

과배란유도방법에 따른 난포액내의 Prostaglandin E₂ 및 F_{2α} 농도의 변동에 관한 연구

서울대학교 의과대학 산부인과학교실

이진용 · 윤보현 · 김정구 · 문신용 · 장윤석

=Abstract=

Prostaglandin E₂ and F_{2α} Concentrations in Follicular Fluid after Different Ovarian Hyperstimulation Methods

Jin Yong Lee, M.D., Bo Hyun Yoon, M.D., Jung Gu Kim, M.D.,
Shin Yong Moon, M.D., and Yoon Seok Chang, M.D.

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

Follicular fluid(FF) prostaglandin E₂ (PGE₂) and PGF_{2α} levels were compared in 3 groups of spontaneously ovulatory women undergoing ovulation induction with clomiphene citrate (CC) alone or with human menopausal gonadotropin(hMG) (14 patients), hMG(9 patients), or pure FSH/hMG(11 patients) for the purpose of in vitro fertilization.

FF volume aspirated did not differ significantly according to the maturity of the oocyte. According to hyperstimulation regimens, the volume of FF from which preovulatory oocytes were obtained was significantly less in the hMG-treated group than in the other groups.

In follicles of preovulatory oocytes, FF PGE₂ values were significantly lower in the FSH-treated group than in the CC-treated or hMG-treated group, and FF PGF_{2α} values were significantly higher in the hMG-treated group than in the CC-treated or FSH-treated group. In follicles of immature or atretic oocytes, there was no significant difference in FF PGE₂ and PGF_{2α} concentrations of the similar morphology of the oocyte according to hyperstimulation regimens. In all cycles, FF PGE₂ and PGF_{2α} values of preovulatory oocytes were not significantly different from those of immature oocytes, but those of atretic oocytes were relatively lower than those of fertilizable oocytes and it was statistically significant in PGE₂ values of CC-treated group.

In all treatment groups, FF PGE₂ and PGF_{2α} levels did not show and close relationship with the success of fertilization in vitro and of pregnancy after embryo transfer.

Above results suggested that FF PGE₂ and PGF_{2α} be involved in oocyte maturation and ovulation, but their relationship with the success of in vitro fertilization was not found.

서 론

여러 동물의 배란과정에서 Prostaglandin(이
*본 연구는 서울대학교 의과대학 산부인과학
교실 연구비의 일부 보조로 이루어졌음.

하 PG로 약함)이 중요한 역할을 한다고 인식되고 있다. 배란직전에 쥐, 토끼등을 포함한 실험동물의 난포내 PGE와 F의 농도가 급격히 증가됨이 확인되었으며(Le Maire et al, 1973 ; Tsang et al, 1979), indomethacin 또는 aspirin을 투여하여 PG의 합성을 방해한 경우에 배란이 억

제됨이 증명되었다(Armstrong et al, 1972).

인간에서는 자궁적출술을 시행할 때에 난소의 정맥혈에서 간접적으로 PG의 농도를 측정하거나, 체외에서 PG의 농도를 측정한 연구가 행하여 졌으나, 배란직전에 PG의 농도가 증가함에 대하여 서로 상반된 결과가 보고되었다(plunkett et al, 1975 ; Aksel et al, 1977). 최근에 인간의 난포액에서 PG의 농도를 측정하여 배란이 가까와 옴에 따라 PG E₂와 특히 PG F_{2α}의 농도가 증가한다는 연구결과가 보고되고 있으나(Darling et al, 1982 ; Lumsden et al, 1986 ; Seibel et al, 1984), Ylikorkala등(1984)은 난포성숙에 따른 변화를 찾을 수 없다고 하였다.

상기한 바와 같이 인간에서는 아직 난자의 성숙 및 배란에서 PG의 역할이 확실하지 않은 상태이며, 난포액내의 steroid 농도(Chang et al, 1988), cyclic adenosine monophosphate 농도(Tarlatzis et al, 1985), 과립막세포 aromatase 활동성(polani et al, 1984) 및 기타 여러 단백질들의 농도(Bohnet and Baukloh, 1985)와 난자의 성숙 및 체외수정의 성공과의 관련성에 관하여는 비교적 잘 알려진 상태이지만 배란에 중요한 역할을 할 것으로 여겨지는 난포액내의 PG의 농도와 체외수정의 상관관계에 대한 보고는 거의 없다.

저자들은 정상 배란성 월경주기를 가진 여성에서 clomiphene citrate, human menopausal gonadotropin(이하 hMG로 약함), follicle stimulating hormone(이하 FSH로 약함)등을 사용하여 과배란유도를 시행한 경우에 흡인된 난포액내의 PG농도와 난자의 성숙도 및 체외수정 성공과의 관련성등을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

1985년 4월부터 12월까지 서울대학교 병원 산부인과 시험관애기 프로그램에 등록이 되어 시술을 받은 34명을 대상으로 하였다. 대상환자의 연령은 모두 37세 이하 이었으며, 혈청 갑상선 자극 호르몬의 농도가 정상범위내에 있었다. 본 시술 2~3개월 이전의 월경주기에서 자궁내막검사 및 혈청 progesterone 농도의 측정에 의하여 정상 배란성 월경주기가 확인된 상태이었다.

A군 14명은 clomiphene citrate를 단독으로,

또는 hMG와 병용하여, B군 9명은 hMG를 사용하여, C군 11명은 FSH와 hMG를 병용하여 과배란유도를 시행하였다. 난자 채취가 시도된 113개의 난포액 가운데 육안상 난포액이 혈액에 의하여 오염이 되었거나, 난자를 발견하지 못하였거나, 난자흡인시에 난포액의 유출이 육안적으로 확인되었거나, 한 난포액에서 2개이상의 난자가 발견된 경우등을 제외한 77개의 난포에서 흡인된 난포액을 연구대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 과배란유도와 난자 및 난포액의 흡인

A군 14명은 월경주기 제5일부터 제9일까지 clomiphene citrate 100 mg/일을 투여하고, 월경주기 제9일에 측정된 혈청 estradiol-17β(이하 E₂로 약함)치가 100 pg/ml 이하이면서 초음파 단층촬영(real time sector scanner, SSD-710, ALOKA)에 의하여 측정된 가장 큰 난소난포의 직경이 14 mm 이하인 경우에는 월경주기 제9일에 hMG 150 μ를 추가로 투여하였다. 환자 개개인의 반응양상에 따라서 hMG의 투여 여부 및 용량을 결정하였으며, 매일 측정된 혈청 E₂ 농도의 양상이 plateau를 이루거나, 가장 큰 난소난포의 직경이 18~20 mm에 도달하면 hMG의 투여로 중단하고 hCG 10,000 μ를 근육주사하였다.

B군 9명은 Jones등(1982)이 사용한 방법을 약간 변형시킨 방법에 의하여 hMG를 투여하였으며, C군 11명은 Muasher등(1985)이 사용한 방법을 약간 변형시킨 방법에 의하여 순수한 FSH와 hMG를 병용하였으며, 이미 저자들(1987)에 의하여 보고된 방법과 동일하였다.

모든 대상환자는 hMG를 투여하고 36시간후에 Jones등(1982)이 고안한 방법을 이용하여 난자 및 난포액을 흡인하였다. 흡인된 난자는 즉시 Sandow(1983)의 방법을 이용하여 성숙된 배란직전의 난자(preovulatory oocyte), 미성숙난자(immature oocyte), 퇴화된 난자(atretic oocyte) 및 과성숙난자(postmature oocyte)로 분류되었다. 난포액은 그 양이 측정된 뒤 즉시 0.4 mg의 acetylsalicylic acid가 포함된 2% EDTA 0.95 ml가 담겨진 냉장보관된 시험관으로 옮겨졌으며, 4°C에서 1000×g로 원심분리된 후에 상층액은 -20°C에 보관하였다.

2) 체외수정 및 배아의 자궁내이식

Jones등(1982)의 방법을 이용하여 배란직전

Table 1. Volume of follicular fluid studied (ml) (Mean+S.E.)

	Clomid/(hMG)/hCG	hMG/hCG	FSH/hMG/hCG
Preovulatory	4.36±0.45(14) ^a	2.80±0.61(21) ^a	4.50±0.39(23) ^a
Immature	1.0(1)	4.35±0.80(10)	2.67±0.33(3)
Atretic		3.67±0.66(3)	3.00±1.00(2)

The number of follicles studied is in parentheses.

^aP<0.01.

Table 2. Follicular PG concentrations after different methods of ovarian hyperstimulation(Mean ±S.E.)

	Clomid/(hMG)/hCG	hMG/hCG	FSH/hMG/hCG
PG E ₂ (ng/ml)			
Preovulatory	3720±623 (14) ^{a,c}	5389±831 (19) ^b	1945±197 (23) ^{a,b}
Immature	2388±357 (10) ^d	10400 (1)	1437±539 (3)
Atretic	325±101 (3) ^{c,d}		750±545 (2)
PG F _{2a} (ng/ml)			
Preovulatory	2687±761 (13) ^e	7401±1633 (17) ^{e,f}	1390± 273 (23) ^f
Immature	918±244 (10)	6720 (1)	3842±3285 (3)
Atretic	51± 15 (3)		68± 33 (2)

The number of follicles studied is in parentheses.

Groups with identical letters differ significantly.

^{a,b,f}P<0.005, ^cP<0.05, ^dP<0.02, ^eP<0.03.

의 성숙된 난자는 7.5%의 신생아 제대혈청이 포함된 Ham's F-10 배양액내에서 6~8시간 동안 추가배양을 하였으며, 미성숙난자는 저자등(1987)에 의하여 이미 보고된 방법에 의하여 동일한 배양액내에서 23~35시간 추가배양을 실시한 후에 수정을 하였다.

수정후 16~18시간후에 15%의 신생아 제대혈청이 포함된 Ham's F-10 성장배양액으로 옮겼으며, 이때 역반사현미경으로 난자의 수정여부를 관찰하였고 수정후 40~44시간후에 난할(cleavage of oocyte)을 관찰하였다. 수정이 확인된 배아는 모두 저자등(1987)에 의하여 이미 보고된 방법과 동일한 방법을 이용하여 자궁내 이식하였다.

3) 난포액의 PG농도의 측정

PGE₂와 PGF_{2a}의 농도는 각각 [³H] Prostaglandin E Radioimmunoassay Kit(Travenol-Genentech Diagnostics)와 [³H] Prostaglandin F_{2a} Radiomunosassay Kit(Travenol-Genentech Diagnostics)를 이용한 방사면역측정법에 의하여 측정하였다. 각 측정의 intraassay variation은 15% 이하 이었다. PGE₂의 다른 항체와의 교차 반응율은 각각 PGF_{1a}가 0.028%, PGF_{2a}가 0.004% 이었으며, PGF_{2a}의 경우는 PGE₂가

<0.2%, 13,14-dihydro-15-keto PGF_{2a}가 1.2% 이었다.

4. 통계처리

각 연구대상간의 비교는 student's t-test를 이용하였다.

연구 성적

1. 난포액의 양 (Volume)

각군 모두에서 난자의 성숙도에 따라 흡인된 난포액의 양은 통계학적인 차이가 없었으나(p>0.1), hMG를 사용한 B군에서 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 난포액의 양이 2.80±0.61 ml로 clomiphene citrate를 사용한 A군의 4.36±0.45 ml 및 FSH를 사용한 C군의 4.50±0.39 ml에 비하여 유의하게 적었다(p<0.01)(Table 1).

2. 과배란유도 방법에 따른 난포액의 PG농도

성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우에 FSH를 사용한 C군의 PGE₂의 농도는 1945±197 ng/ml로 clomiphene citrate를 사용한 A군의 3720±623ng/ml 및 hMG를 사용한 B군의 5389±831 ng/ml에 비하여 통계학적으로 유의하게 낮은 농도를 보였다(p<0.005). 성숙된 배란직전의 난

Table 3. Relationship between FF PG levels and the success of fertilization of human oocytes (Mean \pm S.E.)

	Clomid/(hMG)/hCG	hMG/hCG	FSH/hMG/hCG
PG E ₂ (ng/ml)			
Fertilized	3086 \pm 527 (17)	4801 \pm 1167 (10)	2021 \pm 225 (18)
Not Fertilized	3357 \pm 626 (7)	6469 \pm 1172 (10)	1583 \pm 312 (8)
PG F _{2a} (ng/ml)			
Fertilized	2257 \pm 614 (17)	7952 \pm 2201 (9)	1489 \pm 329 (18)
Not fertilized	958 \pm 330 (6)	6774 \pm 2268 (9)	2088 \pm 1219 (8)

The number of follicles studied is in parentheses.

Table 4. Relationship between FF PG levels and the success of pregnancy after embryo transfer (Mean \pm S.E.)

	hMG/hCG	FSH/hMG/hCG
PG E ₂ (ng/ml)		
Pregnant	3490 \pm 830 (2)	1737 \pm 200 (10)
Nonpregnant	5140 \pm 1444 (8)	2377 \pm 424 (8)
PG F _{2a} (ng/ml)		
Pregnant	10560 (1)	1271 \pm 263 (10)
Nonpregnant	7626 \pm 2468 (8)	1785 \pm 678 (8)

The number of follicles studied is in parentheses.

자가 채취된 난포액의 PGF_{2a}의 농도는 hMG를 사용한 B군의 경우에 7401 \pm 1633 ng/ml로 clomiphene citrate를 사용한 A군의 2687 \pm 761 ng/ml 및 FSH를 사용한 C군의 1390 \pm 273 ng/ml에 비하여 통계학적으로 유의하게 높은 농도를 보였다(A군과 B군 p < 0.03, B군과 C군 p < 0.005). 그러나 A군과 C군 사이에는 유의한 차이가 없었다(p > 0.1). 미성숙난자와 퇴화된 난자가 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2a}의 농도는 난자의 성숙도가 동일한 경우에 과배란유도 방법에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 난자의 성숙도에 따른 난포액의 PG농도

퇴화된 난자가 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2a}의 농도는 각각 A군의 경우에 325 \pm 101 ng/ml 및 51 \pm 15 mg/ml, C군의 경우에 750 \pm 545 ng/ml 및 68 \pm 33 ng/ml로 성숙된 배란직전의 난자 또는 미성숙난자가 채취된 경우에 비하여 현저히 낮은 농도를 보였으나 통계학적으로 유의한 차이가 있는 경우는 clomiphene citrate를 사용한 A군의 PGE₂ 농도에 국한되었으며(성숙된 배란직전의 난자의 경우; 3720 \pm 623 ng/ml; p < 0.05), 미성숙난자의 경우; 2388 \pm 357 ng/ml; p < 0.02), 그 이외의 경우에는 통계학적인 유의성

은 없었다(p > 0.1). 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우와 미성숙난자가 채취된 경우에 PGE₂ 및 PGF_{2a}의 농도는 유의한 차이가 없었다(p > 0.1)(Table 2).

4. 난자의 수정여부에 따른 난포액의 PG의 농도

체외수정을 시도하여 수정이 확인된 난자가 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2a}의 농도와 수정이 되지 않은 난자의 난포액의 경우간에 유의한 차이가 없었다(p > 0.1)(Table 3).

5. 배아이식후 임신여부에 따른 난포액의 PG의 농도

임신이 된 환자는 B군에서 1명, C군에서 4명이 있었다. 양군 모두에서 수정이 확인되어 배아를 자궁내이식하였으나 임신이 되지 않은 경우의 PGE₂ 및 PGF_{2a}의 농도와 임신이 성립된 경우간에 유의한 차이가 없었다(p > 0.1)(Table 4).

고 안

PG의 합성 억제제인 aspirin 또는 indometha-

cin등이 쥐의 배란을 억제한다는 사실이 밝혀짐에 따라(Armstrong et al, 1972) PG가 난소난포 기능의 조절에 관여할 것으로 추측되었다. 이러한 소견은 곧 다른 동물들에서도 확인되었다(Grinwich et al, 1972 ; Lau et al, 1974). 또한 실험동물들에서 hCG를 투여하거나 LH surge 후의 배란직전에 PGE와 PGF의 난포액내 농도가 급격히 증가됨이 확인되었으며(Le maire et al, 1973 ; Tsang et al, 1979), 이런 경우에 indomethacin 또는 aspirin을 투여한 경우에 배란이 억제됨이 증명되었다(Armstrong et al, 1972). PG에 대한 항혈청을 난포내로 주입한 경우에도 배란이 억제되었으며(Armstrong et al, 1974), PGF_{2α}를 난포내로 주입한 경우에 난자가 성숙되고 배란이 일어남이 보고되어(Diaz-Infante et al, 1974) 여러 동물에서의 배란과정에 PG가 중요한 역할을 한다고 생각된다.

인간에서는 아직 배란과정에서 PG의 역할이 확실하지 않다. Ylikorkala등(1984)은 clomiphene citrate와 hMG를 병용하여 과배란유도를 시행하여 hCG를 투여하여 월경주기 제13일에 채취된 난포액내의 PG의 농도가 정상월경주기의 다른 시기에 채취된 PG의 농도와 별 차이가 없다고 하였다. 그러나 1982년 Feichtinger등은 미성숙난자가 채취된 경우에 비하여 성숙된 난자가 채취된 난포액의 PGF_{2α}의 농도가 높다고 하였으며, 최근 여러 보고자들(Darling et al, 1982 ; Seibel et al, 1984 ; Lumsden et al, 1986)에 의하여 배란이 가까와오에 따라서 PGE와 특히 PGF_{2α}의 농도가 증가됨이 보고되었다. 본 연구의 경우는 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도가 성숙된 난자가 채취된 경우와 미성숙난자가 채취된 경우간에 별 차이가 없었다. 퇴화된 난자가 채취된 경우는 연구대상의 숫자가 작아 통계학적인 유의성은 clomiphene citrate를 사용한 A군의 PGE₂의 농도에서만 찾을 수 있었으나, 보다 성숙된 난자의 경우에 비하여 비교적 낮은 농도를 보여 PGE₂와 PGF_{2α}의 농도가 난자의 성숙과 어느 정도 관련성이 있는 것으로 사료된다. 그러나 동물에서 hCG를 투여한 후에 indomethacin을 투여하여 PG의 합성을 억제한 경우에 난포의 파열은 억제되었으나 LH에 의하여 유도된 황체화와 난자의 성숙에는 영향이 없어(Grinwich et al, 1972) 배란과정에서 난자의 성숙보다는 난포의 파열에 PG가 주요 역할을 한다고 생각된다.

PG가 배란에 관여하는 정확한 기전은 불분명하다. 난포벽의 주요 지지물질인 collagen fibril을 분해하는 collagenase와 plasmin과 같은 효소들을 유리시켜서 난포벽을 녹여 난포의 파열을 일으키는데에 PG가 기여한다고 보고되었다(Reich et al, 1985). 또한 난소의 theca externa에 평활근육세포가 존재함이 확인되었는데(Okamura et al, 1972), PGF가 이 근육세포에 작용하여 난소의 수축을 유발하여 난자가 난포로부터 추출되는 과정에 중요한 역할을 한다고 보고되었다(Amsterdam et al, 1977). Lipner(1973)는 PG가 난포를 둘러싼 theca에 위치한 모세혈관을 확장시켜 혈관의 투과성을 증진시키고 혈액의 누출액이 유입됨에 따라서 난포가 팽창됨으로써 난포의 정점에 약한 곳이 촉진되어 난포가 파열된다고 하였다.

일반적으로 hMG를 이용하여 과배란유도시에 FSH 또는 clomiphene citrate를 사용한 경우에 비하여 배란직전의 난소난포의 직경이 작다고 보고되었다(장, 1987 ; Kerin and Warnes, 1986). 본 연구에서도 hMG로 과배란유도된 경우에 채취된 난포액의 용량이 FSH 또는 clomiphene citrate를 사용한 경우에 비하여 현저히 적어 다른 연구자들(장, 1987 ; Kerin and Warnes, 1986)과 일치되는 소견을 보였다.

최근 저자등(1988)의 연구 및 diZerega등(1983)의 보고에 의하면 과배란유도시에 사용되는 배란유도제에 따라 난포액내의 각종 호르몬의 농도에 변화가 온다고 알려져있다. 각각의 배란유도제에 따른 난포액내의 PG의 농도 변화에 관한 다른 연구보고를 찾을 수 없었으나, 본 연구에서는 hMG를 사용하여 과배란유도를 시행한 경우에 난포액내의 PGE_{2α} 및 PGF_{2α}의 농도가 clomiphene citrate 및 특히 FSH를 사용한 경우에 비하여 유의하게 높았다. 이는 배란과정에서 PG의 역할이 주로 난포의 팽창에 의한 난포의 파열에 있다고 생각되므로 hMG를 사용한 경우에 다른 배란유도제를 사용한 경우에 비하여 배란직전의 난포의 크기가 상대적으로 작은데에 기인된 것으로 추측된다.

난포액내의 PG의 농도와 난자의 체외수정 성공여부와 의 상관관계에 관한 연구보고를 거의 찾을 수 없었으며, 단지 Feichtinger등(1982)은 소수의 연구대상에서 체외수정에 성공한 난자가 채취된 난포액의 PGF_{2α}의 난포액내의 농도가 그렇지 않은 경우에 비하여 높다고 보고하였다.

저자들의 경우는 PGE₂와 PGF_{2α}의 난포액내의 농도가 체외수정의 성공여부 및 배아의 자궁내 이식후 임신의 성공여부등과 상관관계를 찾을 수 없었다.

본 연구에서 난포액의 채취는 비교적 굵은 12 gauge(내경이 2.16 mm)의 흡입바늘을 이용하여 난포를 천자함에 의하여 시행되어졌으므로 이때에 일시적으로 난포액내의 PG의 농도가 급속히 증가할 수 있음을 염두에 두고 결과를 분석하여야 할 것으로 생각된다. 그러나 본 연구 결과에서 퇴화된 난자가 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2α}가 일률적으로 낮은 농도를 보여 그와같은 영향의 가능성이 있더라도 비교적 적을 것으로 추측된다.

결 론

서울대학교병원 산부인과 시험관애기 프로그램에 등록이 되어 1985년 4월부터 12월까지 시술을 받은 환자 가운데 34명에서 흡인된 77개의 난포액을 대상으로 본 연구를 시행하였다. A군 14명은 clomiphene citrate를 단독으로 또는 hMG와 병용하여, B군 9명은 hMG를 사용하여, C군 11명은 FSH와 hMG를 병용하여 과배란유도를 시행하였다. 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도를 측정하여 각각의 과배란유도제에 따른 농도의 차이여부와 난자의 성숙도 및 체외수정, 임신의 성공과의 관련성등을 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. A, B, C군 모두에서 난자의 성숙도에 따라 흡인된 난포액의 양은 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우에 hMG를 사용한 B군의 난포액의 양이 2.80 ± 0.61 ml로 A군의 4.63 ± 0.45 ml 및 C군의 4.50 ± 0.39 ml에 비하여 유의하게 적었다.

2. 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우에 C군의 PGE₂ 농도는 1945 ± 197 ng/ml로 A군의 3720 ± 623 ng/ml 및 B군의 5389 ± 831 ng/ml에 비하여 유의하게 낮은 농도를 보였으며, B군의 PGF_{2α}의 농도는 7401 ± 1633 ng/ml로 A군의 2687 ± 761 ng/ml 및 C군의 1390 ± 273 ng/ml에 비하여 유의하게 높은 농도를 보였다. 미성숙난자와 퇴화된 난자가 채취된 경우의 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도는 난자의 성숙도가 동일한 경우에 과배란유도방법에 따라 유의한 차이를 보이지 않았다.

3. 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우와 미성숙난자가 채취된 경우에 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도는 유의한 차이가 없었으나, 퇴화된 난자가 채취된 경우는 비교적 낮은 농도를 보였으며 A군에서 퇴화된 난자가 채취된 경우의 PGE₂농도는 325 ± 101 ng/ml로 성숙된 배란직전의 난자가 채취된 경우의 3720 ± 623 ng/ml 및 미성숙난자의 2388 ± 357 ng/ml에 비하여 유의하게 낮은 농도를 보였다.

4. A, B, C군 모두에서 체외수정이 확인된 난자가 채취된 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도가 체외수정에 실패한 경우와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

5. 임신된 환자는 B군에서 1명, C군에서 4명이 있었다. 양군 모두에서 수정이 되어 배아이식후에 임신이 성립된 환자의 난포액의 PGE₂ 및 PGF_{2α}의 농도가 임신이 되지 않은 경우와 비교하여 유의한 차이가 없었다.

REFERENCES

- 윤보현·장윤석 : 각종 과배란유도 방법에 따른 난포액내의 Prolactin 농도의 동태 및 체외수정의 성공과의 관련성에 관한 연구. 대한산부회지, 1987; 30 : 1701.
- 장윤석 : 체외수정에 관한 연구. 대한산부회지 1987; 30(2) (suppl) : 1.
- Aksel, S., Schomberg, D.W. and Hammond, C.B. : Prostaglandin F_{2α} production by the human ovary. *Obstet Gynecol* 1977; 50 : 347.
- Amsterdam, A., Lindner, H.R. and Groschel Stewart, U. : Localization of actin and myosin in the rat oocyte and follicular wall by immunofluorescence. *Anat Rec* 1977; 187 : 311.
- Armstrong, D.T. and Grinwich, D.L. : Blockade of spontaneous and LH induced ovulation in rats by indomethacin an inhibitor of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* 1972; 1 : 27.
- Armstrong, D.T., Grinwich, D.L., Moon, Y.S., and Zamecnik, J. : Inhibition of ovulation in rabbits by intra-follicular injection of indomethacin and prostaglandin F anti-serum. *Life Sciences*. 1974; 14 : 129.

- Bohnet, H.G. and Baukloh, V. : *Prolactin and sex steroid concentrations in follicular fluid following different ovarian stimulation methods for in vitro fertilization. In : MacLeod, Thorner, Scapagnini, eds. Prolactin. Basic and clinical correlates. Liviana Press, Padova, 1985 ; 721.*
- Chang, Y.S., Lee, J.Y., Moon, S.Y., Kim, J.G. and Yoon, B.H. : *Maturity and in vitro fertilization of superovulated human oocytes in relation to various hormone levels in follicular fluid. Asia-Oceania J Obstet Gynecol 1988 ; 14 : 117.*
- Darling, M.R.N., Jogee, N. and Elder, M.G. : *Prostaglandin F_{2α} levels in the human ovarian follicle. Prostaglandins 1982 ; 23 : 551.*
- Diaz-Infants, A., Wright, K.H. and Wallach, E.E. : *Effects of indomethacin and prostaglandin F_{2α} on ovulation and ovarian contractility in the rabbit. Prostaglandins 1974 ; 5 : 567.*
- DiZerega, G.S., Campeau, J.D., Lobo, R.A., Nakamura, R.M., Ujita, E.L. and Marrs, R. P. : *Activity of a human follicular fluid protein(S) during normal and stimulated ovarian cycles. J Clin Endocrinol Metab 1983 ; 57 : 838.*
- Feightinger, W., Szaley, S., Kemeter, P., Beck, A., Bieglmayer, C.H., Riss, P., Kratochwil, A. and Janisch, H. : *The pre-ovulatory follicle and oocyte. In Human Conception in vitro. Eds Edwards RG and Purdy JM Academic press, London. 1982 p73.*
- Grinwich, D.L., Kennedy, T.G. and Armstrong, D.T. : *Dissociation of ovulatory and steroidogenic actions of luteinizing hormone in rabbits with indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis. Prostaglandins 1972 ; 1 : 89.*
- Jones, H.W. Jr., Jones, G.S., Andrews, M.C., Acosta, A., Bundern, C., Garcia, J.E., Sadow, B.A., Veeck, L., Wilkes, C., Witmyer, J., Wortham, J.E. and Wright, G.L. : *The program for in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril 1982 ; 38 : 14.*
- Kerin, J.F. and Warnes, G.M. : *Monitoring of ovarian response to stimulation in vitro fertilization cycles. Clin Obstet Gynecol 1986 ; 29 : 158.*
- Lau, I.F., Saksena, S.K. and Chang, M.C. : *Prostaglandins F and ovulation in mice. J Reprod Fertil 1974 ; 40 : 467.*
- Le Maire, W.J., Yang, N.S., Behrman, H.H., Marsh, J.M. : *Preovulatory changes in the concentrations of prostaglandin in rabbit graafian follicles. Prostaglandins 1973 ; 3 : 367.*
- Lipner, H. : *Mechanism of mammalian ovulation. In : Greep RO, ed. Handbook of physiology, sec 7, Endocrinology, Vol2, part 1. Washington, DC : American Physiology Society 1973 ; 409.*
- Lumsden, M.A., Kelly, R.W., Templeton, A.A., Van Look PFA, Swanston, I.A., and Baird, D.T. : *Changes in the concentration of prostaglandins in preovulatory human follicles after administration of hCG. J Reprod Fert 1986 ; 77 : 119.*
- Muasher, S.J., Garcia, J.E. and 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.*
- Okamura, H., Virutamasen, P., Wright, H., and Wallach, E.E. : *Ovarian smooth muscles in the human being, rabbit and cat. Histochemical and electron microscopic study. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 112 : 183.*
- Plunkett, E.R., Moon, Y.S., Zemechnik, J., and Armstrong, D.T. : *Preliminary evidence of role for prostaglandin F in human follicular function. Am J Obstet Gynecol 1975 ; 123 : 391.*
- Polan, M.L., Laufer, N., Ohkawa, R., Botero-Ruiz, W., Haseltine, F.P., DeCherney, A. H. and Behrman, H.R. : *The association between granulosa cell aromatase activity and oocyte-corona cumulus complex maturity from individual human follicles. J Clin Endocrinol Metab 1984 ; 59 : 170.*

- Reich, R., Miskin, R. and Tsafri, A. : *Follicular plasminogen activator : involvement in ovulation(rat). Endocrinology 1985 ; 116 : 516.*
- Sandow, B.A. : *Characteristics of human oocytes aspirated for in vitro fertilization. Infertility 1983 ; 6 : 143.*
- Seibel, M.M., Swartz, S.L., Smith, D., Levesque, L. and Taymor, M.L. : *In vitro fertilization. Infertility 1983 ; 6 : 143.*
- Tarlatzis, B.C., Laufer, N., DeCherney, A.H., Polan, M.L., Haseltine, F.P., and Behrman, H.R. : *Adenosine 3', 5' -mono- phosphate levels in human follicular fluid : Relationship to oocyte maturation and a achievement of pregnancy after in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab 1985 ; 60 : 1111.*
- Tsang, B.K., Ainsworth, L., Downey, B.R. and Armstrong, D.T. : *Pre-ovulatory changes in cyclic AMP and prostaglandin concentrations in follicular fluid of gilts. Prostaglandins 1979 ; 17 : 141.*
- Ylikorkala, O. and Tenhunen, A. : *Follicular fluid prostaglandins in endometriosis and ovarian hyperstimulation. Fertil Steril 1984 ; 41 : 66.*
-