

Management (1) - Antagonist - Poor Responder에 있어서 Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonist의 역할 -

이 원 돈

마리아병원

서 론

체외수정시술을 시행하는 데 있어 흔히 과배란유도 (controlled ovarian hyperstimulation)가 병행되며, 적절한 과배란유도는 성공적인 체외수정시술의 필수적인 요건이다. 난소반응이 불량한 경우 체외수정시술이 취소되거나, 채취된 난자의 개수가 적어 이식이 가능한 배아의 개수 역시 줄어들게 되어 임신율이 낮아지므로 저반응군 환자들의 임신율을 향상시키기 위한 수많은 임상적 시도들이 이루어져 왔다. 이러한 난소 저반응은 흔히 환자의 나이, 이전 난소 수술의 기왕력, 중증의 자궁 내막증 등과 관련성이 있는 것으로 알려져 있으나, '저반응군 환자'에 대한 정의가 매우 다양하여 저반응군 환자를 대상으로 한 대부분의 임상적 연구들에 대한 종합적인 평가는 매우 어렵다. 흔히 과배란유도 중 최고 에스트라디올의 농도, 초음파로 관찰되는 난포의 개수, 난포자극호르몬 농도 및 이전 주기의 반응 불량으로 시술이 취소되었던 과거력 등으로 저반응군 환자를 정의하며 이전 시술에서 채취된 난자의 개수가 적은 경우를 저반응군으로 정의하는 경우가 가장 많다.

이러한 저반응군 환자들에게 적합한 과자극 방법을 찾기 위한 수많은 임상 시도들에도 불구하고 현재까지 저반응군 환자를 위한 유용한 방법은 없는 실정이다. Craft 등에 의해 성선자극호르몬분비호르몬작용제 (GnRH agonist)가 저반응군 환자에게 있어서 난소에 좋지 않은 영향을 끼칠 수 있을 것이라는 연구 결과가 보고된 이래로 GnRH agonist에 의한 과도한 억제 작용이 난소 과자극의 기간을 늘릴 뿐 아니라, 효과적인 과배란유도를 방해하는 결과를 초래한다는 또 다른 보고가 발표되어, 기존의 표준 장기 요법 대신 GnRH agonist를 응용한 여러 가지 과배란유도 방법들이 저반응군 환자들에게 시도되어 왔으며, 일부 연구자들은 이러한 응용된 방법을 통하여 보다 높아진 임신율을 보고하기도 하였다.

최근 들어 소개된 성선자극호르몬분비호르몬길항제 (GnRH antagonist)는 이론적으로 투입 후 즉각적으로 작용하여 이른 난포기부터 투여할 필요가 없으므로 과배란유도 기간을 단축시킴과 동시에, GnRH agonist와는 다르게 초기 난포기의 자연적인 난포 동원 (follicle recruitment)을 저해하지 않아 보다 많은 난자를 얻을 수 있다는 장점이 있어 저반응군 환자들에게 적합한 방법이라고 생각되어져 왔다. 실제로 GnRH antagonist를 사용한 여러 가지 프로토콜들을 저반응군 환자들에게 적용한 다양한 임상 연구가 진행되어 왔다. 하지만 이러한 이론적 배경에도 불구하고 저반응군 환자에 있어 GnRH antagonist의 효용성에 대한 연구들은 그 결과가 일관되게 보고되지 않고 있다. 이에 저반응군 환자들

에게 GnRH antagonist를 이용하여 시도된 임상 연구들을 간략히 고찰해 보고, 저반응군 환자에게 GnRH antagonist를 어떻게 적용시킬 수 있을지 논해 보고자 한다.

저반응군 환자들을 위한 다양한 과배란유도법

가장 흔히 쓰이는 방법은 성선자극호르몬의 용량을 늘리는 방법이다. 300 IU 이상의 고용량의 성선자극호르몬을 분비하여 난소를 과자극하는 이 방법은 1980년대 말 저반응군 환자들의 임신율을 향상시키는 것으로 보고되었으나, 이후 1990년대에 들어서면서 채취된 난자 개수 및 임신율 향상에도 큰 기여를 못하는 것으로 보고되었다. 하지만 현재 대부분의 불임 센터에서 저반응군 환자에게는 일차적으로 고용량의 성선자극호르몬을 투여하고 있으며, 이를 기본으로 하여 다른 저반응군 환자를 위한 프로토콜들을 접목시키고 있다.

GnRH agonist를 사용한 여러 방법들도 시도되고 있다. 대표적으로 기존에 많이 쓰여 왔던 단기(short), 초단기(ultra-short) 요법 외에도 GnRH agonist의 용량을 최소한으로 줄여 억제를 최소한으로 하면서 고용량의 성선자극호르몬을 투여하는 방법이 소개되었다. Microdose flare-up 프로토콜이라 불리는 이 방법은 1997년 Schoolcraft에 의해 시행된 전향적 연구를 통해 저반응군 환자에게 좋은 임신율을 기록하였으며, 1998년 Surrey의 연구에서도 기존의 장기 요법에 비해 우월한 임신율을 나타내었다. 하지만 이후 Leondires 등의 연구에서는 임신율, 채취된 난자 개수 및 주기 취소율(cycle cancellation rate) 모두 장기 요법보다 낮은 것으로 나타나, 그 효용성은 아직까지 논란의 여지가 있어 대규모의 전향적 연구가 필요할 것으로 보인다.

이 외에도 GnRH agonist를 황체에 투여 시작하여 생리가 시작될 때 성선자극호르몬을 투여함과 동시에 GnRH agonist 투여를 중지하는 방법도 시도되었다. 'stop agonist regimen'이라 불리는 이 방법은 'non-stop regimen'인 장기 요법에 비해 채취된 난자 개수는 많았으나 임신율에 있어서는 차이가 없었다고 보고된 바 있으나(Dimfeld et al, 1999), 다른 보고자들은 임신율 역시 향상되었다고 보고하였다(Faber et al., 1998, Pu-Tsui et al., 2002).

최근 들어 자연주기에 대한 관심이 늘어나고 있는데, 이는 저반응군 환자들에 있어서도 마찬가지이다. 특히 고용량의 성선자극호르몬에도 반응하지 않는 저반응군 환자들이라면, 오히려 자연 배란되는 난자 하나만을 채취하여 체외수정시술을 시도하는 것이 성공률 및 경제적인 측면에서도 더 유리할 것이라는 이론적인 배경이 뒷받침이 되고 있다. 하지만 아직 저반응군 환자에 있어서 자연주기에 대한 잘 짜여진(well-designed) 대규모 연구가 시행된 바 없어 그 효용성을 가늠하기는 어려운 실정이다.

저반응군 환자와 GnRH antagonist

최초로 저반응군 환자에 있어서 GnRH antagonist 프로토콜을 접목시킨 연구는 1999년 Craft에 의해 시행되었다. 이 연구에서는 클로미펜과 성선자극호르몬으로 과자극을 시행하여 최대 난포 크기가 14 mm 되었을 때부터 cetrotide 0.25 mg을 투여하여, 각 환자의 이전 GnRH agonist 장기 요법의 결과와 비교하였다. 주기 취소율은 감소하였으며(29% vs. 57%), 채취된 난자 수(6.4 vs. 4.7) 및 사용된 성선자극호르몬 용량(4,506 IU vs. 5,468 IU) 모두 antagonist 프로토콜에서 우세한 결과가 보고되었다. 또한 사용된 성선자극호르몬 용량도 GnRH antagonist 주기에서 더 적은 것으로 나타났으나, 앞에서 언급된

모든 결과들이 통계적으로 유의하지는 않았다. 2001년 Nikolettos 등은 그들의 후향적 연구를 통해 GnRH agonist 프로토콜에 비해 GnRH antagonist 프로토콜이 저반응군 환자에 있어 사용된 성선자극호르몬 용량이 적으며 과자극 기간 역시 짧다는 장점이 있다고 보고한 바 있다. 2004년 D'Amato 등은 GnRH antagonist를 저반응군 환자에게 투여하여 통계적으로 유의한 채취 난자 수 증가 및 주기 취소율 감소를 보고하였으며, 이는 Fasulotis 등의 보고에서도 비슷한 소견을 나타내었다.

최근 Mohamed 등은 저반응군 환자에 있어서 GnRH antagonist와 GnRH agonist short protocol (flare protocol)의 결과를 비교 보고한 바 있다. Antagonist 군에서는 성선자극호르몬 투여 6일째부터 cetrotide 0.25 mg을 투여하였으며, agonist 군에서는 생리 시작일부터 buserelin 500 µg을 투여하였다. 채취 난자 수 (5.4 vs. 5.2)와 착상률 (12.8% vs. 12.8%)은 유사하였으며, antagonist 군에서 과자극 기간이 하루 더 짧게 보고되었다. 배아 이식, 채취 당 clinical pregnancy rate 역시 차이가 없었으나, 취소율 (7% vs. 0%)은 antagonist 군에서 더 높게 나타났다.

또한 자연주기에 GnRH antagonist를 접목시킴으로써 자연주기의 높은 취소율을 극복하여 안정된 임신율을 기대할 수 있다는 연구 결과가 보고되었다. 배란유도제를 쓰지 않고 자연적으로 생성된 난포에서 난자를 채취하여 체외수정시술을 시행하는 것으로 시작된 자연주기는 저반응군 환자에 있어 장기간에 걸쳐 과도한 용량의 배란유도제를 쓰지 않아도 된다는 점에서 시간적, 경제적 이점을 가지고 있다. 또한 과배란유도와는 다르게 매달 시행할 수 있으므로 누적 임신율을 비교할 경우 기존의 과배란유도법에 비해 임신율에 큰 차이가 없을 것으로 기대되었으며 실제로 Morgia 등의 연구에서도 이 같은 결과가 보고된 바 있다. 하지만 자연주기는 자연 배란이 된 경우 주기가 취소되는 경우가 종종 있어 높은 주기 취소율이 가장 큰 단점으로 여겨져 왔다. 이에 Kolibianakis 등은 자연주기에 GnRH antagonist를 접목시켜 자연 배란을 막아 주기 취소율을 최소화 한 방법에 대한 연구 결과를 발표하였다. 이들은 저반응군 환자들을 대상으로 자연주기에 배란억제제를 위해 늦은 난포기부터 GnRH antagonist를 투여한 후 체외수정시술을 시행하였으나 임신된 예가 없어 GnRH antagonist를 접목시킨 자연주기에 대해 회의적인 결과를 보고하였다. 하지만 이후 Ubaldi 등은 관찰 연구를 통하여 자연주기에 GnRH antagonist를 접목함과 동시에 GnRH antagonist를 투여하여 갑작스럽게 FSH, LH 분비가 저하되는 것을 방지하기 위해 저용량의 recombinant FSH를 함께 투여한 결과 저반응군 환자에서 배아 이식 당 26%의 임신율을 보고하였다. 따라서 GnRH antagonist를 이용한 자연주기에 대해서도 아직까지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

현재까지 인용 가능한 제한된 자료들을 토대로 분석해 볼 때, 저반응군 환자에게 있어서 antagonist는 이점이 있다고 보기 힘들다. 따라서 이러한 한계점을 극복하기 위해서는 대규모의 무작위 연구가 시행되어야 할 것이다.

Antagonist vs. other protocols in poor responders

GnRH antagonist와 GnRH agonist microdose flare-up 프로토콜을 비교한 연구로는 두 개의 전향적 무작위 연구가 있다. 첫 번째 연구 (Akman et al., 2001)에서는 저반응군을 적어도 두 번의 체외수정시술 실패 과거력이 있으면서 최고 에스트라디올 농도가 500 pg/ml 미만이거나, 4개 미만의 난자 채취, 혹은 생리 3일째 난포자극호르몬 농도가 15 mIU/mL 이상인 경우로 정의하였다. 모든 환자에게 세포질 내 정자 주입술 및 보조부화술이 시행되었다. Antagonist 군에서는 최대 난포 크기가 14 mm에 도달하면

Table 1. GnRH antagonist in poor responders

참고문헌	Study design	Criteria low response	Regimen	Clinical pregnancy rate (%)
Craft et al. 1999	Prospective randomized study with historical control	<5 oocytes retrieved in previous cycle, day 3 FSH >18 mIU/ml, one cancelled IVF cycle	Clomiphene citrate 100 mg/day on day 2~6 cycle; 375 IU/day FSH from day 2; cetrorelix 0.25 mg s.c./day from cycle day 6	23.5 vs. 10.0 (NS)
D'Amato et al. 2001	Prospective randomized study (antagonist versus agonist long)	Number of mature oocytes retrieved <4, at least 2 previous agonist long cycles	Gonal F 600 IU/day + Clomiphene citrate 100 mg/day on day 2~6, cetrorelix 0.25 mg s.c./day when at least a single follicle of 16 mm in diameter was observed and/or E2 levels exceeded 1,000 pg/mL	22.2 vs. 15.3 (NS)
Mohamed et al. 2005	Retrospective study (agonist short vs. antagonist)	<4, >17 mm follicles in previous GnRH agonist long protocol	0.25 mg SC cetrorelix administered on stimulation day 6; buserelin 500 g/d SC from day 1 of the menstrual cycle	17.5 vs. 24.7 (NS)

Table 2. Natural cycles with GnRH antagonist in poor responders

참고문헌	Study design	Criteria low response	Regimen	Clinical pregnancy rate (%)
Kolibianakis et al. 2004	Prospective study	<5 oocytes retrieved in previous cycle, day 3 FSH >12 mIU/ml, one cancelled IVF cycle	Leading follicle reached 14 mm, rFSH 100 IU and cetrorelix 0.25 mg/day administration	No pregnancy
Ubaldi et al. 2005 (unpublished)	Open observational (natural vs. GnRH agonist long)	At least 2 failed IVF cycles with <4 oocytes retrieved	Leading follicle reached 14 mm, rFSH 100 IU and cetrorelix 0.25 mg/day administration	8.4 vs. 12.6 (NS)

cetrotide 0.25 mg을 투여하기 시작하였고, flare-up 군에서는 전주기에 경구 피임약 투약 후 생리 시작 2 일째부터 leuprolide acetate 40 µg을 고용량의 성선자극호르몬과 함께 투여하였다. 그 결과 채취 난자 수 (4.5 vs. 5.5, $p=0.03$)와 최고 에스트라디올 농도 (867 vs. 1,196, $p=0.005$)는 flare-up 군에서 유의하게 좋은 결과를 나타내었으나, 임신율 (22% vs. 26%)과 착상률 (11% vs. 15%)는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않아 GnRH antagonist가 agonist flare-up 프로토콜에 비해 저반응군 환자에게 유리하지 않음을 시사하였다.

두 번째 연구에서는 (Schmidt et al., 2005) 저반응군을 이전 체외수정시술 당시 최고 에스트라디올 농도가 850 pg/ml 이하이거나이고 hCG 투여 당시 15 mm 이상 되는 난포가 4개 이하인 환자들로 정의하였다. 50%에 가까운 환자들이 저반응으로 인하여 중간에 과자극이 취소되었다. 난자 채취를 시행한 환자들만을 대상으로 분석해 본 결과, 채취 난자 수, 수정률 및 임신율은 차이를 보이지 않았다. 그러나 이 연구는 결과적으로 대상이 된 환자수가 적어 (antagonist: 13명, flare-up: 11명) 연구 결과 분석에 한계가 있다.

GnRH antagonist와 기존의 GnRH agonist 장기 요법을 비교한 연구들도 시행되어 왔다. Cheung 등은 이전의 GnRH agonist 장기 요법에서 3개 미만의 성숙 난자가 채취되었거나, 반복하여 측정된 생리 3일 난포자극호르몬의 농도가 10 mIU/mL 초과인 환자들을 대상으로 하여 GnRH antagonist와 GnRH agonist 장기 요법의 결과를 비교하였다. GnRH antagonist 군에서는 성선자극호르몬 투여 6일째부터 0.25 mg cetrotide를 투여하였고, GnRH agonist 군에서는 황체기 중간부터 buccerelin 600 µg을 투여하였다. 양 군 모두 이전 주기에 경구 피임약을 복용하였다. 분석 결과 GnRH antagonist 군에서 과자극 기간이 짧아지는 경향은 나타낸 것 외에는 두 군 간에 결과 차이는 없는 것으로 나타났다. 또한 Marci 등은 60명의 저반응군 환자를 대상으로 하여 GnRH antagonist 군에서 GnRH agonist 군에 비하여 투여된 성선자극호르몬 총용량 감소 및 채취 난자 개수 증가 소견을 보였으나 임신율은 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

GnRH agonist short 프로토콜과 GnRH antagonist 프로토콜을 비교한 연구들을 살펴보면, 위에서 언급한 Mohamed 등의 연구 외에도 Stefania 등은 이전 주기 채취 난자 개수가 5개 미만인 저반응군 환자들을 대상으로 하여 short 프로토콜과 antagonist 프로토콜의 결과를 비교하였다. 채취 난자 개수 및 임신율 모두 antagonist 프로토콜 군에서 유의하게 낮은 결과를 보고하여 Mohamed 등의 연구와 비슷하게 저반응군 환자에 있어서 short 프로토콜이 antagonist 프로토콜보다 효과적임을 시사하였다. 하지만 이와는 반대로 Placido 등은 37세 이상의 저반응군 환자를 대상으로 하여 recombinant LH를 병용한 short 프로토콜 군과 antagonist 군의 체외수정시술 결과를 비교 분석한 결과 채취 난자 개수 및 임신율이 antagonist 군에서 약간 상승되는 소견을 보였으나 이는 통계적 유의성을 갖지는 못했다. 이들은 이러한 결과를 바탕으로 저반응군 환자에서 short 프로토콜보다는 antagonist 프로토콜이 더 효과적이라는 의견을 피력하였고, 이러한 원인을 recombinant LH로 설명하고 있으나 recombinant LH의 효용성에 대해서는 아직까지는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

또 다른 전향적 연구에서는 성선자극호르몬만을 투여한 경우와 GnRH antagonist를 함께 투여한 경우의 결과를 비교하였다. GnRH antagonist 군에서 주기 취소율이 낮게 나타났으며 (20% vs. 25%) 임신율이 증가하는 경향을 보였으나 (20% vs. 6.25%) 대상군이 적어 이러한 결과가 통계적 유의성을 갖지는 못하였고 채취된 난자 수는 두 군 간에 차이가 없었다.

Table 3. GnRH antagonist versus GnRH agonist microdose flare-up

참고문헌	Study design	Criteria low response	Regimen	Clinical pregnancy rate (%)
Schmidt et al. 2005	Prospective Randomized study	Peak E2<850, hCG day 15 mm 이상 난포 4개 이하, day 3 FSH < 13	300 IU/day FSH + 150IU hMG from day 2; cetrotirelix 0.25 mg s.c./day from E2 concentration 250 pg/mL and follicle(s) 12 mm	38.5 vs. 36.4 (NS)
Akman et al. 2001	Prospective Randomized study	Oestradiol <500 pg/ml, <4 oocytes retrieved in previous cycle, day 3 FSH > 15 mIU/ml, two cancelled IVF cycles	300IU/day HMG + 300 IU/day FSH from day 2, cetrotirelix 0.25 mg s.c./day when leading follicle >13 mm	22.2 vs. 26.3 (NS)

Table 4. GnRH antagonist versus GnRH agonist short

참고문헌	Study design	Criteria low response	Regimen	Clinical pregnancy rate (%)
Placido et al. 2005	Prospective randomized study (Antagonist with rLH vs. Short with rLH)	Age > 37 yrs and day 3 FSH > 9	cetorelix 0.125 mg s.c./day for 2 days from leading follicle >14 mm, thereafter 0.25 mg until hCG	27.4 vs. 22.6 (NS)
Stefania et al. 2006	Prospective randomized study	Oestradiol <500 pg/ml, <4 oocytes retrieved in previous cycle, day 3 FSH > 15 mIU/ml, 2 cancelled IVF cycles	GnRH antagonist when the leading follicle reached 14 mm in diameter; GnRH agonist on the 1st day of menstruation, followed by exogenous gonadotropins from the 2nd day	21.4 vs. 25.0 (NS)

Antagonist in poor responders (Maria Hospital)

2006년 1월부터 2007년 3월까지 마리아 병원에서 체외수정시술을 시행한 환자들 중 채취 난자 개수가 4개 이하였던 환자들을 대상으로 프로토콜 별 환자군 특성 및 임신율을 분석해 보았다. 총 897명의 환자들 중, 프로토콜 별 환자 수는 각각 GnRH antagonist 133명, GnRH agonist 장기 요법 160명, GnRH agonist short 196명, Agonist-antagonist 152명, Microdose flare-up 13명, GnRH antagonist를 사용한 자연주기 243명이었다. 이 중 agonist-antagonist 프로토콜이란, 기존의 GnRH agonist ultra-short 프로토콜과 GnRH antagonist 프로토콜을 접목시킨 방법으로, 생리 2일 혹은 3일째부터 GnRH agonist를 2일 혹은 3일간 투여하며 동시에 성선자극호르몬으로 과자극을 시작하고 최대 난포 크기가 14~16 mm 되었을 때 GnRH antagonist를 투여하는 방법이다. 환자들의 나이는 GnRH antagonist 37세, GnRH agonist 장기 요법 35.4세, GnRH agonist short 39세, Agonist-antagonist 38.4세, Microdose flare-up 40세, GnRH antagonist를 사용한 자연주기 39.6세로 GnRH agonist 장기 요법을 시행한 환자들이 유의하게 젊은 것으로 나타났다.

채취된 난자 수는 각각 GnRH antagonist 2.8개, GnRH agonist 장기 요법 3개, GnRH agonist short 2.6개, Agonist-antagonist 2.7개, Microdose flare-up 2.2개, GnRH antagonist를 사용한 자연주기 1.8개로 자연주기에서 다른 프로토콜에 비해 낮은 소견을 보였다. 임신율은 GnRH antagonist 12.0%, GnRH agonist 장기 요법 21.9%, GnRH agonist short 6.6%, Agonist-antagonist 13.2%, Microdose flare-up 15.4%, GnRH antagonist를 사용한 자연주기 3.3%로 나타나 GnRH agonist 장기 요법에서 유의하게 높고, 자연주기 및 GnRH agonist short 프로토콜에서 낮은 소견을 보였으나, 장기 요법을 시행한 환자군의 나이가 다른 군에 비해 유의하게 적고 다른 환자군들의 나이는 비슷한 것으로 고려하여 볼 때, 저반응군 환자에게 있어 GnRH antagonist, GnRH agonist microdose flare-up, agonist-antagonist 프로토콜은 비슷한 임신율을 보이는 것을 알 수 있다. 하지만 GnRH agonist microdose flare-up 프로토콜의 환자수가 적어 보다 많은 환자군을 대상으로 한 분석 결과가 필요할 것으로 보여 진다. 또한 비록 자연주기의 임신율이 3.3%로 낮은 결과를 나타냈지만, 자연주기의 누적 임신율을 비교한 결과가 아니기 때문에 이에 대한 분석 결과를 주시해야 할 필요가 있겠다.

요약 및 결론

저반응군 환자의 임신율 및 채취 난자 수를 향상시키기 위한 수많은 연구들에도 불구하고 아직까지 확실히 효과가 좋은 프로토콜은 없는 실정이다. GnRH antagonist 프로토콜 역시 마찬가지로 현재까지는 임상 연구 결과들이 일관되지 않으며, 저반응군 환자에게 시도되었던 다른 프로토콜들과 비교해 보았을 때, 임신율을 비롯한 여러 연구 결과들이 확실히 우월하다고는 할 수 없다.

하지만 GnRH antagonist는 다른 프로토콜이 가지고 있지 않은 확실한 장점을 가지고 있다. 즉, GnRH antagonist 프로토콜은 과자극 방법이 단순 간편하고 기간이 짧아 성선자극호르몬 투여량을 줄일 수 있는 동시에 경제적인 부담 또한 줄일 수 있다. 따라서 환자 각 개인의 상황 및 특성에 따라 이러한 GnRH antagonist의 장점을 극대화 할 수 있도록 개별적인 처방이 이루어지는 것이 바람직 할 것으로 보여진다.

또한 아직까지 확립되지 않은 GnRH antagonist 특성에 대한 폭넓은 이해가 선행된다면, 저반응군 환자에 있어서 그 적용폭이 넓어질 것으로 기대하는 바이다. 즉, GnRH antagonist의 투여 시작 시기 및 최종 난자 성숙 과정에 GnRH antagonist가 미치는 영향, 또한 황체화 호르몬의 병용 투여가 미치는 영향 등 앞으로 GnRH antagonist에 대하여 풀어야 할 과제들이 해결된 후 저반응군 환자에게 있어 GnRH antagonist가 어떠한 자리 매김을 할 것인지를 기대해 보아야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Craft I, Gorgy A, Hill J, et al. Will GnRH antagonists provide new hope for patients considered 'difficult responders' to GnRH agonist protocols? *Hum Reprod* 1999; 14: 2959-62.
2. Leung PCK. GnRH receptor and potential action in human ovary. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 10.
3. Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, et al. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responder in vitro fertilization patients with a microdose follicles stimulating hormone flare, growth hormone protocol. *Fertil Steril* 1997; 67: 93-7.
4. Surrey ES, Bower J, Hill DM, et al. 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: 419-24.
5. Leondires M.P, Escalpes M, Segars JH, Scott RT, Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonists compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72: 1018-23.
6. Dimfeld M, Fruchter O, Yshai D, Lissak A, Ahdut A, Abramovici H. Cessation of GnRH-a upon down-regulation versus conventional long GnRH-a protocol in poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72: 406-11.
7. Faber BM, Mayer J, Cox B, Jones D, Toner JP, Oehninger S, Muasher SJ. Cessation of GnRH-a therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *Fertil Steril* 1998; 69: 826-30.
8. Pu-Tsui W, Kuo-Kuang LR, Jin-Tsung S, Jen-Wan H, Ming-Huei L, Yu-Ming H. Cessation of GnRH-a

- therapy combined with high-dose gonadotropin stimulation yields favorable pregnancy results in low responders. *J Assist Reprod Genet* 2002; 19: 1-6.
9. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, et al. GnRH antagonist protocol; a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *European J Obstet Gynecol Reprod* 2001; 97: 202-7.
 10. D'Amato G, Caroppo E, Pasquadibisceglie A, et al. A novel protocol of ovarian induction with delayed GnRH antagonist administration combined with high-dose recombinant follicle-stimulating hormone and clomiphene citrate for poor responders and women over 35 years. *Fertil Steril* 2004; 81: 1572-7.
 11. Fasulotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S, et al. GnRH antagonist versus GnRH agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J Assist Reprod Genet* 2003; 20: 455-60.
 12. Mohamed KA, Davies WA, Allsopp J, Lashen H. Agonist 'flare-up' versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2005; 83: 331-5.
 13. Ubaldi, et al. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biom Online* 2006; 235-46.
 14. Kolibianakis E, Zikopoulos K, Camus M, et al. Modified natural cycles for IVF does not offer a realistic chance of parenthood in poor responders with high day 3 FSH levels, as a last resort prior to oocyte donation. *Hum Reprod* 2004; 19: 2545-9.
 15. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, et al. Comparison of agonistic flare-up protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial. *Hum Reprod* 2001; 16: 868-70.
 16. Schmidt DW, Brenner 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: 1568-71.
 17. Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjer CC, et al. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2005; 20: 616-21.
 18. Mahutte NG, Arici A. Role of GnRH antagonist in poor responders. *Fertil Steril* 2007; 87: 241-9.
 19. Marci R, Caserta D, Dolo V, Tatone C, Pavan A, et al. GnRH antagonist in IVF poor-responder patients: results of a randomized trial. *Reprod Biom Online* 2005; 11: 189-93.
 20. Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bontis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systemic review. *Hum Reprod* 2003; 9: 61-76.
 21. Nikolettos N, Al-Hasani S, Felberbaum R, et al. Gonadotrophin releasing hormone antagonist protocol: a novel method of ovarian stimulation in poor responders. *European J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 97: 202-7.
 22. Stefania Malmusi, Antonio La Marca, Simone Giulini, Susanna Xella, Daniela Tagliasacchi, Tiziana Marsella, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2006; 84: 402-6.
 23. Placido GD, 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: 247-50.