

GnRH agonist protokol IVF sikluslarında GnRH antagonist protokol kadar etkin midir?

Is GnRH agonist protocol as effective as GnRH antagonist protocol in IVF cycles?

Seda ŞAHİN AKER, Ruşen AYTAÇ

Ankara Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Correspondence Address

Seda ŞAHİN AKER
Ankara Üniversitesi, Kadın
Hastalıkları ve Doğum,
Ankara, Türkiye

drsedasahinaker@hotmail.com

Geliş tarihi / Received : Nis 29, 2020
Kabul tarihi / Accepted : Ara 29, 2020
Elektronik yayın tarihi : Eyl 01, 2021
Online published

Bu makalede yapılacak atıf:
Cite this article as:
Şahin Aker S, Aytaç R.
GnRH agonist protokol IVF
sikluslarında GnRH
antagonist protokol kadar etkin
midir?

Akd Tıp D / 2021; 7(3):415-423

Seda ŞAHİN AKER
ORCID ID: 0000-0001-6192-5726
Ruşen AYTAÇ
ORCID ID: 0000-0002-2644-545X

Sunulduğu Kongre:
25. Avrupa Jinekoloji ve
Obstetrik Kongresi -
15. Ulusal Jinekoloji ve
Obstetrik Kongresi

ÖZ

Giriş ve Amaç:

İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi(IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler:

Retrospektif tarama ile 1000 siklus çalışmaya dahil edilmiştir, bu siklusların 283'üne agonist protokol, 717'sine antagonist protokol uygulanmıştır.

Bulgular:

Antagonist protokol grubunda günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu $249 \pm 82,87$ IU ve siklus iptal oranları anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,005$ ve $p < 0,001$). Agonist protokol grubunda 'coasting' uygulaması ve OHSS gelişimi anlamlı derecede yüksekti ($p < 0,001$). Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir ($p < 0,001$). Agonist protokol grubunda klinik gebelik oranı %31,4 devam eden gebelik oranı %27,2 iken antagonist grupta sırasıyla %27,2 ve %25,1'di (sırasıyla $p = 0,179$ ve $p = 0,115$). Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda %42,1, antagonist protokol grubunda %32,8 idi ($p = 0,08$). Agonist protokol grubunda transfer başına klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tü. Antagonist protokol grubunda bu oranlar %31,4, %28,9'du (sırasıyla $p = 0,660$ ve $p = 0,873$).

Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099; $p = 0,18$). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262; $p < 0,001$), devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; $p = 0,493$).

Sonuç:

GnRH agonist protokol grubunda daha fazla sayıda ve kalitede oosit elde edilmesi, daha fazla sayıda embriyo transferine rağmen; GnRH agonist ve GnRH antagonist protokol grubunda benzer klinik ve devam eden gebelik oranları bulunmuştur.

Anahtar kelimeler:

GnRH Agonist Protokol, GnRH Antagonist Protokol, İn Vitro Fertilizasyon, Klinik Gebelik Oranı, Ovaryan Hiperstimülasyon Sendromu

DOI: 10.53394/akd.981419

ABSTRACT

Objective

Aim of this study is to compare effectiveness of gonadotrophin releasing hormone (GnRH) agonist in-vitro fertilisation (IVF) cycles compared to GnRH antagonist IVF cycles.

Methods

Patient's records were retrospectively evaluated 283 GnRH agonist and 717 GnRH antagonist fresh cycles were compared.

Results

Daily dose of gonadotrophin (249±82,87) and cycle cancellation rates were more common in GnRH antagonist group ($p<0,05$, $p<0,001$). Agonist cycles had significantly more cases of coasting and ovarian hyperstimulation syndrome ($p<0,001$). Biochemical pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (40,3% vs 28,5%) and the difference was statistically significant ($p<0,001$). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates were higher in the GnRH agonist group (31,4% and 27,2% respectively) compared to GnRH antagonist group (27,2% and 25,1% respectively, $p=0,179$ and $p=0,115$). Biochemical pregnancy rates per cycle were higher in the GnRH agonist group (42,1%) compared to antagonist group (32,8%) and the difference was statistically significant ($p=0,008$). Clinical pregnancy and ongoing pregnancy rates per cycle in GnRH agonist group (32,8% and 28,4% respectively) were higher compared to GnRH antagonist group (31,4% and 28,9%, respectively) ($p=0,660$ and $p=0,873$, retrospectively).

We found no significant difference in clinical pregnancy between groups (OR=0,814, 95% CI=0,603-1,099; $p=0,18$). GnRH agonist protocol was more succesful in biochemical pregnancy (OR=1,696, 95 %CI=1,272-2,262; $p<0,001$). The ongoing pregnancy rates were similar between groups (OR=1,115, 95% CI=0,817-1,523; $p=0,493$).

Conclusion

GnRH agonist group had significantly more retrieved mature oocytes and similar ongoing pregnancy rates despite significantly more transferred embryos agonist group. GnRH agonist cycles have longer induction duration, higher rates of OHSS and similar pregnancy rates with antagonist cycles.

Key Words: GnRH Agonist Protocol, GnRH Antagonist Protocol, In Vitro Fertilisation, Clinical Pregnancy Rate, Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Giriş

İnfertilite en az bir yıllık korunmasız ilişkiye rağmen gebelik elde edilememesi olarak tanımlanmaktadır. İnfertilite, üreme çağındaki çiftlerin %10-15'ini etkileyen bir problemdir. Bir yıllık sürenin sonunda çiftlerin %80'i ilk 6 ay içinde, geri kalanların %10'u takip eden 6 ay içinde gebe kalabilmektedir (1). Cinsel yolla bulaşan hastalıklarda artma, evlilik zamanının geciktirilmesi, doğum kontrol yöntemlerinin yaygınlaşması ve sosyoekonomik şartlardaki değişiklikler gebe kalma yaşının geciktirilmesine neden olmaktadır. Bu

nedenlere bağlı olarak infertilite merkezlerine başvuru oranı giderek artmaktadır (2).

Çiftler infertilite türü, nedeni, süresi, ovaryen rezerv, hormonal durum, tubal açıklık, semen parametrelerine göre değerlendirilir ve tedavi planlanır. Değerlendirmede detaylı anamnez ve fizik muayene esastır. Öncelikle tubal faktörün tedavisi için geliştirilen yardımcı üreme tedavileri günümüzde tüm infertilite nedenlerine uygulanmaktadır.

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyon (KOH) yardımcı üreme tedavilerinde kullanılan, overlerden iyi kalitede ve çok sayıda oosit elde etmek için çok sayıda folikül geliştirme yöntemidir. Yardımcı üreme teknikleri (YÜT), ekzojen gonadotropinlerle geliştirilen foliküllerden aspire edilen oositler ile ejakulattan ya da cerrahi olarak elde edilen spermelerin laboratuvar koşullarında bir araya getirilmesi, fertilizasyonu takiben invitro kültür ortamında geliştirilen embriyoların intrauterin kaviteye transferini kapsar. YÜT 'de IVF ve ICSI en sık kullanılan metotlardır. YÜT ile elde edilen ilk gebelik 1976 yılında tanımlanmış ektopik gebeliktir (3). YÜT ile elde edilen ilk canlı doğum ise 1978 yılındadır (4).

Kontrollü ovaryen hiperstimülasyonda ekzojen gonadotropin olarak FSH (Folikül stimüle edici hormon) ve HMG (İnsan menopozal gonadotropini) preparatları tek başına ya da birlikte kullanılır. KOH esasında iki temel tedavi protokolünden oluşmaktadır. Bunlar yaklaşık 40 yıldır kullanımda olan GnRH (Gonadotropin releasing hormon) agonist protokol ve 1999'dan beri kullanımda olan GnRH antagonist protokoldür.

GnRH agonistleri luteal fazda başlanır ve gebeliğin erken dönemlerinde kullanılmış olabilir fakat GnRH agonistlerinin çalışmalarında istenmeyen sonuçlara yol açmadığı, güvenilir olduğu görülmüştür (5). GnRH agonistlerinin diğer avantajı siklusu programlayabilme imkanı sağlamasıdır. Dezavantajları; 'flare' etki, oluşturduğu hipoöstrojenik ortam, ateş basması, over kisti geliştirme riski, stimülasyon süresinin uzunluğu ve OHSS (ovaryen hiperstimülasyon sendromu)'dir. GnRH antagonistleri endojen gonadotropin salınımını hızlı bir şekilde baskılamaktadır ve prematür luteinizasyonu önlemektedir. 'Flare' etkinin olmaması, stimülasyon süresinin kısalığı, OHSS gelişiminin az rastlanması antagonist protokolün avantajlarındandır. Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-embriyo transferi (IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin etkinliğinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında İn vitro fertilizasyon-Embriyo Transferi (IVF-ET) uygulanan 1000 siklusun GnRH antagonist ve agonist protokollerinin sonuçlarının karşılaştırılması planlandı. Ekim 2007-Ekim 2012 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tüp Bebek Merkezine başvuran, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 1000

siklusun verileri değerlendirmeye alındı. Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde 20-646-12 numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Helsinki insan hakları bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onamlar alınmıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında üretilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri Tablo 1’de görülmektedir.

Tablo I. Çalışmaya dahil edilme ve çalışmadan dışlanma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışmadan dışlanma kriterleri
Konvansiyonel IVF ya da ICSI ile tedavi endikasyon olan (tubal, ovulatuvar, erkek, uterin faktör, endometriozis)	Klinik olarak anlamlı herhangi bir sistemik ya da endokrin hastalığı olan
≥20 ve ≤39 yaşları arası	≤19 ve ≥40 yaşlarında olan
Primer ya da sekonder infertil	Düzensiz menstrüel siklusu olan
Bazal FSH ≤13 IU/L	Bazal FSH > 13 IU/L olan
Düzenli menstrüel siklusu olan(25-32 gün),	VKİ <18 ve >29 kg/m ²
VKİ'nin ≥18 ve ≤29 kg/m ² olan	Dondurulmuş çözülmüş embriyoların kullandığı sikluslar
Prolaktin ve TSH seviyelerinin normal sınırlarda olan	
Taze sikluslar	

Fertilizasyon başarısızlığı olan, ‘oosit pick up’(OPU) sonucu oosit elde edilemeyen, TESE ile sperm elde edilemeyen, ovulasyon induksiyonunu sonucu >18 mm üzerinde folikül olmayan, şiddetli OHSS gelişen sikluslar iptal edilmiştir. Agonist ve antagonist protokoller yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), infertilite süresi, kullanılan gonadotropin dozu, induksiyon süresi, elde edilen oosit sayısı, hCG günü endometrium kalınlığı, hCG günü estradiol düzeyi, metafaz 2 (M2) oranı, transfer edilen embriyo sayısı, siklus iptali, ‘coasting’, OHSS, klinik gebelik, düşük ve devam eden gebelik oranları açısından değerlendirilmiştir.

Belirlenen kriterlere göre seçilen 1000 siklusa, ovulasyon induksiyonu için r-FSH (Gonal-F, Serono, İsviçre ve Puregon, Organon, Hollanda) ve/veya hp-hMG(Menopur, Ferring, İsveç) kullanılarak 283 siklusa agonist ve 717 siklusa antagonist tedavi protokolleri uygulanmıştır. Antagonist protokolde esnek protokol uygulanmıştır ve antagonist olarak 0,25 mg/gün setrorelis (Cetrotide, Serono, İsviçre) ile ganirelis (Orgalutran, Organon, Hollanda) kullanılmıştır. Agonist protokolde uzun protokol tercih edilmiştir ve leuprolide asetat (Lucrin, Abbott, Fransa) 1 mg/gün başlanmıştır, ovaryen baskılanmanın tespiti ile 0,5 mg/gün idame dozu ile hCG gününe dek devam edilmiştir. Hastalara induksiyon başlanmadan önce adetinin 2.-3. günü transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile endometrium kalınlığı ölçülmüş ve antral folikül sayısı belirlenmiştir. Gonadotropin başlangıç dozu hastanın ovaryen rezervi, bazal hormonal durumu, antral folikül sayısı göz önüne alınarak karar verilmiştir. Her iki tedavi grubunda gonadotropin başlangıç dozu 150 veya 225 IU’dır. İndüksiyonun 3.-5. günlerinden itibaren TVUSG ile folikül boyutları, sayısı, serum estradiol seviyeleri 1-3 gün aralıklarla takip edilmiştir. Önde giden folikül 18 mm’e ulaştığında ya da iki adet 17 mm ve üzeri folikül izlendiğinde ovulasyonun

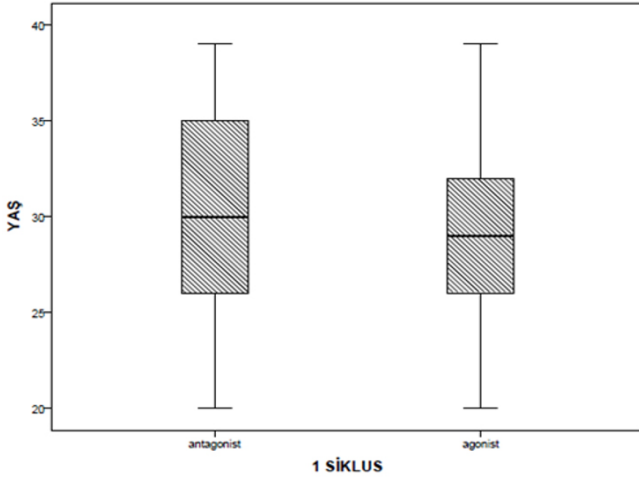
tetiklenmesi için hCG uygulanmıştır. Ovulasyon tetiklenmesinde üriner hCG (Pregnyl, Organon, Hollanda) 5000/10000 IU veya 250 µgr rekombinant hCG (Ovitrelle, Serono, İtalya) kullanılmıştır. Ovulasyonun tetiklenmesini takiben 34-36 saat sonra OPU işlemi gerçekleştirilmiştir. İn vitro fertilizasyonla elde edilen embriyolar 2-6. günler arasında T.C.Sağlık Bakanlığı ÜYTE yönetmeliğinde belirtilen adette transfer edilmiştir. OPU’dan 24-48 saat sonra intravajinal progesteron (Crinone %8 jel, Serono, İsviçre) günde 1 kez veya intravajinal mikronize progesteron 3×200 mg (Progestan yumuşak kapsül, Koçak, Türkiye) uygulanmış ve gebelik elde edilmesi durumunda 12 haftaya kadar devam edilmiştir. Embriyo transferinden 14 gün sonra β hCG değeri ölçülerek gebelik tespit edilmiştir. Serum β hCG pozitifliği kimyasal gebelik, transferden 5-6 hafta sonra ultrasonografi ile fetal kalp atımı olan intauterin gestasyonel kese izlenmesi klinik gebelik, transferi takiben 10-11. hafta sonunda canlı en az bir fetusun olması devam eden gebelik olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel değerlendirme

Verilerin analizi Windows SPSS 15 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler, dağılımı normal olan değişkenler için ortalama ± standart sapma, dağılımı normal dağılıma uymayan değişkenler için ortanca(minimum – maksimum), nominal değişkenler ise olgu sayısı ve olgu yüzdesi olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların istatistiksel anlamlılığı ortalamaların kullanıldığı verilerde Student’s t testi ile, ortanca değerlerin kullanıldığı verilerde Mann Whitney U testi ile hesaplanmıştır. Nominal değişkenler Pearson ki-kare veya Fisher ‘exact’ testi ile değerlendirilmiştir. Seçicilik değeri 0,91 ve bu değere ait %95 güven aralığının genişliği 0,10 olarak alındığında bu çalışma için gerekli örneklem büyüklüğü her bir grup için 251 olarak belirlenmiştir. Multifaktöryel analiz için logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Hesaplanan p değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmada 1000 siklus, 902 hasta incelenmiştir; bu sikluslardan 283’üne agonist protokol, 717’sine antagonist protokol uygulanmıştır. Değerlendirilen hastaların yaş, bazal FSH, bazal E2, infertilite süresi açısından ortalama tanımlayıcı istatistikleri ve gruplar arasındaki farklılıklar Tablo 2’de gösterilmiştir. Agonist grubunda yaş ortalaması 29,06±4,29 olarak hesaplanmış, antagonist grubunda ise 30,68±4,98 olarak hesaplanmıştır. Antagonist grubundaki hastaların yaş ortalamaları agonist gruptakilere göre anlamlı ölçüde daha yüksek olduğu görülmüştür (p<0,001). İki grubun yaş ortalamaları ‘box-plot’ grafik ile karşılaştırması Şekil 1’de görülmektedir. Bazal(3.gün) FSH değerleri agonist grupta 6,54±2,03 IU/L iken antagonist grupta 7,98±2,57 IU/L ile istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulunmuştur (p<0,001). VKİ, infertilite süresi, bazal LH ve estradiol düzeyleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05).



Şekil I. Agonist ve antagonist protokol gruplarının yaş ortalamaları açısından karşılaştırması

Her iki grupta infertilite tipi ve infertilite nedenleri açısından dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta %91,8 infertilite tipi primer infertilite iken antagonist protokol uygulanan grupta %96,8’i primer infertilidir. Sekonder infertilite oranı ise agonist protokol grubunda %8,2 iken antagonist protokol grubunda %3,2 idi.

Tablo II. Agonist ve antagonist gruplardaki hastaların demografik özellikleri

	Agonist protokol grubu	Antagonist protokol grubu	P değeri
Yaş (yıl)	29,06±4,29	30,68±4,98	<0,001
VKİ (kg/m ²)	23,39±3,01	23,44±2,93	0,185
İnfertilite süresi (yıl)	6,79±4,04	6,90±4,24	0,96
FSH (IU/L)	6,54±2,03	7,98±2,57	<0,001
LH(IU/L)	5,51±3,26	5,34±3,31	0,236
Estradiol (pg/mL)	47,83±38,48	46,38±31,37	0,926

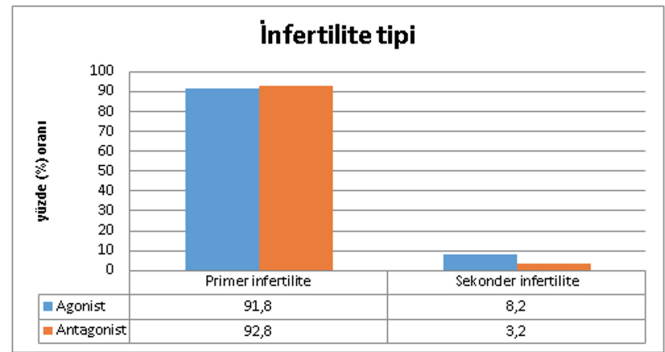
Agonist protokol grubunda en sık rastlanan infertilite sebebi %52,6 ile erkek faktördür. Antagonist protokol grubunda da en sık rastlanan infertilite sebebi %45,1 ile erkek faktördür. Gruplar arasında infertilite sebepleri ve yüzde oranları Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo III. Agonist ve antagonist protokol grubunda infertilite tipi ve nedeni dağılımı

	Agonist (n,%)	Antagonist (n,%)
Tubal faktör	17 (%6)	25 (%3,5)
Erkek faktör	149(%52,6)	324(%45,1)
Endometriozis	1(%0,4)	11(%1,5)
Uterin faktör	2(%0,7)	7(%1)
Açıklanamayan	93(%32,9)	232(%32,4)
Erkek+Kadın	4(%1,4)	25(%3,5)
Diğer	4(%1,4)	3(%0,4)

Agonist ve antagonist tedavi uygulanan grupların tedaviye yanıtları aşağıdaki tablo 4’te değerlendirilmiştir. Agonist protokol uygulanan grupta indüksiyon süresi 10,27±2,17 gün iken, antagonist grupta 9,83±1,99 gün idi. Her iki grup arasında indüksiyon süresi açısından antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı daha düşük idi (p=0,001). Kullanılan gonadotropin dozu, hCG günü endometrial kalınlık, fertilizasyon oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05). hCG günü estradiol düzeyi agonist grupta 3057±2119 pg/mL iken antagonist grupta 2099±1522 pg/mL idi. Sikluslardaki en yüksek estradiol düzeyi agonist grupta 3427±2464 pg/mL iken antagonist grupta 2227±1714 pg/mL idi. Agonist gruptaki bu değerler istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0,001).

Şekil 2. Agonist ve antagonist protokol gruplarına göre infertilite tipi dağılımı



Agonist ve antagonist sikluslar arasında ‘coasting’ uygulaması karşılaştırılmıştır. Agonist grubunda 67 siklus (%23,7), antagonist grubunda 83 siklusa (%11,6) ‘coasting’ uygulanmıştır. Agonist grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek fark vardır (p<0,001). Siklus iptal oranları ise agonist grupta 12 siklusa (%4,3), antagonist grupta 94 siklusa (%13,1) mevcuttur ve antagonist grupta siklus iptali anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

Siklus iptal nedenlerine bakıldığında %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyledir. İptal nedenleri açısından her iki protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=1,00).

OHSS gelişimi açısından değerlendirildiğinde ise agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Siklus başına kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus oranı, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 4’te karşılaştırılmıştır. Toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksektir (p<0,001).

Tablo IV. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi karakteristikleri

	Agonist grup (ort±SD)	Antagonist grup (ort±SD)	P değeri
İndüksiyon süresi(gün)	10,27±2,17	9,83±1,99	0,011
Kullanılan gonadotropin dozu(IU)	2404±890	2428±879	0,537
Günlük kullanılan gonadotropin dozu (IU)	237,25±82,85	249±82,87	0,021
hCG günü E2 düzeyi(pg/mL)	3057±2119	2099±1522	<0,001
En yüksek E2 düzeyi (pg/mL)	3427±2464	2227±1714	<0,001
Toplanan oosit sayısı(n)	12,99±7,28	9,43±5,89	<0,001
hCG günü endometrial kalınlık(mm)	10,88±1,49	10,72±1,74	0,067
Transfer edilen embriyo sayısı(n)	2,21±1,16	1,31±0,86	<0,001
Elde edilen metafaz 2 oosit sayısı(n)	11,04±6,79	7,19±5,51	<0,001
Fertilizasyon oranı (%)	57,92±27,77	56,92±34,01	0,815

Agonist ve antagonist protokol gruplarında elde edilen kimyasal gebelik, klinik gebelik, devam eden gebelik, abortus, biyokimyasal gebelik ve ektopik gebelik oranları Tablo 5'te gösterilmektedir. Agonist protokol grubunda siklus başına kimyasal gebelik oranı %40,3 iken antagonist protokol grubunda %28,5'tir, bu değer istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir (p<0,001).

Tablo V. Agonist ve antagonist protokol grupları arası tedavi sonuçları

	Agonist protokol grubu(n,%)	Antagonist protokol grubu(n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(siklus başına)	114(%40,3)	204(%28,5)	<0,001
Klinik gebelik(siklus başına)	89(%31,4)	195(%27,2)	0,179
Devam eden gebelik(siklus başına)	77(%27,2)	180(%25,1)	0,115
Abortus	12(%13,48)	15(%7,6)	0,059
Biyokimyasal gebelik	23(%8,1)	7(%1)	<0,001
Ektopik gebelik	2(%0,7)	2(%0,3)	0,188

Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına kimyasal gebelik, klinik gebelik ve devam eden gebelik oranları Tablo 6'te verilmiştir. Agonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranlarına bakıldığında sırasıyla kimyasal gebelik oranı %42,1, klinik gebelik oranı %32,8, devam eden gebelik oranı %28,4'tür. Antagonist protokol grubunda bu oranlar sırasıyla %32,8, %31,4, %28,9'dur. Transfer başına elde edilen kimyasal gebelik oranı agonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,008). Transfer başına elde edilen klinik gebelik ve devam eden gebelik oranı istatistiksel olarak her iki protokol grubunda benzer bulunmuştur (sırasıyla p=0,66 ve p=0,873).

Tablo VI. Agonist ve antagonist protokol grubunda transfer başına gebelik oranları

	Agonist protokol grubu (n,%)	Antagonist protokol grubu (n,%)	P değeri
Kimyasal gebelik(transfer başına)	114(%42,1)	204(%32,8)	0,008
Klinik gebelik(transfer başına)	89(%32,8)	195(%31,4)	0,660
Devam eden gebelik(transfer başına)	77(%28,4)	180(%28,9)	0,873

Gebelik oluşumuna etkisi olan unsurları multifaktör analizle değerlendirdik. FSH ve yaş artışının gebelik eldesi üzerine istatistiksel olarak anlamlı derecede etkilediği görüldü. Yapılan lojistik regresyon ile yaşın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi (Olasılık oranı (OR) =1,038,%95 Güven aralığı (CI)=1,008-1,068; p=0,012) ve FSH'nın klinik gebelik üzerine etkisi olumsuz etkisi(OR=1,100,%95 CI=1,039-1,165; p=0,001) ortaya konmuştur. Uygulanan protokol şeklinin bu faktörlerin etkisi ortadan kaldırıldığında nasıl etkileyeceği lojistik regresyonla belirlendi. Klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814,%95 CI=0,603-1,099;p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696,%95 CI=1,272-2,262;p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115,%95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Yaş gruplarına göre 18-29 yaş arasında 454 siklus,30-34 yaş arası 306 siklus, 35-39 yaş arası 240 siklus bulunmaktadır. Yaş gruplarına göre kimyasal gebelik oranları karşılaştırıldığında gebeliklerin %52,7'si (n=167) 18-29 yaş arası, %28,5'i (n=91) 30-34 yaş arası, %18,8'i (n=60) 35-39 yaş arası gruptadır (p<0,005). 18-29 yaş arası 150 agonist siklusun 56'sında (%37,33) kimyasal gebelik, 49'unda (%32,67) klinik gebelik elde edilmiştir. 304 antagonist siklusun 111'inde(%36,51) kimyasal gebelik, 97'sinde(%31,91) klinik gebelik elde edilmiştir. 30-34 yaş arasında 97 agonist siklus uygulanmış ve 32'sinde (%32,99) kimyasal gebelik, 31'inde (%31,96) klinik gebelik elde edilmiştir. 209 antagonist siklusun 59'unda (%28,23) kimyasal gebelik, 50'sinde(%23,92) klinik gebelik elde edilmiştir. 35-39 yaş arasında 36 agonist siklusun 9'unda (%25)kimyasal ve klinik gebelik, 204 antagonist siklusun 51'inde(%25) kimyasal gebelik, 48'inde (%23,53) klinik gebelik elde edilmiştir.(kimyasal gebelik açısından p=0,004, klinik gebelik açısından p>0,005). Gebelik sayısına bakıldığında tekil gebeliklerin %52,5'i, ikiz gebeliklerin %37,8'i, üçüz gebeliklerin %60'ı, dördüz gebeliklerin %75'i 18-29 yaş arası gruptadır (p=0,003).

Oranlara bakıldığında ise agonist grupta tekiz, ikiz, üçüz, dördüz gebelik oranları sırasıyla %62,3, %33,8, %2,6, %1,3'dir. Antagonist grupta bu oranlar sırasıyla %78,3, %18,9, %2,2, %0,6'dir. Her iki grup arasında tekiz, üçüz ve dördüz

gebelik sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Agonist protokol grubunda elde edilen ikiz gebelik sayısı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksektir ($p=0,034$).

Primer infertil grupta, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %27,1 iken agonist protokolde %31,4'dur. Sekonder infertil grupta ise, antagonist protokolde siklus başına klinik gebelik oranı %28,8 iken agonist protokolde %44,4'tür. Her iki protokol için primer ve sekonder infertil grupta klinik gebelik oranı istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,949$ ve $p=1,000$).

Erkek faktörde klinik gebelik oranları agonist grupta %29,5, antagonist grupta %26,5'dur. Ovulatuvar faktör grubunda sırasıyla %46,2, %20; açıklanamayan infertilite grubunda sırasıyla %34,4, %29,3; tubal faktör grubunda sırasıyla %23,5, %32; kadın+erkek faktör grubunda sırasıyla %50, %36; diğer faktörlere bakıldığında %25, %33,3'tür. Endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda agonist protokol uygulanan grupta gebelik elde edilememiştir. Antagonist protokol uygulanan endometriozis grubunda ve uterin faktör grubunda klinik gebelik oranı %18,2 ve %42,9'dur. İnfertilite nedenlerine göre agonist-antagonist protokoller açısından elde edilen klinik gebelik oranlarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İn vitro fertilizasyonla 1978 yılında ilk bebeğinin doğmasından bu yana tüm dünyada 5 milyon bebek ÜYTE yöntemleri ile dünyaya gelmiştir. Yılda 1,5 milyon ART uygulanmakta ve yaklaşık yılda 350,000 bebek ÜYTE sonucu dünyaya gelmektedir (6). GnRH agonist protokolde bir önceki siklusun midluteal fazında (21. gün) GnRH analogu başlanarak endojen FSH ve LH'nin baskılanmasının sağlanması ve ekzojen gonadotropinlerle senkronize oosit gelişiminin sağlanması, prematür luteinizasyonu önlenmesi başlıca avantajlarıdır. Agonist protokolün 21. günde başlamasının diğer bir faydası 'flare' etkinin (sıcak basması, baş ağrısı, kanama, over kist gelişimi, huzursuzluk) endojen gonadotropin miktarının en düşük olduğu döneme denk getirmektir. GnRH antagonist protokol menstruasyonla birlikte başlanır 'flare' etki ortaya çıkarmadan desensitizasyonu saatler içerisinde sağlayarak prematür luteinizasyonu önler. Etkisinin hızla ortaya çıkması stimülasyon süresinin kısa olmasını sağlamaktadır. GnRH antagonist protokolün en önemli avantajlarından biri de azalmış OHSS gelişim oranıdır. Antagonist protokolün dezavantajı ise siklus içerisinde FSH konsantrasyonundaki değişiklikler nedeniyle asenkron foliküler gelişimdir.

Daya ve arkadaşları GnRH agonist protokol uygulama şekillerinin karşılaştırıldığı 27 çalışmanın metaanalizini yapmıştır. Buna göre klinik gebelik oranı uzun protokolün, kısa ve ultra-kısa protokole göre üstün olduğu bulunmuştur (7). Zayıf yanıtlı hastalarda Sunkara ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada uzun agonist protokolde toplanan oosit sayısı, stimülasyon süresi ve kullanılan gonadotropin dozu uzun agonist protokolde kısa agonist protokole göre istatistiksel olarak derecede yüksektir (8). Çalışmalarda uzun GnRH

agonist protokolün diğer protokollere göre gösterilen üstünlüğü nedeniyle uzun agonist protokol öncelikli tercih edilmektedir. Uzun agonist protokolde depo doz (3,75 mg) ve ya günlük doz (0,1 mg) uygulanabilmektedir. Albuquerque ve arkadaşlarının yaptığı meta analizde depo ve günlük doz gebelik sonuçları açısından benzerken; depo uygulamanın kullanılan gonadotropin miktarını artırdığı ve uzamış overyan stimülasyon süresine neden olduğu saptanmıştır (9). Çalışmamızda agonist sikluslarda, uzun GnRH agonist protokolü, günlük dozlarda uyguladık.

Siklus iptal oranlarına bakıldığında ise çalışmamızda GnRH antagonist protokol grubunda %13,1, agonist protokol grubunda %4,3 oranındadır ve istatistiksel olarak anlamlı oranda antagonist protokol grubunda yüksektir. Bu durum antagonist protokol grubunda yaş ortalaması daha yüksek hastaların olması ile ilişkilendirilebilir. Siklus iptal nedenlerine bakıldığında ise %76,6 fertilizasyon başarısızlığı, %15,9 oosit elde edilememesi, %6,5 sperm elde edilememesi, %0,9 OHSS nedeniyle ve her iki protokol arasında oranlar benzerdir. ABD'de IVF sonuçlarına bakıldığında siklus iptal oranı %10'dur; siklus iptal nedenlerine bakıldığında %80,3'ü oosit elde edilememesi ve fertilizasyon başarısızlığı nedeniyle, %3,8'i aşırı ovaryen yanıt nedeniyle (10). Kanada'da siklus iptal oranı ise %7'dir, %77,2'si yetersiz ovaryen cevap nedeniyle, %2,9 prematür ovülasyon nedeniyle, %2,1 aşırı ovaryen cevap nedeniyle, %1,7'si prematür luteinizasyon nedeniyle (11).

IVF başarısında etken en önemli faktörlerden biri hasta yaşıdır. Yapılan çalışmalarda yaşın artmasıyla gebelik elde etme ihtimali, IVF başarı oranının düştüğü saptanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaşından sonraki her senenin sonunda gebelik elde etme ihtimali %11, canlı doğum oranı %13 oranında azalmaktadır (12). Çalışmamızda yaş ortalamalarına bakıldığında antagonist protokol grubunda biraz daha yüksektir.

İleri yaş, bazal FSH yüksekliği ve infertilite süresinin uzunluğu ile IVF'te gebelik elde etme şansı arasında ters korelasyon saptanmıştır (13). Çalışmamızda bazal FSH değerleri antagonist protokol grubunda daha yüksekken her iki protokol grubu arasında infertilite süresi açısından fark bulunmamıştır.

Vücut kitle indeksinin artması azalmış fekunditeyle ve YÜT'de gebelik elde etmede düşük başarı oranı, artmış gonadotropin ihtiyacı ve artmış abortus oranları ile ilişkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (14; 15). Bizim çalışmamızda vücut kitle indeksi açısından her iki grup arasında fark bulunmamıştır ve VKİ ortalaması $23,39 \pm 2,96$ kg/m² ile normal sınırlardadır.

Toplam kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksektir. Günlük kullanılan gonadotropin dozu antagonist protokol grubunda daha yüksektir. Griesinger ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 30 yaş üzeri hastalarda ve IVF siklus sayısı arttıkça GnRH antagonist protokol uygulama oranı artmaktadır. Bu da yaşlı hastalarda, overyan cevabı zor olan hastalarda klinisy-

enlerin antagonist protokolü öncelikli tercih ettiğini ortaya koymaktadır (16). Bizim çalışmamızda da antagonist protokol uygulanan hastaların yaş ortalamaları, bazal FSH değerleri, günlük ve toplam kullanılan gonadotropin oranları yüksek bulunmuştur. Bu durum kliniğimizde de IVF tedavisine yanıtı zor hastalara tedavi protokolü olarak öncelikle GnRH antagonist protokolü tercih etmemizden kaynaklanmaktadır.

'Coasting' uygulaması agonist grubunda %23,7, antagonist grubunda %11,6 oranında uygulanmıştır ve agonist grupta bu oran anlamlı derecede yüksektir. Albano ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı derlemede de 'coasting' oranı agonist potokol grubunda yüksektir (17).

Albano ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptığı çalışmada OHSS oranı agonist protokolde %6,5, antagonist protokolde %1,1 oranında; agonist protokolde anlamlı derecede yüksektir (18). Al-Inany ve arkadaşlarının 2011 derlemesinde GnRH antagonist protokol grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük OHSS oranı (OR 0,43, %95 CI 0,33-0,57) bulunmuştur (19). Pundir ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları meta-analizde PCOS'lu hastalarda orta ve ciddi OHSS ile karşılaşma GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşük orandadır (RR 0.60; 95% CI 0.48-0.76; p<0.0001) (20). Xiao ve arkadaşlarının 2014'te yaptığı meta-analizde GnRH antagonist protokol grubunda OHSS görülme oranı belirgin düşüktür (OR:0.59, 95%CI:0.42,0.82; p=0.002) (21). Bizim çalışmamızda OHSS oranına baktığımızda ise agonist grupta %8,1, antagonist grupta %2,1'dir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Antagonist protokol uygulananlarda OHSS gelişimi daha az rastlanmaktadır ve yapılan çalışmalarda GnRH antagonist protokolde HCG yerine GnRH agonistle tetiklenerek OHSS sıklığı daha da azaltılmaktadır. Ovulasyon tetikleme sinin GnRH analogla yapıldığı durumlarda daha az OHSS görülmesine karşın düşük gebelik oranları ve yüksek erken dönemde gebelik kayıpları görülmüştür (22-24). Luteal faz desteğinin artırılması ile ve luteal fazda düşük dozda HCG verilmesi ile gebelik oranları artmış ve kayıplar azalmıştır (25). Bu durum özellikle OHSS riski yüksek olan hastalarda GnRH antagonist protokolün tercih edilmesinde önemli rol oynamaktadır. OHSS gelişimi açısından çalışmamızda agonist grupta 23 hastada (%8,1), antagonist grupta 15 hastada (%2,1) OHSS gelişmiştir. Agonist grupta bu oran istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p<0,001).

Çalışmamızda toplanan oosit sayısı, transfer edilen embriyo sayısı, elde edilen metafaz 2 oosit sayısı, hCG günü östradiol düzeyi ve en yüksek östradiol düzeyi agonist protokol grubunda daha yüksektir. Yapılan çalışmalarda bizim verilerimizi destekler sonuçlar ortaya konmuştur (18,26,27).

Fertilizasyon oranı çalışmamızda her iki grup arasında benzer orandadır. Albano ve Badrawi'nin çalışmalarında da her iki protokol grubunda fertilizasyon oranı açısından fark bulunmamıştır (18,28).

Çalışmamızda her iki protokol arasında hCG günü endometrial kalınlık değeri benzer bulunmuştur. Xavier, Badrawi ve Xaoi'nin çalışmalarında da hCG günü endometrial kalınlık değerleri her iki protokol için benzerdir (21,28,29).

Abortus oranlarına bakıldığında çalışmalarda her iki protokol grubu için sonuçların benzer olduğu saptanmıştır (17,21,30,31). Bizim çalışmamızda da her iki protokol grubunda abortus oranları benzerdir.

2011 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde 45 randomize kontrollü çalışma dahil edilmiş ve uzun agonist protokol ile GnRH antagonist protokol karşılaştırılmıştır. Canlı doğum oranları (OR=0,86, %95 CI=0,69-1,08) veya devam eden gebelik oranları (OR=0,87, %95 CI=0,77-1,00) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (19).

2014 yılında yayınlanan Xaoi'nin çalışmasında klinik gebelik oranı GnRH antagonist protokol grubunda belirgin düşükken (OR: 0,87, 95% CI: 0,75-1,0), devam eden gebelik oranı (OR: 0,87, %95 CI: 0,74-1,03), ve canlı doğum oranı (OR: 0,89, %95 CI: 0,64,1,24) açısından protokoller arasında anlamlı fark bulunmamıştır (29).

Çalışmamızda klinik gebelik üzerine her iki protokol grubunun etkileri benzer bulunmuştur (OR=0,814, %95 CI=0,603-1,099; p=0,18). Kimyasal gebelik üzerinde GnRH agonist protokol daha başarılı bulunmuştur (OR=1,696, %95 CI=1,272-2,262; p<0,001). Devam eden gebelik üzerine etkisine bakıldığında her iki protokolün etkisinin benzer olduğu bulunmuştur (OR=1,115, %95 CI=0,817-1,523; p=0,493).

Çalışmanın limitasyonlarına bakıldığında yaş grubu arasında her iki protokolde anlamlı fark olması protokollerin etkinliğini optimal değerlendirmemize kısıtlayıcı bir unsur olmaktadır. Yaş grubunun antagonist protokolde yüksek olması elde edilen düşük M2 oosit sayısını, günlük kullanılan ortalama gonadotropin dozu ve siklus iptal oranlarının yüksekliğine açıklık getirmektedir. Agonist protokolde yaş grubunun düşük olması OHSS ve coasting oranlarındaki yüksekliği açıklamaktadır. Uterin faktör ve endometriozis gebelik elde edilmesi daha zor olan infertilite tipleridir ve agonist protokol yeterli başarı sağlayamamıştır çalışmalarda antagonist protokolün daha başarılı olduğu yönündedir. Çalışmanın güçlü yönleri siklus sayısının özellikle agonist protokol gibi güncel olarak daha az uygulanan protokol sayısının yüksek olmasıdır. Yaşın etkisi ortadan kaldırıldığında her iki protokol devam eden gebelik oranlarında benzer etkilidir.

SONUÇ

Sonuç olarak GnRH analogları ile elde edilen gebelik oranları antagonist protokolde benzer başarı oranlarına sahiptir. Güncel yaklaşım yaş yüksekliklerinde ve kullanım süresinin kısalığı nedeniyle GnRH antagonist protokol yönünde olsa da GnRH agonist protokol de benzer gebelik oranları göz önünde bulundurularak rahatlıkla tercih edilebilir.

Etik Komite Onayı: Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 10/12/2012 tarihinde 20-646-12 numarasıyla onaylandı. Çalışmamızda Helsinki insan hakları bildirgesi esas alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların bilgilendirilmiş onamları alınmıştır. Çalışma uzmanlık tezi kapsamında üretilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKÇA

1. Gnoth C, Godehardt D, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Freundl G. Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 2003;18: 1959-66.
2. Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD. Current Practices and Controversies in Assisted Reproduction. WHO Press 2002;83-101.
3. Steptoe PC, Edwards RG. Reimplantation of a human embryo with subsequent tubal pregnancy. *Lancet*;1976;31:750-751.
4. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after reimplantation of a human embryo. *Lancet*;1978;12:2:366.
5. Janssens RM, Brus L, Cahill DJ, Huirne JA, Schoemaker J, Lambalk CB. Direct ovarian effects and safety aspects of GnRH agonists and antagonists. *Hum Reprod Update* 2000;6:505-18.
6. ART factsheet. European Society of Human Reproduction and Embryology. 2014.
7. Daya S, Maheshwari A, Siristatidis CS, Bhattacharya S, Gibreel AF. Gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Systematic Review*, 2000;(2):CD001299.
8. Sunkara SK, Coomarasamy A, Faris F, 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(1):147-153.
9. Albuquerque LE, Tso LO, Saconato H, Albuquerque MC, Macedo CR. Depot versus daily administration of gonadotropin-releasing hormone agonist protocols for pituitary down regulation in assisted reproduction cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002808.
10. Assisted Reproductive Technology National Summary Report. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. 2012;1:82 (<https://www.cdc.gov/art/pdf/2012-report/art-2012-fertility-clinic-report.pdf>).
11. CARTR Plus 2013 Report. The Canadian Assisted Reproductive Technologies Register (CARTR). (<https://cfas.ca/cartr-annual-reports.html>).
12. Wang YA, Healy D, Black D, Sullivan AD. Age-specific success rate for women undertaking their first assisted reproduction technology treatment using their own oocytes in Australia, 2002– 2005. *Hum Reprod*. 2008; 23(7):1633-8.
13. van Loendersloot LL, van Wely M, Limpens J, Bossuyt PM, Repping S. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF) : a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2010;16(6):577-89.
14. Gesink Law DC, Macle hose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. *Hum Reprod* 2007;22(2):414-420.
15. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology—a systematic review. *Hum Reprod Update* 2007;13(5):433-444.
16. 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(9):2373-75.
17. Al-Inany HG, Abou-Setta AM, Aboulghar M. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed Online* 2007;14(5):640-9.
18. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetrorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetrorelix Study Group. *Hum Reprod*. 2000;15(3):526-531.
19. Al Inany HG, Youssef MAFM, Aboulghar M, Broekmans FJ, Sterrenburg MD, Smit JG, Abou-Setta AM. Gonadotropin-releasing hormone antagonists for assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011;5:CD001750.
20. Pundir J, Sunkara SK, El-Toukhy T, Khalaf Y. Meta-analysis of GnRH antagonist protocols: do they reduce the risk of OHSS in PCOS? *Reproductive BioMedicine Online* 2012;24:6-22.
21. Xiao JS, Su CM, Zeng XT. Comparisons of GnRH antagonist versus GnRH agonist protocol in supposed normal ovarian responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(9):e106854.
22. Griesinger G, Diedrich K, Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(2),159-168.
23. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum Reprod*. 2005;20(5):1213-1220.
24. Youssef MAFM, Van der Veen F, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Nagi Mohesen M, Aboulfotouh I, van Wely M. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;10:CD008046.
25. Humaidan P, Polyzos NP. Human chorionic gonadotro-

- pin vs. gonadotropin-releasing hormone agonist trigger in assisted reproductive technology—"The king is dead, long live the king!". *Fertil Steril* 2014;102(2):339-341.
26. The European and Middle East Orglutron Study Group. Comparable clinical outcome using the GnRH antagonist ganirelix or a long protocol of the GnRH agonist triptorelin for the prevention of premature LH surges in women undergoing ovarian stimulation. *Hum Reprod* 2001;16(4): 644-51.
 27. Kolibianakis M, Collins J, Tarlatzis BC, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G. Among patients treated for IVF with gonadotropins and GnRH analogues, is the probability of live birth dependent on the type of analogue used? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006;12(6):651-71.
 28. Badrawi A, Al-Inany H, Hussein M, Zaki S, Ramzy AM. Agonist versus antagonist in ICSI cycles :a randomized trial and cost effectiveness analysis. *Middle East Society Journal* 2005;10(1):49-54.
 29. Xavier P, Gamboa C, Calejo L, et al. A randomised study of GnRH antagonist (cetorelix) versus agonist (busere line) for controlled ovarian stimulation: effect on safety and efficacy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;120(2):185-189
 30. Luo S, Li S, Li X, Bai Y, Jin S. Effect of gonadotropin-releasing hormone antagonists on intrauterine insemination cycles in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Gynecological Endocrinology* 2014;30(4):255-259.
 31. Al-Inany H, Aboulghar MA. GnRH antagonist in assisted reproduction Cochrane systematic review. *Hum Reprod* 2002;17(4):874-85.
 32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2015;103(6):44-50.
 33. Schally AV, Arimura A, Kastin AJ. Gonadotropin-releasing hormone:one polypeptide regulates secretion of luteinizing and follicle stimulating hormones. *Science* 1971;173:1036-8.
 34. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Ovarian hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 2008;90(3):188-93.