

Zayıf Over Yanıtının Yönetimi

Prof. Dr. N.Cem FIÇICIOĞLU
Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. Başkanı
IVF Merkezi Direktörü
Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İstanbul

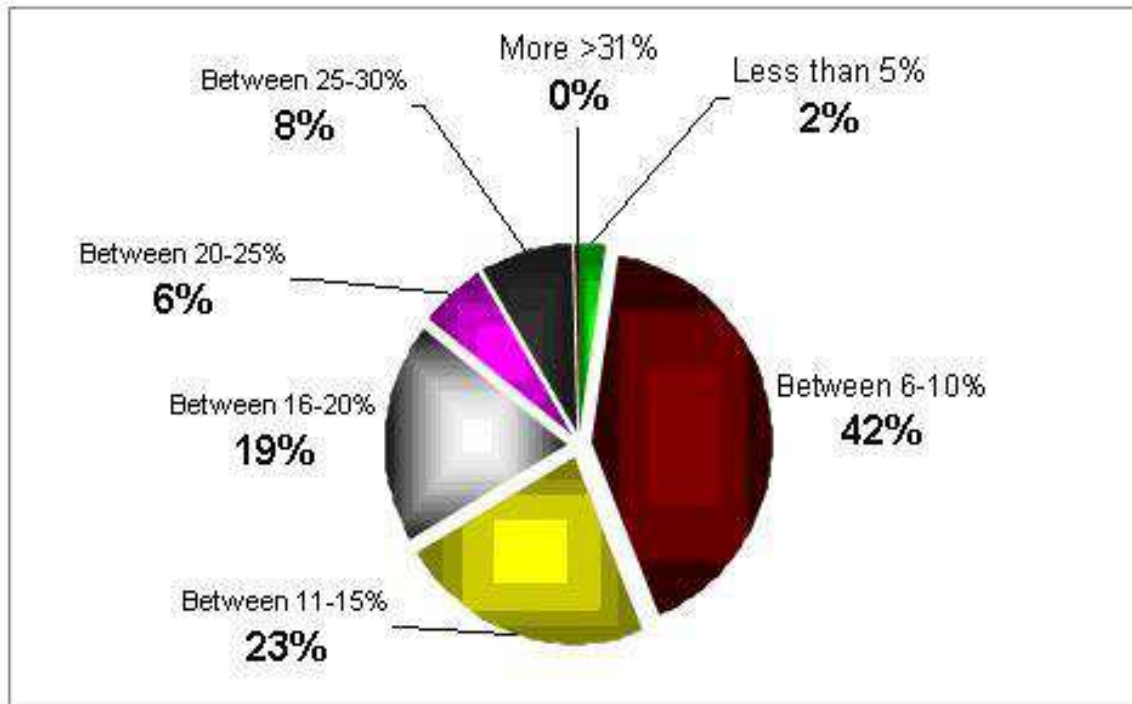


“Zayıf Over Yanıtı”

- Over stimülasyonuna zayıf yanıt; genellikle stimülasyona karşı foliküler yanıtın yeterli olmamasına bağlı elde edilen oosit sayısının az olmasıdır.
 - “Poor responder” tanısı ilk kez 31 yıl önce konuldu. (Garcia et al. Fertil steril, 1983).
- Bu kadınların over yanıtının artırılması için çeşitli tedavi protokolleri önerilmiştir.

- Kliniğinizde “**zayıf over yanıt veren hasta oranı**”?

- Çoğu klinikte oran oldukça yüksektir - **%6 to 15.**



10 yıl içinde insidansta bir değişiklik oldu mu?

- Azaldı %1.6
- **Arttı %67.4**
- Değişiklik Olmadı %31.0

IVF-Worldwide 2010 Survey ;

Poor responders: How to define, diagnose and treat?

Results of 124,700 IVF treatment cycles (196 centres from 45 countries)

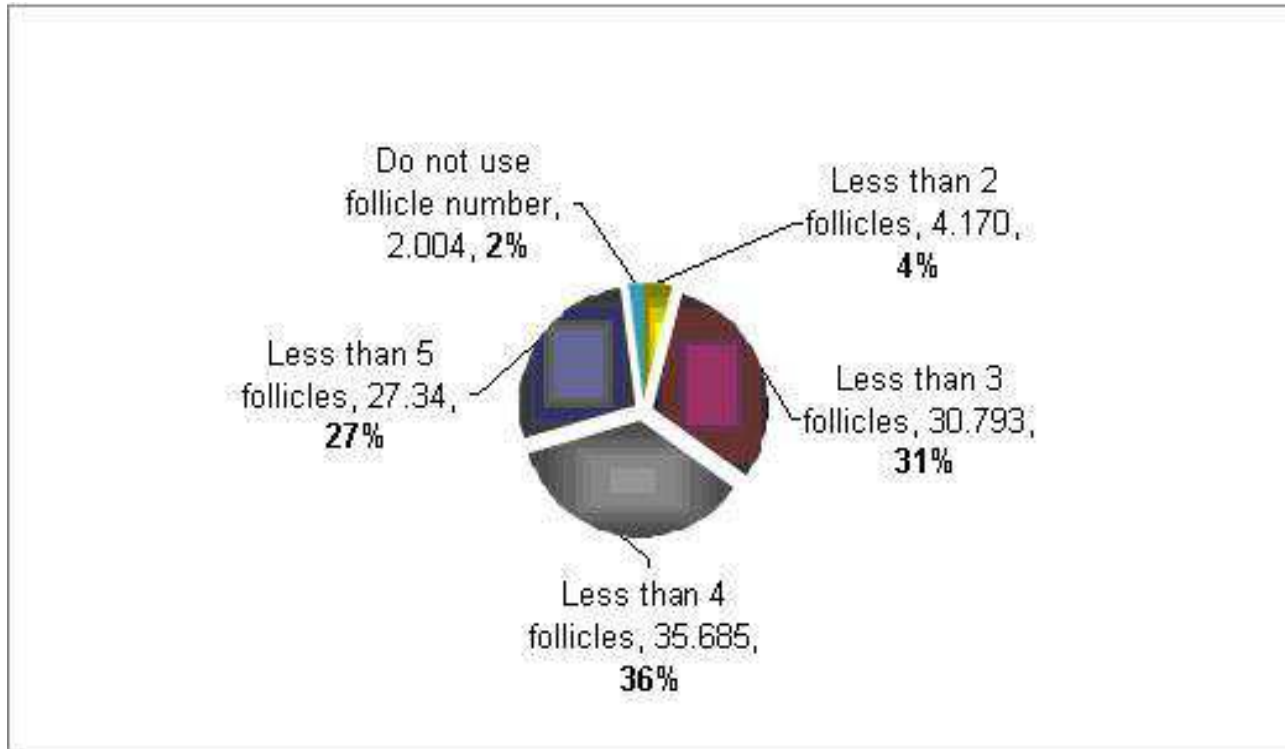
Evrensel olarak kabul edilmiş bir “düşük”, “zayıf”, “kötü” veya yanıtız tanıımı yoktur

- Yanıt; < 3 / 5 folikül (hCG günü)
- Pik E2 < 300-500 pg/ml
- 5. günde <100 pg/ml
- Toplanmış oosit sayısı <3 - < 5,
- Kısa prt., 41 ampul >
- Uzun prt, 47 ampul >
- Yaş <37, veya <70 kg 225 IU/gün...<5 folikül
- Yaş >37, veya >70 kg 300 IU/gün...<5 folikül

Land et al. 1996, Fridstrom et al. 1997, Raga et al. 1999, Chong et al. 1986, Rombauts et al. 1998, Surrey et al. 1998, Gorgy, FertilSteril 2001

IVF- Küresel 2010 Anketi ;
Poor responders: How to define, diagnose and treat?
124,700 IVF tedavi siklus sonuçları (45 ülkeden 195 merkez)

- **Folikül sayısına göre zayıf yanıtı nasıl tanımlarsınız?**



DOR tanımında konsensus gereksinimi

- Tek bir evrensel tanımın olmaması, yapılmış olan çalışmaları mukayese etmeyi zorlaştıran en önemli faktörlerden biridir. Bu nedenle IVF sonucunu geliştirmek için protokol tanımlanması güçleşmektedir.

‘Poor Responder’ları nasıl tahmin edebiliriz?

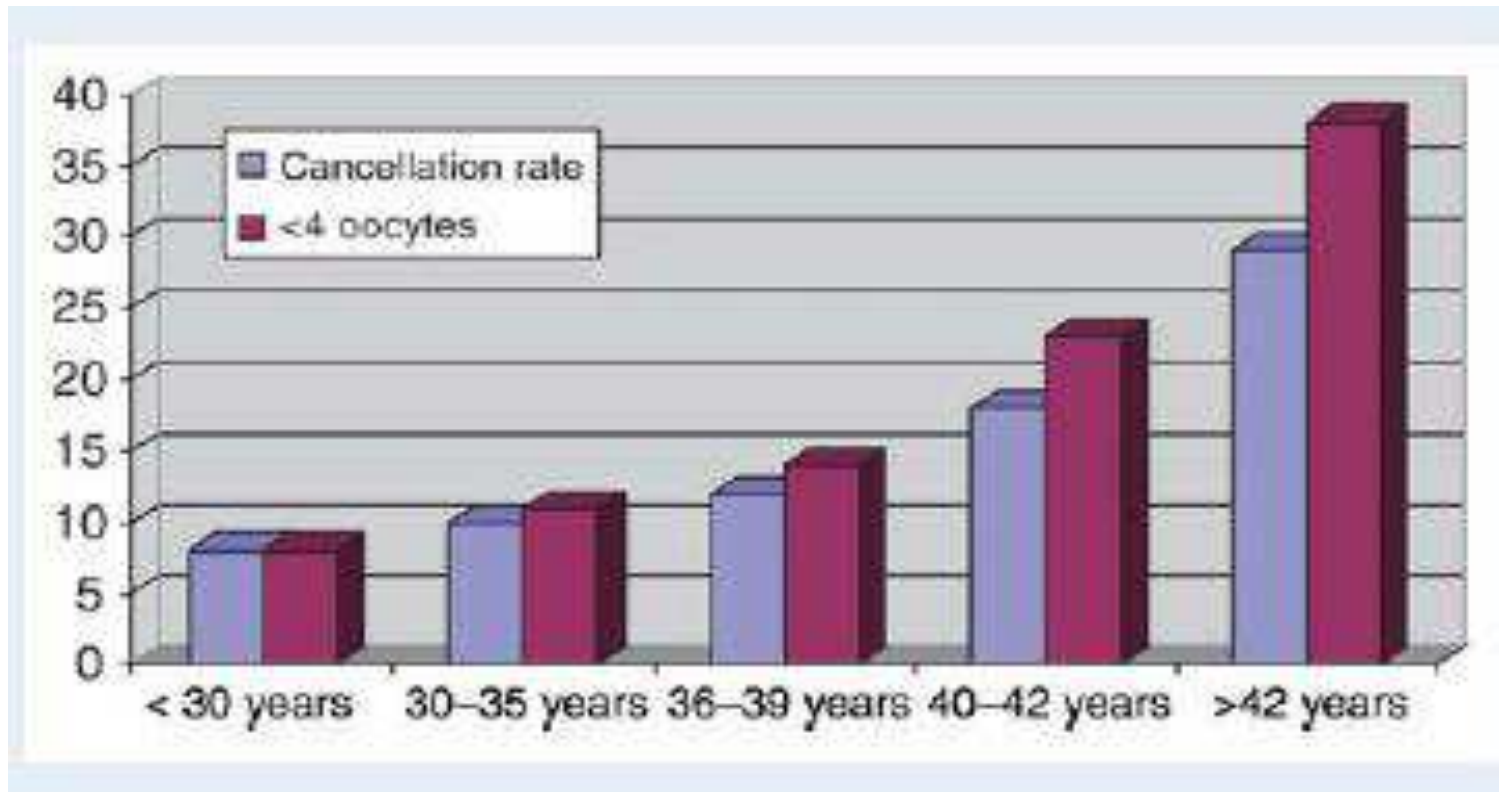
“Zayıf over yanıtının temelinde kötü over rezervi yatmaktadır”

- **YAŞ ve**
- **DOR ile ilişkili diğer risk faktörleri;**
 - Endometriozis...
 - Geçirilmiş over cerrahisi
 - Pelvik infeksiyon
 - Kemoterapi/Radyoterapi
 - Prematür over yetmezliği“POF”
 - *Obezite*
 - *Sigara*
- **Over rezervi için yapılan testler**
 - **FSH**
 - **Bazal E2**
 - Inhibin b
 - **Antral folikül sayısı**
 - Over volümü
 - **Antimüllerian Hormon seviyesi**
 - FMR1 geninde 30< CGG tekrarı prematür over yaşlanması riskine işaret etmektedir
 - Otoimmün test
 - Dinamik testler
- **Önceki zayıf yanıt öyküsü**

AGE

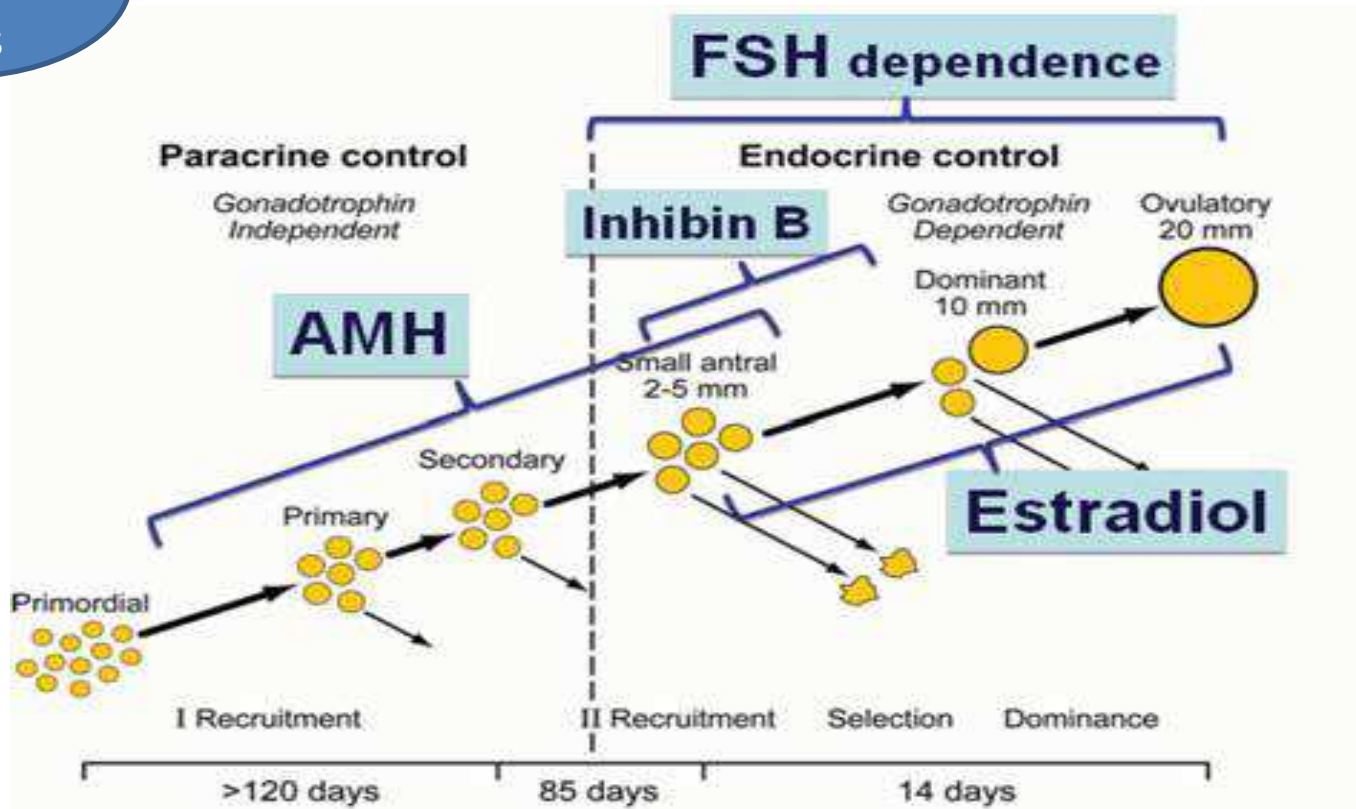
The relationship between age and POR (cycles cancelled because of absent or low ovarian response or pick-ups with ≤ 3 oocytes) in 3825 women entering the first cycle in the Bologna S.I.S.Me.R unit and in the Modena IVF university unit between January 2004 and December 2009.

“Human Reproduction, Vol.0, No.0 pp. 1–9, 2011”

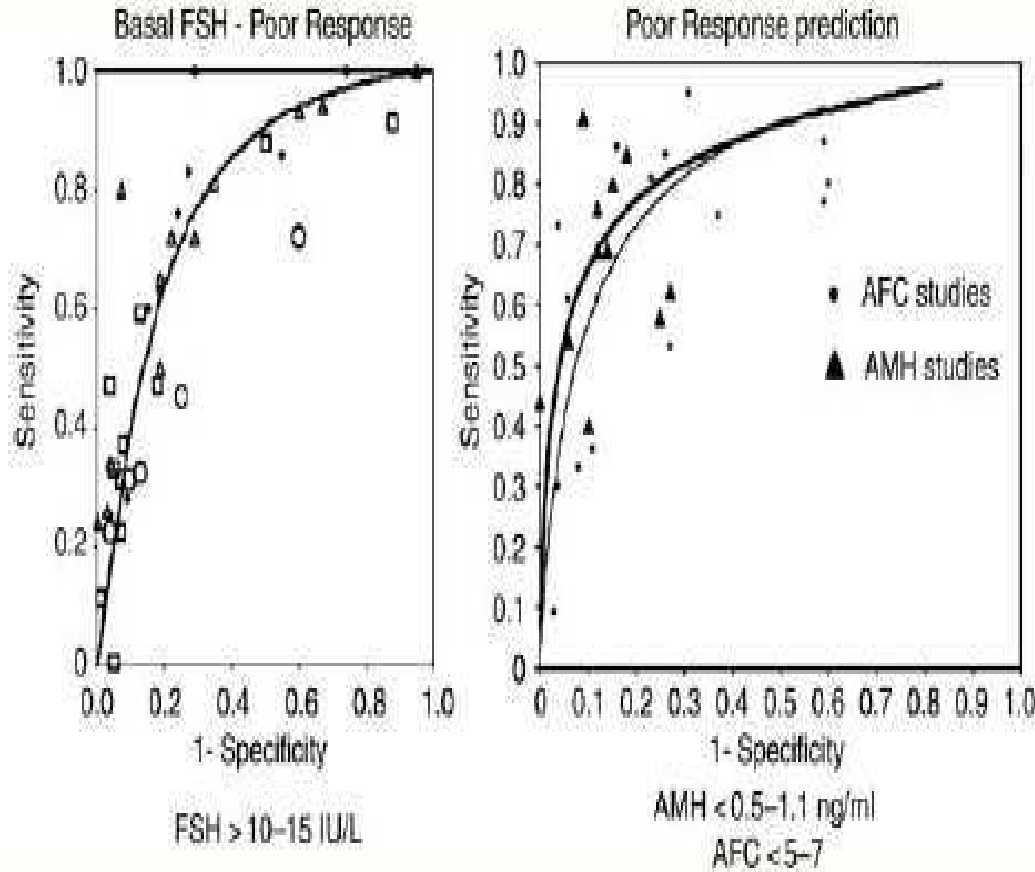


FSH, estradiol ve inhibin sekresyonu negatif feedback ile mutual olarak bağlantılıdır. Bu yüzden serum seviyeleri antral folikül sayısını yansıtmaktadır. E2 seviyesi ise antral folikül sayısından ziyade, foliküler fazdaki folikül gelişimini yansıtmaktadır. Bu temelde, over rezervi için tanımlanabilecek en iyi göstergeler **AMH**; takiben **Inhibin B**, **FSH** ve **E2** olarak düşünülmektedir.

Ovarian
reserve
tests



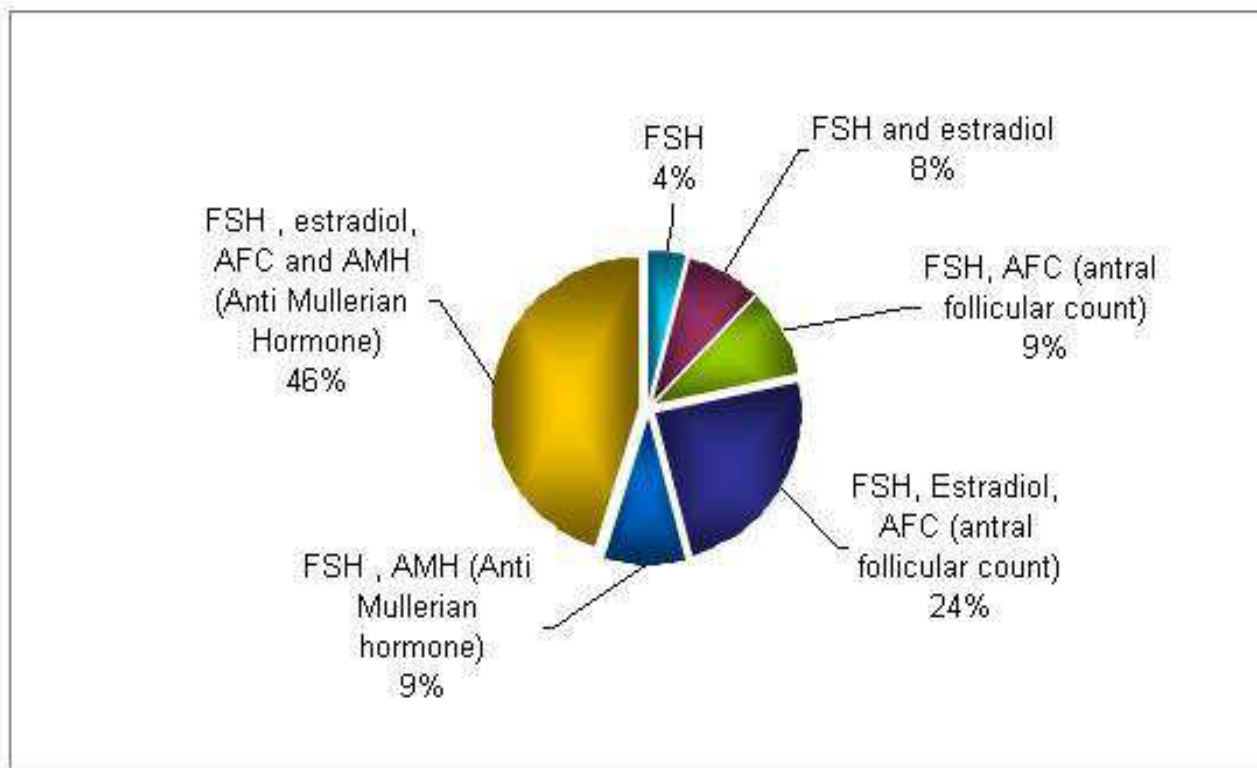
AMH ve AFC'nin kötü over yanıtını değerlendirmedeki güvenilirliği düzenli siklus gören kadınlar için yeterli olarak düşünülür ve bu markerlar over yanıtını tahmin etmekte inhibin B, FSH, over hacmi ve yaşa göre daha değerli kabul edilir.



Broekmans et al., 2006;
Broer et al., 2009

- **‘Poor responder’ taraması için hangi yöntem kullanılır?**

- %46 siklusta dörtlü test (FSH, E2, AFC and AMH) kullanılır.



IVF-Worldwide 2010 Survey ;

Poor responders: How to define, diagnose and treat?

Results of 124,700 IVF treatment cycles (196 centres from 45 countries)

IVF tedavisinde over stimülasyonuna zayıf yanıt tanımı için yapılmış ESHRE konsensusu:

Bologna kriterleri

Ferraretti AP, etall ; Hum Reprod. 2011 Apr 19

DOR
tanımı

- Aşağıdaki 3 özellikten en az ikisinin olması IVF tedavisinde zayıf yanıt olarak tanımlanmıştır:

1. İleri yaş (≥ 40 yaş) veya DOR için herhangi bir risk faktörü;

2. Önceki DOR öyküsü;

- (konvansiyonel bir stimülasyon protokolüne ≤ 3 oosit elde edilmesi);

3. Anormal ovarian rezerv testi ,

- (i.e. $<AFC$ 5–7 folikül veya $AMH < 0.5–1.1$ ng/ml).

En iyi protokol..... ?

- Poor responder için en iyi protokolün aşağıdaki özelliklere sahip olmalı:
 1. Kabul edilebilir siklus iptali oranı
 2. Maksimum sayıda olgun ve iyi kalite oositi uygun bir fiyat ve sürede sağlamalı
 3. İmplantasyon için uygun endometrium sağlamalı
 4. Maksimal gebelik ve doğum oranı.

'Poor responder' hastalar için farklı over stimülasyon protokolleri

- **Gonadotropinler**
 - ❖ Yüksek doz
 - ❖ R FSH / HMG
 - ❖ FSH'a luteal fazda başlamak
 - ❖ LH / düşük HCG
- **GnRH agonistleri**
 - Luteal fazda başlamak
 - GnRH-a STOP
 - Short / Ultrashort
 - Microdose flare regimen
- **GnRH antagonist**
 - ✓ Multiple dose
 - ✓ Letrozole
 - ✓ CC
- **Luteal estradiol / GnRH antagonist**
- **Double stimülasyon**
- **Pretreatment with OCP**
- **Natural cycle / modified**
- **Adjuvant therapies**
 - DHEA supplementation
 - Adjunctive Growth hormon
 - Adjunctive Glukokortikosteroid
 - Aspirin
 - Adjunctive Nitric oxide –donors
"l-arginine"

Gonodotropinler

Centre for Clinical Effectiveness

“Cohrane Database ,2000 “...,review

- **FSH 300 IU > ... avantaj yok**
- Genellikle, yazarların büyük çoğunluğu zayıf over yanıtı hastalarında farklı protokollerde yüksek doz gonadotropin kullanmışlardır. Bu hastalarda yüksek doz gonadotropin kullanımının sonuçları çelişkili olmasa da, prospektif randomize çalışmalar **minimal yarar veya hiç yarar** olmadığını göstermiştir.

What should be the **starting dose** of gonadotropins (FSH alone or hMG) that you use?

Usual dose (150-225 IU)	11.4
300-375 IU daily	36.7
375-450 IU daily	27.9
450-600 IU daily	23.7
More than 600 IU a day	0.3

What is the **maximum** daily dose of gonadotropins (FSH alone or hMG) that you use?

600	93.0
900	5.9
1200	1.0
1500	0.1

Several units reported that they do not use more than 450 IU/day

IVF-Worldwide 2010 Survey ;

Poor responders: How to define, diagnose and treat?

Results of 124,700 IVF treatment cycles (196 centres from 45 countries)

Mikrodoz siklularda gebelik oranını arttırmak için rekombinant LH yada düşük doz rekombinant hCG ile ek **ekzojen LH aktivitesi gereksizdir**

	Group A (rFSH) (n = 51)	Group B (rFSH + rLH) (n = 46)	Group C (rFSH + r-hCG) (n = 48)	P value
Age	34.9 ± 0.5	36.3 ± 0.7	35.2 ± 0.9	.26
Patients >37 years (%)	29.4	41	36.9	.37
No antral follicles	5.8 ± 0.4	6.6 ± 0.6	6.3 ± 0.5	.69
Day-3 FSH (IU/L)	6.8 ± 1.7	7.3 ± 1.8	7.1 ± 1.9	.98
Peak E ₂ levels	1897.1 ± 427	2003.1 ± 468	2362.7 ± 292	.44
Days of stimulation	9.1 ± 0.3	8.5 ± 0.3	8.1 ± 0.2	.06
Recombinant FSH dosage (IU)	5454.5 ± 177	5125.7 ± 165	4902.4 ± 148	.053
M2 oocytes retrieved	5.6 ± 0.7	4.8 ± 0.6	3.8 ± 0.4	.19
Embryos transferred	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2.1 ± 0.2	.46

Outcome	Group A	Group B	Group C	P value
Cancellation rate of COH (%)	13.7	10.2	10.8	.85
Cancellation rate of ET (%)	15.9	17.1	21.9	.75
Cancellation rate of COH + ET (%)	27.4	25.6	30.4	.88
Pregnancy rate (%) per transfer	35.1	27.6	31.2	.80
Clinical pregnancy rate (%) per transfer	27.1	27.5	21.8	.65

Corifollitropin α followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial

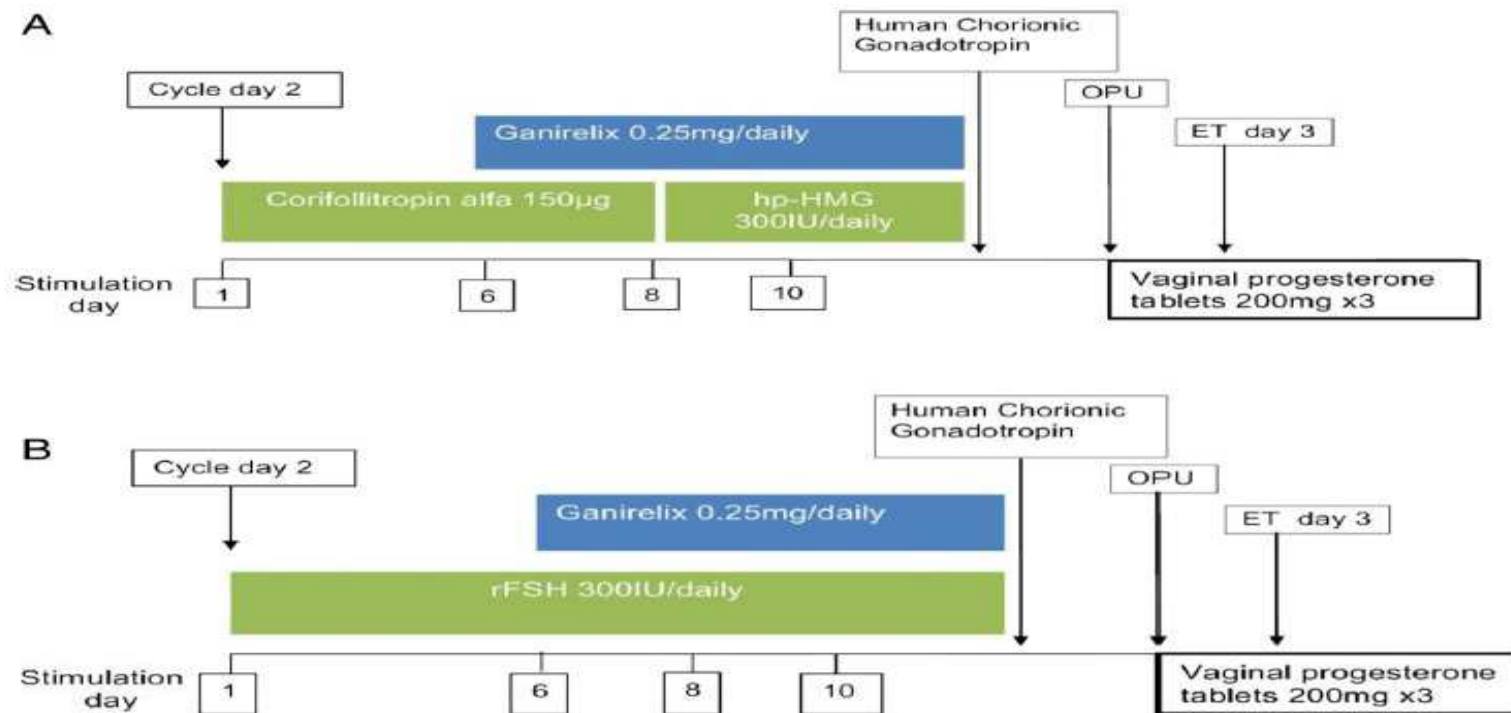


Table 1 Young poor ovarian responders according to the Bologna criteria

	Category 1	Category 2
Age	<40 years	<40 years
Previous cycle	≤ 3 oocytes in <i>at least 2</i> previous cycles with ≥ 300 IU gonadotropins starting dose	≤ 3 oocytes in one of the previous cycles
AMH, AFC	Any value	AFC <7 follicles or AMH <1.1 ng/ml
AFC, antral follicle count; AMH; anti-müllerian hormone.		

Corifollitropin α followed by menotropin for poor ovarian responders' trial (COMPORT): a protocol of a multicentre randomised trial

Key messages

- Corifollitropin α followed by menotropin for poor ovarian responders' trial will provide conclusive evidence regarding the superiority of a novel protocol with corifollitropin α followed by hpHMG versus recombinant follicle-stimulating hormone in a gonadotropin-releasing hormone antagonist setting for the treatment of young (<40 years old) poor ovarian responders according to the Bologna criteria.

Addition of highly purified HMG after corifollitropin alfa in antagonist-treated poor ovarian responders: a pilot study

Bologna kriterlerine göre <40 yaş zayıf over yanıtı olan kadınlarda antagonist protokolde corifollitropin alfa sonrası hp-HMG eklenmesi ümit verici gebelik sonuçları sağlıyor

Table II Ovarian response and reproductive outcome.

	All patients	<40 years	≥40 years	P-value
Number of patients	47	29	18	
Ovarian response				
Cycle cancellation, <i>n</i> (%)	13 (28)	8 (28)	5 (28)	1.00
Cycles with oocyte retrieval, <i>n</i> (%)	31 (66)	19 (66)	12 (67)	1.00
Number of oocytes, median (IQR) ^a	3 (0–5)	3 (0–6)	2 (0–4)	0.52
Embryo transfer and embryo quality				
Cycles with embryo transfer, <i>n</i> (%)	29 (62)	18 (62)	11 (61)	1.00
Number of embryos transferred, mean (SD)	1.9 (0.6)	2.0 (0.6)	1.8 (0.6)	0.52
Cycles with top-quality embryos, <i>n</i> (%)	18 (38)	13 (45)	5 (28)	0.24
Cycles with supernumerary frozen embryos, <i>n</i> (%)	7 (15)	6 (21)	1 (5)	0.16
Reproductive outcome, <i>n</i> (%)				
Per patient				
Positive hCG ^b	12 (26)	11 (37)	1 (6)	0.017
Ongoing pregnancy	8 (17)	8 (28)	0	0.017
Per oocyte retrieval		<i>n</i> = 19	<i>n</i> = 12	
Positive hCG ^b , <i>n</i> = 31	12 (39)	11 (58)	1 (8)	0.008
Ongoing pregnancy, <i>n</i> = 31	8 (26)	8 (42)	0	0.012
Per embryo transfer		<i>n</i> = 18	<i>n</i> = 11	
Positive hCG ^b , <i>n</i> = 29	12 (41)	11 (61)	1 (9)	0.008
Ongoing pregnancy, <i>n</i> = 29	8 (28)	8 (44)	0	0.012

One patient with a positive hCG in the group aged ≥40 years had a clinical pregnancy which ended in a spontaneous abortion at 8 weeks of gestation.

^aSkewed data are presented as medians (IQR).

^bThree patients with a positive hCG test among women aged <40 years did not progress (one patient had a biochemical pregnancy, one had a clinical pregnancy with a gestational sac without an embryonic pole and one a clinical pregnancy with an embryonic pole with a positive heartbeat which ended in a miscarriage at 10 weeks of gestation).

GnRH Agonistleri

- Luteal faz GnRH-a
- GnRh- a Stop
- Minidoz GnRH-a
- GnRH-a “flare” short / ultra short
- **Microdoz GnRH-a “flare”**

GnRH Antagonistleri

- GnRH-antagonist multiple doz protokol
 - Seçilme evresinde ovaryen supresyonun eliminasyonu
 - Maksimum ovaryen oosit kohortu
 - Prematur LH surge önlenmesi
- CRASH protokol
 - Siklusun 23. gününde GnRH ant; folikül heterojenitesini azaltmak, ssenkronizasyonu sağlamak
- Letrozole / GnRH antagonist
- CC / GnRH antagonist

Luteal östradiol / GnRH antagonist

- Antral folikül büyüklüğünde azalmaya yol açan geç luteal fazda erken FSH yükselmesini önlediği ve erken antral foliküllerin homojenitesini düzelttiği gösterilmiş. *
- **Östrojen “priming”** granuloza hücrelerinde FSH reseptörlerinin indüksiyonunu arttırarak FSH reseptörlerinin hazırlanması & daha yavaş ve daha koordine foliküler gelişimin sağlanması için**

* Di Luigi A Fertil Steril 2011

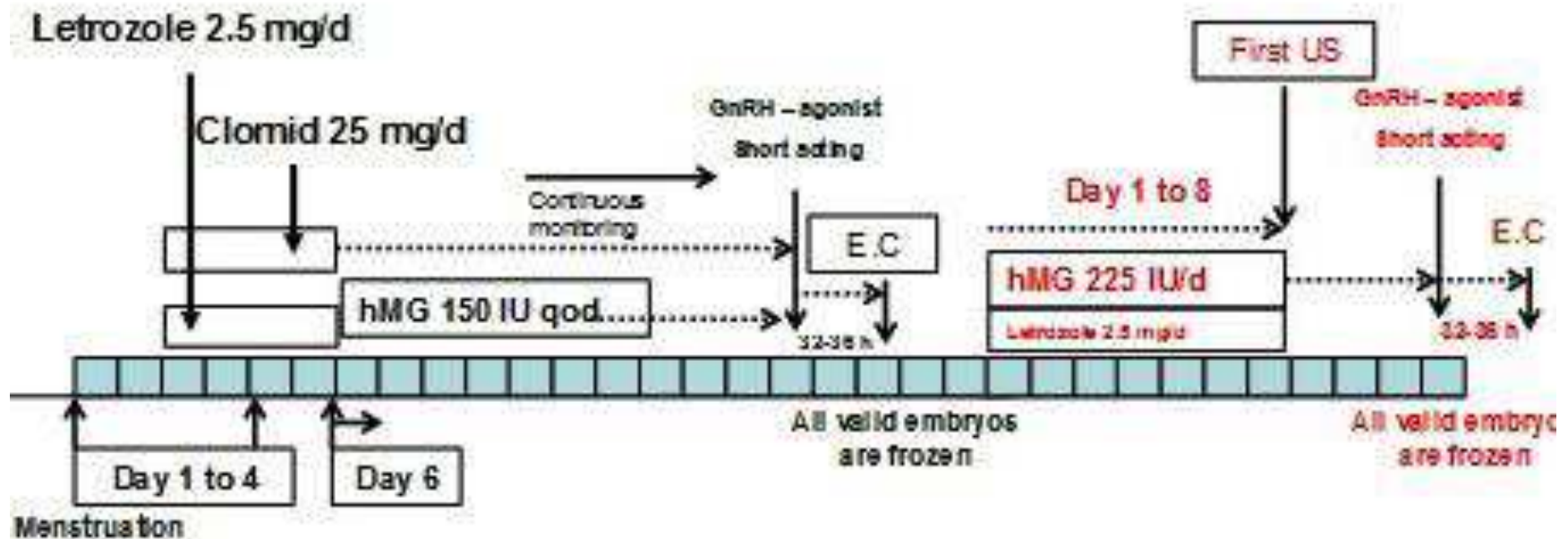
* Shastri S Fertil Steril 2011

* Hill M Fertil Steril 2009

** Fisch J Fertil Steril 2008

Double stimulasyon

Double stimulation in the same cycle



Tedavi öncesi OK.

- Tedavi öncesi OK,
 - Endojen gonadotropinlerin supresyonu
 - Folikül senkronizasyonu
 - Korpus luteum rescue önlenmesi
 - Foliküllerin endojen gonadotropinlere sensitivitesinin arttırılması
 - Ovaryen cevap ve klinik gebelik açısından yararlı olması*
- Sonuç olarak, zayıf yanıt veren hastalarda KOK tedavisi over yanıtını geliştirdiği düşünülse de, bu hipotezi dokümente eden sadece birkaç yayın bulunmaktadır.

*Biljan M.Fertil Steril 1998
Lindhaim S.

*J Assist Reprod Genet 1996

Doğal Siklus

- Doğal siklus* veya modifiye** “GnRH ant. eklenmesi”
 - Hasta dostu
 - Gonadotropin yok veya çok düşük
 - Tek oosit
 - Daha yüksek kaliteli, sağlıklı oosit, embryo, endometrial ortam
- Over stimülasyonuna yanıt vermeyen hastalarda doğal siklus oositi düşünülebilir.

*Schimberni M Fertil Steril 2009

**Reyftman L Gynecol Obstet Fertil 2007

**Kolibianakis E Hum Reprod 2004

*Morgia F Fertil Steril 2004

Adjuvan ilaçlar / yöntemler

- **Growth hormon** “4-12 IU” sc*
- **Glukokortikosteroid** “dexamethazone”
 - Folikül gelişimine etki eder, izoformlar aracılığıyla oosit matürasyonunu tetikler
 - GH’yı artırır, intrafoliküler IGF-1’i artırır “sınırlı data”
- **Nitric oxide donors** “L-Arginine”***
 - Artmış vaskülerizasyon, kullanışlı, “sınırlı data”
- **Aspirin******
 - Utero-ovarian kan akımını artırır
- **Rutin ICSI yapılması *******
 - Fark yok
- **Assisted Hatching**
 - Gerçek anlamda poor responderları potansiyel olarak içermiyor.

*Kotarla D. Cochrane Database 2002

**Miell J Endocrinol 1993

*** Battaglia Human Reprod 1999

****Lok I Fertil steril 2004

*****Moreno c Human Reprod 1998

DHEA

Potential mechanisms of DHEA action

- 1- Improves steroidogenesis as a precursor for estradiol and testosterone
 - 2- Influences ovarian follicular growth by acting as a ligand for androgen receptors
 - 3- Increases IGF-1
 - 4- Creation of PCOS-like characteristics and increasing LH
 - 5- Acts as the pre-hormone for follicular fluid testosterone
 - 6- Reduces age-related aneuploidy by affecting meiotic chromosome segregation
 - 7- Increases small antral follicles and AMH levels
-

- DHEA desteği IVF tedavisi sırasında poor responderlar için over rezervi üzerinde yararlı etki gösterebilir.

Wiser A. Hum reprod 2010

Sönmezer M.Reprod Biomed Online 2009

Is there a role for DHEA supplementation in women with diminished ovarian reserve?

Son zamanlarda IVF programlarının yaklaşık %25'inde DHEA kullanılmasına rağmen, ciddi anlamda geniş randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Böyle çalışmalar yapılana kadar DHEA uygun, iyi bilgilendirilmiş ve onayı alınmış azalmış over rezervi olan kadınlar için yararlı olabilir.

J Assist Reprod Genet

Table 1 Published data on DHEA use in infertile women

Author (Reference)	Number of subjects	Intervention	Study design	Dose of DHEA	Duration
Casson [15]	5	OI/IUI	Case series	80 mg/day	2 months
Barad [19]	1 (Index Patient)	IVF	Case report	75 mg /day	11 months
Barad [20]	25 (1 IVF cycle before and 1 IVF cycle after DHEA)	IVF	Retrospective	75 mg/ day	17.6±2.13 weeks
Barad [21]	89	IVF	Case control	75 mg/day	4 months
Mamas [26]	5 (POF)	4 natural conceptions and 1 clomid + IUI	Case report	50–75 mg/day	3–6 months
Bedaiwy [24]	47 (prior CC failure)	CC/IUI	Case control	75 mg/day	2 months
Sönmezer [25]	19 (poor responders)	IVF/ICSI	Case control	75 mg/day	90–180 days
Wiser [31]	33 (51 IVF cycles)	IVF	Prospective Randomized	75 mg/day	6 weeks
Gleicher [42]	120 (DOR)	AMH measurement	Retrospective	75 mg/day	30–120 days (mean 73±27)
Moawad [29]	133 (poor responders)	IVF	Prospective Randomized	75 mg/day	12 weeks

DHEA supplementation positively affects spontaneous pregnancies in women with diminished ovarian function

DHEA eklenmesi poor responderlarda ve 40 yaş üstü kadınlarda over fonksiyonunu düzeltmesi, gebelik için kötü prognoz gösteren kadınlarda fekundite ve fertilité tedavi başarısını arttırabileceğini düşündürür.

	Pre-DHEA	Post-DHEA
Patients, <i>n</i>		39
Patients assessed, <i>n</i>		29*
Age		38.07 ± 2.9
FSH		9.67 ± 3.9
LH		5.9 ± 2.1
E2 on hCG, pg/ml	121 1.56 ± 677.33	121 3.70 ± 694.47
Progesterone on hCG, ng/ml	0.96 ± 0.51	0.84 ± 0.54
Endometrial thickness, mm	10.52 ± 2.52	12.05 ± 10.32
Recruited follicles, <i>n</i>	6.57 ± 2.9	6.92 ± 3.28
Oocytes pick up, <i>n</i>	5.36 ± 4.04	5.11 ± 2.79
Oocytes MII, <i>n</i>	1.61 ± 1.78	2.50 ± 1.72
Fertilized oocytes, %	53	93
Embryos transferred, <i>n</i>	1.18 ± 1.23	1.92 ± 1.18
Pregnancies, <i>n</i> (%)	2 (6.9)	5 (17.2)
Ongoing pregnancies, <i>n</i> (%)	0	4 (13.8%)
Miscarriages, <i>n</i>	2	1
Spontaneous pregnancies pre-IVF, <i>n</i> *		10
Spontaneous ongoing pregnancies pre-IVF, <i>n</i> *		9
Miscarriages, <i>n</i> *		1

FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; E2, estradiol

Growth hormone for in vitro fertilization (Review)

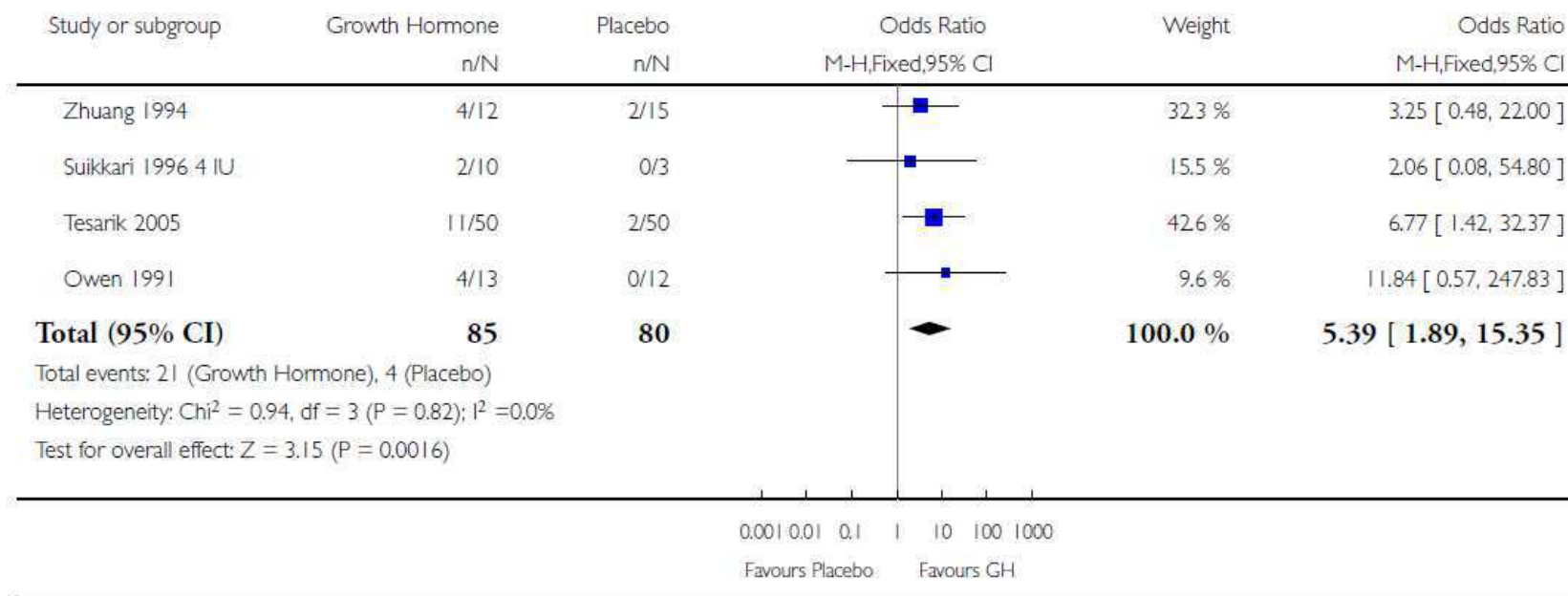


Analysis 2.1. Comparison 2 Growth hormone versus placebo: Poor responder as defined by the study. Outcome 1 Live birth rate per woman randomised.

Review: Growth hormone for in vitro fertilization

Comparison: 2 Growth hormone versus placebo: Poor responder as defined by the study

Outcome: 1 Live birth rate per woman randomised



Growth hormone for in vitro fertilization (Review)

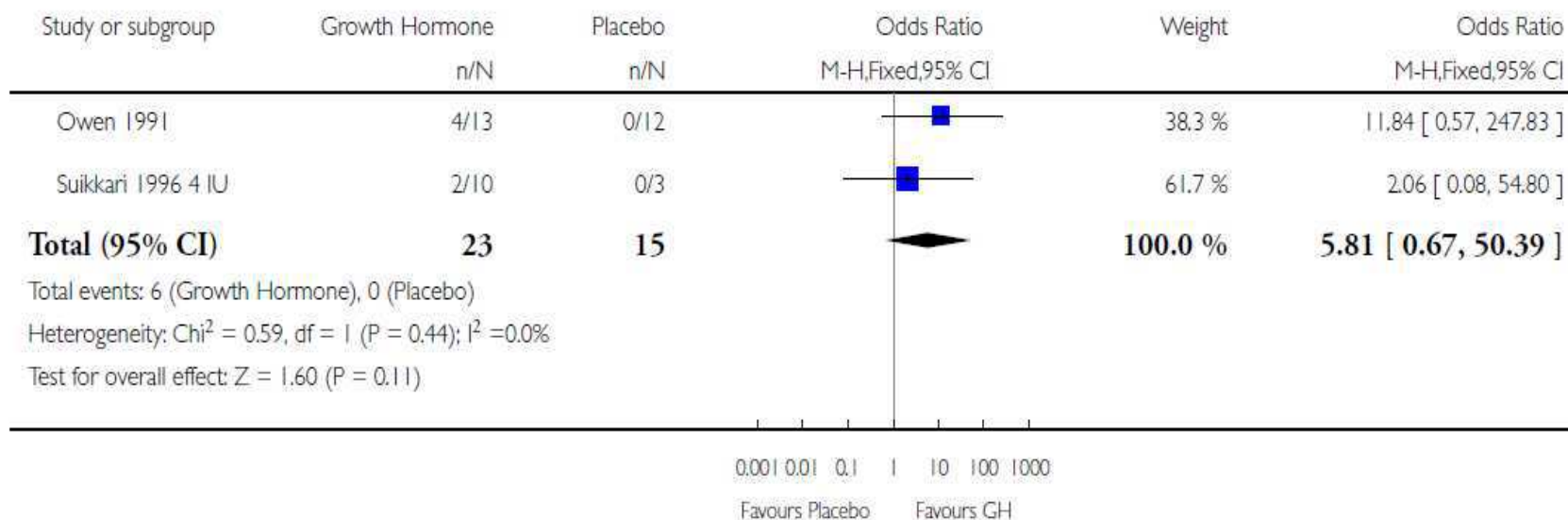


Analysis 3.1. Comparison 3 Growth hormone versus placebo: Poor responder as demonstrated by previous sub-optimal response following controlled ovarian stimulation, Outcome 1 Live birth rate per woman randomised.

Review: Growth hormone for in vitro fertilization

Comparison: 3 Growth hormone versus placebo: Poor responder as demonstrated by previous sub-optimal response following controlled ovarian stimulation

Outcome: 1 Live birth rate per woman randomised



Comparison of *microdose flare-up* and *antagonist multiple-dose* protocols for poor-responder patients: a randomized study

Parameter	Microdose flare-up (n = 45)	Multiple dose antagonist (n = 45)	P
Age, years	39.51 ± 2.92	40.40 ± 3.04	.161
Stimulation day	12.11 ± 2.78	11.31 ± 2.63	.166
Total gonadotropin dose, IU	3675 ± 748	4200 ± 775	.002
Mean no. of follicles	5.3 ± 2.13	6.1 ± 2.06	.074
Cancellation rate, n (%)	3/45 (6.7%)	5/45 (11.1%)	.714
Mean no. of oocytes (metaphase II) retrieved	4.3 ± 2.13	3.1 ± 1.09	.001
Fertilization rate, %	75.02	68.42	.149
Mean no. of embryos transferred	3.5 ± 2.17	2.8 ± 1.13	.058
Implantation rate, %	22.13	11.00	.017
Clinical pregnancy rate, n (%)	12/42 (28.6)	6/40 (15.0)	.204

Microdoz flare-up protokol poor responder hastalar için, daha fazla matür oosit sayısı ve daha yüksek implantasyon oranları ile daha iyi sonuçlara sahip gibi görünmektedir.

Microdose GnRH-a flare-up protocol vs multiple dose GnRH antagonist protocol

	Group 1 (microdose GnRH agonist flare-up)	Group 2 (multiple dose GnRH antagonist)	P value
Duration of gonadotropin stimulation (days)	10.0 ± 2.6 (7–16)	8.9 ± 1.9 (7–13)	NS
Total dose of recombinant FSH used (IU)	3,845 ± 1,044	3,772 ± 1,049	NS
No. of oocytes retrieved	5.8 ± 3.6 (0–16)	5.6 ± 3.4 (1–13)	NS
No. of mature oocytes (metaphase II)	4.5 ± 2.4 (1–12)	4.7 ± 2.8 (1–11)	NS
Fertilization rate	71.8%	67.7%	
No. of embryos transferred	2.64 ± 1.27 (1–5)	2.64 ± 1.49 (1–5)	
Percentage of grade I/II embryos (high/good quality)	77.7%	73.9%	
Implantation rate	8.8%	6.6%	
Overall cancellation rate	19.0% (4/21)	19.0% (4/21)	
Poor ovarian response	0	9.5% (2/21)	
Failed oocyte retrieval	4.7% (1/21)	0	
Failed fertilization	14.2% (3/21)	9.5% (2/21)	
Clinical pregnancy rate/cycle	14.2% (3/21)	9.5% (2/21)	
Clinical pregnancy rate/embryo transfer	17.6% (3/17)	11.7% (2/17)	

- **Poor responder hastaların tedavi sonuçlarını düzeltmede microdoz GnRH-a flare-up protokol ve multiple doz GnRH antagonist protokolleri benzer etkiye sahiptir.**

Microdose protocol / letrozole GnRH antagonist protocol

Schoolcraft WB, Fertil Steril. 2008

Patient characteristics.					
Protocol	n	Age, % >41 years	Day 3 FSH, % >10 mIU/mL	Prior failed completed IVF cycles, % of patients	Antral follicle count, % with < 6
AL	179	38 ± 3.75	7.9 ± 2.1	1.16 ± 0.6	9.0 ± 3.6
ML	355	38.0 ± 4.0	8.0 ± 3.9	1.1 ± 0.6	9.0 ± 3.5
Stimulation results.					
Protocol	Gonadotropin dose, 75 IU ampules	Duration of stimulation, days	Peak E ₂ , pg/mL	Oocytes retrieved	% Metaphase II oocytes
AL	56.3 ± 9.9	9.9 ± 1.3	1,403 ± 965	12 ± 6	70 ± 20
ML	52.5 ± 13	10.1 ± 1.6	3,147 ± 1,189	13 ± 5.3	79 ± 15
P	NS	NS	< .05	NS	NS
Treatment outcome.					
	Fertilization, %	Day 3 embryo score	Embryos transferred	Implantation rate, %	Ongoing pregnancy rate, %
AL	71	3.48 ± 0.27	3.5 ± 1.3	15	37
ML	73	3.47 ± 0.28	3.7 ± 1.3	21	52
P	NS	NS	NS	NS	< .05

Minimal stimulation protocol using letrozole versus microdose flare up GnRH agonist protocol in women with poor ovarian response undergoing ICSI

Letrozole/antagonist protokolü uygun maliyet ve hasta dostu olması yönleriyle poor responderlarda IVF/ICSI için kullanılmaya uygundur.

Table II. Ovarian stimulation, embryological data, pregnancy outcome and cancellation rate in letrozole/antagonist and GnRH agonist flare up protocols.

	Group 1 (n = 30) Letrozole/antagonist	Group 2 (n = 30) Flare up GnRHa	p value		
No. of HP hMG ampoules	23.53 ± 7.33	71.97 ± 9.35	0.000		
Days of stimulation	8.60 ± 1.63	12.03 ± 2.86	0.000		
E2 day hCG (pg/ml)	998.87 ± 222.43	1039.07 ± 189.91	0.455		
Endometrial thickness day of hCG (mm)	10.92 ± 2.31	11.30 ± 1.90	0.489		
No. of retrieved oocytes	5.14 ± 2.45	5.11 ± 1.29	0.953		
No. of fertilized oocytes	3.31 ± 1.35	3.52 ± 1.01	0.498		
No. of transferred embryos	2.03 ± 0.8	2.09 ± 1.05	0.804		
				OR	95% CI
Cycle cancellation (n, %)	(6) 20%	(5) 16.6%	0.739	1.250	0.336, 4.644
Clinical pregnancy rate/cycle (n, %)	(4) 13.3%	(5) 16.6%	0.718	0.769	0.185, 3.198

95% CI, confidence interval; OR, Odd ratio.



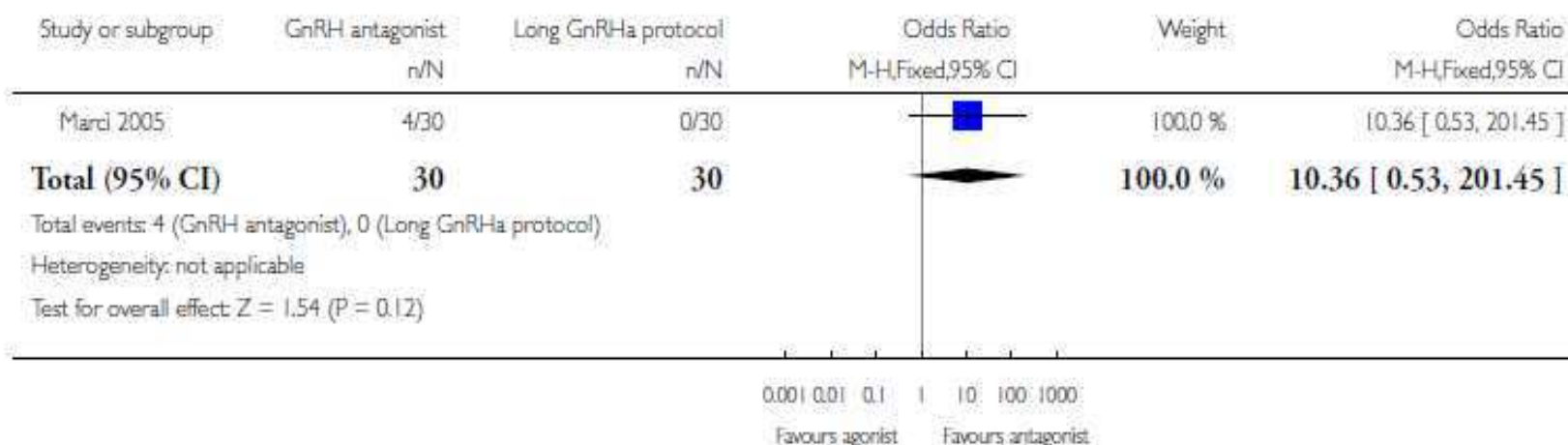
Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) (Review)

Analysis 2.1. Comparison 2 GnRH antagonist versus Conventional GnRHa long protocol, Outcome 1 Ongoing pregnancy rate per woman.

Review: Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)

Comparison: 2 GnRH antagonist versus Conventional GnRHa long protocol

Outcome: 1 Ongoing pregnancy rate per woman



Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) (Review)

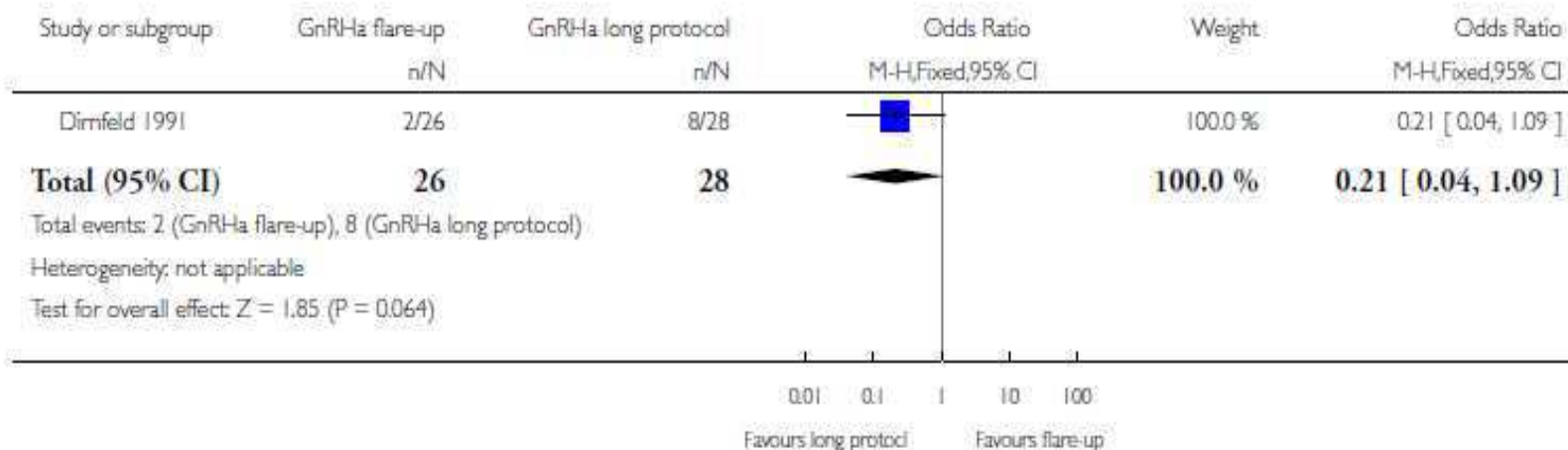


Analysis 3.1. Comparison 3 GnRHa flare-up protocol versus GnRHa long protocol, Outcome 1 Clinical pregnancy rate per woman.

Review: Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)

Comparison: 3 GnRHa flare-up protocol versus GnRHa long protocol

Outcome: 1 Clinical pregnancy rate per woman



Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) (Review)

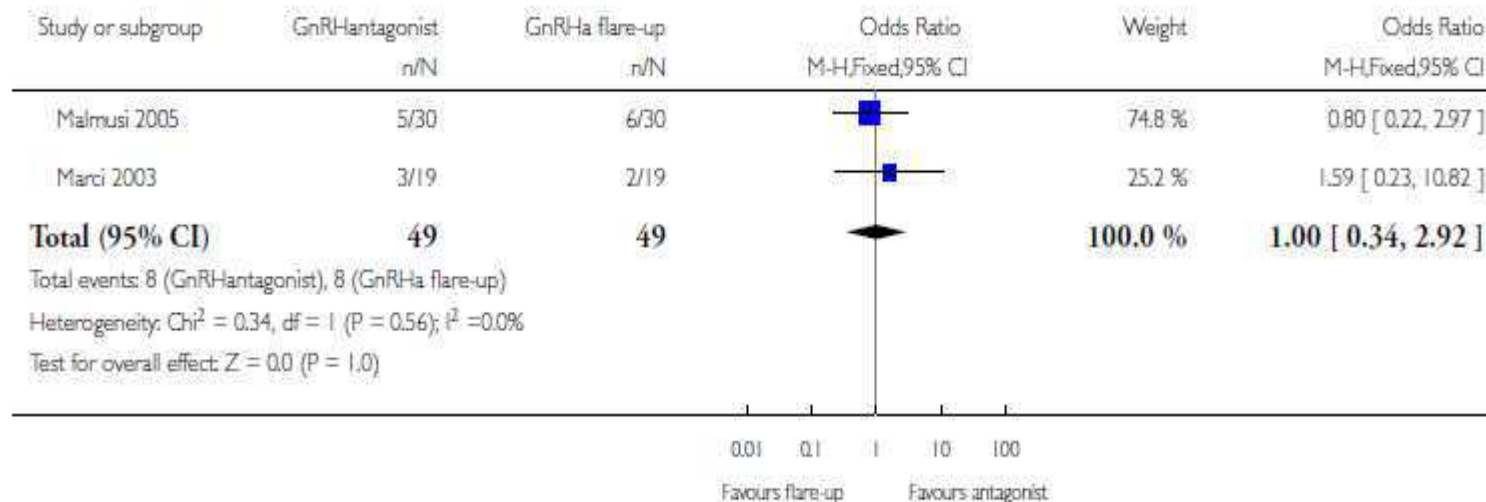


Analysis 4.1. Comparison 4 GnRH antagonist versus GnRHa flare-up protocol, Outcome 1 Clinical pregnancy rate per woman.

Review: Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)

Comparison: 4 GnRH antagonist versus GnRHa flare-up protocol

Outcome: 1 Clinical pregnancy rate per woman



Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF) (Review)

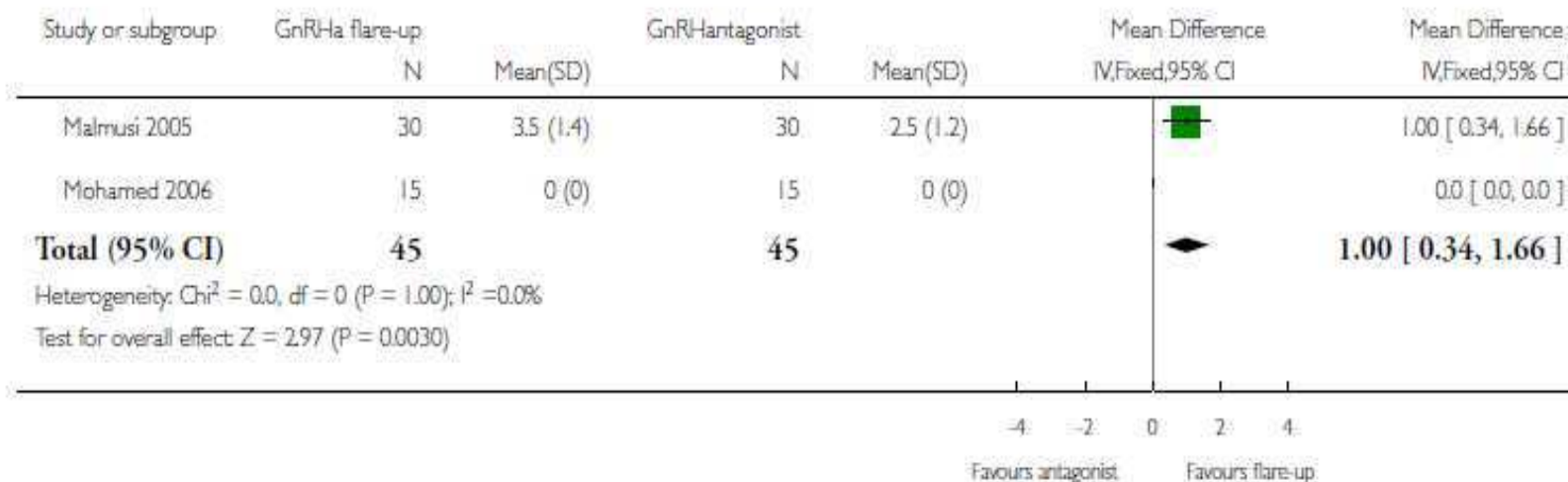


Analysis 4.5. Comparison 4 GnRH antagonist versus GnRHa flare-up protocol, Outcome 5 Number of oocytes retrieved.

Review: Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)

Comparison: 4 GnRH antagonist versus GnRHa flare-up protocol

Outcome: 5 Number of oocytes retrieved



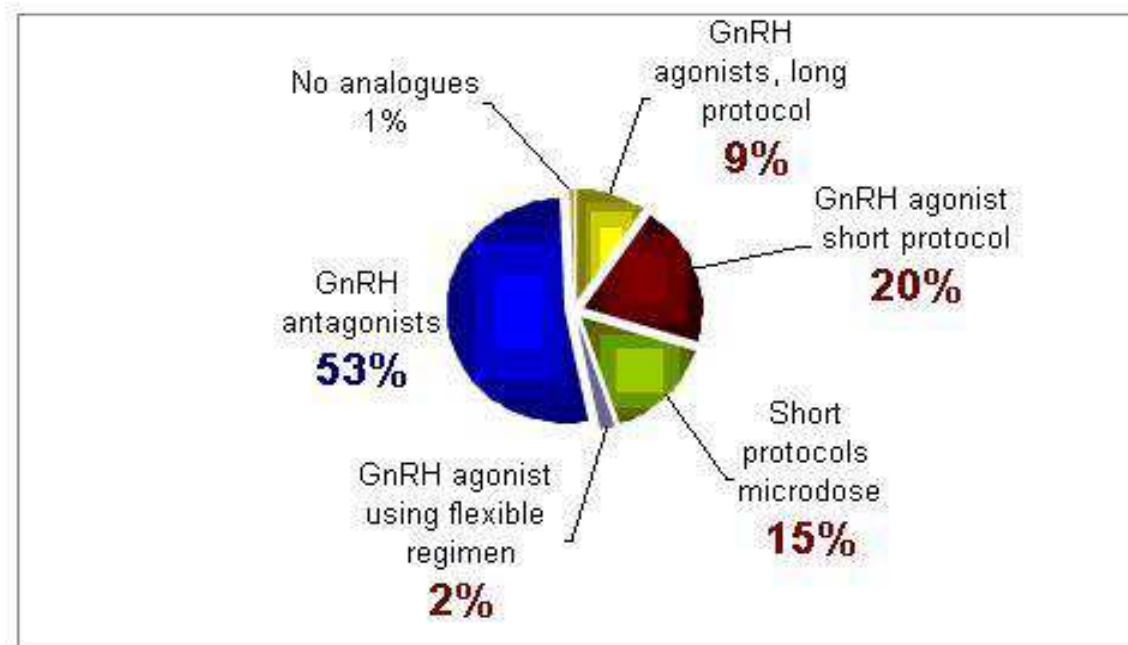
Review - yorum

Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian
hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)
(Review)

Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MPR, Bhattacharya S

- ✓ Poor responderlarda KOH'da bir protokolü destekler nitelikte herhangi bir kesin kanıt yok.
- ✓ Çalışmalardaki heterojenitenin analizlerin istatistiksel anlamını nasıl etkilediği hakkında net bir yorum yapmak güç.
- ✓ Klinik olarak uygun bir sonuca ulaşabilmek için daha geniş çaplı, daha kaliteli randomize kontrollü çalışmalara ve daha güçlü kanıtlara ihtiyaç vardır.
- ✓ Şu anda kullanılan konvansiyonel long protokol yerine geçebilecek herhangi bir tedavi yöntemi önermek henüz mantıklı görünmemektedir.

- **Aşağıdaki GnRH analog protokollerinden hangisini poor responderlar için daha sık kullanırsınız?**
 - Bu hastalar için GnRH antagonist en iyi tedavi yaklaşımı olarak seçilmiştir.



Yeditepe Un. IVF centre, Poor responders

Variables	Microdose flare-up group (n=83)	GnRH antagonist/letrozole (AL) group (n=70)	GnRH antagonist/clomiphene citrate (AC) group (n=72)	p
Endometrial thickness on hCG day (mm)	9,51±1,525	8,84±2,338	9,31±2,268	0,226
Total dosage of gonadotropins (IU)	4221,39±918,452	3651,07±1081,418	3590,92±1153,598	0,002*
Maximum estradiol levels (pg/mL)	1068,98±781,600	788,61±598,879	776,54±477,891	0,010*
Duration of stimulations (day)	9,16±1,121	8,80±1,246	9,24±1,477	0,03*
Cancellation rate	24,3%	35,1%	40,5%	0,209
No of oocytes retrieved	3,80±2,966	3,53±3,179	1,96±1,665	0,000*
Clinical PRs	33,3%	41,7%	25%	0,311

Have you seen any change in the incidence during the last 10 years?

The incidence decreased	1.6
The incidence increased	67.4
No change	31.0

Section 3: Treatment

Would you continue treatment if no oocytes were retrieved at a prior cycle?

Yes, for another cycle	74.6
No	25.4

Will you continue treatment if oocytes were aspirated but no embryo(s) developed?

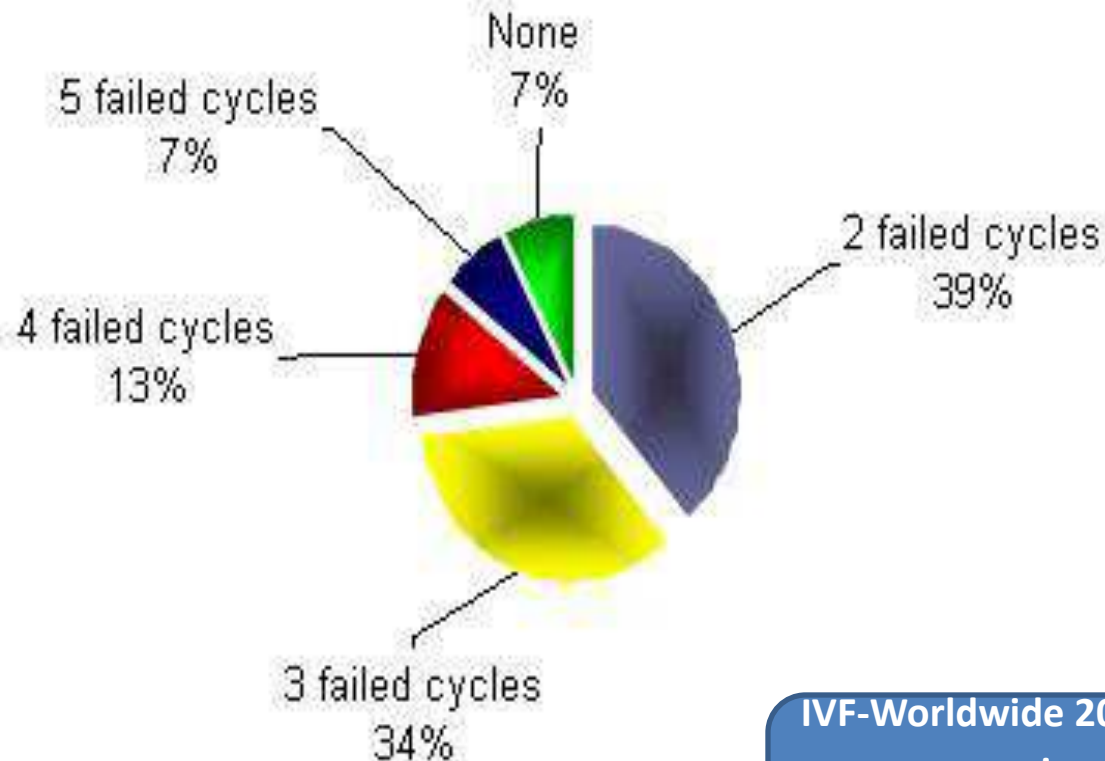
Yes, for another cycle	88.0
No	12.0

IVF-Worldwide 2010 Survey ;

Poor responders: How to define, diagnose and treat?

Results of 124,700 IVF treatment cycles (196 centres from 45 countries)

Assuming none financial constraints, is there a maximum number of failed cycles after which you recommend to stop?



IVF-Worldwide 2010 Survey

;
Poor responders: How to define,
diagnose and treat?
Results of 124,700 IVF treatment cycles
(196 centres from 45 countries)

The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review

Table III Female age category and pregnancy rate per cycle started.

Article	n	Definition poor response	Female age																		P-value	Note
			28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45		
Zhen et al.	472c	<4 oocytes	18.5%													2.8%					<0.001	
Rooij, van et al.	47w	<4 oocytes	13.0%													4.0%					NS	
Biljan et al.	42w	≤3 oocytes US	27.8%													4.2%					>0.05	
Saldeen et al.	290c	≤5 oocytes	14.0%													3.0%					NS	PR per ovarium pick up
Inge et al.	173c	≥1 oocyte and ≤5 oocytes	27.1%													12.7%					NS	DR per cycle
Sutter, de et al.	1280c	≥1 oocyte and <5 oocytes	23.0%													12.0%					<0.0001	
Galey-Fontaine et al.	163c	<5 foll. + E2 <1000 pg/ml before HCG	14.6%													4.9%					<0.04	PR per retrieval
Ulug et al.	209c	≤4 follicles >10 mm US	19.5%							7.2%					1.5%					<0.04	PR per embryo transfer	
Hanoch et al.	143w	E2 level <1000 pg/ml day of HCG injection	19.3%			6.0%										6.5%					0.004	
Yih et al.	525w	≤4 oocytes	35%							21%					17%		11%				NS	PR per retrieval

n, number of women(w)/cycles(c) included; PR, pregnancy rate; DR, delivery rate; US, ultrasonographically; SD, standard deviation; NS, not stated; E2, estradiol.

The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review

Table IV Number of oocytes retrieved and pregnancy rate per first cycle started.

Article	n	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)	5 (%)	P-Value	Note
Baka et al.	96c	0.0	15.2	12.5			0.41	P-value on 3 oocytes versus 1
Gaast, van der et al.	7422w	7.0	11.5	15.6	18.6	21.7	NS	Data extracted from figure
Timeva et al.	1017c	0.0	10.8	8.7	11.5	22	<0.05	
Ulug et al.	209c	2.3	4.3	11.5	15.9		<0.05	PR per embryo transfer

n, number of women(w)/cycles(c) included; PR, pregnancy rate; NS, not stated.

Sonuç

- Zayıf over cevabı olan hastalar uygun tedavi sonrasında gebe kalabilirler, canlı doğum yapabilirler.
- Bu grup hastalar için ideal stimülasyon yönteminin ne olduğu henüz bilinmemektedir.
- En iyisi o hasta için özel belirlenmiş olanıdır.
- İnfertilite yönetiminde ve ileride çocuk sahibi olmak isteyen her kadında “azalmış over rezervi tehdidi” göz önünde bulundurulmalıdır.



The poor responder in IVF: is the prognosis always poor? A systematic review

Table V Poor responder and pregnancy rate in subsequent cycles.

Author	n	Cycles	PR per cycle (cumulative PR)		Definition pregnancy	Note	
			Expected poor responder (EPR)	Unexpected poor responder (UPR)			
Hendriks et al.	79w	3	Cycle 1	8%	7%	Ongoing	(un)expected poor responder: 'tri-variable-model' [12 × FSH (IU/l)] – [14 × AFC (n)] – [1 × inhibin B (pg/ml)]
			Cycle 2	7% (11.5%)	11% (14.8%)		
			Cycle 3	0% (11.5%)	21% (25.9%)		
Klinkert et al.	225w	3	Cycle 1	11%	9%	Ongoing	EPR: ≥41 years FSH ≥ 15 IU/l UPR: <41 years and FSH < 15 IU/l
			Cycle 2	9% (19%)	22% (29%)		
			Cycle 3	0% (19%)	25% (47%)		
Poor responder in cycle 1							
Schimberni et al.	294w	≥5	Cycle 2	9.7% (12.9%)		Clinical	Natural cycle IVF after cycle 1 Poor responder if in previous cycle ≤ 1 follicle
			Cycle 3	12.0% (15.0%)			
			Cycle 4	10.2% (16.3%)			
			Cycle 5	7.1% (16.7%)			
Hellberg et al.	1699w	2	Cycle 2	1–2 oocytes cycle 1 3–4 oocytes cycle 1	9.5% 16.5%	Live birth	Poor responder if <5 oocytes retrieved
Veleva et al.	45w	3	Cycle 2 a/o Cycle 3	Poor response	10.1% (n = 43w)	Clinical	
			Cycle 2 a/o Cycle 3	Normal response	16.7% (n = 2w)		

n, number of women(w)/cycles(c) included; PR, pregnancy rate; AFC, antral follicle count.



• Antral Follicles count

- The number of antral follicles diminish linearly in years, these are especially $< 6\text{mm}$
- Antral follicles “2-9 mm” should be counted, $9\text{mm} >$ atretic follicles.



Early foll. AMH as an indicator of ov.reserve.

Fıçıcıoğlu C., et al. Fertil.Steril. 2006

AMH >0.25 ng/ml %96,
<0.25ng/ml only %23 → good responders

	5<	5>	p
Age	32.63 ± 3.58	30.75 ± 4.10	NS
BMI	26.68 ±5.14	24.69 ±2.94	NS
D3 FSH	7.35 ± 3.49	7.53 ± 2.23	NS
D3 E2	36.40 ±22.86	33.16 ± 9.83	NS
D3 AMH	0.15 ±0.11	0.67 ±0.41	<0.001
Antral	6.90 ±3.41	10.63 ±3.89	<0.001
E2 on HCG day	1252.54 ±605.29	2584.81 ±927.02	<0.001
Mature oocyt	2.6 ±1.2	9.21 ±3.68	<0.001

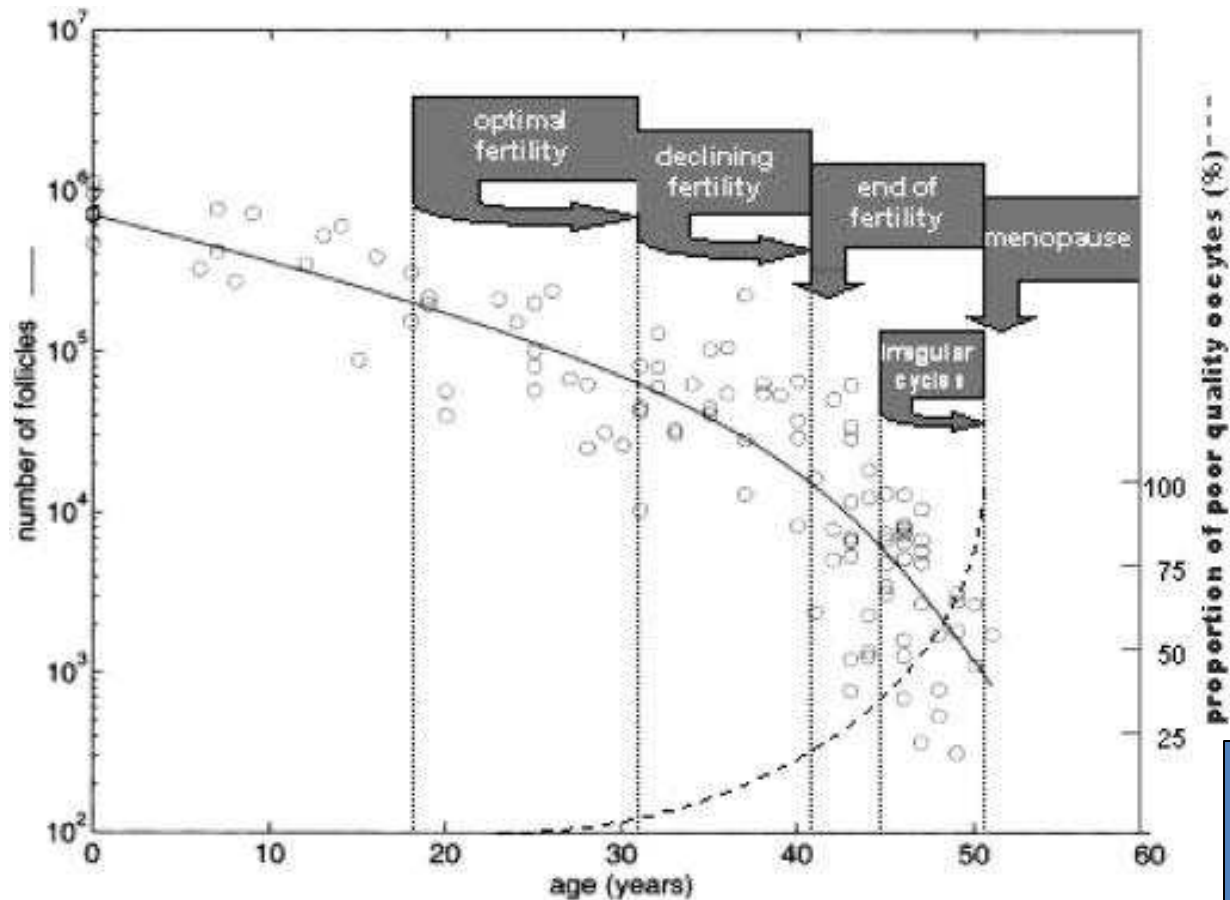
Poor responders 210/846 (**%24.8**) Jan. 2010 – Feb. 2011

Hasta Özellikleri	± SD
Gebelik oranı	44 (%19.9)
Yaş	38.01±4.8
36-40 yaş	92 - %41.6
≥41 yaş	66 - %29.9
Toplanan oosit sayısı	2.91±0.9
<5 oosit	179 - %81
6-10 oosit	30 - %13.6
Fertilize olan oosit sayısı	2.17±1.4
Transfer edilen embriyo sayısı	1.54±0.7

AFC is a good predictor

		<u>Sensitivity</u>	<u>Specificity</u>
• Poor response; AFC	(<6)	73%	95%

Age.....

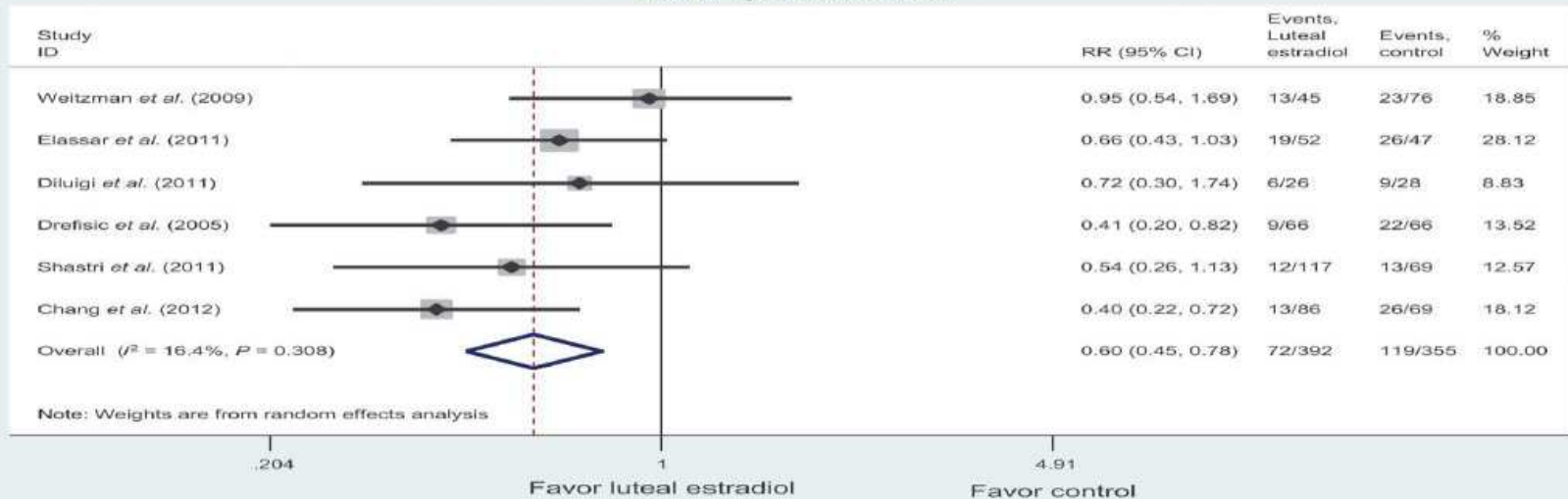


Bruin
and te Velde
(2004)].

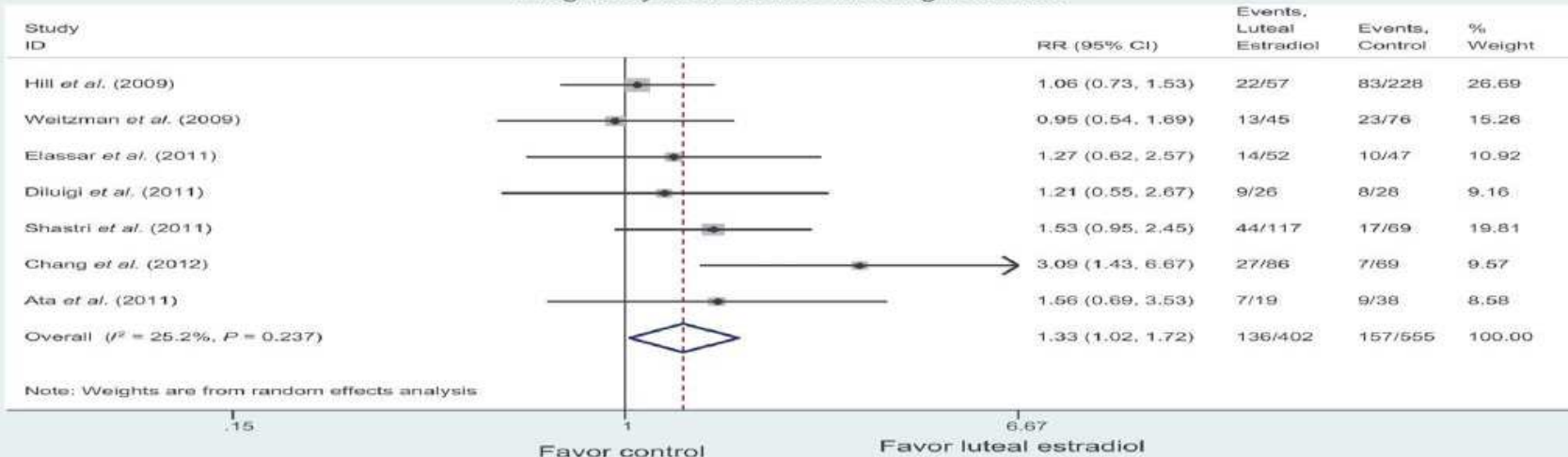
Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis

A

Risk of cycle cancellation



Pregnancy in all women initiating treatment



Yeditepe Un. IVF centre, Poor responders

210/846 (%24.8)

Jan. 2010 – Feb. 2011

“Protocols”

Protocols	Patients-%
•Microdose-flare	87 - %39.4
•Antagonist, “MD”	56 - %25.3
CC+Gonadotropin	61 - %27.6
Letrozole+Gonadotropin	5 - %2.3

Adjunctive drugs / methods

