مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
سال یازدهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۲، ص ۹۰

تغییرات مورفولوژیک آندومتر رحم پس از تحریک تخمک گذاری موش در زمان لانه گزینی

ماندانا بیگی بروجنی [۱]، دکتر مژده صالح نیا [۲]، دکتر تقی الطریحی [۳]

چکیده

مقدمه: هدف از این مطالعه، بررسی مورفولوژی و اولترا استراکچر آندومتر رحم موش بعد از تحریک تخمک گذاری تخمدان با استفاده از HMG و HCG در زمان لانه گزینی در مقایسه با گروه کنترل بود.

روش بررسی: در این تحقیق از موشهای نژاد NMRI با گروه سنی ۱۰-۶ هفته استفاده و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد ۴/۵ روز بعد از لقاح وگروه تجربی ۴/۵ روز بعد از تحریک تخمک‌گذاری نمونه‌برداری شدند. جانوران به طریق جابجایی مهره‌های گردنی کشته شده و نمونه‌هایی از یک سوم میانی شاخ‌های رحمی آنها جهت مطالعه میکروسکوپ نوری و میکروسکوپ الکترونی برداشته و پاساژ داده شده و پس از رنگ آمیزی مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج تحقیق نشان داد که تحریک تخمک گذاری به طور نسبی باعث افزایش ارتفاع اپی‌تلیوم و تراکم سلولی ناحیه اپی‌تلیال و استروما شد. فضای بین سلولی و به عبارتی واکنش دسیدوایی به مقدار بسیار زیادی در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته بود. در گروه تحریک تخمک گذاری شده سلولهای استرومایی به حالت کشیده و پهن قابل مشاهده بودند در حالی که در گروه کنترل این سلولها هیپرتروف و چند وجهی بودند . همچنین افزایش تراکم واکوئلهای چربی در قاعده سلولهای اپی‌تلیوم سطحی و غددی به طور مشهود در گروه تحریک تخمک گذاری دیده شد.

نتیجه گیری: در مجموع به نظر می‌آمد که تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از HMG و HCG تغییراتی را درمورفولوژی و فراساختمان آندومتر به وجود آورده که می‌تواند در لانه گزینی جنین تأثیر گذار باشد و احتمالاً باعث کاهش درصد لانه گزینی شود که این امر نیاز به تحقیق بیشتری دارد.

واژه‌های کلیدی: تحریک تخمک گذاری،HMG،HCG ، آندومتر، فراساختمان، لانه گزینی

مقدمه

آماده نمودن آندومتر جهت لانه گزینی نیاز به تحریک هورمونی مناسب دارد [۱]. استروژن و پروژسترون از جمله هورمونهایی هستند که در ایجاد قابلیت پذیرش جنین توسط رحم مؤثرند.

۱ـ دانشجوی دکتری رشته علوم تشریحی
۲ـ استادیار گروه علوم تشریحی
۳ـ دانشیار گروه علوم تشریحی
دانشگاه تربیت مدرس ـ تهران

برهم خوردن تعادل این هورمون‌ها باعث عدم موفقیت در لانه‌گزینی می‌شود [۲]. هورمونهای استروئیدی تخمدان باعث تغییرات دوره‌ای در سطح لومن رحم می‌شوند و این هورمونها به طور مستقیم در آمادگی رحم برای پذیرش بلاستوسیست مؤثرند [۱]. بررسی های محققین در خصوص تغییرات فراساختمانی آندومتر رحم طی یک سیکل و یا تحت تأثیر هورمونهای تخمدانی نشان داده که تأثیر استروژن بر سلولهای آندومتر باعث افزایش میکروویلی‌های سطح سلول، تغییر در حجم سلول و افزایش گیرنده‌های پروژسترونی می‌شود [۳،۴،۵و۶]. حال آن که در پروتکل IVF در اثر تحریک تخمک گذاری، تعداد زیادی فولیکول به طور همزمان شروع به رشد می‌کنند که این امر باعث افزایش میزان استروژن تا چندین برابر حالت عادی می‌شود.

در سال ۱۹۸۹، Stein و همکارانش به بررسی اثر تحریک تخمک‌گذاری با استفاده از دو هورمون FSH و HCG بر آندومتر رحم رت پرداختند. آنها گروههای تحریک تخمک‌گذاری را

www.SID.ir

۴/۵ روز پس از تلقیح نمونه برداری کردند که نتایج در مقایسه با گروه شاهد نشان داد که تحریک تخمک گذاری باعث افزایش طول میکروویلی‌ها شده و همچنین باعث نقص در گلیکوکالیکس سطحی سلولهای اپی‌تلیال و دسیدوایی شدن سلولهای استرومایی شد. درمجموع این تغییرات مورفولوژیک در لانه گزینی جنین تأثیر گذاشت [۷].

در سال ۱۹۹۳، Kramer و همکارانش با استفاده از گنادوتروپین‌های اگزوژنوس به تحریک تخمک‌گذاری رت پرداخته و دریافتند که تحریک تخمک‌گذاری باعث تغییرات نامناسب بر روی اپی‌تلیوم و استرومای آندومتر رحم شد و به نظر می‌رسید که مجموع تغییرات مشاهده شده از اتصال و لانه گزینی جنین جلوگیری کرده است [۸].

در سال ۱۹۹۹، Valbuena و همکارانش طی تحقیقی که انجام دادند پی بردند که در یک محدوده‌ی زمانی مشخص، گیرندگی و پذیرش رحم برای جنین بالا است که در این زمان انتقال جنین موفقیت آمیز است. این تحقیق در مورد بیمارانی که لانه گزینی در آنها با وجود کیفیت بالای جنین همراه با نقص بود انجام گرفت و نشان داد که غلظت بالای استرادیول، در روزی که HCG تزریق می‌شود اثرات مضری بر گیرندگی رحم دارد. عدم استفاده از این رژیم، گیرندگی رحم را بالا می‌برد [۹].

یکی از فاکتورهای مناسب پذیرندگی رحم که اخیراً مطرح شده تغییرات مورفولوژیک سطح آندومتر است که تحت عنوان Apical Transformation معروف است [۱۰]. از مشخصه‌های این تغییرات برجستگی های قارچی شکل است که به پینوپودها معروف هستند. تحقیقات نشان داده که تحریک تخمک گذاری کنترل شده باعث ظهور زودرس پینوپودها می شود [۱۱]. در سال ۲۰۰۱، Ertzeid و همکارانش به تأثیرات تحریک تخمک گذاری بر روی رشد و لانه گزینی جنین پرداخته و دریافتند که درصد لانه گزینی جنین‌ها در گروه تحریک تخمک‌گذاری شده کمتر از گروه کنترل بود و همچنین وزن جنین‌هایی که از گروه تحریک تخمک گذاری به دست آمده بود در مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد. لذا این احتمال وجود دارد که تحریک تخمک گذاری باعث نقص در لانه گزینی شده است [۱۲].

البته گزارشاتی که Levi وهمکارانش در سال ۲۰۰۱ اعلام کردند حاکی از این است که وقتی آندومتر در طی پروتکل IVF در معرض تحریک تخمک گذاری کنترل شده قرار گیرد از لانه‌گزینی جلوگیری نمی کند و روی درصد حاملگی تأثیری ندارد [۱۳].

با توجه به مطالعات انجام شده ضرروی به نظر می رسید که تغییرات فراساختمانی آندومتر در زمان لانه گزینی در مقایسه با گروه شاهد مورد ارزیابی بیشتر قرار گیرد. بدین منظور در این تحقیق مقایسه ای بین مورفولوژی و فراساختمان آندومتر موش در زمان لانه گزینی گروه شاهد و گروه تحریک تخمک گذاری شده صورت گرفت.

روش بررسی

الف ـ نمونه‌های مورد مطالعه: در این تحقیق از موش سوری بالغ نژاد NMRI با گروه سنی ۱۰-۶ هفته استفاده شد و به دو گروه شاهد و تجربی تقسیم شدند.

گروه شاهد: موشهای ماده یک به یک به منظور جفت‌گیری در کنار موشهای نر قرار گرفتند. صبح روز بعد برای تعیین پلاک واژنی مورد معاینه قرار گرفته و پس از اطمینان از عمل جفت‌گیری تعداد۵ سردر نظر گرفته شدند و پس از ۴/۵ روز جانوران به روش جابجایی مهره‌های گردنی کشته شده و شاخ‌های رحمی آنها خارج گشتند و یک نمونه بافتی در حدود ۳ mm از ناحیه وسط شاخ رحمی به منظور مطالعه میکروسکوپ نوری و نمونه کوچکتر دیگری نیز حدود ۱ mm^3 به منظور مطالعه میکروسکوپ الکترونی انتخاب شد.

گروه تجربی: ۵ سرموش سوری ابتدا با تزریق ۷/۵ واحد بین‌المللی HMG (به صورت داخل صفاقی) و پس از گذشت ۴۸ ساعت به میزان ۷/۵ واحدHCG(به صورت داخل صفاقی) تحریک تخمک‌گذاری شدند و پس از گذشت ۴/۵ روز همانند گروه شاهد نمونه برداری و نمونه‌ها مورد مطالعه قرار گرفتند.

ب ـ مطالعه میکروسکوپ نوری

نمونه‌های بافتی با محلول بوئن به مدت ۲۴ ساعت فیکس شده و سپس مراحل آبگیری، شفاف کردن، آغشتگی و قالب‌گیری با پارافین انجام شد. سپس مقاطع به ضخامت ۵ میکرون تهیه و به روش هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شدند.

ج ـ مطالعه میکروسکوپ الکترونی

نمونه‌های جدا شده جهت مطالعه میکروسکوپ الکترونی با گلوتارآلدهید ۲/۵٪ فیکس اولیه (به مدت۱/۵ساعت) و سپس با تتراکسیداسمیوم (به مدت۱ساعت) فیکس ثانویه شدند. بعد از آبگیری با اتانول و آغشتگی با رزین

Archive of SID

www.SID.ir

تغییرات مورفولوژیک اندومتر رحم پس ازتحریک تخمک گذاری مـوش در زمـان۹۲ لانه گزینی

اپون۸۱۲ قالب‌گیری شدند. برشهای نیمه نـازک بـه ضخـامت ۵۰۰ میکـرون و برشهای نازک به ضخامت ۵۰ نانومترتهیه شـده وبـه ترتیـب بـا تولوئیدیـن بلـو، اورانیل استات و سیترات سرب رنگ‌آمیزی شدند و گروهها به طـور کیفـی بـا یکدیگر مقایسه شده و مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج

همانگونه که اشاره شد نمونـه‌های آندومـتردر گـروه شـاهد و گـروه تحریـک تخمک‌گذاری به طور کیفی مورد مطالعه قرار گرفتند.

مشاهدات میکروسکوپ نوری

الف)گروه شاهد: در رنگ آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین، اپی تلیـوم سـطحی نمای استوانه‌ای سـاده و اپی‌تلیـوم غـددی نسـبت بـه اپی‌تلیـوم سـطحی ارتفـاع کمتری داشت. ناحیه استروما کم تراکم و فضای بین سـلولی زیـاد بـود (شـکل ۱).به عبارتی واکنش دسیدوایی واضحی دیـده مـی شـد. مشـاهدات برش‌هـای نیمه نازک رنگ شده با تولوئیدین بلو نیز مشابه با نتایج حاصل از رنگ آمیزی H&E بود. هسته سلول‌های اپی‌تلیوم ، بیضی یوکروماتین همراه با یـک یـا دو هستک بود و گرانولهای سبز رنگ در ناحیـه قـاعده و رأس سـیتوپلاسـم قـابل مشاهده بود .در اپی‌تلیوم غددی دو تیپ سلول، روشن و تیره دیده شد (شـکل ۲).

شکل ۱: تصویر آندومتر رحم درگروه شاهد با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی ×۴۰۰

شکل ۲: تصویر آندومتر رحم درگروه شاهد با رنگ آمیزی تولوئیدین بلو و بزرگنمایی ×۱۰۰۰

ب)گروه تحریک تخمک‌گذاری

در رنگ آمیزی H&E ناحیه اپی‌تلیـال سـطحی نمـای مطبـق کـاذب داشـت. هسـته سـلول‌های اپی‌تلیـوم سـطحی کشـیده ولـی سـلولهای اپی تلیوم غددی نسبت بـه اپی‌تلیـوم سـطحی کوتـاهتر و دارای هسـته گـرد در ناحیه قاعده سلول بودند(شکل۳).

در برشهای نیمه نازک رنگ شده با تولوئیدین بلونتایج مشابه بـا رنـگ آمـیزی H&E مشـاهده شـد و در سـیتوپلاسـم سـلولهای اپی‌تلیال سطحی و غددی، گرانولهای سبز رنگ بـه خصـوص در ناحیـه قـاعده سلول مشاهده شد. در ناحیه اپی‌تلیال سطحی سلولهای مـهاجر خونـی مشـاهده شد. استروما کاملاً متراکم و دارای سلولهای پهن با هسته یوکروماتین همراه بـا یک تا دو هستک بود(شکل٤). فضای بیـن سـلولی بسـیار کـم بـوده و سـلولها بسیار نزدیک به هم قرار گرفته بودند .

Archive of SID

www.SID.ir

مشاهدات میکروسکوپ الکترونی

الف)فراساختمان گروه شاهد

در ناحیه اپی تلیال گروه شاهد، دوتیپ سلول با سیتوپلاسم تیره و روشن مشاهده شد. در سلولهای تیره تراکم الکترونی سیتوپلاسم بیشتر از سلولهای روشن بود. سلولهای تیره دارای قاعده پهن و رأس باریک بوده و هسته مثلثی شکل و یوکروماتین داشتند که دارای یک تا دو هستک بود. در ناحیه قاعده سیتوپلاسم تعداد کمی گرانول چربی و تعداد زیادی شبکهRER و پلی زوم قابل مشاهده بود. در ناحیه رأسی این سلولها واکوئلهای پینوسیتیک روشن به تعداد زیاد دیده شد. سلولهای روشن قاعده پهن‌تر و رأس باریک داشتند. هسته آنها گرد، یوکروماتین و دارای یک تا دو هستک بود(شکل۵). میتوکندری این سلولها بیضی شکل با کریستالهای تیغه‌ای بوده و دستگاه گلژی گسترش یافته ای مشاهده شد (شکل٦).

ب)فراساختمان گروه تحریک تخمک گذاری شده

دراین گروه نیز دو تیپ سلول با سیتوپلاسم تیره و روشن در اپی تلیوم قابل مشاهده بود. سلولهای با سیتوپلاسم روشن سیلندری شکل بوده و در ناحیه وسط هسته فرورفتگی عمیقی داشتند. میزان زیادی گرانول چربی در ناحیه قاعده سیتوپلاسم دیده می شد.

شکل٤: تصویر آندومتر رحم درگروه تجربی با رنگ آمیزی تولوئیدین بلو و بزرگنمایی ۱۰۰۰×

شکل۳: تصویر آندومتر رحم درگروه تجربی با رنگ آمیزی H&E و بزرگنمایی ٤۰۰×

Archive of SID

www.SID.ir

شکل۵: میکروگراف آندومتر رحم در گروه کنترل (٤/٥ روز پس از لقاح) و
بزرگنمایی ٤٨٠٠×

شکل٦: میکروگراف آندومتر رحم در گروه کنترل
(٤/٥ روز پس از لقاح) و بزرگنمایی ١٩٢٠٠×

شکل۷: میکروگراف آندومتر رحم در گروه تجربی و
بزرگنمایی ٤٨٠٠×

سلولهای تیره نیز همان خصوصیات سلولهای روشن را داشتند با این تفاوت که تراکم و رنگ‌پذیری سیتوپلاسم بیشتر شده بود. هسته سلولهای استرومایی نیز کشیده و یوکروماتین بود (شکل۷).

در مجموع به طور نسبی تغییرات زیر در آندومتر رحم گروه تحریک تخمک گذاری مشاهده شد: افزایش ارتفاع اپی‌تلیوم، افزایش تراکم سلولی در ناحیه اپی‌تلیوم غددی و سطحی و ناحیه استروما، کاهش واکنش دسیدوایی و افزایش تراکم گرانول‌های چربی در سطح قاعده سلولهای اپی‌تلیال سطحی و غددی.

بحث

با توجه به نتایج حاصل از تحقیق مشخص شد که پس از تحریک تخمک گذاری، فعالیت تکثیری و تقسیم میتوزی در اپی‌تلیوم سطحی، غددی و همچنین استروما افزایش یافته بود چرا که اپی‌تلیوم سطحی پرتراکم و نمای مطبق کاذب پیدا کرده و سلولهای آن کاملاً کشیده و روی هم افتاده بود. علاوه بر این ارتفاع اپی‌تلیوم در مقایسه با گروه شاهد افزایش داشت. طبیعی است پس از تحریک تخمک گذاری با توجه به افزایش مقدار استروژن فرآیند تکثیری افزایش یابد، چرا که استروژن باعث افزایش تکثیر و تقسیم سلولهای آندومتر می شود. گزارشات قبلی نیز حاکی از این امر بوده که استفاده از استروژن باعث هیپرپلازی و هیپرتروفی و افزایش ارتفاع اپی تلیوم شده است[١٤]. Gunian در گزارش سال ١٩٩٥ خود اعلام نموده که پس از تجویز استروژن فعالیت تکثیری در اپی‌تلیوم و استروما افزایش یافته است[٢]. درسال١٩٩٤، Astrahantsele ابتدا به کشت جداگانه وهمزمان سلولهای اپی تلیال واسترومایی تحت تیمار١٧بتا (استرادیول) پرداخت و دریافت که کشت جداگانه سلول های اپی تلیالی واسترومایی باعث کاهش تأثیر این هورمون می‌شود اما کشت همزمان باعث افزایش تکثیر سلول های اپی تلیالی می شد[١٥].

درسال ٢٠٠٠، Deligdlish طی تحقیقی که انجام داد دریافت که تحریک تخمک گذاری باعث ادم و دسیدوایی شدن زودرس استروما می شود. استفاده از استروژن و پروژسترون در ترکیبات مختلف باعث دامنه وسیعی از الگوهای

Archive of SID

www.SID.ir

بافتی، تغییرات تکثیری وهیپرپلازی غدد، هیپرپلازی استروما، متاپلازی اپی‌تلیال وغیرفعال شدن آندومتر رحم می شود[۱۶].

پینوپودها نشانه ای برای پنجره لانه گزینی هستند که ابتدا به صورت برآمدگی‌های قارچی شکل برروی سلولهای فاقد سیلیا ظاهر شده وتدریجاً با پیشرفت سیکل توسعه می یابند. پینوپودها ۷-٤ روز بعد از تزریق HCG در انسان ظاهر می شوند که تقریباً روز ۲۰-۱۷ سیکل است ومحققین دیگر نیز اعلام کردند که در اثر تحریک تخمک گذاری کنترل شده پینوپودها به صورت زودرس ایجاد می شوند[۱۱].

در حوالی لانه گزینی در اثر عملکرد پروژسترون، تراکم استروما کاهش یافته وسلولها چند وجهی می‌شوند و واکنش دسیدوایی رخ می‌دهد. همانگونه که در نتایج این تحقیق مشخص شد تغییرات دسیدوایی در گروه شاهد کاملاً مشهود بود و از تراکم استروما کاسته شده و فضای بین سلولی افزایش یافته و رحم شرایط اپتیمم را کسب کرده بود ولی در گروه تجربی، ٤/٥ روز بعد از تحریک تخمک گذاری استروما پرتراکم بوده و واکنش دسیدوایی واضحی دیده نشد به عبارتی تحریک تخمک گذاری باعث جلوگیری از وقوع واکنش دسیدوایی شده بود[۱۶].

در سال ۲۰۰۱ Tavaniotou و همکارانش اعلام کردند که غلظتهای سرمی سوپرا فیزیولوژیکال فولیکولار یا استروئیدهای فاز لوتئال نسبت E2/P را تغییر می دهند و همچنین در طی پروتکل تحریک تخمک گذاری، میزان وسیعی از ناهنجاریها در بافت آندومتر رحم صورت می گیرد و باعث تأخیر در رشد آندومتر، ظهور زودرس پینوپودها بر روی اپی تلیوم وایجاد زودرس پنجره لانه گزینی می‌شود[۱۸].

همچنین نتایج حاصله از این تحقیق نشان داد که تحریک تخمک‌گذاری باعث افزایش گرانولهای چربی در سلولهای اپی‌تلیالی و غددی آندومتر شده است. دو احتمال برای این پدیده وجود دارد: یکی در اثر افزایش ورود پیش سازهای مربوط به چربی از جمله اسیدهای چرب و کلسترول به سلول و دیگری به علت بیوسنتز چربی در درون سلول. با توجه به اینکه افزایش مشهود در شبکه آندوپلاسمی صاف این سلولها دیده نشد، بنابراین احتمال اول منطقی‌تر به نظر می‌رسد[۱۹].

در مجموع، نتایج محققین دیگر نیز حاکی از این است که تحریک تخمک گذاری باعث تغییرات نامطلوبی در آندومتر رحم می شود. در همین رابطهKramer گزارش داده است که مجموع تغییرات مورفولوژی حاصل از تزریق گنادوتروپین اگزوژنوس باعث ایجاد شرایط نامساعد و کاهش گیرندگی رحم برای پذیرش جنین می‌شود[۸].

Stein نیز در سال ۱۹۸۹ اعلام کرد که مجموع تغییرات مورفولوژی در اثر تحریک تخمک گذاری باعث نقص در لانه‌گزینی و اتصال جنین می‌شود[۷].

Ertzeid در سال ۲۰۰۱ اثرات نامطلوب تحریک تخمک گذاری در زمان لانه گزینی جنین و درصد پایین لانه گزینی در اثر تحریک تخمک گذاری و نقص در ساختمان رحم را گزارش کرده است[۱۲]. نتایج تحقیق حاضرنیز مؤید آن است. بنابراین به نظر می‌رسد که تحریک تخمک گذاری با استفاده از HMG و HCG باعث تغییرات فراساختمانی آندومتر در زمان لانه گزینی شده است که می‌تواند در میزان موفقیت لانه گزینی جنین تأثیر داشته باشد پس ضروری است در این زمینه تحقیقات بیشتری صورت پذیرد.

References

1- Hosie M.J., Murphy, C.R., ***Clomiphene citrate alters surface ultrastracture of uterine luminal epithelial cell.*** Anat Rec, 1992, 145: 173-178.

2- Gunian A. ***Effect of ovarian hormone on cell membrane in the rat uterus.*** Eur J Obset Gynecol Reprod Biol, 1995, 60(1): 69-74.

3- Hang Z. ***Mediators of estradiol-stimulated mitosis in the rat uterine luminal epithelium.*** Endocrinol, 1998, 139(9): 901-6.

4- Kramer A., Murphy C.R. ***Change in the apical microfilament of rat uterine epithelial on response to estradiol and progestrone.*** Anat Rec, 1992, 233: 521-526.

5- Manni A., Barker R. ***Uterine estrogen and progestrone receptors in the ovarectomized rat.*** J Endocrinol, 1981, 91(2): 281-7.

6- Tarlet B.J., Wiley A.A., Barlot F.F. ***Endometrial development and adenogenosis in the neonatal pig of estradiol valerate and the antiestrogen.*** Biol Reprod, 1999, 61(1): 253-63.

7- Stein B., Kramer B. ***The effect of exogenous gonadotropic hormones on the endometrium of the rat.*** J Anat, 1989, 164: 123-30.

8- Kramer B., Magan A., De Wet. G. ***Hyperstimulation affect vascular permeability at implantation sites in the rat endometrium.*** J Assist Reprod Genet, 1993, 10(2): 163-8.

Archive of SID

www.SID.ir

9- Valbuena D., Jasper M., Remon, J., Pellicev A., Simon C. ***Ovarian stimulation and endometrial receptivity.*** Hum Reprod, 1999, 1 Suppl: 2107-11.

10-Murphy CR.***The plasma membrane transformation: a key concept in uterine receptivity.*** Rep Med Rev, 2001, 9: 197-208.

11- Kolb BA., Najmabadi S., Paulson R. ***Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation.*** Steril Fertil, 1997, 67(4)1-7.

12- Ertzeid G., Storeng R. ***The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice.*** Hum Reprod, 2001, 16(2): 221-225.

13- Levi AJ., Drews MR. ***Controlled ovarian hyperstimulation dose not adversely affect endometrial receptivity in vitro fertilization cycles.*** Fertil Steril, 2001, 76: 670-4.

14- Hosie, M.J., Murphy C.R. ***A scanning and light microscopic study comparing the effect of clomiphene citrate. Estradiol 17beta and progesterone on the structure of uterine luminal epithelial cell.*** Eur J Morphol, 1995, 33(1): 39-50.

15- Astrahantsele V.N., Morros J.E., ***Estradiol-17 beta stimulates prolifration of uterine eptihelial cells cultured with stromal cell but not cultured separately.*** In vitro Cell Dev Biol Anim, 1994, 30A (11): 769-76.

16- Deligdisch L. ***Hormonal pathology of the endometrium.*** Mol Pathol, 2000, 13(3): 285-94.

17-Johnson M.H., Everitt B.J. ***Essential reproduction Balck well science.*** 1995: 162-169.

18- Tavaniotou A., Smitz J., Bourgain C., Devroey P. ***Ovulation induction disrupts luteal phase function.*** Ann N Y Acad Sci, 2001, 943: 55-63.

19-Fawcett DV. ***A text book of histology,*** 12th ed, Chapman and Hall New York, 1994: 18-19.

Archive of SID

www.SID.ir