

OVÜLASYON İNDÜKSİYONU UYGULANAN OLGULARIN İZLENMESİNDE RENKLİ DOPPLER ULTRASONOGRAFİNİN YERİ *

İbrahim ÇELEBİ¹, Melih ÜSTÜN¹, Eşber OKAN¹, Ziya ÜNAL¹, Moşe BENHABİB², Berk ARSAN³

Ovülasyon induksiyonu uygulanan olgularda a.ovarica ve a.uterina'nın renkli Doppler ölçümlerinin dominant folikül içerecek overin siklusun erken döneminde belirlenmesinde, ovülasyondan sonra luteal fazın değerlendirilmesinde, gebelik gelişme olasılığı yüksek olan olguların belirlenmesindeki yerini araştırdık. Bu amaçla toplam 45 infertilite olgusuna 60 siklus boyunca değişik tedavi protokolleri uygulandı ve adetin 3. günü, ovülasyon günü ve midluteal dönemde Doppler ölçümleri yapıldı. Çalışmamızda folikül gelişimi, ovülasyon ve korpus luteum fonksiyonları ile uteroovaryel hemodinami arasında fonksiyonel bir ilişki mevcut olduğu saptandı.

THE VALUE OF COLOUR DOPPLER ULTRASONOGRAPHY IN THE FOLLOW-UP OF THE OVULATION INDUCTION

In this study the impedence to blood flow in the ovarian and uterine arteries was examined by color Doppler sonography to determine the ovary containing the dominant follicle, to examine the luteal phase and to find out the cases with a high probability of pregnancy. Different ovulation induction protocols were used in 45 infertility patients during 60 cycles. Color Doppler blood flow examinations were performed on the 3rd day of menstruation, on the day of ovulation and in the midluteal time. Follicle maturation, ovulation and luteal functions were functionally related with utero-ovarian hemodynamics.

Doppler ultrasonografi fetal ve uteroplasental dolaşımın tetkikine imkan sağlayarak anne ve bebeğin prognozu hakkında bilgiler sağlamanın yanında giderek jinekoloji pratiğinde de yerini almaktadır. Önceden damar hastalıklarının tanısında kullanılan Doppler ile adneksial kitlelerin ayırıcı tanısı (4), uterin patolojilerin değerlendirilmesi (2, 9), intrauterin erken gebeliğin prognozunun değerlendirilmesi (8), ektrauterin gebelik tanısının konulması (1) ve infertilite olgularının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.

İnfertilite olgularında renkli Doppler sonografiden genel olarak üç amaçla yararlanılmaktadır:

1. Ovülasyon induksiyonu uygulanan olgularda luteal fazın değerlendirilmesi,
2. IVF sikluslarında embryo transferi uygulamak için endometrial reseptivitenin tayini (11),
3. Tubal açıklığın saptanması (8).

Doppler dalgaları bir kardiak siklus süresince damar içinde yol alan eritrositlerin hız değişimlerinin yansımasıdır. Kalbin sistolik ejeksiyonunun, periferik vasküler dirence karşı dalga olarak damara yansıması ultrasonografik tetkik ile renkli olarak ekranda izlenebilir ve bunun yanında sistol ve diastol içeren dalga biçimleri şeklinde de kaydedilebilir.

Ovaryel arterlerdeki vasküler impedans değişiklikleri ile kandaki östradiol düzeyi arasındaki ilişkinin Scholtes ve ark. tarafından ispatlanmasından sonra (10) renkli Doppler ultrasonografi infertilite pratiğinde yerini almaya başlamıştır. Hata ve

ark. östrojenin düz kaslar üzerinde doğrudan vazodilatasyon yapıcı etkisi ve korpus luteum gelişen overdeki neovaskularizasyona bağlı olarak bu over içindeki arterlerden elde edilen pulsatilite indeks (PI) değerlerinin erken proliferatif fazda yüksek iken erken luteal fazda en düşük değere indiğini göstermişlerdir (7). Periovülatuar periyotta intrafoliküler kan akımının incelendiği bir çalışmada LH peak'i gerçekleştiği zaman damarların daha belirgin olduğu gözlenmiştir (14). Bu veriler folikül içindeki damarlarda oluşan değişiklikler ve yeni damarlanmaların ovülasyon tahmininde kritik bir işlem olduğunu göstermektedir.

Tümüyle prospektif ve randomize olarak düzenlenen çalışmamızda ovülasyon induksiyonu uygulanan infertilite olgularında renkli Doppler ultrasonografinin yerini araştırırken şunları amaçladık:

1. Ovülasyon induksiyonu uygulanan olgularda siklusun erken döneminde her iki overin pulsatilite indeks (PI) ve rezistans indeks (RI) değerlerinin kıyaslanması ve dominant folikül içerecek overin siklusun erken devresinde belirlenmesinin mümkün olup olmadığı.
2. Korpus luteum gelişen olgularda luteal fazın değerlendirilmesi.
3. Gebelik gelişme olasılığı yüksek olan olguların a.uterina Doppler ölçümleri ile luteal fazda belirlenmesi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 1.3.1993 ve 1.12.1993 tarihleri arasında İstanbul S.S.K. Bakırköy Doğumevi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniğine tubal patoloji dışı nedenlere bağlı olarak ovülasyon induksiyonu uygulanan toplam 45 infertilite olgusunda 60 siklus izlendi. Çalışmamız tümüyle prospektif ve randomize bir çalışmadır.

* Bu çalışma, Ekim 1994'de "Uluslararası Reprodüktif Endokrinolojide Yenilikler Kongresi"nde bildiri olarak sunulmuş ve bu kongrede 3. lük ödülünü almıştır.

1 S.S.K. Bakırköy Doğumevi Reprodüktif Endokrinoloji Kliniği Uzmanı

2 S.S.K. Bakırköy Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi

3 S.S.K. Bakırköy Doğumevi Başhekimisi

Dokuz ay boyunca izlenen toplam 60 sikludan dört siklus yetersiz endokrin cevap, iki siklus prematür luteinizasyon, bir siklus hiperstimulasyon olasılığı ile ve beş siklus da takipsizlik nedeniyle olmak üzere toplam 12 siklus çalışma dışı bırakıldı.

İzleme alınan 48 siklusun yedisinde (%14.5) uzun protokol (Buserelin azal sprey ve hMG ile), 33 siklusda (%68.8) eksogen gonadotropinler (hMG), beş siklusda (%10.5) eksogen gonadotropinler ile birlikte klomifen sitrat, üç siklusda (%6.2) klomifen sitrat (100 mg/gün) kullanıldı.

Tüm olgulara ovülasyon indüksiyonunun monitorizasyonu için adet 3. günü vaginal ultrasonografi ile ovülasyon takibine başlanırken aynı gün kan E₂, LH ve progesteron değerlerinin belirlenmesi için sabah kan alındı. Bunun yanı sıra abdominal renkli Doppler ultrasonografi ile a.uterina ve a.ovarica PI ve RI değerleri belirlendi. Üç gün ara ile vaginal ultrasonografi ile değerleri belirlendi. Üç gün ara ile vaginal ultrasonografi ile folikülometri ve serum hormon ölçümleri tekrarlandı ve uygulanan gonadotropin dozu ayarlandı. Adetin 13. günü tüm olgularda trigger değerlerinin oluşup oluşmadığını belirlemek için bu ölçümlerin yanında a.uterina ve a.ovarica'nın bilateral olarak Doppler ölçümleri yapıldı. Uygun koşullar oluşunca (17-18 mm folikül büyüklüğü dominant folikül başına 350-400 pg/ml serum E₂ düzeyi) klomifen sitrat kullanılan bir siklus hariç, toplam 47 siklusda ovülasyonu oluşturmak için 10.000 Ü hCG IM uygulandı. Hiçbir olguya korpus luteum desteği amacıyla herhangi bir tedavi uygulanmadı.

Dominant folikül gösteren olgularda midluteal fazda (adet 21. günü) korpus luteum fonksiyonlarını araştırmak amacıyla vaginal ultrasonografi, serum progesteron tayini ve abdominal Doppler ultrasonografi ile a.uterina ve a.ovarica PI ve RI değerleri belirlendi. Ovülasyonun gerçekleştiğinin kriterleri şunlardı:

1. Midluteal fazda serum P değerinin 10 ng/ml üzerinde olması.
2. Vaginal ultrasonografi ile daha önceden belirlenen dominant folikülün midluteal fazda kaybolması, küçülmesi, şeklinin bozulması ve Douglas'da serbest sıvı görülmesi.
3. Pulsatilité indeks değerlerinin midluteal fazda erken foliküler faza göre belirgin olarak düşmesi.

Aynı olgularda adet 26. günü kimyasal gebelik varlığını araştırmak amacıyla serum beta-hCG tayini için kan alındı.

Hormonal ölçümler RIA yöntemiyle yapıldı. Folikül takiplerinde Toshiba Sonolayer SSA-270A cihazı ve TBE 582 V 5 mHz'lik vaginal prob kullanıldı.

A.uterina ve a.ovarica'nın Doppler değerlendirmeleri bir siklus içinde üç kere (başlangıç, preovülatuar ve midluteal dönemlerde) abdominal yolla aynı cihaz ve PVF 357 MT 3.75 mHz'lik konveks prob kullanılarak gerçekleştirildi. Ölçümler sırasında uterus transvers kesitte iken her iki yanda a.uterina'lar renkli Doppler ile görüntülendi ve PI ile RI değerleri saptandı. Aynı şekilde sağ ve sol a.ovarica'ları ayrı ayrı belirlendi, PI ve RI değerleri

saptandı. Ölçümler en az üç kardiyak siklusa tekrarlandı ve ortalaması alındı.

Değerlendirmeler sırasında olası hataları minimize etmek için ölçümler aynı kişi tarafından yapıldı. İstatistiksel hesaplamalar Student t-testi ile yapıldı ve p < 0.05 bulunan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Altmış olgudan beş olgu, dokuz aylık süre içinde takipsizlik nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Değişiklik indüksiyon protokolleri uygulanan 55 siklusun yedisinde uygun folikül gelişimi ve endokrin cevap oluşmadı. On siklusda folikül gelişimi olmasına rağmen ovülasyon gerçekleşmedi. Ovülasyon gerçekleşen 38 siklusun üçünde kimyasal gebelik, üçünde klinik gebelik belirlenirken 32 olguda gebelik oluşmadı.

Çalışmamızdaki olgular ovülasyon gerçekleşenler (n=38) ve foliküler gelişim olmasına rağmen ovülasyon gerçekleşmeyenler (n=10) şeklinde iki grupta incelendi (Tablo I ve II). Folikül gelişimi olmayan yedi olguya ise erken luteal fazda ölçüm yapılmadı.

Tablo I. Ovülasyon Gerçekleşmeyen Olgulara Ait Ortalama Doppler Değerleri

	Erken fol. dönem		Preov. dönem		Midluteal dönem	
	PI	RI	PI	RI	PI	RI
a.uterina	2.10	0.78	2.40	0.78	2.32	0.76
a.ovarica	2.46	0.78	2.76	0.80	2.74	0.77

Tablo II. Ovülasyon Gerçekleşen Olgulara Ait Ortalama Doppler Değerleri

	Erken fol. dönem		Preov. dönem		Midluteal dönem	
	PI	RI	PI	RI	PI	RI
a.uterina	2.10	0.78	1.77	0.74	1.35	0.70
a.ovarica	2.46	0.78	2.10	0.73	1.68	0.68

Her iki gruptaki olguların tümünde trigger gününde uygun E₂ düzeyi ve folikül gelişiminin mevcut olduğu görüldü. Ovülasyon gerçekleşmeyen gruptaki bir olgunun postovülatuar 11. günündeki beta-hCG değerinin 32 mIU/ml olması Doppler ölçümüyle uygun olmaması bakımından ilginçti. Bu olgularda PI ve RI değerlerinde erken foliküler faz ile midluteal faz arasında belirgin bir fark yoktu.

Ovülasyonun gerçekleştiği belirlenen 38 olguda ise tüm Doppler ölçümlerinde dominant taraf a.ovarica PI ve RI değerlerinde bariz düşmeler gözlemlendi. Uygulanan indüksiyon sonucunda klinik ve kimyasal gebelik gelişen olguların PI ve RI değerlerindeki düşme gebelik oluşmayan ovülatuar olgularda gözlenen düşmeden farklı değildi. Ovü-

lasyon gerçekleşen 38 olgunun a.uterina PI ve RI değerleriyle ovülasyon gerçekleşmemiş 10 olgunun a.uterina PI ve RI değerleri kıyaslandığında iki grup ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü ($p < 0.001$).

Postovülatuar dönemde ovülasyon gerçekleşmemiş olguların dominant taraf a.ovarica PI değerleriyle ovülasyon gerçekleşmemiş olguların a.ovarica PI değerleri kıyaslandığında arada anlamlı bir fark bulunmasına karşın ($p < 0.001$), RI değerlerinde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$).

Dominant folikül içermeyen overde yapılan Doppler ölçümlerinde bütün olguların PI ve RI değerlerinde erken foliküler döneme kıyasla midluteal dönemde bariz olmasa da bir düşme izlenmiştir.

Yetersiz endokrin cevap ve prematür luteinizasyon nedeniyle sonlanan yedi siklusda a.ovarica başlangıç PI değerleri (2.41 ± 0.62) ile başarılı kabul edilen sikluskardaki a.ovarica başlangıç PI değerleri (2.47 ± 0.68) arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Buna göre a.ovarica'da siklus başında saptanan PI değerinin siklusun prognozunu belirlemede anlamlı olmadığı sonucuna varıldı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ovülasyon indüksiyonu uyguladığımız sikluskarda folikül rüptürü sonrası a.ovarica ve a.uterina'da diastolik akımda belirgin artış ve damar direncinde belirgin azalma olduğu gösterildi. Siklus boyunca izlenen PI'deki azalma her iki arterde de ileri derecede anlamlı olmakla birlikte özellikle a.ovarica'da korpus luteum'un izlendiği tarafta bu azalmanın daha belirgin olması önem taşımaktadır. Bu durum luteal fazın değerlendirilmesine de olanak vermektedir.

Hata ve ark. dominant folikül içeren overdeki PI değerinin diğer overdekenden erken luteal fazda da düşük olduğunu ve bunun dominant folikül içeren overdeki daha yüksek diastolik akımdan kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir (7). Çalışmamızda da ovülasyon olan ve olmayan olgularda folikül içeren overdeki kan akımının PI değeri erken luteal fazda diğer overdeki PI değerinden daha düşük bulunmuştur. Ancak erken foliküler faz değerlerine bakarak hangi overden dominant folikül gelişeceğini tahmin etmek olası değildir.

A.ovarica'da kan akımının değerlendirilmesinde en iyi parametrenin PI olduğu bildirilmiştir (6). Transabdominal Doppler çalışmaları siklus ortası serum E_2 artışının a.uterina vasküler direncini azalttığını göstermiştir (13). Ovaryel steroidler periarteriyel sempatik sinirlerde alfa adrenerjik reseptörlerin sayısını değiştirerek kan akımının şiddetini değiştirmektedir (5). Weiner ve ark. 1993 yılında yaptıkları çalışmada ovülasyon indüksiyonu uygulanan olgularda siklusun foliküler ve luteal fazlarındaki ovülatuar değişiklikleri folikül sayısı, serum E_2 düzeyleri ve a.ovarica Doppler ölçümleriyle karşılaştırmışlardır (13). Bu çalışmada elde edilen sonuçlar, serum E_2 düzeyi ve folikül sayısı arttıkça luteal fazda PI değerinin düştüğünü göstermektedir. Weiner ve ark. bu yolla luteal faz defekti tanısının koyulabileceğini iddia etmektedirler. Çalışmamızda midluteal dönemdeki a.ovarica ve

a.uterina PI Değerlerinin erken foliküler fazdaki değerlere göre anlamlı şekilde düşük bulunması bu görüşü desteklemektedir.

Bunların dışında progesteron etkisinden kaynaklanan endometrial değişiklikler ile a.uterina Doppler ölçümleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Midluteal dönemde serum progesteron değeri 10 ng/ml üzerinde bulunan olgularda PI değeri ovülasyon gerçekleşmeyen olgulardakinden daha düşük bulunmuştur.

Sterzig ve ark. IVF sikluslarında gebelik oluşan ve oluşmayan olgular arasında a.uterina RI değerleri açısından anlamlı bir fark olduğunu iddia etmişlerdir (12). Gebelik oluşan olgularda midluteal dönem a.uterina RI değerinin 0.50'nin altında olması gerektiğini iddia etmişlerdir.

Steer ve ark. ilk defa a.uterina PI değerini 3'ün üzerinde (11), Favre ve ark. ise a.uterina PI değerini 3.55 üzerinde bulunması halinde (3) hiçbir IVF siklusunda embryo transferi yapılmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Çalışmamızdaki olgularda da klinik ve kimyasal gebelik oluşan olguların hepsinde a.uterina PI değeri 3'ün altındaydı.

Özet olarak çalışmamız foliküler gelişim ile utero-ovaryel hemodinami arasında fonksiyonel bir ilişkinin varlığını göstermektedir. Non-invazif bir teknik olan Doppler ultrasonografi ile utero-ovaryel dolaşımın kontrolü ovülasyon indüksiyonu uygulanan hastalarda tedavinin prognozunu önceden belirlenmesinde bize yardımcı olmaktadır. Bu yöntem ayrıca luteal faz defektinin tanı ve tedavisinde de yeni ufuklar açacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bourne TH. Transvaginal color Doppler in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1:359, 1992.
2. Bourne TH, Campbell S, Steer CV, Royston P, Whitehead MI, Collins WP. Detection of endometrial cancer by transvaginal ultrasonography with color flow imaging and blood flow analysis: a preliminary report. *Gynecol Oncol.* 40:253-9, 1991.
3. Favre R, Bettehar K, Grange J, Arbogost E, Delenbach P. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assesment in an in vitro fertilisation program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 3:350-3, 1993.
4. Fleischer AC, Rogers WH, Rao BK, Kepple DM, Jones HW. Transvaginal color Doppler sonography of ovarian masses with pathological correlation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1:275-8, 1991.
5. Fond SP, Reynolds LP, Farley DB. Interaction of ovarian steroids and periarterial alpha-1 adrenergic receptors in altering uterine blood flow during estrous cycle of gilts. *Am J Obstet Gynecol.* 150:480, 1984.
6. Goswamy RK, Steptoe PC. Doppler ultrasound studies of the uterine artery in spontaneous ovarian cycles. *Hum Reprod.* 3:721, 1988.
7. Hata K, Hata T. Changes in ovarian arterial compliance during the human menstrual cycle assessed by Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol.* 97:163-6, 1990.
8. Kurjak A. Transvaginal color Doppler. *A Comprehensive Guide to Transvaginal Color Doppler Sonography in Obstetrics and Gynecology.* New Jersey: The Parthenon Publishing Group. 1991; 41.
9. Kurjak A, Shalan H, Sosic A, Benic S, Zudenigo D, Kupesic S, Predanic M. Endometrial carcinoma in postmenopausal women: Evaluation by transvaginal color Doppler sonography. *Am J Obstet Gynecol.* 169(6):1597-1603, 1993.

10. Scholtes MCW, Wladimiroff JW, VanRijen HJM. Uterine and ovarian flow velocity waveforms in the normal menstrual cycles: a transvaginal Doppler study. *Fertil Steril.* 52:981, 1989.

11. Steer CV, Millis CL, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer (ET) accurately predicts patients in an in vitro fertilisation program with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1:79, 1991.

12. Sterzig K, Wolfgang H, Grab B, Rosenbuch B.

Doppler ultrasonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril.* 52(5):825, 1989.

13. Weiner Z, Israel T, Jacob L, Nathon L. Blood flow by transvaginal color Doppler in ovarian-stimulated women: correlation with the number of follicles and steroid hormone levels. *Fertil Steril.* 9:743, 1993.

14. Zalud I, Kurjak A. The assessment of luteal blood flow in pregnant and non-pregnant women by transvaginal color Doppler. *J Perinat Med.* 18:215, 1990.