

## 체외수정시술을 위한 성선자극호르몬 과배란유도에 Poor Response를 나타낸 환자에서 GnRH Analogue의 사용

고려대학교 의과대학 산부인과

김선행 · 이희경 · 구병삼

### GnRH Analogue in Controlled Ovarian Hyperstimulation for Gonadotropin Poor Responder

Sun-Haeng Kim, Hee-Kyung Lee and Pyong-Sahm Ku

*Department of Obstetrics and Gynecology, Medical College, Korea University*

#### = Abstract =

In 27 patients with the past history of poor response to the gonadotropin superovulation induction due to poor follicular growth or premature surge of endogenous luteinizing hormone, the effectiveness of pituitary suppression with the gonadotropin releasing hormone agonist(GnRH-a) in in vitro fertilization(IVF) program was evaluated in 43 cycles using a combination regimen of D-Trp-6 LHRH(Decapeptyl, Ferring)and FSH/hMG from June, 1989 to August, 1990 at Korea University Hospital IVF Clinic.

At midluteal phase of menstrual cycle, Decapeptyl-CR was administered by long-term protocol to minimize initial agonistic effect of endogenous gonadotropins. After the confirmation of pituitary suppression, about 2-3 weeks after GNRH-a administration, ovarian follicle growth was stimulated with FSH/hMG and followed by transvaginal ultrasonic measurement of follicle size and by monitoring of serum E2 and LH if necessary. When compared with the control group stimulated with gonadotropin regimen only, the cancellation rate and occurrence rate of premature LH surge during gonadotropin treatment were significantly lower in study group(11.6% and 2.4%, respectively). There is no significant differences in the mean number of aspirated oocytes, fertilization/cleavage rate, embryo transfer(ET) rate, and mean number of embryos transferred between the two groups. The pregnancy rate per treatment cycle, 16.3%, and per ET cycle, 23.3%, were significantly higher in the study group compared with those of control group.

These data suggest that GnRH-a therapy is effective for previous poor responder in gonadotropin superovulation induction for IVF.

#### 서 론

최근 GnRH agonist(GnRH-a)가 체외수정시술(IVF & ET)을 위한 과배란유도시에 뇌하수체를 탈감작한후, 내인성 황체화호르몬(luteinizing hormone, LH)의 분비를 억제함으로써, 여성난포의 형성을 막아 난포의 지속적인 성장을

가능케하고, 난포의 조기황체화 및 난자의 성숙이상을 유발하는 조기 내인성 황체화호르몬 상승을 예방하여 과배란유도후 채취난자의 수, 특히 성숙난자수를 증가시키고, 수정율 및 난할율등을 향상시킴으로써 체외수정시술의 임상결과를 끌어올리는데 일조하고 있다.

특히, 전에 성선자극호르몬 단독치료시에 난소의 반응이 불량하였거나 난포의 조기황체화

현상을 보였던 환자에서 과배란유도시 GnRH-a가 성공적으로 사용되고 있다. 성선자극호르몬 치료에 대한 난소의 반응에 개인적인 차이가 큰 이유가 부분적으로나마 내인성 성선자극 호르몬이 부적절한 시기에 상승하는데 기인하므로, Fleming 등 (1982)은 호르몬 이상을 갖은 여성에서 GnRH-a를 사용하여 가역성의 저성선자극호르몬성 성선기능부전상태 (medical hypogonadotropic hypogonadism)를 유발한후, 외부로부터 성선자극호르몬을 투여함으로써 조기 내인성 황체화호르몬 상승과 난포의 황체화 현상을 방지할 수 있다고 보고하였다. 그외에 여러 연구결과에 의하여 과배란 유도시 hCG 투여나 난자채취 시기의 연기, 또는 생명력이 있는 채취난자수의 증가로 자궁내 이식되는 배아수를 증가시켜, 결국 좋은 임상결과를 얻을 수 있다고 보고되고 있다.

저자들은 과거에 과배란유도시 조기 황체화 호르몬의 상승이 있었거나 불량한 난소의 반응을 보인 환자들에서 GnRH-a의 장기투여방법을 이용하여 그 효과를 알기위하여 본 연구를 시도하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

불임을 주소로 고려대학교 의과대학 산부인과 체외수정 클리닉에 내원한 환자중 체외수정 시술의 적용이 되어 1989년 6월-1990년 8월 사이에 FSH/hMG를 이용하여 과배란유도를 시행한 환자중, 부적절한 시기에 황체화호르몬의 상승이 있어 과배란주기를 취소하였거나(시험군 I, 7명), 또는 하나 혹은 두개의 우성난포의 성자를 보이는 등 불량한 난소반응을 나타낸 환자(시험군 II, 25명), 32명에서 GnRH-a를 동시투여하여 과배란을 유도한 43주기를 시험군으로 삼고, 이들에서 과거에 FSH/hMG만을 사용하여 과배란을 유도하였던 50주기를 대조군으로 하였다.

### 2. 연구방법

과배란유도는 FSH/hMG치료 전주기의 분비기 중기 (midluteal phase)에 GnRH-a(Decapeptyl-CR, Ferring)를 근주하고 월경과 관계없이 약 2주 후에 혈중 성선자극호르몬을 측정하여

뇌하수체가 완전히 억압된것이 확인되고, 질식 초음파검사상 난소가 정상이면 FSH(Metrodin, Serono) 75-150IU와 hMG(Pergonal, Serono) 150IU를 근주하여 과배란을 시작하고, 주사용량은 난소의 반응에 따라 증감하였다. 증량후에도 계속 난포성장이 불량하거나 혈중 E2농도의 상승이 불충분하면 과배란유도를 중지하였다. 난포의 성장은 가장 큰 난포의 직경이 18mm에 이르면 hCG 10,000IU를 근주하고(Day0) 난자채취를 시행하였다.

난포성장의 감시는 제 4일부터 질식초음파를 시행하여 난포의 크기 및 수를 측정하고, 필요하면 E2, LH를 측정하였다.

hCG투여후 34-36시간후에 질식초음파를 이용하여 난자채취를 시행하였고, 채취된 난자는 채취당시에 난자 및 cumulus cells의 형태학적 특징에 의하여 성숙, 미성숙, 혹은 퇴행난등으로 분류하였다.

성숙난으로 분류된 난자는 5-8시간의 전배양시간을 거친후 미리 준비된 정자로 수정(insemination)을 시도하였고, 미성숙난으로 분류된 난자는 24-36시간의 추가배양을 거쳐 체외에서의 성숙을 기다려 수정을 시행하였다.

정자의 준비는 정상 정액검사 소견을 보인 경우에는 관습적인 swim-up방법을 사용하고, 남성요인을 갖고있는 환자의 정액은 standardized glasswool column방법(김 et al., 1988)을 이용하여 처리하고, 정자수를 증가시켜 수정을 시도하였다.

정자를 가한후 약 18시간에 투명대 주위의 난포세포를 제거한후 두개의 전핵을 관찰함으로써 정상적인 수정(fertilization)이 일어났는지를 확인하고, 하나 혹은 세개이상의 전핵을 보이는 난자는 정상적인 세포분열이 일어나도 자궁내 이식은 시행하지 않았다. 수정이 일어나지 않은 난자라도 퇴행의 증거만 없으면 모두 재수정(reinsemination)을 시도하였으며, 이때 정상적인 수정이 확인되고 세포분열이 일어난 배아는 자궁내이식에 사용하였다.

자궁내 배아이식은 난자채취로부터 약 48시간후에 시행하고, 그후 황체기 보조는 황체호르몬을 직접 주사하거나, hCG를 근주하였으며, 특히 Day0에 E2치가 높았던 환자의 경우에는 황체호르몬의 용량을 증가시켰다. 임신과의 혼동을 피하기 위하여 hCG를 투여할 경우에는

Day 5 이후에는 주지 않았으며, 임신의 진단은 배아이식을 시행한후 12일째에 hCG를 측정하여 판정하였다. 임신이 확인되면 2주후에 초음파를 시행하여 임신낭 및 태아의 정상적 성장여부와 다태임신등을 검사하였다.

## 결 과

시험군의 평균 연령은 36.2세로 대조군의 35.7세와 비교하여 차이가 없었고, 불임기간은 시험군 및 대조군에서 각각 7.9년 및 7.2년으로 역시 유사하였다. MCD 3에 시행한 기초 FSH 및 LH치는 시험군에서 각각 18.1mIU/ml 및 11.5mIU/ml이었고, 대조군에서는 각각 16.3mIU/ml 및 10.8mIU/ml로써 양군에서 유의한 차이가 없었다(표 1). 시험군 I에서의 FSH 및 LH치는 각각 20.3mIU/ml 및 12.1mIU/ml로써 시험군 II의 17.5mIU/ml 및 11.3mIU/ml와 비

Table 1. Patient's Characteristics in Two Groups

	Control Group	Study Group	
Nu. of Treated Cycles	50	43	
Mean Age(Range)	35.7 (29-41)	36.2 (30-41)	NS
Duration of Infertility(year)	7.2	7.9	NS
Day 3 FSH/LH Levels(mIU/ml)	16.3 /10.8	18.1 /11.5	NS

Table 2. Responses to Ovarian Stimulation in Two Groups

	Control Group	Study Group	
Treatment Duration(Day)	8.4	11.8	p<0.05
Mean Nu. of Follicles (Day0, >15mm)	2.7	4.1	NS
Plasma E2 Level(pg/ml) (Mean+SE, Day0)	651 ±56	1049 ±82	NS
Incidence of LH Surge(%)	54.0	2.4	p<0.001
Cancellation Rate(%)	40.0	11.6	p<0.001

교하여 높았으나 유의한 차는 아니었다.

불임의 원인으로는 기계적인 원인이 가장 많아서, 양측 난관폐쇄 혹은 절제 환자가 16예, 자궁내막증 환자가 3예 이었고, 원인불명의 불임증 환자가 6예, 남성요인의 불임이 2예, 그리고 기타 5예 등이었다.

과배란을 위한 성선자극화르몬 치료기간은 시험군에서 평균 11.8일로 대조군의 평균 8.4일과 비교하여 유의하게 길었다(p<0.05). Day 0에 직경 15mm이상 크기의 난포의 수 및 혈청 E2치는 시험군과 대조군에서 각각 4.1개 및 2.7개, 그리고 1049±82pg/ml 및 651±56pg/ml로써 양군간에 유의한 차이가 아니었으나, 난포 성숙전에 부적절한 황체화호르몬의 상승은 시험군에서 매우 유의하게 그 빈도가 줄어들었으며(2.4% vs. 54.0%), 또한 치료주기 취소율도 시험군에서는 11.6%로 대조군의 40.0%와 비교하여 유의하게 낮게 나타났다(p<0.001)(표 2).

채취된 난자의 형태학적인 기준에 따른 성숙도의 판정결과 성숙난이 차지하는 비율은 양군간에 차이가 없었다. 채취당시 성숙난으로 분류된 난자는 시험군에서(66%, 대조군에서 62%) 이었다(그림 1).

성선자극호르몬 치료동안의 황체화호르몬치의 양상은 시험군에서 치료중에 특이한 변화를 보이지 않았으나, 대조군에서는 난포기 후반에 서서히 상승하여 hCG투여일에 기초치(Day 3)

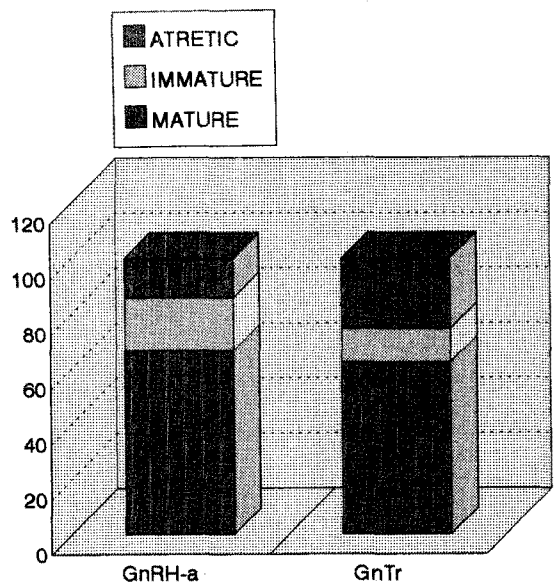


Fig 1. Oocyte maturity.

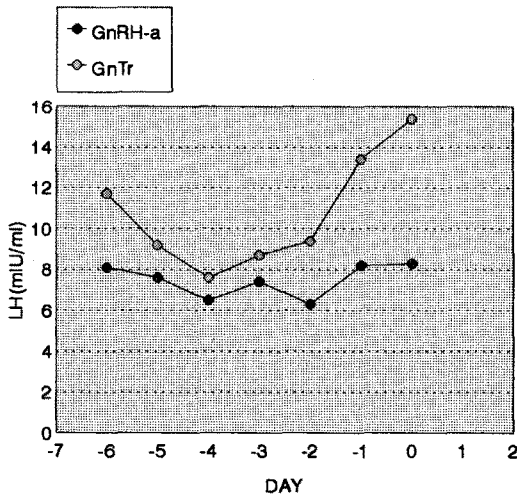


Fig. 2. Serum LH level.

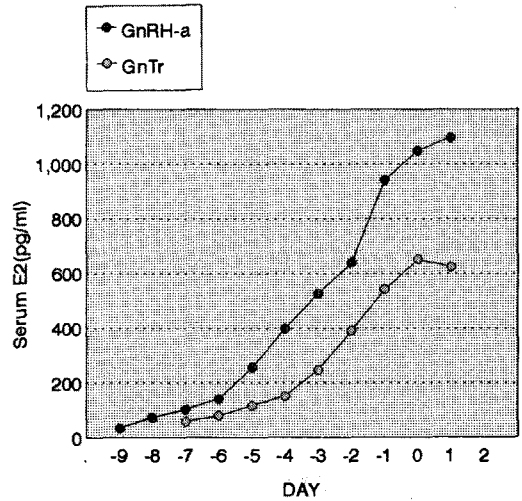


Fig. 3. Serum E2 Level.

보다 높은 (15.4mIU/m)를 기록하였고 (그림 2), E2 상승의 양상은 시험군에서는 hCG 투여 다음날까지 지속적인 상승이 있었으나, 대조군에서는 hCG 투여 다음날에 저하되는 양상을 보였고, 전체적으로 E2의 절대치도 시험군에서 높았지만 역시 유의수준은 아니었다(그림 3).

채취된 난자수, 수정율, 난할율 및 이식율등에 있어 모두 시험군에서 높았으나 유의한 수준은 아니었으나 이식된 배아의 수는 시험군에서 3.3개로 대조군의 1.4개와 비교하여 유의하게 높았다( $p < 0.05$ )(표 3).

시험군을 다시 I 군과 II 군으로 나누어 과배란 유도 결과의 결과를 비교한바, 시험군 II 군에서 14mm 이상 난포의 수 및 혈청 E2치가 유의하게 높았으며( $p < 0.05$ ), 주기 취소율이 유의하게 낮았고( $p < 0.001$ ), 그러나 채취난자의 수, 수정율, 배아 이식율 및 이식주기당 배아의 수에는 I 군과 II 군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다(표 4).

임신율은 시험군에서 치료주기당 16.3%, 배아이식주기당 23.3%로써 대조군의 4.0% 및 11.1%에 비하여 높은 임신율을 보였다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.0001$ )(표 5).

## 고 찰

과배란유도는 체외수정기술의 임신성공을 위하여 매우 중요한 부분이다. 성선자극호르몬을 이용한 과배란유도시에 나타나는 어려운 점들

Table 3. Results of Controlled Ovarian Hyperstimulation in Two Groups

	Control Group	Study Group	
Mean Nu. of Aspirated Ova	1.9	3.5	NS
Fertilization Rate (%)	70.1	84.5	NS
Cleavage Rate (%)	83.6	92.2	NS
Mean Nu. of Transferred Embryos	1.4	3.3	$p < 0.05$
Nu. of Cycles with Frozen Embryo	0	1	NS
ET Rate (per OPU Cycle, %)	60.0	78.9	NS

은 난소의 반응이 좋지 않은 경우도 문제이나 내인성 황체화호르몬의 조기상승 및 이로 인한 난포의 조기황체화(premature luteinization)현상이 중요하다(Leung et al., 1983; Vargyas et al., 1987). 난자의 완전한 성숙전에 황체화호르몬의 상승은 주기를 중도탈락시키는 가장 흔한 원인이며, 생명력(viability)없는 배아 생산의 원인이기도 하다. 더우기 황체화호르몬 상승에 대한 기준에 대한 기준이 모호하여 실제로 임상에서 정의에 어려움을 겪기도 한다(Chetkowski et al., 1987). 통상 성선자극호르몬에 의

**Table 4.** Comparison of the Results to Ovarian Stimulation between Two Subgroups of the Study Group

	Study Group I	Study Group II	
Treatment Duration(Day)	14.2	11.1	NS
Mean Nu. of Follicles (Day0, >14mm)	2.4	4.6	p<0.05
Plasma E2 Level(pg/ml) (Mean+SE Day0)	467+26	1205+41	p<0.05
Incidence of LH Surge(%)	0	2.9	
Cancellation Rate(%)	44.4	2.9	p<0.001
Mean Nu. of Aspirated Ova	2.2	3.7	NS
Fertilization Rate(%)	81.8	84.4	NS
Cleavage Rate(%)	88.9	92.2	NS
Mean Nu. of Transferred Embryo	2.7	3.4	NS
Nu. of Cycles with Frozen Embryo	0	1	
Embryo Transfer Rate(%)	60.0	81.8	NS
Pregnancy Rate (%./Tx Cycles)	11.1	17.6	NS
(%./OPU)	20.0	18.2	NS
(%./ET)	33.3	22.2	NS
Take Home Bady Rate (%./Tx Cycles)	0	14.7	

한 과배란유도시 발생하는 조기황체화현상은 약 30%정도로 보고되고 있으나(Abdalla, 1990), 본 연구에서는 54%의 높은 율을 나타내었고, 이는 GnRH-a를 병용하여 대부분에서 예방이 가능하였다. 이와같이 부적절한 시기의 황체화호르몬 상승을 방지 함으로써 치료주기의 중도탈락율이 성선자극 호르몬만을 사용한 군에서는 40%이었으나 GnRH-a군에서 11.6%로 낮아졌다.

다수의 배란전난을 얻는데있어 성선자극호르몬 단독사용시에 발생하는 어려움중의 하나가

**Table 5.** Pregnancy Rates and their outcome

	Control Group	Study Group	
Nu. of Pregnancy (%./ Tx Cycles)	2( 4.0)	7(16.3)	p<0.05
(%./ ET Cycles)	(11.1)	(23.3)	p<0.0001
Nu. of Preclinical Abortion(%)	-	2(28.6)	
Nu. of Clinical Abortion(%)	2(100)	-	
Nu. of Viable Delivery(%)	-	5(71.4)	

2차난포(secondary follicles)의 지속적인 성장이 않되고 퇴행(atresia)에 빠지는 경향이다. 그러나 GnRH-a의 사용은 황체화호르몬의 상승없이 성선자극호르몬의 지속적인 투여가 가능하여 다수의 난포성장을 유도할수 있는 장점이 있고(Meldrum et al., 1984; Kessel et al., 1988), 생리적으로 조숙난자(aged oocyte)를 예방할수 있다(Punnonen et al., 1988). 난자의 조숙(premature aging)은 수정율을 저하시키고 초기 배발생에 장애를 일으켜 생명력이 없는 배아를 생산함으로써 자궁내 이식후 착상에도 문제를 야기할뿐만 아니라, 착상후의 조기 임신손모와도 무관하지 않는 것으로 알려졌다(Howles et al., 1986; Stanger et al., 1985). 저자등의 연구결과에서 채취난자의 성숙도 판정결과 GnRH-a 사용군에서 성숙난의 비율이 높았고, 성선자극호르몬 단독사용군에서 퇴행난의 비율이 증가하였으나, 이상 모두 유의한 수준이 아니었던바, 따라서 GnRH-a가 난포의 성장을 균일화 한다기 보다는 채취난자의 수를 증가시킴으로써 성숙난자의 수를 증가시키는 것으로 믿어진다.

저자등의 연구결과에서 난포호르몬(E2)치 및 황체화호르몬(LH)치의 변화양상을 보면, 성선자극호르몬 단독투여군의 치료 후반기 E2치는 hCG 투여후 저하하는 양상을 보였으나, GnRH-a 사용군에서는 hCG투여후까지 지속적으로 상승하였다. 이는 성선자극호르몬 단독사용군에서 발견되는 난포기 후반의 황체화호르몬의 상승에 의하여 난포의 계속적인 성장이 않되고 조기 황체화현상이 일어나기 때문이며, GnRH-a군에서 이를 방지함으로써 지속적인 난포의 발달이 가능하고, 따라서

E2의 지속적인 증가를 유지하였던 것으로 본다. 본연구에서 성선자극호르몬 단독사용군 전체의 54%에서 난포기후반에 황체화호르몬의 유의한 증가가 있었으나, 실제로는 대부분의 여성에서 상승하는 양상을 나타내었다. 이러한 현상은 이미 여러저자에 의하여 발표된바 있고, 적은수의 성장난포로 인하여 inh-inhibin등의 생산이 떨어지기 때문으로 설명되고 있다.

Brzyski등(1988), Loumay등(1989), Stanger등(1985)에 의하면 GnRH-a를 사용함으로써 오히려 퇴행난이 증가하고, 수정율이 저하하였다는 보고가 있는바, 특히 GnRH-a 단기사용에서 나타나는 초기 자극효과에 의한 난포기의 초기에 나타나는 내인성 성선자극호르몬의 상승에 의하여 난포의 발달에 끼칠수 있는 영향에 대한 더 많은 연구결과가 나와야 할것으로 생각된다. 본연구에서 GnRH-a 사용군에서 황체화호르몬 상승의 출현율이 성선자극호르몬 단독사용군과 비교하여 유의하게 낮아졌음에도 난자의 수정율, 자궁내 배아이식율에는 양군간에 큰 차이가 없었다. 그러나 치료주기당 임신율은 물론, 배아이식주기당 임신율이 유의하게 높은 점으로 미루어 볼때, GnRH-a를 사용함으로써 난포기후반에 내인성황체화호르몬 상승을 피하여 건강한 난자를 얻고, 생명력(viability)있는 수정난을 생산할수 있는 것으로 믿어진다.

시험군 I군과 II군의 과배란유도 결과를 비교하면, 시험군 II군에서 성장난포의 수와 혈청 E2치가 유의하게 상승되었음에도, 채취난자수와 이식된 배아의 수 및 임신율에서 유의한 차이가 없었던 것은 양군에서 모두 예수가 적었던 점에 기인할 것으로 생각된다.

## 결 론

과거에 성선자극 호르몬을 이용한 과배란유도에 난소의 반응이 좋지 않았던 여성에서 GnRH Analogue를 병용하여 다음의 결론을 얻었다.

1. 성선자극호르몬의 치료기간 및 사용량이 증가된다.
2. 중도 탈락율이 유의하게 저하된다.
3. 부적절한 시기의 내인성 황체화호르몬 상승은 매우 드물며, 이는 난포기 후반에 지속적인 난포의 성장 및 E2 생산을 유지할수 있게한다.
4. 성숙난포 수, 채취난자 수, 난자의 성숙도,

수정율 및 이식율 등에서 모두 높았으나 통계학적 유의수준은 아니었다. 그러나 이식된 배아의 평균수 및 임신율이 유의하게 높았다.

5. 시험군 II군에서 I군과 비교하여, 치료주기의 중도 탈락율이 낮았고, 성장난포의 수, 혈청 E2치가 유의하게 높았으며, 그러나 채취난자의 수, 수정율, 이식율과 이식된 배아의 수, 및 임신율등에서 모두 차이가 없었다.

이상의 결과에서 보는바와 같이 체외수정을 위한 과배란유도시에 성선자극호르몬에 좋지 않은 난소의 반응을 보였던 여성에서 GnRH-a의 사용으로 난포성장중에 나타날수 있는 내인성 황체화호르몬의 부적절한 상승등 다양한 난소의 반응으로 인한 여러가지 문제점들을 부분적으로는 상당히 극복할수 있게 되었으며, 따라서 선별된 환자군에서는 향상된 임상결과를 얻을수 있다. 그러나 난포의 성장이 안되거나 난포호르몬의 상승이 미미한 여성에서는 GnRH-a의 사용이 나름대로의 타당성은 있으나 임상결과에 대한 큰 기대는 어렵다고 생각된다.

## 인 용 문 헌

- Abdalla HI, Morris NN, Ahuja KK, Honour JW, Leonard T, Jacobs HS: Comparative trial of luteinizing hormone-releasing hormone analog/human menopausal gonadotropin and clomiphene citrate/human menopausal gonadotropin in an assisted conception program. *Fertil Steril* 1990, 53, 473.
- 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.
- Chetkowski RJ, Saito T, Kruse LR, Nass TE: The incidence and significance of luteinizing hormone rise(LHR) during stimulation with human menopausal gonadotropins(hMG) for in vitro fertilization(IVF). (Abstr.) Presented at the 43 Annual Meeting of The American Fertility Society, Reno, NV, Sep. 28-30, 1987, Prog Suppl p51
- Fleming R, Haxton MPR, Hamilton GS, McCune GS, Black WP, MacNaughton MC, Coutts

- JRT : Successful treatment of infertile women with oligomenorrhea using a combination of an LH-RH agonist and exogenous gonadotropins. *Br J Obstet Gynecol* 1985, 92, 369.
- Howles CM, MacNamee MC, Edwards RG, Goswamy R, Steptoe PC : Effect of high tonic levels of luteinizing hormones on outcome of in vitro fertilization. *Lancet* 1986, 2, 521.
- 김선행, 구병삼 : Standardized glass-wool column 을 이용한 운동성 정자의 선택적 분리 및 이의 체외수정에의 이용. 대한불임학회지 1988, 15, 149.
- Kessel B, Dahl KD, Kazer RR, Liu CH, Rivier J, Vale W, Hsuhe AJW, Yen SSC : The dependency of bioactive follicle-stimulating hormone secretion on gonadotropin releasing hormone in hypogonadal and cycling women. *J Cl Endocr Metabol* 1988, 66, 361.
- Leung PCS, Lopata A, Kellow GN, Johnston WIH, Gronow MJ : A histochemical study of cumulus cells for assessing the quality of preovulatory oocytes. *Fertil Steril* 1983, 39, 853.
- Loumaye E, Vankrieken L, Depreester S, Psalti I, de Cooman S, Thomas K : Hormonal changes induced by short-term administration of a gonadotropin-releasing hormone agonist during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization and their consequences for embryo development. *Fertil Steril* 1989, 51, 105.
- Meldrum DR, Wisot A, Hamilton F, Gutlay AL, Kempton W, Huynh D : Routine pituitary suppression of luprolide before ovarian stimulation for oocyte retrieval. *Fertil Steril* 1989, 51, 455.
- Punnonen R, Ashron R, Vilja P, Heinonen PK, Kujansuu E, Tuohima P : Spontaneous luteinizing hormone surge and cleavage of in vitro fertilized embryos. *Fertil Steril* 1988, 49, 479.
- Stanger JD, Yovich JL : Reduced in vitro fertilization of human oocytes from patients with raised basal luteinizing hormone levels during the follicular phase. *Br J Obstet Gynecol* 1985, 92, 385.
- Vargyas JM, Marrs RP : Endogenous luteinizing hormone release using human menopausal gonadotropin for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transfer* 1987, 4, 107.