

동결보존 배아 이식에서 저 용량 아스피린 투여가 임신율과 착상율에 미치는 영향에 관한 연구

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과¹, 생식 내분비 및 불임 연구실²

김민지¹ · 이현정¹ · 유 영¹ · 서백경¹ · 차선화¹ · 김해숙¹
송인옥¹ · 변혜경² · 궁미경¹ · 강인수¹ · 양광문¹

Effect of Low-dose Aspirin on Implantation and Pregnancy Rates in Patients Undergoing Frozen-thawed Embryo Transfer

Min Ji Kim¹, Hyun Jung Lee¹, Young Yu¹, Back Kyung Seo¹, Sun Hwa Cha¹, Hae Suk Kim¹,
In Ok Song¹, Hye Kyung Byun², Mi Kyoung Koong¹, Inn Soo Kang¹, Kwang Moon Yang¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, ²Laboratory of Reproductive Biology and
Infertility, Samsung Cheil Hospital and Women's Healthcare Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Objective: Low-dose aspirin have been proposed to improving endometrial receptivity and pregnancy rate in COH-IVF by increasing endometrial perfusion. However, the effect of low-dose aspirin in COH-IVF could be negligible because there have been large quantity of other important factors responsible for changing endometrial perfusion accompanied by COH procedure. In contrast, in frozen-thawed embryo transfer cycles which were not accompanied by COH procedure, the effects of low-dose aspirin in endometrial blood flow seems to be more certain than in COH-IVF cycles. In this study, we analyzed the effect of low-dose aspirin treatment on implantation and pregnancy rates in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer

Methods: From January 2003 to December 2003, total 264 cycles from 264 patients who attended infertility clinic at Samsung Cheil Hospital were enrolled in this study. All cases included in this study, embryos were frozen and thawed at the pronuclear stage and three days after incubation, at least 2 or more good quality embryos were transferred into uterus. In study group, low dose aspirin (100 mg/day) was administrated from the first or second date of menstrual day to 9 days after embryo transfer. On the other hand, control group did not take any medicine except estradiol valerate for endometrial priming. Several variables including implantation and pregnancy rates were compared in both groups. After then, each groups were stratified by endometrial thickness checked at embryo transfer (ET) day such as (28 mm versus <8 mm) and same variables above described were compared between study and control groups.

Results: The mean age, infertility duration, endometrial thickness at embryo transfer day and mean number of transferred embryo were not significantly different in both groups. Also, implantation rates (study group: 15.8%, control group: 20.5%) and pregnancy rate (study group: 45.1%, control group: 43.5%) were not significantly different between two groups. (p>0.05) After we analyzed same variables

stratified by endometrial thickness checked at embryo transfer day, we could not found any significant difference between study and control groups.

Conclusions: Low-dose aspirin treatment seems to have no advantage of improving implantation and pregnancy rates in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer.

Key Words: Low-dose aspirin, Frozen-thawed embryo transfer, Pregnancy and implantation rate

보조 생식술에서 성공적인 치료 결과를 얻기 위해서는 효과적인 난소 반응을 유도하여 양질의 난자와 배아를 획득하고 배아 이식 시 용이한 착상을 위하여 적절한 자궁내막 환경을 조성하는 것이 중요하다. 환자의 나이, 자궁 병리, 자궁내막의 두께 및 초음파 영상적 형태 등은 착상에 우호적인 자궁내막 상태의 판정에 중요한 역할을 한다. 과배란 유도 시 자궁내막 수용성 감소에 의해 착상율의 저하를 초래 한다는 보고도 있었고 자궁내막 수용성이 자궁 혈류와 관련되어 있음 및 보조 생식술 시 hCG의 투여 및 배아 이식 당일에 측정된 자궁 혈류의 저항성이 클 경우 착상율 및 임신율이 좋지 않음이 보고 되었다. 또한 원인이 설명되지 않는 불임 여성에서 자궁내막의 혈류가 감소 되어 있다는 결과가 보고 되기도 하였다.¹⁻⁹

보조 생식술을 시행 받는 환자에서 저 용량 아스피린 투여 시 thromboxane A₂의 감소로 자궁내막의 혈류가 개선되고 prostagladin의 감소로 면역세포 자극과 자궁수축이 감소되어 난소 반응과 착상율 및 임신율이 향상된다는 연구 결과가 보고된 이후 많은 임상적 적용이 있어 왔으나 추후 그 보조 생식술에서 저 용량 아스피린 투여 후 착상율 및 임신율에 대한 상이한 결과들이 보고 되어 그 치료 효과에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이다. 한편, 자궁내막의 혈류를 변화 시킬 수 있는 여러 내인성 물질이 분비되는 과배란을 동반한 체외수정 및 배아 이식 주기에서의 저 용량 아스피린의 효과는 그 약리 효과가 미미한 반면 과배란의 과정을 동반하지 않는 동결란 이식 주기에서의 저 용량 아스피린 투여 시 그 투여 효과를 보다 명확히 규명할 수 있을 것으로 사료 되지만 동결란 이식 주기에서의 저 용량 아스피린 투여에 대한 연구는 지극히 드문 상태이다.

따라서 본 연구에서 저자들은 동결란 이식 주기에서 저 용량 아스피린의 투여가 착상율, 임신율

및 산과적 예후에 미치는 영향에 대해 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2003년 1월부터 2003년 12월까지 삼성제일병원 산부인과 불임센터에서 동결란 이식 (frozen-thawed embryo transfer)을 시행한 264명의 264주기를 대상으로 하였다.

대상 환자는 실험군과 대조군으로 무작위로 구분되어 연구에 참가 하였고 모든 연구 대상은 자궁내막의 준비를 위해 생리 주기 1~2일부터 estradiol valerate 6~8 mg을 경구 투여하였으며, 수정란 이식을 위한 자궁내막의 준비가 완료된 후 최소한 2개 이상의 양질의 배아를 선별이식하였다. 한편, 실험군은 생리 주기 1일 또는 2일부터 매일 저 용량 아스피린 100 mg을 배아 이식 후 최소한 9일까지 복용하였으며, 반면 대조군은 동일 처치 하에 동결란 이식 주기 시행 약 2개월 전부터 해당 주기까지 아스피린을 포함한 모든 약의 투여가 중지된 환자를 대상으로 하였다. 실험군 53주기와 대조군 211주기를 임신율, 착상율, 생화학적 임신 및 자연유산 을 포함한 조기 임신 소실을 그리고 조산을 등을 비교하였다. 또한, 연구 대상군을 배아 이식 당시의 자궁내막 두께에 따라 8 mm 이상과 미만으로 세분화하여 실험군과 대조군간 동일 변수를 분석 하였다.

2. 방법

1) 동결보존 시 배아의 질 판정

배아의 할구의 크기가 균등하고 세포질 조각이나 공포가 없는 배아를 Grade I, 할구의 크기가 균등하고 20% 이하 소량의 세포질 공포나 파편이 있는 배아를 Grade I-1, 할구의 크기가 균등하지 않고

20% 이하 소량의 세포질 공포나 파편이 있는 배아를 Grade II, 할구의 크기가 균등하지 않고 20% 이상의 소량의 세포질 공포나 파편이 있는 배아를 Grade II-1, 할구의 크기가 균등하지 않고 50% 이상의 심한 세포질 파편이 있는 경우를 Grade III로 판정하였다. Grade I-1 이상의 배아를 양질의 배아 (good embryo)로 간주하였다.

2) 배아의 동결보존

전핵단계의 배아를 20% SSS (serum substitute supplement)가 포함된 dPBS (phosphate buffered saline)에 넣어 37°C (warm plate 사용)에서 5분간 방한 후 1.5 M PROH (propanediol), 20% SSS가 포함된 dPBS 용액에 넣어 상온에서 10분간 방치하였다. 이후 배아를 1.5 M PROH, 0.1 M sucrose, 20% SSS가 포함된 dPBS 용액에 넣어 상온에서 10분간 방치하고 이 때 0.25 ml straw에 본 동결용액 약 50 µl와 함께 배아를 두 개씩 넣고 straw의 양끝을 sealing powder로 봉합 하였다. 세포동결기를 (Kryo-10, Planer or Cryo-Magic, 세영상사)를 이용하여 상온에서 7°C까지는 -2°C/min의 속도로 냉각하고, straw의 온도가 -7°C에 도달하면 미리 액체질소로 냉각시킨 forcep을 이용하여 식빙 (seeding)을 시행한다. -7°C부터 -30°C까지는 -0.3°C/min의 속도로 냉각하고, 이후 -30°C에서 -196°C까지는 -30°C/min의 속도로 냉각한 후 straw를 액체질소 통에 넣어 보관하였다.

3) 동결보존 배아의 융해

배아의 융해는 급속융해 방법 (500°C/min)을 이용하여 예정된 배아 이식일 2일 전에 실시하였다. 배아가 들어 있는 straw를 액체질소에서 꺼내 상온에서 40초간 방치한 후, 37°C 항온수조에서 혹은 손바닥의 체온을 이용하여 1분 동안 완전히 녹였다. 융해된 배아는 1.0 M PROH, 0.2 M sucrose, 20% SSS가 포함된 dPBS 용액에 넣어 상온에서 5분간 방치하였다. 0.5 M PROH, 0.2 M sucrose, 20% SSS가 포함된 dPBS 용액에 넣어 상온에서 5분간 방치하고 0.2 M sucrose, 20% SSS가 포함된 dPBS 용액으로 배아를 옮겨 37°C (warm plate 사용)에서 10분간 방치한다. 마지막으로 20% SSS가 포함된 dPBS로 배아를 옮겨 37°C (warm plate 사용)에서 10분간 방치한 후, 배양액으로 옮겨 37°C, 5% CO₂ incubator에서 배아 이식 직전까지 배양하였다.

4) 동결란 이식을 위한 자궁내막의 준비

생리 시작 1일이나 2일째부터 estradiol valerate (Progynova®, Schering AG)를 일일 용량 6 mg으로 경구 투여하였으며, 혈중 농도가 100 pg/ml 미만이거나 자궁내막의 두께가 7 mm 미만인 경우 용량을 8 mg으로 증량하였다. 자궁내막의 두께가 6 mm 이상으로 두꺼워진 경우 분비기 자궁내막을 유도하기 위해 progesterone in oil (Progest, 삼일제약)을 투여하여 배아 이식 후 12일간 임신 여부가 확인될 때까지 100 mg씩 매일 근주하였다.

5) 배아의 이식

해동된 배아는 해동 2일째 양질의 배아를 우선적으로 선발하여 배아 이식용 카테터에 loading 하여 배면초음파를 이용하여 자궁내막의 위치를 확인 후 이식하였다.

6) 임신의 확인

임신의 확인은 동결보존 배아 이식 후 12일째 혈중 β-hCG가 5 mIU/ml 이상이고 추적검사에서 상승을 보이며 임신 5~6주 사이에 태낭 (gestational sac)이 확인되면 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 판정하였다. 임신이 성립되지 않은 경우에는 투여하던 에스트로겐과 프로게스테론을 중단하여 소퇴성 출혈을 유도하였으며, 임신이 성립된 경우에는 luteoplacental shift가 일어나는 임신 10주까지 계속하여 투여하였다.

7) 산과적 예후인자의 정의

태낭이 보이기 전에 혈중 β-hCG가 감소되어 조기 임신 소실된 경우 생화학적 임신 (biochemical pregnancy)으로 판정하였으며, 배아 착상률 (implantation rate)은 이식된 총 배아 수에 대한 확인된 총 태낭 수의 비율로 정의하였고 자연유산 (clinical abortion)은 태낭 확인 후부터 임신 20주 이전의 임신 소실로 정의하였다. 조산 (preterm delivery)은 임신 37주 이전 질식 혹은 제왕절개 분만이 시행된 경우로 정의하였다.

3. 통계분석

통계학적인 분석은 SPSS 11.0 프로그램을 이용하였다. 평균값의 비교는 student's t-test를 이용하였으며 비율 및 빈도의 분석은 chi-square와 Fisher's exact test를 이용하였고 p 값이 0.05 미만인 경우에

통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 임상적 특징

실험군과 대조군간의 연령, 불임기간, 이식된 양질의 배아 수, 배아 이식 시 자궁내막의 두께 등은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 다만, 배아 이식 시 혈청 내 Estradiol 농도는 실험군에서 236.0 ± 227.9 pg/ml, 대조군에서는 184.2 ± 108.6 pg/ml로 실험군에서 통계학적으로 유의하게 높게 측정되었다 (Table 1).

2. 임신율과 산과적 예후

실험군과 대조군에서 hCG 양성율, 임상적 임신율은 두 군간의 유의한 차이는 없었다. 착상율 (15.8%,

20.5%)은 실험군에 비해 대조군에서 높은 경향을 보였으나 통계학적인 유의성은 없었으며, 생화학적 임신율, 조산율도 두 군간의 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

3. 배아 이식 시 자궁내막의 두께가 8 mm 미만인 경우를 대상으로 분석한 결과

배아 이식 시 자궁내막의 두께가 8 mm 미만인 경우를 분석할 때 실험군은 22주기, 대조군은 94주기였으며 두 군 사이의 나이, 불임기간, 배아 이식 시 자궁내막의 두께, 이식된 배아 수는 차이가 없었으나 혈청 내 Estradiol의 농도의 경우 실험군에서 245.1 ± 318.3 pg/ml, 대조군에서는 171.0 ± 50.2 pg/ml로 실험군에서 통계학적으로 유의하게 높게 측정되었다.

임신율, 임상적 임신율, 착상율은 실험군에 비해 대조군에서 증가하는 경향을 보였으나 통계학적인

Table 1. Demographic characteristics of study and control Groups

| | Study group (n=53) | Control group (n=211) | p-value |
|---|--------------------|-----------------------|---------|
| Age (years) | 31.9±3.0 | 32.7±3.6 | NS |
| Mean duration of infertility (months) | 39.9±29.3 | 42.7±31.0 | NS |
| Endometrial thickness at ET (mm)* | 8.8±2.2 | 8.9±2.5 | NS |
| Serum estradiol at ET (pg/ml)† | 236.0±227.9 | 184.1±108.6 | 0.02 |
| Mean number of transferred embryo | 3.6±0.7 | 3.5±0.6 | NS |
| Mean number of transferred good quality embryo‡ | 2.8±0.9 | 3.0±0.7 | NS |

Values are mean ± SD, NS: not significant

*Endometrial thickness checked at embryo transfer day

†Serum estradiol concentration checked at embryo transfer day

‡grade I, I-1 embryo observed at two or three days after thawing

Table 2. Comparison of pregnancy and obstetric outcomes in the study and control group

| | Study group (n=53) | Control group (n=211) | p-value |
|---------------------------------------|--------------------|-----------------------|---------|
| hCG positive rate per cycle (%) | 58.5 (31/53) | 52.6 (111/211) | NS |
| Implantation rate (%)* | 15.8 | 20.5 | NS |
| Clinical pregnancy rate per cycle (%) | 45.1 (23/51) | 43.5 (90/207) | NS |
| Biochemical pregnancy rate (%) | 29.2 (7/24) | 20.7 (18/87) | NS |
| Clinical abortion rate (%) | 16.7 (4/24) | 20.7 (18/87) | NS |
| Preterm delivery rate (%) | 12.5 (3/24) | 13.8 (12/87) | NS |

NS: not significant, * total number of identified gestational sacs/ total number of transferred embryos (%)

Table 3. Demographic characteristics and comparison of pregnancy and obstetric outcomes in study and control group stratified by, endometrial thickness at embryo transfer, <8 mm

| | Study group (n=22) | Control group (n=94) | p-value |
|---|--------------------|----------------------|---------|
| Age (years) | 31.8±3.5 | 32.5±3.4 | NS |
| Duration of infertility (months) | 39.6±30.3 | 42.2±30.6 | NS |
| Endometrial thickness at ET (mm) [*] | 6.9±1.0 | 7.2±1.0 | NS |
| Serum estradiol at ET (pg/ml) [†] | 245.1±318.3 | 171.0±50.2 | 0.04 |
| Mean number of transferred embryo | 3.6±0.6 | 3.6±0.6 | NS |
| Mean number of transferred good quality embryo [‡] | 2.9±0.9 | 3.0±0.8 | NS |
| hCG positive rate per cycle (%) | 45.5 (10/22) | 55.3 (52/94) | NS |
| Implantation rate (%) [§] | 11.4 | 18.9 | NS |
| Clinical pregnancy rate per cycle (%) | 31.8 (7/22) | 45.7 (43/94) | NS |
| Biochemical pregnancy rate (%) | 33.3 (3/9) | 23.9 (11/46) | NS |
| Clinical abortion rate (%) | 33.3 (3/9) | 19.6 (9/46) | NS |
| Preterm delivery rate (%) | 11.1 (1/9) | 8.7 (4/46) | NS |

Values are mean ± SD, NS: not significant

^{*}Endometrial thickness checked at embryo transfer day

[†]Serum estradiol concentration checked at embryo transfer day

[‡]grade I, I-1 embryo observed at two or three days after thawing

[§]total number of identified gestational sacs/ total number of transferred embryos (%)

Table 4. Demographic characteristics and comparison of pregnancy and obstetric outcomes in study and control group stratified by endometrial thickness at embryo transfer, ≥8 mm

| | Study group (n=26) | Control group (n=92) | p-value |
|---|--------------------|----------------------|---------|
| Age (years) | 31.7±2.9 | 32.9±3.7 | NS |
| Duration of infertility (months) | 36.0±27.3 | 43.9±31.4 | NS |
| Endometrial thickness at ET (mm) [*] | 10.4±1.6 | 10.7±2.2 | NS |
| Serum estradiol at ET (pg/ml) [†] | 227.3±107.8 | 197.7±145.0 | NS |
| Mean number of transferred embryo | 3.6±0.8 | 3.4±0.6 | NS |
| Mean number of transferred good quality embryo [‡] | 2.9±0.9 | 2.9±0.7 | NS |
| hCG positive rate per cycle (%) | 69.2 (18/26) | 55.4 (51/92) | NS |
| Implantation rate (%) [§] | 19.5 | 25.5 | NS |
| Clinical pregnancy rate (%) | 53.8 (14/26) | 46.7 (42/90) | NS |
| Biochemical pregnancy rate (%) | 28.6 (4/14) | 17.5 (7/40) | NS |
| Clinical abortion rate (%) | 7.1 (1/14) | 22.5 (9/40) | NS |
| Preterm delivery rate (%) | 14.3 (2/14) | 17.5 (7/40) | NS |

Values are mean ± SD, NS: not significant

^{*}Endometrial thickness checked at embryo transfer day

[†]Serum estradiol concentration checked at embryo transfer day

[‡]grade I, I-1 embryo observed at two or three days after thawing

[§]total number of identified gestational sacs/ total number of transferred embryos (%)

유의성은 없었다. 생화학적 임신율, 임상적 유산율, 조산율은 실험군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 의미는 없었다 (Table 3).

4. 배아 이식 시 자궁내막의 두께가 8 mm 이상인 경우를 대상으로 분석한 결과

배아 이식 시 자궁내막의 두께가 8 mm 이상인 경우를 대상으로 분석할 때 실험군은 26주기, 대조군은 92주기였으며 두 군 사이의 나이, 불임기간, 배아 이식 시 자궁내막의 두께, 이식된 배아 수, 월경 내 Estradiol의 농도는 차이가 없었다.

임신율, 임상적 임신율, 착상율은 두 군간의 통계학적으로 유의한 차이가 없었고 생화학적 임신율, 임상적 유산율, 조산율 등도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

고 찰

배아 이식 시 용이한 착상을 위하여 적절한 자궁내막 환경을 조성하는 것은 보조 생식술 시행 시 성공적인 치료 결과를 얻기 위해 중요하며 착상에 우호적인 자궁내막 환경의 조성을 위한 많은 연구들이 시행되었다. 그 예로, Gonen 등은 자궁내막이 'triple-line'의 형태를 보이고 두께가 6 mm 이상일 때 임신율이 더 높았음을 보고하였으며 Sher 등은 자궁내막의 형태를 초음파 반향 정도로 구분하였을 때 'halo pattern'을 보이고 hCG 투여한 당일에 측정된 자궁내막의 두께가 9 mm 이상일 경우 임신율이 더 높았음을 보고하였다.^{10,11}

한편, 또 다른 연구들에서는 자궁내막 수용성이 자궁 혈류와 관련이 있음을 보고하였고 보조 생식술을 받는 환자에서 hCG를 주입하는 날과 배아 이식을 시행하는 날에 측정된 자궁 혈류의 저항성인 클 경우 임신율이 좋지 않았다는 보고도 있었다.¹⁻⁷ 또한, Yang 등은 자궁내막의 두께가 10 mm 이상인 95명의 불임 여성을 대상으로 한 연구에서 EPDA (intra-endometrial power Doppler area)가 5 mm² 미만일 경우에 낮은 임신율과 착상율을 보임을 보고하였고,⁸ Raine-Fenning 등은 원인이 설명되지 않는 불임 여성에서 자궁내막의 혈류가 감소되어 있음도 보고하였다.⁹ 따라서 보조 생식술을 시행 받

는 환자의 자궁 혈류를 개선하는 것은 자궁내막의 수용성을 향상시켜 궁극적으로 임신율과 착상율을 향상시키는 한 방법이 될 수 있을 것이다.

아스피린은 1897년에 합성되어 1971년 Vane 등에 의해 그 작용 기전이 밝혀졌으며, cyclooxygenase를 비가역적으로 차단함으로써 arachidonic acid로부터 thromboxane A₂, prostaglandin I₂ 합성을 억제하여 동시에 항 응고 및 응고작용에 영향을 미친다. 그러나 아스피린은 투여 용량에 따라 생물학적인 작용이 다르게 나타날 수 있으며, 모든 용량에서 thromboxane A₂의 합성을 80%까지 억제하는 반면 324 mg 이상의 고 용량에서만 prostaglandin I₂의 합성이 억제되므로 저 용량의 아스피린의 투여는 혈소판에 더욱 선택적으로 작용하여 thromboxane A₂의 합성은 억제하고 prostaglandin I₂의 합성에는 영향을 주지 않아 항 응고와 혈류 증가의 약리적 특성을 가지며 100 mg 정도의 용량은 최적의 저 용량 아스피린 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 또한 혈관 내 cyclooxygenase는 재생 가능하나 혈소판 내 cyclooxygenase는 아스피린에 의해 생물학적 수명 동안 완전히 억제됨으로 저 용량 아스피린은 혈소판에 더욱 선택적으로 작용하게 된다.¹²⁻¹⁵ 이러한 작용 기전을 이용하여 혈관 생리 이상으로 기인한 많은 임상적 질환 즉 심혈관계 질환, 태아 발육 부전증, 임신성 고혈압, 항 인지질항체 증후군 등의 예방과 치료에 저 용량 아스피린이 널리 사용되고 있다.

Wada 등은 불임 환자 99명의 176 동결배아 이식 주기에서 불량한 자궁 혈류를 보이는 경우 호르몬 대체요법 첫날부터 하루 150 mg 아스피린을 매일 투여하였을 때 임신율이 향상됨을 보고하였고,¹⁶ Weckstein 등은 자궁내막 두께가 8 mm 미만인 28명의 난자공여 이식 환자에서 저 용량 아스피린 투여했을 때 자궁내막의 두께가 증가하지는 않았으나 착상율이 향상되었음을 보고하였다.¹⁷ 또한 Rubinstein 등은 298명의 난관인자 불임 환자를 대상으로 한 연구에서 100 mg의 아스피린을 투여하였을 때 난소 반응, 자궁 및 난소 혈류, 임신율, 착상율이 향상됨을 보고하였다.¹⁸ 한편, 보조 생식술을 시행 받은 1,380명의 환자를 대상으로 한 Waldenstrom 등의 연구에서는 배아 이식 일부터 75 mg의 아스피린

을 투여하였을 경우 출생률이 의미 있게 향상되었음도 보고 되었다.¹⁹

반면, 위에서 기술한 여러 보고와는 달리 Check 등은 동결-융해 배아 이식을 시행 받은 36명을 대상으로 한 연구에서 81 mg의 아스피린을 투여한 실험군에서 임신율과 착상율을 향상시키지 못하고 오히려 대조군에서 더 높은 임신율과 착상율을 보임을 보고하였고,²⁰ 남성 불임인자로 인해 미세조작 시술을 시행한 279명을 대상으로 한 Uraman 등의 연구에서는 아스피린의 투여가 난소 반응, 임신율, 착상율에 영향을 미치지 못함을 보고하였다.²¹ 또한 보조 생식술에 불량한 반응을 보이는 60명의 불임 환자를 대상으로 한 Lok 등의 연구에서 80 mg의 아스피린을 투여한 군과 대조군의 비교할 때 난소 반응, 난소와 자궁의 혈류, 임신율에서 차이가 없음을 보고하였다.²²

이상의 여러 가지 문헌을 종합 해 볼 때, 보조 생식술 시행 시 임신율 향상을 위한 저 용량 아스피린의 사용은 그 치료 효과에 대한 결론이 명확하지 않은 상태이다. 한편, 본 저자들은 이러한 상반된 결론의 한 원인으로 과배란을 동반한 체외수정 및 배아 이식 주기에서는 자궁내막 혈류를 변화시킬 수 있는 여러 내인성 물질이 분비된 결과 저 용량 아스피린의 약리 효과가 미미할 것으로 생각되며, 결국 그 치료 효과의 분석 시 다양한 결과를 초래하였다는 견해이며, 그와 유사한 연구 결과로 Kupesic 등도 27명의 자연 주기와 51명의 과배란 유도 주기에서 자궁과 난소의 혈류를 비교한 연구에서 과배란 유도 주기에서 자연 주기에 비해 자궁과 난소의 혈류 저항성이 더 증가되어 있음을 보고하였다.²³

이에 본 연구에서 저자들은 동결 융해 배아 이식 주기를 이용하여 저 용량의 아스피린이 임신율, 착상율 및 생화학적 임신, 자연유산 및 조산율에 미치는 영향을 연구하였으며, 본 연구는 과배란 유도 과정이 없는 동결 융해 배아 이식 주기를 이용하였으므로 과배란 유도가 자궁 혈류에 미치는 영향을 배제할 수 있었으리라 생각된다.

본 연구의 결과에서는 저 용량의 아스피린이 임신율, 착상율을 향상 시킴을 관찰할 수 없었고 생화학적 임신 및 자연유산율 및 조산율에 미치는 영

향도 증명할 수 없었다. 한편, 자궁내막의 두께에 따른 결과의 변화를 교정하기 위해 배아 이식 시 자궁내막의 두께를 기준으로 8 mm 미만인 군과 이상인 군으로 나뉘 양 군을 비교하였을 때도 임신율, 착상율, 생화학적 임신, 자연유산 및 조산율의 의미 있는 차이는 관찰할 수 없었다.

그러나 본 연구에서는 자궁내막의 두께 측정이 여러 관찰자에 의해서 시행되었고 자궁내막의 형태는 측정되지 않았으며, 저 용량 아스피린이 자궁 혈류에 미치는 영향을 정확하게 연구하기 위한 transvaginal color Doppler를 이용한 자궁 동맥의 pulsatility index (PI), resistance index (RI), intra-endometrial power Doppler area (EPDA) 등의 측정이 이루어 지지 않은 한계를 가지고 있다.

결론으로 본 연구의 결과 동결란 이식 주기에서 저 용량 아스피린의 사용은 임신율, 착상율 및 기타 산과적 예후의 향상 효과를 증명할 수 없었다. 하지만 명확한 결론을 위해서는 향후 자궁 혈류의 변화 등을 포함한 더 큰 규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason BA, et al. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 372-6.
2. Favre R, Bettahar K, Grange G, Ohl J, Arbogast E, Moreau L, Dellbach P. Predictive value of transvaginal uterine Doppler assessment in an in vitro fertilization program. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1993; 3: 350-3.
3. Serafini P, Batzofin J, Nelson J, Olive D. Sonographic uterine predictors of pregnancy in women underlying ovulation induction for assisted reproductive treatments. *Fertil Steril* 1994; 62: 815-22.
4. Coulam CB, Stern JJ, Soenken DM, Britten S, Bustilo M. Comparison of pulsatility indices on the day of oocyte retrieval and embryo transfer. *Hum Reprod* 1995; 10: 82-4.

5. Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal Doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization-embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1996; 66: 130-4.
6. Zaidi J, Kyei-Mensah A, Pittrof R, Campbell S, Shaker A, 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: 377-81.
7. Battaglia C, Artini PG, Giulini S, Salvatory M, Maxia N, Petraglia F, et al. Color Doppler changes and thromboxane production after ovarian stimulation with gonadotrophine-releasing hormone agonist. *Hum Reprod* 1997; 11: 2477-82.
8. Yang JH, Wu MY, Chen CD, Jiang MC, Ho HN, Yang YS. Association of endometrial blood flow as determined by a modified color Doppler technique with subsequent outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1999; 14: 1606-10.
9. Raine-Fenning NJ, Campobell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Endometrial subendometrial perfusion are impaired in women with unexplained subfertility. *Hum Reprod* 2004; 19: 2605-14.
10. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro fertilization. *J. in Vitro Fertil. Embryo Transfer* 1990; 7: 146-52.
11. Sher G, Herbert C, Maassarani G, Jacobs MH. Assessment of the late proliferative phase endometrium by ultrasonography in patients undergoing in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1991; 6: 232-7.
12. Lorenze RL, Boehlig B, Vedelhoven WM, Weber PC. Superior antiplatelet action of alternative day pulsed dosing versus split dose administration of aspirin. *Am J Cardiol* 1989; 64: 1185-8.
13. Smith JB, Willis AL. Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature (New Biol)* 1971; 231: 235-7.
14. Patrignani P, Filabozzi P. Selective cumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982; 69: 1366-72.
15. Moncada S, Vane JR. Arachidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls. *N Eng J Med* 1979; 300: 1142-7.
16. Wada I, Hsu CC, Williams G, Macnamee MC, Brinsden PR. The benefits of low-dose aspirin therapy in women with impaired uterine perfusion during assisted conception. *Hum Reprod* 1994; 9: 1954-7.
17. Weckstein LN, Jacobson A, Galen D, Hampton K, Hammel J. Low-dose aspirin for oocyte donation recipients with a thin endometrium: prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1997; 68: 927-30.
18. Rubistein M, Marazzi A, Polak de Fried E. Low-dose aspirin treatment improves ovarian responsiveness, uterine and ovarian blood flow velocity, implantation, and pregnancy rates in patients undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled assay. *Fertil Steril* 1999; 71: 825-9.
19. Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low-dose aspirin in a short regimen as standard treatment in in vitro fertilization: a randomized, prospective study. *Fertil Steril* 2004; 81: 1560-4.
20. Check JH, Dietterich C, Lurie D, Nazari A, Chuong J. A match study to determine whether low-dose aspirin without heparin improves pregnancy rates following frozen embryo transfer and/or affects endometrial sonographic parameters. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 579-82.
21. Urman B, Mercan R, Alatas C, Balaban B, Isiklar A, Nuhoglu A. Low dose aspirin does not increase implantation rates in patients undergoing intracytoplasmic sperm injection: a prospective randomized study. *J Assist Reprod Genet* 2000; 17: 586-90.
22. Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Leung PHY, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor response undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fer-*

til Steril 2004; 81: 556-61.
23. Kupesic S, Kurjak A. Uterine and ovarian perfusion

during the periovulatory period assessed by transvaginal color Doppler. Fertil Steril 1993; 60: 439-43.

