TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İN-VİTRO FERTİLİZASYON HASTALARINDA ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN TRANSVAJİNAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi ANAMURLUOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İN-VİTRO FERTİLİZASYON HASTALARINDA ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN TRANSVAJİNAL DOPPLER ULTRASONOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ezgi ANAMURLUOĞLU

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Esra ÖZKAVUKCU

ANKARA
2017

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Ezgi Anamurluoğlu	**Sınav tarihi:**
Anabilim/Bilim Dalı	: Radyoloji Anabilim Dalı	01 / 02 / 2017
Tez Danışmanı	: Doç. Dr. Esra Özkavukçu	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER			
Tezin Başlığı: İVF hastalarında endometriyal reseptivitenin Doppler US ile değerlendirilmesi.			
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi	☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1	☐ 2	☐ 3

III. KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak

☒ Kabulüne

☐ Reddine

☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

Jüri Başkanı
Prof. Dr. Cemil Yağcı
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Prof. Dr. Erhan Turgut Ilgıt
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Radyoloji Anabilim Dalı

Jüri Üyesi
Doç. Dr. Esra Özkavukçu
Radyoloji Anabilim Dalı

ÖNSÖZ

Radyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü desteği sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum başta sayın hocam Doç. Dr. Esra Özkavukcu'ya,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde katkıları bulunan Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Y. Serdar Akyar, Prof. Dr. Umman Sanlıdilek, Prof. Dr. M. İlhan Erden, Prof. Dr. Sadık Bilgiç, Prof. Dr. Gülden Şahin, Prof. Dr. Gül Ayşe Erden, Prof. Dr. Cemil Yağcı, Prof. Dr. K. Çetin Atasoy, Prof. Dr. Ö. Suat Fitoz, Prof. Dr. Kıvılcım Yavuz, Doç. Dr. Nuray Ünsal Haliloğlu ve Doç. Dr. Evren Üstüner'e; katkılarını ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Ebru Düşünceli Atman, Uzm. Dr. Çağlar Uzun, Uzm. Dr. Elif Peker, Uzm. Dr. Başak Gülpınar, Uzm. Dr. Zehra Akkaya, Uzm. Dr. N. Kemal Altınbaş, Uzm. Dr. Ayşegül Gürsoy Çoruh, Uzm. Dr. Seray Akçalar, Uzm. Dr. Melahat Kul, Uzm. Dr. Berna Uçan, Uzm. Dr. Derya Bako Keskin, Uzm. Dr. Seda Kaynak Şahap ve Uzm. Dr. Umut Delibaş'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım boyunca ve tez aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen Uzm. Dr. Nur Hürsoy'a,

Hayatım boyunca bana her türlü desteği veren anneme, babama ve destekleriyle yanımdan bir an olsun ayrılmayan eşim Akın'a saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ezgi ANAMURLUOĞLU

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ vii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. UTERUS ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ 3
2.2. EMBRİYOLOJİYE GİRİŞ 4
2.2.1. Gametogenezis ve Ovulasyon 5
2.2.2. Ovaryum Siklusu ve Menstrüel Siklus 5
2.2.3. Fertilizasyon, Blastogenezis ve İmplantasyon 7
2.3. İNFERTİLİTE VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ 8
2.3.1. İnfertilite 8
2.3.2. İn-Vitro Fertilizasyon ve Embriyo İmplantasyonu 9
2.3.3. Endometriyal Reseptivite 11
2.3.4. Embriyo ve Endometriyum Arasındaki Senkronizasyon 13
2.4. ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ 13
2.4.1. Ultrasonografi 13
2.4.1.1. Sesin Temel Fizik Özellikleri 14
2.4.1.2. Sesin Doku İle Etkileşimi 15
2.4.1.3. Ses Üretimi 17
2.4.1.4. Ses Demeti 18
2.4.1.5. Ultrasonografik Görüntüleme Yöntemleri 19
2.4.1.6. Jinekolojik US 20
2.4.1.7. Transvajinal US ve İnfertilite 21

2.4.2. Doppler Ultrasonografi.....22
2.4.2.1. Doppler Etkisi.....22
2.4.2.2. Doppler US Modları.....23
2.4.2.3. Jinekolojik Doppler US ve İnfertilite.....25
3. GEREÇ YÖNTEM.....27
3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ.....27
3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ.....28
3.3. İVF-ET ve HRT-FET DÖNGÜLERİNDE PROTOKOL.....28
3.4. TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ YÖNTEMİ VE ZAMANLAMA.....29
3.5. KAYIT, KAYDEDİLEN GÖRÜNTÜ VE TRASELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMLER.....30
3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....31
4. BULGULAR.....32
5. OLGU ÖRNEKLERİ.....37
6. TARTIŞMA.....41
7. SONUÇ.....48
ÖZET.....49
SUMMARY.....51
KAYNAKLAR.....53

SİMGELER VE KISALTMALAR

İVF-ET	**:**	İn-vitro fertilizasyon-embriyo transferi (“İn-vitro fertilization-embryo transfer”)
HRT-FET	**:**	Hormon replasman tedavisi- donmuş çözülmüş embriyo transferi (“Hormone replacement treatment–frozen-thawed embryo transfer”)
US	**:**	Ultrasonografi
TVUS	**:**	Transvajinal ultrasonografi
Rİ	**:**	Rezistivite indeksi
Pİ	**:**	Pulsatilite indeksi
FSH	**:**	Folikül stimüle eden hormon
LH	**:**	Lüteinizan hormon
GnRH	**:**	Gonadotropin salgılatıcı hormon
hCG	**:**	İnsan koryonik gonadotropini
CDC	**:**	"Centers for Disease Control"
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
MRG	**:**	Manyetik rezonans görüntüleme
λ	**:**	Dalga boyu
f	**:**	Frekans
c	**:**	Sesin hızı
p	**:**	Amplitüd
Hz	**:**	Hertz
KHz	**:**	Kilohertz
MHz	**:**	Megahertz
Z	**:**	Akustik Direnç
P	**:**	Elastisite
s	**:**	Geliş açısı
y	**:**	Yansıma açısı
g	**:**	Kırılma açısı
A mod	**:**	"Amplitude mode"
B mod	**:**	"Brightness mode"

M mod	**:**	"Motion mode"
2B	**:**	2 boyutlu
3B	**:**	3 boyutlu
mm	**:**	milimetre
f_0	**:**	Transduser frekansı
V	**:**	Akım hızı
θ	**:**	Ses demeti ile kan akım doğrultusu arasındaki açı
CW	**:**	"Continuous wave"
PW	**:**	"Pulsed wave"
RDUS	**:**	Renkli Doppler Ultrasonografi
PRF	**:**	"Pulse repetition frequency"
PSV	**:**	Pik sistolik hız
OHSS	**:**	Ovaryan hiperstimülasyon sendromu
ICSI	**:**	İntrasitoplazmik sperm enjeksiyonu
mg	**:**	miligram
IU	**:**	"International unit"
GE	**:**	General Electric
L	**:**	Litre
SPSS	**:**	"Statistical Program for Social Sciences"
n	**:**	Hasta sayısı
%	**:**	Yüzde

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler 33

Tablo 2. Gebelik sonucu negatif ve pozitif olan iki grup arasında hasta yaşı, endometriyum kalınlığı, Rİ ve Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. 34

Tablo 3. Transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu ile gebelik sonucunun karşılaştırılması 35

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1. Endometriyumun tabakaları ve vaskülarizasyonu 4

Şekil 2. Menstrüel siklus sırasında over ve endometriyumdaki değişiklikler.....7

Şekil 3. Fertilizasyondan implantasyona dek olan aşamaların şematik gösterimi.....8

Şekil 4. Ses dalgası. p: amplitüd, λ: dalga boyu 14

Şekil 5. Dik yansıma, aynı açı ile yansıma ve diffüz saçılma.....16

Şekil 6. Sesin ortamlar arasındaki hız farkına bağlı kırılma açısının değişimi 17

Şekil 7. Fokal zon, Fresnel zonu ve Fraunhofer zonu 19

Şekil 8. Çalışmadan dışlanan ve çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı.....32

Şekil 9. (a-c).29 yaşında hastaya ilk İVF-ET denemesinde 1 adet taze embriyo transferi yapılmıştır.....37

Şekil 10. (a-c).35 yaşında hastanın üçüncü İVF-ET denemesinde 2 adet taze embriyo transfer edilmiştir.....38

Şekil 11. 36 yaşında, daha önce üç kez İVF-ET denemesi başarısız olan hastaya, dördüncü HRT-FET denemesinde 2 adet dondurulmuş- çözülmüş embriyo transfer edilmiştir. 39

Şekil 12. (a-c).35 yaşında, ilk deneme olarak İVF-ET döngüsüne alınan hastaya 1 taze embriyo transferi yapılmıştır. 40

1. GİRİŞ

İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi (İVF-ET) ve hormon replasman tedavisi-donmuş çözülmüş embriyo transferi (HRT-FET) döngülerinin başarısı, embriyo kalitesi ve elverişli endometriyal ortam gibi çeşitli faktörlere bağlıdır (1, 2). Son yıllarda İVF teknikleri, ovaryan stimülasyon rejimleri ve kültür koşullarındaki gelişmelere rağmen, implantasyon oranları her embriyo için halen %15- 35 arasında kalmaktadır (3-5). Transfer edilen embriyoların kalitesinin arttırılması konusunda başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak bu durumun aksine endometriyal parametrelerin etkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır (6). Menstrüasyon döngüsünde, endometriyum, elverişli koşulların sağlandığı yalnızca kısa bir zaman aralığında (*implantasyon penceresi*), blastokiste implantasyon için izin verir. Bu durum "endometriyal reseptivite" olarak ifade edilmektedir (7). Endometriyal reseptivite ile ilgili çalışmalarda, endometriyumun histopatolojik olarak incelenmesi, hormon reseptörlerinin araştırılması ve son dönemde ise moleküler ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesi gibi farklı stratejiler ele alınmıştır (1, 6-11). Ancak, ultrasonografinin (US) klinik kullanımındaki gelişmelerle birlikte, ultrasonografik değerlendirme, non-invazif ve tekrarlanabilir olması ile İVF-ET ve HRT-FET tedavileri sırasında tercih edilen yöntem haline gelmiştir (1, 7, 12, 13). Son zamanlardaki araştırmalarda, endometriyal reseptivitenin ultrasonografik değerlendirilmesinde; endometriyal kalınlık, endometriyal patern, endometriyal hacim, uterin arterlerin ve endometriyal kan akımının Doppler US incelemesi gibi parametreler kullanılmıştır (1, 6, 13, 14). Transvajinal Doppler US'nin klinik kullanımda yaygınlaşmasıyla, uterin arter kan akımı ölçümleri mümkün hale gelmiş ve bu durum uterin arter direncindeki değişikliklerin uterin reseptiviteyi yansıtabileceğini düşündürmüştür (12-14). Ancak uterin arter kan akımı endometriyal kanlanmayı tam anlamıyla yansıtmadığından, uterin arterlerin Doppler US incelemesinin gebeliği öngörmedeki spesifisitesi oldukça düşüktür (13, 14). Bunun nedeni ise uterin arterlerdeki kan akımının büyük kısmını, majör uterin kompartman olan myometriyumun almasıdır (12, 13). Blastokist

endometriyuma implante olduğundan, endometriyal- subendometriyal kan akımının değerlendirilmesi uterin reseptiviteyi daha doğru yansıtabilir (14).

Çalışmamızın amacı, İVF-ET ve HRT-FET döngülerinde, embriyo transferinin yapılacağı günün sabahında gerçekleştirdiğimiz transvajinal US ile değerlendirdiğimiz endometriyal parametreleri, embriyo transferinden sonraki 12. günde bakılan serum ßhCG değerleriyle saptanan gebelik oranıyla karşılaştırarak, transvajinal US ve Doppler US incelemenin endometriyal reseptiviteyi değerlendirmedeki yerini saptamaktır. Çalışmamızda kullanılan endometriyal parametreler; endometriyal kalınlık ölçümü, Doppler US ile endometriyal- subendometriyal kan akımı varlığının belirlenmesi ve endometriyal- subendometriyal kan akımının pulsed wave Doppler US ile hesaplanan rezistivite ve pulsatilite indeksleridir (Rİ, Pİ).

2. GENEL BİLGİLER

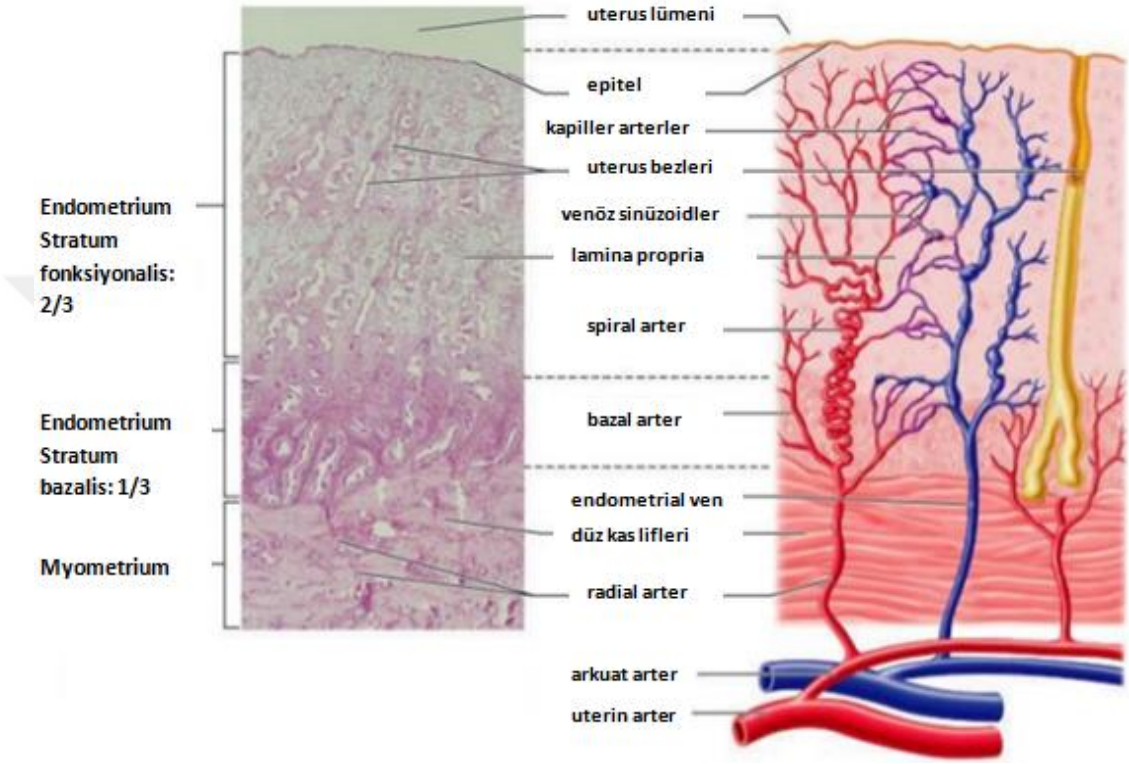
2.1. UTERUS ANATOMİ VE HİSTOLOJİSİ

Uterus, kalın duvarlı, armut şeklinde, boyutları çok değişken, musküler bir organdır. Boyu ortalama 7-8 cm, üst kısmında genişliği 5-7 cm ve kalınlığı da 2-3 cm'dir. Erişkinde, geniş gövde (üst 2/3) ve silindirik serviks bölümlerinden (alt 1/3) oluşur. Uterus gövdesi, fundustan (uterin tüplerin açıldığı düzeyin üstü), istmusa (gövde ile serviks arasındaki 1 cm uzunluğundaki kısa parça) doğru daralır. Serviks ise uterusun vajinaya doğru daralan son ucudur.

Uterus gövdesinin duvarı 3 tabakadan oluşmaktadır: perimetriyum (ince, dış tabaka), myometriyum (kalın, düz kas tabakası) ve endometriyum (ince, iç tabaka). Perimetriyum, myometriyuma sıkıca tutunmuş bir periton tabakasıdır. En gelişmiş durumda kalınlığı 4-5 mm kadardır. Endometriyumun 3 tabakası, menstrüel siklusun sekretuar fazında mikroskop altında tanınabilmektedir: Kompakt tabaka (ince, uterus bezlerinin boyun kısmını çevreleyen sıkı bağ dokusu), spongiyoz tabaka (kalın, uterus bezlerinin genişlemiş gövdelerinin bulunduğu ödemli bağ dokusu), bazal tabaka (ince, uterus bezlerinin kör uçlarını ve spiral arterleri içeren tabaka). Endometriyumun bazal tabakasının (stratum bazalis) ayrı kanlanması vardır ve menstrüasyon sırasında atılmaz. Kompakt ve spongiyoz tabakalara fonksiyonel tabaka (stratum fonksiyonalis) adı verilmektedir ve bu tabakalar menstrüasyon sırasında ve doğumdan sonra parçalanarak dökülür (15) (Şekil 1).

Uterusun vaskülarizasyonu, ovaryan ve uterin arterlerden sağlanmaktadır. Uterin arterler, internal iliak arterlerin anterior trunkuslarından kaynaklanmaktadır. Uterin arter, uterusu çevreleyen arkuat dallarını verir. Arkuat arterler, daha sonra myometriyumu penetre ederek tüm katları besleyen radial dallarını vermektedir. Radial arterler, endometriyuma ulaştıklarında, endometriyumun her bir özelleşmiş tabakasını destekleyen bazal ve spiral arterler olarak dallanırlar (Şekil 1). Bazal arterler, bazal

endometriyal tabakayı beslemekte olup hormonlara duyarsızdır. Spiral arterler ise fonksiyonel tabakayı beslemektedir, hormonlara duyarlıdır. Gebeliğin oluşmadığı sikluslarda, spiral arterlerin kasılmasıyla endometriyumun fonksiyonel tabakası iskemiye uğramakta ve dökülmektedir (16).



Şekil 1. Endometriyumun tabakaları ve vaskülarizasyonu (17).

2.2. EMBRİYOLOJİYE GİRİŞ

İnsan gelişimi, dişiden gelen bir oositin, erkekten gelen bir sperm ile döllenmesi (fertilizasyon) ile başlar. Hücre bölünmesi, hücre göçü, programlı hücre ölümü, farklılaşma, büyüme ve hücrede yeni düzenlemeler, totipotent olan döllenmiş oositi (zigot), çok hücreli insan yapısına dönüştürür (15). Bu bölümde, embriyo gelişiminin implantasyon aşamasına kadar olan evrelerinden kısaca bahsedilecektir.

2.2.1. Gametogenezis ve Ovulasyon

Gametogenezis, erkekte spermatogenezis, kadında ise oogenezis olarak bilinen, mayoz bölünme ile kromozomun sayısının yarıya düşürüldüğü ve sonuçta sperm ve ovum adlı özelleşmiş cinsiyet hücrelerinin oluştuğu süreci tanımlamaktadır. Oogenezis, oogonia adı verilen primitif germ hücrelerinin olgun oositlere dönüşmesiyle gerçekleşen olaylar dizisidir. Erken fetal yaşamda, oogonia mitoz bölünmeyle çoğalır ve primer oositleri oluşturmak için hacimce büyür. Primer oosit oluştuğunda, ovaryuma ait stroma hücreleri ile çevrelenir. Bu hücre tabakası ile çevrelenmiş primer oosit, primordial follikülü oluşturur. Puberte boyunca primer oosit büyür, folliküler epitel hücrelerin prizmatik bir görünüm kazanmasıyla primer follikül oluşur. Primer oosit kısa sürede zona pellusida adı verilen hücre içermeyen glikoprotein örtüsüyle çevrelenir. Primer follikülün kübik folliküler hücreleri birden fazla kat içerdiğinde, olgunlaşmış veya sekonder follikül adını alır. Primer oosit, ilk mayoz bölünmesine doğumdan önce başlar ancak profaz evresi puberteye kadar tamamlanamaz. Puberte ile, her ay genellikle bir follikül olgunlaşır ve ovulasyondan hemen önce birinci mayoz bölünmeyi tamamlar. Ortalama 28 günlük menstrüel siklusun 14.günü, ovaryum follikülü FSH (folikül stimüle eden hormon) ve LH'ın (lüteinizan hormon) etkisiyle ani bir büyüme gösterir. Ovulasyon, LH üretimindeki ani artışla tetiklenir ve genellikle artıştan 12-24 saat sonra gerçekleşir. Sekonder oosit ovulasyondan sonra ikinci mayoz bölünmeye başlar. Bölünme durduğunda ancak metafaza kadar ilerlemiştir. Eğer bir sperm sekonder oositin içine girerse, ikinci mayotik bölünme tamamlanır (15).

2.2.2. Ovaryum Siklusu ve Menstrüel Siklus

Puberteden başlayarak, üreme yaşamı boyunca, kadınlar aylık üreme sikluslarına girer. Bu sikluslar üreme sistemini gebeliğe hazırlamaktadır. Hipotalamustaki nörosekretuar hücreler GnRH (gonadotropin salgılatıcı hormon) sentezler ve bu hormon hipofiz bezi ön lobuna iletilir. GnRH, hipofiz bezinden FSH ve LH salınmasını uyarır. FSH, ovaryum follikülünün gelişimini

ve follikül hücrelerinden östrojen salınımını uyarır. LH ise, ovulasyonu tetikler, follikül hücreleri ve korpus luteumu uyararak progesteron üretimine neden olur. FSH ve LH'ın ovaryumda neden olduğu siklik değişiklikler "ovaryum siklusu" olarak bilinir. Her siklusta FSH, birkaç primordial follikülün primer folliküle dönüşümüne neden olur ve primer folliküllerin sadece bir tanesi olgun folliküle dönüşür, ovaryum yüzeyinden dışarı doğru uzanır ve oosit dışarı atılır (15).

Menstrüel siklus ise oositin olgunlaştığı, atıldığı ve uterin tüplere geçtiği dönemdir. Ovaryan folliküller ve korpus luteumdan salgılanan östrojen ve progesteron, endometriyumdaki siklik değişikliklere neden olur. Menstrüel siklus 3 fazda incelenmektedir (Şekil 2):

1. **Menstrüel faz:** Menstrüel siklusun birinci günü, uterus duvarının fonksiyonel tabakasının dökülmesiyle başlar ve 4- 5 gün süren menstrüel akıntı sonrasında sona erer.

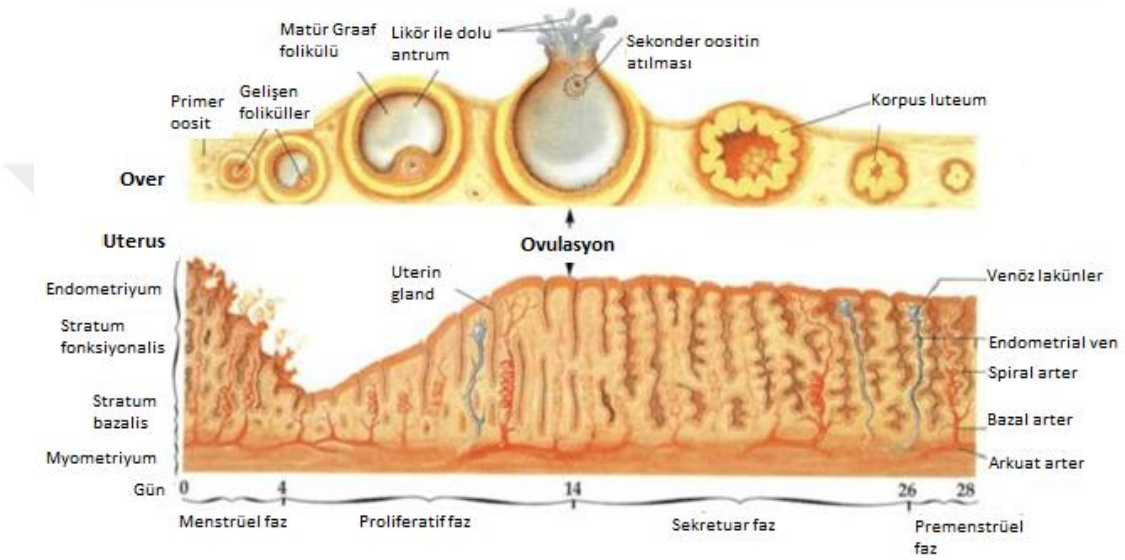
2. **Proliferatif faz:** Proliferatif ya da östrojenik faz yaklaşık 9 gün sürer, ovaryum follikülleri büyür ve bunlardan salgılanan östrojen ile endometriyum kalınlığı ve içerdiği su miktarı 2- 3 kat artar. Fazın erken evresinde yüzey epiteli yeniden oluşur ve endometriyumu örter. Spiral arterler uzar, bezlerin sayısı ve uzunluğu artar.

3. **Sekretuar faz:** Sekretuar ya da progesteronal faz yaklaşık 13 gün sürer, korpus luteum büyür, gelişir ve işlevsel hale gelir. Korpus luteumda üretilen progesteron, bez epitelinden glikojenden zengin salgı üretilmesine neden olur. Korpus luteumda üretilen östrojen ve progesteron ile endometriyum kalınlaşır, bezler genişler, kıvrımları artar ve kese şeklini alır. Spiral arterler, yüzeyel kompakt tabaka içine doğru büyür ve daha kıvrımlı hale gelir ve venöz lakünalar görülür. Direkt arterio-venöz anastomozlar bu dönemde görülen en önemli yapıdır.

Eğer fertilizasyon olursa, sekretuar fazın yaklaşık 6. gününde (28 günlük siklusun yaklaşık 20. günü), blastokist endometriyuma implante olmaya başlar. Koryondaki sinsityotrofoblastlardan salgılanan hCG (insan

koryonik gonadotropini), korpus luteumdan östrojen ve progesteron salgılanmasını devam ettirir ve menstrüasyon olmaz.

Eğer fertilizasyon olmazsa, korpus luteum dejenere olur, östrojen ve progesteron düzeyleri düşmeye başlar. Spiral arterler hormon duyarlıdır, progesteron seviyesi düştüğünde kasılmaya başlar ve endometriyum iskemik faza girer. Menstrüasyon gerçekleşir (15).



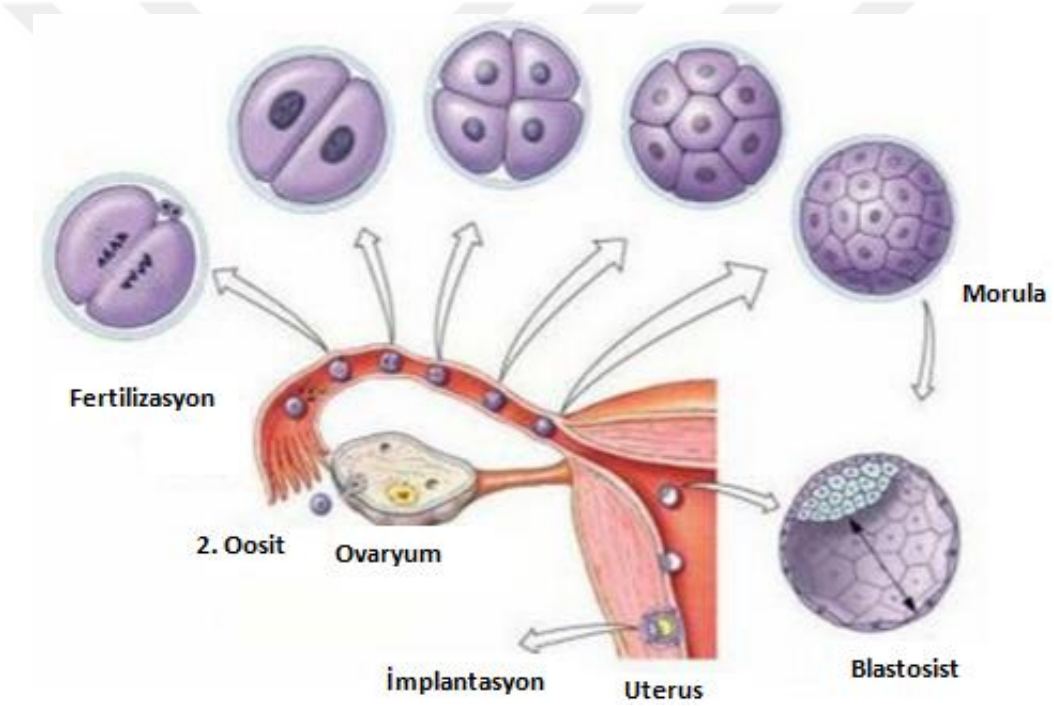
Şekil 2. Menstrüel siklus sırasında over ve endometriyumdaki değişiklikler (18).

2.2.3. Fertilizasyon, Blastogenezis ve İmplantasyon

Fertilizasyon, sperm ile oositin, genellikle uterin tüpün ampullasında gerçekleşen teması ile başlar ve tek hücreli embriyo olan zigotun birinci mitoz bölünmesinin metafaz plağında anne-baba kromozomlarının biraraya gelmesiyle son bulur.

Zigotun uterin tüplerden uterusa yolculuğu sırasında, tekrarlayan mitoz bölünmeleriyle yarıklanma oluşur (Şekil 3). Blastomer adı verilen hücreler, her yarıklanma bölünmesiyle daha da küçülür. 9 hücreli aşamadan sonra blastomer şeklini değiştirir ve birbirlerine sıkıca bağlı, paketlenmiş ve hacimce küçülmüş bir hücre topu oluşturur. Blastomer sayısı 12- 15 olduğunda (morula), internal hücreler, dış hücre tabakasını oluşturan

hücrelerle çevrilmiştir. Morula, fertilizasyondan 3 gün sonra oluşur ve uterusa gelir. Uterusa gelmesinden kısa bir süre sonra içerisinde sıvıyla dolu bir boşluk gözlenir (blastokist boşluğu) (Şekil 3). Blastokist boşluğundaki sıvı arttıkça, blastomerler, trofoblast adı verilen ince dış tabaka ve embriyoblast adı verilen iç hücre kitlesi olarak iki gruba ayrılır. Bu evredeki oluşuma blastokist adı verilir. Blastokist 2 gün boyunca uterin salgılar içerisinde yüzdükten sonra, zona pellusida yavaşça dejenere olur ve fertilizasyondan sonra yaklaşık 6. günde, blastokist sıklıkla iç hücre kitlesine yakın bölgeden endometriyal epitele tutunur (implantasyon) (15).



Şekil 3. Fertilizasyondan implantasyona dek olan aşamaların şematik gösterimi (19).

2.3. İNFERTİLİTE VE YARDIMCI ÜREME TEKNİKLERİ

2.3.1. İnfertilite

İnfertilite korunmasız ve düzenli cinsel ilişkiye rağmen, bir yılın sonunda gebelik oluşmaması durumudur ve reprodüktif yaş grubundaki çiftlerin %10-15'ini etkilemektedir (20).

Gebelik oluşmasını engelleyen faktörler 5 ana grupta incelenmektedir. Bunlar; erkek faktörü, tuboperitoneal faktör, ovaryan, uterin ve servikal faktör olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca bu gruplara girmeyen ve infertilite etiyolojisi saptanamayan hastalar açıklanamayan infertilite olarak değerlendirilmektedir. Erkek faktörü ve tuboperitoneal patolojiler en sık rastlanan infertilite nedenleridir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sık, erkek faktör ve nedeni açıklanamayan infertilite ise yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (20).

2.3.2. İn-Vitro Fertilizasyon ve Embriyo İmplantasyonu

Dünyada, yalnızca 2010 yılında yaklaşık 48,5 milyon çiftin infertiliteden muzdarip olduğu tahmin edilmektedir (21). Yardımcı üreme teknolojisindeki gelişmelerle, son yıllarda gerçekleşen döngülerin sayısı oldukça artmıştır. “Centers for Disease Control”un (CDC) 2015 yılında yayınlanan istatistik raporunda, 2013 yılı içerisinde, ABD'deki 467 fertilite kliniğinde, 190.773 yardımcı üreme teknolojisi döngüsünün gerçekleştiği belirtilmektedir (22).

İVF-ET, ekzojen gonodotropin verilerek kontrollü ovaryan stimülasyon ile oluşturulan oositlerin, US eşliğinde toplanması, laboratuvar ortamında sperm ile döllenmesi ve vajinal yoldan endometriyal kaviteye transfer edilmesi işlemidir (20, 23). İVF ve embriyo transferi sonrası ilk doğum (Louise Brown'ın doğumu) 1978'de Steptoe ve Edwards tarafından bildirilmiştir (24). Başlarda İVF, bilateral tüp oklüzyonu bulunan kadınlarda infertilite tedavisi için kullanılmakta iken daha sonra sebebi açıklanamayan subfertil çiftlerde, erkek subfertilitesinde, başarısız ovulasyon indüksiyonunda, endometrioziste ve unilateral tübal patolojilerde de kullanılmaya başlanmıştır (25). Yardımcı üreme teknikleri için kullanılan klinik ve laboratuvar yöntemler gelişmeye devam ettikçe, ilk İVF- ET döngüsü sonrası geriye kalan fazla embriyoların kryoprezervasyonu gündeme gelmiştir. Başlarda, embriyoların dondurulması ve çözülmesi sırasında çoğu embriyo hayatta kalamamış ve bu da 1980'lerde dondurulmuş (“frozen”) ve çözülmüş (“thawed”) embriyo transferi sonrasındaki oldukça düşük olan gebelik oranlarına yansımıştır (23). Çeşitli

dondurma/çözme tekniklerinin ve kryoprotektif ajanların geliştirilmesiyle, ilk olarak 1983'te dondurulmuş embriyodan gerçekleşen bir gebelik raporlanmıştır (26). 2003 yılı itibarıyla, ABD'de gerçekleşen 112.872 İVF döngüsünün 21.981'ini (%17.8) dondurulmuş embriyo transferleri oluşturmuş olup, embriyo transfer işlemlerinde canlı doğum oranı %27 olarak bildirilmiştir (23). Louise Brown'ın doğumunu takip eden 30 yıl içerisinde, yardımcı üreme teknolojilerinde büyük gelişmeler meydana gelmiş olmakla birlikte İVF döngülerinde başarı oranları halen %35 civarındadır (5, 23).

İVF tedavi aşamalarını kısaca; kontrollü ovaryan hiperstimülasyon, luteal faz desteği, folliküler matürasyonun takibi ile hCG enjeksiyon zamanının tespiti, hCG enjeksiyonunu takiben 34- 36 saat sonra transvajinal US eşliğinde lateral fornikslerden girilerek oositlerin toplanması, oosit hazırlanması ve kültürü, oosit başına 20.000 ya da daha fazla sperm ile inseminasyon, inseminasyon sonrası 16-18 saat sonra iki pronükleus yani fertilizasyon olup olmadığının araştırılması ve elde edilen embriyoların pronükleer fazdan blastokist aşamasına kadar herhangi bir dönemde transvajinal yolla uterin kaviteye transfer edilmesi şeklinde sıralayabiliriz (20).

Birçok türde, embriyo implantasyonu reprodüktif sürecin en kritik aşaması olarak kabul edilmektedir (10). Düzenli bir menstrüel siklusun 20 ila 24. günleri arasında *(implantasyon penceresi)* gerçekleşen implantasyon, daha önce de bahsedildiği gibi blastokist evresindeki embriyonun maternal endometriyal yüzeye yakınlaşması ve tutunmasıyla, fetüs ile maternal dolaşım arasında bir ara yüz oluşturacak plasentanın oluşmasına dek gerçekleşen aşamaları kapsayan eşsiz biyolojik bir süreçtir (10, 27, 28). Başarılı bir implantasyon için, blastokist evresinde normal ve fonksiyonel bir embriyo, reseptif bir endometriyum ve maternal- embriyonik dokular arasında senkronizasyon gerekmektedir (29).

Başarısız implantasyon, reprodüktif tıpta, halen çözülememiş bir problem olarak, diğer yönden sağlıklı kadınlarda infertilitenin majör bir sebebi olarak görülmektedir. İVF döngülerinde ortalama implantasyon hızı farklı kaynaklarda %15 ile %35 arasında değişmektedir (3-5). Başarısız

implantasyonların yaklaşık 2/3'ünde neden yetersiz uterin reseptivite ve 1/3'ünde embriyonun kendisi olarak saptanmıştır (30, 31).

Embriyo implantasyonunu düzenleyen mekanizmaların daha iyi anlaşılması, klinisyenlerin infertiliteyi tedavi edebilmesini, erken gebelik kayıplarını engelleyebilmesini ve yeni kontraseptif yaklaşımlar geliştirebilmesini sağlayacaktır (10).

2.3.3. Endometriyal Reseptivite

Menstrüel siklus boyunca, endometriyum, yalnızca çok kısa bir zaman diliminde (*implantasyon penceresi*), blastokistin implantasyonuna izin vermektedir. Endometriyumun implantasyona izin verdiği zaman ve koşullar "endometriyal reseptivite" olarak tanımlanmaktadır (7).

Endometriyal reseptivite değerlendirilmesinde; endometriyal reseptivitenin morfolojik özellikleri, moleküler unsurlar, genomik araştırmalar, prostaglandinler ve endokanabinoidler gibi lipidlerin ve mikroRNA'nın rolü, endometriyal sıvı proteinleri ve belki de tek noninvazif yöntem olarak ultrasonografik faktörler kullanılabilmekte ve son yıllarda reprodüktif tıp alanında yapılan çalışmaların temelini oluşturmaktadır (32).

Endometriyumun histolojik olarak değerlendirilmesi, 1950'lerde Noyes ve arkadaşlarının çalışmalarına dayanmaktadır (11). Bu çalışma, menstrüel siklusun farklı evrelerinde, endometriyumun morfolojik özellikleri hakkında bilgiler vermektedir. Günümüzde, çoğu araştırmacı histolojik değerlendirmenin, infertilite yönetiminde ancak sınırlı bilgiler verebildiğini, fonksiyonel değerlendirmenin daha önemli olduğunu ve histolojik değerlendirmenin yerini alması gerektiğini vurgulamaktadır (10, 33).

Endometriyal reseptivite için diğer bir potansiyel belirleyici ise "pinopod" adı verilen endometriyal epitel üzerindeki birkaç mikrometre genişlikteki balon benzeri protrüzyonlardır. Pinopodların oluşmaları ve kaybolmaları, implantasyon penceresinin zamanlamasını; oluştukları bölgeler ise implantasyon için optimal endometriyal sahayı belirlemektedir. Ancak

bunların menstrüel siklus boyunca bulunma süreleri ve fonksiyonları ile ilgili çelişkili sonuçlar elde edilmiş olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (10, 34).

Bugüne kadar endometriyal reseptiviteyi etkileyen çok sayıda moleküler mediatör tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları, adezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri, lipidler olarak sayılabilir. Endometriyumun olgunlaştığı ve embriyo implantasyonu için hazır hale geldiği implantasyon penceresinin ince ayarları prostaglandinlerin yardımıyla yapılmaktadır. Ovulasyondan 4 gün sonra, blastokist Fallop tüpünün ostiumundan uterin kaviteye ulaşmaktadır. Uterin kavitede serbestçe dolaşan blastokistin endometriyal yüzeyde uygun olarak *yuvarlanmasının* sağlanması açısından selektinler önem taşımaktadır. Yuvarlanma aşaması blastokistin endometriyal yüzeyde en uygun yeri bularak polarize bir şekilde endometriyuma tutunabilmesi için oldukça önemlidir. Blastokistin, implantasyon şansının düşük olduğu bir bölgeye yapışmasının engellenmesinde, MUC-1'in itici aktivitesi rol oynamaktadır. Belli endometriyal bölgelerde ise sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanması, blastokisti pinopod olarak bilinen bu tutunma bölgelerine doğru çekmektedir. Bu aşamada, integrinler ve kaderinler gibi adezyon molekülleri, embriyo ve endometriyum arasındaki adezyonu sağlamaktadır (10).

US ve Doppler US, klinik olarak endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntemlerdir. Kolay olarak uygulanabilen ve noninvazif bir yöntem olması önemli avantajlarıdır (35). Şimdiye kadar endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde bazı ultrasonografik parametrelerin kullanılması önerilmiş, ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların çıkması konuyla ilgili belirsizliğe yol açmıştır. Bu konudan "endometriyal reseptivitenin ultrasonografik değerlendirilmesi" başlığı altında daha detaylı olarak bahsedilecektir.

Endometriyal reseptivite üzerinde etkili olan parametrelerin anlaşılması için devam eden araştırmalar, üreme tıbbında yüksek önceliğe sahiptir. Gelecekteki çalışmalar, endometriyal reseptivitenin morfolojik değil

fonksiyonel karakteristikleri üzerinde durmalıdır. Özellikle başarısız İVF döngülerinin azaltılması ve başarılı bir implantasyon sağlanabilmesi açısından bu çalışmaların yeri oldukça büyüktür (9).

2.3.4. Embriyo Ve Endometriyum Arasındaki Senkronizasyon

Embriyo implantasyonu, reseptif endometriyum ve fonksiyonel blastokist arasındaki senkronizasyon ile 3 aşamada gerçekleşir: apozisyon, adezyon ve invazyon. Blastokist apozisyonu sırasında, trofoblastik hücreler reseptif endometriyal epitele yaklaşır ve blastokist böylece endometriyal bazal laminaya ve stromal ekstraselüler matrikse tutunur. İmplantasyon, daha sonra blastokistin epitele doğru invazif penetrasyonu ile tamamlanır (10, 36).

2.4. ENDOMETRİYAL RESEPTİVİTENİN ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

2.4.1. Ultrasonografi

US, yumuşak doku ve parankimal organların incelenmesinde, ses dalgalarından yararlanılan bir görüntüleme yöntemidir (37). Ses dalgaları tanım olarak bir ortamda yayılan mekanik titreşimlerdir (38). Ultrases ise duyulabilir sınırların ötesindeki ses dalgaları anlamına gelir (39). Tanısal US'de kullanılan enerji çeşidi yüksek frekanslı sestir. Vücuda gönderilen ses dalgası doku yüzeylerinden yansıyarak geriye döner. Görüntüler yansıyan bu sesin amplitüdü ve dönüş süresi ile oluşturulur. Yankının geldiği derinliğin saptanabilmesi için ses, kısa atımlar (pulslar) şeklinde gönderilir. İki atım arasındaki süre yankının kaydedilmesine yetecek kadar uzun olmalıdır. Bu yöntemin adı puls- eko sistemidir (38).

US, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemlerine göre ucuz bir yöntemdir; taşınabilir ve bilinen zararlı bir etkisi yoktur. Bu özellikleri nedeniyle genellikle radyolojide ilk uygulanan yöntem konumundadır. Kolay ulaşılabilir bir yöntem olması ve iyonizan radyasyon içermemesi en büyük avantajlarıdır. Kemik dokunun ve hava

içeren akciğerlerin incelenmesi US'de kullanılan teknik ve fizik prensipler sonucu mümkün değildir (38).

2.4.1.1. Sesin Temel Fizik Özellikleri

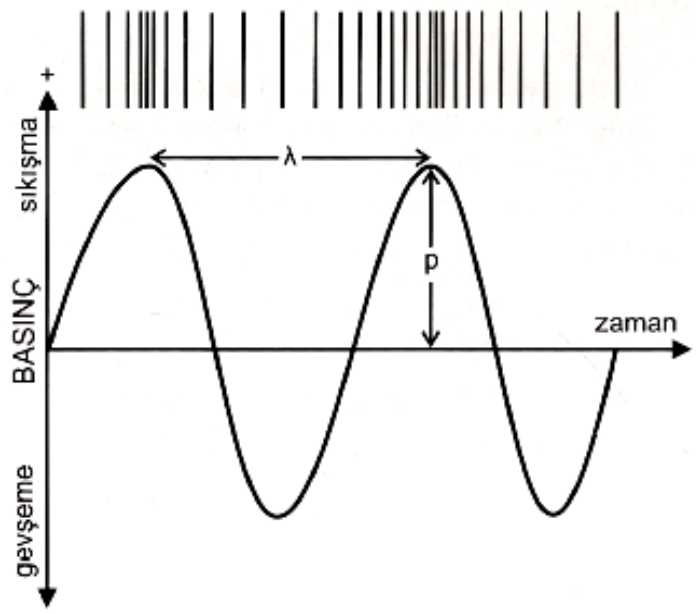
Ses, elastik madde içerisinde sıkışma ve gevşeme periyotları şeklinde yayılan mekanik bir enerjidir. Ses dalgası, bir sıkışma ve bir gevşeme periyodundan oluşmaktadır. Ardışık iki sıkışma ya da iki gevşeme piki arasında geçen zamana "dalga boyu" (λ) denilmektedir (Şekil 4). Bu şekildeki enerji yayılımına longitudinal dalga adı verilir (38). Bu tür yayılımda enerji, yayılım yönünde ilerler, transvers yöne doğru enerji yayılımı minimaldir ve fiziksel önemi yoktur. Sesin yayılım hızı (c), yayıldığı maddeye göre değişir ve şu formülle gösterilir (38):

C = λ.f (m/sn)

C= Sesin hızı

λ = Dalga boyu

f = Frekans



Şekil 4. Ses dalgası. p: amplitüd, λ: dalga boyu (38).

Sesin frekans birimi Hertz' dir (Hz). Hertz saniyedeki dalga sayısıdır, saniyede 1 dalga 1 Hz, 1000 dalga 1 kiloHertz (KHz), 1 milyon dalga ise 1 megaHertz'dir (MHz). İnsan kulağı 15 Hz–20 KHz aralığındaki sesleri duyabilir. Bu değerlerin altı infrases, üstü ultrasestir. Tanısal US'de kullanılan ultrasesin frekansı genel olarak 2- 15 MHz arasındadır (38, 39).

Sesin dokudaki hızını, maddenin sertliği ve sıkıştırılmaya direncini gösteren elastisite derecesi ve dansitesi belirler. Elastisite, hücre ve moleküllerin arasındaki ilişki ve bağlanma şekilleri ile belirlenen bir doku özelliğidir. Dansiteyi ise dokunun atom konsantrasyonu belirler. Hava gibi sıkıştırılabilir ortamda ses hızı yavaştır, kemik gibi daha az sıkıştırılabilir yapılarda daha hızlıdır. Dansitesi düşük maddelerde de ses daha hızlıdır. Yumuşak dokuda sesin hızı ortalama olarak 1540 m/sn kabul edilir. Farklı iki dokunun sınırında ses hızının (dalga boyunun) değişmesi ultrasonik görüntü kontrastının ana nedenidir (38, 39).

2.4.1.2. Sesin Doku İle Etkileşimi

Dokuya gönderilen ses dalgası, yolu boyunca çeşitli fiziksel etkileşimlere uğrar ve giderek enerjisini kaybeder. Bu etkileşimler, sesin doku boyunca soğurulması, yansıma, kırılma ve saçılmadır (37). Ses ile madde arasındaki etkileşimi maddenin akustik direnci (Z) belirler. Akustik direnci, dokunun yoğunluğu ile elastisitesi belirler ve dokunun dansitesi ile sesin o dokudaki hızının çarpımına eşittir (38).

Z = P.C

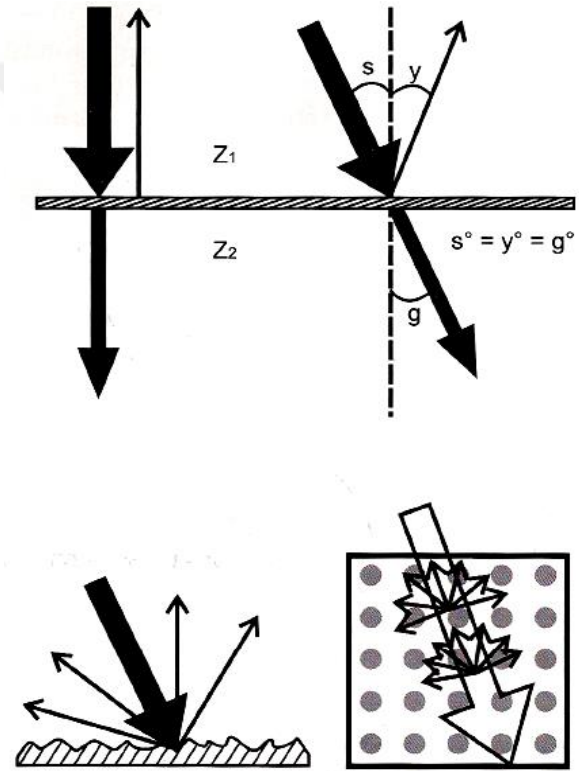
Z = Akustik Direnç

P = Elastisite

C = Hız

Yansımanın miktarını dokuların akustik direnç farkı belirler. Bu fark ne kadar fazla ise yansıma o kadar fazladır. Yumuşak dokular arasındaki yansıma çok az, yumuşak doku-kemik, yumuşak doku-hava ara yüzlerinden yansıma ise çok fazladır. Yansıma şeklini de yüzeyin düzgünlüğü, sesin geliş

açısı ve yansıtıcı yüzeyin sesin dalga boyuna göre boyutu belirler (38) (Şekil 5). Düzgün geniş bir yüzeye dik açı ile gelen ses dik açıyla, eğik gelen ses geliş açısına eşit bir açıyla yansır. Bu şekilde yansımaya "ayna yansıması" denir. Yüzey düz değilse yansıma geniş açı ile her yöne doğrudur. Bu tür yansımaya "diffüz saçılma" denir (38, 39). Yansıtıcı yapılar sesin dalga boyunda ya da daha küçük ise özel bir saçılma şekli ortaya çıkar. Hemen hemen her yöne doğru eşit miktarda (izotropik) olan bu saçılma şekline "Rayleigh saçılması" denir. Bu saçılma parankimal organların karakteristik görüntüsünü oluşturur (38, 39).

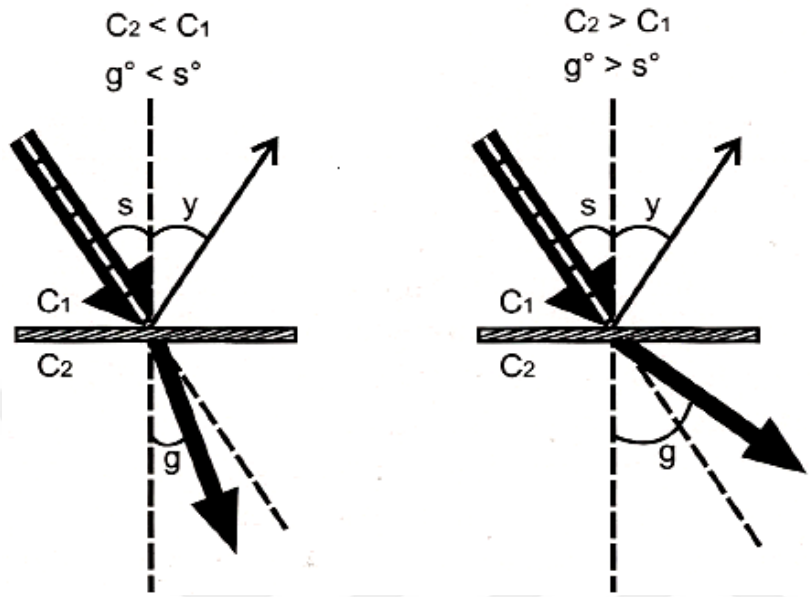


Şekil 5. Dik yansıma, aynı açı ile yansıma ve diffüz saçılma

Z1: birinci ortamın akustik direnci, Z2: ikinci ortamın akustik direnci, s: geliş açısı, y: yansıma açısı, g: kırılma açısı(38).

Yüzeylere dik gelen ses demetinin yansımayan kesimi dik olarak yoluna devam eder. Ses eğik gelirse ve sesin hızı ara yüzü oluşturan dokularda farklı ise kırılır. Kırılmanın yönünü, ara yüzü oluşturan dokulardaki sesin hızı belirler. İkinci dokuda ses daha hızlı yayılıyorsa kırılma dışa (geliş açısından daha büyük açı ile), daha yavaş yayılıyorsa içe (geliş açısından daha dar açı

ile) doğrudur (38) (Şekil 6). İki dokuda sesin hızı eşitse kırılma olmaz, ses geldiği doğrultuda yoluna devam eder. Kırılma görüntüde artefakta neden olur (38, 39).



Şekil 6. Sesin ortamlar arasındaki hız farkına bağlı kırılma açısının değişimi

Ses ikinci dokuda daha yavaş ise (C2<C1) kırılma içe doğru, daha hızlı ise (C2>C1) kırılma dışa doğrudur. C1: ilk ortamdaki hız, C2: ikinci ortamdaki hız, s: geliş açısı, y: yansıma açısı, g: kırılma açısı (38).

Ultrases demeti dokuda ilerlerken zayıflar (atenüasyon). Bu zayıflamanın başlıca nedeni abzorpsiyondur (soğurulma). Soğurulma, ses enerjisinin ısı enerjisine dönüşümüdür. Soğurulma sonucu dokuda ölçülemeyecek kadar küçük miktarlarda ısı artışı olur. Saçılmanın zayıflamaya katkısı pratikte ihmal edilebilecek kadar azdır (38).

2.4.1.3. Ses Üretimi

US incelemelerinde kullanılan ses, piezoelektrik (basınç- elektrik) olay ile üretilir. 1880 yılında Pierre Curie tarafından keşfedilen bu durum, quartz gibi bazı kristallerin alternatif akım uygulandığında kasılıp gevşeyerek mekanik titreşimle ses üretmesi, basınç uygulandığında da olayın tersine dönerek elektrik üretilmesidir. Piezoelektrik olay mekanik ve elektrik

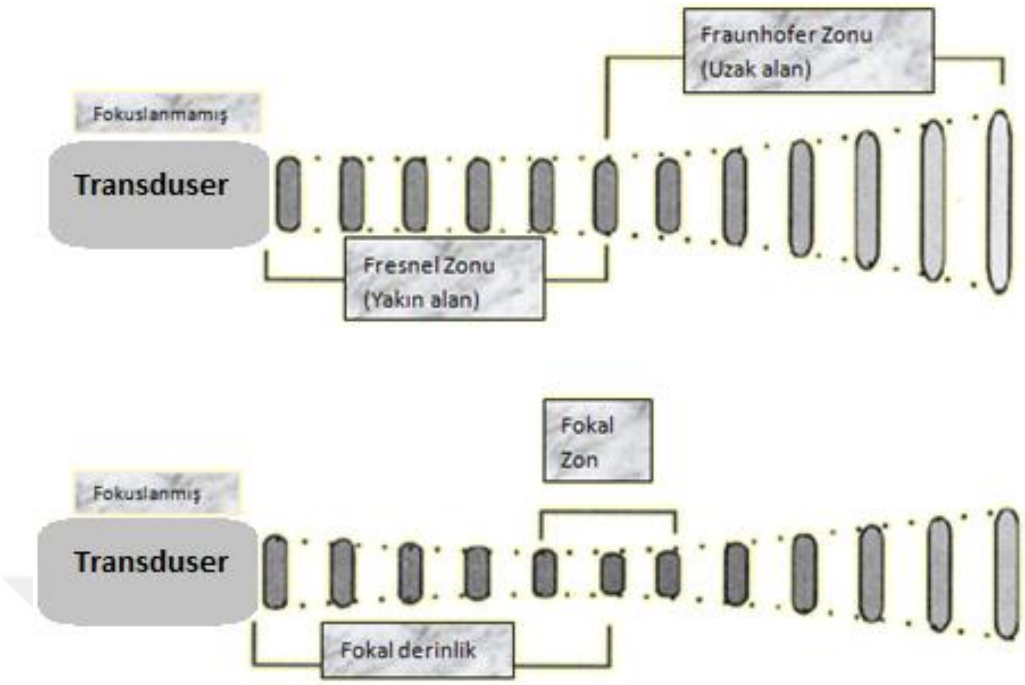
enerjilerinin birbirine çevrilmesidir. Bu şekilde enerjiyi dönüştüren maddelere transduser (çevirici) adı verilir (38, 39).

Transduserler elektrik impulsu ile uyarıldıklarında zilin çalmaya devam etmesi gibi ses üretmeye meyillidirler. Buna bağlı olarak üretilen puls uzar. Üretilen sesin kısa pulslar şeklinde olabilmesi için üretiminden hemen sonra titreşimi kesecek bir düzenek gerekir. Bu görevi transduserin hemen arkasına yerleştirilen ve transduserin titreşimini durduran bir tabaka yapar. Sindirici blok adı verilen bu tabakanın kalınlığı arttıkça üretilen sesin puls uzunluğu kısalır. Pulsun kısalması ile birlikte sesin frekans saflığı bozulur, sesin bant genişliği artar (38, 39).

2.4.1.4. Ses Demeti

Ultrasonografik görüntülemede kullanılan ses çok kısa pulslar şeklinde üretilir. Üretilen her puls transduser yüzeyinden çıkan çok sayıdaki ses dalgasının karışımıdır ve ses demeti adını alır. Pulsun doku içerisindeki yayıldığı doğruya ise ses çizgisi denir. US görüntüsü incelenen alanın bu ses çizgileri ile taranması ile elde edilir(38).

Tek ve yassı bir transduser elemanının ürettiği ses demeti 3 boyutludur ve kesiti transduserin boyutuna uyar. Üretilen ses demeti belirli bir mesafe bu şeklini koruduktan sonra yayılmaya başlar. Transduserin yüzeyinden yayılmanın başladığı noktaya kadar olan kesime, yakın alan veya "Fresnel zonu" adı verilir. Distaldeki genişleyen kesim ise uzak alan veya "Fraunhofer zonu" olarak isimlendirilir (Şekil 7). Tek elemanlı transduserde demeti şekillendiren etkenler, transduserin çapı ve sesin frekansıdır. Transduser elemanının çapı ve sesin frekansı arttıkça yakın alan uzunluğu artar, ses demetinin yayılması azalır. Uzak alandaki sesin intensitesi, mesafe arttıkça monotonik olarak azalır (38, 39).



Şekil 7. Fokal zon, Fresnel zonu ve Fraunhofer zonu (40).

Ses demeti doku içerisinde ilerledikçe doğal olarak zayıflar ve dolayısıyla ekoları da zayıflar. Demet çapının daraltılması intensiteyi yaklaşık 100 kat arttırır ve ekoları da şiddetlenir. Lateral rezolüsyon demetin çapı ile ters orantılıdır. Bu nedenle çap olabildiğince dar olmalıdır. Bu, ses demetinin odaklanması ile sağlanır (38). Odaklanan ses demetinin en dar olduğu kesime "fokal zon" adı verilir (Şekil 7). Fokal zondaki ses demetinin kalınlığı, yakın alandaki azami ses demeti kalınlığının yarısından azdır. Fokal zonun uzunluğuna foküs derinliği, fokal zonun merkezinden transdusere kadar olan uzaklığa ise transduserin fokal mesafesi denir (38, 39).

2.4.1.5. Ultrasonografik Görüntüleme Yöntemleri

US'de saptanan ekoların amplitüd farklılıkları ve geldikleri yer A mod, B mod ve M mod olarak isimlendirilen 3 farklı şekilde gösterilir. A amplitüd (“amplitude”), B parlaklık (“brightness”) ve M hareket (“motion”) sözcüklerinin baş harfleridir (38).

A mod görüntüleme: Bu yöntemde eko bir grafik şeklinde kaydedilir. Kullanım alanı çok azalmış olan bu yöntemin en iyi örneği gözde hassas mesafe ölçümleridir. Günümüzdeki modern aygıtlarda yoktur (38, 39).

B mod görüntüleme: Ekolar şiddetleri ile orantılı parlak noktalar şeklinde kaydedilir. Bu yöntemin günümüzdeki adı 2 boyutlu (2B) görüntülemedir ve en sık kullanılan yöntemdir (38, 39).

M mod görüntüleme: Hareketli yapılardan yansıyan ekolar zaman/pozisyon grafiği şeklinde kaydedilir. Kalp incelemelerinde kullanılmaktadır (ekokardiyografi) (38, 39).

2.4.1.6. Jinekolojik US

Jinekolojik değerlendirmede, US temel yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu incelemede, uterus, overler ve pelvik boşluk değerlendirilebilmektedir. Jinekolojik organların değerlendirilmesi, transabdominal ya da transvajinal yolla gerçekleştirilebilmektedir(37).

Transabdominal yolla gerçekleştirilen pelvik incelemelerde, hastaların inceleme öncesi idrara sıkışarak mesanelerini yeterince doldurmaları gerekmektedir. Dolu mesane, pelvis içi barsak segmentlerini iterek, jinekolojik değerlendirme için uygun bir pencere sağlar. Mesane kapasitesi az olan ve obez hastaların pelvik incelemesi yetersiz olabilir. Acil hastalarda, sonda ile retrograd yolla mesanenin doldurulması denenebilir. İncelemede 3,5- 5 MHz' lik konveks veya sektör problar tercih edilmelidir (37).

Transvajinal inceleme ise, genellikle transabdominal incelemeyi tamamlayan bir yöntem olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemde, prob vajen içerisine yerleştirilerek incelenen organlara yaklaştırılmış ve bu nedenle anatomik detay arttırılmıştır. Yöntemde ilgi alanı daraldığından, proba uzak yerleşimli overlerin ve incelenen alan dışına taşan oluşumların değerlendirilmesi güçleşmektedir. Transabdominal yaklaşımın aksine transvajinal inceleme öncesinde hasta mesanesini boşaltmalıdır. Böylece, hem hasta rahatlatılır, hem de jinekolojik organlar inceleme bölgesine yaklaştırılmış olur. İnceleme hasta supin pozisyondayken, dizlerini

fleksiyonda, kalçasını abdüksiyonda tutarken ve kalçası hafifçe yastıkla yükseltilerek (litotomi pozisyonu) yapılır. Transvajinal incelemelerde 5-7,5 MHz lik endokaviter ya da transvajinal uygulama için geliştirilmiş özel problar kullanılmaktadır. İnceleme sırasında prob, jel ile sıvandıktan sonra üzerine prezervatif geçirilir ve prezervatifin dış yüzeyine kayganlaştırıcı jel ya da vazelin vb sürülür ve prob vajen içerisine yerleştirilir. İnceleme koronal, sagittal ve oblik planlarda yapılır (37).

2.4.1.7. Transvajinal US ve İnfertilite

Transvajinal US'nin infertilitedeki en yoğun klinik uygulamaları, follikül takibi ve follikül aspirasyonu aşamasındadır. Ayrıca embriyo transferinde transservikal kanülasyon için sonografinin rehberliğinden yararlanılmaktadır. Sonografinin, infertilitedeki diğer uygulamaları luteal faz yetersizliği olan hastaların endometriyumunun ve uterin tüplerinin değerlendirilmesi ve endometriyozis gibi infertilite ile ilgili hastalıkların belirlenmesi ve izlenmesidir (20).

US'nin infertilitede oldukça önem taşıdığı bir diğer nokta endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesidir. Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre, menstrüel siklus boyunca değişen ve ovülasyon sırasında maksimuma ulaşan endometriyal kalınlıktır (35, 41). Bazı çalışmalarda, 6-8 mm'nin altındaki endometriyal kalınlığın, endometriyal reseptivite değerlendirilmesinde, implantasyonun gerçekleşmesinde ve gebeliğin oluşmasında negatif prediktif değer olarak kabul edilmesi gerektiği bildirilmiştir (42-44). Ancak, bu değerin üstündeki kalınlıklardaki endometriyum, pozitif prediktif değer olarak kabul edilememekte ve implantasyonu öngörememektedir (35, 44). Ayrıca, gebelik ile sonuçlanan ve gebelik ile sonuçlanmayan menstrüel sikluslarda endometriyal kalınlık karşılaştırıldığında, ortalama endometriyal kalınlığın yaklaşık aynı olduğu ortaya konmuştur (41). 2011 tarihli 14 çalışmayı derleyen bir meta-analiz çalışmasında, gebelik ve endometriyal kalınlık arasında bir ilişki olabileceği, ancak implantasyon potansiyelinin tek bir US

ölçümünün belirleyebileceğinden çok daha karmaşık bir süreç olduğu ortaya konmuştur (45). Bunlardan çıkarılabilecek sonuç ise şudur: Endometriyumun çok ince olması endometriyal reseptiviteyi azaltmaktadır, ancak iyi bir kalınlık endometriyal reseptivitenin de iyi olacağını garanti etmez. Yine de, endometriyal kalınlık takibi, ince endometriyumların saptanması açısından kullanışlıdır, fakat bu parametreden daha fazla yarar beklenmemelidir (46).

Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesi için kullanılan bir diğer ultrasonografik parametre endometriyal paterndir. Endometriyal patern, endometriyumun myometriyuma göre ekojenisitesini tarif etmek için kullanılan bir parametredir. Menstrüel siklus boyunca endometriyal patern değişmektedir; proliferatif fazda uterin kavite ve her iki taraftaki myometriyum-endometriyum bileşkelerini temsil eden üç adet hiperekojenik çizgi şeklinde karşımıza çıkmaktadır (41). Üç çizgi paterninin gebeliğe zemin hazırladığını bildiren raporlar bulunduğu gibi (47,48), bununla çelişen çalışmalar da bulunmaktadır (49, 50). Endometriyal reseptivitenin bir belirteci olarak, endometriyal paternin özgüllüğünün düşük, ancak negatif prediktif değerinin oldukça güçlü olduğu bildirilmiştir (41).

Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde kullanılan, ancak farklı çalışmalarda bilidirilen çelişkili sonuçlar nedeniyle rutin kullanıma girip girmeyeceği halen tartışmalı olan diğer bir parametre ise üç boyutlu (3B) US ile ölçülen endometriyal hacimdir (32).

2.4.2. Doppler Ultrasonografi

2.4.2.1. Doppler Etkisi

Doppler US, kan akım hızı ve akım karakteristiklerini araştırmada kullanılan bir inceleme yöntemidir. Doppler etkisi, 1842 yılında Christian Andreas Doppler tarafından tanımlanmış fizik bir prensiptir (37). B mod US'de, kan damarları içerisindeki kırmızı kan hücreleri gibi hızlı hareket eden hedefler, oldukça düşükamplitüdlü ekolar ürettiklerinden, genellikle gösterilemezler. Ancak yansıyan US dalgalarında, amplitüd bilgisi dışında bilgiler de bulunmakta olup gönderilen ve yansıyan sinyal arasındaki frekans

ve faz farkı, hedefin hareketinin saptanması ve ölçümüne izin veren ek bilgileri sağlamaktadır (51). Kısaca tanımlanırsa; Doppler etkisi, bir gözlemcinin, yaklaşan sabit frekanslı bir ses kaynağının frekansında artma, uzaklaşan ses kaynağının frekansında ise azalma yönünde frekans kayması saptamasıdır (37). Yansıyan ses dalgasının frekansındaki sapma, şu formülle gösterilebilir (37, 51):

$\Delta f = 2f_0 V \cos\theta / C$

f_0: transduser frekansı

V: akım hızı

θ: ses demeti ile kan akım doğrultusu arasındaki açı

C: sesin yumuşak dokudaki hızı (1540 m/sn)

Bu formülde, sesin doku hızı ve transduser frekansı bilindiğinden, formülün değişkenleri ses demeti ve kan akımı arasındaki açı ile kan akım hızıdır. Doppler cihazı, dokuya gönderilen ses dalgasının frekansı ile dönen dalgaların frekansı arasındaki farkı saptadıktan ve kan akımı ile ses demeti arasındaki açının kosinüs değerini belirledikten sonra kan akım hızını kolayca hesaplayabilir. Frekans farkı, hedefin hızı ile doğru orantılıdır (37, 51).

2.4.2.2. Doppler US Modları

"Continuous wave" (CW): Dokuya kesintisiz ses dalgasının gönderilerek, dönen ekolardaki frekans sapmasının hesaplandığı en basit Doppler US şeklidir (37, 51). Akım ve akım yönü bilgisi elde edilebilmekle birlikte, aksiyel rezolüsyon olmadığı için saptanan sinyalin hangi derinlikten geldiği bilinemez (37, 51). Ucuz olduğu için, yüzeyel damarlarda ve akım varlığı ya da yokluğunun yatak başında kontrolünün gerekli olduğu durumlarda kullanılabilmektedir (51). Ancak B mod US ile birleştirilemez ve renk haritası oluşturulamaz (51).

"Pulsed wave" (PW): CW Doppler'in dezavantajlarından dolayı, günümüzde en sık kullanılan Doppler US modudur. Akım bilgisi istenen alan, örnekleme aralığı ("sample/ range gate") ile kontrol edilebilmekte ve ekonun geri dönüş zamanı yardımıyla sinyalin geldiği derinlik belirlenebilmektedir (51). Doppler frekans sapması; ses, grafik (frekans sapması- zaman grafiği) ya da renk haritası formlarında bilgiye dönüştürülebilmektedir.

Spektral Doppler; sadece belirli bir alandaki akımın detaylı olarak incelendiği, temporal rezolüsyonu yüksek Doppler US modudur. Akım- dalga şekli incelenebilmekte, hız ve indeks hesapları yapılabilmektedir(51). Spektral Doppler'e özgü bazı parametreler; spektral "baseline", açı düzeltme (0- 60^{o}), örnekleme aralığı ("gate size/ sample volume"), spektral Doppler kazancı ("gain")ve duvar filtresi olarak sayılabilir (52).

Renkli Doppler US (RDUS) modunda; ekranın seçilen bir bölgesinden ("color box", renk kutusu) gelen ekoların tümünde, Doppler kayması hesaplanır. Hesaplanan frekans sapmasına göre, damarlarda kan akım yönü ve hız belirlenir. Sadece belirlenen alandaki vasküler yapıların kan akım yönü ve hızlarına göre renk haritalaması yapılırken, ilgi alanı dışında kalan vasküler yapıların Doppler sinyalleri değerlendirilmediğinden bu oluşumlar gri skala tonlarında izlenmektedir (37). B moddan daha seyrek ve 3- 4 kat daha uzun süren pulslar kullanıldığından aksiyel rezolüsyon düşmektedir (51). Renk kodlaması, kan akım yönüne ve hızına göre yapılmaktadır. Transdusere yaklaşan kan akımları kırmızı (ya da mavi), transduserdan uzaklaşan kan akımları ise mavi (ya da kırmızı) olarak kodlanmaktadır. Aynı yöne olan akımlardan yavaş olanlar koyu tonlarla, hızlı olanlar ise açık tonlarla renklendirilir (37). RDUS, incelenecek damarı saptama, akım varlığı ve yönü, belirgin dolaşım anomalilerini boylu boyunca gösterme ve hız ölçümleri için açı düzeltmeye yardımcı olma gibi konularda oldukça yardımcı bir incelemedir (51). RDUS'yi etkileyen bazı parametreler; güç, kazanç ("gain"), frekans, örnekleme hızı ("pulse repetition frequency", PRF), renk kutusu ("color box"), foküs olarak sayılabilir (52).

Spektral Doppler küçük bir alanda akım hakkında detaylı bilgi sağladığı, RDUS ise geniş bir alanda sınırlı bilgi sağladığı için birbirlerini tamamlayan incelemelerdir.

Dupleks mod: RDUS ve spektral inceleme birlikte kullanılırken, genelde RDUS görüntüsü dondurulur ve spektral inceleme aktif olur.

Tripleks mod: Hem RDUS, hem spektral inceleme aktiftir. Ancak bu durumda her ikisinin de performansı azalmaktadır. Prob elemanları her üç modda da çalıştığı için (B mod, RDUS ve spektral mod), çerçeve hızı ("frame rate") ve uygulanabilecek PRF düşmektedir. Bu da "aliasing" artefaktı olasılığını arttırmaktadır (52).

"Power" Doppler: "Aliasing" artefaktının görülmediği, insonasyon açısından bağımsız bir Doppler modudur. Yavaş akımları göstermede, preokluzif ve okluzif plakların ayırt edilmesi ve plak yüzeylerinin değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Dezavantajları ise, akım yönü ve hızı ile ilgili bilgi vermemesi ve harekete duyarlı olmasıdır. Ancak yeni cihazlarda, power Doppler modu yön bilgisi de verebilmektedir (52).

2.4.2.3. Jinekolojik Doppler US ve İnfertilite

Transvajinal RDUS, uterus, myometriyum, endometriyum ve onları besleyen damarların lokalizasyonunun bilinmesinde diğer tüm inceleme yöntemlerinden daha fazla önem taşımaktadır (53, 54).

Endometriyuma yeterli kan akımının sağlanması, implantasyon için vazgeçilmez bir gereksinimdir. Bu nedenle son yıllarda İVF tedavisinde endometriyal- subendometriyal kan akımının değerlendirilmesi birçok çalışmaya konu olmuştur. Uterin arterlerin Doppler incelemesi, endometriyal kan akımını tam olarak yansıtmamaktadır. Bunun yerine endometriyal ve subendometriyal kan akımlarının power Doppler US ile değerlendirilmesi daha güvenilir olarak kabul edilmektedir. Ancak İVF tedavisinde gebeliğin tahmininde, endometriyal ve subendometriyal kan akımının Doppler inceleme

ile değerlendirilmesinin rolü konusunda çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1, 2, 6, 7, 12-14, 55-57).

Bu çalışmaların bazılarında, endometriyal-subendometriyal kan akımının yalnızca varlığı değerlendirilirken (6, 14), bazılarında ise vaskülarizasyonun görüldüğü bölgeye göre (zon I, II, III veya grup A,B,C) derecelendirilme yapılmıştır (1, 7, 12, 55). 3B US ile yapılan bazı çalışmalarda vaskülarizasyon indeksi (renkli voksellerin sayısının ilgilenilen bölgedeki tüm voksellerin sayısına oranı) ve diğer bazı indeksler hesaplanmıştır (58-60). Diğer bazı çalışmalarda ise spektral inceleme ile pik sistolik hız (PSV), rezistivite ve pulsatilite indeksleri (Rİ, Pİ) ölçülmüştür (1, 2, 7, 12, 13, 55-57).

Rİ ve Pİ değerleri, uterin dolaşımdaki arteriolar ve kapiller damar yatağındaki vaskülarizasyonun derecesini ve işlevini yansıtmaktadır. Düşük indeks değerleri, düşük vasküler direnç ve damar yatağındaki yüksek vaskülarizasyon derecesini gösterirken, yüksek indeks değerleri, düşük bir vaskülarizasyon derecesi ve yüksek damar direncini göstermektedir. Battaglia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır (61).

Steer ve arkadaşları, embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını uterin arterin Pİ değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin uterin arter Pİ değeri orta değerdeyken en yüksek olduğunu, Pİ> 3.0 iken ise gebelik oluşmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki veriler, implantasyon oranı ve Pİ değerlerinin birbiriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir (62).

Transvajinal RDUS, artan deneyimle birlikte bir muayene yöntemi olarak infertil kadınlara yaklaşımda yerini kanıtlamıştır. Uterin kanlanmanın RDUS'si endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesi için iyi bir yöntem olup, yardımcı üreme tekniklerinin klinik yönetiminde önemli bir role sahiptir.

3. GEREÇ YÖNTEM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı US ünitesinde prospektif olarak gerçekleştirilen çalışmamız için, Şubat 2015'te, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. ÇALIŞMAYA DAHİL OLMA KRİTERLERİ

Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde Şubat 2015- Eylül 2015 tarihleri arasında takip edilen ve İVF-ET veya HRT-FET döngülerinin uygulandığı hastalar içerisinden, transfere uygun matürite ve morfolojide, taze ya da dondurulmuş evre 1 embriyoları bulunan, reprodüktif dönemdeki 110 kadın hasta dahil edilmiştir. Embriyo dondurma kriteri olarak, İVF sonrası 3.gün ya da 5.günde, günü ile uyumlu en az bir tane evre 1 embriyonun varlığı kabul edilmiştir. Taze siklus sonrası gebe kalmamış ya da herhangi bir sebeple transferi iptal olmuş hasta, bir ya da iki doğal siklus sonrası HRT-FET siklusuna alınmıştır. Çalışmamıza, bu kriterlere uygun, İVF-ET döngüsünde iyi kalite embriyolara sahip ya da HRT-FET döngüsünde çözme sonrası en az 2- 3 kaliteli embriyoya sahip, çeşitli nedenlerle çiftlerden biri infertil kabul edilen, diğer yönlerden sağlıklı, 110 kadın hasta dahil edilmiştir. Hastaların yaşı, hastalardan toplanan oosit sayısı, matür embriyo sayısı, transfer edilen embriyonun sayısı, evresi ve kaçıncı gün embriyosu olduğu, taze ya da dondurulmuş-çözülmüş embriyodan hangisinin transfer edildiği kaydedilmiştir. Ulaşılabildiği kadarıyla, biliniyorsa infertilite sebepleri kaydedilmiştir.

Çalışmaya katılmaya uygun olan hastalardan, çalışmamızın gönüllülük prensibine dayandığı ve herhangi bir ek risk ya da yükümlülük taşımadığına dair bilgilendirmeleri de içeren aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

3.2. ÇALIŞMADAN DIŞLANMA KRİTERLERİ

Çeşitli nedenlerle embriyo transferi iptal edilen veya ertelenen 11 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. İptal veya erteleme sebeplerinin arasında, endometriyum kalınlığının 5 mm'den az ölçülmesi, ovaryan hiperstimülasyon sendromu (OHSS) bulguları, yeterli matürite ve evrede embriyo bulunmaması yer almaktadır. Ayrıca üç hasta, uterusun derin yerleşimine bağlı transvajinal prob penetrasyonunun yetersizliği ve/veya endometriyal-subendometriyal arteriyel trase saptanamaması nedeniyle çalışma dışında bırakılmıştır. Dört hasta ise, 12. günde ölçülen ßhCG değerlerine ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir.

Toplamda, başlangıçta çalışmaya dahil edilen 110 kadın hastanın 18'i çeşitli sebeplerle daha sonra çalışma dışında bırakılmıştır.

3.3. İVF-ET ve HRT-FET DÖNGÜLERİNDE PROTOKOL

Hastalara yardımcı üreme tedavileri içerisinde rutin olarak uygulanan standart “antagonist protokol” uygulanmıştır. Çalışma kapsamında IVF/ICSI programı açısından rutin uygulama dışına çıkılmamıştır. Buna göre siklusun 3. günü kontrollü over stimülasyonuna başlanmış ve ekzojen gonadotropin olarak 150-300 IU rekombinant FSH (Gonal-F®) ile günlük cilt altı enjeksiyonlarla başlanmıştır. Bu aşamada doz ayarlaması hastanın tedaviye vereceği yanıta göre belirlenmiştir. Kontrollü over stimülasyonu sırasında stimülasyonun yaklaşık 5-6. günlerinde prematür endojen gonadotropinlerin baskılanması amacı ile gonadotropin antagonisti olarak Setroreliks Asetat (Cetrotide 0.25mg®) (cilt altı) başlanmıştır. En az bir follikül 19 mm çapa ulaşınca ve serum östrojen düzeyi 500 pg/mL’ye ulaşınca 10.000 IU human koryonik gonadotropin (hCG) (Pregnyl®) ile ovülasyon indüklenmiştir.

Oosit aspirasyonu, hCG uygulamasını takiben 35-36 saat sonra transvajinal US eşliğinde yapılmıştır. Aspire edilen oositlere ICSI işlemi uygulanmıştır. ICSI işleminin sonucunda pronükleusun izlenmesi ve fertilizasyonun tespit edilmesini takiben 72 saat sonra intrauterin embriyo transferi yapılmıştır.

Transfer edilecek embriyo sayısı mevcut yasal düzenleme çerçevesinde hasta eğer 35 yaş altında birinci ve ikinci uygulamada ise sadece 1 embriyo, üçüncü ve daha sonraki uygulamalarda 2 embriyo, hasta eğer 35 yaş sonrasında ise 2 embriyo olacak şekilde düzenlenmiştir.

Tüm FET prosedürleri medikal olarak hazırlanmış sikluslarda gerçekleştirilmiştir. Bu rejime göre menstrüasyon kanaması olan ilk günden itibaren östrojen (Estrofem, Novo Nordisk, İstanbul, Türkiye; 1 ile 6. günler arasında 2 mg/gün, 7 ile 10. günler arasında 4 mg/gün ve 11 ile 14. günler arasında 8 mg/gün) replasmanı yapılmakta, tedavi rejimine 15. günden itibaren progesteron (günde iki doz, Crinone jel %8, Merck Serono, Türkiye) replasmanı eklenmekte ve östrojen replasmanı 6 mg/gün olarak şekilde düzenlenmektedir. Progesteron replasmanının 6. gününde embriyo transferi gerçekleştirilmektedir. Östrojen replasmanı klinik gebelik oluşana kadar devam etmekte, progesteron replasmanı da luteal faz desteği olarak devam etmektedir.

Luteal faz desteği için günde iki doz, Crinone jel %8 (Merck Serono, Türkiye) kullanılmıştır.

3.4. TRANSVAJİNAL ULTRASONOGRAFİ YÖNTEMİ VE ZAMANLAMA

Çalışmaya dahil olan hastalara, embriyo transferi yapılacak günün sabahı saat 09.00- 11.00 saatleri arasında, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, Cebeci Bölümü US Ünitesi'nde transvajinal US ve Doppler US incelemeleri yapılmıştır. Hastaların embriyo transferleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde 12.00- 12.30 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.

Transvajinal US incelemesi, biri obstetrik ve jinekoloji alanında yaklaşık 10 senelik deneyim sahibi, diğeri ise radyoloji bölümünde araştırma görevlisi olmak üzere, iki radyolog tarafından yapılmıştır. Çalışma başlangıcında yaklaşık 10 hastada pilot çalışma yapılarak, ölçümlerde gözlemciler arası fark en aza indirilmeye çalışılmıştır.

Hastalar, düz bir sedye üzerinde, pelvik bölge altına yerleştirilen bir yastık yardımıyla elde olunan litotomi pozisyonunda yatarken, GE Healthcare Voluson E6 ultrason cihazı ile transvajinal proba (3-9 MHz) geçirilen tek kullanımlık prezervatif yardımıyla, hijyen şartları ve hastanın konforuna dikkat edilerek değerlendirilmiştir. İncelemeler toplam 5-10'ar dakika sürmüştür. Hastaların konforu ve incelemenin optimizasyonu açısından hastalara inceleme öncesi mesanelerini boşaltmaları söylenmiştir.

3.5. KAYIT, KAYDEDİLEN GÖRÜNTÜ VE TRASELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE ÖLÇÜMLER

İnceleme sırasında elde olunan US görüntüleri ve Doppler traseleri, daha sonra tekrar incelemek ve gerekli ölçümler yapılmak üzere cihaza kaydedilmiştir. Ölçümlerin çoğu geriye dönük yapılmış olmakla birlikte, yalnızca endometriyal kalınlık, inceleme sırasında uterusun gerçek longitudinal aksı görülecek şekilde elde edilen sagittal görüntülerden endometriyal- myometriyal bileşkenin yansıtıcı yüzeyleri arası mesafenin endometriyal kaviteye dik olarak birden fazla ölçülmesi ve ortalamalarının alınmasıyla değerlendirilmiştir. Endometriyal- subendometriyal vaskülarizasyonun değerlendirilmesinde, ilk olarak yön bilgisi de içeren Power Doppler ile (HD-Flow™, GE),"PRF" ayarı 0.6 KHz seçilerek ve "color gain" her hastaya göre bireysel olarak ayarlanarak, renk haritası elde edilmiştir. Daha sonrabu renk haritasında, ekojen endometriyum ya da subendometriyumda en belirgin renge sahip olan damarlardan örnekleme yapılarak, arteriyel trasenin en az 5 kardiyak siklusu içerecek şekilde en net elde olunduğu en az 2 adet trase, daha sonra Rİ ve Pİ ölçülmek üzere, kaydedilmiştir. Küçük spiral arterlerin trasesi net olarak anlaşılamadığından, insonasyon açısı 0 derecede tutulmuştur. PRF değerleri; Power Doppler incelemeleri için 0.6 KHz, spektral Doppler incelemeleri için 4.4 KHz'te tutulmuştur. Örneklem aralığı ise 1 mm olarak ayarlanmıştır. İnceleme tamamlanıp hastalar gönderildikten sonra, kaydedilen traselerden, en net

olarak değerlendirilen, en az 2 traseden manuel çizimle Rİ ve Pİ ölçümleri yapılarak, ortalamaları kaydedilmiştir.

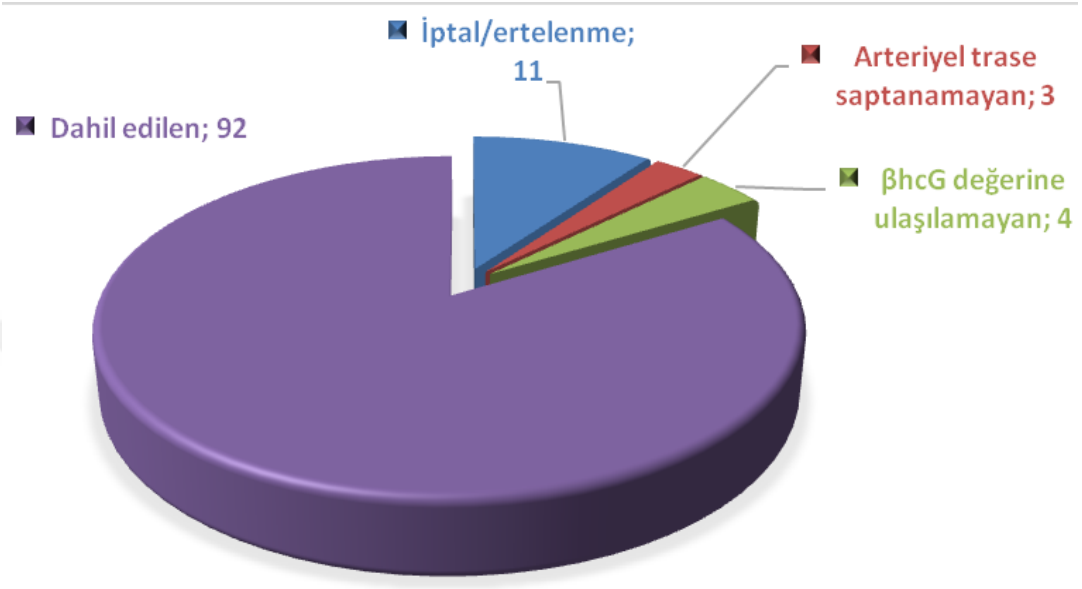
Elde olunan verilerin karşılaştırılacağı "gebelik oranı", embriyo transferinden sonraki 12. günde bakılan ßhCG değeriyle belirlenmiştir. ßhCG değerinin 50 IU/L üzerinde olması gebelik için pozitif olarak değerlendirilmiştir. “Klinik gebelik oranı” (6.haftada TVUS ile gestasyonel kesenin görülmesi), hastaların bir kısmının takipten çıkması nedeniyle çalışmaya dahil edilememiştir.

3.6. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Araştırma verileri, “SPSS (Statistical Program for Social Sciences) v.11.5” kullanılarak bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Ölçümle elde edilen değişkenler için, ortalama ± standart sapma, sayımla elde edilen değişkenler için frekans (yüzde) tanımlayıcı ölçüler olarak kullanılmıştır. Ölçümle elde edilen değişkenlerde, nicel değişkenin normal dağılım varsayımını sağladığı durumlarda "Student's t test"; sağlamadığı durumlarda ise "Mann-Whitney U testi" kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerde, "Pearson Ki-Kare Testi" ve "Fisher’in Kesin Testi" (Fisher’s Exact Test) kullanılmıştır. Çok değişkenli analiz için lojistik regresyondan faydalanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 110 kadın hastadan 18'i daha önce bahsedilen nedenlerle çalışma dışı bırakılmıştır (Şekil 8).



Şekil 8.Çalışmadan dışlanan ve çalışmaya dahil edilen hastaların dağılımı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların infertilite sebepleri oldukça heterojen olup, bazı hastalarda belirli bir sebep bulunamamıştır. Erkek kaynaklı sperm sayısındaki ya da morfolojisindeki bozukluklar, varikosel, kadınlarda polikistik over sendromu, travmatik ya da iyatrojenik tubal oklüzyon bilinen sebeplerden bazılarıdır.

Çalışmamızda elde edilen tanımlayıcı istatistikler şu şekildedir (Tablo 1):

Tablo 1. Tanımlayıcı istatistikler

Hasta yaşı	31,1±4,3 (n=92)
Toplanan oosit sayısı	9,9±5,4 (n=78)
Matür embriyo sayısı	8,1±4,9 (n=78)
Transfer edilen embriyo sayısı	1 (**%76**) (n=70)
	2 (%24) (n=22)
Embriyo evresi	A (**%92,3**) (n=85)
	B (%7,6) (n=7)
Embriyo günü	2.gün (%10,8) (n=10)
	3.gün (**%79,3**) (n=73)
	5.gün (%8,6) (n=8)
	6.gün (%1) (n=1)
Taze/Dondurulmuş-çözülmüş embriyo	Taze (**%80,4**)(n=74)
	Dondurulmuş-çözülmüş(%19,6) (n=18)

Not: Değerler ortalama ± standart deviasyon ya da % şeklinde verilmiştir (n=hasta sayısı).

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın yaşları 21 ile 43 arası değişmektedir. Yaş ortalaması 31,1±4,3 olarak saptanmıştır.

Bilgilerine ulaşılabilen 78 hastada, toplanan oosit sayısı 1 ile 24 arasında değişmekte olup, ortalama 9,9±5,4; matür embriyo sayısı ise 1 ile 21 arasında değişmekte olup ortalama 8,1±4,9 olarak bulunmuştur.

Transfer edilen embriyo sayısı, 92 hastanın 70'inde 1 (%76), 22'sinde 2 adettir (%24). Transfer edilen embriyonun evresi 85 hastada (%92,3) evre A, 7 hastada (%7,6) evre B' dir. Transfer edilen embriyonun günü ise 2 ile 6 arasında değişmekte olup en sık 3. gün embriyosu transfer edilmiştir. 73 hastada (%79,3) 3.gün embriyosu transfer edilirken, bunu 10 hasta ile 2. gün embriyosu (%10,8), 8 hasta ile 5. gün embriyosu (%8,6) ve yalnızca 1 hasta ile 6. gün embriyosu (%1) izlemektedir.

Taze ya da dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılan 92 hastanın, 74'üne (%80,4) taze embriyo transferi yapılırken, 18'ine (%19,6) dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılmıştır.

Endometriyum kalınlığı ölçülen ve çalışmaya dahil edilen 92 hasta arasında minimum endometriyum kalınlığı 5 mm, maksimum endometriyum

kalınlığı 18 mm'dir. Ortalama endometriyum kalınlığı 9,7±2,3 mm olarak hesaplanmıştır. Gebelik sonucu pozitif olan hastalarda endometriyum kalınlığı minimum 6,8 mm, maksimum 13,5 mm olarak saptanmıştır. Gebelik sonucu negatif olan hastalarda ise minimum 5 mm, maksimum 18 mm ölçülmüştür.

Ölçülen Rİ değerleri 0,35 ile 0,78 arasında değişmekte olup ortalama 0,52±0,07; Pİ değerleri ise 0,45 ile 1,60 arasında değişmekte olup ortalama 0,77±0,16 olarak saptanmıştır.

Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın, embriyo transferi sonrasında 12. günde bakılan ßhCG değerlerine göre, 36'sının (%39,1) gebelik sonucu pozitif, 56'sının ise (%60,9) gebelik sonucu negatif olarak saptanmıştır.

İstatistiksel analizlerde 92 hastadan elde olunan gebelik oranı ile hasta yaşı, transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu, endometriyum kalınlığı, Rİ ve Pİ değerleri, "Student's t test", "Pearson Ki Kare" ve "Fisher'ın kesin testi" kullanılarak karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar şu şekildedir (Tablo 2).

Tablo 2. Gebelik sonucu negatif ve pozitif olan iki grup arasında hasta yaşı, endometriyum kalınlığı, Rİ ve Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

	Gebelik Sonucu (-) (n=56)	**Gebelik Sonucu (+) (n=36)**	**P değeri ***
Hasta yaşı	31,1±4,3	31,2±4,4	0,879
Endometriyum kalınlığı	9,9±2,5	9,6±1,8	0,576
Rİ	0,51±0,07	0,51±0,06	0,964
Pİ	0,77±0,17	0,78±0,15	0,876

Not: Değerler ortalama ± standart deviasyon şeklinde verilmiştir.
*P değeri Student's t-test kullanılarak hesaplanmış, p<0,05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Gebelik sonucu negatif olan 56 hastanın yaş ortalaması 31,1±4,3, gebelik sonucu pozitif olan 36 hastanın yaş ortalaması 31,2±4,4 olarak

saptanmıştır. İki grup arasındaki farkı saptamaya yönelik yapılan analizlerde p değeri 0,879 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Gebelik sonucu negatif olan 56 hastada ölçülen endometriyum kalınlığı ortalaması 9,9±2,5, gebelik sonucu pozitif olan 36 hastada ölçülen endometriyum kalınlığı ortalaması ise 9,6±1,8 olarak saptanmıştır. İki grup arasında yapılan analizlerde p değeri 0,576 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Rİ ve Pİ değerlerinin ortalaması gebelik sonucu negatif olan 56 hastada ve pozitif olan 36 hastada ayrı ayrı hesaplandığında, Rİ değeri ortalamaları sırasıyla 0,51±0,07 ve 0,51±0,06; Pİ değeri ortalamaları ise sırasıyla 0,77±0,17 ve 0,78±0,15 olarak saptanmıştır. Rİ ve Pİ değerleri ayrı ayrı gebelik durumu ile karşılaştırıldığında p değerleri sırasıyla 0,964 ve 0,876 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu ile gebelik sonucu karşılaştırıldığında, taze embriyo transferi yapılan 74 hastanın 29'unda gebelik sonucu pozitif iken (%39,2), dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılan 18 hastanın 7'sinde gebelik sonucu pozitif (%38,9) olarak saptanmıştır. İki grubun karşılaştırılması amacıyla yapılan istatiksel analizlerde p değeri 0,981 olarak saptanmış olup anlamlı düzeye ulaşmamaktadır (Tablo 3).

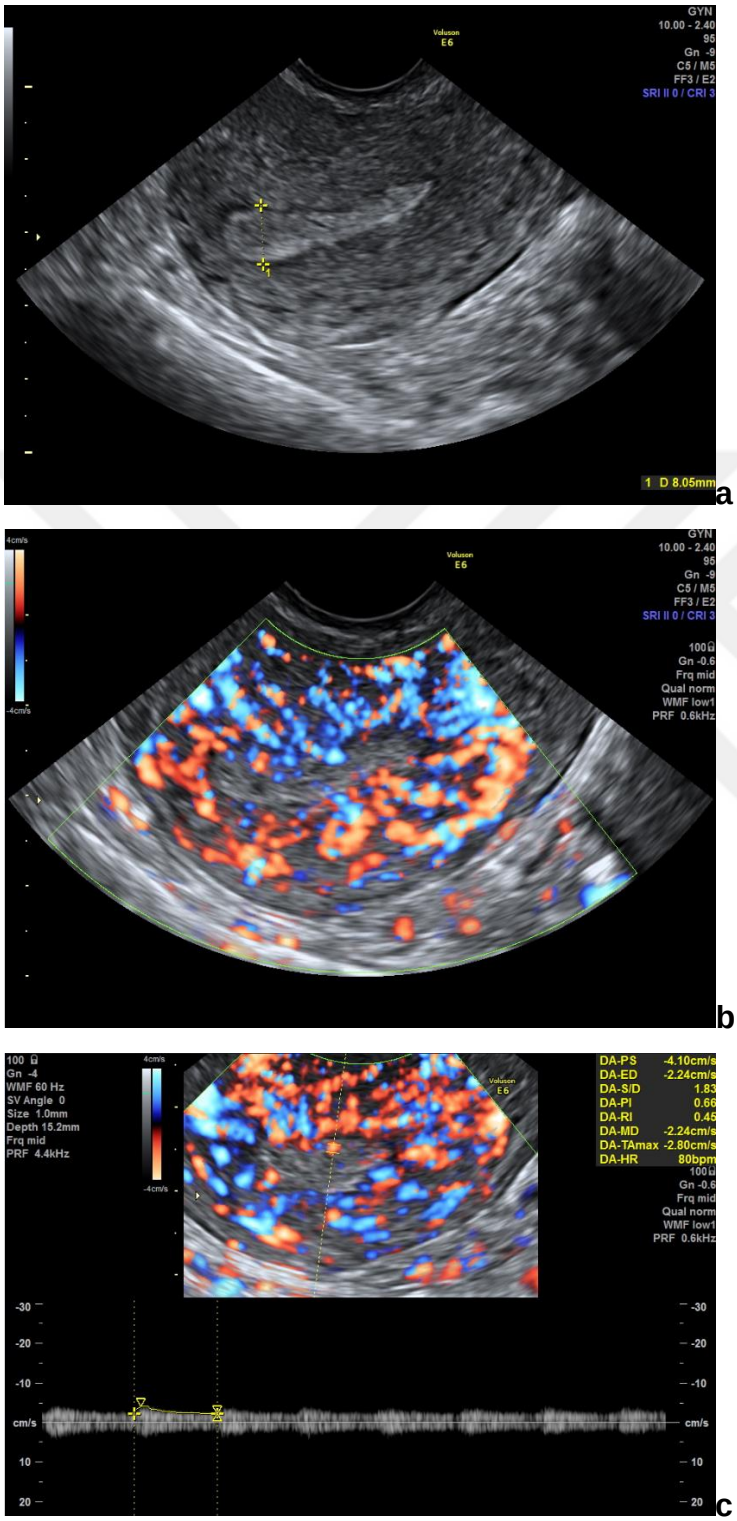
Tablo 3. Transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu ile gebelik sonucunun karşılaştırılması

		Taze embriyo	Dondurulmuş-çözülmüş embriyo	Toplam
Gebelik sonucu (-)	**n**	45	11	56
	%	60,8	61,1	60,9
Gebelik sonucu (+)	**n**	29	7	36
	%	39,2	38,9	39,1
Toplam	**n**	74	18	92
	%	100	100	100

Not: Pearson Ki-Kare testi ile hesaplanan p değeri=0,981
(p<0,05 anlamlı anlamlı olarak kabul edilmiştir.)
n=hasta sayısı.

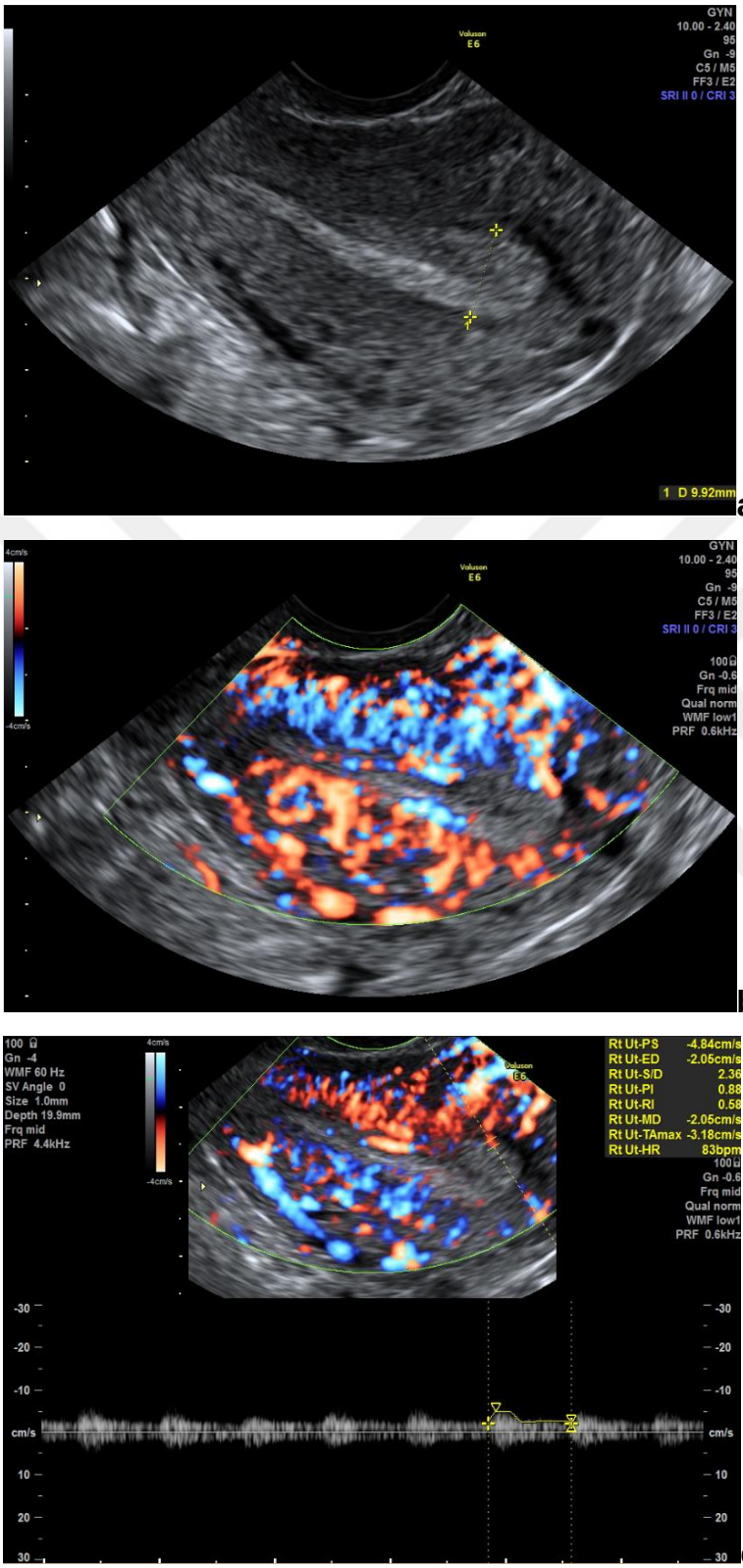
Son olarak, transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu, transfer edilen embriyo sayısı, endometriyum kalınlığı ve Pİ değeri alınarak yapılan lojistik regresyon analizinde de anlamlı bir model oluşturulamamıştır.

5. OLGU ÖRNEKLERİ



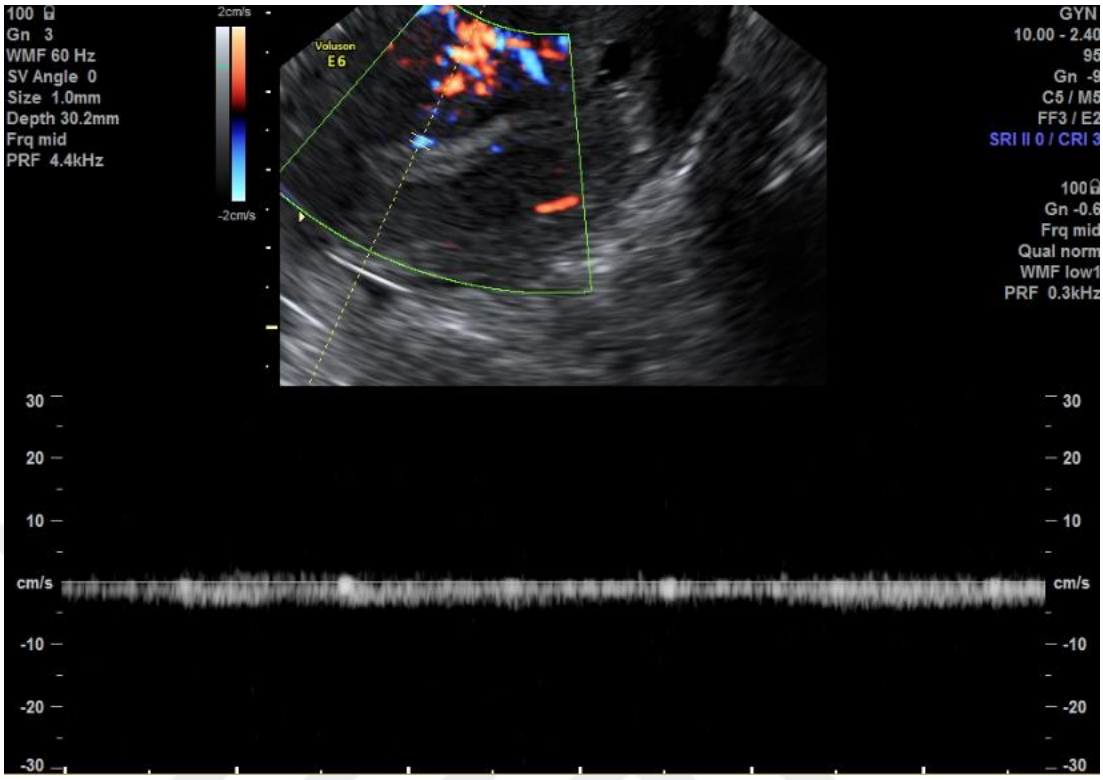
Şekilde, embriyo transferi öncesinde gerçekleştirilen transvajinal US (a) ve RDUS (b, c) görüntüleri izlenmektedir. Uterusun longitudinal aksına dik yapılan endometriyum kalınlığı ölçümü (8 mm) (a), RDUS inceleme ile gösterilen endometriyal ve subendometriyal vaskülarizasyon (b) ve endometriyal örnekleme ile elde edilen arteriyel trase(c) görülmektedir. Rİ değeri 0,45, Pİ değeri 0,66 olarak ölçülmüştür. Hastanın gebelik sonucu pozitif olarak gelmiştir. (İVF-ET:in vitro fertilizasyon-embriyo transferi,
Rİ: rezistivite indeksi,
Pİ: pulsatilite indeksi)

Şekil 9. (a-c).29 yaşında hastaya ilk İVF-ET denemesinde 1 adet taze embriyo transferi yapılmıştır.

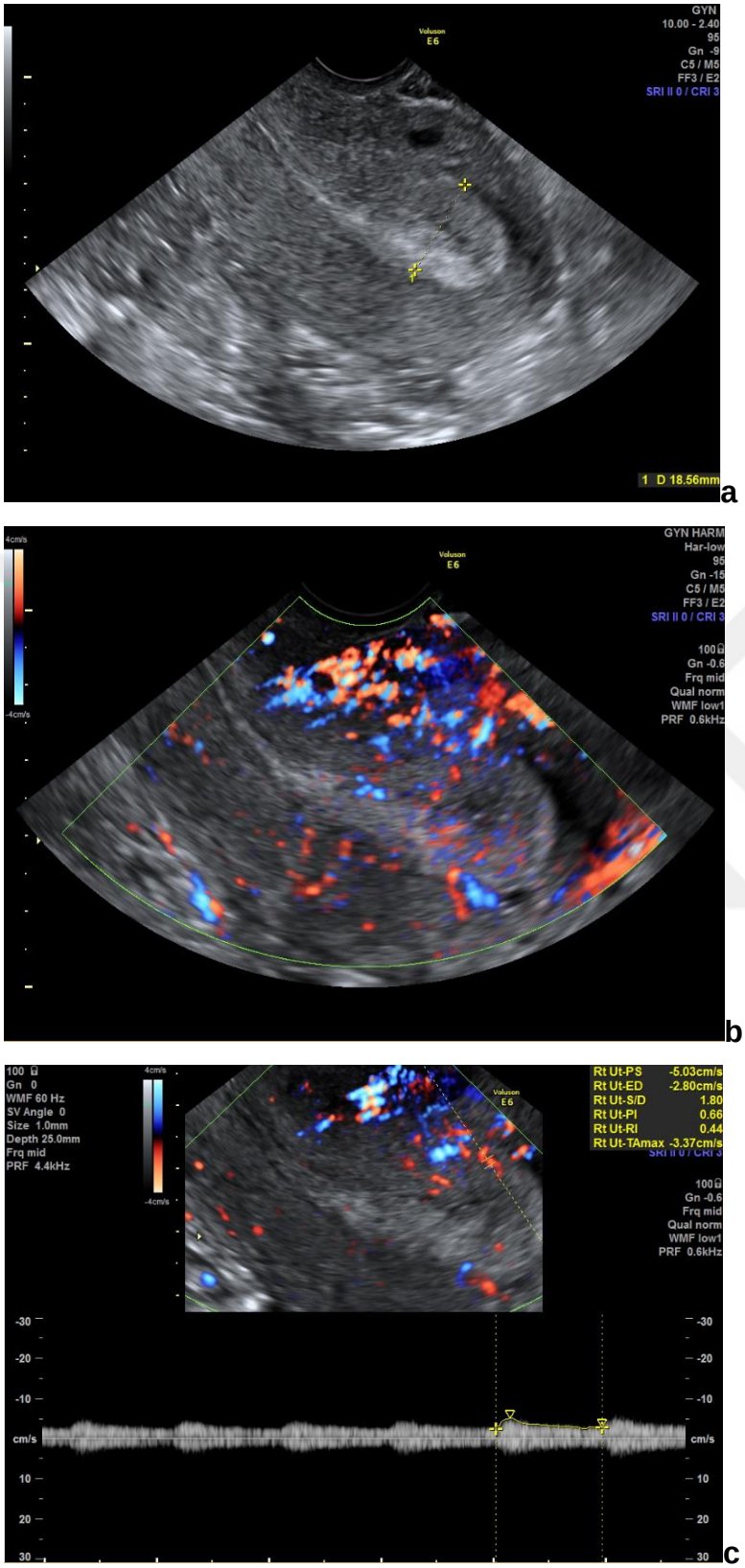


Şekilde, embriyo transferi öncesinde gerçekleştirilen transvajinal US (a) ve RDUS (b, c) görüntüleri izlenmektedir. Uterusun longitudinal aksına dik yapılan endometriyum kalınlığı ölçümü (9,9 mm) (a), Power Doppler inceleme ile gösterilen endometriyal ve subendometriyal vaskülarizasyon (b) ve endometriyal örnekleme ile elde edilen arteriyel trase, manuel çizim ve sağ üst köşede elde edilen ölçüm değerleri (c) görülmektedir. Rİ değeri 0,58, Pİ değeri 0,88 olarak ölçülmüştür. Hastanın gebelik sonucu negatif olarak gelmiştir.(İVF-ET: in vitro fertilizasyon-embriyo transferi,
Rİ: rezistivite indeksi,
Pİ: pulsatilite indeksi)

Şekil 10. (a-c).35 yaşında hastanın üçüncüİVF-ET denemesinde 2 adet taze embriyo transfer edilmiştir



Şekil 11. 36 yaşında, daha önce üç kez İVF-ET denemesi başarısız olan hastaya, dördüncü HRT-FET denemesinde 2 adet dondurulmuş-çözülmüş embriyo transfer edilmiştir. Hastanın embriyo transferi öncesinde gerçekleştirilen transvajinal RDUS incelemesinde, belirgin arteriyel trase saptanamadığından, çalışmaya dahil edilmemiştir. Şekilde RDUS incelemede vaskülarizasyon görülen endometriyal bölgeden yapılan örneklemede elde edilen venöz trase izlenmektedir.(İVF-ET:in vitro fertilizasyon- embriyo transferi, HRT-FET: hormon replasman tedavisi-dondurulmuş embriyo transferi)



Şekilde embriyo transferi öncesinde gerçekleştirilen transvajinal US (a) ve RDUS (b,c)görüntüleri izlenmektedir.Uterusun longitudinal aksına dik yapılan endometriyum kalınlığı ölçümü (18,5 mm) (a), RDUS incelemede endometriyal-subendometriyal vaskülarizasyon (b) ve endometriyal örnekleme ile elde edilen arteriyel trase(c) izlenmektedir. Rİ değeri 0,44, Pİ değeri 0,66 olarak ölçülmüştür. Hastanın gebelik sonucu negatif gelmiştir.(İVF-ET: in vitro fertilizasyon-embriyo transferi, Rİ: rezistivite indeksi, Pİ: pulsatilite indeksi)

Şekil 12. (a-c).35 yaşında, ilk deneme olarak İVF-ET döngüsüne alınan hastaya 1 taze embriyo transferi yapılmıştır.

6. TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi (İVF-ET) döngülerinin başarısı, embriyo kalitesi ve elverişli endometriyal ortam gibi bazı faktörlere bağlıdır (1, 2). Son zamanlarda transfer edilen embriyoların kalitesinin arttırılması konusunda oldukça başarılı sonuçlar alınmıştır, ancak bu durumun aksine endometriyal parametrelerin etkisi henüz net olarak anlaşılamamıştır (6).

Birçok türde, embriyo implantasyonu reprodüktif sürecin en kritik aşaması olarak kabul edilmektedir (10). Başarılı bir implantasyon için, blastokist evresinde normal ve fonksiyonel bir embriyo, reseptif bir endometriyum, ve maternal- embriyonik dokular arasında senkronize bir iletişim gerekmektedir (29). Başarısız implantasyonların yaklaşık 2/3'ünün nedeni yetersiz uterin reseptivite ve 1/3'ünün nedeni embriyonun kendisi olarak saptanmıştır (30, 31).

US ve Doppler US, klinik olarak endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesi için en sık kullanılan yöntemlerdir. Günümüze kadar endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde bazı ultrasonografik parametrelerin kullanılması önerilmiş, ancak yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçların çıkması konuyla ilgili belirsizliğe yol açmıştır.

Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde en sık kullanılan parametre, menstrüel siklus boyunca değişen ve ovulasyon sırasında maksimuma ulaşan endometriyal kalınlıktır (35, 41). Çalışmamızda, transvajinal US ile ölçülen endometriyum kalınlığı, gebelik sonucu negatif ve pozitif olan gruplarda karşılaştırılmış ancak iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Bizim çalışmamızda iki grup arasında fark çıkmaması, endometriyal reseptivitenin öngörülmesinde endometriyal kalınlığın yerinin halen net anlaşılamadığını bir kez daha göstermiştir. Ancak çalışmamızın sınırlılıklarından biri, endometriyal kalınlığı 5 mm' nin altında ölçülen hastaların embriyo transferlerinin iptal edilmesi ya da ertelenmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiş olmalarıdır. Bu durum

aslında daha önce yapılmış birkaç çalışmada elde edilen, 6-8 mm'nin altındaki endometriyal kalınlıkların implantasyonun gerçekleşmesinde ve gebeliğin oluşmasında negatif prediktif değer olarak kabul edilmesi gerektiği verisine dayanmaktadır (42-44). Ancak bazı olgu bildirileri (63) ve çalışmalarda (64)6 mm'nin altındaki endometriyum kalınlıklarında da gebelik oluşabileceği gösterilmiştir. Yine bazı çalışmalarda 6-8 mm'nin üstündeki kalınlıklardaki endometriyumun, pozitif prediktif değer olarak kabul edilemeyeceği ve implantasyonu öngöremediği bildirilmiştir (35, 44). Bizim çalışmamızda, gebelik sonucu pozitif olarak saptanan hastalarda endometriyum kalınlığı, en düşük olarak 6,8 mm ölçülmüş olup Schild ve arkadaşlarının çalışmasına oldukça yakındır (6,9 mm) (2). Çalışmamızda, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte gebelik sonucu pozitif olan hastalarda endometriyum kalınlığı (9,6 mm), negatif olanlara göre (9,9 mm) daha düşük olarak saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda, endometriyal kalınlık ile gebelik oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanırken (65-69), bazı çalışmalarda ise bizim çalışmamızda olduğu gibi gebelik ile sonuçlanan ve gebelik ile sonuçlanmayan menstrüel sikluslarda endometriyal kalınlık karşılaştırıldığında, ortalama endometriyal kalınlığın yaklaşık olarak aynı olduğu ortaya konmuştur (41, 63, 64, 70-73). Bu çelişkili sonuçların olası nedenlerinden bazıları, kullanılan farklı İVF protokolleri, farklı sonografik yaklaşımlar (transabdominal ya da transvajinal) ve uterusun gerçek sagittal görüntüsünün elde edilmesindeki zorluklar olarak sıralanabilir. 2011 tarihli 14 çalışmayı derleyen bir meta-analizde, gebelik ve endometriyal kalınlık arasında bir ilişki olabileceği, ancak implantasyon potansiyelinin tek bir US ölçümünün belirleyebileceğinden çok daha karmaşık bir süreç olduğu ortaya konmuştur (45). Bunlardan çıkarılabilecek sonuç ise şudur: Endometriyumun çok ince olması endometriyal reseptiviteye zarar vermektedir. Ancak bizim çalışmamızda 5 mm'den ince endometriyuma sahip hastaların embriyo transferinin iptal edilmesi bu sonucu ortaya koymamıza imkan vermemiştir. Çalışmamızdan çıkarılabilecek diğer bir sonuç ise, iyi bir endometriyal kalınlığın endometriyal reseptivitenin de iyi olacağını garanti etmemesidir.

Çalışmamızın diğer bir sınırlılığı, son anda çeşitli sebeplerle iptal edilen veya ertelenen embriyo transferleri, bazı hastalarda gerekli verilere ulaşılamaması ve yine bazı hastalarda arteriyel trase elde edilememesi sonucunda bir kısım hastanın çalışmadan dışlanması ve bu nedenle hasta sayısının azalmış olmasıdır. Endometriyal reseptivitenin öngörülmesinde US ve Doppler US bulgularının yerini değerlendiren bazı çalışmalara 130- 200 civarı hasta dahil edilmiştir (1, 2, 6, 7, 74). Diğer bazı çalışmalarda hasta sayısı 35 kadar düşük tutulmuş olup, Chien ve arkadaşlarının çalışmasında ise 623 hasta incelenmiştir (12).Gelecekte buna benzer fazla hasta sayısı ile yapılan daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca arteriyel trase elde edilemeyen hastaların dahil edilmemesi, belki de bu hastalarda endometriyal vaskülarizasyonun optimal olmaması ihtimali nedeniyle, çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir. Bununla birlikte Schild ve arkadaşlarının çalışmasında, endometriyal ya da subendometriyal saptanabilen arteriyel bir kan akımının bulunmayışının implantasyonun da başarısız olacağını öngörmediği bildirilmiştir (2).

İmplantasyon, genellikle endometriyumun uygun olduğu ve reseptivitenin optimal olduğu bölgeye gerçekleşmektedir (9). Ancak bizim çalışmamızda ve diğer birçok çalışmada endometriyal-subendometriyal vaskülarizasyonun değerlendirilmesinde uterusun hangi bölümünden bakıldığına dikkat edilmeksizin Doppler US ölçümleri yapılmıştır. Gelecekteki çalışmalarda, ölçümlerin implantasyonun en sık olarak gerçekleştiği uterus gövdesinin posterior ve superior duvarlarından yapılmasına dikkat edilebilir (15).

Verilerin yalnızca biyokimyasal gebelik sonuçları (ßhCG) ile karşılaştırılmış olması çalışmamızın bir diğer sınırlılığını oluşturmaktadır. Alltıncı haftada TVUS ile gestasyonel kesenin görülmesi, normal intrauterin gebeliğin daha kesin bir göstergesi olduğu için, verilerin klinik gebelik oranları ile karşılaştırılması daha sağlıklı olabilirdi.

Son olarak, endometriyal reseptiviteyi etkileyen çok çeşitli moleküler ve biyolojik parametrelerin bulunması ve bu parametrelerin

standardizasyonunun mümkün olmaması, endometriyal kalınlık ve endometriyal-subendometriyal vaskülarizasyonun tek başına reseptiviteyi değerlendirmede aslında oldukça yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Gelecekte, moleküler bulguların ve sonografik belirteçlerin birlikte değerlendirildiği endometriyal reseptivite çalışmaları yapılmalıdır.

Endometriyal reseptivite, "implantasyon penceresi" kavramıyla oldukça yakından ilişkilidir (75). Bu kavram, endometriyumun yalnızca yaklaşık 4 günlük bir süre içerisinde embriyonun implantasyona izin verdiğini belirtmektedir. Doppler çalışmaları, endometriyal paternin proliferatiften luteal faza geçişini göstermede ve endometriyal akım miktarının belirlenmesinde ve dolayısıyla menstrüasyon döngüsü içerisinde implantasyon için en uygun uterin arteriyel direnci saptamada oldukça yardımcı olabilir (75-77). Ancak, endometriyal reseptivite çalışmaları, implantasyonun gerçekleştiği orta luteal fazda yapılmalıdır (75). Battaglia ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da en düşük damar direnci, implantasyonun en sık meydana geldiği luteal fazda oluşmaktadır (61). Bu konudaki 2 boyutlu US ile yapılan çalışmaların çoğunluğu ise, bizim çalışmamızda da olduğu gibi ovülasyon stimülasyonu veya embriyo transferi gününde, yani "implantasyon penceresi"ne göre erken bir dönemde yapılmıştır. Bunun yerine, foliküler, erken ve orta luteal fazlarda US kullanılarak dinamik uterin değişiklikler ve vaskülarizasyon paterni incelenirse, implantasyonun fizyolojik süreci, implantasyon potansiyeli ve İVF denemelerindeki başarısızlıkların sebebi daha iyi anlaşılabilecektir (77, 78). Ayrıca, endometriyal reseptivite değerlendirmesinde, endometriyal kalınlık ile birlikte endometriyal hacmi de inceleyen, uterin arter ve endometriyal vaskülarizasyonu değerlendiren 3 boyutlu US incelemeleri implantasyon aşamasının daha iyi anlaşılmasında yardımcı olabilir (75). Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İVF tedavilerinde Doppler çalışmaları, uterin arterler ve/veya endometriyal- subendometriyal vaskülarizasyon üzerine yapılmış ve yapılmaktadır. Uterin arter Pİ değerleri ve gebelik oranları arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların bazılarında, uterin arter Doppler ölçümlerinin gebelik tahmini konusunda belirleyici olabileceği saptanmış (3, 70, 79-81) ve

çoğu çalışmada Pİ değerinin, implantasyonun gerçekleştiği orta luteal faza doğru azaldığı gösterilmiş ve bunun da daha iyi uterin perfüzyona işaret ettiği belirtilmiştir (82-84). Steer ve arkadaşları, embriyo transferi günündeki gebelik olasılığını uterin arterin Pİ değerleri yardımıyla hesaplamışlardır. Buna göre, gebelik ihtimalinin uterin arter Pİ değeri orta düzeydeyken en yüksek olduğunu, Pİ>3,0 iken gebelik oluşmadığını tespit etmişlerdir. Bu çalışmadaki veriler, implantasyon oranı ve Pİ'nin birbiriyle ters orantılı olduğunu göstermektedir (62). Ancak İVF-ET döngülerinde uterin arter Pİ değerinin gebelik ihtimalini yansıtıp yansıtmadığı konusundaki çalışmaların çoğunda, gebe kalan ve kalmayan gruplarda hemen hemen aynı Pİ değerlerine ulaşılmış ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (2, 3, 82, 85-87). Bu nedenle uterin arterlerin Doppler incelemesinin, uterin arterlerin tüm uterusa kan sağlaması nedeniyle endometriyuma olan kan akımını tam olarak yansıtmadığı düşünülmektedir. Bunun yerine implantasyonun gerçekleştiği endometriyumun reseptivitesi için endometriyal ve subendometriyal kan akımlarının Power Doppler US ile değerlendirilmesi daha güvenilir olarak kabul edilmektedir (2, 88, 89).

İVF tedavisinde endometriyal-subendometriyal kan akımının değerlendirilmesi, son yıllarda birçok çalışmaya konu olmuştur. Ancak İVF tedavisinde gebeliğin tahmininde, endometriyal ve subendometriyal kan akımının Doppler inceleme ile değerlendirilmesinin rolü konusunda çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1, 2, 6, 7, 12-14, 55-57). Endometriyuma yeterli perfüzyonun implantasyon için oldukça önemli ve gerekli olduğu konusunda çoğu yazar hemfikirdir. Bu çalışmaların bazılarında, endometriyal-subendometriyal kan akımının yalnızca varlığı değerlendirilirken (6, 14), bazılarında görüldüğü bölgeye göre (zon I, II, III veya grup A,B,C) vaskülarizasyon derecelendirilmiştir (1, 7, 12, 55). 3B US ile yapılan bazı çalışmalarda ise vaskülarizasyon indeksi (renkli voksellerin sayısının ilgilenilen bölgedeki tüm voksellerin sayısına oranı) ve diğer bazı indeksler hesaplanmış (58-60), bazı diğer çalışmalarda ise spektral inceleme ile pik sistolik hız (PSV), Rİ ve Pİ değerleri ölçülmüştür (1, 2, 7, 12, 13, 55-57).

Singh ve arkadaşları zon III'e yani hipoekoik santral zona dek izlenen endometriyal kan akımlarında, zon I'e yani subendometriyal zona göre daha yüksek gebelik oranları bildirmiş, endometriyal eko paternlerinin ise çoğu diğer çalışmada olduğu gibi gebelik için prognostik faktör oluşturmadığını saptamışlardır (1, 90). Ancak bu çalışmada yalnızca yüzde olarak verilen oranlar karşılaştırılmıştır.

Schild ve arkadaşlarının 135 İVF hastasında yaptığı çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde gebelik oranının, hastaların yaşından, toplanan oosit sayısından, transfer edilen embriyo sayısından ve endometriyal kalınlıktan bağımsız olduğu saptanmıştır (2). Ayrıca bizim çalışmamıza benzer şekilde, bu çalışmada ve diğer bazı çalışmalarda spiral arter Pİ değerlerinin de implantasyonu tahmin etmede başarısız olduğu rapor edilmiştir (2, 12, 91).

Chien ve arkadaşlarının 623 İVF hastasıyla yaptığı çalışmada, Zaidi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde gebelik ve implantasyon oranlarının, subendometriyal kan akımı saptanan grupta, kan akımı saptanmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Ancak subendometriyal kan akımı saptanan hastalarda, Rİ, Pİ gibi akım parametreleri konusunda, bizim çalışmamızda da olduğu gibi gebe ve gebe kalmayan gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (12, 92). Ziegler ve arkadaşları da benzer şekilde, endometriyal- subendometriyal Doppler çalışmalarının gebelik tahmininde ve endometriyal reseptiviteyi tahmin etmede katkısının bulunmadığını bildirmişlerdir (93). Contart ve arkadaşları, endometriyal vaskülarizasyonun Power Doppler ile izole olarak değerlendirilmesinin, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) programlarında gebelik tahmininde önemli bir faktör olmadığını raporlamıştır (94). Aghahoseini ve arkadaşları da ICSI programlarında gebeliğin tahmininde endometriyal vaskülarizasyonun iyi bir parametre olmadığını saptanmışlardır (95).

Görüldüğü gibi, literatüre bakıldığında, İVF döngülerinde yapılan çalışmaların bir kısmında, endometriyal- subendometriyal kan akımı ile

gebelik oranları arasında pozitif ilişki saptanırken (1, 7, 12, 49, 89, 92), bir kısmında ise bunun aksine anlamlı bir ilişki bulunmadığı ortaya konmuştur (55, 91, 93-96). İVF döngülerinde endometriyal kan akımını değerlendiren çok sayıda çalışma bulunmakla birlikte, HRT-FET döngülerini değerlendiren oldukça az sayıda çalışma bulunmaktadır. HRT-FET döngüleri, yardımcı üreme teknikleri ile gerçekleşen tüm doğumların yaklaşık %25'ini oluşturmaktadır (97). Tekay ve arkadaşları, Doppler ölçümlerinde gebe kalan ve kalmayan grupta, İVF-ET ve HRT-FET döngüleri arasında anlamlı fark bulunmadığını ve sonuç olarak yetersiz uterin kan akımının implantasyonu bozduğunu ancak optimal perfüzyonun gebeliği tahmin edemediğini bildirmişlerdir (98). Check ve arkadaşları, HRT-FET döngülerinde sonografik endometriyal parametrelerin (endometriyal- subendometriyal kan akımı, Pİ, Rİ) gebelik oranları üzerinde, Zackova ve arkadaşları ise 3B US ile elde edilen Power Doppler indekslerinin HRT-FET döngülerinin prognozu üzerinde hiçbir etkisi bulunmadığını bildirmişlerdir (99, 100). Sardana ve arkadaşları ise, bunun aksine iki boyutlu US ile yapılan Power Doppler incelemelerinde endometriyal kan akımı varlığının HRT-FET döngülerinde prognozu anlamlı düzeyde iyileştirdiğini saptamışlar ve endometriyal kalınlık ölçümü ile endometriyal Doppler incelemelerinin kombinasyonunun, İVF-ET döngülerinde prognozu belirlemede basit ve etkili bir araç olabileceğini savunmuşlardır (14). Bizim çalışmamızda, hem İVF-ET hem de HRT-FET döngülerinde endometriyal- subendometriyal Rİ ve Pİ değerlerinin gebelik oranları ile anlamlı ilişkisi saptanmamış olmakla birlikte, dondurulmuş-çözülmüş embriyo transferi yapılan hasta sayımız oldukça yetersiz olduğundan (18 hasta), belirleyici olmadığı düşünülmektedir. Bu konuda gelecekte daha fazla sayıda hasta ile yapılan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. SONUÇ

Endometriyal reseptivite, embriyonun implantasyonu sürecinde en az bilinen ve en çok araştırılması gereken parametredir (10). Endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde, çoğunlukla histoloji ve sonografi gibi morfolojik parametreler kullanılırken, günümüzde fonksiyonel parametrelere daha çok odaklanılması gerekmektedir (32). Endometriyal reseptivite belirteçlerinin daha iyi anlaşılması ile geliştirilen infertilite tedavilerinin başarı oranı da artacaktır (32).

Endometriyal reseptivite, embriyonun implantasyonu için oldukça önemli bir parametre olduğu için, US ve Doppler US gibi kolay ulaşılabilir ve noninvazif yöntemler, İVF tedavilerinde embriyo transferi öncesinde endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde önemli yer taşımaktadır (55). Bu yöntemlerin gebelik tahminini ve İVF-ET ve HRT-FET döngülerinin prognozunu belirlemedeki yerini saptamak amacıyla çok sayıda çalışma yapılmakla birlikte bu çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bizim çalışmamızda da, birçok çalışmada olduğu gibi, endometriyal kalınlık ve endometriyal-subendometriyal Doppler indeks ölçümlerinin gebelik oranlarıyla arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu konuda Doppler US'nin yeri ve öneminin tam olarak anlaşılabilmesi için gelecekte daha fazla sayıda hasta ile ve tercihen implantasyonun gerçekleştiği orta luteal fazda yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÖZET

İn-vitro Fertilizasyon Hastalarında Endometriyal Reseptivitenin Transvajinal Doppler Ultrasonografi ile Değerlendirilmesi

Amaç: Çalışmamızın amacı, in-vitro fertilizasyon- embryo transferi (İVF-ET) ve hormon replasman tedavisi- dondurulmuş çözülmüş embryo transferi (HRT-FET) döngülerinde, embriyo transferinin yapılacağı günün sabahında transvajinal US ve renkli Doppler US ile değerlendirilen endometriyal parametreleri, gebelik oranlarıyla karşılaştırarak, transvajinal US ve renkli Doppler US incelemenin endometriyal reseptiviteyi değerlendirmedeki yerini saptamaktır.

Gerekçe ve yöntem: Çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Üremeye Yardımcı Tedavi ve Eğitim Merkezi'nde Şubat 2015- Eylül 2015 tarihleri arasında İVF-ET veya HRT-FET döngülerine alınan ve çalışma kriterlerini karşılayan toplam 92 kadın hasta dahil edilmiştir. Embriyo transferi yapılacağı günün sabahında önce transvajinal US ile endometriyal kalınlık ölçülmüş, daha sonra “power” Doppler US ile endometriyal-subendometriyal vaskülarizasyon varlığı değerlendirilmiş ve “pulsed wave” Doppler US ile endometriyal-subendometriyal arteriyel örnekleme yapılarak Rİ, Pİ değerleri hesaplanmıştır.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 92 hastanın, embriyo transferi sonrasında 12. günde bakılan ßhCG değerlerine göre, 36'sının (%39.1) gebelik sonucu pozitif, 56'sının ise (%60.9) gebelik sonucu negatif olarak saptanmıştır. Bu 92 hasta arasında minimum endometriyum kalınlığı 5 mm, maksimum endometriyum kalınlığı 18 mm ölçülmüş ve ortalama endometriyum kalınlığı 9.7±2.3 mm olarak hesaplanmıştır. Gebelik sonucu pozitif olan hastalarda endometriyum kalınlığı minimum 6.8 mm, maksimum 13.5 mm olarak saptanmıştır. Gebelik sonucu negatif olan hastalarda ise minimum 5 mm, maksimum 18 mm ölçülmüştür. Rİ ve Pİ değerlerinin ortalaması gebelik sonucu negatif olan 56 hastada ve pozitif olan 36 hastada

ayrı ayrı hesaplandığında, Rİ değeri ortalamaları sırasıyla 0.51±0.07 ve 0.51±0.06; Pİ değeri ortalamaları ise sırasıyla 0.77±0.17 ve 0.78±0.15 olarak saptanmıştır.

Gebelik sonucu negatif ve pozitif olan iki grup arasında hasta yaşı, endometriyum kalınlığı, Rİ ve Pİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Transfer edilen embriyonun taze ya da dondurulmuş-çözülmüş olma durumu ile gebelik sonucu karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç: Endometriyal reseptivite, embriyonun implantasyonu için oldukça önemli bir parametredir. Transvajinal US ve renkli Doppler US gibi kolay ulaşılabilir ve noninvazif yöntemler, İVF tedavilerinde embriyo transferi öncesinde endometriyal reseptivitenin değerlendirilmesinde önemli yer taşımaktadır. Birçok çalışmada olduğu gibi bizim çalışmamızda da, endometriyal kalınlık ya da endometriyal-subendometriyal arterlerin Doppler indeks ölçümleri ile gebelik oranları arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yine de, US ve Doppler US'nin endometriyal reseptiviteyi değerlendirmedeki yeri ve öneminin tam olarak anlaşılabilmesi için gelecekte daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Transvajinal ultrasonografi, transvajinal Doppler ultrasonografi, endometriyal reseptivite, in-vitro fertilizasyon-embriyo transferi, İVF-ET, hormon replasman tedavisi-dondurulmuş çözülmüş embriyo transferi, HRT-FET.

SUMMARY

Evaluation of Endometrial Receptivity by Transvaginal Doppler Ultrasonography in In-vitro Fertilization Patients

Purpose: The purpose of our study is to determine the role of the transvaginal ultrasound and Doppler ultrasound in evaluation of the endometrial receptivity in in-vitro fertilization- embryo transfer (IVF-ET) and hormone replacement treatment- frozen thawed embryo transfer (HRT-FET) cycles by comparing the endometrial ultrasound and Doppler ultrasound parameters which were evaluated in the morning of the embryo transfer day, with the serum ßhCG levels on the twelfth day following the embryo transfer.

Materials and methods: 110 female patients undergoing the IVF-ET and HRT-FET cycles in “Ankara University School of Medicine, Obstetrics and Gynecology Department, Assisted Reproduction Treatment and Education Center” between February 2015 and September 2015 were evaluated. A total of 18 patients were excluded because of various reasons. The patients underwent transvaginal ultrasound and Doppler ultrasound examination in the morning of the embryo transfer day. Endometrial thickness was measured by B-mode ultrasound, and endometrial-subendometrial vascularization was evaluated by “power” Doppler ultrasound. Finally, resistive indices (RI) and pulsatility indices (PI) were measured by “pulsed wave” Doppler ultrasound.

Results: According to thetwelfth day ßhCG levels of 92 patients who were included in the study,the pregnancy results were determined as positive in 36 patients (%39.1) and negative in 56 patients (%60.9). Among these 92 patients, minimum and maximum endometrial thicknesses were measured 5 mm and 18 mm respectively and the mean endometrial thickness was calculated as 9.7±2.3 mm. The minimum and maximum endometrial thicknesses of the pregnant patients were 6.8 mm and 13.5 mm, respectively. The minimum and maximum endometrial thicknesses of the non-pregnant patients were 5 mm and 18 mm, respectively. The mean RI

values of 56 non-pregnant and 36 pregnant patients were 0.51±0.07 and 0.51±0.06, respectively whereas the mean values of PI were 0.77±0.17 and 0.78±0.15, respectively. There was no statistical significance between the pregnant and non-pregnant groups in terms of patient age, endometrial thickness, RI and PI values. There was also no statistical significance between the IVF-ET and HRT-ET cycles considering the pregnancy results.

Conclusion: Endometrial receptivity is a very important parameter for the implantation of the embryo. Ultrasound and Doppler ultrasound examinations which are easily accessible and noninvasive methods, have a quite important role in the evaluation of the endometrial receptivity before the embryo transfer. Similar to most of the previous relevant studies, no statistically significant correlation was detected between endometrial thickness, or endometrial-subendometrial Doppler indices with the pregnancy rates in our study. However, more comprehensive studies are needed to be done, regarding the role, or the importance of ultrasound and Doppler ultrasound in the evaluation of endometrial receptivity.

Key Words: Transvaginal ultrasonography, transvaginal Doppler ultrasonography, endometrial receptivity, in-vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET, hormone replacement treatment-frozen thawed embryo transfer, HRT-FET.

KAYNAKLAR

1. Bahadur A, Mittal S, Malhotra N, Bhatt A, Singh N. Predictive value of endometrial thickness, pattern and sub-endometrial blood flows on the day of hCG by 2D doppler in in-vitro fertilization cycles: A prospective clinical study from a tertiary care unit. J Hum Reprod Sci. 2011;4(1):29.

2. Schild RL, Knobloch C, Dorn C, Fimmers R, Van Der Ven H, Hansmann M. Endometrial receptivity in an in vitro fertilization program as assessed by spiral artery blood flow, endometrial thickness, endometrial volume, and uterine artery blood flow. J Fertil Steril. 2001;75(2):361-6.

3. Salle B, Bied-Damon V, Benchaib M, Desperes S, Gaucherand P, Rudigoz R. Preliminary report of an ultrasonography and colour Doppler uterine score to predict uterine receptivity in an in-vitro fertilization programme. Hum Reprod. 1998;13(6):1669-73.

4. De los Santos M, Mercader A, Galan A, Albert C, Romero J, Pellicer A. Implantation rates after two, three, or five days of embryo culture. Placenta. 2003;24:S13-S9.

5. Boomsma C, Macklon N. What can the clinician do to improve implantation? Reprod Biomed Online. 2006;13(6):845-55.

6. Maugey-Laulom B, Commenges-Ducos M, Jullien V, Papaxanthos-Roche A, Scotet V, Commenges D, et al. Endometrial vascularity and ongoing pregnancy after IVF. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;104(2):137-43.

7. Wang L, Qiao J, Li R, Zhen X, Liu Z. Role of endometrial blood flow assessment with color Doppler energy in predicting pregnancy outcome of IVF-ET cycles. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8(1):122.

8. Jinno M, Ozaki T, Iwashita M, Nakamura Y, Kudo A, Hirano H. Measurement of endometrial tissue blood flow: a novel way to assess uterine receptivity for implantation. J Fertil Steril. 2001;76(6):1168-74.

9. Trolice MP, Amyradakis G. Biomarkers Related to Endometrial Receptivity and Implantation. Bin Wu Advances in Embryo Transfer InTech, Croatia. 2012:207-24.

10. Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey to successful embryo implantation. Hum Reprod update. 2006;12(6):731-46.

11. Noyes R, Hertig A, Rock J. Dating the endometrial biopsy. Obstet Gynecol Surv. 1950;5(4):561-4.

12. Chien L-W, Au H-K, Chen P-L, Xiao J, Tzeng C-R. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. J Fertil Steril. 2002;78(2):245-51.

13. Riad ON, Hak AA. Assessment of endometrial receptivity using Doppler ultrasonography in infertile women undergoing intrauterine insemination. Gynecol Endocrinol. 2013;30(1):70-3.

14. Sardana D, Upadhyay A, Deepika K, Pranesh G, Rao K. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles. J Hum Reprod Sci. 2014;7(2):130.

15. Moore KL PT. Klinik Yönleri ile İnsan Embryolojisi. 6. İngilizce baskıdan Türkçe çeviri 2002.

16. Åkerlund M. Vascularization of human endometrium. Ann NY Acad Sci. 1994;734(1):47-56.

17. http://www.slideshare.net/DrRahulJaipur/endometrial-cycle-and-infertility-drrahulphysiologysms-mc-jaipur.

18. http://www.slideshare.net/NailaMemon/menstrual-cycle-13695974?qid=488096d1-3858-472c-9b2c-dc4c18cf5c87&v=&b=&from_search=1 2012.

19. http://www.slideshare.net/jinekolojivegebelik/acil-kontrasepsiyon. 2008.

20. Speroff L, Fritz MA. Clinical gynecologic endocrinology and infertility: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

21. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. PLoS Med. 2012;9(12):e1001356.

22. Centers for Disease Control and Prevention ASfRM, Society for Assisted Reproductive Technology. 2013 Assisted Reproductive Technology National Summary Report. Atlanta (GA): US Dept of Health and Human Services; 2015.: 2015.

23. Wang J, Sauer MV. In vitro fertilization (IVF): a review of 3 decades of clinical innovation and technological advancement. Ther Clin Risk Manag. 2006;2(4):355.

24. Steptoe P, Edwards R. Birth after the reimplantatıon of a human embryo. The Lancet. 1978;312(8085):366.

25. Van Loendersloot L, Van Wely M, Limpens J, Bossuyt P, Repping S, Van Der Veen F. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod update. 2010:dmq015.

26. Trounson A, Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. Nature. 1983;305(5936):707-9.

27. Denker HW. Implantation: a cell biological paradox. J Exp Zool. 1993;266(6):541-58.

28. Psychoyos A. Hormonal control of ovoimplantation. Vitam Horm. 1974;31:201-56.

29. Simón C, Martín JC, Pellicer A. Paracrine regulators of implantation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2000;14(5):815-26.

30. Simón C, Moreno C, Remohí J, Pellicer A. Cytokines and embryo implantation. Journal of reproductive immunology. 1998;39(1):117-31.

31. Ledee-Bataille N, Lapree-Delage G, Taupin J-L, Dubanchet S, Frydman R, Chaouat G. Concentration of leukaemia inhibitory factor (LIF) in uterine flushing fluid is highly predictive of embryo implantation. Hum Reprod. 2002;17(1):213-8.

32. von Grothusen C, Lalitkumar S, Rao Boggavarapu N, Gemzell-Danielsson K, Lalitkumar PG. Recent Advances in Understanding Endometrial Receptivity: Molecular Basis and Clinical Applications. Am J Reprod Immunol. 2014;72(2):148-57.

33. Coutifaris C, Myers ER, Guzick DS, Diamond MP, Carson SA, Legro RS, et al. Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. J Fertil Steril. 2004;82(5):1264-72.

34. Lessey BA. Assessment of endometrial receptivity. J Fertil Steril. 2011;96(3):522-9.

35. Zollner U, Specketer M-T, Dietl J, Zollner K-P. 3D-Endometrial volume and outcome of cryopreserved embryo replacement cycles. Arch Gynecol Obstet. 2012;286(2):517-23.

36. Enders AC, Schlafke S. A morphological analysis of the early implantation stages in the rat. Am J Anat. 1967;120(2):185-225.

37. Tamer Kaya RÖ, Baki Adapınar. Temel Radyoloji Tekniği. 4. ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2013.

38. Tuncel E. Klinik Radyoloji. İstanbul: Nobel ve Güneş Tıp Kitabevi; 2008.

39. Orhan Oyar UKG. Tıbbi Görüntüleme Fiziği. Ankara: Rekmay Basımevi; 2003. p. 167-230.

40. http://www.vaultrasound.com/wp-content/uploads/2012/03/.

41. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. Hum Reprod update. 1996;2(4):323-35.

42. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization (IVF). J In Vitro Fert Embryo Transf. 1990;7(3):146-52.

43. Israel R, Isaacs JD, Wells CS, Williams DB, Odem RR, Gast MJ, et al. Endometrial thickness is a valid monitoring parameter in cycles of ovulation induction with menotropins alone. J Fertil Steril. 1996;65(2):262-6.

44. Oliveira J, Baruffi R, Mauri A, Petersen C, Borges M, Franco J. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. Hum Reprod. 1997;12(11):2515-8.

45. Momeni M, Rahbar MH, Kovanci E. A meta-analysis of the relationship between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization cycles. J Hum Reprod Sci. 2011;4(3):130.

46. Revel A. Defective endometrial receptivity. J Fertil Steril. 2012;97(5):1028-32.

47. Bustillo M, Krysa L, Coulam C. Implantation: Uterine receptivity in an oocyte donation programme. Hum Reprod. 1995;10(2):442-5.

48. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. J Fertil Steril. 1994;62(4):815-22.

49. Mercé 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? J Fertil Steril. 2008;89(1):111-7.

50. Puerto B, Creus M, Carmona F, Cívico S, Vanrell JA, Balasch J. Ultrasonography as a predictor of embryo implantation after in vitro fertilization: a controlled study. J Fertil Steril. 2003;79(4):1015-22.

51. Merritt C. Doppler US: the basics. Radiographics. 1991;11(1):109-19.

52. http://www.slideshare.net/shaffar75/principles-of-doppler-ultrasound.

53. DuBose T, Hill L, Hennigan H, Nichols D, Mezaraups G, Porter L, et al. Sonography of arcuate uterine blood vessels. J Ultrasound Med. 1985;4(5):229-33.

54. 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. J Fertil Steril. 1991;56(5):870-3.

55. Abdel Kader M, Abdelmeged A, Mahran A, Abu Samra MF, Bahaa H. The usefulness of endometrial thickness, morphology and vasculature by 2D Doppler ultrasound in prediction of pregnancy in IVF/ICSI cycles. The Egypt J Radiol Nuc Med. 2016;47(1):341-6.

56. 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(2):125-34.

57. ElKattan EA. Ultrasonographic markers of endometrial receptivity of letrozole and clomiphene citrate in unexplained infertile women. Middle East Fertil Soc J. 2013;18(2):84-8.

58. Järvelä I, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2005;26(7):765-9.

59. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. Hum Reprod. 2006;21(1):164-70.

60. Wahab HA, El-Din DS, Zain E, Abdelgany M, Youssef MA. Uterine artery Doppler and subendometrial blood flow in patients with unexplained recurrent miscarriage. Middle East Fertil Soc J. 2011;16(3):209-14.

61. Battaglia C, Larocca E, Lanzani A, Valentini M, Genazzani A. Doppler ultrasound studies of the uterine arteries in spontaneous and IVF stimulated ovarian cycles. Gynecol Endocrinol. 1990;4(4):245-50.

62. Steer C, Mills C, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment on the day of embryo transfer (ET) accurately predicts patients in an in vitro

fertilization programme with suboptimal uterine perfusion who fail to become pregnant. Ultrasound obstet gynecol. 1991;1(S1):79.

63. Sundström P. Establishment of a successful pregnancy following in-vitro fertilization with an endometrial thickness of no more than 4 mm. Hum Reprod. 1998;13(6):1550-2.

64. Remohi J, Ardiles G, Garcia-Velasco J, Gaitán P, Simón C, Pellicer A. Endometrial thickness and serum oestradiol concentrations as predictors of outcome in oocyte donation. Hum Reprod. 1997;12(10):2271-6.

65. Noyes N, Liu H-C, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Implantation: Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1995;10(4):919-22.

66. Glissant A, de Mouzon J, Frydman R. Ultrasound study of the endometrium during in vitro fertilization cycles. J Fertil Steril. 1985;44(6):786-90.

67. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. J Fertil Steril. 1989;52(3):446-50.

68. Dickey R, Olar T, Curole D, Taylor S, Rye P. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum Reprod. 1992;7(3):418-21.

69. Abdalla H, Brooks A, Johnson M, Kirkland A, Thomas A, Studd J. Endometrial thickness: a predictor of implantation in ovum recipients? Hum Reprod. 1994;9(2):363-5.

70. Coulam CB, Bustillo M, Soenksen DM, Britten S. Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. J Fertil Steril. 1994;62(5):1004-10.

71. Fleischer AC, Herbert CM, Sacks GA, Wentz AC, Entman SS, James AE. Sonography of the endometrium during conception and nonconception cycles of in vitro fertilization and embryo transfer. J Fertil Steril. 1986;46(3):442-7.

72. Sharara FI, Lim J, McClamrock HD. Endometrial pattern on the day of oocyte retrieval is more predictive of implantation success than the pattern or thickness on the day of hCG administration. J Assist Reprod Genet. 1999;16(10):523-8.

73. Leibovitz Z, Grinin V, Rabia R, Degani S, Shapiro I, Tal J, et al. Assessment of endometrial receptivity for gestation in patients undergoing in vitro fertilization, using endometrial thickness and the endometrium-myometrium relative echogenicity coefficient. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 1999;14(3):194-9.

74. Khan MS, Shaikh A, Ratnani R. Ultrasonography and Doppler Study to Predict Uterine Receptivity in Infertile Patients Undergoing Embryo Transfer. J Obstet Gynecol India.1-6.

75. Ledee N. Uterine receptivity and the two and three dimensions of ultrasound. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2005;26(7):695-8.

76. Chien L-W, Lee W-S, Au H-K, Tzeng C-R. Assessment of changes in utero-ovarian arterial impedance during the peri-implantation period by Doppler sonography in women undergoing assisted reproduction. Ultrasound in obstetrics & gynecology. 2004;23(5):496-500.

77. Raine-Fenning N, Campbell B, Kendall N, Clewes J, Johnson I. Endometrial and subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. Hum Reprod. 2004;19(11):2605-14.

78. Raine-Fenning N, Campbell B, Kendall N, Clewes J, Johnson I. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the

normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. Hum Reprod. 2004;19(2):330-8.

79. Steer CV, Tan SL, Dillon D, Mason BA, Campbell S. Vaginal color Doppler assessment of uterine artery impedance correlates with immunohistochemical markers of endometrial receptivity required for the implantation of an embryo. J Fertil Steril. 1995;63(1):101-8.

80. Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. J Fertil Steril. 1996;66(1):130-4.

81. Sterzik K, Grab D, Sasse V, Hütter W, Rosenbusch B, Terinde R. Doppler sonographic findings and their correlation with implantation in an in vitro fertilization program. J Fertil Steril. 1989;52(5):825-8.

82. Hoozemans D, Schats R, Lambalk N, Homburg R, Hompes P. Serial uterine artery Doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/ICSI cycles. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. 2008;31(4):432-8.

83. Steer C, Campbell S, Pampiglione J, Kingsland C, Mason B, Collins W. Transvaginal colour flow imaging of the uterine arteries during the ovarian and menstrual cycles. Hum Reprod. 1990;5(4):391-5.

84. Tan SL, Zaidi J, Campbell S, Doyle P, Collins W. Blood flow changes in the ovarian and uterine arteries during the normal menstrual cycle. Am JObstet Gynecol. 1996;175(3):625-31.

85. Aytoz A, Nagy ZP, Ubaldi F, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P. The predictive value of uterine artery blood flow measurements for uterine receptivity in an intracytoplasmic sperm injection program. J Fertil Steril. 1997;68(5):935-7.

86. Bloechle M, Schreiner T, Küchler I, Schürenkämper P, Lisse K. Colour Doppler assessment of ascendent uterine artery perfusion in an in-vitro

fertilization-embryo transfer programme after pituitary desensitization and ovarian stimulation with human recombinant follicle stimulating hormone. Hum Reprod. 1997;12(8):1772-7.

87. Favre R, Bettahar K, Grange G, Ohl J, Arbogast E, Moreau L, et al. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in vitro fertilization program. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1993;3(5):350-3.

88. Yang J-H, Wu M-Y, Chen C-D, Jiang M-C, Ho H-N, Yang Y-S. Association of endometrial blood flow as determined by a modified colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999;14(6):1606-10.

89. Schild R, Holthaus S, d'Alquen J, Fimmers R, Dorn C, van Der Ven H, et al. Quantitative assessment of subendometrial blood flow by three-dimensional-ultrasound is an important predictive factor of implantation in an in-vitro fertilization programme. Hum Reprod. 2000;15(1):89-94.

90. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Nejad EST. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2005;120(2):179-84.

91. Yuval Y, Lipitz S, Dor J, Achiron R. The relationships between endometrial thickness, and blood flow and pregnancy rates in in-vitro fertilization. Hum Reprod. 1999;14(4):1067-71.

92. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R, Tan S. Endometrial thickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in an in vitro fertilization program. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 1995;6(3):191-8.

93. de Ziegler D, Frydman R. Different implantation rates after transfers of cryopreserved embryos originating from donated oocytes or from regular in vitro fertilization. J Fertil Steril. 1990;54(4):682-8.

94. Contart P, Baruffi RLR, Coelho J, Mauri AL, Petersen C, Franco Jr JG. Power Doppler endometrial evaluation as a method for the prognosis of embryo implantation in an ICSI program. J Assist Reprod Genet. 2000;17(6):329-34.

95. Aghahoseini M, Tuba K, Marsousi V, Aleyasin A. Assessment of endometrial-subendometrial blood flow detected by color doppler sonography and uterine receptivity in infertile women. Acta Med Iran. 2008;46(6):461-6.

96. Dechaud H, Bessueille E, Bousquet P-J, Reyftmann L, Hamamah S, Hedone B. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. Reprod Biomed Online. 2008;16(3):368-75.

97. Nygren KG, Sullivan E, Zegers-Hochschild F, Mansour R, Ishihara O, Adamson GD, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) world report: assisted reproductive technology 2003. J Fertil Steril. 2011;95(7):2209-22. e17.

98. Tekay A, Martikainen H, Jouppila P. Diagnostic techniques: Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature, and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in-vitro fertilization programme. Hum Reprod. 1995;10(3):688-93.

99. Check JHea. The relationship of color and power doppler ultrasound parameters of pulsatility and resistance indices and sub-endometrial blood flow with endometrial thickness on day prior to progesterone administration and their relationship to clinical pregnancy rate following frozen embryo transfer. J Fertil Steril. 2003;80(3):123.

100. Žáčková T, Järvelä IY, Tapanainen JS, Feyereisl J. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles. Reprod Biol Endocrinol. 2009;7(1):1.