



Konu Yazarı

Prof. Dr. Hikmet HASSA

Yazışma adresi

Osmangazi Üniversitesi
Kadın Hastalıkları
Doğum Anabilim Dalı
26480-ESKİŞEHİR

**ENDOMETRİOSİS- İNFERTİLİTE
İLİŞKİSİ VE TEDAVİ SINIRLARI**

İleri evre endometriosis Evre-3:Orta, (skor 16-40) ve Evre-4:Ağır(skor >40) olgularında pelvik yapıyı mekanik olarak bozan ya da distorsiyone eden adezyonlar, fimbriyal distorsiyon, tubal daralma ya da oklüzyon(proksimal /distal tubal obstrüksiyon) nedenli infertiliteyi anlamak mümkünse de, minimal endometriosis (Evre-1, skor:1-5) ve hafif endometriosis (Evre-2, skor: 6-15) olgularında endometriosis infertilite ilişkisi tartışmalarla gitmekte ve farklı nedenler sorumlu tutulmaktadır.

Bu konuda genel olarak potansiyel faktörler: Bozulmuş follikülogenez, azalmış fertilizasyon, immünolojik faktörler ve implantasyon defekleri olarak sıralanabilir.

Evre I, II endometriosis olgularında folliküler sıvı değişimleri de infertilite açısından önem kazanmıştır. Folliküler sıvı parakrin değişimleri arasında interleukin(IL)-1-Beta ↑ IL-6 ↑, IL-8 ↑, Tümör Nekroz Faktör(TNF)-Alfa ↑, endotelin-1 ↑, Naturel killer cells, B-Lenfositler ve monositler de ↑ sayılabilir. Ayrıca peritoneal sıvı volumü ↑ IL ve TNF artımları, Prostaglandin ↑ , makrofajlarda ↑ gözlenebilir.

Endometrium açısından da; endometrial stromal hücre proliferasyon ↑ , vasküler endotelial growth faktör ↓ , implantasyon defektleri HOXA-10, HOXA-11 azlıkları saptanabilir.

Endometriosis olgularında over fonksiyonları açısından da: Folliküler fazda ↑, prematür follikül rüptürü, luteal faz defektleri, granüloza hücre apoptozunda ↑ , luteinize unrüptüre follikül sendromu(LUF)ve fertilizasyon açısından da zona bağlanmasında azalma, fertilizasyon hızlarında düşüş söz konusudur.

Endometriosis-infertilite ilişkisindeki çalışmaların dizaynları, non- standardize kriterler, olgu seçim farkları, laparoskopik (LS) kontrolde odak (-) iken re-LS de (+) ya da tersi değerlendirmeler gerçek endometriosis infertilite ilişkisi verilerini maskeleymektedir^(1,2,3).

Günümüzde etyolojisi, tanısı, klinik semptom ilişkisi, histopatolojik varyasyonları tartışıla gelen endometriosis belki de denildiği gibi “ **Bir sistemik hastalıktır, biz ise ancak onun görünür kısımları ile uğraşıyoruz...**”

ENDOMETRİOSİS PREVALANSI

Endometriosis üreme çağı kadınlarda daha sık rastlanılan jinekolojik bir sorun olmasına karşılık 12-80 yaşları arasında da görülebilen bir hastalıktır. Hastalık

infertil grupta daha sık olarak izlenir. Önceden fertil olgularda endometriosis % 4 gözlenirken (% 91'i Evre I-II, % 9'u Evre III-IV) infertil olgularda % 33 civarında izlenebilmektedir.(Evre I-II : % 58, Evre III-IV : % 32). Genel olarak fertil olgular arasında % 5- 10, infertil olgular arasında %20-40 görülebildiği kabul edilir. Endometriosisli olguların % 30-50'sinde infertilite sorunu ile karşılaşmaktadır⁽⁴⁾.

Endometriosis-infertilite ilişkisinin gerek epidemiyolojik, gerek klinik, gerekse terapötik çalışmalarını infertiliteyi ilgilendiren klinik örneklerin klasik endometriosis karakterlerinden farklı olabileceğini düşündürmektedir.

ENDOMETRİOSİS-SEMPTOM-BULGU-İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Klasik endometriosis semptomları olarak bilinen dismenore (insidans: %60-80), pelvik ağrı (%30-50), disparoni (%25-40), menstürel düzensizlikler (%10-20), siklik dizüri / hematüri, disçezya (< %1- 2) dışındaki tanıya yönelik yalnızca utero-sakral nodülarite, utero-sakral ağrı, obstrükte douglas, fixe uterus gibi fizik muayene bulguları ile ön tanıya gidilebilir mi? Bu konuda yapılan çalışmalarda ; fizik muayenede uterosakral nodülarite dışında endometriosis-infertilite ilişkisinde klinik değerlendirmenin güvenilir olmadığı ortaya konulmuştur. Daha az önemde de olsalar uterosakral ağrı ve douglas obstrüksiyonunun infertilite ile ilişkisinin dismenore semptomunun önünde olduğu saptanmıştır⁽⁵⁾.

Uterosakral nodülarite endometriosis açısından patognomonik olmakla birlikte tanısal etkinliği orta düzeydedir (% 72).

Genel olarak semptom-bulgu ilişkisi içinde ele alındığında endometriosis-infertilite olguları klasik endometriosis bulguları dışında ayrı bir antite olarak değerlendirilmelidir⁽⁵⁾.

ENDOMETRİOSİS-FERTİLİTE İNDEKSİ (EFİ)

Endometriosis-infertilite ilişki arasında herhangi bir ön belirleyici faktör bulunabilir mi.? Olguların öykü, fizik muayene ve pelvik muayene sonrası laparoskopik evreleme verilerinden hareketle fertilite şansları önceden tahmin edilebilir mi? Bu sorulara net yanıt bulmak mümkün değilse de bu konuda bazı çalışmalar yapılmıştır.

Adamson GD ve Pasta DJ' nin geliştirdikleri EFİ değerlendirmeleri ile olgu yaşları, infertilite süreleri, önceki gebelik durumları, cerrahi evrelendirme ve buna göre geliştirilmiş LF-Score (Least function score) bağlantısında oluşturulan skorlama kriterleri sonucu bu olguların gebelik şansları tahmin olunabilmektedir.⁽⁶⁾.

Öykü Faktörleri		Cerrahi Faktörler	
Puan	Açıklama	Puan	Açıklama
2	yaş ≤ 35	3	LF skoru: 7-8
1	yaş: 36-39	2	LF skoru: 4-6
0	yaş: ≥40	0	LF skoru: 1-3
2	İnfertilite süresi ≤3 yıl	1	Lezyon skor (AFS) <16
0	İnfertilite süresi >3 yıl	0	Lezyon skor (AFS) ≥16
1	Önceden gebelik: var	1	Total skor (AFS) <71
0	Önceden gebelik: yok	0	Total skor (AFS) ≥71

EFİ skorlamasında puan değerleri arttıkça beklenen gebelik %'lerinde de ilk 36 aylık dönem içinde artım söz konusudur.

ENDOMETRİOSİS-İNFERTİLİTE TEDAVİ

Genel anlamda endometriosis tedavisinde hedef semptomaya yönelik ağrının giderilmesi, fertilitenin restorasyonu / korunması ve endometriotik odaklardaki rekürrens ya da progresyonun geciktirilmesi veya önlenmesidir.

Genel olarak endometriosisin medikal, konservatif cerrahi tedavilerine rağmen hastalığın yıllık rekürrensi % 5-10 olup olguların yaklaşık % 50'sinde sorun tekrar karşımıza çıkabilmektedir. Tedavilerin hastalığın gerçek aktivitesini ne ölçüde etkilediği tartışmalıdır. Diğer yandan endometriosis implantları ile normal endometrium arasında mikroskopi, reseptörler, endokrin cevap açısından ancak % 50- 60 benzerliğin olduğu ve tedavi ile implantlardaki gelişim suprese olsa bile her zaman atrofinin elde olunamayacağı bilinmektedir.

Endometriotik odağın davranış şeklindeki farklılıkları da olguların tedaviye yanıtlarını değerlendirmede yanlışlıklara neden olabilmektedir. Yalnız gözlem altında tutulan bir endometriotik odakta 6 aylık izlem sonucu % 24 implant kaybı, % 29 kısmen ilerleme, % 47 belirgin ilerleme saptanabilmektedir.

Endometriosis-İnfertilite tedavisinde çeşitli tedavi opsiyonları aşağıdaki gibi sıralanabilir.

Ekspektant tedavi, cerrahi rezeksiyon/ ablasyon, overian supresyon (medikal tedavi), kombine medikal + cerrahi tedavi, kontrollü overian hiperstimulasyonu (KOH) ± intrauterin inseminasyon (IUI) ve yardımla üreme teknikleri (YÜT).

EKSPEKTANT TEDAVİ

İleri evre endometriosis olguları dışındaki olgularda herhangi bir tedavi girişimi yapılmaksızın spontan gebeliklerle karşılaşılabilir. Bu grupta beklentisel gebelik hızları: aylık fekundite hızı (MFR): % 4.7 civarında bulunmaktadır⁽⁷⁾.

Evre I-II olgularındaki kümülatif gebelik hızları (en az 18 aylık gözlemden) % 55'lere

ulaşabilmektedir⁽⁸⁾.

Açıklanamayan infertil grup ile mukayeseli yapılan çalışmalarda 100 olgu /ay dağılımına göre MFR her iki grupta da istatistiksel fark göstermeksizin 2.52 civarında bulunmuştur.

Sonuç olarak belirgin anatomik distorsiyonları bulunmayan ileri evre endometriosis olguları dışındaki infertil olgular açısından endometriosis varlığında bile gebelik olabileceği hatırlanmalıdır. Bu konuda kontrollü çalışma zorlukları olmasına karşın, genel kabul: Beklentisel yaklaşım ile izlenen erken evre endometriosis olgularında (en az 18 aylık sürelerle takiple) spontan gebeliklerle karşılaşılabilirliğinin hatırlanmasıdır. Bu gözlem yalnızca olguyu bilgilendirmek açısından önemli değil diğer taraftan doktorun tedavi planı yapması açısından da yönlendirici değerdedir.

Medikal Tedavi Fertilité Hızlarını Arttırır mı?

Endometriosis medikal tedavisinde kullanılarak semptomatik odak supresyonu hedeflenen uygulamalarda: Kombine Östrojen + Progestogen, yalnız progestogen, Danazol, GnRH-agonist Gestrinon-Anti-Progestajen ajanları kullanılmıştır. Bu tedavi protokolleri ile medikal tedavi-İnfertilite iyileştirilmesi ilişkilerinde kanıtı dayalı tıp olarak tedavinin faydası görülmemiştir.

Bu tedaviler hemen konsepsiyon istemeyen olgulardaki endometriosisin supresyonunda faydalıdır. Ayrıca medikal tedavinin hedefini oluşturan ovulasyon supresyonu sonucunda ortaya çıkan oligomenore/amenore periyodlarının olgu üzerindeki yan etkileri de söz konusudur⁽⁹⁾.

Bu konuda Hughes'in danazol, gestrinon, ya da

MPA ile yapılan ve plasebo ya da tedavisiz kontrollerle değerlendirilen 9 çalışmadan elde ettiği sonuçlarda, medikal tedavinin gebelik hızlarına faydalı etki yapmadığı gösterilmiştir⁽¹⁰⁾. (Common-OD:0,85;%95 CI:0,95-1,22) Bu çalışmaya eklenen 6 randomize kontrollü çalışma sonuçlarında da Adamson ve Pasta GnRH-analog gestrinon, oral kontrasepsiyon, danazol tedavilerinde de fertilitiyi güçlendirici etki bulmadılar⁽¹¹⁾.

Bu meta-analizler dışında Cochrane Review sonuçlarında danazolun 2.ci medikasyon olarak karşılaştırıldığı medikal tedavilerin yer aldığı 8 meta-analizde de tedavi ve kontrol grupları arasında fark bulunmamıştır⁽¹²⁾.

Ayrıca Evre I-II endometrioste immünomodulasyon tedavinin istatistiksel önemi bulunamamış ve phosphodiesterase inhibitörleri olarak etkileyen anti-inflamatuar stratejilerin (ör.:pentoxifyline) gebelik hızlarını (kontrol: %18.5'e karşılık) %31'e arttırdığı halde, etkinlikleri istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur⁽¹³⁾.

Sonuç olarak endometriose bağlı infertilite tedavisinde kanıta dayalı tıp olarak medikal tedavinin faydası gösterilememiştir.

KOMBİNE MEDİKAL VE CERRAHİ TEDAVİ

Tedavi hedef noktasını olgunun ağrı gibi ektiki semptomatolojisini değil de gebelik hızına olan etkisini esas aldığımız zaman pre-operatif ve post-operatif adjuvan tedavinin kanıta dayalı tıp açısından gösterilmiş faydalı etkisi yoktur.

İstatistik önemsiz olarak yalnız cerrahiye göre çok az pozitif yönde fayda sağlayabilir diye düşünülen ek tedavinin ayrıca maliyet, yan etki ve olası gebelik şansını geciktirici sorunları da bulunmaktadır^(9,14).

KOH±IUI

Cerrahi olarak düzeltilmiş endometriosis olgularının tedavisiz kontrol grupları ile ve nedeni açıklanamayan infertil olguların tedavisiz kontrol grupları ile gebelik prognozu açısından yapılan çalışmalar ve life-table analiz sonuçlarına göre tedavi gruplarının kontrollere göre MFR artımı istatistik önemlilik göstermekte iken, yalnız endometriosis ve nedeni açıklanamayan infertil gruplar arasında bir fark bulunamamıştır.

Bu bilgi birikimleri sonucu Evre I-II olgularında

MFR açısından nedeni açıklanamayan olgular ile benzerlik oluşturulabilir ön düşüncesi ile bu olgulara KOH denenmiş ya da olgular KOH+IUI uygulamalarına alınmışlardır.

Sonuç olarak yapılan çalışmaların değerlendirilmesinde: Normal pelvik anatomiye sahip, erkek faktörü normal, over rezervi normal, endometriosis evre I-II olgularında agresif tedaviler öncesinde 3-4 ay süreyle KOH±IUI uygulamaları faydalı bulunmuştur⁽¹⁵⁾.

Sonuç: Medikal tedaviler açısından tedavinin tek başına ya da cerrahi ile kombine olarak kullanımları gereksizdir.Evre I-II endometriosisli olgularda infertilitenin iyileştirilmesi açısından KOH+IUI uygulamaları, tedavisiz ya da yalnızca IUI göre daha etkin tedavi modelleri olup uygulamaya sokulmalıdır denilmektedir.

CERRAHİ TEDAVİ

Adamson ve Pasta'nın 579 Endometriosis-İnfertiliteli kadında yürüttüğü prospektif kohort analiz çalışması ile Hughes ve ark. yaptığı 25 çalışmanın meta-analiz sonuçlarının birlikte değerlendirildiği ve amacı cerrahi tedavinin endometriosis-infertilite olgularındaki etkinliğinin araştırılması olan çalışma sonuçlarında: Evre I-II olguları için 3 yıllık cumulative life table analizine göre

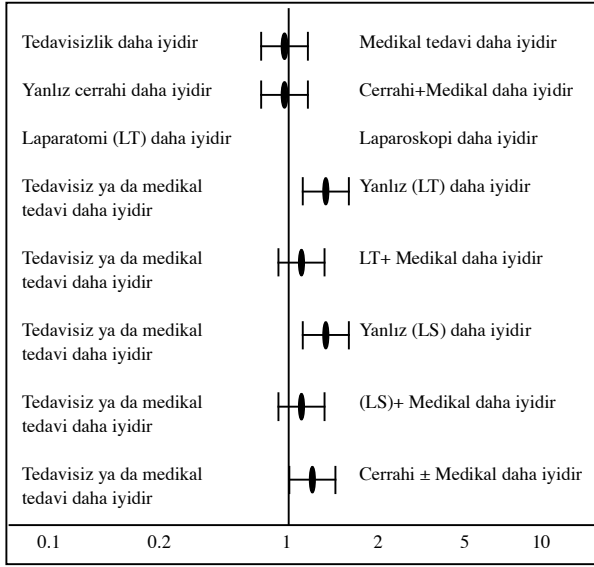
Gebelik hız dağılımları

Tedavi uygulanmayan olgularda: %67 ± 12
Cerrahi tedavi uygulanan olgularda:

(LS) Laparoskopik yöntem ile cerrahide: %68 ± 4
(LT) Laparotomik yöntem ile cerrahide : %74 ± 8 oranında etkinlik saptanmıştır.

Bu bulgular arasında istatistiksel fark bulunmamıştır. Ancak çalışmanın diğer hedef noktalarını oluşturan medikal tedavi ve tedavi uygulanmaması konularına göre ise: (LS) ya da (LT) ile uygulanan cerrahi tedavinin medikal ya da tedavi uygulanmamasına göre daha etkin bir yöntem olduğu kabul edilmiştir.

Aşağıda, Adamson GD. Pasta DJ'nin Endometriosis-İnfertilite olgularında cerrahi (LS/LT) tedavisiz ve medikal tedavili gruplarda gebelik açısından rölatif risk (RR) gösterir tablosu verilmiştir.



GEBELİK İÇİN RÖLATİF RİSK (RR)

Çalışmada;

Yalnız cerrahinin, cerrahi + medikale göre RR 0,97 (0,87-1,09) olup,

LT ve LS ile cerrahi, tedavisiz ya da medikal tedaviye göre daha üstün olarak bulunmuşlardır. RR (sırası ile) LT için 1,38(1,25-1,52) ve LS için 1,47(1,33-1,63)'dür.

Bu çalışmanın değerlendirilmesinde cerrahinin (genel olarak) tedavisiz ya da medikal tedaviye göre daha üstün olduğu (toplanan çalışmaların kombine RR değerlerine göre RR: 1.38 (1.28-1.48) saptanmıştır.

Cerrahi Tedavi LS mi, LT mi ?

Endometriosisli-infertil olguların cerrahi tedavilerinin değerlendirilmesinde prospektif randomize çalışmaların yer aldığı meta-analiz değerlendirmelerinde LS'nin LT üstünlüğü gösterilememiştir RR: 0.93 (0.84- 1.02)⁽¹¹⁾.

3 yıllık takipli çalışmada ise Evre I, II olgularının LS ve LT ile tedavileri arasında gebelik hızları açısından bir fark saptanmamıştır⁽¹⁶⁾.

Evre III, IV olguları açısından ise LS, LT tedaviden daha üstün olarak gebelik hızına sahiptir (sırasıyla %62.2 ± 5.6, %44.4 ± 5.6)

Evre I-II Endometriosis- infertilite olgularında (LS) cerrahinin yeri var mıdır ?

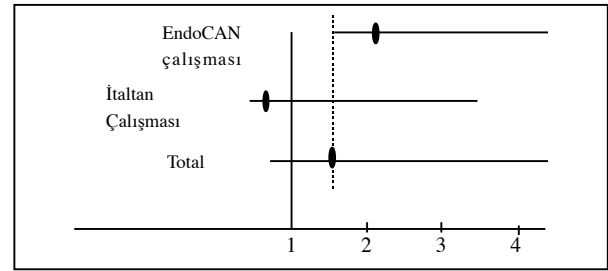
Bu konuda 1997 EndoCAN (Kanada çalışması) ve 1999 İtalyan çalışma grubu çalışmaları konuyu tartışmaya açmıştır^(9,17,18).

Warcoux S ve ark yürütülen EndoCAN çalışma

sonucunda LS cerrahi uygulanan ve 36 hafta süre ile takip olunan olgularda % 13'lük mutlak bir gebelik oranı artışı saptamıştır. Bu ifade Evre I, II endometriosisli infertil olgularda yapılan uygulama açısından her 8 uygulama yapılmış kadından 1 tanesinin bundan istifade ederek gebe kalacağını göstermektedir.

Bu bağlantıda kabul olunan görüş:

“İnfertilite tetkiki sırasında Evre I- II endometriosisi bulunan olguların var olan lezyonlarına LS olarak rezeksiyon / ablasyon uygulanmalıdır” şeklindedir. İtalyan çalışmasında ise görüşler farklıdır. Prospektif randomize olarak ve 12 aylık takibi kapsayan erken EvreI-II endometriosis olgularının LS tedavisi sonucunda kontrol olgulara göre gebelik oranları: Tedavi gurubu %23.5 ve kontrol gurubu %28.9 bulunmuş (P>0.05) , sonuç anlamsız olarak değerlendirilmiştir. Her iki çalışmanın meta-analizi Zeyneloğlu HB tarafından değerlendirildiğinde ise aşağıdaki RR tablosu elde olunmuştur.



Random metodu kullanılan OD dağılımı : Zeyneloğlu HB, 2001

Olgu seçimleri, randomizasyon, kontrol grupları açısından her iki grubun çalışmalarında da çekincelerin bulunduğu hatırlanmalıdır⁽⁴⁾.

EVRE III-IV ENDOMETRİSİS-İNFERTİLİTE OLGULARINDA CERRAHİ TEDAVİ

Bu konuda iyi kontrollü çalışmalar yetersizdir. Yeterli randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analiz sonuçları yoktur.

Kaynaklarda rastlanılan birkaç Life-time analiz sonuçlarına göre MFR ve Kaba –gebelik hızları (CPR) açısından 3 yayınlanmış çalışma sonuçlarına göre: Endometriosis evresinde ilerleme ile CPR arasında negatif ilişki olduğu vurgulanmıştır. Tek bir çalışmada da endometrioma çıkarımı ile spontan CPR ilişkisi P<0.05 olarak önemli bulunmuştur^(4,19).

Bu kaynaklar ve ileri evre endometriosis cerrahi

tedavi sonuçları aşağıdadır.

Endometriosis Evreleri ile Cerrahi eksizyon ve pelvik rekonstrüksiyon sonrası CPR*.

CRP	Kaynak	Endometriosis Evresi				P
		Minimal	Hafif	Orta	Ağır	
1 yıl	Guzick 1997	%39	%31	%30	%25	NS
1 yıl	Adamson 1993		%45		%32	NS
1,5 yıl	Osuga 2002		%45		%28	<0.05

*Kaynak⁽⁴⁾

Bu değerlendirmeler çerçevesinde endometriosis evrelendirilmesinde kullanılan R-AFS değerlendirilmesinin gebelik tahmini yapmada yeterli olup olmadığı tartışma konusudur.

Sonuç olarak R-AFS sisteminin endometriosis klasifikasyonu dökümantasyon açısından faydalı, klinik prognoz (gebelik) açısından ise yetersizdir denilebilir.

YARDIMLA ÜREME TEKNİKLERİ (YÜT)

Endometriosis olgularında teorik olarak YÜT, özellikle IVF uygulamalarının gametleri ve zigotu "hostil" periton çevreden alarak anormal pelvik anatomiyi bypass etmeleri sonucu maksimal bir fertilitate hızına neden olacakları beklenir. Ancak çeşitli çalışma sonuçlarında istatistiksel önemde başarılar elde olunamamış yada bazı çalışmalarda daha düşük fertilizasyon, implantasyon ve gebelik hızları ile karşılaşılmıştır. Tartışmalı bilgilere rağmen GnRH- analogu uzun süreli kullanılan (IVF ET den 3 ay önce başlanan) rejimlerde gebelik hızlarının standart tedavilerden daha üstün olduğu gösterilmiştir⁽²⁰⁾.

Endometriosisin IVF üzerindeki etkileri açısından yapılan çalışmaların meta-analiz değerlendirmelerinde de Overall Odds Ratio : 0.61 (0.72-0.91) olarak bulunmuştur.

Ovarian endometriosis olgularında KOH açısından over cevabının daha düşük ve gerekli doz ampül sayısının yüksek olduğu gösterilmiştir⁽²¹⁾.

Endometriosis-İnfertilite olgular tedavileri algoritmaları içinde

Expectan tedavi (6 ay) sonuçsuz olup, 3 -4 ay KOH+ IUI uygulamalarına cevap alınamayan olgularda 3 ay GnRH analog tedavisi sonrasında olgunun IVF programlarına alınması önerilebilir bir planlamadır.

SONUÇ

Endometriosis-İnfertilite ilişki ve tedavisi tartışmalarla doludur. Günümüzdeki yaklaşım içinde medikal tedavinin yalnız, cerrahi öncesi ve sonrası gebelik hızlarını arttırmadığı kabul edilmektedir. Erken Evre (I,II) endometriosis olgularında tanısal değerlendirme sırasında odak rezeksiyon / ablasyonunun yapılması önerilmektedir.

Cerrahi yöntemler arasında LS'nin LT üstünlüğü gösterilmemiş ancak cerrahinin hiç tedavi yapmama ya da medikal tedaviye göre daha üstün olduğu saptanmıştır. Bekleme tedavisine yanıtız olgularda 3- 4 ay KOH ve IUI, uygulamaları tedavisiz ya da yanlış IUI yapılan olgulara göre daha etkin bulunmuştur.

Bekleme tedavisi, KOH + IUI, cerrahi tedavilere yanıtız olgularda olguya özgü olarak gerekirse 3 ay GnRH analog kullanımı sonrası IVF programları tedavi yaklaşımı olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Seli E, Arıcı A. Endometriosis: Interaction of Immune and Endocrine Systems. Seminars in Reprod Med. 2003;21(2):135-144
2. Mahutte GN, Arıcı A. J. Reprod. Immunol. 2002;55:73-83
3. Pritts AE, Taylor NR. An evidence-based evaluation of endometriosis-associated infertility Endoc. Metab. Clin. North Amer. 2003(32); 653-667
4. Hooghe MT, Debrock S, Hill AJ, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship Resolved? Seminars in REprod. Med. 2003;21(2):243-253
5. Matorras R, Rodriguez F, Pijoan JJ, Soto E, Perez C, Ramon O. Are there any clinical signs and symptoms that are related to endometriosis in infertile women?. A.J.O.G-Online 1996:174(2)
6. Adomsen GD, Pasta DJ. Pregnancy rates can be predicted by validated endometriosis fertility index (EFI) Fertil. Steril. 2002; 77(Suppl-1):48
7. Olive DL, Stohs GF, Metzger DA. Expectant management and hydrotubations in the treatment of endometriosis associated infertility. 1985;44:35-40
8. Hull ME, Moghissi KS, Magyar DF, Hayes MF. Comparison of different treatment modalities of endometriosis in infertile women. Fertil. Steril. 1987;47:40-44
9. Surrey SE, Schoolcraft BW. Management of endometriosis-associated infertility. Obstet. Gynecol. Clin. North Amer. 2003;30:193-208
10. Hughes EG, Federkow DM, Collins JA. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility. Fertil. Steril. 1993;59:963-970

11. Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Meta-analysis compared with survival analysis A.J.O.G 1994;171:1488-1505
12. Cochrane Review: Ovulation Suppression for Endometriosis. The Cochrane-Library. Issue 1. Oxford, UK: Software; 2000.
13. Creus MJ.B, Fabreques F, Carmona F, Martinez-Roman S, Manau D, Vanrell JA. Pentoxifylline versus placebo in the treatment of infertility associated with minimal or mild endometriosis: a pilot randomised clinical trial. Hum. Reprod. 1997;12:2046-2050
14. Vercellini P, Crsianani PG, Fadini R, Radici e, Belloni C, Sismondi P. GnRH-agonist compared with expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1999;106:672-677
15. Tummon IS, Asher LJ, Martin ISB, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril. 1997;68: 8-12
16. Adamson GD, Hurd SJ, Pasta DJ, Rodrigez BD. Laparoscopic endometriosis treatment: Is it better ? Fertil Steril 1993;59:35-44
17. Berube S, Marcoux S, Lanquain M, Maheux R and the Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Fecundity of Infertile women with minimal or mild endometriosis and women with unexplained infertility. Fertil Steril 1998;69:1034-104
18. Gruppo Italiano per lo Studio dell' Endometriosisi. Ablation of lesions or no treatment in minimal mild endometriosis in infertile women : a randomised trial. Hum. Reprod. 1999;14:1332-1334
19. Osuga Y, Koga K, Tsutsumio O. Role of Laparoscopy in the treatment of endometriosis –associated infertility. Gynecol Obstet Inuest 2002;53 (suppl 1):33-39
20. Surrey SE, Silverberg MK, Surrey WM, Schoolcraft BW. Effect of prolonged GnRH – a therapy on the outcome of IVF-ET in patients with endometriosis. Fertil Steril 2002;78:699-704
21. Al-Azemi M, Bernal AL, Steele J, Grambergen I, Barlow D, Kennedy S. Ovarian response to repeated COH in IVF cycles in patients with ovarian endometriosis. Hum. Reprod. 2000;15(1):72-75