



Comparison of GnRH-Agonist Microdose Flare-up Protocol and Flexible Multiple Dose Antagonistic Protocol in Poor Responder Patients Undergoing Intracytoplasmic Sperm Injection Cycle

Zayıf Over Yanıtlı Olgularda GnRH-Agonist Mikrodoz Flare Protokol ile Multidoz GnRH- Antagonist Protokollerinin ICSI Sonuçlarına Etkileri

Semih Uludağ¹, Mehmet Serdar Kütük¹, Mehmet Dolanbay¹, Özgüç Altun², Mahmut Tuncay Özgün¹, Ercan Aygen¹, Yılmaz Şahin¹

ORIGINAL
INVESTIGATION
ÖZGÜN
ARAŞTIRMA

ABSTRACT ÖZET

Objective: To compare the efficacy of the microdose flare-up and multiple-dose antagonist protocols for poor responder patients in intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Materials and Methods: Of 1927 patients who had undergone ICSI cycles in the Erciyes University Department of Assisted Reproduction between 2005- 2012, 216 poor responder patients were included in the study. There were 69 patients in the microdose flare-up group, and 147 patients- in the antagonist group. The groups were compared in terms of cycle parameters, and clinical pregnancy rate (CPR).

Results: The groups were identical with regard to demographic parameters, with the exception of duration of infertility, which was significantly longer in the microdose group (12.10±5.87 years 9.32±5.57 years). No significant difference was found between groups in terms of gonadotropin- doses, E2 levels, endometrial thickness and pattern. Total and mature oocyte numbers were higher in the antagonist group (3.97±3.66 vs 5.41±4.65, and, 2.88±3.15 vs 4.27±3.78, respectively). CPRs were comparable between groups (%10.1 vs %19).

Conclusion: Microdose GnRH-a flare-up and multiple dose GnRH antagonist protocols have similar CPR in poor responder patients undergoing ICSI cycles. In view of its lower cost and yielding higher total and mature oocytes, GnRH antagonist could be preferred to the microdose flare protocol.

Key words: Poor responder, controlled ovarian hyperstimulation, flare-up, protocol, GnRH, agonist, GnRH antagonist

Amaç: İntrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan zayıf over yanıtlı olguların kontrollü ovaryan stimülasyon sikluslarında mikrodoz flare-up ile multidoz GnRH-antagonist protokollerinin karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntemler: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde 2005-2012 yılları arasında ICSI yapılan 1927 olgudan zayıf over yanıtı olan 216 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar mikrodoz GnRH-agonist flare-up (Grup 1, n:69), GnRH- antagonist (Grup 2, n:147) olarak gruplandı. Gruplar kullanılan siklus parametreleri ve klinik gebelik oranları açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Demografik ve klinik verilerin karşılaştırılmasında, gruplar arasında infertilite süresi (12,10±5,87 yıl vs 9,32±5,57 yıl) dışında anlamlı fark izlenmedi. İki grup arasında, gonadotropin dozu, E2 düzeyi, endometrial kalınlık/patren parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmezken, total ve matür oosit sayısı antagonist grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (3,97±3,66 vs 5,41±4,65, ve 2,88±3,15 vs 4,27±3,78, p<0,05). Klinik gebelik oranları açısından gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı (%10,1 vs %19).

Sonuç: Zayıf over yanıtı olan hastaların ICSI sikluslarında GnRH agonist flare-up ve multidoz GnRH antagonist protokollerinde stimülasyon parametreleri ve klinik gebelik oranları açısından fark olmadığı için daha düşük maliyetli ve daha yüksek oosit sayısı elde edilen multidoz GnRH antagonist protokolünün tercih edilmesinin faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Zayıf overyan yanıt, kontrollü overyan hiperstimülasyon, flare-up, protokol, GnRH-Agonist, GnRH antagonist

¹Erciyes Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı, Kayseri,
Türkiye

²Kayseri Eğitim Araştırma
Hastanesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Kliniği, Kayseri,
Türkiye

Submitted/Geliş Tarihi
24.12.2012

Accepted/Kabul Tarihi
14.02.2013

Available Online Date/
Çevrimiçi Yayın Tarihi
25.04.2013

Correspondance/Yazışma
Dr. Semih Uludağ,
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
38039 Kayseri, Türkiye
Phone: +90 537 569 29 61
e.mail:
uludag@erciyes.edu.tr

This study was presented as a poster during the 5th National Fertility Endocrinology and Infertility Congress, 27-30 September 2012, İzmir, Turkey.

Bu çalışma 27-30 Eylül 2012 tarihlerinde 5.'si düzenlenen Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve Infertilite Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

©Copyright 2013
by Erciyes University School of
Medicine - Available online at
www.erciyesmedicaljournal.com
©Telif Hakkı 2013
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Makale metnine
www.erciyesmedicaljournal.com
web sayfasından ulaşılabilir.

Giriş

Zayıf overyan yanıt ilk kez Garcia ve ark. (1) tarafından 1983 yılında tanımlanmıştır. Prevalansı in-vitro fertilizasyon (İVF) yapılan hastalar arasında %5-24 olarak bildirilmiştir (2). Yardımla üreme tekniklerinde (YÜT) meydana gelen ilerlemelere rağmen zayıf overyan yanıtlı hastaların yönetimi hakkında henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Farklı yazarlar farklı kriterler kullanmakla birlikte kontrollü ovaryan hiperstimülasyona (KOH) zayıf yanıt; yeterli ovaryan stimülasyona rağmen 3'ten az oosit elde edilmesi ve maksimum serum estradiol (E2) düzeylerinin 500 pg/mL'ye eşit veya daha düşük olması olarak tanımlanabilir. European Society for Human Reproduction and Embryology/American Society for Reproductive Medicine zayıf overyan yanıtı tanımlayan kriterler için bir konsensusa varmıştır. Bologna kriterleri olarak bilinen bu üç kriterden ikisinin olması zayıf overyan yanıt için yeterli kabul edilmiştir. Bunlar: 1) İleri maternal yaş (≥40 yaş) yada zayıf overyan yanıt için diğer risk faktörlerinin olması, 2) öncedeki zayıf overyan yanıt öyküsünün olması (konvansiyonel overyan hiperstimülasyon yöntemleri ile üçten az oosit toplanmış olması), 3) anormal overyan rezerv testi olması (3).

Bu hastalarda IVF tedavi başarısını artırmak için farklı KOH yöntemleri kullanılmakla birlikte optimal stimülasyon yöntemi hakkında fikir birliği oluşmamıştır (4). KOH sırasında uygulanan gonadotropin dozunun artırılması, farklı tipte gonadotropin kullanılması, gonadotropinlerin ya da GnRH analoglarının (agonist ya da antagonist) başlama zamanının değiştirilmesi, oral kontraseptif kullanılması, tedaviye büyüme hormonu, klomifen sitrat, aromataz inhibitörleri, testosteron, E2, nitrik oksit donörleri, aspirin gibi adjuvan ajanların eklenmesi ya da doğal siklusların yardımıyla üreme tekniklerinde kullanılması önerilmektedir (5-8). YÜT'de başarı özellikle yeterli bir KOH'a bağlıdır. Gonadotropinlere yetersiz yanıt, siklus iptali, transfer edilecek ya da dondurulacak embriyo sayısı ve kalitesinde azalma, düşük gebelik oranları, bunların sonucunda çiftlerde ve doktora stres ve hayal kırıklığı ile sonuçlanabilmektedir.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar zayıf yanıtlı hastalarda mikrodoz GnRH agonist (GnRH a) flare-up yönteminin avantajlı olduğunu bildirmektedir (9-12). Bazı çalışmalarda ise GnRH antagonistlerinin faydalı olduğu sonucuna ulaşılmıştır (13, 14). İki stimülasyon protokolünü karşılaştıran bazı çalışmalarda ise fark saptanmamıştır (15).

Bu retrospektif çalışmanın amacı GnRH a mikrodoz flare-up ile multidoz fleksible GnRH antagonist rejimlerini intrasitoplazmik sperm injeksiyonu (ICSI) yapılan zayıf over yanıtlı hastalarda karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tüp Bebek Ünitesi'nde 2005-2012 yılları arasında ICSI yapılan 1927 olgunun verileri retrospektif olarak incelendi. Zayıf overyan yanıtı tanımlamak için şu kriterler kullanıldı: (1) Bazal FSH ≥ 12 IU/mL, (2) antral folikül sayısı < 6 , (3) hCG günü serum E2 düzeyi < 500 pg/mL, (4) toplanan matür oosit sayısı $4 <$ olması. Bu kriterlerden en az birisini taşıyan hasta zayıf overyan yanıt olarak kabul edildi ve çalışmaya alındı. Ciddi erkek faktörü olan hastalar, polikistik over sendromu olanlar ve hiperprolaktinik hastalar çalışma dışı bırakıldılar. Hastalar mikrodoz flare-up (Grup 1, n:69), GnRH- antagonist (Grup 2, n:147) olarak gruplandırıldı. Menstruel siklusun 2 ya da 3. günü ultrasonografide 10 mm üzerinde folikülü olmayan ve serum E2 konsantrasyonu 50 pg/mL aşmayan hastalara overyan hiperstimülasyon protokolü başlandı. Mikrodoz flare-up grupta (Grup 1) hastalar önceki siklusun 1.gününde düşük doz oral kontraseptif (Desolette; Organon, İstanbul, Türkiye: 0.03 mg of ethinil E2 ve 0.15 mg desogestrel) başlanıp 21. gün boyunca kullandılar. Menstruel kanamanın 2. gününde

Tablo 1. Temel demografik ve laboratuvar değerlerin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=69)	Grup 2 (n=147)	P
Yaş	34,11± 4,35	34,07± 4,9	0,953
VKI	27,19± 3,79	26,83±4,43	0,561
İnfertilite süresi	12,10±5,87	9,32±5,57	0,001
Bazal FSH (IU/L)	8,87±4,26	9,02±6,49	0,862
Bazal LH (IU/L)	5,50±3,99	5,99±6,38	0,550
AFS	5,52±1,98	5,13±2,48	0,256

AFS: Antral folikül sayısı, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Luteinizan hormon, VKI: Vücut kitle indeksi

leuprolid asetat (LA; Lucrin; Abbot, İstanbul, Türkiye) 40µg günde 2 kez uygulandı. Rekombinant FSH siklusun 3. gününde başlandı. Leuprolid asetat ve rekombinant FSH hCG uygulanan güne kadar devam edildi.

Multiple doz GnRH antagonist grupta (Grup 2) rekombinant FSH siklusun 2. gününde başlandı ve en büyük folikül 14 mm'ye ve/veya serum E2 düzeyi ≥ 500 pg/mL'ye ulaştığında 0,25 mg cetrorelix (Cetrotide®, Merck Serono, Geneva, İsviçre) günlük uygulanarak hCG verilen güne kadar devam edildi. Her iki grupta da en büyük folikül 18 mm'ye ulaştığında koryogonadotropin alfa 250 mcg (Ovitrelle®, Merck Serono, Almanya) cilt altı uygulandı. Bundan 34-36 saat sonra oosit aspirasyon işlemi gerçekleştirildi. Oosit aspirasyonundan 4-6 saat sonra matür oositlere ICSI işlemi gerçekleştirildi. ICSI işleminden 16-18 saat sonra oositler değerlendirildi ve 2 pronukleusun görülmesi fertilizasyon olarak kabul edildi.

Oosit toplama işleminden 2-3 gün sonra transabdominal ultrason eşliğinde fleksible embriyo transfer kateteriyle (Cook Medical Guardia TM Pro Protective embriyo transfer catheter 4,7 Fr/17 cm) embriyo tranfer işlemi gerçekleştirildi. Luteal destek için vajinal jel (Crinone %8 ®Merk Serono, Almanya) kullanıldı. Gebelik embriyo transferinden 12-14 gün sonra kanda pozitif beta human koryonik gonadotropin (-hCG) ile doğrulandı. İki grupta da overyan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik izlenmedi.

Çalışmanın sonunda istatistiksel analiz için SPSS 15 (Statistical Package for Social Sciences) yazılımı kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Simirnov normallik analiz testi yapılarak bakıldı. Veriler ortalama±standart deviasyon (\bar{x} ±sd) olarak tanımlandı. İki grup arasındaki ilişkiye student-t testi kullanılarak bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiye ise χ^2 testi ile bakıldı. $P < 0,05$ istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Gruplar arasında yaş, vücut kitle indeksi, bazal FSH ve LH düzeyleri, antral folikül sayıları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1). İnfertilite süresi Grup 1'de anlamlı olarak daha uzundu ($12,10 \pm 5,87$ vs $9,32 \pm 5,57$ $p=0,001$) (Tablo 1). Grup 2'de total kullanılan gonadotropin dozu anlamlı olarak daha düşüktü (4082 ± 1522 vs 3261 ± 1422 $p=0,001$). Total oosit sayısı ($3,97 \pm 3,66$ vs $5,41 \pm 4,65$ $p=0,015$) ve metafaz II oosit sayısı ($2,88 \pm 3,15$ vs $4,27 \pm 3,78$ $p=0,009$) Grup 2'de anlamlı olarak fazla idi. hCG günü serum E2 düzeyleri, endometrium çift duvar kalınlığı (EÇDK), triple patern varlığı ve klinik gebelik oranları arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Her iki grupta da overyan hiperstimülasyon sendromu ve çoğul gebelik izlenmedi.

Tartışma

YÜT deki teknolojik ilerlemelere rağmen IVF halen pahalı bir tedavi olma özelliğini sürdürmektedir. Özellikle zayıf overyan yanıtlı hastalarda kullanılan gonadotropin dozlarının fazla olması maliyeti daha da artırmaktadır. Tedavi süresinin uzaması ve siklus iptal oranlarının daha fazla olması, zayıf overyan yanıtlı hastalardaki bir başka önemli sorundur. Bu hastalar için en iyi overyan hiperstimülasyon yöntemi; düşük siklus iptal oranı, yeterli sayıda kaliteli matür oosit sayısı, düşük maliyet, optimal gebelik ve canlı doğum sayısını sağlamalıdır. Bununla birlikte zayıf overyan yanıtlı hastaların optimal tedavi yöntemi halen tartışmalıdır.

Son zamanlarda GnRH antagonistlerinin zayıf yanıtı hastalarda kullanılması klinisyenlere yeni bir perspektif sunmuştur ve bu konuyla ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Özellikle zayıf yanıtı hastalarda uzun luteal GnRH analog uygulanması ile GnRH antagonistlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda antagonistler ile daha düşük siklus iptal oranları, daha fazla oosit sayısı, transfer edilebilir embriyo sayısı ve daha yüksek klinik gebelik oranları bildirilmektedir (13, 14, 16). Bunun sebebi olarak zaten azalmış over rezervi olan bu hastalarda GnRH analoglarının overleri daha baskılıyor olması iddia edilmektedir. GnRH antagonistlerinin stimülasyon protokolüne geç foliküler dönemde eklenmesi ile erken LH piki engellenmektedir. Ayrıca erken foliküler dönemdeki endojen gonadotropinler de baskılanmış olmamaktadır (13). Böylece GnRH antagonist protokolleri, GnRH agonist uzun protokollere oranla erken foliküler dönemde endojen FSH ve LH'yı baskılamayıp doğal folikül seçimine izin vermektedir (17).

Scott ve ark. (9) zayıf ovaryan yanıtı hastalarda mikrodoz flare-up protokol kullanımını tanımlamışlardır. Burada endojen gonadotropin salınımının artırılması hedeflenmiştir. Bu protokolda klasik flare rejimlerine göre GnRH-a dozu azaltılarak endojen LH, progesteron ve androjen salınımı azaltılması diğer yandan da GnRH-a'nın flare etkisinden yararlanılması amaçlanmıştır. İnsanda bu etkiyi sağlayacak optimal GnRH-a dozu tam olarak bilinmemekle birlikte normal agonist dozunun yaklaşık %2'si kadar bir doz (20- 40 µg günde 2 kez) bu amaç için kullanılmaktadır (11). Bu protokolda bir önceki siklusa oral kontraseptif kullanılarak tedavi siklusunda GnRH-a ile oluşabilecek prematür luteinizasyonun engellenmesi ve ayrıca foliküler senkronizasyonun sağlanması amaçlanmaktadır. Mikrodoz flare protokolün zayıf over yanıtı hastalarda siklus iptal oranlarını azalttığı ve klinik gebelik oranlarını artırdığı bildirilmektedir (9, 10).

Yakın zamanda yapılan prospektif bir çalışmada Demirel ve arkadaşları (12) zayıf over yanıtı hastalarda, mikrodoz GnRH-a flare protokol ile multidoz GnRH antagonist protokolü kıyaslamışlar ve mikrodoz flare protokol ile daha fazla matür oosit sayısı ve daha yüksek implantasyon oranı (%22 vs. %11) bildirmişlerdir. Ayrıca antagonist grubunda implantasyon oranlarının daha az olmasını, antagonistlerin büyüme faktörlerini azaltarak E2 konsantrasyonunun daha düşük kalmasına ve implantasyon için ideal endometrium oluşummasına bağlamışlardır. Ancak bu çalışmada serum E2 konsantrasyon düzeyleri belirtilmemiştir. Kahraman ve arkadaşları (15) zayıf over yanıtı hastalarda hCG uygulandığı günde serum E2 düzeyinin mikrodoz flare protol grubunda, multidoz GnRH antagonist grubuna oranla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu ancak bunun dışındaki tedavi sonuçlarının benzer olduğunu bildirmişlerdir. Benzer bir çalışmada mikrodoz flare grupta hCG günü serum E2 düzeylerini anlamlı olarak daha yüksek bulmuş, ancak total ve matür oosit sayıları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (13). Biz çalışmamızda her iki grup arasında serum E2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Ayrıca endometrial kalınlık ve endometrial patern arasında da her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak total ve matür oosit sayısı GnRH antagonist grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. DiLuigi ve arkadaşları (18) luteal fazda E2 replasmanı ile birlikte GnRH antagonist başlanan protokol ile mikrodoz leuprolid asetat protokolünü karşılaştırdıkları çalışmada her iki grup arasında siklus iptali, oosit sayısı, klinik gebelik oranları arasında fark saptamamışlardır.

Tablo 2. Gruplar arasında ICSI sonuç parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1	Grup 2	P
Total FSH Dozu (IU)	4082±1522	3261±1422	0,001
Total Oosit	3,97±3,66	5,41±4,65	0,015
M II oosit sayısı	2,88± 3,15	4,27±3,78	0,009
hCG günü E2 düzeyi (pg/mL)	1384±806,81	1321±935,59	0,632
EÇDK (mm)	9,04±2,21	9,75±9682,25	0,29
Triple patern	50/69 (%72,5)	109/147 (%74,1)	0,923
Klinik gebelik oranı	7/69 (%10,1)	28/147 (%19)	0,145

EÇDK: Endometrium çift duvar kalınlığı, E2: Estradiol, FSH: Folikül stimulan hormon

Çalışmamızda gruplar arasında klinik gebelik oranları (%10,1 vs %19 p=,145) arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Kullanılan total gonadotropin dozu mikrodoz flare grupta anlamlı olarak daha fazla idi. Craft ve arkadaşları (16) zayıf ovaryan yanıtı 56 hastanın retrospektif değerlendirildiği çalışmada multidoz GnRH antagonist rejimi ile, GnRH-a flare rejime göre transfer edilebilecek embriyo sayısını daha yüksek bulmuşlar. Yine bu çalışmada implantasyon oranı ve klinik gebelik oranları antagonist grupta daha yüksek bulunmuş olup ancak fark istatistiksel açıdan anlamlı değildir. De Placido ve arkadaşları (19) zayıf ovaryan yanıtı hastalarda antagonist protokolüyle daha kaliteli ve fazla oosit sayısına ulaştıklarını bildirmişlerdir. Mikrodoz flare protokol ile GnRH antagonist protokolü karşılaştıran başka bir çalışmada oosit sayısı, implantasyon ve klinik gebelik sayılarının antagonist protokolda daha iyi olmakla birlikte aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda total oosit sayısı ve matür oosit sayısı GnRH antagonist grupta anlamlı olarak daha fazla idi.

Bu çalışmada her iki grubun yaşları benzer olmakla birlikte mikrodoz flare grupta infertilite süresi GnRH antagonist gruba göre daha fazla olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Sonuç

Bu çalışmanın sonuçları bize zayıf ovaryan yanıtı hastalarda klinik gebelik oranları benzer olmasına rağmen mikrodoz flare up protokolüne göre GnRH antagonist protokolünün daha az gonadotropin kullanımı, daha fazla M II oosit sağlanması açısından faydalı olabileceğini göstermektedir. Ancak çalışmamız retrospektif bir çalışma olduğu için kendini kısıtlamaktadır. Olgu sayısının fazla olduğu randomize prospektif kontrollü çalışmalar konuya daha fazla ışık tutabilir.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Authors' contributions: Conceived and designed the experiments or case: SU, MSK, EA. Performed the experiments or case: SU.

Analysed the data: MD, MTO, OA. Wrote the paper: SU, MSK, EA, YŞ. All authors have read and approved the final manuscript.

Çıkar çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Hakem değerlendirmesi: Bağımsız hakemlerce değerlendirilmiştir.

Yazar katkıları: Çalışma fikrinin tasarlanması: SU, MSK, EA. Deneylerin uygulanması: SU. Verilerin analizi: MD, MTO, OA. Yazının hazırlanması: SU, MSK, EA, YŞ. Tüm yazarlar yazının son halini okumuş ve onaylamıştır.

Kaynaklar

- Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G Jr. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase II, 1981. *Fertil Steril* 1983; 39(2): 174-9.
- Loutradis D, Drakakis P, Milingos S, Stefanidis K, Michalas S. Alternative approaches in the management of poor response in controlled ovarian hyperstimulation (COH). *Ann N Y Acad Sci* 2003; 997: 112-9. [\[CrossRef\]](#)
- Ferraretti A, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod* 2011; 26(7): 1616-24. [\[CrossRef\]](#)
- Surrey ES. Management of the poor responder: the role of GnRH agonists and antagonists. *J Assist Reprod Genet* 2007; 24(12): 613-9. [\[CrossRef\]](#)
- Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2003; 9(1): 61-76. [\[CrossRef\]](#)
- Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 2000; 73(4): 667-76. [\[CrossRef\]](#)
- Mahutte NG, Arici A. Poor responders: does the protocol make a difference? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14(3): 275-81. [\[CrossRef\]](#)
- Shanbhag S, Aucott L, Bhattacharya S, Hamilton MA, McTavish AR. Interventions for "poor responders" to controlled ovarian hyperstimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1): CD004379.
- Scott RT, Navot D. Enhancement of ovarian responsiveness with microdoses of gonadotropin-releasing hormone agonist during ovulation induction for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1994; 61(5): 880-5.
- Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicle-stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67(1): 93-7. [\[CrossRef\]](#)
- Surrey ES, Bower J, Hill DM, Ramsey J, Surrey MW. Clinical and Endocrine Effects of a Microdose GnRH Agonist Flare Regimen Administered to Poor Responders Who Are Undergoing In Vitro Fertilization. *Fertil Steril* 1998; 69(3): 419-24. [\[CrossRef\]](#)
- 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(2): 481-5. [\[CrossRef\]](#)
- Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15(10): 2145-7. [\[CrossRef\]](#)
- Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjier CC et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20(3): 616-21. [\[CrossRef\]](#)
- Kahraman K, Berker B, Atabekoglu CS, Sonmezer 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(6): 2437-44. [\[CrossRef\]](#)
- Craft I, Gorgy A, Hill J, Menon D, Podsiadly B. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered "difficult responders" to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14(12): 2959-62. [\[CrossRef\]](#)
- Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril* 2003; 80: 16-24. [\[CrossRef\]](#)
- DiLuigi AJ, Engmann L, Schmidt DW, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized trial of microdose leuprolide acetate protocol versus luteal phase ganirelix protocol in predicted poor responders. *Fertil Steril* 2011; 95(8): 2531-3.
- De Placido G, Mollo A, Clarizia R, Strina I, Conforti S, Alviggi C. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist plus recombinant luteinizing hormone vs. a standard GnRH agonist short protocol in patients at risk for poor ovarian response. *Fertil Steril* 2006; 85(1): 247-50. [\[CrossRef\]](#)
- Schmidt DW, Bremner T, Orris JJ, Maier DB, Benadiva CA, Nulsen JC. A randomized prospective study of microdose leuprolide versus ganirelix in in vitro fertilization cycles for poor responders. *Fertil Steril* 2005; 83(5): 1568-71. [\[CrossRef\]](#)