



Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon/İntrastoplazmik Sperm Enjeksiyonu Yapılan Normal Cevaplı Kadınlarda Uzun ve Antagonist Protokollerinin Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Karşılaştırılması

Comparison of GnRh Agonist Long and Antagonist Protocols in the Normoresponder Patient Undergoing Controlled Ovarian Hyperstimulation / Intracytoplasmic Sperm Injection in Terms of Clinical Outcome

Serdar Çelik¹, Birgül Gürbüz², Dilek Cengiz Çelik², Sevim Purisa³

Özet / Abstract

Amaç: Bu çalışmada, uzun ve antagonist protokol ile tedavi edilen normal cevaplı kadınlarda bu iki protokolün gebelik sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Normal ovarian rezervi olan total 240 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı, 102 hastaya uzun protokol, 138 hastaya antagonist protokol uygulandı. Hasta gruplarının gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular: Uzun protokolle 47 (%46,1), antagonist protokolle 57 (%41,6) gebelik elde edildi; iki grup arasındaki gebelik sonuçları arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,49$, $p>0,05$). Hasta grupları arasında infertilite nedenlerinin dağılımı, infertilite süreleri ($p=0,93$), toplanan oosit sayıları ($p=0,57$), embriyo transfer günleri ($p=0,64$) açısından istatistiksel fark saptanmadı.

Sonuç: Antagonist protokolü, normal cevaplı kadınların yardımcı üreme tedavileri için yapılan kontrollü over stimülasyonunda uzun protokol kadar etkilidir. Yardımla üreme tedavisine alınan normal cevaplı kadınların tedavisinde ilk seçenek olarak antagonistlerin kullanımı ileri çalışmalarla değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: GnRH agonist, GnRH antagonist, yardımcı üreme tedavisi

Objective: In this study, outcome of antagonist and agonist protocols in normo-responsive women were compared.

Methods: Two hundred and forty patients with normal ovarian reserve were included in the study. Patients were treated with GnRH antagonists and GnRh agonists, and pregnancy outcomes were compared between the two groups.

Results: Forty seven patients (46.1%) who were treated with the long GnRH protocol, and 57 patients (41.6%) who were treated with the antagonist protocol achieved pregnancy. There was not a statistically significant difference in the pregnancy rates of the two groups ($p=0.49$, $p>0.05$). Likewise, no significant difference was found regarding infertility duration ($p=0.93$), embryo transfer day ($p=0.64$), total number of oocytes picked-up ($p=0.57$).

Conclusion: In normo-responsive women, antagonist protocol is found to be as effective as the long agonist protocol. Antagonist use as a first line treatment in normo-responsive women should be further investigated.

Key Words: GnRH agonist, GnRH antagonist, assisted reproductive

Giriş

İlk In Vitro Fertilizasyon (IVF) tedavileri uyarılmamış doğal sikluslarda gerçekleştirildi. Günümüzde IVF tedavisinde, gonadotropinler multiple foliküler gelişimi uyarmak ve GnRH analogları da prematür Luteinleştirilen Hormon (LH) artışını engellemek için kullanılır. IVF hastalarında GnRH analogları kullanmadan stimülasyon yapıldığında, prematür LH artışı yaklaşık olarak %20 olarak gerçekleşir (1, 2). GnRH analogları ile prematür LH yükselmeleri %2'ye düşürülür. GnRH analogları kullanımı ile LH yükselmelerinin önlenmesi, daha fazla sayıda oosit ve embriyo elde edilmesine, daha iyi embriyo seçilmesine olanak tanır. Ayrıca gebelik sonuçlarını artırmasını sağlar (3).

GnRH agonistleri, başlangıçta kısa bir süre gonadotropin hipersekresyonunun ardından hipofizer desensitizasyon ile gonadotropin süpresyonuna yol açar. Buna karşın GnRH antagonistleri GnRH reseptörüne bağlanarak hızlı bir şekilde gonadotropin süpresyonuna neden olur ve bundan dolayı, prematür LH artışını önlemek için daha mantıklı bir seçim olduğu düşünülür. Teorik olarak, GnRH antagonistleri, prematür LH artışını önlemek için tedavi siklusunun erken veya mid-foliküler fazın herhangi bir zamanında uygulanabilir. Bu düşünce ile, foliküler fazın geç sabit bir gününde IVF'te GnRH antagonist ilaç tedavisi için ilk doz belirleme çalışmaları başladı. Başlangıçta iki genel yaklaşım belirlendi; birincisi, stimülasyonun geç foliküler fazın 7. veya 8. gününde verilen, tek doz protokolü, ikincisi de stimülasyonun 6. gününden itibaren günlük uygulanan multiple doz rejimi. Çok geçmeden, olası en uygun GnRH antagonist yönetim stratejisi kesinleştirilmeden GnRH agonist long protokol ile karşılaştırmalı çalışmalar başladı. Çeşitli bireysel çalışmalar gebelik oranlarının farklı olmadığını saptasa da, agonist long protokol ile GnRH antagonist protokolün karşılaştırıldığı ilk beş çalışmanın meta-analizinde antagonist grubunda %5 daha az klinik gebelik elde edilmiştir. Bu sonuçlar klinisyenlerin GnRH antagonistlerini ilk seçenek olarak kullanmamalarına neden olmuştur. Ayrıca GnRH antagonistleri, ileri yaşta ve önceki siklusunda başarısız olan hastalarda esas olarak kullanılmıştır (4). Ancak, aynı klinik ve demografik özellikleri olan hastalardaki GnRH antagonist ve agonistin karşılaştırıldığı sub-analizlerinde benzer gebelik oranları elde edilmiştir (5).

¹Vehbi Koç Vakfı Amerikan Hastanesi, Tüp Bebek Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Hisar Intercontinental Hastanesi, Tüp Bebek Kliniği, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik ve Bilişim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi

Address for Correspondence:

Serdar Çelik, Armağan Evler Mah. Kanaat Sokak
No 17 Ümraniye 34000 İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 505 527 15 24
E-posta: drserdarcelik@gmail.com

Geliş Tarihi/Received Date:
14.12.2012

Kabul Tarihi/Accepted Date:
21.03.2013

© Copyright 2013 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

© Telif Hakkı 2013 Makale metnine
www.istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

Bu çalışma ile hem antagonist hem de agonist protokolü ile tedavi olan bir grup normal cevaplı kadında bu iki protokolün tedavi sonuçlarının karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler

Yardımcı Üreme Teknikleri (YÜT) tedavisine alınan, benzer normal cevaplı hastalarda GnRH agonist uzun protokol ile GnRH antagonist protokolleri karşılaştırıldı. Aralık 2006-Ocak 2010 tarihleri arasında 2 YÜT protokolü (agonist uzun protokol, antagonist protokol) uygulanan hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Total 240 hasta çalışmaya dahil edildi (GnRH agonist uzun:102 GnRH antagonist: 138). Başlangıç değerlendirmelerinde normal ovarian rezervi olan ve her iki stimulasyona normal cevap veren hastalar seçildi. Normal ovarian cevap; 4 veya daha fazla oosit toplanması olarak tanımlandı. Daha önce 2 den fazla başarısız Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon+YÜT uygulaması olan, FSH>12 IU/L olan, uterin patoloji ve otoimmün hastalık sahibi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan tüm hastalara ilk etapta GnRH agonist veya antagonist protokolü uygulanarak Kontrollü Ovarian Hiperstimulasyon (KOH) sağlandı.

Agonist uzun protokolde; bir önceki menstrual siklusun 21. gününde 0,5 mg/gün dozunda GnRH agonist leuprolide asetat (Lucrin®, Abbott, France) başlandı ve gonadotropinler menstrual siklusun 3. gününde eklendi. Gonadotropinler (rekombinant FSH ve/veya human menapozal gonadotropin (hMG)) hastaların yaşına, antral folikül sayısına ve eğer varsa önceki siklusa göre 150-450 IU dozunda başlandı.

Antagonist protokolde; gonadotropinler menstrual siklusun 3. gününde benzer dozlarda başlandı ve dominant folikül 11-14 mm'ye ulaştığı zaman, HCG injeksiyonu gününe kadar, GnRH antagonisti (Cetrotide®, Serono, Switzerland veya Orgalutran®, Organon, Netherlands) 0,25 mg/gün olarak verildi.

Gonadotropin dozları serum östradiol seviyesi ve ultrasonografik foliküllerin boyutlarına göre düzenlendi. En az 3 folikül çapı 18 mm ve üstüne ulaştığında 10000 IU human chorionic gonadotropin (HCG) verildi. HCG enjeksiyonundan 36 saat sonra Oocyte pick-up (OPU) işlemi yapıldı. Bütün hastalara oosit toplama işleminden bir gün sonra luteal faz desteği için %8 Progesteron gel (CRINONE®) vajinal olarak verildi ve gebelik testine dek devam edildi. Eğer gebelik elde edildiyse, On ikinci gebelik haftasına kadar sürdürüldü. Embriyo transferi ultrason klavuzluğunda 2. veya 3. günde yapıldı. Serum beta HCG düzeyine embriyo transferinden 12 ve 14 gün sonra bakıldı. Serum β -HCG değeri >10 IU/L ise gebelik sonucu pozitif olarak kabul edildi ve ultrason taramaları 2 hafta sonra gerçekleştirildi.

Hastalara uygulanan iki stimulasyon protokolünün sonuçları karşılaştırıldı. Bu çalışmanın temel amacı uzun ve antagonist protokollerinin gebelik oranlarının karşılaştırılmasıdır.

Normallik testi Kolmogorov-Smirnov tek örneklem testi ve histogram grafiği çizilerek yapıldı. hesaplandı. Değişkenlerin ortalama, standart, medyan, interquartile range (IQR) (25. persantil- 75. persantil) frekans ve yüzde değerleri hesaplandı. İki grup karşılaştırmaları, bağımsız gruplarda t testi ve mann-whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler Ki-kare testi ile değerlendirildi. Analiz

Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (17,0) istatistiki paket program kullanılarak yapıldı. $p<0,05$ anlamlılık sınırı olarak alındı.

Embriyo Morfoloji

Transfer günü sabahı embriyolar hücre sayısı ve blastomerlerin simetrisi ile fragmentasyon yüzdesine göre sınıflandırıldı. Birinci kalite (çok iyi kaliteli) embriyolar eşit büyüklükte blastomer içeren ve fragmentasyon görülmeyen embriyolar; ikinci kalite (iyi kalite) embriyolar %1-20 fragmentasyon görülen ve/veya eşit olmayan büyüklükte blastomer görülen embriyolar; Üçüncü kalite (orta kalite) embriyolar ise %21-50 fragmentasyon görülen ve eşit olmayan blastomerler içeren embriyolar olarak sınıflandırıldı. En iyi morfolojide ve evresine uygun gelişimde olan embriyolar seçilerek hastanın kliniğine göre 1-4 adet embriyo transferi yapıldı.

Bulgular

GnRH agonist uzun ve antagonist protokolü ile YÜT tedavisine alınan 240 hastanın tedavi sonuçları değerlendirildi. infertilite nedenleri sırası ile %10,4 (25) tubal faktör, %48,5 (116) erkek faktör, %26,8 (64) açıklanamayan, %10 (25) polikistik over sendromu (PCOS), %4,2 (10) endometriozis olarak saptandı (Tablo 1). İki protokol grubu arasında endikasyonların dağılımı açısından istatistiki fark saptanmadı ($p=0,77$, $p>0,05$); gebeliğe etkileri incelendiğinde de iki grup arasında istatistiki fark saptanmadı ($p=0,28$, $p>0,05$)

Hastaların yaşlarının ortalaması GnRH agonist uzun protokolde $30,5\pm 4,3$, antagonist protokolde ise $30,84\pm 4,8$ olarak saptandı ($p=0,60$, $p>0,05$). İki protokol arasında infertilite süreleri ($p=0,93$), toplanan oosit sayısı ($p=0,57$), embriyo transfer günü ($p=0,64$) açısından istatistiki fark saptanmadı; ancak transfer edilen embriyo sayıları açısından bakıldığında antagonist protokol lehine anlamlı farklı saptandı ($p=0,001$). GnRH agonist uzun protokolde 47 (%46,1) ve antagonist protokolde ise 57 (%41,6) gebelik elde edildi ve iki grup arasında gebelik sonuçları arasında istatistiki fark saptanmadı ($p=0,49$, $p>0,05$) (Tablo 2, 3). Her iki grupta kullanılan ortalama gonadotropin dozu agonist uzun protokolde 337 ± 80 ve antagonist protokolde ise 355 ± 85 olarak saptandı. İki grup arasında kullanılan gonadotropin miktarı açısından istatistiki fark saptanmadı ($p=0,67$).

Gebe kalan ve kalamayan hastalar incelendiğinde; yaşları, infertilite süreleri, endikasyonları, toplanan oosit sayıları, embriyo transfer günleri açısından fark saptanmadı. Sırası ile p değerleri $p=0,10$, $p=0,60$, $p=0,62$, $p=0,99$, $p=0,28$ olarak saptandı. Transfer edilen embriyo sayıları arasında değerlendirme yapıldığında sadece 2 embriyo transfer edilen subgrupta fark saptanmıştır ($p=0,04$) (Tablo 4).

Tartışma

Normal cevaplı kadınlarda ilk seçenek olarak hangi stimulasyon protokolü seçileceği tartışmalıdır. Gebelik elde edilmediği zaman ve yüksek iptal oranı göz önüne alındığında, normal cevaplı hastalarda en iyi protokolü belirlemek önemlidir (6, 7). Biz bu çalışmada benzer normal cevaplı hastalarda, GnRH agonist long ve antagonist protokollerinin tedavi başarısını belirlemeyi amaçladık.

GnRH agonistleri 1980'li yılların ortalarında IVF sikluslarında LH yükselmesini önlemek amacıyla kullanılmaya başlanmıştır (8, 9). GnRH agonist uzun protokol, IVF sikluslarında ovulasyon stimulas-

Tablo 1. Infertilite nedenlerinin dağılımı

| | Uzun | Antagonist | Toplam |
|---------------|------|------------|--------|
| Tubal Faktör | 13 | 12 | 25 |
| Erkek Faktör | 47 | 69 | 116 |
| Açıklanamayan | 28 | 36 | 64 |
| Pkos | 11 | 14 | 25 |
| Endometriozis | 3 | 7 | 10 |

Tablo 2. Embriyo transfer günleri ve embriyo kalitelerinin dağılımı

| | Uzun | Antagonis | p değeri |
|------------------------|----------|-----------|----------|
| Yaş | 30,5±4,3 | 30,84±4,8 | 0,60 |
| Gebelik | %46,1 | %41,6 | 0,49 |
| İnfertilite süresi | 7,7±5,1 | 7,6±4,8 | 0,93 |
| Toplam oosit | 9,7±4,7 | 9,31±5,1 | 0,57 |
| Transfer sayısı (ort.) | 2,88±0,5 | 3,01±0,8 | 0,01 |
| Transfer günü | 2,69±1,5 | 2,57±0,7 | 0,14 |

Tablo 3. Transferi yapılan embriyoların morfolojik özellikleri

| | Uzun | Antagonis |
|---------|-------------|-------------|
| Grade 1 | 268 (%83,2) | 341 (%90,2) |
| Grade 2 | 24 (%16,7) | 70 (%8,1) |
| Grade 3 | 5 (%1,6) | 7 (%1,6) |
| Toplam | 297 (%100) | 418 (%100) |

Tablo 4. Embriyo sayısı ile gebelik sonuçlarının analizi

| | | Transfer sayısı | | | | Toplam |
|---------|---------|-----------------|----|-----|----|--------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Gebelik | Negatif | 7 | 29 | 73 | 27 | 136 |
| | Pozitif | 5 | 8 | 68 | 23 | 104 |
| Toplam | | 12 | 37 | 141 | 50 | 240 |

yonu için hala baskın olarak kullanılmaktadır. Ovulasyon stimülasyonunda endojen LH artışını suprese etmek için 1990'lı yılların ortalarında GnRH antagonistleri kullanılmaya başlandı (10, 11). Antagonist protokol esas olarak zayıf cevaplı ve ileri yaş kadınlarda kullanılmasına rağmen birçok araştırmacı, agonist protokol ile karşılaştırdığında antagonist protokolda gebelik oranlarını daha az olarak saptadılar (12, 13). İyi prognozlu (<35 yaş, 1. ve ya 2. IVF denemesi) kadınlarda yapılan diğer bir çalışmada, agonist uzun protokol ile karşılaştırıldığında antagonist sikluslarında daha düşük gebelik oranları saptandı (14). Ancak GnRH antagonist protokoldeki problem esas olarak zayıf cevaplı ve ileri yaş hasta gruplarında kullanılmakta ve klinisyenler tarafından ilk seçenek olarak kullanılmamasından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda benzer yaş ve ovarian cevaplı, 2 grup arasında gebelik sonuçları arasında fark saptayamadık. Ancak farkın olmamasının nedeni 2 grup arasında transfer sayılarının antagonist grubunda daha fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Her IVF merkezi normal cevaplı kadınlar için çeşitli ovarian stimülasyon protokollerinden birini tercih eder. Doğru protokolü seçerken, fizyolojik stres, tedavi riski, kullanım kolaylığı, tedavi maliyeti dikkate alınmalıdır (15). İleri yaşta ve zayıf cevaplı hasta gruplarında başlangıç kullanımı nedeni ile antagonist protokol normal cevaplı kadınlarda ilk tercih olarak tercih edilmez ve bu yüzden GnRH agonist uzun protokol dünyada hala en sık kullanılan protokoldür. Ancak son yıllarda; daha az gonadotropin dozu, daha az enjeksiyon, daha kısa tedavi süresi gibi avantajlarından dolayı antagonist protokol popülarite kazanmaya başladı ve bazı merkezlerde özellikle PCOS'lu vakalarda, ovarian hiperstimülasyon sendromunu önlemek için ilk seçenek olarak önerilir (16). Son yıllardaki benzer prospektif çalışmalarda, IVF'e giren PCOS'lu hastalarda, GnRH agonist protokol ile karşılaştırdığında benzer gebelik sonucun saptandığı esnek GnRH antagonist protokolu bulundu (17). Literatürde antagonist kullanımı ile ilgili mevcut çalışmaların çoğunda, genel IVF hasta popülasyonunda ve PCOS ve zayıf cevaplı hastalarda antagonistler kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda PCOS olan hastalarda iki grup arasında gebelik sonuçları arasında fark saptanmadı. Normal cevaplı kadınlarda antagonist kullanımı ile ilgili çalışmalar, az ve çelişkili sonuçları vardır. Antagonistler, agonist uzun protokol ile karşılaştırıldığında düşük gebelik oranı elde etmede kuşkuludurlar. Bu nedenle normal cevaplı kadınlarda ilk seçenek olarak antagonist protokol kullanımı hala tartışmalıdır. Orvieto ve ark. ilk üç denemesi içinde olan genç hastalarda seçilmesi gereken protokülün GnRH agonist uzun protokol olması gerektiğini önerdiler (18).

Tubal faktörlü infertilitesi olan hastalarda, GnRH agonist uzun ve antagonist protokollerin karşılaştırdığı son zamanlardaki çalışmalarda benzer gebelik sonuçları elde edildi. Bu da her iki rejimin eşit sonuçlara yol açtığı hipotezini destekler (19).

Ayrıca, normal ovarian cevaplı hastalarda antagonistin en az GnRH agonist uzun protokol kadar etkili olduğu gösterilmiş ve hatta tedavide daha fazla esnekliğe izin verir (20, 21).

Benzer olarak, yüt tedavisine alınan benzer etyolojili hastalarda GnRH agonist uzun ve antagonist protokollerinin sonuçları karşılaştırılabileceği güncel çalışmalar ile gösterilmiştir. Ve hatta antagonistler ile daha düşük stimülasyon süresi ve yüksek implantasyon oranları ile birliktedir.

Normal cevaplı kadınlarda agonist uzun protokol ile karşılaştırıldığında GnRH antagonistlerin karşılaştırılabilir olduğu sonucuna vardık ayrıca, diğer bir prospektif çalışmada, major malformasyon riski, neonatal sonuçlar, doğum komplikasyonları ve term gebelik, agonist ve antagonist gruplarında anlamlı olarak fark olmadığı saptandı (22).

Sonuç

Bizim data en sık kullanılan iki protokül karşılaştıran, benzer normal cevaplı kohortta, GnRH agonist long ve antagonist protokolle, antagonistler ile sonuçların benzer olduğunu göstermiştir. Önceki randomize ve randomize olmayan çalışmalar ortaya çelişkili sonuçlar çıkarmıştır. Antagonist etkinliğini pcos, normal cevaplı, zayıf cevaplı olarak sınıflandırılan hasta gruplarında iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları

Fikir - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Tasarım - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Denetleme - S.Ç., B.G., S.P.; Kaynaklar - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Malzemeler - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; S.P.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - S.Ç., B.G.; Analiz ve/veya yorum - S.Ç., B.G., S.P.; Literatür taraması - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Yazıyı yazan - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Eleştirel inceleme - B.G., S.P., D.C.Ç.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions

Concept - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Design - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Supervision - S.Ç., B.G., S.P.; Funding - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Materials - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; S.P.; Data Collection and/or Processing - S.Ç., B.G.; Analysis and/or Interpretation - S.Ç., B.G., S.P.; Literature Review - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Writing - S.Ç., B.G., D.C.Ç.; Critical Review - B.G., S.P., D.C.Ç.

Kaynaklar

- Edwards RG, Lobo R, Bouchard P. Time to revolutionize ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1996; 11: 917-9. [\[CrossRef\]](#)
- Janssens RM, Lambalk CB, Vermeiden JP, Schats R, Bernards JM, Rekers-Mombarg LT, et al. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: a prospective, randomized, double-blind, placebo- controlled study. *Hum Reprod* 2000; 15: 2333-40. [\[CrossRef\]](#)
- Templeton A, Morris JK. Reducing the risk of multiple births by transfer of two embryos after in vitro fertilization. *N Engl J Med* 1998; 339: 573-7. [\[CrossRef\]](#)
- Griesinger G, Felberbaum R, Diedrich K. GnRH antagonists in ovarian stimulation: a treatment regimen of clinicians' second choice? Data from the German national IVF registry. *Hum Reprod* 2005; 20: 2373-5. [\[CrossRef\]](#)
- Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K, et al. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 84-7. [\[CrossRef\]](#)
- Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? A cohort study. *Fertil Steril* 2004; 81: 258-61. [\[CrossRef\]](#)
- Verberg MF, Eijkemans MJ, Heijnen EM, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BC, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod* 2008; 23: 2050-5. [\[CrossRef\]](#)
- Porter RN, Smith W, Craft IL, Abdulwahid NA, Jacobs HS, et al. Induction of ovulation for in-vitro fertilisation using busarelin and gonadotropins. *Lancet* 1984; 2: 1284-5. [\[CrossRef\]](#)
- Smits J, Devroey P, Braeckmans P, Camus M, Khan I, Staessen C, et al. Management of failed cycles in an IVF/GIFT programme with the combination of a GnRH analogue and HMG. *Hum Reprod* 1987; 2: 309-14.
- Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, et al. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994; 9: 788-91.
- Meldrum DR, Rivier J, Garzo G, Wisot A, Stubbs C, Hamilton F. Successful pregnancies with unstimulated cycle oocyte donation using an antagonist of gonadotropin-releasing hormone. *Fertil Steril* 1994; 61: 556-7.
- Olivennes F, Cunha-Filho JS, Fanchin R, Bouchard P, Frydman R. The use of GnRH antagonists in ovarian stimulation. *Hum Reprod Update* 2002; 8: 279-90. [\[CrossRef\]](#)
- Tarlatzis BC, Bili HN. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 259-64. [\[CrossRef\]](#)
- Pouly JL, Bachelot A, de Mouzon J, Devaux A; FIVNAT. Comparison of agonists versus antagonists for i.v.f. stimulation: the French FIVNAT survey 2001-2002. *Gynecol Obstet Fertil* 2004; 32: 737-40. [\[CrossRef\]](#)
- Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P, Kolibianakis E, et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod* 2009; 24: 764-74. [\[CrossRef\]](#)
- Orvieto R, Nahum R, Meltzer S, Homburg R, Rabinson J, Anteby EY, et al. Ovarian stimulation in PCOS patients: the role of body mass index. *Reprod Biomed Online* 2009; 18: 333-6. [\[CrossRef\]](#)
- Lainas TG, Sfountouris IA, Zorzovilis IZ, Petsas GK, Lainas GT, Alexopoulou E, et al. Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT). *Hum Reprod* 2010; 25: 683-9. [\[CrossRef\]](#)
- Orvieto R, Rabinson J, Meltzer S, Homburg R, Anteby E, Zohav E. GnRH agonist versus GnRH antagonist in ovarian stimulation: is the emperor naked? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2006; 33: 197-9.
- Engel JB, Griesinger G, Schultze-Mosgau A, Felberbaum R, Diedrich K, et al. GnRH agonists and antagonists in assisted reproduction: pregnancy rate. *Reprod Biomed Online* 2006; 13: 84-7. [\[CrossRef\]](#)
- Del Gadillo JC, Siebzehrnühl E, Dittrich R, Wildt L, Lang N. Comparison of GnRH agonists and antagonists in unselected IVF/ICSI patients treated with different controlled ovarian hyperstimulation protocols: a matched study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 102: 179-83. [\[CrossRef\]](#)
- Moraloglu O, Kilic S, Karayalçın R, Yuksel B, Tasdemir N, İşik A, et al. Comparison of GnRH agonists and antagonists in normoresponder IVF/ICSI in Turkish female patients. *Adv Ther* 2008; 25: 266-73. [\[CrossRef\]](#)
- Bonduelle M, Oberyé J, Mannaerts B, Devroey P. Large prospective, pregnancy and infant follow-up trial assures the health of 1000 fetuses conceived after treatment with the GnRH antagonist ganirelix during controlled ovarian stimulation. *Hum Reprod*; 2010; 25: 1433-40. [\[CrossRef\]](#)