

Noora Kaartinen ja Mari Kärki

## Kohtuperäinen lapsettomuus

Raskausennusteeseen vaikuttavat naisen ikä, alkion laatu ja kohtu. Kohtuperäinen lapsettomuus on haaste lapsettomuuslääkärille. On vaikeaa tietää, onko kyseessä sattumalöydös vai liittyykö kohdun poikkeava löydös lapsettomuuteen etiologisena tai edes myötävaikuttavana tekijänä. Kohtuontelon hankitut muutokset vaikuttavat alkion kiinnittymiseen (implantaatio) tilaa viemällä, muuttamalla anatomiaa ja heikentämällä endometriumin vastaanottavuutta. Tutkimustieto viittaa siihen, että kohtuontelon muutokset vaikuttavat negatiivisesti hedelmällisyyteen. Näyttö siitä, missä tilanteessa potilas hyötyy muutoksen poistosta, on kuitenkin riittämätöntä. Kohdun limakalvonalaisen myooman tai polyyppin poisto sekä kohtukiinnikkeiden avaus hysteroskopiassa voivat auttaa lapsettomuushoitojen onnistumisessa. On tärkeää optimoida mahdollisuuksien mukaan kohdun tilanne ennen hoitoja. Kohdun synnynnäisillä rakennepoikkeavuuksilla on myös tutkitusti vaikutusta raskausennusteeseen.

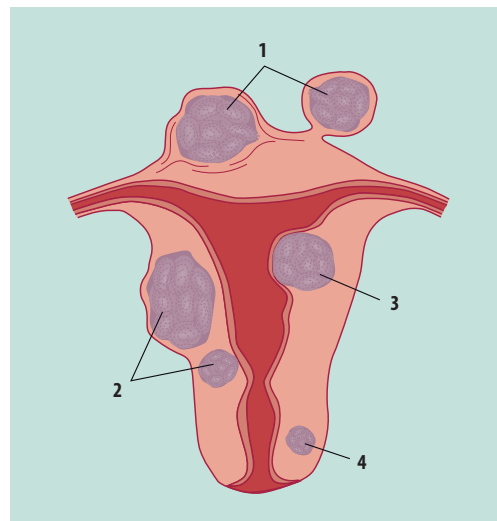
**M**yoomat ovat kohtulihaksen hyvänlaatuisia kasvaimia. Niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus fertiili-ikäisillä naisilla on jopa 70 % (1), joten myoomat ovat myös lapsettomuuspotilailla tavallinen löydös kaikukuvauksen yhteydessä. Muillakin endometriumin rakenteeseen vaikuttavilla tekijöillä voi olla vaikutusta lapsettomuuteen. Tällaisia ovat endometriumpolyyppi, joka on usein oireeton ja löytyy monesti sattumalta kaikukuvauksen yhteydessä, sekä adenomyoosi, jossa endometriumkudosta työntyy kohtulihakseen. Raskauden alkamiseen vaaditaan myös vastaanottavainen limakalvo. Ohut tai kiinnikkeinen endometrium on haastava kliininen ongelma.

### Myoomat

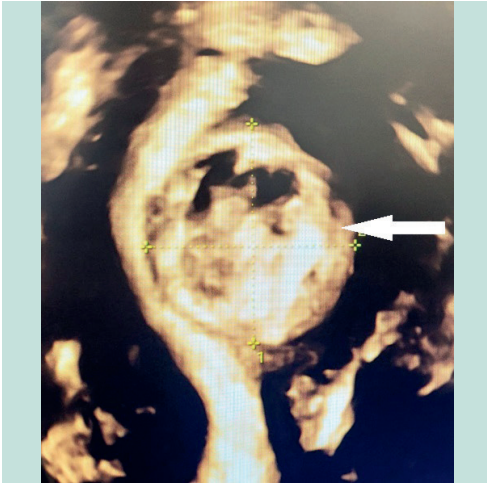
Myoomat voivat heikentää fertiileettiä usealla eri tavalla. Ne voivat tukkia tai devioda munanjohtimien ostiumin seutua, lisätä kohdun supistuvuutta ja aiheuttaa tulehdusta heikentämällä endometriumin verenkiertoa. Vaikutukset eivät ole kuitenkaan pelkästään mekaanisia. Myoomat vaikuttavat ympäristöönsä erittämällä suuria määriä TGF3 (transforming growth factor) -kasvutekijää, joka saa aikaan implantaatiolle välttämättömien tekijöiden, kuten HOXA 10:n

(Homeobox A10) ja valkosoluja estävän tekijän (LIF) pitoisuuksien pienenemisen. Vaikutus ei ulotu pelkästään myooman alueelle vaan koko endometriumille. **KUVASSA 1** on esitetty myoomien sijainti kohdussa ja **KUVASSA 2** kohdun kateettia painava myooma.

Submukoottisten myoomien on todettu heikentävän kliinisten raskauksien ja synnytykseen johtavien raskauksien osuutta koepu-



**KUVA 1.** Myoomien sijainti kohdussa (23). 1 = subseroosinen, 2 = intramuraalinen, 3 = kohdun limakalvonalainen, 4 = servikaalinen.



**KUVA 2.** Kaviteettia painava myooma (3D-kaikukuvaus).



**KUVA 3.** Kaviteettiin työntyvä kohdun limakalvonalainen myooma 3D-kaikukuvauksessa.



**KUVA 4.** Endometriumin poikkileikkaus ja lähistöllä sijaitseva kohtuonteloa painamaton intramuraalinen myooma (2D-kaikukuvaus).

kihedelmöityshoidoissa (**KUVA 3**) (2). Kohdun limakalvonalaisen myooman poisto tapahtuu joko polikliinisessä tai leikkaussalissa suoritettuna kohduntähystyksessä. Pienillä aineistoilla tehdyt tutkimukset viittaavat siihen, että myooman poisto parantaa raskauden todennäköisyyttä, mutta näissä tutkimuksissa on tilastollisia puutteita. On epävarmaa, parantaako myooman poisto raskaaksi tulon todennäköisyyttä verrattuna seurantalinjaan (3). Koska rajallisten resurssien vuoksi alkionsiirtojen määrä rajoittuu yleensä muutamiin alkioihin sekä yksityisessä että julkisessa terveydenhuollossa, on kohdun limakalvonalaisten myoomien poisto ennen alkionsiirtoja kuitenkin todennäköisesti järkevää, jotta olosuhteet alkionkiinnittymiselle ja raskauden alkamiselle voitaisiin optimoida.

Subseroiset myoomat sijaitsevat kohdun ulkopinnalla ja pullistuvat vatsaonteloon päin. Niiden ei ole todettu heikentävän hedelmällisyyttä, eikä niiden poisto yleensä ole tarpeellista lapsettomuushoitojen kannalta.

Kliininen haaste on usein päättää, mitä tehdä kookkaille kohdun seinämänsisäisille myoomille, jotka eivät deformeoi kohtuonteloa (**KUVA 4**). Meta-analyysin mukaan kaviteettiin työntymättömät myoomat heikentävät synnytyksen todennäköisyyttä koeputkihoidossa 21 % verrattuna naisiin, joilla ei ole myoomia (4). Erityisen kiinnostavia ovat kohdun seinämänsisäiset myoomat, jotka eivät pullistu kohtuonteloon eivätkä ole kohdun tähystyksessä havaittavissa mutta jotka taivuttavat tai muovaavat endometriumiä. Ne voivat mahdollisesti vaikuttaa sytokiinien ja kasvutekijöiden kautta implantaatiopotentiaaliin paitsi myooman alueella, myös koko kohtuontelossa. Takautuvassa tutkimuksessa synnytykseen johtavien raskauksien osuus oli myoomaryhmässä merkitsevästi pienempi (21 % vs 34 %) kuin verrokeilla (5). Erityisesti yli 2 cm:n halkaisijaltaan olevat myoomat vaikuttivat raskaustuloksiin negatiivisesti. Tutkimus viittaa siihen, että kookkaat kohdun seinämänsisäiset myoomat endometriumin läheisyydessä heikentäisivät koeputkahoitojen tuloksia.

Leikkauksessa poistetun myooman vaikutuksesta raskaustuloksiin ei ole riittävästi tutkimusnäyttöä. Italialaistutkimuksessa potilailla, joilla oli ainakin yksi yli 5 cm:n kokoinen intra-

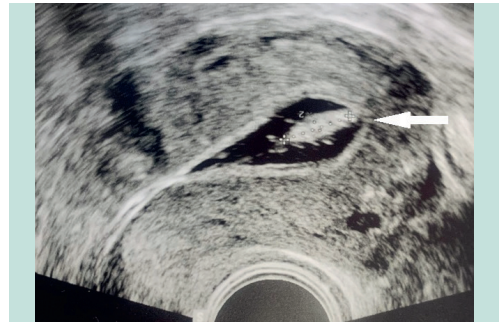
muraalinen myooma, synnytyksen todennäköisyys leikkausryhmässä oli tilastollisesti parempi kuin seurantaryhmässä (25 % vs 12 %) (6). Valikoitumisharhaa tutkimuksessa ei kuitenkaan voida sulkea pois. ASRM:n (American Society for Reproductive Medicine 2017) suosituksen mukaan myomektomia ei voida suositella parantamaan raskaustuloksia oireettomilla naisilla, joilla on kaviteetin ulkopuolisia myoomia, vaikkakin joissain tapauksissa myooman poistosta voi olla hyötyä (7). Mitä suurempi intramuraalinen myooma havaitaan ja mitä lähempänä kaviteettia se sijaitsee, sitä suurempi lienee riski, että se heikentää raskauden todennäköisyyttä. Mikäli potilaalle voidaan tällaisessa tapauksessa tarjota myomektomia kokeneen laparoskopistin toimesta, kannattaa toimenpidettä harkita, ennen kuin kaikki alkiot on siirretty. Myös HIFU (High-intensity focused ultrasound) voi olla hoitovaihtoehto sellaisille myoomille, joiden poistaminen laparoskopisesti olisi teknisesti haastavaa.

## Polyypit

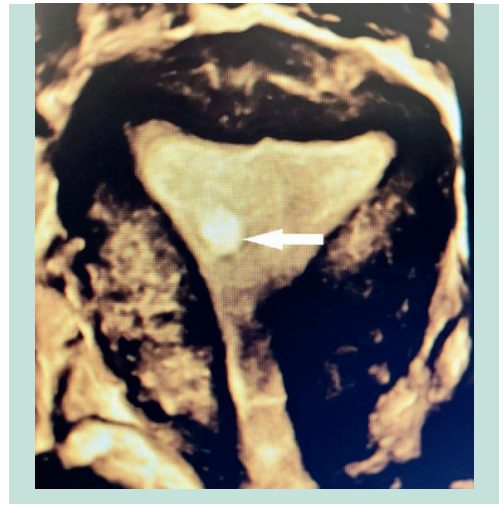
Havainnoivissa tutkimuksissa on saatu viitteitä siitä, että naiset, joilla on selittämätön lapsettomuus, hyötyvät hysteroskooppisesta polyyppin poistosta spontaanin raskaaksi tulon kannalta. **KUVISSA 5-7** on esitetty kohdun polyyppeja hydrosnografiassa ja 3D-kaikukuvauksessa. Kreikkalaistutkimuksessa polyyppi poistettiin kohdun tähytyksessä potilailta, joilla ei ollut muuta selitystä lapsettomuudelle (8). Tutkimuksessa ei ollut verrokkiryhmää. Polyyppin poiston jälkeen spontaanien raskauksien osuus seurannassa oli 61 %. Sillä, oliko poistetun polyyppin koko yli vai alle 1 cm, ei ollut tilastollista merkitystä raskaaksi tulon kannalta.

Ainoassa satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa polyyppin poistamisen hyödyllisyydestä ennen inseminaatiohoitoja todettiin, että polyyppin poistaminen ennen inseminaatioita johti yli kaksi kertaa suurempaan kumulatiiviseen raskausprosenttiin verrattuna niihin, joilla polyyppistä otettiin vain näyte hysteroskopiassa (9).

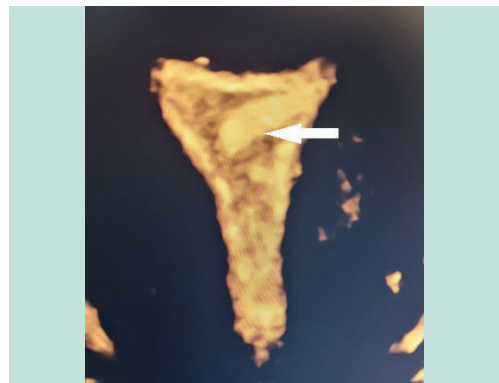
Polyyppin poiston hyödyistä koeputkihedelmöityspotilailla ei ole selkeää tutkimusnäyttöä.



**KUVA 5.** Hydrosnografiassa näkyvä kohdun funduksesta kohtuonteloon työntyvä polyyppi.



**KUVA 6.** Kohtuontelossa sijaitseva pieni polyyppi näkyy 3D-kaikukuvauksessa.



**KUVA 7.** Kornusta kohtuonteloon työntyvä polyyppi 3D-kaikukuvauksessa.

Tutkimukset on tehty niin pienillä potilasmäärillä, että niiden voima ei riitä raskaustulosten vertailemiseen.

Polyypipotilaiden kohdusta otetuissa endometriumbiopsioissa tavataan useammin kroonista endometriittia verrattuna niihin, joilla ei ole polyyppeä (10). Kroonisella endometriitilla on todettu joissain tutkimuksissa olevan yhteys lapsettomuuteen ja implantaatiohäiriöön. Lisäksi *HOXA10*- ja *HOXA11*-geenien ilmentyminen on alentunut polyypipotilaiden endometriumnäytteissä verrattuna niihin potilaisiin, joilla ei ole polyyppeä, mikä viittaa endometriumin heikentyneeseen vastaanottavuuteen kohtuontelossa, jossa on polyyppeä (11). Muita mekanismeja, joilla polyyppeä voi heikentää raskaaksi tuloa, ovat esimerkiksi polyypin aiheuttama tulehdus, munanjohtimen obstruktio ja suurentunut glykodeliinipitoisuus, joka heikentää sekä hedelmöitymistä että implantaatiota.

Polikliininen resektoskopia on mini-invasiivinen toimenpide, johon liittyy vähäinen riski komplikaatioille. Jos lapsettomuuspotilaalla todetaan polyyppeä, sen hysteroskooppinen poistaminen lienee kannattavaa ennen inseminaatio- ja koeputkihedelmöityshoitoja endometriumin olosuhteiden optimoimiseksi (12).

## Adenomyoosi

Kohdun adenomyoosin esiintyvyyssarviot vaihtelevat paljon. Suuri vaihtelu johtuu erilaisista diagnostisista kriteereistä, mutta yleisyyden arviointia vaikeuttaa myös se, että adenomyoosipotilailla esiintyy usein lisäksi muutakin gynekologista poikkeavuutta, kuten endometrioosia ja myoomia, he ovat keskimäärin vanhempia ja heillä on enemmän ylipainoa. On siis vaikeaa saada tarkkaa tietoa pelkän adenomyoosin vaikutuksesta fertiliteettiin ja lapsettomuushoitosten tuloksiin. Lapsettomuuspotilaiden joukossa sekä 2D-kaikukuvauksella että magneettikuvantamisella diagnosoidun adenomyoosin esiintyvyys oli egyptiläistutkimuksessa 6,6 % (13). Adenomyoosin vaikutuksesta spontaaniin raskauteen ei ole tutkimuksia. Meta-analyysin mukaan adenomyoosi heikentää kliinisten raskauksien todennäköisyyttä koeputkihedelmöityshoidoilla 28 % (14). Lapsettomuushoitosten tuloksia saattavat heikentää kohdun poikkeava supistelu ja peristaltiikka, endometriumin tulehdus, estrogeeni- ja progesteronireseptori-

den ilmentymisen epätasapaino endometriumiin sekä alkion kiinnittymiselle välttämättömien kasvutekijöiden ja geenien ilmentymisen poikkeavuus. Nämä johtavat koeputkihedelmöityshoidoissa alentuneeseen implantaatioon ja suurentuneeseen keskenmenoriskiin. Australialaisessa takautuvassa tutkimuksessa, euploidisilla alkioilla tehdyissä alkionsiirroissa biokeemiallisten raskauksien osuus oli adenomyoosipotilailla kolminkertainen ja kliinisten keskenmenojen osuus kaksinkertainen verrokkeihin nähden (15).

Hoido gonadotropiineja vapauttavan hormonin (GnRH) agonistilla ennen koeputkihedelmöityshoitoa saattaa parantaa hoitojen tuloksia adenomyoosipotilailla. Yksittäisessä tutkimuksessa pitkä GnRH:n agonistihoido ennen alkionsiirtoa vähensi keskenmenon riskiä (16). Adenomyoosipesäkkeissä on GnRH-reseptoreita, ja aivolisäkkeen suppressio paitsi pienentää estrogeenipitoisuuksia myös vähentää endometriumin tulehdusta sekä aiheuttaa adenomyoosin apoptoosia heikentämällä angiogeneesia.

Hormonikierukka saa aikaan ektooppisen endometriumin estrogeenireseptoreiden väimennussäätelyn ja atrofian. Se on todettu tehokkaaksi hoitamaan adenomyoosin oireita. Kiinalaistutkimuksessa hormonikierukkahoido ennen pakastealkionsiirtoja paransi raskaustuloksia verrattuna niihin, joilla ei ollut hormonikierukkavaikutusta ennen siirtoja (17). Kelta-ruuhashormoni dienogestilla on antiproliferaatiivinen ja tulehdusta hoitava vaikutus kohdun limakalvolla, ja se on hyvin siedetty ja todettu jopa yhtä tehokkaaksi kuin hormonikierukka adenomyoosin oireiden hoidossa. GnRH:n agonistin, hormonikierukan tai dienogestin käyttöä 3–6 kuukautta ennen alkionsiirtoa kannattanee harkita adenomyoosipotilailla, ainakin jos taustalla on tuloksettomia hoitoja tai siirtoja. Jatkossa myös GnRH-antagonisteilla voi olla rooli adenomyoosin aiheuttaman lapsettomuuden hoidossa. Potilailla, joilla on anamneesissa toistuvia keskenmenoja, kannattaa panostaa adenomyoosin diagnostiikkaan kaikukuvauksella, ja myös heidän kohdallaan harkita pitkää GnRH:n agonisti-, hormonikierukka- tai dienogestihoidoita adenomyoosin hoitamiseksi ainakin koeputkihedelmöityshoitosten yhteydessä.

## Ohut endometrium ja kohtukiinnikkeet

Ohuen endometriumin tiedetään huonontavan raskausennustetta, mutta se yhdistyy myös perinataalisiin ongelmiin sekä keskenmenon ja epänormaalin istukan kiinnittymisen riskiin. Kliinisessä työssä ongelmana nähdään alle 6 mm:n endometrium. Huonon endometriumkasvun syy voi olla iatrogeninen tai idiopaattinen.

**Tutkimuksia.** Laboratoriotutkimuksista on hyvä tarkistaa kilpirauhasarvot (plasman TSH ja T4V) sekä seerumin prolaktiinipitoisuus. Kaikukuvaus tehdään kohtuanomalioiden ja kohtukiinnikkeiden poissulkemiseksi. Kohdunsisäisiä kiinnikkeitä tulee epäillä, jos potilaalla on taustalla kohtutoimenpide ja erityisesti jos vuotoprofilissa on tapahtunut muutos (18). Kaikukuvauksessa tyypillinen löydös on endometriumin tiivis kaikurakenne, endometriumin huono rajautuvuus ja joskus myös kystiset rakenteet endometriumilla. Diagnostiikassa auttavat 3D-kaikukuvaus ja keittosuolan käyttö kontrastiaineena (18). Tarvittaessa tehdään hysteroskopia.

**Kiinnikemuodostuksen** riski on suurin keskenmenon tai synnytyksen takia tehdyn kaavinnan jälkeen sekä hysteroskooppisen myooman poiston jälkeen. Myös sektiosynnytys, kohtuanomaliat, abdominaalinen myomektomia ja raskaudenkeskeytykseen liittyvät toimenpiteet lisäävät kohtukiinnikkeiden riskiä (18, 19). Kiinnikkeiden riski on suurimmillaan, jos kohtuun tehdään 2–4 viikkoa keskenmenosta tai synnytyksestä ja tätä pitäisikin välttää. Tilannetta komplisoiva infektio lisää kiinnikemuodostuksen riskiä kuten myös toistuvat toimenpiteet. Kohtukiinnikkeiden vaikeus vaihtelee hennoista kalvomaisista juosteista koko kohtuontelon yhteen liimaavaan fibroottiseen kudokseen. Kohdunsisäiset kiinnikkeet voivat johtaa endometriumin osittaiseen tai täydelliseen toimimattomuuteen. Hankalin tilanne on silloin, kun trauma ulottuu syvälle basaalikerrokseen, jolloin endometriumin paraneminen häiriintyy tai estyy kokonaan. (18)

**Kohtukiinnikkeiden** hoito on hysteroskooppinen kiinnikkeiden avaus. Abdominaa-

lisesti tehty kaikukuvaus toimenpiteen aikana auttaa anatomian hahmottamisessa. Meta-analyyssissa tehokkaimmiksi kiinnikemuodostusta estäviksi aineiksi ovat osoittautuneet hyaluronihappoa sisältävät geelit (18). Kiinnikkeiden uusiutumista on yritetty estää myös asettamalla kohtuun toimenpiteen jälkeen kierukka (tai ballonki tai katetri) ja aloittamalla potilaalle hormonihoito normaalin endometriumin palauttamiseksi. Tutkimusasetelmassa tästä ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan hyötyä kiinnikkeiden estossa.

Keskivaikeiden ja vaikeiden kohtukiinnikkeiden uusiutumisriski on suuri (jopa 50 %). Hankalassa kiinniketilanteessa suositellaan kontrollihysteroskopiaa 1-2 kuukauden kuluttua. Ajan kuluessa kohtukiinnikkeiden uusiutumisen riski vähenee ja parantunut endometrium toimii luonnollisena esteenä kiinnikkeiden muodostumiselle (19).

Tutkimusten mukaan kohtukiinnikkeiden avaamisen jälkeen raskausosuudet ovat 58–65 % lievässä, 30–22 % keskivaikeassa ja 14–33 % hankalassa kiinnikemuodostuksessa (20). Näissä raskauksissa keskenmenon ja ennenaikaisen synnytyksen riski on suurentunut, istukan kiinnittymisen ongelmia esiintyy enemmän ja obstetristen komplikaatioiden riski on suurentunut. Raskautta kohtukiinnikkeiden jälkeen täytyykin pitää riskiraskautena.

**Ohut endometrium** näyttää kaikukuvauksessa epäoptimaaliselta koeputkihedelmoitystimulaation aikana, on perusteltua pakastaa kaikki mahdollisesti saatavat alkiot. Pakastealkiosirto voidaan toteuttaa luonnolliseen tai stimuloituun luonnolliseen kiertoon tai hormonaaliseen kiertoon. Stimuloidussa kierrossa luteinisoivan hormonin lisän on todettu joissain pienissä tutkimuksissa lisäävän endometriumin paksuutta. Hormonaalisessa kierrossa voidaan yrittää lisätä estrogeenin määrää, pidentää vaikutusaikaa tai kokeilla eri antoreittä. (21)

Ohuen endometriumin hoidoksi on esitetty ja kokeiltu monia hoitoja. Kaikki nämä hoidot ovat toistaiseksi kokeellisia. Kohdun verenkiertoa on yritetty parantaa asetyylisalisyylihapolla, sildenafililla ja E-vitamiinilla. Varsin yleisesti käytetään myös granulosityttikasvutekijää ja PRP:tä (platelet-rich plasma). Tutkimuksissa

### **Ydinasiat**

- ▶ Myooman koolla ja sijainnilla suhteessa kohtuonteloon on vaikutusta raskaudesta nastuseeseen.
- ▶ Myoomien ja polyypin poistoa tulee harkita lapsettomuuspotilailla.
- ▶ Adenomyoosi voi aiheuttaa keskenmenoja ja heikentää raskaustuloksia.
- ▶ Jos potilaalla on anamneesissa kohtutoumenpiteitä, tulee kohdunsisäisten kiinnikkeiden mahdollisuus pitää mielessä.
- ▶ Ohuen endometriumin hoito lapsettomuuspotilailla on vaikeaa.

kaikilla edellä mainituilla on nähty jonkinasteinen parannus endometriumin kasvussa, mutta tulokset eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Tutkimukset aiheesta ovat siis toistaiseksi riittämättömiä (21). Myös kantasolusiirtotekniikat voivat tarjota tulevaisuudessa lupaavan vaihtoehdon potilaille, joilla ongelmana on endometriumin atrofia ja basaalikerroksen vaurio. Erityisesti tarvittaisiin tutkimusnäyttöä siitä, parantavatko nämä hoidot raskaustuloksia eli synnytyksen todennäköisyyttä.

### **Lopuksi**

Raskauden todennäköisyys lapsettomuushoidoissa yhtä alkionsiirtoa kohti on alle 50 %. Tulokset paranevat selvästi alkiodiagnostiikan jälkeen, jos siirretään vain euploidisiksi tutkituja alkioita. Silloinkin, kun kyseessä on kohtuperäinen lapsettomuus, raskaustulokset korreloivat aina naisen ikään ja alkoiden lukumää-

rään. Jos hoidossa käytetään lahja-alkioita tai lahjamunasoluilla tehtyjä alkioita, kohtutekijän merkitys ja sen hoitaminen korostuu.

Koeputkivedelmöityshoidot ovat sekä henkisesti, fyysisesti että taloudellisesti raskas prosessi. Jokainen alkionsiirto on mahdollisuus, joka tulee hyödyntää maksimaalisesti. Jotta yhtä alkionsiirtoa kohden kaikki olosuhteet olisivat optimaaliset implantaatiota ja raskauden alkua ajatellen, näyttäisi ainakin polyypin ja kohdun limakalvonalaisten myoomien poisto perustellulta. Hysteroskooppinen resektio on erityisesti kokeneen tekijän suorittamana turvallinen toimenpide, ja komplikaatioiden riski on pieni (0,95 %) (22). Puolet komplikaatioista liittyy sisäänmenovaiheeseen, johon tulee kiinnittää erityistä huolellisuutta. Kuitenkin myös kookkaiden intramuraalisten, endometriumin lähellä sijaitsevien myoomien vaikutusta potilaan mahdollisuuteen tulla raskaaksi täytyy pohtia ennen kuin resurssit koeputkivedelmöityshoitojen suhteen on käytetty. Kaiku-kuvausdiagnostiikkaan polyypin, myoomien, adenomyoosin sekä kiinnikkeiden osalta tulee kiinnittää entistä tarkempaa huomiota niin ensikäynnillä kuin myös myöhemmissä vaiheissa hoitoa, jotta myös kohtuperäinen lapsettomuus tulee diagnosoiduksi ja mahdollisuuksien mukaan hoidetuksi. ■

**NOORA KAARTINEN LT**

**MARI KÄRKI LL**

Tays Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikka

**VASTUUTOIMITTAJA**

Hanna Savolainen-Peltonen

**SIDONNAISUUDET**

Noora Kaartinen: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Ferring, Merck), kongressin tai seminaari (Merck), luottamustoimet (SGY:n alaisen Reproendo-pienryhmän puheenjohtajuus)

Mari Kärki: Ei sidonnaisuuksia

## KIRJALLISUUTTA

1. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, ym. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–7.
2. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 2009;91:1215–23.
3. Bosteels J, Wessel S van, Weyers S, ym. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev* 2018. DOI:10.1002/14651858.CD009461.pub4/full.
4. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, ym. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2010;25:418–29.
5. Yan L, Yu Q, Zhang YN, ym. Effect of type 3 intramural fibroids on in vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*, julkaistu verkossa 28.3.2018. DOI:10.1016/j.fertnstert.2018.01.007.
6. Bulletti C, Ziegler D, Levi Setti P, ym. Myomas, pregnancy outcome, and in vitro fertilization. *Ann N Y Acad Sci* 2004;1034:84–92.
7. Removal of myomas in asymptomatic patients to improve fertility and/or reduce miscarriage rate: a guideline. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2017;108:416–25.
8. Stamatellos I, Apostolides A, Stamatopoulos P, ym. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy depending on the size or number of the polyps. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:395–9.
9. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, ym. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. *Hum Reprod* 2005;20:1632–5.
10. Vaduva CC, Constantinescu C, Serbanescu M, ym. The association between endometrial polyps, chronic endometritis, and IVF outcomes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2023;27:8895–904.
11. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril* 2011;95:2690–2.
12. Bougie O, Randle E, Thurston J, ym. Guideline no. 447: diagnosis and management of endometrial polyps. *JOGC* 2024;46:102402.
13. Abu Hashim H, Elaraby S, Fouda AA, ym. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: a cross-sectional study. *Reprod Biomed Online* 2020;40:842–50.
14. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, ym. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2014;29:964–77.
15. Stanekova V, Woodman RJ, Tremellen K. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis. *Hum Reprod Open* 2018;2018:hoy011.
16. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2017. DOI:10.1016/j.fertnstert.2017.06.025.
17. Liang Z, Yin M, Ma M, ym. Effect of pretreatment with a levonorgestrel-releasing intrauterine system on IVF and vitrified-warmed embryo transfer outcomes in women with adenomyosis. *Reprod Biomed Online* 2019;39:111–8.
18. Lee WL, Liu CH, Cheng M, ym. Focus on the primary prevention of intrauterine adhesions: current concept and vision. *Int J Mol Sci* 2021;22:5175.
19. Conforti A, Alviggi C, Mollo A, ym. The management of Asherman syndrome: a review of literature. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11:118.
20. Weng XL, Xie X, Liu CB, ym. Postoperative reproductive results of infertile patients with intrauterine adhesions: A retrospective analysis. *J Int Med Res* 2022;50:3000605221119664.
21. Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, ym. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review. *J Assist Reprod Genet* 2019;36:2217–31.
22. Jansen FW, Vredevoogd CB, van Ulzen K, ym. Complications of hysteroscopy: a prospective, multicenter study. *Obstet Gynecol* 2000;96:266–70.
23. Suvitie P, Perheentupa A. Myoomat ja hedelmällisyyks. *Duodecim* 2011;127:1848–5.