

КОРЕЛАТИВНА АНАЛИЗА ПРЕДИКЦИОНИХ ФАКТОРА ЗА УСПЕШНОСТ ИМПЛАНТАЦИЈЕ У ПРОГРАМУ ВАНТЕЛЕСНЕ ОПЛОДЊЕ

Милена ПАПИЋ-ОБРАДОВИЋ¹, Светлана ДРАГОЈЕВИЋ-ДИКИЋ¹,
Ана МИТРОВИЋ¹, Душан ПАПИЋ²

1. Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд;
2. Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Од 85 пацијенткиња које су биле подвргнуте протоколу вантелесне оплодње исход је био успешан код 16 пацијенткиња, односно након третмана је остварена трудноћа. По претпоставци истраживања, на дан администрације *HCG* одређиване су вредности параметара који би могли бити релевантни за исход имплантације. Анализирани су: мерење дебљине ендометријума, процена хиперехогене зоне према тоталној дебљини ендометријума (*HEA* однос) и крвни проток на нивоу утеруса, који је добијен применом трансвагиналне колор доплер (*Doppler*) сонографије. У истом термину је одређивана и серумска концентрација естрадиола и прогестерона. Доказано је да се вредности *HEA* односа, дебљина ендометријума и серумска концентрација прогестерона статистички значајно разликују у групи пацијенткиња код којих је дошло до успешног исхода имплантације. Мултипла регресиона анализа је показала да постоји најбоља корелативна веза између *HEA* односа и серумске концентрације прогестерона.

Кључне речи: вантелесна оплодња, ендометријум, прогестерон, естрадиол.

УВОД

Неоспорно је да су квалитет ембриона и рецептивност ендометријума два најважнија параметра који детерминишу резултат примене програма вантелесне оплодње. Рецептивност ендометријума, као изоловани предикциони фактор за успешност имплантације, са своје стране, условљена је бројним другим чиниоцима.

ЦИЉ РАДА

Циљ ове студије је био да се докаже да је адекватна крвна перфузија на нивоу утеруса и ендометријума у корелацији са одговарајућим хормонским профилем, а да је резултат таквог односа повољна рецептивност ендометријума.

МЕТОД РАДА

Испитивани узорак чинило је 85 жена које су због различитих узрока неплодности одређене за примену програма вантелесне оплодње. Након спроведеног *IVF* (*in vitro* фертилитет) протокола, 16 жена (18,8%) је остварило трудноћу. Контролна група је била од осталих 69 испитаница, код којих није остварена трудноћа.

Статистичка анализа спроведена је на параметрима измереним на дан администрације *HCG*. Анализирани су: мерење дебљине ендометријума, процена хиперехогене зоне према тоталној дебљини ендометријума (*HEA* однос) и крвни проток на нивоу утеруса (индекс пулсатилности *Pi*), који су добијен применом

трансвагиналне колор доплер (*Doppler*) ултразвучне сонографије. У истом термину одређивана је серумска концентрација естрадиола (*E2*; *pg/ml*) и прогестерона (*P*; *nmol/l*) по радиоимунолошкој РИА методи.

У статистичкој анализи примењени су параметријски и непараметријски тестови за тестирање значајности разлика параметара (χ^2 тест, Студентов *t*-тест). Корелација је одређивана употребом Пирсоновог (*Pearson*) корелационог коефицијента. Мултиваријантна регресиона анализа (*Stepwise*) примењена је у циљу сагледавања значајности истовременог утицаја више фактора. Сигнификантност је дефинисана са $p < 0,05$.

РЕЗУЛТАТИ

Резултати свих мерења параметара представљени су у основној анализи као средња вредност (\bar{X}) из свих мерења и стандардна девијација (*SD*), а значајност разлика тестирана је поменути статистичким тестовима (Табела 1).

Применом мултипле регресионе статистичке анализе „корак по корак”, увођен је параметар по параметар на основу величине којом је редукована варијанса, односно на основу добијеног коефицијента корелације између зависне променљиве и низа независних променљивих. Овај поступак доказао је да је у најбољој корелативној вези *HEA* однос и серумска концентрација прогестерона (коефицијент корелације 0,91), а затим *HEA* однос према удруженим величинама *P*, *E2* и дебљини ендометријума (0,86). Све друге комбинације параметара нису значајније доприносиле побољшању регресионог коефицијента.

ТАБЕЛА 1. Карактеристике измерених параметара у испитиваним групама пацијенткиња на дан администрације *HCG* ($\bar{x}\pm SD$) или %.
 TABLE 1. Characteristics measured parameters in evaluated groups on day of *HCG* administration ($\bar{x}\pm SD$) or %.

Параметар <i>Parameter</i>	Контролна група (69) <i>Control group</i>	Гравидне (16) <i>Pregnant</i>	Сигнификантност <i>Significance</i>
HEA однос (%) <i>HEA relation (%)</i>	31	36	S
Дебљина ендометријума (mm) <i>Endometrial thickness</i>	8.5±0.8	10.1±0.6	S
Индекс пулсатилности <i>a. uterine</i> <i>Pulsatile index a. uterine</i>	1.85±0.18	1.75±0.16	NS
E2 серумска концентрација (pg/ml) <i>E2 serum level</i>	1750±150.5	1850±231.4	NS
П серумска концентрација (nmol/l) <i>P serum level</i>	40.5±5.8	30.0±9.5	S

S = сигнификантно/significance ($p < 0.05$), NS = није сигнификантно/non significance

ДИСКУСИЈА

Досадашња сазнања су показала врло обесхрабрујућу чињеницу да се висок проценат трансферисаних хуманих ембриона насталих као резултат *in vitro* фертилизације не имплантира у утерусу [1].

Према досадашњим истраживањима, квалитет ембриона и рецептивност ендометријума детерминишу, са највећом вероватноћом, успешност исхода примене вантелесне оплодње, односно успешност имплантације ембриона [2]. Имунолошка интеракција ткива која су укључена, како епител ендометријума, тако и оних присутних у бластоцисти, може бити од посебног значаја [3].

У овој студији разматран је утицај рецептивности ендометријума, првенствено кроз параметар HEA односа. Сматра се да овај параметар даје најбољу анализу квалитативних карактеристика преовулаторног ендометријума. Резултати статистичке анализе потврдили су да је просечна вредност овог параметра у групи пацијенткиња које су оствариле трудноћу након програма *IVF* око 36%, што је статистички већа вредност у односу на групу пацијенткиња код којих није дошло до имплантације.

Дебљина ендометријума у периовулаторном ендометријуму, односно на дан администрације *HCG* у протоколима *IVF*, по мишљењу многих аутора, такође је од великог значаја за успешност имплантације [4, 5]. Та чињеница је и у овом раду доказана.

Између параметара који дефинишу крвну перфузију на нивоу утеруса, која је изражена као индекс пулсатилности утеруса, између испитиваних група није доказана значајна разлика. Овај резултат се поклапа са сазнањима до којих су дошли многи аутори, који сматрају да је за успешност имплантације ембриона много важнији квалитет ендометријума него крвна перфузија на нивоу утеруса [6, 7]. Међутим, сматра се да интраендометријална васкуларизација, мерена уз примену најсавременијих ултразвучних апарата, може дати одговор и о другим параметрима циркулације на микроплану [8].

У независном посматрању утицаја параметара закључено је да су серумске концентрације прогесте-

рона у групи са успешним исходом имплантације на дан администрације *HCG* биле статистички значајно више него у контролној групи.

Примена вишеструке регресионе анализе, у којој је квалитативна вредност ендометријума у зависности од осталих параметара, дала је одговор о високој условљености овог фактора са хормонском активношћу, дакле, одразом стимулативне активности оваријума. Ова условљеност се првенствено може сагледати кроз серумске концентрације прогестерона на дан администрације *HCG*. Корелативна веза квалитативних карактеристика ендометријума на дан администрације *HCG* највише је према концентрацијама прогестерона ($kk=0,91$). Овакав резултат се може објаснити чињеницом да је пораст ехогености ендометријума у периовулаторној фази одраз деловања стероидних хормона. Посебно је битан преовулаторни прогестеронски скок након адекватног естрогеног дејства, под чијим утицајем настаје појава гликогена у жлездама ендометријума и види се као карактеристична ултразвучна слика са одговарајућим HEA односом.

ЗАКЉУЧАК

Резултати истраживања који су приказани у овој студији још једном су потврдили комплексност фактора који могу бити одлучујући за имплантацију ембриона у програмима *IVF*. Овде је представљен само један аспект ове проблематике, са циљем да се допринесе квантификацији значаја и одређивању степена узајамне условљености оних фактора који су и до сада били познати као релевантни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simon C, Pelicer. Regulators of human implantation. Hum. Reproduction 10; 1995, 60-65.
2. Dickey RP, Olar TT, Curolle DN, et al. Endometrial pattern and thickness associated with pregnancy outcome after assisted reproduction technologies. Hum. Reproduction 7; 1992, 418-421.

3. Howard WJ, Cohen J, Hamberger L. Human Conception In Vitro, Hum. Reproduction 11; 1996, 175-184.
4. Check JH, Nowroozi K, Choe J et al. Influence of endometrial tickness and echo patterns on pregnancy rates during in vitro fertilization. Fertil. Steril. 56; 1991, 1173-1175.
5. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A et al. Endometrial tickness as a predictor of pregnancy after in vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. Hum. Reproduction 11; 1996, 1538-1541.
6. Schwartz LB, Chiu AS, Courtney M et al. The embryo versus endometrium controversy revisited as it relates to predicting pregnancy outcome in in vitro fertilization transfer cycles. Hum. Reproduction 12; 1997, 45-50.
7. Zaidi J, Campbell S, Pittrof R et al. Endometrial tickness, morphology, vascular penetration and velocimetry in predicting implantation in ana in vitro fertilization programme. Ultrasound Obstet. Gynecol. 6; 1995, 191-198.
8. Yang JH, Wu MY, Chen MC, Ho HN, Yang YS. Assocation of endometrial blood flow as determined by a modified Colour Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. Hum. Reproduction 14; 1999, 1606-1610.

CORRELATIVE ANALYSE OF PREDICTABLE FACTORS OF SUCCESSFUL IMPLANTATION IN ASSISTED REPRODUCTION PROGRAMME

Milena PAPIĆ-OBRADOVIĆ¹, Svetlana DRAGOJEVIĆ-DIKIĆ¹, Ana MITROVIĆ¹, Dušan PAPIĆ²

1. Gynecology and Obstetrics Clinic „Narodni front“, Belgrade; 2. Clinical Centre „Zvezdara“, Belgrade

INTRODUCTION

Endometrial receptivity as isolated predictive factor of successful implantation, with its specificity is determined with numbered factors.

PURPOSE

Purpose of this study was to evaluate significance and correlation between relevant factors using appropriate statistical analyses on term of embryo implantation.

MATERIAL AND METHODS

Evaluated group contained 85 women whom according different causes of infertility have been determined for assisted reproduction program. Analysed measurements were: endometrial thickness, assessed hyperechogenicity in relation with absolute endometrial thickness (HEA relation) and uterine blood flow (pulsatile index – Pi). Simultaneously were analyzed serum estradiol (E2; pg/ml) and progesteron (P; nmol/l) levels.

After these evaluations achieved results were processed with standard statistical pack. Beside that were applied parameter and nonparameter tests with aim to test significance of difference and multiple regressive analyse (Stepwise).

RESULTS

Resulted measured parameters have been presented in basic analyse as middle value (Xrs) from all measurements +SD (standard deviation) and significance of difference is tested by mentioned statistical tests (Table 1).

Application of Stepwise analyse, „step by step“, has used parameter by parameter based on value which has decreased variability and based on achieved correlative coefficient between dependent uneven and complex of independent uneven values. This procedure confirms best correlation between HEA relation and serum

progesteron levels and HEA relation in correlation with associated values: P, E2 and endometrial thickness (Table 1).

DISCUSSION

Investigation provided till now shows that embryo quality and endometrial receptivity with highest probability determine success of applied assisted reproduction, successful embryonal implantation. There is assessed influence of endometrial receptivity represented through HEA relation using manyfolded regressive analyse where qualitative endometrial value has been looked with dependency with other parameters gives picture for high determinancy with hormonal activity and with stimulative ovarian activity. This determinancy could be viewed mostly through serum progesteron levels on day of HCG administration. Correlative relation between qualitative endometrial characteristics on day of HCG administration has highest value related to progesteron levels.

CONCLUSION

Results presented with this research confirm once again complexity characteristic for factors that play final role in embryo implantation in IVF program. There is presented only one aspect related with this problem with aim to contribute quantification importance and assessment rate of mutual influence these factors known till now as relevant.

Key words: in vitro fertilization, endometrium, progesterone, estradiol.

Milena PAPIĆ-OBRADOVIĆ
Milovana Marinkovića 23, 11000 Beograd
Tel: 011 397 17 72
E-mail: papicgin@eunet.yu