

İn vitro fertilizasyon yapılan hastalarda 3 boyutlu doppler ultrasonografinin implantasyonu belirlemedeki değeri

The predictive value of three-dimensional Doppler ultrasonography in determining implantation in patients underwent in vitro fertilization

Yusuf Çakmak¹, Mehmet Baki Şentürk², Mehmet Şükrü Budak³

ÖZET

Amaç: Çalışmanın amacı, invitro fertilizasyon uygulanan hastalarda endometrial ve subendometrial kan akımının gebeliği tahmin etmedeki değerini araştırmaktır.

Yöntemler: GnRH agonist long protokol ve antagonist tedavisi uygulanan 2 grup hastalarda oosit toplama gününde vaginal prob ile bilateral uterin arter pulsatilite indeksi ve rezistans indeksi ölçüldükten sonra 3 boyutlu ultrasonografi ile endometrial volüm ölçüldü. Endometrial ve subendometrial kan akım indeksi, damarlanma indeksi ölçülerek her iki grupta da gebelik ile ilişkisi araştırıldı. Gruplar içerisinde gebe olan ve olmayan kişilerdeki doppler ve 3 boyutlu ultrason değerlerinin karşılaştırılmasında t test kullanıldı. P değeri 0.05 altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Her iki grupta da gebe olan ve olmayanlar arasında uterin arter ve endometrial-subendometrial akım indeksleri arasında fark bulunmadı ($p>0.05$). Transfer edilen embriyo sayısında artış gebelik oranlarını yaklaşık 3.5 kat artırmaktaydı ($p=0.002$).

Sonuç: Tek zamanlı ölçülen endometrial ve subendometrial kan akımı ölçümleri implantasyon ya da gebelik başarısını öngörmeye anlamlı değildir.

Anahtar kelimeler: Doppler ultrasonografi, gebe kadınlar, invitro fertilizasyon

GİRİŞ

Başarılı bir implantasyon blastokist ve alıcı endometrium arasındaki yakın ilişkiye bağlıdır. Embriyonun endometrium dokusuna implante olabilmesi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to evaluate the relationship between endometrial and sub-endometrial blood flow and implantation rate in patients whose undergone in vitro fertilization.

Methods: A prospective study was conducted. Long protocol and antagonist regimens were administered to the patients. Endometrial and sub-endometrial blood flow was evaluated by using 3 dimensional Doppler ultrasonography on the day of oocyt retrieval measurement. For comparison pregnant and non-pregnant women in terms of endometrial and sub-endometrial blood flow, t test was used. The p value was considered statistically meaningful as <0.05 .

Results: Endometrial and sub-endometrial blood flow was not different between pregnant and non-pregnant women in both groups ($p>0.05$). In long protocol group, the number of embryo was greater in pregnant women than non-pregnant women ($p=0.012$). The number of transferred embryo increased pregnancy rate almost 3.5 fold ($p=0.002$).

Conclusion: The endometrial and subendometrial blood flow is not reliable factor in prediction pregnancy or implantation.

Key words: Doppler ultrasonography, in vitro fertilization, pregnant women

için endometriumun reseptivite (alıcılık) döneminde bulunması gerekmektedir. Endometrial gelişim ve alıcılıkta damarlanma artışı ve endometrial kanlanma kritik rol oynar [1].

¹ Batman Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Batman, Türkiye

² Zeynep Kamil Eğitim ve araştırma Hastanesi, Üsküdar, İstanbul, Türkiye

³ Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Mehmet B. Senturk,

Zeynep Kamil Eğitim ve araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye Email: dr.baki77@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.10.2015, Kabul Tarihi / Accepted: 02.11.2015

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2015, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

Endometrial alıcılık, endometrial biopsiyle histolojik olarak veya endometrial protein ve sıvıların incelenmesiyle yada noninvazif ultrasonografik (USG) incelemeyle değerlendirilebilir [2]. Endometrial kan akımı menstürel siklus boyunca değişiklikler gösterir. Endometriumun kan gereksiniminin fazla olduğu gebelik gibi durumlarda uterin artere yansıyan direnç azalması ile plental perfüzyon sağlanabilir. Buna benzer değişim menstürel siklus içinde subendometrial alanda da gözlenmekte ve gebeliğe hazırlanan sekretuar endometriumda hızla oluşan yeni damarlanma ile damarsal direnç azalmaktadır. Özellikle erken luteal fazda endometrial alıcılığın göstergesi olarak endometrial kan akımında belirgin artma olur [3].

Endometrial kan akımı ile implantasyon oranları arasındaki ilişki hala açık değildir [4]. Bazı çalışmalarda endometrium ile subendometrial kan akımı değerlendirilmeye çalışılmış fakat spiral arterlerin kıvrımlarından ötürü doğru akımın elde edilmesinin zor olduğu belirtilmiştir [5,6]. Bununla beraber 3 boyutlu USG ile beraber doppler kullanımı endometrial ve subendometrial vasküler akım indekslerini daha iyi değerlendirme imkanı sunmaktadır [7,8,9]. In vitro fertilizasyon (IVF) uygulanan olgularda human koryonik gonadotropin (HCG) günü yapılan incelemelerde endometrial kanlanmanın gebelik sonuçları ile paralel olduğu görülmüştür [10].

Bu çalışmanın amacı IVF tedavisi sırasında endometrial ve subendometrial kan akımlarının üç boyutlu power doppler usg ile ölçümünün implantasyon başarısının öngörümünde kullanılmasının yerini belirlemektir. IVF tedavisi alan hastalarda endometrial kan akımlarının, gebe olan ve olmayanlarda farklılık gösterip göstermediği araştırıldı.

YÖNTEMLER

Çalışma prospektif olup 01.07.2008-01.10.2008 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim Araştırma Hastanesine başvuran 149 hasta üzerinde yapıldı. Bu çalışmaya gonadotropin salgılayan hormon (GNRH) agonist long protokol ve GNRH antagonist protokol uygulanan hastalar, iki ayrı grup olarak değerlendirildi. Çalışma hastanemiz Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların onamları alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; IVF ile tedavi endikasyonu olması, 20 ile 40 yaşlar arası olması, primer ya da sekonder infertilite, bazal folikül stimulan hormon'unun (FSH) 14mIU/ ml den düşük olması, tiroid stimulan hormon ve prolaktin değerlerinin normal sınırlarda olması olarak değerlendirildi. Klinik olarak anlamlı sistemik veya endokrin hastalığı olan, 4 cm den büyük myomu olanlar veya uterin kavite konturünü bozan daha küçük myomlu hastalar, uterin cerrahi öyküsü ve uterin anomali olanlar çalışmaya alınmadı. Siklus iptali için kriterler ise başarısız fertilizasyon, ovulasyon indüksiyonu sonucu 18 mm üzerinde folikül oluşmaması, oosit elde edilememesi, sperm elde edilememesi, östrojen seviyesinde düşüş (iki kontrol günü arasında %50 den fazla düşüş), ovarian hiperstimülasyon sendromu gelişimi olarak belirlendi.

Seçilen hastaların yaş obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel özgeçmişleri ve siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve vücut-kitle indeksleri hesaplandı, sekonder seks karakter gelişimi ve pelvik muayeneleri yapıldı. Servikal kültür ve smear alındı. Tedavi öncesinde aşağıdaki laboratuvar değerlerine bakıldı. Açlık kan şekeri, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, bazal FSH, lüteinizan hormon (LH), estradiol (E2), prolaktin.

Bütün ultrasonografik ölçümler Y.Ç. tarafından oosit toplama günü General Electric Medical Systems Voluson 730 Expert 4-boyutlu renkli Power Doppler cihazı kullanılarak yapılmıştır. Ultrasound 5-7,5 mhz'lik vajinal probu kullanılarak longitudinal düzlemde endometrial kalınlık ölçüldü. Ultrasonun iki boyutlu modunda renkli doppler kullanılarak serviksin sag ve sol yanındaki çıkan ana uterin arter dalının uterusu girmeden akım hızlarının dalga formları elde edildi. Ekranda damarların düzgün kaliteli sinyalleri alındığında uterin arterin rezistans indeksi (Rİ) ve pulsatilite indeksleri (Pİ) otomatik olarak ölçüldü. Sag ve sol uterin arterin PI ve RI degerleri arasında belirgin fark olmadığından ortalama PI ve RI degerleri alındı. Ultrasound cihazı power doppler 3 boyutlu modda endometrial kaviteyi kapsayan longitudinal kesit elde edilip volumetrik ölçümler yapıldı. Volumetrik ölçümler VOCAL (Virtual Organ Computer-aided Analysis) programı kullanılarak yapılmıştır. Volüm ölçümü sırasında hasta ve prob mümkün olduğunca sabit tutulup uy-

gun kesit alındığına kanaat getirildiğinde bilgiler daha sonra da analiz edilebilmesi için bilgisayar ortamında saklandı. Ölçümü yapılan parametrelerden akım indeksi (flow index-FI); endometrium içindeki akım sinyalinin ortalama yoğunluğu yani kan akımının şiddetini gösteriyordu, vaskularizasyon indeksi (damarlanma indeksi-VI) ise endometriumdaki kan damarlarının oranının, endometrium hacminin yüzdesine olan oranı göstermektedir. Vaskularizasyon akım indeksi (VFI) ise vaskularizasyon ve akım yoğunluğunun kombinasyonunda oluşmaktadır. Tüm bu ölçümler VOCAL histogram algoritmaları içinde otomatik olarak hesaplandı. Longitudinal planda endometriumun net olarak izlendiğinde, VOCAL programı yardımıyla endometriumun üç boyutlu görüntüsü usg ile tarandı. Görüntü VOCAL kontür editörünün manuel modu kullanılarak 15 derecelik rotasyonlarla endometrium kontürü 180 dereceyi tamamlamak üzere üç boyutlu olarak çizildi. Üç boyutlu olarak elde edilen endometrium volümü ve VI, FI ve VFI ölçümünü takiben kullanıcıya orijinal tanımlanan yüzey kontürüne paralel olan, değişken kontürler sağlayan 'shell-image' programına geçilip subendometrium incelendi. Bu çalışmada subendometrial alan, myometrium ile endometrium arasındaki 1 mm'lik kontür olarak kabul edildi[11]. Shell-image ile elde edilen subendometrial alanın VI, FI ve VFI indeksleri ölçüldü.

IVF ya da intrastoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) standart prosedürü uygulanarak elde edilen embriyolardan 1-3 adeti oosit toplanmasından 2 veya 3 gün sonra uterin kaviteye transfer edildi. Tüm hastalara luteal destek oosit toplanmasından sonraki sabah intravajinal mikronize progesteron 3x200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak ilaç, Türkiye) ve/veya 3 günde bir 1500 IU hCG intramusküler olarak (Pregynl 1500 IU ampul, Organon, Hollanda) ile sağlandı. Embriyo transferinden 14 gün sonra serum beta HCG bakıldı. Pozitif olanlara 15 gün sonra intrauterin gebeliği doğrulamak ve mevcut gestasyonel sac sayısını saptamak için transvaginal usg yapıldı. Sadece klinik gebelikler 1 yada daha fazla gestasyonel sac olmasıyla tanımlandı yada missed abortuslarda gestasyonel ürünün histolojik doğrulaması göz önüne alındı. İmplantasyon oranı intrauterin gestasyonel sac'la sonuçlanan transfer edilen embriyo oranı olarak tanımlandı.

İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır. Gebe olan ve olmayan gruplar arasındaki ultasonografik ve doppler ölçümlerinin kıyaslanmasında bağımsız t testi, hastaların demografik özellikleri ile infertilite nedenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanılmıştır. Gebeliği etkileyen faktörleri belirlemede lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışmaya 117'si long protokol, 32' si antagonist protokol tedavisi olmak üzere toplam 149 hasta alındı. Long protokol alan hastalardan 13 tanesinde başarısız fertilizasyon, 4 tanesinde sperm elde edilemediği için siklus iptali yapıldı. Long protokol siklus iptal oranı %14,5 idi. Long protokol alan 100 hastada embriyo transferi yapıldı ve 29 hastada klinik gebelik elde edildi (%29). Long protokol için transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı ise %15,4 idi. Antagonist protokol uygulanan hastalardan 2 tanesinde başarısız fertilizasyon, 1 tanesinde sperm elde edilememesi, 1 tanesinde de ovaryan hiperstimülasyon sendromu olması üzerine siklus iptali yapıldı. Antagonist protokol için siklus iptal oranı %12,5 idi. Antagonist protokol alan 28 hastada embriyo transferi yapıldı ve 7 hastada klinik gebelik elde edildi (%25). Antagonist protokol için transfer edilen embriyo başına implantasyon oranı ise %13,3 idi.

Long protokol uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan gruplar arasında yaş, vücut-kitle indeksi, infertilite sürelerinin ortalamaları arasında farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). İnfertilite nedenleri 2 grup arasında benzer iken ($p > 0,05$), gebelik elde edilen grupta daha fazla human menapozal gonadotropin kullanılmıştır ($p = 0,006$) (Tablo 1). Antagonist tedavi protokolü uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan gruplar arasında yaş, BMI ve infertilite süresi ortalamaları arasında farklılık gözlenmemiştir ($p > 0,05$). Benzer şekilde infertilite nedenleri, kullanılan gonodotropin dozu da benzerdi ($p > 0,05$) (Tablo 2).

Tablo 1. Long protokol uygulanan grupta gebe olan ve olmayanlar arasındaki infertilite nedenleri, kullanılan gonadotropin ve transfer edilen embriyo sayısı

	Gebelik (-) (n=71)	Gebelik (+) (n=29)	p
Yaş (Median±SD)	32,14±5,16	33,24±5,08	0,334
VKİ (Median±SD)	24,65±2,49	24,02±3,12	0,282
İnfertilite süresi (Median±SD)	10,04±5,13	11,83±4,54	0,106
Erkek Faktörü, n (%)	41 (57,7)	17 (58,6)	0,708
Tubal Faktör, n (%)	7 (9,9)	1 (3,4)	
Miks Faktör, n (%)	4 (5,6)	4 (25,5)	
Yaş Faktörü, n (%)	7 (9,9)	2 (6,8)	
Nedeni bilinmeyen, n (%)	12 (16,9)	5 (17,2)	
HMG, n (%)	5(7)	8 (27,6)	0,006
RFSH, n (%)	66 (93,0)	21 (72,4)	
ICSI, n (%)	62 (87,3)	24 (82,8)	0,550
IVF, n (%)	9 (12,7)	5 (17,2)	

VKİ: Vücut-kitle indeksi, HMG: Human Menapozal Gonadotropin, RFSH: Rekombinan Foliküler Stimülan Hormon, ICSI: İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu, IVF: İn vitro Fertilizasyon

Tablo 2. Antagonist protokolü uygulanan grupta gebe olan ve olmayanlar arasındaki infertilite nedenleri, kullanılan gonadotropin ve transfer edilen embriyo sayısı

	Gebelik (-) (n=21)	Gebelik (+) (n=7)	p
Yaş (Median±SD)	28,67±5,11	26,86±2,04	0,375
VKİ (Median±SD)	24,58±2,86	23,7±2,56	0,476
İnfertilite süresi (Median±SD)	8,14±3,76	5,86±3,19	0,162
Erkek Faktörü, n (%)	12 (57,1)	5 (71,4)	
Tubal Faktör, n (%)	2 (9,5)	0 (0,0)	
Miks Faktör, n (%)	1 (4,7)	1 (14,3)	0,759
Yaş Faktörü, n (%)	1 (4,7)	0 (0,0)	
Nedeni bilinmeyen, n (%)	5 (23,8)	1 (14,3)	
HMG, n (%)	21 (100)	6 (85,7)	0,078
RFSH, n (%)	0 (0,0)	1 (14,3)	
ICSI, n (%)	16 (76,2)	5(71,4)	0,801
IVF, n (%)	5 (23,8)	2(28,6)	

VKİ: Vücut-kitle indeksi, HMG: Human Menapozal Gonadotropin, RFSH: Rekombinan Foliküler Stimülan Hormon, ICSI: İntrastoplazmik sperm enjeksiyonu, IVF: İn vitro Fertilizasyon

Tablo 3. Long protokol grubunda klinik gebelik ile ilişkili faktörler

Long protokol	Gebelik (-) (n=71)	Gebelik (+) (n=29)	p
βHCG Günü E2	2046±1096	1836±797	0,352
Bazal FSH	7,76±2,15	7,98±2,1	0,641
Bazal E2	48,4±19,4	50,0±21,8	0,714
Total Antral Folikül sayısı	10,38±4,85	10,59±4,59	0,845
Total Gonadotropin dozu	2797±1057	2749±737	0,822
Uterin PI	2,46±0,66	2,47±0,82	0,973
Uterin RI	2,46±0,66	2,47±0,82	0,973
Endometrial Kalınlık	11,51±2,92	10,92±2,42	0,344
Endometrial Volüm	5,51±2,32	4,86±2,26	0,206
Endometrial Vasküler İndeksi	4,08±2,67	3,7±3,19	0,545
Endometrial Akım İndeksi	31,73±3,93	31,18±4,28	0,539
Endometrial Vasküler Akım İndeksi	1,31±0,89	1,22±1,13	0,694
Subendometrial Vasküler İndeksi	4,08±2,7	3,68±3,16	0,521
Subendometrial Akım İndeksi	31,76±3,9	31,12±4,32	0,472
Subendometrial Vasküler Akım İndeksi	23,32±185,46	1,21±1,12	0,524
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	2,27±0,81	2,72±0,46	0,005

BHCG: Beta Human Koryonik Gonadotropin, E2: Estradiol, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistans indeksi

Long protokol uygulanan hastalarda gebe olan ve olmayan gruplarda beta HCG günü bakılan E2, uterin arter PI ve RI, endometrial kalınlık, endometrial volüm, toplanan oosit sayıları benzerdi ($p>0,05$). Endometrial ve subendometrial VI, FI ve VFI gebe olan ve olmayan gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,05$). Transfer edilen embriyo sayısı ortalaması gebeliği pozitif olan grupta, gebeliği negatif olan gruptan daha yüksek bulunmuştur ($p=0,005$). Ayrıca 2 grup arasında bazal FSH, bazal E2, total antral folikül sayısı, gonodotropin kullanım süresi, kullanılan total gonodotropin dozu benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 3).

Antagonist tedavisi alan grupta gebe olan ve olmayanlar arasında uterin arter PI ve RI, endometrial kalınlık, endometrial volüm, toplanan oosit sayıları, transfer edilen oosit sayıları ortalamaları arasında farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Endometrial, subendometrial VI, FI ve VFI arasında her iki grupta istatistiksel farklılık gözlenmemiştir ($p>0,05$). Aynı şekilde bazal FSH, bazal E2, total antral folikül sayısı, gonodotropin kullanım süresi ve total gonodotropin dozu da iki grup arasında benzerdi ($p>0,05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Antagonist protokolü uygulanan grupta gebelikle ilişkili faktörler

Antagonist	Gebelik (-) (n=21)	Gebelik (+) (n=7)	p
βHCG Günü E2	1908±933	2869±804	0,022
Bazal FSH	6,82±1,42	6,39±1,38	0,049
Bazal E2	43,89±14,59	46,63±29,42	0,745
Total Antral Folikül Sayısı	43,89±14,59	18,57±7,89	0,369
Total Gonadotropin dozu	1628,6±443,2	1639,3±452,7	0,956
Uterin PI	2,5±0,69	2,24±0,46	0,370
Uterin RI	0,86±0,06	0,82±0,05	0,260
Endometrial Kalınlık	10,45±2,4	11,89±2,32	0,179
Endometrial Volüm	4,77±1,72	5,72±1,28	0,190
Endometrial Vasküler İndeksi	4,1±4,03	5,02±3,37	0,594
Endometrial Akım İndeksi	30,36±4,15	33,57±4,8	0,100
Endometrial Vasküler Akım İndeksi	1,32±1,41	1,73±1,21	0,491
Subendometrial Vasküler İndeksi	4,09±4,03	5±3,38	0,596
Subendometrial Akım İndeksi	30,36±4,14	33,54±4,78	0,101
Subendometrial Vasküler Akım İndeksi	1,31±1,41	1,73±1,22	0,492
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	2,1±0,63	2,29±0,76	0,513

βHCG: Beta Human Koryonik Gonadotropin, E2: Estradiol, PI: Pulsatilite indeksi, RI: Rezistans indeksi

Multilojistik regresyon analizinde long protokol uygulanan grupta beta HCG günü E2, uterin arter PI belirgin olmamakla beraber anlamlı olmaya yakın, transfer edilen embriyo sayısı ise klinik gebelik oranı ile ilişkisi anlamlı bulunmuştur ($p=0,043$, $p=0,049$, $p=0,002$). Transfer edilen embriyo sayısının gebeliği 3,65 kat artırdığı gözlenmiştir. Antagonist tedavisi alan grupta ise beta HCG günü E2 anlamlı iken, endometrial volüm ve kalınlık ise klinik gebelik oranı ile ilişkisi anlamlı görülmemiştir ($p=0,022$, $p=0,047$, $p=0,047$) (Tablo 5).

Tablo 5. Klinik Gebelikle ilişkili multilojistik regresyon analizi

	% 95 CI	OR	p
Agonist			
βHCG Günü E2	0,99-1,00	0,999	0,043
Uterin PI	1,00-1,00	1,00	0,049
Transfer Edilen Embriyo Sayısı	1,63-8,19	3,65	0,002
Antagonist			
βHCG Günü E2	1,00-1,01	1,01	0,022
Endometrial Volüm	1,02-8,31	2,91	0,047

TARTIŞMA

Bu çalışma sonucunda; hem Long protokol hem de antagonist protokolde endometrial-subendometrial VI, FI ve VFI oranlarını gebe olan ve olmayan gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür. Üç boyutlu ve doppler ile endometrial ve sub-endometrial dokunun değerlendirilmesinin fekundabilite ile ilişkisi görülmemiştir. Bu genel bir inanış olan başarılı implantasyon için endometrium boyunca iyi bir kan akımı olması gerektiği fikrine ters düşmüştür. Long protokol uygulanan hastalarda gonodotropin olarak HMG kullanımı ve transfer edilen embriyo sayısı fekundabiliteyi artırmıştır. Antagonist protokolde ise sadece beta HCG günü E2 değeri gebe olan grupta olmayan gruptan anlamlı olarak yüksek Embriyonun endometriuma yapışmasını artması için endometrium kalın, iyi damarlanmış olması gerekmektedir. Endometrial kan akımı reseptiviteyi yansıttığı düşünülmüştür [12]. In vitro fertilizasyon tedavilerinde implantasyon kusuru en önemli başarısızlık nedenidir [13]. Endometrial kalınlık birtakım mekanik faktörlerden etkilenebilir (intrauterin inseminasyon gibi), bu nedenlerden dolayı endometrium kanlanması araştırma konusu olarak popüler olmaktadır. Endometrial damarlanma blastokiste olan yanıt açısından önemlidir. Endometrial vaskülarizasyon foliküller ve erken lüteal fazda artarak endometrial büyüme ve implantasyonu etkiler. Yaş, aspirin gibi ilaçlar, omega-3, sildenafil, menstrüal gün, sigara, serum testesteron düzeyi ve antimüllerian hormon gibi faktörler endometrial mikrovaskülarizasyonu etkileyebilir. Suprafizyolojik düzeyde östrojen damarlanmayı olumsuz etkiler. Subendometrial kanlanma doğal sikluslarda daha belirgin olmaktadır [14]. Endometrial ya da subendometrial kanlanmanın değerlendirilmesinde 3 boyutlu ultrason ve doppler kombinasyonu klinik olarak hızlı, pratik ve basit bir yöntemdir. Uterin arter direncinin düşük olduğu iyi kanlanmış endometrium ya da subendometrium, iyi bir reseptiviteyi yansıttığı kabul edilebilir iken, akımın az olduğu ya da uterin arter direncinin fazla olduğu olgularda kötü endometrial çevre ve yaşlanmış bir endometriumdan söz edilebilir [5]. Fakat gebeliği tahmin etmede subendometrial damarlanmanın akım değerlerinin belirleyici değeri tartışmalıdır [8]. Bazı çalışmalarda yararlı iken diğer çalışmalar faydasını gösterilmemiştir [5,10,15].

Hung Yu ve arkadaşlarının [8] 2006 da yaptığı çalışmada gebe olan gruplarda uterin arter RI, endometrial VI ve VFI belirgin olarak düşük bulunmuş olmasına rağmen sadece transfer edilen embriyo sayısı ve endometrial VI prediktör olarak görülmüştür. Buna karşın iyi prognozlu grup olarak adlandırdığı grupta ise hiçbir parametreyi gebelik için prediktör olarak bulamamıştır. Geniş sayıda olguyu içeren çalışmalarında oosit toplama günü değerlendirilen subendometrial ya da endometrial kan akımının gebeliği predikte etmede katkı sağlamadığını bildirdiler [8]. Kupesic ve arkadaşlarının [16] 2001 de yaptığı çalışmada 89 hasta incelemiştir. Kupesic'in bu çalışmasında embriyo transfer günü yapılan ölçümlerde subendometrial FI gebe olan sikluslarda belirgin yüksek olduğunu ancak subendometrial vaskülarizasyon ve VFI gruplar arasında benzer olduğunu bulmuştur. Kupesic, çalışmasında subendometrial alanı 5 mm olarak almıştır. Ayrıca embriyo transferini oosit toplama gününden 5 gün sonrasında yapmıştır. Embriyo transfer gününde ultrasonografik ölçümlerini gerçekleştirmiştir. Bu nedenle USG yapılma zamanı ve subendometrial alan tanımı bizim çalışmamızdan farklıdır. Öte yandan bunun tersini söyleyen çalışmalara da ratlanmaktadır. Kim ve arkadaşlarının [14] çalışmasında 236 hasta Long protokol ile ovarian indüksiyona alınmış, ortalama 2.5 embriyo transferi yapılmış ve total gebelik oranı %43,6 olarak görülmüştür. Endometrial kan akımı gebe olmayan grupta olan gruba göre daha fazla görülmüştür. Ayrıca %72 sensitivite ve %69 spesifitesi olduğu görülmüştür [14]. Usg muayene günü embriyo transfer günü olarak bildirilmiştir [14]. Seksen hastanın değerlendirildiği bir çalışma da beta HCG günü power Doppler USG ölçümleri yapılmış, endometrial volüm, endometrial VI, FI ve VFI anlamlı derecede yüksek bulmuştur [17]. Çalışmada ölçümler beta HCG günü yapılmış olup, ölçümü teknikleri yeteri kadar detaylandırılmamıştır. Çalışmaya sadece endometrium dahil edilmiştir. Beta HCG'nin bakıldığı gün yapılan diğer bir çalışmada da subendometrial VFI gebe olanlarda yüksek olduğunu bulmuştur [18]. Subendometrial VFI nin, endometrial volüm, subendometrial VI ve subendometrial FI ye göre gebelik tahmininde daha kıymetli olduğunu söylemişlerdir. Fakat bu çalışmalarda ölçümler yapıldığında eş zamanlı gebelik olduğundan doppler ultrasonografisinin prediktivitesini değerlendirmede bir şüpheye neden olmaktadır. USG ya-

pılma günü bizim çalışmamızdan farklıdır. Ayrıca subendometrial alanı 5 mm olarak kabul etmişlerdir. Bizim çalışmamızın sonuçlar yukarıda belirtilen sonuçlarıyla uyumlu değildir. Literatürdeki bu çalışmaların çoğunun USG yapıma Günü, subendometrial alan seçimi, hasta kabul kriterleri farklıdır. Bir çok çalışmada da bu bu parametreler hakkında yeterli detay anlatılmamıştır.

Yukarıda bahsedilen çalışmalar arasındaki farklılık birtakım faktörlerle açıklanabilir. Herşeyden önce usg muayenesinin yapıldığı gün önem taşımaktadır. Literatürde usg ölçümlerinin hangi dönemde yapılacağına dair konsensus olmamakla beraber HCG uygulama günü yapılan ölçümlerin daha belirleyici olduğu bildirilmektedir [19]. Yu [8] ve Kupesic [16] oosit toplama ve embriyo transfer günü usg ile değerlendirme yapmış bu nedenle bu çalışmalarda yapılan doppler usg'nin prediktif değeri azalmış olabilir. Yine yukarıda belirtilen çalışmaların ışığında daha geç dönemde değerlendirme duyarlılığı artırdığı görülmektedir. İkinci olarak olgu sayısının az olması tekniğin duyarlılığını azalttığını düşünmekteyiz. Bu çalışmada oosit toplanma günü muayene yapılmıştır. Bu çalışmanın zayıflığı olarak kabul edilebilir. Fakat hem oosit toplanması esnasında hem de sadece USG değerlendirmesi için vaginal muayene yapmak zaten endişeli olan hastalarda vaginal müdahalelerin olumsuz gebelik sonuçları doğuracağına dair endişenin daha da artmasına neden olacağı düşünülerek oosit toplanma günü mecburen vaginal muayene yapılacağı için bu zamanı kullandık.

Embriyo transferinden daha erken dönemlerde endometriumun değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Bu çalışmalarda ölçümler foliküller faz ya da erken lüteal fazda yapılmıştır. Fakat gebelik oranlarından bahsedilmemiştir. Ölçümler doğal sikluslarda yapılmış ve sonuç olarak ovulatuvar sikluslarda endometrial kan akımında artış implantasyona hazırlanan bir endometriumu göstermesi açısından değerli kabul edilmiştir [3,20]. Embriyo transfer zamanını içine alacak şekilde siklusun 5., 10. ve 15. gününde yapılan muayenede de subendometrial ve endometrial akımının prediktif değeri kanıtlanmamıştır [21]. Yazarlar endometrial ve subendometrial vasküler indeks artışının 15. günden sonra her iki grupta da keskin bir şekilde düştüğünü ve bunun

normal menstrual değişimleri taklit ettiğini bildirmişlerdir.

Endometrial reseptiviteyi tahmin etmede kullanılan ultrasonografik parametreler; endometrial kalınlık, endometrial volüm, uterin arter doppler sonuçları ve endometrial volümü içermektedir. Endometrial kalınlık transvaginal ultrasonografi ile kolaylıkla ölçülebilen ve kullanıcılar arasında değişkenliği az olan bir yöntemdir [22]. Diğer yandan 3 d ultrasonografi ile endometrial volüm ölçümü doğruluk derecesi en fazla %4 dür [23]. Ayrıca beta HCG bakılma günü yapılan çalışmalarda şüphe vardır, çünkü gebe olan bir uterusu zaten kan akımı değişimleri beklenildiği gibi olmaktadır. Fakat implantasyonu ya da klinik gebeliği tahmin etmek için lüteal faz gibi daha erken dönemde yapılan değerlendirmeler bu tarz çalışmalarda asıl incelenmelidir.

Sonuç olarak bu çalışmada IVF tedavisi uygulanan hastalarda endometrial kan akımlarının power Doppler USG ile tek zamanlı ölçümünün implantasyon başarısını öngörmeye kullanılamayacağı görülmüştür. Literatürde değişik sonuçlar konu ile ilgili daha geniş serileri içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Ho PC. Comparison of 2-dimensional, 3-dimensional, and vascular ultrasonographic parameters for endometrial receptivity between 2 consecutive stimulated in vitro fertilization cycles. *J Ultrasound Med.* 2007;26:931-939.
2. Bahar L, Kahraman S, Akkus A, Baykal T. Fine structure and immune histochemical evaluation of endometrium in fertile and infertile women with implantation failure. *Dicle Medical Journal* 2012;39:269-295.
3. Gannon BJ, Carati CJ, Verco CJ. Endometrial perfusion across the normal human menstrual cycle assessed by laser Doppler fluxmetry. *Hum Reprod.* 1997;12:132-139.
4. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The reliability of virtual organ computer-aided analysis (VOCAL) for the semi quantification of ovarian, endometrial and sub-endometrial perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;22:633-639.
5. Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002;78:245-251.
6. Hsieh YY, Chang FC, Tsai HD. Doppler evaluation of the uterine and spiral arteries from different sampling sites and phases of the menstrual cycle during controlled ovarian hyper-stimulation. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 200;16:192-196.

7. Raine-Fenning N. The role of three-dimensional ultrasound in assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:317-322.
8. Ng EH, Chan CC, Tang OS, et al. The role of endometrial and sub-endometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006;21:164-170.
9. Guerriero S, Ajossa S, Lai MP, et al. Clinical applications of colour Doppler energy imaging in the female reproductive tract and pregnancy. *Hum Reprod Update* 1999;5:515-529.
10. Zaidi J, Campbell S, Pittrof FR and Tan SL. Endometrial thickness morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an IVF program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:191-198.
11. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, et al. Endometrial and sub-endometrial blood flow measured during early luteal phase by three dimensional Power Doppler ultrasound in excessive ovarian responders. *Hum Reprod* 2004;19:924-931.
12. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89:111.
13. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. *Hum Reprod Update* 2006;12:731.
14. Kim A, Jung H, Choi WJ, et al. Detection of endometrial and sub-endometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53:360-365.
15. Battaglia C, Artini PG, Giuliani S, et al. Colour Doppler changes and thromboxane production after ovarian stimulation with gonadotrophin-releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1997;12:2477-2482.
16. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001;20:125-134.
17. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008;89:111-117.
18. Wu HM, Chiang CH, Huang HY, et al. Detection of the sub-endometrial vascularization flow index by three-dimensional ultrasound may be useful for predicting the pregnancy rate for patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2003;79:507-511.
19. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, et al. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. *Reprod Biomed Online*. 2008;16:368-375.
20. Fraser IS, Mc Carron G, Hutton B, Macey D. Endometrial blood flow measured by xenon 133 clearance in women with normal menstrual cycles and dysfunctional uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:158-166.
21. Nandi A, Martins WP, Jayaprakasan K, et al. Assessment of endometrial and subendometrial blood flow in women undergoing frozen embryo transfer cycles. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:343-351.
22. Spandorfer SD, Arrendondo-Soberon F, Loret de Mola JR, Feinberg RF. Reliability of intraobserver and interobserver sonographic endometrial stripe thickness measurements. *Fertil Steril* 1998;70:152-154.
23. Raine-Fenning NJ, Clewes JS, Kendall NR, et al. The inter observer reliability and validity of volume calculation from three-dimensional ultrasound data sets in the in vitro setting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003;21:283-291.