

난소 낭종이 체외수정시술을 위한 과배란유도 주기에 미치는 영향에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

황태영 · 김석현 · 신창재 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

The Effects of Ovarian Cysts on the Controlled Ovarian Hyperstimulation Cycles for In Vitro Fertilization and Embryo Transfer Program

T.Y. Hwang, M.D., S.H. Kim, M.D., C.J. Shin, 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,
Seoul, Korea

= Abstract =

To investigate the effects of ovarian cysts on the controlled ovarian hyperstimulation cycles, 16 patients with 16 paired cycles for IVF-ET were analyzed. These patients had taken both type of cycles, i.e., with cyst(cyst group) and without cyst(control group). Mean diameter of ovarian cysts in cyst group was 18.2mm. There were no significant differences in hormone levels in early follicular phase between two groups. No significant differences were found in total dosage of hMG(IU) administered during the ovarian stimulation(843.8 ± 123.0 vs 891.0 ± 129.8), serum estradiol level(pg/ml) on the day of hCG administration(1542.8 ± 1100.6 vs 1567.5 ± 1193.0), the number of aspirated follicles(10.0 ± 3.4 vs 11.2 ± 4.3) and oocytes(5.3 ± 3.3 vs 6.2 ± 3.1), the fertilization rate(51.2% vs 57.2%) and the cleavage rate(40.5% vs 52.0%). Serum estradiol terminal patterns during COH in one group tended to be repeated in the other group.

In conclusion, this study suggests that small ovarian cysts do not adversely impact on the controlled ovarian hyperstimulation parameters in IVF-ET program and the presence of small ovarian cyst without concomitant high basal serum estradiol level is not an indication of the cancellation of the controlled ovarian hyperstimulation for IVF-ET.

서 론

체외수정 및 배아의 자궁내이식 시술(이하 체외수정시술이라 함)을 위한 난소의 과배란유도 주기에 있어 난소 낭종은 임상적으로 흔히 경험하는 문제가 된다. Wood등(1984)은 과배란유도가 난소낭종의 빈도를 증가시킨다고 하였으며, Tummon등(1988)은 과배란유도 후 다음 생리주

*본 논문은 1988년도 서울대학교병원 임상연구비 보조로 이루어진 것임.

기에서 난소 낭종의 빈도가 56%라고 하였다.

난포기 초기에 발견된 작은 난소 낭종은 조기 발현된 여성난포일 가능성도 있기 때문에 난포기 초기에 난소 낭종이 있으면서 혈중 estradiol (E2) 값이 100 pg/ml 이상이면 과배란유도를 취소하는 적응증이 된다(Muasher et al., 1985). 그러나 혈중 E2 값이 100 pg/ml 미만이면서 난소 낭종이 있는 경우 이난소 낭종이 난소의 과배란유도에 어떠한 영향을 미치는지에 대해서는 아직 잘 알려져 있지 않으며 많은 논란이 있어 왔다. Jones와 Thatcher(Jones et al., 1988)는 난소

낭종이 있을 때 흡인된 난자 수가 감소하며 과배란유도의 취소율이 높았다고 하였으나, Hornstein과 McShane(1988)은 난소 낭종이 과배란유도에 별다른 악영향을 미치지 않는다고 하였다.

따라서 본 연구에서는 난소 낭종이 난소의 과배란유도에 미칠 수 있는 여러 영향에 대한 검토를 시행하였으며, 향후 난소 낭종이 있으면서 체외수정시술을 받아야만 하는 불임환자의 과배란유도에 있어서 하나의 지침을 제공하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1988년 2월부터 11월까지 10개월 동안 서울대학교병원 산부인과 시험관아기 클리닉에서 체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도를 2회 이상 시행받은 환자들 중 적어도 한 주기는 난소 낭종이 있었고 다른 주기에서는 난소 낭종이 없었던 환자 21명의 과배란유도 46주기에서 다음과 같은 경우를 제외한 나머지 환자의 과배란유도 주기를 대상으로 하였다.

1) 생리주기(이하 MCD라 함) 제 3일째의 혈중 FSH 값이 20 mIU/ml 이상이었던 경우(4명, 9주기)

2) MCD 제 3일째의 혈중 E2 값이 100 pg/ml 이상이었던 경우(1명, 2주기)

3) 동일 환자에서 과배란유도의 regimen이 달랐던 경우(3주기)

따라서 16명의 체외수정시술 환자가 대상이 되었으며, 난소 낭종이 있으면서 과배란유도를 시행하였던 16주기(낭종군)와 난소 낭종이 없었던 과배란유도 16주기(대조군)를 비교 분석하였다.

2. 난소의 과배란유도 및 난자의 흡인 채취

과배란유도의 방법으로는 FSH/hMG/hCG protocol을 사용하였다. 즉 MCD 제 3일과 제 4일 오전 10시에 FSH(Metrodin, Serono, Switzerland) 150 IU를 근육주사하였고, 오후 6시에는 hMG(Pergonal, Serono, Switzerland) 150 IU를 근육주사한 후 MCD 제 5일부터는 hMG 150 IU를 근육주사하였는데 환자의 반응에 따라 용량을 적절히 증감하였다.

모든 환자는 MCD 제 3일에 3.5 MHz frequency의 real-time sector scanner(SSD-710, Aloka,

Japan)를 이용하여 초음파단층촬영을 실시하여 난소 낭종을 비롯한 골반내의 이상 유무를 확인하였고, MCD 제 7일부터는 질식 초음파단층촬영(Combison R 310, Kretz, Austria)을 이용하여 난포의 성장을 관찰하였다.

혈액검사로 MCD 제 3일에 과배란유도를 시행하기 전 혈중 FSH, LH, E2 값을 측정하였고, MCD 제 4일부터는 매일 오전 8시에 채혈하여 혈중 E2와 LH 값을 측정하였다. 그리고 MCD 제 8일부터는 혈중 progesterone(P4) 값을 측정하면서 혈중 LH 값을 오후 5시에도 측정하여 내인성 LH surge의 발생 여부를 관찰하였다.

혈액검사상 내인성 LH surge가 발생한 것으로 간주되거나 LH surge는 없지만 우성난포의 직경이 16 mm에 달했을 경우, 그리고 혈중 E2 값이 2배로 상승되거나 plateau를 이루면서 우성난포의 직경이 14 mm에 도달하였을 경우 등에는 그날 밤에 hCG(Profasi, Serono, Switzerland) 10,000IU를 투여하고(Muasher et al., 1985) 34~36시간 후 복강경 시술 또는 질식 포음과기법(transvaginal oocytes retrieval)을 이용하여 난자를 흡인하였다. 내인성 LH surge의 기준은 Huang등(Huang et al., 1987)이 제시한 바와 같이 이전에 측정함 LH 값의 평균 보다 2배 이상 LH 값이 상승한 때로 하였다.

3. 수정(Insemination) 및 배아의 자궁내이식

흡인된 난자는 Veeck등(1983)의 방법을 이용하여 성숙난자(preovulatory mature oocyte), 미성숙난자(immature oocyte), 그리고 과성숙난자(postmature oocyte) 및 퇴화된 난자(atretic oocyte)로 분류하였다.

성숙 난자는 Jones등(1982)의 방법을 이용하여 7.5%의 신생아 제대혈청(fetal cord serum)을 함유한 Ham's F-10 수정배양액 내에서 5~8시간 추가배양한 후 준비된 남편의 정액으로 수정(insemination) 시켰고, 미성숙 난자는 Veeck등(1983)의 방법을 이용하여 동일한 배양액내에서 23~35시간 추가배양하여 제일극체(first polar body)가 방출된 것을 확인한 후에 수정시켰다.

수정 16~20시간 후에 15%의 신생아 제대혈청이 포함된 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼으며 이때 역반사현미경(inverted microscope)으로 2개의 전핵(pronucleus)이나 제이극체(second polar body)를 확인함으로써 수정(fertiliz-

ation) 여부를 확인하였고, 수정 40~44시간 후에 수정란의 난할을 관찰한 후 배아를 자궁내로 이식하였다.

4. 혈중 호르몬의 측정

혈중 FSH와 LH는 각각 double antibody technique을 이용한 Amerlex-M FSH RIA kit와 Amerlex-M LH RIA kit(Amersham International Plc., U.K.)를 사용하여 측정하였다. FSH 및 LH 측정의 민감도는 각각 0~150 mIU/ml이었고 interassay coefficient of variation(C.V.)는 각각 1.6% 및 3.4%, intraassay C.V.는 각각 4.7% 및 3.3%이었다.

혈중 E2의 측정은 rabbit antiserum-17β-E2-(O-carboxyl-methyl) oxime-bovine serum albumin을 이용한 RIA 측정법인 estradiol-ter kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용하였다. 이 측정의 민감도는 20-2,000 pg/ml이었고 estrone과의 교차반응도는 1.3%, estriol과는 0.4%, 그리고 interassay 및 intraassay C.V.는 각각 4.2% 및 5.5%이었다.

혈중 P4의 측정은 progesterone-ter kit(Serono Diagnostics, Switzerland & International)를 사용한 RIA로 하였으며 이 측정의 민감도는 0.5~80 ng/ml, interassay 및 intraassay C.V.는 각각 6.5% 및 9.4%이었다.

6. Data 분석 및 통계처리

낭종군과 대조군의 비교에 있어서 유의성은 Student's t-test와 chi-square test를 이용하여 검증하였고, P>0.05이면 통계학적 유의성이 없는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자의 연령, 난소 낭종의 직경, 적응증

Table 1. The comparison of hormone levels in early follicular phase(Mean ± S.D.)

Hormones	Cyst group	Control group
E2 (pg/ml)	47.7 ± 20.8	46.4 ± 26.0*
FSH(mIU/ml)	13.4 ± 3.3	13.5 ± 3.2*
LH (mIU/ml)	12.1 ± 2.9	12.4 ± 4.1*
LH/FSH ratio	0.96 ± 0.37	0.95 ± 0.32*

Note : * ; P>0.05 compared with cyst group (not significant)

대상 환자의 평균 연령은 31.2세이었고, 낭종군에서의 난소 낭종의 평균 직경은 18.2 mm이었다. 체외수정시술 적응증을 보면 14명이 양측 난관폐색, 1명이 일측 난관폐색 및 반대측 난관주위 유착, 1명이 심한 골반내 유착이었으며, 양측 난관폐색 환자 중 3명은 자궁내막증을 동반하고 있었다.

2. 난포기 초기의 혈중 호르몬 양상의 비교

MCD 제3일의 혈중 E2, LH, FSH 값 및 LH/FSH ratio는 낭종군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

3. 과배란유도에 대한 반응의 비교

대상 환자 16명 중 난소의 과배란유도 중에 최소된 경우는 1예도 없었다.

과배란유도 중 투여한 hMG 총 용량의 평균은 낭종군이 843.8 IU, 대조군이 891.0 IU로서 두 군 간에는 유의한 차이가 없었으며, hCG투여일(Day 0)의 혈중 E2와 P4 값에도 유의한 차이가 없었다(Table 2). Jones 등⁹⁾의 분류에 따른 난포기 혈중 E2의 terminal pattern을 보면 낭종군에서는 A pattern 14명, B pattern 2명이었고, 대조군에서는 A pattern 13명, G pattern 2명, B pattern 1명으로서 E2의 terminal pattern은 유사하였으며 반복되는 경향을 보였다(Table 3).

또 남자 채취 당시 흡인 가능하였던 난포의 수와 흡인 채취 난자의 수는 낭종군이 대조군에 비하여 다소 적은 듯 하였으나 통계학적 유의성은 없었다(Table 2).

4. 흡인된 난자의 수정율 및 난할율의 비교

Table 2. The comparison of responses to controlled ovarian hyperstimulation (Mean ± S.D.)

Responses	Cyst group	Control group
hMG used during stimulation(IU)	843.8 ± 123.8	891.0 ± 129.8*
Day 0 E2(pg/ml)	1542.8 ± 1100.6	1567.5 ± 1193.0*
Day 0 P4(ng/ml)	0.41 ± 0.30	0.54 ± 0.42*
No. of Follicles aspirated	10.0 ± 3.4	11.2 ± 4.3*
No. of Oocytes retrieved	5.3 ± 3.3	6.1 ± 3.1*

Note : * ; P>0.05 compared with cyst group (not significant)

Table 3. The comparison of serum E2 terminal patterns during COH

E2 pattern in Control group	No.(%)	E2 pattern in Cyst group		
		A	G	B
A	13(81.2)	11	0	2
B	2(12.5)	2	0	0
C	1(6.3)	1	0	0
Total	16(100.0)	14(87.5)	0(0.0)	2(12.5)

Table 4. The comparison of fertilization and cleavage rates

Group	No. of Oocytes		
	Retrieved	Fertilized (rate, %)	Cleaved (rate, %)
Cyst group	84	43(51.2)	34(40.5)
Control group	98	56(57.1)*	51(52.0)*
Total	182	99(54.4)	85(46.7)

Note : * ; P>0.05 compared with cyst group (not significant)

흡인된 난자의 수정율 및 난할율은 난종군에서 각각 51.2%와 40.5%, 대조군에서 각각 57.1%와 52.0%로서 대조군이 다소 높은 듯 하였으나 역시 통계학적 유의성을 찾을 수 없었다(Table 4).

고 찰

체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도를 시행할 환자에게서 난소 낭종이 발견되는 경우가 많다. 그 이유로 여러가지를 생각할 수 있겠으나, 첫째로 젊은 여성에게서 일시적인 난소 낭종(non-neoplastic cyst)이 흔하며, 둘째로 개복술이나 골반염 등의 기왕력이 있는 환자가 많아 이로 인한 골반내 유착이 심하여 난소로의 혈액 공급이 감소되어 있는 경우가 많고, 셋째로 불임환자에게는 자궁내막증이 흔하여 이로 인한 자궁내막성 낭종(endometrial cyst)을 흔히 볼 수 있으며, 넷째로 과배란유도를 이들 환자에게 시행하는 경우가 많은데 과배란유도가 난소 낭종의 발생 빈도를 증가시킬 수 있다는 점 등을 들 수 있다.

과배란유도가 난소 낭종의 빈도를 증가시킬 수 있음은 이미 여러 보고에서 언급되었다. Coulam등(1983)은 과배란유도 후 임신되지 않았던 환자들 중 약 반(10/21)에서 난소 낭종을 볼

수 있었다고 하였고, Tummon등(1988)은 hMG/hCG로 과배란유도 후 다음 생리주기에서의 난소 낭종의 빈도가 56%라고 하였다. 과배란유도 후 난소 낭종의 빈도가 증가하는 기전은 아직 확실하게 밝혀져 있지 않으나, 파열되지 않은 황체화된 난포(luteinized unruptured follicle)에 의한 낭종 형성(Coulam et al., 1983), 난소 낭종의 과배란유도 후 초래될 수 있는 난소 과자극증후군(ovarian hypersimulation syndrome, OHSS)의 경한 형태(mild form)라는 주장(Tummon et al., 1988)등이 거론되고 있다.

체외수정시술에 앞서 시행한 초음파검사서 난소 낭종이 발견될 경우 난소 낭종이 과배란유도에 미치는 영향에 대해서는 많은 논란이 있다. 물론 난소 낭종이 있으면서 혈중 E2 값이 100 pg/ml 이상이면 일찍 발현된 우성난포일 가능성이 높고 따라서 난포 간의 비동시성(asynchrony) 성장과 발달을 초래하기가 쉽기 때문에 과배란유도를 취소하는 적응증이 된다³⁾. 그러나 혈중 E2 값이 100 pg/ml 이하인 경우에는 상반된 견해가 있다.

Jones와 Thatcher(1988)는 직경 20mm이상의 난소 낭종이 존재할 때 과배란유도 중 반응이 나쁘거나 hCG투여 후 E2가 30%이상 감소하여 난자 채취를 취소한 경우가 많았으며 또 흡인된 난자의 수가 대조군에 비하여 유의하게 적었다고 보고하였다. 그들은 그 가능한 기전으로 이미 존재하고 있는 난포의 기능에 의한 반응의 억제, 난포의 비동시성, 낭종이 있는 난소의 구조나 혈류의 이상 등을 거론하였다. 그러나 그들의 연구에서도 흡인된 난자의 수정율과 난할율은 대조군과 유의한 차이가 없었다고 하였다.

이들의 견해와 달리 난소 낭종이 과배란유도에 별다른 영향을 미치지 않았다는 보고도 있다. Grazi등(1988)에 의하면 hMG로 과배란유도시 난소 낭종이 있어도 난포기나 황체기의 길이, 사용한 hMG의 용량, 혈중 E2의 최고치 등은 대조군과 유의한 차이가 없었다고 하였으며, Hornstein과 McShane(1988)은 직경 10~40mm 정도의 난소 낭종이 있을 때 과배란유도의 취소율, 혈중 E2값, 난포의 수, 흡인된 난자의 수 및 자궁내 이식할 배아의 수가 대조군과 유의한 차이를 보이지 않았다고 하였다. 또 Tummon등(1988)은 과배란유도 후 난소 낭종이 생긴 환자에서 다시 과배란유도를 시행한 결과 혈중 E2의 최고치, 난포의 크기와 수 등은 난소 낭종이 없는 환자와는 차이를 보

였지만 과배란유도의 기간, 사용한 hMG의 용량, 황체기 P4 등은 차이가 없었고 난소 낭조의 크기가 감소하였다고 보고하면서 난소 낭종이 과배란유도의 금기증이 되지는 않는다고 하였다. 그리고 Mao등(188)은 자궁내막성 낭종이 있던 환자에서 난소 낭종 천자술을 시행한 후 과배란유도를 시행하여 임신에 성공한 증례를 보고한 바도 있다.

본 연구에서는 동일한 체외수정시술 환자에서 같은 regimen으로 반복하여 과배란유도를 시행할 경우 유사한 반응 양상을 보인다는 점을 감안하여(신용덕등, 1987; Diamnd등, 1985; Lyles 등, 1985) 동일환자의 서로 다른 과배란유도 주기를 난소 낭종의 존재 유무에 따라 낭종군과 대조군으로 나누어 비교함으로써 개인에 따른 반응 차이를 배제하고자 하였다. 또 난포기 초기의 혈중 FSH 값이 높은 경우 과배란유도에 대한 반응이 나쁘므로(Muasber et al., 1988) 난소 낭종의 영향을 정확히 파악하는데 장애가 될 것으로 생각되어 FSH값이 20mIU/ml 이상이었던 환자는 연구대상에서 제외하였다. 그리고 본 연구의 대상 환자들은 난포기 초기의 혈중 E2, FSH, LH 값 및 LH/FSH ratio에 있어서 낭종군과 대조군의 차이가 없었고, 같은 regimen으로 과배란유도를 시행받은 환자들이었다. 따라서 낭종군과 대조군 상호간에는 과배란유도에 영향을 미치는 인자들에 있어서 차이가 없는 것으로 판단되었다.

본 연구 결과에 의하면 난소의 과배란유도에 대한 반응과 흡인된 난자의 수정율 및 난할율에 있어서 낭종군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없었다. 따라서 체외수정시술에 앞서 시행한 초음파검사에서 난소 낭종이 발견되어도 그 크기가 크기 않고(직경 4 cm 이하) 혈중 E2 값이 높지 않으면 난소의 과배란유도에 큰 영향을 주지는 않을 것으로 사료되며, 체외수정시술을 위한 과배란유도를 취소할 필요가 없다고 결론내릴 수 있었다.

결 론

난소 낭종이 체외수정시술을 위한 난소의 과배란유도에 미치는 영향을 규명하기 위하여 16명의 체외수정시술 환자에서 난소 낭종이 있었던 주기(낭종군)와 없었던 주기(대조군)를 비교 분석하였다. 난소 낭종의 평균 직경은 18.2 mm 이었고 난포기 초기의 혈중 호르몬 양상은 두

군간에 유의한 차이가 없었다.

과배란유도에 대한 반응을 보면 사용한 hMG의 용량(843.8±123.0IU vs 891.0±129.8 IU), hCG 투여일의 혈중 E2 값(1542.8±1100.6 pg/ml vs 1567.5±1193.0 pg/ml), 흡인된 난포수(10.0±3.4 vs 11.2±4.3) 및 난자수(5.3±3.3 vs 6.2±3.1), 그리고 흡인된 난자의 수정율(51.2 % vs 57.2 %) 및 난할율(40.5 % vs 52.0 %) 모두 두 군간에 유의한 차이가 없었으며, 혈중 E2의 반응 pattern도 동일한 환자에서 반복되는 경향을 보였다.

참 고 문 헌

- Coulam CB, Hill IM, Breckle R.: *Ultrasonic assessment of subsequent unexplained infertility after ovulation induction. Br J Obstet Gynecol* 1983, 90: 460-467.
- Diamond MP, Wentz AC, Vaughn WK, webster BW, Herbert CM, Osteen KG, Maxson WE.: *Outcome of successive cycles of ovulation induction in the same individual. Fertil Steril* 1985, 43: 369-372.
- Grazi R, Taney FH, Gagliardi CL, Khoury A, von Hagen S, Weiss G, Schmidt CL.: *The presence of ovarian cysts does not alter ovarian stimulation. Abstracts of 44th Annual Meeting of the American Fertility Society* 1988, S29-30.
- Hornsein MD, McShane PM.: *The effects of baseline ovarian cysts on the clinical response to ovulation induction in an invitro fertilization program. Abstracts of 44th Annual Meeting of the American Fertility Society* 1988, S39
- Huang KE, Chang SY, Muechler EK, Graham MC.: *The outcome of continued treatment of luteinizing hormone surged cycles in vitro fertilization with the use of human menopausal gonadotropin. Fertil Steril* 1987, 47: 816-823.
- Jones HW Jr., Jones GS, Andrews MC, Acosta A, Bundren C, Garcia J, Sandow B, Veeck L, Wilkes C, Witmyer J, Wortham JE, Wright G.: *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril* 1982, 38: 14-29.
- Jones HW Jr., McDowell J, Acosta A, Sandow B, Andrews MC, Veeck L, Garcia JE, Whibley T, Jones GS, Wilkes C, Mantzavinos T, Wright G.: *The importance of the follicular phase to success and failure in in-vitro fertilization.*

- Fertil Steril* 1983, 40:317-321.
- Lyles R, Gibbons WE, Dodson MG, Poindexter AN, Young RL, Rossavik IK, Findley WE.: *Characterization and response of women undergoing repeat cycles of ovulation induction in an in vitro fertilization and embryo transfer program. Fertil Steril* 1985, 44:832-834.
- Mao KR, Haines CJ, Tam PPL.: *Successful oocyte retrieval and in vitro fertilization following ultrasound directed aspiration of endometriomas. JIVF ET* 1986, 3:333.
- Muasher SJ, Garcia JE, Rosenwaks Z.: *The combination of follicle-stimulating hormone and human menopausal gonadotropin for the induction of multiple follicular maturation for in vitro fertilization. Fertil Steril* 1985, 44:62-69.
- Muasher SJ, Oehninger S, Simonetti S, Matta J, Ellis LM, Liu HC, Jones GS, Rosenwaks Z.: *The value of basal and or stimulated serum gonadotropin levels in predication of stimulation response and in vitro fertilization outcome. Fertil Steril* 1988, 50:298-307.
- 신용덕, 김정구, 문신용, 이진용, 장윤석: *인간난자 체외수정 및 생식자 난관내 이식술의 반복주기에서 과배란 유도 반응에 대한 연구. 대한불임학회지. 1987, 14:101-108.*
- Tummon TS, Binor Z, Henig T, Rawlins R, Radwanska E, Dmowski WP.: *Persistent ovarian cysts following administration of human menopausal and chorionic gonadotropins: an attenuated form of ovarian hyperstimulation syndrome. Fertil Steril* 1988, 49:244-248.
- Veeck LL, Wortham JWE Jr., Witmyer J, Sandow BA, Acosta AA, Garcia JE, Jones GS, Jones HW Jr.: *Maturation and fertilization of morphologically immature human oocytes in a program of in vitro fertilization. Fertil Steril* 1983, 39:594-602.
- Wood C, Baker G, Trounson A.: *Current status and future prospects, in Wood C, Trounson A (eds) : Clinical in vitro fertilization. Great Britain, Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 1984, 11-26.*