

## Management (2) - Microdose and Other Methods - 저반응군의 치료: Microdose GnRH agonist와 자연주기 -

박 원 일

울지의대 산부인과

### 1. 서 론

체외수정 (in vitro fertilization) 혹은 자궁강내 인공 수정 (intrauterine insemination)을 비롯한 불임 치료 과정은 과배란 유도 (controlled ovarian hyperstimulation)를 통해 많은 수의 질 좋은 난자를 획득하는 것이 그 성패의 중요한 요소이다. 그러나 저반응군 (poor responder)을 대상으로 한 과배란 유도는 현재 까지도 해결되지 않은 어려운 문제이다. 매우 많은 과배란 유도 방법이 발표되었지만 대부분의 경우 처음 한 두 개의 논문에서 우수한 결과가 제시되고 곧이어 여러 연구자들에 의해 반복되지 못하고 효과가 없다고 판명되는 경우가 많다.<sup>1</sup>

지금까지 시도된 저반응군에 대한 여러 가지 배란 유도 방법 중 GnRH agonist를 적용한 여러 가지 과배란 유도 방법의 임상 결과가 보고되었다. 그 중 난포기 초기에 GnRH agonist 투여를 시작하여 성선자극 호르몬 (gonadotropins)의 폭발 (flare)을 이용하면 더 많은 난자수를 얻을 수 있을 것이라는 기대 하에 저반응군에게 short 혹은 ultrashort protocol을 적용한 연구도 많이 발표되었다. GnRH의 flare를 이용하는 경우 성선자극 호르몬의 사용량이 줄어드는 것은 사실이다. 실제로 이 방법으로 임신율을 향상시켰다는 보고도 있다.<sup>2</sup> 그러나 그 이후 임신율의 향상이 나타나지 않는다는 보고도 이어지고 있다. 실제로 Brzyski 등의 보고에 의하면 난자수는 증가하지만 퇴행된 난포 (atresic follicle)가 많아서 결과가 나쁘다고 보고하였으며,<sup>3</sup> 다른 보고자들도 대규모의 환자를 대상으로 한 연구에서 난소반응이나 임신율의 향상은 나타나지 않는다고 보고하였다.<sup>4</sup>

이러한 비판적인 결과의 이론적 근거로는 우선 난포기 초기에 FSH의 증가보다 LH의 증가가 더욱 심하다는 것을 들 수 있다. 이 경우 (특히 이전 주기의 황체가 남아있는 경우) 난포기 초기에 progesterone과 androgen이 LH에 의해 상승되고 난포내의 androgen은 난포의 퇴행 (atresia)을 유발하게 된다. 이러한 사실은 실제로 사람에게서 난포기 초기와 황체기 중기에 각각 GnRH agonist 투여를 시작하여 혈중 스테로이드 호르몬을 측정 한 실험에서 확인되었다.<sup>5</sup> 이전 주기에 황체 형성을 억제한다면 황체 재활성 (corpus luteal rescue)을 예방할 수 있을 것이라는 가설 하에 전 주기에 경구 피임약으로 배란을 억제 한 경우에는 투여하지 않은 경우에 비해 난소반응이 향상되는 것으로 알려져 있고,<sup>6</sup> 실제로 flare regimen을 사용하는 경우에는 이전 주기에 경구 피임약을 사용하는 것이 당연한 처치로써 자리 잡게 되었다. 그러나 경구 피임약을 사용한 경우라 할지라도 long protocol에 비해 분명한 임신율의 향상은 기대하기 어렵다.

미세용량 (microdose)의 GnRH agonist를 이용한 방법은 flare regimen의 변형된 형태로 난포기 초기부

터 일반 용량의 2~5%의 GnRH agonist를 매일 투여하는 방법이다. 현재까지로는 GnRH agonist를 사용하는 여러 방법 중 저반응군에서 가장 좋은 임상 성적을 내고 있는 것으로 나타나고 있다.<sup>7</sup> 이 방법은 처음 1994년 Scott와 Navot에 의해 발표되었는데, 저반응군을 대상으로 난포기 초기부터 일반적인 용량의 1/20 정도의 미세용량의 GnRH agonist를 투여하는 과배란 유도 방법을 사용한 경우에 우수한 임상 성적을 얻었다고 최초로 보고하였다.<sup>8</sup> 이들은 이 방법을 사용하여 높은 난포 호르몬 농도, 더 많은 난포 성장 및 더 많은 수의 난자 획득이 가능했다는 결과를 발표하였다. 그 후 몇몇 연구자들에 의해 미세용량의 GnRH agonist를 이용하여 배란 유도를 시도한 결과 더 나은 임상적 치료 성적을 얻었다는 보고가 이어지고 있다.<sup>9,10</sup>

한 가지 유의할 점은 미세용량이라는 개념에 대한 합의가 이루어진 바가 없어서 보고자 마다 사용하는 용량이 다르다는 것이다. 일반용량의 1/2~1/4를 투여하고 미세용량이라고 표현한 경우가 있으나 일반적 용량의 5% 이하를 사용한 경우를 미세용량이라고 표현하는 것이 보편적이다.

## 2. 미세용량 GnRH agonist의 내분비학적 배경

일반적으로 GnRH agonist를 투여하면 24~30시간에 걸쳐 성선자극 호르몬의 flare가 나타난다. 이때 혈중 농도가 상승하는 시간은 약 4시간 정도이며 LH의 최대 농도는 50~250 IU/L, FSH의 최대 농도는 50 IU/L 이하가 된다고 알려져 있다. 이러한 flare 이후에는 성선자극 호르몬의 농도는 정상 이하를 유지하게 되는데 이러한 down regulation의 기간과 정도는 약제의 종류나 투여량에 따라 차이를 보인다. 즉 한 번의 flare 이후 지속적 down regulation이라는 것이 보편적 지식이었다. GnRH agonist에 의해서 뇌하수체의 기능저하 (down-regulation)가 일어나는 기전은 첫째, 수용체와의 결합시간이 길고, 둘째, 기능을 할 수 있는 수용체의 수가 감소하고,<sup>11</sup> 셋째, 수용체의 생산이 감소하는 것을 들 수 있다.<sup>12</sup>

GnRH agonist의 투여량이 매우 낮다면 이상의 세 가지 기전이 충분히 나타나지 못하고, 기능을 할 수 있는 GnRH 수용체가 많이 남게 되며, 따라서 제2, 제3의 폭발 및 내인성 FSH의 분비가 가능하다. GnRH agonist가 임상에 적용되기 위한 내분비학적 기초는 1991년 Navot 등의 연구에서 기원한다. 이들은 사람에서 초저용량의 GnRH agonist의 효과를 실험하였다. 그 결과 일반용량의 약 1%만을 계속 투여하면 down regulation 없이 성선자극 호르몬이 계속 분비된다는 사실을 발견하였고, 그 후 원숭이에서 초저용량의 GnRH agonist를 계속 투여해서 난포의 성장을 유도했다는 보고가 있었다.<sup>13</sup> 이러한 결과는 Deaton 등이 과배란 유도 과정에서 leuprolide 25 µg을 생리 6일째에 두 번째 투여했을 때 두 번째의 성선자극 호르몬 폭발이 있었다는 사실을 보고함으로써 다시 한 번 증명되었다.<sup>14</sup>

그 후 2004년 Park 등은 정상 월경 주기를 가진 여성에게 정상용량의 1/20에 해당되는 5 µg의 triptorelin을 매일 주사하여 내분비학적 반응을 조사하였다.<sup>15</sup> 그 결과 미세용량의 GnRH agonist를 투여하면 불충분한 뇌하수체의 탈감작 (desensitization)에 의해 2일째 및 3일째 투여 시에도 성선자극 호르몬의 폭발 (surge)이 계속되며 이로 인해 높은 농도의 혈중 FSH가 유지된다는 사실이 밝혀졌다. 그러나 4일 이상 지속적으로 투여하면 충분한 탈감작이 일어나 성선자극 호르몬의 분비가 더 이상 나타나지 않았다. 또 7일 이상 GnRH agonist를 투여한 경우에는 혈중 난포 호르몬의 농도가 폐경기 수준으로 떨어지는 것으로 미루어 충분한 탈감작에 의해 성선자극 호르몬 및 난포 호르몬의 분비 감소가 나타나는 것을 확인하였다. 그리고 3번 혹은 4번의 성선자극 호르몬의 분비시에 FSH와 LH의 최고치도 일반적 용량을 투여한 경우와 다른 양상을 나타내었다. 일반적 용량의 경우에는 FSH/LH의 비율

이 0.5 이하라고 알려져 있었지만 미세용량을 투여한 경우에는 1, 2, 3일째 비율이 0.80, 0.61, 0.67로서 일반용량에 비해 FSH의 상대적 분비량이 높았다.

위 연구의 결과를 볼 때 5  $\mu$ g의 triptorelin을 투여하였을 때 3일간 성선자극 호르몬의 폭발이 계속된다면 더 낮은 용량을 투여한다면 탈감작은 더욱 지연될 것이고 따라서 성선자극 호르몬의 폭발이 3일 이상 계속 될 수 있다는 가정이 가능하다. 또 GnRH agonist의 용량을 조금씩 계속 증가시킨다면 난포기 후기에는 확실한 탈감작이 가능할 것이다. 실제로 이러한 가정은 후속연구를 통해 입증되었다.<sup>16</sup> 후속연구에서는 일반용량의 2%의 GnRH agonist로 시작하여 점차 증량시킴으로써 내인성 FSH의 분비기간을 더 연장할 수 있다는 가설 하에 실험을 진행했고 연구 결과 예상했던 대로 GnRH agonist 투여 후 성선자극 호르몬의 상승은 6일째 까지도 계속 이어졌다. 이는 1) 처음에는 탈감작이 전혀 안된 뇌하수체가 비록 미세용량이지만 GnRH agonist에 반응하여 성선자극 호르몬이 분비되고 2) 탈감작이 불충분한 상태에서 이전 용량 보다 증가된 용량의 GnRH agonist의 자극에 의해 성선자극 호르몬이 계속 분비되었기 때문이라고 생각된다.

### 3-1. 미세용량 GnRH agonist의 임상 성적: 국외논문의 근거중심의학적 분석

연구의 일차적 목적이 미세용량 GnRH agonist를 저반응군을 대상으로 한 체외수정 프로그램에 적용했을 때 임상 성적을 비교하는 것인 연구는 문헌에서 9개를 찾을 수 있다. 이중 초기의 4편은 GnRH agonist를 이용한 장기요법과 미세용량 GnRH agonist를 비교한 것이며,<sup>8-10,17</sup> 4편은 GnRH antagonist와,<sup>18-21</sup> 1편은 자연주기와의 성적을 비교한 것이다.<sup>22</sup>

최초의 연구인 Scott와 Navot의 연구는 34명의 환자를 대상으로 각 환자의 과거 GnRH agonist를 이용한 장기요법의 결과보다 난소의 반응이 우수했다는 결과이다.<sup>8</sup> 그 후 Schoolcraft의 연구도 유사한 연구 방법으로 향상된 난소반응과 50%의 임신율을 보고하였다.<sup>9</sup> Surrey 등의 연구 역시 historic control을 비교 대상으로 하였고 39세 이하는 33.3%, 40세 이상은 18.2%의 임신율을 보고하였다.<sup>10</sup> 그러나 이들의 연구는 모두 historic control을 대상으로 한 것이기에 엄밀히 말해 비교라고 할 수는 없다. 1999년 Leondires 등은 후향적으로 GnRH agonist를 이용한 장기요법과 미세용량 GnRH agonist를 비교하였는데 임신율, 착상률에서는 차이가 없지만 주기 취소는 장기요법에서 더 적었다고 보고하였다.<sup>17</sup> 그러나 이들의 연구 대상군을 진정한 저반응군으로 보기에겐 곤란한데 그 이유는 장기요법 군에서는 16.5개 미세용량 GnRH agonist 군에서는 13.3개의 난자가 채취되었다. 따라서 어느 정도의 저반응군을 대상으로 하느냐에 따라 결과가 달라진다는 해묵은 문제점이 노출된 연구라 할 수 있다.

최근에는 GnRH antagonist를 사용한 임상 결과가 보고되고 있다. GnRH antagonist는 난포기 중기 이후에 사용하므로 초기의 gonadotropin 억제제가 나타나지 않아 저반응군에게 유용할 것이라는 것이 이론적 배경이며 실제 임상 성적은 2000년 이후부터 발표되고 있다. 그러나 저반응군을 대상으로 한 비교 연구는 많지 않다. 현재까지의 연구 결과로는 GnRH antagonist를 사용한 체외수정의 임상 성적을 GnRH agonist 미세용량과 비교하여 결론을 내리기는 곤란하다. 4편의 논문이 GnRH antagonist와 미세용량을 직접 비교하였지만, 그 중 하나는 review 논문에 자신의 연구 결과를 그래프로 끼워 넣은 것이 전부이며 구체적 수치도 없어서 연구 결과로 인정하기에는 무리가 있다.<sup>18</sup> Akman 등의 연구는 48명을 대상으로 한 전향적 무작위 비교 연구인데 결과는 estradiol의 최고치와 획득 난자의 수에서는 GnRH agonist 미세용량이 높았으나 임신율을 비롯한 나머지 결과는 두 군 간에 차이가 없었다.<sup>19</sup> 이러

한 연구 결과는 2005년 Demirool 등에 의해 정확히 반복되었다.<sup>20</sup> 유일한 차이는 Demirool 등의 연구에서는 착상율도 GnRH agonist 미세용량이 통계적으로 높았다는 것뿐이다. 역시 전향적 연구인 Schmidt 등의 연구에서는 모든 면에서 차이가 없었다.<sup>21</sup>

### 3-2. 미세용량 GnRH agonist의 임상 성적: 을지병원의 성적과 경험

을지병원에서는 1998년부터 저반응군을 대상으로 미세용량 GnRH agonist를 적용해왔다. 무작위 비교 연구를 시행한 적도 없고, 담당의사에 따라 과배란 유도 방법이 달라지는 문제가 있기 때문에 증거능력은 약하다고 할 수 있지만 1998년부터 2005년까지 8년간 저반응군 117명에 대하여 206주기의 과배란 유도 결과를 후향적으로 분석하였다. 이 중 미세용량 GnRH agonist를 사용한 주기가 133주기로 가장 많았고 GnRH analogue를 사용하지 않은 주기가 25, GnRH agonist를 이용한 장기요법이 3, GnRH antagonist를 사용한 주기가 37, 그리고 자연주기가 8주기였다. 주기 취소는 모두 13건으로 6.3%를 차지했다. 임상 결과는 아래의 표로 요약하였다. 결론적으로 획득 난자수는 GnRH antagonist를 사용한 경우가 가장 높았지만 임신율의 증가는 유의하다고 할 수 없었다.

	Microdose	Antagonist	Antagonist
Age	38.8	39.2	38.5
Stim. day	11.7	12.6	12.4
No. follicle	9.3	6.3	6.8
No. oocytes	8.0	5.2	5.7
Fert. rate (%)	69.3	75.5	73.4
Preg. rate (%)	10.1	6.7	7.2

## 4. 실제 임상 적용 방법

### 1) 경구피임약 전처치

경구 피임약의 전처치를 적용하면 이전 월경 주기에 생긴 황체의 재활성을 억제할 수 있다는 장점이 있다. 을지병원에서 발표한 2가지 연구에 의하면 첫 발표에서는 5명을 대상으로 한 연구에서 이전 주기에 경구 피임약으로 전처치한 경우와 하지 않은 경우에 모두 미세용량 GnRH agonist에 의한 혈중 progesterone의 상승은 나타나지 않았다.<sup>15</sup> 그러나 두 번째 연구에서는 경구 피임약으로 전처치한 경우는 5명 모두에서 투여 직전과 투여 5일째 progesterone의 혈중 농도는 1.1 ng/ml 이하로 유지하였으나 전처치를 하지 않은 경우는 5명 중 2명은 3일째 progesterone 농도가 1.73 및 2.37 ng/ml로 높은 농도를 나타내었고 이 2명의 경우 미세용량 GnRH agonist를 투여한 경우 7일째 혈중 progesterone이 6.03 및 6.31 ng/ml로 상승하여 황체의 재활성화가 나타남이 확인되었다.<sup>16</sup> 따라서, 미세용량의 GnRH agonist를 사용하는 경우 경구 피임약을 이용한 전처치는 꼭 필요하다고 할 수 있다.

또 다른 경구 피임약 전처치의 장점은 과배란 유도 초기에 과도한 LH의 분비를 억제할 수 있다는

것이다. 을지병원의 연구 결과 GnRH agonist 투여 후 혈중 FSH와 LH의 분비 양상을 보면 FSH의 경우는 경구 피임약으로 전처치를 한 경우와 그렇지 않은 경우 별 차이를 보이지 않았으나 LH의 경우는 경구 피임약으로 전처치를 한 경우 GnRH agonist에 의한 LH 분비가 감소되는 경향을 보였다. 이에 따라 경구 피임약으로 전처치 한 경우 GnRH agonist 투여 1, 2, 3일째 혈중 FSH/LH 비율은 (1.23, 0.71, 0.57)로서 5 µg의 triptorelin을 계속 투여했던 이전 연구와 별 차이를 보이지 않았으나 전처치를 하지 않은 경우 GnRH agonist 투여 1, 2, 3일째 혈중 FSH/LH 비율은 (0.62, 0.52, 0.36)으로 크게 감소하였다.<sup>16</sup> 이는 전처치 3주 동안 경구 피임약의 progestin에 의해 LH의 합성이 저하된 결과라고 추측된다. 이와 유사한 현상은 과거 일반적인 flare regimen을 사용한 유사한 연구에서 관찰된 바 있다.<sup>22</sup>

## 2) GnRH agonist의 투여 시작 시기, 기간, 용량

일반적으로 투여 시작은 경구 피임약의 복용을 중단하고 2, 3일째에 시작한다. 그러나 간혹 3일 이후에도 생리가 시작되지 않는 경우가 발생하는데 이 경우에도 초음파상 내막이 얇다면 생리와 무관하게 시작해도 별 문제가 없었다. 내막이 두꺼운 경우에는 혈중 estradiol과 progesterone을 측정하여 그 결과에 따라 투여시작 시기를 결정하는 것이 바람직하다.

일반적으로는 조기 황체자극호르몬 폭발을 억제하기 위하여 GnRH agonist를 hCG 투여시까지 계속 사용하지만 미리 중단할 경우 조기 황체자극호르몬 폭발이 실제로 증가하는지는 규명된 바 없다. 일반적으로는 일정량을 정하여 전체 과배란 유도 기간 중 계속 오전에 투여하고 오후에 FSH를 투여하는 방법을 적용하였다. 을지병원에서는 최근에는 2일 투여 후 하루 중단하고 증량하여 다시 2일 투여하는 방법으로 6회만 투여하는 방법을 사용하고 있다. 실제 배란 유도에 적용할 경우 GnRH agonist를 매일 투여하는 것이 바람직한 것인가는 의문이다. 그 이유는 난포기 초기에 매일 높은 LH가 분비되기 때문에 이로 인한 난포내 androgen의 상승이 우려되기 때문이다. 그러나 일반적으로 과도하게 높은 androgen이 난포의 퇴축 (atresia)을 유발한다고 알려져 있지만,<sup>23</sup> 다른 연구에 의하면 androgen이 FSH에 대한 반응을 증가시킨다는 결과도 있어,<sup>24</sup> 초기 난포기 LH 상승이 배란 유도에 얼마나 해로운지는 정설이 없는 상황이다. 현재까지는 난포기에 LH 농도가 너무 낮은 경우에도 임신율이 떨어지고 너무 높은 경우에도 임신율이 떨어진다는 보고가 있다.<sup>25,26</sup>

## 5. 자연주기 체외수정의 임상 성적

자연주기도 매우 예후가 나쁜 환자에 대하여는 분명히 좋은 선택 방법 중의 하나이다. 자연주기와 과배란 유도주기를 비교한 논문은 4편을 찾을 수 있는데 전향적 무작위 비교는 미세용량 GnRH agonist와 비교한 한편 뿐이다.<sup>22</sup> 이전의 3편에서 자연주기의 임신율은 18.8%, 9%, 2.1% 등으로 다양하게 나타났으며 과배란 유도군 보다 우수하다는 결과는 하나뿐이며 두 개의 연구에서는 차이가 없었다.<sup>27-29</sup> 전향적 연구에서는 임신율이 자연주기 14.9%, 미세용량 GnRH agonist 10.1%로 유의한 차이는 없었다.

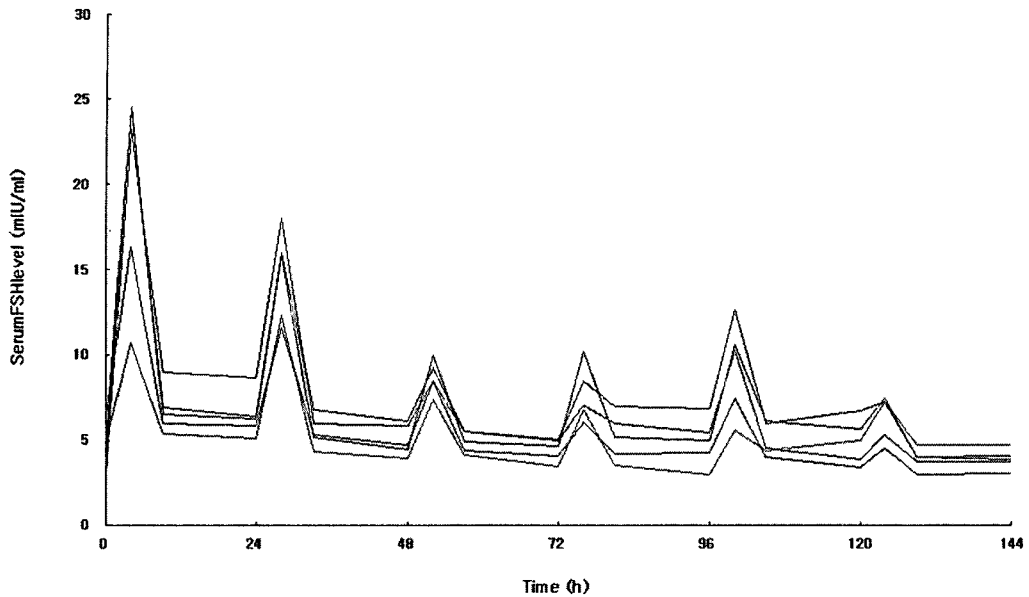


Figure 1. Time- course of serum FSH level when GnRH agonist was given without oral contraceptive pretreatment.

## 6. 결론과 향후 전망

2007년 초에 발표된 Cochrane review에 의하면 저반응군의 치료 방법을 전향적으로 head-to-head로 비교한 문헌은 모두 49개이지만 RCT의 조건을 만족하는 연구는 9개에 불과했다.<sup>30</sup> 이는 단일 기관에서 저반응군을 모으기 쉽지 않을 뿐 아니라 저반응군에 대한 분명한 정의가 없기에 inclusion criteria가 명확하지 않기 때문이다. 따라서 어느 방법이 우수하다는 결론을 내릴만한 결과가 축적되지 못했다.

미세용량 GnRH agonist를 사용하는 방법은 국내에서는 별로 사용되지 않은 것으로 알고 있는데 서구의 경우도 1990년대 후반에 그 사용이 급격히 증가했다가 최근에는 GnRH antagonist로 전환되고 있다는 느낌을 받게 된다. 그러나 어떤 연구도 GnRH antagonist가 미세용량 GnRH agonist에 비해 임상 성적이 우월하다고 규명하지 못했고 현재로서는 비슷한 성적을 보인다고 생각하는 것이 타당할 것이다.

개인적으로는 경미한 저반응군은 FSH 투여량을 늘이는 것으로 효과를 얻을 수 있고 그보다 심한 경우에는 미세용량 GnRH agonist나 GnRH antagonist가 사용될 수 있을 것이라고 생각된다. 미세용량 GnRH agonist를 사용해도 3개 이상의 난자를 얻을 수 없다면 자연주기를 생각하는 것이 바람직하다.

그러나 미세용량 GnRH agonist는 곧 사라질 방법이 될지도 모른다. 이 방법의 이론적 장점이 과배란 유도 초기에 매우 높은 FSH 농도를 얻을 수 있다는 것이지만 만약 long-acting FSH 제제가 시장에 나온다면 이러한 장점을 더욱 강화시킨 데에다 불필요한 LH 증가를 막을 수 있는 제제이므로 미세용량 GnRH agonist를 사용할 이유가 없어지기 때문이다.

## 참 고 문 헌

1. Ubaldi FM, Rienzi L, Ferrero S, Baroni E, Sapienza F, Cobellis L, Greco E. Management of poor responders in IVF. *Reprod Biomed Online* 2005; 10: 235-46.
2. Padilla SL, Dugan K, Maruschak V, Shalika S, Smith RD. Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders. *Fertil Steril* 1996; 65: 796-9.
3. Brzyski RG, Muasher SJ, Droesch K, Simonetti S, Jones GS, Rosenwaks Z. Follicular atresia associated with concurrent initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist and follicle-stimulating hormone for oocyte recruitment. *Fertil Steril* 1988; 50: 917-21.
4. Karande V, Morris R, Rinehart J, Miller C, Rao R, Gleicher N. Limited success using the "flare" protocol in poor responders in cycles with low basal follicle-stimulating hormone levels during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67: 900-3.
5. Gelety TJ, Pearlstone AC, Surrey ES. Short-term endocrine response to gonadotropin-releasing hormone agonist initiated in the early follicular, midluteal, or late luteal phase in normally cycling women. *Fertil Steril* 1995; 64: 1074-80.
6. Lindheim SR, Barad DH, Witt B, Ditkoff E, Sauer MV. Short-term gonadotropin suppression with oral contraceptives benefits poor responders prior to controlled ovarian hyperstimulation. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 745-7.
7. Karande VC. Managing and predicting low response to standard in vitro fertilization therapy: a review of the options. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 257-72.
8. 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: 880-5.
9. 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: 93-7.
10. 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: 419-24.
11. Hugues JN, Cedrin Durnerin IC. Revisiting gonadotrophin-releasing hormone agonist protocols and management of poor ovarian responses to gonadotrophins. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 83-101.
12. Sakakibara H, Taga M, Ikeda M, Kurogi K, Minaguchi H. Continuous stimulation of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors by GnRH agonist decreases pituitary GnRH receptor messenger ribonucleic acid concentration in immature female rats. *Endocr J* 1996; 43: 115-8.
13. Navot D, Rosenwaks Z, Anderson F, Hodgen GD. Gonadotropin-releasing hormone agonist-induced ovarian hyperstimulation: low-dose side effects in women and monkeys. *Fertil Steril* 1991; 55: 1069-75.
14. Deaton JL, Bauguess P, Huffman CS, Miller KA. Pituitary response to early follicular-phase minidose

- gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) therapy: evidence for a second flare. *J Assist Reprod Genet* 1996; 13: 390-4.
15. Park WI, Kim SS, Chung HR, Shin SY, Lee JY. Early and late hormonal responses to the microdose gonadotropin-releasing hormone agonist in normal menstruating women. *Fertil Steril* 2004; 81: 1067-72.
  16. 김수경, 김효정, 이진용, 홍서유, 신정환, 박철홍, 박은주, 서용수, 박원일. GnRH agonist의 점진적 증량에 따른 내분비학적 변화. *대한산부회지* 2006; 49: 2347-55.
  17. Leondires MP, Escalpes M, Segars JH, Scott RT Jr, Miller BT. Microdose follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) compared with luteal phase GnRH-a for ovarian stimulation at in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1999; 72: 1018-23.
  18. Copperman AB. Antagonists in poor-responder patients. *Fertil Steril* 2003; 80 Suppl 1: S16-24.
  19. Akman MA, Erden HF, Tosun SB, Bayazit N, Aksoy E, Bahceci M. 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.
  20. Demiroglu A, Girgin B, Grugan T. Comparison of microdose flare-up and antagonist multiple dose protocols in poor responder patients. *Fertil Steril* 2005; 84 suppl: 325.
  21. 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: 1568-71.
  22. Cedrin-Durnerin I, Bulwa S, Herve F, Martin-Pont B, Uzan M, Hugues JN. The hormonal flare-up following gonadotrophin-releasing hormone agonist administration is influenced by a progestogen pretreatment. *Hum Reprod* 1996; 11: 1859-63.
  23. San Roman GA, Surrey ES, Judd HL, Kerin JF. A prospective randomized comparison of luteal phase versus concurrent follicular phase initiation of gonadotropin-releasing hormone agonist for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1992; 58: 744-9.
  24. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and follicle-stimulating hormone interactions in primate ovarian follicle development. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2951-6.
  25. Kolibianakis EM, Albano C, Kahn J, Camus M, Tournaye H, Van Steirteghem AC, et al. Exposure to high levels of luteinizing hormone and estradiol in the early follicular phase of gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles is associated with a reduced chance of pregnancy. *Fertil Steril* 2003; 79: 873-80.
  26. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Andersen CY. Ovarian response and pregnancy outcome related to mid-follicular LH levels in women undergoing assisted reproduction with GnRH agonist down-regulation and recombinant FSH stimulation. *Hum Reprod* 2002; 17: 2016-21.
  27. Bassil S, Godin PA, Donnez J. Outcome of IVF through natural cycles in poor responders. *Hum Reprod* 1999; 14: 1262-5.
  28. Feldman B, Seidman DS, Levron J, Bider D, Shulman A, Shine S, Dor J. IVF following natural cycles in poor responders. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15: 328-34.
  29. Bar-Hava I, Ferber A, Ashkenazi J, Dicker D, Ben-Rafael Z, Orvieto R. Natural cycle IVF in women aged over 44 years. *Gynecol Endocrinol* 2000; 14: 248-52.



30. 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; issue 1: CD004379.