

저 반응군의 체외수정시술을 위한 과배란유도에 있어 GnRH Antagonist 요법과 GnRH Agonist Flare Up 요법의 효용성에 관한 연구

관동대학교 의과대학 제일병원 산부인과

안영선 · 연명진 · 조연진 · 김민지 · 강인수 · 궁미경 · 김진영
양광문 · 박찬우 · 김혜옥 · 차선화 · 송인옥

GnRH Antagonist Versus Agonist Flare-up Protocol in Ovarian Stimulation of Poor Responder Patients

Young Sun Ahn, Myung Jin Yeun, Yun Jin Cho, Min Ji Kim, Inn Soo Kang, Mi Kyoung Koong,
Jin Yeong Kim, Kwang Moon Yang, Chan Woo Park, Hye Ok Kim, Sun Hwa Cha, In Ok Song

*Department of Obstetrics & Gynecology, Cheil General Hospital and Women's Healthcare Center,
Kwandong University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Objective: The aim of this study was to compare GnRH antagonist and agonist flare-up treatment in the management of poor responder patients.

Methods: One hundred forty-four patients from Jan. 1, 2002 to Aug. 31, 2005 undergoing IVF/ICSI treatment who responded poorly to the previous cycle (No. of oocyte retrieved \leq 5) and had high early follicular phase follicle stimulating hormone (FSH $>$ 12 mIU/ml) were selected. Seventy-five patients received agonist flare-up protocol and 71 patients received antagonist protocol. We analyzed the number of oocytes retrieved, number of good embryos (GI, GI-1), total dose of hMG administered, implantation rate, cycle cancellation rate, pregnancy rate, live birth rate.

Results: The cancellation rate was high in antagonist protocol (53.5% vs. 30.1%). The number of oocyte retrieved, the number of good embryos were high in agonist flare-up group. There was no statistical difference between GnRH agonist flare up protocol and GnRH antagonist protocol in implantation rate (14.5%, 10.1%), clinical pregnancy rate per transfer (29.4%, 21.2%) and live birth rate per transfer (21.6%, 18.2%). Although the result was not statistically significant, GnRH agonist flare up group showed a nearly doubled pregnancy rate and live birth rate per initial cycle than GnRH antagonist group.

Conclusions: The agonist flare-up protocol appears to be slightly more effective than the GnRH antagonist protocol in implantation rate, pregnancy rate, live birth rate but shows statistically no significance. Agonist flare-up protocol improved the ovarian response in poor responders. However, based of the result of the study, we can expect improved ovarian response in poor responders by GnRH agonist flare up protocol.

[Korean. J. Reprod. Med. 2007; 34(2): 125-131.]

Key Words: GnRH antagonist, GnRH agonist flare up, Poor responder patients

불임 환자에서 체외수정시술 시 성공적인 임신

결과를 위해서 다수의 난자획득을 목표로 하며 이를 위해 과배란유도 시 적절한 난소 반응을 필요로 한다. 과배란유도 시 난소 반응은 고 반응군 (high responder), 정상 반응군 (normal responder), 저 반응

주관책임자: 송인옥, 우) 100-380 서울특별시 중구 목정동 1-19,
제일병원 산부인과
Tel: (02) 2000-7549, e-mail: ysahn2003@naver.com

군 (low responder)으로 구분할 수 있으며 난소 반응이 저하된 저 반응군 환자의 경우 난소 예비력 (ovarian reserve)의 감소와 관련이 있는 것으로 추정되며¹ 체외수정시술 환자의 과배란유도 시 9~24%에서 저반응을 나타내는 것으로 보고된 바 있으나² 결혼 연령이 늦어지고 고령 임신이 증가하는 사회적 추세에 맞춰 저 반응군 환자는 증가 추세에 있다 하겠다.

과배란유도 시 저 반응군 환자의 경우 투여하는 성선자극 호르몬제의 용량이 증가하고 과배란유도 기간이 연장되며 시술 주기의 취소율이 증가하는 등 많은 어려움이 있는 실정이다. 이를 극복하기 위해 고 용량의 성선자극 호르몬 투여법,³ GnRH agonist 중지 요법,⁴ growth hormone의 보조적 사용,⁵ aspirin의 보조적 사용⁶ 등 다양한 방법들이 제시되고 있으며, GnRH agonist (GnRH-a)를 사용한 과배란유도 시 flare up 요법을 사용하여 착상율과 임신율의 향상을 보고하였으며,^{7,8} 최근에는 GnRH antagonist가 개발되어 과배란유도에 이용되면서 저 반응군 환자들에서도 사용되고 있다.

GnRH antagonist를 사용한 과배란유도 시 GnRH agonist를 이용한 장기 요법과 달리 초기 난포기에 난포의 성장억제 없이 난포자극이 이루어 질 수 있기 때문에 저 반응군 환자에서 좀 더 많은 수의 난포와 난자 채취를 기대할 수 있다. GnRH antagonist의 이러한 장점을 이용하여 Sozos 등⁹은 저 반응군을 대상으로 GnRH agonist flare up 요법과 비교한 연구를 하였다. 그 결과 GnRH agonist flare up 요법군 보다 GnRH antagonist 요법군에서 난소 반응은 두 군간에 큰 차이는 없으나 임신율이나 착상율이 높은 경향을 보였다고 하였다. Akman 등¹⁰의 연구에서는 두 방법간에 착상율, 임신율 등에서는 유사한 결과를 보였으나, 채취된 난자의 개수는 GnRH agonist flare-up 요법군에서 다소 더 많았던 것으로 나타나서 Sozos 등⁹의 연구와 다른 결과를 얻었다. 박 등¹¹이 37세 이상의 저 반응이 예상되는 대상군에서 long GnRH agonist 요법과 GnRH agonist flare up 요법, GnRH antagonist 요법의 세 군간의 비교

연구에서, 난소 반응은 long GnRH agonist 요법에서 가장 높았고 GnRH antagonist 요법군에서 가장 낮은 양상을 보였고, 임신율과 출산율이 long GnRH agonist 요법에서 좋은 결과를 보였으며, 나머지 두 군간에는 차이가 없음을 보고하는 등 저자마다 다른 결과를 보여 아직 난소기능이 저하된 환자에 있어 GnRH agonist 사용과 비교하여 GnRH antagonist의 사용이 도움이 될지 연구가 필요한 실정이다.

따라서 저자들은 초기 뇌하수체의 억제 없이 난소 반응이 저하된 그룹에서 좋은 효과를 보일 것으로 생각되고, 저자들에 연구에 따라 다른 결과를 보이는, GnRH agonist flare up 요법과 GnRH antagonist 요법의 비교를 통해 최적의 난소 과자극 방법을 찾고자 하였다.

또한 저 반응군을 예측하고 정의하는 방법이 저자마다 달라, 저 반응군의 대상 선정에 기저 FSH 농도가 낮은 그룹으로 하거나, 최고 E₂ 농도가 낮은 경우, 고령의 나이, 혹은 이전 주기 성선자극 호르몬 사용 용량 등으로 하였을 경우, 이는 적용 범위가 넓어 반응이 나쁘지 않은 대상이 상당수 포함될 수 있는 가능성이 높다고 생각된다. 따라서 본 저자들은 기저 FSH 농도가 12 mIU/ml 이상이고, 이전의 체외수정시술 주기에서 5개 이하의 난자가 채취된 대상을 선정하여 난소 반응의 저하가 뚜렷한 군을 대상으로 연구를 진행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

2002년 1월부터 2005년 8월까지 본원에서 체외수정시술을 받은 환자 가운데 체외시술 주기에서 난자 채취가 5개 이하이고 기저난포자극 호르몬 수치가 12 IU/ml 이상인 144명의 환자를 대상으로 하였다. 이 가운데 73명의 환자는 GnRH-a flare up 요법을 사용하였고 71명은 GnRH antagonist 다회 투여 요법을 사용하였다.

2. 연구방법

1) 과배란유도

두 그룹(군) 모두 생리주기 2~3일에 방문하여 질식 초음파상 난소낭종을 포함한 골반 내 이상이 유무를 확인 후 환자의 나이와 이전 주기의 반응을 고려해 성선자극 호르몬의 용량을 결정하였다.

GnRH-a flare up 요법은 월경주기 2~3일부터 Buserelin acetate (Superfact®, Hoechst, Germany)를 하루 0.5 mg씩 피하주사 하였으며, GnRH antagonist 다회 투여 요법은 우성 난포의 직경이 14 mm 이상이거나 혈중 E₂ 농도가 150 pg/ml 이상인 날부터 Cetorelix acetate (Cetrotide®, Serono, Switzerland)를 하루 0.25 mg씩 hCG 투여일까지 피하주사 하였다.

성선자극 호르몬의 용량은 각각의 난포의 성장 및 혈중 E₂ 농도에 따라 조절하였으며, 초음파 검사상 우성 난포의 직경이 18 mm 이상인 경우 hCG (Pregnyl®, Organon, Netherlands) 10,000 IU를 근주하였다. hCG 투여 후, 36시간 후에 질식 초음파 유도 하에 난자 채취를 시행하였다.

난자 채취 후 2~5일 후에 복부 초음파 유도 하에 배아이식을 시행하였으며, 배아이식 후 황체기 보안을 위해 progesterone in oil (Progest®, 삼일제약)을 임신 검사 시까지 하루 50 mg씩 근주하였고, 임신 결과 양성으로 판정된 경우에는 임신 7~8주 까지 근주하였다.

2) 임신 결과의 판정

임신의 확인은 난자 채취 후 12일째 혈중 hCG 농도가 3 mIU/mL 이상이고, 배아이식 후 2~3주에 질식 초음파상에서 임신낭이 확인된 경우에 임상적 임신 (clinical pregnancy)으로 정의하였다.

3) 통계분석

각각의 결과는 평균 ± 표준편차로 표기하였고, SPSS version 12를 이용하여 통계학적 평균값의 비교는 Student's t-test, 분율의 비교는 χ^2 test를 시행하였고, p value < 0.05를 통계학적으로 유의하다고 판정하였다.

Table 1. Demographic characteristics of poor responders

	Poor responder (n=144)
Patients' age (year)	37.8±4.4
Basal FSH (IU/l)	17.2±4.3
No. of retrieved oocytes	2.48±1.18
Embryo transfer cancellation rate / Attempt cycle (%)	42.4 (61/144)

Values are expressed as mean ± SD or percentage (number)

결 과

2003년 1월부터 2005년 8월까지 체외수정시술의 과배란유도 시 저반응을 보인 환자들 가운데 다음 번 체외수정시술 시 GnRH-a flare up 요법을 사용한 73명과 GnRH antagonist 다회 투여법을 사용한 71명의 주기를 비교하였다.

GnRH-a flare up군과 GnRH antagonist군의 이전 주기에서 채취된 평균 난자 수는 2.8개와 2.1개였고, FSH 수치는 16.6 mIU/mL과 17.8 mIU/mL로 두 군간 유의한 차이가 없었으며, 환자의 평균 나이 (37.4세 대 38.1세)와 주기 취소율 (42.5% 대 42.3%)도 두 군간 유의한 차이가 없었다.

이번 과배란유도 시 두 군에서 각각 28주기와 38주기가 취소되어 30.1%와 53.5%의 주기의 취소율을 보였으며, GnRH antagonist 주기에서 유의하게 높게 나타났다. 채취된 난자 수는 4.2개와 2.2개로 GnRH-a flare up 주기에서 유의하게 많은 난자가 채취되었으며, hCG 투여 당시 혈중 E₂ 농도는 1044.5 pg/ml와 509.0 pg/ml로 GnRH-a flare up 주기에서 유의하게 높았다. 이식한 배아는 평균 2.4개와 2.1개로 두 군간 차이가 없었으나 이식한 배아 가운데 양질의 배아는 GnRH-a flare up 주기에서 유의하게 많았다 (Table 2).

GnRH-a flare up군과 GnRH antagonist군의 임신 결과에서 시작 주기당 임신율은 20.6%와 9.9%, 출

Table 2. COH-IVF Outcomes between GnRH-a flare up and GnRH antagonist cycles

	Agonist flare-up (n=73)	Antagonist (n=71)	p-value
Patients' age (year)	37.4±4.7	38.1±4.1	NS
Basal FSH (IU/l)	16.6±3.9	17.8±5.5	NS
Total Dose of Gonadotropin (IU)	3700.4±133.4	2657.8±162.5	*
COH duration (days)	10.5±1.8	9.2±2.5	*
No. of retrieved oocytes	4.2±2.6	2.2±1.9	*
E ₂ on hCG administration (pg/ml)	1044.5±744.5	509.0±354.1	*
No. of transferred embryo	2.4±1.1	2.1±1.2	NS
No. of Good embryo per transfer	0.6±0.7	0.3±0.6	NS
Cycle cancellation rate (%)	30.1 (22/73)	53.5 (38/71)	*
Cycle No. of ET cancellation	11	31	*

Values are expressed as mean ± SD or percentage (number)

NS; not significant, *, p<0.05

Table 3. Pregnancy Outcomes between GnRH-a flare up and GnRH antagonist cycles

	Agonist flare-up (n=73)	Antagonist (n=71)	p-value
CPR / initiated cycles (%)	20.6 (15/ 73)	9.9 (7/71)	NS
CPR / embryo transfer (%)	29.4 (15/ 51)	21.2 (7/33)	NS
Implantation rate (%)	14.5 (18/124)	10.1 (7/69)	NS
LBR / initiated cycles (%)	15.1 (11/ 73)	8.5 (6/71)	NS
LBR / embryo transfer (%)	21.6 (11/ 51)	18.2 (6/33)	NS

CPR: clinical pregnancy rate, LBR; live birth rate

생률은 15.1%과 8.5%로 GnRH-a flare up 주기에서 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 취소된 주기를 제외하고 보았을 때, 배아이식 주기당 임신율은 29.4%와 21.2%, 출생률은 21.6%와 18.2%이었으며, 착상율은 14.5% 대 10.1%로 GnRH-a flare up 주기에서 높은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다 (Table 3).

고 찰

최근 늦은 임신 시도나 자궁내막증 등의 난소기

능 저하 환자의 체외수정이 증가함에 따라 저 반응군의 문제는 점차 증가되고 있다. 난소 저 반응군은 일반적으로 기저 FSH가 증가되어 있고, 이전 난소 과자극 주기에서 난소 반응의 저하가 있었던 경우, 난소 과자극시 높은 용량의 성선자극 호르몬의 사용이 필요한 경우, 적절한 자극에도 불구하고 혈중 최고 E₂ 수치가 낮은 경우 등으로 정의되고 있다. 하지만 아직까지 저 반응군의 정의에 대해 뚜렷한 일치점이 없으며, 저 반응군을 치료하기 위한 여러 방법들도 사용되고 있으나 명확한 방법은 없는 실정이다.

난소기능이 저하된 환자에 있어 체외수정기술에서 가장 널리 쓰이는 방법은 성선자극 호르몬의 사용량을 늘리는 것으로, Crosignani 등¹²의 연구에서 난소 과자극시 고농도의 성선자극 호르몬 (300 IU/d)으로 난소기능 저하가 있는 환자에서 난포의 성장이 증가했다고 하였다. Long GnRH agonist 요법에서 뇌하수체 (pituitary)의 억제로 인한 난소기능 저하 환자의 난소 반응 억제를 막기 위해 GnRH agonist를 이전 황체기까지 쓰고 중단하는 방법을 사용하기도 하였는데, Garcia-Velasco 등¹³은 이 방법으로 난소기능 저하 환자의 체외수정기술에서 지속적인 long GnRH agonist 요법과 임신율 등에 차이가 없었다고 하였다. 그 외에 난소 과자극 방법으로 GnRH agonist flare up 요법과 비교적 최근에 GnRH antagonist 요법이 도입되어 저 반응군에서의 사용이 시도되어 왔다.

GnRH antagonist 요법과 GnRH agonist flare up 요법을 비교한 연구에서, Akman 등¹⁰은 두 그룹간에 착상율과 임신율에 통계학적 차이가 없으나 난자 채취 개수가 GnRH agonist flare up 요법군에서 많았음을 보고한 바 있고, 반대로 Sozos 등⁹은 GnRH antagonist 요법에서 채취된 난자 개수는 큰 차이가 없으나 임신율과 착상율이 높았다고 보고하였다. 따라서 본 연구에서 저자들은 GnRH agonist flare up 요법과 GnRH antagonist 요법간에 효용성을 비교하고자 하였고, 박 등¹¹의 지적과 같이 나이만으로 저 반응 예상군을 정하였을 경우, 정상 반응군이 많이 포함될 가능성이 있어, 저 반응군의 대상을 기저 FSH 농도가 12 이상이고, 이전의 체외수정기술 주기에서 난자 채취가 5개 이하인 환자군으로 선정하여 정상 반응군을 제외하였다.

본 연구에서는 GnRH agonist flare-up 요법과 GnRH antagonist 요법간에 주기 취소율이 30.1%와 53.5%로 나타났다. 두 가지 요법 모두 초기 난포기에 난포의 성장에 억제가 없이 난포자극이 이루어지는 특성이 있어, 난소기능이 저하된 환자의 난소 반응을 최대화 시킬 수 있어 난소 반응 저하로 인한 주기 취소율이 감소한 것으로 생각되나, 저 반

응군의 특성상 비교적 높은 주기 취소율을 나타냈으며, GnRH antagonist 요법에서 주기 취소율이 높게 나타났다. 이는 Mohamed 등¹⁴이 발표한 바와 같은 결과로 GnRH agonist flare up 요법 77주기, GnRH antagonist 57주기를 비교한 연구에서 주기 취소율은 5.2%와 17.5%라고 하였고, 본원에서의 수치가 상당히 높은 것은 Mohamed 등은 난소 저 반응군을 이전 주기 long GnRH agonist 주기에서 적절한 자극 후에 17 mm 이상의 난포가 3개 이하인 경우로 광범위하게 잡았기 때문에, 이번 연구에 비해 난소 반응이 좋은 그룹을 대상으로 하였고, 적은 난자 숫자로 인한 수정 실패나 수정란의 발생 실패가 제외되었기 때문으로 생각된다.

난자 채취 개수는 GnRH agonist flare-up 요법과 GnRH antagonist 요법에서 4.18개와 2.16개로 나타났으며, 특히 GnRH agonist flare-up 요법에서 더 많은 양상을 보였는데 이는 GnRH agonist의 성선자극 호르몬에의 flare-up 효과로 인해 초기 난포 수집 효과가 컸기 때문이다. 이는 또한 주기의 취소율과도 연관될 수 있는데, GnRH antagonist 그룹에서 적은 개수의 난자가 채취되어, 주기 취소율을 올리는 역할을 하였을 것으로 생각된다. 본 연구에서 GnRH agonist flare-up 요법과 GnRH antagonist 요법에서 이식 주기당 임신율 (29.4%, 21.2%), 이식 주기당 출산율 (21.6%, 18.1%)로 비교적 비슷한 경향을 보이고 있으나, 주기 취소율이 GnRH antagonist 요법에서 높은 관계로, 시작 주기당 임신율 (20.6%, 9.9%), 시작 주기당 출산율 (15.1%, 8.5%)은 통계학적으로 의의는 없으나 GnRH agonist flare up group에서 높은 경향을 보였다. 이는 GnRH antagonist를 사용할 경우 특히 저 반응군에서 효과적이라는 보고와 조금 다른 결과로,^{9,15} Malmusi 등이 저 반응군에서 GnRH agonist flare-up 요법이 GnRH antagonist 요법에 비해 임신율이나 수정율에 통계학적 차이는 없으나, 높은 임신율의 경향을 보인다¹⁶는 결과와 일치하는 것이다.

저자들의 연구는 저 반응군의 대상 선정에서 serum FSH가 12 이상으로 난소기능 저하가 의심되

는 환자 중, 이전 주기에서 난자 채취가 5개 미만인 환자를 대상으로 하여 정상군이 선정되는 것을 막았으나, 후향적인 연구로 이전 주기의 난소 과자극 방법이 일치하지 않아 이전 주기의 균일성이 떨어질 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고 다른 연구에 비해 비교적 많은 수의 환자를 대상으로 하였고, 환자의 나이나 이전 주기의 취소율이 통계학적으로 차이를 보이지 않아, 이전 주기의 난소 과자극 방법의 차이에 따른 결과의 차이는 크지 않을 것으로 사료된다. 따라서 전향적 연구로, 이전 주기의 난소 과자극 방법에서 일치하며, 정상 반응군이 포함되지 않는 저 반응군을 잘 선별하여, GnRH agonist flare up 요법과 GnRH antagonist 요법간에 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들의 연구 결과로 미루어 볼 때 GnRH antagonist 요법이 저 반응군의 초기 난소기의 억제없이 시작할 수 있어 장점이 있으나, GnRH agonist flare-up 요법에서와 같은 flare-up 효과까지는 기대할 수 없기에 난자 채취수에서 큰 차이를 나타냈다. 또한 GnRH agonist flare-up 요법에서 좀더 많은 난자 채취수로 인해 주기 취소율이 낮아져, 통계학적인 의의는 없으나, 시작 주기당 임신율과 시작 주기당 출산율에서 높은 경향을 보인 것으로 생각된다. 따라서 저 반응군의 체외수정시술 주기에서 GnRH agonist flare-up 요법의 선택이 주기의 취소율을 낮추고 좀더 많은 수의 난자를 얻을 가능성이 높을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohi J, Simon C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal FSH levels using 3-D ultrasound. *Fertil Sterile* 1998; 70: 671-5.
- Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 521-7.
- Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JCM, Evers JLH. High-dose human menopausal gonadotrophin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilisation outcome. *Fertil Steril* 1996; 65: 961-5.
- Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martinez-Salazar FJ, Land-azabal A, Remohi J, et al. high doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Human Reprod* 2000; 15: 2292-6.
- Howles CM, Loumaye E, Germond M, Yates R, Brinsden P, Healy D, et al. Does growth hormone-releasing factor assist follicular development in poor responder patients undergoing ovarian stimulation for in-vitro fertilization? *Hum Reprod* 1999; 14: 1939-43.
- Lok IH, Yip SK, Cheung LP, Leung PHY, Haines CJ. Adjuvant low-dose aspirin therapy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2004; 81: 556-61.
- Surrey ES, Bower J, Hill DM. 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.
- Schoolcraft W, Schlenker T, Gee M, Stevens J, Wagley L. Improved controlled ovarian hyperstimulation in poor responders in vitro fertilization patients with a microdose follicle stimulating hormone flare, growth hormone protocols. *Fertil Steril* 1997; 67: 93-7.
- Sozos JF, Neri L, Shelley SE, Aby L, Arye H, Alex S. GnRH antagonist versus GnRH agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF. *J assist Reprod Genet* 2003; 20: 455-60.
- Akman M, Erden H, Tosun S, Bayazit N, Akosy E, Bahceci M. Addition of GnRH antagonist in cycles of poor responders undergoing IVF. *Hum Reprod* 2000; 15: 2145-7.
- 박찬우, 차선화, 김해숙, 김혜옥, 양광문, 김진영 등. 37세 이상의 환자에서 체외수정시술 시 GnRH agonist 주기와 GnRH antagonist 주기의 비교 연구. *대한불임학회지* 2005; 32: 261-8.
- Crosignani PG, Ragni G, Lombroso GC, Scarduelli C, de Lauretis L, Caccamo A, et al. IVF: induction of ovulation in poor responders. *J Steroid Biochem* 1989; 32: 171-3.
- Garcia-Velasco JA, Isaza V, Requena A, Martinez-Salazar FJ, Landazabal A, Remohi J, et al. High doses of gonadotropins combined with stop versus non-stop protocol of GnRH

- analogue administration in low responder IVF patients: a prospective, randomized, controlled trial. *Hum Reprod* 2000; 15: 2292-6.
14. Kamel A, Mohamed, W.A.R. Davies, Julian Allsopp, Hany, Lashen. Agonist "flare-up" versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 2005; 83: 331-5.
15. Stanley GP, Judith LB, Milton WM, John KT, Heather G, Renee M. Effect of GnRH antagonist on cancellation rates in IVF cycles. *Fertil Steril* 2003; 80: S182.
16. Malmusi S, La Marca A, Giulini S, Xella S, Tagliasacchi D, Marsella T, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone antagonist and GnRH agonist flare-up regimen in poor responders undergoing ovarian stimulation. *Fertil Steril* 2005; 84: 402-6.

= 국문초록 =

목적: 난소 반응이 저하된 환자에서 GnRH agonist flare up protocol과 GnRH antagonist protocol의 효용성을 비교하고자 하였다.

연구방법: 2003년 1월부터 2005년 8월까지 체외수정시술을 받은 환자들 가운데 이전의 체외수정시술 주기에서 5개 이하의 난자가 채취되고 기저 FSH 농도가 12 mIU/ml 이상인 총 144명 가운데 73명은 GnRH agonist flare up 요법을 사용하였고 71명은 GnRH antagonist 요법을 사용하였다. 양군간에 주기의 취소율, 채취된 난자수, 양질의 수정란의 수, 착상율, 임신율, 출산율을 비교하였다.

결과: 각 군간에 나이는 평균 37.4세와 38.1세로 antagonist group에서 높았으나 통계학적 유의성은 없었다. 그 외에 기저 FSH 농도와 이전 주기의 취소율도 통계학적 유의성은 없었다. GnRH agonist flare up 주기와 GnRH antagonist 주기에서 취소율은 각각 30.1%, 53.5%로 GnRH antagonist protocol에서 유의 있게 높게 나타났다. 채취된 난자수도 각각 4.18개와 2.16개로 차이를 보였으며 난소 과자극 기간은 각각 10.5일과 9.2일로 antagonist protocol에서 약간 낮은 모습을 보였다. 최고 혈중 E₂의 농도와 good embryo 개수도 GnRH agonist flare up 요법에서 유의 있게 높게 나타났다. 각 군에서의 착상율, 이식 주기당 임신율, 이식 주기당 출생율은 GnRH agonist flare up 요법에서 약간 높은 경향을 보이는 하였으나 통계학적인 유의성은 없었다.

결론: 두 군간의 비교에서 GnRH agonist flare up 요법이 시작 주기당 임신율, 출산율에서 높은 경향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다. 하지만 난소기능이 저하된 환자에서 난자의 채취 개수는 GnRH agonist flare up 요법이 GnRH antagonist를 사용한 주기보다 유의있게 높게 나타났다. 이러한 연구 결과로 볼 때 저 반응군에 있어서 GnRH agonist flare up 요법이 저 반응군에 있어 향상된 난소 반응을 기대할 가능성이 높을 것으로 생각된다.

중심단어: GnRH agonist flare up, GnRH antagonist, 저 반응군
