

**HUONO MUNASARJAVASTE
HEDELMÖITYSHOITOPOTILAILLA**

Suvi-Maria Seppälä

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Tampereen yliopisto

Synnytys- ja naistentautioppi

Joulukuu 2010

Tampereen yliopisto
Lääketieteen laitos
Synnytys- ja naistentautioppi

SUVI-MARIA SEPPÄLÄ: HUONO MUNASARJAVASTE
HEDELMÖITYSHOITOPOTILAILLA

Kirjallinen työ, 21 s.
Ohjaaja: LT Helena Tinkanen

Avainsanat: lapsettomuus, raskaus, stimulaatiomenetelmä, pakastealkio, alkionsiirto, munasolunkeräys

Osalla hedelmöityshoidoissa olevista naisista munasarjat vastaavat tavallista huonommin käytettyyn stimulaatiomenetelmään. Tällöin tuloksena on enintään 5 munasolua. Tämän retrospektiivisen analyysin tarkoituksena oli etsiä hedelmöityshoidon lopputulosta ennustavia tekijöitä huonosti vastaavista munasarjoista kärsivillä ja selvittää, mikä stimulaatiomenetelmä toimisi heillä parhaiten. Aineistona käytettiin potilastietoja 01/2007–06/2009 TAYS:n hedelmöityshoitopoliklinikalla hoidossa olleista naisista, joilla oli ilmennyt huono munasarjavaste. Hoitokiertoja oli aineistossa yhteensä 295.

1–3 munasolua saaneiden ryhmässä oli jatkuvia raskauksia tai synnytyksiä tilastollisesti merkitsevästi vähemmän kuin 4–5 munasolua saaneiden ryhmässä. Pakastealkioiden saaminen oli myös tilastollisesti merkitsevässä yhteydessä jatkuvien raskauksien ja synnytysten suurempaan määrään. Stimulaatiomenetelminä käytettyjen pitkän GnRH-agonistin, lyhyen GnRH-agonistin ja GnRH-antagonistin keskinäiselle paremmuudelle ei kyetty osoittamaan merkitsevää eroa. Myöskään lapsettomuuden syy ei ollut aineistossa merkittävä ennusteellinen tekijä. IVF-menetelmä näytti tässä aineistossa hieman ICSI:ä tehokkaammalta, mutta erolla ei ollut tilastollista merkitsevyyttä. Näyttää siltä, että naisilla, joilla on huono munasarjavaste, raskauden ennuste oli heikompi kuin hedelmöityshoidoissa olevilla keskimäärin, vaikka siirtoon saakka olisi päästykin.

Tutkimuksen perusteella ei voida antaa yleisiä hoitosuosituksia huonosta munasarjavasteesta kärsiville potilaille. Tulokset kuitenkin vahvistavat käsitystä siitä, että riittävä stimuloitujen munasolujen määrä on olennaisen tärkeä hedelmöityshoitojen onnistuneeseen lopputulokseen johtava tekijä. Aiheesta tarvittaisiin lisää tasokkaita tutkimuksia riittävällä otoskoolla.

SISÄLLYS

1 HUONOSTI VASTAAVAT MUNASARJAT	1
1.1 Huonosti vastaavien munasarjojen määritelmä	1
1.2 Huonon munasarjavasteen etiologia	2
1.3 Huonon munasarjavasteen ennustaminen	3
1.4 Huonon munasarjavasteen merkitys	4
2 HOITOVAIHTOEHTOJA HUONOSTI VASTAAVIIN MUNASARJOIHIN	5
2.1 Huonon munasarjavasteen hoitoperiaatteet	5
2.2 Gonadotropiinit	5
2.2.1 Gonadotropiinien annosmäärä	5
2.2.2 Gonadotropiinityypit	6
2.3 Pitkä GnRH-agonisti	7
2.4 Lyhyt GnRH-agonisti	7
2.5 GnRH-antagonisti	8
3 TUTKIMUSMETODI	10
3.1 Aineisto	10
3.2 Menetelmät	11
4 TULOKSET	11
4.1 Stimulaatio- ja keinohedelmöitysmenetelmän vaikutus hoitotulokseen	11
4.2 Munasolujen ja siirrettyjen alkioiden lukumäärän vaikutus raskaustulokseen	13
4.3 Lapsettomuuden syyn ja naisen iän vaikutus hoitotulokseen	14
4.4 Kuinka monelle saatiin pakastealkioita eri solumäärillä ja ennustiko pakastealkioiden saaminen raskaustulosta?	15
5 POHDINTA	15
5.1 Stimulaatio- ja keinohedelmöitysmenetelmät	15
5.2 Munasolumäärä ja alkionsiirrot	17
5.3 Lapsettomuuden syy	18
5.4 Pakastealkiot	18
5.5 Vertailua valikoitumattomaan potilasaineistoon	19
5.6 Yhteenveto	19
LÄHTEET	21

1 HUONOSTI VASTAAVAT MUNASARJAT

1.1 Huonosti vastaavien munasarjojen määritelmä

Koeputkihedelmöitys eli IVF (engl. in vitro fertilization) vaatii onnistuakseen riittävän määrän kierron aikana värväytyneitä ja kypsyneitä munasoluja. Vuonna 1983 kuvattiin ensimmäisen kerran ns. poor responder -ilmiö eli hedelmöityshoidoissa käytettyyn stimulaatiomenetelmään huonosti vastaavat munasarjat. Näillä potilaille havaittiin tavanomaisella stimulaatio-ohjelmalla (150 IU hMG l. human menopausal gonadotrophin) oletettua matalampi estradiolin (E_2) huippupitoisuus alle 300 pg/ml sekä heikentynyt follikkelikasvu, josta seurasi pienempi kerättyjen munasolujen ja siirrettyjen alkioiden määrä. Myös raskausluvut olivat tavallista pienemmät. (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008.)

Huonon munasarjavasteen osuus IVF:ään tähtäävissä stimulaatiohoidoissa on raportoitu olevan 9–26 % (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008). Tarkempien arvioiden tekeminen on kuitenkin vaikeaa, koska potilasryhmälle ei ole olemassa yleistä määritelmää (Ubaldi ym. 2005). Kaksi tärkeintä kriteeriä ovat ovulaation aiheuttavan hCG-piikin (human chorionic gonadotrophin) antopäivään mennessä kehittyneiden dominanttien follikkelien määrä sekä kerätyksi saatujen munasolujen määrä standardiannoksisen stimulaation jälkeen. Useimmat tutkijat ovat käyttäneet raja-arvoina enintään 3 tai enintään 5 solua. Huippuestradiolipitoisuutta alle 300–500 pg/ml on myös pidetty huonon munasarjavasteen merkinä, samoin kuin E_2 -pitoisuutta alle 100 pg/ml viidentenä päivänä kierron alusta. (Tarlazis ym. 2003.) Monet tutkijat ovat pitäneet kriteerinä myös käytetyn gonadotropiinihoidon suurentunutta annosta ja kestoa verrattuna saavutettuun vasteeseen (Ubaldi ym. 2005). Myös kolmantena kierron päivänä mitattua kohonnutta FSH-pitoisuutta (follikkelia stimuloiva hormoni) vähintään 7–15 mIU/ml on pidetty merkittävänä (Tarlazis ym. 2003). Eräs varsin looginen

määritelmä huonolle munasarjavasteelle on vähintään yksi peruuntunut IVF-hoitokierto (Ubaldi ym. 2005).

1.2 Huonon munasarjavasteen etiologia

Poor response -ilmiö liittyy siihen, että sopivassa rekrytointivaiheessa olevia munarakkuloita on vähän tai ne eivät reagoi gonadotropiineihin. Huonon munasarjavasteen etiologiasta on esitetty runsaasti teorioita. Pääasiallinen tekijä näyttäisi olevan munasarjojen vanheneminen, josta seuraa pienentynyt munasolureservi. (Tarlazis ym. 2003.) Naisen ollessa nelissäkymmenissä tai esim. tupakoidessa heikko vaste ei ole niin suuri yllätys kuin nuorilla tupakoimattomilla naisilla, joilla voisi olettaa olevan normaali munasolureservi, mutta jotka siitä huolimatta vastaavat huonosti gonadotropiinistimulaatioon. Todennäköisesti näillä naisilla on epäsuhtaa kronologisen iän ja munasarjojen biologisen iän välillä. Munarakkuloiden ja niiden tuottaman inhibiinin vähentyessä aivolisäkkeen tuottaman FSH:n pitoisuus kohoaa, minkä stimuloimana munarakkuloiden kehitys nopeutuu ja follikulaarivaihe jää lyhyeksi. (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008.)

FSH-reseptoreissa ilmenee monimuotoisuutta, mistä seuraa, että jotkut potilaat tarvitsevat suuremman FSH-konsentraation stimulaation aikaansaamiseksi. Tämä ei todennäköisesti liity ikääntymiseen. (Ubuldi ym. 2005.) Myös molekyyllitason signaalinkuljetuksessa voi olla poikkeavuuksia (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008). Huonoon munasarjavasteeseen on lisäksi liitetty munasarjavasta-aineiden esiintyminen, vähentynyt aromataasiaktiivisuus, Doppler-ultraäänellä todennettu vähentynyt verenkierto sekä alentunut kiertävän GnSAF:n (surge-attenuating gonadotrophin factor) bioaktiivisuus. Myös lihavuutta ja tekijöitä, jotka ovat suoranaisesti vaurioittaneet munasarjoja, kuten sytostaatti- ja sädehoitoa, lantion alueen kirurgiaa ja tulehduksia, munanjohdinsairauksia, vaikeaa endometrioosia sekä runsasta tupakointia, voidaan pitää tärkeinä osatekijöinä. (Ubaldi ym. 2005.)

1.3 Huonon munasarjavasteen ennustaminen

Huonon munasarjavasteen ennustamiseksi on yritetty löytää markkereita. Tavoitteena olisi tunnistaa potilasryhmä jo ennen IVF-hoitoihin ryhtymistä, jolloin voitaisiin valita sopivin stimulaatiomenetelmä jo heti alussa. (Loutradis ym. 2003.) Täydellistä testiä ei kuitenkaan ole vielä onnistuttu luomaan, ja paras testi onkin edelleen munasarjojen vaste itse gonadotropiinistimulaatiolle (Ubaldi ym. 2005). Munasarjojen vastetta ei pystytä etukäteen tutkimaan, vaan ainoastaan munasolureserviä on mahdollista arvioida. Keskeisimpinä ennustetekijöinä on pidetty munasolujen reserviä kuvaavia kierron päivinä 2–3 seerumista mitattua korkeaa FSH-pitoisuutta (yli 12 tai yli 15 mIU/ml), korkeaa E₂-pitoisuutta (yli 30 tai yli 75 pg/ml) sekä alentunutta inhibiini B -pitoisuutta (alle 45 pg/ml). (Tarlazis ym. 2003.) Tiedetään kuitenkin myös, että kiertojen välillä on vaihtelua, jolloin kertaalleen mitattu normaaliarvo ei sulje pois alentuneen munasolureservin mahdollisuutta. Seerumin antimüllerian-hormonipitoisuus (AMH) sen sijaan ei riipu kiertojen välisestä vaihtelusta ja on mitattavissa missä tahansa vaiheessa kiertoa. (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008.) Lisäksi näyttää siltä, että muutokset AMH:ssa tapahtuvat aiemmin kuin muissa munasarjojen ikääntymistä kuvaavissa markkereissa (Tarlazis ym. 2003). Testin käyttöönottoa on kuitenkin toistaiseksi rajoittanut korkea hinta (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008).

Myös ultraäänellä on pyritty arvioimaan munasolureservin määrää. Antraalifollikkelien alentuneen määrän on raportoitu olevan tarkempi huonon munasarjavasteen ennusteellinen tekijä kuin naisen ikä tai muut endokriiniset markerit. Ennustettavuus parani entisestään, kun mukaan liitettiin kolmantena päivänä mitattu inhibiini B- ja FSH-määritykset. Vähentynyt kiertävän GnSAF:n tuotanto ja bioaktiivisuus on myös yhdistetty huonoon munasarjavasteeseen. (Ubaldi ym. 2005.)

1.4 Huonon munasarjavasteen merkitys

IVF-hoitotulokset ovat paremmat kuin koskaan, mutta tarvittavan follikkelimäärän stimuloiminen huonosta munasarjavasteesta kärsiville naisille voi olla haaste (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008). IVF ja ICSI (intracytoplasmic sperm injection) ovat kalliita menetelmiä, jotka aiheuttavat potilaille paljon stressiä (Loutradis ym. 2003). Kustannukset riippuvat pitkälti käytettyjen gonadotropiinien määrästä, millä on korostunut merkitys juuri poor responder -potilaille. Lisääntyneet kustannukset ja pidentynyt hoidon kesto yhdessä tyypillisten kiertojen peruuntumisten kanssa ovat perinteisesti olleet ongelma näiden potilaiden IVF-hoidoissa. (Akman ym. 2001.)

Hoitoihin ryhtyville pariskunnille olisi tärkeää pystyä kertomaan hedelmöitymisen todennäköisyydestä ja odotettavissa olevista tuloksista jo etukäteen, jolloin hoitopäätösten tekeminen olisi helpompaa (Loutradis ym. 2003). Huonosta munasarjavasteesta kärsivän raskaus voi olla ongelmallinen saattaa alkuun, mutta raskauden jo alettua ei näyttäisi varhaisten kliinisten raskauksien keskenmenoriskissä olevan merkittävää eroa verrattuna normaalisti vastaaviin saman ikäryhmän potilaisiin (Kumbak ym. 2009).

Huono munasarjavaste on myös tulevaisuuden ongelma, sillä naisten siirtäessä lastenhankintaa myöhemmäksi hedelmöityshoitoihin hakeutuvien potilaiden määrä kasvaa. Iäkkäämmillä potilailla huono munasarjavastekin on yleisempää. (Akman ym. 2001.)

2 HOITOVAIHTOEHTOJA HUONOSTI VASTAAVIIN MUNASARJOIHIN

2.1 Huonon munasarjavasteen hoitoperiaatteet

Lukuisissa tutkimuksissa on pyritty osoittamaan ihanteellinen stimulaatiomenetelmä huonosti tavanomaiselle gonadotropiinihoidolle vastaaville munasarjoille, mutta asiasta ei ole päästy yksimielisyyteen. Potilasryhmällä on joitakin yhteisiä piirteitä, joihin hoitomenetelmän tulisi vastata. Esim. hoitokiertojen peruuntuminen on yleistä, mikä useimmiten johtuu liian varhaisesta LH-piikistä (luteinisoiva hormoni). Lisäksi munasarjat ovat alttiita liian voimakkaalle varhaisen follikulaarivaiheen suppressiolle GnRH-analogihoidon (gonadotropin-releasing hormone) yhteydessä. Nämä seikat ovat saaneet tutkijat kokeilemaan erilaisia hoitovaihtoehtoja mm. lyhyemmillä hoitokaavioilla, alemmilla GnRH-annoksilla sekä GnRH-antagonisteilla. (Akman ym. 2001.) Mikään hoitoprotokolla ei ole kuitenkaan vakiinnuttanut paikkaansa, ja menetelmästä riippumatta tulokset ovat olleet aina huonommat kuin normaaliverrokeilla (Ubaldi ym. 2005).

2.2 Gonadotropiinit

2.2.1 Gonadotropiinien annosmäärä

Gonadotropiinihoidolla stimuloidaan munasarjoja niin, että ne tuottavat hoitosyklissä useamman munasolun kerrallaan. Tavoite on sitä kautta saada aikaan useita laadukkaita alkioita, joista tavallisesti yksi tai kaksi siirretään kohtuun ja loput pakastetaan

myöhempää käyttöä varten. Huonosti tavanomaiseen gonadotropiinistimulaatioon vastaavaa potilasta tuntuisi loogiselta hoitaa suuremmilla gonadotropiiniannoksilla. Potilaat ovatkin saaneet tyypillisesti korotettua annosta 300–450 IU/pv. Katsauksen mukaan näyttäisi kuitenkin gonadotropiinien päiväannoksen nostaminen korkeammaksi kuin 300 IU olevan tehotonta. Poor responder -potilailla on havaittu muuta väestöä useammin esiintyvän tietyn FSH-reseptorigenotyypin, jolloin reseptori vaatii normaalia suuremman gonadotropiiniannoksen. Toisaalta FSH-reseptorin ekspressio munasarjoissa voi olla vähentynyt, jolloin gonadotropiiniannoksen nosto ei paranna vastetta. (Loutradis, Vomvolaki, Drakakis 2008.)

2.2.2 Gonadotropiinityypit

Yleisimmin käytössä olevat gonadotropiinityypit ovat geeniteknologisella menetelmällä valmistettu rFSH (recombinant FSH) sekä postmenopausaalisten naisten virtsasta eristetty hMG (human menopausal gonadotropin), joka sisältää sekä FSH:ta että LH:ta (Nyboe Andersen 2008). rFSH:sta odotettiin sen ilmestyessä paljon, ja aluksi pienten tutkimusten tulokset olivatkin lupaavia sekä munasolujen määrän ja laadun suhteen että alkioiden laadun ja käynnistyneiden raskauksien suhteen (Loutradis ym. 2003). Myöhemmät tutkimukset eivät kuitenkaan ole kyenneet osoittamaan kliinisesti merkittävää rFSH:n paremmuutta (Loutradis, Vomvolaki, Drakakis 2008). hMG:stä on kehitetty myös puhdistettu muoto HP-hMG (highly purified), jossa hMG:llä esiintyvät sivuvaikutukset ja LH-aktiivisuus ovat vähäisemmät (Nyboe Andersen 2008). Kahden meta-analyysin perusteella on mahdollista, että HP-hMG olisi jopa rFSH:ta tehokkaampi, kun päätetapahtumana oli elävänä syntyneiden lasten määrä (Nyboe Andersen 2008).

2.3 Pitkä GnRH-agonisti

GnRH-agonisti- tai -antagonistihoidolla voidaan estää munasolujen kypsyminen ja munarakkuloiden puhkeaminen ennen keräyshetkeä ja näin helpottaa hoidon ajoitusta. Pitkässä hoitokaavassa GnRH-agonisti aloitetaan keskiluteaalivaiheessa tai 17. päivänä yhdistelmäehkäisyvalmistekiertoa. Down-regulaation tapahduttua rinnalle aloitetaan gonadotropiini. Down-regulaation tapahtuminen varmennetaan ultraäänitutkimuksella, jossa nähdään ohut endometrium ja munasarjojen follikkelien kasvun puuttuminen. Down-regulaation merkinä E₂-konsentraatio putoaa alle 200 pmol/l. (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008).

Normaalin munasarjavasteen omaavilla potilailla gonadotropiinin ja GnRH-analogin yhdistäminen parantaa hoitokierron tuloksia joka suhteessa johtaen suurempiin raskauslukuihin. Huonon munasarjavasteen kohdalla GnRH-agonistin hyöty ei ole yhtä yksiselitteinen, sillä tuloksena saattaa olla munasarjojen liiallinen suppressio ja huono follikkelivaste. Vaihtoehtoja perinteiselle pitkälle GnRH-agonisti-hoitokaavalle ovat tällöin annoksen pienentäminen tai hoidon keston lyhentäminen, jolloin tavoitteena on down-regulaatio, mutta ilman liiallista munasarjasuppressiota. (Ubalde ym. 2005)

2.4 Lyhyt GnRH-agonisti

Lyhyissä menetelmissä GnRH-agonisti aloitetaan varhaisessa follikulaarivaiheessa ja gonadotropiinistimulaatio liitetään mukaan lähes välittömästi. Ainakin teoriassa munasarjasuppression pitäisi olla tällöin vähäisempää. Toiseksi GnRH-reseptorien stimulaatiosta seuraa endogeenisten gonadotropiinien erityksen lisääntyminen, joka voimistaa eksogeenisten gonadotropiinien vaikutusta. On ajateltu, että vähentämällä GnRH-agonistiannosta voitaisiin munasarjasuppressiota vähentää entisestään ja saavuttaa parempi vaste gonadotropiineille. (Tarlatis ym. 2003.) Toisaalta perinteiseen lyhyeen hoitokaavaan liittyy ei-toivottuja vaikutuksia, kuten androgeenien ja

progesteronin liiallinen vapautuminen, joista seurauksena munasolujen laatu heikkenee ja raskausluvut jäävät pitkää hoitokaaviota alemmiksi. Näitäkin seikkoja on pyritty korjaamaan erilaisilla mini- ja mikroannoshoitokaavioilla, mutta pienimmästä riittävästä annoksesta ei ole vakiintunutta käytäntöä. (Ubaldi ym. 2008.)

Lyhyen GnRH-agonistihoidon tehokkuudesta ei ole olemassa paljonkaan asianmukaisia prospektiivisiä randomoituja kontrolloituja tutkimuksia, joissa verrattaisiin lyhyttä ja pitkää GnRH-agonistia toisiinsa (Ubaldi ym. 2005). Eräässä randomoidussa kontrolloidussa kokeessa kuitenkin verrattiin kliinisiä raskauslukuja näiden kahden ryhmän välillä poor responder -potilailla. Raskausluvut olivat suurempia pitkän GnRH-agonistin ryhmässä, mutta eivät merkitsevästi. Stimulaation kestolle ja gonadotropiiniannokselle ei myöskään saatu merkitsevää eroa. Toisaalta pitkää hoitokaavaa käyttäen saavutettiin suurempi munasolumäärä. (Kyrou ym. 2009.)

2.5 GnRH-antagonisti

GnRH-antagonistihoidon tavoitteena on estää liian aikainen LH-tason nousu. Lisäksi pyritään kehittyvien munasolujen maksimaaliseen hyödyntämiseen, kun GnRH-agonistien munasarjoja suppressoiva vaikutus jää mahdollisimman vähäiseksi. (Tarlazis ym. 2003.) Ovarioita stimuloidaan gonadotropiineilla, ja mukaan liitetään GnRH-antagonisti vasta myöhäisessä follikulaarivaiheessa. Siten saadaan aikaan toivottu LH-piikin estyminen ilman suppressiota aikaisessa follikulaarivaiheessa, joka on juuri se kriittinen kohta hoitokierrossa huonosta munasarjavasteesta kärsivien kohdalla. (Akman ym. 2001.) GnRH-antagonistiprotokollan teoreettisia etuja ovat stimulaation lyhyt kesto, gonadotropiiniannosten vähyys ja hormonaalisten sivuvaikutusten sekä kystamuodostusriskin puuttuminen. Kun munasarjoja ei ole suppressoitu, tarjoutuu lisäksi mahdollisuus selvittää rekrytoitavissa olevien antraalifollikkelien määrä jo ennen kuin päätetään, aloitetaanko gonadotropiinistimulaatio vai ei. (Loutradis, Vomvolaki, Drakakis 2008.)

Erään randomoidun tutkimuksen mukaan jatkuvien raskauksien lukumäärällä ei ollut eroa verrattaessa GnRH-antagonistiprotokollaa perinteiseen pitkään GnRH-agonistiin. Kuitenkin merkitsevää eroa saatiin tarvittavien gonadotropiinien määrässä ja stimulaation kestossa, jotka kumpikin olivat vähäisemmät antagonistiryhmässä. Munasolumäärä oli suurempi niin ikään antagonistiryhmällä. (Kyrou ym. 2009.) Kirjallisuudessa esitetyt tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia (Ubaldi ym. 2005).

Kun lyhyttä GnRH-agonistia ja -antagonistia verrattiin toisiinsa kolmessa randomoidussa kokeessa, eivät kliinisten raskauksien lukumäärät eronneet merkitsevästi toisistaan. Stimulaation kesto ja käytetty gonadotropiinimäärä olivat myös toisiaan vastaavat. Kuitenkin agonistiryhmäläisille saatiin enemmän munasoluja kuin antagonistiryhmäläisille. (Kyrou ym. 2009.)

Olipa kyseessä pitkä GnRH-agonisti, lyhyt agonisti tai antagonisti, on tämänhetkisen tutkimustiedon valossa vielä miltei mahdotonta antaa luotettavia hoitosuosituksia huonosta munasarjavasteesta kärsiville potilaille. Lisää laadukkaita kontrolloituja tutkimuksia tarvitaan edelleen. (Loutradis, Vomvolaki, Drakakis 2008.) Vaikuttaa kuitenkin siltä, että olipa stimulaatiomenetelmä mikä hyvänsä edellä mainituista, eivät poor responderit kykene saavuttamaan yhtä hyviä raskauslukuja kuin vastaavalla menetelmällä stimuloitujen naisten, joilla on normaali munasarjavaste. (Vollenhoven, Osianlis, Catt 2008).

3 TUTKIMUSMETODI

3.1 Aineisto

Tämän tutkimuksen aineisto käsittää aikavälillä 01/2007–06/2009 Tampereen yliopistollisen sairaalan naistentautien klinikassa koeputkihedelmöityshoidoissa olleiden naisten tietoja. Tiedot on kerätty potilasasiakirjoista. Aineisto sisältää mainitulta aikaväliltä kaikki ne hedelmöityshoitokierrot, joissa tuloksena on saatu enintään 5 munasolua. Yhteensä tällaisia huonon munasarjavasteen hoitokiertoja oli 295. Osa potilaista esiintyy aineistossa useamman kerran eri hoitokertojen kohdalla. Tutkimuksessa ei ole tarkoitus käsitellä yksittäisiä potilaita vaan jokaista hoitokiertoa itsenäisenä tapauksena.

Potilaat olivat hoitohetkellä 23–41-vuotiaita, ja keski-ikä oli 33 vuotta. 189 hoitokierrossa lapsettomuuden syy oli primaarinen (ei lapsia) ja 106 tapauksessa sekundaarinen (lapsia jo ennestään). 119 tapauksessa stimulaatiomenetelmänä käytettiin pitkää GnRH-agonistia, 5 tapauksessa lyhyttä GnRH-agonistia ja 170 tapauksessa menetelmä oli GnRH-antagonisti. Tieto käytetystä stimulaatiomenetelmästä puuttui 1 potilaalta. 5 munasolua saavutettiin 87 (29,5 %) tapauksessa, 4 munasolua 61 (20,7 %) tapauksessa, 3 munasolua 58 (19,7 %) tapauksessa, 2 munasolua 43 (14,6 %) tapauksessa ja 1 munasolu 26 (8,8 %) tapauksessa. 20 (6,8 %) hoitokierrolla ei saatu stimuloitua yhtään munasolua. 232 (82,0 %) hoitokiertoa päättyi joko keskenmenoon, kohdunulkoiseen raskauteen tai raskaus ei alkanut lainkaan. 51 (18,0 %) tapauksessa hoito johti synnytykseen tai jatkuvaan raskauteen, jonka lopputuloksesta ei vielä aineistonkeruuhetkellä ollut tietoa. 12 potilaalla ei ollut lainkaan tietoa siitä, johtiko hoito raskauteen vai ei. Muita aineistosta puuttuvia tietoja olivat hoidon tyyppi (IVF, ICSI), joka puuttui 2 potilaalta, siirrettyjen alkioiden lukumäärä, joka puuttui 1 potilaalta sekä pakastealkioiden lukumäärä, josta ei ollut tietoa 3 potilaalla.

3.2 Menetelmät

Kyseessä on retrospektiivinen kuvaileva analyysi, jonka tarkoituksena oli etsiä ennustetekijöitä, jotka vaikuttavat huonosti vastaavista munasarjoista kärsivien naisten hedelmöityshoitojen lopputulokseen. Aineistossa ei ole kontrolliryhmää.

Aineiston tilastollinen käsittely tehtiin SPSS Statistics 17.0 -ohjelmalla. Analysoinnissa käytettiin ryhmittäisiä tunnuslukuja, keskiarvon luottamusvälejä ja ristiintaulukointia. Kvalitatiivisten muuttujien kohdalla käytettiin soveltuvin osin X^2 -testisuureta, jolloin tilastollisen merkitsevyyden rajana pidettiin p-arvoa korkeintaan 0,05.

4 TULOKSET

4.1 Stimulaatio- ja keinohedelmöitysmenetelmän vaikutus hoitotulokseen

Verrattaessa eri stimulaatiomenetelmien vaikutusta raskaustulokseen analyysissä oli mukana yhteensä 282 hoitokiertoa, sillä pois jätettiin 12 tapausta, joissa puuttui tieto raskaustuloksesta sekä 1 tapaus, jossa puuttui tieto käytetystä stimulaatiomenetelmästä. 5 analysoidussa kierrossa noudatettiin lyhyttä GnRH-agonisti-stimulaatioprotokollaa. Jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen saakka eteni 1 potilas eli 20 %. Pitkä GnRH-agonisti oli käytössä 115 hoitokierrossa. Näistä potilaista 20 %:lle hoidosta seurasi jatkuva raskaus tai synnytys. GnRH-antagonistia käytettiin 162 hoitokierrossa. 16,7 % stimuloituista potilaista saavutti jatkuvan raskauden tai synnytyksen.

Stimulaatiomenetelmän vaikutus hoidon lopputulokseen ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Lyhyellä agonistilla stimuloituista 40,0 % sai 0–3 munasolua ja 60,0 % 4–5 munasolua. Pitkällä agonistilla vastaavat luvut olivat 43,7 % ja 56,3 % ja antagonistilla puolestaan 54,1 % ja 45,9 %. Tilastollista merkitsevyyttä ei tässäkään tapauksessa kyetty osoittamaan, mutta pitkää agonistia ja antagonistia toisiinsa verrattaessa ero läheni tilastollisen merkitsevyyden rajaa ($p = 0,081$).

5 munasolua saaneiden naisten ryhmässä antagonistiprotokollan mukaan stimuloituista 22 % sai jatkuvan raskauden tai synnytti. Vastaava luku pitkää agonistia käytettäessä oli 37 %. Pienempien solumäärien ryhmässä osuudet muuttuivat siten, että 2 munasolua saaneilla antagonistilla tuotti jatkuvan raskauden tai synnytyksen 23 %:ssa alkionsiirroista, kun taas pitkän agonistin käyttö johti samaan vain 11 %:ssa. Antagonistin ja pitkän agonistin tehokkuuseroille ei kyetty osoittamaan tilastollista merkitsevyyttä, vaikka tulokset analysoitiin saavutetun solumäärän mukaan ryhmiteltyinä. Analyyseissä olivat mukana vain sellaiset hoitokierrot, joista tiedettiin sekä hoidon lopputulos, siirrettyjen alkioden määrä että käytetty stimulaatiomenetelmä. Tällaisia kiertoja oli yhteensä 261. (taulukko 1.)

Taulukko 1. Hedelmöityshoitojen lopputulokset eri munasolumäärillä

munasoluja	n	siirrot	raskauksia	PR/ET	PR/ET 2ET	PR/ET 1ET	PR/OPU antagonisti	PR/OPU pitkä agonisti	PR/OPU lyhyt agonisti
5ms	83	82	25	30 %	27 %	35 %	22 %	37 %	100 %
4ms	60	53	10	19 %	20 %	18 %	17 %	17 %	0 %
3ms	52	43	8	19 %	20 %	17 %	21 %	9 %	0 %
2ms	41	33	7	21 %	17 %	24 %	23 %	11 %	
1ms	25	17	1	6 %		6 %	0 %	0 %	5 %

PR/ET: raskauksia alkion siirtoa kohti

PR/OPU: raskauksia munasolunkeräyskertaa kohti

Tässä aineistossa IVF näytti johtavan jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen useammin kuin ICSI. Prosentit olivat vastaavasti 20,3 % ja 15,7 %. Erolle ei kuitenkaan pystytty osoittamaan tilastollista merkitsevyyttä.

4.2 Munasolujen ja siirrettyjen alkioden lukumäärän vaikutus raskaustulokseen

Potilaat, joille ei onnistuttu stimuloimaan yhtään munasolua, eivät luonnollisesti voineet myöskään tulla raskaaksi. Ne kierrot, joissa soluja saatiin stimuloitua, jaettiin hoitotulosten tarkastelemiseksi kahteen ryhmään munasolumäärän perusteella.

Ryhmästä, jossa munasoluja saatiin 1–3 kpl, analysoitiin 120 hoitokiertoa. Raskaustieto puuttui 7 kierrosta, jotka jätettiin sen vuoksi pois analyysistä. 86,7 % ei tullut lainkaan raskaaksi tai sai keskenmenon, 13,3 % puolestaan päätyi jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen. 4–5 munasolua saaneiden ryhmästä analysoitiin 143 kiertoa. 5 kierrossa puuttui tieto raskaustuloksesta, joten ne jätettiin pois. 75,5 % päättyi ilman raskautta tai keskenmenoon, kun vastaavasti 24,5 % sai jatkuvan raskauden tai synnytti. 4–5 munasolun ryhmässä päästiin siis useammin jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen kuin 1–3 munasolun ryhmässä. Ero oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,023$).

Raskauden lopputulos tiedettiin 127 sellaisessa hoitokierrossa, jossa siirrettiin kohtuun 1 alkio. Tieto puuttui 8 kierrosta, jotka jätettiin pois analyysistä. 78,0 % päättyi joko raskaudettomuuteen tai keskenmenoon ja 22,0 % jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen. Toisesta ryhmästä, jossa kohtuun siirrettiin kerralla 2 alkioita, analysoitiin 102 hoitokiertoa. Pois jätettiin 4 kiertoa puuttuvan raskaustiedon vuoksi. Vastaavat raskaustulokset 2 siirretyn alkion ryhmässä olivat 77,5 % ja 22,5 %. Hoidon lopputuloksella ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kahden ryhmän välillä.

4.3 Lapsettomuuden syyn ja naisen iän vaikutus hoitotulokseen

Primaarisen lapsettomuuden ryhmästä analysoitiin 183 hoitokiertoa ja hylättiin 6 kiertoa puuttuvan raskaustiedon vuoksi. Analysoiduista kierroista 18,6 % päättyi jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen, ja 81,4 % hoidetuista jäi ilman raskautta tai sai keskenmenon. Sekundaarisen lapsettomuuden ryhmästä analysoitiin 100 kiertoa ja pois jätettiin niin ikään 6 kiertoa puuttuvan raskaustiedon takia. Vastaavat raskausluvut tässä ryhmässä olivat 17,0 % ja 83,0 %. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Eniten munasoluja saatiin stimuloitua munasolun irtoamishäiriöstä kärsiville; 73,3 % onnistui saamaan 4–5 munasolua, loput vähemmän. 4–5 munasolua saatiin niin ikään 50,6 %:lle miehestä johtuvassa lapsettomuudessa, 46,0 %:lle endometriosissa, 45,0 %:lle selittämättömässä lapsettomuudessa ja 37,5 %:lle munanjohdinperäisessä lapsettomuudessa. Mikäli lapsettomuudelle oli tiedossa useita edellä mainittuja syitä, 4–5 munasolua saatiin 55,6 %:lle tämän ryhmän potilaista.

Huonoimmat raskausluvut saatiin munanjohdinperäisestä lapsettomuudesta kärsiville; vain 12,5 % pääsi jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen asti. Selittämätön lapsettomuuden syy johti samaan 15,6 %:lla, endometrioosi 16,9 %:lla ja miehestä johtuva lapsettomuus 18,4 %:lla. Parhaat tulokset saatiin munasolun irtoamishäiriössä 31,0 %:lla. Jos lapsettomuudelle oli useita syitä, raskauteen tai synnytykseen johti 15,4 % hoitokierroista. Lapsettomuuden syy ei ennustanut hoidon lopputulosta tilastollisesti merkitsevällä tavalla.

Niiden hoidettujen naisten, jotka eivät onnistuneet tulemaan raskaaksi tai saivat keskenmenon, keski-ikä oli 33,19 vuotta. Vastaavasti jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen päässeiden keski-ikä oli 31,90 vuotta. Kun tarkasteltiin ikien keskiarvojen 95 %:n luottamusvälejä, ei erolle voitu osoittaa tilastollista merkitsevyyttä.

4.4 Kuinka monelle saatiin pakastealkioita eri solumäärillä ja ennustiko pakastealkioiden saaminen raskaustulosta?

Seuraavassa analyysissä käsiteltiin sellaisia hoitokiertoja, joissa saatiin vähintään yksi munasolu ja joista tiedettiin hoidon lopputulos ja pakastealkioiden määrä. 1–3 munasolua saaneiden hoidettujen joukossa 93,3 % jäi kokonaan ilman pakastealkioita, ja vain 6,7 %:lle saatiin pakkaseen yksi tai useampi pakastealkio myöhempien hoitojen varalle. Jos taas munasoluja oli alun perin saatu stimuloitua 4–5, ilman pakastealkioita jäi vain 66,9 % ja 33,1 % sai vähintään yhden alkion pakkaseen. Ero kahden luokan välillä oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,000$).

Pakastealkioita saaneiden hoidot johtivat todennäköisemmin jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen (30,9 %) kuin niiden, jotka eivät saaneet pakastealkioita (16,5 %). Yhteys oli tilastollisesti merkitsevä ($p = 0,017$).

5 POHDINTA

5.1 Stimulaatio- ja keinohedelmöitysmenetelmät

Kuten jo aikaisemmin on mainittu, tutkijoiden ja kliinikoiden keskuudessa ei ole yhteneväistä mielipidettä siitä, mikä olisi huonosta munasarjavasteesta kärsiville naisille optimaalisin stimulaatiomenetelmä. Omassa aineistossani lyhyen GnRH-agonisti-kaavan mukaan hoidettuja oli ainoastaan 5 kpl, joten johtopäätösten tekeminen rajoittuu

lähinnä paremmin edustettujen ryhmien, GnRH-agonistin ja GnRH-antagonistin, vertailuun. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei näiden kahden ryhmän välillä kyetty osoittamaan, olipa päätetapahtumana sitten munasolumäärä tai raskaustulos. Tosin solumäärien suhteen ero oli lähes tilastollisesti merkitsevä pitkän agonistin eduksi, ja suuremmalla aineistolla merkitsevyys olisi mahdollisesti saatu esiin.

Kiinnostavaa on kuitenkin huomata, että stimulaatiomenetelmien tehokkuus näytti riippuvan myös saavutettujen munasolujen määrästä (taulukko 1.). Niillä potilailla, jotka saivat 5 munasolua, antagonistilla hoidetuista 22 % saavutti jatkuvan raskauden tai synnytti. Pitkällä agonistilla vastaava luku oli 37 %. Kun munasoluja oli vain 2, muuttuivat lukemat siten, että antagonistilla todennäköisyys jatkuvalle raskaudelle tai synnytykselle oli 23 %, mutta pitkällä agonistilla enää 11 %. On siis mahdollista, että kaikista huonoimmin stimulaatiohoitoihin vastaavat potilaat voisivat hyötyä GnRH-antagonistin käytöstä enemmän kuin pitkästä agonistista, sillä raskausluvut näyttivät olevan antagonistiryhmässä paremmat. Toisaalta taas pitkän agonistin paremmuus saattaa korostua niissä ryhmissä, jotka vastaavat stimulaatioon herkemmin ja solumäärä on näin ollen suurempi. Otokoko ei kuitenkaan ollut riittävä, jotta löydöksestä olisi voitu vetää tilastollisesti merkitseviä johtopäätöksiä.

Aineistossa IVF-menetelmä näytti olevan hieman tehokkaampi kuin ICSI, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Yleensä ICSI valitaan ennen kaikkea miehestä johtuvassa lapsettomuudessa. Joskus hoitomuoto valitaan kuitenkin vain varmistamaan sitä, että suuremalla todennäköisyydellä päästään alkionsiirtoon, jolloin voi olla, että ICSI valitaan useammin silloin kun munasoluja on vähän, mikä jo itsessään vaikuttaa raskausennusteeseen.

5.2 Munasolumäärä ja alkionsiirrot

Saavutettujen munasolujen määrä näytti ennustavan hoidon lopputulosta siten, että 1–3 munasolua saaneiden ryhmässä oli jatkuvia raskauksia tai synnytyksiä tilastollisesti merkitsevästi vähemmän kuin 4–5 munasolua saaneiden ryhmässä. Vastaavat todennäköisyydet olivat 13,3 % ja 24,5 %. Tulos kuvastaa sitä, kuinka olennaista koko hoidon lopputulokselle on onnistuneen ja oikein valitun stimulaatiomenetelmän seurauksena saatu riittävä munasolumäärä. Poor responderit ovat ongelmallinen ryhmä, sillä jos munasoluja on kovin vähän, on luonnollista, että laadukkaiden alkioden määräkin jää vähäiseksi, puhumattakaan siitä joukosta, jolle ei saada stimuloitua yhtä ainutta munasolua.

Raskaustulokset olivat lähes identtiset riippumatta siitä, siirrettiinkö kohtuun kerralla 1 vai 2 alkiota. Yleensä 2 alkiota siirretään vain sellaisissa tapauksissa, joissa ennusteen tiedetään jo lähtötilanteessa olevan tavallista heikompi. Taustalla voi olla esim. naisen korkea ikä, useampi kuin yksi epäonnistunut hoito tai se, ettei aiemmin ole saatu pakastealkioita. Siten 2 alkion siirto mahdollisesti vain kompensoi huonoa ennustetta.

Onnistuneissa raskauksissa alkion siirtoa kohti näytti olevan laskeva trendi siten, että PR/ET 5 munasolua saaneilla oli 30 %, kun taas 1 munasolun saaneilla ainoastaan 6 %. Mahdollisesti niissä ryhmissä, joissa soluja muutenkin saatiin vähemmän (endometrioosi, munanjohdinperäinen tai selittämätön lapsettomuuden syy), on sellaisia esim. rakenteellisia tekijöitä, jotka heikentävät mahdollisuuksia raskauden loppuunsaattamiselle. Toisaalta on mahdollista, että jos soluja saatiin vähän, saatujen alkioden laatu oli heikompi kuin suuremmilla solumäärillä, jolloin huonommat raskauserot voisivat selittyä siten. Asia vaatisi tarkempia selvittelyjä suuremmilla aineistoilla.

5.3 Lapsettomuuden syy

Kun tutkittiin primaarisen ja sekundaarisen lapsettomuuden vaikutusta hoidon lopputulokseen, ei ryhmien välillä ollut juurikaan eroa. Voidaan pitää jokseenkin yllättävänä, että sekundaarisesta lapsettomuudesta kärsivät eivät menestyneet primaarisia paremmin.

Lapsettomuuden syy ei ennustanut hoidon lopputulosta solumäärän tai raskauslukujen osalta tilastollisesti merkitsevästi. Selvästi parhaat tulokset kummassakin suhteessa saatiin kuitenkin munasolun irtoamishäiriöissä. Heikoimmin menestyivät munanjohdinperäisestä tai selittämättömästä lapsettomuudesta kärsivät sekä endometriosipotilaat. Myöskään naisten iällä ei ollut merkittävää ennusteellista arvoa hoidon lopputuloksen suhteen, vaikka jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen asti johtaneissa hoitokierroissa naiset olivat hieman nuorempia kuin niissä, joissa ei raskaus alkanut lainkaan tai se päättyi keskenmenoon. Varmempien johtopäätösten tekemiseksi tarvittaisiin lisätutkimuksia suuremmilla aineistoilla.

5.4 Pakastealkiot

Pakastealkoiden saaminen näytti tutkimustulosten perusteella olevan merkitsevässä yhteydessä positiiviseen raskaustulokseen. Alkoiden pakastaminen ei millään tavalla itsessään aiheuta menestyksestä raskautta, mutta se on osoitus alkoiden runsaammasta määrästä ja hyvästä laadusta, joka luonnollisesti edesauttaa toivotun lopputuloksen saavuttamisessa. Lisäksi ne naiset, joilta saatiin stimulaatiokierroilla alkio tai useampia pakkaseen, eivät ole mahdollisessa jatkohoidossa niin riippuvaisia stimulaation onnistumisesta, kun raskauden alkuunsaattamiseksi voidaan käyttää jo olemassa olevia alkioita. Odotetusti saatujen munasolujen määrä vaikutti voimakkaasti todennäköisyyteen saada alkioita myös pakkaseen. Kun 1–3 solua saaneiden ryhmässä 6,7 % sai pakastealkioita, 4–5 solua saaneista 33,1 % sai alkioita pakkaseen. Tuloksella

oli tilastollista merkitsevyyttä. Pakastealkioiden saaminen on siis paitsi onnistunutta raskautta ennustava tekijä, niin myös erittäin toivottavaa mahdollisten myöhempien tarpeiden varalle.

5.5 Vertailua valikoitumattomaan potilasaineistoon

Aineiston poor responderit näyttivät menestyvän hedelmöityshoidoissa selvästi huonommin kuin valikoitumaton potilasjoukko. Suomessa vuonna 2008 IVF- tai ICSI-hoidoissa olleista 30 % saavutti kliinisesti todettavissa olevan raskauden ja 22 % jatkuvan raskauden yhtä alkionsiirtokertaa kohti. TAYS:n vastaavat luvut vuodelta 2008 ovat 34 % ja 26 % ja vuodelta 2009 hieman paremmat 37 % ja 31 %. Omassa poor responder -aineistossani jatkuvaan raskauteen tai synnytykseen johti 22 % alkionsiirroista. Tulosta voi verrata edellämainittuihin jatkuvaa raskautta osoittaviin lukuihin. Vaikka alkionsiirtoon päästäisi, on huonosti vastaavista munasarjoista kärsivillä siis kuitenkin huonommat edellytykset jatkuvalle raskaudelle kuin vastaavaa hoitoa saavilla keskimäärin. (STAKES, valtakunnalliset hedelmöityshoitoja koskevat vuositilastot, TAYS Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan hoitotilastot.)

5.6 Yhteenveto

Tässä aineistossa suurempi munasolumäärä ennusti jatkuvaa raskautta tai synnytystä, samoin kuin pakastealkioiden saaminen. Toisaalta niissä hoitokierroissa, joissa saatiin enemmän munasoluja, oli myös pakastealkioiden saaminen todennäköisempää. Stimulaatiomenetelmien paremmuuden välillä ei kyetty osoittamaan tilastollista merkitsevyyttä, ei myöskään siirrettyjen alkioden määrän tai lapsettomuuden syyn yhteydellä hoidon lopputulokseen. Otokoko ei riittänyt eri gonadotropiiniin luotettavaan vertailuun. Tutkimuksen perusteella ei siis voida antaa hoitosuosituksia huonosta munasarjavasteesta kärsiville potilaille. Aiheesta tarvittaisiin lisää tasokkaita tutkimuksia riittävällä otoskolla. Omassa aineistossani johtopäätösten tekoa rajoittaa

osittain tilastollisen voiman vähyys sekä itse tutkimusasetelma, jossa tiedot on kerätty retrospektiivisesti eikä satunnaistamista tai sokkoutusta ole voitu tehdä. Aineistosta ei käy myöskään ilmi, millä perusteella potilaille on alun perin stimulaatiomenetelmät valittu. Osa naisista esiintyy aineistossa useammassa hoitokierrossa, mikä voi aiheuttaa riippuvuutta osaan tuloksista.

LÄHTEET

Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazis N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Human Reproduction* 2001; Vol. 16 No.5: 868-870.

Kumbak B, Ulug U, Erzik B, Akbas H, Bahceci M. Early clinical pregnancy loss rate in poor responder patients does not change compared to age-matched normoresponders. *Fertility and sterility* 2009; Vol.91 No.1: 106-109.

Kyrou D, Kolibianakis EM, Venetis CA. How to improve the propability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility* 2009; Vol. 91 No.3: 749-766

Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, Stefanidis K, Michalas AS. Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 997: 112-119.

Loutradis D, Vomvolaki E, Drakakis P. Poor responder protocols for in-vitro fertilization: options and results. *Current opinion in obstetrics and gynecology* 2008; 20: 374-378.

Marci R, Caserta D, Dolo V ym. GnRH-antagonist in IVF poor-responder patient: results of a randomized trial. *Reproductive BioMedicine Online* www.rbmonline.com/Article/1576 2005; Vol. 11 No.2: 189-193.

Nyboe Andersen A. Accumulating evidence for improved outcomes using hMG versus rFSH preparations in assisted reproduction technology cycles. *European obstetrics and gynaecology* 2008; 3 (1): 30-34.

Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S ym. Management of poor responders in IVF. *Reproductive BioMedicine Online* www.rbmonline.com/Article/1536 2005; Vol.10 No.2: 235-246.

Vollenhoven B, Osianlis T, Catt J. Is there an ideal stimulation regimen for IVF for poor responders and does it change with age? *J Assist Reprod Genet* 2008; 25: 523-529.

STAKES, valtakunnalliset hedelmöityshoitoja koskevat vuositilastot

Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Human Reproduction Update* 2003; Vol.9, No.1: 61-76.

Tampereen yliopistollisen sairaalan Naistentautien ja synnytysten vastualueen Hormoni- ja lapsettomuuspoliklinikan hoitotilastot