

# Bir Kontrollü Ovaryen Stimulasyon Programında Embryo Transfer Günü Uterin Arterlerin Doppler ile Değerlendirilmesi

Gazi YILDIRIM \*, Cem FİÇİCIOĞLU \*\*, Rukset ATTAR \*, Oya AKÇİN \*\*\*, Narter YEŞİLDAĞLAR \*\*\*\*

## ÖZET

**Amaç:** Embriyo transfer günü bakılan uterin arter Doppler indeksleri ile yardımla üreme tedavilerinin sonuçlarını karşılaştırmak.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya over rezervi iyi, daha önce tedavi olmamış, 40 yaşın altında olan 61 primer infertil olgusu dahil edildi. Hastalara kontrollü ovaryen stimulas-yon için antagonist protokol uygulandı. Transfer günü uterin arter Doppler ölçümleri yapıldı. Tedavi sonuçları ile Doppler bulguları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastalarımızdan 41'i gebe kaldı (% 67.2), yalnız 20 hasta gebe kalamadı (% 32.8). Sağ uterin arter için gebe kalanların ve kalamayanların PI (Pulsatilité İndeksi) değeri sırayla  $1.71 \pm 0.39$  ve  $2.56 \pm 1.01$  ( $p=0.05$ ) iken sol uterin arterde bu değerler sırayla  $1.41 \pm 0.61$  ve  $2.77 \pm 1.13$  ( $p=0.03$ ) olarak bulundu. Diğer indeksler açısından fark saptanmadı.

**Sonuç:** Uterin arter doppler velosimetri indekslerinden sadece PI rutin pratikte endometriyal reseptivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir.

**Anahtar kelimeler:** infertilite, doppler, pulstilite indeksi

## SUMMARY

**Objective:** To assessment the success of assisted reproductive treatment with the results of uterine artery Doppler indices on the day of embryo transfer.

**Materials and Methods:** Sixtyone primary infertile patients under the age of 40, who have normal ovarian reserve were inserted to the study. The antagonist protocol was used for controlled ovarian stimulation. Bilateral uterine artery Doppler indices were measured on the day of embryo transfer. Then the treatment and the Doppler results were compared to each other.

**Results:** Only 20 patients were not conceive (32.8 %). The clinical pregnancy rate was 67.2 % ( $n=41$ ). Pulsatility index on the right uterine artery were  $1.71 \pm 0.39$  ve  $2.56 \pm 1.01$  ( $p=0.05$ ), on the left uterine artery were  $1.41 \pm 0.61$  ve  $2.77 \pm 1.13$  ( $p=0.03$ ) for pregnant and non pregnant patients respectively. Other indices were not significantly different.

**Discussion:** Only Pulsatility Index among the uterine artery Doppler indices can be used for the assesment of endometrial reseptivity.

**Key words:** infertility, doppler, pulsatility index

## GİRİŞ

Transvajinal ultrasonografinin (TV-US) yaygın olarak kullanımı yardımla üreme tekniklerinin (YUT) birçok basamağında kendisine yer bulmuştur. TV-US de prob, pelvik dokulara yakın olduğundan daha yüksek rezolusyonda görüntü elde edilir. Ayrıca, bu

yakınlıktan dolayı pelvik damarların görülmesi ve ayırt edilmesi daha kolaylaşır <sup>(1)</sup>. TV-US eğer renkli ve akım ölçer (pulsed) özellikte ise, kan akım değerlendirilmesi daha kesin ve güvenilir hale gelir.

Uterin arter perfüzyon bozukluklarının infertilite nedeni olabileceği ve başarısız YUT tedavilerine yol açabileceği speküle edilmiştir <sup>(2)</sup>. Fakat bu konuda net kanıt elde edilememiştir. Nedeni ise tedavi edilen grubun heterojen olması, tedavi protokollerinin farklı olması, Doppler yapılan zamanların aynı olmaması ve çalışmaların dizayn sorunlarıdır <sup>(3)</sup>.

Bu çalışmanın amacı, yardımla üreme teknikleri ile tedavi olan hastalarda transfer günü bakılan uterin

**Alındığı tarih:** 5.1.2010

**Kabul tarihi:** 2.2.2010

\* Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

\*\* Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Prof. Dr.

\*\*\* Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.

\*\*\*\* Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı, Doç. Dr.

arter doppler indekslerinin tedavi sonuçları üzerine olan belirleyiciliğini araştırmaktır.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, kliniğimize Ocak-Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuran 61 infertil hasta dahil edildi. Tüm hastalardan onam alındı. Homojenizasyon sağlamak için 40 yaş altında olan ve primer infertilite nedeniyle başvuran kadınlar seçildi. Myomu, endometriomasi veya kisti olan, daha önce uterin veya adneksal cerrahi geçirmiş hastalar çalışmaya alınmadı. Minimal erkek faktörlü veya ön tanısı açıklanamayan infertilite olan ve over rezervi iyi olan kadınlar çalışmaya dahil edildi. Over rezervi iyi olmayan ve kötü yanıtı olan hastalar, FSH değeri 12 IU/ml'den büyük olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara antagonist protokol uygulandı. Her hastaya adetinin 2 günü bazal ultrasonografi yapıldı. Antral folikül sayısı, FSH düzeyi, yaşı, kilosu gözönünde bulundurularak 150-300 IU arasında değişen dozlarda rhFSH (Gonal F, Serono) başlandı. Tedavinin 5. günü kontrole çağrılan hastalara tekrar folikülometri yapıldı. Foliküllerin çapı 12-14 mm, serum E2 seviyeleri 200-600 pg/ml arasında olanlara antagonist (0.25 mg Cetrotide, Serono) ilave edildi ve gün aşırı veya günlük kontrole çağrıldılar. En az 3 folikülü 17 mm üzerinde olanlara rhCG 250 mcg subkutan (Ovitrelle, Serono) uygulandı. Ortalama induksiyon süresinin 10 günü geçmemesine özen gösterildi. hCG enjeksiyonundan 36 saat sonra sedasyon altında oosit toplama (OPU) işlemi yapıldı. Transfer edilen maksimum embryo sayısı 3 olarak belirlendi ve yumurta toplama işleminden 3 gün sonra transfer yapıldı.

Hastaların uterin arter doppler ölçümlerine transfer günü bakıldı. Embriyo transferi öncesi, hastalara, mesanelerini sıkıştırmaya başlamadan önce, transvajinal renkli doppler ultrasonografi ile uterin arter kan akım ölçümleri aynı uygulayıcı (G. Y.) tarafından ve aynı ultrasonografi cihazı (Voluson 730-Kretz, Austria) kullanılarak yapıldı. Ölçüm her iki uterin arter için uygulandı. Rezistan İndeks (RI), Pulsatilite İndeksi (PI) ve Sistol/Diastol (S/D) oranı bakıldı. Uterin arterlerde ölçüm yapılırken insonasyon açısının <60 derece olmasına dikkat edildi.

İstatistik analiz için SPSS 11.5 (Statistical Package for Social Science for Windows, Chicago, IL) kullanıldı. Değerler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Normal dağılım göstermeyen dataların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, dağılımı normal olan parametreler için ise parametrik bir test olan student- t test kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak  $p \leq 0.05$  düzeyi kabul edildi.

## BULGULAR

Total çalışmaya alınan gruptaki 61 hastanın tümüne embryo transferi yapılabildi. Transfer edilen embryo sayısı maksimum 3 olarak belirlendi. Bunlardan 41'i gebe kaldı ve % 67.2'lik bir gebelik oranı oluşturdu. Yalnızca 20 hasta gebe kalamadı (% 32.8). Gebe kalan 41 hastanın 35'inde hamilelik sorunsuz devam ederken (devam eden gebelik oranı % 57.4), 5'inde biyokimyasal, 1'de de metoteksat ile tedavi edilen ektopik gebelik meydana geldi.

Hastalar gebe kalan ve kalamayan olarak iki gruba ayrılarak sonuçları karşılaştırıldı (Tablo 1). Hastaların yaş, infertilite süreleri, bazal FSH seviyeleri açısından farklılık saptanmadı. Elde edilen metafaz II (MII) oosit sayıları gebelerde  $11.4 \pm 4.5$ , gebe kalamayanlarda ise  $10.3 \pm 3.4$  idi ( $p=0.54$ ). Fertilizasyon oranları gebelerde % 85, diğerlerinde ise % 76.3 idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Transfer günü endometriyal kalınlık ise her iki grupta benzer olarak hesaplandı (gebeler için:  $12.1 \pm 0.3$  ve gebe olmayanlar için:  $11.2 \pm 0.5$  mm).

**Tablo 1. Gebe ve gebe olmayan hastaların genel demografik özellikleri.**

	Gebe N=41 (Ort±SD)	Gebe değil N=20 (Ort±SD)	p
Yaş (yıl)	32.1±5.3	34.3±5.6	0.08
İnfertilite süresi (yıl)	3.4±0.4	5.4±0.9	0.06
Bazal FSH (mIU/ml)	6.7±1.1	7.1±0.7	0.65
Toplam MII Oosit sayısı (n)	11.4±4.5	10.3±3.4	0.54
Fertilizasyon oranı (%)	85,0	76.3	0.23
Transfer günü endometriyal kalınlık (mm)	12.1±0.3	11.2±0.5	0.89

Gebelik oluşan ve oluşmayanların transfer günü bakılan uterin arter Doppler indeksleri karşılaştırıldı (Tablo 2). Sağ uterin arter için gebe kalanların RI değeri  $0.67 \pm 0.35$ , kalamayanlarınki  $0.86 \pm 0.28$

( $p=0.07$ ), PI değeri sırayla  $1.71\pm 0.39$  ve  $2.56\pm 1.01$  ( $p=0.05$ ), S/D oranı ise sırayla  $2.1\pm 0.8$  ve  $2.9\pm 0.4$  ( $p=0.32$ ) olarak bulundu. Sol uterin arter için, RI değerleri gebe kalan ve kalmayanlar için sırayla  $0.77\pm 0.46$  ve  $0.82\pm 0.20$  ( $p=0.76$ ), PI değerleri sırayla  $1.41\pm 0.61$  ve  $2.77\pm 1.13$  ( $p=0.03$ ) ve S/D oranları sırayla  $1.8\pm 1.1$  ve  $2.6\pm 0.9$  ( $p=0.09$ ) olarak hesaplandı. Hem sağda hem de soldaki uterin arter PI değerleri, gebe kalmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

**Tablo 2. Grupların doppler indeksleri.**

	Gebe N=41 (Ort±SD)	Gebe değil N=20 (Ort±SD)	p
<b>Sağ uterin arter için</b>			
Rezistans İndeksi	$0.67\pm 0.35$	$0.86\pm 0.28$	0.07
Pulsatilite İndeksi	$1.71\pm 0.39$	$2.56\pm 1.01$	0.05
Sistol/Diastol oranı	$2.1\pm 0.8$	$2.9\pm 0.4$	0.32
<b>Sol uterin arter için</b>			
Rezistans İndeksi	$0.77\pm 0.46$	$0.82\pm 0.20$	0.76
Pulsatilite İndeksi	$1.41\pm 0.61$	$2.77\pm 1.13$	0.03
Sistol/Diastol oranı	$1.8\pm 1.1$	$2.6\pm 0.9$	0.09

Devam eden ve etmeyen gebeliklerde transfer günü bakılan uterin arter doppler indeksleri karşılaştırıldı (Tablo 3). Sağ uterin arter için gebeliği devam edenlerdeki RI değeri  $0.67\pm 0.45$ , etmeyenlerinki  $0.91\pm 0.34$  ( $p=0.12$ ), PI değeri sırayla  $1.41\pm 0.23$  ve  $1.56\pm 1.27$  ( $p=0.56$ ), S/D oranı ise sırayla  $2.0\pm 0.9$  ve  $2.2\pm 0.3$  ( $p=0.89$ ) olarak bulundu. Sol uterin arter için, RI değerleri gebeliği devam eden ve etmeyen hastalar için sırayla  $0.77\pm 0.51$  ve  $0.67\pm 0.41$  ( $p=0.22$ ), PI değerleri sırayla  $1.56\pm 0.34$  ve  $1.45\pm 0.46$  ( $p=0.77$ ) ve S/D oranları sırayla  $1.1\pm 0.9$  ve  $1.9\pm 0.3$  ( $p=0.95$ ) olarak hesaplandı.

**Tablo 3. Devam eden ve etmeyen gebeliklerin doppler indeksleri.**

	Devam eden N=35 (Ort±SD)	Devam etmeyen N=6 (Ort±SD)	p
<b>Sağ uterin arter için</b>			
Rezistans İndeksi	$0.67\pm 0.45$	$0.91\pm 0.34$	0.12
Pulsatilite İndeksi	$1.41\pm 0.23$	$1.56\pm 1.27$	0.56
Sistol/Diastol oranı	$2.0\pm 0.9$	$2.2\pm 0.3$	0.89
<b>Sol uterin arter için</b>			
Rezistans İndeksi	$0.77\pm 0.51$	$0.67\pm 0.41$	0.22
Pulsatilite İndeksi	$1.56\pm 0.34$	$1.45\pm 0.46$	0.77
Sistol/Diastol oranı	$1.1\pm 0.9$	$1.9\pm 0.3$	0.95

## TARTIŞMA

YUT tedavilerinde klinik başarının önemli göstergelerinden biri oosit ve embryo kalitesi, diğeri ise endometriyal reseptivitedir. Endometriyal reseptivite tayini için birçok belirteç öne sürülmüştür. Bunlardan biri de uterin perfüzyondur. Pelvik kan akım ölçümleri için yararlı yöntemlerin başında TV-Doppler US incelemesi gelir<sup>(1)</sup>. Son yıllarda yardımla üreme tedavileri sırasında doppler incelemeleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kupesic ve Kurjak, uterin reseptivite tayini için uterin, spiral ve ovaryen arterlerdeki kan akım ölçümlerinin kullanılabilirliğini öne sürmüştür<sup>(4)</sup>.

Yardımla üreme tekniklerinin birçok basamağında iyileşmeler sağlanmıştır. Özellikle rekombinant teknolojideki gelişmeler gittikçe artan deneyimle birleşmiş ve iyi kalite oosit eldesi mümkün hale gelmiştir. Embriyoloji laboratuvar koşullarının, kullanılan medyumların kalitesinin ve embiyologların deneyimlerinin artması da iyi kalite embriyo elde edilebilirliğini arttırmıştır. Tüm bu iyileşmelere karşın, tedavi olan ve iyi kalite embryo transfer edilen her hastanın gebe kalamaması endometriyal basamağın ne kadar önemli olduğuna dikkat çekmektedir. Bu nedenle son zamanlarda çalışmalar uterin reseptivite ve endometriyum üzerine yoğunlaşmıştır. Uterin kavitenin iyi perfüze olamaması infertiliteye yol açabilir veya en azından endometriyal reseptivite ve gelişim üzerine olumsuz etki ediyor olabilir. Uterin perfüzyon indeksleri, reseptivitenin bir göstergesi olabilir ve uterin arter kan akımı renkli doppler ultrasonografiyle ve yeterli intra-inter observer variabilite ile ölçülebilir<sup>(2)</sup>.

Her ne kadar konu hakkında tam ittifak sağlanmasa da, sağlıklı bir kadında spontan sikluslar sırasında menstrüel döngü boyunca uterin arter doppler indekslerinin anlamlı olarak değişim göstermediği bildirilmiştir<sup>(5,6)</sup>. İnfertil hastaların sikluslerinde de durum benzerdir<sup>(7)</sup>. Bunlara zıt olarak uyarılmış sikluslarda, uterin perfüzyonda empedans azalması izlendiği gösterilmiştir<sup>(8-10)</sup>. Benzer şekilde özellikle kontrollü ovaryen hiperstimulasyon sırasında ovaryen akımdaki PI düşüşünün de intraovaryen kan akımı artışına yol açacağından daha çok ve iyi kalitede oosit elde edilmesinin bir göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür<sup>(11)</sup>.

Kontrollü ovaryen hiperstimulasyon yapılmış sikluslarda uterin reseptivite tayini için uterin arter pulsali-te indeksi (PI) kullanılır <sup>(1)</sup>. YUT hastalarında gebe kalan ve kalmayanlar arasında uterin arter PI değerleri arasında anlamlı farklılıklar bildirilmiştir. Bu aradaki fark uterin reseptivite ve gebelik sonucu üzerinde etkin gibi görülmektedir. Hemen embryo transferi öncesinde bakılan uterin arter doppler indeks ölçümünde, PI değeri  $\geq 3.3$  olanların gebelik oranında anlamlı düşüş izlenmiştir <sup>(12)</sup>. Bizim çalışmamızda da gebe kalan grubun hem sağ hem de sol uterin arter PI değerleri gebe kalmayanlara göre anlamlı olarak daha düşük idi. Adakan ve ark. da <sup>(13)</sup> YUT tedavisi olanlarda yaptıkları çalışmada, gebe grubunda ortalama uterin arter PI değerlerinin gebe olmayanlardan daha düşük olduğunu saptamıştır. Tohma ve ark. da benzer olarak gebe kalanların kalmayanlara göre daha düşük uterin arter PI değerine sahip olduklarını göstermiştir <sup>(14)</sup>. Değişik yayınlarda <sup>(15,16)</sup> bu yönde olumlu ilişki bildirilse de birçok araştırmacı <sup>(17-19)</sup> çalışmalarında uterin arter PI ve RI değerlerinin gebe kalan ve kalmayan gruplar arasında farklı olmadığını göstermiştir. Yine de kötü uterin perfüzyon implantasyon başarısızlığını gösterse de, optimal sirkülasyonun her zaman başarılı bir konsepsiyonu işaret etmesi <sup>(3)</sup> beklenmez.

Sonuçta, YUT tedavilerinde başarıda uterin faktör anahtar rol oynar. Embriyo sayı ve kalitesi iyi olsa bile, uterin reseptivite kötü ise başarı oranı düşer. Bu çalışmada biz basitçe bakılabilen uterin arter doppler indekslerinin kullanılmasının tedavi başarısını tahmin etmedeki etkinliğini gösterdik. Çalışmamız düşük sayıda olgu ile yapılmıştır. Bu da çalışmamızın gücünü zayıflatmaktadır. Yine de uterin arter doppler indekslerinden sadece PI'nin bu konuda yol gösterici olabileceğini gördük. PI'nin yüksek olması uterin perfüzyonun düşük olduğunu, düşük olması ise uterus kanlanmasının iyi olduğunu gösterir. Uterin arter doppler velosimetri indeksleri rutin pratikte endometriyal reseptivitenin bir göstergesi olarak kullanılabilir. Ancak, YUT tedavisindeki hastaların heterojen olması, bunun yaygın olarak kullanımını kısıtlayıcı bir faktör olmaya devam edecektir. Daha uygun sonuçlar için geniş serilere ve çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. **Yalti S, Gürbüz B, Canova H, Ficicioglu C.** Doppler evaluation of the uterine, intraovarian, stromal and spiral arteries on the day of human chorionic gonadotrophin administration in controlled ovarian hyperstimulation. *J Obstet Gynaecol* 2003; 23(4):402-406.
2. **Goswamy RK, Williams G, Steptoe PC.** Decreased uterine perfusion-a cause of infertility. *Hum Reprod* 1988; 3:955-959.
3. **Tekay A, Martikainen H, Jouppila P.** The clinical value of transvaginal colour Doppler ultrasound in assisted reproductive technology procedures. *Hum Reprod* 1996; 11:1589-1591.
4. **Kupesic S, Kurjak A.** Uterine and ovarian perfusion during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. *Fertil Steril* 1993; 60:439-443.
5. **Long MG, Boulbee JE, Hanson ME, Begent RHJ.** Doppler time velocity waveform studies of the uterine artery and the uterus. *B J Obstet Gynaecol* 1989; 96:588-593.
6. **Scholtes MCW, Wladimiroff JW, van Rijen HJM, Hop WCJ.** Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycle: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril* 1989; 52:981-985.
7. **Fujino Y, Ito F, Matuoka I.** Pulsatility index of uterine artery in pregnant and non-pregnant women. *Hum Reprod* 1993; 8:1126-1128.
8. **Steer CV, Campbell S, Pampiglione JS.** Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. *Hum Reprod* 1990; 5:391-395.
9. **Kurjak A, Kupesic-Urek S, Schulman H, Zalud I.** Transvaginal color flow Doppler in the assessment of ovarian and uterine blood flow in infertile women. *Fertil Steril* 1991; 56:870-873.
10. **Bourne TH, Hagstrom HG, Granberg S.** Ultrasound studies of vascular and morphological changes in the human uterus after a positive self-test for the urinary luteinizing hormone surge. *Hum Reprod* 1996; 11:369-375.
11. **Kim SH, Ku SY, Jee BC, Suh CS, Moon SY, Lee JY.** Clinical significance of transvaginal color doppler ultrasonography of the ovarian artery as a predictor of ovarian response in controlled ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19(3):103-112.
12. **Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S.** Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62:1004-1010.
13. **Adakan S, Yoldemir T, Tavmergen E, Goker E, Killi R.** Predictivity of uterine artery, arcuate artery, and intraovarian artery Doppler indices measured on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2005; 84(2):529-532.
14. **Tohma H, Hasegawa I, Sekizuka N, Tanaka K.** Uterine blood flow: assessment in an intrauterine insemination program for unexplained infertility. *J Reprod Med* 1997; 42:463-466.
15. **Levi-Setti PE, Rognoni G, Bozzo M.** Color-Doppler velocimetry of uterine arteries in pregnant and nonpregnant patients during multiovulation induction for IVF. *J Assist Reprod Genet* 1995; 12:413-417.
16. **Sterzik K, Grab D, Sasse V.** Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1989; 52:825-828.
17. **Favre R, Bettahar K, Grange G.** Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynaecol* 1993; 3:350-353.
18. **Bassil S, Magritte JP, Roth J.** Uterine vascularity during stimulation and its correlation with implantation in in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995; 10:1497-1501.
19. **Zaidi J, Pittrof R, Shaker A.** Assessment of uterine artery blood flow on the day of human chorionic gonadotropin administration by transvaginal color Doppler ultrasound in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996; 65:377-381.