مقدمه

افزایش درصد بارداری‌های ناخواسته موجب ابداع روشهای مختلف جلوگیری از بارداری گشته است. با توجه به عدم اطمینان کافی و عوارض سوء جانبی روشهای پیشگیری و همچنین غیر قانونی و غیر اخلاقی بودن سقط جنین، محققین بر آن شدند که روشهایی ابداع نمایند تا بتوانند از بارداری‌های ناخواسته قبل یا در طی مرحله لانه‌گزینی جلوگیری نمایند(۳-۱). پس از تخمک‌گذاری و لقاح، جنین از لوله رحمی عبور نموده و با از دست دادن و خروج از جسم شفاف[1] در مجاورت اپی‌تلیوم رحم قرار می‌گیرد. جنین که در این مرحله بلاستوسیست نامیده می‌شود با اپی‌تلیوم رحم تماس یافته و سپس تا هنگامی که لانه‌گزینی کامل شود تهاجم به داخل بافت رحمی را ادامه می‌دهد.

لازمه لانه‌گزینی همکنشی، ارتباط و دیالوگ دو طرفه بین بلاستوسیست مهاجم و آندومتر پذیرنده می‌باشد (۵-٤). رویدادهای فوق در محدوده کوتاهی از سیکل رحمی تحت تأثیر هورمونها، پپتیدها، مولکولهای چسبنده سلولی، سیتوکین‌ها، هورمونهای رشد، پپتیدها، اینتگرین‌ها،CSF[2]، LI[3]و متالوپروتئینازها می‌باشد (۸ -۷،٦،٤). از جمله دیالوگ بین تروفوبلاست و آندومتر پذیرنده جنین، همکنشی IL-1[4] و ممانعت کننده متالوپروتئیناز ترشح شده توسط استرومای آندومتر رحم باعث لیزشدن پروتئینهای ماتریکس خارج سلولی از جمله غشاء پایه زیر اپی‌تلیوم رحم می‌شود. جهت جلوگیری از پروتئولیز نابجای ماتریکس خارج سلولی، سلولهای استروما ممانعت کننده‌های متاپروتئیناز تولید می‌نمایند، اما در طی تهاجم، IL-1 تولید شده از بلاستوسیست باعث کاهش فعالیت ممانعت کننده متاپروتئینازها شده که بیانگر آن است که بلاستوسیست تهاجم خود را با جلوگیری از فعالیت فاکتورهای ممانعت‌کننده متالوپروتئیناز در محل لانه‌گزینی تحریک می‌نماید (۱۱-۱۰). اگر چه مایع فولیکولی محیط مناسبی جهت رشد تخمک می‌باشد، ولی سرشار از آنزیم‌های پروتئولیتیک از جمله متالوپروتئینازها مانند کلاژناز نوع IV می‌باشد که برای تحلیل غشاء پایه سلول‌های گرانولوزا ضروری است(۱۲). در طی فرایند تخمک‌گذاری تحت تأثیر LH مقدار ممانعت کننده‌های متالوپروتئیناز تغییر یافته و منجر به فعال‌شدن متالوپروتئینازها از جمله کلاژناز نوع IV می‌گردد (۱٤-۱۳).

با توجه به این که ساختار غشاء پایه در تمام بافت‌های بدن مشابه می‌باشند، بر آن شدیم که در این تحقیق تأثیر مایع فولیکولی انسانی را بر بافت رحم موش و نیز تأثیر آن‌را بر روند باروری مطالعه نماییم.

مواد و روشها

تهیه مایع فولیکولی: مایع فولیکولی از بیماران مراجعه کننده به مرکز باروری و ناباروری شهر اصفهان تهیه گردید. جهت سیکل‌های IVF و ایجاد سوپر اولاسیون از HMG (Organon, Holand, FSH= 75 IU, LH= 75 IU) استفاده شد و پس از بررسی رشد فولیکول‌ها توسط سونوگرافی واژینال، فرایند تخمک‌گذاری توسط ۱۰/۰۰۰ واحد HCG(Organon, Holand LIF) القاء شد. سپس فولیکولهای بالغ قبل از تخمک‌گذاری (۳٦-۳٤ ساعت بعد از تزریق HCG) توسط سوزن‌های پانکچر (CCD, France) تحت سونوگرافی واژینال تخلیه شد. پس از جدا شدن تخمک از مایع فولیکولی تخلیه شده (حتی الامکان بدون خون)، مایع فولیکولی جمع‌آوری شده و در لوله‌های فالکون (۵*ml*) سانتریفوژ گردید و مایع رویی (فاقد سلول) بداخل لوله فالکون جدید منتقل و جهت بررسیهای بعدی استفاده گردید. مایع فولیکولی بیماران مبتلا به مشکلات تخمدانی یا آندومتریوز از مطالعه حذف گردید.

1- Zona pellucida
2- Colony Stimulating Factor
3- Leukaemia Inhibitory
4- Interlukin-1

Archive of SID
www.SID.ir

بررسی تأثیر مایع فولیکولی انسان بر روی ساختار رحم موش *(In vitro)*: پس از نخاعی کردن موش سوری شاخهای رحم بطور استریل خارج گردید و در داخل دیش‌های فالکون (*۵ml*) حاوی بافرفسفات (PBS) استریل انتقال داده و سپس شاخهای رحمی به قطعات کوچک مساوی تقسیم گردید، سپس قطعات رحمی به لوله‌های فالکون *۵ml* حاوی محیط‌های زیر منتقل شد.

لوله۱ مایع فولیکولی تازه، لوله۲ حاوی مایع فولیکولی فیلتر شده (*۰/۲۲ µ nm Millipore*) ، لوله۳مایع فولیکولی غیرفعال شده در ٥٦ درجه سانتیگراد به مدت ٦٠ دقیقه، لوله٤ محیط Ham's–F10 دارای pH=۷/٤ و اسمولاریته *۲۸۵mosmol/L* که در انکوباتور حاوی ۵٪ Co_2 به تعادل رسیده است، لوله ۵ PBS حاوی ۱۰٪ فرمالین و نهایتاً لوله ٦ مایع فولیکولی تازه دارای EDTA (۰/۰۲M).

هر یک از لوله‌های فوق در دمای ۳۷ درجه در انکوباتور حاوی ۵٪CO_2 به مدت ۲۰ ساعت نگهداری شد. سپس جهت مشاهده تغییرات بافتی احتمالی و مقایسه آنها با کنترل، بافت‌ها در فرمالین ۱۰٪ به مدت ۲٤ ساعت فیکس شد و سپس اعمال تدارکات بافتی[1]، برش و رنگ‌آمیزی با H&E، PAS و Gomori مورد مطالعه قرار گرفت. آزمایشات فوق با ۵ بار تکرار انجام شد.

شستشوی شاخ‌های رحم موش: جهت شستشوی شاخ‌های رحمی موش از Cut Dwon Tube شماره ٤ استفاده شد به این ترتیب که یک انتهای Cut Dwon Tube به سرنگ حاوی محلول مورد نظر متصل و انتهای دیگر آن از طریق واژینال به سمت ورودی شاخ‌های رحم هدایت شد، سپس به تدریج *۰/۲ml*-۰/۱ از ماده محتوی سرنگ به آرامی به داخل رحم تزریق گردید. لازم به ذکر است جهت پیشگیری از ورود صدمه یا تروما به حیوان، موش به گونه‌ای در یک دست به طور وارونه ثابت نگهداری می‌شد که در طی تزریق نتواند هیچگونه حرکتی داشته باشد. پس از تزریق، موش در این وضعیت به مدت ۳ تا ۵ دقیقه نگه داشته می‌شد.

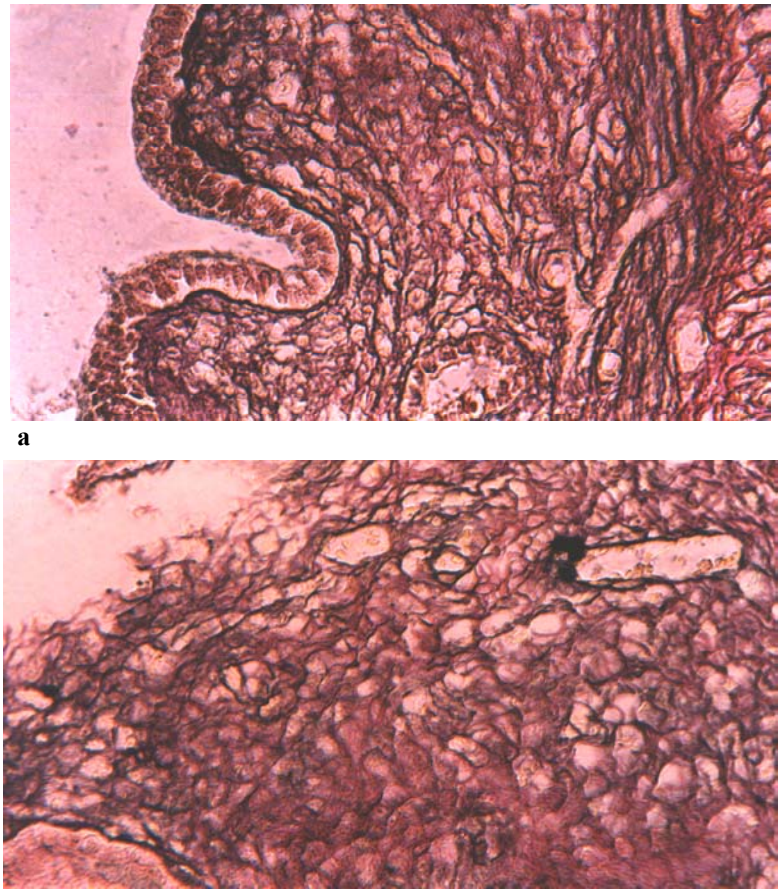
بررسی تأثیر مایع فولیکولی بر ادامه باروری در موش: به منظور بررسی تأثیر مایع فولیکولی بر درصد باروری در موش، ۷۰۰ سر موش سوری آزمایشگاهی ماده بین ۳-۲ ماهه از حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان تهیه شد. سپس موشهای ماده به نسبت ۲ به ۱ با موشهای نر بالغ هم نژاد خود در یک قفس نگهداری شده تا جفت‌گیری نمایند. سپس با رویت پلاک واژینال در صبح روز بعد هر موش در قفس‌های جداگانه نگهداری و به هر یک از آنها کد داده شد و روز یکم بارداری، روز مشاهده پلاک، به عنوان روز یکم بارداری ثبت گردید. سپس موشها بر اساس روزهای بارداری پس از رؤیت پلاک واژن به پنج گروه تقسیم شدند. روز ۳، ٤، ۵، ٦ و ۷ به ترتیب در هر گروه ۱۱۱، ۱۱٤، ۱۵۸، ۱۰۹ و ۱۰۸ سر موش قرار گرفت. در هر یک از گروههای فوق موشها به سه زیر گروه مختلف دسته‌بندی شدند. شامل: گروه کنترل که تحت هیچگونه درمانی قرار نگرفته، گروه شاهد که رحم آنها با مایعی از Ham's-F10 تحت شستشو قرار گرفت که به مدت ۲٤ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه و ۵٪ CO_2، pH=۷/٤ و اسمولاریته *۲۸۵mosmol/L* قرار گرفت و گروه تیمار که خود به دو زیر گروه تقسیم شده و یک زیر گروه تحت شستشوی رحمی با مایع فولیکولی تازه فیلتر شده و گروه دیگر با مایع فولیکولی تازه بدون فیلتراسیون قرار گرفتند.

موش‌های روز پنجم به ٤ زیر گروه تقسیم شدند که علاوه بر ۳ زیر گروه فوق، زیر گروه چهارم دارای موشهایی بود که تحت شستشوی رحمی با مایع فولیکولی فیلتر شده حاوی EDTA (۰/۰۲M) قرار گرفته بودند.

تأثیر شستشوی شاخهای رحم بر باروری در سیکلهای بعد: شاخ‌های رحمی تعداد ۱۵، ۱۷، ۱۳ و ۱۸ موش از

1- Processing

Archive of SID
www.SID.ir



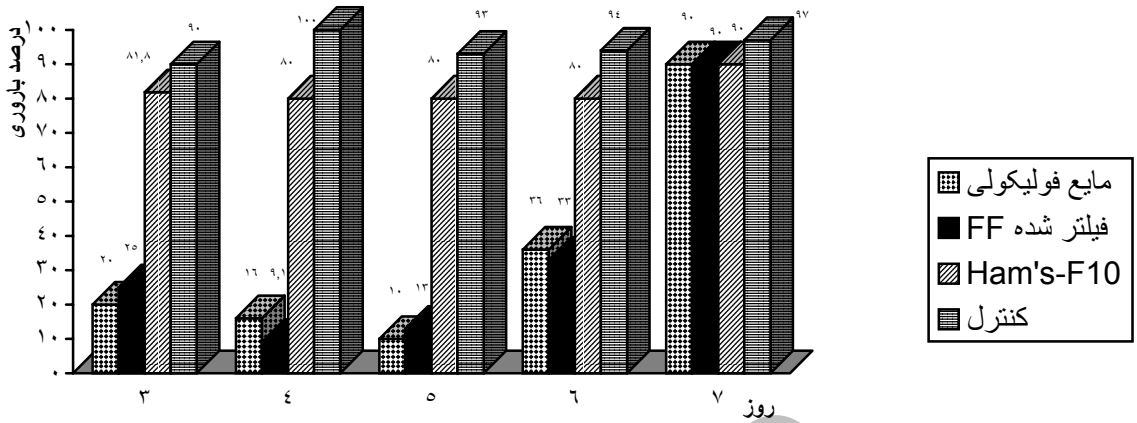
شکل ۱-رحم موش بالغ غیر باردار قبل از تیمار با FF (a)، بعد از تیمار با FF (b)

گروههای پنجگانه فوق که بین روز ۷-۳ با مایع فولیکولی فیلتر شده شستشو داده شده بودند و تا ۲۵ روز بعد آثار بارداری و زایمان در آنها رؤیت نشد، در قفسهای جداگانه بر اساس روز تزریق نگهداری شدند و سپس این موشها با موش‌های نر بالغ هم نژاد خود در یک قفس نگهداری شدند تا جفت‌گیری کنند و موشهای ماده بعد از مشاهده پلاک واژینال در محل از هم جدا در قفس جداگانه نگهداری شدند. سپس درصد بارداری موشها در هر گروه مشخص گردید.

بررسی بافت شناسی شاخ‌های رحم موش پس از شستشوی آنها با مایع فولیکولی: پس از رؤیت پلاک شاخ‌های رحمی ۱۰موش در روز پنجم ، توسط مایع فولیکولی شستشو داده شد. ۲، ٤، ۸ و ١٦ ساعت بعد از شستشو شاخ‌های رحمی خارج و جهت مشاهده تغییرات بافتی احتمالی و مقایسه آنها با موش باردار پنج روزه که فقط با محیط Ham's-F10 (طبق شرایط فوق) و ٤ موش باردار ٥ روزه که تحت هیچگونه تیماری قرار نگرفته بود مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی آماری: جهت تعیین درصد بارداری، تعداد موش باردار در هر گروه مشخص و سپس تقسیم بر تعداد کل موشها در آن گروه گردید. جهت مقایسه اختلاف درصد بارداری در گروهها از روش آزمون مجذور کای (Chi-Square) استفاده گردید. جهت تعیین درصد لانه‌گزینی نسبت به تعداد موش‌های باردار شده و تعیین

www.SID.ir



نمودار ۱- اثر شستن رحم با مایع فولیکولی، FF فیلتر شده و Ham's-F۱۰ بر درصد بارداری b-P>۰/۰۵، a-P<۰/۰۵

تعداد جنین در هر شاخ رحمی در هر گروه پس از قطع نخاعی نمودن موشها بین روز ۱۳-۱۰ شاخ‌های رحمی خارج شد و تعداد جنین در هر شاخ ثبت گردید و تقسیم بر تعداد موش‌های باردار گردید و از آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (t-Test) جهت مقایسه میانگین تعداد جنین استفاده شد.

نتایج

بررسی تأثیر مایع فولیکولی انسان بر روی رحم موش در شرایط *in vitro*: ۱- در نمونه‌های کنترل که رحم‌ها بطور مستقیم در PBS حاوی فرمالین فیکس شده بود به ترتیب لایه پریمتر[1]، میومتر[2] و اندومتر[3] به آسانی قابل مشاهده بود، بخش آندومتر از دو قسمت اپی‌تلیوم منشور ساده و استروما تشکیل شده بود. در رنگ آمیزی PAS و نقره گوموری غشاء پایه و داربست آندومتر کاملاً قابل تشخیص بود.

۲- قطعات رحم‌هایی که در مجاورت مایع فولیکولی تازه فیلتر شده و مایع فیلتر نشده قرار گرفته بودند غشاء پایه و اپی‌تلیوم کاملاً جدا (Delaminate) شده (شکل b -۱) و سلولهای آن در داخل فضای حفره رحمی قابل مشاهده بود. در سایر لایه‌های بافتی رحم، از هم گسیختگی بافت همبند و منهدم شدن غدد آندومتری قابل رؤیت بود.

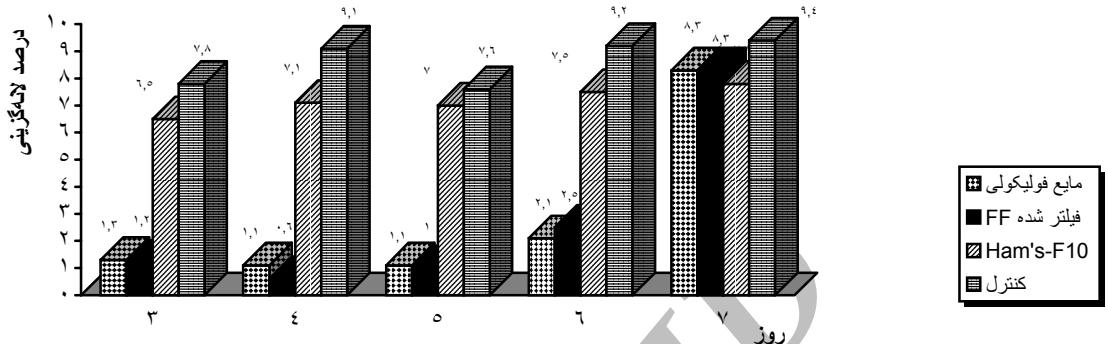
۳- در تیمارهایی که قطعات رحم در مجاورت مایع فولیکولی غیر فعال شده، مایع فولیکولی به اضافه EDTA و محیط Ham's -F10 قرار گرفته بودند. در مقایسه با گروه مستقیماً فیکس شده در فرمالین تغییرات مشخصی، دیده نشد و تقریباً بافت رحم در همه تکرارها سالم و مشابه بافت طبیعی در گروه کنترل بود(شکل a -۱).

بررسی تأثیر مایع فولیکولی بر ادامه بارداری موشهای سوری: نتایج حاصله از تأثیر شستشوی رحم توسط مایع فولیکولی فیلتر شده و نشده و شستشو با Ham's- F10 (گروه شاهد) و گروه کنترل در روزهای سوم تا هفتم در نمودار۱ مشخص شده است. درصد بارداری در موشهای گروه کنترل که تحت هیچگونه تیماری قرار نگرفته‌اند در روزهای سوم تا هفتم حدود ۹۰٪ تا ۱۰۰٪ بود، ولی در گروه شاهد که در آنها شاخ‌های رحم توسط محیط Ham's-F10 شستشو داده شده بود، درصد بارداری به ۹۰٪-۸۰٪ رسید که تفاوت معنی‌داری را با گروه کنترل نشان داد. در گروهی که شاخ‌های رحمی با مایع فولیکولی فیلتر شده شستشو داده شده بود، درصد بارداری بین روزهای سوم و پنجم به کمتر از ۲۰٪ و در گروهی که با مایع فولیکولی فیلتر نشده تیمار شده بودند، بارداری به کمتر از ۲۵٪

1- Perimetrium
2- Myometrium
3- Endometrium

Archive of SID
www.SID.ir

کاهش یافت که تفاوت چشمگیری را با گروه شاهد و کنترل نشان می‌دهد، اما تفاوت چشمگیری بین گروه فیلتر شده و فیلتر نشده دیده نشد ولی درصد بارداری معنی‌داری را نشان نداد و در روزهای سوم تا هفتم نتایج آن با گروه کنترل (نمودار۱) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (نمودار۲).



نمودار ۲- اثر شستشوی رحم با مایع فولیکولی FF، مایع فولیکولی فیلترشده و Ham's-F۱۰ بر درصد لانه‌گزینی

درروزهای ششم بطرف گروه شاهد و کنترل افزایش می‌یابد و در روز هفتم درصد بارداری بین هیچ یک از گروهها تفاوت چشمگیری را نشان نداد(نمودار۱). در روز پنجم با اضافه نمودن EDTA به مایع فولیکولی درصد بارداری، مشابه گروه کنترل بود. درصد لانه‌گزینی نسبت به تعداد موشهای باردار تحت درمان Ham's- F10 در گروه کنترل بین ۹/٤٪-۷/٦٪ و در گروه شاهد ۷/۸٪-٦/٤٪ بین روزهای سوم تا هفتم بود که در این دو گروه تفاوت چشمگیری مشاهده شد، ولی این درصدها در گروههای تحت تیمار با مایع فولیکولی فیلتر شده و فیلتر نشده به حداقل ۰/٦بین روزهای سوم و پنجم کاهش یافت که با گروه کنترل تفاوت چشمگیری داشت ولی میزان لانه‌گزینی مانند میزان بارداری در روز پنجم تا روز هفتم افزایش یافته و به ۸/۳٪ رسید که در مقایسه با گروه کنترل و شاهد تفاوت معنی‌داری دیده نشد(نمودار۲).

تأثیر شستشوی شاخ‌های رحمی بر بارداری در سیکل‌های بعدی: میزان بارداری در سیکلهای بعدی در موشهای گروه آزمایش(که بین روزهای سوم تا هفتم رحم آنها در سیکل قبلی با مایع فولیکولی شستشو داده شده بودند) به ۱۰۰٪-۸۸/۲٪ رسید که با گروه کنترل تفاوت

بررسی بافت شناسی شاخ‌های رحم موش پس از شستشوی آنها با مایع فولیکولی فیلتر شده: بر خلاف نتایج آزمایشات *in vitro* شستشوی شاخ‌های رحم موش در محیط *in vivo* برای کوتاه مدت تأثیر چشمگیری بر روی ساختمان بافتی رحم در مقایسه با گروه کنترل نداشت و به ندرت صدمات بافتی و آسیبهای ناچیزی در بعضی از قسمتها دیده می‌شد که آن نیز می‌تواند به روش اجرا مربوط باشد.

بحث

نتایج حاصل از تأثیر مایع فولیکولی انسان برروی ساختار رحمی موش در محیط خارج از بدن بیانگر آن است که مایع فولیکولی حاوی آنزیمهایی است که قادرند غشاء پایه سلولهای اپی‌تلیال رحم را تخریب نموده و همچنین بر ساختار خارج سلولی نیز تأثیر گذارند. با توجه به این که این تأثیر در صورت غیرفعال نمودن مایع فولیکولی در دمای ٥٦ درجه سانتیگراد از بین می‌رود بیانگر فعالیتهای آنزیمی در مایع فولیکولی می‌باشد. از آنجایی که مایع فولیکولی حاوی آنزیمهای متالوپروتئیناز می‌باشد و با توجه به اینکه EDTA قادر به غیر فعال نمودن این نوع آنزیمها است، احتمال می‌رود که

Archive of SID
www.SID.ir

دلامیناسیون[1] (تحلیل اپی‌تلیوم و غشاء پایه) توسط مایع فولکیولی از طریق این گونه متالوپروتئینازها اتفاق می‌افتاد (۱۵).

نتایج تأثیر مایع فولیکولی بر روند بارداری نیز مشابه اثر مایع فولیکولی بر ساختار بافت رحمی می‌باشد و همانطور که نمودار۱، نشان می‌دهد مایع فولیکولی حداکثر تأثیر خود را بر روی جلوگیری از بارداری و کاهش لانه‌گزینی بین روزهای سوم و پنجم دارد و بعد از روز پنجم تأثیر منفی مایع فولیکولی بر ادامه روند بارداری کاهش می‌یابد.

جالب توجه است که تأثیر آن حداکثر تا حدود زمان لانه‌گزینی می‌باشد. مقایسه نتایج گروه شاهد و کنترل کاملاً مؤید این مطلب است که نتایج حاصل از مایع فولیکولی به علت روش کار یا آلودگی سلولی و غیره نمی‌باشد. شاید تصور شود که در طی شستشوی شاخ‌های رحمی با مایع فولیکولی قبل از لانه‌گزینی منجر به شسته شدن جنین‌ها شود. در صورتی که چنین توجیهی صحیح باشد همین اشکال نیز باید در شستشوی شاخ‌های رحمی با محیط Ham's-F10 اتفاق افتاد. ولی همانطور که نمودار ۱ نشان می‌دهد شستشوی شاخ‌های رحمی با محیط Ham's- F10 تأثیر منفی بر روند بارداری نداشت . یکی دیگر از علل احتمالی کاهش درصد بارداری در موشهایی که رحم آنها با مایع فولیکولی شستشو شد تأثیر منفی مایع فولیکولی بر رشد جنین‌های در حال تقسیم می‌باشد ولی این نظریه را می‌توان به دو علت رد نمود: اول آنکه، افزودن EDTA کاملاً تأثیر منفی مایع فولیکولی را خنثی می‌نماید و با توجه به اینکه EDTA یک متصل شونده[2] به کاتیونهای فلزی می‌باشد به تنهایی قادر به حذف تأثیر منفی مایع فولیکولی بر رشد جنین‌ها می‌باشد. در ضمن در مطالعات زمینه‌ای دیده می‌شود که EDTA تأثیر مثبت بر روند رشد جنین‌ها تا مرحله قبل از چهار سلولی دارد و پس از آن تأثیر مثبتی بر روی روند تکامل ندارد و با توجه به انجام شستشوی رحم بعد از روز سوم که جنین‌ها در مرحله ۱۶-۸ سلولی می‌باشند، به نظر نمی‌رسد که EDTA نقش مثبت خود را بر روی رشد و تکامل جنین‌ها گذاشته باشد و احتمالاً تأثیر مثبت خود را از طریق دیگری مانند ممانعت از فعالیت متالوپروتئینازها اعمال می‌نماید. از طرف دیگر بسیاری از مطالعات، مایع فولیکولی را بعنوان یک مکمل محیط کشت در روند تکامل جنین‌ها قبل از لانه‌گزینی، مفید گزارش نموده‌اند. البته گزارشات ضد و نقیض در این زمینه نیز وجود دارد (۱۹-۱۸).

بررسی نتایج حاصل از شستشوی شاخ‌های رحم با مایع فولیکولی در روزهای مختلف بیانگر آن است که احتمالاً مایع فولیکولی منجر به تغییراتی می‌شود که از لانه‌گزینی جلوگیری می‌کند. با توجه به این که تأثیرمایع فولیکولی پس از روز پنجم کاهش می‌یابد می‌توان چنین نتیجه گرفت که مایع فولیکولی بر لانه‌گزینی تأثیر منفی دارد (۱۶).

لازم به ذکر است که در طی روند لانه‌گزینی، آندومتر رحم در مرحله پذیرندگی دچار تغییرات مختلفی می‌شود که از آن جمله می‌توان به کاهش بار الکتریکی سطحی، کاهش ضخامت گلیکوکالیکس سلولهای اپی‌تلیال، کوتاه و سپس پهن شدن و ناپدید شدن میکرو ویلهای سطح سلولهای اپی‌تلیوم، ظهور رسپتورهای سطحی خاص نظیر رسپتورهای هپارین سولفات و پروتوگلیکانها، پینوپودها و غیره اشاره نمود (۱۷،٤). از آنجایی که مایع فولیکولی حاوی آنزیم‌های مختلفی از جمله پلاسمین و آنزیمهای ماتریکس متالوپروتئیناز و بسیاری از مولکولهای پروتئینی فعال دیگر می‌باشد، این آنزیمها قادر به تجزیه لامینین، الاستین، فیبرونکتین و کلاژناز نوع (IV) می‌باشند. از آنجایی که بلاستوسیست در حال لانه‌گزینی نیاز به این فاکتورها جهت اتصال و تمایز دارد لذا تجزیه این مواد در زمان نزدیک به لانه‌گزینی می‌تواند

1- Delimination
2- Chelator

Archive of SID
www.SID.ir

مانع تمایز تروفوبلاست و اتصال آن به آندومتر گردد و نتیجه آن ممانعت از باروری و لانه‌گزینی می‌باشد. از آنجایی که EDTA یک ممانعت کننده متالوپروتئیناز می‌باشد احتمال می‌رود که ماده فعال در مایع فولیکولی یک متالوپروتئیناز باشد. بنابراین افزودن آن به مایع فولیکولی از تأثیر منفی مایع فولیکولی بر بارداری می‌کاهد البته نباید نقشهای EDTA را در برداشت و جذب کلسیم و دیگر کاتیونها از یاد برد. در ضمن مطالعات در موش صحرایی نشان داده است که Doxycyclin که ممانعت کننده طیف وسیع متالوپروتئیناز است، بر روی لانه‌گزینی تأثیر معکوس ندارد و فقط تا حدی مانع از روند دسیدوایی شدن می‌شود (۲۰). بنابراین EDTA احتمالاً از طریق ممانعت از فعالیت بیش از حد متالوپروتئیازها تأثیر منفی مایع فولیکولی را خنثی می‌کند.

در اثر مجاور نمودن آندومتر به مدت ۲۰ ساعت با مایع فولیکولی (*in vitro*) موجب کنده شدن کامل اپی تلیوم می‌گردد(شکل ۱a)، درصورتیکه شستشوی رحم با مایع فولیکولی (*in vivo*) تاثیر چشمگیری در ساختمان میکروسکوپی اپی تلیوم رحم ندارد و بنابراین می‌توان چنین استنباط کرد که تاثیر مایع فولیکولی(*in vivo*) از طریق صدمه یا تخریب ساختار بافتی نمی‌باشد و مکانیسمهای مختلفی برای تاثیر منفی مایع فولیکولی بر روند بارداری را می‌توان ذکر نمود،ولی مکانیسم دقیق عملکرد آن در کاهش درصد بارداری مشخص نبوده و نیاز به بررسیهای بیشتری دارد. در طی لانه‌گزینی که شامل سه مرحله تماس[1]، چسبندگی[2] و تهاجم[3] می‌باشد تغییرات خاصی صورت می‌گیرد که محدود به همان محل لانه‌گزینی می‌شود و اگر این تغییرات به صورت وسیع انجام گیرد احتمالاً بر روند بارداری تأثیر معکوس گذاشته و از کل روند لانه‌گزینی جلوگیری می‌نماید. با توجه به اینکه مایع فولیکولی سرشار از آنزیمهای مختلف بوده و بسیاری از آنزیمها برای لانه‌گزینی مفید می‌باشند، ولی تأثیر وسیع آنها در کل سطح آندومتر احتمالاً از لانه‌گزینی جنین ممانعت می‌نماید (۲۱). نتایج کلی بیانگر آن است که مایع فولیکولی می‌تواند بعنوان یک ممانعت کننده در لانه‌گزینی عمل نماید، شستشوی رحم با این مایع می‌تواند به عنوان یک روش جلوگیری از بارداری بصورت مداخله‌گر در لانه‌گزینی، مطرح باشد. این نتایج برای اولین بار در دنیا گزارش می‌گردد و امید است که با پیگیری و تحقیقات بیشتر در جلوگیری از بارداری‌های ناخواسته انسان مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق طرح تحقیقاتی شماره ۷۶۳۰۱ دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی اصفهان بوده که با همکاری مرکز باروری و ناباروری اصفهان انجام گردید. بدینوسیله از مسئولین محترم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی،درمانی اصفهان به خصوص همکاران گروههای علوم تشریحی، ایمنی شناسی و کارکنان مرکز بارداری و ناباروری تقدیر و تشکر می‌گردد.

Reference

1- Goldzieher J.W., Nezam M. Oral contraceptive side effects: where is the beef? Contraception.1995; 52: 327-5.

metalloprotinase and alpha macroglobulins in the

2- Barken M. B. Oral contraception and congenital malformation in offspring: a review and meta analysis of prospective studies. Obs Gyn. 1990; 76: 552-7.

1- Apposition
2- Adhesion
3- Invasion

Archive of SID
www.SID.ir

3- Hormonal and non-hormonal agents at implantation as targets for contraception. Reprod Fertil Dev.1997; 9: 65-76.

4- Simon C., Pellicer A., Remohi J. Emerging concepts on human implantation. Hum Reprod. 1999; 14: (2).

5- Tabibzadeh S., Babaknia A. The signal and molecular pathways involved in implantation, a symbiotic interaction between blastocystis and endometrium involving adhesion and tissue invasion. Hum Reprod. 1995; 10(6): 1579-602.

6- Psychoyos A. Hormonal control of uterine receptivity for nidation. J Reprod Fertil. 1976; 25: 17-28.

7- Nikas G. Pinopodes as marker of endometrial receptivity. Hum Rerod. 1999; 14 (12).

8- Senturk L.M., Arici A. Leukemia inhibitory factor in human reproduction. Am J Reprod Immunol. 1998; 39(2): 144-51.

9- Carson D.D., Tang Y., Gray S. Collagenase support. Embryo attachment and outgrowth *in vitro*. Dev Biol. 1988; 127:386.

10- Huang H. Y., Wen Y., Irwin J.C., et al. Cytocine mediated regulation of tissue inhibitors of metalloprotinase –1 (TIMP-1), TIMP-3 and 92 kDa type IV collagenase mRNA expression in.

human endometrial stromal cells. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 83: 1721-90.

11- Somon C., Valbuena D., Krussel J. Interleukin-1 receptor antagonist prevents embryonic implantation by a direct effect on the endometrial epithelium. Fertil Steril. 1998; 70: 896-906 .

12- Reich R., Miskin R., Tsafrir A. Follicular plasminogen activator in ovulation. Endocrionl. 1985; 116:516-21.

13- Zhu C., Woessner J.F. Tissue inhibitor of ovulating rat ovary: possible regulator of collagen matrix breakdown. Biol Repord. 1991; 45: 334-42.

14- Reich R. Tsafrir A., Mechanic G.L. The involvement of collagenas in ovulation in rat. Endocrinol. 1985; 116: 522-7.

15- Ward R.V., Atkinson S.J., Slocombe P.M., et al. The tissue inhibitor of metalloproteinases –2 inhibits the activation of 72Kda progelatinase by fibroblast membrane. Bioch et Biophy Acta. 1991; 1089:242-6.

16- Edward R.G. Review of implantation, interception and contraception. Hum Repord. 1994; 6:955-95.

17- Psychoyos A., Nikas G. Uterine pionpodes as marker of uterine receptivity. Assis Repord Rev. 1994; 4:23-6.

18- Hemmings R., Lachapelle M.H., Falcone T., et al. Effect of follicular fluid supplementation on the *in vitro* development of human pre-embryos. Fertil Steril. 1994; 62(5): 1018-21.

19- Chi H.J., Kim D.H., Koo J.J., et al. The suitability and efficiency of human follicular fluid as a protein supplement in human *in vitro* fertilization programs. Fertil Steril. 1998; 70(5): 871-7

20- Hung T.T., Millard. M.M. Inhibition of mouse embryo cleavage by factor present in the human preovulatory follicular fluid. J Clin Endocrinol Metab.1985; 61:899-904.

21- Rechtman M.P., Zhang J., Salamonsen L.A. Effect of inhibition of matrix metalloproteinases on endometrial decidualization and implantation in mated rats. J Repord Fertil. 1999; 117(1): 169-77.

22- Klentzeris L.D. The role of endometrium in implantation. Hum Repord. 1997; 2: 170-5.

Archive of SID

www.SID.ir