

Zapłodnienie pozaustrojowe IVF ICSI/ET u kobiet po 40. roku życia

In vitro fertilization ICSI/ET in women over 40

Robert Milewski¹, Anna Justyna Milewska¹, Jan Domitrz², Sławomir Wotczyński²

¹Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej, Akademia Medyczna w Białymstoku;
kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Stanisław Mnich

²Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej, Akademia Medyczna w Białymstoku;
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Sławomir Wotczyński

Przeгляд Menopauzalny 2008; 2: 85–90

Streszczenie

Cel pracy: Ocena skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego IVF ICSI/ET w grupie kobiet po 40. roku życia.

Materiał i metody: W badaniu retrospektywnym przeanalizowano dane ponad 6 tys. pacjentek Kliniki Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej w Białymstoku, u których w latach 1996–2004 przeprowadzono zabieg IVF ICSI/ET.

Wyniki: Liczba zabiegów IVF ICSI/ET wykonanych w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej w Białymstoku w ciągu roku wahała się pomiędzy 570 a 770 (oprócz roku 2004, w którym była znacząco mniejsza). Skuteczność leczenia w analizowanej grupie kobiet rośnie – od 21% w 1996 r. do 28% w 2004 r. Wartość średnia w całym badanym okresie wynosiła 26%. W grupie pacjentek po 40. roku życia skuteczność wahała się pomiędzy 8 a 18%, wartość średnia w tej grupie wynosiła 12%.

Wnioski: Skuteczność leczenia niepłodności techniką IVF ICSI/ET istotnie zmniejsza się u kobiet po 40. roku życia. Poprawa skuteczności leczenia wynikająca z udoskonalania metody w ograniczonym stopniu dotyczy kobiet po 40. roku życia. Należy prowadzić edukację kobiet, mającą na celu racjonalizowanie decyzji rozrodczych. Trzeba również dołożyć starań, aby prowadzona diagnostyka nie opóźniła ponad niezbędne minimum czasu wdrożenia leczenia. Istotne jest, aby potencjalne efekty uzasadniały podjęte ryzyko i ponoszone koszty.

Słowa kluczowe: wiek kobiety, skuteczność leczenia niepłodności, pozaustrojowe zapłodnienie, docytoplazmatyczna iniekcja plemnika

Summary

Objective: Assessment of effectiveness of ICSI/ET in vitro fertilization in a group of women over 40.

Material and methods: Retrospective research has been conducted to analyse the data of more than six thousand patients of the Department of Fertility and Gynaecological Endocrinology in Białystok, who underwent the IVF ICSI/ET procedure in the years 1996-2004.

Results: The number of IVF ICSI/ET procedures which were carried out in the Department of Fertility and Gynaecological Endocrinology in Białystok varied between 570 and 770 in one year (except 2004, when the number was significantly smaller). The effectiveness of the treatment within the analysed group of patients increased from 21% in 1996 to 28% in 2004. The average value was 26% in the whole period analysed. In patients over 40 the effectiveness varied between 8 and 18%, and the average value in that group was 12%.

Conclusions: The effectiveness of infertility treatment with the IVF ICSI/ET procedure considerably decreases in women over 40. The improvement of the effectiveness achieved by refining the method only to a limited degree concerns women over 40. It is therefore necessary to educate women in order to rationalize their reproductive decisions. The diagnostic process should not delay the initiation of treatment more than really necessary. It is also crucial that the potential effects should justify the risk made and costs incurred.

Key words: woman's age, effectiveness of infertility treatment, in vitro fertilization, intracytoplasmic sperm injection

Adres do korespondencji:

dr med. **Robert Milewski**, Zakład Statystyki i Informatyki Medycznej, Akademia Medyczna w Białymstoku, ul. Mickiewicza 2C, 15-089 Białystok, p. 130,
e-mail: milewski@amb.edu.pl

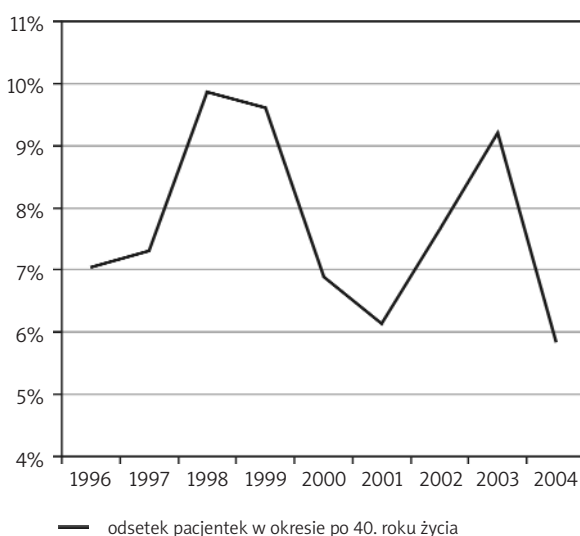
Wstęp

W ciągu ostatnich dziesięcioleci w krajach rozwiniętych obserwuje się tendencję wzrostową wieku kobiet rodzących pierwsze dziecko [1]. Odkładanie macierzyństwa na późniejsze lata życia wynika głównie z uwarunkowań społecznych i ekonomicznych. Niestety, kobiety podejmując tę decyzję, nie uwzględniają faktu, że zmniejszają szansę na zajście w ciążę [2]. Obniżenie płodności wraz z wiekiem jest skutkiem nieodwracalnych zmian zachodzących w jajniku [3]. Starzenie się jajnika zmniejsza liczbę pęcherzyków gotowych do odpowiedzi na stymulację gonadotropinami oraz pogarsza jakość komórek jajowych [1]. W komórkach jajowych kobiet po 35. roku życia stwierdza się mniejszą liczbę mitochondriów, co powoduje zmniejszenie wydajności procesów metabolicznych. Efektem tego są zaburzenia podziałów mejotycznych, a tym samym zwiększenie częstości występowania aberracji chromosomalnych.

W istotny sposób zaburzany jest przebieg wczesnego rozwoju embrionalnego. W sytuacji rozpoznania niepłodności u kobiet po 40. roku życia rozwiązanie tego problemu wymaga uwzględnienia w strategii postępowania biologicznych uwarunkowań zdolności rozrodczych w tym wieku. Świadomość postępującego obniżania potencjału rozrodczego powinna wymuszać przeprowadzenie szybkiej diagnostyki i wdrażania najbardziej efektywnych metod medycznie wspomaganego rozrodu [4]. Partnerzy muszą mieć jednocześnie pełną świadomość związanych z wiekiem kobiety biologicznych ograniczeń stosowanych metod.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena skuteczności zapłodnienia pozaustrojowego IVF ICSI/ET w grupie kobiet po 40. roku życia.



Ryc. 1. Udział pacjentek po 40. roku życia w grupie kobiet, u których wykonano procedurę IVF ICSI/ET w latach 1996–2004

Materiał i metody

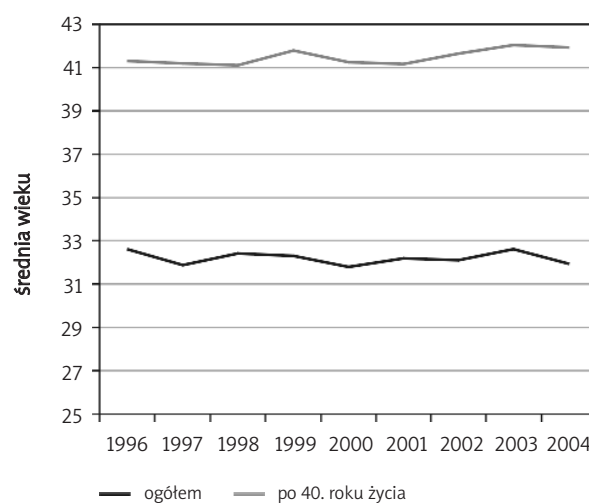
W badaniu retrospektywnym przeanalizowano dane 6086 pacjentek Kliniki Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej w Białymstoku, u których w latach 1996–2004 przeprowadzono zabieg IVF ICSI/ET. W analizowanej grupie pacjentek 476 kobiet (8%) ukończyło 40. rok życia (wartość procentowa w poszczególnych latach wahała się pomiędzy 6 a 10%, nie mając określonego trendu rosnącego czy też malejącego (ryc. 1).

Wartości skrajne wieku badanych pacjentek wynosiły odpowiednio 19 oraz 45 lat. Średnia wieku wahała się w poszczególnych latach 31,8–32,6 roku, utrzymując się na podobnym poziomie (ryc. 2.). Odchylenie standardowe wyniosło 4,7 roku. W wydzielonej grupie kobiet po 40. roku życia średnia mieściła się w przedziale 41,1–42 lata, z lekką tendencją wzrostową. Przeanalizowano skuteczność wykonywanej procedury IVF ICSI/ET, z wyszczególnieniem poszczególnych lat, oraz wyodrębniając kobiety po 40. roku życia. W rozważaniach wzięto także pod uwagę przyczyny niepłodności leczonych par, wyszczególniając trzy podstawowe – czynnik jajowodowy, męski oraz niepłodność idiopatyczną.

W analizie statystycznej wykorzystano pakiet STATISTICA 7.1. Różnice pomiędzy parametrami uznawano za istotne statystycznie na poziomie $p < 0,05$. Wykorzystano następujące metody: test χ^2 , test istotności różnic pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury oraz test korelacji liniowej Pearsona.

Wyniki

Liczbę wykonanych w Klinice zapłodnień pozaustrojowych z wyszczególnieniem zabiegów wykonanych u kobiet po 40. roku życia zilustrowano na ryc. 3. Liczba



Ryc. 2. Średnia wieku pacjentek, u których wykonano IVF ICSI/ET z wyszczególnieniem kobiet po 40. roku życia (lata 1996–2004)

zabiegów wykonanych w ciągu roku wahała się pomiędzy 570 a 770, oprócz roku 2004, w którym była znacząco mniejsza i wyniosła 411.

Za pomocą testu χ^2 na poziomie istotności $p=0,04$ wykazano różnice w rozkładzie liczby wykonanych procedur pomiędzy grupami kobiet w wieku poniżej 40. roku życia oraz po 40. roku życia, jednak współczynnik korelacji liniowej Pearsona wyniósł 0,82 na poziomie istotności $p<0,05$, co oznacza silną liniową zależność pomiędzy liczbą wykonanych procedur w obu analizowanych grupach.

Skuteczność wykonania procedury IVF ICSI/ET rozumiana jest jako fakt uzyskania ciąży u leczonej pacjentki. Skuteczność w całej grupie leczonych kobiet zwiększa się, poczynając od wartości 21% w 1996 r., uzyskując 28% w 2004 r. (ryc. 4.), wartość średnia w całym badanym okresie wynosi 26%. Średnie roczne tempo wzrostu wynosi w tym przypadku 4%. W grupie pacjentek po 40. roku życia skuteczność waha się pomiędzy 8 a 18%, jednak wzrosty i spadki skuteczności występują naprzemiennie, oscylując wokół średniej, która w tej grupie wynosi 12%.

Testem istotności różnicy pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury na poziomie istotności $p<0,001$ stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy skutecznością wykonywanej procedury u kobiet po 40. roku życia a skutecznością ogólną. Skuteczność prowadzonego leczenia u kobiet w tej grupie jest istotnie mniejsza zarówno w ujęciu całościowym badanego okresu 1996–2004, jak i rozpatrywana osobno w poszczególnych latach.

W analizowanym okresie 1996–2004 u par, które poddano procedurze IVF ICSI/ET, rozrózniono 3 główne przyczyny niepłodności:

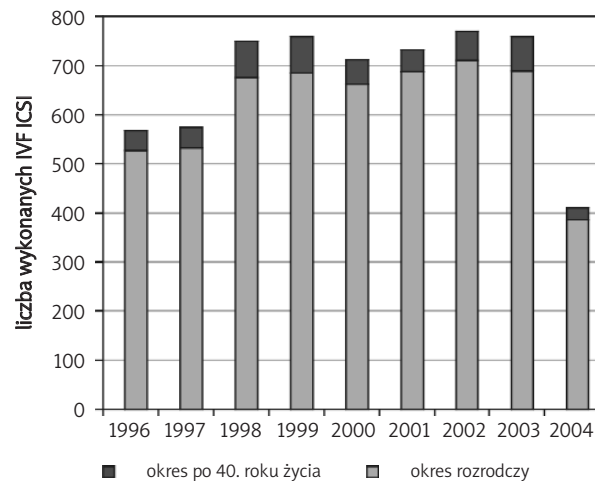
- wywołana przez czynnik jajowodowy,
- męski,
- niepłodność idiopatyczną.

Procentowy rozkład rozpoznanych przyczyn niepłodności w latach 1996–2004 wśród pacjentek po 40. roku życia przedstawiono na ryc. 5.

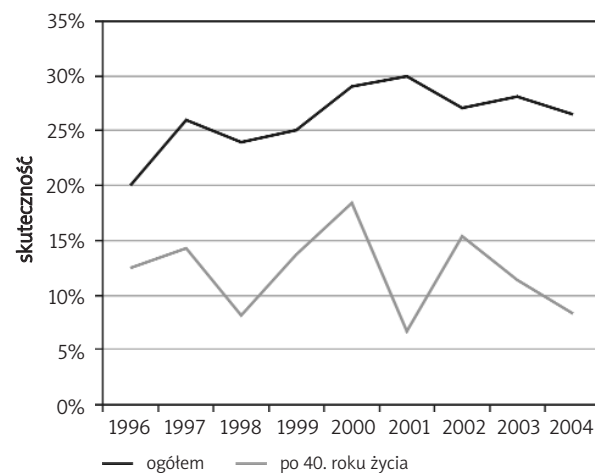
Można zauważyć dominującą rolę czynnika idiopatycznego, który jednak w ostatnich 2 latach zmniejszył swój udział z ponad 40% do ok. 20%. Proces ten odbył się kosztem zwiększenia udziału czynnika jajowodowego. Liczba zabiegów spowodowana czynnikiem męskim utrzymuje się w kolejnych latach na podobnym poziomie ok. 20%, z lekką tendencją wzrostową, chociaż w ostatnich 2 latach sięgnęła poziomu ok. 35%.

Porównanie liczby wykonanych zabiegów dla stwierdzonej przyczyny niepłodności u pacjentek po 40. roku życia z ogółem pacjentek poddanych procedurze IVF ICSI/ET przedstawiono na ryc. 6–8.

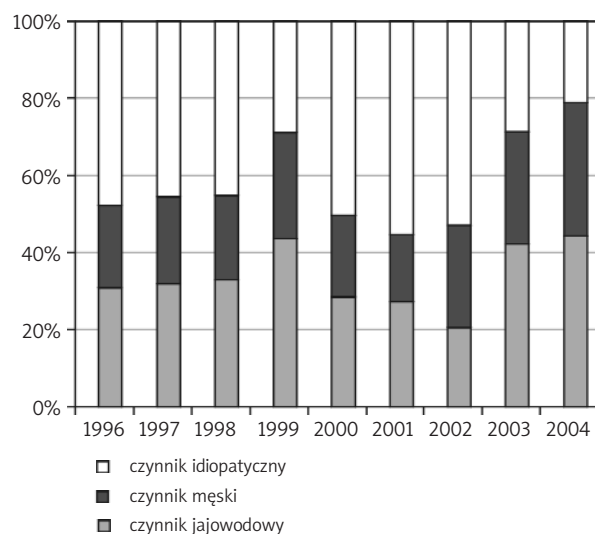
Wkład czynnika jajowodowego w liczbę wykonanych zabiegów u kobiet po 40. roku życia wahał się (z wyjątkiem roku 2002) pomiędzy 40 a 50%, podczas gdy wśród wszystkich wykonanych zabiegów znajdował się



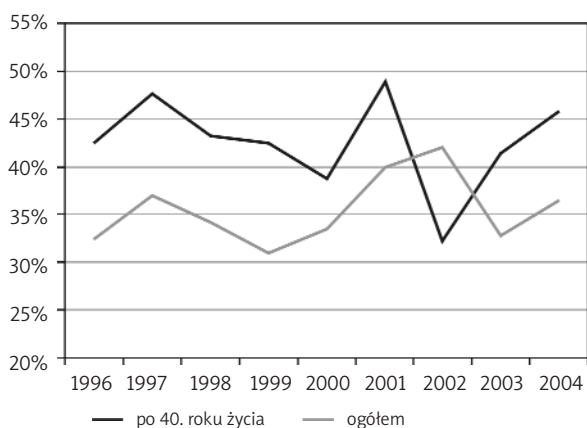
Ryc. 3. Procedury IVF ICSI/ET w latach 1996–2004 z wyszczególnieniem grupy kobiet po 40. roku życia



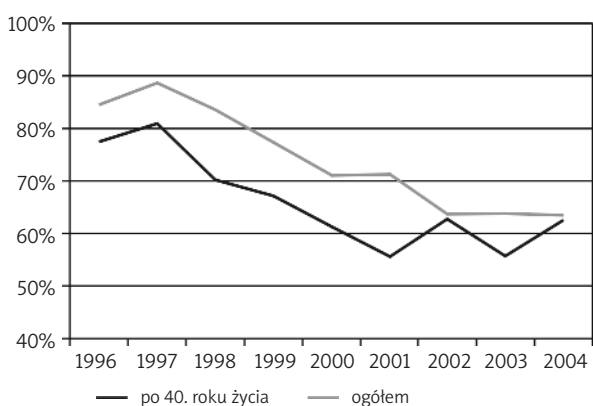
Ryc. 4. Skuteczność procedury IVF ICSI/ET wykonanej u kobiet po 40. roku życia na tle całej populacji w latach 1996–2004



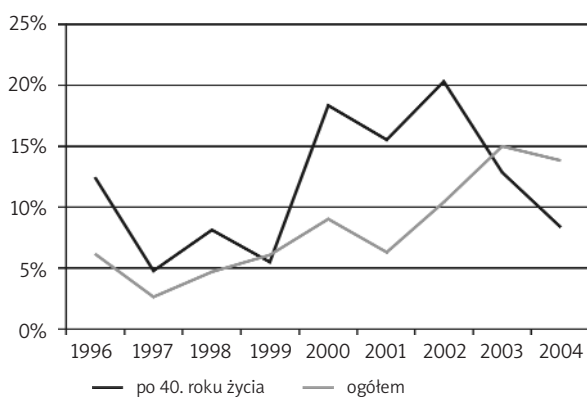
Ryc. 5. Odsetek pacjentek po 40. roku życia w grupie kobiet z określoną przyczyną niepłodności (lata 1996–2004)



Ryc. 6. Odsetek pacjentek ze stwierdzonym czynnikiem jajowodowym jako przyczyną niepłodności – porównanie grupy kobiet po 40. roku życia z całą populacją leczonych kobiet (lata 1996–2004)



Ryc. 7. Odsetek pacjentek ze stwierdzonym czynnikiem męskim jako przyczyną niepłodności – porównanie kobiet po 40. roku życia z całą analizowaną grupą (lata 1996–2004)



Ryc. 8. Odsetek pacjentek ze stwierdzonym czynnikiem idiopatycznym jako przyczyną niepłodności – porównanie kobiet po 40. roku życia z całą analizowaną grupą (lata 1996–2004)

między 30 a 45%. Wartość średnia wyniosła w tej grupie 42%, podczas gdy w całej grupie kobiet 35%. Testem istotności różnicy pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury na poziomie istotności $p=0,002$ stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy wkładem czynnika jajowodowego w liczbę wykonanych zabiegów IVF ICSI/ET u kobiet po 40. roku życia i w grupie wszystkich kobiet.

Wkład czynnika męskiego w liczbę wykonanych zabiegów u kobiet po 40. roku życia spadł z ok. 80% w 1996 r. do poziomu ok. 60% w roku 2004, podczas gdy wśród wszystkich wykonanych zabiegów odnotowano spadek z niemal 90% na poziom 64% w ostatnich trzech badanych latach. Wartość średnia w grupie kobiet po 40. roku życia wyniosła 66%, podczas gdy w całej leczonej populacji kobiet 74%. Testem istotności różnicy pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury na poziomie istotności $p<0,001$ stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy wkładem czynnika męskiego w liczbę wykonanych zabiegów IVF ICSI/ET u kobiet po 40. roku życia, oraz w grupie wszystkich pacjentek. Średnie roczne tempo wzrostu było ujemne i wyniosło u kobiet po 40. roku życia 3%, podczas gdy w całej leczonej populacji kobiet – 4%.

Udział czynnika idiopatycznego u kobiet po 40. roku życia, poddanych procedurze IVF ICSI/ET, zmieniał się w zakresie 5–20%, podczas gdy w grupie wszystkich analizowanych pacjentek rósł z ok. 5% w latach 1996–1997 do ok. 15% w latach 2003–2004. Średnie roczne tempo wzrostu wyniosło w tym przypadku 11%. Testem istotności różnicy pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury na poziomie istotności $p=0,002$ stwierdzono różnice istotne statystycznie pomiędzy wkładem czynnika idiopatycznego w liczbę wykonanych zabiegów IVF ICSI/ET u kobiet po 40. roku życia i w grupie wszystkich badanych kobiet.

Dyskusja

Obecnie jednym z podstawowych narzędzi w leczeniu niepłodności są techniki rozrodu medycznie wspomaganego. Rozwój nauki oraz ciągłe udoskonalanie technik leczenia niepłodności przyczyniają się do wzrostu skuteczności wykonywanych procedur. W 1996 r. w Klinice Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej w Białymstoku ponad 20% wykonanych zabiegów IVF ICSI/ET kończyło się ciążą pacjentki. Skuteczność ta rosła w kolejnych latach, osiągając poziom 30%.

Najistotniejszym czynnikiem biologicznym mającym wpływ na skuteczność leczenia jest wiek pacjentki [5]. Naturalny spadek liczby oraz jakości oocytów, będący jedną z głównych przyczyn zmniejszenia naturalnego potencjału rozrodczego [1], ma wpływ na rezultaty leczenia niepłodności metodami rozrodu wspomaganego medycznie. W analizowanej grupie pacjentek po 40. roku życia, skuteczność waha się w przedziale 10–15%. W odróż-

nieniu od ogólnej populacji kobiet leczonych w Klinice, nie można tu mówić o jakiegokolwiek tendencji wzrostowej lub spadkowej, dotyczącej skuteczności w kolejnych latach. Istotnie statystycznie mniejszy niż w całej grupie współczynnik uzyskanych ciąż nie stanowi optymistycznego podsumowania wyników udziału w programie IVF ICSI/ET kobiet po 40. roku życia. Pomimo eksperymentalnych prób poprawy jakości komórek jajowych w tej grupie kobiet (np. przez transfery jądra lub cytoplazmy), obecnie brak jest realnych możliwości istotnej poprawy skuteczności leczenia. Problem ten w ograniczonym stopniu dotyczy plemników, co wynika z podstawowych różnic w fizjologii gonad żeńskiej i męskiej. Pula oocytów zawartych w pęcherzykach pierwotnych narażona jest na działanie różnych czynników uszkodzających (np. promieniowanie kosmiczne) przez cały okres prokreacyjnego życia kobiety. U mężczyzn produkcja i dojrzewanie plemników rozpoczyna się po okresie dojrzewania i utrzymuje się do późnych lat życia. Spadek natężenia spermatogenezy, jak i ewentualne ryzyko pojawiania się błędów w podziałach mejozycznych, wzrastające wraz z wiekiem, obniża płodność mężczyzn w nieporównywalnie niższym stopniu niż u kobiet.

Krytyczną rolę wpływu związanej z wiekiem kobiet jakości oocytów na efektywność leczenia metodą IVF potwierdzają wyniki procedur wykonanych z wykorzystaniem tzw. podarowanej komórki jajowej. Skuteczność leczenia uzależniona jest od wieku dawczyni komórek jajowych, wiek biorkownicy nie ma w tym przypadku istotnego znaczenia. Jak potężnym ograniczeniem jest czynnik wieku może świadczyć fakt braku wpływu rozwoju technik rozrodu wspomaganego medycznie na poprawę skuteczności leczenia u kobiet po 40. roku życia. Poprawa skuteczności obserwowana w grupie kobiet młodszych praktycznie nie ma odzwierciedlenia u kobiet po 40. roku życia. Powszechnie znany jest fakt, że naturalna płodność kobiety zaczyna spadać już po przekroczeniu 30. roku życia. Spadek ten ulega wyraźnemu przyspieszeniu pomiędzy 35. a 40. rokiem życia [6, 7]. Oczywiście, nie jest możliwe dokładne wyznaczenie momentu, w którym potencjał rozrodczy kobiety ulega całkowitemu wyczerpaniu. Wydaje się jednak, że u większości kobiet po ukończeniu 45. roku życia naturalna płodność osiąga poziom zera [8]. Dane statystyczne pokazują, że średni wiek urodzenia ostatniego dziecka wynosi ok. 41 lat [9]. Zasadna wydaje się potrzeba czynienia starań, aby kobiety po 40. roku życia miały już rozwiązany problem rodzicielstwa i stanowiły możliwie jak najmniejszy procent pacjentek klinik leczenia niepłodności. Jednym z kierunków wydaje się być powszechna edukacja, mająca na celu uświadomienie społeczeństwu istoty procesów rozrodczych i konsekwencji odkładania decyzji prokreacyjnych.

Innym istotnym problemem jest świadomość środowisk medycznych, dotycząca konieczności wdrażania sprawnej diagnostyki niepłodności umożliwiającej jak

najszybsze rozpoczęcie leczenia [10–12]. Opóźnianie wdrażania diagnostyki oraz stosowanie nieuzasadnionych badań odwleka moment rozpoczęcia terapii i nazywane jest często kradzieżą czasu reprodukcyjnego. Dane demograficzne wskazują, że nastąpiło przesunięcie we wskaźniku najczęstszej płodności (rozumianej w znaczeniu liczby poczęć) z grupy wiekowej 20–24 lat do grupy 25–29 lat, w stosunku do lat 90. ubiegłego stulecia. Przeciętny wiek kobiet, które pod koniec 2004 r. rodziły dziecko, wynosił 27,4 roku i był o prawie 1,5 roku wyższy niż na początku lat 90. Wiek kobiet rodzących pierwsze dziecko wzrósł z 23. roku życia na początku lat 90. do 25,4 roku pod koniec roku 2004. Fakt ten tłumaczony jest chęcią osiągnięcia przez młodych ludzi odpowiedniego poziomu wykształcenia oraz stabilizacji ekonomicznej, a dopiero potem podejmowania decyzji o posiadaniu potomstwa. Proces ten wydaje się nieodwracalny w obecnej sytuacji społeczno-ekonomicznej. Warto jednak podejmować działania edukacyjne mające na celu zapobieganie skrajnemu odkładaniu decyzji rozrodczych.

Poza wiekiem kobiety, najbardziej istotnym czynnikiem wpływającym na powodzenie leczenia metodą zapłodnienia pozaustrojowego jest przyczyna niepłodności. W analizowanej grupie pacjentek głównymi czynnikami, z powodu których zostały one zakwalifikowane do IVF ICSI/ET, są czynnik jajowodowy oraz idiopatyczny. Zwiększona liczba przypadków niepłodności pochodzenia jajowodowego w tym okresie jest naturalną konsekwencją dłuższej historii reprodukcyjnej, a tym samym narażenia na występowanie stanów zapalnych przydatków, mogących być przyczyną uszkodzenia jajowodów. Duża liczba rozpoznań niepłodności idiopatycznej ma źródło w sposobie postępowania z pacjentką w tym wieku. Zbyt długa diagnostyka opóźnia moment zastosowania technik rozrodu wspomaganego, co jeszcze bardziej zmniejsza szanse na sukces [5]. Dlatego też często u pacjentek po 40. roku życia odstępuje się od dokładnej diagnostyki, stwierdzając idiopatyczną przyczynę niepłodności. Ogólny spadek liczby stwierdzanych przypadków niepłodności pochodzenia męskiego wiąże się z ewolucyjną zmianą kryteriów kwalifikacji pacjentek do zastosowania techniki ICSI. Pierwotnie większość kwalifikowanych przypadków dotyczyła niepłodności męskiej, z czasem procedura kwalifikacji dopuściła większy udział niepłodności innego pochodzenia.

Wnioski

Skuteczność leczenia niepłodności techniką IVF ICSI/ET istotnie zmniejsza się u kobiet po 40. roku życia. Poprawa skuteczności leczenia wynikająca z udoskonalania metody w ograniczonym stopniu dotyczy kobiet po 40. roku życia. Warto pamiętać o konieczności prowadzenia edukacji kobiet, mającej na celu racjonalizowanie decyzji rozrodczych. Należy dążyć do starań, aby

poprzez właściwie prowadzoną diagnostykę i kwalifikację nie opóźniać ponad niezbędne minimum czasu wdrożenia leczenia technikami rozrodu wspomaganego medycznie. Ważne jest przekazanie kobietom zakwalifikowanym do leczenia technikami IVF informacji o ograniczonej skuteczności leczenia. Należy pamiętać, że leczenie technikami rozrodu wspomaganego, podobnie jak inne rodzaje terapii, powinno być kierowane do par, u których potencjalne efekty uzasadniałyby podjęte ryzyko i ponoszone koszty (zarówno finansowe, psychiczne, społeczne, jak i zdrowotne).

W grupie kobiet po 40. roku życia leczonych metodą IVF ICSI/ET skrócenie i uproszczenie diagnostyki spowodowało wzrost odsetka rozpoznań niepłodności idiopatycznej.

Piśmiennictwo

1. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod* 2002; 8: 141-54.
2. Leridon H. Can assisted reproduction technology compensate for the natural decline in fertility with age? A model assessment. *Hum Reprod* 2004; 19: 1548-53.
3. van Noord-Zaadstra BM, Looman CW, Alsbach H, et al. Delaying childbearing: effect of age on fecundity and outcome of pregnancy. *BMJ* 1991; 302: 1361-5.
4. Fauser BC, Devroey P, Macklon NS. Multiple birth resulting from ovarian stimulation for subfertility treatment. *Lancet* 2005; 365: 1807-16.
5. Broekmans FJ, Faddy MJ, Scheffer G, te Velde ER. Antral follicle counts are related to age at natural fertility loss and age at menopause. *Menopause* 2004; 11: 607-14.
6. Evers JL. Female subfertility. *Lancet* 2002; 360: 151-9.
7. Menken J. et al. Age and infertility. *Science* 1986; 233: 1389-94.
8. Szamatowicz M, Wołczyński S, Kuczyński W i wsp. 10 lat programu pozaustrojowego zapłodnienia w Instytucie Płodnictwa i Chorób Kobietych w Białymstoku. *Gin Prakt* 1997; 68: 508.
9. Wood J. Fecundity and Natural Fertility In Humans. In: *Oxford Reviews of Reproductive Biology*. Milligen S (ed). Oxford University Press 1989; 2: 61-109.
10. de Boer EJ, den Tonkelaar I, te Velde ER, et al. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod* 2003; 18: 1544-52.
11. Lawson R, El-Toukhy T, Kassab A, et al. Poor response to ovulation induction is a stronger predictor of early menopause than elevated basal FSH: a life table analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 527-33.
12. Klinkert ER, Broekmans FJ, Looman CW, te Velde ER. A poor response in the first in vitro fertilization cycle is not necessarily related to a poor prognosis in subsequent cycles. *Fertil Steril* 2004; 81: 1247-53.