

Attualità della chirurgia endoscopica nella sterilità da sindrome dell'ovaio policistico

V. CAMPO, S. CAMPO

RIASSUNTO: Attualità della chirurgia endoscopica nella sterilità da sindrome dell'ovaio policistico.

V. CAMPO, S. CAMPO

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è la più frequente endocrinopatia della donna, caratterizzata da cicli oligo-amenorroidici, sterilità anovulatoria, irsutismo di vario grado e talora obesità. L'assetto endocrino presenta elevati livelli di LH, con rapporto LH/FSH >2, elevati livelli di androgeni (androstenedione e testosterone), ridotti livelli di SHBG ed, in alcuni casi, insulinoresistenza.

Fino all'inizio degli anni '80 l'asportazione laparotomica di un cuneo di tessuto ovarico, proposta nel 1935 da Stein e Leventhal, era il trattamento di elezione per questa sindrome. Con l'introduzione delle tecniche chirurgiche mini-invasive, all'inizio degli anni '80 sono state proposte per la terapia chirurgica della PCOS nelle donne non responsive alla terapia medica molte tecniche laparoscopiche, come le biopsie ovariche multiple, la resezione cuneiforme della corticale ovarica, la coagulazione multipla della capsula ovarica con corrente monopolare o bipolare, la vaporizzazione della capsula ovarica con laser, la crioterapia o l'aspirazione ecoguidata transvaginale dei follicoli sottocorticali. Queste differenti metodiche chirurgiche si sono dimostrate efficaci, determinando la comparsa di cicli ovulatori spontanei nell'80% dei casi, e di gravidanze nel 55% delle pazienti trattate. Il meccanismo che consente il ripristino dell'ovulazione dopo l'intervento chirurgico sembra dovuto alla significativa riduzione dei livelli di androstenedione e testosterone subito dopo la chirurgia laparoscopica, a cui si associa un aumento sia dei livelli ematici che della pulsatilità dell'FSH ed una riduzione dell'LH, con un ripristino del normale rapporto LH/FSH, che determina l'attivazione della normale folliculogenesi.

Bisogna sottolineare anche il buon esito riproduttivo delle gravidanze ottenute dopo queste procedure chirurgiche mini-invasive, essendo il numero di aborti, di gravidanze gemellari, di gravidanze ectopiche simile a quello della popolazione generale. Inoltre, l'efficacia della terapia chirurgica si prolunga nel tempo, come dimostrato dalla persistenza di cicli ovulatori e dalla comparsa di gravidanze spontanee anche dopo alcuni anni dall'intervento.

Inoltre, recenti esperienze dimostrano che pazienti con PCOS sottoposte a tecniche di riproduzione assistita dopo chirurgia laparoscopica dell'ovaio mostrano una migliore risposta alle gonadotropine, un minor numero di cicli di stimolazione cancellati, una maggiore percentuale di gravidanze cliniche rispetto ai cicli di IVF-ET effettuati nelle stesse pazienti prima dell'intervento.

SUMMARY: News of endoscopic surgery in PCOS.

V. CAMPO, S. CAMPO

The laparotomic ovarian wedge resection, first proposed by Stein and Leventhal in 1935, represented the gold standard treatment for PCOS until 80' years. After the introduction and the development of mini-invasive techniques, have been proposed a lot of new procedures like laparoscopic multiple ovarian biopsies, laser vaporization, cryotherapy or ultrasound guided aspiration of subcortical follicles. The mechanism that allows the restoration of ovulation after surgery appears to be due to the significant reduction in levels of androstenedione and testosterone after laparoscopic surgery, which is associated with an increase in both blood levels that pulsatility of FSH and a decrease LH, with a recovery of the normal ratio LH / FSH, which causes the activation of normal folliculogenesis.

We must stress the reproductive success of pregnancies obtained after these minimally invasive surgical procedures, since the number of abortions, twin pregnancies, ectopic pregnancies similar to that of the general population. Furthermore, the effectiveness of surgical treatment extends over time, as demonstrated by the persistence of ovulatory cycles and the appearance of spontaneous pregnancies after a few years after surgery. Moreover, recent experience shows that patients with PCOS undergoing assisted reproduction techniques after laparoscopic ovarian surgery show a better response to gonadotropins, fewer canceled cycles of stimulation, a higher percentage of clinical pregnancies than IVF-ET cycles made in the same patients before surgery.

KEY WORDS: PCOS - Laparoscopia - Sterilità.
PCOS - Laparoscopic - Infertility.

Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), descritta per la prima volta da Stein e Leventhal nel 1935 [1], è probabilmente la più frequente endocrinopatia femminile. È caratterizzata dalla presenza di ovaie di volume spesso aumentato, lisce, senza cicatrici di pregresse ovulazioni, di aspetto bianco madreperlaceo, talora con reticolo vascolare superficiale ben evidente. Le pazienti con PCOS hanno cicli oligo-amenorroidici e sterilità anovulatoria, talora segni di irsutismo di vario grado ed obesità. L'assetto endocrino è caratteristico, con elevati livelli di LH, rapporto LH/FSH >2, elevati livelli di androgeni (androstenedione e testosterone), ridotti livelli di SHBG (*Sex Hormones Binding Globulin*). L'aspetto ecografico delle ovaie è caratterizzato dalla presenza di un aumentato volume dello stroma, con più di 10 follicoli sottocorticali inferiori ad 1 cm di diametro. La recente *Consensus Conference* di Rotterdam del 2003 definisce la PCOS dalla presenza di almeno due dei seguenti tre criteri: 1) oligo e/o anovulazione; 2) segni clinici o biochimici di iperandrogenismo; 3) diagnosi ecografica di policistosi ovarica [2].

Si è ipotizzato che gli elevati livelli di LH aumentino l'attività del citocromo P450-c17, che catalizza la 17-idrossilasi determinando l'aumentata produzione di androstenedione [3]. L'eccesso di androgeni è, in parte, responsabile della caratteristica riduzione dei livelli di SHBG nelle pazienti con ovaio policistico e questo determina un aumento della quota di androgeni liberi e quindi biologicamente attivi. Possono essere implicati nella patogenesi della sindrome anche altre alterazioni endocrine, come l'iperinsulinemia ed uno stato di insulino-resistenza [4]. Anche l'insulina stimola la produzione di androgeni agendo sul citocromo P450-c17 ovarico. L'eccesso di LH ha un effetto negativo sulla maturazione degli ovociti [5] e può essere responsabile della elevata incidenza di aborti riscontrata in queste pazienti [6]. È stato ipotizzato che la relativa carenza di FSH nelle pazienti con PCOS sia secondaria all'aumentata produzione intraovarica di inibina. In effetti i livelli plasmatici di inibina B nelle pazienti con PCOS al quinto giorno del ciclo sono significativamente più elevati rispetto a pazienti con cicli ovulatori. Lockwood, nel 1998, ha dimostrato che l'inibina B è prodotta in maniera pulsatile nelle pazienti con cicli ovulatori e che questa pulsatilità è assente nelle donne con PCOS [7]. Gli elevati livelli plasmatici di inibina B pertanto potrebbero spiegare sia la presenza di bassi livelli plasmatici di FSH, che l'arresto di crescita dei follicoli evidente nelle pazienti con PCOS [8].

L'LH stimola le cellule della teca a produrre androgeni, che sono i precursori della sintesi estrogenica. L'aumento intraovarico di estrogeni e di inibina B de-

termina un feedback negativo sulla secrezione di FSH e positivo sull'LH. L'aumento dei livelli di LH, insieme all'aumento dei livelli di inibina B, determina un ulteriore incremento della produzione di androgeni. L'eccesso intraovarico degli androgeni è responsabile dell'anovulazione agendo direttamente sull'ovaio stesso, promuovendo l'atresia follicolare, caratterizzata dall'apoptosi delle cellule della granulosa [9].

La terapia medica per ottenere il ripristino di cicli ovulatori e gravidanze in queste pazienti comprende l'uso di farmaci antiestrogeni come il clomifene citrato [10]. Nelle pazienti non responsive si possono utilizzare le gonadotropine ad attività FSH [11], ma bisogna tener presente che nelle pazienti con PCOS con questi farmaci è frequente la gemellarità, l'iperstimolazione ovarica, una elevata incidenza di aborti [11,12]. Nelle pazienti che non concepiscono dopo ripetuti cicli di induzione dell'ovulazione è stata proposta la FIVET, ma anche con questa tecnica i risultati non sono soddisfacenti per l'elevato numero di cicli cancellati e lo scarso numero di ovociti fertilizzati.

Nel 1935 Stein e Cohen [13] riferirono sull'*American Journal of Obstetrics and Gynecology* sulla comparsa di ovulazioni e gravidanze dopo asportazione laparotomica di un cuneo di tessuto ovarico nella pazienti con PCOS e fino all'inizio degli anni '80 tale procedura chirurgica era il trattamento di elezione per questa sindrome. L'intervento laparotomico, però, sebbene efficace dal punto di vista clinico, oltre allo svantaggio estetico, provoca nella maggior parte dei casi aderenze periannesiali che possono limitarne il successo riproduttivo, anche se si utilizzano tecniche microchirurgiche [14].

Con l'introduzione delle tecniche chirurgiche mini-invasive, all'inizio degli anni '80 sono state proposte per la terapia chirurgica della PCOS tecniche laparoscopiche come le biopsie multiple [15] o la resezione della corticale ovarica [16] o procedure che utilizzano la coagulazione multipla della capsula ovarica con corrente monopolare [17] o bipolare, la vaporizzazione della capsula ovarica con laser [18], la crioterapia [19]. Recentemente è stata proposta con successo una tecnica laparoscopica per via transvaginale e l'utilizzo di un elettrodo bipolare (Versapoint) per cauterizzare la corticale ovarica [20] o l'aspirazione ecoguidata transvaginale dei follicoli sottocorticali [21, 22].

Risultati clinici

Con le differenti metodiche chirurgiche laparoscopiche si è osservato che si ottengono risultati clinici sovrapponibili. La comparsa dell'ovulazione avviene in media dopo 23 giorni (*range* 16-29 giorni) dall'intervento e la comparsa delle mestruazioni in pazienti in precedenza oligo-amenorroidiche avviene in media dopo

43 giorni (*range* 25-62 giorni). Le percentuali di cicli ovulatori sono comprese tra il 70% e l'85% e la percentuale di gravidanze spontanee varia tra il 46% ed il 62%. Se si considerano anche le gravidanze ottenute dopo chirurgia con un trattamento ormonale con clomifene citrato o gonadotropine, la percentuale di gravidanze è lievemente più elevata [23]. Un ulteriore vantaggio della chirurgia ovarica nelle pazienti con PCOS è rappresentato infatti dalla migliore risposta dell'ovaio al trattamento con farmaci induttori dell'ovulazione dopo l'intervento. Sono necessarie dosi ridotte di farmaco per ottenere l'ovulazione, è minore il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica, è migliore l'esito delle gravidanze ottenute [24]. Inoltre, recenti esperienze dimostrano che pazienti con PCOS sottoposte a tecniche di riproduzione assistita dopo chirurgia laparoscopica dell'ovaio mostrano una migliore risposta alle gonadotropine, un minor numero di cicli di stimolazione cancellati, una maggiore percentuale di gravidanze rispetto ai cicli di IVF-ET effettuati prima dell'intervento [21,25,26]. Alcuni fattori sembrano influenzare il tasso di successo in termini di gravidanze dopo l'intervento laparoscopico. Risultati migliori si ottengono nelle pazienti con sterilità di durata inferiore a 3 anni e con elevati livelli basali di LH prima dell'intervento [27]. Per quanto riguarda il BMI, secondo Gjonnaess le pazienti obese hanno un ridotto tasso di ovulazione rispetto alle pazienti con peso normale (70% *versus* 96%) [28], mentre Abdel Gadir [29] e Li [27] non trovano differenze tra pazienti obese e non obese nelle percentuali di ovulazioni e di gravidanze. Saleh e coll. [30] riportano che le pazienti con iperinsulinemia rispondono meglio rispetto alle normoinsulinemiche. Una interessante relazione tra tasso di gravidanze e fumo di sigaretta è stata riportata da Naether dopo elettrocauterizzazione dell'ovaio in 104 pazienti [31]: il tasso di gravidanza era del 94% nelle non fumatrici, del 52% se solo il partner fumava, del 45% se solo la paziente fumava, del 27% se entrambi i partner fumavano. Anche Liguori e coll. [32] hanno riscontrato una significativa riduzione del tasso di cicli ovulatori nelle pazienti fumatrici rispetto alle non fumatrici (24% *versus* 92%, rispettivamente). Il volume ovarico non sembra influenzare il tasso di ovulazioni e gravidanze. Infatti Alborzi e coll. [33], in 371 pazienti sottoposte a elettrocauterizzazione laparoscopica, hanno riportato cicli ovulatori nel 90% delle pazienti con ovaie con volume superiore a 10 cc, rispetto all'88% delle pazienti con ovaie di volume normale.

Variazioni ormonali

Non è ancora chiaro il meccanismo che consente il ripristino dell'ovulazione dopo l'intervento chirurgico.

Molti Autori hanno verificato una significativa riduzione dei livelli di androstenedione e testosterone subito dopo la chirurgia laparoscopica, a cui si associa un aumento sia dei livelli che della pulsilità dell'FSH che una riduzione dell'LH, con un ripristino del normale rapporto LH/FSH [16,23]. È stata riportata anche dopo chirurgia una normalizzazione della pulsilità dell'inibina B, che può determinare l'incremento dell'FSH e la ripresa di cicli ovulatori [7]. Non esistono evidenze che questi interventi modificano le concentrazioni di insulina, *insulin-like growth factor-I* (IGF-I) [34], l'attività dopaminergica o il tono oppioide [35], la risposta degli steroidi surrenalici all'ACTH [30]. Probabilmente, dopo l'intervento chirurgico la rapida e significativa diminuzione degli androgeni con la successiva normalizzazione della produzione delle gonadotropine ipofisarie e degli steroidi gonadici potrebbe spiegare la ripresa della normale attività ovarica, così come la minore incidenza di aborti nelle gravidanze ottenute e la migliore risposta dell'ovaio al trattamento ormonale successivo all'intervento [36].

Esito delle gravidanze dopo chirurgia laparoscopica

Analizzando l'esito di 825 gravidanze ottenute in pazienti con PCOS dopo l'utilizzo delle varie tecniche laparoscopiche si è osservato che sono rare le gravidanze gemellari (2%) e le gravidanze ectopiche (1,2%), mentre la percentuale degli aborti (15%) è simile a quella della popolazione generale [23]. Gli effetti clinici a lungo termine sono stati valutati in ampie casistiche solo per l'elettrocoagulazione. Naether [37] in 206 pazienti operate riferisce che ancora dopo 5 anni il 92% dei cicli mestruali è regolare. Amer [38] in 116 pazienti riporta cicli regolari dopo 5 anni dall'intervento laparoscopico nel 62% dei casi. Gjonnaess, [28] in 252 pazienti trattate, calcola che il tasso annuale di decremento dei cicli ovulatori è solo del 3-4% e che la regolarità dei cicli, la persistenza dell'ovulazione e la riduzione dell'irsutismo persistono per più di 5 anni.

Complicanze

Tra le complicanze, in 1.889 pazienti trattate con chirurgia laparoscopica, sono stati descritti un solo caso di atrofia ovarica dopo elettrocoagulazione ed un solo caso di flogosi annessiale dopo vaporizzazione laser [23]. Solo per circa 300 pazienti è stato effettuato un *second-look* per valutare l'incidenza delle aderenze dopo l'intervento. La percentuale di aderenze varia a seconda della tecnica laparoscopica utilizzata, essendo del 29% dopo elettrocauterizzazione e del 34% dopo

utilizzo delle tecniche laser [23]. In una esperienza in 21 pazienti trattate con elettrocoagulazione, la percentuale di aderenze non è stata ridotta dall'uso di barriere assorbibili [39]. È stato recentemente riportato che l'incidenza e la formazione di aderenze dopo elettrocauterizzazione sembrano indipendenti dal numero di punture per ovaio e l'ovaio sinistro sembra la sede in cui si sviluppano con più frequenza rispetto all'ovaio destro [40]. Bisogna però precisare che nella maggior parte dei casi le aderenze sono sottili e velamentose, pertanto probabilmente poco influenti sulla successiva capacità riproduttiva.

Conclusioni

Nelle pazienti sterili anovulatorie con PCOS le differenti metodiche chirurgiche laparoscopiche, che hanno il vantaggio di poter essere eseguite in *day surgery*, con minimo danno estetico, scarsa morbilità, pronta ripresa dell'attività lavorativa, si sono dimostrate efficaci dal punto di vista clinico, determinando la comparsa di cicli ovulatori spontanei nell'80% e di gravidanze nel 50% delle pazienti operate. Bisogna sottolineare anche il buon esito riproduttivo delle gravidanze ottenute dopo l'intervento, essendo il numero di aborti, di gravidanze gemellari, di gravidanze ectopiche simile a quello della popolazione generale. Inoltre, la durata degli effetti clinici si prolunga nel tempo, come dimostrato dalla persistenza di cicli ovulatori e dalla comparsa di gravidanze spontanee anche dopo alcuni anni dall'intervento [37,38] e dalla duratura riduzione dei segni di androgenizzazione presenti prima dell'intervento [37]. Un ulteriore beneficio clinico è rappresentato dalla migliore risposta dell'ovaio dopo l'intervento sia alla terapia con farmaci induttori dell'ovulazione che alle tecniche di riproduzione assistita [21,25,26].

Alla luce di questi buoni risultati clinici, alcuni Au-

tori propongono la chirurgia laparoscopica dell'ovaio come prima opzione per le pazienti sterili con PCOS, ma bisogna tener presente comunque la possibilità di formazione di aderenze periannessiali nel 30% delle pazienti, che potrebbero ridurre la fertilità futura. Ci sembra corretto pertanto proporre l'opzione chirurgica mini-invasiva nelle pazienti trattate senza successo con clomifene citrato e prima di una eventuale terapia con gonadotropine o prima di effettuare una FIVET. Non vi sono al momento evidenze che la diatermocoagulazione ovarica possa causare una diminuzione della riserva ovarica o una *premature ovarian failure* e che molti cambiamenti nei marker di riserva ovarica dopo chirurgia laparoscopia della PCOS possano piuttosto essere interpretati come normalizzazione della funzione ovarica piuttosto che indicare una riduzione della riserva ovarica stessa [42]. La recente *Consensus Conference* di Thessalonica sul trattamento dell'infertilità nelle pazienti con PCOS conclude che: 1) la prima linea di trattamento per l'induzione dell'ovulazione rimane il clomifene citrato; 2) la seconda linea di trattamento, in caso di non ottenimento della gravidanza, comprende le gonadotropine o la chirurgia laparoscopia [43].

È difficile dall'analisi dei dati della letteratura stabilire quale sia la tecnica chirurgica più efficace. In futuro ulteriori ricerche potranno meglio chiarire il meccanismo di ripristino della funzione ovulatoria dopo l'intervento. Le recenti esperienze chirurgiche che, utilizzando la diatermocoagulazione di un solo ovaio [43,44,45], hanno documentato la comparsa di ovulazione spontanea nell'ovaio controlaterale a quello trattato e di gravidanze, da un lato potrebbero ridurre il rischio aderenziale, dall'altro dimostrano che i meccanismi di regolazione intraovarica dello sviluppo follicolare sono integri e che il ripristino dell'ovulazione è determinato dalla normalizzazione dell'attività ipotalamo-ipofisaria secondaria alla riduzione degli androgeni e dalla normalizzazione della pulsilità dell'inibina B dopo l'intervento.

Bibliografia

1. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1935;29:181-193.
2. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risk related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:1-7.
3. Homburg R. Polycystic ovary syndrome - from gynaecological curiosity to multisystem endocrinopathy. *Hum Reprod* 1996;11:29-39.
4. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol* 1989;31:87-120
5. Shoham Z, Jacobs HS, Insler V. Luteinizing hormone: its role, mechanism of action, and detrimental effects when hypersecreted during the follicular phase. *Fertil Steril* 1993;59:1153-61.
6. Homburg R, Armar NA, Eshel, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulation, conception, and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome *Br Med J* 1988;297:1024-1026.
7. Lockwood GM, Muttukrishna S, Groome NP, Matthews DR, Ledger WL. Mid-follicular phase pulses of inhibin B are absent in polycystic ovarian syndrome and are initiated by successful laparoscopic ovarian diathermy: a possible mechanism regulating emergence of the dominant follicle. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998;83:1730-1735.
8. Anderson R, Groome N, Baird D. Inhibin A and inhibin B in

- women with polycystic ovarian syndrome during treatment with FSH to induce mono-ovulation. *Clinical Endocrinology* 1998;48:577-584.
9. Hsueh ADW, Billig H, Tsafiri A. Ovarian follicle atresia: A hormonally controlled apoptotic process. *Endocrinological Reviews* 1994;15:707-724.
 10. March CM. Ovulation induction. *J Reprod Med.* 1993;38:335-346.
 11. Garcea N, Campo S, Panetta V, Venneri M, Siccardi P, Dargenio R. Induction of ovulation with purified urinary follicle-stimulating hormone in patients with polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:635-640.
 12. Wang CF, Gemzell C. The use of human gonadotropin for the induction of ovulation in women with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1980;33:479-486.
 13. Stein IF, Cohen MR. Surgical treatment of bilateral polycystic ovaries. *Am J Obstet Gynecol* 1939;29:181-193.
 14. Eddy CA, Asch RH, Balmaceda JP. Pelvic adhesions following microsurgical and macrosurgical wedge resection of the ovaries. *Fertil Steril* 1980;33:557-61.
 15. Campo S, Garcea N, Caruso A, Siccardi P. Effect of celioscopic ovarian wedge resection in patients with polycystic ovaries. *Gynecol Obstet Invest* 1983;15:213-222.
 16. Campo S, Felli A, Lamanna MA, Barini A, Garcea N. Endocrine changes and clinical outcome after laparoscopic ovarian resection in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1993;8:359-63.
 17. Gjonnaess H. The polycystic ovarian syndrome treated by ovarian electrocautery through the laparoscope. *Fertil Steril* 1984;41:20-25.
 18. Huber J, Hosmann J, Spona J. Polycystic ovary syndrome treated by laser through the laparoscope. *Lancet* 1988;23(2):215.
 19. Zaporozhan V, Gladchuk I, Khait O, Triapitsin M. Combined laparoscopic cryosurgery in the treatment of polycystic ovarian disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1994; 1(4, part 2) S40.
 20. Fernandez H, Alby J-D, Gervaise A, de Tayrac R, Frydman R. Operative transvaginal hydrolaparoscopy for treatment of polycystic ovary syndrome: a new minimally invasive surgery. *Fertil Steril* 2001;75:607-611.
 21. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, Iammarone E, Feliciani E, Fortini D. Transvaginal ovarian drilling: a new surgical treatment for improving the clinical outcome of assisted reproductive technologies in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2001;76:812-16.
 22. Badawy A, Khiary M, Ragab A, Hassan M, Sherief L. Ultrasound-guided transvaginal ovarian needle drilling (UTND) for treatment of polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:1164-7.
 23. Campo S. Ovulatory cycles, pregnancy outcome and complications after surgical treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstetrical and Gynecological Survey* 1998;53:297-308.
 24. Farhi J, Soule S, Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1995;63:930-934.
 25. Colacurci N, Zullo F, De Franciscis P, Mollo A, De Placido G. In vitro fertilization following laparoscopic ovarian diathermy in patients with polycystic ovarian syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997;76:555-558.
 26. Rimington MR, Walker SM, Shaw RW. The use of laparoscopic ovarian electrocautery in preventing cancellation of in vitro fertilization treatment cycles due to risk of ovarian hyperstimulation syndrome in women with polycystic ovaries. *Hum Reprod* 1997;12:1443-1447.
 27. Li TC, Saravelos H, Chow MS, Chisabingo R, Cooke ID. Factors affecting the outcome of laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome in women with anovulatory infertility. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:338-344.
 28. Gjonnaess H. Ovarian electrocautery in the treatment of women with polycystic ovary syndrome (PCOS) Factors affecting the results. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;73:407-412.
 29. Abdel Gadir A, Khatin MS, Alnaser HMI, Mowafi RS, Shaw RW. Ovarian electrocautery: responders versus non-responders. *Gynecol. Endocrinol* 1993;7:43-8.
 30. Saleh A, Morris D, Lin Tan S, Tulandi T. Effects of laparoscopic ovarian drilling on adrenal steroids in polycystic ovary syndrome patients with an without hyperinsulinemia. *Fertil Steril* 2001;75:501-504.
 31. Naether OGJ, Fischer R, Weise HC, Geiger-Kotzler L, Delfs T, Rudolf K. Laparoscopic electrocoagulation of the ovarian surface in infertile patients with polycystic ovarian disease. *Fertil Steril* 1993;60:88-94.
 32. Liguori G, Tolino A, Moccia G, Scognamiglio G, Nappi C. Laparoscopic ovarian treatment in infertile patients with PCOS: endocrine changes and clinical outcome. *Gynecol Endocrinol* 1996;10:257-264.
 33. Alborzi S, Khodaei R, Parsanejad ME. Ovarian size and response to laparoscopic ovarian electrocauterization in polycystic ovarian disease. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;74:269-74.
 34. Pellicer A., Remohi J. Management of the PCOS by laparoscopy. Karger, Basel. 1992.
 35. Szilagyi A, Hole R, Keckstein J, Rossmanith WG. Effects of ovarian surgery on the dopaminergic and opioidergic control of gonadotropin and prolactin secretion in women with polycystic ovarian disease. *Gynecol Endocrinol* 1993;7:159-66.
 36. Hendriks ML, Ket JCF, Hompes PGA, Homburg R, Lambalk CB. Why does ovarian surgery in PCOS help? Insight into the endocrine implications of ovarian surgery for ovulation induction in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2007;13:249-264.
 37. Naether OGJ, Baukloh., Fischer R, Kowalczyk T. Long-term follow-up in 206 infertility patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic electrocautery of the ovarian surface. *Hum Reprod* 1994;9:2342-2349.
 38. Amer SAK, Gopalan V, Li TC, Ledger WL, Cooke ID. Long term follow-up of patients with polycystic ovarian syndrome after laparoscopic ovarian drilling: clinical outcome. *Hum Reprod* 2002;17:2035-42.
 39. Saravelos H, Li T. Post operative adhesions after laparoscopic electrocautery treatment for polycystic ovarian syndrome with the application of Interceed to one ovary: a prospective, randomized controlled study. *Hum Reprod* 1996;11:992-997.
 40. Mercorio F, Mercorio A, Di Spiezio Sardo A, Barba GV, Pelligano M, Nappi C. Evaluation of ovarian adhesion formation after laparoscopic ovarian drilling by second-look minilaparoscopy. *Fertil Steril* 2008;89:1229-33.
 41. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2008;89:505-22.
 42. Api M. Is ovarian reserve diminished after laparoscopic ovarian drilling? *Gynecol Endocrinol* 2009;25:159-165.
 43. Balen A, Jacobs H. A prospective study comparing unilateral laparoscopic ovarian diathermy in patients with PCO. *Fertil Steril* 1994;62:921-925.
 44. Al-Mizzen E, Grudzinskas G., Unilateral laparoscopic ovarian diathermy in infertile women with clomiphene citrate-resistant polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007;88:1678-80.
 45. Roy KK, Baruah J, Moda N, Kumar S. Evaluation of unilateral versus bilateral ovarian drilling in clomiphene citrate resistant cases of polycystic ovarian syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:573-578.