

بررسی مورفومتریک اثرات داروهای محرك تخمک گذاری بر فراساختمان اپیتلیوم غدهای آندومتر انسان در اوایل فاز لوთئال

فرشته مهرآئین (M.S.)^۱، معرفت غفاری (Ph.D.)^۲، جعفر سلیمانی راد (Ph.D.)^۳، محمد حسن حیدری (Ph.D.)^۴،
شیر احمد سارانی (Ph.D.)^۵، علیا فرزدی (M.D.)^۶، عالیه قاسم زاده (M.D.)^۷، محمد نوری (Ph.D.)^۸.

۱- دانشجوی دکتری، گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز، تبریز، ایران.

۲- استادیار، گروه غدد و تولیدمثل، پژوهشکده ابن سینا، تهران، ایران.

۳- استاد، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز، تبریز، ایران.

۴- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی شهید بهشتی، تهران، ایران.

۵- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی زاهدان، زاهدان، ایران.

۶- استادیار، مرکز نازانی دکتر مجیدی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز، تبریز، ایران.

چکیده

تجویز داروهای GnRH analogue، HMG، HCG به عنوان یکی از پروتکلهای معمول تحریک تخمک گذاری در روش‌های باروری کمکی محسوب می‌شود. از آنجایی که میزان لانه گزینی در سیکل‌های تحریکی کمتر از سیکل‌های طبیعی (تحریک نشده) بوده و آندومتر نقش مهمی در پذیرنده‌گی جنین دارد، اثرات این پروتکلهای بر فراساختمان اپیتلیوم غددی انسان در روز LH+4 (زمان انتقال جنین) مطالعه شده است. در این تحقیق از زنان بارور و نابارور تحت درمان با این پروتکل در روز LH+4 بیوپسی‌های آندومتر گرفته شد. مطالعات کمی و کیفی اپیتلیوم غدهای آندومتر به وسیله میکروسکوب الکترونی ترازنیمیشن و مورفومنتری انجام و نتایج حاصل از دو گروه با روش‌های آماری با یکدیگر مقایسه گردید.

نتایج کیفی نشان داد که در هر دو گروه سیستم کanal‌های هسته‌ای، واکوئل‌های زیرهسته ای گلیکوژن و میتوکندری‌های غول‌پیکر وجود داشت. آنالیزهای کمی نیز نشان می‌داد که Volume Fraction گلیکوژن، میتوکندری، رتیکولوم آندوپلاسمیک خشن در سلول و Vv یوکروماتین به هسته از نظر آماری اختلافی نداشتند ($P > 0.05$).

این نتایج پیشنهاد می‌کند که تحریک تخمک گذاری با GnRH Analogue، HMG، HCG همراه با تکامل پیشرونده آندومتر نیست و بنا براین انتقال جنین در این مرحله (قبل از تکامل پیشرونده آندومتر که به طور طبیعی در LH+7 تا LH+10 روی می‌دهد)، ممکن است باعث کاهش میزان لانه گزینی گردد.

گل واژگان : تکامل اندومتر، آکونیست GnRH، گنادولتروپین یائسکی انسان، گنادولتروپین جفتی انسان و مورفومنتری.

آدرس مکاتبه: دکتر معرفت غفاری، پژوهشکده ابن سینا، دانشگاه شهید بهشتی، اوین، صندوق پستی ۱۷۷-۱۹۸۳۵، تهران، ایران.
پست الکترونیک: mghaffarin@yahoo.com

مقدمه

فوق در طول مدت نه ماه در زنانی انجام شد که به دلایل مختلف پس از درمان با IVF و ICSI به دلیل تقسیم نشدن سلول تخم و عدم بارور شدن تخمک (در مرکز درمان ناباروری دکتر مجیدی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز در طی سالهای ۷۹-۸۰) انتقال جنین انجام نشد. سن این گروه ۲۸-۳۹ سال و متوسط سن برابر با ۳۲ سال بود.

گروه کنترل ($n=4$) براساس مشخصات سن کمتر از ۴۰ سال، داشتن حادق یک فرزند و نداشتن سابقه استفاده از قرص‌های ضد بارداری، IUD به مدت سه ماه و نداشتن ضایعه پاتولوژیک در آندومتر انتخاب شدند. تهیه و تدارک نمونه برای مطالعه با میکروسکوپ الکترونی و نوری مشابه روش دکتر غفاری انجام شد^۸). بیوپسی‌ها با محلول بافر شستشو داده شدند و برای ثبیت به مدت ۶ ساعت در گلوتارآلدئید ۳٪، حرارت ۴۰°C قرار داده شدند. سپس مراحل آماده سازی برای میکروسکوپ الکترونی ترانزیمیشن (TEM)^۹ شامل ثبیت، آب گیری، آغشتنگی با رزین، قالب گیری، اصلاح قالب‌ها، تهیه برش‌های نیمه نازک و فوق نازک، رنگآمیزی انجام و در نهایت از مقاطع تهیه شده بوسیله میکروسکوپ الکترونی عکسبرداری شد. عکس‌ها با روش‌های مورفومتریک ارزیابی گردید. تعدادی از برش‌های نیمه نازک برای مطالعه با میکروسکوپ نوری و به منظور تأیید گلیکوژن در سلول‌ها با تولوئیدن بلو و PAS^{۱۰} رنگآمیزی گردید.

محاسبه Volume Fraction (Vv): جهت تشخیص تغییرات پدید آمده در سلول‌های اپی‌تلیالی عدد Vv یوکروماتین به هسته، Vv هسته به سلول، Vv گلیکوژن به سلول و Vv میتوکندری به سلول و Vv رتیکولوم آندوپلاسمیک خشن (RER)^{۱۱} به سلول محاسبه شد.

از زمان ابداع روشهای باروری آزمایشگاهی^۱ بیش از بیست سال می‌گذرد. با وجود پیشرفت‌هایی که در زمینه تحریک تخمک‌گذاری، بلوغ تخمک، باروری و تکامل جنین صورت گرفته است، پیشرفت در زمینه لانه‌گزینی موفق جنین با استفاده از روشهای کمک باروری (ART)^۲ کمتر از آنچه بوده که انتظار می‌رفت^(۱-۲). به نظر می‌رسد که کاهش موفقیت در لانه‌گزینی جنین می‌تواند مربوط به اختلال تکاملی آندومتر دراثر داروهای محرك تخمک‌گذاری باشد^(۳-۴).

در IVF برای تحریک تخمک‌گذاری از داروهای مختلف HMG، HCG استفاده می‌شود. یکی از این داروها شامل: GnRH analogue، داروهای محرك تخمک‌گذاری مطالعات مورفوولوژیک آندومتر با استفاده از داروهای فوق الذکر نادر است^(۵). تحقیقات در این زمینه بیشتر مربوط به سنجش هورمون‌ها بعد از درمان با این داروها و بکارگیری مکمل‌های پروژسترون برای بهبود پاسخ آندومتر بوده است^(۶-۷). در این مطالعه سعی بر آن شده که اطلاعاتی در زمینه فراساختمان اپی‌تلیوم غده‌ای آندومتر پس از مصرف داروهای محرك تخمک‌گذاری HMG، HCG در اوایل فاز لوئال (LH+4) بدست GnRH analogue در اینجا آورده شده است^(۸).

مواد و روشهای

انتخاب افراد مورد مطالعه: در گروه مورد مطالعه برای بررسی اثر داروهای محرك تخمک‌گذاری چهار روز بعد از آزاد شدن سریع و زیاد LH^۲، به کمک endometrial pipelle suction curette mark 2 آندومتر از فوندوس رحم بیماران نابارور ($n=9$) (از شرکت روکت اینترنشنال) انجام گرفت. بیوپسی‌های

4-Transmission Electron Microscopy

5-Periodic Acid Schiff

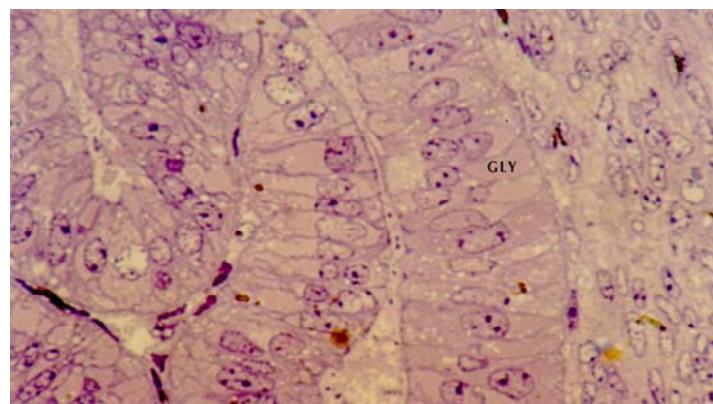
6- Rough Endoplasmic Reticulum

1-In Vitro Fertilization

2-Assisted Reproductive Technology

3- LH surge

شکل ۱ - تجمعات گلیکوژنی در سلولهای اپی تلیالی غدهای آندومتر در گروه مورد مطالعه در روز $LH+4$ (گلیکوژن) GLY



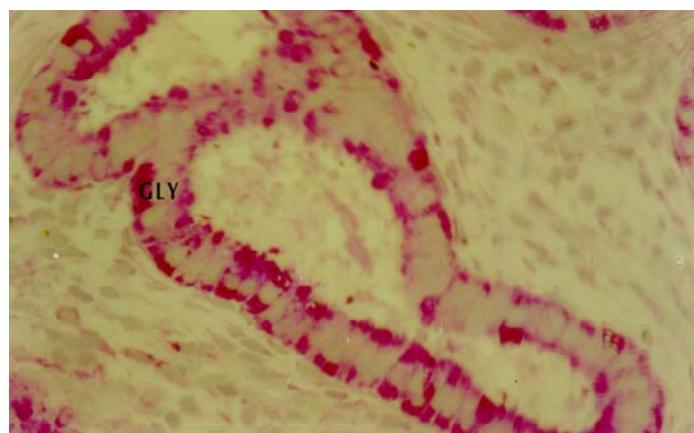
فرمول $d = a \times b$ و نیز a/b هسته از طریق تقسیم
بر b/a محاسبه شد.

آنالیزهای آماری: پس از به دست آوردن نتایج مورفومتریک از عکس‌ها، میانگین Vv هر یک از اجزاء سلولی سلولهای اپی‌تلیالی برای هر فرد محاسبه شد و سپس میانگین Vv هر یک از اجزاء بین افراد مورد بررسی محاسبه گردید.

اطلاعات مربوط به Vv و a/b تحت محاسبات

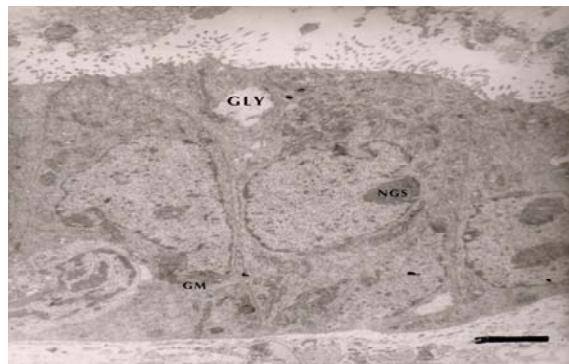
محاسبه ابعاد هسته سلولهای اپی‌تلیالی غدهای: برای بررسی تغییرات اندازه و شکل هسته سلولهای اپی‌تلیالی غدهای آندومتر، قطر بزرگ هسته (a) و قطر کوچک هسته (b) در هر لام میکروسکوپی که حاوی برش‌های نیمه نازک رنگ شده با تولوئیدن بلو بود، با گذاشتن قطرهای از ایمرسیون^۱ روی لام و با بزرگنمایی Leica Image Ananlizer مدل ۱۰۰۰ DMLB مورفومتری شد. میانگین قطر هسته^۲ از

شکل ۲ - تجمعات گلیکوژنی در سلولهای اپی تلیالی غدهای گروه کنترل در روز $LH+4$ (گلیکوژن) GLY



1-Immersion
2-Mean diameter

شکل ۳- میکروگراف الکترونی از سلول‌های اپیتلیالی غده‌ای آندومتر در گروه مورد مطالعه در روز LH+4 (کلیکوژن) NCS (سیستم کانال‌های هسته‌ای) GM (میتوکندری‌های غول‌پیکر) Bar نمایانگر ۳ میکرون



غدد در هر دو گروه مورد مطالعه و کنترل، پلاریزه و استوانه‌ای شکل بودند (اشکال ۱-۴)، هسته سلول‌ها بیضوی با یوکروماتینی بیش از هتروکروماتین بوده که این موضوع نشان دهنده فعالیت هسته سلول‌ها می‌باشد (اشکال ۳-۴).

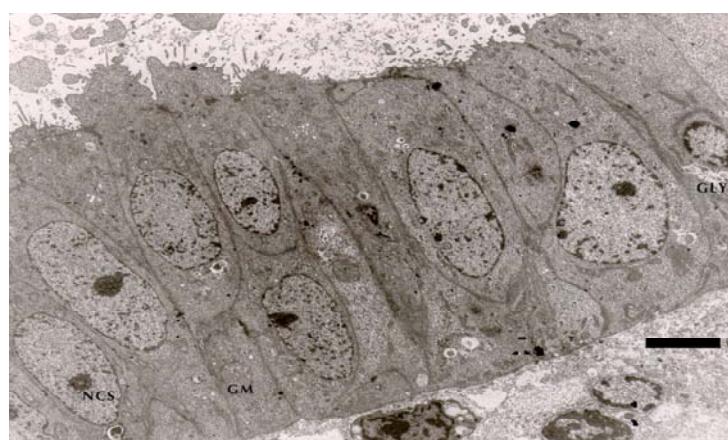
مطالعه مقاطع با میکروسکوپ نوری، تجمعات کلیکوژنی در سلول‌ها را در گروه‌های مورد مطالعه و کنترل در موقعیت زیرهسته‌ای و فوق هسته‌ای نشان داد

لگاریتمی قرار گرفت در حالی که اطلاعات مربوط به میانگین قطر هسته مستقیماً تحت آزمون قرار گرفت. گروه‌های مورد مطالعه و کنترل با روش‌های آماری آنالیز دوطرفه و unpaired student-t-test مقایسه گردید.

نتایج

نتایج کیفی: نتایج حاصل از مطالعه مقاطع با میکروسکوپ نوری و الکترونی در سلول‌های اپیتلیالی

شکل ۴- میکروگراف الکترونی از سلول‌های اپیتلیالی غده‌ای گروه کنترل در روز LH+4 (کلیکوژن) NCS (سیستم کانال‌های هسته‌ای) GM (میتوکندری‌های غول‌پیکر) Bar نمایانگر ۵ میکرون



جدول ۱- مقایسه Volume Fraction (Vv) اجزاء سلول های اپیتیال غدد آندومتر در افراد مورد مطالعه و کنترل در روز ۴ LH+4

گروه کنترل (n = ۶)	گروه مورد مطالعه (n = ۹)	اجزاء سلولی Vv
۰/۰۷۵ ± ۰/۰۰۶	۰/۰۵۹ ± ۰/۰۲۰	میتوکندری به سلول
۰/۱۹۴ ± ۰/۰۰۵	۰/۱۶۹ ± ۰/۰۳۰	هسته به سلول
۰/۷۵۰ ± ۰/۰۰۸	۰/۶۹۹ ± ۰/۰۵۲	یوکروماتین به هسته
۰/۰۲۲ ± ۰/۰۰۷	۰/۰۱۶ ± ۰/۰۰۵	به سلول RER
۰/۱۰۳ ± ۰/۰۰۴	۰/۱۱۸ ± ۰/۰۴۵	گلیکوژن به سلول
۵/۴ ± ۰/۲	۵/۴۱۱ ± ۱/۴۰	قطر متوسط هسته
۲/۴ ± ۰/۳	۲/۱۶۷ ± ۰/۰۴۹	هسته axial ratio

مطالعه مشابه گروه کنترل بود و اختلاف آماری معنی داری بین Vv گلیکوژن به سلول در گروه مورد مطالعه و کنترل مشاهده نگردید. مقایسه axial ratio بین Vv دو گروه نیز اختلافی را نشان نمی داد. در مورد Vv یوکروماتین به هسته بین دو گروه مورد مطالعه و کنترل نیز اختلاف معنی داری وجود نداشت. مقایسه میانگین هندسی قطر هسته ($d = a \times b$) نیز بین دو گروه تفاوتی را نشان نداد (جدول ۱).

بحث

مهترین وظیفه آندومتر، ایجاد شرایط مناسب برای لانه گزینی جنین است (۹). آندومتر در طول سیکل قاعدگی متحمل یکسری تغییرات مورفو لوژیک شده که این تغییرات با بکارگیری روش های مورفومتریک قابل اندازه گیری است.

آندومتر در طول فاز لوتل، تحت تأثیر پروژسترون تولید شده از جسم زرد قرار می گیرد (۱۰). فاز اولیه لوتل از زمان تخمک گذاری تا زمان لانه گزینی است (LH+1 تا LH+7). در این مرحله سطح پروژسترون سرم سریعاً افزایش یافته و ساختمان آندومتر را تغییر می دهد (۱۱). تغییرات در ساختمان آندومتر به خصوص در سطح غدد آندومتر کاملاً مشهود است. این سلولها از

(اشکال ۱-۲). همچنین در میکرو گرافهای الکترونی، واکوئل های گلیکوژن در دو گروه فوق الذکر در موقعیت زیر هسته ای وجود داشت که باعث قرارگیری هسته در وضعیت مرکزی تر شده بود. در برخی تصاویر واکوئل های گلیکوژن در سیتوپلاسم فوق هسته ای مشاهده شد که نشانه آماده شدن برای خروج از سلول بود (اشکال ۳-۴).

در میکرو گرافها، در هر دو گروه مورد مطالعه و کنترل در هسته اکثر سلول های اپیتیالی غدد و همچنین میتوکندری های غول پیکر GM¹ در سیتوپلاسم سلول ها سیستم کانال های هسته ای (NCS)² وجود داشت (اشکال ۳-۴).

نتایج کمی: تجزیه و تحلیل نتایج حاصل از مورفومتری با آزمون های آماری انجام و مقایسه دو گروه با آزمون unpaired t-test صورت گرفت. نتیجه آزمون ها نشان داد که سلول های اپیتیالی غدد آندومتر در گروه مورد مطالعه از نظر Vv میتوکندری به سلول با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشت. همچنین بین گروه مورد مطالعه و گروه کنترل تفاوت معنی داری از نظر Vv هسته به سلول وجود نداشت. از نظر RTICOLUM آندوپلاسمیک خشن (rER) به سلول در گروه مورد

1-Giant Mitochondria

2-Nuclear Channel System

GnRH Agonist به صورت کوتاه مدت در مورفولوژی سلول‌های اپی‌تیلیوم غدد آندومتر تغییری پدید نمی‌آورد. Bourgain و همکارانش در سال ۱۹۹۴ اثرات داروهای محرک تخمک‌گذاری GnRHa, HMG (ساخت کارخانه هوخست آلمان) و HCG (از کارخانه Sereno سوئیس) همراه با مکمل پروژسترون (از کارخانه Federa بلژیک) را در بیمارانی بررسی نمودند که به دلیل فاکتور مردانه (کمبود اسپرم) نابارور بودند. در این افراد بیوپسی آندومتر در فاز لوتنال را با میکروسکوپ نوری مطالعه نموده و به این نتیجه رسیدند که این داروها بر ساختمان اپی‌تیالی آندومتر اثر ندارند، این مسئله با نتایج این تحقیق مطابقت دارد^(۵). ولی Garcia و همکاران در سال ۱۹۸۴ اثرات داروهای محرک تخمک‌گذاری HCG, HMG، GnRHa، بر آندومتر بیماران ناباروری را بررسی کرده است که دارای سیکل‌های طبیعی قاعده‌گی بودند و انتقال جنین در آنها صورت نگرفته بود^(۶). بیوپسی آندومتر پس از آماده سازی و رنگ‌آمیزی با H&E با میکروسکوپ نوری، مود مطالعه قرار گرفت. پس از مصرف داروهای فوق الذکر یک تکامل پیشرفتۀ آندومتر را در اوایل فاز لوتنال بیان داشته است که آنرا مربوط به میزان بالای پروژسترون دانسته و افزایش پروژسترون را در ارتباط با میزان بالای لوتنینزه شدن به دلیل تعداد زیاد فولیکول‌ها می‌داند و این پیشرفتۀ بودن آندومتر را برای لانه‌گزینی مفید می‌داند. ولی در برخی دیگر از بیماران تکامل طبیعی آندومتر را گزارش شده است. مواردی از تکامل پیشرونده آندومتر را که Garcia ذکر کرده است، مربوط به این بوده است که مطالعات وی به وسیله میکروسکوپ نوری انجام شده و با آن نمی‌توان میزان تکامل آندومتر و ظهور سیستم کانال‌های هسته‌ای و میتوکندری‌های غول پیکر را بررسی کرد^(۶).

Macrow در سال ۱۹۹۴ نیز اثر داروهای محرک (ICI, Macclesfield, UK) GnRHa, HMG, HCG

حالت غیرمتمايز خارج شده و کاملاً تمایز می‌یابند سپس شروع به ترشح فراوان کرده، به طوری که در روز LH+7 ترشحات و مواد غنی از گلیکوژن لومن غدد را پر می‌کند. از این زمان به بعد از میزان ترشحات کاسته شده و غدد، آماده تولید موادی می‌شوند که برای تهاجم تروفوبلاست‌ها ضروری است^(۱۲).

بررسی‌های انجام شده در این تحقیق مربوط به روز LH+4 (اوایل فاز لوتنال) است و این زمانی است که در روش IVF و ICSI انتقال جنین چند سلوی به رحم انجام می‌شود. یکی از عوامل لانه‌گزینی جنین، پذیرندگی رحم است^(۱۳). پذیرندگی رحم نیز در اثر تغییرات مورفولوژیک و تکامل به موقع آندومتر رحم صورت می‌پذیرد^(۱۴). چون تحقیقات مربوط به مطالعه مورفولوژیکی و فراساختمانی آندومتر رحم انسان پس از مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری نادر می‌باشد. تحقیقاتی که تا کنون در این زمینه صورت گرفته، در سطح میکروسکوپ نوری بوده است و میکروسکوپ نوری قادر به نشان‌دادن ارگانلهای داخل سلوی باشد، لذا ما در این تحقیق برای مطالعه مورفومتریک ارگانلهای میکروسکوپ الکترونی ترانزیشن استفاده نموده و برای مشاهده ساختمان دقیق ارگانلهای سلوی از میکروگرافهای الکترونی استفاده گردید.

یافته‌های حاصل از این تحقیق نشان می‌دهد که سلول‌های اپی‌تیالی غدد در گروه‌های مورد مطالعه و کنترل، جمعیتی یکنواخت تشکیل داده و در اکثر سلول‌ها، mRNA سیستم کانال‌های هسته‌ای برای تسهیل انتقال تازه سنتز شده از هسته به سیتوپلاسم، میتوکندری‌های غول‌پیکر، جهت تأمین انرژی لازم برای لانه‌گزینی جنین و در بیش از ۱۰٪ سلول‌ها، گلیکوژن وجود دارد. از طرف دیگر، نتایج کمی نیز بین اجزاء سلوی گروه‌های مورد مطالعه و کنترل اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. بنابراین یافته‌های فوق بیانگر این مطلب است که به طور کلی داروهای محرک تخمک‌گذاری HMG, HCG

طور طبیعی از ترشحات غدد کاسته می‌شود تا جنین بتواند با آندومتر مواجه شود. از طرف دیگر در این دوران بیان اینتگرین‌ها افزایش می‌یابد که این خود باعث چسبندگی^۲ جنین می‌شود. به نظر می‌رسد زمان مناسب برای انتقال جنین به رحم در همین زمان باشد (LH+7). از آنجائی که انتقال جنین در روش IVF، ۴۸ ساعت بعد از باروری اووسیت در محیط کشت صورت می‌گیرد در این زمان طبق این تحقیق هنوز آندومتر درحال ترشح مواد کلیکوژنی می‌باشد. لذا این ترشحات سبب عدم ایوزسیون جنینی و دیواره آندومتر شده و سبب کاهش میزان لانه‌گزینی می‌شود. برای دستیابی به انتقال جنین در روز LH+7، بهتر است که جنین‌ها تا روز LH+6 در شرایط آزمایشگاهی^۳ نگهداری شده و سپس در مرحله بلاستوسیست به رحم منتقل گردند.

نتایج حاصل از تحقیقات مربوط به تحریک‌های بلند مدت تخدمان نشان می‌دهد که تحریک با داروهای محرک تخمک‌گذاری به مدت طولانی عوارضی مانند بروز تومورهای تخدمان و رحم و پستان، سندروم تحریک بیش از حد (OHSS)^۴ را در پی دارد (۲۱-۲۲). از طرف دیگر تحریک‌های طولانی به دلایل موزائیسم، افزایش هورمون‌ها در گردش و ناهمانگی تکاملی آندومتر منجر به عدم لانه‌گزینی جنین می‌گردد. برای کاهش این عوارض در بعضی مراکز ناباروری، پروتکل‌های درمانی IVF با سیکل‌های طبیعی^۵ اجرا می‌شود به طوری که بیماران در این نوع پروتکل بدون مصرف داروهای محرک تخمک‌گذاری، به طور بلندمدت تحت درمان ناباروری قرار می‌گیرند.

این نوع درمان برای زنان ناباروری که انسداد لوله رحم داشته و لی ضایعه پاتولوژیک در رحم ندارند معمول بوده و از نظر هزینه‌های درمانی نیازی به استفاده از

روز 4 LH+4 بر آندومتر زنان ناباروری که در پروتکل درمانی IVF قرار گرفته بودند را با میکروسکوپ نوری مطالعه کرد. با روش‌های مورفومتریک تعداد سلول‌های غددی و تعداد واکوئل‌های زیرهسته‌ای و فوق هسته‌ای را بررسی نموده و تغییری در تکامل غدد چه از نظر کیفی و چه از نظر کمی مشاهده نکرد (۵). ولی در مواردی که از کلومیفن سیترات HMG و HCG برای تحریک استفاده شده بود یک پیشرفتی بودن تکامل آندومتر را مشاهده کرده است (۱۵). همچنانکه Rogers نیز در سال ۱۹۹۱ حجم غدد و ضخامت آندومتر را در افرادی که داروهای GnRH، HMG، HCG دریافت کرده بودند در اوایل فازلوتلایل بررسی نمود و اختلالی در این پارامتر مشاهده نکرد، ولی در بیمارانی که کلومیفن سیترات به عنوان داروی محرک تخمک‌گذاری استفاده کرده بودند، کاهش در حجم غدد و ضخامت آندومتر وجود داشت (۱۶-۱۷). به نظر می‌رسد که در پروتکل‌های درمانی با کلومیفن سیترات، آگونیستهای GnRH وجود نداشته، در نتیجه آنومالی‌های غدد و آندومتر پدید می‌آید. مؤید این مطلب، مطالعات مقایسه‌ای است که توسط Li و Warren در سال ۱۹۹۳ انجام شده و نشان می‌دهد که آنومالی‌های غدد زمانی که درمان همراه با GnRH باشد، کمتر از داروهای دیگر است (۱۸).

سلول‌های غدهای آندومتر در روز 4 LH+4 حاوی واکوئل‌های گلیکوژن بوده و ذخایر گلیکوژنی سلول‌ها در این روز به حداقل خود می‌رسد، از روز 5 LH+5 این ذخایر به تدریج شروع به ترشح به خارج از سلول می‌کنند به طوری که در روز 7 LH+7 سلول‌ها از گلیکوژن تخليه می‌شوند. در افراد بارور طبیعی حداقل پذیرندگی آندومتر بین روزهای 7 LH+7 تا 10 LH+10 است، در این زمان ترشحات غدد کاهش یافته است (۱۹-۲۰). اگر ترشحات در این دوره زیاد باشد، مانع از اپوزیسیون^۶ جنین می‌شود، به همین جهت در این زمان به

2- Adhesion

3- *In Vitro*

4- Ovarian Hyper Stimulation Syndrome

5- Natural cycle

1- Apposition

مورد مطالعه در این پژوهش، مشابه افراد طبیعی بوده است و در افراد طبیعی، جنین در روز LH+7 در آندومتر رحم لانه‌گزینی می‌کند به نظر می‌رسد که زمان مناسب برای انتقال جنین در روش IVF روز LH+7 باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز بدلیل تأمین اعتبار و پرسنل مرکز درمان ناباروری دکتر مجیدی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تبریز بخصوص سرکار خانم پرسیما مسلمی نسب و وحیده شهنازی بدلیل همکاری صمیمانه در اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌گردد.

داروهای گرانقیمت محرک تخمک‌گذاری نبوده و مقرر به صرفه می‌باشد. در این روش وقوع بارداری چندقلویی نیز ناچیز است. در این نوع درمان اندازه گیری مرتب LH و استرادیول انجام گرفته و با استفاده از سونوگرافی اندازه فولیکول ارزیابی می‌شود. وقتی اندازه آن به 18 mm رسید و LH سرم صبحگاهی کمتر از 15 IU/L بود، با تجویز 10000 IU ، از هورمون HCG تخمک‌گذاری القاء می‌شود.

به طور خلاصه با توجه به دستاوردهای این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که داروهای محرک تخمک‌گذاری GnRHa، HMG، HCG در کوتاه مدت با آنومالی‌های تکاملی غدد آندومتر در اوایل فاز لوتنال (LH+4) همراه نمی‌باشد و با توجه به اینکه تکامل غدد آندومتر در افراد

References

- 1- Keye W., Chang R., Rebar R., et al. Infertility evaluation and treatment. W.B. Saunders company, Philadelphia. 1995: 115-26.
- 2- Landgren B., Johannisson E. A new method to study the process of implantation of a human blastocystis *in vitro*. Fertil Steril. 1996; 65(5): 1967-70.
- 3- Can A., Tekebioglu M. Biberoglu K. Structure of premenstrual endometrium in HMG/ HCG induced an ovulatory women. Eur J Obs Gyn Reprod Biol. 1991; 42(2): 119-24.
- 4- Csemiczky G., Wramstly H., Johannisson E., et al. Importance of endometrial quality in women with tubal infertility during a natural menstrual cycle for the outcome of IVF treatment. J Assist Reprod Genet. 1998; 15(2): 55-61.
- 5- Bourgain C., Smitz J., Camus M. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of GnRH/HMG stimulated cycles. Hum Reprod. 1994; 9(1): 32-40.
- 6- Garcia J. E., Acosta A., Hsiu J., et al. Advanced endometrial maturation after ovulation with HMG/HCG for *in vitro* Fertilization. Fertil Steril. 1984; 41(1): 31-5.
- ovulation induction. Bailliere's Clin Obs Gyn. 1993; 7(2): 389-419.
- 7- Ben Ami M., Geslevich Y., Matilsky M., et al. Exogenous estrogen therapy concurrent with clomiphene citrate lack of effect on serum sex hormone levels and endometrial thickness. Obs Gyn. 1994; 37(3): 180-2.
- 8- Ghaffari M. Morphology of human endometrial epithelial cells *in vitro* and its application for human implantation. J Shahid Sadoughi University Med Sci Health. 2000; 8(3).
- 9- Li T., Rogers A., Dockery P., et al. A new method of histologic dating of human endometrium in the luteal phase. Fertil Steril. 1988; 50(1): 52-60.
- 10- Sarani S., Ghaffari Novin M., Warren M., et al. Morphological evidence for the "implantation window" in human luminal endometrium. Hum Reprod. 1999; 14(12): 3101-6.
- 11- Dockery P., Rogers A. The effect of steroids on the fine structure of the endometrium. Bailliere's Clin Obs Gyn. 1989; 3(2): 227-47.
- 12- Borell U., Nilsson O., Westman A. The cyclic changes occurring in the epithelium lining the endometrial glands. Acta Obs Gyn Scandinav. 1959; 38: 364-76.
- 13- Bergh P., Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the

- timing of implantation. *Fertil Steril.* 1992; 58(3): 537-42.
- 14- Nikas G., Develioglu O., Toner J., et al. Endometrial pinopodes indicates a shift in the window of receptivity in *IVF* cycles. *Hum Reprod.* 1999; 14(3): 787-92.
- 15- Macrow P., Li T., Seif M., et al. Endometrial structures after super ovulation: a prospective controlled study. *Fertil Steril.* 1994; 61(4): 696-9.
- 16- Rogers P. A., Ploson D., Murphy C. R., et al. Correlation of endometrial histology, morphometry and ultrasound appearance after different stimulation protocols for *IVF*. *Fertil Steril.* 1991; 55(3): 583-7.
- 17- Bonhoff A., Naether O., Johannisson E. Effects of clomiphene citrate stimulation on endometrial structure in infertile women. *Hum Reprod.* 1996; 11(4): 844-9.
- 18- Li T., Warren M. Ovulation induction for luteal phase defect and luteal phase defect after

- 19- Dockery P., Pritchard K., Taylor A., et al. The fine structure of the human endometrial glandular epithelium in cases of unexplained infertility: a morphometric study. *Hum Reprod.* 1993; 8(5): 667-73.
- 20- Dockery P., Pritchard K., Warren M., et al. Changes in nuclear morphology in the human endometrial glandular epithelium in women with unexplained infertility. *Hum Reprod.* 1996; 11(10): 2251-6.
- 21- Shoham Z., Howles C., Jacobs H. Female infertility therapy current practice. Martin Dunitz Ltd. London. 1999; 3-11, 75-90, 126-33, 215-6, 325-37, 393-407.
- 22- Miannay E., Boutemy J., Leroy Billiard M., et al. The possible endometrial risk of ovarian stimulation. *J Obs Gyn Biol Reprod Paris.* 1994; 23(1): 35-8.