

9.a. Kirurgisk behandling af tubar betinget infertilitet

Forfatter. Margit Dueholm dueholm@dadlnet.dk

Review'er: Annette Settness, Per Emil Rasmussen, Jørgen Falck Larsen, Peter Helm, Tine Dagmar Valentin.

Dette er et udkast til Fertilitets-guideline nr.6.Bb., som vil blive diskuteret på Hindsgavl-mødet, derefter færdiggjort og blive lagt til høring på Fertilitetsselskabets "lukkede" hjemmeside inden endelig udlægning.

Status	Dato
Første udkast	Februar 2006
4. udkast	Maj 2007
Diskuteret på Hindsgavl-møde	September 2007
Sendt til review'er	
Lagt til kommentarer på lukket hjemmeside	November 2008
Revideret efter kommentarer	Juli 2008
På den åbne hjemmeside	April 2009
Skal revideres senest	April 2011

Indholdsfortegnelse

Resume af kliniske rekommandationer

Definition og afgrænsning

Søgestrategier

Laparoskopi med methylenblåt

Laparoskopiske komplikationer:

Sammenhæng mellem grad af forandring/fertilitet:

Standardiserede metoder til bedømmelse af tubare forhold

Effekt af kirurgi:

Proximal okklusion:

Distal okklusion

Hydrosalpinx.

Adhæreencer:

Sammenfatning og kost effektivitet af tuba kirurgi:

Resumé af kliniske rekommandationer**Laparoskopi med methylenblåt**

Laparoskopi med methylenblåt er guldstandard til bedømmelse af tubare årsager til infertilitet, men udføres i universel anæstesi med en let operativ risiko (3), hvorfor metoden oftest kun anvendes ved behov for kirurgi.	C
---	---

Standardiseret beskrivelse af tubare forhold ved laparoskopi

Såvel simple, som komplekse standardiserede metoder til beskrivelse af tubar infertilitet korrelerer til graviditetsprognosen (2b), men de mere komplekse scorings systemer har betydelig observatør variation (2b). Det kan derfor anbefales at anvende simple standardiserede metoder.	B
Standardiseret beskrivelse af tubare forhold bør sammenholdes med øvrige fertilitetsprediktorer (dvs alder, infertilitetsvarighed, ovulationsfaktorer, og mandlig faktor) og anvendes til beslutning om videre behandling.	C

Effekt af kirurgi

Laparoskopisk behandling af infertilitet giver samme graviditetsrater som operation ved laparotomi (3), og der er ikke dokumenteret gevinst ved at anvende åben mikrokirurgi sammenlignet med laparoskopi i trænede hænder(1b). Kirurgisk infertilitetsbehandling bør derfor foregå ved laparoskopi udført af trænet operatør.	C
--	---

Proximal okklusion

Ved ensidig proximal okklusion, vil fertilitetsprognosen afhænge af modsidige tubas udseende (se senere) og evt. kirurgi bør kun udføres på denne side.	C
Hos yngre kvinder med bilateral proximal okklusion kan hysteroskopisk kanalering forsøges. (Da erfaringerne hermed i DK er ringe, bør disse procedurer samles og evalueres).	C
Ved bilateral proximal blokade bør patienten henvises til IVF.	C
Hos udvalgte yngre kvinder med bilateral proximal blokade kan laparoskopisk eller åben mikrokirurgi forsøges i enkelte eksperthænder, som løbende dokumenterer deres færdigheder(3). Standardbehandlingen vil dog være IVF.	C

Hydrosalpinx:

Der bør foretages TVS med henblik på intrauterine forhold, og evt. diagnostik af hydrosalpinx	C
Ved laparoskopi for infertilitet med kort infertilitetsannamnese kan laparoskopisk salpingostomi overvejes ved grad 1-2 hydrosalpinx.	C
Salpingektomi bør udføres uafhængig af modsidige tuba ved grad 3-4 forandrede hydrosalpinx (C).	C
Ved kirurgisk utilgængelig hydrosalpinx, bør fenestrering og medial okkludering udføres.	C

Adhæreencer:

Der er en rimelig fertilitetsprognose hos kvinder med lette til moderate adhæreencer, som får foretaget adhærenceløsning (3), hvorfor infertile kvinder med lette til moderate adhæreencer ved laparoskopi bør have foretaget adhærenceløsning.	C
---	---

Håndtering ved laparoskopi afhænger af graden af tubare forandringer. Det anbefales at anvende et relativt simpelt system f.eks Rutherford & Hull Score [1-4].

<p>Grad 0. Ingen tuba faktor, håndteres afhængig af andre faktorer.</p> <p>Grad I. Ensidige lette forandringer Ingen fibrose ved proximal okklusion, ingen distension ved distal okklusion, pæn mucosa, slørformede adhæreencer</p> <p style="padding-left: 40px;">Ved adhæreencer eller distale forandringer: kirurgi Ved proximal okklusion: ingenting.</p>	D
<p>Grad II. Ensidige moderate forandringer med en åben tuba: Unilateral svær tubar skade (fibrose, distension, abnorm mucosa, eller moderat fibrøse adhæreencer) med maximalt grad I forandringer på modsidige.</p> <p style="padding-left: 40px;">Evt hydrosalpinx grad 3-4 fjernes om muligt. Ved utilgængelighed bør der udføres medial okklusion og fenestrering. Kirurgien koncentrerer sig hovedsagelig om bedste side(D).</p>	D
<p>Grad III. Dobbeltsidige svære forandringer Ekstensiv tubar fibrose, distal distension(>1,5 cm) abnorm mucosa, bilateral okklusion eller ekstensive adhæreencer.</p> <p style="padding-left: 40px;">Evt hydrosalpinx grad 3-4 fjernes om muligt. Ved utilgængelighed okklusion</p>	D

og fenestrering).	
-------------------	--

Plan efter laparoskopi:

Patienter med grad 0, I og II forandringer henvises til IUI efter totalt 1 års uhonoreret graviditetsønske.	D
Patienter med grad II forandringer, henvises til IVF såfremt der er andre fertilitetsnedsættende faktorer.	D
Patienter med grad III forandringer henvises til IVF.	B
Ved grad I forandringer og alder over 35 år bør patienten henvises til IVF efter en kort observationsperiode, især hos nullipara med flere års varende infertilitet.	C

Definition og afgrænsning

Denne guideline beskæftiger sig med laparoskopisk diagnostik og behandling af tubar infertilitet. Mht behandling af hydrosalpinx hos IVF patienter henvises til guideline om indikation for IVF.

Endometriose er dette behandlet i guideline nr. 10 , Generel udredning for tubar og uterin infertilitet er omhandlet i guideline 6Bb.

Kommentar [PER1]: Tubarforandringer i forbindelse med endometriose er behandlet i guideline nr. 10

Søgestrategier

Der er søgt i PubMed med bl.a. søgeordene: Fallopian tubes, Fallopian Tubes/Surgery, Infertility, Female, Salpingostomy, Infertility, Female/Surgery, Laparoscopy, Fertility, Endometrium, Endometriosis, Hydrosalpinx. Referenceliste i væsentligste arbejder er gennemgået for yderligere referencer. Søgningen er afsluttet forår 2006. Desuden har man overvejet anbefalinger fra Storbritannien (RCOG) og U.S.A., Cochrane reviews, samt referencer fra oversigtsartikler mm.

Laparoskopi med metylenblåt

Laparoskopi med metylenblåt er guld standard i bedømmelse af tubare årsager til infertilitet. Ved laparoskopi bedømmer man makroskopiske forandringer i det lille bækken, og skyller igennem med metylenblåt til verificering af tubapassage. Samtidig kan øvrige makroskopisk patologiske forandringer som f.eks. endometriose diagnosticeres, og evt kirurgisk behandling udføres samtidig.

Der er evidens for, at graviditets prognosen er korreleret til den tubare skade bedømt ved laparoskopi. I en korrigeret multivariantanalyse var fekunditeten udtrykt som sandsynligheden for spontan intrauterin graviditet per tidsenhed 0.51 ved unilateral okklusion og 0.15 for bilateral okklusion [5] Dog er der set spontane graviditeter efter bilateral okklusion, således at man ved at

laparoskopi med HSG formentlig har en begrænset diagnostisk sikkerhed, men større end HSG alene. Sammenhæng med fertilitetsprognose er større ved laparoskopi end ved HSG [5].

Det er relevant at nævne, at i stort set alle undersøgelser foretog man en kirurgisk behandling af de fundne forandringer, og opgørelserne dækker således effekt efter behandling, hvilket naturligvis giver bias.

Laparoskopi er ikke desto mindre en invasiv procedure med en let morbiditet, dog størst ved de operative procedurer.

Laparoskopiske komplikationer

Mortalitet ved laparoskopiske procedurer er 3 pr 1000.000 og frekvensen af major komplikationer er 3 pr 1000 ved diagnostisk laparoskopi stigende til 18/1000 ved større operativ laparoskopi.

Frekvens af rapporterede større komplikationer: Karskade 0.2/1000, tarmskade 0.4-0.7/1000, urologiske skader 0.1/1000, methylenblåtoxicitet, anæstesiologiske komplikationer [6-13].

1 af 3 komplikationer opstod ved indføring af porte (trochar). Hver fjerde komplikation var uopdaget. Komplikationer var korreleret til den kirurgiske erfaring [13].

Laparoskopi med methylenblåt er guldstandard til bedømmelse af tubare årsager til infertilitet, men er forbundet med en ikke ubetydelig morbiditet (3), hvorfor laparoskopi primært anvendes ved skønnet behov for kirurgi.

Sammenhæng mellem grad af forandring/fertilitet

Vigtigheden af standardiserede metoder til bedømmelse af tubare forhold

Der er i mange undersøgelser fundet sammenhæng mellem graden af forandringer/adhærencer og fertilitetsprognosen.

Der er flere standardiserede metoder til bedømmelse af tubare forhold ved laparoskopi.

Den mest kendte måde til bedømmelse af de tubare forhold er American Fertility Society System (AFS-score), som også anvendes til bedømmelse af endometriose stadier [14;15]

I en større undersøgelse fandtes kumulative 2-årige graviditets rater på 55% ved AFS-mild, 44% ved moderat, 30% ved svære adhærencer [16]. I andre undersøgelser har man ikke kunnet finde sammenhæng med AFS-adhærence eller endometriose score og graviditetsudfald [17].

Der findes desuden en anden klassisk score udviklet af Mage [18], hvor 4 grader af tubar skade (passage (3 score), tuba mucosa (3 score), og tubarvæg (3 score) og dernæst adhærence score (3 score) i henholdsvis proximalt og distale tuba og ovariet). Man har fundet god overensstemmelse med denne score og graviditetsprognose i flere undersøgelser [19-22], og bedre korrelation end

med AFS-score i en enkelt undersøgelse [22], hvor data dog ikke var af en karakter som berettiger endelig konklusion.

Man fandt sammenhæng med score og intrauterine graviditets rater (GR) på 58% i gruppe I, 37% i gruppe II, 10% in gruppe III, og 0% i gruppe IV. GR afhængighed af sværhedsgraden af adhærencer : faldt således ud: 39% ved ingen adhærencer, 32% ved milde adhærencer, 26.6% ved moderate adhærencer, og 6% ved svære adhærencer [18]. Dette system korrelerer således med graviditetsrater men er rimeligt kompleks og besværligt i laparoskopisk situationen med hensyn til beslutning om procedure.

Mere simple systemer anvender en praktisk logisk bedømmelse, hvor man primært differentierer mellem om om tubar skaden er ensidig eller dobbeltsidig, og derefter klassificerer hver tuba for sig i let, moderat, eller svær skade. Heriblandt TOP-score- som også anvendes til endometriose og beskriver tuba med T1 unilateral adhærence, T2 bilaterale adhærencer med en åben tuba og T3 med bilateral okklusion (O står for ovarie og P for peritoneale endometriose implantater)[3;4]. Denne score for adhærencer (T-værdierne) korrelerer ved endometriose patienter med fertilitetsprognose, mens O og P score har begrænset værdi. Ingen adhærencer (T0): 53% graviditetsrate; unilateral forandring(T1): 46% ; bilaterale forandringer med mindst en tuba åben, (T2): 37%; bilateral tubar okklusion (T3): 0% [4]. I samme undersøgelse og i andre undersøgelser af endometriose patienter har man fundet dårlig sammenhæng med revideret AFS-score og fertilitets prognose [23].

Hull og Rutherford score-systemet [1;2] ligner TOP- systemets adhærencedel til forveksling. Det er ligeså enkelt og inddeler i IV grader (0-III), der for praktiske forhold oftest er tilstrækkeligt,

0 Ingen forandringer

I ensidig lette forandringer:

Ingen fibrose ved proximal okklusion, ingen distension ved distal okklusion, pæn mucosa, slørformede adhærencer

II unilateral svære forandringer, med en åben tuba:

Unilateral svær tuba skade (fibrose, distension, abnorm mucosa, eller moderat fibrøse adhærencer med maksimalt grad I forandringer af modsidige.

III bilateralt svære skader:

Ekstensiv tuba fibrose, distal distension(>1,5 cm) abnorm mucosa, bilateral okklusion eller ekstensive adhærencer.

Der er fundet god overensstemmelse med dette system og graviditetsprognose med 3 års fødselsrate på 69% for grad I, 48% for grad II og 9% for grad III [1]. I lighed hermed fandtes efter

18 mdr. 41,8% gravide hos patienter uden adhærencer, 45% med ensidige og 13,2% ved dobbeltsidige med mindst en åben tuba.[24].

Der er således flere undersøgelser, som har korreleret disse score-systemer til fertilitetsprognosen. De forskellige score-systemer er desværre ikke evalueret systematisk overfor hinanden. Mht. klinisk udnyttelse af disse score-systemer, har de mere komplicerede systemer som AFS systemet en høj observatør variation.

Ved anvendelse af AFS score til bedømmelse af adhærencer er en betydelig uoverensstemmelse mellem forskellige observatører et betydeligt problem [25]. Observer variation ved AFS er dog mest bedømt på endometriose patienter [17;26-28] . Observatør variationen er dog størst for bedømmelse af endometriose og mindre for tubare adhærencer, hvor man har fundet rimelig overensstemmelse med korrelations kvotienter over 75 [29;30] såfremt der er tale om erfarne observatører.

En kompleks inddeling korrelerer til graviditetsudfald og kan anvendes i forskningsmæssig sammenhæng. Rent klinisk har man efter afsluttet laparoskopi med evt. kirurgi brug for en vurdering af om patienten

- A) Kan afvente spontant forløb
- B) Bør tilbydes IUI
- C) Bør have tilbudt IVF

Dette afhænger af fertilitetsprognosen ved forskellige grader af forandringer ved laparoskopi, som ovenfor beskrevet, men andre væsentlige fertilitets faktorer, som alder, varigheden af infertilitet og ledsagende fertilitetsnedsættende faktorer er afgørende for graviditetsprognosen [31]. Værdien af en eksakt scoring mht. fertilitetsprognose kan forsvinde i en regressions analyse, hvor andre faktorer inddrages [31]. Der findes ingen undersøgelser, som viser at mere komplekse systemer korrelerer bedre end simple systemer, hvorfor det daglig kliniske behov for inddeling ofte dækkes med forholdsvis simple inddelinger (f.eks. TOP-score, Hull og Rutherford score-systemet), som korrelerer til fertilitetsudfald efter kirurgi [1;2].

Standardiserede metoder til beskrivelse af tubar infertilitet korrelerer til graviditetsprognosen(2b).

De mere komplekse score systemer har betydelig observatør variation (2b).

Standardiserede metoder ved beskrivelse af tubare forhold bør anvendes ved laparoskopi(B).

Der findes flere forskellige metoder, hvoraf de simple ser ud til at korrelere til graviditetsprognosen, og kan anvendes til kliniske beslutning om videre behandling(C).

Standardiseret beskrivelse af tubare forhold bør sammenholdt med øvrige fertilitetsprediktorer og anvendes i beslutning om videre behandling (C).

Effekt af kirurgi:

Tulandi [32] fulgte i et klassisk studie 147 kvinder med periadnexale adhærencer, hvoraf halvdelen fik løsnet adhærencer, halvdelen opererede man ikke. De kumulative graviditetsrater hos de behandlede/ ikke behandlede var for henholdsvis 12 mdr 32% og 11% og efter 24 mdr 45% og 16%. Af disse tal ser det ud til at kirurgisk behandling (adhærenceløsning) hos kvinder med forandrede tubae øger fertilitet med ca. 20% pr år. Der findes ikke randomiserede studier. Selektion af patienter til kirurgi er altafgørende for udfaldet. Desuden må man antage at udførelsen og metoden ved kirurgi korrelerer til udfald, men der findes ikke randomiserede undersøgelser på forskellige kirurger og kun begrænsede studier på forskellige metoder.

Der er ikke fundet flere tubae med passage efter åben mikrokirurgi i forhold til laparoskopi i et systematisk Cochrane review, hvor man kun fandt et randomiseret studie for salpingostomi [33]. I et sammenlignende studie af laparoskopisk versus mikrokirurgisk åben adhærence løsning fandtes ingen forskelle i graviditets rater [16]. I et review af 3 kliniske studier og 5 eksperimentelle fandtes flere adhærencer efter laparotomi end laparoskopi [34]. Dette i lighed med en ældre serie, som sammenligner åben mikroskopisk adherenceløsning med laparoskopi [35].

Man har anvendt kold kniv, diatermi og laser- teoretisk set skulle laser behandling give mindre vævstraume og mindre blødning, men man har ikke kunnet vise signifikant forskel i 2 RCT i forhold til konventionel teknik[12;13]

Det er vist at graviditetsraterne er afhængige af graden af den tubare skade, men det er svært at udlede af litteraturen i hvor høj grad kirurgien forbedrer graviditetsraterne, og i hvor høj grad det er betinget af præeksisterende tubar skade.

Væsentlige prognostiske faktorer er kvindens alder, varighed af infertilitet, og tilstedeværelse af andre fertilitetsnedsættende faktorer, således at man har behov for data et stort standardiseret og randomiseret set-up med en passende observationstid for at vurdere graden af tubar skade, og kirurgiens effekt på graviditetsprognosen. Disse data findes ikke og vil formentlig heller ikke komme.

Operationsmetoder bygger på erfaringer fra mikrokirurgi og sekundære opfølgende studier af evt. adhærencer. Der er ikke sammenlignende randomiserede studier på målte forskelle i graviditetsrater. Sædvanligvis har man bedømt fertilitetsscore forud for kirurgi, og de fleste studier følger derefter op på graviditetsresultaterne ud fra disse scores. Man har ikke i disse data taget højde for hvordan resultatet er blevet efter kirurgi, idet man ikke har standardiserede observer uafhængige metoder til at bedømme udfald efter kirurgi. Samtidig udføres fertilitetskirurgien idet mindste herhjemme af operatører, som sjældent kender deres personlige graviditetsresultater - idet individuel volumen af fertilitetsoperationer er for lille til meningsfulde opgørelser. Hvorvidt den tubare fertilitetskirurgi stadig har en væsentlig plads i infertilitetsbehandlingen i fremtiden er tvivlsomt, og må afhænge af udviklingen af ikke invasive metoder.

Laparoskopisk behandling af infertilitet har samme graviditetsrater som operation ved tomi (3). Der er ikke dokumenteret gevinst ved åben mikrokirurgi overfor laparoskopisk kirurgi trænede hænder(1b). Derfor bør kirurgisk infertilitetsbehandling foregå ved laparoscopi af trænede laparoskopiske operatører C og registrering og opfølgning af resultater er påkrævet.

Tubakirurgi ved forskellige tubare forhold

Proximal blok (okklusion/obstruction)

Tuba er blokeret proximalt i ca. 20% af tilfælde af påvist tubar infertilitet [36]. Siden 1977 og frem til midten af halvfemserne var åben mikrokirurgi med neoanastomose behandlingstilbudet.

I en af de sidste og største (131) publicerede case serier (neoanastomoser på ikke steriliserede) fandt man intrauterine graviditetsrater på 48%, 68%, 75% henholdsvis 1,2 og 3 år efter operationen, med en ektopisk graviditetsrate på 10% [37], mens et review af 9 case serier fandt graviditetsrater på 50% med varierende opfølgningstid [38], mens et senere review af 5 case serier (N=175) fandt intrauterin klinisk graviditets rater på 47% og ektopisk graviditetsrate på 13%[36].

Der er ikke publiceret randomiserede serier hvor åben mikrokirurgisk behandling er sammenlignet med IVF, laparoskopisk behandling eller tubulering. Desuden er disse case serier publiceret af kirurger med speciel interesse og formentlig færdigheder ved mikrokirurgi.

Der er ikke publiceret gode studier hvor åben mikrokirurgisk anastomose af tuba og laparoskopisk anastomose er sammenlignet, men der er flere serier, hvor graviditetsrater ved laparoskopisk

anastomose hos steriliserede patienter er på over 50% og på linie med resultaterne ved åben behandling [39-43]. De fleste serier er publiceret af operatører med særlig interesse i laparoskopisk kirurgi, og der er også publiceret enkelte ikke specielt gode resultater [44;45]. Man kan antage at laparoskopisk reanastomose ved infertilitetspatienter kræver en del laparoskopiske færdigheder og måske udelukkende bør foretages af specielt trænede operatører, som løbende dokumenterer deres færdigheder.

Årsager til medial blokade er oftest okklusion. Dette er oftest betinget af fibrose eller salpingitis istmica nodosa, som følger efter infektion. I serier, med mikroskopi af den blokerede tubadel findes i op til 5-10% af tilfældene ingen makroskopiske forandringer. I disse tilfælde er der tale om obstruktion i stedet for okklusionen. Dette skyldes i disse tilfælde formentlig spasmer, slimpropper i tuba eller polypper evt lokaliseret i ostiet [37;46-50].

Der er derfor argumenteret for selektiv tubar kanalering med enten en røntgenologisk tilgang eller en hysteroskopisk.

I en enkelt RCT fandtes selektiv salpingografi at have en større sikkerhed ved diagnostik af medial okklusion end laparoskopi m metylenblåt.[51].

I et systematisk review af observationale studier [36] fandt man i 4 observationelle studier (N=133) at succesfuld selektiv kanulering af tuba ved hysteroskopisk teknik resulterede i flere ongoing intrauterine graviditeter end i 9 observationelle serier (N=482) med røntgenologisk succesfuld kanulering (49% vs 11%). Tuba blev perforeret i 2-9% af tilfældene og 3-9% af tilfældene resulterede i ekstrauterine graviditeter. Man kunne hysteroskopisk kanalere 29% af tilfældene med proximal blokade i en serie, hvor det var forsøgt hos alle [52].(2b)

Ved ensidig proximal okklusion, vil fertilitetsprognosen afhænge af modsidige tubas udsende (se senere) og evt kirurgi bør kun udføres på denne side (C).

Ved bilateral proximal blokade er standardbehandlingen IVF (C).

Hos yngre kvinder med bilateral proximal blokade kan hysteroskopisk kanulering forsøges. Da erfaringerne hermed i DK er ringe, bør disse procedurer samles og evalueres (C).

Hos udvalgte yngre kvinder med bilateral proximal blokade kan laparoskopisk eller åben mikrokirurgi forsøges i enkelte eksperthænder, som løbende dokumenterer deres færdigheder(C).



Distal okklusion

Åben kirurgisk behandling af distalt occluderede tubae resulterede i et review af 14 serier fra 1975-86 i intrauterin graviditets rate på 26% , ekstrauterinrate på 8% med median af 12 mdr follow-up [53]. I større case serier, hvor tubastatus var sufficient beskrevet, fandtes intrauterin graviditets rate på 35% og 33% ved bilateral salpingostomi [54;55] og follow-up på mere end 2 år.

Effekt af distal kirurgi afhænger af tubastatus. Tuba status inddeles ved distalt aflukkede tuba i 4 stadier grad 1-4. Man inddeler i Grad 1-4 afhængig af væg tykkelse, mucosaskade og adhærencer, hvor der rapporteres om graviditets rater under 15% ved de større grader af tubare skader (grad 3 - 4 hydrosalpinx) [55] og hydrosalpinx over 2 cm [54]. Desuden influerer alder, varighed af infertilitet og andre associerede infertilitets faktorer [54] i negativ retning.

Der er ingen randomiserede studier som sammenligner graviditetsrater ved laparoskopisk versus åben behandling for distal okklusion.

I serier af laparoskopisk behandlede distale okklusioner er kumulative intrauterine graviditetsrater på linie med resultaterne ved åben mikroskopisk kirurgi 25 –34% [19;21;22;35;56-58] ved over 2 års follow-up, og grad af ektopisk graviditet 1-16 % , andre fandt 0-21% ekstrauterin grav rate i åben mikrokirurgi serier [18;59-65].

Der er størst risiko for ekstrauterin graviditet ved grad II forandringer, og bilaterale forandringer[22]. Man har ikke fundet forskel i graviditetsrate og ekstrauterin graviditetsrate ved henholdsvis bilateralt eller unilateral indgreb.

Hydrosalpinx

Hos kvinder, som er kandidater til IVF, giver hydrosalpinges en mindre graviditetsrate og større risiko for ekstrauterin graviditet, og abort [66;67], formentlig grundet ændret endometriereceptivitet [68;69], men den eksakte mekanisme er ukendt [70] (2b).

Der er ikke vist toxicitet af salpinx væsken i form af hæmmet embryoudvikling [71], En mekanisk udvaskning af æg fra uterinkaviteten er tænkkelig [72;73].

Et Cochrane review af 3 RCT viste at såvel kirurgisk- som laparoskopisk salpingectomi signifikant øgede fødselsraten (OR 2.13; (1.24-3.65)) og graviditetsraten (OR 1,75;(1.07-2,86) hos kvinder med hydrosalpinges før IVF sammenlignet med ingen behandling [74](1a).

Der var ingen signifikant forskel i risiko for ekstrauterin graviditet, abort, behandlingskomplikation eller implantation.

Der er ikke fundet forskel i behandlingsresultaterne ved proximal okkludering og salpingektomi [75], hvorfor det første kan overvejes sammen med fenestrering ved udtalte adhærencer eller hvor kirurgien skønnes risikofyldt pga. risiko for organskade eller beskadigelse af ovariets karforsyning.

Salpingostomi ved hydrosalpinx med grad 1-2 forandringer kan i mellem $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ af tilfældene resultere i spontan graviditet hos yngre kvinder uden ledsagende nedsatte fertilitetsfaktorer, mens salpingektomi af hydrosalpinx øger graviditetschancerne ved IVF. Afgørende for bedret fertilitetsprognose ved konservativ kirurgi er formentlig kirurgi med efterfølgende åbentstående tuba. Dette er ikke vist i RCT, men baseres alene på høje intrauterine graviditetsrater efter distal tubakirurgi [53;76;77]. Der publiceres i disse serier ekstrauterin graviditetsrate på under 17% [22].

Punktur af hydrosalpinx ved ægudtagning er ikke sufficient evalueret hverken overfor kirurgi eller overfor at undlade proceduren. Desuden er indgrebet forbundet med infektionsrisiko.

Ved laparoskopi for infertilitet (6-12 mdr uhonoreret grav ønske):

Der bør foretages TVS med henblik på intrauterine forhold, og evt. diagnostik af hydrosalpinges (C).

Laparoskopisk salpingostomi kan overvejes ved grad 1-2 hydrosalpinges (C).

Salpingektomi bør overvejes uafhængig af modsidige tuba ved grad 3-4 forandrede hydrosalpinges(C).

Ved kirurgisk utilgængelig hydrosalpinx, bør fenestrering og medial okkludering overvejes (C).

Laparoskopisk behandling af tubare adhærencer

Graviditetsrater efter kirurgisk behandling af tuba infertilitet er større når der udelukkende løsnes adhærencer (46%) end når der foretages distal tuba kirurgi (40%) [54], andre fandt graviditetsrater på 57% efter 12 mdr [31] og 64% (24 mdr) [78] ved tubar adherenciløsning.

Prevalensen af peritubare adhærencer er 10-23% hos laparoskoperede infertile patienter [79-83].

Mean graviditetsrate efter laparoskopisk adherenciløsning er 42% [31]. I Tulandis [32] ikke randomiserede studie fandtes 1 års graviditetsrate 32% vs. 11% hos ikke behandlede.

Oelsner [84] fandt i en mindre serie en kumulative graviditetsrate 2 år efter operation med løsning af slørformede adhærencer på 47%, mens graviditetsraten for de svære adhærencer var halv så stor.

Løsning af avaskulære og fibrøse adhærencer har dårlig fertilitetsprognose i forhold til mindre eller moderate adhærencer [59;85]. Fertilitetsprognosen ved IVF er generelt god ved tubar faktor, men meget afhængig af alder [76] hvorfor det er foreslået at kvinder med dårlig fertilitetsprognose efter laparoskopi bør tilbydes IVF direkte [76].

Der er en acceptabel fertilitetsprognose hos kvinder med lette til moderate adhærencer, som får foretaget adhærenceløsning (3), hvorfor infertile kvinder med lette til moderate adhærencer ved laparoskopi bør have foretaget adhærenceløsning (C).

Sammenfatning og kost effektivitet af tuba kirurgi

Væsentielle prognostiske faktorer for sandsynligheden for spontan intrauterin graviditet, er moderens alder, antal år med uhonoreret graviditetsønske, primær eller sekundær infertilitet, mandens sædkvalitet, og regelmæssig ovulation.

Ved normal fertilitet er graviditetsraten 20% pr måned, hvorved 93% vil have opnået graviditet på et år. Ved abnorm tubar passage er graviditetsraten pr måned nedsat.

Hos subfertile par med over et års uhonoreret graviditetsønske er den månedlige graviditetsrate med over 50% sandsynlighed under 5%, idet 46% vil være blevet gravid indenfor et år med månedlig graviditetsrate på 5%.

I de fleste tilfælde med tubar faktor infertilitet er graviditetschancerne dog under 5% og nærmere 1-2%, og hos enkelte med aflukkede tuba er den 0. Ved tubare forandringer kan man forbedre fertilitetsprognosen ved IVF-behandling ved fjernelse af en hydrosalpinx. Desuden forbedres graviditetsraten ved kirurgi hos kvinder med specielt grad I, men også i nogen udstrækning grad II forandrede tuba. Fertilitetsprognosen forbedres ved endometriose ved fertilitetskirurgi med graviditetsrater på 2-4% pr måned[86]. Dvs. graviditetsraten kan øges til max 7-9 % pr måned, men mere realistisk til 3-6 %. Dette svarer til kumuleret graviditetsrate på 30-50% indenfor et år, hvoraf 1/3 del er blevet gravid på grund af kirurgien, resten fordi man har afventet.

Dette bør sammenholdes med graviditetsrater på over 20% pr måned (behandling) ved 1 IVF cyklus [86].

I en kost effektiv analyse, hvor man forudsætter forbedret fertilitet efter gennemskylning, havde direkte IVF-behandling den højeste forventede graviditetsrate, mens at afvente af IVF havde laveste. Regimer baseret på chlamydia serologi (under 35 år) eller HSG (over 35 år), og

umiddelbar laparoskopi ved sandsynlighed for patologi var mest kost effektivt med hensyn til levende fødte børn [87]. Der er foretaget forskellige andre kost effektivitets analyser af IVF versus andre behandlingsstrategier inklusiv diagnostik eller kirurgisk behandling for tubar infertilitet [88-92].

I flere af disse kost effektivitets beregninger er kirurgi/laparoskopi fundet på linie med IVF [89;91;92]. Der er en betydelig usikkerhed ved de tilgrundliggende estimater. Der indregnes i disse modeller en ventetid efter kirurgi, og i mange modeller indregner man ikke laparoskopier med normalt fund [89;92]. De forudsættes oftest, at når der ved laparoskopi afsløres svære tubare forandringer, henvises parret til IVF [92].

Disse beregninger er baseret på opgørelser, hvor den kirurgiske behandling er effektiv. Hvilket kan være tvivlsomt, og burde dokumenteres med kontinuerligt registrering og opfølgning af resultaterne. Forudsætningerne er en effektiv selektion af patienter til laparoskopi, kirurgisk behandling af trænede operatører og standardiseret behandling og bedømmelse af fertilitetsprognose ved laparoskopi. Under disse forudsætninger er laparoskopi og kirurgi for tubar faktor infertilitet stadig beregnet kost effektivt i forhold til IVF (3).

Reference List

- (1) Akande VA, Cahill DJ, Wardle PG, Rutherford AJ, Jenkins JM. The predictive value of the "Hull & Rutherford" classification for tubal damage. *BJOG* 2004; 111(11):1236-1241.
- (2) Rutherford AJ, Jenkins JM. Hull and Rutherford classification of infertility. *Hum Fertil (Camb)* 2002; 5(1 Suppl):S41-S45.
- (3) Kurata S, Ishimaru T, Masuzaki H, Yamabe T. Relationship between the prognosis of conception and the location of pelvic involvement in endometriosis: significance of the TOP (tube, ovary, peritoneum) classification. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol* 1993; 19(4):391-399.
- (4) Fujishita A, Khan KN, Masuzaki H, Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53 Suppl 1:40-5.:40-45.
- (5) Mol BWJ, Collins JA, Burrows EA, Van Der Veen F, Bossuyt PMM. Comparison of hysterosalpingography and laparoscopy in predicting fertility outcome. *Human Reproduction* 1999; 14(5):1237-1242.

- (6) Wang PH, Lee WL, Yuan CC, Chao HT, Liu WM, Yu KJ, Tsai WY, Wang KC. Major complications of operative and diagnostic laparoscopy for gynecologic disease. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8(1):68-73.
- (7) Harkki-Siren P, Sjoberg J, Kurki T. Major complications of laparoscopy: a follow-up Finnish study. *Obstet Gynecol* 1999; 94(1):94-98.
- (8) Tarik A, Fehmi C. Complications of gynaecological laparoscopy--a retrospective analysis of 3572 cases from a single institute. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(7):813-816.
- (9) Mirhashemi R, Harlow BL, Ginsburg ES, Signorello LB, Berkowitz R, Feldman S. Predicting risk of complications with gynecologic laparoscopic surgery. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3):327-331.
- (10) Harkki-Siren P, Kurki T. A nationwide analysis of laparoscopic complications. *Obstet Gynecol* 1997; 89(1):108-112.
- (11) Miranda CS, Carvajal AR. Complications of operative gynecological laparoscopy. *JLS* 2003; 7(1):53-58.
- (12) Jansen FW, Kapiteyn K, Trimbos-Kemper T, Hermans J, Trimbos JB. Complications of laparoscopy: a prospective multicentre observational study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(5):595-600.
- (13) Chapron C, Querleu D, Bruhat MA, Madelenat P, Fernandez H, Pierre F, Dubuisson JB. Surgical complications of diagnostic and operative gynaecological laparoscopy: a series of 29,966 cases. *Hum Reprod* 1998; 13(4):867-872.
- (14) Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985 *Fertil Steril* 1985; 43(3):351-352.
- (15) The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions *Fertil Steril* 1988; 49(6):944-955.
- (16) Milingos S, Kallipolitis G, Loutradis D, Liapi A, Mavrommatis K, Drakakis P, Tourikis J, Creatsas G, Michalas S. Adhesions: laparoscopic surgery versus laparotomy. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 900:272-85.:272-285.
- (17) Guzick DS, Silliman NP, Adamson GD, Buttram VC, Jr., Canis M, Malinak LR, Schenken RS. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67(5):822-829.
- (18) Mage G, Pouly JL, de Joliniere JB, Chabrand S, Riouallon A, Bruhat MA. A preoperative classification to predict the intrauterine and ectopic pregnancy rates after distal tubal microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46(5):807-810.

- (19) Dubuisson JB, Chapron C, Morice P, Aubriot FX, Foulot H, Bouquet de Joliniere J. Laparoscopic salpingostomy: Fertility the tubal mucosal appearance. *Human Reproduction* 1994; 9(2):334-339.
- (20) Dubuisson JB, Chapron C, Morice P, Aubriot FX, Foulot H, Bouquet dJ. Laparoscopic salpingostomy: fertility results according to the tubal mucosal appearance. *Hum Reprod* 1994; 9(2):334-339.
- (21) Canis M, Mage G, Pouly JL, Manhes H, Wattiez A, Bruhat MA. Laparoscopic distal tuboplasty: report of 87 cases and a 4-year experience. *Fertility and Sterility* 1991; 56(4):616-621.
- (22) Taylor RC, Berkowitz J, McComb PF. Role of laparoscopic salpingostomy in the treatment of hydrosalpinx. *Fertil Steril* 2001; 75(3):594-600.
- (23) Bredkjaer HE, Ziebe S, Hamid B, Zhou Y, Loft A, Lindhard A, Andersen AN. Delivery rates after in-vitro fertilization following bilateral salpingectomy due to hydrosalpinges: a case control study. *Hum Reprod* 1999; 14(1):101-105.
- (24) Maruyama M, Osuga Y, Momoeda M, Yano T, Tsutsumi O, Taketani Y. Pregnancy rates after laparoscopic treatment. Differences related to tubal status and presence of endometriosis. *J Reprod Med* 2000; 45(2):89-93.
- (25) Improvement of interobserver reproducibility of adhesion scoring systems. Adhesion Scoring Group *Fertil Steril* 1994; 62(5):984-988.
- (26) Hornstein MD, Gleason RE, Orav J, Haas ST, Friedman AJ, Rein MS, Hill JA, Barbieri RL. The reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril* 1993; 59(5):1015-1021.
- (27) Lin SY, Lee RK, Hwu YM, Lin MH. Reproducibility of the revised American Fertility Society classification of endometriosis using laparoscopy or laparotomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1998; 60(3):265-269.
- (28) Rock JA. The revised American Fertility Society classification of endometriosis: reproducibility of scoring. ZOLADEX Endometriosis Study Group. *Fertil Steril* 1995; 63(5):1108-1110.
- (29) Corson SL, Batzer FR, Gocial B, Kelly M, Gutmann JN, Maislin G. Intra-observer and inter-observer variability in scoring laparoscopic diagnosis of pelvic adhesions. *Hum Reprod* 1995; 10(1):161-164.
- (30) Bowman MC, Li TC, Cooke ID. Inter-observer variability at laparoscopic assessment of pelvic adhesions. *Hum Reprod* 1995; 10(1):155-160.
- (31) Saravelos HG, Li TC, Cooke ID. An analysis of the outcome of microsurgical and laparoscopic adhesiolysis for infertility. *Hum Reprod* 1995; 10(11):2887-2894.

- (32) Tulandi T, Collins JA, Burrows E, Jarrell JF, McInnes RA, Wrixon W, Simpson CW. Treatment-dependent and treatment-independent pregnancy among women with periadnexal adhesions. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(2):354-357.
- (33) Ahmad G, Watson A, Vandekerckhove P, Lilford R. Techniques for pelvic surgery in subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19(2):CD000221.
- (34) Gutt CN, Oniu T, Schemmer P, Mehrabi A, Buchler MW. Fewer adhesions induced by laparoscopic surgery? *Surg Endosc* 2004; 18(6):898-906.
- (35) Reich H. Laparoscopic treatment of extensive pelvic adhesions, including hydrosalpinx. *The Journal Of Reproductive Medicine* 1987; 32(10):736-742.
- (36) Honore GM, Holden AE, Schenken RS. Pathophysiology and management of proximal tubal blockage. *Fertil Steril* 1999; 71(5):785-795.
- (37) Dubuisson JB, Chapron C, Ansquer Y, Vacher-Lavenu MC. Proximal tubal occlusion: is there an alternative to microsurgery? *Hum Reprod* 1997; 12(4):692-698.
- (38) Marana R, Quagliarello J. Proximal tubal occlusion: microsurgery versus IVF--a review. *Int J Fertil* 1988; 33(5):338-340.
- (39) Cha SH, Lee MH, Kim JH, Lee CN, Yoon TK, Cha KY. Fertility outcome after tubal anastomosis by laparoscopy and laparotomy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8(3):348-352.
- (40) Mettler L, Ibrahim M, Lehmann-Willenbrock E, Schmutzler A. Pelviscopic reversal of tubal sterilization with the one- to two-stitch technique. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8(3):353-358.
- (41) Bissonnette F, Lapensee L, Bouzayen R. Outpatient laparoscopic tubal anastomosis and subsequent fertility. *Fertil Steril* 1999; 72(3):549-552.
- (42) Yoon TK, Sung HR, Kang HG, Cha SH, Lee CN, Cha KY. Laparoscopic tubal anastomosis: fertility outcome in 202 cases. *Fertil Steril* 1999; 72(6):1121-1126.
- (43) Dubuisson JB, Chapron C. Single suture laparoscopic tubal re-anastomosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1998; 10(4):307-313.
- (44) Reich H, McGlynn F, Parente C, Sekel L, Levie M. Laparoscopic tubal anastomosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1993; 1(1):16-19.
- (45) Barjot PJ, Marie G, Von Theobald P. Laparoscopic tubal anastomosis and reversal of sterilization. *Hum Reprod* 1999; 14(5):1222-1225.
- (46) Gillett WR, Herbison GP. Tubocornual anastomosis: surgical considerations and coexistent infertility factors in determining the prognosis. *Fertil Steril* 1989; 51(2):241-246.

- (47) Gillett WR. The surgical treatment of tubal polyps. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1989; 29(1):79-81.
- (48) Fortier KJ, Haney AF. The pathologic spectrum of uterotubal junction obstruction. *Obstet Gynecol* 1985; 65(1):93-98.
- (49) Gordts S, Boeckx W, Vasquez G, Brosens I. Microsurgical resection of intramural tubal polyps. *Fertility and Sterility* 1983; 40(2):258-259.
- (50) Reasbeck J, Wynn-Williams G, Gillett W. Tubal intramural polyps: incidence and radiographic demonstration. *Australasian Radiology* 1988; 32(1):117-121.
- (51) Woolcott R, Fisher S, Thomas J, Kable W. A randomized, prospective, controlled study of laparoscopic dye studies and selective salpingography as diagnostic tests of fallopian tube patency. *Fertil Steril* 1999; 72(5):879-884.
- (52) Ransom MX, Garcia AJ. Surgical management of cornual-isthmic tubal obstruction. *Fertility and Sterility* 1997; 68(5):887-891.
- (53) Marana R, Quagliarello J. Distal tubal occlusion: microsurgery versus in vitro fertilization-a review. *Int J Fertil* 1988; 33(2):107-115.
- (54) Singhal V, Li TC, Cooke ID. An analysis of factors influencing the outcome of 232 consecutive tubal microsurgery cases. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(7):628-636.
- (55) Winston RM, Margara RA. Microsurgical salpingostomy is not an obsolete procedure. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98(7):637-642.
- (56) Dlugi AM, Reddy S, Saleh WA, Mersol-Barg MS, Jacobsen G. Pregnancy rates after operative endoscopic treatment of total (neosalpingostomy) or near total (salpingostomy) distal tubal occlusion. *Fertility and Sterility* 1994; 62(5):913-920.
- (57) Gomel V. Laparoscopic tubal surgery in infertility. *Obstetrics And Gynecology* 1975; 46(1):47-48.
- (58) Mettler L, Giesel H, Semm K. Treatment of female infertility due to tubal obstruction by operative laparoscopy. *Fertility and Sterility* 1979; 32(4):384-388.
- (59) Hulka JF. Adnexal adhesions: a prognostic staging and classification system based on a five-year survey of fertility surgery results at Chapel Hill, North Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144(2):141-148.
- (60) Schlaff WD, Hassiakos DK, Damewood MD, Rock JA. Neosalpingostomy for distal tubal obstruction: prognostic factors and impact of surgical technique. *Fertil Steril* 1990; 54(6):984-990.
- (61) Boer-Meisel ME, te Velde ER, Habbema JD, Kardaun JW. Predicting the pregnancy outcome in patients treated for hydrosalpinx: a prospective study. *Fertil Steril* 1986; 45(1):23-29.

- (62) Henry-Suchet J, Veluyre M, Pia P. [Statistical study of the factors influencing the prognosis in tuboplasty operations. Importance of the status of the ampullary mucosa and of chlamydial infection]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1989; 18(5):571-580.
- (63) Rock JA, Katayama KP, Martin EJ, Woodruff JD, Jones HW, Jr. Factors influencing the success of salpingostomy techniques for distal fimbrial obstruction. *Obstet Gynecol* 1978; 52(5):591-596.
- (64) Vasquez G, Boeckx W, Brosens I. Prospective study of tubal mucosal lesions and fertility in hydrosalpinges. *Hum Reprod* 1995; 10(5):1075-1078.
- (65) Williams KM, Griffin WT. Distal tuboplasty: is it appropriate? *South Med J* 1988; 81(7):872-877.
- (66) The influence of hydrosalpinx on IVF and embryo transfer: a review *Hum Reprod Update* 2000; 6(4):387-395.
- (67) Camus E, Poncelet C, Goffinet F, Wainer B, Merlet F, Nisand I, Philippe HJ. Pregnancy rates after in-vitro fertilization in cases of tubal infertility with and without hydrosalpinx: a meta-analysis of published comparative studies. *Hum Reprod* 1999; 14(5):1243-1249.
- (68) Strandell A, Waldenstrom U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Hum Reprod* 1994; 9(5):861-863.
- (69) Katz E, Akman MA, Damewood MD, Garcia JE. Deleterious effect of the presence of hydrosalpinx on implantation and pregnancy rates with in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1996; 66(1):122-125.
- (70) Strandell A, Lindhard A. Why does hydrosalpinx reduce fertility? The importance of hydrosalpinx fluid. *Hum Reprod* 2002; 17(5):1141-1145.
- (71) Strandell A, Sjogren A, Bentin-Ley U, Thorburn J, Hamberger L, Brannstrom M. Hydrosalpinx fluid does not adversely affect the normal development of human embryos and implantation in vitro. *Hum Reprod* 1998; 13(10):2921-2925.
- (72) Meyer WR, Castelbaum AJ, Somkuti S, Sagoskin AW, Doyle M, Harris JE, Lessey BA. Hydrosalpinges adversely affect markers of endometrial receptivity. *Hum Reprod* 1997; 12(7):1393-1398.
- (73) Mansour R, Aboulghar M, Serour GI. Controversies in the surgical management of hydrosalpinx. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2000; 12(4):297-301.
- (74) Johnson NP, Mak W, Sowter MC. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD002125.
- (75) Surrey ES, Schoolcraft WB. Laparoscopic management of hydrosalpinges before in vitro fertilization-embryo transfer: salpingectomy versus proximal tubal occlusion. *Fertil Steril* 2001; 75(3):612-617.

- (76) Benadiva CA, Kligman I, Davis O, Rosenwaks Z. In vitro fertilization versus tubal surgery: is pelvic reconstructive surgery obsolete? *Fertil Steril* 1995; 64(6):1051-1061.
- (77) Gomel V, Taylor PJ. In vitro fertilization versus reconstructive tubal surgery. *J Assist Reprod Genet* 1992; 9(4):306-309.
- (78) Donnez J, Casanas-Roux F. Prognostic factors of fimbrial microsurgery. *Fertil Steril* 1986; 46(2):200-204.
- (79) Henig I, Prough SG, Cheatwood M, DeLong E. Hysterosalpingography, laparoscopy and hysteroscopy in infertility. A comparative study. *J Reprod Med* 1991; 36(8):573-575.
- (80) Opsahl MS, Miller B, Klein TA. The predictive value of hysterosalpingography for tubal and peritoneal infertility factors. *Fertil Steril* 1993; 60(3):444-448.
- (81) al Badawi IA, Fluker MR, Bebbington MW. Diagnostic laparoscopy in infertile women with normal hysterosalpingograms. *J Reprod Med* 1999; 44(11):953-957.
- (82) Cundiff G, Carr BR, Marshburn PB. Infertile couples with a normal hysterosalpingogram. Reproductive outcome and its relationship to clinical and laparoscopic findings. *J Reprod Med* 1995; 40(1):19-24.
- (83) Wood GP. Laparoscopic examination of the normal infertile woman. *Obstet Gynecol* 1983; 62(5):642-643.
- (84) Oelsner G, Sivan E, Goldenberg M, Carp H, Admon D, Mashiach S. Should lysis of adhesions be performed when in-vitro fertilization and embryo transfer are available? *Hum Reprod* 1994; 9(12):2339-2341.
- (85) Caspi E, Halperin Y. Surgical management of periadnexal adhesions. *Int J Fertil* 1981; 26(1):49-52.
- (86) Penzias AS, DeCherney AH. Is there ever a role for tubal surgery? *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(4):1218-1221.
- (87) Mol BW, Collins JA, van d, V, Bossuyt PM. Cost-effectiveness of hysterosalpingography, laparoscopy, and Chlamydia antibody testing in subfertile couples. *Fertil Steril* 2001; 75(3):571-580.
- (88) Van Voorhis BJ, Syrop CH. Cost-effective treatment for the couple with infertility. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43(4):958-973.
- (89) Philips Z, Barraza-Llorens M, Posnett J. Evaluation of the relative cost-effectiveness of treatments for infertility in the UK. *Hum Reprod* 2000; 15(1):95-106.
- (90) Holst N, Maltau JM, Forsdahl F, Hansen LJ. Handling of tubal infertility after introduction of in vitro fertilization: changes and consequences. *Fertil Steril* 1991; 55(1):140-143.
- (91) Haan G, van Steen R. Costs in relation to effects of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992; 7(7):982-986.

- (92) Granberg M, Strandell A, Thorburn J, Daya S, Wikland M. Economic evaluation of infertility treatment for tubal disease. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20(8):301-308.