

체외수정시술을 위한 과배란유도시 Nafarelin 과 Triptorelin 사용에 따른 임상성적의 비교

울산대학교 의과대학 산부인과학교실
김낙연 · 김정훈 · 강병문 · 장윤석 · 목정은

= Abstract =

Comparison of Clinical Outcome between Nafarelin and Triptorelin in Controlled Ovarian Hyperstimulation for In Vitro Fertilization: A Randomized Clinical Trial

Nak-Yon Kim, M.D., Chung-Hoon Kim, M.D., Byung-Moon Kang, M.D.,
Yoon-Seok Chang, M.D., Jung-Eun Mok, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Gonadotropin-releasing hormone agonists(GnRH-a) vary in structure and route of administration. We performed this study to compare patient response to intranasal nafarelin acetate versus subcutaneous triptorelin as adjuncts to ovulation induction for in vitro fertilization(IVF). From October 1995 to May 1996, sixty-four patients with tubal factor infertility entering their 79 cycles of IVF were randomized to receive either intranasal nafarelin acetate(Group I, 38 cycles) or subcutaneous triptorelin(Group II, 41 cycles). Controlled ovarian hyperstimulation(COH) using luteal long protocol of GnRH-a was used in all patients. Patient characteristics in the two groups did not differ significantly, nor did sperm parameters or endocrine profiles. There was no significant difference in ovarian response as indicated by duration of GnRH-a administration before ovarian stimulation, number of ampules of gonadotropin used and duration of gonadotropin administration in ovarian stimulation, and serum E₂ level and number of follicles(≥ 14 mm) on the day of hCG administration between the two groups. There were no significant differences in clinical results of oocyte and embryo obtained such as number of oocytes retrieved, oocytes fertilized, embryos cleaved, embryos frozen, and embryos transferred between the two groups. There were also no significant differences between group I and group II in clinical pregnancy rate(31.6% versus 34.1%) and abortion rate per clinical pregnancy(8.3% versus 14.3%).

This study suggests that intranasal nafarelin acetate as well as subcutaneous triptorelin can be used successfully in ovulation induction using luteal long protocol of GnRH-a.

Key Words : In vitro fertilization(IVF), Gonadotropin-releasing hormone agonist(GnRH-a), Luteal long protocol, Nafarelin acetate, Triptorelin

I. 서 론

현재 체외수정시술을 위한 과배란유도시 가장 보편적으로 사용되는 방법은 성선자극호르몬 유리호르몬(Gonadotropin-releasing hormone agonist; GnRH-a)과 외인성 성선자극호르몬을 병행하여 투여하는 방법이다. GnRH-a는 조기 LH surge의 빈도를 저하시키며 채취된 난자의 평균갯수를 증가시켜 임신율을 증가시키는 것으로 알려져 있다¹⁻³⁾. GnRH-a는 현재까지 여러종류가 개발되어 있으며 약제에 따라 투여경로도 다양하다. 뇌하수체-난소축의 장기간 억제에 필요한 경우에는 한달에 한번 근육주사하는 depot제제가 유용하다. 이 경우 비교적 일정한 혈중농도를 유지함으로써 원하는 효과를 얻을 수 있으며 매일 투여해야 하는 번거로움을 피할 수 있는 장점이 있다. 그러나 단기간의 억제가 필요한 경우이거나 배란유도에서와 같이 시일이 경과함에 따라 용량을 변화시킬 필요가 있는 경우에는 매일 일정량을 투여해야 한다. 이러한 경우 매일 일정량을 피하주사함으로써 원하는 효과를 얻을 수 있으나 근육주사를 해야하는 외인성 성선자극호르몬이 함께 투여되기 시작하면 피하주사와 근육주사를 이중으로 사용해야하는 불편함이 있다. 이러한 점에서 비강내 분무하는 GnRH-a제제가 손쉽고, 비관혈적인 투여 방법으로 유용할 수 있다. 또한 매일 단위로 용량을 변화시킬 수 있으며 과배란유도주기에 사용되는 주사 횟수를 상당히 감소시킬 수 있어서 환자의 입장에서 편리한 장점이 있다.

현재까지 GnRH-a에 관한 연구는 많이 보고되어 왔는데 과배란유도에 있어서 GnRH-a를 사용한 군과 사용하지 않은 군의 비교연구⁴⁻⁵⁾, 또는 GnRH-a를 사용하되 사용법에 있어서 뇌하수체 억제 효과를 이용하는 방법(suppression regimen)과 초기의 급격한 성선자극호르몬의 분비증가를 이용하는 방법(flare regimen)간의 비교연구 등이 대부분이었다⁶⁻⁸⁾.

따라서 투여경로가 서로 다른 GnRH-a제제가 동일한 GnRH-a 사용법으로 투여된 경우의 임상성적에 대한 비교연구는 거의 이루어지지 않은 실정이다.

이에 본 저자들은 비강내 분무하는 GnRH-a제제인 nafarelin acetate와 피하주사하는 GnRH-a제제인 triptorelin을 동일한 황체기 장기투여법으로 사용하여 체외수정시술을 시행하였을 경우 임상성적에 차이가 있는지를 알아보기 위하여 본 연구를 시행하였다.

II. 연구방법 및 대상

1995년 10월부터 1996년 5월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉을 방문한 환자들 중 난관인자로 인한 불임으로 체외수정시술을 위한 과배란유도를 시행한 64명의 환자들을 대상으로 하였다. 대상환자들은 nafarelin acetate(Synarel; Syntex, Palo Alto, CA)를 비강내 분무하는 군(nafarelin군)과 triptorelin(D-Trp-6-LHRH, Decapeptyl; Ferring, Malmo, Sweden)을 피하주사하는 군(triptorelin군)으로 무작위로 분류되었다. 대상환자들에서의 과배란유도는 GnRH-a 황체기 장기투여법이 사용되었다. 월경주기의 황체기 중반부터 triptorelin을 하루 0.1mg씩 매일 피하주사 하거나 nafarelin acetate를 하루 2회, 1회 200µg씩 매일 비강내 분무하여 시상하부-뇌하수체 전엽축의 억제를 유도하였다. 난소반응의 억제가 확인된 후, 즉 혈중 estradiol 농도가 30pg/ml이하이고 난포의 직경이 10mm미만인 경우에 외인성 성선자극호르몬을 투여하여 과배란 유도를 시작하였다. 외인성 성선자극호르몬으로는 human menopausal gonadotropin(hMG)(Humegon ; Organon, Holland)과 human follicle stimulating hormone(hFSH)(Metrodin ; Serono, Switzerland)이 사용되었다. 외인성 성선자극호르몬 투여방법은 기본적으로 단계적 용량감소법(step-

down fashion)을 채택하였으며, hMG나 hFSH 투여 시작 4일 후부터 질식초음파(Combison 320, Kretztechnik, Austria)를 이용하여 난포의 성장을 감시하였고, 난포의 성장정도에 따라 hMG 또는 hFSH의 용량을 조절하였다. 최대난포의 평균 직경이 18mm에 도달하였거나 평균 직경이 17mm이상인 난포가 2개이상있는 경우 human chorionic gonadotropin (hCG)(Pregnyl ; Organon, Holland) 10,000IU를 근육주사하였다. HCG 투여 34-36시간 후에 질식초음파 유도 하에 난자채취를 시행하였다. 난자채취 직후 정액을 채취하였으며 완전히 액화시킨 후 부피, 농도, 운동성 등을 검사하였다. 채취된 난자와 정자를 공동배양한 후 약 18-20시간 후에 수정여부를 조사하였다. 수정된 배아가 5개이상인 경우는 2 pronuclear (PN) stage에서 동결보존을 시행하였다. 난자채취 후 약 48시간 후에 배아의 난할 여부 평가 및 배아이식이 시행되었다. 난자채취 당일 저녁부터 progesterone in oil(Progest, Samil Phar., Korea)을 매일 50mg 근육주사하였다. 배아이식후의 임신여부는 배아이식 후 11-12일째에 혈중 β -hCG 농도를 측정하고 이때 10mIU/ml이상이면 1주일 후부터 매주 질식초음파를 시행하여 태낭 및 태아가 확인되면 임상적 임신으로 판정하였다. 혈중 β -hCG의 측정에는 immunoradiometric assay가 이용되었는데, hCG MAIACLONE(Serono Diagnostics, MA) kit를 사용하였다. 이의 측정에 있어 interassay variance와 intraassay variance는 10%와 5%를 넘지 않았다.

통계적인 분석은 Student t-test 및 Fisher's exact test에 의해 시행되었다. p값이 0.05미만인 경우에 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

III. 결 과

환자의 연령, 배우자의 연령, 불임기간 및 불임유형 등은 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 정액검사 및 기초 혈중 호르몬검사 소견도 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1). Nafarelin군의 경우에는 32명을 대상으로 38주기의 체외수정시술이 시행되었으며, triptorelin군의 경우

Table 1. Clinical characteristics of patients

	Nafarelin	Triptorelin
No. of patients	32	32
Age of patients (yrs)	32.8±2.4	32.2±2.1
Age of husbands (yrs)	35.9±3.0	35.0±2.8
Infertility duration (yrs)	3.8±1.3	3.3±1.1
Patients with primary infertility(%)	46.9	43.8
Semen parameters before preparation	2.2±0.5	2.4±0.6
Volume (ml)		
Concentration (X10 ⁶ /ml)	64.5±17.6	68.8±20.9
Motility (%)	61.1±8.0	62.1±7.8
Endocrine profile		
Basal FSH (mIU/ml)	7.9±1.8	7.6±1.5
Basal LH (mIU/ml)	6.9±1.8	6.5±1.6
Testosterone (ng/ml)	0.4±0.1	0.3±0.1
Prolactin (ng/ml)	14.8±3.4	15.2±3.4

에는 32명을 대상으로 41주기의 체외수정시술이 시행되었다.

과배란유도를 시작하기 전까지 사용된 GnRH-a의 사용기간은 nafarelin군에서 16.1±1.4일, triptorelin군에서 15.7±1.2일로서 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 과배란유도에 사용된 외인성 성선자극호르몬의 투여용량은 1앰플의 용량을 75IU로 기준하였을 때 nafarelin군에서 31.8±7.3앰플, triptorelin군에서 34.7±7.7앰플로 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 외인성 성선자극호르몬의 투여기간에 있어서도 nafarelin군에서 10.0±1.0일, triptorelin군에서 10.2±1.1일로서 역시 두 군간에 유의한 차이는 없었다. HCG 투여 당일의 혈중 estradiol치는 nafarelin군의 경우 1652.1±391.3pg/ml, triptorelin군의 경우 1611.3±414.2pg/ml, 질식초음파상 관찰되는 평균 직경이 14mm이상되는 난포의 수는 nafarelin군의 경우 10.9±4.4개, triptorelin군의 경우 10.5±4.0개로 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2).

난자채취 후 얻어진 난자의 갯수는 nafarelin군의 경우 10.6±1.4개, triptorelin군의 경우 11.2±1.6개, 이 중 Grade I 혹은 Grade II의 난자의 갯수는 nafarelin군의 경우 6.8±1.0개, triptorelin군의 경우

Table 2. Comparison of ovarian response to COH between two groups

	Nafarelin	Triptorelin
No. of patients	32	32
No. of cycles	38	41
Duration of GnRH-a before ovarian stimulation (days)	16.1±1.4	15.7±1.2
75IU ampules of gonadotropins	31.8±7.3	34.4±7.7
Duration of gonadotrophin administration (day)	10.0±1.0	10.2±1.1
Response on the day of hCG administration		
Estradiol (pg/ml)	1652.1±391.3	1611.3±414.2
No. of follicles ≥ 14mm	10.9±4.4	10.5±4.0

Table 3. Comparison of clinical results of oocyte and embryo obtained between two groups

	Nafarelin	Triptorelin
No. of patients	32	32
No. of cycles	38	41
Oocytes retrieved	10.6±1.4	11.2±1.6
Grade I or II oocytes	6.8±1.0	7.1±1.1
Oocytes fertilized	8.7±1.2	9.0±1.4
Embryos cleaved	6.5±1.1	6.8±1.2
Embryos frozen	1.9±1.0	2.1±1.1
Embryos transferred	4.5±0.4	4.8±0.4

7.1±1.1개로 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 수정된 난자의 갯수는 nafarelin군의 경우 8.7±1.2개, triptorelin군의 경우 9.0±1.4개, 이 중 난황이 일어난 배아의 갯수는 nafarelin군의 경우 6.5±1.1개, triptorelin군의 경우 6.8±1.2개로 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 동결보존된 배아의 갯수는 nafarelin군의 경우 1.9±1.0개, triptorelin군의 경우 2.1±1.1개로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 이식된 배아의 갯수는 nafarelin군의 경우 4.5±0.4개, triptorelin군의 경우 4.8±0.4개로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

시술주기당 임상적 임신율은 nafarelin군의 경우 31.6% (12/38), triptorelin군의 경우 34.1% (14/41)

Table 4. Comparison of pregnancy outcome between two groups

	Nafarelin	Triptorelin
No. of patients	32	32
No. of cycles	38	41
No. of clinical pregnancies (% per cycle)	12(31.6)	14(34.1)
Abortion (% per pregnancy)	1(8.3)	2(14.3)
Delivered or ongoing (% per pregnancy)	11(91.7)	12(85.7)
Multiple pregnancies (% per pregnancy)	2(16.7)	2(14.3)
Twins	2(16.7)	1(7.1)
Triplets		1*(7.1)

* Selective embryonic reduction was performed at 8 weeks of gestation and two embryos were left in place.

로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 임상적 임신당 자연유산율은 nafarelin군의 경우 8.3%(1/12), triptorelin군의 경우 14.3%(2/14)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 임상적 임신당 다태임신율은 nafarelin군의 경우 16.7%(2/12), triptorelin군의 경우 14.3%(2/14)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 4).

IV. 고 찰

GnRH-a는 뇌하수체의 GnRH 수용체에 길항적으로 결합하여 투여 직후 뇌하수체의 성신자극호르몬인 FSH와 LH가 다량으로 분비된다(flare-up effect). 그러나 지속적으로 GnRH-a를 투여하면 GnRH 수용체의 down regulation 및 뇌하수체 탈감작에 의하여 내과적 하수체적출 상태에 다다르게 된다⁹⁻¹¹⁾. GnRH-a의 투약을 완전히 중지하면 뇌하수체의 de novo 수용체가 생성됨에 따라서 GnRH 수용체의 기능이 점차 회복된다. 결과적으로 뇌하수체의 gonadotrophs가 시상하부에서 분비되는 GnRH에 반응하게 되어 혈액내의 LH 와 FSH의 농도가 정상으로 유지되게 된다. 그러므로 투약을 중지하면 뇌하수체가 정상 기능을 되찾아서 정상적인 배란이 일

어날 수 있고, 따라서 GnRH-a를 지속적으로 투여하면 가역적인 하수체적출 상태에 도달하게 된다고 할 수 있다¹²⁾.

GnRH-a를 과배란유도에 사용하면 GnRH-a에 의해서 뇌하수체의 기능이 일시적으로 중단되므로 내인성 LH surge의 빈도가 감소하고 난포 흡인이 취소되는 예가 감소하게 된다. 또한 주기당 획득되는 평균난자의 갯수도 증가한다¹⁻³⁾. Meldrum 등¹³⁾은 GnRH-a를 사용한 결과 과배란유도 중 난포 흡인 취소율이 감소되어 환자의 경제적인 부담을 감소시킬 뿐 아니라 환자의 정신적 부담을 덜어주며 또한 임신율이 향상되었다고 발표하였으며, 따라서 과배란유도시 모든 환자에서 일차적으로 GnRH-a를 사용할 것을 권장하였다.

최근에는 GnRH의 아미노산 구조를 변형시킴으로써 역가가 향상되고 반감기가 연장된 여러가지 GnRH 유도체가 개발되었다. 대표적인 GnRH-a로는 triptorelin, leuprolide acetate, buserelin 및 nafarelin acetate 등이 있다. Leuprolide acetate는 체내 GnRH보다 약 15배 정도 역가가 높고¹⁴⁾, triptorelin은 약 100배 정도 역가가 높으며¹⁵⁾, nafarelin acetate는 약 200배 정도 역가가 높은 것으로 알려져있다¹⁶⁾. 투여경로에 따라 분류하여 보면 장기간 약효가 지속되는 근육주사로 depot제제가 있고 매일 단위로 피하주사 혹은 비강내 분무하는 제제가 있다. 매일 투여하는 경우에는 비강내 분무하는 제제가 피하주사 제제보다 비관혈적이므로 편리할 수 있다. 특히 과배란유도를 위해 외인성 성선자극호르몬이 근육주사로 투여되기 시작하면 환자의 입장에서는 비강내 분무하는 제제가 더욱 편리할 수 있다.

본 연구는 체외수정시술 프로그램에서 투여경로가 서로 다른 두 가지의 GnRH-a, 즉 비강내 분무하는 nafarelin acetate와 피하주사하는 triptorelin을 사용하였을 때 난소의 반응 및 체외수정시술의 성적에 차이가 있는지를 살펴보고자 고안되었다. 64명에서 시행한 총 79주기의 체외수정시술에 있어서 조기 LH surge 및 난포흡인 취소가 발생한 주기는 한 예도 없었다. 이러한 소견은 GnRH-a를 사용한 과배란유도에 대한 여러 연구들의 보고와 일치하는 바로서 본 연구에서 다시 한번 확인할 수 있었다.

Penzias 등¹⁶⁾은 체외수정시술 프로그램에서 nafarelin을 비강내 분무하였던 군(nafarelin군)과 leuprolide acetate를 피하주사하였던 군(leuprolide군)을 비교하였을 때, nafarelin군에서 과배란유도에 사용된 외인성 성선자극호르몬의 앰플 갯수가 유의하게 적었으며(평균 4앰플), 채취된 난자의 갯수는 더 많은 경향이 있고, 동결보존된 배아의 갯수는 유의하게 많았다고 보고하였다. 따라서 근육주사의 횟수가 감소하고 비용이 절감되며 과배란유도의 효율성이 높으면서 비관혈적 투여방법이라는 점에서 nafarelin acetate의 우수성을 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 nafarelin군과 triptorelin군을 비교하였을 때 과배란유도에 사용된 외인성 성선자극호르몬의 앰플 갯수 및 사용일 수 등에서 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, 채취된 난자의 갯수에 있어서도 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 또한 동결보존된 배아의 갯수에 있어서도 두 군간에 유의한 차이가 없었다.

시술주기당 임상적 임신율에 있어서도 nafarelin군과 triptorelin군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며(31.6% vs 34.1%), 이러한 결과는 Penzias 등¹⁶⁾의 보고와 일치하는 소견이었다. 그러나 Penzias 등¹⁶⁾의 보고에서는 시술주기당 임상적 임신율이 평균 17%로서 본 연구의 결과 보다 상당히 낮은 임신율을 보이고 있는데 이러한 차이를 분석하기는 어렵지만 대상환자들의 불임원인별 차이 및 GnRH-a 투여방법의 차이(난포기 장기투여법 vs 황체기 장기투여법) 등이 일부분의 원인으로 작용하였을 것으로 생각되어진다.

본 연구의 결과와 같이 nafarelin acetate와 triptorelin은 체외수정시술을 위한 과배란유도시 난소의 반응 및 임신율 등의 임상성적에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며, 따라서 체외수정시술을 위한 과배란유도의 보조제로서 두 제제 모두 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다. 또한 이전주기에 GnRH-a 피하주사를 시행하였던 환자에 있어 피하주사에 민감한 반응을 보이는 환자에 있어서는 동일한 성공율을 기대하면서 비강내 분무하는 GnRH-a 제제를 선택할 수 있으므로 GnRH-a 제제의 선택에 융통성을 발휘할 수 있다는 점에서 본 연구의 의의가 있다고 할 수 있다.

V. 결 론

1995년 10월부터 1996년 5월까지 울산대학교 의과대학 서울중앙병원 산부인과 불임클리닉을 방문한 환자중 난관인자에 의한 불임으로 체외수정시술을 시행한 64명을 대상으로 하였다. 대상환자들에서의 과배란유도는 GnRH-a 황체기 장기투여법이 사용되었다. 체외수정시술을 위한 과배란유도시 배란유도의 보조제로서 nafarelin acetate를 비강내 분무하는 방법과 triptorelin을 피하주사하는 방법이 체외수정시술의 성적에 미치는 영향을 알아보기 위하여 대상환자 64명을 무작위로 nafarelin군과 triptorelin군으로 분류하여 체외수정시술을 시행한 후 난소의 반응 및 체외수정시술 성적 등을 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 환자의 연령, 배우자의 연령, 불임기간 및 불임유형 등은 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며 처리전의 정액검사 및 기초 혈중 호르몬 검사 소견도 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.
2. 과배란유도에 대한 난소의 반응 즉 과배란유도를 시작하기 전까지 사용된 GnRH-a의 사용기간, 과배란유도에 사용된 외인성 성선자극호르몬의 투여용량 및 투여기간, hCG투여 당일의 혈중 estradiol치 및 질식초음파상 관찰되는 평균 직경이 14mm 이상되는 난포의 갯수 등의 비교에 있어 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.
3. 난자채취후 얻어진 임상적 결과의 비교에 있어서는 채취된 난자의 갯수, 수정된 난자의 갯수, 난할이 일어난 배아의 갯수, 동결보존된 배아의 갯수 및 이식된 배아의 갯수 등에서 모두 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.
4. 시술주기당 임상적 임신율은 nafarelin군의 경우 31.6%(12/38), triptorelin군의 경우 34.1%(14/41)로 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 임상적 임신당 자연유산율(8.3% vs 14.3%) 및 임상적 임신당 다태임신율(16.7% vs 14.3%) 등은 모두 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다.

이상의 결과로 볼 때 nafarelin acetate와 triptorelin은 체외수정시술을 위한 과배란유도시 난소의 반응 및 임신율 등의 임상성적에 있어서 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났으며, 따라서

체외수정시술을 위한 과배란유도의 보조제로서 두 제제 모두 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 사료된다.

Reference

1. Flemming R, Coutts JRT : Induction of multiple follicular growth in normally menstruating women with endogenous gonadotropin suppression. *Fertil Steril* 1986;45:226-230.
2. Neveu S, Hedon B, Bringer J, et al : Ovarian stimulation by a combination of gonadotropin releasing hormone agonist and gonadotropin for in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987;47:639-643.
3. Frydman R, Parneix I, Belaisch-Allart J, et al : LHRH agonists in IVF: Different methods of utilization and comparison with previous ovulation stimulation treatments. *Hum Reprod* 1988;3:559-561.
4. Loumaye E, de Cooman S, Anoma M, et al : Short-term utilization of a gonadotropin-releasing hormone agonist(buserelin) for induction of ovulation in an in vitro fertilization program. *Ann N Y Acad Sci* 1988;541:96-102.
5. Ron-El R, Herman A, Golan A, et al : Gonadotropin and combined gonadotropin-releasing hormone agonist-gonadotropin protocols in a randomized prospective study. *Fertil Steril* 1991;55:574-578.
6. Frydman R, Belaisch-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 program. *Fertil Steril* 1988;50:471-475.
7. Remorgida V, Anserini P, Croce S, et al : Comparison of different ovarian stimulation protocols for gamete intrafallopian transfer in patients with minimal and mild endometriosis. *Fertil Steril* 1990;53:1060-1063.

8. Garcia JE, Padilla SL, Bayati J, et al : Follicular phase gonadotropin-releasing hormone agonist and human gonadotropin: A better alternative for ovulation induction in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1990;53:302-305.
9. Santen RJ, Bourguignon J-P : Gonadotropin-releasing hormone: Physiological and therapeutic aspects, agonists and antagonists. *Horm Res* 1987;28:88-103.
10. Dodson WC : Role of gonadotropin releasing hormone agonists in ovulation induction. *J reprod Med* 1989;34(1 suppl):76-80.
11. Moghissi KS : Gonadotropin releasing hormones-clinical applications in gynecology. *J Reprod Med* 1990;35:1097-1107.
12. Filicori M, Flamigni C : GnRH agonist and antagonists : Current clinical status. *Drugs* 1988;35:63-82.
13. 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; 51:455-459.
14. Conn PM, Crowley WF Jr : Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med* 1991;324:93-103.
15. Henzi MR: Gonadotropin-releasing hormone and its analogues; from laboratory to bedside. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:617-635.
16. Penzias AS, Shamma FN, Gutmann JN, Alper MM, Oskowitz SP, Berger MJ : Nafarelin versus leuprolide in ovulation induction for in vitro fertilization: A randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 1992;79:739-742.