Archive of SID

The Journal of Qazvin Univ. of Med. Sci.
Vol. 11, No. 1, Spring 2007

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
سال یازدهم، شماره ۱ (پی‌درپی ٤٢)، بهار ١٣٨٦

بررسی تغییرات فراساختاری غشای پایه اپی تلیوم لومینال رحم موش به دنبال استفاده از داروهای محرک تخمک گذاری

دکتر فرزاد رجایی* دکتر پرویز بزی**

The ultrastructural effects of superovulatory drugs on mouse endometrial basement membrane

F Rajaei❖ P Bazzy

دریافت : ۸۴/۹/۳۰ پذیرش : ۸۵/۸/۷

✸Abstract

Background: The endometrial basement membrane has a major role in implantation of embryo. Studies have recently shown that the rate of successful implantation in stimulatory cycles is less than in normal cycles due to detrimental effect of superovulatory drugs on endometrium.

Objective: to investigate the effects of stimulatory drugs on ultrastructures of mouse endometrial basement membrane.

Methods: The endometrial samples were obtained from 30 naturally pregnant mice (control group) and 30 superovulated mice (experimental group) at the time of implantation (120 h after hCG injection). Induced with PMSG (10 IU) and hCG (10 IU) The specimens were processed for electron microscopic studies. Qualitative (based on electron density) and quantitative (thickness of basement membrane) studies were performed on micrographs. The data were analyzed using Mann-Whitney statistical test.

Findings: The qualitative observation of the case group revealed a well developed RER, increased number of mitochondria and high electron density of basement membrane. The quantitative data demonstrated that the thickness of basement membrane and lamina densa were significantly increased in the case group compared with control group (0.283±0.0777, 0.158±0.00827 vs. 0.239±0.0082, 0.155±0.0111, $P<0.05$).

Conclusion: It can be concluded that superovulation drugs may lead to low implantation rate by changing the endometrial basement membrane.

Keywords: Super Ovulation, Basement Membrane, Uterus, Endometer

✸ چکیده

زمینه : غشای پایه آندومتر رحم نقش مهم و اساسی در لانه‌گزینی جنین دارد. مطالعه ها نشان داده اند که میزان لانه‌گزینی در سیکل‌های تحریکی نسبت به سیکل‌های طبیعی به دلیل اثرات سوء داروهای به‌کار گرفته شده بر روی بافت آندومتر کمتر است.

هدف : مطالعه به‌منظور تعیین تغییرات فراساختاری غشای پایه آندومتر رحم موش به دنبال استفاده از داروهای محرک تخمک گذاری انجام شد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه تجربی در سال۱۳۸۴ در بوشهر و قزوین انجام شد. نمونه‌های بافتی از آندومتر ۳۰ موش حامله با سیکل طبیعی (گروه شاهد) و ۳۰ موش حامله با سیکل تحریکی (گروه تجربی) در زمان لانه‌گزینی (۱۲۰ ساعت پس از تزریق hCG) تهیه شد. تحریک تخمک گذاری با تزریق PMSG (۱۰ واحد) و hCG (۱۰ واحد) انجام شد. نمونه‌ها برای بررسی با میکروسکوپ الکترونی آماده شدند و مطالعه کیفی (از جهت کدورت الکترونی) و کمی (افزایش ضخامت غشای پایه) بر روی میکروگراف‌ها انجام گرفت. داده‌ها با آزمون آماری من ویتنی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها : مطالعه کیفی، توسعه قابل ملاحظه RER، افزایش تعداد میتوکندری‌ها و افزایش کدورت الکترونی غشای پایه را در گروه تجربی نشان داد. مطالعه کمی نیز افزایش ضخامت کلی غشای پایه و ضخامت ناحیه تیره را در گروه تجربی (۰/۰۷۷۷ ± ۰/۲۸۳ و ۰/۰۰۸۲۷±۰/۱۵۸) در مقایسه با گروه شاهد (۰/۰۰۸۲±۰/۲۳۹ و ۰/۰۱۱۱±۰/۱۵۵) نشان داد که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری : با توجه به یافته‌ها ممکن است داروهای محرک تخمک گذاری با تغییر در ساختمان غشای پایه آندومتر، سبب کاهش لانه‌گزینی شوند.

کلید واژه ها : تحریک تخمک گذاری، غشای پایه، رحم، آندومتر

* استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی قزوین ** استادیار گروه علوم تشریح دانشگاه علوم پزشکی بوشهر
آدرس مکاتبه : دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح، تلفن: ۴-۳۳۳۶۰۰۱-۰۲۸۱
❖Email: frajaei@ qums.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

*** مقدمه :**

در حال حاضر علی رغم گسترش و پیشرفت دانش پزشکی، نازایی و ناباروری یک معضل مهم است و حدود ۲۰ درصد از زوجین از مشکل نازایی رنج می‌برند.[۱] غشای پایه، لایه نازکی بین بافت پوششی و بافت همبند زیرین است که علاوه بر نقش ساختمانی در تصفیه مواد (بافت‌های ریه و کلیه)، در تعیین قطبیت، القای مهاجرت، متابولیسم و سازمان‌دهی پروتئین‌های غشای سلولی، به عنوان مسیرهای اختصاصی مهاجرت عمل می‌کند.[۲] در ضمن غشای پایه در اعمال متقابل بین آندومتر و لایه تروفوبلاست جنین نقش بسیار مهمی ایفا می‌کند.[۳] در دید میکروسکوپ الکترونی غشای پایه از دو لایه تشکیل شده است. یک لایه شفاف (lucida lamina) که بلافاصله در مجاورت غشای پلاسمایی قاعده‌ای سلول‌هایی که روی غشای پایه قرار می‌گیرند، دیده می‌شود و لایه متراکم (lamina densa) که زیر لایه شفاف قرار می‌گیرد. در بعضی موارد لایه سومی به‌نام لایه مشبک دیده می‌شود که غشای پایه را به بافت همبندی زیرین متصل می‌کند.[۴] غشای پایه به‌طور عمده توسط سلول‌هایی که روی آن قرار می‌گیرند ساخته می‌شود. مطالعه‌های ایمونوهیستوشیمی نشان داده‌اند که غشای پایه حاوی کلاژن IV با ملکول‌های پروتئوگلیکان و گلیکوپروتئین و تناسین (در بافت‌های جنینی و رحمی) همراه است.[۵] مطالعه‌های ملکولی پیشنهاد کرده‌اند که یکپارچگی آندومتر به اعمال متقابل سلول به سلول و سلول به ماتریکس خارج سلولی بستگی دارد.[۶] این ملکول‌ها در سازمان‌دهی ساختمان استرومای آندومتر به هنگام لانه‌گزینی و در طول سیکل ماهانه نقش مهمی دارند.[۷]

یکی از مسائل مهم در زمینه باروری، لانه‌گزینی موفق است.[۸] لانه‌گزینی یک روند بسیار پیچیده و موزون است که به عملکرد متقابل جنین (بلاستوسیست) و رحم نیاز دارد.[۹] از یک سو رحم با توجه به تغییرات فراساختمانی طبیعی در بافت‌های پوششی (اپی تلیوم لومینال)، غدد، استروما و رگ‌های خونی، خود را برای پذیرش بلاستوسیست آماده می‌کند[۱۰و۱۱] و از سوی دیگر جنین باید قادر به واکنش با آندومتری که مولکول های مناسب اتصال را تولید می‌کند باشد.[۱۲] تغییرات مورفولوژیکی که به لانه‌گزینی موفق منجر می‌شود، تحت تأثیر هورمون‌های مترشحه از تخمدان است که روی آندومتر اعمال می‌کنند.[۱۳] به‌نظر می‌رسد حوادث سلولی و مولکولی که به پذیرش رحم منجر می‌شود، به غلظت مناسبی از هورمون‌های تخمدانی نیاز دارد. مطالعه‌ها نشان داده است که تکامل ترشحی آندومتر در لحظه لانه‌گزینی فقط تحت تأثیر پروژسترون و بدون نیاز به استروژن است.[۱۴] مقدار بیش از حد استروژن بر پذیرش رحمی اثرات سوء دارد و به‌همین علت در سیکل‌های تحریکی که از داروهای تحریک کننده تخمدانی استفاده می‌شود، غلظت بیش از حد استرادیول از عوامل مهم نقص در لانه‌گزینی است.[۱۵] امروزه به‌طور معمول در مراکز ناباروری به‌منظور به‌دست آوردن تعداد بیشتری تخمک از داروهای محرک تخمک‌گذاری استفاده می‌شود. به‌نظر می‌رسد که داروهای فوق با برهم زدن نظم اندوکرینی تخمدانی باعث بروز عدم هماهنگی در عملکرد متقابل رحمی- جنینی و تغییراتی در پذیرش، نفوذ و تهاجم بلاستوسیست می‌شوند.[۱۶] اثرات داروهای محرک تخمک‌گذاری بیشتر با میکروسکوپ نوری مطالعه شده‌اند. غشای پایه نقش بسیار مهمی در حرکت، تمایز، تهاجم، مهاجرت و تغذیه بافت‌های اپی‌تلیال دارد و تاکنون تغییرات فراساختمانی آن کمتر مورد توجه قرار گرفته است.[۱۷] با توجه به این‌که عوامل مختلفی بر روی عملکرد اساسی آندومتر (پذیرندگی آن) تأثیر می‌گذارند و یکی از مهم‌ترین عوامل، مداخله دارویی متعاقب استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری در سیکل‌های تحریکی می‌باشد.[۱۸و۱۹و۲۰] لذا به‌نظر می‌رسد این داروها اثرات سوئی بر سلول‌های اپی‌تلیال لومینال از جمله غشای پایه داشته باشند. مطالعه حاضر به تعیین تغییرات احتمالی غشای پایه و اجزای آن می‌پردازد.

www.SID.ir

Archive of SID

*** مـواد و روش ها :**

ایـن مطالعـه تجربـی در سـال ۱۳۸۴ در بوشـهر و قزوین انجام شد. ابتدا ۶۰ سـر مـوش سـوری مـاده از نژاد Swiss Albino که سن آنها ۶ تـا ۸ هفتـه بـود، انتخاب و به دو گروه شاهد و تجربی (هر کدام شـامل ۳۰ سر موش) تقسیم شدند. موش‌ها به‌مدت یک هفته در حیوان‌خانه در درجه حرارت ۲۵ درجه سانتی‌گـراد و در۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشـنایی نگـه‌داری شدند. به هر یک از موش‌های گروه تجربی بـه‌منظـور تحریـک تخمـک گـذاری، مقـدار۱۰ واحـد (Pregnant Mare Serum Gonadotropine) PMSG به‌طریق داخل صفاقی تزریـق شـد و حـدود ۴۸ ساعت بعد ۱۰ واحد هورمون گنادوتروپین انسانی(hCG) به‌طریق داخل صفاقی تزریق شد. موش‌های گروه شاهد که سیکل قاعدگی طبیعی داشتند، به‌مقدار ۰/۱ میلی‌لیتـر سالین نرمال دریافت نمودند. مـوش‌هـای مـاده از گـروه شاهد و تجربی در مجاورت موش‌های نر بـه‌مـدت یـک شب به‌منظور جفت‌گیری قرار داده شدند. صـبح روز بعـد تشکیل پلاک واژنی بررسی گردید و موش‌هـای پـلاک مثبت به‌عنوان مـوش‌هـای حاملـه تلقـی شـده و در روز چهارم (حدود ۱۲۰ سـاعت پـس از تزریـق hCG یعنـی زمان لانه‌گزینی)، موش‌های حاملـه بـه روش جابجـایی مهره‌های گردنی بی‌هوش شدند. پس از باز کردن شکم، نمونه‌های آندومتر از رحم موش‌هـا برداشـته شـد. بـرای مطالعه با میکروسکوپ الکترونی نمونه‌های بافتی از رحم هر دو گروه بـه دقـت بـا محلـول فـسفات بـافر سـدیم (PH=۷/۴)شستشو و سپس به‌مـدت ۵ تـا ۶ سـاعت در دمای ۴ درجه سانتی‌گـراد بـا محلـول گلوتارآلدئیـد ۲/۵ درصد تثبیت شدند. پـس از ثبـوت، سـایر مراحـل آمـاده سازی نظیر آبگیری، آغـشتگی بـا رزیـن، قالـب گیـری، اصلاح قالب‌ها، مقطع گیـری نـازک و نیمـه نـازک و در نهایت رنگ آمیزی در دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز انجام شد. مقاطع توسط میکروسکوپ الکترونی فیلیـپس عکس‌برداری و سپس فتومیکروگراف‌هـا اسـکن شـدند. اسـکن فتـومیکروگراف‌هـا توسـط نـرم افـزار فتوشـاپ مورفومتری شدند. اندازه ضـخامت کلـی غـشای پایـه و همچنین اندازه ضـخامت بخـش تیـره و بخـش روشـن غشای پایه در هر گروه توسط ابزار اندازه‌گیری کننده نرم افزار فوق، انـدازه‌گیـری شـد و نـسبت ایـن دو جـزء بـه ضخامت کلی غشای پایه ارزیابی شد. پـس از بـه‌دسـت آوردن نتایج مورفومتریـک فتـومیکروگراف‌هـا، میـانگین اندازه ضخامت کلی غشای پایه، ناحیه تیره، ناحیه روشن و نسبت این نواحی به ضخامت کل غشای پایه بررسی و محاسبه شد. میانگین اندازه‌هـا در گـروه‌هـای تجربـی و شاهد با استفاده از آزمـون آمـاری مـن ویتنـی تجزیـه و تحلیل شـد. تفـاوت‌هـای در سـطح ۰/۰۵ و کمتـر از آن معنی داری تلقی شدند.

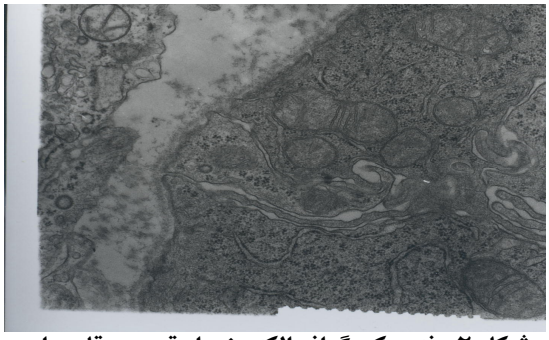
*** یافته‌ها :**

در بررسی قسمت‌هایی از اپـی‌تلیـوم لومینـال آنـدومتر گروه شاهد با درشت نمایی پایین، تعـداد میتوکنـدری‌هـا کم و به‌طور عمده کوچک بودند و هـسته نـسبتاً حـاوی مناطق هتروکروماتینی بود که حاکی از فعالیت نسبی کم این سلول‌ها در گروه شاهد است. در حـالی‌کـه در گـروه تجربـی هـسته‌هـا کـاملاً یوکرومـاتین و حـاوی میتوکندری‌های بـزرگ و فـراوان و RER گـسترده بـود (شکل‌های ۱ و ۲). اندازه کلی ضـخامت غـشای پایـه و اندازه قسمت تیره و قسمت روشن غشای پایه در جـدول شماره ۱ خلاصه شده‌اند. همان‌گونه که ملاحظه می‌شود میزان ضخامت غشای پایه در گـروه تجربـی نـسبت بـه گـروه شـاهد تفـاوت معنـی‌داری داشـت ($P< ۰/۰۵$)کـه نشان‌دهنده فعالیت بیش‌تر این سلول‌ها نسبت بـه گـروه شاهد است. اندازه ضـخامت قـسمت تیـره کـه از لحـاظ ویژگی‌های بافتی مطابق با رشته های کـلاژن نـوع IV است، افزایش معنی داری را در گروه تجربـی نـسبت بـه گروه شاهد نشان داد ($P<۰/۰۵$). ناحیـه روشـن در گـروه تجربی نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی داری را نـشان نداد (جدول شماره۱).

www.SID.ir

Archive of SID

شکل ۱ - فتومیکروگراف الکترونی از قسمت قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیوم لومینال آندومتر در گروه شاهد



شکل ۲- فتومیکروگراف الکترونی از قسمت قاعده‌ای سلول‌های اپی‌تلیوم لومینال آندومتر در گروه تجربی

جدول ۱ - میانگین اندازه ضخامت اجزای غشای پایه در گروه‌های شاهد و تجربی

متغیر / گروه‌ها	ضخامت کلی غشای پایه	ضخامت ناحیه تیره	ضخامت ناحیه روشن
شاهد	۰/۲۳۹±۰/۰۰۸۲	۰/۱۵۵±۰/۰۱۱۱۱	۰/۰۸۱۴۷±۰/۰۰۹۲۱۵
تجربی	۰/۲۸۳±۰/۰۷۷۷۶	۰/۱۵۸±۰/۰۰۸۲۷۰	۰/۱۲۰±۰/۰۰۵۴۲۰
سطح معنی داری	P<۰/۰۵	P<۰/۰۵	غیر معنی دار

* بحـــث و نتیجه‌گیری:

مطالعـه و تحقیـق در زمینـه تغییـرات بافـت آنـدومتر به‌دنبال مصرف داروهای محرک تخمـک‌گـذاری کـم و نـادر بـوده اسـت. بعـضی از محققـین بـا بـه‌کـارگیری روش‌های نوین نظیر مطالعه‌های مورفومتریک آندومتر و روز شمار دقیـق (dating) آنـدومتر بـر اسـاس افـزایش ناگهانی LH (LH Surge) ، گام‌های بلنـدی در زمینـه تغییرات روزشمار آندومتر برداشته‌اند.[۲۱] در مطالعه‌ای که سارانی و همکاران انجام داده‌اند، تغییـرات فراسـاختمانی آندومتر زنان نابارور در مقایسه با زنـان بـارور در مرحلـه میانی لوتئال (LH^{+6}) یعنی زمانی که معروف بـه پنجـره لانه‌گزینی (Implantation Window) اسـت، پـس از دریافـــت داروهـــای محـــرک تخمـــک‌گـــذاری (GnRH/HMG/HCG)مورد مطالعه قرار گرفته اسـت. محققین فوق گزارش کردند که در سلول‌های اپـی‌تلیـال آندومتر در گروه تجربـی عـلاوه بـر یوکروماتین بـودن هسته، ازدیاد اتصالات انسدادی، میتوکندری‌های بزرگ و واکوئـول‌هـای درشـت و فـراوان گلیکـوژن دیـده می‌شـود.[۲۲] در بررسـی حاضـر مـشابه مطالعـات قبلـی، افـزایش فعالیـت ترشـحی سـلول‌هـا، افـزایش تعـداد و انـدازه میتوکنـدری‌هـا و گـسترش RER تحـت تـأثیر داروهـا دیـده شـدند کـه همگـی نـشان‌دهنـده فعالیـت بـالای ایـن سـلول‌هـا هـستند. از جملـه ویژگـی‌هـای ریخـت‌شناسـی، وجـود میتوکنـدری‌هـای بـزرگ در سلول‌های لومینـال گـروه تجربـی در مقایـسه بـا گـروه شاهد است کـه بـه‌نظـر مـی‌رسـد قبـل از لانـه‌گزینـی جنـین، انـرژی مـورد نیـاز سـلول‌هـا توسـط ایـن نـوع میتوکنـدری تـأمین مـی‌شـود. محققـین معتقدنـد کـه

www.SID.ir

Archive of SID

ایـــن میتوکنـــدری‌هـــا ممکـــن اســـت از الحـــاق میتوکنـدری‌هـای کوچـک پدیـد آمـده باشـند.[۲۳] ایـن میتوکنـدری‌هـا دارای کریـستال‌هـای داخلـی بـه‌هـم پیچیده هستند کـه نـشان‌دهنـدهٔ سـنتز استروئیدهاسـت و معمولاً بـا شـبکه آندوپلاسـمیک نیمـه خـشن همـراه است که این امر مربـوط بـه سـنتز گلیکـوپروتئین‌هـای اسـتروئیدی اسـت.[۲۴] بررسـی حاضـر نـشان داد کـه ترشـحات گلیکـوژنی سـلول‌هـای غـده‌ای آنـدومتر در سـلول‌هـای اپـی‌تلیـالی در گـروه شـاهد در اثنـای لانـه‌گزینـی کـاهش یافتـه اسـت تـا جنـین بتوانـد بـا آندومتر مواجـه شـود. زیـرا اگـر ترشـحات در ایـن دوره زیاد باشـد، مـانع از قرارگیـری صـحیح جنـین و اتـصال آن بـه آنـدومتر مـی‌شـود. در مطالعـه حاضـر میـزان ضـخامت کـل غـشای پایـه و ضـخامت قـسمت تیـره که از لحاظ ویژگـی‌هـای بـافتی بـا رشـته‌هـای کـلاژن نـوع IV مطابقـت دارد، تفـاوت معنـی‌داری را در گـروه تجربی نـسبت بـه گـروه شـاهد نـشان داد، درحـالی‌کـه ناحیه روشن در گـروه تجربـی نـسبت بـه گـروه شـاهد تفـاوت معنـی‌داری را نـشان نـداد. از آنجـا کـه غـشای پایه بـا تمـاس بـین سـلول‌هـای اپـی‌تلیـال و مزانـشیم زیـرین آنـدومتر باعـث بیـان ملکـول‌هـای اتـصالی (اینتگرین‌ها) می‌شـود، هـر گونـه تغییـر در آن منجـر بـه تغییر ملکول‌های اتـصالی مـی‌شـود کـه مـی‌توانـد مـانع از اتـصال جنـین بـه آنـدومتر شـود. همچنـین افـزایش ضـخامت غـشای پایـه، مـانع از نفـوذ بلاستوسیـست مـی‌شـود کـه بایـد توسـط سـلول‌هـای تروفوبلاسـت در اثنای لانـه‌گزینـی پـاره شـود.[۱۶] بـدین ترتیـب افـزایش ضخامت کل غشای پایـه، مـی‌توانـد منجـر بـه اخـتلال در پذیرفتن و نفوذ بلاستوسیست شود.

نتایج ایـن بررسـی نـشان داد کـه داروهـای محـرک تخمک گذاری، فعالیت ترشحی سلول‌های اپـی‌تلیـال از جملـه تولیـد و ترشـح اجـزای غـشای پایـه نظیـر ماکروملکول‌ها و رشته‌های کلاژن را در اثنای لانه‌گزینی افزایش می‌دهد که ممکن است به اختلال در پذیرفتن و نفوذ بلاستوسیست به‌علـت ضـخیم شـدن غـشای پایـه منجر شود.

*** سپاسگزاری :**

از شـورای پژوهـشی دانـشگاه علـوم‌پزشـکی بوشـهر در تأمین هزینـه ایـن طـرح تحقیقـاتی و از آقـای دکتـر منـصوری بـه جهـت همکـاری در تهیـه مقـاطع و میکروگراف‌هـا و از خـانم مـشاطان بـه جهـت ویـرایش مقاله تقدیر و تشکر می‌شود.

*** مراجع :**

1. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstet Gynecol 2004 Jan; 103(1): 51-6

2. Palmer JA, Lau TM, Hickey M, Simbah M, Rogers PA. Immunohistochemical study of endometrial microvascular basement membrane components in women using Norplant. Hum Reprod 1996 Oct; 11(10): 2142-50

3. Wang J, Armant D R. Integrin-mediated adhesion and signaling during blastocyst implantation. Cell Tissue Res 2002; 172(3): 190-201

4. Gartner J, Lesile H. Text Book of histology. 2 nd ed. Philadelphia: W.B. Sanders Co; 2001. 461-86

5. Chiquet-Ehrismann R. Tenascin and other adhesion-modulating proteins in cancer. Semin Cancer Biol 1993 Oct; 4(5): 301-10

6. Tabibzadeh S. The signals and molecular pathways involved in human menstruation, a unique process of tissue destruction and remodelling. Mol Reprod 1996 Feb; 2(2): 77-92

7. Aplin J D. Molecular and Cellular Aspects of Peri-implantation Processes, Boston, Massachusetts. Placenta 1995 Jan; 16(1): 109-11

8. Miller JF, Williamson E, Glue J, Gordon YB, Grudzinskas JG, Sykes A. Fetal loss

www.SID.ir

Archive of SID

after implantation, A prospective study. Lancet 1980 Sep 13; 2(8194): 554-6
9. Cross J C, Werb Z, Fisher S J. Implantation and the placenta: key pieces of the development puzzle. Science 1994 Dec 2; 266 (5190): 1508-18
10. Enders A C, Schlafke S. Cytological aspects of trophoblast-uterine interaction in early implantation. Am J Anat. 1969 May; 125(1): 1-29
11. Bergh PA, Navot D. The impact of embryonic development and endometrial maturity on the timing f implantation. Fertil Steril 1992 Sep; 58(3): 537-42
12. Arici A, Engin O, Attar E, Olive DL. Modulation of leukemia inhibitory factor gene expression and protein biosynthesis in human endometrium. J Clin Endocrinol Metab 1995 Jun; 80(6): 1908-15
13. Ziegler D. Hormonal control of endometrial receptivity. Hum Reprod 1995 Jan; 10(1): 4-7
14. de Ziegler D, Bergeron C, Cornel C, Medalie DA, Massai MR, Milgrom E, et al. Effects of luteal estradiol on the secretory transformation of human endometrium and plasma gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1992 Feb; 74(2): 322-31
15. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. Ann Acad Sci Fenn[A] 2001 Sep; 943: 55-63
16. Dockery P, Khalid J, Sarani S A, Bulut H E, Warren M A, Li T C, Cooke I D. Changes in basement membrane thickness in the human endometrium during the luteal phase of the menstrual cycle. Hum Reprod Update 1998 Sep-Oct; 4(5): 486-95
17. Sharkey A M, Smith S K. The endometrium as a cause of implantation failure. Obstet Gynaecol 2003 Apr; 17(2): 289-307
18. Smitz J, Devroey P, Camus M, Dechacht, Staessen C, et al. The luteal phase and early pregnancy after combined GnRH-agonist/HMG treatment for superovulation in IVF or GIFT. Hum Reprod 1988 Jul; 3(5): 585-90
19. Macrow P J, Li T C, Seif M W, Buckley C H, Elstein M. Endometrial structure after superovulation: a prospective controlled study. Fertil Steril 1994 Apr; 61(4): 696-9
20. Nikolettos N, Asimakopoulos B, Vakalopoulos I, Simopoulou M. Endometrial fluid accumulation during controlled ovarian stimulation for ICSI treatment. A report of three cases. Obstet Gynecol 2002; 29(4): 290-2
21. Bloom W, Fawcett D W. A Textbook of histology. 12th ed. New york: chapmann & hall; 1994. 818-45
22. Sarani S A, Ghaffari-Novin M, Warren M A, Dockery P, Cooke I D. Morphological evidence for the implantation window' in human luminal endometrium. Hum Reprod 1999 Dec; 14(12):3101-6
23. Dockery P, Rogers A. The effect of steroid on the fine structure of endometrium. Bailliere Clini Obstet Gynecol. 1989; (2): 227-47
24. Png F Y, Morphy C. The plasma membrane transformation does not last: microvilli return to priod of uterine receptivity. Eur J Morphol 1997; (35): 19- 24

www.SID.ir