

## بررسی سطح سرمی و مایع فولیکولی IL-6 و هورمونهای جنسی در بیماران IVF-ET و ارتباط این فاکتورها با اندومتريوز و میزان حاملگی

محمد نوری (Ph.D.)<sup>۱</sup>، معرفت غفاری (M.D-Ph.D.)<sup>۲</sup>، علی سلماسی (Ph.D.)<sup>۳</sup>، لعیبا فرزندی (M.D.)<sup>۴</sup>،  
عالیه قاسم زاده (M.D.)<sup>۴</sup>

۱- استادیار گروه بیوشیمی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، تبریز، ایران

۲- استادیار گروه غدد تولید مثل پژوهشکده ابن سینا، تهران، ایران

۳- استادیار بخش درمان ناباروری دانشگاه کیل، آلمان

۴- استادیار گروه زنان و زایمان دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی، تبریز، ایران

### چکیده

سیتوکاین‌ها نه فقط تنظیم کننده فرآیندهای فیزیولوژیک بوده بلکه می‌توانند نقش مهمی در واکنش‌های ایمنوپاتولوژیک نیز داشته باشند. هدف از این مطالعه بررسی رابطه بین سطح سرمی و مایع فولیکولی IL-6 (اینترلوکین-6) و هورمون‌های جنسی در بیماران نابارور در زمان جمع‌آوری تحت درمان با IVF-ET تخمکها با میزان حاملگی و بیماری اندومتريوز می‌باشد. بدین منظور تعداد ۸۰ بیمار تحت درمان IVF انتخاب و تحریک داروهای محرک تخمک گذاری قرار گرفتند. غلظت سرمی و فولیکولی IL-6 با روش (راديوایمونواسی) ELISA و FSH استرادیول و پروژسترون با روش RIA در زمان جمع‌آوری تخمکها در این بیماران اندازه گیری شد. از مجموع ۸۰ بیمار تحت سیکل در، ۳۶ مورد انتقال جنین (ET) صورت گرفت. بیماران تحت ET بعد از دو هفته از نظر حاملگی ارزیابی گردیدند. نتایج این مطالعه نشان داد که رابطه معنی داری بین سطح سرمی و فولیکولی هورمون‌های جنسی استرادیول، پروژسترون و FSH در بیماران تحت درمان با IVF و میزان حاملگی وجود نداشت. میزان IL-6 در سرم و مایع فولیکولی در بیماران حامله و غیر حامله بعد از ET یکسان بوده و اختلاف معنی داری بین آنها وجود نداشت ( $P > 0.05$ ). ولی رابطه معنی داری بین سطح مایع فولیکولی IL-6 در بیماران اندومتريوز بدون حاملگی و حامله وجود داشت ( $P < 0.05$ ). این مشاهدات نشان داد که افزایش سطح مایع فولیکولی IL-6 می‌تواند با کاهش میزان حاملگی خصوصاً در بیماران اندومتريوز همراه باشد.

کل واژگان: اینترلوکین-6، مایع فولیکولی، هورمون‌های جنسی، حاملگی، اندومتريوز، لقاح خارج رحمی، انتقال جنین

آدرس مکاتبه: بخش درمان ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تبریز، تبریز، ایران.

## مقدمه

فعالیت داخلی تخمدان توسط عوامل مختلف هورمونی و فاکتورهای موضعی تنظیم می گردد (۱). سیتوکاین ها از مهمترین عوامل تنظیم کننده فعالیت تخمدان ها بوده که بصورت پاراکرین و اتوکرین تنظیم کننده فرآیندهای داخلی تخمدان می باشند. این فاکتورها توسط لکوسیت های داخل تخمدان و یا سلولهای غیر سیستم ایمنی همچون سلولهای گرانولوزا و تک داخلی و سلولهای دیگر بطور مداوم یا در اثر تحریکات خاص تولید و ترشح می شوند. نیمه عمر این فاکتورها کوتاه بوده و غلظت آنها سریعاً تغییر می کند. فاکتورهای فوق بر اساس نوع سلول هدف و واکنش های موضعی با دیگر سیتوکاین ها، اثرات بسیار اختصاصی دارند (۱ و ۲).

مطالعات فراوان نشان داده است که سیتوکاین ها بعنوان یک تنظیم کننده مهم برای تولید استروئیدها، فولیکولوز و تولید گامت ها محسوب می شوند. همچنین استروئیدها و گنادوتروپین ها نیز به نوبه خود قادر به تنظیم تولید و ترشح سیتوکاین ها می باشند. استروژن سبب مهار سیتوکاین های  $IL-1$  و  $INF\alpha$  شده و پروژسترون و آندروژنها نیز سبب مهار  $IL-1$  بوسیله سلولهای تک هسته ای می شوند (۳ و ۴). گنادوتروپین ها همچنین می توانند سبب افزایش بعضی از سیتوکاین ها شوند. گزارش شده است که در سندرم تحریک بیش از حد تخمدان میزان  $IL-6$  در مایع فولیکولی افزایش می یابد (۵).

با توجه به واکنش های بین سیستم اندوکراین و سیتوکاین ها در تخمدان و نیز بروز عوارض پاتولوژیک در پی تغییر در غلظت سایتوکینها، بررسی سیتوکاین ها و هورمون های موجود در مایع فولیکولی و نقش آنها در

نتایج IVF و بیماریهای مختلف (از جمله اندومتريوز به عنوان یکی از علل ناباروری) از دهه ۱۹۸۰ مورد مطالعه قرار گرفته است.  $IL-6$  بعنوان یکی از عوامل تنظیم کننده فرآیندهای داخلی تخمدان اخیراً مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است.  $IL-6$  فاکتور مترشحه از لنفوسیت های T بوده که بطور اختصاصی سبب تمایز لنفوسیت های B به پلازما سل (تولید کننده آنتی بادی) می شود (۶).  $IL-6$  یک گلیکوپروتئین (۲۶ kDa) بوده که توسط سلولهای خون ساز و غیر خون ساز تولید و ترشح می شود (۷ و ۸). مطالعات ایمنوهیستوشیمی بر روی تخمدان انسان نشان داده است که  $IL-6$  از جسم زرد و سلولهای تک داخلی ترشح می شود و آنرا در مایع فولیکولی بیماران تحت درمان IVF مشاهده کرده اند (۹).  $IL-6$  سبب فولیکولوز و استروئیدوز در سلولهای گرانولوزا می شود (۲).  $IL-6$  و با افزایش تولید و ترشح  $VEGF$  سبب کمک به رگ سازی جدید در تخمدان انسان می شود (۱۰). بنابراین افزایش بیش از حد آن می تواند سبب عارضه پاتولوژیک سندرم تحریک بیش از حد تخمدان شود (۱۱). همچنین گزارش شده است که غلظت  $IL-6$  در مایع فولیکولی خانمهای نابارور مبتلا به اندومتريوز افزایش می یابد (۱۲). لذا این سیتوکاین می تواند دارای نقشی در پاتوزن ناباروری ناشی از اندومتريوز محسوب شود.

لذا با توجه به نقش  $IL-6$  در تنظیم فعالیت داخل تخمدانها و افزایش آن در بیماری اندومتريوز، در این مطالعه به بررسی میزان سرمی و مایع فولیکولی  $IL-6$  و هورمونهای استروژن، پروژسترون و FSH در بیماران تحت درمان با IVF در زمان جمع آوری تخمکها پرداخته و ارتباط این فاکتورها با نتایج حاصله از IVF را مورد بررسی قرار دهیم. بعلاوه، رابطه میزان سرمی و فولیکولی این فاکتورها با بیماری اندومتريوز نیز بررسی گردیده است.

- 1- Interleukin-1
- 2- Interferone- $\alpha$
- 3- Interleukin-6

4- Kilodalton

5- Vascular Endothelial Growth Factor

## مواد و روشها

**بیماران:** تعداد ۸۰ بیمار انتخابی برای درمان IVF که در فاصله چهار ماه به بخش درمان ناباروری بیمارستان زنان دانشگاه کیل مراجعه کردند جهت این بررسی انتخاب شدند. دامنه یا محدوده سن آنها ۲۷-۴۰ سال و میانگین (M±SD) ۳۴/۱±۴/۳ سال بود. لاپاراسکوپي در تمام بیماران جهت تشخیص اندومتریوز انجام شد. و بر اساس Revised American Fertility Society Score (۱۳) درجه بندی انجام شد. بیماران بدون اندومتریوز و مبتلا به اندومتریوز minimal تا mild در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران دارای سیکل قاعدگی منظم بوده و حداقل دو سال سابقه ناباروری داشتند. و در طی یک سال گذشته هیچ گونه درمان دارویی یا جراحی برای درمان اندومتریوز دریافت نکرده بودند.

**پروتکل تحریک تخمک گذاری برای IVF:** درمان بیماران با یک تزریق منفرد عضلانی آمپول دکاپیتیل (آگونیست GnRH) در روز ۲۱ سیکل و قبل از تحریک شروع و پس از اولین سونوگرافی در روز دوم سیکل بعدی تا بالغ شدن فولیکولها (رسیدن قطر فولیکولها به ۱۶ میلی متر یا بیشتر) تحریک تخمک گذاری با تزریق HMG یا گونال F (Pure FSH) ادامه یافت. از روز ششم سیکل با اندازه گیری روزانه استرادیول ( $E_2$ ) سرم و قطر فولیکولها توسط سونوگرافی ترانس واژینال میزان رشد فولیکولها بررسی میگردد. زمانی که قطر دو

فولیکول حداقل به ۱۶ میلی متر رسید، HCG بصورت داخل عضلانی تزریق و بعد از ۳۶-۳۴ ساعت محتویات فولیکولها تخلیه و تخمک ها جدا گردید.

**جمع آوری مایع فولیکولی و سرم:** محتویات فولیکولهای بیماران در مرحله تخلیه فولیکولها در داخل لوله های استریل جمع آوری گردید. تخمکها بعد از تشخیص برداشته و مایع فولیکولی به مدت ۱۵ دقیقه در  $4^{\circ}C$  و دور  $900 \times g$  سانتریفوژ و مایع رویی تا زمان اندازه گیری هورمونها و IL-6 در دمای  $70^{\circ}C$  نگهداری شد. به همین ترتیب قبل از گرفتن تخمک (puncture) حدود ۵ml خون از بیماران اخذ و پس از جدا سازی سرم، نمونه ها در دمای  $70^{\circ}C$  حفظ گردیدند. از مجموع ۸۰ بیمار در ۳۶ مورد انتقال جنین (ET) صورت گرفت. بیماران تحت ET بعد از دو هفته از نظر حاملگی ارزیابی گردیدند.

**اندازه گیری هورمونها و IL-6:** هورمونهای جنسی (FSH، استرادیول و پروژسترون) با استفاده از سیستم تمام اتوماتیک RIA (Serono Diagnostics, Freiburg, Germany) و IL-6 با روش ELISA با حساسیت بالا (ultrasenscysitive) (Elisa: Cytoscreen US) مورد بررسی قرار گرفت.

## نتایج:

سطح فولیکولی هورمونهای جنسی (FSH، استرادیول و پروژسترون) در بیماران تحت IVF-ET

جدول ۱- سطح هورمونهای جنسی در مایع فولیکولی بیماران تحت IVF- ET

بیماران	FSH (mu/ml)	استرادیول ng/ml	پروژسترون (ng/ml)
گروه ۱ (۱۱ نفر)	۵/۵±۲/۵	۴۲۰۰۰±۲۰۰۰۰	۸۰۰۰±۳۰۰۰
گروه ۲ (۱۹ نفر)	۶/۲±۳/۶	۴۶۰۰۰±۲۰۰۰۰	۷۵۰۰±۲۷۵۰
گروه ۳ (۶ نفر)	۵±۳/۲	۴۰۰۰۰±۲۶۰۰۰	۷۰۰۰±۱۷۵۰

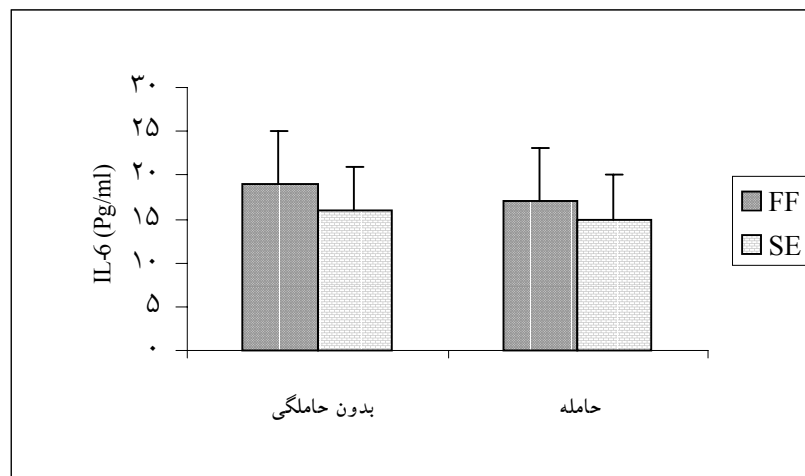
گروه ۱: بیماران حامله بعد از انتقال جنین

گروه ۲: بیماران غیر حامله بعد از انتقال جنین

گروه ۳: بیماران غیر حامله بعد از انتقال جنین و مبتلا به اندومتریوز

برحسب میزان حاملگی در جدول شماره یک نشان داده

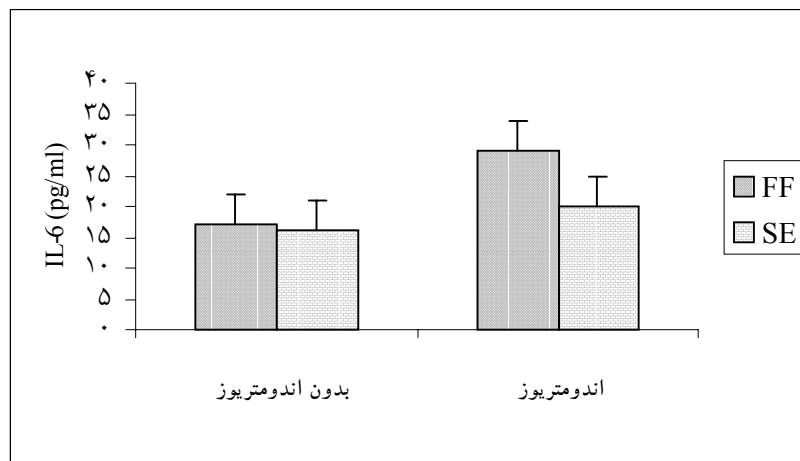
چنانکه از نمودار شماره (۱) بر می آید میزان IL-6



نمودار شماره ۱- غلظت سرمی و مایع فولیکولی IL-6 بیماران حامله (n=10) و غیر حامله (n=19) بدنبال IVF-ET

شده است. طبق جدول فوق بیماران به سه گروه: ۱ - حامله ۲- غیر حامله بدون اندومتريوز ۳- غیر حامله مبتلا به اندومتريوز تقسیم شدند. آنالیز آماری نتایج

در سرم و مایع فولیکولی در بیماران حامله و غیر حامله بعد از ET یکسان بوده و اختلاف معنی داری بین آنها وجود ندارد. (P>0/05).



نمودار شماره ۲- غلظت سرمی و مایع فولیکولی IL-6 تحت درمان IVF-ET بدون اندومتريوز (n=29) و مبتلا به اندومتريوز (n=7)

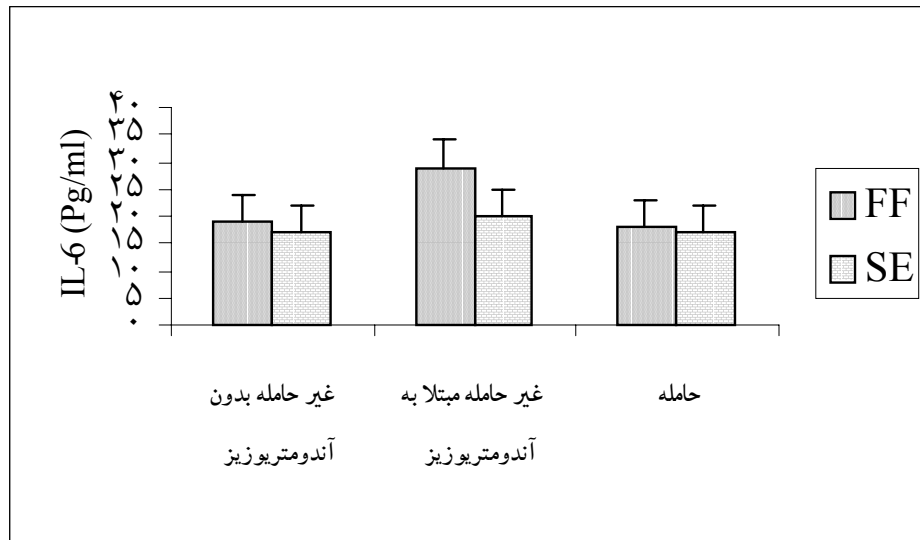
حاصله نشان داد که اختلاف معنی داری بین آنها وجود ندارد.

سطح سرمی و مایع فولیکولی IL-6 در دو گروه بیماران مبتلا به اندومتريوز و بدون اندومتريوز در نمودار شماره (۲) نشان داده شده است. آنالیز آماری

بوده و تخمک گذاری بدنبال پاره شدن فولیکول ها با فرآیند های التهابی همراهی می باشد. لذا وجود IL-6 در مایع فولیکولی می تواند قابل توجه باشد بعلاوه بالا بودن میزان IL-8 در مایع فولیکولی (حدود ۳۰ برابر پلاسما) که دارای خاصیت شیمیوتاکتیک برای نوتروفیل ها می باشد (۱۵ و ۱۴). می تواند عامل دیگری

تغییر معنی داری بین میزان IL-6 در مایع فولیکولی دو گروه نشان داد. با این حال در سرم میزان این سیتوکاین در هر دو گروه تقریباً یکسان می باشد.

بر اساس نمودار شماره (۳) سطح IL-6 در مایع فولیکولی بیماران غیر حامله مبتلا به اندومتريوزی خیلی بیشتر از بیماران غیر حامله بدون اندومتريوز و بیماران



### نمودار شماره ۳ - غلظت سرمی و مایع فولیکولی IL-6 در بیماران تحت درمان IVF-ET

برای حضور و تولید IL-6 در مایع فولیکولی باشد. در ضمن نباید وجود ماکروفاژها که حدود ۵-۱۵٪ سلولهای تخمدان را تشکیل داده و قادر به تولید IL-6 می باشد و یا سایر سلولهای غیر سیستم ایمنی مانند سلولهای گرانولوزا را نادیده گرفت (۱۶). بنابراین با توجه به حضور IL-6 در مایع فولیکولی، این سیتوکاین می تواند در حوالی زمان تخمک گذاری واکنش های بین سلولی در فولیکولها دخالت نموده و نقش مهمی را در فرآیند تخمک گذاری بازی نماید.

این مطالعه نشان داد که IL-6 در سرم خانمهای تحت درمان با داروهای محرک تخمک گذاری نیز یافت می شود مؤید یافته های Hock و همکاران می باشد (۱۷). همچنین Hock و همکاران نشان دادند غلظت IL-6

حامله بعد از ET می باشد. در آنالیز آماری فقط بین بیماران حامله و بیماران غیر حامله مبتلا به اندومتريوز اختلاف معنی داری بود ( $P < 0.05$ ).

### بحث

تخمک گذاری فرآیندی تنظیم شده بوده که پس از تخمک گذاری بدنبال پاره شدن فولیکول بوسیله سیتوکاین های التهابی (IL-8, IL-6) و واکنش های مهار التهابی (interleukin 1-receptor antagonist) با واکنش های التهابی همراه می باشد (۱ و ۲). این مطالعه نشان داد که IL-6 در مایع فولیکولی و سرم تمام بیماران تحت درمان با داروهای محرک تخمک گذاری یافت میشود. با توجه به اینکه IL-6 یک سیتوکاین التهابی

اینکه روشهای مرسوم تشخیص OHSS<sup>۲</sup> (مانند غلظت سرمی استرادیول در روز تزریق HCG و تعداد تخمکهای بدست آمده) قادر به پیش بینی دقیق آن نمی باشند. غلظت IL-6 مایع فولیکولی در زمان جمع آوری تخمکها می تواند بعنوان یک عامل پیش آگهی دهنده زود هنگام برای این سندرم محسوب شود.

مکانیسم ناباروری ناشی از اندومتريوز بدون چسبندگی واضح لگنی بطور دقیق شناخته شده نیست. در این رابطه مکانیسم های احتمالی زیادی از قبیل تغییر در فولیکوژنز، اختلال در تخمک گذاری، افزایش پرولاکتین سرم، اختلال فازلوتئال، اختلال انتقال گامت، فاگوسیتوزاسپرم، اختلال در لقاح، وجود مواد امبریو توکسیک علیه تکامل اولیه جنین، نقص لانه گزینی و عامل متعدد دیگری را مورد توجه قرار دارند (۱۲). از آنجا که مطالعه اخیر نشان داد که میزان IL-6 در مایع فولیکولی افراد مبتلا به اندومتريوز بطور معنی داری نسبت به افراد غیر مبتلا بیشتر می باشد و این افزایش همراه با کاهش میزان لانه گزینی جنین در این بیماران می باشد لذا این تئوری مطرح می شود که این سیتوکاین قادر است از طریق دو مکانیسم احتمالی، شامل اختلال در تکامل اولیه جنین و اختلال در پذیرش اندومتر، سبب کاهش لانه گزینی شود. از آنجا که Simon در سال ۱۹۹۴ و Sung در سال ۱۹۹۷ نشان دادند زنان با اندومتريوز که تحت درمان با اهداء تخمک قرار گرفتند شانس لانه گزینی مشابه با بیماران بدون اندومتريوز دارا می باشند (۲۱ و ۲۲). لذا اختلال در پذیرش اندومتر و محیط داخلی اندومتر در بیماران با اندومتريوز، نمی تواند سبب این کاهش لانه گزینی شود. در صورتیکه مطالعات دیگر نشان داده است مراحل اولیه تکامل جنین در اندومتريوز بیشتر دچار توقف شده و بیان کننده این موضوع است که اختلال در کیفیت جنین می تواند مسئول کاهش میزان لانه گزینی جنین محسوب شود (۲۳).

در سرم این خانمها بیش از غلظت آن در سرم خانمهای بدون درمان با داروهای تخمک گذاری می باشد اگر چه این افزایش معنی دار نبوده است این مطالعه نشان داد که میزان IL-6 در تمام گروههای مورد مطالعه در سرم کمتر از مایع فولیکولی می باشد. با توجه به نیمه عمر حدود ۳ دقیقه IL-6 در خون (۱۶)، ارزش پیش آگهی<sup>۱</sup> اندازه گیری غلظت IL-6 در سرم نسبت به میزان آن در مایع فولیکولی بطور مشخص متفاوت می باشد.

مطالعات فراوانی وجود دارد که بیان کننده ارتباط بین سیستم اندوکراین و سیتوکاین ها می باشد. Buscher و همکاران در سال ۱۹۹۹ نشان دادند که میزان IL-6 در مایع فولیکولی بیماران تحت درمان با داروهای محرک تخمک گذاری بیش از بیماران بدون دریافت داروهای محرک تخمک گذاری می باشد و این افزایش به نوع پروتکل های تحریکی نیز ارتباط دارد (۹). بعلاوه Chen و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان دادند که غلظت IL-6 در مایع فولیکولی بیماران مبتلا به سندرم تحریک بیش از حد تخمدان بسیار بیشتر می باشد (۱۸). ما در همراهی با نتایج مطالعات قبلی Wang & Norman در سال ۱۹۹۲ (۱۹) و Buscher در سال ۱۹۹۹ (۹) هیچ ارتباط معنی داری بین غلظت IL-6 و غلظت استرادیول و پروژسترون نیافتیم (۱۹ و ۹).

مطالعات فراوان نشان داده اند که سیتوکاین ها نه فقط تنظیم کننده فرآیندهای فیزیولوژیک می باشند بلکه می توانند عامل واکنش های ایمنوپاتولوژیک نیز باشند. Motro در سال ۱۹۹۰ گزارش نمود که mRNA مربوط به IL-6 در طی رگ سازی جدید فولیکولی تولید می شود و نقش بالقوه ای در تشدید نفوذ پذیری عروق در زمان تخمک گذاری بازی می کند (۲۰). Chen در سال ۲۰۰۰ نشان داد که میزان IL-6 در مایع فولیکولی بیماران سندرم تحریک بیش از حد تخمدان در زمان جمع آوری تخمکها افزایش پیدا می کند (۱۸). بنابراین با توجه به

## تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از همکاری پرسنل درمانی، پرستاری، و آزمایشگاه مرکز نازایی دانشگاه علوم

پزشکی تبریز و مرکز درمان ناباروری دانشگاه کیل آلمان تشکر و قدردانی می نماید.

## References

- Mandrup-Poulsen T, Nerup J, Reimers JJ, Pociot F, Andersen HU, Karlsen A, Bjerre U, Bergholdt R. Cytokines and the endocrine system. I. The immunoendocrine network. *Eur J Endocrinol*. 1995, 133(6):660-71.
- Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. *Endocrinol Rev*. 1990, 11(3):454-64.
- Vinatier D, Dufour P, Tordjeman-Rizzi N, Prolongeau JF, Depret-Moser S, Monnier JC. Immunological aspects of ovarian function: role of the cytokines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1995, 63(2):155-68. Review.
- Hu SK, Mitcho YL, Rath NC. Effect of estradiol on interleukin 1 synthesis by macrophages. *Int J Immunopharmacol*. 1988, 10(3):247-52.
- Polan ML, Loukides JA, Honig J. Interleukin-1 in human ovarian cells and in peripheral blood monocytes increases during the luteal phase: evidence for a midcycle surge in the human. *Am J Obstet Gynecol*. 1994, 170(4):1006-7.
- Hirano T, Taga T, Nakano N, Yasukawa K, Kashiwamura S, Shimizu K, Nakajima K, Pyun KH, Kishimoto T. Purification to homogeneity and characterization of human B-cell differentiation factor (BCDF or BSFp-2). *Proc Natl Acad Sci*. 1985, 82(16):5490-4.
- Akira S, Hirano T, Taga T, Kishimoto T. Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules (IL 1 and TNF). *FASEB J*. 1990, 4(11):2860-7.
- Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Annu Rev Immunol*. 1990, 8:253-78.
- Buscher U, Chen FC, Kentenich H, Schmiady H. Cytokines in the follicular fluid of stimulated and non-stimulated human ovaries; is ovulation a suppressed inflammatory reaction? *Hum Reprod*. 1999, 14(1):162-6.
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1996, 271(2):736-41.
- Loret de Mola JR, Flores JP, Baumgardner GP, Goldfarb JM, Gindlesperger V, Friedlander MA. Elevated interleukin-6 levels in the ovarian hyperstimulation syndrome: ovarian immunohistochemical localization of interleukin-6 signal. *Obstet Gynecol*. 1996, 87(4):581-7.
- Garrido N, Navarro J, Remohi J, Simon C, Pellicer A. Follicular hormonal environment and embryo quality in women with endometriosis. *Hum Reprod Update*. 2000, 6(1):67-74.
- The American Fertility Society. Revised American Fertility Society classification of endometriosis. *Fertil Steril*. 1985, 43:351-2.
- Koch AE, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow LA, DiPietro LA, Elner VM, Elner SG, Strieter RM. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science*. 1992, 258(5089):1798-801.
- Arici A, Oral E, Bukulmez O, Buradagunta S, Engin O, Olive DL. Interleukin-8 expression and modulation in human preovulatory follicles and ovarian cells. *Endocrinology*. 1996, 137(9):3762-9.
- Keck C, Rajabi Z, Pfeifer K, Bettendorf H, Brandstetter T, Breckwoldt M. Expression of interleukin-6 and interleukin-6 receptors in human granulosa lutein cells. *Mol Hum Reprod*. 1998, 4(11):1071-6.
- Hock DL, Huhn RD, Kemmann E. Leukocytosis in response to exogenous gonadotrophin stimulation. *Hum Reprod*. 1997, 12(10):2143-6.
- Chen CD, Chen HF, Lu HF, Chen SU, Ho HN, Yang YS. Value of serum and follicular fluid cytokine profile in the prediction of moderate to severe ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 2000, 15(5):1037-42.

19. Wang LJ, Norman RJ. Concentrations of immunoreactive interleukin-1 and interleukin-2 in human preovulatory follicular fluid. *Hum Reprod.* 1992, 7(2):147-50.
20. Motro B, Itin A, Sachs L, Keshet E. Pattern of interleukin 6 gene expression in vivo suggests a role for this cytokine in angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990, 87(8):3092-6.
21. Simon C, Gutierrez A, Vidal A, de los Santos MJ, Tarin JJ, Remohi J, Pellicer A. Outcome of patients with endometriosis in assisted reproduction: results from in-vitro fertilization and oocyte donation. *Hum Reprod.* 1994, 9(4):725-9.
22. Sung L, Mukherjee T, Takeshige T, Bustillo M, Copperman AB. Endometriosis is not detrimental to embryo implantation in oocyte recipients. *J Assist Reprod Genet.* 1997, 14 (3): 152-6.
23. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. *Hum Reprod.* 1995, 10 Suppl 2:91-7.