

AZALMIŞ OVER RESERVİ OLAN OLGULARDA LONG GNRH AGONİST, GNRH ANTAGONİST VE MİKRODOZ FLARE-UP AGONİST PROTOKOLLERİNİN IVF SONUÇLARI ÜZERİNE ETKİSİ

Effect of long GnRH Agonist, GnRH Antagonist and Microdose Flare-up Agonist protocols on IVF results in patients with diminished ovarian reserve

Runa ÖZELÇİ¹(0000-0002-9267-8702), Oya ALDEMİR¹(0000-0002-6236-2774), Nefise Nazlı YENİGÜL²(0000-0003-3365-8899), Serdar DİLBAZ¹ (0000-0001-9542-2779), Özlem MORALOĞLU TEKİN¹(0000-0001-8167-3837)

ÖZET

Amaç: Düşük over rezervi tanısıyla IVF programına alınan hastalarda uygulanan mikro doz flare up , GnRH antagonist ve long GnRH agonist gibi farklı protokollerin IVF başarısındaki etkinliğinin karşılaştırılması.

Gereç ve yöntemler: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi IVF Kliniğine Ocak 2010 ve Mayıs 2019 tarihleri arasında başvuran ve düşük over rezervi tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. 713 kadın kullanılan kontrollü ovarian stimülasyon protokollerine göre 3 gruba ayrıldı: Grup A(n=327) GnRH antagonist protokol, Grup B(n=184), long GnRH agonist protokol ve Grup C (n=202) mikrodoz flare-up protokol olarak belirlendi. Gruplar arasında ovarian stimülasyon karakteristikleri ve klinik gebelik sonuçları karşılaştırıldı.

Bulgular:713 olgu çalışmaya dahil edildi. Long GnRH agonist protokol grubu, Grup A ve Grup C ile karşılaştırıldığında stimülasyon süresi anlamlı olarak daha uzun ve matur oosit sayısı daha fazla bulundu(p=0.001). Total gonadotropin dozu ve siklus iptal oranları grup C de anlamlı olarak yüksekti(p=0.001).Gruplar arasında toplanan oosit sayısı açısından anlamlı fark bulunmadı. Klinik gebelik oranları bakımından gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi(p=0.337).

Sonuç: Düşük over rezervi olan kadınlarda tedavi süresini ve maliyeti azaltması nedeniyle , GnRH antagonist protokolü ilk tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Anahtar sözcükler: In vitro fertilizasyon; GnRH agonist; GnRH antagonist; Mikrodoz flare-up protokol; Azalmış over rezervi

ABSTRACT

Objective: To compare the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol, microdose flare-up protocol and long GnRH agonist protocol in patients receiving in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI)treatment due to poor response .

Materials and methods: In a retrospective study, the records of patients who were poor responders attending University of Health Sciences Ankara Etlik Zübeyde Hanım Womens Health Application and Research Center, IVF Clinic between January , 2010 and May, 2019 were retrieved. Overall 713 patients were divided into 3 groups: Group A(n=327) gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol, Group B(n=184) long GNRH analog protocol, Group C(n=202) microdose flare-up protocol. The ovarian stimulation characteristics as well as the clinical pregnancy rates were compared between groups.

Results: Seven hundred and thirteen patients included in the study.Treatment duration and number of mature oocytes were significantly higher in women undergoing the long GnRH agonist regimen compared with Group A and Group C(p=0.001 for both). The cycle cancellation rate and total gonadotropin dose were significantly higher in group C (p=0.001). A significant difference was not observed with respect to the number of retrieved oocytes . No statistically significant differences were detected in clinical pregnancy rates between the groups (p=0.337).

Conclusion: GnRH antagonist regimen may be preferable to other protocols as it could decrease the cost and treatment duration in poor responders

Key words: In vitro fertilization; GnRH Agonist; GnRH Antagonist; Icro dose flare-up protocol; Diminished ovarian reserve

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, IVF Kliniği

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

Runa ÖZELÇİ, Op. Dr.
Oya ALDEMİR, Op. Dr.
Nefise Nazlı YENİGÜL, Op. Dr.
Serdar DİLBAZ, Prof. Dr.
Özlem MORALOĞLU TEKİN, Prof. Dr.

İletişim:

Op.Dr.Runa ÖZELÇİ, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi,IVF Kliniği,
Yeni Etlik Caddesi No: 55
Tel: +
e-mail:
runakara@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 10.07.2019
Kabul tarihi/Accepted: 19.07.2019
DOI: 10.16919/bozoktip.589978

Bozok Tıp Derg 2019;9(3):140-45
Bozok Med J 2019;9(3):140-45

GİRİŞ

Düşük over rezervli hastaların klinik yönetimi, yardımcı üreme tekniklerinin en zorlayıcı bölümlerinden biridir. In vitro fertilizasyon (IVF) tedavi endikasyonlarının %9-24' ünü düşük over rezervi (DOR) oluşturmaktadır. DOR, ovaryan stimülasyona zayıf yanıt, yüksek iptal oranları ve %3.2' den %14' e kadar değişen azalmış gebelik oranlarıyla karakterizedir(1). Çeşitli çalışmalar DOR'un standart bir tanımının olmamasının, bu kadınlarda uygulanan tedavi rejimlerini karşılaştırmada zorlaştırıcı bir faktör olduğunu belirtmiştir(2). Zayıf over cevabı düşük over rezervi olan kadınlarda sıklıkla görülür. The European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) consensus zayıf over cevabını standardize etmek için Bolonya Kriterlerini oluşturmuştur. Bu kriterler üç esas temele dayanır: 1) 40 yaş üzeri ileri kadın yaşı veya zayıf cevap için risk faktörü, 2) daha önceki sikluslarda zayıf over cevabı ve 3) Antimüllerian hormone seviyesinde ve antral follikül sayısında azalma kriterlerinden ikisinin varlığı zayıf over yanıtı tanısını koydurmaktadır (3). Ancak Bolonya Kriterleri geniş spektrumlu bir hasta profili oluşturacağından son zamanlarda POSEIDON grubu (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number yeni bir sınıflama sistemi önermiştir(4). Her ne kadar DOR tanımı üzerinde bir konsensus oluşsa da DOR tanımı zayıf over yanıtından ayrılmalıdır. Cohen ve arkadaşlarının(5) belirttiği üzere, zayıf over yanıtı risklerinden herhangi birisi ve /veya anormal over rezerv testleri (antral follicle sayısı <5-7 veya anti-Müllerian hormone <0.5-1.1ng/ml) DOR tanısını destekler.

Düşük over rezervi olan olgularda yüksek iptal oranları, az sayıda oosit toplanması ve düşük estrogen seviyeleri sık karşılaşılan olumsuz durumlardır (6). Bu olumsuz durumları engellemek için kontrollü ovaryan hiperstimülasyon (KOH) sırasında uygulanan gonadotropin dozunun artırılması, farklı tipte gonadotropin kullanılması, gonadotropinlerin ya da GnRH analoglarının (agonist ya da antagonist) başlama zamanının değiştirilmesi gibi bir çok tedavi seçeneği önerilmiş, fakat bu hastalarda tedavinin başarısını artırmak için kullanılacak optimal stimülasyon yöntemi hakkında fikir birliği oluşmamıştır. Bizim bu çalışmadaki amacımız düşük over rezervi tanısıyla IVF programına

alınan hastalarda uygulanan mikro doz flare up , GnRH antagonist ve long GnRH agonist gibi farklı protokollerin, KOH parametreleri, siklus iptal oranları ve gebelik oranları üzerine olan etkisinin retrospektif olarak karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi IVF kliniğinde, Ocak 2010- Mayıs 2019 tarihleri arasında azalmış over rezervi tanısıyla tedavi programına alınan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma Lokal Etik Komite tarafından 18/06/2019-10 sayı ile onaylanmıştır, retrospektif çalışma olduğu için özel onam formu gerekmedi. Çalışmada FSH değeri 10 IU üzeri ve estradiol değeri 80pg/ml üzeri olarak ölçülen, antral follikül sayısı (AFS) 7 altında ve antimüllerian hormone (AMH) değeri 1.1ng/mL altında olan olgular DOR olarak kabul edildi, donma çözüme siklusları ve over rezerv testleri kriterleri karşılamayan kadınlar çalışma dışı bırakıldı. Toplam 713 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen olgular, kullanılan kontrollü ovarian stimülasyon protokollerine göre 3 gruba ayrıldı: Grup A(n=327) GnRH antagonist protokol, Grup B(n=184), long GnRH agonist protokol ve Grup C (n=202) mikro doz flare-up protokol başlanan hastaları içermektedir.

Gruplar, stimülasyon süresi, kullanılan total gonadotropin dozu, hCG günü endometrial kalınlık, maksimum estradiol(E2) düzeyleri, elde edilen total oosit ve matür oosit sayıları, transfer başına gebelik oranları ve siklus iptal oranları açısından karşılaştırıldı. Konvansiyel protokollerde, recombinant FSH (Gonal-F, Merck Serono, Germany; Puregon, Organon, Netherlands) ve/veya human menopausal gonadotropin (Menogon, Ferring Pharmaceuticals, Germany; Merional, IBSA, Switzerland) kullanıldı ve hastanın yaşı, vücut kitle indeksi ve antral follikül sayısına göre doz ayarı yapılarak 225-450 IU olarak başlandı. Hipofizer down regülasyon amacıyla GnRH agonist (Lucrin, Abbott, France) veya GnRH antagonist (Cetrotide 0.25 mg/gün, Serono, Germany; Orgalutran 0.25 mg/gün, Merck Sharp and Dohme) kullanıldı. Olgular stimülasyonun 5. gününden itibaren 2-4 günde bir transvajinal ultrasound (TVS) (General

Electric Logiq A5,USA) ile monitorize edilmeye başlandı, ovarian follikül çapları ve endometrium kalınlığı kaydedildi. Gonadotropin dozları ovarian cevaba göre ayarlandı. Ultrason yapılan günlerde, oosit maturasyonu amacıyla yapılan human chorionic gonadotrophin (hCG) injeksiyon gününe kadar serum estradiol, luteinize hormon ve progesterone ölçümleri yapıldı. Stimülasyonun 6. gününde folliküler büyüme saptanmaması, 2 gün ara ile yapılan takipte estrogen seviyesinin %50' den fazla azalması ,follikül aspirasyonu sonrası oosit bulunamaması, anormal fertilizasyon ve fertilizasyon başarısızlığı siklus iptal nedenleri olarak kabul edildi, 18 mm ve üzerinde 3 veya daha fazla follikül ölçümü yapıldığında 250 µg recombinant human chorionic gonadotropin (Ovitrelle, Merck-Serono, Germany) veya 10 000 IU human chorionic gonadotropin (Pregnyl, Schering-Plough, Türkiye) yapıldı. hCG injeksiyonundan 34-36 saat sonra oosit toplama (OPU) işlemi uygulandı.Oosit toplama işleminden 3 veya 5 gün sonra embriyo transferi uygulandı. Bütün olgular luteal faz desteği aldı , luteal destek için 100 mg progesterone (Progestan, Kocak, İstanbul) veya vaginal progesterone (Crinone 8% gel, Merck, Germany) kullanıldı. Transfer işleminden 14 gün sonrasında hCG testi yapıldı ve hCG > 10 IU/L olan

olgularda gebeliğin pozitif olduğu kabul edildi. TVS' da fetal kalp atımının görülmesi klinik gebelik olarak tanımlandı ve gebeliğin 12. haftasına kadar luteal desteğe devam edildi.

İstatistiksel analiz

Veriler, Windows için SPSS 20.0 (Chicago,IL,USA) istatistik paket programında değerlendirildi. Değerler ortalama ± standart sapma ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun değerlendirilmesi için Shapiro Wilk's testi kullanıldı. Nonparametrik verileri değerlendirmek için Kruskal Wallis ve Kategorik veriler için Ki-Kare testi kullanıldı. P<0.05 anlamlılık değeri olarak kabul edildi.

BULGULAR

Toplam 713 düşük over rezervi tanısı alan kadın çalışmaya dahil edildi. Olguların 327'sine (% 45.8) GnRH antagonist protokol (Grup A), 184'üne(% 25.8) long GnRH agonist protokol (Grup B) ve 202'sine (%28.3) mikrodoz flare-up protokol (Grup C) başlandı. Gruplar arasında bazal FSH, bazal estradiol seviyesi, VKI ve antral follikül sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1).

Tablo 1.Düşük over rezervli olguların baseline ve siklus karakteristiklerinin karşılaştırılması

	GnRH antagonist protokol Grup A n=327 ort± SS	Long GnRH agonist protokol Grup B n=184 ort± SS	Mikrodoz flare-up protokol Grup C n=202 ort± SS	P
Yaş, (yıl)	36.1±5.3	33.6±4.9 ^c	36.9±5.3	0.001^a
VKI,(kg/m ²)	26.3±4.8	26.3±4.7	26.6±5.1	0.846
Bazal FSH,(IU)	12.3±7.4	11.1±8.1	11.7±6.5	0.112
Bazal estradiol ,(pg/mL)	52.9±44.9	47.3±34	54.3±42.1	0.252
Toplam antral follikül sayısı	4.5±2.6	4.9±4.1	4.4±3.5	0.083
Ovulasyon indüksiyonu süresi, (gün)	9.4±2.6	11.3±4.7	9.6±2.8	0.001^a
Ovulasyon indüksiyonu toplam doz,(IU)	2946.4±1059.7	3072.7±1086.4	3541.7±1242.7	0.001^b
hCG günü E2,(pg/mL)	795.9±834.5	658.1±876	1128±1062	0.001^b
hCG gününde endometrium kalınlığı, (mm)	8±3.4	6.1±4.4	8.5±2.6	0.001^a
Toplanan oosit sayısı	3.6±2.7	4.0±3.2	3.7±3.5	0.225
Matur oosit sayısı	3.1±2.4	3.3±2.5	2.8±2.9	0.042^c
Transfer edilen embriyo	0.7±0.8	0.8±0.9	1.1±0.8	0.001^b

VKI: vücut kitle indeksi, **FSH:** follikül stimulan hormon; **hCG:** human chorionic gonadotropin;ort: ortalama; **SS:** standart sapma

^aGrupların ikili karşılaştırmalarında Grup B ile Grup A ve Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

^bGrupların ikili karşılaştırmalarında Grup C ile Grup A ve Grup B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

^cGrupların ikili karşılaştırmalarında Grup B ile Grup C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

Kontrollü ovarian stimülasyon analizinde, gruplar stimülasyon süresi açısından karşılaştırıldığında long GnRH agonist protokol kullanılan grupta stimülasyon süresi diğer gruplarla karşılaştırıldığında anlamlı olarak uzun bulundu($p=0.001$), toplam kullanılan gonadotropin dozu ve hCG günü serum estradiol seviyesi ise mikrodoz flare up protokol kullanılan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.001$). Gruplar tedavi sonuçları açısından karşılaştırıldığında, toplanan oosit sayısı bakımından gruplar arasında fark izlenmedi($p=0.225$),transfer edilen ortalama embryo sayısı Grup B' de anlamlı olarak yüksek ($p=0.001$)bulunsa da, implantasyon oranı ($p=0.235$) ve klinik gebelik sonuçları ($p=0.337$) açısından fark bulunmadı. Siklus iptal oranı ise mikrodoz flare-up protokol kullanılan grupta anlamlı olarak yüksek gözlemlendi($p=0.001$)(Tablo2).

Tablo 2. Düşük over rezervli olguların ovarian stimülasyon sonuçlarının karşılaştırılması

	GnRH antagonist protokol Grup A n(%)	Long GnRH agonist protokol Grup B n(%)	Mikrodoz flare-up protokol Grup C n(%)	
Siklus iptal oranı (%)	29 (10.1)	5 (6.9)	41 (21.0)	0.001^a
İmplantasyon oranı,(%)	43(30.1)	14 (31.8)	19 (28.9)	0.235
Klinik_ gebelik_oranı (%)	33(23.1)	10 (22.7)	14 (15.4)	0.337

^aGrupların ikili karşılaştırmalarında Grup C ile Grup A ve Grup B arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır

TARTIŞMA/SONUÇ

Düşük over rezervi, yardımcı üreme tekniklerinin en çok zorlandığı endikasyon grubudur. DOR grubu için en iyi protokol; kabul edilebilir siklus iptal oranı olan, mümkün olan en iyi kalitede ve en fazla sayıda oositin toplanabildiği, makul tedavi süresi ve maliyeti olan , implantasyon için uygun endometrium sağlayan , klinik ve canlı doğum oranlarının yüksek olduğu protokoldür. Bu çalışmadaki amacımız bu hedeflere en yakın olan protokolü belirleyebilmektir. Mikrodoz flare up ve GnRH antagonist protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda(7,8) stimülasyon süreleri arasında fark

izlenmemiştir, long GnRH agonist ve antagonist protokollerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda da benzer şekilde (9,10) gruplar arasında tedavi süresi açısından fark izlenmemiştir. Ancak 3 grubun karşılaştırıldığı bizim çalışmamızda ise Şahin ve arkadaşlarının (2) çalışmasına benzer olarak long GnRH agonist protokolü kullanılan grupta stimülasyon süresi diğer gruplara göre anlamlı olarak uzun bulunmuştur($p=0.001$).

Tedavi maliyeti açısından kullanılan toplam gonadotropin dozu da ayrı bir önem taşır. Önceki çalışmalarda antagonist protokol kullanımının kullanılan total gonadotropin dozunu azalttığı bildirilmiştir(11,12,13). Mikrodoz flare up ve antagonistlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Mikrodoz flare- up protokol kullanılan gruplarda toplam gonadotropin dozunun antagonist kullanılan gruba göre anlamlı olarak farklı olmadığını gösteren çalışmalar (7,8)olsa da mikrodoz flare up grubunda daha fazla gonadotropin gereksinimi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır(14).Bizim çalışmamızda ise mikrodoz flare up kullanılan grupta toplam gonadotropin dozu anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu durum flare etkinin gonadotropin havuzuna olan endojen gonadotropin desteğinin beklenenden daha az olduğunu düşündürmektedir(8). Akman ve arkadaşlarının (15) mikrodoz flare up ve antagonist siklusları karşılaştırdığı çalışmasında hCG günü E2 seviyeleri ve toplanan oosit sayısı mikrodoz flare up lehine anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda mikrodoz flare up protokol kullanılan gruptaki hCG günü peak serum estradiol seviyeleri, muhtemelen flare etkiye sekonder olarak artan endojen gonadotropinler nedeniyle ,anlamlı olarak yüksek ($p=0.001$)bulundu ancak toplanan oosit sayısı açısından gruplar arasında herhangi bir fark izlenmedi($p=0.223$).

GnRH agonistlerin folliküler fazda kullanımının endotelyal nitrik oksit sentezini inhibe edici etkisi olduğundan endometrial resptiviteyi artırarak implantasyon üzerine olumlu etkilerinin olabileceğini söyleyen çalışmaların (16)yanında antagonist kullanımının büyüme faktörlerinin sentezini azaltarak hücre siklusunu inhibe ettiği ve buna bağlı olarak estrojen sentezini azaltarak endometriumu

implantasyon için uygunsuz hale getirdiği ve (mitoz follikulogenezde de önemli olduğu için) blastomer formasyonuna ve dolayısıyla implantasyon üzerine olumsuz etkilerin olabileceğini bildiren çalışmalar vardır (17,18) ancak bizim çalışmamızda 3 protokol arasında implantasyon oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır(p=0.235).

DOR tanısı olan kadınlarda siklus iptal oranlarının fazla olması klinisyenler için zorlu bir durumdur. Siklus iptalinin en önemli nedenleri; toplanan oosit sayısının az olması, azalmış fertilizasyon oranları ve düşük embriyo kalitesidir. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları çelişkilidir. D'Amato ve arkadaşları (19) agonist ve antagonist protokolleri karşılaştırdıkları çalışmalarında siklus iptal oranlarını antagonist protokolde anlamlı olarak düşük bulmuşlar ancak Berin ve arkadaşları(7) her iki protokolün siklus iptal oranlarını benzer olarak bildirmişlerdir. Antagonist ve mikrodoz flare up protokollerini karşılaştıran çalışmalarda ise gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır(9,10). Bizim çalışmamızda, mikrodoz flare up protokolde siklus iptal oranları Leondris ve arkadaşlarının (20) çalışmasıyla benzer olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. GnRH antagonist kullanılan sikluslarda elde edilen embriyo kalitesi iyi olmasına rağmen düşük estrogen seviyesi ve azalmış endometrial reseptiviteye bağlı olması muhtemel düşük gebelik oranlarının olduğunu bildiren çalışmalar vardır(2,21). Mikrodoz flare up ve antagonist protokollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark bulunmamıştır (7,8,17,22). Yine GnRH antagonist ve long GnRH agonist protokollerin karşılaştırıldığı çalışmalarda da klinik gebelik oranları benzer bulunmuştur (9,14,23). Bizim çalışmamızda transfer edilen embriyo sayısı mikrodoz flare up grubunda anlamlı olarak daha fazla olsa da klinik gebelik oranları 3 grupta da birbirine benzer olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak, gruplar arasında gebelik oranları açısından herhangi bir fark bulunmasa da GnRH antagonist protokolü kullanılan olgularda gonadotropin dozlarının düşük olması ve stimülasyon süresinin kısa olması nedeniyle maliyet etkinlik değerlendirmesi yapıldığında düşük over rezervi olan kadınlarda GnRH antagonist protokolü kullanımı tercih edilebilir.

KAYNAKLAR

1. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:521-7.
2. Şahin S, Selçuk S, Devranoğlu B, Kutlu T, Kuyucu M, Eroğlu M. Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders. *J Turk Soc Obstet Gynecol* 2014;4:203-6
3. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser JM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011;26(7): 1616–1624
4. 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. *F1000Research* 2016, 5:2911
5. Cohen J, Chabbert-Buffet N, Darai E. Diminished ovarian reserve, premature ovarian failure, poor ovarian responder—a plea for universal definitions. *J Assist Reprod Genet* 2015; 32: 1709–171
6. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA, Toftager M, Pinborg A, Homburg R et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type. *Hum Reprod Update* 2017; 23(5):560–579
7. Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2010;93:360–3.
8. Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, Sonmez M, Cetinkaya E, Aytac R et al. Microdose gonadotropin-releasing hormone agonist flare-up protocol versus multiple dose gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol in poor responders undergoing intracytoplasmic sperm injection–embryo transfer cycle. *Fertil Steril* 2009;91:2437–44.
9. Prapas Y, Petousis S, Dagklis T, Panagiotidis Y, Papatheodorou A, Assunta I et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor IVF responders: a randomized clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol and Reprod Biol* 2013;166: 43–46
10. Merviel P, Cabry-Goubet R, Lourdel E, Devaux A, Belhadri-Mansouri N, Copin H et al. Comparative prospective study of 2 ovarian stimulation protocols in poor responders: effect on implantation rate and ongoing pregnancy. *Reprod Health* 2015; 12:52
11. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005;20:616-21.
12. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris R, Braude P, Khalaf Y. Long gonadotropin-releasing hormone agonist versus short agonist versus antagonist regimens in poor responders undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2014;101:147-53.
13. Xiao J, Chang S, Chen S. The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2013;100:1594-601.

14. Sanverdi I, Kutlu HT, Bilgic BE, Incebiyik A. A comparison of treatment results of the different treatment protocols in patients with poor ovarian response. *Gynecol Endocrinol* 2018; 34(6): 524–527
15. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001;16:868–70.
16. Wang J, Zhou F, Dong M, Wu R, Qian Y. Prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy reduced expression of nitric oxide synthase in the endometrium of women with endometriosis and infertility. *Fertil Steril* 2006;85:1037–44.
17. Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2000;15:1211–6.
18. Huang MC, Tzeng SL, Lee CI, Chen HH, Huang CC, Lee TH et al. GnRH agonist long protocol versus GnRH antagonist protocol for various aged patients with diminished ovarian reserve: Aretrospective study. *PLOS ONE* 2018 Nov 7;13(11)
19. D'Amato G, Caroppo E, Pasquadi bisceglie A, Carone D, Vitti A, Vizziello GM. A novel protocol of ovulation induction with delayed gonadotropin releasing hormone antagonist administration combined with high-dose recombinant follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for poor responders and women over 35 years. *Fertil Steril* 2004;81:1572–7.
20. Leonidris M, Escalpes M, Segars J, Scott R, Miller B. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999;72:1018–23.
21. Pu D, Wu J, Liu J. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in poor ovarian responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2011;26(10) : 2742–2749
22. Demiroglu A, Gurgan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple-dose protocols for poor-responder patients: a randomized study. *Fertil Steril* 2009;92:481–5.
23. Ibrahim ZM, Youssef HYM, Elbially MM, Farrag MM. Micro-dose flare-up gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist vs. flexible gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol in patient with poor ovarian reserve. *Middle East Fertil Soc J.* 2011; 16: 272–277