

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΕΞΩΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΓΟΝΙΜΟΠΟΙΗΣΗΣ (IVF)

Ανδρομάχη Ζούρα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τη χρήση κολπικού υπερηχογραφήματος μπορούν να μελετηθούν διάφορες παράμετροι που σχετίζονται με την έκβαση των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF). Τέτοιες παράμετροι είναι το πάχος και η μορφή του ενδομητρίου, η αιμάτωση της μήτρας και του ενδομητρίου, το μέγεθος των ωοθυλακίων και η αιμάτωση των ωοθηκών. Γίνεται επίσης λόγος για τις διαφορετικές επιδράσεις των 2 τύπων FSH που χρησιμοποιούνται για τη διέγερση των ωοθηκών κατά την IVF, σε ό,τι αφορά στο αποτέλεσμα. Στα πλαίσια εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής, μελετήθηκαν τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας που αφορούν σε αυτά τα ζητήματα. Επίσης παρατίθενται συνοπτικά τα συμπεράσματά μας από 2 μελέτες που έγιναν στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Κλινικής μας.

Όροι ευρετηρίου: εξωσωματική γονιμοποίηση, πάχος ενδομητρίου, μορφή ενδομητρίου, αιμάτωση μήτρας, αιμάτωση ωοθηκών, μέγεθος ωοθυλακίων, διέγερση ωοθηκών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τη χρήση της υπερηχογραφίας μπορούν να εκτιμηθούν διάφορες παράμετροι που σχετίζονται με τα αποτελέσματα των κύκλων εξωσωματικής γονιμοποίησης (IVF) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες πρόγνωσης της IVF σε ό,τι αφορά στη διέγερση των ωοθηκών, στην παραγωγή ώριμων ωαρίων, στην επιτυχή γονιμοποίηση, στην ποιότητα των εμβρύων, στην επιτυχή εμφύτευση και στην επιτυχία κλινικής κύησης.

Επίσης, είναι σημαντικό να γίνει μία σύγκριση ανάμεσα στα πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται για την ωοθηκική διέγερση, δηλαδή τη recombinant (rFSH, καθαρή ανασυνδυασμένη) και την urinary FSH (uFSH, καθαρή από ούρα εμμηνόπαυσιακών γυναικών), ως προς τις μεταβολές που προκαλούν σε αυτές τις παραμέτρους και το πώς σχετίζεται η απάντηση στη διέγερση με αυτές τις παραμέτρους.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΗ ΜΗΤΡΑ

Οι παράμετροι αυτές είναι οι εξής: α) η δεκτικότητα του ενδομητρίου, η οποία καθορίζεται από το πάχος, τη μορφή και την αιμάτωσή του, και β) οι μεταβολές των παραμέτρων αιματικής ροής των μητριάων αρτηριών κατά τη διάρκεια των κύκλων IVF.

Δεκτικότητα ενδομητρίου

Η δεκτικότητα του ενδομητρίου στην IVF συνδέεται με την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και καθορίζεται από το πάχος, τη μορφή και την αιμάτωση του ενδομητρίου.

1. Πάχος ενδομητρίου

Αυξημένο πάχος ενδομητρίου την ημέρα χορήγησης της χοριακής γοναδοτροπίνης συνδέεται με καλύτερα ποσοστά επιτυχούς εμφύτευσης και κύησης^{1,2,3}, ενώ όταν το ενδομήτριο είναι λεπτό μειώνεται το odds ratio για την επίτευξη εγκυμοσύνης⁴ (εικόνα 1). Στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Κλινικής μας μελετήθηκαν με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα 112 κύκλοι IVF κατά το έτος 2005. Σε όλους αυτούς τους κύκλους χρησιμοποιήθηκε το πρωτόκολλο των GnRH αγωνιστών, καθώς και αυτό των ανταγωνιστών για την υποφυσιακή καταστολή και recombinant FSH για την ωοθηκική διέγερση. Την ημέρα χορήγησης της hCG προσδιοριζόταν υπερηχογραφικώς το πάχος του ενδομητρίου. Συσχετίσαμε αυτήν την παράμετρο με το αποτέλεσμα, το οποίο θεωρείτο θετικό επί ύπαρξης εμβρυϊκού σάκου και παρουσίας θετικής καρδιακής λειτουργίας. Τα αποτελέσματα

που προέκυψαν ήταν τα εξής: i) το πάχος του ενδομητρίου ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στις γυναίκες με θετικό αποτέλεσμα κύκλου από ό,τι σε εκείνες χωρίς θετικό αποτέλεσμα (μέση τιμή 11.2 mm έναντι 9.8 mm, $p < 0.05$), και ii) το ποσοστό κλινικής εγκυμοσύνης ανά εμβρυομεταφορά ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο στις γυναίκες με πάχος ενδομητρίου > 9 mm (37% έναντι 5%, $p < 0.05$).

2. Μορφή ενδομητρίου

Οι μορφές ενδομητρίου που μπορεί να παρατηρηθούν είναι (εικόνα 2)⁵: i) ανώριμο, τριζωνικό, υποηχογενές ενδομήτριο, απρόσφορο για εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, ii) προωθηλακιορρηκτικό, ώριμο ενδομήτριο, με ευκρινή τριζωνική δομή και μέτρια ηχογένεια στο παρέγχυμα, πρόσφορο για εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου, και iii) υπερώριμο, έντονα υπερχογενές ενδομήτριο χωρίς τριζωνική δομή, ασυμβίβαστο με εμφύτευση γονιμοποιημένου ωαρίου. Η παρουσία τριζωνικού, μέτρια ηχογενούς ενδομητρίου μετά την ωθηκική διέγερση συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα IVF⁶. Απουσία αυτής της ευνοϊκής -για την εμφύτευση- δομής μπορεί να σημαίνει ανώριμες εκκριτικές μεταβολές του ενδομητρίου και ότι ο χρόνος της μέγιστης δεκτικότητας του ενδομητρίου έχει παρέλθει⁷. Η παραμονή της πρόσφορης για εμφύτευση τριζωνικότητας 36 ώρες μετά τη χορήγηση της hCG (δηλαδή στην ωοληψία) φαίνεται να συνδέεται με καλύτερα ποσοστά κύησης⁸.

3. Αιμάτωση ενδομητρίου

Καλή αιμάτωση του ενδομητρίου θεωρείται σημαντική για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Οι Kupresic και συν. το 2001 υποστήριξαν ότι γυναίκες που πέτυχαν κύηση με IVF εμφάνιζαν σημαντικά καλύτερη αιματική ροή στην υπό το ενδομήτριο περιοχή, σε σχέση με γυναίκες που δεν οδηγήθηκαν σε κύηση⁹. Η απουσία αιματικής ροής στο ενδομήτριο και στην υπό το ενδομήτριο περιοχή (όρια μνομητρίου-ενδομητρίου) κατά την εξέταση με color ή power Doppler υπερηχογράφημα σχετίζεται με χαμηλότερα ποσοστά κύησης σε κύκλους εξωσωματικής γονιμοποίησης¹⁰. Υπάρχουν πάντως και ερευνητές που υποστηρίζουν ότι η αιμάτωση του ενδομητρίου δεν αποτελεί σημαντικό προγνωστικό δείκτη του αποτελέσματος των κύκλων IVF^{11,8}. Σημαντικός παράγων καθορισμού της δεκτικότητας του ενδομητρίου είναι οι μεταβολές της αιμάτωσης του από την όψιμη ωοθυλακική μέχρι την πρώιμη ωχρινική φάση, για το λόγο αυτό δεν προσφέρει πολλά η μελέτη αυτής της παραμέτρου σε μία μόνο χρονική στιγμή (π.χ. κατά την ωοληψία)^{12,13}.

Παράμετροι αιματικής ροής μητριάων αρτηριών

Με color ή power Doppler υπερηχογράφημα μπορούν να μελετηθούν οι μεταβολές των παραμέτρων αιματικής ροής των μητριάων αρτηριών: κορυφαία συστολική ταχύτητα (PSV), δείκτες αντίστασης (RI) και παλμικότητας (PI) (εικόνα 3). Η καλή αιμάτωση της μήτρας είναι σημαντική για την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου και το σχηματισμό του πλακούντα¹⁴. Οι Adakan και συν. το 2005 διαπίστωσαν καλύτερη αιμάτωση της μήτρας στις γυναίκες που πέτυχαν, από ό,τι σε εκείνες που δεν πέτυχαν κύηση με την IVF. Συμπέραναν ότι είναι χρήσιμη η μέτρηση των παραμέτρων αιμάτωσης της μήτρας πριν τη χορήγηση της hCG¹⁵. Έχει, επίσης, υποστηριχθεί ότι η τιμή του PI των μητριάων αρτηριών μπορεί να καθορίσει την κατάλληλη στιγμή χορήγησης της hCG. Έχει βρεθεί ότι, όταν το PI των μητριάων αρτηριών την ημέρα χορήγησης της hCG είναι < 3 , τα ποσοστά εμφύτευσης του γονιμοποιημένου ωαρίου είναι αυξημένα¹⁶.

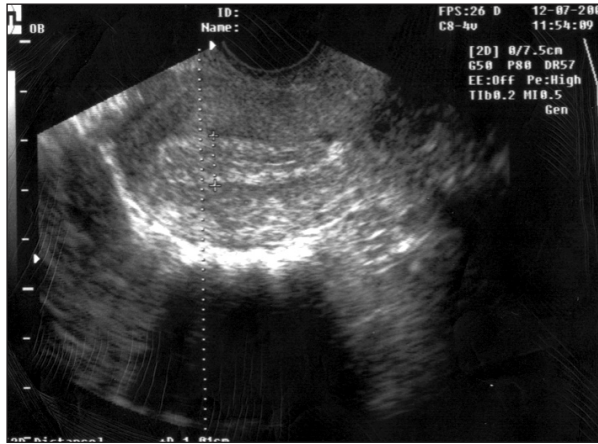
Υπάρχουν πάντως και ερευνητές που δεν θεωρούν προγνωστικές τις παραμέτρους αιματικής ροής των μητριάων αρτηριών, γιατί βρήκαν ότι η ροή στις μητριάιες την ημέρα χορήγησης της hCG δεν αντανάκλα την ενδομήτριο αγγείωση και άρα δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της ενδομήτριας δεκτικότητας¹³.

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΑΦΟΡΟΥΝ ΤΙΣ ΩΟΘΗΚΕΣ

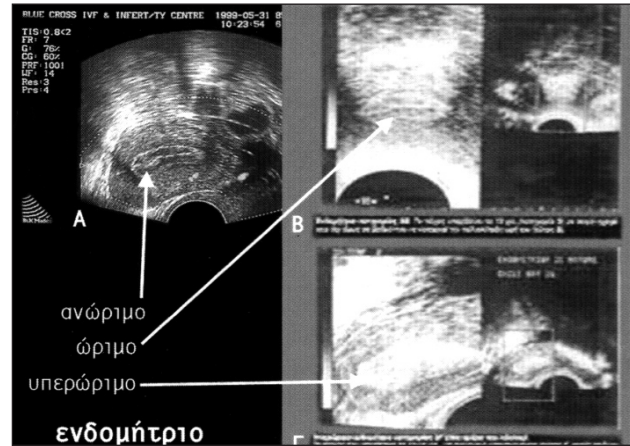
Οι παράμετροι αυτές είναι οι εξής: α) ο αριθμός, το μέγεθος των ωοθυλακίων και η παραγωγή ώριμων ωαρίων, και β) οι μεταβολές των παραμέτρων αιματικής ροής των ωοθηκικών αρτηριών κατά τη διάρκεια των κύκλων IVF.

Μέγεθος ωοθυλακίων

Το μέγεθος των ωοθυλακίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ωρίμανσης των ωαρίων σε κύκλους IVF. Με την εισαγωγή της ωθηκικής διέγερσης με FSH στην IVF, η οποία οδηγεί στην παραγωγή πολλών ωοθυλακίων και άρα και ωαρίων, έχουν αυξηθεί τα ποσοστά επιτυχίας της IVF¹⁷ (εικόνα 4). Παρόλο που και τα προερχόμενα από μικρότερα ωοθυλάκια ωάρια μπορούν να γονιμοποιηθούν, εκείνα που προέρχονται από μεγαλύτερα ωοθυλάκια παρουσιάζουν δυνατότητες καλύτερης ανάπτυξης¹⁸. Οι Dubey και συν. σε μία μελέτη τους (1995) διαπίστωσαν ότι τα ποσοστά γονιμοποίησης ήταν καλύτερα για ωάρια που προήλθαν από ωοθυλάκια διαμέτρου (δ) ≥ 16 mm¹⁹. Επίσης, τα ποσοστά κύησης είναι καλύτερα όταν τα ωοθυλάκια την ημέρα χορήγησης της hCG είναι μεγαλύτερα²⁰. Από την άλλη πλευρά, άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν καμία διαφορά στην επιτυχία γονιμοποίησης



Εικόνα 1. Προσδιορισμός πάχους ενδομητρίου με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα.



Εικόνα 2. Οι 3 μορφές ενδομητρίου που μπορεί να παρατηρηθούν: Α) ανώριμο, Β) ώριμο, και, Γ) υπερώριμο.

ανάμεσα σε ωάρια που προέρχονται από ωοθυλάκια διαφορετικής διαμέτρου²¹. Στη Μονάδα Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Κλινικής μας, κατά το χρονικό διάστημα 2004-2005, μελετήθηκε η σχέση του μεγέθους των ωοθυλακίων με την ωριμότητα των ωαρίων σε 53 κύκλους IVF. Σε όλους τους κύκλους χρησιμοποιήθηκαν για την υποφυσιακή καταστολή τα πρωτόκολλα των αγωνιστών ή ανταγωνιστών της GnRH και για την ωοθηκική διέγερση recombinant FSH. Η ωοθηκική διέγερση παρακολούθηθηκε υπερηχογραφικά και όταν τουλάχιστον 3 ωοθυλάκια είχαν μέση διάμετρο 17mm, γινόταν η χορήγηση της hCG και, μετά από 36 ώρες, η ωοληψία με την καθοδήγηση ενδοκολπικού υπερηχογραφήματος. Τα ωάρια που λαμβάνονταν εξετάζονταν και ως ώριμα θεωρούνταν εκείνα που βρίσκονταν στη μετάφαση II του κυτταρικού κύκλου. Διαπιστώσαμε ότι η μέση τιμή του αριθμού των μεγάλων ωοθυλακίων ($\delta > 14$ mm) ήταν ενδεικτική της μέσης τιμής του αριθμού των ώριμων ωαρίων (MI) (εικόνα 5).

Παράμετροι αιματικής ροής ωοθηκικών αρτηριών

Η αιμάτωση των ωοθηκών εκτιμάται με τη χρήση υπερηχογραφήματος Doppler. Παράμετροι που προσδιορίζονται είναι το PSV (peak systolic velocity), το RI (resistance index) και το PI (pulsatility index). Η σημασία των μεταβολών στην αιμάτωση των ωοθηκών κατά τη διάρκεια των κύκλων IVF δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρη. Η αιμάτωση των ωοθηκών είναι αυξημένη στις γυναίκες που ο κύκλος IVF καταλήγει σε κύηση^{15,20}. Άλλοι έχουν υποστηρίξει ότι οι παράμετροι αιματικής ροής των ωοθηκικών αρτηριών δεν σχετίζονται με την έκβαση των κύκλων IVF²².

ΣΥΓΚΡΙΣΗ 2 ΤΥΠΩΝ FSH

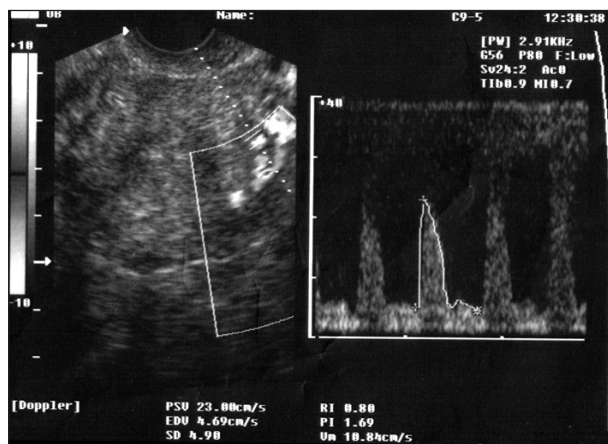
Τα τελευταία χρόνια πολλοί ερευνητές έχουν συγκρίνει τη recombinant και την urinary FSH ως προς την έκβαση των κύκλων IVF. Σε ό,τι αφορά στην επιτυχία εμφύτευσης και κλινικής κύησης, από τη διεθνή βιβλιογραφία δεν προκύπτει σαφής υπεροχή του ενός ή του άλλου τύπου FSH²³⁻²⁹.

Απάντηση των ωοθηκών στη διέγερση

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, ο αριθμός και το μέγεθος των ωοθυλακίων σχετίζονται με τον αριθμό και την ωριμότητα των ωαρίων που θα προκύψουν. Σε ό,τι αφορά στη σύγκριση των 2 τύπων FSH ως προς αυτήν την παράμετρο, τα συμπεράσματα που προκύπτουν από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας ποικίλουν. Υπάρχουν ερευνητές που δεν έχουν διαπιστώσει καμία διαφορά στον αριθμό ωοθυλακίων και στον αριθμό και την ωριμότητα των ωαρίων μεταξύ των 2 τύπων FSH³¹⁻³³.

Οι Ravhon και συν. σε μελέτη τους υποστήριξαν ότι ο αριθμός ωαρίων που ελήφθησαν και γονιμοποιήθηκαν ήταν σημαντικά μεγαλύτερος σε περιπτώσεις που για τη διέγερση των ωοθηκών χρησιμοποιήθηκε urinary FSH³⁴. Άλλοι έχουν διαπιστώσει ότι η recombinant FSH είναι περισσότερο αποτελεσματική στην πρόκληση πολλαπλής ωοθυλακικής ανάπτυξης, συγκριτικά με την urinary FSH³⁵⁻³⁸.

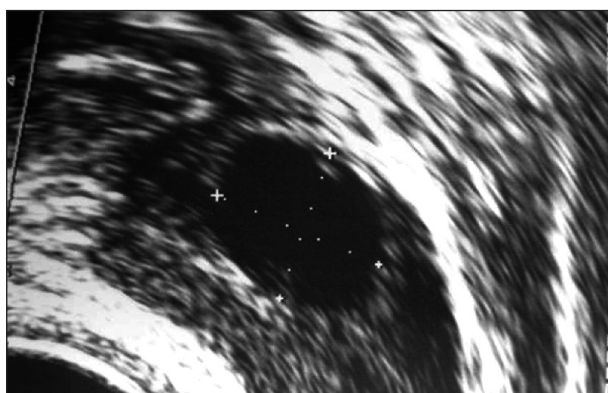
Έχει επίσης υποστηριχθεί μικρή υπεροχή της rFSH σε ό,τι αφορά στον αριθμό των ωοθυλακίων με διάμετρο



Εικόνα 3. Μέτρηση των παραμέτρων αιματικής ροής της αριστερής μητριαίας αρτηρίας με Doppler υπερηχογράφημα.



Εικόνα 4. Η υπερηχογραφική εικόνα παραγωγής πολλών ωοθυλακίων, μετά από διέγερση των ωοθηκών με FSH.



Εικόνα 5. Ωοθυλάκιο με διάμετρο 15 mm.

>16 mm, καθώς και στην ωριμότητα των ωαρίων^{23-25,39,40}, ενώ φαίνεται ότι προκαλεί καλύτερη ωοθηκική απάντηση και έκβαση των κύκλων σε poor responders^{41,42}.

Διέγερση και δεκτικότητα του ενδομητρίου

Τα δεδομένα για τις διαφορές στο πάχος του ενδομητρίου ανάλογα με τον τύπο FSH που χρησιμοποιείται για την ωοθηκική διέγερση είναι λίγα. Οι Lenton και συν. (2000) βρήκαν ότι το πάχος του ενδομητρίου ήταν παρόμοιο, ανεξάρτητα από τον τύπο FSH που χρησιμοποιήθηκε για τη διέγερση των ωοθηκών. Στη μελέτη αυτή η αρχόμενη δόση της FSH και για τους 2 τύπους ήταν ίδια (2 αμπούλες των 75 IU για την κάθε FSH)³³. Στη μελέτη των Ravhon και συν. (2001) η δόση της uFSH ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από εκείνη της rFSH. Υπό αυτές τις συνθήκες το ενδομήτριο ήταν σημαντικά λεπτότερο για τις γυναίκες που έλαβαν urinary FSH. Αν η σύγκριση γινόταν σε επίπεδο αμπούλα προς αμπούλα (50 IU rFSH - 75 IU uFSH), το ενδομήτριο ήταν λεπτότερο στην ομάδα γυναικών που έλαβαν rFSH³⁴. Έχει υποστηριχθεί πάντως ότι τα recombinant προϊόντα δημιουργούν περιβάλλον και πάχος ενδομητρίου πιο πρόσφορο για εμφύτευση, συγκριτικά με τα urinary⁴³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το πάχος ενδομητρίου και η παρουσία τριζωνικού, μέτρια ηχογενούς ενδομητρίου την ημέρα χορήγησης της hCG εμφανίζουν θετική συσχέτιση με την επιτυχή εμφύτευση και κύηση μετά από κύκλους IVF. Επίσης, η εκτίμηση με Doppler υπερηχογράφημα της αιμάτωσης του ενδομητρίου αποτελεί δείκτη της δεκτικότητας του ενδομητρίου, είναι όμως σημαντικό να προσδιοριστεί το χρονικό πλαίσιο κατά το οποίο είναι περισσότερο χρήσιμη η μέτρηση αυτής της παραμέτρου. Καλή παροχή αίματος στη μήτρα και στις ωοθήκες, κάτι που προσδιορίζεται με την εφαρμογή υπερηχογραφήματος Doppler, συμβάλλει στην πρόγνωση ενός επιθυμητού αποτελέσματος IVF. Η υπερηχογραφική εκτίμηση του μεγέθους των ωοθυλακίων, μαζί με την οιστραδιόλη στο αίμα, είναι οι πλέον αξιόπιστοι δείκτες ωρίμανσης των ωαρίων στους κύκλους IVF. Τέλος, από τη σύγκριση των 2 τύπων FSH που

χρησιμοποιούνται για την ωοθηκική διέγερση κατά την IVF σε μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, έχουν προκύψει διφορούμενα αποτελέσματα.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Στη Γ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Αθηνών, στα πλαίσια εκπόνησης Διδακτορικής Διατριβής, έχουμε στόχο στο άμεσο μέλλον να συγκρίνουμε τις μεταβολές κάποιων παραμέτρων ανάμεσα στα πρωτόκολλα διέγερσης των ωοθηκών που χρησιμοποιούνται στην εξωσωματική γονιμοποίηση. Οι παράμετροι αυτές είναι το πάχος του ενδομητρίου και οι δείκτες αιματικής ροής των μητρωαίων και των ωοθηκικών αρτηριών.

SUMMARY

By using endovaginal ultrasound we can study factors related to the outcome of in vitro fertilization (IVF). Such factors are endometrial thickness and pattern, uterine and ovarian arteries' blood flow and follicle size. There is also wide interest on the different effects of FSH types used for the ovarian stimulation in IVF cycles in terms of outcome. We studied international data reported on these issues. We briefly report our own conclusions, based on 2 studies that took place in the Assisted Reproduction Unit of our Department.

Key words: in vitro fertilization (IVF), endometrial thickness, endometrial pattern, uterine blood flow, ovarian blood flow, follicle size, ovarian stimulation.

BΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in IVF. *Hum Reprod* 1995; 10(4):919-922.
2. Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing IVF-ET. *Fertil Steril* 2005; 83(2):336-340.
3. Kovachev E, Ganchev Zh, Cherneva S, Zokhav E, Shperberg A. Measurement of endometrial volume and endometrial thickness for assessment of endometrial receptivity in assisted reproductive techniques. *Akush Ginekol* 2005; 44(Suppl 2):27-33.
4. De Geyter C, Schmitter M, De Geyter M, Nieschlag E, Holzgreve W, Schneider HP. Prospective evaluation of the ultrasound appearance of the endometrium in a cohort of 1186 infertile women. *Fertil Steril* 2000; 73(1):106-113.
5. Glock JL, Brumsted JR. Color flow pulsed Doppler ultrasound in diagnosing luteal phase defect. *Fertil Steril* 1995; 64(3):500-504.
6. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women undergoing ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994; 62:815-822.
7. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Hum Reprod Update* 2003; 9:515-522.
8. Jarvela IY, Sladkevicius P, Kelly S, Ojha K, Campbell S, Nargund G. Evaluation of endometrial receptivity during IVF using three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26(7):765-769.
9. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J Ultrasound Med* 2001; 20:125-134.
10. Chien LW, Au HK, Chen PL, Xiao J, Tseng CR. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 78:245-251.
11. Shrestha SM, Costello MF, Sjoblom P, McNally G, Benett MJ, Steigrad SJ, Hughes GJ. Longitudinal assessment of ovarian perfollicular and endometrial vascularity by power Doppler ultrasound in pregnant and non-pregnant cycles in the IVF setting. *J Assist Reprod Genet* 2004; 21(11):387-395.
12. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod* 2004; 19:330-338.
13. Ng EHY, Chan CCW, Tang OS, Yeung WSB, Ho PK. 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):164-170.
14. Rogers PAW. Structure and function of endometrial blood vessels. *Hum Reprod Update* 1996; 2:57-62.
15. Adakan S, Yoldemir T, Tavmergen E, Goker E, Killi R. Predictivity of uterine artery, arcuate artery and intraovarian artery Doppler indices measured on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes. *Fertil Steril* 2005; 84(2): 529-532.
16. Zaidi J, Pittrof R, Shaker A, Kyei-Mensah A, Campbell S, Tan SL. Assessment of uterine artery blood flow on the day of human chorionic gonadotropin administration by transvaginal color Doppler ultrasound in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996; 65:377-381.
17. 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* 1981; 8212(4495):681-682.
18. 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* 1992; 18(3):225-230.
19. Dubey AK, Wang HA, Duffy P, Penzias AS. The correlation between follicular measurements, oocyte morphology and fertilization rates in an IVF program. *Fertil Steril* 1995; 64(4):787-790.
20. Merce LY, Bau S, Barco MJ, Troyano J, Gay R, Sotos F, Villa A. 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* 2006; 21(5):1218-1226.
21. Haines CJ, Emes AL. The relationship between follicle diameter, fertilization rate and microscopic embryo quality. *Fertil Steril* 1991; 55(1):205-207.
 22. Tekay A, Martikainen H, Jouppila P. Blood flow changes in uterine and ovarian vasculature and predictive value of transvaginal pulsed colour Doppler ultrasonography in an in vitro fertilization program. *Hum Reprod* 1995; 10:688-693.
 23. Cheon KW, Byun HK, Yang KM, Song IO, Choi KH, Yoo KJ. Efficacy of recombinant human follicle-stimulating hormone in improving oocyte quality in assisted reproductive techniques. *J Reprod Med* 2004; 49(9):733-738.
 24. The European and Israeli Study Group. Efficacy and safety of highly purified menotrophin versus recombinant FSH in in-vitro fertilization/intra- cytoplasmic sperm injection cycles: a randomized comparative trial. *Fertil Steril* 2002; 78(3):520-528.
 25. Daya S. Updated meta-analysis of recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) versus urinary FSH for ovarian stimulation in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2002; 77(4):711-4.
 26. Goldfarb JM, Desai N. Follitropin-a versus human menopausal gonadotropin in an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 2003; 80:1094-1099.
 27. Platteau P, Smits J, Albano C, Sorensen P, Arces JC, Devroey P. Exogenous luteinizing hormone activity may influence the treatment outcome in in-vitro fertilization but not in intracytoplasmic sperm injection cycles. *Fertil Steril* 2004; 81(5):1401-1404.
 28. Ziebe S, Lundin K, Janssens R, Helmgaard L, Arce JC. Comparison of embryo quality after stimulation with highly purified menotrophin and recombinant FSH in IVF cycles. *Hum Reprod* 2005; 20(Suppl.1).
 29. Nyboe Andersen A, Devroey P, Arce JC. A randomized trial comparing highly purified menotrophin and recombinant FSH in IVF. *Hum Reprod* 2005; 20(Suppl.1).
 30. Jacob S, Drudy L, Conroy R, Harrison RF. Outcome from consecutive fertilization/intracytoplasmic sperm injection attempts in the final group treated with urinary gonadotrophins and the first group treated with recombinant follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 1998; 13:1783-1787.
 31. Weissman A, Meriano J, Ward S, Gotlieb L, Casper RF. Intracytoplasmic sperm injection after follicle stimulation with highly purified human follicle stimulating hormone compared with human menopausal gonadotrophin. *J Assist Reprod Genet* 1999; 16:63-68.
 32. Ng EHY, Lau EYL, Yeung WSB, Ho PC. HMG is as good as recombinant human FSH in terms of oocyte and embryo quality: a prospective randomised trial. *Hum Reprod* 2001; 16:319-325.
 33. Lenton E, Soltan A, Hewitt J, Thomson A, Davies W, Ashraf N et al. Induction of ovulation in women undergoing assisted reproductive techniques: recombinant human FSH (follitropin alpha) versus highly purified urinary FSH (urofollitropin HP). *Hum Reprod* 2000; 15:1021-1027.
 34. Ravhon A, Lavery S, Aurell R, Trew G, Margara R, Winston R. Clinical experience with recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and urinary FSH: a retrospective case-controlled analysis. *Fertil Steril* 2001; 75(5):920-5.
 35. Bergh C, Howles CM, Borg K, Hamberger L, Josefsson B, Nilsson L, Wikland M. Recombinant human follicle stimulating hormone (r-h FSH; Gonal-F) versus highly purified urinary FSH (Metrodin HP): results of a randomized comparative study on women undergoing assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 1997; 12:2133-2139.
 36. Jansen CA, van Os HC, Out HJ, Coelingh Bennick HJ. A prospective randomized clinical trial comparing recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and human menopausal gonadotrophins (Humegon) in non-down-regulated in vitro fertilization patients. *Hum Reprod* 1998; 13:2995-2999.
 37. Hoomans EH, Andersen AN, Loft A, Leerentveld RA, van Kamp AA, Zech H. A prospective randomized trial comparing 150 IU recombinant follicle stimulating hormone (Puregon) and 225 IU highly purified urinary follicle stimulating hormone (Metrodin HP) in a fixed-dose regimen in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1999; 14:2442-2447.
 38. Frydman R, Howles CM, Truong F. A double-blind, randomized study to compare recombinant human follicle stimulating hormone (FSH; Gonal-F) with highly purified urinary FSH (Metrodin HP) in women undergoing assisted reproductive techniques including intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 2000; 15:520-525.
 39. Imthurn B, Macas E, Rosselli M, Keller PJ. Nuclear maturity and oocyte morphology after stimulation with highly purified follicle stimulation hormone compared to human menopausal gonadotrophin. *Hum Reprod* 1996; 11:2387-2391.
 40. Racowsky C, Orasanu B, Hinrichsen MJ, Ginsburg ES. Embryo quality based on ovulation induction: defining the differences. *Reprod Biomed Online* 2005; 11(1):22-25.
 41. Raga F, Bonilla-Musoles F, Casan EM, Bonilla F. Recombinant follicle stimulating hormone stimulation in poor responders with normal basal concentrations of follicle stimulation hormone and oestradiol: improved reproductive outcome. *Hum Reprod* 1999; 14:1431-1434.
 42. De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Varricchio MT, Molis M. Recombinant follicle stimulating hormone is effective in poor responders to highly purified follicle stimulating hormone. *Hum Reprod* 2000; 15:17-20.
 43. Baer G, Loumaye E. Comparison of recombinant human luteinising hormone (r-hLH) and human menopausal gonadotropin (hMG) in assisted reproductive technology. *Curr Med Res Opin* 2003; 19(2):83-88.