

Başlık: Zayıf over rezervi olan kadınlarda IVF tedavisinde klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin karşılaştırılması-randomize kontrollü çalışma

Orijinal Başlık: Clomiphene citrate versus high doses of gonadotropins for in vitro fertilisation in women with compromised ovarian reserve: a randomised controlled non-inferiority trial

Dergi ve Yazarlar: *Reproductive Biology and Endocrinology* 2012, **10**:114

Guido Ragni, Paolo E Levi-Setti, Rubens Fadini , Claudio Brigante, Claudia Scarduelli, Federica Alagna, Veronica Arfuso, Mario Mignini-Renzini, Massimo Candiani, Alessio Paffoni ,Edgardo Somigliana

Çeviri: Dr Zeynep Alçöltekin (Marmara Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.)

Kısa Özet

AMAÇ

Bu randomize kontrollü çalışmanın amacı IVF gerektiren zayıf over rezervi olan hastalarda over stimülasyonunda sadece klomifen sitrat kullanımı ile yüksek doz gonadotropin kullanımının benzer etkileri olup olmadığını test etmektir.

METOD

İtalyadaki 4 infertilite ünitesinden, en az 2 ölçümde adet 3.günü serum FSH düzeyi 12 üzerinde olan veya öncesinde hiperstimülasyona zayıf cevap veren hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastalara adet 3.gününden 7.gününe kadar 150mg/g klomifen sitrat (n:145) veya kısa protokol olan GNRH agonist 0,1mg ve rekombinan FSH 450iu/gün (n:146) uygulanmıştır. Hastalar bilgisayar sisteminde 2 gruba randomize edilmiştir. Kör bir çalışma değildir. Çalışmanın verileri siklus başına doğum oranına göre yorumlanmıştır.

SONUÇLAR

Çalışma hedeflenen örneklem sayısına ulaşmadan planlanan 2 yıllık takvim sonunda sonlandırılmıştır. 148 kadın klomifen sitrat, 156 kadın ise yüksek doz gonadotropinle kısa dönem protokol tedavisi almıştır; sırasıyla 124 ve 125 katılımcının analizi yapılmıştır. Yüksek doz gonadotropin alan kadınlarda daha fazla oosit gelişmiştir ve embryo transfer olasılığı daha fazla bulunmuştur. Fakat başarı şansları benzer bulunmuştur. Her siklus başına doğum şansı; klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin kullananlarda sırasıyla %3 (n:5)ve %5 (n:7)bulunmuştur. Her iki grupta doğum başına düşen maliyet sırasıyla 81,294 euro ve 113,107 euro olarak saptanmıştır. Yan etki gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

IVF planlanan zayıf over rezervi olan kadınlarda klomifen sitrat veya yüksek doz gonadotropin ile over stimülasyonu gebelik açısından benzer şansa sahiptir fakat ilki daha ucuz bir yöntemdir.

ARKA PLAN

IVF planlanan zayıf over rezervi olan hastaların tedavi yönetimi zordur. Bu kadınlarda daha az oosit gelişmekte, transfer için daha az embryo oluşmakta ve başarı şansları belirgin bir şekilde daha düşüktür. Nadir olmamakla beraber foliküler gelişimin olmaması,toplanacak oosit olmaması veya embryo

gelişiminde başarısızlık nedeniyle siklusları iptal edilebilmektedir (1-4). Bu sıkıntılı durumla başedebilmek için birçok strateji geliştirilmiştir.

Bunlardan bazıları; gonadotropin başlangıç dozunu arttırmak, uzun dönem protokollere alternatif yöntemler kullanmak; kısa protokol, GnRH antagonist protokol, doğal sıklusa ek olarak LH veya HCG, GH, GHRF, pridostigmin, L-arjinin, androjen, klomifen sitrat veya letrozol (1-5). Bu yaklaşımlara yönelik kanıtlar sınırlıdır ve sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır.

Bu bilgiler ışığında, birçok hekim gonadotropin başlangıç dozunun arttırılmasını da içeren (300-400 IU/GÜN) geleneksel ve sezgisel tedaviyi tercih etmektedir (1). Fakat bu tercih IVF tedavisine günümüzde verilen önemle ters düşmektedir. IVF tedavisi daha az müdahale ile, düşük risk ve az yan etki ile uygulanmasına dikkat edilmektedir. Başarı şansının düşük olması ve alternatif tedavi protokollerinin yüksek maliyeti (özellikle yüksek doz gonadotropinler) ekonomik anlamda bir çıkmaza yol açmaktadır. Bilimsel kanıtlarla desteklenmeden pahalı metodlarla tedaviye başlamak için mantıklı temellerin olması gerekmektedir. Bu bağlamda ; IVF planlanan zayıf over rezervi olan hastaları içeren prospektif çok merkezli randomize kontrollü bir çalışma dizaynı oluşturduk. Çalışmanın ana amacı , düşük maliyetli olan sadece klomifen sitrat içeren tedavi rejiminin yüksek doz gonadotropin rejimine benzer etkili veya düşük oranda daha olumsuz sonuçlara sahip olduğunu savunan hipotezi test etmektir.

METOD

Bu çalışma İtalyadaki 4 merkezdeki infertilite ünitesinde yürütülmüştür. Bu merkezler:

1) Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan; 2) Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; 3) Istituti Clinici Zucchi, Monza; 4) Università Vita-Salute, Fondazione Ospedale San Raffaele, Milan.

Bu merkezlere Eylül 2008 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran ve IVF planlanan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Katılım kriterleri daha önce yapılmış, standart yüksek doz tedavi protokollerinin etkinliğini araştıran çalışmalarla benzerdir. Bunlar: 1) IVF-ICSI endikasyonunun olması 2) 18–42 yaş arası 3) en az 2 ölçümde 3.gün serum FSH > 12 IU/ml olması veya Daha önceki IVF siklüsüne zayıf yanıt (geleneksel stimülasyon protokolü ile ≤ 3 oosit) . Çalışmadan çıkarılma kriterleri: 1) daha önceki IVF siklüs sayısı ≥ 3 ; ve 2) MESA-TESE prosedürleri ile spermatozoa kullanımını gerektiren siklüsler. Çalışmaya başlamadan önce protokol hastalara açıklandı ve çalışmaya katılmak isteyen hastalardan aydınlatılmış onam alındı. Onam formları ve protokoller etik kurul tarafından onaylandı. Bu çalışma www.clinicaltrials.gov sitesinde NCT01389713 referans numarasıyla kaydedildi. Çalışmaya katılmak isteyen uygun hastalar bilgisayar sistemi ile 2 gruba randomize edilmiştir. Her çalışma merkezi için bağımsız birer liste oluşturulmuştur.

Çalışmaya katılımdan sonra planlanan tedavi seçeneğini içeren mühürlü zarflar açıldı. Hastalar ve hekimler çalışmada kör değildi. Çalışmanın 2 kolu şu şekilde planlandı. 1) Klomifen sitrat oral tedavi, adet 3.gününden 7.gününe kadar 150mg/g (Clomid®; Bruno Farmaceutici, Rome, Italy) veya triptorelin (Decapeptyl®; 0.1 mg, Ipsen, Milan, Italy) adet 1. Veya 2.günü başlanan günlük subkutan enjeksiyon ve adet 3. günü başlanan 450IU subkutan rekombinan FSH (Gonal F®; 450–

900 UI pen ; Merck Serono, Bari, Italy). Standart tedavi önceki çalışmalardaki tanımlamalara göre belirlendi. (1,3)

Her 2 grup benzer şekilde gözlemlendi. Tüm kadınlara adetın 3. ve 7. günü tv usg yapıldı. Takip eden taramalar over cevabına göre düzenlendi. Gerekli olan durumlarda serum estrojen ve progesteron seviyeleri bakıldı. Usg de ortalama çapı >18mm olan en az 1 folikül saptandığında ovulasyonu tetiklemek amacıyla HCG (Ovitrelle®; 250 µg, sc; Merck Serono, Bari, Italy) yapıldı. Hastalara 36 saat sonra ovum toplama işlemi yapıldı. Aşırı cevap alınan hastalarda rekombinan FSH dozu azaltılabilir.

Sikluslar aşırı cevap (HCG zamanı geldiğinde ortalama çapı>10mm 20 den fazla folikül) zayıf cevap (foliküler büyümenin olmaması) veya yetersiz folikül gelişimi (foliküler gelişimin durması veya prematür luteinizasyon) nedeniyle iptal edilmiştir. Standardize edilmiş kriterlere(7) göre IVF veya ICSI uygulaması yapılmıştır ve 2. veya 3.günde embryo transferi yapılmıştır. Luteal faz desteği oosit toplandıktan sonraki 12 gün boyunca günde 2 kez 200mg mikronize progesteron vajinal tabletler (Progeffik® 200mg, Effikitalia, Milan, Italy) ile yapılmıştır. Bu bölgede sağlık sigortası kapsamında olduğu için hastalar ilaçlara ücretsiz ulaşabildiler. Hastalara 1 tedavi siklusu uygulandı. Klinik olarak gebelik usg de en az 1 intrauterin gestasyonel kese görülmesi ile tanımlandı. 24.haftadan sonraki canlı doğumlar kaydedildi. İlk gebelik ultrasonu mevcut infertilite ünitesinde yapıldı. Gebeliğin seyri telefon görüşmeleri ile ve bu merkezlerdeki obstetri departmanlarındaki gebelik takvimlerine ulaşarak değerlendirildi.

Bu çalışmanın sonuçları siklus başına düşen doğum oranına göre değerlendirilmiştir. Örneklem büyüklüğü şu durumlara göre hesaplanmıştır: 1) Çalışma dizaynı non inferiority trial 2) Tip 1 hata : tek taraflı %95 güven aralığı 3) Çalışmanın gücü: %80 4) Standart tedavi grubunda (yüksek doz gonadotropin) beklenen doğum oranı : %5 . Bu bilgi daha önce bu popülasyonda bizim çalışma grubumuz üzerinde yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. (5). Örneklem büyüklüğü 472 hasta olarak hesaplanmıştır. (her bir kolda 236 hasta) Çalışmanın yürütüldüğü merkezlerde çalışılan durumunun sıklığına yönelik bir hesaplama yapılarak hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşmak için 2 yıllık bir sürecin gerekli olduğu saptanmıştır. Bu iki yıllık süre oldukça uzun süreli çalışmalarda gözlenen biasları önlemektedir. Veriler chisquare test, Fisher exact test, Student's t-test and non-parametric Wilcoxon testleri kullanılarak yorumlanmıştır. (SPSS 18.0 for Windows, Chicago, IL, USA). Lojistik regresyon modeli kullanılarak veriler yaş ve bazal değişkenler açısından farklılıklarına göre ayarlanmıştır. %95 güven aralığı binomial dağılım modeli kullanılarak hesaplanmıştır. Hastanın kendisi tarafından karşılanan masraflar (ulaşım,mesai kaybı vb.)dahil edilmemiştir . Maliyet hesapları farmakolojik tedavi ve IVF prosedürü dahil edilerek yapılmıştır. İlaç tedavisi maliyeti italya resmi farmakoloji web sitesinden AIFA (*Agenzia Italiana del Farmaco*) yararlanılarak belirlenmiştir. (8) Tüm kutuların fiyatları maliyete dahil edildi. (kullanılmamış ampüller veya tabletler gib)IVF sikluslarının maliyeti DRG grup maliyetlerine göre hesaplandı. (9) Bu maliyetler: siklus hazırlığı ve monitorizasyon için 225 euro, oosit toplama için 2,232 euro; embryo transferi için 2,194 euro. Sadece evde kullanılmak üzere verilen ilaçlar maliyete dahil edilmiştir. (Clomid®,Gonal-F®, Decapeptyl®, Ovitrelle®, Progeffik®). Hastanede verilen ilaçlar IVF prosedürünün bir parçası olduğu için maliyete dahil edilmemiştir. Usg tarama ve serum testlerinin maliyeti de aynı nedenden ötürü dahil edilmemiştir. Hasta ve partnerine ait direkt ve indirekt maliyetler de dahil edilmemiştir.

BULGULAR

Çalışma hedeflenen örneklem büyüklüğü olan 472 kişiye ulaşmadan planlanan takvime göre 2 yılda sonlandırıldı. Bu noktada 304 kadın kayda alındı: 148'ine klomifen sitrat tedavisi , kalan 156 kişiye yüksek doz gonadotropin tedavisi başlandı. 13 hasta (3ü klomifen sitrat,10 u yüksek doz gonadotropin grubunda) siklusa başlamadan önce tedavi protokolünden bağımsız nedenlerle çalışmadan ayrıldı. Geriye data analizi için 291 hasta kaldı. Çalışmanın gücü planlananın aksine %80 değil %60 idi. Şekil 1 de iki gruptaki kadınlarda bazal karakteristik değişkenler gösterilmiştir.

İki çalışma grubundaki kadınların bazal karakteristikleri tablo 1'de gösterilmiştir. Yüksek doz gonadotropin alanlarda infertilite süresinin daha uzun olması dışında 2 gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Stimülasyon sırasında grup başına 21 siklüs iptal edilmiştir (tablo 2). İptal etme sebepleri gruplar arasında benzerdi (Şekil 1): folikül gelişiminin olmaması (21-21 hasta), folikül gelişiminin durması (3-3 hasta), prematür luteinizasyon (7-7 hasta). Klomifen sitrat grubundaki tüm kadınlar reçetelenen tüm ilaçları kullandılar. Yüksek doz gonadotropinle kısa protokol uygulanan kadınlarda , ortalama verilen rekombinan FSH dozu 4029+-1279 IU dir. Tablo 2 de siklus sonuçları gösterilmiştir. Yüksek doz gonadotropinde anlamlı olarak daha fazla sayıda folikül gelişimi izlenmiş olup($p<0,001$) ovum toplama işlemi sırasında daha çok sayıda oosit elde edilmiştir ($p<0,001$). Klomifen sitrat grubunda daha düşük oranda embryo transferi yapılmıştır ($p=0,008$). Yüksek doz gonadotropin grubunda daha fazla olmakla beraber iki grup arasında ortalama transfer edilen embryo sayısı benzerdir ($p=0,06$) Siklüs başına klinik gebelik oranı klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin grubunda sırasıyla %5 (95 CI :2-10%) ve %6 (95 CI :3-11%) bulunmuştur ($p=1,0$). İmplantasyon oranı benzerdir. Klomifen sitrat grubunda bir ikiz gebelik ve yüksek doz gonadotropin grubunda bir ikiz ve bir üçüz gebelik oluşmuştur. Kaybolan (Vanishing) fetus görülmedi ve tüm çoğul gebelikler haftasında canlı doğumla sonuçlandı. Doğum oranı farklılık göstermemektedir. Klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin grubunda sırasıyla %3 (95%CI: 1-7%) ve %5 (95%CI: 2-9%) izlendi($p=0,77$). Yüksek doz gonadotropine oranla klomifen sitrat grubunda doğumun odds ratio değeri ve yaş , infertilite süresine göre uyarlanmış değeri 0,8 (95%CI: 0.25-2.63).

Tablo 1 : Çalışma grubunun bazal değişkenleri

Değişken	Klomifen (N=145)	Yüksek doz rFSH (N=146)	P
Yaş(yıl)	38,6+-2,9	38,5+-3,1	0,76
BMI(kg/m2)	22,0+-2,7	22,0+-3,0	0,95
İnfertilite süresi(yıl)	3,5+-2,0	4,1+-2,2	0,02
Sigara	29 (20%)	27(%18)0,02	0,74
Önceki gebelikleri	42 (29%)	46(%32)	0,64
Önceki over cerrahisi	30 (%21)	27(%18)	0,64
Siklüs uzunluğu(gün)	27,2+-3,0	27,4+-3,0	0,71

Önceki IVF siklüsü	44(%30)	37 (%25)	0,34
3.gün serum FSH(IU/ml)	14,6+-8,9	13,6+-9,0	0,68
AMH (ng/ml)	0,71+-1,0	0,76+-1,0	0,67
Total AFC	3,4+-2,5	3,9+-2,6	0,1

Tablo 2 İki çalışma grubu arasında IVF-ICSI siklüs sonuçları

<i>Değişkenler</i>	<i>Klomifen (n=145)</i>	<i>Yüksek doz rFSH (N=146)</i>	<i>P</i>
<i>İptal siklüsler</i>	21(14%)	21(14%)	1,00
>15mm fol sayısı ^a	1,7±1,1	2,8±1,9	<0,001
>10mm fol sayısı ^a	2,5±1,4	4,1±2,6	<0,001
<i>Toplanan oosit sayısı ^a</i>	1,1±1,1	2,0±1,8	<0,001
0	52 (42%)	29 (23%)	
1-2	58 (47%)	57 (46%)	<0,001
≥ 3	14 (11%)	39 (31%)	
<i>Fertilizasyon hızı ^b</i>	75% (93/124)	70% (164/236)	0,33
<i>Embryo Transfer yapılan</i>	56 (39%)	79 (54%)	0,008
<i>yapılan hasta sayısı</i>			
<i>Transfer edilen embryo sayısı^c</i>	1,5 ± 0,7	1,7 ± 0,7	0,06
1	33 (59%)	33 (42%)	
2	18 (32%)	35 (44%)	0,14
3	5 (9%)	11 (14%)	
<i>Gebe kadın sayısı</i>	8	9	
<i>Siklüs başına</i>	5% (8/145)	6% (9/146)	1,0
<i>Toplanan oosit başına GO</i>	6% (8/124)	7% (9/125)	1,0
<i>Embryo transferi başına GO</i>	14% (8/56)	11% (9/79)	0,81
<i>İmlante edilen embryo</i>	11% (9/84)	9% (12/136)	0,64
<i>(implantasyon hızı)</i>			
<i>Canlı doğum sayıları</i>	5	7	
<i>Siklüs başına DO</i>	3% (5/145)	5% (7/146)	0,77
<i>Toplanan oosit başına DO</i>	4% (5/124)	6% (7/125)	0,78
<i>embryo transferi başına DO</i>	9% (5/56)	9% (7/79)	1,0

Veriler ortalama+-SD veya sayı(yüzde) ,median(interquartil range) veya yüzde(oran) olarak belirtildi

a Oosit toplanan kadın sayısı

b Kullanılan tüm oosit sayısı

c Embryo transferi yapılan kadın sayısı
GO: Gebelik Oranı DO: Doğum Oranı

Tüm analizler , hastalar zayıf over rezervi tanısını önceki zayıf siklus cevabı olmasına veya sadece 3.gün serum FSH seviyesine bakılmasına göre iki gruba ayrılarak tekrarlanmıştır. Bu 2 altgrupta , tedavi şimine göre basal karakteristikler farklılık göstermemektedir. Siklus sonuçları tablo 3 te özetlenmiştir. Sonuçta, CCB (Consensus Conference of Bologna)nin yeni tanımlamasına göre zayıf cevap veren hastaların oranı retrospektif olarak değerlendirilmiştir (4). Bu hastaların en az %96 sı (278) kriterleri sağlamıştır. Tüm analizler sadece bu altgruba odaklanarak tekrarlanmıştır ve sonuçlar benzer bulunmuştur.

Tablo 3 İki çalışma grubunda IVF-ICSI siklus sonuçları

	Önceki zayıf cevabı olanlar			3.gün serum FSH > 12 UI/ml		
	Klomifen (n=120) rFSH	Yüksek doz (n=118)	p	Klomifen (n=25) rFSH	Yüksek doz (n=28)	p
<i>İptal siklus</i>	16 (3%)	18 (15%)	0.67	5 (20%)	3 (11%)	0.29
<i>Toplanan oosit sayısı^a</i>	1.4 ± 1.1	2.8 ± 2.4	0.001	2.2 ± 0.8	2.8 ± 1.2	0.23
<i>Fertilizasyon hızı^b</i>	88% (83/94)	69% (132/190)	0.001	50% (10/20)	67% (31/46)	0.27
<i>Embro transferi yapılan kadın sayısı</i>	50 (42%)	61 (52%)	0.12	6 (24%)	18 (64%)	0.004
<i>Transfer edilen embryo sayısı^c</i>	1.5 ± 0.7	1.8 ± 0.7	0.08	1.3 ± 0.5	1.6 ± 0.6	0.33
<i>Siklus başına GO</i>	7% (8/120)	7% (8/118)	0.97	0% (0/25)	4% (1/28)	0.53
<i>Embryo transferi başına GO</i>	16% (8/50)	13% (8/61)	0.44	0% (0/6)	6% (1/18)	0.75
<i>İmlante edilen embryo (implantasyon hızı)</i>	12% (9/76)	9% (10/107)	0.63	0% (0/8)	7% (2/29)	1.00
<i>Siklus başına DO</i>	4% (5/120)	5% (6/118)	0.74	0% (0/25)	4% (1/28)	0.53
<i>Embryo transferi başına DO</i>	10% (5/50)	10% (6/61)	1.00	0% (0/6)	6% (1/18)	0.75

Veriler ortalama +- SD veya sayı (yüzde) veya yüzde(oran) olarak belirtildi.

a Oosit toplanan kadın sayısı

b Kullanılan tüm oosit sayısı

c Embryo transferi yapılan kadın sayısı

GO: Gebelik Oranı DO: Doğum Oranı

Çalışma süreci boyunca , katılan 4 grupta doğum oranları %16 ile 20 arasında değişmektedir, doğan tüm bebekler sağlıklı idi. Bu popülasyonda doğumun prediktif faktörlerini belirlemek amacıyla, hastaların ve çalışma kolunun bazal karakteristiklerini içeren lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Bunların hiçbirinin doğumla anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır.Tüm analizler katılan 4 merkez için ayrı ayrı yapılmıştır ve sonuçlar benzer bulunmuştur. Her iki grupta da yan etki izlenmemiştir. Her 2 tedavi grubuna ait maliyetler tablo 4 te gösterilmiştir. Siklüs başına düşen ortalama maliyet klomifen sitrat grubu ve yüksek doz gonadotropin grubu için sırasıyla 2,803 ve 5,423 euro olarak hesaplanmıştır. Klomifen sitrat grubunda siklüs başına kar 2,620euro dur . Bu da her 1,03 yüksek doz gonadotropin kullanımına göre klomifen sitratla ek bir siklüs uygulanmasını finanse edebilmeyi sağlamaktadır. Doğum başına düşen ortalama maliyet sırasıyla klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin grubunda 81,294 ve 113,107 euro olarak bulunmuştur. Yüksek doz gonadotropin grubunda ek bir doğumu karşılamak için gerekli maliyet 192,639 euro dur. Her 2 grupta %95 güven aralığına dayanan sensitivite analizinden anlamlı sonuçlar elde edilmemiştir. Uç bir örnek olarak, doğum başına düşen maliyet klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropin grubunda sırasıyla 41000 ve 271000 euro olarak bulunmuştur. Diğer bir uç örnekte, ilk grup için maliyet 280000 olurken ikinci grup için 60300 olarak bulunmuştur (tablo 4).

Tablo 4 İki çalışma grubunsa siklüs başına maliyet

Madde	Klomifen (n=145)	Yüksek doz rFSH (n=146)
<i>İlaçlar</i>		
<i>GnRH agonisti</i>	-	13,434
<i>Rekombinant-FSH</i>	-	320,604
<i>Klomifen sitrat</i>	1,459	-
<i>Progesteron</i>	655	660
<i>İlaçların ort maliyeti</i>	2,113	334,698
<i>Teknik prosedürler</i>		
<i>Siklüs hazırlanması ve gözlemi</i>	32,625	32,850
<i>Oosit toplanması</i>	248,868	250,875
<i>Embryo transferi</i>	122,864	173,326
<i>Prosedürlerin ort maliyeti</i>	404,357	457,051
<i>Total maliyet</i>	406,470	791,749
<i>Hasta başına ort maliyet</i>	2,803	5,423
<i>Doğum başına ort maliyet(95%CI) ^a</i>	81,294 (40,046-280,324)	113,107 (60,254-271,146)

Maliyetler euro olarak hesaplanmıştır.

a 95%CI oranı ,doğum hızının 95%CI oranına göre hesaplanmıştır.

TARTIŞMA

IVF için seçilmiş düşük over rezervi olan kadınlarda, klomifen sitrat ve yüksek doz gonadotropinle kısa protokolün her ikisinde de yüzgüldürücü sonuçlar elde edilmemiştir. Son rejimen ile toplanan oosit sayısı ve embryo transferi yapılan kadın sayısı yüksek bulunurken doğum oranları artmamıştır. Buna karşılık bu kadınlarda sadece klomifen sitrat kullanılarak yapılan over stimülasyonunda ise başarı şansı farklılık göstermemekle beraber maliyet daha düşüktür.

Zayıf over rezervi olan hastalardaki bu başarı şansındaki düşüklük bu çalışmadan çıkan önemli sonuçlardan biridir. Çalışmanın her iki kolunda, doğum oranı %5'in altındadır, Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine [11] in son dönemlerde 'çok zayıf prognoz' tanımıyla örtüşmektedir. Bu sonucun en azından katılan ünitelerdeki düşük kaliteye bağlı olduğu düşünülebilir. Bu yargı tam olarak reddedilemese de, karşıt fikirlerden de bahsedilmelidir. Öncelikle, çalışma süreci boyunca, katılan merkezler, siklus başına doğum oranını, çalışmada yer almayan, ulusal italyan ART kayıtlarındaki hastalar için belirttiler. İkinci olarak, tüm bu dört merkez yıllık sabit sayıda çifti ele aldı (yıllık >1000 IVF siklusü) ve bunların hepsi IVF e uzun süreli klinik ve bilimsel deneyime sahipti. Üçüncü olarak, bulunan düşük başarı oranı literatürdeki vakalara benzer idi(12). Son olarak , bu çalışmadaki zayıf over rezervi kriterleri çok rijid idi bu nedenle over rezervi tahrip olmuş bir altgrubu seçilmiş oldu. Sağlık çalışanının gözünden, bu vakalarda bu müdahalenin uygunluğu tartışmalıdır. Çalışmamızın bütçesi doğum başına maliyeti düşük hesaplamıştır zira gebelik desteğini hesaba katmamıştır. Çalışmanın bazı yönleri netlik gerektirmekte ve tartışmaya açıktır. Çalışma hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılmadan sonlandırılmıştır ve çalışmanın gücü tahminlerin aksine %60 olarak bulunmuştur. Örneklem büyüklüğüne ulaşılmadan kesin sonuçlar elde edilemez. Bu durum özellikle çalışmanın iki kolu arasında farklılık olmamasında ortaya çıkmaktadır bu da beta hatadır. 2 yıllık periyotta çalışmaya uygun olabilecek hasta sayısına rağmen hedeflenen örneklem büyüklüğüne ulaşılmadı (Şekil 1). Bizim açımızdan, sadece klomifen kullanılan yenilikçi bir yaklaşıma kadınların önyargılı olması kayıtlardaki zorluğu yansıtmaktadır. Diğer infertil kadınlarla görüşme, medya veya internet bu önyargılarda rol oynamaktadır. Bu çalışmada yer alan doktorların bazılarının da bu çalışma dizaynına karşı isteksiz olması indirekt bir şekilde kadınların çalışmadan ayrılmasını etkilemektedir. Gelecekte bu yönde yapılacak çalışmalarda bu zorluk da gözardı edilmemelidir. Çalışmanın sonuçları bu bağlamda hekimleri ve uygun hastaları alternatif daha az agresiv tedavi yöntemleri açısından ikna etmede faydalı olabilir. Bu çalışmada, çalışılan popülasyonun durumunu mümkün olduğunca stabil tutmak adına 2 yıllık periyot planlanmıştır. Bu nokta özellikle IVF gibi nosyonların ve pratiklerin hızlı ve sürekli gelişim gösterdiği bir alanda önemlidir. Fakat belirtilen zorluklarla beraber, gelecek çalışmalarda, çalışma süresinin uzamasından kaynaklanan biaslara rağmen çalışma sürecinin 2 yılın üstünde bir zamana yayılımı düşünülebilir. Malesef, kayıtlardaki bu zorluk çalışmanın finansal boyutu ile ilgili kesin sonuçlarda bulunmamıza izin vermemektedir. DR %95 CI kullanılarak yapılan sensitivite analizleri sonuçsuz kalmıştır çünkü 2 uçta iki gruptan birinin diğerine göre ekonomik avantajı olduğu görülmüştür. Bu nedenle bizim çalışmamız örnek bir çalışma olarak sayılıp ileri çalışmalar ile klomifen sitratın zayıf over rezervi olan hastalarda birincil tedavi olup olmayacağı değerlendirilmelidir.

Çalışmanın geleceğe yönelik bazı sonuçları önemlidir. İlk olarak,biz doğal siklus IVF yerine klomifen

sitrati test ettik çünkü bu mevcut en ucuz seçenektir ve bu yöntemle ilgili önceki çalışmalarda teşvik edici sonuçlar elde ettik(5). Test edilen hipotez, zayıf over rezervi olan kadınlarda IVF başarısının değerlendirilmesinde kullanılan tedavi yönteminden ziyade hastanın kendisiyle daha çok ilgilidir. Doğal IVF siklusları daha yüz güldürücü bir alternatiftir çünkü daha ucuzdur fakat bu sikluslarda erken LH cevabı nedeniyle daha külfetlidir ve bu durum maliyeti arttırmaktadır. Bazı uzmanlar doğal sikluslu IVF e stimülasyonun son günlerinde GNRH antagonistleri ve düşük doz gonadotropin ekleyerek bu olumsuz durumu engellemeye çalışmaktadır(13). Fakat bu daha pahalı bir yöntemdir. Sonuç olarak klomifen sitrat daha ucuz bir seçenektir. Prematür LH cevabı bu ilacın uzun süren antiöstrojen etkisi nedeniyle daha az görülmektedir.(4)Çalışmanın her iki kolunda prematür luteinizasyon oranları benzer bulunmuştur. Çalışmanın her iki kolundaki iptal oranları benzer olması klomifen sitratin bu bağlamdaki etkisini desteklemektedir. Sadece klomifen sitrat kullanılarak yapılan IVF denemelerinde makul sonuçlar elde edilmiştir. Siklus başına ve embryo transferi başına klinik gebelik oranı %18 ve %34 olarak bildirilmiştir (15).

İkinci olarak, kısa protokol rejimi karşılaştırmak amacıyla seçilebilir. Daha önce de belirtildiği gibi, zayıf cevap verenler için en uygun tedavi protokolü oluşturulmalıdır. Bu bağlamda elde edilen veriler kafa karıştırıcıdır. Fakat, bazı veriler kısa protokol rejiminin zayıf cevap verenlerde daha uygun olduğunu göstermektedir (3).

Üçüncü olarak, zayıf cevap verenleri tanımlamada kullanılan kriterler tartışmaya açıktır. Yakın zamana kadar bu durumu açıklayan ortak bir tanımlama mevcut değildi. Fakat 2010 da , tek bir tanımlama oluşturmak adına bu alandaki uzmanlar ESHRE konsensus toplantısında buluşmuştur (4). Zayıf cevap veren hastaları tanımlamada aşağıdaki kriterlerden en az ikisi olmalıdır: 1)ileri anne yaşı (>40) veya diğer risk faktörlerinin olması 2) daha önceki zayıf over cevabı (geleneksel stimülasyon yöntemi ile <3 oosit toplanması) ve 3) over rezerv testinde bozulma (AFC <5-7 folikül veya AMH <0,5-1,1ng/ml). Maksimum stimülasyon sonrası 2 zayıf cevabın olması zayıf cevap verenleri değerlendirmede ek tanı kriteridir. Bizim çalışmamızda , bu kriterler çalışma başladıktan sonra ortaya konduğu için kullanılamamıştır. Fakat kadınların en az 278i (%96) bu tanımlamaya uymaktadır. Diğer bir tartışmaya açık nokta ise serum FSH ın altgrup açısından tek başına bir kriter olarak kullanılmasıdır. Bir kadını zayıf cevap veren grubunda değerlendirmek için birden fazla kriter önerilmektedir(16). Fakat, yüksek oranda yanlış negatif (normal FSH a rağmen zayıf cevap) bulunması nedeniyle serum FSH ın kriter olarak kullanılması tartışmalıdır. Serum FSH zayıf over cevabında geç belirteçtir. Sadece yüksek FSH düzeyine göre hasta seçilen bir çalışmanın sonuçları bizim çalışmayı destekler niteliktedir(tablo 3). Diğer taraftan, bizim sonuçların değerlendirilmesinde hasta seçim kriterleri net bir şekilde akılda tutulmalı ve çıkarımlar bizim çalışmamızdaki spesifik popülasyona göre yapılmalıdır.

Dördüncü olarak kör bir çalışma değildi. Fakat bu potansiyel biasın etkisi küçüktür çünkü finanse eden kaynak tedavi protokollerine karşı tarafsız idi ve bu nedenle bu durumda plasebonun görece etkisi tartışılır(17). Son olarak, iki grubun bazal karakteristikleri benzer olması çalışmanın iyi bir özelliğidir ve bu da randomizasyonun biasları önlemede etkin olduğunu desteklemektedir. Sadece infertilite süresi farklılık göstermektedir. Fakat lojistik regresyon analizinde bu farklılığın başarı şansını etkilemediği görülmüştür.

SONUÇLAR

Sonuçta, 3.gün serum FSH >12 IU/ml üzerinde olmasına veya daha önce zayıf cevabı olmasına göre zayıf over rezervi tanısı alan IVF ihtiyacı olan kadınlarda klomifen sitrat ile yüksek doz

gonadotropinle kısa protokol arasında belirgin farklılık bulamadık. Klomifen sitratın daha az maliyet gerektiren bir tedavi protokolü olması nedeniyle bu hastalarda tercih edilen bir yöntem olabilir. Fakat , bizim çalışmamızdaki beklenmeyen oranda düşük doğum oranı nedeniyle daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Aslında bu oldukça düşük başarı oranı ve görece olarak düşük örneklem büyüklüğü geçerli bir istatistiksel analize izin vermemektedir. Bununla beraber, bizim popülasyon seçiminde kullandığımız özellikli ve nadir kriterler nedeniyle ekonomik analizler kesin olarak yapılamamıştır.