

## 체외수정시술시 내인성 LH Surge의 예측과 체외수정의 결과에 미치는 영향에 관한 연구

경희대학교 의과대학 산부인과학교실, 불임클리닉

조해성 · 이기순 · 김수원 · 백청순 · 조경숙 · 김재명 · 서병희 · 이재현

### Prediction of Endogenous LH Surge and its Effects on Outcome of IVF in Controlled Ovarian Hyperstimulation

Hae Sung Cho, M.D., Kee Soon Lee, M.S., Soo Won Kim, M.S., Cheong Soon Baik, M.S.,  
Kyung Sook Cho, M.S., Jae Myeoung Kim, M.S., Byung Hee Suh, M.D. and Jae Hyun Lee, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, college of medicine, Kyung Hee University, Infertility Clinic

#### = Abstract =

At infertility clinic, department of Obstetrics and Gynecology, Kyung Hee Medical Hospital, 80 patients who underwent IVF-ET from January to July, 1989 were evaluated for the prediction of endogenous LH Surge and its effects on outcome of controlled ovarian hyperstimulation (COH) were compared among LH Surge group without hCG given (N=18), with hCG given (N=5), and no-LH Surge group with hCG given (N=57).

LH Surge were occurred in 23 (28.7%) out of 80 patients studied. Serum E2 levels on Day-1, Day 0, Day +1, were no significant different among three groups.

When basal serum LH/FSH ratio is above 1.0, the possibility of endogenous LH Surge is much higher (56.3% in LH Surge group without hCG given).

Serum P4 levels on Day 0 were significantly increased in LH Surge group without hCG given. Cycles which serum P4 level is higher than 1.0ng/ml were 70.6% of LH Surge group without hCG given.

But there was no significant interrelationship between endogenous LH Surge and serum P4 rising rate as an efficient predictor of the occurrence of endogenous LH Surge in COH for IVF.

There was no significant differences in number of follicles, follicular size on Day-1, Day 0, Day +1, and number of oocyte collected per cycle. The oocyte fertilization rate of No-LH surge group with hCG given was significantly higher than LH Surge group without hCG given. There was no significant difference in oocyte cleavage rate among three groups.

#### 서 론

내인성 LH Surge란 과배란 유도 주기에서 과배란 유도 방법에 따라 난포의 성장 기준에 도달하기 전, 즉 human chorionic gonadotropin (이하 hCG로 약함)을 투여하기 전에 뇌하수체

본 논문은 경희대학교 의과대학병원 특진연구비로 이루어졌음.

로부터 LH Surge가 발생하는 것을 말한다.

체외수정을 위한 과배란 유도제의 사용은 Trounson등(1981)이 clomiphene citrate(이하 C.C.로 약함)의 투여로 난포의 과배란을 처음 보고한 이후 Lopata(1983)가 C.C.에 human menopausal gonadotropin(이하 hMG로 약함)을 추가하여 과배란 유도를 시행하였고, Garcia등(1983)은 hMG를 사용하여 높은 임신율을 얻었다고 하였다.

또한 Schoemaker등(1978)이 pure follicular stimulating hormone(이하 FSH로 약함)으로 과배란 유도에 성공한 이후 Bernardus등(1985)은 FSH+hMG사용으로 과배란 유도를 시행하여 높은 난자 채취율과 임신율을 얻었다고 하였다.

초기에는 hMG등 배란 유도제를 사용하여 정상 월경주기를 가진 환자에게 과배란을 유도할 때 투여기간, 용량과 estradiol(이하 E<sub>2</sub>로 약함)치등에 관계없이 LH Surge가 없었다고(Fowler et al. 1978 Ferraretti, 1984, Jones et al, 1984, Littman et al. 1984)하였으나, 최근 여러 연구자들(Eibachitz et al, 1986, Kathleen et al, 1988, Lejeune et al, 1986, Nader et al, 1986)은 자연 발생적 내인성 LH Surge가 발생할 수 있다고 하였다.

난자는 수정이 되기 위하여 배란이 일어나기 수시간 전에 이미 성숙되어야 한다. 그래서 체외수정 혹은, 난관임신 아기프로그램에서 정확한 난자 채취시간이 매우 중요하다.

임상적으로 배란시기의 예측방법 중 가장 정확한 것이 혈중 또는 요중의 E<sub>2</sub> Surge와 LH Surge의 파악이다.(Fukunage et al, 1983, Singh et al, 1984)

체외수정을 위한 과배란 유도 중 내인성 LH Surge가 발생한 경우 체외수정 시술시 난자 채취율이 낮고 수정을 및 임신 성공율이 저하되므로 이러한 경우 난자의 흡인 채취를 취소한 예가 많았다.(Lejeune et al, 1986, Marrs et al. 1983, Vargyas et al. 1987, Vargyas & Marrs, 1987, Talbert, 1988)

따라서 과배란 유도 중 LH Surge 발생을 미리 예측하고 난자의 수정을 및 임신율에 어떠한 영향을 끼치는가를 조사하고자 본 저자들은 내인성 LH Surge의 발생 유무, LH/FSH 농도비, E<sub>2</sub>농도, progesterone(이하 P<sub>4</sub>로 약함)농도 및 P<sub>4</sub>증가율등을 조사하고, 체외수정 프로그램에 있어서 난자 채취율, 수정율, 난할율, 및 임신율등에 어떠한 영향을 끼치는가를 비교 조사하기 위하여 본 연구를 실시하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1989년 1월부터 7월까지 경희대학병원 산부인과 불임클리닉에 등록된 환자중 전반적인 불임검사 결과 난관 및 복막요인과 이유를 설명할 수 없는 불임증으로 진단되어 체외수정 시

술 외에 다른 불임치료 방법이 없다고 판단된 정상월경 주기를 지닌 80명의 환자를 대상으로 하였다.

### 2. 연구방법

월경주기 제 3일과 제 4일 오전 10시 및 오후 4시에 FSH 1Amp.(75 IU) 또는 2Amp.(150 IU)을 근육주사하고, hMG는 제 3일째부터 2Amp.(FSH 150 IU+LH 150 IU)씩 매일 오전 10시와 오후 4시에 근육주사를 실시하였다. 혈중 E<sub>2</sub>치가 900pg/ml이상이거나 그리고 그 이하인 경우에는 자궁경관 점액의 변화와 우위 난포의 직경이 16mm이상 되거나, 혹은 3개의 난포직경이 14mm이상 되면 hMG투여를 중지하였다.

hCG는 hMG투여 중지후 26-50시간 사이에 10,000 IU를 근육주사하여 hCG주사후 32-36시간 사이에 질식 초음파기기를 사용하여 난자를 채취하였다.

월경주기 제 3일에 과배란 유도를 시행하기 전 혈중 기저치의 LH, FSH농도를 측정하였으며 그후 매일 hCG투여시까지 LH, E<sub>2</sub>치를 오전에 측정하였고, 제 7일째 부터는 매일 P<sub>4</sub>농도를 측정하였다.

혈중 E<sub>2</sub>, P<sub>4</sub>, LH, FSH측정은 매일 오전중에 말초혈액 10ml를 채취하여 원심분리하여 혈청을 분리한 후 ICN kit(ICN Biochemicals, Inc, Diagnostics Division)를 사용하여 측정하였다. 이 계측의 민감도는 각각 10-3,000pg/ml, 0.1-0.8ng/ml, 2.5-200mIU/ml, 25-200mIU/ml이고, Interassay Variance는 9.0%, 6.5%, 5.4%, 3.9%이며, Intraassay Variance는 7.2%, 9.4%, 5.6%, 1.5%였다.

본 연구에서 내인성 LH Surge 발생의 정의는 LH절대치가 30IU/ml이상, 혹은 전날 측정치보다 2배이상 상승, 또는 혈중 P<sub>4</sub>치가 1ng/ml이상으로 하였다.

LH Surge비발생군에서는 hCG를 투여한 날을 Day 0로 하였으며, LH Surge 발생군에서는 LH Surge가 발생한 날을 Day 0로 했다.

초음파 단층촬영은 월경주기 초일에 골반강내 기관에 대한 평가를 한 후 제 5일 부터 난자 채취 전날까지 매일 오전 중에 동일한 검사자에 의해 난소난포의 크기를 측정하였으며 초음파 진단기는 5.0MHz Vaginal Real Time Sector Scanner(SSD-255, ALOKA)를 사용하였다.

난자의 채취는 hCG 주사후 32-36시간 사

이에 질식초음파기기를 이용한 질식 흡인술로 난자를 채취했다. 100-140mmHg 정도의 음압이 작용하는 constant suction에 연결된 Teflon Lined Needle Aspiration System을 사용하여 난포액을 흡인하였다. 난포액은 즉시 배양실로 옮겨 실제현미경하에서, 난자의 유무를 확인하였으며, 난포액은 4°C에서 600×g로 원심분리하여 얻은 상층액을 측정시까지 -20°C에서 보관하였다.

난자성숙도의 판정은 채취한 난자를 40배의 실제현미경하에서 난자-난구세포 복합체(oocyte-cumulus complex)의 형태학적 특성에 따라 배란직전 난자(mature oocyte), 중간성숙 난자(intermediate oocyte), 미성숙 난자(immature oocyte) 및 퇴화된 난자(atretic or degenerative oocyte)등으로 분류하였는데 이것은 Sandow (1983)와 Ben-Rafael등(1986)의 분류 방법에 기본을 두었다. 그리고 성숙도에 따라서 각각 수정전 배양시간을 결정하였다.

배양액은 Hams F-10 (Gibco #430-1200)에 RO & Milli-Q System에 의해 제조된 18M이상의 순수한 물을 사용하여 penicillin-G, streptomycin sulfate, Ca-lactate, NaHCO<sub>3</sub>, KHCO<sub>3</sub>를 첨가한 후 삼투압을 280Osm, PH는 7.4로 조정후, 0.22μm millipore filter를 사용하여 가압멸균하여 4°C의 냉장고에 보관하였다. 이 배양액에 신생아 제대혈청을 56°C에서 30분간 불활성화 시킨 후 수정용 배양액에는 10%, 성장 배양액에는 15%가 되도록 각각 혈청을 첨가하였다.

정자의 세척 및 수정방법은 남자의 정액을 수정 3-4시간전에 무균적으로 수음법에 의해 채취하여 상온에 정치시켜 액화한 후 기본적인 정액검사를 실시하였다. 정액은 300×g에서 5분간 원심분리하여 상층액을 제거한 후 정자의

원침(pellet)이 흔들리지 않게 조심하여 배양액을 추가한 후 배양기에서 2-6시간 배양하였다. 수정시키기 전 상층액에 떠있는 정자를 취하여 정자수와 운동성을 조사한 후 수정배양액내의 정자농도를 0.5×10<sup>6</sup>/ml가 되도록 조정하여 수정을 실시하였다.

정자를 배양접시에서 수정시킨 후 17시간동안 배양된 난자는 실제현미경하에서 미세 pipet을 사용하여 난구세포를 제거한 후 전핵 또는 제 2극체 유무에 따라 수정의 유무를 판단한 후 성장 배양액으로 옮겨 42-48시간 배양후 즉, 2-8세포기의 수정란을 wallace catheter를 사용하여 자궁내에 이식하였다.

## 결 과

### 1. 내인성 LH Surge의 발생율

총 80주기중 hCG투여전까지 18주기에서 내인성 LH Surge가 발생하여 발생빈도는 28.7%였다(Table 1).

### 2. 혈중 E<sub>2</sub>농도

혈중 E<sub>2</sub>농도는 Day-1에 제 1군에서 2,152.9±1,297.4pg/ml, 제 2군에서 2,131.3±1,011.4pg/ml로 제 34군의 1,822.2±1,124.4pg/ml보다 높았으나, hCG투여일, 즉 Day 0에서는 제 1군만이 2,473.5±1,416.3pg/ml로 제 2군, 제 3군의 2,195.1±953.0, 2,292.5±1,188.5pg/ml보다 높았으며, Day+1에서는 제 1군, 제 2군, 제 3군에서 각각 2,601.0±1,356.3, 2,248.8±910.5, 2,406.8±1,230.7pg/ml으로 제 1군이 제 2군, 제 3군보다 높았으나 유의성은 인정 되지 않았다(Table 2, Fig. 1).

### 3. 기초혈중 LH/FSH비

Table 1. Oocyte recovered and pregnancy outcome according to LH Surge

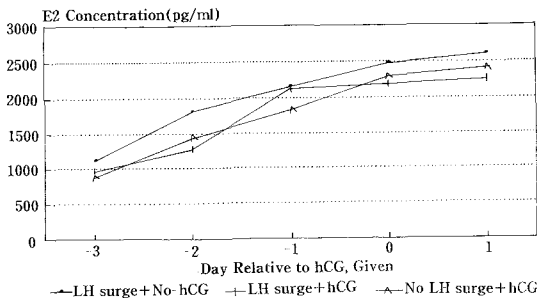
Surge	No. of aspirated patients (%)	No. of oocyte collected (No. oocyte/patient)	No. of oocyte fertilized (%)	No. of oocyte cleaved (%)	No. of transferred patient (%)	Pregnancy (%)
LH Surge No-hCG	18 (22.5) <sup>a,c</sup>	78 (4.3)	40 (62.8) <sup>d</sup>	37 (75.5)	15 (83.3)	0
LH Surge +hCG	5 (6.2) <sup>b,c</sup>	25 (5.0)	21 (84.0)	17 (80.9)	4 (80.0)	1 (20.0)
No-LH Surge +hCG	57 (71.3) <sup>a,b</sup>	259 (4.5)	171 (66.0) <sup>d</sup>	132 (77.2)	52 (91.2)	17 (29.8)

a : X<sup>2</sup> df = 38.17 P < j0.005, b : X<sup>2</sup> df = 8.58 P < 0.005, c : X<sup>2</sup> df = 71.2 P < 0.005, d : X<sup>2</sup> df = 3.88 P < 0.05.

**Table 2.** Serum E<sub>2</sub> concentration (pg/ml) during the active phase of follicular development according to LH Surge

Surge	Day relative to hCG given or LH Surge				
	-3	-2	-1	0	1
LH Surge+ No-hCG(n=18)	1120.6±576.0	1804.6±1245.3	2152.9±1297.4	2473.5±1416.3	2601.9±1356.3
LH Surge+ hCG(n=5)	954.8±587.9	1266.2± 378.7	2131.3±1011.4	2195.1± 953.0	2248.8± 910.5
No-LH Surge +hCG(n=57)	880.6±833.8	1442.9±1165.1	1822.2±1124.4	2292.5±1188.5	2406.8±1230.7

Non significant



**Fig. 1.** Serum E<sub>2</sub> concentration (pg/ml) during the active phase of follicular development according to LH surge.

과배란 유도를 시행하기전 월경주기 제 3일에 측정된 LH/FSH비를 제 1군에서 비교해보면 LH/FSH비가 1이상인 경우가 총 16주기중 9주기 (56.3%)로 1미만인 경우인 총 25주기중

**Table 3.** Occurrence of LH Surge by serum LH/FSH ratio on the 3rd Day of menstrual cycle

LH/FSH Ratio	LH Surge +No-hCG (%)	LH Surge +hCG	No-LH Surge +hCG	Total
< 1.0	5 (20.0) <sup>a</sup>	1 (4.0)	19 (76.0) <sup>b</sup>	25
≥ 1.0	9 (56.3) <sup>a</sup>	0	7 (43.8) <sup>b</sup>	16

a : X<sup>2</sup> df = 5.57 P < 0.025, B : X<sub>1</sub><sup>2</sup> df = 4.24 P < 0.05

5주기 (20.0%)보다 유의하게 높았다 (P < 0.025).

반면, LH Surge가 일어나지 않은 제 3군에서 보면 LH/FSH비가 1미만인 경우가 총 25주기중 19주기 (76.0%)를 차지해 LH/FSH비가 1이상인 경우의 총 16주기중 7주기 (43.8%)보다 유의하게 높았다 (P < 0.05) (Table 3).

#### 4. 혈중 P<sub>4</sub>농도에 따른 LH Surge의 발생

혈중 P<sub>4</sub>농도는 LH Surge가 일어난 군중 제 1군에서 17주기중 0.1ng/ml미만이 1주기 (5.9%), 0.1-0.5ng/ml인 경우가 1주기 (5.9%), 0.5-1.0ng/ml인 경우가 3주기 (17.6%)로 나타나, P<sub>4</sub>농도가 1.0ng/ml이상인 경우가 12주기로 70.6%를 차지해 유의하게 높았다 (P < 0.005).

제 2군에서는 2주기중 2주기 모두에서 1ng/ml이상이었다.

한편, LH Surge가 일어나지 않은 제 3군에서는 0.1ng/ml미만이 1주기 (2.9%), 0.1-0.5ng/ml인 경우가 6주기 (17.1%), 0.5-1.0ng/ml인 경우가 11주기 (25.9%), 1ng/ml이상이 17주기 (48.6%)로 나타나 P<sub>4</sub>농도가 1ng/ml이상인 경우가 0.1ng/ml미만이나 0.1-0.5ng/ml인 경우보다 유의하게 높았다 (P < 0.005) (Table 4).

#### 5. 혈중 P<sub>4</sub>증가율에 따른 LH Surge의 발생

**Table 4.** Type of LH Surge by progesterone concentration of hCG given time

Surge \ Concentration	≤ 0.1	0.1-0.5	0.5-1.0	≥ 1.0	Total
LH-Surge + No-hCG	1 <sup>c</sup> (5.9%)	1 <sup>b</sup> (5.9%)	3 <sup>a</sup> (17.6%)	12 <sup>a,b,c</sup> (70.6%)	17 (31.5%)
LH+Surge + hCG				2 (100.0%)	2 (3.7%)
N-LH Surge + hCG	1 <sup>d,f</sup> (2.9%)	6 <sup>e</sup> (17.1%)	11 <sup>d</sup> (31.4%)	17 <sup>e,f</sup> (48.6%)	25 (64.8%)
Total	2 (3.7%)	7 (13.8%)	14 (25.9%)	31 (57.4%)	54 (100.0%)

P < 0.005, a : X<sup>2</sup> df = 10.3, b,c : X<sup>2</sup> df = 13.3, d : X<sup>2</sup> df = 10.0, e : X<sup>2</sup> df = 9.0, f : X<sup>2</sup> df = 20.6

혈중 P<sub>4</sub>농도 증가율은 Day 0의 P<sub>4</sub>농도를 측정하여 그 전날 (Day-1)의 P<sub>4</sub>농도로 나눈 값으로 정의하였다.

Table 6에서 보면, LH Surge가 일어난 군중 제 1군에서 P<sub>4</sub>농도 증가율이 2이하가 17주기 중 9주기 (52.9%)로 2-3인 3주기 (17.9%)보다 유의하게 높았으며 (P<0.05), LH Surge가 일어나지 않은 제 3군에서 P<sub>4</sub>농도 증가율이 2-3인 경우가 35주기 중 4주기 (11.4%)로 2이하인 14주기 (40%), 3이상인 17주기 (48.6%)보다 유의하게 낮았다 (P<0.005) (Table 5).

따라서 LH Surge와 P<sub>4</sub>증가율과의 상관관계를 규명할 수 없었다.

## 6. 초음파상 난포의 크기와 수

hCG투여한 날 및 LH Surge가 일어난 날 (Day 0)에 초음파를 이용하여 난포의 크기를 측정하여 각 군별로 난포의 크기에 따라 10-14mm, 15-19mm, 20mm이상으로 나누어 난포의 수를 조사한 결과 유의성이 없었다 (Table 6) (Fig. 2).

## 7. 초음파상 LH Surge 및 hCG투여한 날 전후의 난포의 크기

hCG 투여한 날 및 LH Surge가 일어난 날 (Day 0)를 기준으로 Day-3, -2, -1, 0, +1으로 나누어 제 1, 2, 3군에서의 난포의 크기를 측

Table 5. Type of LH Surge by progesterone rising rate at hCG given

Surge \ Rate	Rising rate	≤2	2-3	≥3	Total
LH-Surge+No-hCG		9 (52.9) <sup>a</sup>	3 (17.7) <sup>a</sup>	5 (29.4)	17 (31.5)
LH+Surge+hCG		1 (50.0)	1 (50.0)		2 (3.7)
No-LH Surge+hCG		14 (40.0) <sup>c</sup>	4 (11.4) <sup>b,c</sup>	17 (48.6) <sup>b</sup>	35 (64.8)
Total		24 (44.4%)	8 (14.8%)	22 (40.7%)	54 (100.0)

a : X<sup>2</sup> df=4.63 P<0.05, b : X<sup>2</sup> df=11.49 P<0.005, c : X<sup>2</sup> df=6.48 P<0.025

Table 6. Number of follicles by ultrasonography at hCG injection during the active phase of follicular development according to LH Surge

Surge	No. of Follicles		
	10-14mm	15-19mm	≥20
LH Surge+No-hCG (n=18)	4.6±2.8	4.1±1.9	0.2±0.4
LH Surge+hCG (n=5)	6.0±2.9	4.8±2.3	0
No-LH Surge+hCG (n=57)	4.8±3.2	4.2±2.1	0.2±0.5

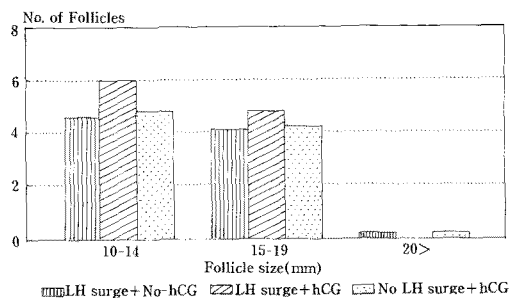


Fig. 2. Number of follicle at hCG, given during the active phase of follicular development according to LH surge.

Table 7. Diameter (mm) of leading follicle by ultrasonography during the active phase of follicular development into 3 groups according to LH Surges

Surge	Day relative to hCG given or LH Surge				
	-3	-2	-1	0	1
LH Surge+No-hCG (n=18)	12.3±0.9	14.2±1.4	16.1±1.5	18.7±1.6	20.5±1.8
LH Surge+hCG (n=5)	12.2±1.9	13.0±2.5	16.8±2.6	17.4±1.3	18.6±1.7
No-LH Surge+hCG (n=57)	12.2±1.4	13.7±1.6	16.8±1.6	18.3±1.8	19.4±1.9

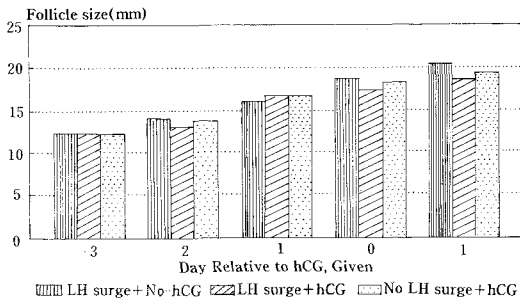


Fig. 3. Diameter of leading follicle in during the active phase of follicular development according to LH surge.

정하여 비교한 결과 각 군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 7) (Fig. 3).

### 8. 채취된 난자수

흡인채취된 난자수는 제 1, 2, 3군에서 각각 주기당 4.3, 5.0, 4.5개로 유의한 차이가 없었다 (Table 1).

### 9. 난자의 수정율

제 1군에서는 78개의 채취된 난자중 49개가 수정되어 62.8%의 수정율을 나타냈고, 제 3군에서는 259개 중 171개가 수정되어 66.0%의 수정율을 보여 유의하게 제 1군보다 높았다 ( $P < 0.05$ ) (Table 1).

### 10. 난자의 난할율

제 1군에서는 수정난 49개 중 37개가 난할되어 75.5%의 난할율은 나타냈고, 제 2군에서는 21개 중 17개로 80.9%, 제 3군에서는 171개중 132개로 77.2%의 난할율을 보여 각 군간에 유의성이 없었다 (Table 1).

### 11. 임신율

LH Surge가 일어나지않은 제 3군에서는 57주기 중 17주기에서 임신되어 29.8%의 임신율을 나타낸 반면, LH Surge가 일어난 제 1군에서는 18주기 중 1주기에서도 임신이 되지않았다 (Table 1).

## 고 찰

성인 난소는 난포 자극 호르몬과 황체와 호르몬에 의하여  $C_{21}$  (progestogenic),  $C_{19}$  (androgenic) 및  $C_{18}$  (estrogenic) 스테로이드 등을 합

성하며 월경 주기에 따라 난포 성숙, 배란 및 황체등의 순서로 말초 혈액내 성스테로이드 호르몬치의 특징적 변화를 나타내게 한다.

LH Surge과정은 난포 성장과 배란 과정이 왜사슬 고리처럼 밀접한 연관성을 가지면서 난포 성숙의 마지막 부분에 해당한다.

이런 배란 과정은 원시난포가 약 10주 정도의 성장을 거쳐 매 생리주기 초가되면 직경이 2-5mm의 미성숙 상태의 건장한 난포들이 20개 정도 있게된다. 이 난포들은 보통 12-14일 동안 계속적인 자극이 필요하며 (Hiller et al, 1978) 생리주기 제 5-7일에 여러개의 선봉난포들 중에서  $E_2$  생성이 제일 활발한 난포가 상위 난포로 선택된다. (Hodgen, 1982)

자연 배란 주기에서는 하나의 난포가 선택된 후 난포 과립막 세포에서  $E_2$ 가 4-5일 상승후 고편부를 이루면서 양성 되먹이기 기전에 의하여 LH Surge가 일어나며 (Faiman et al, 1973) 이 LH Surge로 인하여 난포내 스테로이드 호르몬 생성, prostaglandin 생성, 감수분열에 의한 성숙의재개, 난구의 확산, 난자-난구세포의 결합력의 감소 및 배란전 효소 생성등이 이루어지며 황체화 호르몬이 LH Surge 6-8시간 전부터 약간씩 상승되어서 LH Surge기간을 확대하고  $E_2$  작용에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. (Speroff et al., 1982)

초기에는 과배란 유도주기에서는 내인성 LH Surge가 일어나지 않는다고 하였는데 (Jones et al, 1984, Fowler 1978, Ferraretti et al. 1984, Littman et al. 1984) 이는 과자극된 난포에서 이를 억제하는 LH Surge-inhibiting factor가 분비되는 것에 기인 한다고 Sopolak과 Hodgen (1984)이 설명하고 있다.

LH Surge억제 물질들은 크기가 큰 난포들에서 분비 된다고 하며 (Channing et al, 1984) 또 Rettori 등 (1982)과 Stillman 등 (1983)은 많은 용량의 hMG/hCG투여는  $E_2$ 로 유도된 LH/FSH 자극 호르몬 Surge를 억제하여 적은 용량에서는 오직 FSH분비만 억제 시킨다고 하였다. 그러나 성선자극 호르몬 투여시 LH Surge가 완전히 억제되는 것은 아니며 경우에 따라서 아직 확실한 이유는 잘 모르지만 많은 수의 작은 난포들에서  $E_2$ 가 분비되어 난포가 적절히 성숙되기 전에 내인성 LH Surge를 일으키기도 한다. (Lejeune et al, 1986)

이러한 내인성 LH Surge의 정의는 연구자들 간에 차이가 있어 Glasier 등 (1988)은 과거 4일

간 평균의 80% 이상 LH 측정치가 증가하거나 혈중 LH치 혹은 P<sub>4</sub>치가 지속적으로 증가를 보이는 경우로 정의했고 Testart 등은 그런 혈중 LH농도 평균값 보다 80% 이상 상승한 경우, Huang 등(1987) Wang 등(1987)은 혈중 LH농도가 그전에 측정된 LH 평균 농도치의 2배 이상으로 상승된 경우, North carolina program에 의하면 배란 유도 제 5일째에 얻어진 basal level의 2배 이상, 혹은 절대치가 300m IU/ml 이상인 경우로 정의했다. 또한 Drosch 등은 하루 세번 측정치(8AM, 12MD, 2PM)가 과거 2번 측정치 평균의 2배 이상인 경우, Serafini 등(1984)은 혈중 LH치가 일정하게 증가하면서 지난 2일간 얻어진 LH치 보다 적어도 50% 이상 증가한 경우로 정의했다.

본 연구에서는 LH Surge의 기준을 LH 절대치가 30 IU/ml 이상, 또는 전날 측정치 보다 2배 이상 증가 혹은 혈중 progesteron치가 1.0ng/ml 이상인 경우로 정했다.

내인성 LH Surge의 발생 빈도는 사용한 과배란 유도 약제와 그에 대한 개인의 반응도에 따라 차이가 있는데 clomiphene 혹은 hMG 단독 사용시 보다 clomiphene/hMG를 복합 사용시 LH Surge가 적게 일어난다는 보고들(Lopata, 1983, Fishel et al, 1984, Jones, 1984, Luther, & Talbert, 1988)이 있다.

Vargyas 등(1984)은 hMG 단독 투여시 33%에서 LH Surge가 발생된 반면 clomiphene/hMG를 복합 사용시 0-15%의 surge가 일어났다고 하였다. Huang 등(1987)은 hMG 단독 사용시 42%에서 LH Surge가 일어났다고 했으며 Talbert(1988)은 hMG 단독 사용의 경우 33%, clomiphene/hMG 복합 사용의 경우 9.8%의 발생율을 보고 하였다.

장 등(1989)에 의하면 FSH/hMG 사용시 33%의 발생율을 보였고, 김 등(1989)이 clomiphene/hMG 사용시 24%, FSH/hMG 사용시 35.3%로 보고하였다.

본 연구에서는 FSH/hMG 병합 사용시 80주 기중 23주기에서 내인성 LH Surge가 일어나 28.7%의 발생율을 나타냈다.

배란 시기의 예측 방법중 혈중 E<sub>2</sub> Surge와 LH Surge가 중요한데 약 12주의 기간을 요하는 원시 난포에의 배란전 성숙 난포로의 성장과정중 LH Surge는 배란전에 나타나는 최종 변화로 기저치보다 50-80%의 증가(Vargyas et al, 1984)를 보인 후 3-4배의 최고치에 이르

는 변화를 보인다.

Garcia 등(1981)은 E<sub>2</sub> Surge전 24-72시간내에 일어났다고 하였으며 Pauerstein 등(1978)은 배란전 24-48시간(평균 24±3시간)에 E<sub>2</sub> Surge가 발생하였다고 하였다. 그러나 Garcia 등(1981)은 여러 경우에서 LH Surge일에 2차성 E<sub>2</sub> Surge가 발생되는 불안정성이 발견 되었기 때문에 E<sub>2</sub> Surge는 배란 예측의 조기 지표로 이용 될 수 없다고 하였다.

본 연구에서도 LH Surge 또는 hCG 투여일 전후의 E<sub>2</sub> 농도를 측정하여 제 1군, 제 2군, 제 3군으로 나누어 비교한 결과 LH Surge가 일어난 군과 LH Surge가 일어나지 않은 군 사이에 유의한 차이가 없어 E<sub>2</sub> 농도로 LH Surge를 예측하기는 불가능 했다.

또한 과 배란 유도를 하기 전 월경주기 제 3일 오전에 측정된 혈중 LH/FSH 비로 LH Surge와의 관계를 조사한 결과 LH Surge가 일어난 군에서 LH/FSH비가 1이상인 경우가 유의하게 많았다. 이는 김 등(1990)의 보고와 일치한다.

번거로운 채혈을 피하고 요중 LH치를 측정하여 환자로 하여금 고통을 덜어 줄 수 있는 Hi-Gonavis는 방사면역학 측정법에 버금갈 수 있는 방법이다.

hCG와 교차반응은 갖고 있는 단점이 있으나(Wetzels et al. 1982, Varma et al. 1982) 원리는 Wide와 Gemzell 등이 개발한 적혈구 응집 저지반응을 더욱 발전시킨 것이다. 이것은 3-4시간 간격으로 소변을 200ml 이하로 배뇨할 수 있도록 하는 환자의 교육에 문제가 있고 LH Surge발견 시간이 혈중 검사시 보다 5-14시간 정도 더 늦게 된다.

대개 요중 LH증가후 20-44(평균 30시간)시간에 배란이 일어난다고 하며 혈중보다 몇시간 더 늦게 LH Surge가 일어난다고 한다(France, 1982) 그래서 요중 LH Surge 측정은 오전 11시부터 오후 5시까지가 가장 정확하다고 한다.(Kerin et al. 1984).

Cohen 등(1982)은 Hi-Gonavis로 매 6시간마다 정량 검사하여 200IU/ml의 치에서 12-14시간 후에 24예중 14예에서 난자를 채취할 수 있었다고 했다. 이 결과는 Edwards 등(1987)이 79예중 68례에서 LH 최고치를 경험 하였던 결과와 일치되지 않았으나 배란 15-24시간 전에 요중에서 LH Surge를 발견할 수 있다고 하며 배뇨에 대한 환자의 협조만 잘 이루어 진다

면 요중 LH Surge의 발견이 간단하고 쉬운 방법으로 인정되고 있다.

자연 배란 주기에서 말초 혈액내  $P_4$ 치는 LH Surge시기에 가까워 지면 증가하기 시작한다. (Thorneyroft et al. Laborde et al. Uemura & Tsmchihashi) 1-2시간 간격으로 측정된  $P_4$ 치에서 보면 혈중 또는 요중 LH치가 처음 증가하기 시작 3-4시간 전부터  $P_4$ 치가 증가하기 시작하여 (Trousnon et al, 1980, Trousnon, 1983, Hoff et al. 1983)  $P_4$ 치의 증가는 LH Surge시 LH증가와 비례한다고 했다.

여성에 있어서 LH Surge가 일어난 시기 또는 일어나기 직전  $P_4$ 치가 증가하는 것은 뇌하수체에서의 증가된 LH pulse에 대한 과립막 세포에 의한 반응이라고 하였다. (McNatty et al, 1979)

한편 증가된  $P_4$ 치는 LH Surge를 유발 시키는 혈중  $E_2$  양성 되먹이기 기전으로 작용한다.

Trousnon과 Calabrese (1984)는 인간에서  $P_4$ 의 경우 diurnal rhythm이 존재하며 오전 8시에 최고치를 보인다고 하면서 LH Surge 발생시 증가된  $P_4$ 의 근원은 난소라고 했다. 또한 이들은 혈중  $P_4$ 농도의 증가는 LH Surge 발생시작의 지표로서 채외 수정시 난자 채취 시간을 결정하거나 배란 시기를 결정하는데 이용될 수 있다고 했다.

Serafini등은 (1988) 과배란 유도주기에서  $P_4$ 농도의 1일 1회 측정으로 LH Surge를 예측하고자 clomiphene/hMG를 사용한 24명과 hMG만 사용한 60명을 대상으로 연구한 결과 내인성 LH Surge가 일어난 아침에 혈중  $P_4$ 증가율이 2이상이면 64.4%, 3이상이면 85.7%, 4이상이면 93.3%에서 LH Surge가 발생했다고 했다.

본 연구에서는  $P_4$ 농도가 1ng/ml이상인 경우 LH Surge가 일어나는 율이 유의하게 높았다. 그러나  $P_4$  증가율로 조사한 결과 유의한 차이가 없어 LH Surge와의 상관관계를 규명할 수 없었다.

이러한 차이는 대상 환자의 수 사용한 과배란 유도제 및 LH Surge 발생의 정의등이 다른 점에서 기인한 것으로 생각되며 앞으로 더 연구조사가 필요할 것으로 사료된다.

배란 유도제가 사용된 체외수정 프로그램에서 자연 발생적 LH Surge가 있는 경우보다 hCG에 의해 자극된 경우에서 더 좋은 결과를 얻을 수 있다는 보고들 (Feichtinger et al. 1984, Jones et al. 1982, Buttery et al. 1983, McBain

& Trousnon, 1984)이 있다. 이러한 차이는 hCG의 조기 투여가 부적절한 난포와 난자성숙을 야기시킨다는 것을 통해 설명 될 수 있다.

hCG투여로 발생한 LH Surge는 내인성 LH Surge보다 착상전 황체화 호르몬 치가 높아서 착상에 더 좋은 여건을 부여해 줄 수 있다고 한다.

다시 말해서 내인성 LH Surge시는 난포 성장과 혈중  $E_2$  분비가 불량하고 난자-난구 복합체의 성숙이상, 조기 황체기에서 낮은 농도의 황체와 호르몬 분비등이 일어날 수 있어서 임신 성립이 거의 없기 때문에 유도 배란 주기에서 내인성 LH Surge가 발견 된다면 난자 채취를 취소해야 한다고 했다. (Lejeune et al. 1986)

그러나 Punnonen등 (1988)은 LH Surge가 발생하고 12시간 이내에 hCG를 투여한 경우 채취된 난자의 난할율이 50%로서 LH Surge가 발생하지 않은 경우의 55%와 동일한 반면 12시간 이후 hCG를 투여한 경우 24%로 난할율이 유의하게 저하되었다고 하여 이 경우에도 난자 채취를 취소할 것을 고려해 봐야 한다고 주장했다.

Lejeune (1986)등은 내인성 LH Surge가 올 경우 난포 성숙의 minimal criteria로 적어도 1개의 난포가 19mm 이상이 되어야 하고, 17mm 이상의 난포당 혈중  $E_2$ 치가 400pg/ml 이상이거나, 전체  $E_2$ 치가 1,500pg/ml 이상이 되면 난자 채취를 하여도 되지만 그렇지 않을시는 취소할 것을 권하고 있다.

Eibschitz등 (1980)은 내인성 LH Surge가 올 경우 전체 혈중  $E_2$ 치가 1,200pg/ml 미만이고 14mm 이상의 난포가 3개 미만인 경우는 난자 채취를 시행하지 않는 것이 좋다고 또 이들은 Surge가 일어난 연구군에서 난할율과 배아 이식당 임신 성공율은 대조군과 비슷하지만 난자 채취율과 난자 채취당 임신 성공율은 저하되었다고 하였다.

그러나 Huang등 (1987)은 LH Surge가 발생하여도 난자채취는 반드시 취소할 필요가 없으며 직경 16mm 이상인 난포당 혈중  $E_2$ 농도가 300pg/ml 이상이면 LH Surge 발생당일 오후에 hCG를 투여하고 다음날 오전 8-9시에 난자를 채취하면 임신율에 차이가 없다고 했다.

또한 Wang등 (1987)은 LH Surge가 발생하였을때 hCG를 투여하지 않고 난자 채취를 시행한 경우 채취된 난자의 수와 임신율이 저하되었지만 hCG를 동시에 투여한 경우에는 채취



된 난자의 수가 임신율에 있어 LH Surge가 일어나지 않은 경우와 차이가 없었다고 하였다.

본 연구에서도 내인성 LH Surge가 일어났을 때 hCG를 즉시 투여하지 않은 군과 투여한 군 그리고 LH Surge가 일어나지 않은 군 사이에서 주기당 난자 채취율은 각각 4.3, 5.0, 4.5개로 유의한 차이가 없었으나 수정율에 있어서는 LH Surge가 일어났을 때 hCG를 투여하지 않은 군이 LH Surge가 일어나지 않은 군에 비해 유의하게 낮으나 또한 난할율에 있어서 LH Surge가 일어났을 때 hCG를 즉시 투여한 군이 투여하지 않은 군에 비해 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.

그리고 임신율에서는 LH Surge가 일어났으나 hCG를 투여하지 않은 군에서 18주기 중 전혀 임신이 되지 않았으며 즉시 hCG를 투여한 군에서는 5주기 중 1예에서 임신이 되어 20%의 임신율을 보였다. 그러나 대상환자가 적었으므로 유의성을 부여하기 위해 더 연구 조사가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구결과 과배란 유도 주기에서 체외수정의 임신율 및 성공율을 높이기 위해 내인성 LH Surge의 발생 가능성을 조기에 예측할 수 있어야 하겠고 내인성 LH Surge가 발생했을 때 즉시 hCG를 투여하는 것이 체외 수정의 성공도를 높이는데 중요하다고 할 수 있겠다.

## 결 론

체외 수정을 위한 과배란 유도주기 중 내인성 LH Surge의 발생을 미리 예측하고자 LH Surge와 LH/FSH농도비,  $E_2$  농도,  $P_4$  농도,  $P_4$  증가율을 조사하고 이들은 LH Surge가 일어나지 않은 군과 일어났을 때 hCG투여군, 비투여군으로 나누어 난자 채취율, 수정율, 난할율 및 임신율등을 1989년 1월부터 7월까지 경희대학 병원 산부인과 불임 클리닉에 등록되어 체외수정 시술을 받은 불임환자 80명을 대상으로 연구조사하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 내인성 LH Surge의 전체 발생 빈도는 총 80주기 중 23주기에서 발생하여 28.7%였다.

2. 혈중  $E_2$  농도는 각군 사이에 LH Surge를 전후하여 측정된 결과 유의한 차이가 없었다.

3. 과배란 유도 시행 하기전 측정된 기초 혈중 LH/FSH 농도비로 조사한 결과 LH Surge가 일어난 제 1군에서는 LH/FSH농도비가 1이상인 경우 56.3%, 1미만인 경우가 20%로 1이

상인 경우가 유의하게 높았다. 반면 LH Surge가 일어나지 않은 제 3군에서는 1미만인 경우가 76.0%로 1이상인 경우 43.8%보다 유의하게 높았다. 따라서 LH/FSH농도비가 1이상일 때 LH Surge를 예견할 수 있었다.

4. 혈중  $P_4$  농도는 LH Surge가 일어난 군 중 제 1군에서 1ng/ml이상이 70.6%로 1ng/ml이하인 경우보다 유의하게 높았다.

5. 혈중  $P_4$  농도 증가율에 따른 LH Surge와의 상관관계를 조사한 결과  $P_4$  증가율에 따른 LH Surge발생율은 유의하게 규명할 수 없었다.

6. hCG투여일을 기점으로 초음파를 이용하여 측정된 난포의 크기에 따라 난포수를 조사한 결과 유의성이 없었다.

7. 주기당 흡인 채취된 난자수를 각 군에서 비교한 결과 각각 4.3개 5.0개, 4.5개로 유의한 차이가 없었다.

8. 난자의 수정율은 LH Surge가 일어났을 때 hCG를 투여하지 않은 제 1군에서 62.8%였고, LH Surge가 일어나지 않은 제 3군에서는 66.0%의 수정율을 보여 LH Surge가 일어나지 않은 군이 유의하게 높았다 ( $P < 0.05$ ).

9. 난자의 난할율은 각군에서 각각 75.5%, 80.9%, 77.2%로 나타나 각 군간에 유의성은 없었다.

## 인 용 문 헌

김석현, 신창재, 이진용, 장윤석: 체외수정 시술 시 내인성 LH Surge와 혈중 progesterone 농도의 상관성에 관한 연구. 대한산부회지 1990, 33:216.

김탁, 김선행, 구병삼, 주갑순: 체외수정을 위한 과배란 유도 주기에서 내인성 LH Surge의 발생에 관한 연구. 대한산부회지 1989, 16: 93.

장준홍, 장윤석: 과배란 유도시 내인성 LH Surge에 관한 연구. 대한산부회 1989, 32:684.

Ben Rafael Kopf A, Blaseel L, Flakings GL, Tureck RW, Strauss JF, Mastro A. Jr. L: Follicular maturation parameters association with failure of oocyte retrieval, fertilization, and cleavage in vitro fertilization. *Steril* 1986, 45:31.

Bernardus RE, Jones GS, Ascotia AA, Carcia JE, Liu HC, Jones DJ, Rosenwaks Z: The significance of the ratio in follicular stimula-

- ting hormone and lutenizing hopromone. *Fertil Steril* 1985, 43:373.
- Buttery B et al: Evaluation of diagnostic ultrasound as a Parameter of follicular development in an in Vitro Fertilization Program. *Fertil Steril* 1983, 39, 458.
- Channing CP et al: Inhibin activity of preovulatory follicles of gonadotropin treated and untreated woman. *Fertil Steril* 1984, 42:243.
- Cohen J et al: Endocrinology of the menstrual cycle with reference to fertilization in vitro; in Edward, R.C., and Purdy, J.M.: Human conception in vitro. pp. 14, *Academic Press. Loden*. 1982.
- Edward RG, Steptoe PC, Purdy JM: Establishing full-term human pregnancies using cleaving embryos grown in vitro. *Br. J. Obstet. Gynecol*. 1980, 87, 737.
- Eibachiz I, Belaisch-Allart JC, Frydman R.: In vitro fertilization management and results in stimulated cycles with spontaneous discharge. *Fertil Steril* 1986, 45:231.
- Eibschitz Joelle C, Belaischc, Allart Rene Freydman: In vitro fertilization management and result in stimulated cycles with spontaneous lutenizing hormone discharge. *Fertil Steril* 1980, 45:231.
- Faiman C, Winter JSD, Rees FI: Patterns of gonadotropins and gonadal steroid throughout life. *Clin. Obstet. Gynecol* 1973, 3:467.
- Feichtinger W, Kemeter P, Szalay S: Preovulatory serum estradiol-17 $\beta$  values and ultrasound scans in 17 pregnancies which followed in vitro fertilization and embryo transfer after treatment with clomiphene and HCG. *Arkh Gynekol (Berlin)*. 1984, 234:213.
- Ferraretti GJE, Acosta AA, Jones GS: Serum lutenizing hormone during ovulation induction with human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization in normally menstruating women. *Fertil Steril* 1984, 40:742.
- Fishel SB, Edward RG, Purdy JM: Analysis of 25 infertile patients treated consecutively by in vitro fertilization at Bourn Hall. *Fertil Steril* 1984, 42:191.
- Fowler RE, Edwards RG, Walters DE, et al.: Steroidogenesis in preovulatory follicles of patients given human menopausal and chorionic gonadotropins as Judged by the radioimmunoassay of steroids in follicular fluid. *JE* 1978, 77:161.
- France JT: In recent advances in obstetrics and gynecology. 14 ed. pp. 215. Churchill Livingstone. *New York* 1982.
- Fukunage T, Rathman P, Landesman R, Saxena BB: Enzyme assays to detect preovulatory human lutenizing hormone surge. *Obstet Gynecol* 1983, 61:102.
- Garcia JE, Jones GS, Wright GC: Prediction of the time of ovulation. *Fertil Steril* 1981, 36:308.
- Glazier A, Thatcher SS, Wichkings BJ, Hillier SG, Baird DT: Superovulation with exogenous gonadotropins does not inhibit the lutenizing hormone surge. *Fertil Steril* 1988, 49:81.
- Hiller SG et al: Independence of steroidogenic capacity and lutenizing hormone receptor introduction in developing granulosa cell. *Endocrinol* 1978, 2:937.
- Hodgen GD: The dominant ovarian follicle. *Fertil Steril* 1982, 38:281.
- Hoff JD, Quigley ME, Yen SSC: Hormonal dynamics at midcycle: are-evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 1983, 57:792.
- Huang KE, Chang SY, Mucchler EK, Graham MC, The outcome of continued treatment of lutenizing hormone surged cycles in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril* 1987, 47:613.
- Johnson MH, and Everitt BJ: Ovarian function. Testicular function. *Essential reproduction*. 2nd. ed., pp. 55. 74. Blackwell Scientific Publication. *Oxford* 1984.
- Jones, GD: Update on in vitro fertilization. *Endocrinol Rev*. 1984, 5:62.
- Jones HW et al: The program for in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1982, 38:14.
- Jones HW Jr, Acosta AA, Andrew MC, Garcia JE, Jones GS, Mayer J, McDowell JS, Rosenwarks Z, Sandow BA, Veeck LL, Wilkes CA.: Three years of in vitro fertilization at Norfolk. *Fertil Steril* 1984, 42:826.

- Kathleen Drosch, Georgeanna Seegar Jones, Suheil J. Muasher : Timing of oocyte retrieval in cycles with a spontaneous luteinizing hormone surges in a large in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1988, 50:451.
- Kerin KC et al. : Ovulation urine hLH test; An aid for management of fertility in women. *Clin. Chem.* 1984, 30:1050.
- Laborde N, Carril M, Cheviakoff S, Croxatto HD, Penroze E, Rosner JM 1976 The secretion of progesterone during the periovular period in women with certified ovulations. *J Clin Endocrinol Metab* 43:1157.
- 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.
- Lenton EA et al. : The human menstrual cycle; Plasma concentrations of prolactin, LH, FSH, estradiol and progesterone in conceiving and non conceiving women. *J. Reprod. Fertil* 1982, 65:131.
- Littman BA, Hodgen GD. : Human menopausal gonadotropin stimulation in monkeys : blockade of the luteinizing hormone surge by transient ovarian factor. *Fertil Steril* 1984, 41:440.
- Lopada A : Conceptus in human in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 1983, 40:289.
- Luther M, Talbert MD : Endogenous Luteinizing hormone surge and superovulation. *Fertil Steril* 1988, 49:24.
- Marrs RP, Vargyas JM, Saito H, Gibbons WE, Berger T, Mishell DR Jr. : Clinical application of techniques used in human vitro fertilization research. *AJOB* 14 1983, 6:477.
- McBain JC, Trounson AO : Patient management-treatment cycle. In clinical in vitro fertilization, Edited by C. Wood, A.O. Trounson, pp. 49. Springer-Verlag, Berlin 1984.
- McNatty KP et al : Follicular development during the luteal phase of the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocr. Metab* 1983, 56:1022.
- McNatty KP, Smith DM, Makris A, Osathanondh R, Ryan KJ : The microenvironment of the human antral follicle : interrelationships among the steroid levels in antral fluid, the population of granulosa cells and the status of the oocyte in vivo and in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 1979, 49:851.
- Nader S, Berkowitz AS, Makiad N, Wolf DP, Held B. characteristics of patients with and without gonadotropin surges during follicular recruitment in an in vitro fertilization/embryo transfer program. *Fertil Steril* 1986, 45:75.
- Pauerstein CJ et al : Temporal relationships of estrogen, progesterone and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1978, 130:876.
- Punnonen R, Heinonen PK, Ashron R, Kujansuu E, Vilja P, Tuohimaa P : Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1988, 49:479.
- Rettori V et al : Effect of porcine follicular fluid on gonadotropin concentrations in Rhesus monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982, 54:500.
- Sandow Ba, Characteristics of human oocytes aspirated for in vitro fertilization. *Infertility* 1983, 6:143.
- Schoemaker J, Wenzel AC, Johns GS et al : Stimulation of follicular growth with "pure" Fertil Steril H in patients with anovulation cleaved luteinizing hormone levels. *Obstetrics and Gynecology.* 1978, 51:270.
- Serafini P, Stone B, Keim J, JKatzofin J, Quinn P, Marrs R : Occurrence of a spontaneous luteinizing hormone surge in superovulated cycles predictive value of serum progesterone. *Fertil Steril* 1988, 49:86.
- Singh M, Saxena BB, Rathman P : Clinical validation of enzyme immunoassay of human luteinizing hormones in urine. *Fertil Steril* 1984, 41:210.
- Sopelak VM, Hodgen GD : Blockade of the estrogen induced luteinizing hormone surge in monkeys : A non steroidal antigenic factor in porcine follicular fluid. *Fertil Steril* 1984, 41:108.

- Speroff L, Glass RH, Kase HG : Regulation of the menstruation cycles. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 3rd ED. pp. 75. *Williams and Wilkins Co.*, 1982.
- Stillman RJ et al : Selective inhibition of follicle stimulating hormone by porcine follicular fluid extracts in the monkey; Effects on midcycle surges and pulsatile secretion. *Fertil Steril* 1983, 40:823.
- Talbert LM : Endogenous lutenizing hormone surge and superovulation. *Fertil Steril* 1988, 49:24.
- Thorneyeroft IH, Sriyatt B, Tom WK, Nakamura M, Mishell DR : Measurement of serum LH, FSH, progesteron, 17-hydroxy-progesteron and estradiol-17b levels at 4-hour intervals during preovulatory phase of menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1974, 39:754.
- Trounson A : In vitro fertilization. *Curr Top Exp Endocrinol* 1983, 5:44
- Trounson AO, Calabrese R : Changes in plasma progesterone concentrations around the time of the luteinizing hormone surge in women superovulated for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1984, 59:1075.
- Trounson AO, Herreros M, Burger H, Clarke I : The precise detecion of ovulation using a rapid radioimmunoassay of urinary LH. *Proc Endocr Soc Aust* 1980, 23:73.
- Trounson AO, Leelon JF, Wood C et al : Pregnancies in humans by fertilization in vitro and embryo transfer in the conbtrolled ovulatory cycle. *Science* 1981, 212:631.
- Uemura S, Tsuchihashi S : Changes in serum 17-hydroxypro-gesterone levels during periovar phase in women. *Endocrinol Jpn* 1978, 25:295.
- Vargyas JM, Marrs RP, Endogenous lutenizing hormone release using human men opausal gonadotropins for in vitro fertilization. *J In Vitro fert Embryo Transfer* 1987, 4:107.
- Vargyas JM, Morente C, Shangold G, Marrs RP1. The effect of different method of ovarian stimulation for human in viro fertillization and embryo replacement. *Fertil Steril* 1984, 42:745.
- Varma TR et al : Determination with Hi-Gonavis of LH levels in urine compared with those in plasma. *Br. J. Obstet. Gynecol* 1982, 89:87.
- Wang TA, Armant DR, Taymor ML, et al : The influence of exopogenous human chorionic gonadotropin cycles with spontaneous lutenizing hormone surges on the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1987, 48:613.
- Wetzels LCG et al : Basal body temperture as a method of ovulation detection: Comparsion with ultrasonographic findings. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1982, 13:235.
- Wide L, Gemzell CA : An immunological pregnancy test. *Acta Endocrinol.*