

Suboptimal ovaryen yanıtta POSEIDON grup 1b ve 2b hastaların in vitro fertilizasyon sonuçları: Retrospektif analiz**In vitro fertilization outcomes of POSEIDON group 1b and 2b patients with suboptimal ovarian response: Retrospective analysis**Müge KESKİN¹, Ahmet ATİK², Gamze Sinem ÇAĞLAR³**ÖZET**

AMAÇ: Hastalar, over rezerv testlerinden yola çıkarak; ovaryen stimülasyona (OS) zayıf, normal veya aşırı yanıt vermesi beklenenler olarak sınıflandırılır. Hastaları zayıf, normal ve aşırı yanıt verenler olarak üç kategoriye ayırmanın, yeterliliği sorgulanmaktadır ve suboptimal (beklenenin altında) yanıt verenlerin ayrı bir grup olarak dahil edilmesi önerilmektedir. Suboptimal yanıt verenler, OS sonrası 4'ten az oosit toplanan zayıf ve 10-15 arası oosit toplanan normal yanıt verenler arasındaki gruptur. Bu hastalardan 4-9 arası oosit toplanır ve POSEIDON sınıflamasına göre grup 1b-2b'yi (PG1b-2b) oluşturur. Çalışmamızın amacı PG1b-2b hastaların IVF (in vitro fertilizasyon) sonuçlarını normal yanıt verenlerle karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışmada, bir IVF kliniğinde retrospektif data analizi yapıldı. Normal yanıt verenlerle (yeterli over rezervine sahip ve ≥ 9 oosit toplanan) ve PG1b-2b kadınların (yeterli over rezervine sahip standart OS sonrası 4-9 arası oosit toplanan, sırasıyla < 35 yaş ve ≥ 35 yaş) embriyo transferi (ET) başına canlı doğum ve gebelik oranları karşılaştırıldı.

BULGULAR: PG1b ve 2b ile normal yanıt verenler arasında gebelik ve düşük oranlar benzerdi. Canlı doğum oranları, normal yanıt verenlerde PG1b-2b hastalara göre anlamlı olarak yüksekti (%29.8 vs %6.3, $p=0.02$).

SONUÇ: Bu çalışmada normal yanıt veren kadınlarda, PG1b-2b grubuna kıyasla artmış canlı doğum oranları gösterildi. Normal yanıt verenlerin gebelik sayısı, PG1b-2b'dekinin yaklaşık dört katı olmasına rağmen iki grup arasında gebelik oranları açısından anlamlı fark gösterilememesi gruplardaki hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. PG1b ve 2b grubundaki azalmış canlı doğum oranları yeni tanımlanan bu hasta grubunda prognozu iyileştirecek ek yaklaşımlar gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ovulasyon indüksiyonu; in vitro fertilizasyon; gebelik oranı

ABSTRACT

AIM: Based on the ovarian reserve tests, patients' expected response to ovarian stimulation (OS) can be classified into three groups as poor, normal and high response. The adequacy of dividing patients into three categories as poor (PR), normo (NR) and high responders (HR) is questioned and including suboptimal responders (SR) as a separate group is recommended. SRs are between PRs with less than 4 oocytes retrieved and NRs with 10-15 oocytes retrieved after OS. SRs with 4-9 oocytes retrieved are classified as group 1b-2b (PG1b-2b) according to POSEIDON classification. The aim of our study is to compare IVF (in vitro fertilization) outcomes of PG1b-2b patients with NRs.

MATERIAL AND METHOD: This was a retrospective data analysis of patients presenting at an IVF clinic. NRs were compared to and PG1b-2b patients (4-9 oocytes retrieved after OS with adequate ovarian reserve, < 35 years and ≥ 35 years, respectively) in terms of pregnancy rates and live birth rates (LBR).

RESULTS: Pregnancy and miscarriage rates were comparable between PG1b-2b PRs and NRs. LBRs were significantly higher in NRs compared to PG1b-2b PRs (29.8% vs 6.3%, $p=0.02$).

CONCLUSION: Higher LBRs were observed in NRs compared to the PG1b-2b PRs. Despite the four times higher pregnancy rates in NRs, lack of a significant difference in pregnancy rates between groups may be due to the small number of patients. Lower LBRs in PG1b-2b PRs suggest that new treatment options are required to improve prognosis in SRs.

Keywords: Ovulation induction; in vitro fertilization; pregnancy rate

¹Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye²Gen-Art Tüp Bebek Kadın Sağlığı ve Üreme Merkezi, Ankara, Türkiye³Serbest Hekim, Ankara, Türkiye

Makale geliş tarihi / submitted: Haziran 2023 / June 2023

Makale kabul tarihi / accepted: Ağustos 2023 / August 2023

Sorumlu Yazar / Corresponding Author:

Müge KESKİN

Adres: Şereflikoçhisar Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

Tel: +90 (312) 687 1754

E-posta: mugekeskin1@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7510-7898

Yazar Bilgileri / Author Information:

Ahmet ATİK: ahmetatik@yandex.com, ORCID: 0000-0002-4202-7055

Gamze Sinem ÇAĞLAR: gamzesinem@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-1956-0908

GİRİŞ

Ovaryen stimülasyonunun temel amacı, bireyselleştirilmiş IVF tedavisi ile gebelik şansını arttırmak ve over stimülasyonundan (OS) kaynaklanan iyatrojenik ve önlenebilir riskleri ortadan kaldırmaktır. OS rejimlerini bireyselleştirmek için kadınların stimülasyona karşı tahmin edilen yanıtlarına göre sınıflandırılması gerekir. Kadınlar, over rezerv testlerinden (ORT) yola çıkarak; OS'ye zayıf, normal veya aşırı yanıt vermesi beklenenler olarak kategorize edilebilir. Anti-müllerian hormon (AMH) ve antral folikül sayısı (AFS), OS'ye zayıf veya aşırı yanıtı tahmin etmede en yüksek doğruluğa sahip ORT'ler arasındadır²⁻⁴. Ancak; yardımcı üreme teknikleri (YUT) uygulanan bu hastaları, OS'ye tahmini yanıtlarına göre zayıf yanıt verenler (poor responder), normal yanıt verenler (normoresponder) ve aşırı yanıt verenler (high responder) olmak üzere üç temel kategoriye ayırmanın yeterli olup olmadığı kanıta dayalı önerilerle sorgulanmaktadır. Bu tartışma devam ederken, yeni tanımlanan ve OS'ye suboptimal (beklenenin altında) yanıt veren grubun (suboptimal responder) sonuçları ve yönetimi ile ilgili veri sınırlıdır. Ancak sonuçların iyileştirmesi için bu hastaların ayrı bir grup olarak dahil edilmesi gerektiği düşünülmektedir⁵. Suboptimal yanıt verenler, OS sonrası <4 oosit toplanan zayıf yanıt veren kadınlar ile 10-15 oosit toplanan normal yanıt verenler arasındaki gruptur. Suboptimal yanıt verenlerden OS sonrası 4-9 oosit toplanır ve bu grup, zayıf yanıt verenlere göre daha iyi, ancak normal yanıt verenlere kıyasla daha kötü bir prognoza sahiptir.

Zayıf yanıt verenlerin prognozunun kötü olması ve çoğu müdahalenin yetersiz olması göz önüne alındığında, diğer bir kötü prognozlu grup olan suboptimal yanıt verenlere odaklanmak ve en azından bu hasta grubunda tedavi sonuçlarını iyileştirecek yaklaşımları araştırmak yerinde olacaktır. OS'ye zayıf cevap veren ve ORT ile kanıtlanmış düşük over rezervine sahip zayıf yanıt verenler ile yeterli over rezervine sahip olduğu halde ovaryen stimülasyona beklenenin altında cevap veren suboptimal yanıt verenler iki farklı antite olarak değerlendirilmelidir⁶. Bu kapsamda kötü prognozlu kadınların daha detaylı bir şekilde sınıflandırılması için, bireyselleştirilmiş oosit sayısını kapsayan hasta odaklı stratejiler anlamına gelen Patient Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number (POSEIDON) konsepti önerilmiştir. POSEIDON sınıflamasına göre grup 1 ve 2 hastalar normal over rezerv testlerine sahip (AFS \geq 5, AMH \geq 1,2ng/ml) beklenmedik kötü yanıtlı hastalarken, grup 3 ve 4 azalmış over rezerv testleri olan (AFS<5 ve AMH<1,2ng/ml) ve beklenen kötü yanıtlı hasta grubudur. POSEIDON grup 1 (<35 yaş) ve grup 2 (\geq 35) hastalar ise OS'ye yanıtlarına göre iki alt gruba ayrılır. OS'ye zayıf yanıt veren hastalar (OS sonrası <4 oosit toplanan) POSEIDON grup 1a (<35 yaş) ve grup 2a (\geq 35) olarak sınıflandırılırken; OS'ye beklenenin altında yanıt verenler (OS sonrası 4-9 oosit toplanan) ise grup 1b (<35 yaş) ve grup 2b (\geq 35) olarak sınıflandırılır.

Son yayınlar, over rezervinin yeterli olması nedeniyle, YÜT sonrası tedavi sonuçlarının iyileştirilme olasılığı yüksek olan POSEIDON grup 1 (PG 1) ve grup 2 (PG 2) kadınlara dair çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir⁸.

Bu çalışmanın amacı POSEIDON Grup1b ve 2b (PG1b-2b) hastaların IVF/intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu (ICSI) sonuçlarını, normal yanıt veren (AFS \geq 5, AMH \geq 1,2 ve standard OS sonrası normal yanıt veren) hastalarla karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Mayıs 2018-Aralık 2019 yılları arasında özel bir IVF kliniğinde IVF-ICSI uygulanan hastaların retrospektif data analizi yapıldı. Çalışmamız, Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak gerçekleştirildi. Çalışmaya AEŞH-EK1-2023-114 karar no ile etik kurul onayı alındı. Çalışmaya taze embriyo transferi (ET) yapılan PG 1b - 2b hastalar ve normal yanıt veren hastalar dahil edildi. Normal yanıt verenler yeterli over rezervine sahip (AFS \geq 5, AMH \geq 1,2) ve OS'ye normal yanıt veren (OS sonrası >9 oosit toplanan) kadınlar olarak tanımlandı. PG1b - 2b kadınlar ise AMH \geq 1,2 olan OS sonrası 4-9 arası oosit toplanan, sırasıyla <35 yaş ve \geq 35 yaş olan hastalar olarak tanımlandı. Dondurulmuş embriyo transferi yapılan hastalar, siklusları iptal edilenler, oosit toplanmayan veya ET yapılmayan sikluslar çalışmaya dahil edilmedi. İlaveten dondurulmuş sperm veya testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE) ile elde edilmiş sperm kullanılan sikluslar ve preimplantasyon genetik testi (PGT) yapılan hastalar da çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalara adetini 3. günü başlamak üzere; yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), over rezervi ve önceki siklus yanıtına göre 150IU rekombinant FSH (Gonal F[®], MerckSerono, Türkiye) ve 150IU human menopozal gonadotropin (Meriofert, IBSA, Türkiye) kombine bir şekilde veya tek başına 300IU human menopozal gonadotropin (hMG) ve tek başına 300IU rekombinant FSH ile OS yapıldı. Ovaryen yanıt

göre doz ayarlamaları yapılmış ve tüm hastalara GnRH antagonist protokol uygulandı. Hem PG1b - 2b hem de normal yanıt verenlerde OS'nin altıncı gününde GnRH antagonisti cetrorelix (Cetrotide[®], MerckSerono, Türkiye) başlanarak ovulasyonun tetiklendiği güne kadar devam edildi. Dominant folikül \geq 17mm çapa ulaştığında 250mcg korionadotropin alfa (Ovitrelle[®]; MerckSerono, Türkiye) ile ovulasyon tetiklenerek 34-36 saat sonra oosit toplama işlemi gerçekleştirildi. Daha sonra metafaz II (MII) oositlere standart ICSI uygulandı. Embriyo kalitesi, 3. ve 5. günlerde Gardner embriyo derecelendirme sistemine göre değerlendirildi. Kaliteli embriyo, 6-8 blastomer, %5'ten az fragmentasyon ve 3. günde eşit büyüklükte blastomerler olarak tanımlanmıştır. 5. günde \geq 3AA ve üzeri olarak derecelendirilen genişlemiş blastokistler de iyi kalitede embriyo olarak tanımlandı. Kadın yaşı, önceki siklus sayısı ve embriyo gelişimi göz önünde bulundurularak hastalara 3. gün veya 5. gün ET yapıldı.

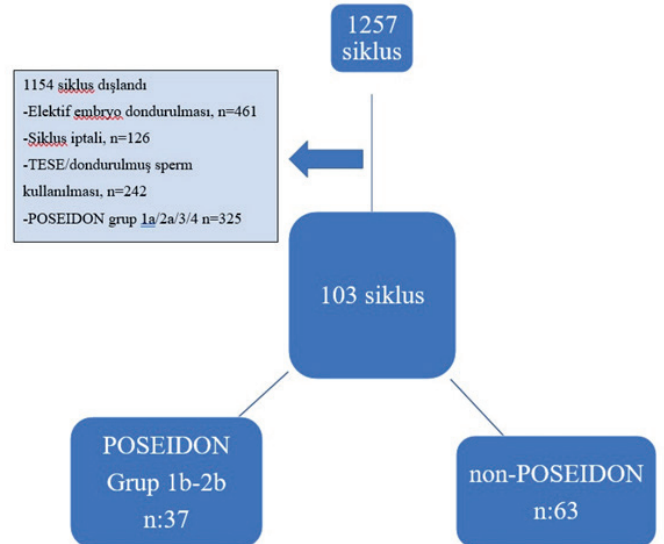
Yumurta toplama günü mikronize progesteron (600mg/gün) (Progesteran 200mg kapsül[®], Koçak Farma, Türkiye) ile luteal faz desteği başlanarak β -hCG kontrolü gününe kadar devam edildi.

ET'den 14 gün sonra β -hCG'nin pozitif gelmesi durumunda gebeliğin onuncu haftasına kadar luteal faz desteğine devam edildi.

Bu çalışmada PG1b - 2b grubu ile normal yanıt verenler grubu ET başına canlı doğum oranları ve gebelik oranları bakımından kıyaslandı. İstatistiksel analiz SPSSfor Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde olarak, sayısal değişkenler ise ortalama \pm standart sapma (SS) veya medyan (minimum-maksimum) olarak ifade edildi. Sayısal veri dağılımlarının normalliğini belirlemek için "Kolmogrov-Smirnov" testi, normal dağılım verilerin analizinde parametrik testler, normal dağılmayan verilerin analizinde ise parametrik olmayan testler kullanıldı. Normal dağılım sayısal verileri karşılaştırmak için Independent Samples T testi, verilerin normal dağılmadığı durumlarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler için gruplar arası farklılık analizinde, Fisher'in Exact test veya Ki-Kare testi kullanıldı. P<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mayıs 2018-Aralık 2019 arasında toplam gerçekleştirilen 1257 siklustan 103 tanesi çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşıladı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 37'si PG1b - 2b, 63'ü ise normal yanıt verenler grubuna aitti



Şekil 1: Akış şeması

POSEIDON grup 1b - 2b'de ve normal yanıt verenler grubunda; yaş ve AMH düzeyi şeklindeki demografik veriler benzerdi. İki grup siklus süresi açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Gonadotropin dozu PG1b-2b'de normal yanıt verenler grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek (2953,2 \pm 897,3 vs 2468,8 \pm 745,0, p=0.006) bulundu

Tablo 1. Hastaların demografik ve siklus özellikleri. Sonuçlar mean±SD veya median [min-max] olarak verilmiştir.

	POSEIDON Grup 1b - 2b (n=37)	Normal yanıt verenler (n=63)	P
Yaş	32,7±5,8	30,8±4,7	0,080
AMH	1,99 [1,25 – 3,7]	1,8 [1,24 – 3,5]	0,970
Önceki siklus sayısı (n)	1,1±1,6	0,8±1,2	0,319
Gonadotropin dozu (n)	2953,2±897,3	2468,8±745,0	0,006
Siklus süresi (n)	10 [7 – 13]	10 [7 – 15]	0,782

Beklendiği üzere; oosit sayısı ve MII oosit sayısı normal yanıt verenler grubunda PG1b - 2b hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek (sırasıyla; 13 [10 – 42] vs 8 [4 – 9], p <0.001; 10 [2 – 36] vs 6 [2 – 9], p <0.001; %29.8 vs %6.3, p=0.02) saptandı

Tablo 2. Hastaların siklus sonuçları. Sonuçlar mean±SD veya median [min-max] olarak verilmiştir.

ET: embryo transferi Per/ET: embryo transferi başına MII: metafaz 2

	POSEIDON Grup 1b-2b (n=37)	Normal yanıt verenler (n=63)	P
Oosit sayısı (n)	8 [4 – 9]	13 [10 – 42]	< 0,001
MIİ oosit sayısı (n)	6 [2 – 9]	10 [2 – 36]	< 0,001
Fertilizasyon oranı (%)	80 [22,2 – 100]	75 [22,2 – 100]	0,950
ET sayısı (n)	1,05±0,82	1,32±0,79	0,085
İmplantasyon oranı (%)	9,5	14,8	0,144
Gebelik oranı/per ET % (n)	18,2(6)	36,7 (22)	0,105
Canlı doğum oranı/per % (n)	6,3 (2)	29,8 (17)	0,020
Düşük oranı/per ET % (n)	12,1 (4)	3,4 (2)	0,183

Siklus sonuçlarına bakıldığında, iki grup arasında; fertilizasyon oranı, transfer edilen embriyo sayısı, implantasyon oranı, gebelik oranı ve düşük oranı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. Ancak canlı doğum oranı normal yanıt verenler grubunda PG1b - 2b grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek (%29,8 vs %6,3, p:0=02) saptandı (Tablo 2).

TARTIŞMA

Bu çalışmada normal yanıt verenler grubunda, PG1b - 2b grubuna kıyasla artmış oosit, MII oosit sayısı ve artmış canlı doğum oranları gösterildi. Normal yanıt verenler grubundaki gebelik sayısı, PG1b - 2b grubundakinin yaklaşık 4 katı olmasına rağmen iki grup arasında gebelik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gösterilememesi gruplardaki hasta sayısının az olmasıyla açıklanabilir. Ancak elde edilen canlı doğum oranlarının PG1b - 2b grubunda normal yanıt verenler grubuna kıyasla oldukça düşük olması bu gruplarda farklı yaklaşımlar ile IVF sonuçlarının iyileştirilmesine yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın bir diğer bulgusu normal yanıt verenler grubuna kıyasla, PG1b - 2b grubundaki gonadotropin dozunun istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek saptanmasıdır. Ancak ORT'ye ve bireyselleştirilmiş ovulasyon induksiyonu uygulandığında daha yüksek dozda gonadotropin almalarına rağmen OS'ye daha az oosit ile cevap veren bu hastaların, IVF sonuçları da beklenenin altındadır. Gonadotropin dozunu artırmanın IVF sonuçlarını iyileştirmediği bu çalışma sonuçlarından anlaşılmaktadır.

Suboptimal yanıt verenler grubunun, gonadotropin dozunun bireyselleştirilmesine rağmen OS'ye beklenenden az cevap vermesi; bu grupta, over rezerv testlerinden AMH'nin oosit kalitesini veya gebe kalma şansını yansıtmaya yetmediğini ve yanıltıcı olabildiğini düşündürmektedir. Bu nedenle en iyi belirleyicinin, OS'ye yanıt alınan gonadotropin dozu olduğu da ileri sürülmüştür¹⁰. Sonuçta mevcut kanıtlar, oosit sayısının canlı doğum oranı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu ve pozitif korelasyon gösterdiğini ortaya koymuştur¹¹. Suboptimal yanıt veren bu hasta grubunun, standart gonadotropin

stimülasyonuna yetersiz yanıtı, olası bir fizyolojik yüksek FSH eşliğiyle de açıklanabilir. Böyle bir durumda bu hasta grubunun, normal yanıt spektrumunun diğer ucunda yer almak suretiyle herhangi bir "anormal" durumu temsil etmemesi olasıdır^{12,13}. POSEIDON grup 1 ve 2 şeklinde kategorize edilen bu hastaların kötü prognozunu olası bir gonadotropin reseptör polimorfizmine sekonder bir patoloji olması da ileri sürülen hipotezler arasındadır^{14,15}.

Literatürde konuya dair az sayıda çalışma mevcuttur. Geniş çaplı retrospektif bir çalışmada PG 1 hastaların, yani 35 yaş altında <4 oosit toplanan (PG1a) hastalarla 35 yaş altı 4-9 oosit toplanan (PG1b) hastalar birlikte değerlendirilerek IVF sonuçları incelenmiştir. Bu hastalar normal over rezervine sahip ilk siklusu olan kadınlarla ve normal yanıt verenlerle (normal over rezervine sahip ve ovaryen stimülasyona normal yanıt veren) ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada canlı doğum oranları, PG1'de, ilk siklusu olan normal over rezervine sahip kadınlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur. PG 1 ile normal yanıt veren kadınlar arasında ise canlı doğum oranları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir¹⁶. Sözü geçen çalışmanın, sonuçlarımızı desteklememesi bizim çalışmamızda örneklem sayısının düşük olması ile açıklanabilir. Ancak PG1b yani suboptimal yanıt veren hastalara ilaveten PG1a yani zayıf yanıt veren hastaları da dahil eden Shi et al'un çalışmasında PG 1 ile normal yanıt veren kadınlar arasında benzer canlı doğum oranlarının bildirilmesi oldukça dikkat çekicidir. Bu verilerin de prospektif olarak planlanmış daha geniş serileri kapsayan çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

Daha küçük çaplı bir başka çalışmada ise PG1 ve PG2 hastalar POSEIDON olmayan (non-POSEIDON) hastalarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada normal over rezervine sahip ilk siklusu olan kadınlarla normal over rezervine sahip standart ovaryen stimülasyona normal yanıt verenler tek bir grup olarak (POSEIDON olmayan) alınmıştır. Bu çalışmada da; PG 1 ve PG2 hastalarla POSEIDON olmayan kadınlar arasında canlı doğum oranları bakımından istatistiksel açıdan anlamlı fark izlenmemiştir¹⁷. Shi et al'un çalışmasında ise kümülatif canlı doğum oranları verilirken bizim çalışmamızda embriyo transferi başına (kümülatif canlı doğuma oranına karşı tek bir siklus sonrası canlı doğum) canlı doğum oranlarına bakılmıştır¹⁶. Shi'nin çalışmasının verilerine bakıldığında bireyselleştirilmiş IVF protokollerinden uzaklaşmak gerekir. Ancak bu konu literatürde hala tartışma konusu olmaya devam etmektedir.

Çalışmamız, normal yanıt verenler grubuyla, PG1b - 2b alt grubunun yani sadece OS'ye suboptimal yanıt verenlerin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamıza, sadece OS'ye suboptimal yanıt veren PG1b - 2b hastaların dahil edilmesi bu hasta grubunun prognozunu iyileştirmesinin gerekli olduğuna işaret etmektedir. Önceki çalışmalarda POSEIDON grup 1 ve 2 hastalar; PG1a - 1b ve PG2a - 2b şeklindeki alt gruplara ayrılmamıştır. Bu nedenle her 2 çalışmada da POSEIDON olmayan kadınlar suboptimal yanıt veren PG1b - 2b kadınlarla zayıf yanıt veren PG1a ve 2a kadınların birleşiminden oluşan heterojen bir grupla kıyaslanmıştır. Bizim çalışmamız daha spesifik bir alt grubu ele almaktadır.

Çalışmamızın retrospektif oluşu ve örneklem genişliğinin küçük olması en önemli limitasyonlarıdır.

SONUÇ

PG1b - 2b grubunda, normal yanıt verenlere kıyasla azalmış canlı doğum oranlarının saptanması yeni tanımlanan bu hasta grubunda prognozu iyileştirmek için ek yaklaşımlar gerektiğini düşündürmektedir. Konuyla ilgili geniş çaplı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Finansal Kaynak: Bu çalışmada herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması yoktur

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı:

Anafikir/Planlama: M Keskin, GS Çağlar

Analiz/Yorum: M Keskin, GS Çağlar

Veri sağlama: A Atik

Yazım: M Keskin

Gözden Geçirme/Düzeltilme: M Keskin

Onaylama: GS Çağlar

KAYNAKLAR

1.La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update. 2014;20:124–140. doi:10.1093/humupd/dmt037

2.Broer S, Madeleine D, Disseldorp J, Broeze, et al. Prediction of an excessive response in vitro fertilization from patient characteristics and ovarian reserve tests and comparison in subgroups: an individual patient data meta-analysis. Fertil Steril. 2013;100:420–429. doi:

i:10.1016/j.fertnstert.2013.04.024

3. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Hum Reprod Update*. 2013;19:26–36. doi:10.1093/humupd/dms041

4. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006;12:685–718. doi:10.1093/humupd/dml034

5. Polyzos NP, Sunkara SK. Sub-optimal responders following controlled ovarian stimulation: an overlooked group? *Hum Reprod*. 2015;30:2005–2008. doi:10.1093/humrep/dev149

6. Esteves SC, Roque M, Bedoschi GM, Conforti A, Humaidan P, Alviggi C. Defining low prognosis patients undergoing assisted reproductive technology: POSEIDON criteria—the why. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:461. PMID:30174650. doi:10.3389/fendo.2018.00461

7. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'low prognosis patients in assisted reproductive technology' and its proposed marker of successful outcome. *F1000Res*. 2016;23(5):2911. doi:10.12688/f1000research.10382.1. PMID:28232864. doi:10.12688/f1000research.10382.1

8. Conforti A, Esteves SC, Cimadomo D, et al. Management of women with an unexpected low ovarian response to gonadotropin. *Front Endocrinol*. 2019;10:387. doi:10.3389/fendo.2019.00387

9. Gardner DK, Schoolcraft WB. In Vitro Culture of Human Blastocyst. In: Jansen R and Mortimer D, ed. *Towards Reproductive Certainty: Infertility and Genetics Beyond*, Carnforth, UK: Parthenon Press; 1999:377–388.

10. Cedars MI. Evaluation of Female Fertility—AMH and Ovarian Reserve Testing. *J Clin Endocr*. 2022;107:1510–1519.

11. Neves AN, Montoya-Botero P, Sachs-Guedj N, Polyzos NP. Association between the number of oocytes and cumulative live birth rate: A systematic review cumulative live birth rate: A systematic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2023;87(102307). <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2022.102307>

12. Perez Mayorga M, Gromoll J, Behre HM, Gassner C, Nieschlag E, Simoni M. Ovarian response to follicle-stimulating hormone (FSH) stimulation depends on the FSH receptor genotype. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3365–3369.

13. Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Bosch E, et al. The effect of dose adjustments in a subsequent cycle of women with suboptimal response following conventional ovarian stimulation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:361. PMID:30083131. doi:10.3389/fendo.2018.00361

14. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertil Steril*. 2016;105:1452–1453.

15. Conforti A, Esteves SC, DiRella F, et al. The role of recombinant LH in women with hypo-response to controlled ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17(1):18. PMID:30728019. doi:10.1186/s12958-019-0460-4.

16. Shi W, Zhou H, Tian L, Zhao Z, Zhang W, Shi J. Cumulative live birth rates of good and low prognosis patients according to POSEIDON criteria: a single center analysis of 18,455 treatment cycles. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:409. PMID:31293519. doi:10.3389/fendo.2019.00409

17. Chinta P, Antonisamy B, Manglarj AM, Kunjummen AT, Kamath MS. POSEIDON classification and the proposed treatment options for groups 1 and 2: time to revisit? A retrospective analysis of 1425 ART cycles. *Hum Reprod Open*. 2021;00(0):1–10. doi:10.1093/hropen/hoaa070