

Controlled Ovarian Hyperstimulation for ART: GnRH Agonist and GnRH Antagonist

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

김 석 현

I. 과배란유도

체외수정시술 (IVF-ET) 등의 보조생식술 (assisted reproductive technology, ART)을 위한 난소의 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation, COH)는 계획적으로 다수의 성숙 난자를 얻는데 그 목적이 있다. 일반적인 배란유도 (ovulation induction, OI)는 주로 무배란, 혹은 희소배란 여성에게 적용되어 자연적인 정상 배란주기에 가깝게 1~2개의 난자가 성숙된 후 배란되도록 하지만 과배란유도는 배란이 정상적인 여성에게도 적용되며, 가능한한 더 많은 성숙 난자를 얻도록 한다. 체외수정시술 초기에 Steptoe & Edwards는 자연 배란주기에서 첫 임신을 성공시켰으나, 이후에는 거의 모든 체외수정시술 프로그램에서 과배란유도를 시행하여 성숙 난자의 채취율을 높이고, 결과적으로 임신율을 높이는데 주력하고 있다. 최근까지도 난자 채취, 수정, 난할, 착상 등 체외수정시술 제반 단계에서의 효율성이 제한적이기 때문에 다수의 성숙 난자를 얻는 것은 우선적으로 중요한 일이다.

외인성 성선자극호르몬만을 이용한 과배란유도시 가장 어려운 문제점은 과배란유도제에 대한 난소 반응이 매우 다양하고, 불규칙하다 (follicular asynchrony)는 것이다. 또한 문제점은 과배란유도 중 조기에 발생하는 내인성 LH surge로서 과배란유도시 과도하게 증가된 혈중 E₂ 농도에 의한 양성 되먹이기 기전으로 난포가 완전히 성숙하기 이전에 뇌하수체에서 LH의 생성 분비가 증가되는 현상을 말한다. 과배란유도 주기의 10~30%에서 발생하는데 과배란유도제의 종류 및 용량, 혹은 hCG 투여 시기의 기준에 따라 다소의 차이가 존재한다. 조기에 LH surge가 발생하면 난자가 성숙되기 이전에 황체화되거나 퇴화되며, 이러한 경우 채취된 난자의 질도 불량하여 수정율, 임신율 등이 유의하게 저하된다. 과배란유도시 종종 발생하는 부적절한 난소 반응 (low or poor response)도 심각한 문제점이다. 부적절한 난소 반응은 과배란유도시 혈중 E₂ 농도가 증가하지 않거나 성장 발달하는 난포의 수가 적은 경우를 말하며, 단일 우성난포가 형성되는 경우도 포함된다. 이러한 난소 반응은 난소절제술 등으로 난소의 잔여 난포가 적거나, 기초 혈중 FSH 농도가 증가된 여성에서 많이 나타나고, 중증의 자궁내막증 여성에서도 자주 관찰된다.

II. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)

1950년대 중반 뇌하수체호르몬에 대한 연구가 시작된 이후 1971년 Matao 등, Burgas 등에 의하여 GnRH의 구조가 규명되었으며, GnRH에 관한 연구는 생식내분비학 분야의 급속한 발전

을 가져왔을 뿐만 아니라 최근 여러 질병의 치료에도 많이 이용되고 있다. GnRH는 10개의 아미노산으로 구성된 단순한 peptide 구조로서 말초혈관내에서의 반감기는 2~8분이고, 뇌하수체에서 성선자극호르몬 (LH, FSH)의 생성 분비를 자극한다고 보고되었다. 1978년 Kobil은 동물실험을 통하여 GnRH 투여시 frequency와 amplitude를 조절함으로써 배란을 유도할 수 있다는 GnRH의 pulsatile 투여를 이용한 배란유도의 개념을 제시하였다.

GnRH는 시상하부에 존재하는 궁상핵 (arcuate nucleus)에서 생성되며, 파동성으로 분비되어 tuberoinfundibular tract를 통하여 문맥순환에 유리되어 뇌하수체 전엽에 도달한 후 gonadotroph에 존재하는 GnRH 수용체와 결합하여 LH, FSH의 생성 분비를 자극하게 된다. 혈중 GnRH는 endoperoxidase, peptidase 등에 의하여 분해되며, 반감기가 상대적으로 짧다. 특히 반감기가 짧으므로 시상하부에서 파동성으로 분비되는 GnRH는 뇌하수체의 GnRH 수용체에 의하여 각각 한개의 signal로 인식되며, 지속적으로 GnRH가 분비되면 뇌하수체에서의 LH, FSH의 생성 분비가 결과적으로 감소되므로 GnRH의 파동성 분비는 정상적인 hypothalamus-pituitary-ovary (HPO) axis의 기능 유지에 있어서 매우 중요하다. 따라서 hypogonadotropic amenorrhea 등의 환자에서 GnRH의 pulsatile 투여로서 뇌하수체의 LH, FSH 생성 분비와 난소에서 난포 형성을 촉진시킬 것으로 기대되어 배란유도에 이용할 수 있다.

GnRH의 10개 아미노산 중 2번, 3번 아미노산은 GnRH 수용체의 인식에 있어서 중요한 역할을 하며, 6번, 7번 아미노산 사이와 9번, 10번 아미노산 사이는 효소 작용에 의한 GnRH 절단 분해 위치이다. GnRH 구성 아미노산을 각각의 위치에서 다른 아미노산으로 치환하면 서로 유사한 약리작용을 지닌 다양한 GnRH analogue를 생성할 수 있으며, GnRH 호르몬의 안정성, 수용체 결합력 등에 많은 변화를 초래할 수 있다.

III. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Agonist

시상하부에서 생성 분비되는 GnRH의 구조가 규명된 후 작용 시간, 수용체 결합력 등이 증가된 유사한 구조의 GnRH agonist가 개발되었다. 특히 GnRH의 6번, 9번 아미노산을 치환하면 GnRH 호르몬의 안정성과 유효성이 매우 증가된 GnRH agonist를 생성할 수 있다. 이러한 GnRH agonist는 생체내에 존재하는 생리적 GnRH에 비하여 100~200배 증가된 수용체 결합력을 나타낸다.

GnRH agonist를 장기간 투여하면 뇌하수체에 존재하는 GnRH 수용체에 결합하여 초기에는 LH, FSH를 급격히 분비하는 initial flare-up 효과가 나타나지만 (phase 1), 점차 GnRH 수용체에 대한 down-regulation 기전으로 뇌하수체에서의 LH, FSH 생성 분비 및 난소에서 스테로이드 생성 분비를 현저히 감소시킨다 (phase 2). GnRH agonist의 투여를 중단하면 뇌하수체 GnRH 수용체의 기능이 점차 회복되어 내인성 GnRH에 다시 반응 가능하게 되므로 혈중 LH, FSH 농도가 정상으로 돌아오게 된다 (phase 3).

IV. 과배란유도시 GnRH Agonist의 이용

불임증의 치료 분야에서 상기 기술한 외인성 성선자극호르몬만을 이용한 과배란유도시 문제점인 조기 내인성 LH surge, 혹은 조기 황체화 현상의 발생 없이 일률적인 난소 반응을 유

도하기 위하여 뇌하수체에 대한 GnRH의 down regulation을 시도하게 되었다. GnRH agonist는 뇌하수체 억제제를 위하여 과배란유도시 병용되는 약물로서 작용 기전은 뇌하수체의 GnRH 수용체에 결합하여 뇌하수체의 탈감작 (hypophyseal desensitization)을 유발하여 결과적으로 medical hypophysectomy 상태에 이르게 하는 것이다. 따라서 뇌하수체에서 생성 분비되는 내인성 성선자극호르몬의 작용은 차단되고, 외부에서 투여하는 외인성 성선자극호르몬에 의한 일률적인 과배란유도가 상대적으로 용이하게 되었으며, 특히 기존의 poor responder에서는 난자 채취율, 임신율 등이 증가되고, 조기 LH surge 등으로 인한 실패율이 감소하게 되었다.

보조생식술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist의 투여 방법으로는 장기투여법 (long protocol), 단기투여법 (short protocol), 초단기투여법 (ultrashort protocol) 등이 있다. 현재 여러 종류의 GnRH agonist가 임상적으로 사용되고 있으며, 국내에서는 Decapeptyl, Lupron, Buserelin 등이 과배란유도시 사용되고 있다. 한편 GnRH agonist 약제의 종류에 따른 과배란유도 결과는 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.

과배란유도시 GnRH agonist의 장기투여법은 난포기에 투여를 시작하는 방법과 황체기 중반, 즉 월경주기 제21~23일에 투여를 시작하는 방법으로 대별할 수 있으며, 일반적으로 황체기 장기투여법을 주로 사용한다. 뇌하수체에서 GnRH 수용체의 down-regulation이 일어나는 시기는 환자에 따라 다양하지만 7~21일이 소요된다. 정상적으로 배란되는 환자에서는 대부분 GnRH agonist 투여 7일 후부터 일어나지만 희발월경, PCOD 등의 환자에서는 완전한 down-regulation 효과를 얻기 위하여 더 많은 시간이 필요하다. 따라서 장기투여법의 경우 외인성 성선자극호르몬을 투여하기 이전에 반드시 초음파검사와 혈중 호르몬검사를 실시하여 down-regulation이 완전하게 일어났는지 여부를 확인하는 것이 필요하다. 통상 월경이 시작되면 3일 후부터 성선자극호르몬을 투여하기 시작하는데 down-regulation이 확인된 이후에는 월경주기 날짜에 상관없이 환자와 시술자의 편의에 의하여 성선자극호르몬을 투여하기 시작하여도 된다. 이때 성선자극호르몬의 투여 용량은 환자의 내분비학적 배경에 따라 선택하도록 하며, 과배란유도시 난소 반응에 따라 용량을 가감하여야 한다. 성선자극호르몬 투여 이후에는 초음파검사만 실시하여 난포의 성장을 추적하여도 되며, 직경 17~18 mm에 도달한 난포의 수가 3개 이상인 경우 hCG 10,000 IU를 투여하여 배란을 유도한다. GnRH agonist는 hCG 투여 직전까지 계속 투여한다.

GnRH agonist의 단기투여법과 초단기투여법은 GnRH agonist 투여 초기에 일어나는 initial flare-up effect를 이용하여 난포의 동원 (recruitment)과 성장을 도와주는 투여 방법으로서 이러한 약리작용을 이용하기 위하여 난포기 초기에 외인성 성선자극호르몬을 같이 투여하여야 한다. 일반적으로 월경주기 제2일부터 GnRH agonist 투여를 시작하며, 월경주기 제3일부터 성선자극호르몬 투여를 시작한다. 성선자극호르몬의 투여 방법은 시술자에 따라 다양한데, FSH/hMG, hMG, pure FSH 등을 사용한다. GnRH agonist 투여 1~2일 후부터 뇌하수체에서 분비되는 LH, FSH 양이 감소하므로 난포가 완전히 성숙할 때까지 계속하여 성선자극호르몬을 투여하여야 한다. 단기투여법에서는 장기투여법과 동일하게 hCG 투여 직전까지 계속하여 GnRH agonist를 투여한다. 단기투여법의 경우 조기의 내인성 LH surge는 거의 발생하지 않지만 대부분의 연구에서 장기투여법에 비하여 임신율 등이 상대적으로 낮은 것으로 보고되고 있다. 초단기투여법에서는 월경주기 제2일부터 제4일까지 3일 동안만 GnRH agonist를 투여한다. 초단기투여법의 경우 최종 GnRH agonist 투여 9~14일 후에는 뇌하수체가 정상 기능을 회복하여 조

기의 내인성 LH surge가 발생할 수 있으므로 유의하여야 하는데 만일 과배란유도 기간이 12일을 초과하게 되면 혈중, 혹은 요중 LH를 측정하여 내인성 LH surge의 발생 여부를 확인하는 것이 안전하다. 장기투여법과 동일하게 직경 17~18 mm에 도달한 난포의 수가 3개 이상인 경우 hCG 10,000 IU를 투여하여 배란을 유도한다. HCG 투여 시기의 결정 기준도 시술자에 따라 차이가 있으므로 체외수정시술시 과배란유도 후 채취된 난자의 성숙 상태 등을 참조하여 자신의 결정 기준을 조절하는 것이 가장 이상적이다.

서울대학교병원 산부인과 불임클리닉에서 시행한 체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist 복합 투여의 임상적 효용성에 관한 연구 결과 GnRH agonist를 이용한 과배란유도 후 기존의 성선자극호르몬만을 이용한 과배란유도에 비하여 성숙 난자를 유의하게 더 많이 얻을 수 있어 자궁내 이식할 수 있는 배아의 수가 유의하게 증가되며, 궁극적으로 임신율이 유의하게 증가된다는 것을 규명할 수 있었다.

GnRH agonist를 장기간 사용하게 되면 뇌하수체의 기능이 차단되어 난소에서 E₂ 생성 분비가 저하되어 폐경 여성에서 나타나는 여러 증상들이 발생할 수 있지만 과배란유도 등과 같은 단기간 사용시에는 심각한 부작용의 발생 빈도가 매우 낮은 것으로 보고되고 있다. 일부 환자에서 손의 paresthesia, 편두통, 전신 무력감 등과 같은 신경학적 증상이 나타날 수 있으므로 주의하여야 하며, 이러한 경우에는 GnRH agonist의 종류를 바꿔보거나 투여를 중단한다. GnRH agonist를 이용한 과배란유도시 가장 흔히 나타나는 부작용은 난소 낭종의 형성과 난소 과자극증후군(OHSS)이다. 난소 낭종은 보고자에 따라 다양하지만 10~30%에서 나타나는 것으로 알려져 있으며, 난소 낭종이 존재하는 경우에도 체외수정시술 후 임신율은 유의하게 낮지는 않다고 하나 일반적으로 질식 초음파를 이용하여 난소 낭종을 흡인 천자한 후 과배란유도를 시작한다. GnRH agonist를 이용한 과배란유도시 성선자극호르몬만을 이용한 과배란유도에 비하여 난소 과자극증후군의 발생 빈도가 유의하게 높은 것으로 보고되고 있다. 난소 과자극증후군의 발생은 난포의 성장을 위하여 투여되는 성선자극호르몬에 의한 직접적인 영향도 있지만 환자 자신의 내인성 소질에 의하여 주로 결정되는 것으로 간주되고 있다. 이외에 특히 GnRH agonist의 황체기 장기투여법시 임신 초기에 임신인 것을 모르고 GnRH agonist를 투여하는 경우가 있는데 이러한 예에서 기형아가 발생하였다는 보고는 없으나 유산이나 조산의 빈도는 높은 것으로 알려져 있다.

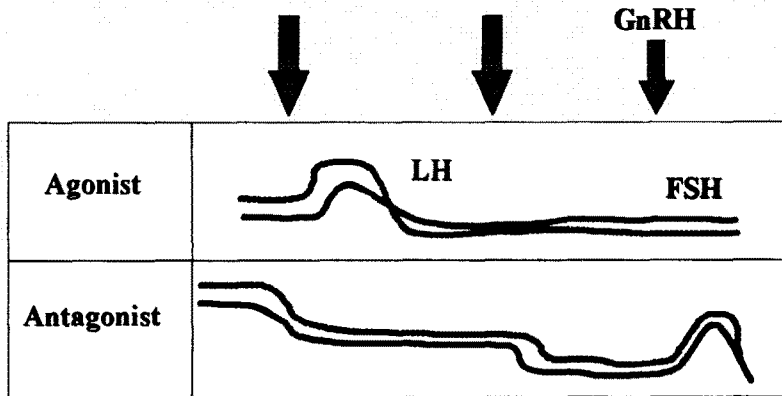
결론적으로 GnRH agonist는 보조생식술이 필요한 불임환자의 과배란유도시 시술 방법 및 결과를 더욱 효과적이고, 용이하게 하여 준다고 할 수 있다. 최근까지도 과배란유도시 GnRH agonist를 통상적으로 사용하여야만 하는지, 이러한 투여 방법이 기존의 과배란유도 방법을 모두 대체하게 될 것인지 등에 관하여 많은 이론이 있어 왔다. 그러나 과배란유도 중 시술 취소 등으로 인한 환자의 경제적, 심리적 손실을 간과할 수 없으며, 기존의 과배란유도 방법에 비하여 더욱 탄력적인 체외수정시술 등의 보조생식술을 계획하고, 조절할 수 있다는 장점 등으로 현재 많은 불임클리닉에서 유용하게 이용되고 있다.

V. Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Antagonist

GnRH의 1번, 2번, 3번 아미노산을 치환하여 생성되는 GnRH antagonist는 뇌하수체의 gonadotroph 세포막에 존재하는 GnRH 수용체에 GnRH와 경쟁적으로 결합하여 GnRH가 정상적으로

수용체에 결합하는 것을 방해하는 반응억제제 역할을 함으로써 signal transduction을 유발하지 못한다. 따라서 GnRH antagonist 투여로서 뇌하수체에서의 GnRH 작용을 완전히 차단할 수 있는데 GnRH agonist의 작용 기전과는 상이하게 초기 LH, FSH의 급격한 분비를 일으키는 initial flare-up 효과 없이 뇌하수체에서의 LH, FSH 생성 분비 억제가 수시간 이내에 즉각적으로 일어나게 되어 일시적인 hypogonadism 상태를 유발하게 된다.

GnRH antagonist는 GnRH agonist와 동시에 개발이 되었으나 투여시 histamine 분비에 의한 과민 반응 등과 같은 pseudoallergic reaction 때문에 임상적으로 사용이 제한되어 왔다. 그러나 최근 개발된 제3세대 GnRH antagonist인 Cetrorelix 등은 약제의 효능이 증가되고, 작용 시간이 연장되었을 뿐만 아니라 단지 약간의 국소적인 부작용을 나타내어 임상적으로 체외수정시술을 위한 과배란유도 등에 사용되기 시작하였다. 과배란유도시 외인성 성선자극호르몬과 함께 GnRH antagonist를 병합 투여하면 뇌하수체에서의 LH, FSH 생성 분비를 억제하여 내인성 LH surge의 발생이 일어나지 않거나 연기되며, 결과적으로 과배란유도 중 조기 황체화 현상 (premature luteinization) 등을 예방할 수 있다.



Principal difference between the effects of GnRH agonists and antagonists

VI. 과배란유도시 GnRH Antagonist의 이용

1. Single / Dual Administration of GnRH Antagonist in COH

- 1) 월경주기 제2일부터 매일 hMG 2 amp씩 투여한다.
- 2) 월경주기 제8일에 Cetrorelix 3 mg을 투여한다.
- 3) 월경주기 제8일부터 매일 초음파검사로 난포의 성장을 관찰하고, 혈중 LH, E₂, P₄ 농도를 측정한다.
- 4) 월경주기 제8일부터 난포의 성장 발달에 따라 hMG의 투여 용량을 3 amp로 조절한다.
- 5) 초음파검사로 관찰한 우성난포의 직경이 18 mm 이상이면 hCG 10,000 IU를 투여한다.
- 6) Cetrorelix 투여 3일 이상 경과 후에 hCG 투여가 예상되면 Cetrorelix 투여 3일 후 Cetrorelix 3 mg을 재차 투여한다.

2. Multiple Administration of GnRH Antagonist in COH

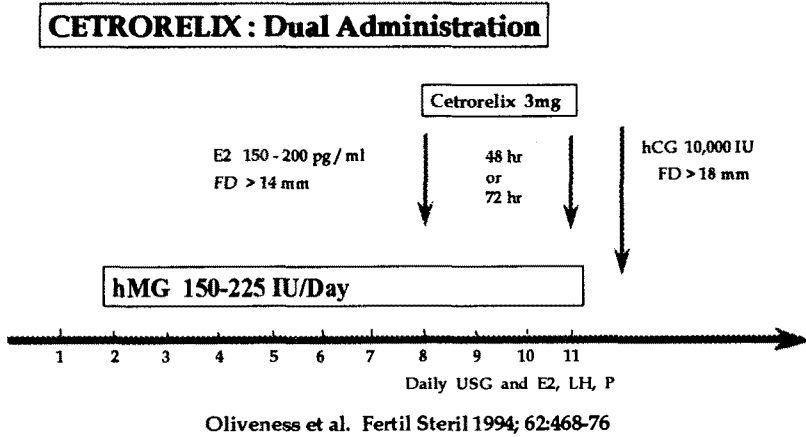
- 1) 월경주기 제2일부터 매일 hMG 2 amp씩 투여한다.
- 2) 월경주기 제7일부터 매일 Cetorelix 0.25 mg씩 투여한다.
- 3) 월경주기 제7일부터 난포의 성장 발달에 따라 hMG의 투여 용량을 증가한다.
- 4) 초음파검사로 관찰한 우성난포의 직경이 18 mm 이상이면 hCG 10,000 IU를 투여한다.

3. Natural Cycle IVF with GnRH Antagonist

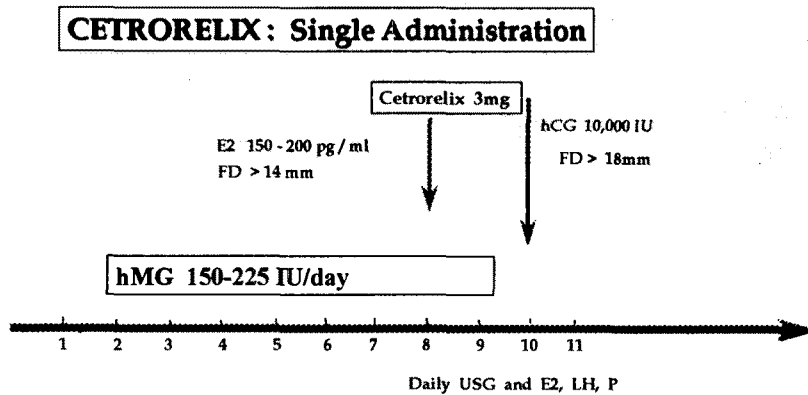
난포기 후반에 Cetorelix 3 mg을 투여하면 내인성 LH surge가 6~17일 정도 늦게 발생하며, LH surge onset 시점에 투여하면 정상적인 내인성 LH surge 발생이 방해될 받게 된다.

- 1) 월경주기 제3일부터 제8일까지 매일 초음파검사로 난포의 성장을 관찰한다.

GnRH Antagonist in COH

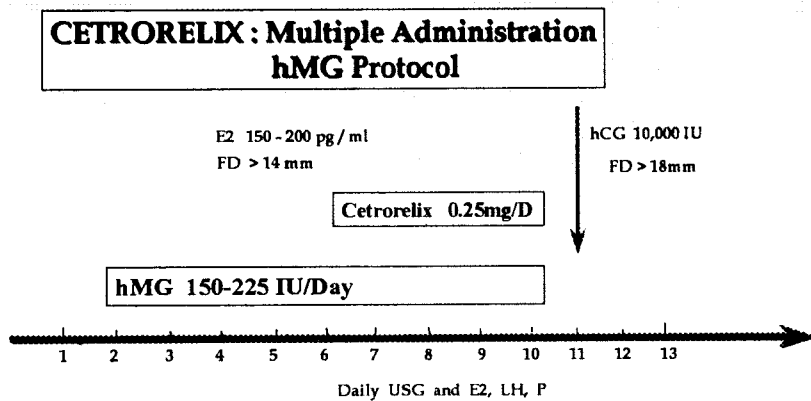


GnRH Antagonist in COH

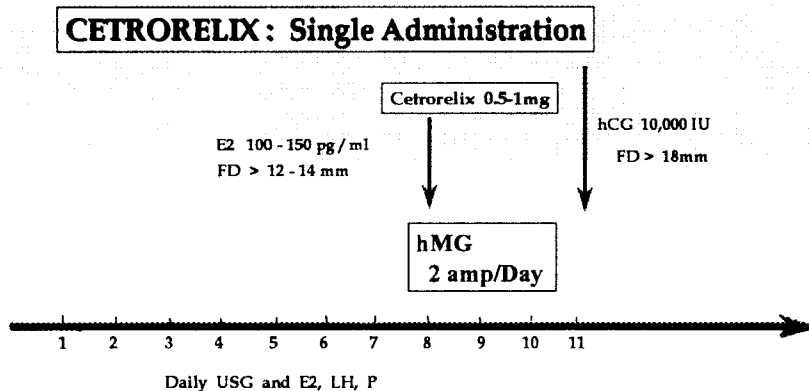


- 2) 매일 혈중 LH, FSH, E₂, P₄ 농도를 측정한다.
Cetrorelix 투여 후에는 hCG 투여일까지 매일 2회씩 측정한다.
- 3) 혈중 E₂ 농도가 100~150 pg/ml이고, 우성난포의 직경이 12~14 mm에 도달하면 Cetrorelix 0.5~1mg을 투여한다.
- 4) Cetrorelix 투여 후에는 매일 hMG 2 amp씩을 투여하여 난포의 성장을 유도한다.
- 5) 초음파검사로 관찰한 우성난포의 직경이 18 mm 이상이면 hCG 5,000 IU를 투여한다.

GnRH Antagonist in COH



GnRH Antagonist in Natural Cycle IVF



4. Potential Clinical Application of GnRH Antagonist

- 1) Assisted reproductive technology (ART)
- 2) Hormone-dependent benign diseases
Endometriosis, Leiomyoma, Benign prostatic hyperplasia (BPH)
- 3) Hormone-dependent cancers

Prostatic cancer, Breast cancer, Ovarian cancer, Endometrial cancer

- 4) Precocious puberty
- 5) Male and female contraception
- 6) Protection of gonads

Suggested Readings

- 김석현, 문신용, 이진용, 장윤석. 체외수정시술을 위한 과배란유도시 GnRH agonist (Lupron)와 성선자극호르몬 복합 투여의 대상 환자에 따른 효용성의 차이에 관한 연구. 대한산부회지 1991; 34: 571-82.
- 김석현, 송은섭, 송용상, 이경희, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석. 기초 혈중 follicle stimulating hormone 농도가 높은 체외수정시술 환자의 과배란유도시 gonadotropin-releasing hormone agonist의 단기투여법과 장기투여법의 비교. 대한불임학회지 1991; 18: 201-8.
- 김석현, 신창재, 이진용, 장윤석. 체외수정시술시 내인성 LH surge와 혈중 progesterone 농도의 상관성에 관한 연구. 대한산부회지 1990; 33: 216-31.
- 김석현, 지병철, 노재숙, 이재훈, 서창석, 최영민, 신창재, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석. 체외수정시술을 위한 과배란유도시 follicle stimulating hormone과 human menopausal gonadotropin의 효용성 비교 연구. 대한산부회지 1997; 40: 49-59.
- 문신용, 김석현, 김기철, 이진용, 장윤석. 배란 예측을 위한 요중 LH surge 측정에 있어서 Ovu-QUICK 검사의 임상적 유용성에 관한 연구. 대한산부회지 1990; 33: 678-84.
- 문신용, 김석현, 장윤석. 체외수정시술 환자에서 pure follicle stimulating hormone을 사용한 난소의 과배란유도에 관한 연구. 대한산부회지 1989; 32: 1700-12.
- 문신용, 노재숙, 이경순, 서창석, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 이진용, 장윤석. 다낭성 난소 증후군 환자의 체외수정시술시 경구피임제와 GnRH agonist의 병합 효과에 대한 비교 연구. 대한산부회지 1995; 38: 1898-908.
- 문신용, 최진, 송용상, 김석현, 김정구, 이진용, 장윤석. 체외수정시술을 위한 과배란유도시 gonadotropin-releasing hormone agonist의 장기투여법과 단기투여법의 비교. 대한산부회지 1991; 34: 1125-33.
- 이진용, 김정훈, 김석현, 최영민, 신창재, 김정구, 문신용, 장윤석. 다낭성 난소질환 환자에서 GnRH agonist (D-Trp⁶-LHRH: Decapeptyl)와 외인성 성선자극호르몬을 이용한 배란유도에 관한 연구. 대한내분비학회지 1993; 8: 171-9.
- 장윤석, 김석현, 강석진, 문신용, 이진용. 체외수정시술 환자의 과배란유도시 gonadotropin-releasing hormone agonist (Buserelin)와 FSH/hMG 복합 투여의 효용성에 관한 연구. 대한산부회지 1990; 33: 37-55.
- Chang YS, Kim CH, Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY. Use of GnRH agonist in IVF program. In: Mori T, Tominaga T, Aono T, Hiroi M, eds. Frontiers in endocrinology: perspectives on assisted reproduction. Ares-Serono Symposia Publications, 1994; 4: 285-91.
- Chang YS, Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY. The efficacy of a combination administration of gonadotropin-releasing hormone agonist and gonadotropins for controlled ovarian hy-

- perstimulation in IVF program. *Asia-Oceania J Obstet Gynecol* 1990; 16: 337-45.
- Chang YS, Kim SH, Shin CJ, Kim JG, Moon SY, Lee JY. Outcome after controlled ovarian hyperstimulation with GnRH agonist and gonadotropins in previous poor responders and premature LH surge responders. In: Lunenfeld B, ed. *Advances in the study of GnRH analogues: GnRH analogues in obstetrics and gynecology*. Lancs. & New Jersey: Parthenon Publishing, 1990; 3: 89-96.
- Kim SH, Roh IH, Song YS, Kim JG, Moon SY, Lee JY, Chang YS. Effective management of single dominant follicle with continuous administration of gonadotropin-releasing hormone agonist. *Seoul J Med* 1992; 33: 51-5.
- Acharya U, Small J, Randall J, Hamilton M, Templeton A. Prospective study of short and long regimens of gonadotropin-releasing hormone agonist in in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1992; 57: 815.
- Filicori M, Flamigni C. Ovulation Induction Update. *Proceedings of the 2nd World Conference On Ovulation Induction*. Parthenon Publishing Group, 1998: 107.
- Forman RG, Ross C, Frydman R, Barlow DH, Egan D. Severe ovarian hyperstimulation syndrome using agonists of gonadotropin-releasing hormone for in vitro fertilization: European series and a proposal for prevention. *Fertil Steril* 1990; 53: 502.
- Frydman R, Belaish-Allart J, Parneix I, Forman R, Hazout A, Testart J. Comparison between flare-up and down regulation effects of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in an in vitro fertilization programme. *Fertil Steril* 1988; 50: 471.
- Gast MJ. Evolution of clinical agents for ovulation induction. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 573.
- Hammond MG. Pharmacology of ovulation inducing drugs. In: Keye WR, ed. *Infertility*. Philadelphia: Saunders, 1995: 127.
- Herman A, Ron-El R, Golan A, Nahum H, Soffer Y, Caspi E. Follicle cysts after menstrual versus midluteal administration of gonadotropin-releasing hormone analog in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990; 53: 854.
- Lejeune B, Degueldre M, Camus M, Vekemans M, Opsomer L, Leroy F. In vitro fertilization and embryo transfer as related to endogenous luteinizing hormone rise or human chorionic gonadotropin administration. *Fertil Steril* 1986; 45: 377.
- Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S, Thomas K. Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989; 51: 105.
- Martikainen H, Ronnberg L, Tapanainen J, Puistola U, Orava M, Kauppila A. Endocrine responses to gonadotropins after LHRH agonist administration on cycle days 1-4: prevention of premature luteinization. *Hum Reprod* 1990; 5: 246.
- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton W, Huynh D. Routine pituitary suppression with leuprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989; 51: 455.
- Santoro N. Efficacy and safety of intravenous pulsatile GnRH: Lutrepulæ for injection. *Am J Obstet*

Gynecol 1990; 163: 1959.

Smitz J, Bollen N, Camus M, Devroey P, Wisanto A, Van Steirteghem AC. Short term use of buserelin in combination with human menopausal gonadotropins for ovarian stimulation for in vitro fertilization in endocrinologically normal women. Hum Reprod 1990; 5: 157.

Tan S-L, Kingsland C, Campbell S, Mills C, Bradfield J, Alexander N, Yovich J, Jacobs HS. The long protocol of administration of gonadotropin-releasing hormone agonist is superior to the short protocol for ovarian stimulation for in vitro fertilization. Fertil Steril 1992; 57: 810.
