تحریک تخمک گذاری ، اندومتر و لانه گزینی

ماندانا بیگی بروجنی[1] ، نسیم بیگی بروجنی[2]، مژده صالح نیا[3]، مسعود بیگی بروجنی [4]

1- استادیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان
2- رزیدنت کلینیکال پاتولوژی، گروه کلینیکال پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران
3- استاد، گروه علوم تشریح ، دانشگاه تربیت مدرس
4- کارشناس زیست شناسی، گروه زیست شناسی، دانشگاه شهرکرد

یافته / دوره دوازدهم / شماره 4 / زمستان 89 / مسلسل 46

چکیده

دریافت مقاله: 89/8/27، پذیرش مقاله: 89/10/21

* **کلیات موضوع:** در این مقاله مجموعه مطالعات انجام گرفته در زمینه تاثیر تحریک تخمک گذاری بر اندومتر رحم و تاثیر آن بر لانه گزینی مورد بررسی قرار گرفته است.

* **تاریخچه:** گروه مناش برای اولین بار از روش تحریک تخمک گذاری در کلینیکهای ناباروری استفاده کردند و میزان حاملگی را با استفاده از این روش افزایش دادند. اما به علت برهم خوردن تعادل هورمونها در استفاده از این روش و تاثیر این تغییرات هورمونی بر اندومتر رحم، درصد موفقیت لانه گزینی جنین کاهش می یافت.

* **بحث و نتیجه گیری:** بررسی های محققین نشان داده است که تحریک تخمک گذاری باعث تغییرات نامطلوبی در اندومتر رحم می شود که این تغییرات باعث نقص در اتصال جنین به آندومتر و در نهایت درصد پائین لانه گزینی جنین می شود.

با توجه به تحقیقات انجام شده و اهمیت استفاده از روش تحریک تخمک گذاری در درمان نازایی و از طرفی تاثیرات نامطلوبی که تحریک تخمک گذاری بر روی اندومتر رحم در زمان لانه گزینی جنین دارد در مجموع ضروری به نظر می رسد به منظور بهبود روشهای درمانی در کلینیکهای ناباروری تحقیقات بیشتری مورد نیاز است

* **واژه های کلیدی:** اندومتر، لانه گزینی، تحریک تخمک گذاری

آدرس مکاتبه: خرم آباد، کیلو متر 3 جاده خرم آباد – بروجرد ، مجتمع پردیس دانشگاهی ، دانشگاه علوم پزشکی ، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

پست الکترونیک: mandbe2000@yahoo.com

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

مقدمه

اووسیت اولین نوزادانی که با روش IVF به دنیا آمدند از سیکل طبیعی گرفته شده بود اما میزان موفقیت در این روش به علت تعداد پائین تخمک بسیار کم بود (1). گروه مناش برای اولین بار از روش تحریک تخمک گذاری استفاده کردند و میزان حاملگی را با استفاده از این روش افزایش دادند (2). تحریک تخمک گذاری به منظور به دست آوردن تعداد زیادی تخمک طی یک سیکل معین به وسیله تجویز گنادوتروپین ها صورت می گیرد. در تحریک تخمک گذاری، FSH و LH اگزوژنوس استفاده می شود و بدین ترتیب در یک سیکل تعداد زیادی فولیکول به طور همزمان شروع به رشد کرده و در نهایت تخمک گذاری می کنند (3). به منظور رفع نیازهای تغذیه ای جنین بین اندومتر رحم و جنین ارتباط خاصی ایجاد می شود و جنینی در رحم لانه گزینی می کند رحم در طی مدت محدودی این توانایی را دارد که پنجره لانه گزینی نامیده می شود. در طی لانه گزینی تغییرات مورفولوژیکی خاصی در رحم صورت می گیرد که علامت پذیرش بلاستوسیست می باشد (4-8). همچنین ژنهای خاصی در تنظیم لانه گزینی نقش دارند (9-10). آماده نمودن آندومتر جهت لانه گزینی نیاز به تحریک هورمونی مناسب دارد (11). هورمونهای استروئیدی باعث تغییرات دوره ای در سطح لومن رحم می شود و این هورمونها به طور مستقیم در آمادگی رحم برای پذیرش بلاستوسیست موثرند (11). در پروتوکل درمان نازایی با تحریک تخمک گذاری تعداد زیادی فولیکول همزمان شروع به رشد می کنند که این امر باعث افزایش میزان استروژن تا چندین برابر حالت عادی می شود (12). برهم خوردن تعادل هورمونها باعث عدم موفقیت در لانه گزینی می شود (13). این عامل باعث تغییرات فراساختاری آندومتر در زمان لانه لانه گزینی می شود که می تواند در میزان موفقیت لانه گزینی جنین تاثیر داشته باشد (14) بررسی های محققین نشان داده است که تحریک تخمک گذاری باعث تغییرات مورفولوژیکی و مولکولی نامطلوبی در اندومتر رحم می شود که این شرایط باعث کاهش گیرندگی رحم برای پذیرش جنین (15)، نقص در اتصال جنین، لانه گزینی (16) و در نهایت درصد پائین لانه گزینی در اثر تحریک تخمک گذاری می شود (11 و17-18).

تاریخچه

روش های رایج برای القا تخمک گذاری در دانشگاه مناش در مراکز ناباروری شامل روش های زیر است.

1. GnRH agonist/HMG-boost protocole

این پروتوکل عموما برای بیمارانی است که برای اولین بار تحت درمان قرار می گیرند و یا کسانی که در برنامه های IVF قبلی جواب خوبی داشته اند بکار برده می شود. در این پروتوکل در روز دوم سیکل، تجویز آگونیست GnRH شروع می شود و تا روز قبل از تزریق hCG ادامه می یابد. در روز سوم سیکل تزریق hCG شروع می شود و بر طبق میزان هورمونهای فرد و پاسخ های سونوگرافی تخمدان تا روز قبل از hCG ادامه می یابد. در یک روز به صورت داخل عضلانی 5000 واحد hCG به فرد تزریق می شود و تخمک ها بر اساس میزان سطح استروژنها و اندازه فولیکولها بعد از 36 ساعت خارج می شوند. در این پروتوکل به بیمارانی که غلظت بالائی از FSH و LH اندوژنوس در شروع پاسخ به آگونیست GnRH آزاد می کنند گنادوتروپین ها اگزوژنوس تزریق می شود (19).

2. Gn RH agonist/HMG-down regulation protocole

این روش برای بیمارانی که به هورمونهای اندوکرینی پاسخ نامناسب می دهند استفاده می شود که در بسیاری از مراکز ناباروری نتایج رضایت بخشی از این روش بدست آمده است. از مضرات این روش هزینه زیاد برای بیماران است. در

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

این پروتوکل، تزریق GnRH بعد از روز 21 سیکل قبلی شروع شده و تا روز قبل از تزریق hCG ادامه می یابد. تزریق HMG بعد از دستیابی به مهار هیپوفیز و تخمدان آغاز می شود. معیار مهار هیپوفیز و تخمدان، سطح استروژن کمتر از 180 پیکو مول بر لیتر، سطح LH کمتر از 2 واحد در لیتر و سطح پروژسترون کمتر از 2 مول بر لیتر می باشد. معیار تجویز hCG و میزان آن همانند پروتوکل boost می باشد (19).

3. Clomiphene citrate/ HMG protocole

این روش قبل از تولید GnRH استفاده می شد و هم اکنون به علت اثرات شدید کلمفن سیترات بر روی جنین منسوخ شده است و فقط در مریضهای که به روش boost جواب نمی دهند یا مریضهای که نمی خواهند از GnRH استفاده کنند اجرا می شود. در این روش کلمفن سیترات از روز سوم سیکل به میزان 100 mg/d آغاز می شود و به مدت 5 روز ادامه می یابد. تزریق 5000 واحد hCG به صورت داخل عضلانی تا زمانی که قطر فولیکولها به 18 میلی متر برسد و سطح سرمی استروژن به 1800 پیکو مول بر لیتر برسد ادامه می یابد. دوزهای تزریقی HMG بر اساس اندازه و تعداد فولیکولها و میزان استروژن ارزیابی می شود. سن مریض و سطح سرمی FSH دو فاکتور پیش بینی کننده دوز گنادوتروپین می باشند (19).

4. Natural protocole

در این روش هیچ نوع اجرا درمانی صورت نمی گیرد (19).

تحقیقات انسانی و جانوری

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 بافتی و تغییرات تکثیری و هیپرپلازی استروما متاپلازی اپی تلیال و غیر فعال شدن اندومتر می گردد (10).

Tavaniotou و همکارانش اعلام کردند که غلظتهای فیزیولوزی بالای هورمونهای استروئیدی یا تغییر نسبت استروژن نسبت به پروژسترون یا تحریک تخمک گذاری باعث ایجاد طیف وسیعی از ناهنجاریها در بافت اندومتر رحم می شود و این مسئله باعث تاخیر در رشد آندومتر از جمله ظهور زودرس پینوپودها بر روی اپی تلیوم و ایجاد زودرس پنجره لانه گزینی می شود (21).

Stein و Ertzeid به طور جداگانه اعلام کردند تحریک تخمک گذاری باعث تغییرات مورفولوژیکی در اندومتر رحم می شود که این اثرات نامطلوب باعث نقص در اتصال و لانه گزینی جنین می شود (17-16).

Kramer نیز گزارش کرد که استفاده از گنادوتروپین جهت تحریک تخمک گذاری باعث ایجاد شرایط نامساعد در اندومتر رحم و در نتیجه کاهش گیرندگی رحم برای پذیرش جنین می شود (21).

بیگی و همکاران نیز اعلام کردند تغییراتی که در اثر تحریک تخمک گذاری در ناحیه اپی تلیوم غددی و سطحی و همچنین در ناحیه استروما ایجاد می شود می تواند میزان لانه گزینی جنین را کاهش دهد (14).

در انسان در اثر تحریک تخمک گذاری ظهور پینوپودها که نشانه زمان لانه گزینی هستند به صورت زودرس ایجاد می شود که خود این مسئله باعث عدم موفقیت لانه گزینی می شود (22) در تحقیقی که بر روی موش نژاد سوری انجام شد نیز این مسئله تائید شد (23).

در تحقیقی که صالح نیا و همکاران انجام دادند مشخص شد که تحریک تخمک گذاری باعث تغییرات نامطلوب در اندومتر رحم در زمان لانه گزینی می شود که با تزریق پروژسترون در ادامه

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

تحریک تخمک گذاری می توان تا حدی با تغییر در ضخامت اپی تلیوم میزان گیرندگی رحم را افزایش داد (24).

در تحقیقی که صالح نیا و همکاران انجام دادند نشان دادند که تحریک تخمک گذاری باعث کاهش ضخامت گلیکو کالیکس در اندومتر رحم شده و این مسئله می تواند باعث تغییر شارژ اندومتر در زمان لانه گزینی ودر نتیجه تاثیر بر روی میزان لانه گزینی جنین شود (25).

طی تحقیقی که بیگی و همکاران انجام دادند نشان داده شد که تحریک تخمک گذاری باعث تاخیر در واکنش دسیدوایی شدن رحم و تغییرات فراساختاری در زمان لانه گزینی می شود که خود منتج به کاهش میزان درصد لانه گزینی می شود (26).

Gunian و Astrahantsele نیز طی تحقیقاتی که انجام دادند دریافتند که استروژن باعث افزایش بیش از حد فعالیت تکثیری سلولهای اندومتر شده که این مسئله باعث تغییر شرایط اندومتر و در نتیجه تاثیر بر روی لانه گزینی می شود (27 و 13).

Jovanovic و همکاران طی تحقیقی که روی رت انجام دادند انجام دادند اعلام کردند که گنادوتروپین های خارجی باعث کاهش بیان ژنهای TGFb1 و TGFb2 در ناحیه اندومتر رحم در زمان پیش از لانه گزینی می شود که این مسئله باعث عدم موفقیت در لانه گزینی می شود (28).

Klemmet و همکاران نیز به بررسی تاثیر تحریک تخمک گذاری بر روی زنان نابارور پرداختند و به این نتیجه رسیدند که آنالوگهای GnRH بر روی ظرفیت آندومتر برای لانه گزینی در مراحل اولیه لانه گزینی تاثیر منفی می گذارد (29)

Tavaniotou و همکاران طی دو تحقیق متوالی در سال 2001 و 2002 دریافتند تحریک تخمک گذاری باعث تغییراتی در جسم زرد می شود که این تغییرات باعث تغییرات بافتی نامطلوباندومتر رحم شده که این تغییرات درصد حاملگی را در پروتوکل IVF کاهش می دهد و این تغییرات با تزریق پروژسترون پس از تحریک تخمک گذاری بهبود می یابد (30 و 21).

Kolb و همکاران اعلام کردند که تحریک تخمک گذاری در طی فاز لوتئال باعث تغییرات فراساختاری در اندومتر رحم می شود و در نتیجه بیمارانی که تحت این پروتوکل درمانی قرار می گیرند تغییراتی در پنجره لانه گزینی دارند که در نتیجه این تغییر میزان حاملگی آنها کاهش می یابد (22).

بیگی و همکاران به بررسی تاثیر تحریک تخمک گذاری بر روی آپوپتوز سلول های اندومتر رحم موش در زمان لانه گذاری پرداختند و به این نتیجه رسیدند که میزان آپوپتوز به طور معنی داری افزایش یافت و در اثر افزایش آپوپتوز احتمال لانه گزینی کاهش یافت (31).

Dockery و همکارش طی مطالعه ای که بر روی زنان نازا که تحت درمان با هورمون قرار می گرفتند مشاهده کردند که سلول های استرومائی غیر نرمالی در اندومتر رحم این افراد مشاهده می شود. در این زنان خونریزیهای نامنظم به علت تکثیر غیر نرمال در سلول های اندوتلیالی سیاهرگها نیز رخ می دهد (32).

Rackow نیز طی مطالعه ای که بر روی زنان نابارور انجام داد اعلام کرد استفاده از آنتاگونیستهای GnRH باعث کاهش بیان ژن HOX10 در سلول های استرومائی می شود که این امر باعث کاهش گیرندگی رحم می شود (28).

Basir و همکاران به بررسی مورفومتری اندومتر رحم در بیمارانی با غلظت بالای استروئید در زمان پیش از لانه گزینی پرداختند و به این نتیجه رسیدند که تغییرات مورفومتری ایجاد شده باعث کاهش در صد لانه گزینی جنین شده است (33).

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

بحث و نتیجه گیری

نتایج بررسیهای محققین نشان داده کـه تحریـک تخمـک گذاری به علت تاثیری که بر آندومتر رحم در زمان لانه گزینـی دارد باعث کاهش درصد لانـه گزینـی مـی شـود. ایـن یکـی از موضوعات مطرح در کلینیک های ناباروری می باشد البته علـی رغم مجموعه تحقیقات انجام شده کماکان سـوالات اساسـی در این خصوص وجود دارد با توجه به نتایج این تحقیقات می توان با استفاده از بکار گیری درمانهـای مکمـل درصـد بـاروری را در کلینیک های ناباروری افزایش داد.

توصیه و پیشنهادات

با توجه به تحقیقات انجام شده و اهمیت استفاده از روش تحریک تخمک گذاری در درمان نازایی و تاثیرات نامطلوبی که این روش بر روی ساختار و فراسـاختار انـدومتر رحـم در زمـان لانه گزینی جنـین دارد بـه نظـر مـی رسـد نیـاز بـه تحقیقـات وسیعتری بر روی تاثیرات تحریک تخمک گـذاری بـه ویـژه بـر روی مسیرهای مولکولی در گیر در فرایند لانه گزینی مورد نیاز است. با توجه به نتایج تحقیقات مـی تـوان بـه روشـی دسـت یافت که کمترین تاثیر را بـر روی میـزان لانـه گزینـی د رطـی درمان نازایی داشته باشد.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

References

1. Steptoe PC, Edward RG. Birth after the re-implantation of human embryo. Lancet. 1978; 11: 366.
2. Trounson AO, Leeton JF, Wood FC, Webb J. Pregnancies in human by fertilization in-vitro and embryo transfer in the controlled ovulatory cycle. Science. 1981; 212:616.
3. Hiller SG. Current concepts of roles of follicle stimulating hormone and luteinzing hormone in foliculogenesis. Hum Reprod. 1994; 9(2): 188-191.
4. Wilcox AJ. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1796–1799
5. Lessey BA. The role of the endometrium during embryo implantation. Hum. Reprod. 2000; 15: 39–50.
6. Stouffer RL. Pre-ovulatory events in the rhesus monkey follicle during ovulation induction. Reprod. Biomed. 2002; 2: 1–47.
7. Cervero A, Horcajadas JA, Martin J, Pellicer A, Sim?n C. The leptin system during human endometrial receptivity and preimplantation development. J Clin Endocrinol Metab. 2004; 89(5): 2442-51.
8. Giudice LC. Potential biochemical markers of uterine receptivity. Hum. Reprod. 1999; 14: 3–16.
9. Paria BC. Molecular signalling in uterine receptivity for implantation. Semin. Cell Dev. Biol. 2000; 11: 67–76.
10. Hines RS. Molecular analysis of implantation. Semin. Reprod. Med. 2000; 18: 91–96.
11. Hosie MJ, Murphy CR. Clomiphen citrate alter surface ultrastructure of uterine luminal epithelial cell. Anat Rec. 1992; 145:173-178.
12. Johonson MH, Everitt BJ. Essential reproduction. balck well science.1995; 162-169.
13. Gunian .Effect of ovarian hormone on cell membrane in the rat uterus. Eur J Obset Gynecol Reprod Biol. 1995; 60(1): 69-74.
14. Beigi M, Salehnia M, Al-Tiraihi T. Morphological changes in mouse endometrium after ovarian hyperstimulation during implantation period. Medical J of Yazd univ. 2003; 11(4): 90-96.
15. 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.
16. Stein B, Kramer B. The effect of exogenous gonadotropic hormones on the endometrium of the rat. Anatomy. 1989; 164:123-63.
17. Ertzeid G, Storeng R. The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. Hum Reprod. 2001; 16(2): 221-225.
18. Rackow BW, Kliman HJ, Taylor HS. GnRH antagonists may affect endometrial receptivity. Fertil Steril. 2008; 89(5): 1234-9.
19. Trounson Alan, David K, Gardner H. Hand book in vitro fertilization, Second edition, London Tokyo, CRC Press, 1993; PP: 4-11.

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]

20. Deligdisch L. Hormonal biology of the endometrium. Mol Pathol. 2000; 13(3): 285-94.
21. Tavaniotou A, Smitz J, Bourgain C, Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. Ann N Y Acad Sci. 2001; 943: 55-63.
22. Kolb BA, Najmabadi S, Paulson RJ. Ultrastructural characteristics of the luteal phase endometrium in patients undergoing controlled ovarian hyperstimulation. Fertil Steril. 1997;67(4): 625-30.
23. Salehnia M. Different pattern of pinopodes expression in stimulated mouse endometrium. Exp Anim. 2005; 54(4): 349-52.
24. Salehnia M, Arianmanesh M, Beigi M. Mouse endometrium glycocalyx alteration after ovarian hyperstimulation. Yakhteh Medical J. 2003; 4(16): 213-218.
25. Salehnia M, Arianmanesh M, Beigi M. The impact of ovarian stimulation on mouse endometrium: a morphological study. Iranian Journal of Reproductive Medicine. 2006; 4(1):7-11
26. Biegi M, Salehnia M, Al-Tiraihi T. Delayed Decidualization and Ultrastructural Changes of Mouse Endometrium After Ovarian Hypersimulation at the Implantation Time. Middle East Fertility Society J. 2003; 8(3): 229- 234.
27. Astrahantsele VN, Moorros JE. Estradiol 17 beta stimulates proliferation of uterine epithelial cells cultured with stromal cell but not cultured with stromal cell separately. In Vitro Cell Dev Biol Anim.1994; 30(11): 769-76.
28. Jovanovic A, Kramer B. The effect of hyperstimulation on transforming growth factor beta (1) and beta (2) in the rat uterus: possible consequences for embryo implantation. Fertil Steril. 2010; 93(5):1509-17.
29. Klemmt PA, Liu F, Carver JG, Jones C, Brosi D, Adamson J, Mardon HJ, McVeigh E. Effects of gonadotrophin releasing hormone analogues on human endometrial stromal cells and embryo invasion in vitro. Hum Reprod. 2009; 24(9): 2187-92.
30. Tavaniotou A, Albano C, Smitz J, Devroey P. Impact of ovarian stimulation on corpus luteum function and embryonic implantation. J Reprod Immunol. 2002; 55(1-2): 123-30.
31. Beigi M. Effect of hyperstimulation on the apoptosis of endometrium at implantation time. 13th world congress on human reproduction. 2009.3-8 march. Venice Italy.
32. Dockery P, Rogers AW. The effects of steroids on the fine structure of the endometrium. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. 1989; 3(2): 227-48.
33. Basir GS. Morphometric analysis of peri-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentrations after ovarian stimulation. Hum. Reprod. 2001; 16: 435–440

[Downloaded from yafte.lums.ac.ir on 2025-12-05]