

황체기능 평가에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

배광범 · 김정구 · 문신용 · 이진용 · 장윤석

= Abstract =

A Study on the Methods to Evaluate Adequacy of Luteal Function

Kwang Bum Bai, M.D., Jung Gu Kim, M.D., Shin Yong Moon, M.D.,
Jin Yong Lee, M.D. and Yoon Seok Chang, M.D.

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

The present study was designed to assess the relationships between the methods to evaluate adequacy of luteal function.

We measured mid-luteal serum progesterone levels by radioimmune assay, luteal phase lengths and mean post-ovulatory basal body temperature rise rates by basal body temperature charts in 40 in-phase-cycle infertile patients and 38 out-of-phase-cycle patients who underwent late-luteal endometrial biopsies at the sterility clinic of Department of Obstetrics and Gynecology, Seoul National University Hospital from Jan. 1986 to Aug. 1986.

The results were summarized as follows:

1. No significant differences were found in mean age, mean duration of infertility, mean mid-luteal serum progesterone levels, and mean post-ovulatory temperature rise rate between in-phase-cycle patients and out-of-phase-cycle patients, but significant difference in mean luteal phase length between 2 groups was identified.
2. 91% of total patients who had luteal phase lengths of less than 11 days showed out-of-phase-cycles.
3. In out-of-phase-cycle group with luteal phase lengths of less than 11 days, 50% had an endometrial lag of at least 4 days, but 10.7% had an endometrial lag of 4 or more days in group with luteal phase lengths of more than 11 days.
4. There was no significant correlation between mid-luteal serum progesterone level and endometrial lag of late luteal phase endometrial biopsy.

서론

황체기 결함은 여성 불임증 원인중 약 4%(Jones, 1976; Andrews, 1979)를 차지하는 것으로 추정되어 왔으나, 대부분이 의심받지 않고 발견되지 않은 채 지나갈 가능성이 높기 때문에 그 빈도가 더 높을 수 있다. 황체기 결함은 황체에 의한 Progesterone (이하 P로 약함) 합성 및 P의 자궁내막에 대한 작용결함에 의한 것으로 알려져 왔다 (Jones, 1973; Wentz, 1980).

황체기능의 평가 방법들은 연구자들마다 다르다. Jones (1976)는 자궁내막의 조직학적 평가를 선호하였는데, 이것은 황체에서 생성된 P에 대한 종말기 관의 반응을 나타내며 P의 충분성 및 이 호르몬에

대한 자궁내막의 반응도를 지시해 준다고 하였으나 다른 연구자들 (Tredway 등, 1973; Israel 등, 1972; Ross 등, 1970)은 정맥혈의 채혈이 환자에게 고통을 덜주며 자궁내막 생검에 비해서 인체에 손상도가 거의 없기 때문에, 난소황체의 충분성을 혈중 P치 측정에 의하여 평가하고 있다. 또한 자궁내막 생검을 시행한 경우에는 기술적인 어려움에 의해 발생하는 부적합한 표본으로 인해 잘못된 해석을 내릴 수 있는 단점이 있다. 기초체온표는 배탄여부를 판단하는 방법으로 사용되어 왔으나 몇몇 연구자들 (Andrews, 1979; Quagliarello 등, 1979; Downs 등, 1983)은 기초체온표상 나타난 황체기 기간의 단축 및 배란후 기초체온의 완만한 상승율 (staircase effect) 이 황체기능의 저하와 관련이 있다고 주장하였다.

이에 저자들은 황체기능의 충분성을 평가하는 방

법이라고 생각되고 있는 기초체온 측정, 황체기 중간 혈청 P치 및 황체기말 자궁내막 조직검사 사이의 상관관계 유무를 규명하고자 본 실험을 시행하였다.

연구대상 및 방법

서울대학교 병원 불임클리닉에 1986년 1월 1일부터 1986년 8월 31일 사이에 등록된 환자중 황체기말 자궁내막 조직검사상의 월경주기일이 임상적인 월경주기일보다 2일 이상 지연된 상황 (out of phase cycle)을 나타낸 38명의 환자와 2일 이내의 오차를 가지고 상호 일치하였던 (in phase cycle) 40명, 총 78명의 불임환자를 대상으로 황체기 중간혈청 P치, 기초체온표상의 황체기 기간 및 배란후 체온상승율을 측정하였다. 황체기말 자궁내막 조직검사는 월경 예정 시작일 2~3일 전에 시행하였으며 검사후 4일 이내에 월경이 시작되지 않을 때는 연구대상에서 제외시켰고 자궁저 부근의 전벽 및 후벽에서 각각 조직을 채취하여 formalin으로 고정된 후에 Hematoxylin-Eosin으로 염색 처리 하였으며 Noyes 등(1950)의 기준에 의하여 판독하였다.

기초체온 측정은 구강내 측정을 원칙으로 하였으며, 작성된 기초체온표에 의해서 배란일, 배란후 평균 체온상승율 및 황체기 기간을 판독하였다. 기초

체온에 의한 배란일 추정에는 많은 논쟁(Moghissi, 1976; Hilgers 등, 1980; Bauman, 1981)이 있으나, 저자들은 Renaud 등(1980)이 주장하는 체온 급하강일을 배란일의 지표로 삼았다. 배란후 평균 체온 상승율은(배란후 5일간의 평균체온 - 배란전 5일간의 평균체온) $\times \frac{1}{5}$ 로 정의하였으며 황체기기간은 배란후 제 1일부터 후속 월경시작일 전날까지의 기간으로 정하였다(Downs 등, 1983). 한편 월경주기 후반기에 체온의 상승이 없는 경우, 무배란 월경주기로 간주하였으며 기초체온이 불확실한 경우와 함께 연구대상에서 제외되었다.

황체기중간 혈청 P치 측정을 위하여 추정배란일로부터 제 4일과 제 9일 사이에 정맥혈 채취를 하였으며 후속 월경시작일을 월경주기 제28일로 정의하여 역산시 채취일이 월경주기 제18일과 제23일 사이에 해당되지 않을 때는 연구대상에서 제외시켰다. Serono 사람의 Progesterone ¹²⁵I ter kit를 이용하여 혈청 P를 측정하였는데 intra-assay variation은 9%, interassay variation은 11.4%였다. 황체기중간 혈청 P의 정상치에 관해서는 많은 논란(Ross 등, 1870; Israel 등, 1972; Radwanska 등, 1974; Abraham 등, 1974)이 있으나 저자들은 배란의 기준을 3ng/ml, 황체기능의 정상기준을 10ng/ml 의 혈청 P치로 삼았다.

Table 1. Clinical characteristics of study group

	In phase(N=40) Mean \pm S.E.	Out of phase(N=38) Mean \pm S.E.	P value
Age (years)	29.30 \pm 0.46	30.13 \pm 0.41	N.S.*
Duration of infertility (months)	51.01 \pm 5.01	63.39 \pm 4.75	N.S.
Serum progesterone (ng/ml)	13.26 \pm 0.71	14.47 \pm 1.09	N.S.
Luteal phase length (days)	13.30 \pm 0.15	12.66 \pm 0.21	P < 0.05
Rate of rise in BBT ($^{\circ}$ C/day)	0.11 \pm 0.002	0.11 \pm 0.03	N.S.

*Not significant

Table 2. Number of cycles with luteal phase length of more than 11 days and less than 11 days and endometrial histologic findings

	In phase cycle	Out of phase cycle	Total
>11 days	39	28	67
\leq 11 days	1	10	11
Total	40	38	78

P < 0.01

Table 3. Comparison of luteal phase length by BBT with severity of endometrial biopsy lag in 38 patients with out-of-phase-cycle

Luteal phase length	N	Histologic lag	% with lag
≤ 11 days	10	4.40 days	50%
> 11 days	28	2.74 days	10.7%
Significance		P<0.05	P<0.05

연구 결과

In phase cycle 환자군과 out of phase cycle 환자군 사이의 평균연령, 평균 불임기간은 Table 1. 에 표시한 바와 같이 유의한 차이가 없었다. In phase cycle 환자군의 황체기중간 혈청 P치 및 배란후 평균 체온상승율은 각각 13.26 ± 0.71 ng/ml, $0.11 \pm 0.002^\circ\text{C}/\text{일}$ 로서 out of phase cycle 환자군의 14.47 ± 1.09 ng/ml, $0.11 \pm 0.003^\circ\text{C}/\text{일}$ 과 유의한 차이가 없었으나 황체기 기간은 In phase cycle 환자군에서 13.30 ± 0.15 일로서 out of phase cycle 환자군의 12.66 ± 0.21 일보다 통계학적으로 유의하게 ($P < 0.05$) 길었다 (Table 1).

In phase cycle 환자군 40명중 39명 (97.5%) 에서 황체기 기간이 11일 이상이었으며 황체기 기간이 11일 이하인 11명중 10명 (91%)에서 out of phase cycle 을 나타냈다 (Table 2).

Out of phase 환자군 총 38명중 황체기기간이 11일 이하인 10명과 그 기간이 11일 이상인 28명의 조직학적 평균지연도는 각각 4.40일 및 2.74 일로서 서로 유의한 차이가 있었고 ($P < 0.05$), 황체기 기간이 11일 이하인 경우의 50%에서, 11일 이상의 경우에는 10.7%에서 4일 이상의 조직학적 지연이 있어서 서로 유의한 차이 ($P < 0.05$)가 있었다 (Table 3).

78명의 전체 환자군에서 배란후 평균 체온상승율과 황체기기간, 배란후 평균 체온상승율과 황체기중간 혈청 P치, 배란후 평균 체온상승율과 조직학적 지연도, 황체기기간과 황체기중간 혈청 P치, 황체기중간 혈청 P치와 조직학적 지연도 사이에는 상관관계가 없었다. 그러나 out of phase 환자군에서 조직학적 지연도와 황체기기간 사이의 회귀직선은 $Y = 14.133 - 0.476X$ 이며, 상관계수 (r)은 -0.490 ($P < 0.01$)로서 조직학적 지연도가 클수록 황체기기간이 단축되었다 (Fig. 1).

In phase cycle 환자군 40명중 12명에서 불충분한 P치를 나타내어 30%의 불일치율을 나타냈다. 한편 out of phase 환자군 38명중 28명에서 황체기중간 혈청 P치가 정상범위로서 71%의 불일치율을

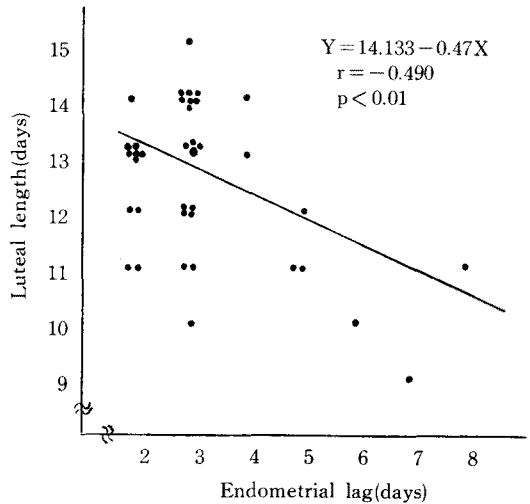


Fig. 1. Correlation between endometrial lag and luteal phase length in 38 out-of-phase cycles.

Table 4. Number of cycles with normal and inadequate progesterone levels and endometrial histologic features

	In phase	Out of phase	Total
Adequate P	28	28	56
Inadequate P	12	10	22
	40	38	78

$X^2 = 0.13$ $P > 0.1$

보였다 (Table 4).

고 안

1949년 Georgeanna Jones에 의해서 황체기결함은 황체로부터 P생성의 결함 또는, P자극에 대한 자궁내막 반응의 결함의 결과로 발생된다고 처음으로 발표되었다. 그후 이에대한 연구가 담보상태에 있다가 1970년대에 들어와서 여러 연구자에 의해서 다시 활발한 연구가 계속되었다. 많은 연구자들은 불임부부의 약 4% (Jones 등, 1972; Andrews, 1979; Wentz, 1980)에서, 습관성 유산환자의 약 35% (Jones 등, 1970; diZerega 등, 1981)가 황체기 결함이 원인이라 하였다.

황체기능의 저하는 여러가지 요인 즉 시상하부-뇌하수체축의 이상 (Jones 등, 1970), 월경주기 전반기에 follicle-stimulating Hormone (이하 FSH로 약함)치의 저하 (Jones 등, 1969), 불충분한 luteinizing Hormone (이하 LH로 약함) surge (Strott 등, 1970), 불충분한 긴장성 LH 분비 (Van Wiede 등, 1970) 등에 의한다고 한다. Delvoye 등 (1974), Wenner (1975)

는 고 prolactin 혈증이 황체기 결함을 유발하는 중요한 원인이라고 보고하였으며 Del Pozo 등 (1979)은 동물실험에서 황체기능을 유지시키는데 적당량의 prolactin이 필요하다고 주장하였다. 자궁이 prostaglandin 생산에 관여하여 황체기능에 영향을 준다는 연구들이 보고되었으며 Pharris와 Wyngarden (1969)은 실험동물들 통해서 이를 증명하였고 자궁적출후의 Prostaglandin 배출의 저하가 지속성 황체와 관련이 있다고 하였다. Garcia 등 (1977)은 clomiphene 배란유도시에도 황체기 결함이 발생할 수 있으며, medroxyprogesterone acetate (Johansson, 1971)와 같은 합성 P제제들도 황체용해작용을 통해서 황체기 결함을 초래한다고 알려져 왔다. Keller 등 (1979)은 자궁내막 P수용체 결핍과 황체기결함과 관련된다는 보고를 하였다.

황체기능을 평가하는 데는 일반적으로 기초체온표, 황체기말 자궁내막검사 및 황체기중간 혈청 P치 측정등의 여러 방법들이 사용되고 있는데 이들 방법들의 객관적 반응도 및 정상범위에 대한 논란이 계속되어 왔다. 황체기말 자궁내막검사는 Noyes 등 (1950)에 의해서 판독기준이 완성된 후 황체기능을 평가하는 가장 확실한 방법으로 사용되어 왔다. Jones (1976)는 황체기능의 충분성을 충실히 반영하기 위해서는 후속월경일 1~2일 전에 시행해야 하며 조직학적 지연이 2일 혹은 그 이상일 때 황체기능의 이상을 의심하여야 하며 후속월경주기에서도 비슷한 시기에 검사를 반복하여 같은 결과를 얻어야 황체기 결함의 진단을 내릴 수 있다 하였다. 월경이 일단 시작된 후의 자궁내막검사는 배란유무를 판정하는 데는 지장이 없으나 조직학적 월경주기일을 판독하는 데는 적합하지가 않다 (Jones, 1976 ; Andrews, 1979). 또한 이 검사는 판독하는 병리학자들의 주관 이 개입될 우려가 크고 한 병리학자가 일률적으로 모든 표본을 판독하는 보장이 없는 단점이 있을 수 있다. 저자들의 경우 이러한 단점을 최소화시키기 위해서 모든 표본을 2명의 병리학자가 판독하였으며 이들의 결과가 상이한 경우 연구대상에서 제외시켰다.

한편 다른 연구자들 (Tredway, 1973; Shpard, 1977)은 근년에 황체로부터의 P생성 및 황체기의 충분성을 평가하는데 자궁내막검사에 의한 월경주기일 판독의 정확도를 의심하면서 방사면역측정법에 의한 혈청내 P측정의 이점을 주장하였다. 아울러 정상적인 황체기능을 의미하는 혈청 P치에 관한 논란이 끊임없이 계속되어 왔다. Israel 등 (1972)은 황체기중간에 측정된 P치가 3ng/ml 이상일 때 배란이 일어난다고 하였으며 Ross 등 (1970)은 P치가

2.5 ng/ml 이상이면 기초체온이 상승하며 황체기중간 정상치의 하한선을 5 ng/ml로 해야한다고 주장하였다. Radwanska 등 (1974)은 호르몬성 원인에 의해서 불임이 일어났다고 추정되는 환자의 60%에서 황체기중간 혈청 P치가 10 ng/ml 이하 인데 반하여 비호르몬성 환자에서는 단지 10%에서만 그 수준 이하인 것을 관찰하여 황체기능의 정상유무 기준을 10 ng/ml로 채택하여야 한다고 주장하였다. Abraham 등 (1974)은 단일 P치 측정에 의문을 제기하였으며 후속에 정월경일보다 대략 4, 6, 8일 전에 3회 측정을 시행하여 이들의 합이 15 ng/ml을 초과해야 한다고 주장하였다.

Shangold 등 (1983)은 42명의 불임환자중 10ng / ml 이상의 황체기중간 혈청 P치를 보인 환자의 45%가 out of phase cycle, 10 ng/ml 이하의 황체기중간 혈청 P치를 보인 환자의 55%에서 in phase cycle을 나타내어 결과적으로 두 검사사이에 50%의 불일치율을 보여서 황체기 기능을 정확하게 평가하기 위해서는 반드시 황체기중간 혈청 P치와 조직학적 검사를 병행하여야 한다고 하였다. 저자들의 성적에서도 in phase cycle 환자군과 out of phase cycle 환자군 사이의 황체기중간 혈청 P의 평균치에 차이가 없었으며, 정상적인 혈청 P치를 보인 환자군중 50%에서 out of phase cycle을 나타냈으며, 비정상적인 혈청 P치를 보인 환자군에서는 55%에서 in phase cycle을 보여 두 방법간에 52%의 불일치율을 보였는데 이런 결과는 황체에서 정상적으로 분비된 P이 자궁내막의 P수용체의 결여나, 기타 자궁내막 질환등으로 종말기관에 대한 효과를 나타낼 수가 없거나, 황체기 중간에 1회 측정된 P치가 황체기 전기간의 P의 동태를 대표하지 못할 수도 있다는 것에 기인된다고 사료된다. 이는 Goldstein (1982) 등의 성적과 유사하였다. 한편 Cook 등 (1983)은 황체기 결함이 조직학적으로 증명된 환자에서의 황체기중간 혈청 P치가 정상인 환자의 것보다 유의하게 저하되어 P과 조직학적 소견과의 관련성이 높다고 주장하였다.

또한 같은날 혈청 P 측정과 자궁내막검사를 시행하여 두 방법간의 연관성에 대한 연구가 진행되어 왔는데 Cooke 등 (1972)은 7명의 불임환자에서 조직학적 월경주기일 제12~15일에 혈청 P를 측정하여 5명에서 5 ng/ml 이상을 나타내어 두 방법 사이에 상관성이 희박하다고 하였으며 Rosenfeld 등 (1980)은 같은 조직학적 월경주기일에 측정된 혈중 P치의 분포범위가 넓어 단일 측정된 혈청 P치는 황체기능을 대표하기에 부적당하다고 주장하였다. 이에 반하여 Shepard 등 (1977), Said 등 (1985)은 두

방법사이에 각각 82% 및 85.7%의 일치율을 보고하였고 Nadji 등 (1975)도 조직학적 소견과 혈청 P 치간의 관련성이 높으며 황체기 P의 측정이 황체의 생리학적 병리학적 평가에 유용한 척도가 된다고 하였다.

Goldstein 등 (1982)은 황체기중간에 혈청 P와 est-radiol (이하 E₂로 약함)을 동시 측정된 결과 고 P 치 및 고 E₂치를 나타낸 실험군의 70%에서 in phase cycle을 나타낸 반면, 고 P치 및 저 E₂치를 나타낸 실험군은 20%에서만 in phase cycle을 나타내어, 혈청 P 및 E₂를 동시 측정 분석하여야 황체 기능을 정확하게 평가할 수 있다고 하였다. Cook 등 (1983)은 월경주기 제 2~3일에 측정된 혈청 FSH 및 FSH/LH 비가 황체기 결함 환자군에서 유의하게 감소된 것을 관찰하여 황체기 기능 측정방법으로 월경주기 초기의 혈청 FSH치 및 혈청 FSH / LH 비의 측정을 주장하였다.

Keller 등 (1979)은 기초체온표상에 고온기가 10일 이하일 때 황체기능 저하의 빈도가 빈번하나 하였으며 Andrews 등 (1979)은 기초체온 측정이 배란유무의 확인뿐 아니라 황체기기간 혹은 배란후의 완만한 상승율(staircase effect)에 의해서 황체기능의 이상 유무를 판정하는 유익한 방법이라고 주장하였다. Quagliarello 등 (1979)은 황체기기간이 10일 이하인 8명의 불임환자에서 Clomiphene Citrate를 사용하여 7명이 임신한 것을 관찰하여 이러한 결과는 황체기기간이 황체기능을 반영하는 좋은 증거라고 하였으며 Kusda 등 (1983)은 11일 이하의 황체기기간을 나타낸 불임환자의 65%에서 자궁내막 검사상 out of phase cycle을 보여 정상 황체기기간을 나타낸 환자들의 25%에 비해 월등히 높아 하였다. Downs 등 (1983)은 황체기 결함 환자들의 평균 황체기기간이 조직학적으로 정상인 환자들 보다 유의하게 짧았으며 황체기 결함 환자들중 11일 이하의 황체기 기간을 나타낸 경우에 평균 조직학적 지연일이 11일 이상의 것보다 유의하게 증가되었고 황체기 기간이 단축될수록 조직학적 지연도가 증가되었다고 보고하였다. 저자들의 경우 기초체온의 기재가 불명확하거나 그 판독이 애매한 대상자들을 제외시킨 결과 in phase cycle 환자군중 97.5%에서 11일 이상의 황체기 기간을 보였으며 황체기 기간이 11일 이하일 때 91%에서 out of phase cycle을 나타냈다. 또한 황체기 기간이 11일 이하인 경우 50%에서 4일 이상의 지연도를 나타낸 반면 11일 이상인 경우 10.7%를 보였다. 그러나 in phase cycle 환자군과 out of phase cycle 환자군 사이의 배란후 평균 체온상승율의 유의한 차이는 발견할 수 없었

다. 그러므로 기초체온표가 정확히 기재된다면 기초체온표상 측정된 황체기기간을 봄으로써 자궁내막의 지연유무 또는 그 정도를 예측할 수도 있다고 사료되었다.

결 론

황체기능의 충분성을 평가하는 방법들의 유용성을 검토하기 위하여 서울대학교 병원 불임클리닉에서 시행한 황체기말 자궁내막 조직검사상 in phase cycle을 나타낸 40명의 환자와 out of phase cycle의 38명의 환자, 총 78명의 불임환자를 대상으로 황체기중간 혈청 P치, 기초체온표상의 황체기기간 및 배란후 체온상승율을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. In phase cycle 환자군과 out of phase cycle 환자군에 있어서의 평균 연령, 평균 불임기간, 황체기중간 혈청 P치의 평균치, 배란후 체온상승율의 평균치는 각각 유의한 차이를 발견할 수 없었으나 평균 황체기기간은 양군 사이에 유의한 차이가 있었다.
2. 황체기기간이 11일 이하인 전체 환자군중 91%에서 out of phase cycle을 나타냈다.
3. Out of phase cycle에 속하는 환자군에서 황체기기간이 11일 이하일 때 4일 이상 조직학적 지연이 나타난 경우가 50%인 반면 11일 이상일 때에는 10.7%로서 황체기 기간이 짧을수록 조직학적 지연정도가 심하였다.
4. 황체기중간 혈청 P치와 황체기말 자궁내막 생검상의 조직학적 지연정도 사이에는 유의한 상관관계가 없었다.

REFERENCES

- 1) Abraham, G.E., Maroulis, G.B., Marshall, J.R.: *Evaluation of ovulation and corpus luteum function using measurement of plasma progesterone. Obstet. Gynecol.* 44:522, 1974.
- 2) Andrews, W.C.: *Luteal phase defects. Fertil. Steril.* 32:501, 1979.
- 3) Bauman, J.E.: *Basal body temperature: Unreliable method of ovulation detection. Fertil. Steril.* 36:729, 1981.
- 4) Cook, C.L., Rao, C.V., Yussman, M.A.: *Plasma gonadotropin and sex steroid hormone levels during early, midfollicular, and midluteal phases of women with luteal phase defects. Fertil. Steril.* 40:45, 1983.

- 5) Cooke, I.d., Morgan, C.A., Parry, T.E.: *Correlation of endometrial biopsy and plasma progesterone levels in infertile women. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 79:647, 1972.
- 6) Delvoe, P., Taubert, H.D., Jurgensen, O., Delogne, J., Robyn, C.: *Influence of circulating prolactin increased by a psychotropic drug on gonadotropin and progesterone secretion. Acta. Endocrinol (suppl) (Khh)* 184:110, 1974.
- 7) diZerega, G.S., Hodgen, G.D.: *Luteal phase dysfunction infertility: a sequel to aberrant folliculogenesis. Fertil. Steril.* 35:489, 1981.
- 8) Downs, K.A., Gilbson, M.: *Basal body temperature graph and the luteal phase defect. Fertil. Steril.* 40:466, 1983.
- 9) Garcia, J., Jones, G.S., Wentz, A.C.: *The use of clomiphene citrate. Fertil. Steril.* 28:707, 1977.
- 10) Goldstein, D., Zuckerman, H., Harpaz, S., Barkai, J., Geva, A., Gordon, S., Salev, E., Swhartz, M.: *Correlation between estradiol and progesterone in cycles with luteal phase deficiency. Fertil. Steril.* 37:348, 1982.
- 11) Hilgers, T.W., Bailey, A.: *Natural family planning. II. Basal body temperature and estimated time of ovulation. Obstet. Gynecol.* 55:333, 1980.
- 12) Israel, R., Mishell, D.R., Jr., Stone, S.C., Thorneycroft, I.H., Moyer, D.L.: *Single luteal phase serum progesterone assay as an indicator of ovulation. Am. J. Obstet. Gynecol.* 112:1043, 1972.
- 13) Johansson, E.D.B.: *Depression of progesterone levels in women treated with synthetic gestogens after ovulation. Acta. Endocrinol. (Kbh)* 68:779, 1971.
- 14) Jones, G.E.S.: *Luteal phase insufficiency. Clin. Obstet. Gynecol.* 16:255, 1973.
- 15) Jones, G.S.: *The luteal phase defect. Fertil. Steril.* 27:351, 1976.
- 16) Jones, G.S., Madrigal-Castro, V.: *Hormonal findings in association with abnormal corpus luteum function in the human.: the luteal phase defect. Fertil. Steril.* 21:1, 1970.
- 17) Jones, G.S., Maffezzoli, R.D., Strott, C.A., Ross, G.T., Kaplan, G.: *Pathophysiology of reproductive failure after clomiphene induced ovulation. am. J. Obstet. Gynecol.* 108:847, 1970.
- 18) Jones, G.S., Moraes-Ruehsen, M.D., Johanson, A.J., Raita, S., Blizzard, R.M.: *Elucidation of normal ovarian physiology by exogenous gonadotropin stimulation following steroid pituitary suppression. Fertil. Steril.* 20:1, 1969.
- 19) Jones, G.E.S., Pourmand, K.: *An evaluation of etiologic factors and therapy in 555 private patients with primary infertility. Fertil. Steril.* 13:398, 1962.
- 20) Keller, D.W., Wiest, W.G., Askin, F.B., Johnson, L.W., Strickler, R.C.: *Pseudo-corpora luteum insufficiency: a local defect of progesterone action on endometrial stroma. J. Clin. Endocrinol. Metab.* 48:127, 1979.
- 21) Kusda, M., Nakamura, G., Matsukuma, K., Kurano, A.: *Corpus luteum insufficiency as a cause of nidatory failure. Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 62:199, 1983.
- 22) Moghissi, K.S.: *Accuracy of basal body temperature for ovulation defection. Fertil. Steril.* 27:1415, 1976.
- 23) Nadji, P., Reyniak, V., Sedlius, A., Szarowski, D.H., Bartosik, D.: *Endometrial dating correlated with progesterone levels. Obstet. Gynecol.* 45:193, 1975.
- 24) Noyes, R.W., Hertig, A.T., Rock, J.: *Dating the endometrial biopsy. Fertil. Steril.* 1:3, 1950.
- 25) Pharris, B.B., Wyngarden, L.J.: *The effect of prostaglandin F2 α on the progesterone content of ovaries from pseudopregnant rats. Proc. Soc. Exp. Biol. Res.* 130:92, 1969.
- 26) Pozo, E.D., Wyss, H., Tolis, G., Alcaniz, J., Campana, A., Naftolin, F.: *Prolactin and deficient luteal function. Obstet. Gynecol.* 53:282, 1979.
- 27) Quagliarello, J., Weiss, G.: *Clomiphene citrate in the management of infertility associated with shortened luteal phases. Fertil. Steril.* 31:373, 1979.
- 28) Radwanska, E., Swyer, G.I.M.: *Plasma progesterone estimation in infertile women and in women under treatment with clomiphene and chorionic gonadotropin. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonw.* 81:107, 1974.
- 29) Renaud, R.L., Maclea, J., Dervain, I., Ehret, M-C., Aron, C., Plas-Roser, S., Spiva, A., Pollack, H.: *Echographic study of follicular maturation and ovulation during the normal menstrual cycle. Fertil. Steril.* 33:272, 1980.
- 30) Rosenfeld, D.L., Chudow, S., Bronson, R.A.: *Diagnosis of luteal phase inadequacy. Obstet. Gynecol.* 56:193, 1980.
- 31) Ross, G.T., Gargille, C.M., Lipsett, M.B., Rayford, P.L., Parshall, J.R., Strott, C.A., Rodbard, D.: *Pituitary and gonadal hormones in women during spontaneous and induced ovulatory cycles. Recent. Prog.*

Horm. Res. 26:1, 1970.

- 32) Said, S.A., Galal, R.A., Shams, A.T., Ahmed, A.M.M., Nayol, S.A.: *Serum progesterone and endometrial dating for confirmation of ovulation and corpus luteum function.* *Asia-Oceania J. Obstet. Gynecol.* 11:421, 1985.
 - 33) Shangold, M., Berkelay, A., Gray, J.: *Both midluteal serum progesterone levels and late luteal endometria histology should be assessed in all infertile women.* *Fertil. Steril.* 40:627, 1983.
 - 34) Shepard, M.K., Senturia, Y.P.: *Comparison of serum progesterone and endometrial biopsy for confirmation of ovulation and evaluation of luteal function.* *Fertil. Steril.* 28:541, 1977.
 - 35) Strott, C.A., Cargille, C.M., Ross, G.T., Lipsett, M.B.: *The short luteal phase.* *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 30:246, 1970.
 - 36) Tredway, D.R., Mishell, D.R., Jr., Moyer, D.L.: *Correlation of endometrial dating with luteinizing hormone peak.* *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117:1030, 1973.
 - 37) Vande-Wiele, R.L., Bogumil, J., Dyrenfurth, I., Ferin, M., Jewelewicz, R., Warren, M., Rizkallah, J., Mikhail, G.: *Mechanisms regulating the menstrual cycle in women.* *Recent Prog. Horm. Res.* 26:63, 1970.
 - 38) Wenner, R.: *Les antiprolactines.* *Actual Gynecol. (Paris)* 6:91, 1975.
 - 39) Wentz, A.C.: *Endometrial biopsy in the evaluation of infertility.* *Fertil. Steril.* 33:121, 1980.
-