

Uterin Miyomların Üreme İşlevleri Üzerine Olumsuz Etkileri Var mı? İlk Seçeneğimiz İnfertilite Tedavisi mi Yoksa Miyomektomi mi Olmalı?

DOES UTERINE MYOMAS HAVE ADVERSE EFFECTS ON REPRODUCTIVE OUTCOME? SHOULD INFERTILITY TREATMENT OR MYOMECTOMY BE THE FIRST CHOICE OF THERAPY?

Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN,^a Dr. Candan İLTEMİR DUVAN,^a Dr. Hilal USLU^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

Özet

İnfertil kadınların yaklaşık olarak %5-10'unda bulunan miyomlar %1-2.4 hastada tek başına infertilite nedeni olabilmektedir. Miyomun implantasyon ve gebelik oranları üzerine olan etkileri retrospektif ve prospektif bir çok çalışmada araştırılmıştır. Ancak yardımcı üreme teknikleri öncesinde ne zaman hangi boyut ve lokalizasyondaki miyomların çıkarılması gerektiğinin cevabı halen tartışmalıdır ve önce infertilite tedavisi mi yoksa miyomektomi mi yapılması gerektiği konusuna açıklık getirilememiştir.

Miyomların, sadece submukozal, endometriuma bası yapan ve büyük olanları tüp bebek sonuçlarını olumsuz etkiler ve tüp bebek tedavisi öncesi çıkarılmaları gerekmektedir. Subserozal miyomların üreme işlevleri üzerine olumsuz etkisi yoktur ve operasyon gerekmez. Uterin boşluğu yaylandırmayan intramural miyomların, üreme sonuçları üzerine etkilerini açıklamak daha zordur. Endometrial boşluğu normal olan küçük-orta büyüklükte intramural miyomların tüp bebek sonuçlarına etkisi kesin olmadığı için, elde yeterli çalışmalar olmadığı sürece, bütün intramural miyomlar için koruyucu amaçla miyomektomi yapılması tavsiye edilemez. Küçük intramural miyomları olan hastalarda iyi ovaryan cevap, kaliteli embriyoya rağmen tekrarlayan tüp bebek başarısızlıkları veya erken gebelik kayıpları mevcutsa yeni bir tüp bebek girişiminden önce miyomektomi düşünülebilir.

Anahtar Kelimeler: Miyom, infertilite

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:147-152

Abstract

Uterine myomas are associated with infertility in 5% to 10% of cases and are the sole cause of infertility in only 1%-2.4% of cases when all of the other factors of infertility have been excluded. The role of myomas on implantation and reproductive outcomes have been investigated in many prospective and retrospective studies. However, the answers to questions that when and which size and location of myomas should be removed before assisted reproductive techniques and whether myomectomy or infertility therapy comes first still remain a subject of debate and whether myomectomy or infertility therapy comes first has not clearly been determined.

Only those myomas with a submucosal or an intracavitary component and large myomas are associated with decreased reproductive outcomes and should be removed before assisted reproductive techniques. Subserosal myomas have no impact on reproductive outcomes and need not to be operated. It's more difficult to explain the effects of intramural myomas on reproductive outcomes which does not distort the uterine cavity. Because the impact of small-moderate sized intramural myomas without intracavitary component on in vitro fertilization (IVF) outcomes is not clear, as long as adequate studies are not made, the recommendation of routine prophylactic myomectomy is difficult. In patients with small myomas with recurrent IVF failures in spite of good ovarian response and qualified embryos or early pregnancy failure, myomectomy prior to additional IVF cycles might be considered.

Key Words: Myoma, infertility

Doğurganlık yaşındaki kadınların %20-50'sini etkileyen ve prevalansı yaşla birlikte artış gösteren miyomların infertilite ile

nedensel ilişkisi halen tartışmalı bir konudur.¹ Miyomların tekrarlayan gebelik kayıpları ve infertiliteye yol açabileceği ileri sürülse de bu konu halen açıklık kazanmış değildir. İnfertil vakaların yaklaşık olarak %5-10'unda miyom tespit edilmekte ve diğer infertilite nedenleri araştırıldıktan sonra hastaların %1-2.4'ünde tek infertilite nedeni olabilmektedir.^{2,3}

Geliş Tarihi/Received: 01.05.2006

Kabul Tarihi/Accepted: 14.07.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nilgün ÖZTÜRK TURHAN
Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA
nilgunturhan2003@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Miyomların üreme işlevleri üzerine olası etkileri bir çok yoldan açıklanmaya çalışılmıştır. Mi-

yomlar uterus kasılmaları ve kanlanmasında değişikliklere yol açabilir, spermin taşınmasını ve implantasyonu olumsuz yönde etkileyebilir. Miyomların ayrıca miyometriyal mikrodamarlanmada değişiklik yaparak endotelial hücreler arasındaki sıkı bağları bozduğu ve anjiogenezis için gerekli olan aberran bölgesel büyüme faktörlerinin oluşumunu etkilediği ileri sürülmektedir.⁴ Miyomların yol açtığı bu değişikliklerin implantasyonu olumsuz yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Anatomi olarak, miyomlar uterusu büyütürken uterin boşluğu bozarken, boşluk yüzey alanını ve sınırlarını değiştirip, tubal ostium ya da servikal kanalı tıkayabilir, vajende ise serviksini yerini değiştirebilirler. Bu kazanılmış anomaliler sperm, ovum ya da embriyonun taşınmasına engel olarak implantasyonu bozabilir.⁵ Miyomlar uterin kasılmaları yol açarak gametin taşınması ve embriyo implantasyonunu engelleyebilirler. Miyomlar üzerlerini döşeyen endometriumda da endometriyal damarlanmayı bozarak, inflamasyon, ülserasyon, incelme ve atrofiye yol açarak implantasyonu azaltabilirler.⁶

Yardımcı üreme tekniklerinde (YÜT) spermin taşınması ve fertilizasyon basamakları olmadığı için miyomun implantasyon ve gebelik oranları üzerine olan etkileri daha iyi değerlendirilebilmektedir. Miyomun implantasyon ve gebelik oranları üzerine olan etkileri retrospektif ve prospektif bir çok çalışmada araştırılmıştır. Ancak araştırmalardaki çelişkili sonuçlar YÜT öncesinde hangi miyomların ne zaman çıkarılması gerektiği, önce infertilite tedavisi mi yoksa miyomektomi mi sorularına cevap veremediği için, halen çok merkezli geniş seriler içeren, prospektif randomize çalışmalara gerek vardır.

Farhi ve ark. endometriyal boşluğu etkileyen ve etkilemeyen miyomlar arasında gebelik (%30.2'ye karşın %9) ve implantasyon oranlarında (%8.9'a karşın %2.7) anlamlı bir farklılık gözlemişler, ancak abortus oranlarında (%36'ya karşın %40) fark bulmamışlardır.⁷ Yazarlar endometriyal boşluğun normal olduğu miyomlarda YÜT/Tüp Bebek sonuçlarının değişmediğini, fakat uterin boşluğu etkileyen miyomlarda implantasyon ve gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Check ve ark. vaka kontrollü

prospektif çalışmalarında, 5 cm'den küçük, ortalama 1.5 cm boyutlarında ve ortalama 2.1 adet intramural miyomu olan ve HSG'de uterin boşluğu normal olan 61 hastayı herhangi bir jinekolojik problemi olmayan kontrol grubu (61 hasta) ile karşılaştırmışlardır.⁸ Kontrol grubuna göre miyomlu kadınlarda implantasyon (%13.6'ya karşın %20.2), gebelik (%34.4'e karşın %47.5) ve doğum (%20.9'a karşın %37.7) oranlarının daha düşük, abortus oranlarının ise daha yüksek (%33.3'e karşın %20.7) olduğunu ve küçük intramural miyomların YÜT sonuçlarını olumsuz yönde etkilediğini bildirmişlerdir. Hart ve ark.nın uterin boşluğu normal, ortalama miyom büyüklüğü 2.3 cm olan intramural miyomlu hastaları, kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve implantasyon (%11.9'a karşın %20.2) ve devam eden gebelik oranlarının (%15.1'e karşın %28.3) miyom grubunda anlamlı olarak düşük olduğu ve intramural miyomların gebelik ve tüp bebek sonrası gebeliğin devam etme şansını yarı yarıya azalttığını bildirmişlerdir.⁹

Stovall ve ark. prospektif çalışmalarında intramural (%94.5) ve subserozal (%5.5) miyomları olan kadınları kontrol hastaları ile karşılaştırmışlar ve implantasyon, klinik gebelik ve doğum oranlarının miyom grubunda %13.8, %37, %33, kontrol grubunda ise %19.7, %53, %48 olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁰ Yazarlar, intramural ve subserozal miyomların YÜT'de gebelik (RR= 0.71) ve doğum (RR= 0.68) olasılığını anlamlı olarak azalttığı sonucuna varmışlar. Oliveira ve ark. uterin boşluğu etkilemeyen intramural ve subserozal miyomların Tüp Bebek-Mikroenjeksiyon sonuçlarına olan etkilerini değerlendirdikleri retrospektif çalışmalarında miyomların lokalizasyon ve sayısının mikroenjeksiyon sonuçlarını etkilemediğini, ancak 4 cm'den büyük miyomlarda gebelik oranlarının < 4 cm olanlara göre düşük olduğunu ve > 4 cm intramural ve subserozal miyomları olan hastalarda miyomların tüp bebek tedavisi öncesi çıkarılmasını önermişlerdir.¹¹

Eldar-Geva ve ark. intramural, subserozal ve submukozal miyomların tüp bebek sonuçları üzerine olan etkilerini araştırmışlar, kontrol grubunda transfer başına gebelik ve implantasyon oranları sırası ile %30.1, %15.7 iken, miyom grubunda

subserozal miyomlarda %34.1, %15.1, intramural miyomlarda %16.4, %6.4 ve submukozal miyomlarda ise %10, %4.3 olduğunu bildirmişlerdir.¹² Submukozal ve endometriyal boşluğun normal olduğu intramural miyomlarda, implantasyon ve gebelik oranlarının anlamlı olarak azaldığı, subserozal miyomların ise tüp bebek sonuçlarını etkilemediği rapor edilen bu çalışmada miyomların büyüklüğü ya da hacmi değerlendirilmemiştir.

Bu yayınların aksine miyomların tüp bebek sonuçları üzerine etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Surrey ve ark. histeroskopide uterin boşluğu normal olan intramural miyomlu 40 yaş altı kadınların implantasyon oranlarında kontrol grubuna göre azalma (%21.4'e karşın %33.9) saptarken, klinik gebelik ve canlı doğum oranlarında anlamlı olmayan bir düşüş kaydetmişlerdir.¹³ İlginç olarak 40 yaş üzerindeki kadınlarda büyük miyom eğilimi beklenirken, bu oranlar kontrol grubu ile benzer bulunmuştur. Regresyon analizinde miyom boyutu veya hacmi ile implantasyon oranları arasında ilişki bulunmamıştır. Sonuç olarak, intramural miyomlarda koruyucu anlamda cerrahi tedavinin düşünülmemesi, ancak tüp bebek öncesi histeroskopik olarak uterin boşluğun değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir.

Benzer bir retrospektif çalışmada, 7 cm'den küçük, uterin boşluğa bası yapmayan miyomların, klinik gebelik (%38.5'e karşın %33.5), implantasyon (%12.5'e karşın %13.8) ve abortus (%20'ye karşın %15.5) oranları açısından kontrol hastaları ile farklı olmadığını bildirilmiştir.¹⁴ Yaralı ve Bükülmez, endometriyal boşlukları normal, miyomlu tüp bebek hastalarında gebelik, implantasyon ve abortus oranlarını intramural (%30.2, %9.8, %6.2) ve subserozal miyomlu (%33.3, %12.7, %12.5) hastalarda kontrol grubu ile (%33.2, %11.2, %6.6) benzer bulmuşlardır.¹⁵

Jun ve ark. < 7 cm miyomları olan hastaların ilk YÜT'lerini retrospektif olarak incelemişler ve gebelik oranları açısından (%30.5, %41.6) kontrol grubu ile farklı olmadığını görerek, miyomun lokalizasyon ve boyutunun gebelik sonuçlarını anlamlı olarak etkilemeyeceği sonucuna varmışlardır.¹⁶ Ng ve Ho, uterin boşluğu etkilemeyen ortalama 2.4 cm boyutunda intramural miyomlu hastalarda

implantasyon (%13.8'e karşın %14.4) veya devam eden gebelik oranlarının (%19.5'e karşın %21.5) miyomu olmayanlar ile farklı olmadığını bildirmişlerdir.¹⁷

Pritts, yaptığı metaanalizde subseroz, intramural ve submukoz miyomu olan infertil hastaların gebelik ve doğum oranlarının, miyomu olmayan infertil hastalar ile aynı, implantasyon oranlarının ise daha düşük olduğunu bildirmiştir.¹⁸ Bu çalışmada intramural ve subseroz miyomu olan tüp bebek hastalarında gebelik, doğum ve implantasyon oranlarının, miyomu olmayanlarla aynı olduğu, submukozal miyomu ve anormal uterin boşluğu olan tüp bebek hastalarında ise miyomu olmayan hastalara oranla gebelik (RR= 0.32) ve implantasyon oranlarının (RR= 0.28) anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Submukozal miyomlara miyomektomi yapılmasının gebelik oranlarını (RR= 1.72) infertil kontrollere göre arttırdığı, doğum oranlarının ise infertil olmayan kadınlarla eşitlendiği belirtilmiştir (RR= 0.98). Bu, metaanalize göre submukozal ve endometrial boşluğa bası yapan intramural miyomlar üreme sonuçlarını olumsuz etkilemektedir ve histeroskopik miyomektomi yapılması yararlıdır.

Donnez ve Jadoul, 6 çalışmanın metaanalizinde uterin boşluğa bası yapan miyomlarda gebelik oranlarının %9, boşluğa bası yapmayan miyomlarda %33.5 ve kontrol grubunda %40 olduğunu, submukozal ve boşluğa bası yapan intramural miyomların YÜT/Tüp Bebek hastalarında implantasyon ve gebelik oranlarını azalttığını bildirmişlerdir.³ Surrey, literatürdeki çalışmalarını incelemiş ve submuköz ve endometriyal boşluğa bitişik intramural miyomların YÜT/Tüp Bebek sonuçlarını negatif olarak etkilediği ve miyomektominin yararlı olabileceğini, normal endometriyal boşluğu olan miyomlu hastalarda ise elimizde yeterli veriler olmadığı sürece YÜT/Tüp Bebek öncesi koruyucu anlamda miyomektomi yapılmamasını önermiştir.¹⁹

Bu çalışmaların aksine Benecke ve ark. literatürdeki verileri inceleyen çalışmalarında endometriyal boşluk ile ilişkisi olmayan intramural miyomlarda implantasyon (%16.4'e karşın %27.7) ve doğum (%31.2'ye karşın %40.9) oranlarının kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu-

nu ve başarısız YÜT öyküsü olan hastalarda tanınan testlerin özenle yapılarak < 2 cm intramural miyomları olan hastalarda tüm faktörler değerlendirildikten sonra, cerrahi yaklaşımın gerektiğini bildirmişlerdir.²⁰ Küçük intramural miyomu olan hastalarda miyomlar boşluğa bası yapmasa bile implantasyon oranlarını azaltmakta ve spontan abortus oranlarını belirgin şekilde arttırmaktadır.^{9,12,21,22} Gianaroli ve ark. 3 cm'den büyük miyomlarda veya < 3 cm olan multiple miyomlarda miyomektomi yapılmasını, 1 cm'den küçük miyomlarda ise miyomektominin herhangi bir faydası saptanmamakla birlikte, tekrarlayan YÜT başarısızlığı veya erken gebelik kaybı varsa, operatif düzeltme düşünülebileceğini önermektedirler.²¹ Bulletti ve ark. > 5 cm olan intramural miyomlarda laparoskopik miyomektomi ile klinik gebelik (%33'e karşın %15) ve doğum (%25'e karşın %12) oranlarında anlamlı bir iyileşme kaydetmişlerdir.²³

Kanıtların Değerlendirilmesi

Bu sonuçları doğru bir şekilde yorumlamak için, çalışmalarda bazı kısıtlamalar göz ardı edilmemelidir. Bu vaka-kontrol araştırmalarının bir çoğu retrospektiftir ve randomize çalışmalar değildir. Aynı dönemde tedavi edilen hastaların, yaş ve infertilite sebepleri farklıdır. Birçok çalışmada sonuca ulaşmayı sağlayacak kadar hasta sayısı yoktur, çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birçok çalışmada, büyük miyomlu hastalar çalışmaya alınmamış, bazı çalışmalarda ise miyomların büyüklüğü ve yerine göre ayrıntılı istatistiksel inceleme yapılmamıştır. Birçok çalışmada 5 cm ve daha küçük miyomları olan hastalar incelendiği için, büyük miyomların fertilité üzerine gerçek etkisi bilinmemektedir. Büyük miyomlar, boşluk normal bile olsa, küçük miyomlar ile karşılaştırıldığında fertilité ve üreme sonuçları üzerine anlamlı ve farklı etkiye sahip olabilirler. Bir YÜT çalışmasında 4 cm ve daha büyük miyomlarda gebelik oranlarının daha düşük olduğu gösterilmiştir.²⁹

Birçok araştırmada değişik büyüklükteki miyomlar çalışma dışı bırakılmıştır. Miyomların toplam sayısı ya da hacminden çok, çalışmalarda en büyük miyomlara göre istatistiksel incelemeler yapılmıştır. Uterin boşluğa bitişik ama bası yap-

mayan bir miyomun, implantasyon üzerine etkisi santimetrelerce uzaktaki bir lezyona nazaran daha fazladır, ancak bu irdelenmemiştir.

Birçok çalışmada sadece implantasyon ve gebelik oranları karşılaştırılmakta, tüm gebelik seyri (spontan abortus ve sağlıklı doğum) değerlendirilmemektedir. Surrey ve ark. canlı doğum oranlarında fark olmadığını rapor etmişler ancak çoğul gebelik ve erken doğum oranlarını incelememişlerdir.¹⁹ Doğum kilolarını araştıran tek bir çalışmada, miyomu olan tekil gebeliklerde doğum ağırlığı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.¹²

GnRH agonistleri ile overin baskılanma süresi ve derinliği implantasyon oranlarını etkilediğinden, karşılaştırma yapabilmek için benzer ovulasyon uyarı tedavileri kullanılmalıdır. Çalışmalarda transfer edilen ortalama embryo sayıları arasında önemli farklılıklar (2-3 veya daha fazla) bulunmaktadır. Dikkate değer bir konu da, ortalama transfer edilen embryo sayısının 3 olduğu çalışmalarda intramural miyomun klinik sonuçlara bir etkisi gösterilemezken, ortalama transfer edilen embryo sayısının 2 olduğu çalışmalarda miyomun implantasyonu olumsuz yönde etkilediği rapor edilmiştir.^{8,9,19,21}

Ayrıca çalışmaya katılan tüm hastalarda uterin boşluk tam olarak değerlendirilmemiş, birçok araştırmada miyomun yerleşim yeri ve endometrial boşluk ile ilişkisini değerlendirmek için sadece HSG ve TV USG kullanılmıştır. HSG'nin intrauterin anomalileri ölçmede özgüllük ve duyarlılığının %80.3 ve %70.1 olduğu bildirilmektedir.²⁴ Shamma ve ark. normal HSG'si olan tüp bebek için hastalarında, %43 oranında anormal histeroskopik bulgular göstermişlerdir.²⁵ Bu hastalarda histeroskopide normal endometriyal boşluk gözlenenlere göre oldukça düşük gebelik oranları bulunmuştur. TV USG, intrauterin patolojileri net olarak gösteremez. Salin infüzyon sonografisi (SİS) submukozal miyom tanısında histeroskopiye benzer ve hatta bazen daha doğru ölçümler ortaya koyabilir.

Intramural ve submukozal miyomların ayrımında kullanılan sınıflama, histeroskopik cerrahinin uygulamasında yol gösterici olabilir, ancak miyomların patofizyolojisindeki farklılıklar önemli olduğu için, miyomun uterin boşluk ile ilişkisinden

çok, junctional zon ile olan ilişkisinin kullanılması önerilmektedir.^{21,27} Subserozal ve submukozal miyomlar sırasıyla miyometriyumun dış kısmı ve junctional zonundan gelişirken, intramural miyomlar junctional zonun yanı sıra miyometriyumun iç kısmından da köken alırlar. İntramural miyomların heterojen yapısı, çalışmalardaki üreme işlevleri üzerine etkilerinin farklı olmasını açıklayabilir. Diğer taraftan miyometriyumun dış yüzünden gelişen miyomlar ile junctional zondan köken alan miyomlar arasında belirgin bir klinikopatolojik fark (sıklık, sitogenetik anormalliğin tipi, vaskülarizasyon, seks steroid hormon reseptör ekspresyonu ve GnRH agonisti ile tedaviye cevap) bulunmaktadır. Junctional zonun miyometriyumunda menstruel dönem boyunca ve döngüsel hormonal değişikliklerin etkisi altında birtakım değişiklikler oluşurken, miyometriyumun dış yüzeyinde bir değişiklik olmaz. Tüm bu değişiklikler junctional zondan kaynaklanan miyomların miyometriyumun dış yüzeyinden gelişen miyomlardan farklı olarak üreme sonuçları üzerine etki yapabileceğini düşündürmektedir. Bazı gözlemlere göre miyometriyumun junctional zonu hem fertilitate hem de plasenta ile ilişkili olan kısımdır. Miyometriyumun junctional zonundaki bozulma, uterin fonksiyonları anlamlı şekilde etkiler. T2 MR ve yüksek rezolüsyonlu USG, junctional zonun yerinin saptanmasında ve junctional zonun etkilenen kısmının belirlenmesinde faydalı olabilir. MR miyomun lokalizasyonunun belirlenmesinde USG ve HSG'den duyarlılık ve doğruluk açısından daha üstündür.

Sonuç olarak eldeki kanıtlara göre submukozal miyomlar, endometriyal boşluğu etkileyen intramural miyomlar ve büyük miyomlar tüp bebek sonuçlarını olumsuz etkiler ve tüp bebek tedavisi öncesi miyomektomi gerekir. Subserozal miyomların üreme işlevleri üzerine olumsuz etkisi yoktur ve operasyon önerilmez. Endometrial boşluğu normal olan küçük-orta büyüklükte intramural miyomların tüp bebek sonuçları üzerine etkisi kesin olmadığı için, elde yeterli çalışma olmadığı sürece bütün intramural miyomlar için miyomektominin tavsiye edilmesi zordur. Küçük intramural miyomları olan hastalarda iyi ovaryan cevap, kaliteli embriyoya rağmen, tekrarlayan

YÜT başarısızlıkları varsa veya erken gebelik kayıpları durumunda cerrahi yaklaşım düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Verkauf BS. Myomectomy for fertility enhancement and preservation. *Fertil Steril* 1992;58:1-15.
2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Miyomas and reproductive function. *Fertil Steril* 2004;82 Suppl 1:111-6.
3. Donnez J, Jadoul P. What are the implications of miyomas on fertility? A need for a debate? *Hum Reprod* 2002;17:1424-30.
4. Stewart EA, Nowak RA. New concepts in the treatment of uterine leiomyomas. *Obstet Gynecol* 1998;92:624-7.
5. Martin D. Miyomata and infertility. *Current Womens Health Reports* 2003;3:384-8.
6. Manyonda I, Sinthamoney E, Belli AM. Controversies and challenges in the modern management of uterine fibroids. *Br J Obstet Gynecol* 2004;111:95-102.
7. Farhi J, Ashkenazi J, Feldberg D, et al. Effect of uterine leiomyomata on the results of in-vitro fertilization treatment. *Hum Reprod* 1995;10:2576-8.
8. Check JH, Choe JK, Lee G, Dietterich C. The effect on IVF outcome of small intramural fibroids not compressing the uterine cavity as determined by a prospective matched control study. *Hum Reprod* 2002;17:1244-8.
9. Hart R, Khalaf Y, Yeong CT, et al. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod* 2001;16:2411-7.
10. Stovall DW, Parrish SB, Van Voorhis BJ, Hahn S, Sparks AET, Syrop Craig H. Uterine leiomyomas reduce the efficacy of assisted reproduction cycles: Results of a matched follow-up study. *Human Reproduction* 1998;13:192-7.
11. Oliveira FG, Abdelmassih VG, Diamond MP, et al. Impact of subserosal and intramural uterine fibroids that do not distort the endometriyal cavity on the outcome of in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2004;81:2-7.
12. Eldar-Geva T, Meagher S, Healy DL, et al. Effect of intramural, subserosal, and submucosal uterine fibroids on the outcome of assisted reproductive technology treatment. *Fertil Steril* 1998;70:687-91.
13. Surrey ES, Lietz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometriyal cavity on in vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001;75:405-10.
14. Ramzy AM, Sattar M, Amin Y, et al. Uterine miyomata and outcome of assisted reproduction. *Hum Reprod* 1998;13:198-202.
15. Yarali H, Bukulmez O. The effect of intramural and subserous uterine fibroids on implantation and clinical pregnancy rates in patients having intracytoplasmic sperm injection. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266:30-3.
16. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, et al. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: A retrospective study. *J Assist Reprod Genet* 2001;18:139-43.

17. Ng EHY, Ho PC. Doppler ultrasound examination of uterine arteries on the day of oocyte retrieval in patients with uterine fibroids undergoing IVF. *Hum Reprod* 2002;17:765-70.
18. Pritts EA. Fibroids and infertility: A systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv* 2001;56:483-91.
19. Surrey ES. Impact of intramural leiomyomata on in-vitro fertilization-embryo transfer cycle outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003;15:239-42.
20. Benecke C, Kruger TF, Siebert TI, Van der Merwe JP, Steyn DW. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review. *Gynecol Obstet Invest* 2005;59:225-30.
21. Gianaroli L, Gordts S, D'Angelo A, et al. Effect of inner myometrium fibroid on reproductive outcome after IVF. *Reprod Biomed Online* 2005;10:473-7.
22. Li TC, Mortimer R, Cooke ID. Miyomectomy: A retrospective study to examine reproductive performance before and after surgery. *Hum Reprod* 1999;14:1735-40.
23. Bulletti C, DE Ziegler D, Levi Setti P, Cicinelli E, Polli V, Stefanetti M. Miyomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84-92.
24. Wang CW, Lee CL, Lai YM, et al. Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in female infertility. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996;3:581-4.
25. Shamma FN, Lee G, Gutmann JN, Lavy G. The role of office hysteroscopy in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992;58:1237-9.
26. Tulandi T, Murray C, Guralnick M. Adhesion formation and reproductive outcome after myomectomy and second-look laparoscopy. *Obstet Gynecol* 1993;82:213-5.
27. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: Results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82:736-40.
28. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod* 2000;15:869-73.
29. Hockstein S. Spontaneous uterine rupture in the early third trimester after laparoscopically assisted myomectomy. A case report. *J Reprod Med* 2000;45:139-41.
30. Banas T, Klimek M, Fugiel A, Skotniczny K. Spontaneous uterine rupture at 35 weeks' gestation, 3 years after laparoscopic myomectomy, without signs of fetal distress. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:527-30.
31. Obed JY, Omigbodun A. Ruptura of the uterus in patients with previous myomectomy and primary caeserean section scars: A comparison. *J Obstet Gynaecol* 1996;16:16-21.