

Yardımcı üreme tedavilerinde Anti-Müllerian Hormon'un (AMH) canlı doğumu tahmin edebilme değeri. Meta-analiz, sistematik derleme.

Stamatina Iliodromiti^{1,*}, Thomas W. Kelsey², Olivia Wu³, Richard A. Anderson^{4,†}, and Scott M. Nelson^{1,†}

¹Reproductive and Maternal Medicine, School of Medicine, University of Glasgow, G12 8QQ Glasgow, UK ²School of Computer Science, University of St Andrews, KY16 9AJ St Andrews, UK ³Health Economics and Health Technology, Institute of Health and Wellbeing, University of Glasgow, G12 8RZ Glasgow, UK ⁴Medical Research Council Centre for Reproductive Health, Queens Medical Research Institute, University of Edinburgh, EH16 4TJ Edinburgh, UK

*Correspondence address. Reproductive and Maternal Medicine, 3rd Floor McGregor Building, University of Glasgow, G12 8QQ Glasgow, UK. E-mail: stamatina.iliodromiti@glasgow.ac.uk

Submitted on October 1, 2013; resubmitted on December 12, 2013; accepted on January 14, 2014

Arkaplan: Anti-Müllerian Hormon (AMH), ovaryen rezervin ve kontrollü hiperstimülasyona zayıf ya da artmış over yanıtının değerlendirilmesi için tanımlanmış bir belirteçtir. Ancak yardımcı üreme tedavilerindeki nihai sonuç olan canlı doğumu öngörebilmesi net değildir. Yapılan bu derleme ve meta-analiz çalışmasıyla AMH'nin yardımcı üreme tedavilerinde canlı doğumu öngörebilecek bir belirteç olup olmadığı araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışma PRISMA rehberine göre yapılmıştır. PubMed, Embase, Medline, Web of Knowledge ve Cochrane veritabanı taranmıştır. Çalışmalar içinde uygun olanların verileri meta-analize dahil edilmiştir. Kalite değerlendirmesi QUADAS 2 sistemine göre yapılmıştır. Verilerle, rastlantısal etki modellemesi kullanılarak tanısal tahmini rölatif risk (DOR) değerleri elde edilmiştir. Hiyerarşik ROC hesaplamasında AMH ve yaş değerleri yardımcı değişkenler olarak kullanılmıştır.

Sonuçlar: 361 non-duplike çalışmanın 47 tanesi seçilmiş, dahil etme kriterlerini karşılayan 17 çalışmanın 13 tanesinin verileri kullanılmıştır. Bu 13 çalışmanın 3 tanesi azalmış over rezervi tanımlı hastalarla ilgili olduğu için ayrıca değerlendirmeye alınarak heterojenite minimize edilmiştir.

Over rezervi bilinmeyen 5764 kadında DOR:2.39 (CI: %95), Yaş kullanılarak elde edilen düzeltilmiş DOR çok az farklı 2.48 (CI:%95), AMH kullanılarak elde edilen düzeltilmiş DOR neredeyse aynı 2.42 (CI:%95) bulunmuştur. Over rezervinin az olduğu bilinen 542 kadında DOR:4.63 (CI:%95) bulunmuştur.

Yorum: AMH düzeyleri ile, yaştan bağımsız olarak, yardımla üremede canlı doğumu tahmin etmek arasında bir ilişki vardır ve bu ilişki fertilitate tedavisi yapılacak çiftler için yardımcı olabilir. Fakat bunu tahmin edebilme gücü zayıftır.

GİRİŞ

Yardımcı üreme tedavileri sonrası canlı doğum başarısı, yaşa bağlı olarak azalan oosit sayı ve kalitesinden dolayı ileri yaştaki kadınlarda azalmıştır. Yaş, tek başına, tedavi başarısındaki önemli bir belirteçtir.

Herhangi bir yaşta optimal stimülasyona alınacak yanıtı tahmin etmek için çeşitli over rezerv testleri kullanılmaktadır. Tüm testler arasında artmış ya da azalmış over yanıtını tahmin etmek için kullanılan en iyi belirteç, Anti-Müllerian Hormon (AMH)'dur.

Bazı çalışmalarda AMH'nin gebelik sonuçlarını tahmin etmede başarılı, bazı çalışmalarda ise başarısız olduğu gösterilmiştir. Ancak yardımcı üreme tedavilerinin nihai hedefi olan canlı doğumu öngörmeye AMH'nin yeri henüz bilinmemektedir.

Birleşik Krallık'tan yayınlanan bu meta-analitik çalışmada, IVF/ICSI tedavileri öncesinde bakılan AMH düzeylerinin canlı doğum ihtimalini öngörebilme gücü ve varsa buna ilişkin bir eşik değeri araştırılmıştır.

YÖNTEM

Konuyla ilgili yapılan taramada literatür taraması 2013 ağustosuna kadar yayınlanmış çalışmaları kapsamaktadır. Önce 595 çalışma ayrılmış, duplike çalışmaların ayrılmasıyla sayı 361'e düşmüş, derlemeye uygun olan 47 çalışma ayıklanmış, kalitatif yeterliliği olan 17 çalışmadan sonra kantitatif sentezin yapılabileceği 13 çalışma derleme kapsamına alınmıştır.

Derlemede yer alan çalışmalar şu özellikleri içermektedir;

- Reprodüktif yaş grubunda IVF/ICSI tedavisine alınan ve ovaryan stimülasyon uygulanmış olması,
- Ovaryan stimülasyon öncesi serum AMH düzeyine bakılmış olması,
- Tedavinin tüm klinik sonuçlarının, canlı doğumların kayıtlarının yapılmış olması,
- Vaka takdimleri dışındaki çalışmalar.

Çalışmalarda, AMH düzeylerinin 3 farklı teknikte saptanmış olması dikkat çekicidir. Bunlar;

- Diagnostic System Laboratories (DSL),
- Immunotech-Beckman Coulter (IBC),
- Beckman Coulter Generation II assay (Gen II assay). Bakılan yöntemlere göre AMH düzeyleri "pmol/L" veya "ng/ml" olarak kaydedilmiş bu farklı değerler bir formül ile düzeltilmiştir. (ng/ml=7.14 pmol/L), (IBC=2.02 DSL)

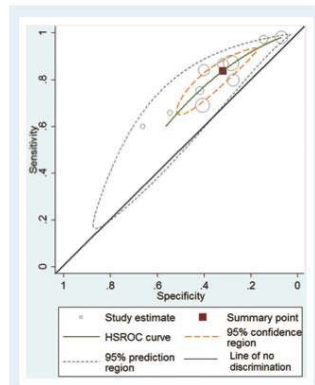
Veriler, istatistiksel olarak "Stata/SE version 12.1" programında değerlendirilmiş, "tanısal tahmini rölatif risk (DOR)" saptanmış, güven aralığı % 95 olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hiyerarşik modellemede "ROC eğrileri" ve "düzeltilmiş tanısal tahmini rölatif risk (adjusted DOR)" değerleri, yaş ve AMH kovaryantları kullanılarak elde edilmiştir. Değerlendirmeye alınan çalışmalar, demografik özellikler, farklı tedavi protokolleri ve farklı AMH eşik değerleri nedeniyle heterojeniteye sahiptir. Heterojenite testi olarak her çalışmanın "I-squared" değeri dikkate alınmıştır.

SONUÇLAR

Değerlendirmede retrospektif ya da prospektif olan toplam on üç çalışma incelenmiştir. Toplamda 6306 kadında denenen 6856 IVF/ICSI siklusu analiz edilmiştir. Bu hastaların 542 tanesi "azalmış over rezervi" olarak tanımlanmış, diğerlerinde ise böyle bir tanımlama yapılmamıştır.

Over rezervi bilinmeyen 5764 kadında AMH'nın IVF/ICSI sonrası canlı doğumu tahmin edebilirliği DOR:2.39 olarak bulunmuştur. Yaş ilave edilerek yapılan düzeltme sonrası DOR:2.48, AMH ilave edilerek yapılan düzeltme sonrası DOR: 2.42 saptanmıştır.

Over rezervinin az olduğu bilinen hastalarda DOR: 4.63 bulunmuştur.



AMH düzeylerinin canlı doğumu öngörebilmesi üzerinde sensitivitesi % 83.7, spesifisitesi % 32, Yaş ilave edildiğinde ise sensitivitesi % 83.7, spesifisitesi % 32,6 olarak hesaplanmıştır. Fakat dahil edilen çalışmalardaki AMH eşik değerlerinin farklı olduğu bilinmelidir. Yaşa göre düzeltilen sonuçlara göre pozitif likelihood ratio: 1.24 (%95 CI: 1.14-1.36) ve negatif likelihood ratio: 0.5 (%95 CI: 0.39-0.65) bulunmuştur.

TARTIŞMA

Derlemeye alınan çalışmalarda uniformite olmaması bias konusu olmaktadır. Bazıları oosit toplama başına canlı doğum oranlarını, bazıları kümülatif canlı doğumları kapsamaktadır. Heterojeniteyi azaltmak adına polikistik over sendromlu ve erkek infertilitesi olan hastaların olduğu 3 çalışma analiz dışında bırakılmıştır. Çalışmalarda azalmış over rezervi tanısı için farklı parametrelerin olması da dikkat çekicidir.

Bir belirtecin belirleyicilik değeri olabilmesi için, o belirteç için hesaplanmış DOR değerinin > 20 olması gerekir. Bulunan değerler doğrultusunda AMH, canlı doğumu öngörebilmek konusunda prediktif olma gücünden uzak kalmaktadır.

AMH için canlı doğumu öngörebilmede pozitif likelihood ratio: 1.24, negatif likelihood ratio:0.5, olarak bulunmuştur ki yalnız başına AMH düzeylerine bakılması klinik kararları etkileyecek güce sahip değildir.

Over rezerv testlerinin stimülasyona over yanıtını öngörmeye başarılı olduğu bilinmektedir. Ancak bu testlerin oosit kalitesi hakkındaki tahminleri güçlü değildir. AMH düzeyleri ile artmış kümülatif gebelik oranlarının varlığı AMH'nın oosit kalitesi ile ilişkili bir belirteç olma ihtimalini de ortaya koyar ki bazı çalışmalarla da gösterilmiştir. AMH, küçük antral folliküllerce sentezlenir ancak ovule olan folliküldeki oositin etrafındaki hücrelerce de salgılanmaktadır ve böylece oosit sayısından bağımsız olarak, oosit kalitesi için de bir gösterge olabilir. AMH sadece over yanıtını öngörmeye ya da oosit sayısının çokluğunu tahmin etmede değil ayrıca sınırlı da olsa oosit kalitesi hakkında da bilgi verebilmektedir.

Bu meta-analizle AMH düzeylerindeki düşüklüğün oosit sayı ve kalitesinin de düşük olabileceğinin işareti olabileceği ancak tedavinin yapılmaması yönünde karar verdirici bir belirteç olmaması gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

YORUM

Yerleşik bilgiler doğrultusunda AMH, stimülasyona over yanıtını tahmin etmek için kullanılabilir olsa da bu meta-analiz ile, AMH düzeylerine bakarak canlı doğum ihtimalinin öngörülemediği anlaşılmıştır.