

혈청 Estradiol 농도의 지수함수적 증가율이 Human Menopausal Gonadotropin 배란유도 결과에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

배광범 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

=Abstract=

Exponential Rise Rate of Serum Estradiol Concentrations and the Outcome of Ovulation Induction by Human Menopausal Gonadotropin

K.B. Bai, M.D., J.G. Kim, M.D., S.Y. Moon, M.D., J.Y. Lee, M.D. and Y.S. Chang, M.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, Seoul National University

Exponential rise rate(ERR) of serum estradiol concentrations during active follicular phase was calculated for 49 ovulation induction cycles by human menopausal gonadotropin to know the ovulation induction outcome according to ERR classified into 3 groups with low, moderate and high ERR values(Group I ≤ 0.3 , $0.3 < \text{Group II} \leq 0.6$, Group III > 0.6).

The results were summarised as follows :

1. No significant difference in the dosage of human menopausal gonadotropin was identified in each group.
2. The mean serum estradiol concentration at the day of human chorionic gonadotropin injection in Group II and Group III was significantly higher than that in Group I.
3. The mean diameter of leading follicles at the day of human chorionic gonadotropin injection showed no significant difference in each group.
4. No significant difference in the ovulation rate was observed in relation to ERR. However, 20% and 20.8% of pregnancy rate in Group I and Group II were achieved while no pregnancy was occurred in Group III.
5. The ovarian hyperstimulation frequency was significantly higher in Group III than in Group I and Group II.

In conclusion, the study suggests that exponential rise rate of serum estradiol is a useful tool in HMG ovulation induction by preventing ovarian hyperstimulation without reducing pregnancy success rate.

서론

무배란증은 불임증의 중요한 원인중의 하나로 배란유도제제가 개발되기 전까지는 무배란성 불임환자에서 임신이 되는 것은 기대하기 어려웠다. 1958년 Gemzell등¹⁾은 human pituitary gonadotropin을, 1961년 Greenblatt등²⁾은 clomiphene을 사용하여 배란을 성공적으로 유도시켰

으며 1962년 Lunenfeld등³⁾이 폐경기 부인의 소변에서 추출한 성선자극호르몬(human menopausal gonadotropin; 이하 HMG라 함)을 사용하여 배란유도 및 임신에 성공하였다고 보고한 이래, 대량생산이 가능한 HMG는 배란장애를 치료하는데 있어서 가장 성공적인 치료제의 하나로 사용되고 있다. 그러나 사용방법이 까다롭고 심한 합병증을 동반할 수 있어서 널리 사용되지 못하다가 최근 혈청 estradiol(이하 E₂라

함) 농도의 신속한 측정이 가능하여지고 초음파 단층촬영술을 통한 난소난포의 성장을 관찰할 수 있게되는 등 배란유도의 감시방법들이 개발되어 차츰 그 이용도가 증가되고 있는 추세이다. Tredway등⁴⁾이 혈청 E₂농도 측정의 장점을 밝히고, Hackeloer^{5,6)}가 난포의 성장에 따라 혈청 E₂농도가 증가한다고 보고한 이래 혈청 E₂농도는 자연배란주기, 배란유도주기 및 과배란유도주기에서 난소난포의 성장을 내분비학적으로 관찰하는 방법으로 널리 사용되고 있다. 난소난포의 성장과 소실을 결정짓는데 중요한 것은 말초혈액내 호르몬의 농도보다는 난포액의 E₂농도가 중요하다는 사실이 잘 알려져 있으나⁷⁾ 실제 난소난포의 성장을 예측하는데 임상적으로 이용할 수 있는 것은 혈청 E₂농도를 측정하는 방법이다. 난포기 혈청 E₂농도의 시간에 따른 증가양상의 해석방법들이 연구되던 중 Wilson등⁸⁾은 난포기 혈청 E₂농도는 지수함수적 증가를 한다는 사실을 밝혔다.

이에 저자들은 HMG 배란유도주기의 혈청 E₂농도의 지수 함수적 증가율(exponential rise rate; 이하 ERR이라 함)을 측정하여 혈청 E₂농도의 ERR이 HMG 배란유도의 성공을 및 그 합병증에 미치는 영향을 조사하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

서울대학교병원 산부인과 불임증 클리닉에서 무배란으로 HMG 및 human chorionic gonadotropin(이하 HCG라 함)을 사용하여 배란유도를 시행한 29명의 환자 49치료주기를 분석하였다.

대상환자중 27명은 WHO 분류법에 의한 group II에 속했으며 2명은 group I으로 분류되었다⁹⁾.

이들은 HMG-HCG 배란유도전에 3~6회의 clomiphene요법으로 배란유도를 시행하였으나 임신에 이르지 못하는 못하였으며 치료시작전에 정액검사, 자궁내막검사, 자궁난관조영술, 진단적 복강경술을 시행하여 다른 불임인자를 제외시킨 무배란 환자였다.

2. 배란유도

자연적인 월경이 있는경우 월경주기 제 3일에, 무월경이나 희발월경 환자인 경우 progesterone

혹은 estrogen-progesterone 소퇴성 출혈시작 후 제 3일째 기초 E₂치를 측정하고 골반초음파 단층촬영술을 시행하여 난소의 이상여부를 확인하여 난소낭종등의 난소질환이 없는 경우 매일 HMG 2앰플을 월경주기 제 5일까지 근육주사하였다.

월경주기 제 6일째 기초체온을 확인하고 전신 증상(복부통, 오심, 구토, 설사) 발생유무를 살펴 특별한 이상이 없고, 자궁경관 점액의 변화가 없으면 HMG를 처음의 용량으로 월경주기 제 7일까지 계속 투여하였다.

월경주기 제 8일에 혈청 E₂ 측정 및 자궁경관점액검사를 시행하고 혈청 E₂치 및 자궁경관점액의 변화가 없으면 HMG를 1앰플 증량하였다. 이때 자궁경관점액이 양호해지고 혈청 E₂치가 점진적으로 증가하면 종전의 HMG용량을 그대로 사용하나 급격한 혈청 E₂치 증가가 나타나면 HMG를 1앰플로 감량하였다.

월경주기 제 8일부터는 골반초음파 단층촬영술, 혈청 E₂치측정, 자궁경관점액검사를 1~2일간격으로 시행하였으며 골반초음파단층촬영술상 우성난포의 직경이 17mm에 도달하면 HMG 투여를 중단하였으며, 마지막 HMG투여 24~48시간후에 HCG 10,000U를 근주하였다.

HCG근주일부터 매일 3일간 성교를 시행하게 하였다. 배란성공은 골반초음파단층촬영상에 나타나는 난포의 변화 및 기초체온상의 이상성으로 확인하였다. 골반초음파단층촬영술에 의한 배란의 기준은 Quenann등⁹⁾이 제시한 24시간간격을 두어 관찰한 2회의 연속된 초음파단층촬영술에서 성숙된 난포가 보였으나 다음검사에서 난소난포의 파열이 나타났거나, 초기의 황체(난포내에 echoes가 증가된 경우)를 관찰한 경우, 난소난포의 직경이 5mm이상 감소하면서 난포의 주변부위가 툰니모양으로 불규칙하게 보이거나 더글라스와 "fluid track" 혹은 "fluid level"이 관찰되는 경우들로 하였다.

난소과자극은 경증, 중등도 및 중증으로 분류하였다¹⁰⁾. 경증은 난소의 크기가 5~7cm, 중등도는 7~10cm, 중증은 복수의 존재에 관계없이 10cm이상으로 정의하였다.

혈청 E₂치의 측정은 rabbit antiserum-17β-E₂ (0-carboxy-methyl) oxime bovine serum albumin을 이용한 방사면역 측정방법으로 estradiol ter-kit(Serono Diagnostics, Switzerland and International)를 사용하였다.

이 측정의 민감도는 20~2000pg/ml이고 est-
rone과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%
였다. 혈청 E₂ 방사면역측정의 interassay, intra-
assay variance는 각각 4.2% 및 5.5%였다. 골
반초음파단층촬영은 오전 8시에서 9시 사이에 실
시 하였으며 검사 실시 2시간전에 약 1,000cc의
식수를 마시게 하여 방광의 충만된 상태에서 실
시하였다. 3.5mega Hz의 realtime sector scan-
ner(SSD-710, Aloka)를 이용하여 환자의 치골
결합연으로 부터 1cm 간격으로 횡단면의 초음
파단층상을 관찰하여 난소난포의 직경을 측정하
고 복부정중부위에서 좌측 혹은 우측으로 trans-
ducer는 기울여서 관찰되는 종단면의 초음파
단층상에서의 난소난포의 직경을 측정하여 이들
간의 차이가 1mm미만인 경우를 택하여 평균치
를 산출하여 난포의 직경으로 정하였다.

3. 혈청 E₂농도의 ERR

혈청 E₂농도의 ERR은 HCG근육주사일을 기
준일 제 0일로 계산하여 -4일에서 제 0일까지
의 5일을 계산에 포함시켜 Wilson등⁸⁾과 같은
방법으로 $E(t) = Ae^{xt} = A(1 + ERR)^t$ 로 기울기 x
(E₂ 생산율)을 구한후 $ERR = e^x - 1$ 로 계산하여
구하였다(E(t) : t에서 E₂농도, A : t=0에서의 E₂
농도, t : 일수).

이렇게 구해진 ERR은 ERR의 범위에 따라
I, II, III의 3군으로 분류하였다(제 I군 ≤ 0.30,
0.3 < 제 II군 ≤ 0.6, 제 III군 > 0.6).

연구 성적

1. HMG용량과 ERR과의 관계

혈청 E₂치의 ERR에 따라 사용된 HMG용량

은 제 I군이 22.36±2.26앰플, 제 II군이 19.82
±1.57앰플, 제 III군이 17.70±2.61앰플로 세군간
에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 혈청 E₂농도와 ERR과의 관계

HCG주사일의 혈청 E₂의 평균치는 제 I군이
1246.07±235.64pg/ml, 제 II군이 2094.56±296.31
pg/ml, 제 III군이 2164.44±219.23pg/ml로 제
II군 및 제 III군이 제 I군보다(p<0.05) 높았
다(Table 2).

3. 난소 우성난포 직경과 ERR과의 관계

HCG 주사일의 우성난포의 평균직경은 제 I
군이 18.25±1.12mm, 제 II군이 17.75±1.04mm,
제 III군이 19.01±1.41mm로서 각군간의 우성난
포의 평균직경사이에는 유의한 차이가 없었다
(Table 2).

4. ERR과 HMG배란유도 결과와의 관계

각 군간의 배란율은 제 I군이 86.6%, 제 II
군이 87.5%, 제 III군이 70%로서 유의한 차이가
없었다. 임신율은 제 I군이 26.6%, 제 II군이
29.1%로 유의한 차이가 없었고 제 III군에서는
임신된 예가 없었다.

난소과자극발생율은 제 I군 20%, 제 II군
20.8%, 제 III군이 70%로, 제 III군이 제 I군
및 제 II군보다(p<0.05)높았다. 치료주기당 다
태임신율은 제 I군이 13.3%, 제 II군이 14.3%
이었으며 임신주기당 다태임신율은 제 I군이
50%, 제 II군이 42.9%였다(Table 3).

한편 배란군 및 비배란군, 임신군 및 비임신
군, 단태임신군 및 다태임신군간의 평균 ERR은
유의한 차이가 없었으나 난소과자극발생군은 비

Table 1. Ampoules of HMG used in patients according to ERR(mean±standard error of mean)

	Groups		
	1(n=15)	2(n=24)	3(n=10)
HMG dosage(Ampoules)	22.36±2.26	19.82±1.57	17.70±2.61

Table 2. Mean serum E₂ concentration(pg/ml) and mean diameter of leading follicle at the day of HCG injection(mean±standard error of mean)

	Groups		
	1(n=15)	2(n=24)	3(n=10)
E ₂ (pg/ml)	1246.07±235.64 ^a	2094.56±296.31 ^a	2164.44±219.23
Diameter of leading follicle(mm)	18.25±1.12	17.75±1.04	19.01±1.41

a : p<0.05

Table 3. ERR in relation to ovulation induction outcome

	Groups		
	1(n=15)	2(n=24)	3(n=10)
Cycles with ovulation	13(86.6)*	21(87.5)	7(70.0)
Cycles with pregnancy	4(26.6)	7(29.1)	0(0)
Cycles with ovarian hyperstimulation	3(20.0)*	5(20.8)	7(70.0)*
Cycles with twin pregnancy	2(13.3)	3(14.3)	0(0)

a : Percentage in parentheses, * : P<0.05

Table 4. Mean ± standard error of mean of ERR by ovulation induction outcome

Outcome	ERR	P value
Ovulation		
Success(n=41)	0.4299 ± 0.0325	n.s*
Fail(n=8)	0.4871 ± 0.0821	
Pregnancy		
Success(n=11)	0.3578 ± 0.0513	n.s
Fail(n=38)	0.4636 ± 0.0358	
Ovarian stimulation		
Occurrence(n=15)	0.5447 ± 0.0457	p<0.05
Non-occurrence(n=34)	0.4121 ± 0.0412	
Status of pregnancy		
Single(n=6)	0.3471 ± 0.0555	n.s
Multiple(n=5)	0.3758 ± 0.0949	

* : Not significant

발생군에 비해서 높은 ERR 치를 나타냈다(p<0.05)(Table 4).

고 찰

1930년에 임신한 말의 혈청 gonadotropin이 분리되어 배란유도 목적으로 인간에게 성공적으로 사용되었지만¹¹⁾ 면역학적인 문제점이 생겨서 임상적으로 사용하기가 곤란하였다. 그후 Gemzell등¹²⁾은 인간의 뇌하수체에서 추출한 gonadotropin을 배란유도에 사용하였지만 이 제제의 생산량이 극히 제한되어 있었다.

1962년 Lunenfeld등³⁾은 폐경기여성의 뇨에서 추출한 gonadotropin을 사용하여 배란유도를 성공 시켰다. HMG로 난소난포를 성숙시키고 HCG로 배란을 자극시키는 병합요법은 뇌하수체기능이 결여된 환자에게 배란을 유도시킬 수 있는 좋은 방법이지만, 비싼가격, 부작용 및 주의깊은 감시체제가 요구되는 점 등으로 인해서 이의 사용이 제한되어 왔으며 배란유도제의 2차 약으로 사용되고 있다.

난소의 난포발육은 난소내외의 일련의 복잡한 인 과정을 거쳐 일어나며 그결과 steroid호르몬이 생성되며, 배란이 일어나고 황체기능이 유지된다. Steroid호르몬은 그밖에 자궁경관점액의 분비, 자궁내막의 증식 및 분비, 적절한 난관기능 및 초기임신의 유지에 필요한 생리적 작용에 관여한다¹²⁾ 난소의 난포가 Graafian난포에 이르는 과정중 배란전 4~5일간이 급속한 성장을 하는시기로 배란유도시나 정상월경주기에서 알려져 있으며¹³⁾, 이에 상응하는 steroid호르몬 생성의 변화는 혈청 E₂치가 기본치로 부터 배란전 최대치에 이르기까지 지수함수적 증가를 하는것을 관찰함으로써 알 수 있다^{13,14)}.

저자들이 조사한 49주기에서의 ERR과 투여한 HMG용량과의 관계를 알기위해서 각군에서 사용된 평균 HMG의 투여량을 비교한 결과 제 I군, 제 II군, 제 III군이 각각 22.36 ± 2.26앰플, 19.82 ± 1.57앰플, 17.70 ± 2.61앰플로서 유의한 차이를 발견할 수 없어서 무배란 환자에서 개개인에 따라 조정된 용량의 HMG투여로 배란을 유도시, 사용된 HMG용량이 ERR의 크기에 영향

을 끼치지 않음을 알 수 있었다. Dirnfeld등¹⁵⁾은 HMG를 사용하여 과배란을 유도한 52명의 정상 월경주기를 가진 체외수정시 술환자중 ERR에 따라서, 사용된 HMG용량의 차이를 발견할 수 없다고 하였으며, 이상의 결과로 미루어 정상월경주기시나 무배란월경주기시 HMG사용으로 인한 E₂농도의 ERR의 차이에 HMG용량이 기여하지는 않는 듯하다.

HMG 유도주기중 난포의 성숙도를 측정하는 여러방법중 가장 대표적인 것이 estrogen치를 측정하는 것이다. 많은 방법들이 개발되어 왔으나 최근 방사면역법의 급격한 발전으로 혈청 E₂ 농도를 신속히 측정할 수 있게 되었으며 이것은 골반초음파단층촬영술에 의한 난소난포성장도의 측정과 함께 HMG사용시의 감시방법의 골간을 이루게 되었다.

HMG유도주기에서 난포가 성장하여 배란전 난포에 이르게 되면 배란을 시키기 위해서 HCG를 투여하게 되는데 HCG주사 시기에 대해서 일관된 기준은 없지만 혈청 E₂치 및 난소난포의 평균직경을 측정하여 그 시기를 정하고 있다. 저자들의 연구에서 HCG주사일의 혈청 E₂치는 제 II군 및 제 III군이 2094.56±296.31pg/ml, 2164.44±219.23pg/ml로 제 I군의 1246.07±235.64pg/ml보다 유의하게 높아서 ERR이 높은 군에서 HCG주사일에서의 E₂농도의 절대치도 높은 것을 알 수 있었다. 골반 초음파촬영술에 의한 HCG주사일에서의 우성난포직경은 각군간에 유의한 차이가 없었는데 이는 우성난포의 직경이 17mm에 이르면 HMG투여를 중지하고 마지막 HMG투여 24~48시간후 HCG를 투여하는 방법 때문인 것으로 사료되었다.

49치료주기중 41주기에서 배란이 이루어져 치료 주기당 83.7%의 배란율을 나타내어 March¹⁶⁾, Speroff¹⁷⁾의 90%에 약간 떨어졌으며 제 I군, 제 II군 및 제 III군이 각각 86.6%, 87.5%, 70%의 배란율을 나타내어 제 III군이 약간 떨어지는 경향을 보였으나 ERR에 따른 배란율의 통계학적 유의한 차이는 발견할 수 없었다.

HMG 배란유도에 의한 치료주기당 임신율은 7.1%~21.8%등^{18~20)}으로 보고되어 있는데 저자들의 경우 11치료주기에서 임신이 이루어져 치료주기당 22.4%의 임신율을 기록하였으며 제 I군 및 제 II군이 26.6% 및 29.1%의 임신율을 보인 반면 ERR이 높은 제 III군에서는 임신된 예가 없었다.

HMG 배란유도시에는 난소과자극, 다태아 및 유산의 빈도가 증가하게 되는데 이는 정상월경주기시에 비해서 steroid호르몬 생성이 인위적으로 일어나기 때문으로 알려지고 있으며¹²⁾, 따라서 비정상적인 내분비학적 환경에 의해서 난관 및 자궁내막 생식기능에 나쁜 영향을 미쳐 태아의 손실이 증가하고 자궁외임신의 발생율이 높아진다고 하였다^{30~33)}.

HMG 배란유도시 임신의 유산빈도는 12~31%로^{21~23, 26, 27, 29)} 자연임신주기시 보다 증가되어 있는데 저자들의 경우 11임신주기중 제 II군의 1임신주기에서 자연유산이 되어 자연임신주기의 유산빈도에 비해서 증가되지는 않았다.

다태임신율은 11~44%^{20, 34, 35)}로서 연구자들간에 많은 차이를 보이고 있는데 저자들의 경우 11임신주기중 5 임신주기에서 다태임신이 되어 45.5%를 나타냈으며 제 I군에서 4 임신주기중 2 임신주기에서 제 II군에서 7 임신주기중 3 임신주기에서 다태임신이 되어 각각 50% 및 42.9%의 다태임신율을 나타내었으며, 단태임신된 6 임신주기의 평균 ERR은 0.3471±0.0555로 다태임신된 5 임신주기의 0.3758±0.0949와 유의한 차이가 없어서 ERR에 따라서 다태임신의 빈도가 영향을 받지는 않는다는 것으로 사료되었다. 한편 Pittaway등¹²⁾은 그들의 연구에서 다태임신된 3례의 평균 ERR이 단태임신된 9례의 평균 ERR보다 유의하게 높다고하여 저자들과는 상반된 견해를 보였다.

난소과자극에 대한 진단은 여러 연구자들간에 약간의 차이가 있지만 저자들의 경우 McArdle등¹⁰⁾의 분류법을 사용하여 경중, 중등도 및 중등으로 구분하였다.

경중의 경우 낭종성 난소증대가 5~7cm으로, 중등도의 경우 7~10cm으로, 중중의 경우 복수의 존재유무에 관계없이 10cm이상인 경우로 하였으며 복수가 존재한 경우에는 특히 난소과자극중후군으로 정의하였다. 저자들의 경우 49치료주기중 15주기에서 난소과자극이 발생하여 30.6%로 3.35~7.2%의 발생율을 보인 다른 연구자들 보다는 훨씬 높는데 이는 난소과자극 진단기준이 통일되지 않은데 기인한 듯하며 저자들과 같은 기준을 적용한 McArdle등¹⁰⁾의 31.3%와는 유사한 결과를 나타내고 있다. 난소과자극중후군의 방지를 위하여 골반초음파단층촬영술을 이용한 난소난포의 성장양상 및 혈청 혹은 뇨중 estrogen의 절대치를 분석하는것이 보편적인

방법이다. 저자들의 연구에서 난소과자극이 발생한 15치료주기의 HCG 투여일의 평균 혈청 E₂ 농도는 2816.66±357.58pg/ml로 비발생군의 1382.29±145.30pg/ml보다 유의하게 증가되어 있었으며 ERR에 따른 난소과자극의 발생율을 살펴보면 제Ⅲ군이 70%로서 제Ⅰ군 및 제Ⅱ군의 20% 및 20.8%보다 빈번히 발생하는 것을 알 수 있었으며 난소과자극이 발생한 15주기의 평균 ERR은 0.5447±0.0457로 발생하지 않은 34주기의 0.4121±0.0412보다 유의하게 높았다.

따라서 ERR이 0.6이상으로 높은 경우 0.6이하에 비해서 임신율은 떨어지며 난소과자극의 발생율이 증가하므로 HMG배란유도시 난포기의 ERR을 측정하여 ERR이 높은 치료주기시 HCG 주사투여를 중지하므로써 임신율의 저하없이 난소과자극 발생을 감소시킬수 있다고 사료된다.

결 론

HMG배란유도 환자에서 혈청 E₂농도의 ERR이 배란 및 임신성공율과 그 합병증에 미치는 영향을 조사하기 위해서 총 49HMG 배란유도주기의 혈청 E₂농도의 ERR을 측정하였다.

이 E₂농도의 ERR의 크기에 따라 3군(제Ⅰ군≤0.3, 0.3<제Ⅱ군≤0.6, 0.6<제Ⅲ군)으로 구분하여 각 군간의 우성난포의 직경, 배란율, 임신율 및 합병증을 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 사용한 HMG용량은 각군간에 유의한 차이가 없었다.
2. HCG투여일의 혈청 E₂치는 제Ⅱ군 및 제Ⅲ군이 제Ⅰ군보다 유의하게 높았다.
3. HCG투여일의 우성난포의 직경은 각군간에 유의한 차이가 없었다.
4. 배란율은 각군간에 유의한 차이가 없었으며 임신율은 제Ⅰ군과 제Ⅱ군 사이에는 유의한 차이가 없었고 제Ⅲ군에서는 임신된 예가 없었다.
5. 난소과자극의 발생빈도는 제Ⅲ군이 제Ⅰ군 및 제Ⅱ군보다 유의하게 높았다.

이상의 결과로 혈청 E₂농도의 ERR을 측정분석함으로써 HMG를 이용한 배란유도시에 배란율 및 임신율의 저하없이 난소과자극의 발생율을 감소시킬수 있다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Gemzell, C.A., Diczfalusy, E. and Tillinger, K.G. : *Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH)*. *J Clin Endocrinol Metab.* 18 : 1333, 1958.
- 2) Greenblatt, R.B., Barfield, W.E. and Jungck, E.C., et al. : *Induction of ovulation with MRL/41, Preliminary report*. *JAMA.* 178 : 101, 1961.
- 3) Lunenfeld, B., Sulimovici, S., Rabau, E. and Eshkok, A. : *The effect of extracts from urine of menopausal women*. *Compt Soci Frang Gynecol.* 35 : 346, 1962.
- 4) Tredway, D.R., Goebelsmann, U., Thorneycroft, I.H., et al. : *Monitoring induction of ovulation with human menopausal gonadotropin by a rapid estrogen radio-immunoassay*. *Am J Obstet Gynecol.* 120 : 1035, 1074.
- 5) Hackeloer, B.J. : *Ultrasonic demonstration of follicular development*. *Lancet.* 1 1 : 941, 1978.
- 6) Hackeloer, B.J., Fleming, R., Robinson, H.P., et al. : *Correlation of ultrasonic and endocrinologic assessment of human follicular development*. *Am J Obstet Gynecol.* 135 : 122, 1979.
- 7) McNatty, K.P., Smith, D.M., Makris, A., et al. : *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 Meta.* 49 : 851, 1979.
- 8) Wilson, E.A., Jawad, M.J. and Hyden, T. L. : *Rates of exponential increase of serum estradiol concentrations in normal and human menopausal gonadotropin-induced cycles*. *Fertil Steril.* 37 : 46, 1982.
- 9) Quenann, J.T., O'Brien, G.D., Brains, L.M., Simpson, J., Collins, W.P. and Cambel, S. : *Ultrasound scanning of ovaries to detect ovulation in women*. *Fertil Steril.* 34 : 99, 1980.
- 10) McArdle, C., Seibel, M., Hann, L., Weinstein, F., Taymor, M. : *The diagnosis of*

ovarian hyperstimulation(OHS): the impact of ultrasound. *Fertil Steril.* 39 : 464, 1983.

- 11) Hamblen, E.C. and Davis, G.D.: Treatment of hypoovarianism by the sequential and cyclic administration of equine and chorionic gonadotropins. *Am J Obstet Gynecol.* 50 : 137, 1945.
- 12) Pittaway, D.E. and Wentz, A.C.: Evaluation of the exponential rise of serum estradiol concentrations in human menopausal gonadotropin-induced cycles. *Fertil Steril.* 40 : 763, 1983.
- 13) Insler, V. and Potashnik, G.: Monitoring of follicular development in gonadotropin-stimulated cycles. In *Fertilization of the Human Egg in vitro: Biological Basis and Applications*, Edited by HM Beier. HR Lindner. Berlin, Heidelberg, New York, Springer-Verlag, p. 111, 1983.
- 14) Speroff, L. and Vande Wiele, R.L.: Regulation of the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol.* 109 : 24, 1971.
- 15) Dirnfeld, M., Klejeune, B. and Camus, M., et al.: Growth rate of follicular estrogen secretion in relation to the outcome of in vitro fertilization and embryo replacement. *Fertil Steril.* 43 : 379, 1985.
- 16) March, C.M.: The use of pergonal for the induction of ovulation. In: Pitkin, R.M., Scott J.R., ed. *Clinical Obstet Gynecol.* 27 : 4, 1984.
- 17) Speroff: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* Third edition, Williams and Wilkins, Baltimore/London, 1983.
- 18) Butler, J.K.: Oestrone response patterns and clinical results following various pergonal dosage schedules, in Butler JK (ed.): *Development in the pharmacology and Clinical Uses of Human Gonadotropins.* High Wycombe, England, G.D, Searle and Ltd., 42, 1970.
- 19) Gemzell, C.A.: Recent results of human gonadotropin therapy, in Bettendorf C, Insler V.(eds.): *Clinical Application of Human Gonadotropins.* Stuttgart, George Thieme Verlag, p6, 1970.
- 20) Thompson, L.R. and Hansen, L.M.: Pergonal(menotropins): A summary of clinical experience in the induction of ovulation and pregnancy. *Fertil Steril.* 21 : 844, 1970.
- 21) Spadoni, L.R., Cox, D.W. and Smith, D.C.: Use of human menopausal gonadotropin for the induction of ovulation. *Am J Obstet Gynecol.* 120 : 988, 1974.
- 22) Ellis, J.D., Williamson, J.G.: Factors influencing the pregnancy and complication rates with human menopausal gonadotropin therapy. *Br J Obstet Gynecol* 82 : 52, 1975.
- 23) Caspi, E., Ronen, J. and Schreyer, P., et al.: Pregnancy and infant outcome after gonadotropin therapy. *Br J Obstet Gynecol.* 83 : 967, 1976.
- 24) Healy, D.L., Kovacs, G.T., Pepperell, R.G., et al.: A normal cumulative conception rate after human pituitary gonadotropin. *Fertil Steril.* 34 : 341, 1980.
- 25) Schwartz, M., Jewelewicz, R., Dyrenfurth, I., et al.: The use of human menopausal and chorionic gonadotropins for induction of ovulation. Sixteen years' experience at the Sloane Hospital for Women. *Am J Obstet Gynecol.* 138 : 801, 1980.
- 26) ADP.: Branch of Department of Health, Canberra, Australia. Computer printout, provided by the curtesy of prof. R. Shearman, 1981.
- 27) Bettendorf, G., Braendle, W., Sprotte, C. H., et al.: Overall results of gonadotropin therapy in Insler V, Bettendorf G. (eds.): *Advances in Diagnosis and Treatment of Infertility.* New York, Elsevier North-Holland, p. 21, 1981.
- 28) Goldfarb, A.F., Schlaff, S., and Mansi, M. L.: A life table analysis of pregnancy yield in fixed low-dose menotropin therapy for patients in whom clomiphene-citrate failed to induce ovulation. *Fertil Steril.* 37 : 639, 1982.
- 29) Lunenfeld, B., Eshkol, A. and Tikotzky,

- D., et al. : *HMG/hCG therapy of anovulation*, in Van der Molen H., Klopper A., Lunenfeld B., et al. (eds.) : *Hormonal Factors in Fertility, Infertility and Contraception*. Amsterdam, Excerpta Medica. p.259, 1982.
- 30) Jansen, R.P.S. : *Spontaneous abortion incidence in the treatment of infertility*. *Am J Obstet Gynecol.* 143 : 451, 1982.
- 31) Ben-Rafael, Z., Dor, J., Mashiach, S., Blankstein, J., Lunenfeld, B. and Serr, D. M. : *Abortion rate in pregnancies following ovulation induction by human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin*. *Fertil Steril.* 39 : 157, 1983.
- 32) McBain, J.C., Evans, J.H., Pepperell, R.J., Robinson, H.P., Smith, M.A. and Brown, J.B. : *An unexpectedly high rate of ectopic pregnancy following the induction of ovulation with human pituitary and chorionic gonadotropin*. *Br J Obstet Gynecol.* 87 : 5, 1980.
- 33) Gemzell, C., Guillome, J. and Wang, C.F. : *Ectopic pregnancy following treatment with human gonadotropin*. *Am J Obstet Gynecol.* 143 : 761, 1982.
- 34) Hack, M., Brish, B. and Serr, D.M., et al. : *Outcome of pregnancy after induced ovulation, Follow-up of pregnancies and children born after gonadotropin therapy*. *JAMA.* 211 : 791, 1970.
- 35) Gemzell, C.A. : *Induction of ovulation*. *Acta Obstet Gynecol Scnad[suppl.]* 44 : 21, 1975.
-