrogenų sintezę visuose audiniuose. Sumažėjus estrogenų koncentracijai nėra grįžtamojo neigiamojo ryšio pogumburio-hipofizės ašyje, kas sukelia pulsinį gonadotropinio liberino išskyrimą iš hipofizės. Šis sąlygoja FSH ir LH sintezę bei išsiskyrimą, taip skatindamas folikulų brendimą ir ovuliaciją [9].

Nėra įrodyta, jog gydymas letrozolu duoda geresnius rezultatus nei gydymas klomifeno citratu. Viename tyrime nustatyta, jog lyginant su klomifeno citratu, letrozolas siejamas su didesne ovuliacijos ir gyvo naujagimio tikimybe, tačiau kituose dviejuose tyrimuose statistiškai reikšmingų skirtumų nerasta. Taigi, gydymo parinkimas yra individualus kiekvienos pacientės atveju [9-12].

### **Antrinio pasirinkimo gydymas gonadotropiniais**

Gonadotropinai – rekombinantinis FSH ir menotropinas – antrinio pasirinkimo vaistai

ovuliacijos skatinimui [13]. Dėl metodo brangumo prieš skiriant gydymą gonadotropiniais turi būti įvertinamas kiaušintakių praeinamumas. Jei šie yra praeinami ir galima in vitro fertilizacija (IVF) ar intrauterinė inseminacija (IUI), kiaušidžių stimuliacija pradedama nuo nedidelės gonadotropinų dozės – nuo 37,5 iki 75 tarptautinių vienetų per parą, siekiant užtikrinti vieno dominantinio folikulo augimą ir išvengti kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo. Svarbus kiaušidžių stebėjimas ultragarsu (UG), norint nustatyti tikslią datą IVF ar IUI atlikti. Gonadotropinų vartojimas, turint lytinius santykius be apsaugos priemonių per vaisingąsias dienas, padidina ovuliacijos tikimybę 70%, pastojimo – 20%, gyvo naujagimio gimimo – 5,7%. Tačiau dėl didelės gonadotropinų terapijos kainos, kiaušidžių stebėjimo UG ir didesnės pastojimo tikimybės taikant IUI, gydymas gonadotropiniais dažniausiai nėra skirtas pacientėms, norinčioms pastoti natūraliu būdu – vietoje jo rekomenduojama IVF ar IUI [13, 14].

#### **Antrinio pasirinkimo gydymas - laparoskopija**

Laparoskopija – operavimo būdas, kai chirurginės manipuliacijos atliekamos per nedidelius įpjovimus pilvo sienoje. Kiaušidžių laparoskopija gali būti taikoma nevaisingumui gydyti. Tačiau dėl gydymo invaziškumo, anestezijos poreikio bei kainos šis būdas turi būti taikomas tik klomifeno citratui rezistentiškosms pacientėms. Operacijos metu atliekama nuo keturių iki dešimties punkcijų, nes didesnis punkcijų skaičius gali sukelti priešlaikinį kiaušidžių išsekimą. Tyrimais įrodyta, jog per šešis mėnesius nuo laparoskopijos atlikimo 54-76% PKS

sergančiųjų įvyksta ovuliacija, per metus nuo chirurginės intervencijos – 88% pacienčių [15, 16].

Jeigu per tris mėnesius nuo laparoskopijos atlikimo pacientei neįvyko ovuliacija, turi būti skirtas gydymas klomifeno citratu. Jeigu per šešis mėnesius nuo laparoskopijos atlikimo pacientei neįvyko ovuliacija, turi būti skirtas gydymas gonadotropiniais. Laparoskopija nėra mėnesinių ciklo reguliavimo ar hiperandrogenizmo gydymo būdas [16].

Lyginant su gydymu gonadotropiniais, laparoskopija turi keletą privalumų – mažesnė daugiavaisio nėštumo rizika, nereikia ultragarsu stebėti folikulų brendimo. Tačiau ilgalaikės kiaušidžių laparoskopijos pasekmės nėra žinomos. Dėl metodo brangumo, hospitalizacijos, anestezijos taikymo, riboto tyrimų skaičiaus laparoskopija yra antrinio pasirinkimo gydymo metodas [15].

#### **Tretinio pasirinkimo gydymas - IVF**

In vitro fertilizacija (IVF) yra tretinio pasirinkimo PKS nevaisingumo gydymo būdas. Tačiau, esant abiejų kiaušintakių užakimui, IVF gali būti ir pirminio pasirinkimo gydymu [17]. IVF yra kompleksinis gydymo būdas, apimantis hormoninę folikulų stimuliaciją ir transvaginalinę punkciją.

Kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromas yra pagrindinė IVF komplikacija. Norint jos išvengti, turi būti skiriamos mažos gonadotropinų dozės (100-150 tarptautinių vienetų FSH) bei gonadotropinio liberino antagonistas hipofizei slopinti. Pacienčių, neturinčių ovuliacijos sutrikimų, ir pacienčių, sergančių PKS, pastojimo dažnis po IVF atlikimo nesiskiria [18].

### **Papildomas farmakologinis gydymas metforminu**

Metforminas – biguanidas, pirmo pasirinkimo vaistas 2 tipo cukrinio diabeto (CD) gydymui. Šis vaistas neturi ovuliaciją skatinančių savybių, tačiau dėl to, jog PKS būdingas rezistentiškumas insulinui ar 2 tipo CD, metforminas skiriamas pacientėms, kurių KMI 25 ar daugiau [19, 20]. Biguanido skyrimas kartu su kломifeno citratu didina ne tik ovuliacijos, bet ir apvaisinimo tikimybę, tačiau neturi įtakos tolimesniam vaisiaus brendimui ir neapsaugo nuo persileidimo. Metformino skyrimas kartu su gonadotropiniais sėkmingo apvaisinimo bei vaisiaus išnešiojimo tikimybę didina iki 2 kartų. Tyrimais įrodyta, jog metformino vartojimas gali 60% sumažinti blastocistos neįsitvirtinimo gimdoje tikimybę dėl kiaušidžių hiperstimuliacijos, tačiau vaisto vartojimas nesumažina daugiavaisio nėštumo, persileidimo ar kiaušidžių hiperstimuliacijos sindromo išsivystymo tikimybės. Metforminas taip pat gali būti skiriamas pacientėms prieš IVF procedūrą, vaistą derinant kartu su gonadotropiniais. Dėl metformino tiesioginio poveikio į gimdos endometriumą didėja sėkmingos implantacijos tikimybė [20-23].

### **Išvados**

Nevaisingumo gydymas pradedamas ne farmakologinėmis priemonėmis (dieta, fiziniu aktyvumu), siekiant sumažinti pacientės svorį. Jei tai nepaveda – pradedamas farmakologinis gydymas kломifeno citratu, letrozolu arba gonadotropiniais. Antrinio pasirinkimo gydymas – laparoskopija (invazinė procedūra). Tretinio pasirinkimo gydymas – IVF. Visais atvejais, jei pacientės KMI 25 ir daugiau, gali būti skiriamas papildomas farmakologinis gydymas metforminu.

### **Literatūra**

1. Ndefo UA, Eaton A, Green MR. Polycystic ovary syndrome: a review of treatment options with a focus on pharmacological approaches. *P*. 2013 Jun;38(6):336-55. PMID: 23946629; PMCID: PMC3737989.
2. Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome. *Am Fam Physician*. 2016 Jul 15;94(2):106-13. PMID: 27419327.
3. Melo AS, Ferriani RA, Navarro PA. Treatment of infertility in women with polycystic ovary syndrome: approach to clinical practice. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015 Nov;70(11):765-9. doi: 10.6061/clinics/2015(11)09. PMID: 26602525; PMCID: PMC4642490.
4. Arentz, S., Smith, C. A., Abbott, J., Fahey, P., Cheema, B. S., & Bensoussan, A. (2017). Combined Lifestyle and Herbal Medicine in Overweight Women with Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Phytotherapy Research*, 31(9), 1330–1340. <https://doi.org/10.1002/ptr.5858>
5. Nagelberg, J., Burks, H., Mucowski, S., & Shoupe, D. (2016). The effect of home exercise on ovulation induction using clomiphene citrate in overweight underserved women with polycystic ovarian syndrome. *Contraception and Reproductive Medicine*, 1(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40834-016-0025-2>
6. Kahyaoglu, S., Yumuşak, O. H., Ozyer, S., Pekcan, M. K., Erel, M., Cicek, M. N., Tasci, Y. Clomiphene Citrate Treatment Cycle Outcomes of Polycystic Ovary Syndrome Patients Based on Basal High Sensitive C-Reactive Protein Levels: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Fertility &*

- Sterility*, 10(4), 320–326. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2804241>
7. Yu Y, Fang L, Zhang R, He J, Xiong Y, Guo X, Du Q, Huang Y, Sun Y. Comparative effectiveness of 9 ovulation-induction therapies in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2017 Jun 19;7(1):3812. doi: 10.1038/s41598-017-03803-9. PMID: 28630466; PMCID: PMC5476620.
8. Yonggang, H., Xiaosheng, L., Zhaoxia, H., Yilu, C., Jiqiang, L., & Huina, Z. (2017). Effects of human chorionic gonadotropin combined with clomiphene on Serum E2, FSH, LH and PRL levels in patients with polycystic ovarian syndrome. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 24(2), 241–245. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.09.011>.
9. Guang, H. J., Li, F., & Shi, J. (2018). Letrozole for patients with polycystic ovary syndrome: A retrospective study. *Medicine*, 97(44), e13038. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001303>
10. Legro, R. S., Brzyski, R. G., Diamond, M. P., Coutifaris, C., Schlaff, W. D., Casson, P., Christman, G. M., Huang, H., Yan, Q., Alvero, R., Haisenleder, D. J., Barnhart, K. T., Bates, G. W., Usadi, R., Lucidi, S., Baker, V., Trussell, J. C., Krawetz, S. A., Snyder, P., Ohl, D., ... NICHD Reproductive Medicine Network (2014). Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *The New England journal of medicine*, 371(2), 119–129. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1313517>
11. Ghahiri, A., Mogharehabet, N., & Mamourian, M. (2016). Letrozole as the first-line treatment of infertile women with polycystic ovarian syndrome (PCOS) compared with clomiphene citrate: A clinical trial. *Advanced biomedical research* <https://doi.org/10.4103/2277-9175.175237>
12. Seyedoshohadaei, F., Tangestani, L., Zandvakili, F., & Rashadmanesh, N. (2016). Comparison of the Effect of Clomiphene-Estradiol Valerate vs Letrozole on Endometrial Thickness, Abortion and Pregnancy Rate in Infertile Women with Polycystic Ovarian Syndrome. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH*, 10(8), QC10-3. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/20954.8324>
13. Casarini L, Santi D, Marino M. Impact of gene polymorphisms of gonadotropins and their receptors on human reproductive success. *Reproduction*. 2015 Dec;150(6):R175-84. doi: 10.1530/REP-15-0251. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26370242.
14. Hossein-Rashidi, B., Khandzad, B., Shahrokh-Tehranejad, E., Bagheri, M., & Gorginzadeh, M. (2016). Recombinant FSH Compared to Clomiphene Citrate as the First-Line in Ovulation Induction in Polycystic Ovary Syndrome Using Newly Designed Pens: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Family & Reproductive Health*, 10(1), 42–8. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2738597>
15. HUEB, Cristina Kallás; DIAS JUNIOR, João Antônio; ABRAO, Maurício Simões and FILHO, Elias Kallás. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev. Assoc. Med. Bras.* [online]. 2015, vol.61, n.6 [cited 2021-05-21], pp.530-535. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.06.530>.

16. Lebbi, I., Ben Temime, R., Fadhlou, A., & Feki, A. (2015). Ovarian Drilling in PCOS: Is it Really Useful?. *Frontiers in surgery*, 2, 30. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2015.00030>
17. Sawant, S., & Bhide, P. (2019). Fertility Treatment Options for Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Clinical medicine insights. Reproductive health*, 13, 1179558119890867. <https://doi.org/10.1177/1179558119890867>
18. Jiang, S., & Kuang, Y. (2017). Clomiphene citrate is associated with favorable cycle characteristics but impaired outcomes of obese women with polycystic ovarian syndrome undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Medicine*, 96(32), e7540. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000754>
19. Zeng, X.-L., Zhang, Y.-F., Tian, Q., Xue, Y., & An, R.-F. (2016). Effects of metformin on pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Medicine*, 95(36), e4526. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000452>
20. Al-Ruthia YS, Al-Mandeel H, AlSanawi H, Balkhi B, Mansy W, AlGasem R, AlMutairi L. The effect of metformin use on pregnancy rates among polycystic ovary syndrome patients undergoing *in vitro* fertilization: A retrospective-cohort study. *Saudi Pharm J*. 2017 Sep;25(6):906-910. doi: 10.1016/j.jsps.2017.02.008. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28951677; PMCID: PMC5605958.
21. Ghomian N, Vahed SHM, Firouz S, Yaghoubi MA, Mohebbi M, Sahebkar A. The efficacy of metformin compared with insulin in regulating blood glucose levels during gestational diabetes mellitus: A randomized clinical trial. *J Cell Physiol*. 2019 Apr;234(4):4695-4701. doi: 10.1002/jcp.27238. Epub 2018 Sep 7. PMID: 30191995.
22. Uysal S, Zeki Isik A, Eris S, Yigit S, Yalcin Y, Ozun Ozbay P. Correlation of endometrial glycodeilin expression and pregnancy outcome in cases with polycystic ovary syndrome treated with clomiphene citrate plus metformin: a controlled study. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:278591. doi: 10.1155/2015/278591. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25815012; PMCID: PMC4359801.
23. Banker, M., Sorathiya, D., & Shah, S. (2017). Effect of Body Mass Index on the Outcome of *In-Vitro* Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection in Women. *Journal of human reproductive sciences*, 10(1), 37–43. [https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS\\_75\\_16](https://doi.org/10.4103/jhrs.JHRS_75_16)