

## 고식적 체외수정시술과 난자 세포질내 정자주입술에 의해 태어난 아이의 주산기 결과 및 선천성 기형 발생빈도의 비교 연구

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 산부인과학교실, 불임 연구실\*

임정은 · 유근재 · 이종표 · 이문섭 · 현우영 · 전진현\*  
홍수정 · 송지홍 · 송인옥 · 백은찬 · 최범채 · 손일표  
궁미경 · 강인수 · 전종영 · 박인서

### Comparative Study of Perinatal Outcome and the Incidence of Congenital Anomalies of Babies Born after Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) and Conventional In-vitro Fertilization (IVF)

Jeong Eun Lim, Keun Jai Yoo, Jong Pyo Lee, Moon Seob Lee, Woo Young Hyun,  
Jin Hyun Jun\*, Soo Jeong Hong, Ji Hong Song, In Ok Song, Eun Chan Paik,  
Bum Chae Choi, Il Pyo Son, Mi Kyoung Koong, In Soo Kang,  
Jong Young Jun and In Sou Park

*Department of Obstetrics and Gynecology, Infertility Research Laboratory\*, Samsung Cheil Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University, Seoul, Korea*

#### = Abstract =

The safety of ICSI as a novel procedure of assisted fertilization may be assessed by the health of the baby born.

In order to evaluate the safety of ICSI, perinatal outcome and congenital anomaly of the babies born after ICSI were compared with those of babies born after IVF (control group).

We analysed the clinical data from the obstetric and pediatric records, including the information obtained through telephone.

The results are as follows; Mean gestational age ( $\pm$ SEM) and birth weight in singleton pregnancy were  $38.8 \pm 1.9$  weeks and  $3209.7 \pm 501.9$ gm in IVF group,  $39.0 \pm 2.2$  weeks and  $3289.9 \pm 479.5$ gm in ICSI group, respectively. Mean gestational age and birth weight in twins were  $36.8 \pm 2.1$  weeks and  $2512.8 \pm 468.0$ gm in IVF group,  $36.5 \pm 2.8$  weeks and  $2492.7 \pm 537.1$ gm in ICSI group. In IVF group, perinatal mortality rates were 8.5 in singletons and 56.6 in twins; for the ICSI singletons and ICSI twins, the perinatal mortality rates were 11.6 and 49.0, respectively. The incidence of congenital malformations was 3.6% (8/224) in IVF group and 2.1% (4/188) in ICSI group, there was no statistical difference ( $p > 0.05$ , Fisher's exact test). The incidence of major congenital anomalies was 0.9% (2/224; pulmonary artery hypoplasia, renal cystic dysplasia) in IVF group and 1.1% (2/188; holoprosencephaly, Cri du chat syndrome) in ICSI groups ( $p > 0.05$ , Fisher's exact test). Similarly, there was no significant difference in incidence of minor congenital anomalies 2.7% (6/224) in IVF group and 1.1% (2/188) in ICSI group respectively ( $p > 0.05$ , Fisher's exact test).

In conclusion, there was no difference in the perinatal outcome and the incidence of congenital anomalies between the babies born after ICSI and those after conventional IVF.

**Key Words:** Perinatal outcome, Congenital anomaly, IVF, ICSI

## 서 론

시험관 아기사술의 성공이후 과거 10년간, 보조생식술은 불임환자의 치료에 있어 많은 발전이 있었으며 보조생식술의 발달로 한층 더 높은 임신율을 얻을 수 있게 되었고, 고식적 시험관아기사술 (Conventional in vitro fertilization and Embryo transfer, IVF-ET) 및, GIFT (Gamete intrafollopian transfer), 그리고 동결 용해 배아 (Frozen thawed embryo) 이식술 등은 이제 여러 불임 크리닉에서 시술되어지고 있다.

남성 요인 불임증이나 고식적 체외수정시술을 이용하여 임신이 되지않은 경우에는 투명대 부분 절개술 (PZD; Partial zona dissection), 위란강내 정자주입법 (SUZI; Subzonal sperm insertion) 등의 미세보조수정시술을 시행하였으나 이런 방법은 수정율과 임신율이 낮았다고 한다(Panye *et al.*, 1994). Palermo 등 (1992)이 난자의 세포질내 정자주입술 (ICSI)을 처음 소개한 이후, 중증남성요인 불임증과 일반적인 체외수정시술로 (IVF-ET) 수정에 실패하거나, 수정률이 매우 낮은 경우에 ICSI 시술을 시행하여 임상적으로 좋은 결과를 보인다고 한다 (Van Steirteghem *et al.*, 1993; 전진현 등, 1994; Payne and Mathews, 1995).

일반적으로 고식적인 체외수정시술에 의해 태어난 아이들의 주산기 결과는 자연임신에 의해 태어난 아이에 비하여 더 높은 다태임신율로 인해 더 많은 합병증 (저체중아 등)을 보이고 있는 반면 선천기형이나 소아발달에 있어서는 자연임신에 의해 태어난 아이들에 비해 유의있는 차이가 없다고 한다 (Beral *et al.*, 1990; Rizk *et al.*, 1991; Wennerholm *et al.*, 1991; Tanbo *et al.*, 1995).

그러나 ICSI시술자체가 일반적인 체외수정으로는 수정이 되지 않는 정자-impaired motility and morphology, immature spermatozoa from epididymis를 난자의 세포질내 직접 주입한다든지, 미세조작시 독성물질이 난자내로 들어갈 수 있다는 점, 그리고 정자주입을 위한 미세침에 의해 감수분열시 방추사에 손상 (meiotic spindle damage)을 줄

수 있다는 이론적인 근거 (Bonduelle *et al.*, 1995; Wisanto *et al.*, 1995)에 비추어 볼 때 배아 및 태아 발달에 영향을 미칠 수도 있으리라 생각된다. 최근 몇몇 보고에 의하면 ICSI시술 후 임신에 있어서 주산기 결과 및 중증 선천기형 (Major congenital anomaly)의 발생빈도는 고식적 체외수정시술에 의한 임신에서 보다 높지 않은 것으로 보고되었다 (Bonduelle *et al.*, 1995; Wisanto *et al.*, 1996; Wennerholm *et al.*, 1996). 그러나 그 보고의 수가 적고 아직 충분한 시기가 경과되지 않아 ICSI시행 후 선천기형의 발생빈도가 높지 않다고 확립되지 못한 실정이다. 이에 저자 등은 ICSI시술에 의해 태어난 아이의 주산기 결과 및 선천성 기형의 발생빈도를 고식적 체외수정시술에 의해 태어난 아이의 경우와 비교함으로써 ICSI시술이 선천성 기형 발생에 미치는 정도를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 대상 및 방법

본 연구는 삼성제일병원 산부인과 불임 크리닉에서 1994년 5월부터 1996년 6월 사이에 고식적 체외수정술 (Conventional IVF-ET)과 ICSI시술에 의한 임신중 임신 22주 이후에 분만한 아이들에서 추적 관찰이 가능한 경우를 연구 대상으로 하였다. 고식적 체외수정시술에 의한 경우 총 분만 194건중 태어난 아이가 246명이었으며, 이중 224명이 향후 추적이 가능하였고, ICSI시술에 의한 경우 총 분만 142건중 태어난 아이가 193명이었으며, 이중 188명이 향후 추적이 가능하였고, 이 두 그룹에서 각각 주산기 결과 및 선천성 기형의 발생빈도를 비교 조사하였다.

ICSI시술을 시행했던 경우는 정자가 너무 비정상적이어서 고식적 방법으로 수정시킬 수 없었거나 혹은 많은 수의 환자에게도 불구하고 일반적인 고식적 체외수정시술로는 수정이 안되었던 경우였으며, 체외수정시술법, 과배란유도, 난자채취 그리고 배아이식 및 정액검사와 처치; ICSI시술의 미세 조작법 등은 기준에 알려진 방법과 같았다 (전진현 등, 1994; Wikland *et al.*, 1994; Palermo *et*

al., 1996).

본 연구에 사용된 용어의 정의를 보면, 37주 이전 분만을 조산 (Preterm Birth)이라 하였고, 출생시 체중이 1500gm 미만을 심한 저체중아 (Very Low Birth Weight; VLBW), 2500gm 미만을 저체중아 (Low Birth Weight; LBW)라 하였으며 주산기 사망율은 1000명 출산당 사산수와 신생아 사망수를 합친 것으로 계산하였다. 또한 본 연구에서 언급된 중증 (Major) 및 경증 선천기형 (Minor Congenital Anomaly)의 정의는 일반적으로 수술적 교정이 필요한 구조적인 결함이 있거나 기능적인 장애를 수반하여 생활 및 생명 유지에 지장을 초래하는 경우를 중증 선천기형 (Major Congenital anomaly)으로 분류하였고, 이외의 것은 경증 선천기형 (Minor congenital anomaly)으로 분류하였다 (Smith, 1975; Holmes, 1976; Leppig et al., 1987).

태어난 아이의 연령은 4개월에서 20개월까지였다. 아이의 조사방법은 주로 산부인과 및 소아과 의사의 진료기록에 의했으며 보조적으로 전화문진을 통해 이루어졌다. 통계처리는 Chi square test, Student's t-test 및 Fisher's exact test로 하였고 통계적인 의의는  $p < 0.05$ 로 하였다.

## 결 과

산모의 평균나이는 각각 31.9세, 31.4세로 두 군간에 유의한 차이는 없었다.

총 분만 365예중에서 고식적 체외수정기술에 의해 태어난 246명중 224명 (총 171예: 91%)이 추적가능했으며, 이중 118예 (69%)가 단태아였고, 53예 (31%)가 쌍태아였다. ICSI기술에 의한 임신인 경우 태어난 아이 193명중 188명 (총 137예: 97%)이 추적가능했으며, 이중 86예 (63%)가 단태아였고, 51예 (37%)가 쌍태아였다 (Table 1).

두 그룹에서 평균 임신주수는 단태아의 경우 각각  $38.8 \pm 1.9$ 주,  $39.2 \pm 2.2$ 주 쌍태아의 경우  $36.8 \pm 2.1$ 주,  $36.5 \pm 2.8$ 주로 두 그룹간의 유의한 차이는 없었으나 단태아에서보다 쌍태아에서 평균 임신주수가 짧았다 (Table 2).

고식적 체외수정기술과 ICSI기술에 의해 태어난 아이의 출생시 체중을 비교해 보면 단태아의 경우 각각  $3209.7 \pm 501.9$ gm,  $3289.9 \pm 479.5$ gm이었고, 쌍태아에서는 각각  $2512.8 \pm 486.0$ gm,  $2492.7 \pm 537.1$ gm으로 두 그룹간의 차이는 없었으나 단태아와 쌍태아의 비교시 쌍태아에서 저체중조건을 보여주었다 (Table 3).

주산기 결과를 종합해 보면 조산의 빈도와 저체중아의 빈도에서 두 그룹간에 유의한 차이는 없었으며, 주산기 사망율도 단태아의 경우 IVF/ICSI에서 8.5/11.6, 쌍태아의 경우 56.6/49.0으로 두 그룹간의 유의한 차이는 없었으나 단태아에서보다 쌍태아에서 조산, 저체중아, 주산기 사망의 빈도가 높았다 (Table 4).

출생시 아이의 선천기형 발생빈도를 비교시 중증 선천기형 (Major congenital anomaly)의 발생빈도는 IVF/ICSI 두 그룹간에 각각 0.9%, 1.1% 이었고 경증 선천기형 (Minor congenital anomaly)의 발생빈도는 2.7%, 1.1%로 두 그룹간의 유의한 차이

**Table 1.** Comparison of incidence of multiplicity after IVF and ICSI

	IVF (%)	ICSI (%)	Significance
Singleton	118 (69)	86 (63)	NS
Twin	53 (31)	51 (37)	NS
Total	171	137	

The values in parentheses are percentages  
NS: not significant, Chi square test

**Table 2.** Comparison of gestational age at birth of babies born after IVF and ICSI

Ges. Wks*	Singleton		Twin	
	IVF (n=118)	ICSI (n=86)	IVF (n=53)	ICSI (n=51)
22~32	3	1	5	3
33~37	11	7	27	24
38~42	104	78	21	24
Mean $\pm$ SD (weeks)	$38.8 \pm 1.9^a$	$39 \pm 2.2^b$	$36.8 \pm 2.1^c$	$36.5 \pm 2.8^d$

\*Gestational weeks, a vs b:  $p > 0.05$ , c vs d:  $p > 0.05$ , a vs c:  $p < 0.05$ , b vs d:  $p < 0.05$  Student's t-test

**Table 3.** Comparison of birth weight of babies born after IVF and ICSI

Wt* (gm)	Singleton		Twin	
	IVF (n=118) <sup>a</sup>	ICSI (n=86)	IVF (n=106)	ICSI (n=102)
<1500	3	1	11	7
1500-2499	3	1	36	32
≥2500	112 (89.5)	84 (97.7)	59 (55.7)	63 (61.8)
Mean±SD (gm)	3209.7±501.9 <sup>a</sup>	3289.9±479.5 <sup>b</sup>	2512.8±486.0 <sup>c</sup>	2492.7±537.1 <sup>d</sup>

The values in parentheses are percentages, \*Birth weight  
a vs b: p>0.05, c vs d: p>0.05, a vs c: p<0.05, b vs d: p<0.05 Student's t-test

**Table 4.** Comparison of perinatal outcome of babies born after IVF and ICSI

Outcome	Singleton		Twins	
	IVF (n=118)	ICSI (n=86)	IVF (n=106)	ICSI (n=102)
Preterm delivery	14 (11.8) <sup>#</sup>	8 (9.3) <sup>#</sup>	32(30.2) <sup>#</sup>	27 (26.5) <sup>#</sup>
VLBW*	3	1	11	7
LBW <sup>†</sup>	6	2	47	39
PMR <sup>‡</sup>	8.5 <sup>a</sup> (1/118 × 10 <sup>3</sup> )	11.6 <sup>b</sup> (1/86 × 10 <sup>3</sup> )	56.6 <sup>c</sup> (6/106 × 10 <sup>3</sup> )	49.0 <sup>d</sup> (5/102 × 10 <sup>3</sup> )

<sup>#</sup>The values in parentheses are percentages, \*Very Low Birth Weight: Birth weight is less than 1500gm, <sup>†</sup>Low Birth Weight: Birth weight is less than 2500gm, <sup>‡</sup>Perinatal mortality rate: The sum of still birth and early neonatal deaths per 1000 children born, a vs b: p>0.05, c vs d: p>0.05, a vs c: p>0.05, b vs d: p>0.05 Chi square test

**Table 5.** Comparison of incidence of congenital anomaly of babies born after IVF and ICSI

Anomaly	IVF (n=224)	ICSI (n=188)	Significance
Major	2 (0.9)	2 (1.1)	NS
Minor	6 (2.7)	2 (1.1)	NS
Total	8 (3.6)	4 (2.1)	NS

The values in parentheses are percentages  
NS: Not significant, Fisher's exact test

는 없었다 (p>0.05, Table 5).

각각의 증증 선천기형의 경우를 살펴보면, IVF 시술에 의한 임신의 경우 폐동맥 형성부전증 (Pulmonary artery hypoplasia), 신낭성 이형성증 (Renal cystic dysplasia)이 쌍태아에서 각각 1예씩 있었으며 ICSI시술에 의한 임신에서는 전전뇌증 (Holo-prosencephaly)이 쌍태아에서 1예, Cri du chat syndrome이 단태아에서 1예 있었다.

경증 선천기형의 경우는 고식적 체외수정시술

에 의한 임신에서 비정상적 모양의 귀 (Asymmetric auricle), 경한 뇌수종, 천미추 함몰 (sacroccygeal dimple)이 각각 1예, 서혜부 탈장이 3예 등 총 6예 있었으며, ICSI시술에 의한 임신에서는 방광요관 역류 (vesicoureteral reflux)와 비정상적 모양의 혀 (abnormally shaped tongue)가 각각 1예로 총 2예 있었다.

## 고 찰

ICSI시술을 포함한 모든 불임치료의 궁극적인 목표는 정상적이며 건강한 아이를 갖는 것이다.

일반적인 체외수정에 의한 임신의 주산기 결과는 지금까지 보고에 의하면 조산, 저체중아, 및 주산기 사망율이 자연임신에 비해서 높은 것으로 보고되고 있으며, 이렇게 높은 이유는 대부분 다태임신을 자연임신에 비해서 높기 때문으로 알려져 있다 (Beral *et al.*, 1990; Rizk *et al.*, 1991; Wennerholm *et al.*, 1991; Tanbo *et al.*, 1995).

반면 중증 선천기형의 발생빈도는 자연임신에서 1~2%이며, 체외수정시술시 중증 기형 빈도는 1.2%~2.1%로 자연임신과 비교시 높지 않은 것으로 보고되고 있다 (Beral *et al.*, 1990; Rizk *et al.*, 1991; FIVNAT, 1995; Tanbo *et al.*, 1995).

과거 수년 동안 체외수정시술과 같은 보조생식술은 불임증 치료에 있어서 상당한 기여를 해왔지만 중증 남성 요인 불임증의 경우 고식적 체외수정시술로는 그 효과가 극히 제한적이었다. 1986년 이후 다양한 미세조작술이 남성요인을 갖는 불임부부에서 체외수정율을 증진시킬 목적으로 사용되어 왔다. ZD (Zona drilling; Gordon and Talansky, 1986), PZD (Malter and cohen, 1989), SUZI (Ng *et al.*, 1988) 등과 같은 방법으로 투명대를 제거함으로써 수정율을 증가시키려고 노력해 왔으나 환자에 따라 결과가 일정치 않았으며 저조한 수정율, High Polyspermy rate (특히 SUZI 후) 등의 결과를 초래했다고 한다 (Panye *et al.*, 1994).

1992년 Palermo 등에 의해 ICSI에 대한 최초의 보고가 있는 후 남성불임요인과 원인불명의 수정불능을 극복하는 방법으로 ICSI시술이 널리 이용되고 있으며 이에 따라 점차 이러한 ICSI시술에 의해 태어난 아이들의 결과에 대해서도 많은 관심을 가지게 되었다. 또한 ICSI시술이 불임증의 일반적인 치료방법으로 받아들여지기 위해서는 환자에게 객관적인 정보를 제공하고 더 나아가서는 출생아에서 초래될 수 있는 이상유무를 알기 위해 임신 결과의 평가 및 소아 발달의 추적 관찰이 필요하다.

본 연구에서 다태임신의 빈도는 IVF/ICSI 그룹에서 각각 31%/37.2%로 높은 저체중아, 조산의 원인 역시 ICSI시술이나 IVF시술 자체의 방법보다는 다태임신의 결과로 생각되며 두 그룹간의 유의한 차이는 없었다.

본 연구에서 단태아의 경우 IVF시술에 의한 임신과 ICSI시술에 의한 임신 두 그룹에서 조산율은 각각 11.8%/9.3%, 저체중아율은 각각 5.1 (6/118)%, 2.3 (2/86)%였으며, 두 그룹간에 유의한 차이는 없었으나 쌍태아인 경우 높은 조산율과 저체중아율을 보이고 있었다.

주산기사망율은 IVF시술에 의한 임신과 ICSI시술에 의한 임신에서 각각 단태아의 경우 8.5/11.6, 다태아인 경우 56.6/49.0로 다태임신에서 높았으나 두 그룹간에 유의한 차이는 없었으며 다

른 문헌에서와 비슷하였다 (Rizk *et al.*, 1991; Friedler *et al.*, 1992; Rufat *et al.*, 1994).

그러나 Doyle (1992) 등과 Wisanto (1995) 등은 심지어 단태임신의 경우에도 IVF에 의한 임신에서 자연임신에서보다 조산 및 저체중아의 발생빈도가 더 높다고 보고하였다. 그 이유로는 여성 불임환자중 미산부와 35세 이상의 고령산모가 많기 때문에 단태임신에서도 주산기합병증이 증가할 수 있다고 설명하고 있다 (Doyle *et al.*, 1992; Wisanto *et al.*, 1995; Tanbo *et al.*, 1995).

중증 선천기형의 빈도는 IVF시술에 의한 임신에서 2예 (0.9%), ICSI시술에 의한 임신에서 2예 (1.1%)로 두 그룹간에 차이는 없었으며 다른 문헌에서와 비슷하였다 (Rizk *et al.*, 1991; Friedler *et al.*, 1992; Wisanto *et al.*, 1995, 1996, Bonduelle *et al.*, 1995; Wennerholm *et al.*, 1991, 1996;). 그러나 본 연구에서는 임신 22주 이후에 태어난 아이만을 대상으로 하였기에 임신 22주 이전에 발견된 선천기형이나 염색체이상인 경우는 포함되지 않았으며, 또한 경증 선천기형의 경우 분류에 대한 정확한 범주를 정하기 어려웠고, 출생아의 부모의 주관적 소견이나 전화 문진에 의한 경우도 있기 때문에 ICSI시술 후 전체적인 기형의 발생빈도와는 차이가 있을 수 있다고 생각되며, 앞으로 더 많은 연구가 있어야 하리라고 사료된다.

본 연구에서 보듯 IVF시술에 의해 태어난 아이와 ICSI시술에 의해 태어난 아이간에 주산기 결과 및 선천기형의 발생빈도에 있어서 유의한 차이는 없었으며, 이러한 합병증은 주로 다태임신에 연유된다고 하겠다. 또한 선천성기형 발생빈도 역시 두 군간에 유의한 차이가 없었던 것으로 보아 자연임신에서의 선천성 기형 발생빈도와 비교할 경우에도 차이가 없으리라 사료된다.

## 결 론

고식적 체외수정시술 후 임신하여 분만한 246명 중 추적관찰이 가능했던 224명 (91%)과 ICSI의 경우 분만한 193명중 추적관찰이 가능했던 188명 (97%)을 대상으로 주산기결과 및 선천성 기형의 빈도를 비교한 결과,

1. IVF시술과 ICSI시술에 의한 임신의 경우 조산아, 심한 저체중아, 저체중아, 주산기 사망율을 비교해 볼 때 두 그룹간에 유의한 차이는 없었다.

2. 출생시 아이의 선천성 기형 발생빈도를 비교 시 IVF시술 및 ICSI시술에 의한 임신의 경우, 중증 및 경증 선천기형 (Major and Minor Congenital Anomaly)의 발생빈도는 각각 0.9%, 1.1%와 2.7%, 1.1%로 두 군간에 선천성 기형의 발생빈도에 있어 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

이상의 결과로 볼 때 고식적 체외수정시술과 ICSI시술에 의해 태어난 아이들의 주산기 결과 및 선천성 기형의 발생빈도에는 유의한 차이가 없으며, ICSI은 남성요인을 갖는 불임부부의 치료나 저조한 수정율을 극복하는데 있어 매우 유용한 방법이라고 사료된다.

## 인 용 문 헌

- Beral V and Doyle P: Report of the MRC working party on children conceived after in vitro fertilization. Births in great Britain resulting from assisted conception 1978-87. *Br Med J* 1990, 300, 1229-1233.
- Bonduelle M, Legein J, Derde MP, Buysse A, Schietecatte J, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC and Liebaers I: Comparative follow-up study of 130 children born after intracytoplasmic sperm injection and 130-children born after in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1995, 10(12), 3327-3331.
- Doyle P, Beral V and Maconochie N: Preterm delivery, low birth weight and small for gestational age in liveborn singleton babies resulting from in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992, 7, 425-428.
- FIVNAT 1995: 1995 FIVNAT evaluation. *Contraception Fertilite Sexualite* 1996, 24(9), 694-699.
- Friedler S, Mashiach S and Laufer N: Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research. *Hum Reprod* 1992, 7, 1159-1163.
- Gordon JW and Talansky BE: Assisted fertilization by zona drilling: a mouse model for correction of oligospermia. *J Exp Zool* 1986, 239, 347-54.
- Holmes LB: Medical intelligence, Current conceptions in genetics, Congenital malformations. *N Engl J M* 1976, 295(4), 204-207.
- 전진현, 이호준, 김정옥, 박용석, 이유식, 홍재엽, 손일표, 전종영: 체외수정 및 배아이식술에서 세포질내 정자주입술 (ICSI)의 수정율과 임신율. 대한불임학회잡지 1994, 21, 247-252.
- Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB: Predictive value of minor anomalies. *J Pediatr* 1987, 110(4), 531-537.
- Malter HE, and Cohen J: Partial zona dissection of the human oocyte: a nontraumatic method using micromanipulation to assist zona pellucida penetration. *Fertil Steril* 1989, 51, 139-48.
- Ng SC, Bongso A, Ratnam SS, Sathananthan H, Chan CLK, Wong PC, Haggland L, Anandakumar C, Wong YC, and Goh VHH: Pregnancy after transfer of sperm under zona. *Lancet* 1988, 2, 790.
- Palermo G, Cohen J, Rosenwks Z: Intracytoplasmic sperm injection: a powerful tool to overcome fertilization failure. *Fertility and Sterility* 1996, 65(5), 899-908.
- Palermo G, Joris H, Devroey P and Van steirteghem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992, 340, 17-18.
- Payne D and Matthews CD: Intracytoplasmic Sperm Injection-Clinical Results from the Reproductive Medicine Unit, Adelaide. *Reprod Fertil* 1995, 7, 219-27.
- Payne D, Warnes GM, Flaherty SP and Matthews CD: Local experience with zona drilling, zona cutting and sperm microinjection. In 'The Infertile Male: Advanced Assisted Reproductive Technology'. *Reprod Fertil* 1994, 45-50.
- Rizk B, Doyle P, Tan SL, Rainsbury P, Beets J, Brinsden P and Edwards R: Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies from the Bourn-Hallam group. *Hum Reprod* 1991, 6, 1259-1264.
- Rufat P, Olivennes F, de Mouzon J, Dehan M and Frydman R: Task force report on the outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France: 1987 to 1989). *Fertil Steril* 1994, 61, 324-330.
- Smith DW: Classification, nomenclature, and naming of morphologic defects. *J Pediatr* 1975, 87,

- 162-164.
- Tanbo T, Dale P, Lunde O, Noe N and Obyhom T: Obstetric outcome in singleton pregnancies after assisted reproduction. *Obstet Gynecol* 1995, 86, 188-192.
- Van steirteghem AC, Nagy Z, Joris H, Liu J, Staesen C, Smits J, Wisanto A and Devroey P: High fertilization and implantation rates after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1993, 8, 1061-1066.
- Wennerholm UB, Bergh C, Hamberger L, Nilsson L, Reisner E, Wennergren M, Wiklan M: Obstetric and perinatal outcome of pregnancies following intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996, 11(5), 1113-9.
- Wennerholm UB, Janson PO, Wennergren M and Kjellmer I: Pregnancy complications and short term follow-up of infants born after in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1991, 70, 565-573.
- Wikland M, Borg J, Hamberger L and Svalander P: Simplification of IVF: Minimal monitoring and the use of subcutaneous highly purified FSH administration for ovulation induction. *Hum Reprod* 1994, 9, 1430-1436.
- Wisanto A, Bonduelle M, Camus M, Tournaye H, Magnus M, Liebaers I, Van Steirteghem AC and Devroey P: Obstetric outcome of 904 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996, 11, 121-129.
- Wisanto A, Magnus M, Bonduelle M, Liu J, Camus M, Tournaye H, Liebaers I, Van Steirteghem AC and Devroey P: Obstetric outcome of 424 pregnancies after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995, 10, 2713-2718.
-