

İNTRAUTERİN İNSEMINASYON İÇİN OVER STİMÜLASYONUNDA GnRH ANTAGONİSTLERİNİN KULLANIMI

Mete İŞİKOĞLU

Gelecek Tüp Bebek Merkezi, Antalya

ÖZET

Intrauterin inseminasyon (IUI) başlığı taşıyan ilk makale 1962 yılında yayımlandı. Zaman içinde başarı hızını arttırmak amacıyla teknikler veya ovülasyon indüksiyonu ile ilgili çeşitli yöntemler geliştirildi. Gonadotropin serbestleştirici hormon antagonistleri (GnRHa) yardımcı üreme tekniklerinin önemli bir parçası olmakla birlikte, IUI sikluslarında kullanımının gerekliliğine dair de merak uyandırmıştır. Bu ilaçların IUI tedavilerinde temel kullanım amacı erken LH yükselmeleri ve buna bağlı siklus iptallerinin önüne geçmektir. GnRHa uygulanması erken lutenizasyonu hemen hemen kesin olarak önlemekle birlikte, gebelik hızını belirgin şekilde arttırmamaktadır. GnRH antagonistlerinin IUI tedavilerinde kullanımı konusunda verilecek karar birincil olarak tedaviyi yürüten kliniğin yerel maliyet/yarar analizlerine dayandırılmalıdır. Buna göre IUI sırasında GnRHa kullanımı aşağıdaki endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır: sıklıkla erken LH yükselmeleri gösteren ve buna bağlı olarak da tedaviyi tamamlayamayan veya başarısız sonuç elde eden hastalar; IUI amacıyla başlatılan fakat üremeye yardımcı tedavi programına geçilen durumlar; inseminasyon işlemi hafta sonuna denk geldiğinde lojistik nedenlerle veya nöbetçi hekim olmaması nedeniyle işlem zamanını kaydırma gerekliliği ve ultrason takip sıklığının ve hormon düzeyi ölçümlerinin sıklığının azaltılması amacıyla.

Anahtar kelimeler: GnRH antagonisti, intrauterin inseminasyon, ovülasyon indüksiyonu

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Cilt: 10, Sayı: 4, Sayfa: 250- 5

THE USE OF GnRH ANTAGONISTS IN OVARIAN STIMULATION FOR INTRAUTERINE INSEMINATION

SUMMARY

The first paper entitled intrauterine insemination (IUI) was published in 1962. By time, several methods involving the technique and the ovulation induction schedules have evolved in order to improve the success rates. Although gonadotropin releasing hormone antagonists (GnRHa) is a crucial part of assisted reproductive treatments now, concerns also arouse regarding the need for the use of it in IUI cycles. These drugs may be considered in IUI programs basically in order to prevent premature LH surges and related cycle cancellations. Although administration of a GnRH antagonist almost completely abolishes premature luteinization, it does not substantially improve the pregnancy rate. The decision of using GnRH antagonists in IUI cycles should be based primarily on the local cost/benefit analysis of individual centers. It will be prudent to limit the involvement of the antagonists in ovulation induction protocols to: patients who frequently exhibit premature LH discharges and therefore either fail to complete treatment or result in unsuccessful outcome; initiated cycles intended for IUI but converted to ART; if it is not possible for logistic reasons (weekend) to perform the insemination or for medical centers in which a gynecologist on call is not available and in order to decrease clinical task burden resulting from strict cycle monitoring such as serial transvaginal sonography and/or frequent urine tests.

Key words: GnRH antagonist, intrauterine insemination, ovulation induction

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2013; Vol: 10, Issue: 4, Pages: 250- 5

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Mete İşikoğlu, Çağlayan mah. Bülent Ecevit Bulvarı no: 167, Lara, Antalya, Türkiye
Tel: (0554) 214 94 93
e-posta: misikoglu@hotmail.com

Alındığı tarih: 11.11.2011, revizyon sonrası alınma: 12.11.2012, kabul tarihi: 03.03.2013, online yayın tarihi: 04.03.2013

GİRİŞ

Gonadotropin serbestleştirici hormon antagonistleri (GnRHa) 1990'lı yılların başından beri üremeye yardımcı tedavi (ÜYTE) siklusları için yapılan over stimülasyonunda kullanılmaktadır⁽¹⁾. GnRHa, ÜYTE'nin önemli bir parçası olmakla birlikte, intrauterin inseminasyon (IUI) sikluslarında kullanımının gerekliliğine dair de merak uyandırmıştır. Açıklanamayan infertilite tanısı ile klomifen sitrat (CC) veya insan menopozal gonadotropini kullanılarak kontrollü over hiperstimülasyonu yapılan bayanların yaklaşık olarak yarısında spontan luteinize edici hormon (LH) yükselmesi görülmektedir⁽²⁾. Bazen LH yükselmesi beklenenden erken olmakta ve klinisyen için başedilmesi gereken bir sorun haline gelmektedir. Bu nedenle bu ilaçların IUI tedavi programlarında temel kullanım yerinin erken LH yükselmelerinin önlenmesi olacağı düşünülmüştür.

Intrauterin inseminasyon:

Intrauterin inseminasyon (IUI) başlığı taşıyan ilk makale 1962 yılında yayımlandı⁽³⁾. O dönemden beri IUI tedavileri çeşitli buluşlarla gelişmeler göstermiştir. Spermatozoanın kadın genital kanalına cinsel ilişki dışında bir yöntemle ulaştırılma yöntemi infertilite alanında çeşitli nedenlerle kullanılmaktadır. Bunlar arasında; cinsel işlev bozuklukları, açıklanamayan infertilite, servikal faktör, hafif erkek infertilitesi ve - bizim ülkemizde yapılmamakla birlikte- donör spermatozoası ile inseminasyon sayılabilir. IUI'nin CC veya gonadotropin stimülasyonu ile birleştirilmesi, tek başına IUI tedavisine göre daha iyi sonuç vermektedir⁽⁴⁾. Zaman içerisinde başarı hızını arttırmak amacıyla IUI tekniğiyle veya ovülasyon indüksiyonu ile ilgili çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.

GnRH antagonistlerinin yapısı, etkileri ve yan etkileri:

GnRH, hipotalamustan salgılanan bir decapeptittir. GnRH'nin pulsatil olarak salınması, hipofiz bezinden hem LH'nin, hem de FSH'nin sekresyonunu stimüle ederek, gonadların hormonal ve reproduktif işlevini kontrol eder. GnRH'nin salınımı, gonadal steroidlerin ve peptitlerin ve intra ve ekstrapitotalamik kökenli çeşitli nöral yolların geri bildirim etkileriyle düzenlenir. IUI veya ÜYTE tedavisinde yapılan over stimülasyonu sırasında erken LH yükselmesini önlemek

amacıyla GnRH etkilerini bloke etmek gerekebilmektedir. Bu amaçla kullanılan GnRH analogları temel olarak GnRH agonistleri ve GnRH antagonistleri olarak iki gruba ayrılmaktadır.

Agonistler, aşırı bir folikül seçimine neden olmaları ve stimülasyondan uzun süre önce başlanmaları gerektiğinden IUI sikluslarında pek kullanılmazlar. GnRH agonistleri ilk kullanılmaya başladığında gonadotropin sekresyonu üzerinde alevlenme etkisi yapabileceği için hipofiz desensitizasyonu oluşana kadar 2-3 hafta kullanılması gerekebilmektedir⁽⁵⁾. Buna karşın, GnRH yapısında multipl amino asitlerin yer değiştirmesi ile elde edilen GnRH antagonistleri ise, hipofiz bezindeki GnRH reseptörlerini yarışmalı inhibisyon ile bloke ederek gonadotropin sekresyonunu hemen inhibe etmektedir. Böylelikle hem tedavi süresi hem de kullanılan gonadotropin miktarı daha az olmaktadır⁽⁶⁾.

GnRH agonistlerinin hipofiz bezi üzerine olan etkilerinden bağımsız olarak overdeki steroidogenez üzerine doğrudan bir etkilerinin olduğu da ileri sürülmüştür. Bu ve buna benzer istenmeyen etkilerin antagonist kullanımı tercih edildiğinde sorun olmaktan çıktığı düşünülmektedir.

GnRH antagonist kullanımı bırakıldığında hipofiz-gonad aksında hızlı ve öngörülebilir bir toparlanma olmaktadır⁽⁷⁾. İlk kullanılan antagonist ürünleri ya yeterli etkinliğe sahip değildi ya da histamin salınımından dolayı istenmeyen yan etkilere sahipti. İstenmeyen yan etkiler yeni nesil antagonistler ile ortadan kalkmıştır. Üçüncü nesil antagonistlerin kullanıma girmesiyle şu ana kadar sistemik yan etkiler veya önemli yerel tepkiler bildirilmemiştir⁽⁸⁾.

GnRH antagonist kullanım protokolleri:

GnRH antagonistleri ÜYTE için yapılan over stimülasyonlarda çokça denenmiş olmakla birlikte IUI tedavileri ile ilgili çalışmaların sayısı hala çok fazla değildir.

Halihazırda klinik uygulamalarda antagonistler iki farklı protokol ile kullanılmaktadır: çoklu-doza protokol ve tek-doza protokol. Her iki protokol de etkin olup iyi tolere edilmektedir. Tek doza protokolünde, ultrason muayenesinde en büyük folikülün ortalama çapı 14mm büyüklüğe ulaştığında 3mg uygulanmaktadır. Eğer insan koryonik gonadotropini (HCG) müteakip 96 saat içinde yapılmazsa 0.25 mg/gün olacak şekilde hCG yapılabileceği kadar devam edilmelidir. Çoklu-

doz protokolde ise en büyük folikülün ortalama çapı 14 mm ulaştığında 0.25 mg/gün olacak şekilde antagonist uygulanmaya başlanır ve hCG uygulanana kadar devam edilir. IUI tedavilerinde çoklu doz protokolü tercih edilmektedir.

CC ile ön tedavi yapılmasının, hipofiz bezini GnRH'ya daha duyarlı hale getirdiği ve uygulanan antagonistin etkinliğini azalttığı hayvan modelinde gösterilmiştir. Bu nedenle CC'nin kullanıldığı klinik protokollerde oluşan erken LH yükselmesi riskini aşmaya yönelik olarak, antagonist dozunun artırılması düşünülebilir⁽⁹⁾.

GnRH antagonistlerinin, hipofiz bezinin endojen gonadotropinlere olan duyarlılığını korumak kaydıyla gonadotropin konsantrasyonunu hemen düşürücü etkisi tedavide esneklik sağlamaktadır⁽¹⁰⁾.

Normalde kullanılagelen klinik değişkenlere dayanarak LH yükselmesini tam olarak öngörebilmek olanaksızdır. >14 mm Folikülleri olan veya çok sayıda küçük folikülleri olan ya da östradiol düzeyleri yüksek olan hastalar spontan LH yükselmesi bakımından riskli grubu oluşturur⁽¹¹⁾. Daha iyi öngörü sağlayabilecek unsurlar gösterilene kadar bu değişkenlere dayanarak GnRH antagonistine başlama zamanına karar verilebilir.

Erken LH yükselmesi ve gebelik hızı:

Bu ajanların erken LH yükselmesinin önlenmesindeki etkinliği kesin olarak gösterilmiştir⁽¹⁾. Çeşitli çalışmalar antagonistlerin gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu-IUI sikluslarında erken luteinizasyonu azalttığı ve siklus iptal hızını düşürdüğünü de ortaya koymuştur^(12,13).

Yakın zamanda yapılan prospektif kontrollü bir çalışmada 45 hastada gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılırken, 48 hastada ise lider folikül ≥ 16 mm olduğunda antagonist eklenmiş ve tetikleyici hCG gününe kadar kullanılmıştır. Erken luteinizasyon hızı sırasıyla %17.5 ve %1.7 olmuştur. Antagonist kullanımının gebelik hızını anlamlı derecede artırdığını (klinik gebelik hızı antagonist grubunda %22, kontrol grubunda %11) göstermişse de⁽¹²⁾, 223 kadın ve 552 siklus içeren çok merkezli çift kör randomize kontrollü diğer bir çalışma antagonistleri IUI siklusuna eklemenin canlı doğum hızını arttırmadığını ortaya koymuştur⁽¹⁴⁾. Steward ve çalışma arkadaşlarının 2011 yılında yapmış oldukları randomize prospektif çalışmada 40'ar hastadan oluşan ilk grupta gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapmışlar, ikinci grupta ise lider folikül ≥ 14 mm

olduğunda veya E2 düzeyi 400 pg/mL olduğunda antagonist 0.25 mg/gün başlamışlar ve gebelik hızları arasında fark bulmamışlardır (%20 ve %23). Prematür luteinizasyon hızı ise kontrol grubunda iki kat daha yüksek bulunmuştur⁽¹³⁾. 2007 yılında yayımlanmış bir derlemede analiz edilen üç çalışmadaki toplam 299 olgunun sonuçları da IUI sikluslarında antagonist kullanmanın gebelik hızını arttırmadığı yönündedir (OR 1.5 95% CI 0.83- 2.8)⁽¹⁵⁾. Polikistik over sendrom-lu hasta grubundaki sonuçlar da aynı paraleldedir⁽¹⁶⁾. Gebelik hızının yüksekliğini öne sürenler, olgun folikül sayısının antagonist grubunda daha yüksek olduğunu, bunun da erken luteinizasyon korkusunun olmamasından kaynaklandığını ileri sürmüşlerdir⁽¹²⁾. Erken luteinizasyon insidensinin azalması da doğrudan gebelik hızının artmasını sağlıyor olabilir⁽¹⁷⁾.

Yedi tane randomize kontrollü çalışmanın değerlendirmesinde, IUI sikluslarında ortalama devam eden gebelik hızının tedavi protokolüne antagonist eklenmesi ile sadece % 5.3 arttığı görülmüştür (95% CI: 1.5, 9.2). Buna göre, GnRH antagonisti kullanılmayan siklusa göre 1 gebelik daha fazla elde edebilmek için 20 siklusa antagonist kullanılması gerekmektedir. Yani GnRH antagonistinin kullanılması erken luteinizasyonu hemen hemen kesin olarak önlemekle birlikte, gebelik hızını belirgin şekilde arttırmamaktadır. Muhtemelen erken luteinizasyon, büyümekte olan folikülün kalitesinin zayıf olmasının nedeni değil, sonuçlarından biridir⁽¹⁸⁾.

Tahmin de edilebileceği gibi, intrauterin inseminasyon niyetiyle başlanan fakat ÜYTE tedavisine çevrilen ovülasyon indüksiyonu sikluslarında antagonistlerin kullanılması, hCG yapıldığı gün saptanan östradiol düzeyinden ve hasta yaşından bağımsız olarak gebelik hızının artmasını sağlamaktadır⁽¹⁹⁾.

Martinez-Salazar ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada erken luteinizasyon saptanan hastaları serum progesteron konsantrasyonlarına göre iki alt gruba ayırmışlardır. Çalışma sonunda, hCG tetikleme günü premature luteinizasyon (PL) olanlarda (serum progesteron düzeyi ≥ 1.2 ng/mL veya serum LH ≥ 12 IU/L ya da 1. güne göre iki kat olması) olan hastalarda gebelik hızının (%10.7), PL olmayanlara göre (%29.2) daha düşük olduğunu saptamışlardır. İlk grupta olup gebe kalamayan hastalara ikinci IUI siklusunda lider folikül ≥ 14 mm iken 0,25mg/gün GnRH antagonisti uyguladıklarında ise gebelik hızını %18.1 olarak bulmuşlardır⁽²⁰⁾.

Luteal Faz Desteği:

Luteal fazda hormon desteği ÜYTE sikluslarında tedavinin hemen hemen rutin bir parçasıdır ve GnRH antagonistlerinin corpus luteum üzerinde yapabileceği herhangi bir olumsuz etkinin bertaraf edilmesinde etkili olabilir. ÜYTE'de luteal faz desteğini ilgili gerekçeler; folikül aspirasyonu işleminin granüloza hücre hacmini azaltarak luteal steroidogenezi bozma olasılığı⁽²¹⁾ ve süperovülasyon olan hastalarda luteal yetersizlik insidensinin daha fazla olduğuna dair delillerdir⁽²²⁾. Her ne kadar luteal faz desteğinin yararı konusunda şüphe ortaya koyan çalışmalar olmuşsa da⁽²³⁻²⁵⁾, halihazırda luteal faz desteğinin gebelik hızını arttırdığı hemen hemen genel görüş birliğidir⁽²⁶⁾.

Ragni ve çalışma arkadaşları yaptıkları çalışmada luteal fazda hormon desteği kullanmamışlar ve gonadotropin ile ovülasyon indüksiyonu yapılan IUI sikluslarında GnRH antagonistlerinin, luteal faz desteği yapmaksızın güvenle kullanılabilirliği sonucuna varmışlardır. Zira antagonist uygulamanın, luteal progesteron konsantrasyonu ve luteal fazın uzunluğu üzerinde hiçbir olumsuz etkisinin olmadığını görmüşlerdir. Yani IUI sikluslarında gonadotropin kullanımına bağlı luteal fazda gözlenen progesteron profili, sadece gonadotropin kullanılan olgularla benzerdir⁽²⁷⁾. Bu konuyla ilgili yayımlanmış bir derlemede, antagonist kullanılmış olan IUI sikluslarında luteal faz desteğinin şart olmadığı sonucuna varılmıştır⁽²⁸⁾. Dolayısıyla GnRH antagonistleri bu hastalara luteal faz desteği gerekmesizin kullanılabilir.

TARTIŞMA

GnRH antagonistlerinin üreme alanındaki temel uygulama yeri, ÜYTE için yapılan over stimülasyonu sırasında GnRH agonistlerine bir alternatif olarak düşünülmeleridir. Bu iki grup arasındaki kıyasıya rekabet henüz bir nihayete ermemiş olmakla birlikte, geçtiğimiz son on yıl içinde gelişmeler ÜYTE alanında antagonistler lehine olmuştur. Yine de antagonsitler en azından yakın gelecekte agonistlerin yerini tamamen alacak gibi görünmemektedir. Antagonistlerin ÜYTE dışında kullanımları konusunda ise hala soru işaretleri vardır.

IUI sikluslarında antagonistlerin sağladığı temel avantajlar şunlardır:

- * Erken LH yükselmelerine bağlı tedavi iptal hızını azaltırlar.
- * Çelişkili sonuçlar bildirilmekle birlikte, gebelik hızını artırma yönünde ipuçları mevcuttur.
- * ÜYTE sikluslarında -özellikle polikistik over sendromu olan olgularda- antagonist kullanımı durumunda, agonist sikluslarına göre genel olarak over hiperstimülasyon sendromu ile daha nadir karşılaşılır (29,30). IUI sikluslarında olgu sayıları fazla olmamakla birlikte hiperstimülasyon riski bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Yine de ÜYTE ile ilgili mevcut bilgiye dayanarak, daha geniş çalışmalar anlamlı fark ortaya koyabilir ve IUI sikluslarında da benzer bir avantajın elde edilme olasılığı olabilir.
- * Gebelik seyri ve yenidoğan sağlığı açısından da güvenli ilaçlardır.

Tüm bunlara rağmen, GnRH antagonistlerinin IUI tedavilerinde kullanımı konusunda verilecek karar birincil olarak tedaviyi yürüten kliniğin yerel maliyet/yarar analizlerine dayandırılmalıdır. Bazı özel hasta grupları hariç antagonistlerin IUI sikluslarında rutin olarak kullanımı, gebelik hızını değiştirmeyip sadece tedavi maliyetini arttıracaktır. Zaten ESHRE Capri çalışma grubu da IUI sikluslarında erken LH yükselmelerini önlemeye çalışmanın bir gereklilik olmadığını ifade etmektedir⁽¹⁸⁾.

Halihazırdaki bilgilerin ışığı altında antagonistlerin IUI sikluslarındaki kullanım alanını aşağıdaki durumlarla sınırlandırmak akılcı bir yaklaşım olacaktır:

- * Sıklıkla erken LH yükselmeleri gösteren ve buna bağlı olarak da tedaviyi tamamlayamayan veya başarısız sonuç elde eden hastalar;
- * IUI amacıyla başlatılan fakat üremeye yardımcı tedavi programına geçilen durumlar;
- * IUI programında ≥ 14 mm bir veya daha fazla folikül izlenip, inseminasyon işlemi hafta sonuna denk geldiğinde lojistik nedenlerle veya nöbetçi hekim olmaması nedeniyle işlem zamanını kaydırma gerekliliği⁽³¹⁾ ve
- * Ultrason takip sıklığının ve hormon düzeyi ölçümlerinin sıklığının azaltılması ve buna bağlı olarak klinik iş yükünün azaltılmasının amaçlanması.

KAYNAKLAR

1. Diedrich K, Diedrich C, Santos E, Zoll C, al-Hasani S, Reissmann T, Krebs D, Klingmuller D. Suppression of the endogenous luteinizing hormone surge by the gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during ovarian stimulation. *Hum Reprod* 1994 May;9(5):788-91.
2. Costello MF, Hughes GJ, Garrett DK, Hanjani A, Steigrad SJ. A spontaneous luteinizing hormone surge is beneficial in women with unexplained infertility undergoing controlled ovarian hyperstimulation without in vitro fertilization. *Int J Fertil Womens Med.* 1998 Jan-Feb;43(1):28-33.
3. Cohen MR. Intrauterin insemination. *Int J Fertil* 1962 Jul-Sep;7:235-40.
4. Karlstrom P-O, Bergh T, Lundkvist O. A prospective randomized trial of artificial insemination versus intercourse in cycles stimulated with human menopausal gonadotropin or clomiphene citrate. *Fertil Steril* 1993 Mar;59(3):554-9.
5. Nuojua-Huttunen S, Tuomivaara L, Juntunen K, Tomas C, Martikainen H. Long gonadotrophin releasing hormone agonist/human menopausal gonadotrophin protocol for ovarian stimulation in intrauterin insemination treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997 Jul;74(1):83-7.
6. Albano C, Felberbaum RE, Smitz J, Riethmuller-Winzen H, Engel J, Diedrich K, Devroey P. 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 Mar; 15(3):526-31.
7. Moghissi KS. A clinician's guide to the use of gonadotropin-releasing hormone analogues in women. *Medscape Womens Health.* 2000 Jan;5(1):5.
8. Tarlatzis BC, Bili H. Safety of GnRH agonists and antagonists. *Expert Opin Drug Saf.* 2004 Jan;3(1):39-46.
9. Engel JB, Felberbaum RE, Eilers W, Polack S, Ortmann O, Diedrich K. Clomiphene-induced LH surges and cetrorelix. *Reprod Biomed Online.* 2002 Sep-Oct;5(2):109-11.
10. Felberbaum RE, Diedrich K. Gonadotropin- releasing hormone antagonists: will they replace the agonists? *Reprod Biomed Online.* 2003 Jan-Feb;6(1):43-53.
11. Cunha-Filho JS, Kadoch J, Righini C, Fanchin R, Frydman R, Olivennes F. Premature LH and progesteron rise in intrauterin insemination cycles: analysis of related factors. *Reprod Biomed Online* 2003 Sep;7(2):194-9.
12. Bakas P, Konidaris S, Liapis A, Gregoriou O, Tzanakaki D, Creatsas G. Role of gonadotropin-releasing hormone antagonist in the management of subfertile couples with intrauterin insemination and controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2011 May;95(6):2024-8. Epub 2011 Feb 19.
13. Steward RG, Gill I, Williams DB, Witz CA, Griffith J, Haddad GF. Cetrorelix lowers premature luteinization rate in gonadotropin ovulation induction-intrauterin insemination cycles: a randomized-controlled clinical trial. *Fertil Steril* 2011 Jan;95(1):434-6.
14. Cantineau AE, Cohlen BJ, Klip H, Heineman MJ; Dutch IUI Study Group Collaborators. The addition of GnRH antagonists in intrauterin insemination cycles with mild ovarian hyperstimulation does not increase live birth rates-a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Hum Reprod.* 2011 May;26(5):1104-11. Epub 2011 Feb 20.
15. Cantineau AE, Cantineau AE, Cohlen BJ, Heineman MJ. Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in women with subfertility. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18; (2): CD005356.
16. Stadtmayer LA, Sarhan A, Duran EH, Beydoun H, Bocca S, Pultz B, Oehninger S. The impact of a gonadotropin-releasing hormone antagonist on gonadotropin ovulation induction cycles in women with polycystic ovary syndrome: a prospective randomized study. *Fertil Steril* 2011 Jan;95(1):216-20. Epub 2010 Jul 1.
17. Allegra A, Marino A, Coffaro F, Scaglione P, Sammartano F, Rizza G, et al. GnRH antagonist induced inhibition of the premature LH surge increases pregnancy rates in IUI stimulated cycles. A prospective randomized trial. *Hum Reprod.* 2007 Jan;22(1):101-8.
18. ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Update* 2009; May-Jun;15(3):265-77. Epub 2009 Feb 23.
19. Quaas AM, Missmer SA, Ginsburg ES. Gonadotropin-releasing hormone antagonist use is associated with increased pregnancy rates in ovulation induction-intrauterin insemination to in vitro fertilization conversions, independent of age and estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 2010 Feb;93(2):605-8. Epub 2009 Mar 26.
20. Martinez-Salazar J, Cerrillo M, Quea G, Pacheco A, Garcia-Velasco JA. GnRH antagonist ganirelix prevents premature luteinization in IUI cycles: rationale for its use. *Reprod Biomed Online* 2009 Aug;19(2):156-61.
21. Kreitmann O, Nixon WE, Hodgen GD. Induced corpus luteum dysfunction after aspiration of the preovulatory follicle in monkeys. *Fertil Steril* 1981 Jun;35(6):671-5.
22. Kubik CJ. Luteal phase dysfunction following ovulation induction. *Semin Reprod Endocrinol* 1986; 4: 293- 303.
23. Daya S. Efficacy of progesteron support in the luteal phase following in-vitro fertilization and embryo transfer: meta-

- analysis of clinical trials. *Hum Reprod* 1988 Aug;3(6):731-4.
24. Belaisch-Allart J, De Mouzon J, Lapousterle C, Mayer M. The effect of HCG supplementation after combined GnRH agonist/HMG treatment in an IVF programme. *Hum Reprod* 1990 Feb;5(2):163-6.
 25. Kupferminc MJ, Lessing JB, Amit A, Yovel I, David MP, Peyser MR. A prospective randomized trial of human chorionic gonadotrophin or dydrogesterone support following in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 1990 Apr;5(3): 271-3.
 26. Soliman S, Daya S, Collins J, Hughes EG. The role of luteal phase support in infertility treatment: a meta-analysis of randomized trials. *Fertil Steril* 1994 Jun;61(6):1068-76.
 27. Ragni G, Vegetti W, Baroni E, Colombo M, Arnoldi M, Lombroso G, Crosignani PG. Comparison of luteal phase profile in gonadotropin stimulated cycles with or without a gonadotropin-releasing hormone antagonist. *Hum Reprod* 2001 Nov;16(11):2258-62.
 28. Tarlatzis BC, Bili HN. Gonadotropin-releasing hormone antagonists: impact of IVF practice and potential non-assisted reproductive technology applications. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003 Jun;15(3):259-64.
 29. Howles CM. The place of gonadotrophin-releasing hormone antagonists in reproductive medicine. *Reprod Biomed Online* 2002;4 Suppl 3:64-71.
 30. Kol S, Homburg R, Alsbjerg B, Humaidan P. The gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol--the protocol of choice for the polycystic ovary syndrome patient undergoing controlled ovarian stimulation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Jun; 91(6):643-7. doi: 10.1111/j.1600-0412.2012.01399.x. Epub 2012 Apr 30.
 31. Matorras R, Ramón O, Expósito A, Corcóstegui B, Ocerin I, Gonzalez-Lopera S, Rodríguez-Escudero FJ. Gn-RH antagonists in intrauterin insemination: the weekend-free protocol. *J Assist Reprod Genet* 2006 Feb;23(2):51-4. Epub 2006 Mar 22.