

## Original Article

### Correlation between the number of oocytes with cortisol and biochemical biomarkers of blood serum among women undergoing in vitro fertilization (IVF) treatment

Behrooz Niknafs<sup>1\*</sup>, Laya Farzadi<sup>2</sup>, Davood Gholizadeh Iyrisofla<sup>3</sup>, Marzieh Niknafs<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Department of Infertility, Alzahra Hospital, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>3</sup>Master of Biochemistry Department, Faculty of Medical, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>4</sup>Student of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

\*Corresponding author; E-mail: niknafsbeh@yahoo.com

Received: 18 October 2018 Accepted: 13 November 2018 First Published online: 18 July 2020

Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August - September; 42(3):334-339

## Abstract

**Background:** Secreted hormones from ovary, pituitary glands and suprarenal gland may affect the follicogenesis and the number of mature oocytes and qualified embryos of Assisted Reproductive Technology (ART). The main aim of this study was finding of correlation between the number of oocyte and embryos which gained through IVF with serum level of sex hormones and other chemical biomarkers, in addition cortisol level were detected.

**Methods:** Forty patients underwent infertility treatment by ART were studied the data of sex and endocrine hormones were obtained by routine laboratory techniques at follicular phase. Then serum levels of cortisol were determined at ovarian puncture day by ELISA as well as the demographic data of patients were gathered. Correlation of data determined by statistical methods.

**Results:** Biomarkers such as triglyceride, DHESA and testosterone were low in comparison with normal range as well as in high BMI cases. Correlation of cortisol with triglyceride and age showed significant negative correlation. As well as, oocyte number had significantly negative correlation with TSH. In spite of negative correlation of oocyte number with age, androstenedione, Testosterone, BMI, and DHESA, the number of oocyte had positive correlation with AMH.

**Conclusion:** Cortisol had negative correlation with Triglyceride and Age. The number of oocyte had negative correlation with TSH. They may be predictable. Correlations of other biomarkers were not seen with cortisol significantly.

**Keyword:** Cortisol, Oocyte number, IVF, Sex Hormones

**How to cite this article:** Niknafs B, Farzadi L, Gholizadeh Iyrisofla D, Niknafs M. [Correlation between the number of oocytes with cortisol and biochemical biomarkers of blood serum among women undergoing in vitro fertilization (IVF) treatment]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2020 August-September; 42(3):334-339. Persian.

## مقاله پژوهشی

## ارتباط تعداد تخمک زنان تحت درمان IVF با سطح کورتیزول و بیومارکرهای بیوشیمیایی سرم خون

بهرز نیک نفس<sup>۱\*</sup>، لعیا فرزندی<sup>۲</sup>، داوود قلی زاده ایری سفلی<sup>۳</sup>، مرضیه نیک نفس<sup>۴</sup>

<sup>۱</sup>گروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup>گروه زنان و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۳</sup>گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
<sup>۴</sup>دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران  
 \* نویسنده مسول: ایمیل: nikanfsh@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۷/۷/۲۶ پذیرش: ۱۳۹۷/۸/۲۲ انتشار برخط: ۱۳۹۹/۴/۲۸  
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز، مرداد و شهریور ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۳۳۴-۳۳۹

## چکیده

**زمینه:** هورمون‌های مترشحه از تخمدان، فوق کلیه و هیپوفیز بر روند فولیکو ژنریس و تعداد تخمک‌ها و جنین‌های بدست آمده از (Assisted Reproductive Technology, ART) اثر دارند. یکی از هورمون‌های مترشحه از فوق کلیه کورتیزول می‌باشد. در این تحقیق بر آن شدیم که ارتباط بین تعداد تخمک‌ها و جنین‌های بدست آمده از بیماران تحت درمان (In Vitro Fertilization, IVF) با سطح کورتیزول و هورمون‌های مختلف سرمی و عوامل دموگرافیک فردی بیماران را بیابیم.

**روش کار:** تعداد چهل بیمار مراجعه‌کننده به مرکز نازایی، که تحت درمان IVF و تحریک تخمک‌گذاری قرار گرفتند، در فاز فولیکولار تحت آزمایشات خون جهت بررسی هورمون‌های جنسی و اندوکروینی قرار گرفتند، سطح کورتیزول نیز توسط روش الایزا اندازه‌گیری شد. همبستگی مقادیر بدست آمده با تعداد اووسیت؛ نرم افزار SPSS آنالیز آماری شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که در مقادیر BMI بالا و بیومارکرهایی مثل تری‌گلیسیرید و DHEAS و تستوسترون نسبت به مقادیر نرمال، کم بود. از طرفی آزمون همبستگی کورتیزول با (Triglyceride, TG) و سن رابطه‌ی معنی‌دار منفی را نشان داد. تعداد اووسیت نیز با (Thyroid Stimulating Hormone, TSH) رابطه‌ی معنی‌دار منفی داشت. علی‌رغم ارتباط منفی تعداد اووسیت با سن، (Androstenedione, AND)، (Testosterone, TTE)، BMI و (Dehydroepiandrosterone Sulfate, DHEAS)، تعداد اووسیت با (Anti Mullerian Hormone, AMH) رابطه مثبتی داشته ولی این ارتباط معنی‌دار نبود.

**نتیجه‌گیری:** کورتیزول با سن و TG ارتباط منفی داشته، و تعداد اووسیت بدست آمده نیز با TSH ارتباط منفی داشت. در سایر موارد بررسی شده، همبستگی تعداد اووسیت با سطح سرمی کورتیزول و هورمون‌های جنسی ارتباط معنی‌داری را نشان نداد.

**کلید واژه‌ها:** کورتیزول، تعداد تخمک، لقاح خارج رحمی، هورمون‌های جنسی

نحوه استناد به این مقاله: نیک نفس ب، فرزندی ل، قلی‌زاده ایری سفلی د، نیک نفس م. ارتباط تعداد تخمک زنان تحت درمان IVF با سطح کورتیزول و بیومارکرهای بیوشیمیایی سرم خون. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی تبریز. ۱۳۹۹؛ ۴۲(۳): ۳۳۴-۳۳۹

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

هورمون کورتیزول به وسیله تحریک هورمون ACTH که توسط غده هیپوفیز ساخته می‌شود، ترشح می‌یابد. افزایش مزمن کورتیزول، باعث آسیب‌های سلولی و بافتی در بدن می‌شود؛ از جمله اختلال عملکرد تیروئید، عدم تعادل قند خون، تضعیف سیستم ایمنی بدن. افزایش گلوکوکورتیکوئیدها یا استرس، می‌تواند محور هیپوتالاموس - هیپوفیزی را از طریق مهار آزادسازی هورمون GnRH و سستز گونادوتروپینها از هیپوفیز، تحت تأثیر قرار دهد، که این امر به واسطه‌ی نوروپپتیدهای جدیدی مثل Kisspeptin و (Gonadotropin-Inhibiting Hormone, GnIH) عمل می‌کند. این نوروپپتیدها آزادسازی GnRH را کاهش می‌دهند (۲۱). کاهش GnRH می‌تواند بر روی ترشح FSH و LH تأثیر گذاشته و بدین ترتیب ساخت فولیکول‌ها و به دنبال آن تعداد تخمک‌های بارور را کاهش دهد (۴،۳). به طوری که افزایش سطح کورتیزول و گلوکوکورتیکوئید در حیوانات، از جمله موش نیز باعث کاهش تکامل اووسیت می‌شود. همچنین این افزایش، پرولیفراسیون اپی‌تلیوم اندومتر را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵). ارتباط کورتیزول با میزان آندروژن‌های خانم‌های تحت درمان IVF، نشان داده که نسبت کورتیزول به DHEAS در پیش‌بینی low functional ovarian reserve مؤثر است (۶). از طرفی کاهش تستوسترون نیز باعث کاهش ذخیره تخمدانی عملکردی می‌شود. همچنین بررسی‌ها نشان داده‌اند که، سلول‌های گرانولوزا در مرحله رشد فولیکول‌های آنترال، کورتیزون را به کورتیزول تبدیل می‌کنند و به دنبال آن در تخمک‌های بالغ کورتیزول افزایش می‌یابد (۷). سطح کورتیزول داخلی فولیکولی در بیماران تحت درمان IVF، با تعداد اووسیت‌های بدست آمده در متافاز II ارتباط دارد و این ارتباط مثبت بوده، یعنی با افزایش تعداد فولیکول، مقدار کورتیزول افزایش می‌یابد (۸). گرچه در مطالعات دیگری نشان داده‌اند که اندازه‌گیری کورتیزول در پیش‌بینی میزان لقاح اووسیت نقش ندارد (۷). بیشتر هورمون‌های بدن، می‌توانند بر روی عملکرد تخمدان تأثیر گذار باشند و تغییرات هورمونی و بعضی از عناصر بیوشیمیایی سرم خون، در جریان تخمک‌گذاری، می‌توانند بر روی تعداد تخمک بدست آمده اثر بگذارند، از جمله هورمون کورتیزول را می‌توان نام برد که افزایش یا کاهش آن بر روند تخمک‌گذاری مؤثر می‌باشند و مقدار آن در افراد مختلف نیز متفاوت می‌باشد. همچنین عوامل بیوشیمیایی سرم خون مانند تری گلیسیرید، HDL، LDL، FBS، DHEAS، AND، TSH، FSH، LH، TTE و عوامل دموگرافیک فردی مثل سن و شاخص توده‌ی بدنی (BMI)، در تعداد تخمک‌ها و کیفیت آن‌ها می‌توانند اثرگذار باشند (۶، ۸، ۹).

لذا در این تحقیق بر آن شدیم که ارتباط مابین تعداد تخمک‌های بدست آمده از بیماران تحت درمان IVF را با سطح

کورتیزول و هورمون‌های مختلف سرمی با عوامل دموگرافیک فردی بیماران را بررسی کنیم.

## روش کار

مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه توصیفی - تحلیلی بود. نمونه‌ها از زنان مراجعه کننده به مرکز نازایی میلاد در تبریز به تعداد ۴۰ نفر انتخاب شدند. بیماران سن ۱۸-۳۸ سال داشته، و نازایی بیش از یکسال داشتند. معیارهای خروج از مطالعه به شرح زیر می‌باشد: آنومالی‌های آناتومیکال رحمی، پولیپ، کاربوتایپ غیر نرمال یکی از زوجین، دیابت، افراد تحت درمان با متفورمین، سطح پرولاکتین غیرطبیعی، بیماری‌های مزمن، اندومتروز، کیست‌های تخمدانی، عدم تحریک تخمک‌گذاری، استروژن بالای ۵۰۰۰ (OHSS)، تخمک‌گذاری (IVF) کمتر از ۳ ماه، BMI بالای ۳۰، ورزشکاران حرفه‌ای، اسپرم حاصل از طریق انجام عمل TESE، افراد با عدم تحرک تمامی اسپرم‌ها، افراد با مورفولوژی غیرطبیعی تمامی اسپرم‌ها. بیماران در فاز فولیکولر سیکل قاعدگی تحت آزمایشات پاراکلینیکی قرار گرفتند. براساس نتایج آزمایشات، طرح درمان جهت تخمک‌گذاری برنامه ریزی شد. برای همه‌ی بیماران، طبق پروتکل آنتاگونیستی، درمان شروع شد. رشد فولیکول‌ها با سونوگرافی کنترل شده و در صورت رشد فولیکول‌ها، تزریق HCG انجام شد. بعد از ۳۶ ساعت از تزریق HCG بیماران جهت پانکچر آماده شدند. جهت برداشتن فولیکول، بیماران تحت بیهوشی قرار گرفتند. قبل از بیهوشی از بیماران با رضایت آگاهانه، خون گرفته شد و سرم خون تهیه شده جداسازی و در دمای  $25^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد تا همه‌ی نمونه‌ها به طور یکسان وارد آزمایش شوند. بعد از تهیه‌ی فولیکول‌ها، تعداد تخمک‌ها ثبت شدند. لازم به ذکر است برای آنالیز ارتباط کورتیزول و تعداد تخمک‌ها، تعداد تخمک‌های بدست آمده به سه گروه، به صورت، کمتر از ۳، ۴ الی ۷ و بیشتر از ۸ عدد، تقسیم شدند. برای تعیین مقدار کورتیزول، ابتدا سرم‌های تهیه شده ذوب و سانتریفوژ شده و سپس براساس کیت Dimetra، به روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفتند. در این تحقیق از نرم‌افزار تحلیل آماری، PSSTM نسخه‌ی ۱۵ استفاده شده که توزیع نرمال اطلاعات با استفاده از تست کولموگراف - اسمیرنف ارزیابی شدند. همبستگی بین متغیرها نیز با تست کروسکال - والیس بررسی شدند. سطح معنی داری  $P=0/05$  تعریف شده است.

## یافته‌ها

نتایج به دست آمده از اطلاعات کلی بیماران مراجعه کننده و مقایسه آن‌ها با میزان نرمال نشان داد، که میانگین و انحراف معیار

ارتباط مقدار کورتیزول با تعداد تخمک‌ها نشان داد که در تعداد بیشتر از ۸ تخمک، کورتیزول کاهش و در تعداد ۷-۴ تخمک و کمتر از ۳ تخمک، کورتیزول مختصری افزایش داشت، (که در تعداد کمتر از ۳ تخمک مختصری بیشتر از تعداد تخمک ۷-۴ بود)، گرچه تفاوت بین این سه گروه از تعداد تخمک‌ها، معنی‌دار نبود (نمودار). ارتباط نسبت کورتیزول به تستوسترون، با تعداد تخمک نشان داد که با افزایش این نسبت تعداد تخمک بیشتری بدست آمده، ولی این ارتباط معنی‌دار نمی‌باشد. ارتباط نسبت کورتیزول به آندروستندین، با تعداد تخمک نشان داد که در تعداد کمتر تخمک، این ارتباط معنی‌دار نبوده ولی میزان این نسبت در تعداد تخمک‌های بالاتر بیشتر بود. ارتباط نسبت کورتیزول به دهیدرواپی آندروسترون سولفات، با تعداد تخمک نشان داد که این ارتباط معنی‌دار نبوده ولی در تعداد تخمک‌های بیشتر میزان این نسبت بیشتر بود. ارتباط نسبت کورتیزول به TSH، با تعداد تخمک نشان داد که این ارتباط معنی‌دار نبوده ولی در تعداد تخمک‌های بیشتر میزان این نسبت بیشتر بود.

BMI برابر با  $26/19 \pm 3/87$  است، که کمی از مقدار نرمال بالاتر بود. همچنین میزان DHEAS، تستوسترون و تری گلیسیرید، از مقدار نرمال کمتر بود (جدول ۱). آزمایش همیشگی تک متغیره کورتیزول با HDL، TG، DHEAS، AND، TTE، TSH، SH، LDL و FBS، نشان داد که کورتیزول فقط با TG ارتباط دارد، که این همبستگی بصورت  $(R=0/33, P=0/03)$  می‌باشد که یک ارتباط معنی‌دار منفی است. این بدین معنی است که با افزایش کورتیزول، TG کاهش می‌یابد (جدول ۲). آزمون همبستگی چندمتغیره کورتیزول با متغیرهای سن بیماران، HDL، TG، TTE و LDL بعنوان پیش‌بینی سطح کورتیزول نیز نشان داد که با متغیرهای سن و TG ارتباط معنی‌دار به صورت  $(AGE \ r=0/56, P=0/06)$  و  $(TG \ r=0/41, P=0/04)$  می‌باشد، که یک ارتباط معنی‌دار منفی بوده و با افزایش سن و افزایش تری گلیسیرید، سطح کورتیزول کاهش می‌یابد (جدول ۳).

$$\text{سطح کورتیزول} = (-0/51 \times \text{Age}) + (-0/51 \times \text{TG})$$

جدول ۱: میانگین بیومارکرهاى بیوشیمیایی خون و ویژگی‌های فردی

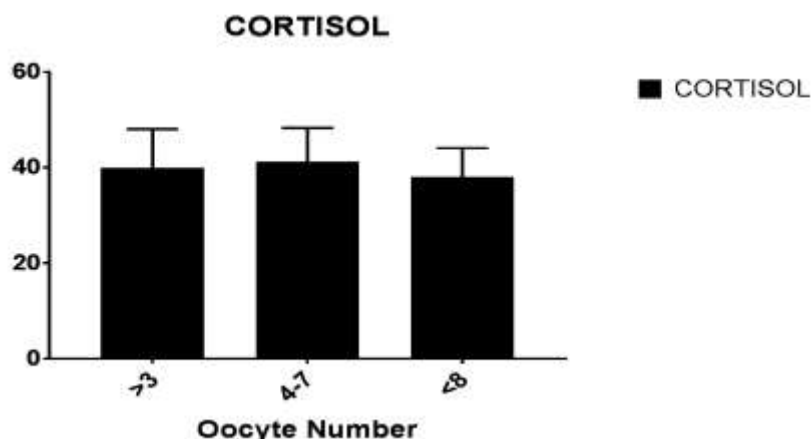
مقادیر نرمال	میانگین $\pm$ انحراف معیار	متغیرها
-	$32 \pm 4/01$	سن (سال)
-	$68/95 \pm 10/18$	وزن (کیلوگرم)
-	$162/25 \pm 5/35$	قد (سانتی‌متر)
-	$3/5143 \pm 4/06$	AMH (Anti Mullerian Hormone)
-	$26/19 \pm 3/87$	BMI (Body Mass Index)
mIU/ml $9/1 - 5/12$	$6/2483 \pm 5/37$	LH
mIU/ml $2/1 - 7/9$	$10/20 \pm 14/31$	FSH
$0/4 - 4$ mIU/ml	$2/3818 \pm 1/24$	TSH (Thyroid Stimulating Hormone)
$15 - 70$ ng/dl	$7/9072 \pm 43/43$	TTE
$0/7 - 3/5$ ng/ml	$2/333 \pm 2/29$	AND (Anderstamdion)
$39 - 145$ mg/dl	$111/481 \pm 68/68$	DHEASA (دی‌هیدرواپی آندروستین استات)
$< 150$ mg/dl	$109/87 \pm 50/30$	TG (تری گلیسیرید)
$> 60$ mg/dl	$53/273 \pm 31/17$	HDL
$12 - 100$ mg/dl	$105/90 \pm 34/25$	LDL
	$90/05 \pm 9/14$	FBS (قند خون ناشتا)
	$12/51 \pm 8/79$	OOCYTE NUMBER MII (تعداد تخمک (متافاز II))
$150 - 30$ ng/ml	$44/88 \pm 26/18$	CORTISOL (کورتیزول)

جدول ۲: نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپرمن بین متغیرهای ذکر شده با سطح کورتیزول

P value	میانگین $\pm$ انحراف معیار	متغیرها
0/176	$32 \pm 0/26$	سن (سال)
0/594	$26/197 \pm 0/26$	BMI
0/505	$6/244 \pm 0/46$	LH
0/657	$10/20 \pm 0/43$	FSH
0/685	$2/388 \pm 1/51$	TSH
0/099	$7/905 \pm 5/93$	TTE
2/320	$2/332 \pm 1/88$	AND
0/482	$111/488 \pm 0/1$	DH26/0EAS
0/030	$109/87 \pm 0/05$	TG
0/205	$53/27 \pm 0/10$	HDL
0/148	$105/90 \pm 0/10$	LDL
0/932	$90 \pm 0/18$	FBS

جدول ۳: نتایج آزمون ضریب همبستگی اسپرمن چند متغیره با سطح کورتیزول

متغیرها	میانگین $\pm$ انحراف معیار	P value
سن (سال)	۳۲ $\pm$ ۰/۲۴	۰/۰۴۱
TTE	۷/۹ $\pm$ ۵/۵۱	۰/۱۲۶
TG	۱۰۹/۸۷ $\pm$ ۰/۰۵	۰/۰۰۶
HDL	۵۳/۲۷ $\pm$ ۰/۵۵	۰/۸۴۰
LDL	۱۰۵/۹ $\pm$ ۰/۵۵	۰/۹۳۶



نمودار: ارتباط مقدار کورتیزول با تعداد تخمک به تفکیک تعداد تخمک

## بحث

همچنین Gleicher در سال ۲۰۱۶ نشان داد که کورتیزول می‌تواند در زنان نابارور بعنوان یک عامل پیش‌بینی‌کننده برای هورمون‌های پیش‌ساز جنسی باشد، به طوریکه کورتیزول همبستگی مثبتی با نسبت DHEAS/DHEA دارد (۶). در این تحقیق نیز نشان داده شد که سن و تری گلیسیرید می‌تواند یک عامل پیش‌بینی‌کننده میزان کورتیزول باشد، به طوریکه این ارتباط منفی می‌باشد. از طرفی این تحقیق نشان داد، در افرادی که تخمک بیشتری را داشتند نسبت Cortisol/DHEAS بیشتر بوده است. گرچه این نسبت با تعداد تخمک از نظر آماری معنی‌دار نبود. لازم به ذکر است که در این تحقیق نشان داده شد که DHEAS با تعداد تخمک همبستگی منفی را داشت. پروتکل‌های درمانی برای تحریک تخمک‌گذاری بر کیفیت تخمک و جنین اثر دارد. به طوریکه FSH+LH، FSH+HCG و FSH بر بلوغ تخمک اثر دارد (۱۰). در این تحقیق نیز نشان داده شد، که میزان FSH پایه، قبل از تحریک تخمک‌گذاری، در افرادی که تخمک بیشتری دارند، کمتر بوده است و در واقع همبستگی منفی بین FSH و تعداد تخمک وجود داشت.

## نتیجه‌گیری

کورتیزول با سن و TG، ارتباط منفی داشت. تعداد اووسیت بدست آمده با TSH، ارتباط منفی داشت. در سایر موارد بررسی

افزایش میزان حاملگی در ART به عوامل مختلفی از جمله جنین‌های خوب، آمادگی صحیح آندومتر، تعداد و کیفیت تخمک‌های بدست آمده، بستگی دارد. به طوریکه کیفیت جنین‌های خوب از طرفی وابسته به کیفیت تخمک می‌باشد و کیفیت تخمک خوب نیز به فولیکول و روند فولیکوژنیز و زمان اوولاسیون، وابسته می‌باشد. همچنین بلوغ اووسیت تحت تأثیر مایع و محیط اطراف فولیکول می‌باشد. مطالعات نشان داده است که هورمون (Cortisol Releasing Hormone, CRH) در مایع فولیکولی و گیرنده آن در سیتوپلاسم سلول‌های تکا و استرومال فولیکول‌های در حال رشد و حتی جسم زرد دیده می‌شود، همچنین میزان CRH در مایع فولیکولی با میزان موفقیت نتایج ART همبستگی مثبتی دارد (۶). از طرفی میانگین غلظت کورتیزول در مایع فولیکولی با تعداد کل تخمک و تعداد تخمک بالغ (متافاز II) همبستگی مثبتی دارد. برعکس این مطالعات، در این تحقیق کسانی که تخمک بیشتری داشتند، کورتیزول سرمی پایینی داشتند (گرچه مقایسه افراد در این مطالعه معنی‌دار نبود). از طرفی کورتیزول مایع فولیکولی با میزان چربی سلول‌های گرانولوزا همبستگی منفی دارد (۸). در این تحقیق نیز همسو با این مطالعه نشان داده شد، که میزان کورتیزول باتری گلیسیرید همبستگی منفی داشته است و این ارتباط در افرادی که تعداد تخمک بیشتری داشتند، TG بالاتری را نشان داد.

### منابع مالی

حمایت مالی از این طرح تحقیقاتی از طرف مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان صورت پذیرفته است.

### منافع متقابل

مؤلفان اعلام میدارد منافع متقابلی از تالیف و انتشار این مقاله ندارند.

### مشارکت مولفان

م ن، ب ع ن و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته، همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده‌اند.

شده، همبستگی تعداد جنین و اووسیت با سطح سرمی کورتیزول و هورمون‌های جنسی ارتباط معنی داری را نشان نداد.

### قدردانی

بدین وسیله از همکاری کادر درمانی کلینیک میلاد تبریز در تهیه نمونه‌ها تشکر خود را اعلام می‌داریم. این مقاله حاصل پایان نامه دکتری عمومی رشته پزشکی ورودی بهمن ۸۸ به شماره ۹۵/۱-۴/۱۷ می‌باشد.

### ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی منطقه‌ای اخلاق استان آذربایجان شرقی به شماره IR.TBZMED.REC.1395.568 به تایید رسیده است.

## Reference

- Luo E, Stephens S B, Chaing S, Munaganuru N., Kauffman, A. S, Breen K. M. Corticosterone blocks ovarian cyclicity and the LH surge via decreased kisspeptin neuron activation in female mice. *Endocrinology* 2015; **157**(3): 1187-1199. doi: 10.1210/en.2015-1711.
- Whirledge S, Cidlowski J A. Glucocorticoids and reproduction: traffic control on the road to reproduction. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2017; **28**(6): 399-415. doi: 10.1016/j.tem.2017.02.005.
- Huang T J, Shirley Li P. Dexamethasone inhibits luteinizing hormone-induced synthesis of steroidogenic acute regulatory protein in cultured rat preovulatory follicles. *Biology of reproduction* 2001; **64**(1): 163-170. doi: 10.1095/biolrep rod64.1.163.
- Michael A E, Pester L. A, Curtis P, Shaw R. W, Edwards C. R. W, Cooke B. A. Direct inhibition of ovarian steroidogenesis by Cortisol and the modulatory role of  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. *Clinical endocrinology* 1993; **38**(6): 641-644. doi: 0.1111/j.1365-2265.1993.tb02147.x
- Yuan H J, Han X, He N, Wang G. L, Gong S, Lin J, Tan J. H. Glucocorticoids impair oocyte developmental potential by triggering apoptosis of ovarian cells via activating the Fas system. *Scientific reports* 2016; **6**: 24036-24037. doi: 10.1038/srep 24036
- Gleicher N, Seier K, Kushnir V. A, Weghofer A, Wu Y. G, Wang Q, Barad D. H. Associations between peripheral androgens and cortisol in infertile women. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* 2016; **158**: 82-89. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.004.
- Fateh M, Ben-Rafael Z, Benadiva C A, Mastroianni J. L, Flickinger, G. L. Cortisol levels in human follicular fluid. *Fertility and sterility* 1989; **51**(3): 538-541. doi: 10.1016/s0015-0282(16)60572-1
- Simerman A. A, Hill D. L, Grogan T. R, Elashoff D, Clarke N. J, Goldstein E. H, Dumesic D. A. Intrafollicular cortisol levels inversely correlate with cumulus cell lipid content as a possible energy source during oocyte meiotic resumption in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and sterility* 2015; **103**(1): 249-257. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.034
- Lim L. N, Supramaniam P. R, Mittal M, Linton E. A, McVeigh, E. Follicular Fluid Cortisol Releasing Hormone (CRH) Levels and Assisted Reproductive Treatment (ART) Outcomes. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; **7**(13): 1271-1272. doi: 10.4236/ojog.2017.713130
- Bosch E, Labarta E, Kolibianakis E, Rosen M, Meldrum D. Regimen of ovarian stimulation affects oocyte and therefore embryo quality. *Fertility and sterility* 2016; **105**(3): 560-570. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.022