

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADENOMİYOZİSİN SEBEP OLDUĞU DOKU SERTLİĞİ DEĞİŞİMLERİNİN
IN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARINA ETKİSİNİN ELASTOGRAFİK
ULTRASONOGRAFİ İLE İNCELENMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. UMUT AZİZ GÖKSEL

TEZ DANIŞMANI

Op. Dr. Mert YEŞİLADALI

ARAŞTIRMA YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Necip Erkut ATTAR

İstanbul-2024

ONAY

Kurum : Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Program : Kadın Hastalıkları ve Doğum İhtisası
Tez Başlığı : ADENOMİYOZİSİN SEBEP OLDUĞU DOKU SERTLİĞİ DEĞİŞİMLERİNİN IN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARINA ETKİSİNİN ELASTOGRAFİK ULTRASONOGRAFİ İLE İNCELENMESİ
Tez Sahibi : Umut Aziz Göksel
Sınav Tarihi :

Bu çalışma jürimiz tarafından kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir

	Unvanı, Adı-Soyadı (Kurumu)	İmza
Jüri Başkanı:		
Tez danışmanı:		
Üye:		
Üye:		
Üye:		

ONAY

Bu tez Yeditepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu'nun 22/04/2024 tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

İmza

Unvanı, Adı Soyadı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: 22.04.2024

İmza:

Adı Soyadı: Umut Aziz Göksel

İTHAF

Bu tez, benden emeklerini esirgemeyen herkese ithaf edilmiştir.



TEŞEKKÜR

Saygıdeğer Prof. Dr. Necip Erkut Attar ve Op. Dr. Mert Yeşiladalı hocalarıma bu tezde ve Yeditepe Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nün tümüne, 4,5 yıllık asistanlık hayatımda verdikleri destek ve katkılardan, aktardıkları tecrübeler ve bahsettikleri tüm bilgiler için en içten minnettarlığımı sunarım.

İhtisas sürem boyunca üzerimde emeği geçen Prof. Dr. Rukset Attar, Prof. Dr. Gazi Yıldırım, Prof. Dr. Orhan Ünal, Prof. Dr. Mustafa Başbuğ, Op. Dr. Melis Gökçe Koçer Yazıcı, Op. Dr. Zeynep Utkan Korun, Op. Dr. Yosun Görkem Zeybek, Op. Dr. Tanju Demirören, Op. Dr. Yeşim Yeşilkaya hocalarıma teşekkürlerimi, sevgi ve saygılarımı sunarım.

Aileme ve dostlarıma sevgi, anlayış ve sağladıkları destekler için canı gönülden teşekkür ederim. Sevgili Hauwa Sabo'ya verdiği tüm destekler için tüm sevgimi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ONAY	iii
BEYAN	iv
İTHAF	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
RESİM LİSTESİ	xi
KISALTIMA LİSTESİ	xii
ÖZET (İngilizce)	xiii
ÖZET (Türkçe)	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1 Çalışma Arka Planı	1
1.1.1 Adenomyozis Patofizyolojisi	2
1.1.2 Adenomyozis Risk Faktörleri	2
1.1.3 Adenomyozis Semptomları	3
1.2 Elastografik Ultrasonografi	3
1.3 In Vitro Fertilizasyon	4
1.3.1 In Vitro Fertilizasyon ve Adenomyoz	4
1.4 Araştırma Problemi	4
1.5 Araştırmanın Gerekçesi	5
1.6 Araştırma Önemi	5

1.7 Amaç	5
1.8 Hedefler	5
1.9 Hipotez	5
2.1 Adenomyoziste Tanısal Yöntemler	6
2.1.1. Adenomyozis ve Transvajinal Ultrasonografi	6
2.1.2. Adenomyozis ve Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
2.1.3. Adenomyozis ve Histeroskopi	7
2.1.4. Adenomyozis ve Histopatolojik Tanı	8
2.1.5. Adenomyozisin Görüntüleme Yöntemleri ile Sınıflandırılması	9
2.2 Doku Sertliği ve Elastografinin Fiziksel Özellikleri	10
2.3 Elastografik Ultrasonografi	11
2.3.1 Strain Wave Elastografi	12
2.4 İnfertilite Tanımı	12
2.5 In Vitro Fertilizasyon Tedavi Protokolleri	13
2.5.1 Antagonist Protokol	13
2.5.2 Uzun Protokol	13
2.5.3 ‘Mikro doz’ Protokol	14
2.5.4 Endometriyal Hazırlık Protokolleri	14
2.6 In Vitro Fertilizasyon Başarı Şansını Etkileyen Faktörler	15
2.6.1 Yaş	15
2.6.2 Endometriyozis	16
2.6.3 Uterus Patolojileri	17
2.6.4 Embriyo Kalitesi	19
2.6.5 Endometriyal Reseptivite	20

2.6.6 Hidrosalpenks	20
2.6.7 Otoimmün Hastalıklar	20
2.6.8 Polikistik Over Sendromu	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1 Çalışma Dizaynı, Örneklem Büyüklüğü ve Seçimi	22
3.2 Yöntem	22
3.3 İstatistiki Analiz	23
4. BULGULAR	25
4.1 Tanımlayıcı Analizler	25
4.2 Normallik Testleri	27
4.3 Vaka ve Kontrol Grubu Arasında Gerinim Oranı	30
4.4 Gerinim Oranı ve Gebelik	31
4.5 Yaş ve Gerinim Oranı	32
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	33
5.1 Tartışma	33
5.2 Sonuç	37
6. KAYNAKLAR	38
7. EKLER	50
7.1 ETİK KURUL ONAYI	50
8. ÖZGEÇMİŞ	51

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Adenomyozisin patolojik tanısal kriterleri	8
Tablo 2.2 Adenomyozisin görüntüleme yöntemleri ile sınıflandırması	9
Tablo 4.1 Hastaların yaş, vücut kitle endeksi (VKİ) ve gerinim oranlarına dair sonuçlar	25
Tablo 4.2 Sigara kullanımı ve klinik gebelik oranları	26
Tablo 4.3 Vaka ve kontrol gruplarındaki gebelik oranları	26
Tablo 4.4 Vaka ve kontrol gruplarında gerinim oranı değerlerinin normal dağılım açısından değerlendirilmesi	27
Tablo 4.5 Yaş ve Gerinim Oranı arasındaki korelasyon	32

RESİM LİSTESİ

Resim 2. 1 MUSA kriterleri	6
Resim 2. 2 Elastik modüller	10
Resim 2.3 Elastografi yöntemlerinin sınıflandırılması	11
Resim 2. 4 Farklı yaş gruplarında IVF tedavisi sonuçları	15
Resim 2. 5 Endometriyozis evreleri	17
Resim 2.6 Gardner'in blastokist evreleme sistemi	19
Resim 4. 1 Kontrol grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren Q-Q Grafığı	28
Resim 4. 2 Vaka grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren Q-Q Grafığı	28
Resim 4. 3 Kontrol grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren eğilimden arındırılmış Q-Q grafiği	29
Resim 4. 4 Vaka grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren eğilimden arındırılmış Q-Q grafiği	29
Resim 4. 5 Vaka ve kontrol grubu gerinim oranlarının karşılaştırılması	30
Resim 4. 6 Klinik gebelik elde edilen ve edilmeyen IVF hastalarında gerinim oranlarının karşılaştırılması	31

KISALTMA LİSTESİ

AMH	Anti-Müllerian Hormon
BhCG	Beta İnsan Koriyonik Gonadotropini
E2	Östradiol
FSH	Folikül Stimulan Hormon
GnRH	Gonadotropin Salgılayıcı Hormon
ICSI	İntrasitoplazmik Sperm Enjeksiyonu
IVF	İn Vitro Fertilizasyon
LH	Lüteinizan Hormon
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
MUSA	Morphologic Uterus Sonographic Assessment
OR	Olasılık Oranı
PKOS	Polikistik Over Sendromu
TSH	Tiroit Stimulan Hormon
TVUSG	Transvajinal Ultrasonografi
VKİ	Vücut Kitle Endeksi
YÜT	Yardımcı Üreme Teknikleri

ABSTRACT

Göksel, U. A. (2024). Investigation of Tissue Stiffness Changes Caused by Adenomyosis with Elastographic Ultrasonography and Their Effects on In Vitro Fertilization Treatment. Yeditepe University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Dissertation Thesis, İstanbul.

Adenomyosis is a pathology seen in women of late reproductive age and causes problems that significantly affect women's lives, such as abnormal uterine bleeding, infertility, and pelvic pain. Uteri with adenomyosis foci change in terms of tissue stiffness. Thanks to elastographic examinations, data on uterine tissue stiffness can be evaluated objectively. There are studies on the effect of adenomyosis on In Vitro Fertilization (IVF) results and its association with infertility, but there is not enough data on the effect of tissue stiffness changes observed in adenomyosis foci on In Vitro Fertilization results. Our study is a retrospective case-control study conducted on female patients with adenomyosis or healthy uterus who are undergoing IVF treatment at Yeditepe University Kozyatağı Hospital In Vitro Fertilization Clinic. The data was obtained from the files of patients aged 21-48 who applied to Yeditepe University Kozyatağı Hospital In Vitro Fertilization Clinic between March and December 2023. The aim of the study was to reveal the differences in strain-wave elastography between women with adenomyosis and a healthy uterus, to compare the obtained strain rate values with pregnancy, and to understand whether age influences the strain rate. The data obtained were analyzed with SPSS version 22 and a p value <0.05 was considered statistically significant.

Cross-tabulation was performed with case and control group clinical pregnancy outcomes and an odds ratio (OR) of 0.625 was obtained. This value indicates that the possibility of pregnancy is lower in the presence of adenomyosis. When compared through the Mann-Whitney U test in terms of the strain rate of the adenomyosis and control groups, the p value was 0.811 and no significant difference was observed. Again, in the strain rate and pregnancy comparison made with the Mann Whitney U test, no significant difference was observed in terms of tissue stiffness between patients who achieved pregnancy and those who did not ($p=0.098$). Finally, the age versus strain ratio was evaluated by Pearson Correlation analysis to see if age had any confounding effects on the results, however, no correlations were found.

ÖZET

Göksel, U. A. (2024). Adenomyozisin Sebep Olduğu Doku Sertliği Değişimlerinin In Vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisinin Elastografik Ultrasonografi İle İncelenmesi. Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, İstanbul.

Adenomyozis, geç reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen, anormal uterus kanaması, infertilite ve pelvik ağrı gibi kadın hayatını önemli derecede etkileyen sorunlara yol açan bir patolojidir. Adenomyozis odakları bulunan uteruslar, doku sertliği açısından değişime uğramaktadırlar. Elastografik incelemeler sayesinde, uterus doku sertliğine dair veriler, objektif olarak değerlendirilebilir. Adenomyozisin in vitro fertilizasyon (IVF) sonuçlarına etkisi ve infertilite ile birlikteliğine dair araştırmalar mevcuttur, ancak adenomyozis odaklarında izlenen doku sertliği değişimlerinin, in vitro fertilizasyon sonuçlarına etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamız, ‘Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Tüp Bebek Kliniği’nde IVF tedavisi görmekte olan, adenomyozis bulunan veya sağlıklı uterusu sahip kadın hastalar üzerinde yapılmış retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Veriler, Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Tüp Bebek Kliniği’ne 2023 yılı Mart ve Aralık ayları arasında başvuru yapmış olan 21-48 yaşa aralığındaki hastaların dosyalarından elde edilmiştir. Çalışmada adenomyozis ile sağlıklı uterusu sahip kadınlar arasında strain-wave elastografi farklılıklarını ortaya çıkarmak, elde edilen gerinim oranı değerlerini gebelik ile kıyaslamak ve yaşın gerinim oranına etkisi olup olmadığını anlamak hedeflenmiştir. Alınan veriler SPSS versiyon 22 ile analiz edilmiştir ve p değeri <0,05 istatistiksel anlamlı kabul edilmiştir.

Vaka ve kontrol grubu klinik gebelik sonuçları ile çapraz tablolama yapılmıştır ve 0,625 olasılık oranı (OR) elde edilmiştir. Bu değer adenomyozis varlığında gebelik elde etme olasılığının daha düşük olduğunu ifade etmektedir. Adenomyozis ve kontrol grubu gerinim oranı açısından Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldığında p değeri 0,811 olarak sonuçlanmış ve anlamlı bir fark görülmemiştir. Yine Mann Whitney U testi ile yapılan gerinim oranı ve gebelik kıyaslamasında gebelik elde eden ve edemeyen hastalar arasında doku sertliği açısından anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,098). Son olarak yaş ile gerinim oranı, yaşın sonuçlar üzerinde herhangi bir karışıklık yaratıcı etkisi olup

olmadığını görmek için Pearson Korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Ancak herhangi bir korelasyon bulunamamıştır.



ADENOMİYOZİSİN SEBEP OLDUĞU DOKU SERTLİĞİ DEĞİŞİMLERİNİN IN VİTRO FERTİLİZASYON SONUÇLARINA ETKİSİNİN ELASTOGRAFİK ULTRASONOGRAFİ İLE İNCELENMESİ

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1 Çalışma Arka Planı

Adenomyozis, geç reproduktif çağıdaki kadınlarda görülen bir hastalıktır. Adenomyozis patogenezi tam olarak bilinmemektedir. ¹ Adenomyozis bulunan uterus; endometriyal gland ve stromanın miyometriyal doku içerisinde bulunması ile karakterizedir. Adenomyozis, kadın hayatını önemli ölçüde etkileyen birçok komorbiditeye eşlik etmektedir. Bunlar arasında; anormal uterus kanaması, infertilite ve pelvik ağrı en başta gelmektedir. Sonografik görüntülemeye kaydedilen ilerlemeler; adenomyozisi, histerektomi sonrası histopatolojik inceleme ile tanı konulan bir patoloji olmaktan çıkarmaktadır. ² Adenomyozis odakları bulunan uteruslar, doku sertliği açısından değişime uğramaktadırlar. ³ Elastografik incelemeler sayesinde, uterus sertliğine dair veriler, objektif olarak, sayısal değerler ile değerlendirilebilir. Elastografi, doku sertliğini kantitatif olarak değerlendiren bir sonografik uygulamadır. ⁴

Yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ve in vitro fertilizasyon (IVF) infertilite tedavisinde oldukça yaygınlaşmıştır. Günümüzde detaylı sonografik görüntüleme imkânı, IVF tedavisi alan hastalarda adenomyozis saptama şansını arttırmaktadır. ⁵ Dolayısıyla adenomyozis, artık yalnızca patoloji örneklerine konulan bir tanı değil, gebelik isteği olan kadının bir sorunu haline gelmiştir. Adenomyozis sonografik bulgularının IVF sonuçlarına etkisi, farklı çalışmalarca değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında negatif IVF sonuçlarında artış gözlenirken, bazılarında kontrol grupları ile fark bulunmamıştır. ^{6,7} Elastografik incelemeler, adenomyozis bulunan uterusu sahip kadınların IVF sonuçlarına dair objektif çıkarımlar yapmanın önünü açmaktadır.

1.1.1 Adenomyozis Patofizyolojisi

Adenomyozis, tüm uterusu veya önemli bir kısmını etkileyebileceği gibi (yaygın/diffüz adenomyozis), lokalize nodüler odaklar halinde (fokal adenomyozis) de izlenebilir. Histerektomi spesimenleri incelendiğinde; uterus genellikle globüler olarak genişlemiş, yüzeyi yumuşak, kırmızı ve pürüzsüz izlenmektedir. Miyometriyum incelendiğinde ise makroskopik olarak süngerimsi, fokal hemoraji alanları izlenir. ⁸ Adenomyozis patofizyolojisine dair en yaygın teori; endometriyumun bazal tabakasının, miyometriyuma doğru invazyonudur. Bu tabaka, menstrüel siklus esnasında sekretuar değişimlere uğramadığı için, odaklar içerisinde kanama minimaldir. Bu bilgilere ek olarak, sağlıklı uteruslarda bile endometriyumun, miyometriyuma yüzeysel invazyonu izlenebilmektedir. ⁹ Bu invazyonun esas sebebi bilinmemektedir. Adenomyozis bulunan dokular, östrojen ve progesterona duyarlıdır. ¹⁰ Buna kanıt olarak, adenomyozisin reproduktif çağda daha sık izlenmesi ve postmenapozal dönemde semptomların gerilemesi gösterilebilir. ¹¹ Adenomyozis patofizyolojisini açıklayan bir diğer teori ise, Müllerial pluripotent hücrelerin metaplastik transformasyonudur. ¹

1.1.2 Adenomyozis Risk Faktörleri

Hastalığın risk faktörleri arasında parite ve yaş en başta gelmektedir. ¹² Olguların %90'ı doğum yapmış ve %80'i 40-50 yaşlar arasındadır. ¹³ Diğer risk faktörleri geçirilmiş uterus cerrahisi, sigara kullanımı ve ilaç kullanımınıdır. Endometriyal-miyometriyal birleşim noktasını bozan tüm cerrahiler teorik olarak adenomyozise yol açabilir. Örneğin dilatasyon ve küretaj yapılmış olan hastalarda adenomyozis daha sık izlenmiştir. ¹⁴ Bu verilere rağmen, sezaryen yapılmış hastalarda adenomyozis artmadığı yönünde çalışmalar mevcuttur. ¹⁵ Sigara kullanımı ile adenomyozis ilişkisi tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda kontrol grupları ile kıyaslandığında adenomyozis grubunda daha çok sigara içiciliği izlenirken, ¹⁶ diğerlerinde sigara kullananlarda adenomyozis görülme olasılığı daha düşük izlenmiştir. ¹⁷ Bu durum, sigara içen hastalarda östrojen seviyelerinin daha düşük olması ile açıklanabilir. Son olarak meme kanseri tedavisinde kullanılan seçici östrojen reseptör modülatörü Tamoksifen, adenomyozis olgularında artışa sebep olabilmektedir. Meme dokusunda anti östrojenik etki gösteren Tamoksifen, endometriyal dokuda agonistik etkiye sahiptir. ¹⁸

1.1.3 Adenomyozis Semptomları

Şiddetli menstrüel kanama ve dismenore gibi menstrüasyon ilişkili semptomlar sıklıkla. Bazı hastalarda ise, disparoni izlenmektedir. Şikayetlerin şiddeti, miyometriyuma olan invazyonun miktarı ile doğru orantılıdır. ¹⁴ Adenomyozis ile subfertilite ilişkisi tartışmalı bir konudur. Ancak miyometriyum içerisine yerleşmiş endometriyal odaklar, inflamasyonu artırarak histolojik değişimlere yol açmaktadır. Sonuç olarak anormal desidualizasyon ve bozulmuş plasantasyon riski artmaktadır. Ayrıca normal miyometriyum yapısının bozulması ile; uterusun peristaltizminin bozulması, sperm transportunda aksamalar ve embriyo implantasyon kusurları, teorik olarak mümkün gözükmektedir. ¹⁹

1.2 Elastografik Ultrasonografi

Fizik muayenenin esaslarından olan palpasyon, tıp tarihi boyunca, patolojilere dair bilgi edinmek amacıyla hekimlerin en çok kullandığı yöntem olmuştur. Palpasyon; dokuların büyüklüğü, yüzeyi, hareketliliği ve sertliğine dair bilgi vermektedir. Doku sertliği, dokunun histolojik yapısına ve mevcut patolojiye göre değişim gösterebilmektedir. Örneğin fibrozis, inflamasyon ve neovaskülarizasyon farklı sertliklere sahip olacaktır. Ultrasonografik elastografi tam da bu özelliği araştırmada yardımcı bir araçtır. ²⁰ Elastografinin literatürdeki ilk örneği, Ophir ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yayınlanmıştır. ²¹ Elastografik uygulamalar, karaciğer, böbrek, meme dokusu, prostat, tiroit, pankreas ve dalakta kullanılmaktadır. ²⁰ Elastografi konusundaki deneyim arttıkça, uterus ve servikal doku patolojilerinde de araştırmalara başlanılmıştır. ²²

Elastografik sonografi kaynağa göre veya süreye göre sınıflandırılmıştır. Kaynağa göre sınıflama statik, kuazi-statik ve dinamik olarak ayrılır. ²³ Statik ve kuazi-statik elastografi veya strain-elastografi, doku sertliğini uygulanan strese karşı oluşan gerinime bağlı olarak hesaplar. ²⁴ Dinamik elastografi veya 'shear-wave görüntüleme' ultrason probunun saçtığı ultrason dalgalarının dokulardan geçerken onlara dik oluşan enine dalgalar üzerinden doku sertliğinin belirlendiği yöntemdir. ²³

1.3.1 In Vitro Fertilizasyon

İlk defa 1978 yılında İngiltere’de, normal bir menstrüel siklus sonrasında laparoskopik olarak toplanan preovulatar oosit, laboratuvar ortamında fertilize edilip uterusu transfer edilmiş ve ilk IVF doğum gerçekleşmiştir. ²⁵ İlerleyen yıllarda ise, Amerika Birleşik Devletleri’nde, kontrollü ovaryan folikül stimülasyonu ile başarılı IVF işlemleri gerçekleştirilmiştir. ²⁶ Günümüzde infertilite tedavisinde IVF, oldukça yaygın bir uygulama haline gelmiştir ve klasik olarak kontrollü over hiperstimülasyonunu takiben oositlerin transvajinal yolla toplanması, in vitro ortamda fertilize edilmesi ve daha sonra uygun hale geldiğinde intrauterin transferi olarak özetlenebilir. ²⁷

1.3.2 IVF ve Adenomyozis

Adenomyozis ve IVF başarısı farklı çalışmalarda ele alınmıştır. Vercellini ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde adenomyozis, IVF sonrası gebelik şansında %28 azalma ile ilişkili bulunmuştur. ²⁸ Yapılan diğer meta analizlerde de benzer şekilde başarısızlıklarda yükselme izlenmektedir. Bu durum embriyo implantasyonunda azalma, erken gebelik kaybı riskinde artış ve sonuç olarak, canlı doğum oranlarında düşüş olarak ortaya çıkmaktadır. ²⁹

1.4 Araştırma Problemi

Adenomyozis miyometriyal dokuyu etkileyen, geç reproduktif çağıdaki kadınlarda izlenen bir hastalıktır. ³⁰ Şiddetli ve/veya anormal kanamalara yol açabildiği gibi, pelvik ağrı ve subfertilite ile de ilişkili bulunmuştur. ³¹ Adenomyozisin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, en yaygın kabul edilen teorilerden biri, endometriyal-miyometriyal kesişimin bozulması ve miyometriyuma endometriyal invazyon gerçekleşmesidir. ⁹ Bu durum miyometriyal alanda farklı doku sertliklerine sahip odaklar (fokal adenomyozis) veya tüm miyometriyumda (diffüz adenomyozis) görülen bir değişim olarak izlenmektedir. ⁸

Adenomyozisin IVF sonuçlarına etkisi ve infertilite ile birlikteliğine dair araştırmalar mevcuttur. ^{28,29} Ancak adenomyozis odaklarında görülen doku sertliği değişimlerinin, IVF sonuçlarına etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır.

1.5 Araştırmanın Gerekçesi

Adenomyozis; uterusun miyometriyum tabakasının endometriyal odaklar ile invaze olması ile doku sertliğinin değişime uğradığı bir patolojidir. ³ Adenomyozisin fertilité üzerine etkisi, IVF tedavisi sırasındaki implantasyon sonuçlarına etki etmektedir. ²⁸ Adenomyozisin potansiyel olarak yaratabileceği subfertilite ve implantasyon başarı insidansındaki düşüşler, doku sertliğinin IVF sonuçlarını nasıl etkilediğini araştıran ileri çalışmaları gerekli kılmaktadır.

1.6 Araştırma Önemi

Bu çalışma ile adenomyozisin sebep olduğu uterin doku sertliğindeki değişimlerin, elastografik sonografi kullanılarak IVF başarısı ile ilişkisine ışık tutulacaktır.

1.7 Amaç

Bu çalışmanın amacı, adenomyozis olgularında görülen doku sertliği değişimlerinin elastografi yöntemi ile değerlendirilmesi ve bu değişimlerin IVF sonuçlarıyla ilişkisini incelemektir.

1.8 Hedefler

- i. Adenomyozis bulunan ve patoloji izlenmeyen uteruslar arasındaki 'strain-wave' elastografik farklılıkların değerlendirilmesi
- ii. Adenomyozis sebebiyle görülen doku sertliğinin, IVF sonuçları ile ilişkisinin değerlendirilmesi

1.9 Hipotez

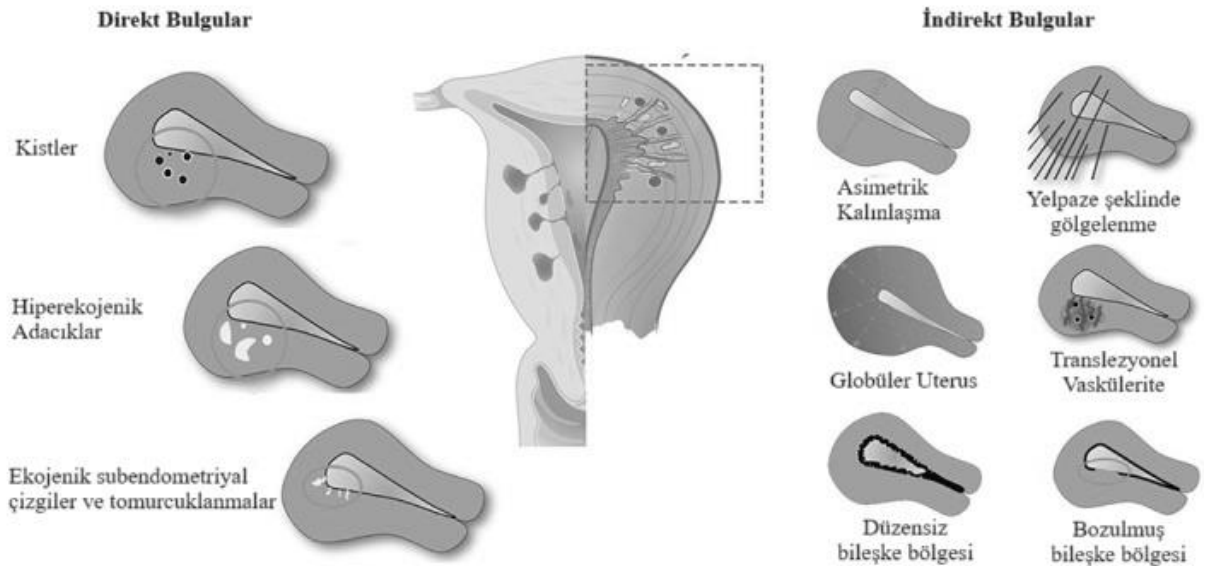
Adenomyozise bağlı doku sertliği değişimlerinin IVF sonuçlarına belirgin etkisi vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Adenomyozis ve Tanısal Yöntemler

2.1.1. Adenomyozis ve Transvajinal Ultrasonografi

Adenomyozis tanısında ulaşımı en kolay ve en yaygın kullanımda olan tanı aracı transvajinal ultrasonografidir (TV-USG). Adenomyozisin sonografik bulguları, alışkın olmayan gözler için tanınması güç olabilir. Rasmussen ve arkadaşları³² adenomyozisin tutulum bölgesine göre üç grupta sınıflandırmıştır; 'miyometriyum-içi adenomyozis', bileşke bölgesinin 'dişli' görünümde olduğu 'bileşke bölgesi hastalığı' ve 'lineer bileşke bölgesi'. 2015 yılında tanımlanan ve daha sonra yenilenen MUSA kriterleri^{33,34} ise adenomyozis tanısında daha kesin sonuçlar elde edilmesini hedeflemiştir. Adenomyozis



Resim 2. 2: MUSA kriterleri.^{33,34}

bulunan uterus genellikle globüler olarak büyümüş izlenmektedir. Uterus midsagittal planda incelendiğinde endometriyumun her iki tarafındaki miyometriyal kalınlıklar farklı izlenmektedir, yani asimetrik duvar kalınlaşması mevcuttur. Miyometriyum içerisinde kistik yapılar, hiperekoik adacıklar, lezyon içi vaskülerite artışı ve miyometriyum üzerinde yelpaze şeklinde gölgelenme izlenebilir. Endometriyum-miyometriyum bileşkesi ise bir başka dikkat edilmesi gerek alandır. Bu alanın kesintiye uğraması veya belirsizleşmesi adenomyozis lehine bir bulgu olabilir. Son olarak subendometriyal çizgisel lezyonlar ve tomurcuklanmalar görülebilir.

2.1.2. Adenomyozis ve Manyetik Rezonans Görüntüleme

TVUSG'nin yetersiz kaldığı durumlarda veya eş zamanlı bulunan fibroidler görüntüyü bozduğu takdirde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tanıda yardımcı olmaktadır. Sagittal, koronal ve transvers planlarda kesitsel görüntüleme imkânı ile MRG, pelvik anatomiye dair net görüntüler sağlamaktadır. Manyetik rezonans görüntülemeyi en çok kısıtlayan etken maliyeti ve yaygın olarak bulunmamasıdır, dolayısıyla transvajinal ultrasonografinin ardından ikincil bir görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır.³⁵ Günümüzde halen MRG ile adenomyozis tanısı üzerinde kararlaştırılmış net kriterler yoktur. Ancak bulgular direkt ve indirekt olarak ikiye ayrılabilir. Direkt bulgular; miyometriyum içerisinde, ektopik endometriyal stromal ve/veya glandüler dokunun 2-9 mm büyüklüğünde kistik odaklar olarak izlenmesidir.³⁶ İndirekt bulgular ise endometriyal-miyometriyal bileşke kalınlığı ilişkilidir. Endometriyum hiperintens izlenirken bu bileşke hipointens izlenmektedir ve bu şekilde ayırt edilirler. Endometriyal-miyometriyal bileşkenin 12 mm'den büyük olduğu durumlar adenomyozisin MRG'de indirekt bulgusu olarak değerlendirilmektedir.³⁶ MRG ve TVUSG'nin sensitivite ve spesifisiteyi sırasıyla %77 ve %89 (MRG) ve %72 ve %81'dir (TVUSG).³⁷ Ancak MRG daha az kullanıcı bağımlıdır ve tanı koymada daha objektiftir.³⁸ Ek olarak endometriyal-miyometriyal bileşkenin 8 mm'den küçük olduğu durumlar adenomyozisi dışlar ve en kalın yerinin total miyometriyuma oranı %40'ın üzerindeyse tanı koydurur.³⁹

2.1.3. Adenomyozis ve Histeroskopi

Histeroskopi, endometriyal kaviteyi direkt olarak görüntülemeyi sağlayan ve tanının yanında tedavi olanağı da sağlayan, endoskopik bir yöntemdir. Adenomyozis her ne kadar miyometriyum ve endometriyal – miyometriyal bileşkeyi etkilese de histeroskopi ile seçilmiş vakalarda endometriyal kavitede adenomyozis düşündürülen bulgular izlenebilir.⁴⁰ Bu bulgular; endometriyum yüzeyinde küçük ve düzensiz açılmalar, belirgin hipervaskülarizasyon, 'çilek' görünümlü endometriyum, fibröz ve kistik görünümlü intrauterin lezyonlar⁴⁰ ve koyu mavi/kahverengi renkli hemorajik kistik lezyonlar olarak özetlenebilir.⁴¹ Histeroskopinin hem tanı hem de tedavi edici modalitesi, bu şekilde izlenen yüzeysel lezyonların rezektoskopik olarak eksizyonunu mümkün kılmaktadır. Ayrıca histeroskopi ile yapılan endometriyal ablasyon, adenomyozis sebepli anormal uterin kanamayı da kontrol altına almakta etkin bir yöntemdir.⁴²

2.1.4. Adenomyozis ve Histopatolojik Tanı

Adenomyozisin tanısında altın standart yöntem halen histopatolojik tanıdır. ⁴³ Günümüzde her ne kadar radyolojik görüntüleme yöntemlerinin çeşidi ve etkinliği artsa da histolojik tanıdan daha etkin bir yöntem henüz bulunmamaktadır. Patolojik bulgular makroskobik ve mikroskobik olarak ikiye ayrılabilir. ⁴⁴

Makroskobik olarak adenomyozis bulunan uterus, normalden büyük boyuttadır. Duvarlar arası kalınlıklar farklıdır. Uterus genellikle 280 gramdan fazla olmamakla birlikte, 12 haftalık cesamettedir. Vakaların yarısında adenomyozis dokusu uterusun arka duvarından gelişmektedir. Fibroidlerin aksine, adenomyoziste belirgin bir sınır yoktur. ⁴⁴ Adenomyozis hastalığı yalnızca difüz değil; fokal, fibrotik, elastik, sert nodüller olarak da izlenebilir. ⁴⁵

Adenomyozis odaklarının mikroskobik incelemelerinde, normal lokasyonunda olan endometriyumun bazal tabakasına benzer şekilde; yatay olarak yerleşmiş, glandüler doku mevcuttur. ⁴⁶ endometriyal bazal tabakaya benzer şekilde, adenomyozis dokusu da aktif değildir. ⁴⁷

TABLO 2.1	
Adenomyozisin patolojik tanısal kriterleri.	
Tanı Alanı	Özellikler
Mikroskobik görüntü alanı	>8 mm (2 düşük-güç alanı) >4 mm (1 düşük-güç alanı) >2,5 mm (Yarım düşük-güç alanı)
Uterus duvar kalınlığı	Toplam kalınlığın >1/3 Toplam kalınlığın >%25'i
Diğer histopatolojik bulgular	Endometriyum-miyometriyum arası normal sınır bozulmuş Normal yerleşimli bazal endometriyum ile direkt bağlantısı bulunan ektopik, sekresyon yapmayan bazal tip endometriyal doku

2.1.5. Adenomyozisin Görüntüleme Yöntemleri ile Sınıflandırılması

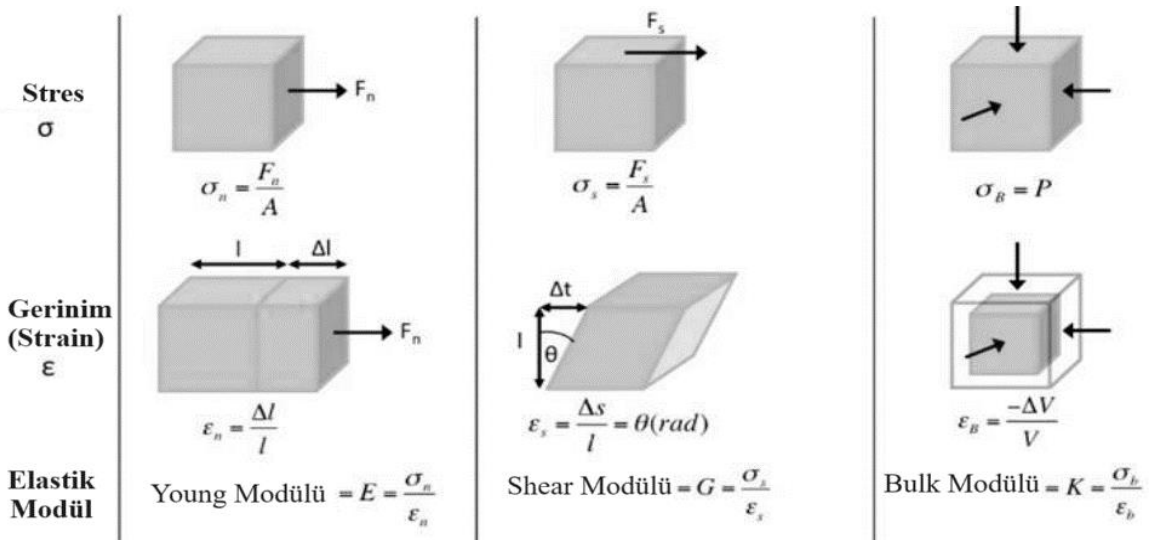
Tablo 2.2 adenomyozisin görüntüleme yöntemleri ile sınıflandırılmasını yapan çalışmalarını ve özelliklerini özetlemektedir.

TABLO 2.2			
Adenomyozisin görüntüleme yöntemleri ile sınıflandırılması.			
Yazar (Yıl)	Görüntüleme Yöntemi	Sınıflandırma	Özellikler
Kishi ve ark. (2012) ⁴⁸	MRG	1. İç 2. Dış 3. İntramural 4. Belirsiz	1. ve 2. tipler farklı patogenez, semptom ve şiddete sahiptir.
Van den Bosch ve ark. (2015) ³³ , Harmsen ve ark.'nın revizyonu (2022) ³⁴	TVUSG	Direkt bulgular: Kistler, hiperkojenik subendometriyal çizgiler ve tomurcuklar. İndirekt bulgular: Asimetrik kalınlaşma, globüler uterus, düzensiz bileşke bölgesi, yelpaze şeklinde gölgelenme, translezyonel vaskülerite, bozulmuş bileşke bölgesi	Standartlaşmış terminoloji oluşturulmuştur.
Bazot ve Darai (2018) ⁴⁹	MRG	1. İnternal 2. Eksternal 3. Adenomyom	Farklı tipler, farklı patogenez, semptom ve şiddete sahiptir.
Gordts ve ark. (2018) ⁵⁰	MRG/TVUSG /Histeroskopi	Etkilenmiş alan (iç/dış miyometriyum), lokasyon (ön, arka veya fundus), patern (difüz, fokal), hacim/büyükük ($<1/3$, $<2/3$, $>2/3$ veya cm olarak ifade edilir)	Doğru tanı ve hastalığın şiddetini belirlemeye yöneliktir.
Van den Bosch ve ark. (2019) ⁴³	TVUSG	Lokasyon (ön, arka, sol veya sağ lateral, fundus), farklılaşma (fokal, difüz, mikst tip), kistleşme (var/yok), uterus katmanı etkilenmesi (1: iç ve subendometriyal miyometriyum, 2: orta miyometriyum, 3: dış ve subseröz miyometriyum), kapsam ($<1/4$, $\geq 1/4$ ancak $\leq 1/2$, $>1/2$ miyometriyum) ve boyut	Uluslararası kabul edilen bir sınıflandırma ve tanımlama yöntemi
Kobayashi ve Matsubara (2020) ⁵¹	MRG	1. Etkilenen alan (iç/dış) 2. Patern (difüz/lokal) 3. Boyut (uterus duvarının $<1/3$, $<2/3$ veya $>2/3$ 'ü) 4. Lokasyon (ön, arka, sol ve sağ lateral, fundus) 5. Birlikte bulunan patolojiler (yok, derin endometriyozis, periton endometriyozisi, endometrioma, fibroidler)	Doğru sınıflama için gerekli tüm özellikler kombine edilmiştir.
Exacoustos (2020) ⁵²	TVUSG	Tip (fokal/difüz/adenomyom), lezyonun miyometriyumdaki kapsamı	Değişkenler, semptomların şiddeti ve infertilite ile korelasyon içinde bulunmuştur.

2.2 Doku Sertliği ve Elastografinin Fiziksel Özellikleri

Palpasyon ile fizik muayene; hekimlerin tarihin başından beri dokuların sertliği, büyüklüğü, yüzeyi ve hareketliliğine dair bilgi edinmesine olanak sağlamıştır. Doku mekaniğine etki eden patolojik veya fizyolojik değişimler, palpasyon ile anlaşılabilir. Ancak tüm dokuları palpasyon ile objektif olarak değerlendirmek mümkün değildir ve ayrıca hekim tecrübesi, elde edilen muayene bulgularında farklılıklara sebep olabilmektedir. Palpasyonun bu subjektif doğası, doku mekaniğinde ve sertliğinde oluşan değişimleri araştırmak için yeni görüntüleme yöntemlerine ortam sağlamaktadır. Elastografi de tam bu amaçla geliştirilmiş olup, doku sertliğindeki değişimleri objektif olarak değerlendirmeyi sağlayan bir tekniktir.²⁰

Elastografi, doku elastikiyetini değerlendirir. Elastikiyet; bir objenin (doku) uygulanan kuvvetin oluşturacağı deformasyona karşı direnç gösterme eğilimidir.⁵³ Elastikiyet 'Hooke Kanunu' ile açıklanabilir; ' $\Gamma = \sigma/\epsilon$ '. σ , dışarıdan uygulanan stresi, ϵ ise gerinimi göstermektedir.²⁰ Stres; birim bölge başına uygulanan kuvvettir ve birimi kilopaskaldır. Gerinim ise birim uzunluk başına genişlemedir.⁵⁴ Γ veya 'elastik modül'; elastografinin, doku sertliğinin belirlemesinde kullanılan esas fiziksel özelliktir.²⁰ Hooke kanuna göre 3 adet elastik modül vardır; 'Young Modülü' (E), 'Shear Modülü' (G, kayma modülü) ve 'Bulk Modülü' (K, hacim modülü). (Resim 2. 1) Bu fiziksel kanunlara dayanarak; Γ ne kadar yüksek olursa stres altında olan obje/doku, şekil değiştirmeye bir o kadar direnç gösterecektir. Deformasyona gösterilen direnç de doku sertliği olarak anlaşılmaktadır.⁵³



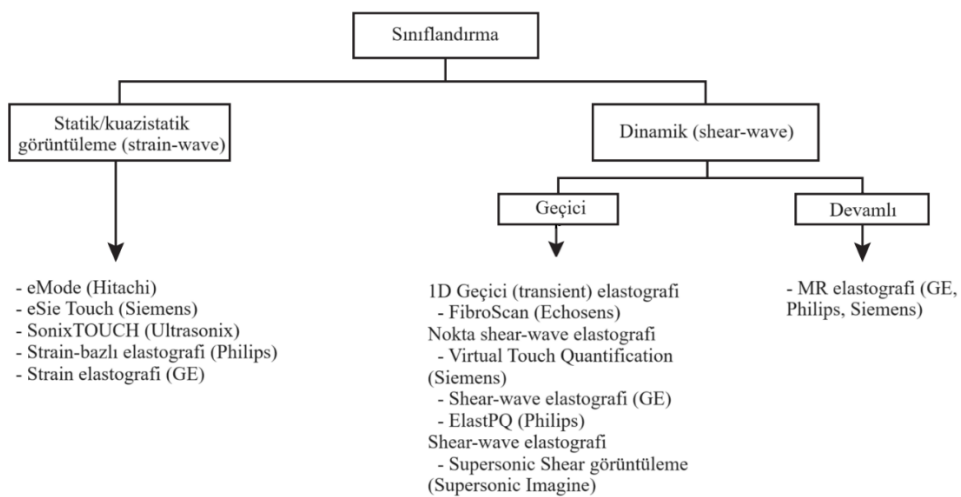
Resim 2. 2: Elastik modüller.

2.3 Elastografik Ultrasonografi

1991 yılında Ophir ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada; ultrasonografi kullanılarak, yumuşak dokular üzerindeki gerinim ve elastik modül değişimlerinin tanımlanması ile elastografik ultrasonografi literatüre girmiştir. ²¹ O zamandan bu yana elastografik ultrasonografi, farklı patolojiler ve dokulardaki doku sertliği farklılıklarını incelemeye kullanılan yegâne görüntüleme metodu haline gelmiştir. Elastografik teknikler kaynağa göre veya süreye göre sınıflandırılmıştır. Kaynağa göre sınıflama statik, kuazi-statik ve dinamik olarak ayrılır. Süreye göre sınıflandırma ise anlık ve sürekli olarak ikiye ayrılır. ²³

Statik ve kuazi-statik elastografi, doku sertliğini uygulanan strese karşı oluşan gerinime bağlı olarak hesaplar. ²⁴ İkisi arasındaki fark; statik elastografide stres dışarıdan uygulanırken (el ile bası, ultrasonografi probu ile bası vb.), kuazi-statik elastografide stres fizyolojik titreşimlerden kaynaklanır (kalp atımı, solunum vb.). ⁵⁵

Dinamik elastografi veya 'shear-wave görüntüleme' ultrason probunun saçtığı ultrason dalgalarının dokulardan geçerken onlara dik oluşan enine dalgalar üzerinden doku sertliğinin belirlendiği yöntemdir. ²³ Buna örnek olarak enine dalgalar (shear wave) fibrotik (sert) karaciğer dokusundan hızlı geçerken, normal veya yağlı (yumuşak) dokudan yavaş ilerlemesi gösterilebilir. ⁵⁶ Bu çalışmada strain wave elastografi kullanıldığı için dinamik elastografik (shear wave elastografi) tekniklerden ayrıntılı bahsedilmeyecektir.



Resim 2.3: Elastografi yöntemlerinin sınıflandırılması.

2.3.1 Strain Wave Elastografi

Strain elastogramlar, görüntüleme probunun oluşturduğu palpasyon ile veya solunum/kalp atımı gibi fizyolojik hareketler ile oluşturulur. Proben uyguladığı bası sonucunda dokuda gelişen ‘yer değişimi’ (dokunun bası etkisinin ortadan kalkmasıyla eski haline dönmesi) sabit bir hızda olmaktadır. Bu sabit hız ile olan yer değişimleri, ‘strain’ görüntülerinin en iyi şekilde oluşturulmasını sağlar.⁵⁷ Biyolojik dokuların bası ile deformasyonu lineer bir biçimde olmadığı için, uygulanan bası ne kadar artarsa yumuşak dokular o kadar katı görülür.⁵⁸ Dokuda %0,1-2’lik bir gerinim yaratmak için düşük kuvvetli hareketler yeterlidir. Dokudaki ‘yer değişiminin’ çok büyük veya çok küçük olması yetersiz elastografik sonuçlar verecektir. ‘Strain’ görüntüsünü belirtmek için gri-skala, tek renk veya renk spektrumlu ‘haritalar’ mevcuttur. Bazı elastogramlarda kırmızı-sert, mavi-yumuşak olarak belirtilmektedir, ancak bunun tam tersi de mevcuttur.⁵⁷

Strain elastografi uyarım yöntemine göre alt kategorilere ayrılabilir;

- 1) Prob aracılığıyla sonografi uzmanının oluşturduğu bası²¹ El ile yapılan bası, meme ve tiroid gibi yüzeysel dokularda yeterli etkinliğe sahip olsa da derin yerleşimli organların elastikiyetini ölçmede yetersiz kalabilmektedir.⁵⁹
- 2) Diğer bir yöntem ise; probun sabit tutulduğu ve kardiyovasküler/solunum gibi fizyolojik hareketler ile doku yer değişiminin sağlandığı yöntemdir. Bu yöntem yüzeysel basıya bağlı olmadığı için derin yerleşimli organların elastografisinde daha uygundur.⁶⁰

El ile uygulanan veya fizyolojik hareketler ile gerçekleşen ‘bası’ ölçülebilir değildir. Ancak normal stres sabiti olarak ‘ σ^n ’nin varsayılması ve normal gerinim ‘ ϵ^n ’nin ölçülmesi ile kalitatif bir değer olan ‘Young Modülü (E)’ ve dolayısıyla doku elastikiyeti ölçümü elde edilir.⁶¹

2.4 İnfertilite Tanımı

İnfertilite; 1 yıl boyunca korunmasız ilişkiye rağmen gebe kalınmaması olarak tanımlanmıştır.⁶² Bu tanım, primer (daha önce hiç gebe kalınmaması) ve sekonder infertilite olarak alt sınıflara ayrılabilir. Fekundabilite ise gebelik elde edebilme olasılığıdır.⁶¹ İnfertilite toplumda rölatif olarak sıktır ve reproduktif çağıdaki çiftlerin %10-15’ini etkilemektedir.⁶¹ Ancak tedavi edilmeden de çiftleri neredeyse yarısı

denemenin 2. yılında gebelik elde etmektedir. ⁶³ Genel olarak infertilitenin 3'te 1'i kadın partnere, 3'te 1'i erkek partnere ve 3'te 1'inde her iki partnere bağlıdır. ⁶⁴

2.5 IVF Tedavi Protokolleri

IVF tedavi modaliteleri, ilk olarak ortaya çıkmalarından bu yana, birçok değişime uğramıştır. ⁶⁵ IVF protokolleri GnRH agonist ve GnRH antagonist protokoller olarak ikiye ayrılabilir. Agonist protokoller arasında “uzun protokol, kısa protokol, mikrodoz protokol, ultra-long protokol”, antagonist protokoller arasında “tek doz ve multi-doz (fiks, fleksibl)” protokoller vardır. ⁶⁶

2.5.1 Antagonist Protokol

GnRH antagonistleri kompetitif ve doza bağımlı olarak GnRH reseptörünü bloke ederler, ayrıca agonistlerde görülen ‘flare’ etkisi bu ajanlar ile izlenmez. ⁶⁷ Gonadotropin baskılanması hızlıdır ve tedavi süreleri agonistlere kıyasla önemli ölçüde kısadır. Amaç erken endojen LH pikinin engellenmesidir. Antagonist tedavisi, gonadotropin stimülasyonunun 5-6. günlerine kadar ertelenebilir. Folikül gelişiminin bu safhasında östradiol seviyeleri yeterli ölçüde artmıştır, böylelikle agonistler ile görülebilen östrojen eksikliği semptomları engellenir. ⁶⁸ Ayrıca ‘flare’ etkisinin görülmemesi, folikül kistlerinin gelişmesini de engeller. Bir diğer avantaj ise şiddetli ovaryan hiperstimülasyon sendromunun agonistlere kıyasla daha az görülmesidir. ⁶⁹ Genel olarak stimülasyona menstrüasyon esnasında başlanır ve folliküllerin 14 mm'ye ulaşmasının ardından antagonist uygulanır (fleksibl uygulama). Bir diğer yöntem ise GnRH antagonistinin spesifik bir günde (6. Gün) başlanması şeklindedir (fiks uygulama). ⁶⁶

2.5.2 Uzun Protokol

Birçok klinik çalışma, oosit verimi ve gebelik oranlarının, GnRH agonist kullanımı ile uygulanan protokollerde, yalnızca ekzojen gonadotropin uygulanan protokollere kıyasla daha yüksek olduğunu tekrar tekrar ortaya koymuştur. ⁷⁰ GnRH agonist uygulaması luteal fazın ortasında başlar (ovulasyondan 1 hafta sonra). Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. Bu dönemde GnRH

agonistlerin başlanması ile, agonistlere yanıt olarak gelişen ‘flare’ etkisi (endojen gonadotropinlerin akut salınımı) sonucunda oluşabilecek yeni folikül gelişim riski minimize edilmiş olur. ⁷¹ Gonadotropin stimülasyonu, hipofiz bezi baskılanmasının teyit edilmesi (Östradiol <30-40 pg/mL, >10 mm folikül bulunmaması) ile başlanır. Bazı hastalarda hipofiz baskılanması için daha uzun tedaviye ihtiyaç duyulmaktadır veya over kaynaklı kist geliştirebilirler. ⁷² GnRH agonistleri ile uygulanan protokollerin dezavantajları arasında; gonadotropin stimülasyonuna verilen yanıtın zayıflaması ve dolayısıyla folikül gelişimini sağlamak için gereken gonadotropin dozu ve tedavi süresinin uzaması bulunmaktadır. ⁷³

2.5.3 ‘Mikro doz’ Protokol

‘Flare’ protokolü, GnRH agonistlerine verilen yanıtın ve daha sonra gelişen baskılanmadan faydalanan alternatif bir tedavi modalitesidir. ⁷⁴ Günümüzde yardımcı üreme tekniklerindeki kaydedilen gelişmelere rağmen, tedaviye zayıf over yanıtı veren hastalar halen çözülmesi güç bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu hasta grubu; başarılı fertilizasyon, iyi embriyo kalitesi ve gebelik elde etmede daha çok problem yaşamaktadır. ⁷⁵ Erken foliküler fazda uygulanan aşırı düşük doz GnRH agonistleri ile zayıf over yanıtı olan hastaların bir kısmında daha iyi over yanıtı ve gebelik oranları izlenmiştir. ^{76,77} Kısa GnRH agonist protokolleri ile, antagonist protokole benzer düzeyde gonadotropin kullanılarak, ortalama oosit başına 0.5 daha fazla oosit elde edilmektedir. ⁷⁸

2.5.4 Endometriyal Hazırlık Protokolleri

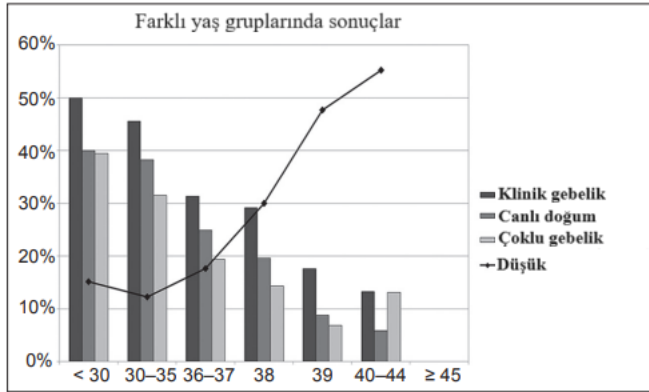
Dondurulmuş embriyo transferi öncesi yeterli endometriyal hazırlık; doğal, hormon ile stimüle edilmiş veya programlanmış sikluslar ile elde edilebilir. ⁷⁹ Programlanmış sikluslarda endometriyum hazırlığı ve reseptivitesi, düzenli östrojen ve progesteron uygulamaları ile doğal menstrüel siklusun taklit edilmesi ile gerçekleştirilir. ⁸⁰ Doğal dondurulmuş embriyo transferi sikluslarında endometriyum hazırlığı, folikül tarafından salınan endojen östrojen ve sonrasında gerçekleşen ovulasyon sonucunda ortaya çıkan korpus luteumdan salınan progesteron tarafından sağlanır. Embriyo transferi zamanı, doğal ovulasyon (gerçek normal siklus) ile veya hCG uygulaması ile ovulasyonun tetiklenmesine göre (modifiye normal siklus) tayin edilmektedir. Bu durum

daha az esneklik ve daha çok kontrol muayenesi gerektirmektedir. ⁸¹ Stimüle edilmiş sikluslarda, folikül gelişimi ovulasyon indükeyici klomifen sitrat, letrozol, gonadotropinler gibi ajanlar ile sağlanmaktadır. Foliküler ve luteal fazların takibi, doğal siklusa benzer şekilde yapılmaktadır. ⁸²

2.6 IVF Başarı Şansını Etkileyen Faktörler

2.6.1 Yaş

Amerika Birleşik Devletleri'nde ortalama yardımcı üreme tekniğine başvuran kadınların ortalama yaşı 35'tir. ⁸³ Başarılı IVF sonuçlarına en çok etkileyen yegâne faktör maternal yaştır. ⁸⁴ İlerleyen yaş ile; ovaryan stimülasyona yanıt, daha az oosit ve embriyo, daha düşük embriyo implantasyon oranları, azalmış oosit kalitesi ve artan embriyo anöploidi oranları izlenmektedir. ⁸⁵ Dolayısıyla artan maternal yaş ile fertilité azalır. ⁸⁶ 30'lu yaşların başlarında fekundabilite azalmaya başlar ve bu ilerleyen yaşlarda (>37) gittikçe hızlanarak azalmaya devam eder. ⁸⁷ 30 yaşın altında embriyo transferi başına gebelik oranı %25,4'tür. 31-35 yaş arasında bu oran %17,7'ye ve 36-40 yaş arasında %9,7'ye geriler. ⁸⁸



Resim 2. 4: Farklı yaş gruplarında IVF tedavisi sonuçları.

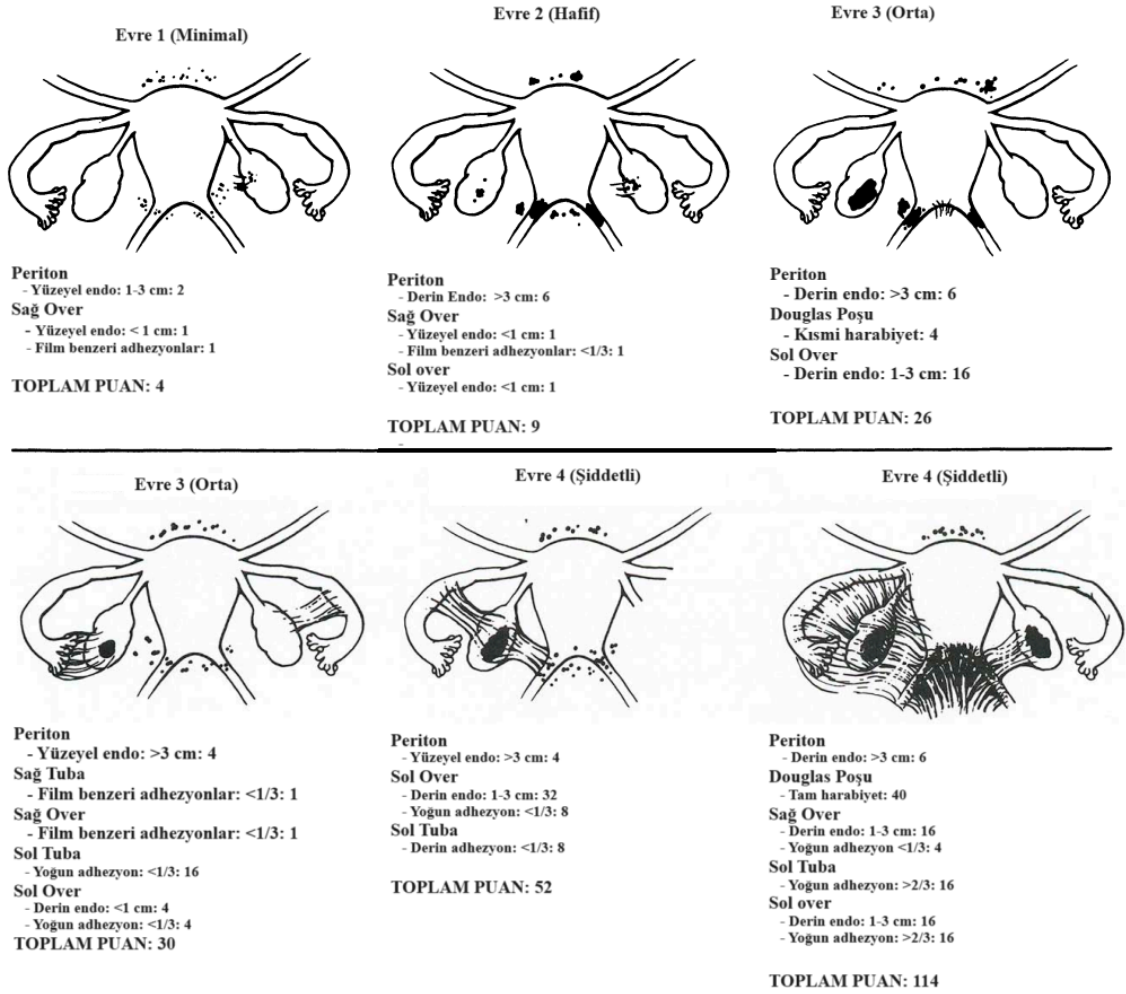
azaltmaktadır.

Tan ve arkadaşlarının ⁸⁹ yaptığı bir diğer çalışmada da başarılı IVF sonuçları, artan yaş ile azalmış izlenmiştir (Resim 2.4 ⁸⁹). Sonuç olarak artan yaş hem oosit ve embriyo kalitesinde hem de sayısında azalma ile sonuçlanmaktadır. Bu durum da başarılı IVF sonuçlarını

2.6.2 Endometriyozis

Endometriyozis kadınların %10'unu etkileyen, kronik pelvik ağrı ve infertilitenin önemli bir sebebi olan, benign jinekolojik bir hastalıktır.⁹⁰ Endometriyozisin infertilite ve IVF üzerindeki etkisi tamamen anlaşılmış olmasa da anatomik değişimlere yol açarak tubal oklüzyona sebep olması, düşük kalitede oositlere yol açması, implantasyonu etkilemesi ve progesterona direnç gelişmesi gibi mekanizmalar ile açıklanmaktadır.^{91,92} Endometriyozis, ilerleyici ve kronik bir hastalık olması sebebiyle, farklı infertilite etyolojileri ile sınıflandırılacak değişimlere yol açabilmektedir (tubal oklüzyon).⁹¹

Genel olarak endometriyozis, daha düşük oosit sayısı, daha düşük implantasyon oranları ve daha düşük gebelik oranları ile ilişkilidir. Endometriyozis, reproduktif yolaktaki diğer patolojiler ile ilişkili olduğu durumlarda en düşük canlı doğum oranlarına sebep olmaktadır.⁹¹ Garrido ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bozulmuş embriyo ve oosit kalitesinin endometriyozis ilişkili infertiliteye sebep olduğuna dair kanıtlar bulunmuştur.⁹³ Bir diğer çalışmada, hafif endometriyozis ile daha az 3. gün yüksek kaliteli embriyo görülmüştür ve bu hafif endometriyozis ile dahi embriyo gelişiminin etkilendiğine işaret etmektedir. Ancak bu çalışmada fertilizasyon oranı, elde edilen embriyo sayısı önemli oranda etkilenmemiştir.⁹⁴ Endometriyozis ilişkili infertiliteyi araştıran bir retrospektif kohort çalışmasında; IVF ve intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sikluslarında endometriyozis varlığında, daha düşük implantasyon ve klinik gebelik oranları izlenmiştir.⁹⁵ Ayrıca artan endometriyozis evresi ile (evre 3 ve 4 endometriyozis) daha kötü IVF sonuçları izlenmektedir.⁹⁶



Resim 2. 5: Endometriyozis evreleri ⁹⁷

3. ve 4. evre endometriyozis; evre 1 ve 2 ile ve tubal faktör ile karşılaştığında daha kötü IVF ve ICSI prognozlarına sahiptir. Bu gruptaki hastalarda tek seferde çift embriyo transferi önerilmiştir. ⁹⁶

2.6.3 Uterus Patolojileri

Endometriyal polipler; bir veya birden fazla fokal endometriyal neoplazilerdir. ⁹⁸ IVF öncesi tanısal histeroskopi yapılan asemptomatik infertil kadınlarda polip prevalansı %6 ila 32 arasında değişmektedir. ⁹⁹ Poliplerin, embriyo implantasyonu ve endometriyum reseptivitesini bozduğu hipotezi öne sürülmüştür. Histeroskopi ile tanısı konulan endometriyal poliplerin araştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmasında; endometriyal reseptivite ilişkili HOXA10 ve HOXA11 genlerinin ekspresyonu araştırılmıştır. Polip izlenen hasta grubunda HOXA10 ve HOXA11 mRNA düzeylerinde önemli ölçüde düşüş izlenilmiştir ve bunun implantasyon bozukluğuna yol açacağı öne sürülmüştür. ¹⁰⁰

Uterus fibroidleri ve infertilite arasındaki ilişki, yıllardır tartışma konusu olmuştur. ¹⁰¹ Fibroidler, özellikle 3-4 cm'nin üzerinde çapa sahip olanlar, fertiliteye birden çok mekanizma üzerinde etki etmektedir. Endometriyal kavitenin distorsiyonu ¹⁰², endometriyal ve miyometriyal kan akımının bozulması (özellikle tip 3 leiomyomlar ile), ¹⁰³ intramural miyomların uterus peristaltizmini bozması ve dolayısıyla blastokist implantasyonunun etkilenmesi, ¹⁰⁴ hormonal, parakrin ve moleküler değişimlerin ¹⁰⁵ her biri fibroidlerin sebep olduğu infertiliteyi açıklamada öne sürülmüştür. Submuköz miyomların fertiliteye negatif etkisi üzerinde konsensus oluşturulmuş olsa da subseröz miyomlar için bu durum geçerli değildir. En çok tartışmaya sebep olan fibroid grubu intramural leiomyomlardır. Konu üzerindeki ilk meta-analizlerde (Pritts ve ark., 2001, Donnez ve Jadoul, 2002) negatif etki açık olarak gösterilemese de daha sonrakilerde düşük gebelik oranları belirtilmiştir. ^{106,107}






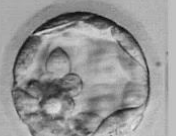






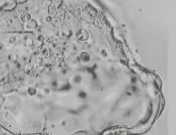
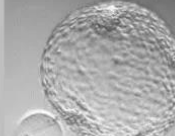
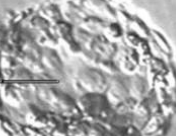
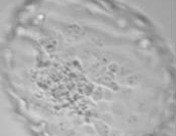
Uterus malformasyonları genel toplumda %5,5, infertil kadınlarda ise %8 olarak izlenmektedir. ¹⁰⁸ Malformasyonlar, anormal embriyolojik füzyon ve Müller kanal gelişimi kusurlarından ortaya çıkmaktadır. ¹⁰⁹ Uterus septumu, fundustan içe doğru orta hatta uzanım gösteren ve uterus duvarı kalınlığından en az %50 daha uzun izlenen bir malformasyondur. ¹¹⁰ Woelfer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada küçük ve büyük septumlara sahip kadınlar karşılaştırılmıştır. Küçük septuma sahip grup, büyük olanlara kıyasla daha uzun gebelik sürelerine sahip iken, büyük septum olan grupta belirgin olarak fazla spontan düşüklere izlenmiştir. Ayrıca küçük septuma sahip grup, normal popülasyona kıyasla daha çok geç düşüğe ve prematür doğumlara sahip bulunmuştur. ¹¹¹ IVF ve ICSI uygulanan hastalarda yapılan bir diğer çalışmada; septalı, subseptalı, arkuat uterusu sahip hastalarda embriyo transferi sonrası daha az implantasyon ve gebelik oranları izlenmiştir.

112

2.6.4 Embriyo Kalitesi

Transfer edilen embriyoların kalitesi, IVF sonuçlarına etki eden faktörler arasında kesin olarak tanımlanmıştır. ¹¹³ Gardner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada insan embriyolarının standardizasyonu hedeflenmiş ve günümüzde halen yaygın olarak uygulanan bir sınıflama sistemi ortaya koyulmuştur. ¹¹⁴ Gardner'in blastokist evreleme

sistemi, 5. gün embriyo olgunlaşmasını kategorik değişkenler ile sınıflamaktadır. Embriyo morfolojisine göre 3 kategori oluşturulmuştur; genişleme, trofoektoderm kalitesi ve iç hücre kütle (inner cell mass) kalitesi. Genişleme 1'den 6'ya sınıflanırken, trofoektoderm ve iç hücre kütle kalitesi A, B ve C olarak sınıflanmaktadır. ¹¹⁴ (Tablo 2.3) Genişlemedeki 1; kavitasyon gösteren morulayı tariflediğinden, blastokist evrelemesi genellikle 1'den 6'ya yerine, 2'den 6'ya olarak tariflenmektedir.

İç Hücre Kütle	A Sayıca çok ve sıkı yerleşimli	B Geniş yerleşimli birkaç hücre	C Az Hücre
Trofoektoderm	A Epitel içerisinde organize olmuş, çok ve sıkı yerleşimli hücreler	B Geniş epitel içerisinde yerleşmiş birkaç hücre	C Az Hücre
1) Morula			
2) Erken Blastokist			
3) Blastokist			
4) Genişlemiş Blastokist			
5) Çatlayan Blastokist (Hatching)			
6) Çatlamış Blastokist			

Trofoektoderm ve iç hücre kütle kalitesini

Resim 2.6: Gardner'in blastokist evreleme sistemi. ¹¹⁴

ifade eden A, B ve C harflerinde ise kalite A'dan C'ye kötüleşmektedir. Yani 6AA en yüksek, 2CC en düşük kaliteyi tariflemektedir. Her üç kategori kombine edildiğinde 45 adet blastokist kalite evresi ortaya çıkmaktadır. ¹¹³

2.6.5 Endometriyal Reseptivite

Embriyo implantasyonu hem embriyoyu hem de maternal endometriyumu ilgilendiren kompleks bir süreçtir. Sürecin ilk adımları luteal fazın ortasında, 4-6 günlük bir aralıkta gelişmektedir. Endometriyumun normal implantasyona izin vermesi reseptivite olarak tanımlanır. İdeal bir implantasyon, sağlıklı bir gebeliğin temelini oluşturmaktadır.¹¹⁵ Endometriyal reseptivitenin tam tanımı; blastokist trofoektoderminin, endometriyal epitelyal hücrelere bağlanması ve sonrasında endometriyal stroma ve damarsal yapılar ile bağlantı kurması süresince endometriyumun olgunlaşmasıdır.¹¹⁶ Bu süreci olumsuz etkileyen faktörler arasında; endokrin patolojiler, inflamatuvar hadiseler, ince endometriyum, fibroidler, polipler, septum ve immünolojik bozuklar sıralanabilir.¹¹⁵

2.6.6 Hidrosalpenks

Tubal faktör infertilite, diğer etyolojilere göre daha kötü sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur.¹¹⁷ Strandell ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hidrosalpenks varlığında; implantasyon, gebelik ve doğum oranlarında düşüşler izlenmiştir. Ayrıca diğer tuba hasarları ile karşılaştırıldığında, kronik hidrosalpenks bulunan hastalar yarı yarıya daha az gebelik oranlarına sahip bulunmuştur.¹¹⁸ Bir diğer negatif etki ise sıvı dolu salpenkslerden endometriyal kaviteye mikroorganizmaların ve lenfositlerin geçişi ile endometriyum ve embriyonun etkilenmesidir.¹¹⁸

2.6.7 Otoimmün Hastalıklar

Reproduktif başarısızlığın etyolojileri arasında otoimmünite de tanımlanmıştır.¹¹⁹ Fertilizasyon, implantasyon ve plasenta gelişimi gibi süreçlerin tümünde immünolojik faktörlerin rolü olduğu düşünülmektedir.¹²⁰ Otoantikorlar arasında özellikle antifosfolipid antikor gebelik kaybı ile ilişkili bulunmuştur. Fare çalışmalarından elde edilen verilere göre, antifosfolipid antikor varlığı, embriyo ve endometriyum üzerinde negatif etkili bulunmuştur.^{121,122} Çelişkili olarak bir meta-analize göre, antifosfolipid antikor varlığı, klinik gebelik ve canlı doğum oranları açısından IVF sonuçlarına negatif etkili bulunmamıştır.¹²³ Tiroit otoimmünitesi, Medenica ve arkadaşları tarafından YÜT ile tedavi edilen 52 kadın üzerinde araştırılmıştır. Tiroit otoimmünitesi mevcut olan grupta implantasyon oranları daha düşük izlenmiştir.¹²⁴ Antisentromer antikorun sebep olduğu immün mekanizmaların erken uteroplasental tromboz ile erken gebelik kaybına yol

açtığına dair veriler mevcuttur. ¹²⁵ Anti-dsDNA, anti nükleer antikor, romatoid faktör ve antitiroit antikorların tümü açıklanamayan infertilite, prematür over yetmezliği, artmış fetal kayıp ve azalmış fertilite ile ilişkili bulunmuştur. ^{119,126-129} Otoimmünite ilişkili antikorların tümüne dair IVF sonuçlarına negatif etkisinin bulunmadığını öneren çelişkili veriler mevcuttur. Konu ile ilgili daha fazla çalışma gereklidir.

2.6.8 Polikistik Over Sendromu

Polikistik over sendromu (PKOS), reproduktif çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Tüm dünyadaki sıklığı %5 ila 20 arasında değişmektedir. ¹³⁰ Ayrıca PKOS en sık ovulasyon bozukluğu ile ilişkili infertilite nedenidir. ¹³¹ IVF ve ICSI bu hasta grubunda, ovulasyon indüksiyonu gibi daha az invaziv yöntemlerin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilmelidir. ¹³²

PKOS hastalarında endometriyum fonksiyon bozukluğu mevcuttur. Bu hasta grubunda anovulasyon veya oligoovulasyon mevcut olduğundan endometriyum fonksiyon bozukluğu izlenmektedir. Hastalarda östrojen regülasyonu yetersiz, progesteron ise yetersiz veya neredeyse hiç bulunmamaktadır. Östrojen ve progesteron regülasyonu olmayan endometriyum ise hiperplazi ve kanser açısından risk altında kalmaktadır. ¹³³ PKOS endometriyumunda hücre çoğalması ilişkili ve tümör baskılayıcı genler değişime uğrar ve bu durum endometriyal hiperplazi ve kanser açısından risk doğurur. ¹³⁴ PKOS hastalarında, implantasyon zamanı endometriyal reseptivitenin araştırıldığı bir çalışmada endometriyal hücre ortamının değişime uğradığı, subfertilite ve artmış düşük oranları ile ilişkili olduğu bulunmuştur. ¹³⁵

PKOS tanısı almış kadınların, obeziteden bağımsız olarak, insülin direncine ve bu sebeple hiperinsülinemiye yatkın oldukları bilinmektedir. ¹³⁶ Hiperinsülinemik ortam; endometriyumun normal metabolizması ve homeostazını bozmakta, insülin reseptörlerinin azaltmakta, desidualizasyon ilişkili moleküllerin üretimini azaltmakta ve dolayısıyla kötü implantasyon sonuçları ve artmış düşüklere yol açmaktadır. ¹³⁵ İnsülin reseptörlerinin incelendiği bir çalışmada, hiperinsülinemik PKOS hastaları ile hiperinsülinemik olmayan PKOS hastaları karşılaştırılmıştır. İnsülin reseptör substratkarının hiperinsülinemik grupta azaldığı izlenmiştir. ¹³⁷

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı, Örneklem Büyüklüğü ve Seçimi

Çalışma, ‘Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Tüp Bebek Kliniği’nde IVF tedavisi görmekte olan, adenomyozis bulunan veya sağlıklı uterusu sahip kadın hastalar üzerinde yapılmış retrospektif bir vaka-kontrol çalışmasıdır. Veriler, Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Tüp Bebek Kliniği’ne 2023 yılı Mart ve Aralık ayları arasında başvuru yapmış olan hastaların dosyalarından elde edilmiştir. Bu zaman aralığındaki tüm hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilmeme kriterleri; 25 – 48 yaş aralığında olmamak, embriyo kalitesi (Gardner’in Blastokist Evreleme Kriterleri’ne göre ¹¹⁴) 3CC ve altında olmak, uterusu ek patoloji izlenmesi (miyoma uteri, endometriyal polip vb.), endometriyumun elastografik ölçüm için yeterli kalınlıkta olmamasıdır. Ayrıca hastaların tümünde kriyoprezerve edilmiş embriyolar transfer edilmiş ve IVF tedavisinin kontrollü over hiperstimülasyonu için antagonist protokol kullanılmıştır. Taze embriyo transferleri ile gerçekleştirilen tedaviler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu kriterlere uyan 42 hasta çalışmaya dahil olmayı kabul etmiştir.

3.2 Yöntem

Elastografik ölçümlerin tümü aynı cihaz (Samsung HS60) ile vajinal ultrasonografi probu (EV2-10A) aracılığıyla E-Strain programı kullanılarak yapılmıştır. Elastografik ölçümlerde yeterli ve doğru sonuçları elde etmek amacıyla basınç indikatöründe en az 4 kutucuğun dolu olduğu doğrulanmıştır. Basınç, sonografiyi yapan hekim tarafından serviks üzerine uygulanır ve basınç indikatöründe optimal sayıda kutucuk dolduğu zaman görüntü dondurulur. Strain elastografik renk haritasında maviden kırmızıya geçiş gösteren renk skalası mevcuttur. Programın arayüzü gereği mavi görünen dokular sert, kırmızı görünen dokular ise kırmızı olarak önceden ayarlanmıştır. Ölçüm esnasında program görüntüyü iki pencere bölmektedir. Sol tarafta gri skala ve sağ tarafta ise gri skala üzerine yerleştirilmiş elastografik renk skalası mevcuttur. Gerinim oranını (Strain Ratio) elde etmek için 2 nokta (B ve A) seçilir ve program otomatik olarak 2 nokta arasındaki gerinim oranını hesaplar (Strain Ratio: B/A). B noktası endometriyum üzerine, A noktası vaka grubunda miyometriyumda adenomyozis izlenen odaklara, kontrol grubunda sağlıklı miyometriyuma konulur.

Hastaların yaş, vücut kitle endeksi, tıbbi öyküleri (gravide, parite, abortus sayısı, ektopik gebelik sayısı, menstrüel siklus düzeni (ömenore/amenore/oligomenore/polimenore), kronik hastalıkları, kullandığı ilaçlar, geçirilmiş cerrahileri, ailede veya kendisinde endometriyozis varlığı ve dismenore öyküsü), sigara kullanımı, laboratuvar bulguları (Anti-Müllerian Hormon, FSH, LH, E2, Prolaktin ve TSH), embriyo evrelemesi ve transfer sonrası klinik gebelik varlığı (BhCG >25 IU/L) bilgilerinin tümü ‘Yeditepe Üniversitesi Kozyatağı Hastanesi Tüp Bebek Kliniği’ verilerinden elde edilmiştir.

Hastaların serum örnekleri 5 mL’lik ‘BD Vacutainer SST II Advance’ serum ayırıştırıcı jel içeren serum separatör tüplerine toplanmıştır. Serum örnekleri 4 °C buzdolabında saklandıktan sonra, FSH, LH, E2, TSH için ‘electrochemiluminescence immunoassay’ (ECLIA) ile ve AMH için ‘enzyme immunoassay’ (EIA) ile işlenmiştir. AMH, TSH, Prolaktin ve E2 için kullanılan analizör cihaz ‘Roche, Cobas e 601’dir. FSH ve LH için kullanılan analizör ise ‘Roche, Cobas e 402’ cihazıdır. Serum örneklerinin çalışma içi ve çalışma arası değişkenlik katsayıları (Coefficients of Variation); AMH için %1,7 ve %3,2, TSH için %11,1 ve %11,9, Prolaktin için %1,5 ve %3,2, E2 için %6,7 ve %10,6, FSH için %0,8 ve %3,2 ve LH için %2,2 ve %2,3’tir.

Adenomyozis bulunan vakaların tanısında MUSA kriterleri kullanılmıştır.³³ MUSA kriterleri; globüler uterus, miyometriyal duvarların asimetric kalınlaşması, miyometriyumda kistik yapıların bulunması, gri skalada yelpaze şeklinde gölgelenme, translezyonel damarlanma artışı, miyometriyumda hiperekojen adacıkların mevcudiyeti, subendometriyal ekojen çizgilenme ve/veya tomurcuklanma bulunması, düzensiz endometriyal-miyometriyal bileşke, kesintiye uğramış endometriyal-miyometriyal bileşke bulgularını içermektedir. Bu bulguların 2 veya daha fazlasına sahip olan uteruslar ‘adenomyozis mevcut’ olarak değerlendirilmiştir.

3.3 İstatistikî Analiz

İstatistikî analiz verilerinin tamamı ‘IBM SPSS Statistics’ programının, 22. versiyonu ile gerçekleştirilmiştir. Yaş, vücut kitle endeksi ve gerinim oranına dair istatistikî veriler; ortalama, minimum değer, maksimum değer ve standart sapma ile tanımlanmıştır. Sigara kullanımı, gebelik varlığı ve adenomyozis varlığına (vaka ve kontrol grubu) dair tanımlayıcı veriler ise frekans ve yüzdeler ile gösterilmiştir.

Ayrıca vaka ve kontrol gruplarının gerinim oranları ortalamaları, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri tanımlanmıştır. Ayrıca vaka ve kontrol gruplarında klinik gebelik oranları çapraz tablolama ile ifade edilip, olasılık oranı (odds ratio, OR) hesaplanmıştır.

Vaka ve kontrol grupları arasında gerinim oranı örneklemelerinin dağılımının normallik açısından değerlendirilmesi 'Shapiro-Wilk' testleri ile yapılmıştır. Örneklem büyüklüğünün 50'den küçük olması sebebiyle Shapiro-Wilk testi seçilmiştir. Örneklem dağılımı Q-Q grafikleri ve eğilimden arındırılmış Q-Q grafikleri ile görselleştirilmiştir.

Vaka-kontrol grupları arasında gerinim oranı ve gebelik varlığı ile gerinim oranı 'Bağımsız Örneklem Mann-Whitney U Testi' kullanılarak, sıra ortalamaları (mean rank) üzerinden karşılaştırılmıştır. Ayrıca yaş ile gerinim oranı arasında korelasyon varlığı 'Pearson Korelasyon Analizi' kullanılarak yapılmıştır. Tüm analizlerde p değeri 0.05'ten küçük olduğu takdirde istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı Analizler

TABLO 4.1	
Hastaların yaş, vücut kitle endeksi (VKİ) ve gerinim oranlarına dair sonuçlar.	
N=42	
Yaş	34,79 ± 5,7 (21-47)
VKİ (kg/m ²)	25,82 ± 3,7 (19,9-36,6)
Gerinim Oranı	1,63 ± 1,23 (0,11-5,54)
Not: Değerler ortalama (mean) ± standart sapma olarak ifade edilmiştir, parantez içerisinde verilen değerler minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir.	

Tablo 4.1, 21 kontrol ve 21 vaka grubundan oluşan, toplamda 42 hastanın yaş, vücut kitle endeksi ve gerinim oranını göstermektedir. Tüm hastaların ortalama yaşı 34,79 ± 5,7 olarak hesaplanmıştır ve hasta yaşı minimum 21, maksimum 47'dir. Hastaların vücut kitle endeksi ortalama 25,82 ± 3,7 olarak hesaplanmıştır ve bu Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) vücut kitle endeksi tanımlamalarına ¹³⁸ göre hastaların ortalamasının preobezite ile uyumlu, ancak obez olmadığını göstermektedir ve minimum ölçülen değer 19,9, maksimum ise 36,6'dır. Gerinim oranı tüm hastalarda ortalama 1,63 ± 1,23 olarak hesaplanmıştır. Minimum ölçülen gerinim oranı 0,11 (en yumuşak doku sertliği), maksimum ise 5,54 (en sert doku) olarak ölçülmüştür.

TABLO 4.2	
Sigara kullanımı ve klinik gebelik oranları.	
N=42	
Klinik Gebelik +	12 (%28,6)
Klinik Gebelik -	30 (%71,4)
Sigara +	7 (%16,7)
Sigara -	35 (%83,3)
Not: Tüm veriler frekans değerleri olarak belirtilmiştir, parantez içinde belirtilen yüzdeler tüm hastalar içerisindeki oranlarını ifade etmektedir.	

Tablo 4.2 tüm hastalardaki klinik gebelik sayısını ve sigara kullanımını ifade etmektedir. Toplamda 42 hasta içerisinde 12 hasta klinik gebelik elde etmiştir ve bu hastaların %28,6'sını oluşturmaktadır. Yine tüm hastalar içerisinde sigara kullanımını 7 hastada saptanmıştır ve hastaların %16,7'sini oluşturmaktadır.

TABLO 4.3			
Vaka ve kontrol gruplarındaki gebelik oranları.			
	Klinik Gebelik +	Klinik Gebelik -	Total
Adenomyozis + (Vaka)	5	16	21
Adenomyozis - (Kontrol)	7	14	21
Total	12	30	42
OR = (5/16) / (7/14) = 0,625			

Tablo 4.3 vaka ve kontrol gruplarındaki klinik gebelik oranlarını göstermektedir. Toplam gebelik oranı 12 kişi olmasıyla beraber kontrol grubunda 7, vaka grubunda ise 5 hasta gebe kalmış olup kontrol grubunda daha fazla gebelik elde edilmiştir. 1'den küçük olarak hesaplanan olasılık oranı (OR), vaka grubunda gebelik izlenme olasılığının 0,625 daha az olduğunu ifade etmektedir.

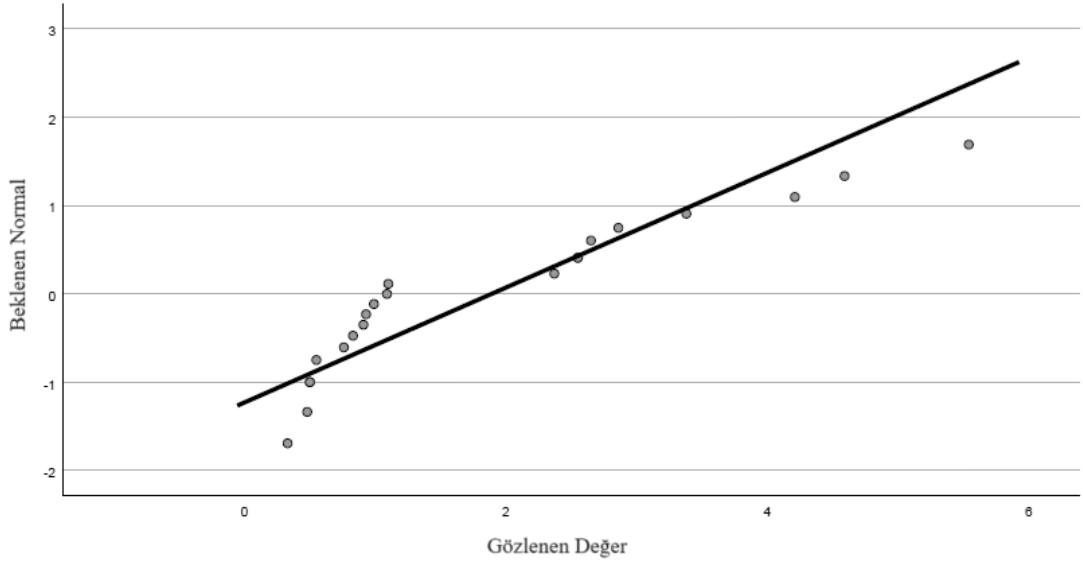
Kontrol ve vaka grubu gerinim oranları grup içerisinde gözlemlendiğinde ortalamaları sırasıyla $1,89 \pm 1,53$ ve $1,37 \pm 0,80$ olarak hesaplanmıştır. Bu verilere dayanarak kontrol grubundaki doku sertliği daha sert, vaka grubunda ise daha yumuşak (adenomiyozis) izlenmektedir.

4.2 Normallik Testleri

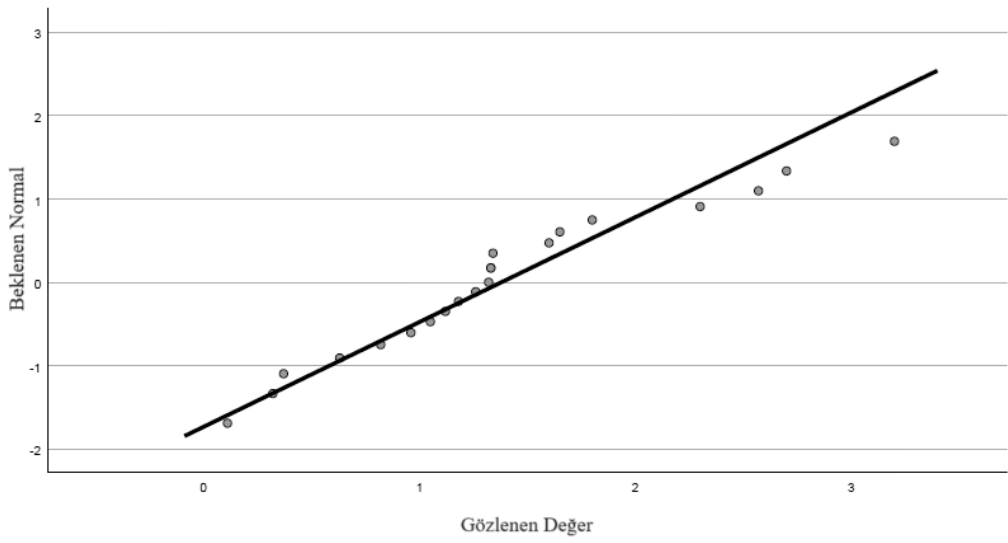
Tablo 4.4				
Vaka ve kontrol gruplarında gerinim oranı değerlerinin normal dağılım açısından değerlendirilmesi.				
Shapiro-Wilk				
		N	İstatistik	p
Gerinim Oranı	Kontrol	21	0,854	0,005
	Vaka	21	0,949	0,332
Not: $p < 0,05$ istatistiki olarak anlamlı kabul edilmektedir.				

Tablo 4.4, verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini ölçen Shapiro-Wilk normallik testini göstermektedir. Kontrol grubu 0,005 p değeri ile normal dağılım göstermemektedir. Ancak vaka grubunda 0,332 p değeri ile normal dağılım saptanmıştır. Resim 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4 kontrol ve vaka gruplarının örneklem dağılımlarını temsil etmektedir. Resim 4.1'de görüldüğü üzere kontrol grubunda değerlerin çoğu eğri üzerinde

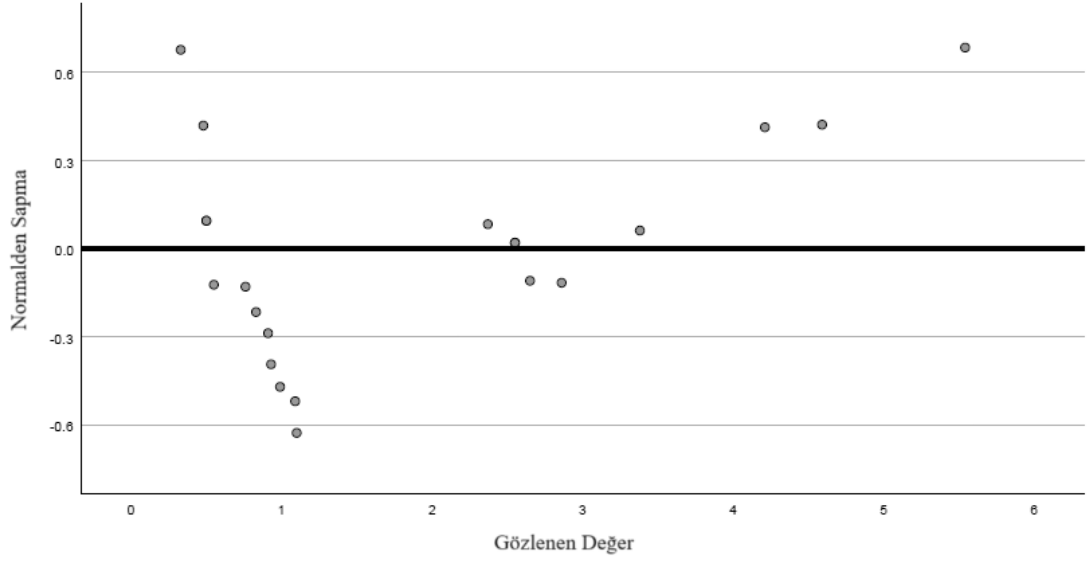
değildir ve bu normal dağılım olmadığını göstermektedir. Resim 4.2’de ise vaka grubu değerlerinin çoğu eğri üzerindedir ve bu normal dağılım olduğunu göstermektedir.



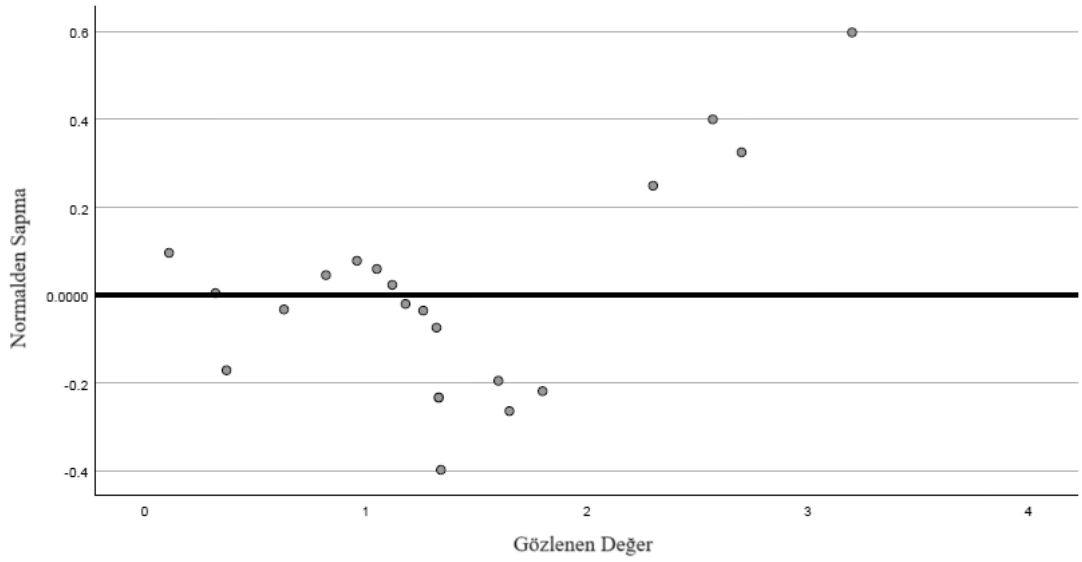
Resim 4. 7: Kontrol grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren Q-Q grafiği.



Resim 4. 8: Vaka grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımı gösteren Q-Q grafiği.

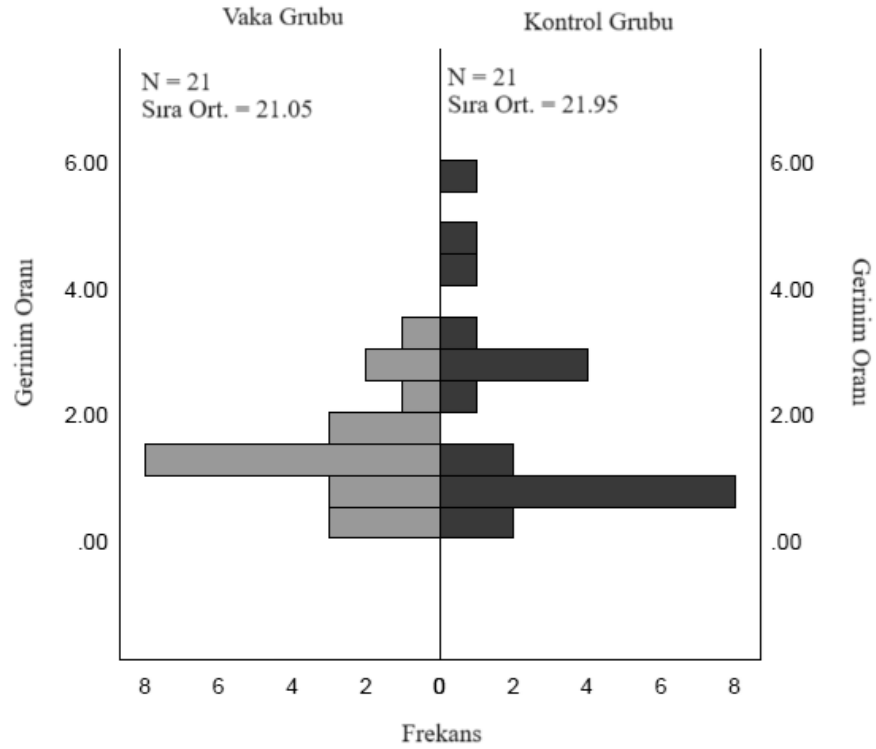


Resim 4. 9: Kontrol grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren eğilimden arındırılmış Q-Q grafiği.



Resim 4. 10: Vaka grubunda gerinim oranı verilerinin dağılımını gösteren eğilimden arındırılmış Q-Q grafiği.

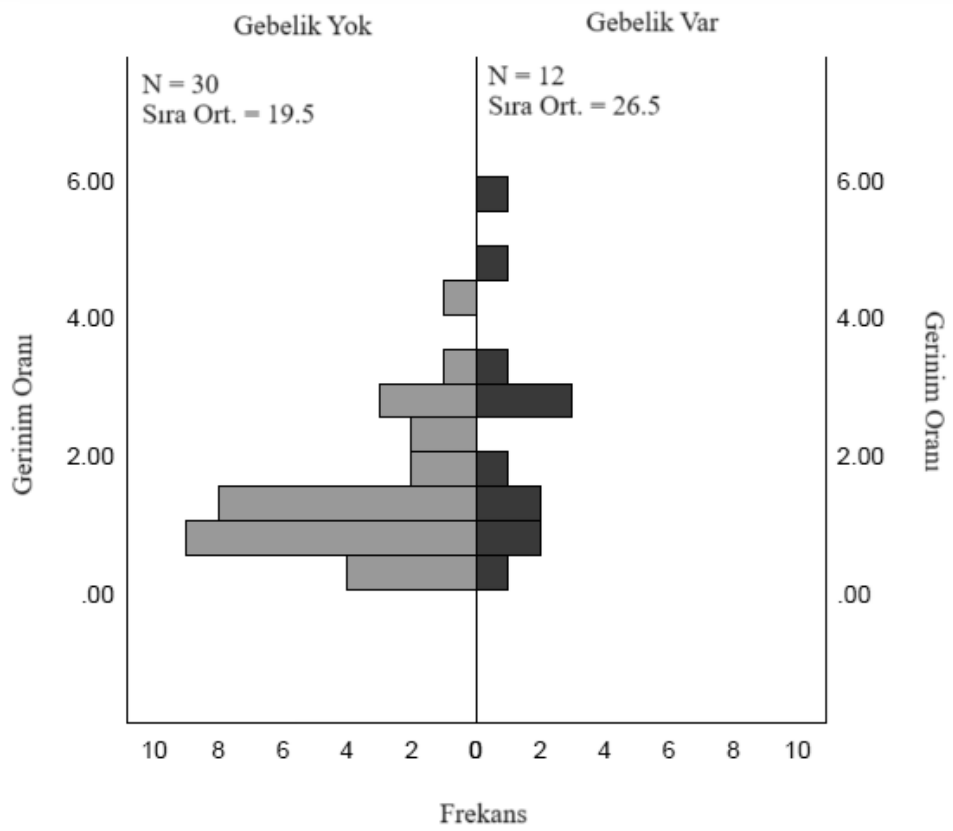
4.3 Vaka ve Kontrol Grubu Arasında Gerinim Oranı



Resim 4. 11: Vaka ve kontrol grubu gerinim oranlarının karşılaştırılması.

Vaka ve kontrol grubu gerinim oranları açısından Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, sıra ortalamaları sırasıyla 21,05 ve 21,95 olacak şekilde, p değeri 0,811 gelmiştir. Bu sonuç, iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık olmadığını göstermektedir. Yani uterusu adenomyozis bulunması, doku sertliği açısından sağlıklı uteruslar ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir.

4.4 Gerinim Oranı ve Gebelik



Resim 4. 12: Klinik gebelik elde edilen ve edilmeyen IVF hastalarında gerinim oranlarının karşılaştırılması.

Gebelik elde edilen ve edilmeyen hastalar gerinim oranları açısından Mann-Whitney U Testi ile karşılaştırıldığında, sıra ortalamaları sırasıyla 26,5 ve 19,5 olacak şekilde, p değeri 0,098 gelmiştir. p değeri 0,05'in üzerinde olduğu için gerinim oranının ve dolayısıyla doku sertliğinin IVF hastalarında klinik gebelik elde etme başarısına etkisi olmadığı görülmektedir.

4.5 Yaş ve Gerinim Oranı

Tablo 4.5		
Yaş ve Gerinim Oranı arasındaki korelasyon		
		N=42
		Yaş
Gerinim Oranı	Pearson Korelasyonu	-0,122
	Anlamlılık (2-kuyruklu)	0,442
Not: p değeri <0.05 istatistiki olarak anlamlı kabul edilmektedir.		

Tablo 4.5, yaş ile gerinim oranı arasında korelasyonu analiz etmek amacıyla yapılan Pearson Korelasyon analizini göstermektedir. p değeri 0,442 olarak sonuçlanan analiz, yaş ve gerinim oranı arasında istatistiki anlamlı korelasyon bulunmadığını belirtmekte, yani yaşın doku sertliği üzerine bir etkisi olmadığını göstermektedir. Ayrıca, Resim 4.6’da gözlenen gerinim oranı ile gebelik arasında ilişki bulunmamasının, yaş etkisiyle olmadığı doğrulanmaktadır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

5.1 Tartışma

Bu çalışmada adenomyozisin ve dolayısıyla uterus miyometriyumundaki doku sertliği değişimlerinin, strain-wave elastografi ile elde edilen gerinim oranı verileri üzerinden, IVF tedavisi gören hastalardaki klinik gebelik oranlarına etkisi araştırılmıştır. Adenomyozis bulunan uterusalara sahip vaka grubu ve adenomyozis veya başka bir uterus patolojisi bulunmayan kontrol grubu olmak üzere iki grup karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler, adenomyozis ile gerinim oranı, gerinim oranı ile gebelik, adenomyozis ve gebelik ve son olarak yaş ile gerinim oranı arasındaki ilişkileri değerlendirmiştir.

Çalışmamızda adenomyozis ve klinik gebeliği tanımlamak amacıyla düzenlenen çapraz tablolamada; adenomyozis varlığında IVF tedavisi gören hastalarda gebelik olasılığının azaldığı görülmüştür (OR: 0,625), bu sonuç yapılan diğer çalışmalar, meta analizler ve derlemeler ile uyumluluk göstermektedir. Younes ve Tulandi'nin ²⁹ yaptığı meta analizde adenomyozisin IVF tedavisi sonuçlarına etkisi araştırılmıştır. Meta analize göre adenomyozis ile implantasyon ve gebelik oranları düşmekte, ayrıca gebelik elde edildiği durumda erken gebelik kaybı riski artmaktadır. Pados ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ¹³⁹ de adenomyozis fertilité üzerine negatif etkili bulunmuştur. Ancak derlemede; adenomyozisin dünya genelinde kabul edilmiş tek bir sınıflama sisteminin olmamasının yanlış tanıya sahip hastaların çalışmalara dahil edilmesine sebep olacağına, ayrıca eş zamanlı bulunabilecek patolojilerinin (fibroidler, endometriyozis v.b.) de fertilité üzerine etkisi olacağına ışık tutulmuştur. Derlemede ele alınan bir diğer konu ise yapılan çalışmalarda hastaların yaş ve adenomyozis şiddeti açısından çok heterojen oluşudur. Bu çalışmada bahsi geçen durumların önüne geçmek adına modifiye MUSA kriterleri ³⁴ esas alınmıştır ve yanlış hastaların adenomyozis olarak değerlendirilmesinin önüne geçilmeye çalışılmıştır. Ayrıca endometriyozis veya bir başka uterus patolojisinin bulunmadığı hastalar ele alınarak fertilité üzerine negatif etkili eş zamanlı hastalık bulunmamasına ve de vaka-kontrol gruplarının yaş ortalamalarının (vaka: 33,95, kontrol: 34,64) birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir. Campo ve arkadaşlarının yaptığı derlemede ¹⁴⁰ yine aynı şekilde adenomyozis ve infertilitenin ilişkisi irdelenmiştir. IVF tedavisi görmekte olan 275 (256 uterus patolojisi olmayan hastalar, 19 adenomyozis) kadının ele alındığı bir diğer çalışmada klinik gebelik oranları %47,2'ye karşılık %22,2

(adenomyozis) olarak izlenmiştir. ¹⁴¹ Özet ile adenomyozisin fertilitte ve IVF tedavi başarısı üzerine etkileri birçok araştırma ile gösterilmiştir ve bu çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızda adenomyozis ve kontrol grubunun gerinim oranı açısından karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Strain-wave elastografi ile adenomyozis (37 hasta), fibroidler (98 hasta) ve sağlıklı uterusu sahip (40 gönüllü) kadınların gerinim oranının karşılaştırıldığı bir çalışmada, fibroid grubu ile kontrol grubu arasında ve fibroid ile adenomyozis grupları arasında istatistiki anlamlı farklar bulunmuştur. ¹⁴² Çalışma, adenomyozis ve kontrol grubu arasında gerinim oranı açısından istatistiki olarak anlamlı fark bulunmaması ile bizim çalışmamız ile uyumludur. Çalışmamızdaki bulguların aksine, Săsaran ve arkadaşlarının yaptığı bir pilot çalışmada ¹⁴³ Strain-wave elastografi ile eşzamanlı fibroid ve adenomyozis tanısı konulmuş hastalar (N=17), kontrol grubu (N=46) ile karşılaştırılmıştır ve ortalama gerinim oranı vaka grubunda kontrole göre daha yüksek sonuçlanmıştır. Ancak çalışmada bulunan vaka grubu, bizim çalışmamızdakinden karakteristik olarak farklılık göstermektedir. Vaka grubunun yaş ortalamasının 10 yıl daha büyük olması ve fibroid bulunan hastaların dahil edilmesi gibi farklılıklar, sonuçların bizim çalışmamız ile uyumluluk göstermemesini açıklamaktadır. ¹⁴³ Aynı grubun 2021’de yayınladığı bir diğer çalışmada ¹⁴⁴ adenomyozis ve fibroidler gerinim oranları açısından karşılaştırılmıştır ve adenomyozis grubunun gerinim oranları fibroidlere göre daha yüksek sonuçlanmıştır. Kontrol grubu içermeyen çalışma, tasarım ve amaç olarak bizim çalışmamızdan farklılık göstermesine rağmen, strain-wave elastografinin klinik kullanımını vurgulamaktadır. Çalışma histerektomi öncesi yaş ortalamaları 45 (adenomyozis) ve 44 (fibroid) olan hastaları içermesi ile çalışmamızdan farklılık göstermekte ve temel amaç olarak adenomyozis ile fibroidlerin elastografik ultrasonografi ile ayırt edilmesini hedeflemiştir. Adenomyozis ön tanısı için MUSA kriterleri kullanılması ise bizim çalışmamız ile benzerlik göstermektedir. Acar ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada adenomyozis (N=39) ve adenomyozis bulunmayan (N=14) iki hasta grubu ele alınmıştır. Shear-wave elastografi kullanılan çalışmada doku sertliği ‘E’ (Young Modülü) ile ifade edilmiş ve adenomyoz grubunda doku sertliği anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. ³ Ancak bu çalışmada adenomyoz olmayan grupta fibroid bulunan hastaların varlığı, hasta yaş ortalamasının 48 olması ve dinamik elastografi modalitesi (shear-wave) kullanılması çalışmamızdan farklılık göstermekte ve benzer sonuçlar elde edilmemesini açıklamaktadır. Yine shear-wave

elastografi kullanılan bir diğer çalışmada adenomyozis (N=6), fibroid (N=12) ve kontrol (N=16) grupları doku sertliği açısından karşılaştırılmıştır. ¹⁴⁵ Adenomyozis ve fibroid grupları arasında farklılık saptanmayan çalışmada, her iki grubu kontrol grubu ile farklı bulunmuştur. Çalışmanın bizim çalışmamız ile elastografi modalitesi ve örneklem büyüklüğü açısından farklı olması iki çalışma arasında benzerlik olmamasını açıklamaktadır. Genel olarak doku sertliğini, modalite fark etmeksizin, elastografi ile adenomyozis ve kontrol grupları arasında karşılaştıran çalışma sayısı azdır. Bu konuyla ilgili daha büyük hasta gruplarında ve standardize olarak planlanmış prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca çalışmalar arasında adenomyozis tanımlama kriterleri açısından bir konsensusa ihtiyaç vardır. Bu bağlamda MUSA kriterleri, direkt ve indirekt bulguları ile umut vaat etmektedir. Hasta gruplarının yaş, vücut kitle endeksi, gebelik öyküleri ve diğer jinekolojik patolojileri doku sertliği açısından değerlendirme yapılırken göz önünde bulundurulması gereken diğer unsurlardır. Çalışmamızda kontrol ve vaka grupları arasında elastografik sonuçlar açısından fark bulunmamasının sebebi örneklem büyüklüğü olabilir. Bir diğer sebep ise miyometriyal odak seçimi ilişkili olabilir. Literatürde tanımlanmış elastografik sonografi ile adenomyozis tanısı konulması üzerine veri bulunmamaktadır. Dolayısıyla ölçüm sırasında miyometriyal odakların seçimi açısından belirlenmiş kriter yoktur, bu da sonografiyi gerçekleştiren hekimin seçimine kalmaktadır.

Gerinim oranı ve IVF tedavisi gören hastalarda klinik gebelik elde etme oranları karşılaştırıldığında, klinik gebelik elde edilen ve edilmeyen hastalar arasında embriyo transferi öncesi doku sertliği açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuçlar değerlendirilirken IVF tedavisi sonucunda klinik gebelik elde edilmesine etki eden birçok faktör olduğu unutulmamalıdır. Bu faktörlerden yaş, endometriyal reseptivite, endometriyozis varlığı, diğer uterus patolojilerinin varlığı, embriyo kalitesi, transfer edilen embriyo sayısı, hidropsalpenks varlığı ve otoimmün hastalıklar birkaçıdır. Çalışmaya katılan hastalarda uterus patolojileri açısından IVF tedavisi öncesinde detaylı tarama yapılmaktadır, dolayısıyla adenomyozis dışında (vaka grubu), fibroid, endometriyal veya endoservikal polip ve benzeri benign uterus patolojileri çalışmaya katılmamıştır. Ayrıca hastalar tedaviye başlanmadan histerosalpingografi ile hidrosalpenks ve uterus şekil anomalileri açısından taranmaktadır. Hastalar endometriyoma açısından da ultrasonografi ile taranmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastalar yalnızca 3CC'nin üzerindeki kalitede olan embriyolar ile transfer yapılan

hastaları içermektedir. Bir diğer etki eden faktör olan endometriyum da tüm hastalarda transfer öncesi 'programlanmış siklus' ile transfere hazırlanmıştır. Literatür taramamızda uterus miyometriyumunun gerinim oranı ve IVF gebelik sonuçlarını karşılaştıran bir çalışma ile karşılaşmadık. Bu durum IVF gebelik sonuçlarını, elastografik ultrasonografi parametreleri ile karşılaştıran daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen bir diğer parametre yaş ile gerinim oranıdır. Yaş ve gerinim oranı, dolayısıyla doku sertliği, Pearson korelasyonu ile analiz edilmiştir ve herhangi bir korelasyon bulunmamıştır. Bu analizin amacı yaşın, adenomyozis ile gerinim oranı ve gerinim oranı ve gebelik karşılaştırılmalarında elde edilen istatistiki olarak anlamlı fark olmaması sonucuna etki eden bir parametre olup olmadığını görmektir. Yaş ile gerinim oranı arasında korelasyon olmaması, diğer analizlerin sonuçlarına etki etmediğini göstermektedir. Bununla birlikte, yaş ile uterus miyometriyumu gerinim oranı arasındaki korelasyonu değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki limitasyonlar arasında ilk sırada örneklem büyüklüğü gelmektedir. Konu ile ilgili yapılan benzer çalışmalar^{3,141,142,144} daha büyük örneklem büyüklüğüne sahip olmasıyla birlikte tasarım (kontrol grubu varlığı) ve yöntem (shear-wave elastografi) açısından farklılıklara sahiptirler. Bir diğer konu ise strain-wave elastografi kullanımınıdır. Strain-wave elastografi statik elastografi tekniklerindedir ve doku sertliğini ölçerken kullanıcı basısı (proben bastırılması) ve dokunun bu basıya verdiği yanıt (elastikiyet) tabidir. Dolayısıyla strain-wave elastografi kullanıcı tecrübesinden etkilenmektedir. Ayrıca konuyla benzer diğer çalışmalarda^{3,145} shear-wave elastografi kullanılmıştır. Uterus miyometriyumu gibi direkt bası uygulanması, daha yüzeysel organlara göre, daha güç olan dokularda dinamik elastografi teknikleri (shear-wave) daha uygun görünmektedir. Bir diğer limitasyon ise hastaların gebelik isteği olan, histopatolojik inceleme ile kesin adenomyozis teşhisi mümkün olmayan hasta grubu olmasıdır. Dolayısıyla adenomyozis vaka grubu yalnızca MUSA kriterlerine uygunluk ile adenomyozis olarak değerlendirilmiştir ve bu yanlış pozitif veya negatif tanılara yol açabilir.

5.2 Sonuç

Çalışmamız strain-wave elastografinin, uterus miyometriyumunda meydana gelen benign patolojilerden biri olan adenomyozisin potansiyel olarak sebep olduğu doku sertliğindeki değişimlerin, IVF tedavisi sonuçlarına etkisini araştırmıştır. Doku sertliği veya elastikiyetindeki değişimlerin IVF tedavi sonuçlarına etkisine dair yeterli veri bulunmamaktadır, çalışmamız tam olarak bu konuyu aydınlatmayı ve ileride yapılacak elastografik çalışmalara ön ayak olmayı planlamıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre; adenomyozis varlığında IVF tedavisi sonucunda klinik gebelik olasılığı azalmakta, adenomyozis bulunan ve sağlıklı uteruslar arasında gerinim oranı açısından anlamlı fark bulunmamakta, gerinim oranı açısından gebelik ile sonuçlanan ve sonuçlanmayan hastaların uteruslarında anlamlı fark görülmemekte ve yaş ile gerinim oranı arasında herhangi bir korelasyon bulunmamaktadır. Bu durum, adenomyozisin doku sertliğindeki değişimlerinin, beklenenden daha karmaşık mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Bu veriler ışığında elastografik incelemeler, daha büyük hasta gruplarında standardize edilmiş ultrasonografik kriterlere dayanarak planlanmış ve adenomyozun farklı derecelerini göz önüne alan çalışmalar ile yapılmalıdır. Elastografinin IVF tedavisi öncesi ve benign uterus patolojilerinde ayırt edici bir araç olarak kullanımı daha çok araştırmaya ihtiyaç duyulmasıyla birlikte, umut vaat etmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility—Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1235. doi:10.3390/ijerph18031235
2. Bourdon M, Santulli P, Marcellin L, et al. Adenomyosis: An update regarding its diagnosis and clinical features. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50(10):102228. doi:10.1016/j.jogh.2021.102228
3. Acar S, Millar E, Mitkova M, Mitkov V. Value of ultrasound shear wave elastography in the diagnosis of adenomyosis. *Ultrasound*. 2016;24(4):205-213. doi:10.1177/1742271X16673677
4. Adriaenssens N, Belsack D, Buyl R, et al. Ultrasound elastography as an objective diagnostic measurement tool for lymphoedema of the treated breast in breast cancer patients following breast conserving surgery and radiotherapy. *Radiol Oncol*. 2012;46(4):284-295. doi:10.2478/V10019-012-0033-Z
5. Squillace ALA, Simonian DS, Allegro MC, Júnior EB, Bianchi PH de M, Bibancos M. Adenomyosis and in vitro fertilization impacts - A literature review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25(2):303-309. doi:10.5935/1518-0557.20200104
6. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;151(1):62-65. doi:10.1016/J.EJOGRB.2010.02.047
7. Maubon A, Fauray A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res*. 2010;36(3):611-618. doi:10.1111/J.1447-0756.2010.01189.X
8. Hoffman BL, J Whitridge Williams. Williams gynecology. New York: Mcgraw-Hill Education; 2016. Chapter 9, Pelvic Mass; p. 213.
9. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertil Steril*. 2012;98(3):572-579. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2012.06.044
10. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril*. 2009;91(1):201-206. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.11.025
11. Salaria DAUN. Prevalence of Adenomyosis in Hysterectomy Specimen in Jammu Region and its Clinical Correlations in a Tertiary Care Hospital. *Journal of Medical Science And clinical Research*. 2019;7(7). doi:10.18535/jmscr/v7i7.130

12. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril.* 2008;90(2):415-424. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.06.027
13. Lee NC, Dicker RC, Rubin GL, Ory HW. Confirmation of the preoperative diagnoses for hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):283-287. doi:10.1016/S0002-9378(84)90366-1
14. Levгур M. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstetrics & Gynecology.* 2000;95(5):688-691. doi:10.1016/S0029-7844(99)00659-6
15. Whitted R. Does cesarean delivery increase the prevalence of adenomyosis? a retrospective review. *Obstetrics & Gynecology.* 2000;95(6):S83. doi:10.1016/S0029-7844(00)00775-4
16. Taran FA, Wallwiener M, Kabashi D, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: a retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(6):1571-1576. doi:10.1007/s00404-011-2180-7
17. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Human Reproduction.* 1997;12(6):1275-1279. doi:10.1093/humrep/12.6.1275
18. McCluggage WG, Desai V, Manek S. Tamoxifen-associated postmenopausal adenomyosis exhibits stromal fibrosis, glandular dilatation and epithelial metaplasias. *Histopathology.* 2000;37(4):340-346. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.01001.x
19. Buggio L, Dridi D, Barbara G. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reproductive Sciences.* 2021;28(11):3081-3084. doi:10.1007/s43032-021-00679-z
20. Ozturk A, Grajo JR, Dhyani M, Anthony BW, Samir AE. Principles of ultrasound elastography. *Abdominal Radiology.* 2018;43(4):773-785. doi:10.1007/s00261-018-1475-6
21. Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, Yazdi Y, Li X. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imaging.* 1991;13(2):111-134. doi:10.1177/016173469101300201
22. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Brölmann HAM, Huirne JAF. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(2):218-226. doi:10.1002/UOG.12519
23. Tang A, Cloutier G, Szeverenyi NM, Sirlin CB. Ultrasound Elastography and MR Elastography for Assessing Liver Fibrosis: Part 1, Principles and Techniques. *American Journal of Roentgenology.* 2015;205(1):22-32. doi:10.2214/AJR.15.14552
24. Varghese T. Quasi-Static Ultrasound Elastography. *Ultrasound Clin.* 2009;4(3):323-338. doi:10.1016/j.cult.2009.10.009

25. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978;2(8085):366. doi:10.1016/S0140-6736(78)92957-4
26. Devroey P, Van Steirteghem A, Mannaerts B, Coelingh Bennink H. First singleton term birth after ovarian superovulation with rhFSH. *Lancet*. 1992;340(8827):1108-1109. doi:10.1016/0140-6736(92)93141-9
27. Choe J, Shanks AL. *In Vitro Fertilization.*; 2024.
28. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(5):964-977. doi:10.1093/HUMREP/DEU041
29. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483-490.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.06.025
30. Günther V, Allahqoli L, Gitas G, et al. Impact of Adenomyosis on Infertile Patients- Therapy Options and Reproductive Outcomes. *Biomedicines*. 2022;10(12). doi:10.3390/BIOMEDICINES10123245
31. Stratopoulou CA, Donnez J, Dolmans MM. Conservative Management of Uterine Adenomyosis: Medical vs. Surgical Approach. *J Clin Med*. 2021;10(21). doi:10.3390/JCM10214878
32. Rasmussen CK, Hansen ES, Ernst E, Dueholm M. Two- and three-dimensional transvaginal ultrasonography for diagnosis of adenomyosis of the inner myometrium. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(5):750-760. doi:10.1016/j.rbmo.2018.12.033
33. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FPG, et al. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2015;46(3):284-298. doi:10.1002/uog.14806
34. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2022;60(1):118-131. doi:10.1002/uog.24786
35. Bazot M, Bharwani N, Huchon C, et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol*. 2017;27(7):2765-2775. doi:10.1007/s00330-016-4673-z
36. Celli V, Dolciemi M, Ninkova R, et al. MRI and Adenomyosis: What Can Radiologists Evaluate? *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(10):5840. doi:10.3390/ijerph19105840

37. Guo SW, Benagiano G, Bazot M. In Search of an Imaging Classification of Adenomyosis: A Role for Elastography? *J Clin Med.* 2022;12(1):287. doi:10.3390/jcm12010287
38. Bazot M, Daraï E, de Givry SC, Boudghène F, Uzan S, Le Blanche AF. Fast Breath-Hold T2-Weighted MR Imaging Reduces Interobserver Variability in the Diagnosis of Adenomyosis. *American Journal of Roentgenology.* 2003;180(5):1291-1296. doi:10.2214/ajr.180.5.1801291
39. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, et al. Uterine Adenomyosis: Endovaginal US and MR Imaging Features with Histopathologic Correlation. *RadioGraphics.* 1999;19(suppl_1):S147-S160. doi:10.1148/radiographics.19.suppl_1.g99oc13s147
40. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-7. doi:10.1155/2017/2518396
41. Nappi C, Di Spiezio Sardo A. *State-of-the-Art Hysteroscopic Approaches to Pathologies of the Genital Tract.* Endo-Press; 2014.
42. McCausland V. The response of adenomyosis to endometrial ablation/resection. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):350-359. doi:10.1093/humupd/4.4.350
43. Van den Bosch T, de Bruijn AM, de Leeuw RA, et al. Sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2019;53(5):576-582. doi:10.1002/uog.19096
44. Liu Z, Guo Y, Pan X, Liu G, Yang X. Histopathological characteristics of adenomyosis: structure and microstructure. *Histol Histopathol.* 2023;38(10):1099-1107. doi:10.14670/HH-18-594
45. Tahlan A, Nanda A, Mohan H. Uterine adenomyoma: a clinicopathologic review of 26 cases and a review of the literature. *Int J Gynecol Pathol.* 2006;25(4):361-365. doi:10.1097/01.PGP.0000209570.08716.B3
46. Emmanuel I, Ochigbo A, Philip A, Nyam EY. Adenomyosis:A Clinico-pathological Study. *West Afr J Med.* 2019;36(1):88-92.
47. Maruyama S, Imanaka S, Nagayasu M, Kimura M, Kobayashi H. Relationship between adenomyosis and endometriosis; Different phenotypes of a single disease? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:191-197. doi:10.1016/J.EJOGRB.2020.08.019
48. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):114.e1-114.e7. doi:10.1016/j.ajog.2012.06.027
49. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):389-397. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.024

50. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril.* 2018;109(3):380-388.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.01.006
51. Kobayashi H, Matsubara S. A Classification Proposal for Adenomyosis Based on Magnetic Resonance Imaging. *Gynecol Obstet Invest.* 2020;85(2):118-126. doi:10.1159/000505690
52. Exacoustos C, Morosetti G, Conway F, et al. New Sonographic Classification of Adenomyosis: Do Type and Degree of Adenomyosis Correlate to Severity of Symptoms? *J Minim Invasive Gynecol.* 2020;27(6):1308-1315. doi:10.1016/j.jmig.2019.09.788
53. Sigrist RMS, Liao J, Kaffas A El, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics.* 2017;7(5):1303-1329. doi:10.7150/THNO.18650
54. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, et al. WFUMB Guidelines and Recommendations for Clinical Use of Ultrasound Elastography: Part 1: Basic Principles and Terminology. *Ultrasound Med Biol.* 2015;41(5):1126-1147. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2015.03.009
55. D'hooge J. Regional Strain and Strain Rate Measurements by Cardiac Ultrasound: Principles, Implementation and Limitations. *European Journal of Echocardiography.* 2000;1(3):154-170. doi:10.1053/euje.2000.0031
56. Yoneda M, Suzuki K, Kato S, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: US-based Acoustic Radiation Force Impulse Elastography. *Radiology.* 2010;256(2):640-647. doi:10.1148/radiol.10091662
57. Dietrich C, Barr R, Farrokh A, et al. Strain Elastography - How To Do It? *Ultrasound Int Open.* 2017;03(04):E137-E149. doi:10.1055/s-0043-119412
58. Barr RG, Zhang Z. Effects of precompression on elasticity imaging of the breast: development of a clinically useful semiquantitative method of precompression assessment. *J Ultrasound Med.* 2012;31(6):895-902. doi:10.7863/JUM.2012.31.6.895
59. Morikawa H, Fukuda K, Kobayashi S, et al. Real-time tissue elastography as a tool for the noninvasive assessment of liver stiffness in patients with chronic hepatitis C. *J Gastroenterol.* 2011;46(3):350-358. doi:10.1007/s00535-010-0301-x
60. Gennisson JL, Deffieux T, Fink M, Tanter M. Ultrasound elastography: Principles and techniques. *Diagn Interv Imaging.* 2013;94(5):487-495. doi:10.1016/j.diii.2013.01.022
61. Hoffman BL, J Whitridge Williams. Williams gynecology. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Chapter 19, Evaluation of Infertile Couple; p. 427.
62. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2008;90(5):S60. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.065

63. Chandra A, Copen CE, Stephen EH. Infertility and impaired fecundity in the United States, 1982-2010: data from the National Survey of Family Growth. *Natl Health Stat Report*. 2013;(67):1-18, 1 p following 19.
64. Hoffman BL, J Whitridge Williams. Williams gynecology. New York: McGraw-Hill Education; 2016. Chapter 19, Evaluation of Infertile Couple; p. 428.
65. Boza A, Cakar E, Boza B, Api M, Kayatas S, Sofuoglu K. Microdose Flare-up Gonadotropin-releasing Hormone (GnRH) Agonist Versus GnRH Antagonist Protocols in Poor Ovarian Responders Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection. *J Reprod Infertil*. 2016;17(3):163-168.
66. GÜRGAN T, GÜLERMAN C, ÖZYER Ş. Controlled Ovarian Stimulation in IVF Cycles. *Türk Üreme Tıbbı ve Cerrahisi Dergisi*. 2017;1(1):42-53. doi:10.24074/tjrms.2016-54253
67. Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Couzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone to gonadotropin-releasing hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(3):820-825. doi:10.1210/JCEM.75.3.1517372
68. Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update*. 2002;8(3):279-290. doi:10.1093/HUMUPD/8.3.279
69. Felberbaum RE. Ovarian stimulation for assisted reproduction with HMG and concomitant midcycle administration of the GnRH antagonist Cetrorelix according to the multiple dose protocol: a prospective uncontrolled phase III study. *Human Reproduction*. 2000;15(5):1015-1020. doi:10.1093/humrep/15.5.1015
70. Hughes EG, Fedorkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril*. 1992;58(5):888-896. doi:10.1016/S0015-0282(16)55430-2
71. Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Huynh D, Kempton W. Timing of initiation and dose schedule of leuprolide influence the time course of ovarian suppression. *Fertil Steril*. 1988;50(3):400-402. doi:10.1016/S0015-0282(16)60121-8
72. Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization. *Obstet Gynecol Surv*. 1989;44(5):314-316. doi:10.1097/00006254-198905000-00006
73. Taylor HS, Fritz MA, Lubna Pal, Emre Seli. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. Chapter 28, Assisted Reproductive Techniques; p. 2919.
74. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human

- menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril*. 1996;65(4):796-799. doi:10.1016/S0015-0282(16)58216-8
75. Eftekhari M, Mohammadian F, Yousefnejad F, Khani P. Microdose GnRH Agonist Flare-Up versus Ultrashort GnRH Agonist Combined with Fixed GnRH Antagonist in Poor Responders of Assisted Reproductive Techniques Cycles. *Int J Fertil Steril*. 2013;6(4):266-271.
 76. Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and Endocrine Effects of a Microdose GnRH Agonist Flare Regimen Administered to Poor Responders Who Are Undergoing In Vitro Fertilization. *Fertil Steril*. 1998;69(3):419-424. doi:10.1016/S0015-0282(97)00575-X
 77. Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1994;61(5):880-885. doi:10.1016/S0015-0282(16)56700-4
 78. Ata B, Seli E. Strategies for Controlled Ovarian Stimulation in the Setting of Ovarian Aging. *Semin Reprod Med*. 2015;33(06):436-448. doi:10.1055/s-0035-1567818
 79. Roelens C, Blockeel C. Impact of different endometrial preparation protocols before frozen embryo transfer on pregnancy outcomes: a review. *Fertil Steril*. 2022;118(5):820-827. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.09.003
 80. Vuong LN, Dang VQ, Ho TM, et al. IVF Transfer of Fresh or Frozen Embryos in Women without Polycystic Ovaries. *N Engl J Med*. 2018;378(2):137-147. doi:10.1056/NEJMOA1703768
 81. Mackens S, Santos-Ribeiro S, van de Vijver A, et al. Frozen embryo transfer: a review on the optimal endometrial preparation and timing. *Hum Reprod*. 2017;32(11):2234-2242. doi:10.1093/HUMREP/DEX285
 82. Kwan I, Bhattacharya S, Woolner A. Monitoring of stimulated cycles in assisted reproduction (IVF and ICSI). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(4). doi:10.1002/14651858.CD005289.pub4
 83. Centers for Disease Control and Prevention. 2017 Assisted Reproductive Technology Fertility Clinic Success Rates Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2019.
 84. Taylor HS, Fritz MA, Lubna Pal, Emre Seli. Speroff's clinical gynecologic endocrinology and infertility. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2020. Chapter 28, Assisted Reproductive Techniques; p. 2903.
 85. Ata B, Kaplan B, Danzer H, et al. Array CGH analysis shows that aneuploidy is not related to the number of embryos generated. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(6):614-620. doi:10.1016/j.rbmo.2012.02.009
 86. Schwartz D, Mayaux MJ. Female fecundity as a function of age: results of artificial insemination in 2193 nulliparous women with azoospermic husbands. Federation

- CECOS. *N Engl J Med.* 1982;306(7):404-406. doi:10.1056/NEJM198202183060706
87. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon A, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod.* 1992;7(10):1342-1346. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A137570
88. Michelmann H, Micheels P, Mettler L. Einfluß des mütterlichen Alters auf die Erfolgsrate bei der In-vitro-Fertilisation. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1987;47(07):495-498. doi:10.1055/s-2008-1035860
89. Tan T, Lau S, Loh S, Tan H. Female ageing and reproductive outcome in assisted reproduction cycles. *Singapore Med J.* 2014;55(6). doi:10.11622/smedj.2014081
90. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400-412. doi:10.1093/HUMREP/DET457
91. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. *Fertil Steril.* 2016;106(1):164-171.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.03.037
92. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;360(3):268-279. doi:10.1056/NEJMRA0804690
93. Garrido N, Navarro J, Remohí J, Simón C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2000;6(1):67-74. doi:10.1093/HUMUPD/6.1.67
94. Dong X, Liao X, Wang R, Zhang H. The impact of endometriosis on IVF/ICSI outcomes. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(9):1911-1918.
95. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Impact of endometriosis on in vitro fertilization and embryo transfer cycles in young women: a stage-dependent interference. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(11):1232-1238. doi:10.1111/J.1600-0412.2011.01247.X
96. Kuivasaari P, Hippeläinen M, Anttila M, Heinonen S. Effect of endometriosis on IVF/ICSI outcome: stage III/IV endometriosis worsens cumulative pregnancy and live-born rates. *Human Reproduction.* 2005;20(11):3130-3135. doi:10.1093/humrep/dei176
97. American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-821. doi:10.1016/S0015-0282(97)81391-X
98. Vitale SG, Haimovich S, Laganà AS, Alonso L, Di Spiezio Sardo A, Carugno J. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2021;260:70-77. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.03.017

99. Fatemi HM, Kasius JC, Timmermans A, et al. Prevalence of unsuspected uterine cavity abnormalities diagnosed by office hysteroscopy prior to in vitro fertilization. *Hum Reprod.* 2010;25(8):1959-1965. doi:10.1093/HUMREP/DEQ150
100. Rackow BW, Jorgensen E, Taylor HS. Endometrial polyps affect uterine receptivity. *Fertil Steril.* 2011;95(8):2690-2692. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2010.12.034
101. Vercellini P, Maddalena S, De Giorgi O, Aimi G, Crosignani PG. Abdominal myomectomy for infertility: a comprehensive review. *Hum Reprod.* 1998;13(4):873-879. doi:10.1093/HUMREP/13.4.873
102. Pritts EA, Parker WH, Olive DL. Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril.* 2009;91(4):1215-1223. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2008.01.051
103. Forssman L. Distribution of blood flow in myomatous uteri as measured by locally injected ¹³³Xenon. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1976;55(2):101-104. doi:10.3109/00016347609156794
104. Orisaka M, Kurokawa T, Shukunami KI, et al. A comparison of uterine peristalsis in women with normal uteri and uterine leiomyoma by cine magnetic resonance imaging. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;135(1):111-115. doi:10.1016/J.EJOGRB.2006.07.040
105. Ikhen DE, Bulun SE. Literature Review on the Role of Uterine Fibroids in Endometrial Function. *Reprod Sci.* 2018;25(5):635-643. doi:10.1177/1933719117725827
106. Pritts EA. Fibroids and infertility: a systematic review of the evidence. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(8):483-491. doi:10.1097/00006254-200108000-00022
107. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. 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(2):418-429. doi:10.1093/HUMREP/DEP396
108. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J, Thornton JG, Raine-Fenning N, Coomarasamy A. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17(6):761-771. doi:10.1093/HUMUPD/DMR028
109. Akhtar MA, Saravelos SH, Li TC, Jayaprakasan K. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020;127(5):e1-e13. doi:10.1111/1471-0528.15968
110. Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A, et al. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Hum Reprod.* 2013;28(8):2032-2044. doi:10.1093/humrep/det098
111. Woelfer B, Salim R, Banerjee S, Elson J, Regan L, Jurkovic D. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies detected by three-

- dimensional ultrasound screening. *Obstetrics and gynecology*. 2001;98(6):1099-1103. doi:10.1016/S0029-7844(01)01599-X
112. Tomažević T, Ban-Frangež H, Virant-Klun I, Verdenik I, Požlep B, Vrtačnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reprod Biomed Online*. 2010;21(5):700-705. doi:10.1016/j.rbmo.2010.06.028
 113. Pierson HE, Invik J, Meriano J, Pierson RA. A novel system for rapid conversion of Gardner embryo grades to linear scale numeric variables. *Reprod Biomed Online*. 2023;46(5):808-818. doi:10.1016/j.rbmo.2023.01.008
 114. Gardner DK, Vella P, Lane M, Wagley L, Schlenker T, Schoolcraft WB. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers. *Fertil Steril*. 1998;69(1):84-88. doi:10.1016/S0015-0282(97)00438-X
 115. Lessey BA, Young SL. What exactly is endometrial receptivity? *Fertil Steril*. 2019;111(4):611-617. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.02.009
 116. Lessey BA, Young SL. Structure, Function, and Evaluation of the Female Reproductive Tract. *Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology, and Clinical Management: Eighth Edition*. Published online January 1, 2019:206-247.e13. doi:10.1016/B978-0-323-47912-7.00009-3
 117. Strandell A. The influence of hydrosalpinx on IVF and embryo transfer: a review. *Hum Reprod Update*. 2000;6(4):387-395. doi:10.1093/humupd/6.4.387
 118. Strandell A, Waldenström U, Nilsson L, Hamberger L. Hydrosalpinx reduces in-vitro fertilization/embryo transfer pregnancy rates. *Human Reproduction*. 1994;9(5):861-863. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a138606
 119. Taylor P V., Campbell JM, Scott JS. Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(2):377-379. doi:10.1016/0002-9378(89)90524-3
 120. Billingham RE, Head JR. Current trends in reproductive immunology: an overview. *J Reprod Immunol*. 1981;3(5):253-265. doi:10.1016/0165-0378(81)90033-4
 121. Kaider BD, Coulam CB, Roussev RG. Murine embryos as a direct target for some human autoantibodies in vitro. *Hum Reprod*. 1999;14(10):2556-2561. doi:10.1093/HUMREP/14.10.2556
 122. Tartakovsky B, Bermas BL, Sthoeger Z, Shearer GM, Mozes E. Defective maternal-fetal interaction in a murine autoimmune model. *Hum Reprod*. 1996;11(11):2408-2411. doi:10.1093/OXFORDJOURNALS.HUMREP.A019125
 123. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2000;73(2):330-333. doi:10.1016/S0015-0282(99)00498-7

124. Medenica S, Garalejic E, Arsic B, et al. Follicular fluid thyroid autoantibodies, thyrotropin, free thyroxine levels and assisted reproductive technology outcome. *PLoS One*. 2018;13(10). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0206652
125. Lockwood CJ, Rand JH. The Immunobiology and Obstetrical Consequences of Antiphospholipid Antibodies. *Obstet Gynecol Surv*. 1994;49(6):432. doi:10.1097/00006254-199406000-00026
126. Blumenfeld Z, Halachmi S, Peretz BA, et al. Premature ovarian failure--the prognostic application of autoimmunity on conception after ovulation induction. *Fertil Steril*. 1993;59(4):750-755. doi:10.1016/S0015-0282(16)55854-3
127. Cowchock S, Smith JB, Gocial B. Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol*. 1986;155(5):1002-1010. doi:10.1016/0002-9378(86)90335-2
128. Cohen IA, Speroff L. Premature ovarian failure: update. *Obstet Gynecol Surv*. 1991;46(3):156-162. doi:10.1097/00006254-199103000-00015
129. Singh A, Dantas ZN, Stone SC, Asch RH. Presence of thyroid antibodies in early reproductive failure: biochemical versus clinical pregnancies. *Fertil Steril*. 1995;63(2):277-281.
130. Goodarzi MO, Dumesic DA, Chazenbalk G, Azziz R. Polycystic ovary syndrome: etiology, pathogenesis and diagnosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(4):219-231. doi:10.1038/nrendo.2010.217
131. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med*. 2010;8(1):41. doi:10.1186/1741-7015-8-41
132. Costello MF, Misso ML, Balen A, et al. Evidence summaries and recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome: assessment and treatment of infertility. *Hum Reprod Open*. 2019;2019(1). doi:10.1093/hropen/hoy021
133. Giudice LC, Dsupin BA, Irwin JC. Steroid and peptide regulation of insulin-like growth factor-binding proteins secreted by human endometrial stromal cells is dependent on stromal differentiation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;75(5):1235-1241. doi:10.1210/jcem.75.5.1385468
134. Savaris RF, Groll JM, Young SL, et al. Progesterone resistance in PCOS endometrium: a microarray analysis in clomiphene citrate-treated and artificial menstrual cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1737-1746. doi:10.1210/JC.2010-2600
135. Schulte MMB, Tsai J he, Moley KH. Obesity and PCOS: The Effect of Metabolic Derangements on Endometrial Receptivity at the Time of Implantation. *Reproductive Sciences*. 2015;22(1):6-14. doi:10.1177/1933719114561552

136. Dunaif A, Graf M. Insulin administration alters gonadal steroid metabolism independent of changes in gonadotropin secretion in insulin-resistant women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Invest.* 1989;83(1):23-29. doi:10.1172/JCI113864
137. Fornes R, Ormazabal P, Rosas C, et al. Changes in the expression of insulin signaling pathway molecules in endometria from polycystic ovary syndrome women with or without hyperinsulinemia. *Mol Med.* 2010;16(3-4):129-136. doi:10.2119/MOLMED.2009.00118
138. World Health Organization. A healthy lifestyle - WHO recommendations. World Health Organization.
139. Pados G, Gordts S, Sorrentino F, Nisolle M, Nappi L, Daniilidis A. Adenomyosis and Infertility: A Literature Review. *Medicina (B Aires).* 2023;59(9):1551. doi:10.3390/medicina59091551
140. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online.* 2012;24(1):35-46. doi:10.1016/j.rbmo.2011.10.003
141. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):273-277. doi:10.1016/j.rbmo.2012.05.003
142. Görgülü FF, Okçu NT. Which imaging method is better for the differentiation of adenomyosis and uterine fibroids? *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(5):102002. doi:10.1016/j.jogoh.2020.102002
143. Săsăran V, Turdean S, Mărginean C, et al. Transvaginal Ultrasound Combined with Strain-Ratio Elastography for the Concomitant Diagnosis of Uterine Fibroids and Adenomyosis: A Pilot Study. *J Clin Med.* 2022;11(13):3757. doi:10.3390/jcm11133757
144. Săsăran V, Turdean S, Gliga M, et al. Value of Strain-Ratio Elastography in the Diagnosis and Differentiation of Uterine Fibroids and Adenomyosis. *J Pers Med.* 2021;11(8):824. doi:10.3390/jpm11080824
145. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, et al. Transvaginal Ultrasound Shear Wave Elastography for the Evaluation of Benign Uterine Pathologies: A Prospective Pilot Study. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2019;38(1):149-155. doi:10.1002/jum.14676

7. EKLER

7.1 Etik Kurul Onayı

Evrak Tarih ve Sayısı: 15.04.2024-147865



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Teknoloji Transfer Ofisi
Etik Kurullar Birimi



Sayı : E-54022451-050.04-147865
Konu : 2024/56 Etik Kurul Kararı

15.04.2024

Sayın Prof. Dr. Necip Erkut ATTAR
Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri - Kadın Hastalıkları ve Doğum

2024/56 numaralı "Adenomyozun Sebep Olduğu Doku Sertliği Değişimlerinin In Vitro Fertilizasyon Sonuçlarına Etkisinin Elastografik Ultrasonografi ile İncelenmesi" başlıklı başvurunuz Üniversitemiz Etik Kurullar Birimi'nin 27.03.2024 tarihli, 07 sayılı Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul toplantısında değerlendirilmiş olup, mevcudun oy birliğiyle onaylanmasına karar verilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz/rica ederim.

Prof.Dr. Hayrettin ÖZTÜRK
Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik
Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doğrulama Kodu :BS54YM0VJ4 Pin Kodu :24662 Belge Takip Adresi : <https://turkiye.gov.tr/ebd?eK=5394&eD=BS54YM0VJ4&eS=147865>
Bezmialem Vakıf Üniversitesi Adnan Menderes Bulvarı (Vatan Caddesi)
Fatih/İstanbul Bilgi için: Zübeyde ÖZDEMİR
Telefon No:0 (212) 523 22 88 Faks No:0 (212) 533 23 36 Unvan: Sorumlu
e-Posta:info@bezmialem.edu.tr İnternet Adresi:www.bezmialem.edu.tr



8. ÖZGEÇMİŞ

ÖZGEÇMİŞ FORMU				
Doküman No	İlk Yayın Tarihi	Revizyon Tarihi	Revizyon No	Sayfa
Etik Kurul Özgeçmiş Formu	07.01.2020		00	1/2

A. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı	Umut Aziz GÖKSEL
Akademik unvan/pozisyon	Asistan Doktor
Görev yeri	Yeditepe Üniversitesi Hastaneleri
Telefon numarası	
E-posta adresi	

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

Yıl	Bölüm	Kurum	Derece
2009 – 2013	Lise	TED İstanbul Koleji	Lise
2014 - 2019	Tıp Fakültesi	Maltepe Üniversitesi	Lisans
2019 -	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Yeditepe Üniversitesi	Asistanlık

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

Tarih Aralığı	Kurum	Görev
2019 -	Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum	Asistan Doktor

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

1. İyi Klinik Uygulamaları (İKU) ve klinik araştırma konularında alınan eğitim/sertifika bilgileri:		
Eğitim/sertifika adı ve eğitim yeri	Tarih	
2. Görev alınan klinik araştırma bilgileri:		
Klinik araştırma	Tarih Aralığı	Görev
Investigation of Relationships Between Cardiovascular Risk Factors and Androgen Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome	2022-2024	Yazar