تأثیر تحریک تخمک‌گذاری و پانکچر تخمدانها روی میزان CRP سرم

سهیلا عارفی (M.D.)[1]، محمد باباشمسی (Ph.D)[2]، پونه شریعت‌پناهی (M.Sc.)[3]، الهام سوادی‌شیرازی (M.Sc.)[1]

۱- پژوهشکده بیوتکنولوژی تولیدمثل، پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی- ابن‌سینا، تهران، ایران

۲- پژوهشکده آنتی‌بادی منوکلونال، پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاد دانشگاهی- ابن‌سینا، تهران، ایران

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف: تحریک تخمک‌گذاری، از فاکتورهای مهم در موفقیت روش‌های لقاح خارج رحمی محسوب می‌شود. CRP یک مارکر بیولوژیک نشان‌دهنده التهاب سیستمیک می‌باشد که با تحریک هورمونی افزایش می‌یابد. تغییرات CRP به عنوان یک مارکر التهابی می‌تواند روی موفقیت IVF/ICSI مؤثر باشد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر مصرف داروهای هورمونی و تحریک تخمک‌گذاری و همچنین دریافت تخمک از تخمدانها (پانکچر)، در میزان CRP سرم در بیماران داوطلب IVF/ICSI می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه از نوع مشاهده‌ای، توصیفی- تحلیلی بود و روی ۷۰ بیمار نابارور داوطلب IVF/ICSI که با پروتکل استاندارد Long در مرکز فوق تخصصی ابن‌سینا تحت تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفته‌اند، طی سال‌های ۱۳۸۶-۱۳۸۵ انجام شده است. CRP خون بیماران در ٤ نوبت اندازه‌گیری شد، روز شروع سیکل، روز تزریق HCG، روز پانکچر و روز انتقال جنین. همچنین روز پانکچر از هر بیمار تحت بررسی، یک نمونه مایع فولیکولی شفاف نیز جمع‌آوری شد. میزان CRP در سرم و مایع فولیکولی با استفاده از روش الایزای رقابتی بررسی شد. نتایج حاصل با استفاده از آزمون‌های t زوجی، من- ویتنی، ویلکسون و فریدمن آنالیز شد و سطح معنی‌داری، $p<0/05$ در نظر گرفته شد.

نتایج: بررسی نشان داد که CRP سرم در تمامی بیماران، از زمان شروع سیکل تا پس از تزریق HCG و در ۸۲/۲٪ بیماران پس از پانکچر (به ترتیب $1/00\pm3/97 \mu g/ml$، $2/26\pm5/54 \mu g/ml$، $4/16\pm6/61 \mu g/ml$)، افزایش معنی‌دار را نشان می‌دهد ($p<0/001$). همچنین بین تغییرات CRP و میزان استرادیول سرم در روز تزریق HCG، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: تحریک تخمک‌گذاری و همچنین پانکچر تخمدانها، باعث تحریک و التهاب سیستمیک می‌شود. CRP در طول سیکل تحریک تخمک‌گذاری و همچنین پس از تزریق HCG، و بخش عمده‌ای از بیماران پس از پانکچر، افزایش می‌یابد که احتمالاً این تغییرات می‌تواند روی نتایج بعدی IVF/ICSI اثرگذار باشد.

کلید واژگان: التهاب مایع فولیکولی، پروتئین واکنشگر C، تحریک تخمک‌گذاری، دریافت تخمک از تخمدان (پانکچر)، روش‌های کمک باروری، لقاح خارج رحمی.

مسئول مکاتبه: دکتر محمد باباشمسی، پژوهشکده آنتی‌بادی منوکلونال، پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی- ابن‌سینا، انتهای بلوار داخل دانشگاه، دانشگاه شهید بهشتی، اوین، تهران، ایران، صندوق پستی: ۱۱۷۷- ۱۹۶۱۵.

پست الکترونیک: babashams@avicenna.ac.ir

دریافت: ۸۷/۶/۲۰ **پذیرش:** ۸۷/۱۲/۱۸

Archive of SID

www.SID.ir

زمینه و هدف

التهاب حاد، طی چند ساعت پس از عفونت یا آسیب یک بافت ایجاد می‌شود. تحت تأثیر اینترلوکین ۱، هپاتوسیتها سنتز تعداد زیادی از پروتئین‌های خود را افزایش می‌دهند. به دنبال تهاجم و آسیب بافتی غلظت پروتئین واکنشگر C (CRP)[1] با وزن مولکولی ۱۲۰/۰۰۰–۱۱۰/۰۰۰ دالتون، تا هزار برابر میزان طبیعی افزایش یافته و ضمن فعال نمودن کمپلمان، می‌تواند به لنفوسیت‌های فعال شده، ارگانیسم‌های مهاجم و بافت‌های آسیب‌دیده متصل گردیده و به عنوان یک اپسونین غیراختصاصی، موجب افزایش فاگوسیتوز و حذف سلول‌های آسیب دیده و ارگانیسمها، تقویت ایمنی ذاتی و محافظت در مقابل آسیب نسجی شود. بنابراین CRP با افزایش سرعت ترمیم بافت‌های آسیب‌دیده، می‌تواند موجب تسریع التیام روند ترمیم بافت آسیب دیده شود. این پروتئین یک مارکر حساس واکنش‌های التهابی در افراد سالم بوده که پس از تحریک هورمونی افزایش می‌یابد (۱). افزایش این پروتئین به عنوان یک فاکتور حساس التهابی در خون بند ناف با کاهش وزن جنین (۲) (SGA)[2] و زایمان زودرس[3] (۳) در بارداری همراه است. افزایش CRP قبل از ۳۰ هفتگی، باعث افزایش شانس بروز پره‌اکلامپسی می‌شود (٤). استرس با افزایش سیتوکین‌های التهابی مانند IL-6 و IL-1β و CRP همراه است که این به نوبه خود با افزایش عوارض بارداری همراه است (٥). همچنین ارتباط التهاب و افزایش این پروتئین با آترواسکلروز دیده شده است (۲). مطالعات نشان داده که HRT[4] (هورمون درمانی با استروژن و پروژسترون) باعث افزایش CRP می‌شود (٦). این پروتئین تغییرات روزانه ندارد (۷) اما تحریک تخمک‌گذاری کنترل شده تخمدان و به‌خصوص پانکچر تخمدانها در سیکل‌های IVF/ICSI، احتمالاً با درجاتی از آسیب بافتی و تغییراتی در غلظت CRP همراه است که این تغییرات در مراحل مختلف سیکل، ممکن است روی موفقیت IVF/ICSI و میزان لانه‌گزینی و بارداری مؤثر باشد. همچنین تزریق hCG صرف نظر از میزان پاسخ تخمدان، باعث فعالیت سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیل می‌شود (۸). هدف از این تحقیق، بررسی منحنی تغییرات CRP به عنوان یک فاکتور التهاب سیستمیک در مراحل مختلف سیکل IVF/ICSI در بیماران تحت درمان و ارتباط نوع تغییرات آن با میزان لانه‌گزینی و بارداری بعدی می‌باشد.

روش بررسی

بیماران تحت مطالعه: این مطالعه از نوع مشاهده‌ای، توصیفی– تحلیلی بود و روی بیماران ۳۸–۲٤ ساله نابارور داوطلب IVF/ICSI طی سال‌های ۸٦–۱۳۸۵ در مرکز فوق تخصصی درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا، انجام شد. پس از ثبت تاریخچهٔ بیماری و معاینات و بررسی‌های معمول رادیولوژی (هیستروگرافی) و آزمایشگاهی زنان، و بررسی اسپرموگرام شوهران ایشان و حذف بیماران با مقادیر افزایش CRP و ناباروری ناشی از فاکتور مردانه شدید؛ ۷۰ بیمار انتخاب شدند. کلیه بیماران تحت تحریک تخمک‌گذاری با پروتکل استاندارد طولانی مدت[5] قرار گرفتند.

پروتکل تحریک تخمک‌گذاری: کلیه بیماران از روز ۲۱ سیکل قبل از تحریک، تحت درمان با GnRH-a (Aventis Pharma, Germany) قرار گرفتند و سپس از روز دوم تا سوم سیکل تحریک، تحت درمان با Merional HMG؛ (IBSA, Switzerland) به میزان (۱۵۰–۳۰۰ واحد در روز) قرار گرفتند. پس از رسیدن

1- C-reactive protein
2- Small for gestational age
3- Preterm labor
4- Hormone Replacement Therapy
5- Long Protocol Standard

Archive of SID
www.SID.ir

اندازه حداقل ۳ فولیکول غالب به ۱۸-۱۶mm، hCG به میزان ۱۰۰۰۰ واحد تزریق و ۳۶-۳۴ ساعت بعد، پانکچر تخمدانها انجام شد. پس از انجام مراحل IVF/ICSI در بخش جنین‌شناسی مرکز، جنین‌های حاصل بعد از ۷۲-۴۸ ساعت به داخل رحم منتقل شدند. استرادیول سرم، روز تزریق hCG اندازه‌گیری شد.

نمونه‌گیری از بیماران: سرم بیماران داوطلب IVF/ICSI، در طی سیکل COH در چهار نوبت جمع‌آوری شد: روز شروع تحریک تخمک‌گذاری[1]، روز تزریق hCG[2]، روز دریافت تخمک[3] و روز انتقال جنین[4]. همچنین در روز دریافت تخمک، یک نمونه مایع فولیکولی (FF)[5] شفاف (بدون آلودگی به خون) جمع‌آوری شد. همه نمونه‌ها در ۱۰۰۰g به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شده و مایع رویی تا زمان انجام آزمایشات نهایی در ۲۰- ℃ فریز نگهداری شد و میزان CRP در نمونه‌های جمع‌آوری شده با روش الایزای رقابتی، مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار: ۵۰µl از آنتی‌ژن (CRP خالص شده در آزمایشگاه گروه معرف‌های تشخیص طبی) به غلظت ۱۰µg/ml در چاهک پلیت الایزا به مدت ۲ ساعت در ۳۷ ℃ انکوبه شد. سپس سه بار و به مدت سه دقیقه با بافر شستشو، چاهکها شستشو شد. جهت بلاک نمودن، ۱۵۰µl از ۱٪ پروتئین آلبومین سرم گاوی (BSA) به هر چاهک اضافه و به مدت ۴۵ دقیقه در ۳۷ ℃ قرار گرفت. شستشو مجدداً در سه مرحله انجام شد. از آنتی‌بادی خالص شده علیه CRP، رقت ۱:۸۰ تهیه کرده و به میزان ۲۵µl به هر چاهک افزوده، آنگاه رقت سریال از غلظت ۶۲µg/ml از پروتئین CRP تهیه و به چاهکها اضافه شد. برای کنترل منفی در یک چاهک تنها CRP با میزان ۶۲µg/ml بدون آنتی CRP و برای کنترل مثبت در یک چاهک تنها آنتی‌بادی اختصاصی CRP با رقت ۱:۸۰ در نظر گرفته شد. برای اندازه‌گیری غلظت CRP موجود در نمونه‌های تهیه شده از بیماران، ۲۵µl از نمونه با ۲۵µl از آنتی‌بادی ۱:۸۰ به چاهک‌های پلیت الایزا اضافه و پس از مخلوط کردن و به مدت یک ساعت در ۳۷ ℃ انکوبه شد. پس از شستشو، مقدار ۵۰µl کونژوگه Sheep anti human- HRP ۱:۱۵۰۰ به هر چاهک افزوده و به مدت ۴۵ دقیقه در ۳۷ ℃ انکوبه شد. پس از شستشوی مجدد، ۵۰µl سوبسترای آنزیم HRP[6] به هر چاهک اضافه و به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ ℃ انکوبه شد. واکنش آنزیمی با افزودن ۱۵µl اسید سولفوریک ۲۰٪ متوقف و سپس جذب نوری چاهکها در طول موج ۴۹۲nm توسط ELISA Reader (Anthouse, Austria) اندازه‌گیری شد. با کمک رقت سریالی تهیه شده از CRP، منحنی استاندارد تغییرات غلظت CRP به دست آمد، که بر این اساس میزان CRP در نمونه‌ها تعیین شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های t زوجی، من- ویتنی، ویلکسون، فریدمن و ضریب همبستگی پیرسن[7] نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۱/۵ استفاده گردید و سطح معنی‌داری p<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

خصوصیات بیماران تحت بررسی در جدول ۱ آمده است. میانگین سنی بیماران تحت بررسی، ۳۰/۹۶±۳/۳۹ سال و میانگین مدت ناباروری، ۸/۶۱±۲/۸۷ سال بود. علت ناباروری در ۲۸/۹٪ ناشی از مشکلات تخمک‌گذاری در ۳۱/۵٪ علت مردانه؛ در ۱۳/۴٪ لوله‌ای و صفاقی. در ۱۱/۸٪ آندومتریوز و در ۱۴/۴٪ با علت نامشخص بود. با بررسی انجام گرفته روی نتایج الایزا (جدول ۲) می‌توان مشاهده کرد که در تمام بیماران تحت COH، میزان CRP در روز تزریق hCG نسبت به روز شروع تحریک تخمک‌گذاری بطور معنی‌داری

1- Day-S
2- Day-HCG
3- Day-OPU
4- Day-Transfer
5- Follicular fluid

6- Substrate
7- Pearson Correlation Coefficient

Archive of SID
www.SID.ir

جدول۱- خصوصیات بیماران ۳۸-۲٤ ساله ناباروری داوطلب IVF/ICSI مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری ابن سینا، ۸٦-۱۳۸۵

متغیر	میانگین	انحراف معیار	میانه	صدک ۹۵- صدک ۵
سن	۳۰/۹٦	۳/۳۹	۳۱	۳٦/٤٥ -۲۵/۵۵
مدت ناباروری	۸/٦۱	۲/۸۷	۸/۵	۱٤-٤
استرادیول سرم (روز تزریق hCG)	۱۸۵٦/۱٤	٦۲۳/۷۷	۱۷۷۰	۳۰۳٤- ۹۳۰/۵

جدول۲- میانگین میزان CRP در مقاطع زمانی مختلف در افراد نابارور داوطلب IVF/ICSI مراجعه‌کننده به مرکز درمان ناباروری ابن‌سینا، ۸٦-۱۳۸۵

زمان	میانگین	انحراف معیار
روز اول	۳/۹۷	۱/۹۲
روز HCG	٤/۹٤	۱/۰۰
روز OPU	۵/۵٤	۲/۲٦
روز انتقال	٦/٦۱	٤/۱٦
مایع فولیکولی	٤/۱۷	۲/۱۸

($p<۰/۰۰۱$) افزایش می‌یابد ($٤/۹٤\pm۱/۰۰ \mu g/ml$ در مقابل $۳/۹۷\pm۱/۹۲ \mu g/ml$). این افزایش تا روز OPU ($۵/۵٤\pm۲/۲٦ \mu g/ml$) بطور معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) ادامه دارد. متوسط CRP در روز انتقال جنین، $٦/٦۱\pm٤/۱٦ \mu g/ml$ بوده و علیرغم افزایش معنی‌دار آن ($p<۰/۰۱$) نسبت به روز OPU، بررسی‌های بیشتر نشان می‌دهد که این افزایش تنها در ۵٤/۳٪ بیماران وجود داشته و در بقیه شاهد کاهش CRP نیز بوده‌ایم. علیرغم هم بسته بودن میزان CRP در روز OPU با میزان آن در مایع فولیکولی ($r=۸۷$ و $p<۰/۰۰۱$)، بررسیها نشان می‌دهد میزان CRP در مایع فولیکولی بطور معنی‌داری کمتر از آن در روز OPU است (به ترتیب $٤/۱۷\pm۲/۱۸ \mu g/ml$ و $۵/۵٤\pm۲/۲٦ \mu g/ml$).

جهت بررسی روند تغییرات میزان CRP، از آزمون فریدمن استفاده شد و در نتیجه ملاحظه شده که در کل نیز روند افزایش معنی‌داری در میزان CRP وجود داشت ($p<۰/۰۰۱$). همچنین نسبت CRP در هر مرحله به مراحل قبلی، محاسبه و ارتباط آن با میزان استرادیول سرم در روز تزریق hCG، سنجیده شد و در نتیجه ملاحظه شده علیرغم وجود یک ارتباط معکوس (افزایش استرادیول همراه با کاهش میزان تغییرات CRP) در تمام موارد، این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبوده است.

بحث

CRP یک مارکر حساس در واکنش‌های التهابی به شمار می‌رود. افزایش این پروتئین با وقوع آتروترومبوز (٦)، زایمان زودرس (۳)، کاهش وزن جنین (۳)، پره‌اکلامپسی (٤) ارتباط دارد. همچنین نشان داده شد که استرس روانی با افزایش پروتئین‌های التهابی مثل CRP همراه بوده که می‌تواند منجر به عوارض و پیش‌آگهی بد در بارداری شود (۵). مطالعات نشان می‌دهد CRP با سن ارتباط داشته و در خانمها بالاتر از آقایان می‌باشد. همچنین اختلاف معنی‌داری بین میزان CRP در افراد نابارور و بارور غیر باردار گزارش نشده است (۹). Störk و همکارانش نشان دادند که استفاده از استروژن در خانم‌های یائسه، با افزایش CRP در سرم همراه است (۱۰). همچنین تجویز استروژن اگزوژن، منجر به افزایش و پروژسترون اگزوژن، با کاهش CRP همراه است؛ این در حالی است که افزایش استروژن و پروژسترون اندوژن در سیکل‌های قاعدگی به میزان ۱۰ برابر، به ترتیب با کاهش ۲۹٪ و افزایش ۲۳٪ در مقدار CRP سرم همراه است (۱۱). در مطالعه حاضر، CRP با استفاده از روش الایزای رقابتی اندازه‌گیری شد که نسبت به روش لاتکس، دقیق‌تر بوده و کمی است. مطالعه ما نشان داد که میزان CRP در طول سیکل تحریک تخمک‌گذاری با پروتکل طولانی مدت افزایش می‌یابد و این افزایش، تا مرحله تزریق hCG و همچنین مرحله پانکچر و سپس انتقال جنین، ادامه دارد. مطالعه Wunder و همکارانش نشان داد که لپتین و CRP در طی سیکل تحریک تخمک‌گذاری، تا روز پانکچر افزایش می‌یابد. همچنین نشان داده شد که هیچ ارتباط معنی‌داری بین میزان استرادیول و میزان CRP وجود ندارد (۱۲). Orvieto و همکارانش نیز نشان دادند که

Archive of SID

www.SID.ir

تحریک تخمک‌گذاری با افزایش میزان CRP در سیکل همراه است. این افزایش از شروع القاء تحریک تخمک‌گذاری تا زمان پانکچر به میزان ۶۰٪ بوده و با افزایش میزان استرادیول سرم ارتباط دارد (۸). در مطالعه حاضر، ارتباط CRP با میزان استرادیول نشان داد که علیرغم وجود یک ارتباط معکوس (افزایش استرادیول همراه با کاهش میزان تغییرات CRP) در تمام موارد، این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین در این مطالعه نشان داده شد که علیرغم وابستگی میزان CRP در روز OPU با میزان آن در مایع فولیکولی، میزان CRP در مایع فولیکولی به طور معنی‌داری نسبت به خون کمتر می‌باشد. این در حالی است که در مطالعه Orvieto و همکاران، اختلاف معنی‌داری بین میزان این متغیر در خون و مایع فولیکولی دیده نمی‌شود (۸). به نظر می‌رسد این افزایش CRP، وابسته به تحریک و فعالیت سلول‌های اندوتلیال و نوتروفیلها در جریان یک التهاب سیستمیک می‌باشد (۱۳). بررسی Levin و همکارانش نشان داد که متوسط میزان CRP در بیماران دچار سندرم تحریک بیش از حد تخمدان (OHSS)[1] در سیکل‌های IVF/ICSI بطور معنی‌داری نسبت به بیماران تحت تحریک تخمک‌گذاری که تحریک بیش از حد تخمدان نشده‌اند و همچنین نسبت به بیماران گروه کنترل بالاتر بوده است (۱۴). در بیماران تحت مطالعه حاضر، بین بروز تحریک بیش از حد تخمدان (دو مورد تحریک بیش از حد متوسط و یک مورد شدید) و تغییرات CRP، ارتباط معنی‌داری ملاحظه نشد. کلیه بیماران مورد مطالعه، تحت پروتکل استاندارد طولانی مدت قرار گرفته و جهت رسیدگی نهایی فولیکول از hCG استفاده شد. بررسیها نشان می‌دهد که در سیکل‌های تحریک تخمک‌گذاری برای IVF، استفاده از GnRH-a (آگونیست GnRH) بجای hCG جهت رسیدگی نهایی فولیکول با سطح التهاب کمتری همراه بوده و با استفاده از آگونیست GnRH در مقایسه با hCG، میزان افزایش CRP در طول سیکل در این بیماران ۹۶٪ کاهش می‌یابد (۱۱).

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که تحریک تخمک‌گذاری با افزایش سطح CRP در سرم همراه بوده و روند این افزایش تا زمان پانکچر تخمدانها و انتقال جنین ادامه دارد. همچنین نشان داده شد که تغییرات CRP با میزان استرادیول زمان تزریق hCG ارتباط معنی‌داری ندارد. ارتباط تغییرات CRP و میزان بارداری در سیکل IVF/ICSI بایستی در مطالعات بعدی بررسی شود.

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از حمایت‌های مالی و معنوی پژوهشگاه فن‌آوری‌های نوین علوم پزشکی جهاددانشگاهی ابن‌سینا و همچنین از زحمات کلیه پرسنل زحمتکش و محترم مرکز فوق تخصصی درمان ناباروری و سقط مکرر ابن‌سینا خصوصاً مدیریت محترم آن مرکز قدردانی می‌گردد.

References

1- Kluft C, Leuven JA, Helmerhorst FM, Krans HM. Pro-inflammatory effects of oestrogens during use of oral contraceptives and hormone replacement treatment. Vascul Pharmacol. 2002;39(3):149-54.

2- Trevisanuto D, Doglioni N, Altinier S, Zaninotto M, Plebani M, Zanardo V. High-sensitivity C-reactive protein in umbilical cord of small-for-gestational-age neonates. Neonatology. 2007;91(3):186-9.

3- Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. Clin Biochem. 2007;40(5-6):330-5.

4- García RG, Celedón J, Sierra-Laguado J, Alarcón MA,

1- Ovarian Hyperstimulation Syndrome

Archive of SID
www.SID.ir

metric assay for the determination of C-reactive protein (CRP) in serum and plasma and the establishment of reference ranges for different groups of subjects. Clin Lab. 2000;46(3-4):131-40.

10- Störk S, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy postmenopausal women. J Intern Med. 2008; 264(3):245-53.

11- Wander K, Brindle E, O'Connor KA. C-reactive protein across the menstrual cycle. Am J Phys Anthropol. 2008;136(2):138-46.

12- Wunder DM, Kretschmer R, Bersinger NA. Concentrations of leptin and C-reactive protein in serum and follicular fluid during assisted reproductive cycles. Hum Reprod. 2005;20(5):1266-71.

13- Orvieto R, Schwartz A, Bar-Hava I, Abir R, Ashkenazi J, La-Marca A, et al. Controlled ovarian hyperstimulation--a state of endothelial activation. Am J Reprod Immunol. 2000;44(5):257-60.

14- Levin I, Gamzu R, Pauzner D, Rogowski O, Shapira I, Maslovitz S, et al. Elevated levels of CRP in ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognised potential hazard? BJOG. 2005;112(7):952-5.

Luengas C, Silva F, et al. Raised C-reactive protein and impaired flow-mediated vasodilation precede the development of preeclampsia. Am J Hypertens. 2007;20 (1):98-103.

5- Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. Brain Behav Immun. 2007;21(3):343-50.

6- de Maat MP, Madsen JS, Langdahl B, Bladbjerg EM, Tofteng CL, Abrahamsen B, et al. Genetic variation in estrogen receptor, C-reactive protein and fibrinogen does not predict the plasma levels of inflammation markers after longterm hormone replacement therapy. Thromb Haemost. 2007;97(2):234-9.

7- Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JM. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. Clin Chem. 2001;47(3):426-30.

8- Orvieto R, Chen R, Ashkenazi J, Ben-Haroush A, Bar J, Fisch B. C-reactive protein levels in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation for IVF cycle. Hum Reprod. 2004;19(2):357-9.

9- Wood WG, Lüdemann J, Mitusch R, Heinrich J, Maass R, Frick U. Evaluation of a sensitive immunolumino-

Archive of SID

www.SID.ir