

Δ. Γιάνναρης, Α. Ζούρα, Κ. Χαϊδόγιαν-
νος, Δ. Κασσάνος, Ε. Σαλαμαλέκης

Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πα-
νεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «ΑΤΤΙΚΟΝ»

Συσχέτιση της υπερηχογραφικής εκτίμησης του μεγέθους των ωοθυλακίων και της ωριμότητας των ωα- ρίων στην εξωσωματική γονιμοποίηση

Περίληψη

Το μέγεθος (διάμετρος) των ωοθυλακίων, που προσδιορίζεται υπερηχογραφικώς, είναι μία παράμετρος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης της ωρίμανσης των ωαρίων σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συσχετίσουμε τη διάμετρο των ωοθυλακίων, όπως προσδιορίστηκε με κολπικό υπερηχογράφημα την ημέρα χορήγησης της hCG, με την ωρίμανση των ωαρίων που ελήφθησαν κατά την ωοληψία σε 53 κύκλους IVF το χρονικό διάστημα 2004-05. Από τα αποτελέσματα της μελέτης μας διαπιστώσαμε ότι η μέση τιμή των μεγάλων ωοθυλακίων (με διάμετρο > 14 mm), ήταν ενδεικτική του αριθμού των ώριμων ωαρίων που ελήφθησαν. Το συμπέρασμα στο οποίο καταλήξαμε είναι ότι ο υπερηχογραφικός προσδιορισμός της διαμέτρου των ωοθυλακίων την ημέρα χορήγησης της hCG αποτελεί έναν εύκολο και αξιόπιστο δείκτη ωρίμανσης των ωαρίων που θα ληφθούν κατά την ωοληψία σε κύκλους IVF.

Λέξεις - κλειδιά: διάμετρος ωοθυλακίων, ώριμα ωάρια, ωοληψία, υπερηχογράφημα, εξωσωματική γονιμοποίηση

Αλληλογραφία:

Δ. Κασσάνος, Αν. Καθηγητής
Ρύμνι 1, Χαϊδάρι - ΤΚ 12464 Αθήνα

Τηλ.: 210-5832244

e-mail:

deptobgyn@attikonhospital.gr

Κατατέθηκε 12.07.2006

Έγινε δεκτή 24.07.2006

Εισαγωγή

Στο φυσικό κύκλο το μέγεθος των ωοθυλακίων είναι μία παράμετρος, η οποία συσχετίζεται με την ωριμότητα των ωαρίων που θα προκύψουν. Η μέση διάμετρος του κυρίαρχου

χου ωοθυλακίου, όπως αυτή προσδιορίζεται με τη χρήση υπερηχογραφήματος, πριν από την ωοθυλακιορρηξία είναι 20 mm.¹

Με την εισαγωγή της διέγερσης των ωοθηκών στην εξωσωματική γονιμοποίηση, η οποία οδηγεί στην παραγωγή πολλών ωοθυλακίων και κατά συνέπεια πολλών ωαρίων, έχουν αυξηθεί τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης.² Επίσης είναι επιθυμητή η κατά την ωοληψία συλλογή πολλών ωαρίων. Εκείνο που δημιουργεί προβληματισμό είναι η ύπαρξη ωοθυλακίων διαφορετικού μεγέθους και λειτουργικότητας, τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα ωάρια που βρίσκονται σε διαφορετικά στάδια ωρίμανσης.

Το μέγεθος (διάμετρος) των ωοθυλακίων, που προσδιορίζεται υπερηχογραφικώς, είναι μία παράμετρος που χρησιμοποιείται σαν ένας δείκτης της ωρίμανσης των ωαρίων σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η υπερηχογραφική εκτίμηση και ο υπερηχογραφικός προσδιορισμός του μεγέθους των μεγαλύτερων ωοθυλακίων καθορίζει άλλωστε το χρόνο χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG), η οποία και προάγει την ωρίμανση. Αυτά έχουν προκύψει από διάφορες μελέτες και είναι από χρόνια γνωστά.^{3,4}

Από διάφορες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας έχει προταθεί ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα ώριμα ωάρια και στα μεγα-

λύτερα ωοθυλάκια, ενώ τα ανώριμα ωάρια συσχετίζονται με μικρότερα ωοθυλάκια.^{5,6} Από την άλλη πλευρά οι Haines και Emes το 1991⁷ υποστήριξαν ότι δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στη γονιμοποίηση των ωαρίων εκείνων που προέκυψαν από τα ωοθυλάκια διαφορετικής διαμέτρου.

Εκείνο το οποίο είναι κοινά αποδεκτό πάντως είναι το ότι οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες της ωρίμανσης των ωαρίων σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης είναι δύο: η υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους των ωοθυλακίων και ο προσδιορισμός των επιπέδων της οιστραδιόλης στο αίμα των γυναικών, οι οποίες υποβάλλονται σε εξωσωματική γονιμοποίηση.

Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συσχετιστεί η υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, η οποία πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της διέγερσης των ωοθηκών με FSH, με την ωρίμανση των ωαρίων που λαμβάνονται κατά τη διαδικασία της ωοληψίας σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF).

Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Γ' Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του



Εικόνα 1: Ωοθυλάκιο μεγάλης διαμέτρου (21 mm).



Εικόνα 2: Ωοθυλάκιο με διάμετρο 17 mm.

Πανεπιστημίου Αθηνών, του Αττικού Νοσοκομείου. Σε αυτήν μελετήθηκαν 53 κύκλοι IVF / ICSI κατά το χρονικό διάστημα 2004-2005.

Στο σύνολο των περιπτώσεων αυτών προσδιορίστηκε η μέση τιμή των ωοθυλακίων, των οποίων η διάμετρος την ημέρα χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης (hCG) ήταν ίση ή μεγαλύτερη από 17 χιλιοστά(mm) (εικόνες 1,2) και των ωοθυλακίων που την ημέρα χορήγησης της hCG είχαν διάμετρο μεγαλύτερη από 14 και μικρότερη από 16 mm (δηλαδή μεταξύ 14 και 16 mm)(εικόνα 3). Επίσης υπολογίστηκε η μέση τιμή των ώριμων ωαρίων, τα οποία ελήφθησαν με την ωοληψία και αυτοί οι μέσοι όροι συγκρίθηκαν.

Στους 53 αυτούς κύκλους IVF / ICSI χρησιμοποιήθηκαν το πρωτόκολλο των αγωνιστών για την καταστολή της υπόφυσης μέσω απευαισθητοποίησης και το πρωτόκολλο των ανταγωνιστών που προκαλεί άμεση καταστολή της υπόφυσης(block). Η διέγερση των ωοθηκών πραγματοποιήθηκε με τη χορήγηση καθαρής ανασυνδυασμένης FSH (recombinant FSH, rFSH). Μετά την έναρξη της ωοθηκικής διέγερσης αυτή παρακολουθήθηκε με υπερηχογραφικό έλεγχο (ενδοκολπικό υπερηχογράφημα), κατά τον οποίο εκτιμήσαμε το μέγεθος των ωοθυλακίων (διάμετρος) καθώς και με προσδιορισμό των συγκεντρώσεων της οιστραδιόλης στο αίμα.

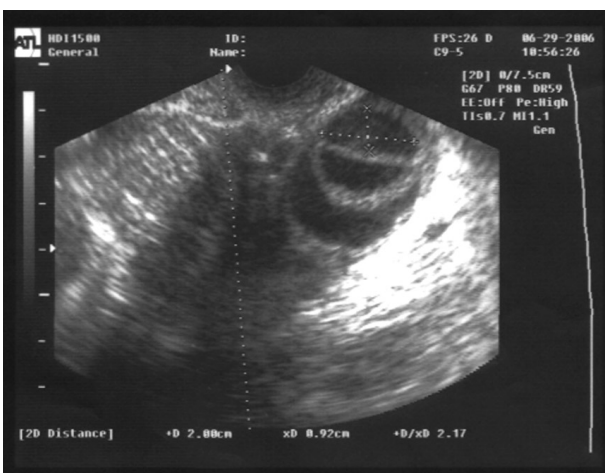
Όταν τρία ή περισσότερα ωοθυλάκια είχαν μέση διάμετρο 17 mm, προχωρούσαμε στη χορήγηση της χοριακής γοναδοτροπίνης σε δόση 10.000 IU. 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG γινόταν η ωοληψία διακολπικά με υπερηχογραφική καθοδήγηση (εικόνα 4). Τα ωάρια, τα οποία ελήφθησαν με την ωοληψία εξετάστηκαν και σαν ώριμα θεωρήθηκαν εκείνα που βρίσκονταν στη μετάφαση II του κυτταρικού κύκλου.

Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έγινε με χρήση του συστήματος SPSS και ως στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα, όταν $p < 0.05$.

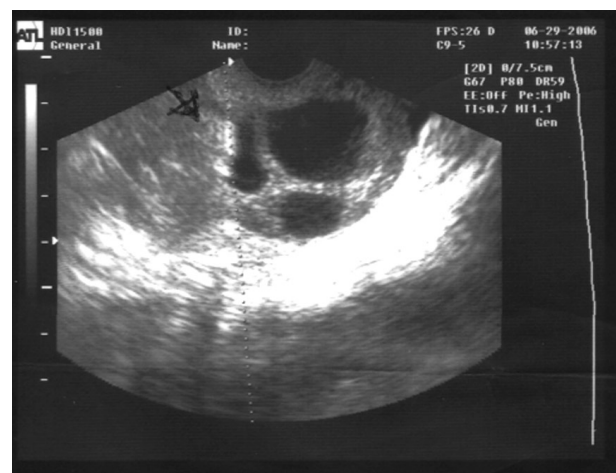
Αποτελέσματα

Στο σύνολο των 53 κύκλων IVF / ICSI που μελετήσαμε στη μονάδα μας και στους οποίους εκτιμήθηκε υπερηχογραφικώς το μέγεθος των ωοθυλακίων, η μέση τιμή του αριθμού των ωοθυλακίων ανά κύκλο με διάμετρο ίση ή μεγαλύτερη από 17 mm ήταν 3.57. Ομοίως υπολογίστηκε η μέση τιμή του αριθμού των ωοθυλακίων με διάμετρο μεταξύ 14 και 16 mm και βρέθηκε ίση με 3.08.

Σε ότι αφορά τα ωάρια που ελήφθησαν κατά την ωοληψία, η μέση τιμή του συνολικού αριθμού των ωαρίων που ελήφθησαν ήταν 7.23, ενώ η μέση τιμή του αριθμού των ώριμων ωαρίων, δηλαδή των ωαρίων εκείνων που βρίσκονταν στη Μετάφαση II (MII) ήταν



Εικόνα 3: Ωοθυλάκιο διαμέτρου 14.5 mm.



Εικόνα 4: Ωοληψία με την καθοδήγηση διακολπικού υπερηχογραφήματος.

Πίνακας 1: Ωοθυλάκια που παρακεντήθηκαν - ώρια MII που ανευρέθηκαν

	Μέση τιμή αριθμού στο σύνολο των 53 κύκλων: x+/-SD
Ωοθυλάκια με διάμετρο > 17 mm	3.57 +/- 2.4
Ωοθυλάκια με διάμετρο 14 – 16 mm	3.08 +/- 2.6
Λαμβανομένα ώρια κατά την ωοληψία	7.23 +/- 3.4
Ωρια ωαρία (μετάφαση II)	6.02 +/- 2.1

6.02 (πίνακας 1).

Στη συνέχεια εκτιμήσαμε τα ώρια που προέκυψαν από τα ωοθυλάκια με μέγεθος 14-16 mm και βρήκαμε ότι για μέση τιμή αριθμού ωοθυλακίων (x+/-SD) 3.08+/-2.6 η μέση τιμή του αριθμού των ώριμων ωαρίων ήταν 2.9+/-2.8, ενώ για τα ωοθυλάκια διαμέτρου > 17 mm μέση τιμή 3.57+/-2.4 αντιστοιχούσε σε μέση τιμή αριθμού ώριμων ωαρίων 3.1+/-2.7. Ο λόγος μέση τιμή αριθμού ωοθυλακίων >17mm/ μέση τιμή αριθμού ωαρίων MII δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά από το λόγο μέση τιμή αριθμού ωοθυλακίων 14-16 mm/ μέση τιμή αριθμού ωαρίων MII (p > 0.05)(πίνακας 2).

Από ότι φαίνεται από τη σύγκριση αυτών των μέσων τιμών που προσδιορίσαμε, εκείνο που προκύπτει είναι το ότι η μέση τιμή του αριθμού των μεγάλων ωοθυλακίων, εκείνων δηλαδή που είχαν διάμετρο μεγαλύτερη από 14 mm είναι ενδεικτική του αριθμού των ώριμων ωαρίων. Των ωαρίων δηλαδή εκείνων που ελήφθησαν, εξετάστηκαν και διαπιστώθηκε ότι βρίσκονταν στη Μετάφαση II (MII) του κυτταρικού κύκλου.

Συζήτηση

Με βάση τα αποτελέσματα, τα οποία προέκυψαν από τη μελέτη αυτή, καταλήξαμε στο συμπέρασμα ότι τα ωοθυλάκια εκείνα που έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 14 mm κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο την ημέρα χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης, σχετίζονται άμεσα με τη λήψη ώριμων ωαρίων κατά την ωοληψία. Δηλαδή το γεγονός ότι η μέση τιμή του αριθμού των ωοθυλακίων με διάμετρο μεγαλύτερη από 14 mm είναι ενδεικτική της μέσης τιμής του αριθμού των ώριμων ωαρίων, δείχνει ότι η υπερηχογραφική εκτίμηση

του μεγέθους των ωοθυλακίων είναι ένας αξιόπιστος δείκτης για την ωρίμανση των ωαρίων που θα ληφθούν κατά την ωοληψία.

Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρονται μελέτες που έχουν καταλήξει σε παρόμοια με τα δικά μας συμπεράσματα. Σε μία μελέτη⁵ 36 γυναικών οι οποίες υποβλήθηκαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση με χρησιμοποίηση κτριικής κλομιφαίνης και hMG, συσχετίστηκαν η διάμετρος και ο όγκος των ωοθυλακίων με την ωρίμανση των ωαρίων. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που και τα ώρια τα οποία προέρχονταν από μικρότερα ωοθυλάκια μπορούσαν να γονιμοποιηθούν, εντούτοις τα ώρια από μεγαλύτερα ωοθυλάκια παρουσίαζαν δυνατότητες καλύτερης ανάπτυξης.

Σε μία μεταγενέστερη μελέτη οι Dubey και συν.⁶ εξέτασαν 2.429 ώρια που ελήφθησαν κατά την ωοληψία σε 324 κύκλους IVF και διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά γονιμοποίησης ήταν καλύτερα για τα ώρια εκείνα που προήλθαν από ωοθυλάκια με διάμετρο ίση ή μεγαλύτερη από 16 mm.

Μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005, διερευνούσε τις υπερηχογραφικές παραμέτρους που καθορίζουν την ωοθηκική απάντηση στη διέγερση των ωοθηκών σε 41 γυναίκες, οι οποίες υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι ερευνητές μελέτησαν το δείκτη AFC (antral follicle count), τον αριθμό των ωοθυλακίων με διάμετρο τουλάχιστον 14mm την ημέρα χορήγησης της hCG, τον αριθμό των ωαρίων που ελήφθησαν κατά την ωοληψία και τον αριθμό των εμβρύων που προέκυψαν. Από τα αποτελέσματά τους συμπέραναν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο AFC, τον αριθμό μεγάλων ωοθυλακίων, τον αριθμό των λαμβανομένων κατά την ωο-

Πίνακας 2: Σύγκριση ώριμων ωαρίων (ΜΠ) μεταξύ ωοθυλακίων διαμέτρου >17mm και ωοθυλακίων διαμέτρου 14-16 mm

	x +/- SD ΩΑΡΙΩΝ ΜΠ	ΛΟΓΟΣ μέση τιμή ωοθυλακίων/μέση τιμή ωαρίων ΜΠ
ΩΟΘΥΛΑΚΙΑ > 17 mm n=189	2.9 +/- 2.8	1.15 (3.57/3.1)
ΩΟΘΥΛΑΚΙΑ 14-16 mm n=163	3.1 +/- 2.7	1.06 (3.08/2.9)
p	> 0.05	> 0.05

ληψία ωαρίων και τον αριθμό των εμβρύων που προέκυπταν.⁸

Με τη χρήση της τρισδιάστατης Doppler υπερηχογραφίας οι Luis T Merce και συν.⁹ μελέτησαν σε 85 γυναίκες που υποβάλλονταν σε IVF τον όγκο και τον αριθμό των ωοθυλακίων που είχαν διάμετρο μεγαλύτερη από 10 mm, καθώς και τις παραμέτρους της αιμάτωσης των ωοθηκών. Διαπίστωσαν ότι ο όγκος και η διάμετρος των ωοθυλακίων ήταν σημαντικά μεγαλύτερα στις γυναίκες στις οποίες επετεύχθει κύηση. Υποστήριξαν μάλιστα πως αυτές οι παράμετροι ήταν οι μοναδικοί ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες του αριθμού, της ωριμότητας και της γονιμοποίησης των ωαρίων που ελήφθησαν καθώς και της ποιότητας των εμβρύων που προέκυψαν.

Ο υπερηχογραφικός άλλωστε προσδιορισμός του μεγέθους των μεγαλύτερων ωοθυλακίων καθορίζει και το χρόνο χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης. Έχει βρεθεί ότι η παράταση της ωοθηκικής διέγερσης κατά μία ημέρα αυξάνει τον αριθμό των μεγάλων ωοθυλακίων που διαπιστώνονται υπερηχογραφικώς την ημέρα χορήγησης της hCG. Αυτή η παράταση όμως της διέγερσης μειώνει τα ποσοστά επίτευξης κύησης.⁴

Πρέπει όμως να σημειωθεί πως υπάρχουν μελέτες που διαφωνούν με τα συμπεράσματά μας. Το 1999 δημοσιεύτηκε μία εργασία των Haines και Emes⁷, οι οποίοι υποστήριξαν ότι δεν βρήκαν κατά την έρευνά τους καμία διαφορά στην επιτυχία γονιμοποίησης ανάμεσα σε ωάρια που προέρχονταν από ωοθυλάκια με διαφορετικό μέγεθος.

Τα τελευταία χρόνια διερευνάται από πολλούς ερευνητές, εκτός από τη σημασία του

μεγέθους των ωοθυλακίων και αυτή των παραμέτρων αιματικής ροής στο τοίχωμα των ωοθυλακίων με τη χρήση της Doppler υπερηχογραφίας στην πρόγνωση της ωριμότητας των ωαρίων και των αποτελεσμάτων της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Φαίνεται ότι η αιματική ροή στο τοίχωμα των ωοθυλακίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης επίτευξης κύησης στην IVF.¹⁰ Παρόμοια δεδομένα παρατίθενται και στη μελέτη των Luis T Merces και συν.⁹ που προαναφέρθηκε. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός του αριθμού των ωοθυλακίων και των παραμέτρων αιμάτωσης των ωοθηκών καθορίζουν κατά πολύ την ποιότητα των εμβρύων που θα προκύψουν από τη γονιμοποίηση των ωαρίων. Αυτές οι παράμετροι επομένως αποτελούν παράγοντες που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για την πρόγνωση της επιτυχίας των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Σύμφωνα με τα περισσότερα δεδομένα που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία και με τα οποία συμφωνούν τα αποτελέσματα της μελέτης μας, η υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους των ωοθυλακίων την ημέρα χορήγησης της hCG σε κύκλους IVF είναι σημαντικός δείκτης της ωριμότητας των ωαρίων που θα ληφθούν κατά την ωοληψία. Συνεπώς ο προσδιορισμός του μεγέθους των ωοθυλακίων με τη χρήση των υπερήχων είναι ένας εύκολος και ανώδυνος παράγων, ο οποίος μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν παράγων πρόγνωσης των αποτελεσμάτων σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης.

Ultrasound assessment of follicle diameter and oocyte maturity in In Vitro Fertilization (IVF)

D. Giannaris, A. Zourla, C. Chaidogiannos, D. Kassanos, E. Salamalekis

3rd Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, "ATTIKON" hospital

Correspondence: D. Kassanos, Assoc. Professor
1, Rimini street, Chaidari - GR
12464 Athens, Greece
Tel: +30 210-5832244
E-mail: deptobgyn@attikonhospital.gr

Summary

The size of the follicles (diameter), which is assessed by ultrasound, can be used as an indicator of the oocyte maturity in IVF programs. The purpose of our study was to correlate the follicle diameter, measured by endovaginal ultrasound examination on the day of hCG administration, with the maturity of the oocytes collected in 53 IVF cycles during 2004-05. The results of our study showed that the mean value of the large follicles (with diameter > 14 mm), was indicative of the number of mature oocytes collected. Our conclusion was that the ultrasound assessment of follicle diameter on the day of hCG administration, is an easy and reliable indicator of the oocyte maturity during IVF programs.

Key words: follicle diameter, mature oocytes, oocyte recovery, ultrasound and IVF

Βιβλιογραφία

- Hackeloer BJ, Fleming R, Robinson HP, Adam AH, Coutts JR. Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development. *Am J Obstet Gynecol* Sep 1;135(1):122-8, 1979.
- Trounson AO, Leeton JF, Wood C, Webb J, Wood J. Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. *Science* May;8212(4495):681-2, 1981.
- Laufer N, Decherney AH, Haseltine FP, Polan ML, Tarlatzis BC, Dlugi AM, Naftolin F. Human in vitro fertilization employing individualized ovulation induction by human menopausal gonadotropin. *J In vitro Fert Embryo Transfer* Mar;1(1):56-62, 1984.
- Clark L, Stanger J, Brinsmead M. Prolonged follicle stimulation decreases pregnancy rates after IVF. *Fertil Steril* Jun;55(6):1192-4, 1991.
- Nataprawira DS, Harada T, Sekijima A, Mio Y, Terakawa N. Assessment of follicular maturity by follicular diameter and fluid volume in a program of in vitro fertilization and embryo-transfer. *Asia Oceania J Obstet Gynecol* Sep;18(3):225-30, 1992.
- Dubey AK, Wang HA, Duffy P, Penzias AS. The correlation between follicular measurements, oocyte morphology and fertilization rates in an IVF program. *Fertil Steril* Oct;64(4):787-90, 1995.
- Haines CJ, Emes AL. The relationship between follicle diameter, fertilization rate and microscopic embryo quality. *Fertil Steril* Jan;55(1):205-7, 1991.
- Ebrard Chara S, Reyftmann L, Hedon B, Dechaud H. Ultrasonographical predictive factors of ovarian response to stimulation prior to in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Fertil* Oct;33(10):762-7, 2005.
- Luis T Merce, Santiago Bau, Maria J Barco, Juan Troyano, Rosina Gay, Florencia Sotos, Amelia Villa. Assessment of the ovarian volume, number and volume of follicles and ovarian vascularity by three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography on the hCG day to predict the outcome in IVF/ICSI cycles. *Hum Reprod* May;21(5):1218-26, 2006.
- Kim Kh, Oh DS, Jeong JH, Joo BS, Lee KS. Follicular blood flow is a better predictor of the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer than follicular fluid VEGF and nitric oxid concentrations. *Fertil Steril* Sep;82(3):586-92, 2004.