

Gnrh Agoist Uzun Protokol Tedavi Uygulanan Polikistik Over Sendromu Olan ve Olmayan Hastaların Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

To Compare Pregnancy Results of Patients with Or Without PcosWho Are Included Gnrh Agonist Long Protocol Treatment

Alper SEYHAN ¹, Kenan SOFUOĞLU ², Merve Begüm OSMANLIOĞLU ³

1. Tekirdağ Devlet Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bölümü, Tekirdağ, Türkiye

2. İstanbul Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, Türkiye

3. İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

ÖZET

Kadın infertilitesinin en sık nedeni ovulasyon bozukluklarıdır. Anovulatuvar infertilitenin en temel nedeni Polikistik Over Sendromudur. Polikistik Over Sendromu fertillite çağıdaki kadınlarda görülen en sık endokrin bozukluktur. Polikistik Over Sendromlu infertil kişide ilk tercih ovulasyon indüksiyon ajanı Klomifen Sitrat'tır. Klomifen Sitrat'a yanıtız olgularda eksojen gonadotropinler kullanılmaktadır. Çalışmamızda, GnRH Agonist Uzun Protokol uygulanan PKOS olan ve olmayan hastalarda gebelik sonuçları ve yanısıra kullanılan gonadotropin dozları, bazal FSH, E2, prolaktin değerleri, elde edilen matur oosit sayıları gibi parametreleri retrospektif olarak karşılaştırmayı hedefledik.

Anahtar Kelimeler: polikistik over sendromu,gnrh agonist uzun protokol

ABSTRACT

Ovulation defects are the most common cause of woman infertility. Polycystic Ovary Syndrome is main cause of anovulatory infertility and most commonly seen endocrine pathology in fertile period of women. In infertile patients with PCOS, first choice of induction agent is Klomifen Citrate. Patients who do not response to Klomifen Citrate, exogen gonadotropines are used for induction. In our study we aimed to evaluate gonadotrophine doses, baseline FSH, E2, prolactine levels, mature oocyte number and pregnancy rates in GnRH Agonist Long Protocol treatment in patients who have PCOS or not.

Keywords: polycystic ovary syndrome,Gnrh agonist long protocol

GİRİŞ

İnfertilite şikayetiyle başvuran kadınların %40'ında başlıca neden ovulasyon bozukluğudur. Anovulatuvar infertilitenin en sık nedeni (%73), Polikistik over sendromu (PKOS)'dur. Polikistik over sendromu (PKOS) fertillite çağıdaki kadınlarda en sık görülen endokrin bozukluktur. Sendromun sıklığı yaklaşık %6-8 olarak bildirilmektedir (1).

İnfertil hastalarda öncelikli tedavi şemasında, düşük maliyetli girişimsel olmayan tedavi seçenekleriyle başlamak ve cevap alınmazsa girişimsel

medikal ve cerrahi seçeneklerin kullanılması uygun olmaktadır (2). Polikistik over sendrom'lu olgularda ovulasyon indüksiyonu halen tedavi sürecinde ilk başvurulacak yöntemdir. Ovulasyon indüksiyonunda ilk tercih ajan, klomifen sitrat (KS)'tır (3). KS ile olguların %80'inde ovulasyon, %40'ında ise gebelik başarısı sağlanmaktadır. Fakat hastaların yaklaşık %20-30'unda KS kullanımıyla ovulasyon ve / veya gebelik elde edilemez. Bu hasta grubunda eksojen gonadotropinler alternatif seçenekler olarak akılda tutulur.

Klomifen Sitrat'a yanıtız PKOS olgularında ovulasyon indüksiyonu amacıyla eksojen gonadotropinler öncelikli olarak kullanılmaktadır (4). Günümüzde bu amaçla kullanılan gonadotropinler; Human menopozal gonadotropin (HMG), Üriner follükül stimulan hormon (u-FSH), Rekombinant follükül stimulan hormon (r-FSH) 'dur.

Bu genel bilgiler ışığında; tasarlanan çalışmamızda, Gnrh agonist uzun protokol uygulanan PKOS olan ve olmayan hastalarda gebelik sonuçları ve yanısıra kullanılan gonadotropin dozları, bazal FSH, E2, prolaktin değerleri, elde edilen matur oosit sayıları gibi parametreleri retrospektif olarak karşılaştırmayı hedefledik.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Yardımcı Üreme Teknikleri Merkezi'ne Ocak-2012 ile Aralık-2013 tarihleri arasında başvuran infertil hastalar arasından seçim ve dışlanma kriterleri belirlenen Gnrh-agonist uzun protokol uygulanmış polikistik over sendromu olan ve olmayan hastaların gebelik sonuçlarının karşılaştırılması için tasarlanmıştır. Kriterlere uygun hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Öncesinde Zeynep Kamil Hastanesi bünyesinde bulunan etik kurul onayı alınmıştır. Hasta seçim kriterlerine bakılırsa ; 23-39 yaş aralığında, daha önce iki kez gonadotropinlerle ovulasyon indüksiyonu denenmiş ve yanıt alınmamış olması, adet 3. günü FSH< 10 ugr/mlt olması, herhangi bir sistemik hastalığı bulunmaması, organik nedenli infertilite sebeplerinin dışlanması, hastaların sigara içmiyor olması şeklinde belirlenmiştir. Siklus iptal kriterleri ; ovulasyon indüksiyonu sonrası > 18 mm follükül bulunmaması, iki kontrol süresi arası östrojen düzeyinin > %50 düşmesi, muhtemel OHSS gelişim durumu (Stimulasyonun 8. gününde 15 veya daha fazla sa-

İletişim

Sorumlu Yazar: Alper SEYHAN

Adres: Tekirdağ Devlet Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Uzmanı, Tekirdağ, Türkiye

Tel: +90 (533) 725 64 66

E-Posta: alperseyhan@yahoo.com

Makale Geliş: 08.09.2019

Makale Kabul: 07.02.2020

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.616816

ya da intermediate folikül (12-16 mm) ya da 10. gün veya daha sonra, 20 veya daha fazla sayıda büyük folikül (16-20 mm) oluşumu ve/veya östrodiol konsantrasyonu ≥ 3000 pg/ml) varlığı olarak belirlenmiştir.

HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Seçilen hastaların ilk muayenelerinde obstetrik ve jinekolojik özgeçmişleri, menstruel siklus düzenleri sorgulandı. Fizik muayenelerinde kan basıncı, boy, ağırlık ve VKİ (ağırlık / boy²) hesaplanıp kaydedildi. Pelvik muayeneleri yapıldı. Açlık kan şekeri, üre, SGOT, SGPT, Tiroid fonksiyon testleri, Erken foliküler fazda (2-3. gün) ise; bazal USG yapıldı ve uterus boyutları, endometrium kalınlığı, over boyutları, folikül sayısı ve çapları ölçüldü. Bunun için GE Medikal (Logic alfa 200 GE Medical A/S Milwaukee, Amerika Birleşik Devletleri) marka Ultrasonografi cihazı kullanıldı. Bazal (3. gün) FSH, LH, E2, Prolaktin değerleri ölçüldü.

Değerlendirmeyle birlikte, GnRH-agonist uzun protokol uygulanması kararı verilen hastalara tedavinin yapılacağı siklusun öncesinde midluteal fazda (19-21. Gün) GnRH analog olarak triptorelin 0.1 mg/g veya leuprolid asetat 500 mg/g dozunda başlandı. Adetin 3. günü ya da agonist kullanımının 14. Günü hasta kontrol için çağırıldı. Kontrolde overlerde kist olup olmadığı ve E2 düzeyi değerlendirildi. <10 mm kist varlığı ve/veya E2 düzeyi <50pg/ml düzeyleri baskılama için yeterli görüldü. Analog dozu yarıya düşürülerek gonadotropin stimülasyonuna başlandı. En az 3 adet >17mm follikül görülünce ovitelle 250 ugr şeklinde hcg dozu yapıldı. 35-36 saat sonrasında OPU yapıldı. Embriyo transferi ise 2., 3., ya da 5. gün yapıldı. İşlem sonrası 12. günde b-hcg kontrolü yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak-2012 ile Aralık-2013 tarihleri arasında Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfertilite ve Tüp bebek Merkezine başvuran, gerekli incelemeleri yapılarak tedavi uygulanmasına karar verilmiş 1756 infertilite kliniği hastasının dosyalarının incelenmesiyle başlamıştır. Yapılan retrospektif dosya taraması sonucu 321 hastaya klomifen sitrat ya da eksojen gonadotropinlerle birlikte IUI uygulaması yapılmıştır. İncelemeler sonucu 425 çiftte infertilite sebebi olarak erkek faktörü saptanmıştır. 367 çiftte yetersiz over rezervi, infertilite ya da başka sebeple geçirilmiş pelvik cerrahi öyküsü saptanmıştır. 21 hastada endometriozis tanısı konmuş, 56 çift tedavi sürecine devam etmemiştir. 446 hastanın incelemeleri sonuçlanmıştır, konsey kararı ve ilaç raporları çıkarılmasına rağmen tedavi almadan merkezimizden ayrılmışlardır. Çalışmamızın seçim ve dışlama kriterlerine uygun olacak şekilde ancak 88 hasta kontrol grubu olarak, 32 hasta ise çalışma grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır. İstatistiksel verilerde yer alan Grup-1 hastalar kontrol grubunu, Grup-2 hastalar ise çalışma grubunu temsil etmektedir.

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, min-mak,

medyan, oran, frekans değerleri kullanılmıştır. Verilerin dağılımına Kolmogorov Simirnov test ile bakılmıştır. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve Mann-Whitney u test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanılmıştır. Korelasyon analizinde Spearman ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

Tablo 1: İncelenen parametrelerin ortalama değerleri.

	Med(Min-Mak)		Ort.±s.s./n-%
Yaş	31	20 - 39	31,5 ± 4,1
İnfertilite Süresi	5	2 - 19	6,2 ± 3,3
BMI	25	18 - 31	24,4 ± 2,8
Bazal FSH	8	3 - 10	7,5 ± 1,7
Bazal E2	41	16 - 356	47,5 ± 32,8
Prolaktin	14	2 - 38	15,0 ± 7,0
Antral Folikül Sayısı	13	4 - 31	15,7 ± 7,2
Toplam Gonadotropin Dozu	2700	1612 - 4975	2869,9 ± 798,8
Toplam Gonadotropin Kullanım Günü	9	6 - 14	8,9 ± 1,7
Hcg Günü E2 Düzeyi	1769	285 - 4698	1830,9 ± 876,4
Elde Edilen Total Oosit Sayısı	7	1 - 15	6,6 ± 3,1
Laboratuvar Gebelik (Hcg>20)	Yok		54 45,0%
	Var		66 55,0%
Klinik Gebelik (+Fetal Kalp Atımı)	Yok		76 63,3%
	Var		44 36,7%

Tablo 2: Polikistik over sendromu olan ve olmayan gruplarda ortalama değerler

	Grup I		Grup II		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Yaş	31,6 ± 4,0	31 23 - 39	31,0 ± 4,5	31 20 - 38	0,435
BMI	24,3 ± 3,0	25 18 - 31	24,8 ± 2,5	25 20 - 29	0,389
İnfertilite Süresi	6,5 ± 3,5	5 2 - 19	5,6 ± 2,4	5 3 - 12	0,292
Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test					

Tablo 3: Polikistik over sendromu olan ve olmayan hastalarda parametrelerin karşılaştırılması.

	Grup I		Grup II		p
	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	Ort.±s.s.	Med(Min-Mak)	
Bazal FSH	7,6 ± 1,6	8 3 - 10	7,4 ± 1,7	8 4 - 10	0,744
Bazal E2	50,1 ± 36,9	42 20 - 356	40,3 ± 13,9	41 16 - 70	0,166
Prolaktin	15,6 ± 7,4	14 2 - 38	13,3 ± 5,5	12 5 - 28	0,146
Antral Folikül Sayısı	11,9 ± 3,4	12 4 - 24	26,5 ± 3,0	26 22 - 31	0,000
Toplam Gonadotropin Dozu	3054 ± 806	3000 1612 - 4975	2340 ± 483	2250 1625 - 3150	0,000
Toplam Gonadotropin Kullanım Günü	9,0 ± 1,5	9 6 - 13	8,4 ± 1,9	8 6 - 14	0,015
Hcg Günü E2 Düzeyi	1838 ± 940	1761 285 - 4698	1810 ± 673	1788 875 - 3451	0,880
Oosit Sayısı	6,2 ± 3,3	6 1 - 15	7,7 ± 2,0	8 3 - 11	0,018
Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test					

Tablo 4: Polikistik over sendromu olan ve olmayan gruplarda gebelik sonuçları.

		Grup I		Grup II		p
		n	%	n	%	
Laboratuar Gebelik (Hcg>20)	Yok	37	41,6%	17	54,8%	0,201
	Var	52	58,4%	14	45,2%	
Klinik Gebelik (+Fetal Kalp Atımı)	Yok	54	60,7%	22	71,0%	0,306
	Var	35	39,3%	9	29,0%	
Ki-kare test						

Tablo 5: Polikistik over sendromu olan grupta antral follikül sayısı ile diğer parametrelerin ilişkisi.

Grup II	Yaş	Infertilite Süresi	BMI	Bazal Fsh	Bazal E2	
Antral Follikül Sayısı	r	-0,034	0,022	-0,442	0,179	-0,168
	p	0,857	0,908	0,013	0,336	0,367
		Toplam Prolaktin Dozu	Toplam Gonadotropin Kullanım Günü	Hcg Günü E2 Düzeyi	Elde Edilen Total Oosit Sayısı	
Antral Follikül Sayısı	r	0,063	-0,190	0,054	0,390	0,171
	p	0,737	0,306	0,774	0,030	0,357
Spearman / Pearson korelasyon						

Çalışmamızın yapılan veri analizinde;

Polikistik over sendromu tanısı olan (Grup-2) ve olmayan gruplar (Grup-1) karşılaştırıldığında; yaş aralıkları, infertilite süreleri, beden kitle indeksleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 2-3). Grup 1 ve 2 hastaların bazal FSH, E2, prolaktin ve hCG günü E2 değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo-2). İstatistiksel olarak anlamlı şekilde polikistik over sendromlu grupta kullanılan total gonadotropin dozu ve kullanılan gün sayısı daha düşük saptanmıştır. Toplam elde edilen oosit sayısı PKOS grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ancak bu sonuçlar laboratuvar ve klinik gebelik sonuçlarına yansımamıştır (Tablo 3-4). Polikistik over sendromu olmayan grupta antral follikül sayısı ile diğer parametrelerin (yaş, infertilite süresi, beden kitle indeksi) arasında korelasyon bulunmamıştır (Tablo-5) Ancak antral follikül sayısı ile kullanılan total gonadotropin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunmuştur (Tablo-5). Son olarak; antral follikül sayısının klinik ve laboratuvar gebelik oranlarıyla korelasyonu görülmemiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamızın yapılan veri analizine göre; polikistik over sendromu tanısı olan (Grup-2) ve olmayan gruplar (Grup-1) arasında; yaş aralıkları, infertilite süreleri, beden kitle indeksleri açısından fark bulunamamıştır. Polikistik over sendromu olan ve olmayan hastalarda bazal FSH , E2, prolaktin ve hCG günü E2 değerleri açısından fark saptanmamıştır. Polikistik over sendromu olmayan grupta antral follikül sayısı ile diğer parametrelerin (yaş, inferti-

lite süresi, beden kitle indeksi) arasında korelasyon bulunmamasına rağmen, antral follikül sayısı ile kullanılan toplam gonadotropin düzeyi arasındaki istatistiksel anlamlı düzeyde negatif korelasyon bulunması öncelikli bulgularımız arasındaydı. Diğer yandan polikistik over sendromlu grupta kullanılan total gonadotropin dozu ve kullanılan gün sayısının düşük saptanması genel literatür bilgisiyle uyumlu bulunmuştur. Toplam elde edilen oosit sayısı PKOS grubunda anlamlı şekilde yüksek bulunmasına rağmen, elde edilen sonuçlar laboratuvar ve klinik gebelik sonuçlarına yansımamıştır. Bunun da temel sebebinin; güncel yayınlarda da belirtildiği gibi, polikistik over sendromunun metabolik ve hormonal etkilerinin oosit kalitesi ve dölleme üzerine olan olumsuz etkileri nedeniyle olduğu kanaatindeyiz (5). Çalışmamızın dizaynı ve analiz sonuçlarına da bakarak literatür incelendiği zaman çalışmamızla birebir olarak örtüşen çalışmalara rastlayamadık. Ancak çalışmamızdaki parametrelerle yakından ilişkide bulunan ve çalışmamıza da destek oluşturmuş polikistik over sendromu ile GnRh-antagonist ve agonist protokolleri içeren karşılaştırmalı çalışmalarla ilgili literatürü gözden geçirdik.

Diedrich ve ark.'ları yaptıkları çalışmada; önceki tedavi sikluslarında erken LH piki nedeniyle siklus iptali yaşanmış, ve tedavi olarak KOH planlanan hastalarda GnRh antagonisti (cetoreliks) kullanılarak sonuçlarını benzer demografik ve hormonal özelliklere sahip hastaların uzun protokol GnRh agonisti kullanılmış tedavi sikluslarıyla karşılaştırmışlardır. Hastalara adet 2. günü hMG ile KOH başlanmış, ve stimülasyonun 7. gününden itibaren cetoreliks 0.25 mgr/gün eklenmiştir. Antagonist uygulanan hastalarda, agonist sikluslarıyla karşılaştırıldığında, daha kısa süreli stimülasyon ve daha az miktarda gonadotropin kullanılmıştır ancak IVF sonuçları benzer bulunmuştur. Araştırmacılar, özellikle erken LH piki nedeniyle siklus iptali yaşanmış hastalarda, gonadotropinlere eklenen GnRh antagonisti kullanımının alternatif bir tedavi seçeneği olabileceğini belirtmişlerdir (6).

Borm ve Mannaerts, Avrupa Orgalutran Çalışma Grubunun yaptığı çok merkezli prospektif kontrollü araştırma sonuçlarını, yayımladıkları makalelerinde yorumlamışlardır. Bu çalışmada, yardımcı üreme tekniği amacıyla r-FSH (Puregon) ile KOH uygulanan hastalarda GnRh antagonisti (ganireliks) ile GnRh agonisti (buserelin, intranasal) sonuçları karşılaştırılmıştır. Fertilizasyon oranları benzer bulunurken, implantasyon oranları ganirelix ve buserelin için sırasıyla %15.7 ve %21.8 saptanmıştır. Devam eden gebelik oranları ise sırasıyla %20.3 ve %25.7 saptanmıştır. Araştırmacılar, bu çalışma sonucunda ganireliks içeren tedavi protokollerinin, YÜT amacıyla KOH uygulanacak hastalarda etkili, kısa ve güvenilir olduğu sonucuna varmışlardır (7).

Fluker ve ark.'ları IVF planlanan 313 hastada, GnRh antagonisti (Cetorelix) ile GnRh agonistini (leuprolide acetate) karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. Matür oosit sayısı antagonist grubunda 11.6, agonist grubunda 14.1 saptanmıştır. Fertilizasyon oranları sırasıyla %62.4 ve %61.9, implantasyon oranları %21.1 ve %26.1, klinik gebelik oranları %35.4 ve %38.4, devam eden gebelik oranları

ise % 30.8 ve %36.4 olarak bulunmuştur (8).Çalışmanın analizinde; GnRh antagonist grupta daha az enjeksiyon miktarı ve daha az uygulama süresiyle benzer gebelik oranları belirtilmiş ve agonist gruba göre daha az yan etki saptanmıştır.

Lambalk ve ark. Yaptığı metaanalizde PKOS'lu hastalarda GnRh antagonist kullanılan grupta uzun protokol agonist grubuna göre OHSS daha az gözlenmiştir. Klinik gebelik oranlarında fark görülmemiştir.yine aynı çalışmada genel IVF grubunda (PKOS olmayan) antagonist protokol uygulananlarda uzun agonist protokole göre toplanan oosit sayısı ve gebelik oranları düşük saptanmıştır. Temel sebepler olarak yetersiz LH piki baskılanması ve senkron follikül gelişimi olmaması şeklinde açıklanmıştır. PKOS grubunda ise farklı siklus dinamikleri olduğu için steroid olmaksızın tek başına gnRh analog kullanmak yeterli değildir (9).

Griesinger ve ark. Yaptığı metaanalizde; PKOS'lu hastalarda GnRh agonist ve antagonist protokollerde toplanan oosit sayısında fark görülmemiştir (10). Ancak, Trankic ve ark. Yaptığı çalışmada, genel literatürle uyumlu olarak, agonist kullanılan grupta toplanan oosit sayısı fazla saptanmıştır (11).

SONUÇ

Polikistik over sendromu infertil hastalar için de önemli yer tutmaktadır. Hastalığın hem metabolik, hem de endokrinolojik özellikleri göz önüne alınarak fertilité üzerine olan olumsuz özellikleri nedeniyle kontrollü over stimülasyonu ve İVF planlaması özel önem taşımaktadır.

Çalışmamızda polikistik over sendromu tanısı alan infertil hastalarda KOH protokolü uygulaması sonucu istatistiksel anlamlı şekilde ($p<0,05$) daha fazla oosit elde edilmiştir. Ancak gebelik sonuçlarının farklılık göstermemiştir.Literatürde de belirtildiği gibi polikistik over sendromunda görülen metabolik ve hormonal açıdan bozulmuş moleküler mekanizmaların oosit kalitesi ve fertilizasyon yeteneğinin bozulmasında önemli rolü vardır. Endometrial reseptivitenin de olumsuz etkilediğini görüşü ağırlık kazanmaktadır. Bu konudaki yapılacak moleküler çalışmaların etiyoloji ve patogeneze katkı sunacağı aşıkardır.

Çalışmamızda belirtilen kriterlere göre belirlenmiş hastaların sınırlı sayıda olması çalışmamızın kısıtlılıkları arasında sayılabilir. Bu nedenle daha geniş vaka sayılarıyla oluşturulmuş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Azziz R, Woods KS, Reyna K, Key TJ, Knochenhauer ES, Yildiz BO. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2745-9.
2. Yildiz BO, Chang W, Azziz R. Polycystic ovary syndrome and ovulation induction. *Minerva Ginecol* 2003; 55:425-39
3. Adashi EY, Rock JA, Resonwacks Z, Reproductive endocrinology surgery and technology. 1996; chapter60: 1208-1223
4. Macklon NS, Fauser BCJM. Progress in ovarian stimulation. *Ann. d'Endocrinol* 1999; 60: 137-142.
5. Speroff L, Marc A. Fritz; *Clinical Gyneacologic Endocrinology and İnfertility*. Williams &Wilkins, Baltimore. 8. Edition,2010; 256-257
6. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S; Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotrophin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation; *Hum Reprod*. 1994 May;9(5):788-91.
7. Borm G, Mannaerts B; Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group; *Hum Reprod*. 2000 Jul;15(7):1490-8
8. Fluker M, Grifo J, Leader A; Efficacy and safety of ganirelix acetate versus leuprolide acetate in undergoing controlled ovarian hyperstimulation; *Fertil Steril*. 2001 Jan;75(1):38-45
9. Lambalk CB, Banga FR, Huirne JA; GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type; *Human Reproduction Update*, Volume 23, Issue 5, 1 September 2017, Pages 560–579.
10. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, [et al.]. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: A meta-analysis. *Reprod Bio-Med Online*. 2006, 13 (5), 628–638.
11. Milan Trenkić, Jasmina Popović, Vesna Kopitović, Artur Bjelica, Radomir Živadinović, Sonja Pop-Trajković. Flexible GnRH antagonist protocol vs. long GnRH agonist protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: comparison of clinical outcome and embryo quality. *Ginekol Pol* 2016;87(4):265-270.