مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی دهم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۶۴۶ ـ ۶۳۹ (اسفند ۱۳۸۷)
Archive of SID

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی تأثیر هورمون‌های استروژن و پروژسترون در فاز لوتئال بر بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده در زمان پنجره‌ی لانه‌گزینی

بهروز نیک‌نفس[۱]، فاطمه افشار[۲]

۱) گروه آناتومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز؛ ۲) گروه بافت‌شناسی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تبریز، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، بخش آناتومی، دکتر بهروز نیک‌نفس؛ e-mail: niknafsbeh@yahoo.com

چکیده

مقدمه: از آن‌جا که میزان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر در لانه‌گزینی جنین مؤثر است، در این مطالعه تأثیر استروژن و پروژسترون بر بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر و ضخامت آن در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده در فاز لوتئال بررسی شد. **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه بعد از ایجاد حاملگی کاذب، موش‌ها به دو گروه تقسیم شدند: کنترل و آزمون. در گروه آزمون موش‌ها پس از تحریک تخمک‌گذاری، با موش‌های وازکتومی شده به **mate** گذاشته شدند و بر اساس دریافت هورمون به پنج گروه تقسیم شدند. ۱) استروژن، ۲) پروژسترون، ۳) استروژن + پروژسترون ۴) آنتی‌پروژسترون + استروژن، ۵) شاهد. در گروه کنترل حاملگی کاذب به صورت طبیعی ایجاد شد. ۴/۵ روز بعد از حاملگی از شاخ‌های رحمی تمامی گروهها نمونه‌برداری شد و برای بررسی تغییرات بیان گلیکوکالیکس و ضخامت آندومتر رنگ‌آمیزی شدند. **یافته‌ها:** این مطالعه بیان‌گر آن است که استروژن و پروژسترون باعث افزایش بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر و پروژسترون باعث کاهش آن می‌شود. بیشترین میزان ضخامت آندومتر در گروه شاهد و کمترین آن در گروه پروژسترون دیده شد. **نتیجه‌گیری:** براساس نتایج به دست آمده در این مطالعه افزودن استروژن به پروژسترون شرایط بهتری را جهت لانه‌گزینی در مقایسه با پروژسترون تنها ایجاد می‌کند. این مطالعه تجویز استروژن + پروژسترون در فاز حمایتی لوتئال در موارد تحریک تخمک‌گذاری را پیشنهاد می‌کند.

واژگان کلیدی: لانه‌گزینی، تحریک تخمک‌گذاری، گلیکوکالیکس، آندومتر
دریافت مقاله: ۸۷/۵/۱۶ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۷/۶/۱۹ ـ پذیرش مقاله: ۸۷/۶/۲۰

مقدمه

در همه‌ی پستانداران رحم به مرحله‌ای از تمایز می‌رسد که بلاستوسیت در آن قادر به لانه‌گزینی است که این مرحله به عنوان پنجره‌ی لانه‌گزینی[i] نامیده می‌شود.[۱] در این مرحله تغییراتی در سطح مورفولوژی، اولترا استراکچری و مولکولی آندومتر روی می‌دهد که خارج از این مقطع زمانی آندومتر نسبت به اتصال بلاستوسیت مقاومت نشان می‌دهد.[۲] شواهد نشان می‌دهد که بیشترین زمان حساسیت آندومتر به لانه‌گزینی در موش در روز ۴ حاملگی است و حدود ۲۴ ساعت طول می‌کشد و بعد از آن حساسیت آندومتر کاهش می‌یابد.[۳]

تغییرات واضحی در اپی‌تلیوم رحمی در مرحله‌ی پیش از رسیدن به مرحله‌ی رسیدگی که همزمان با پنجره‌ی لانه‌گزینی است، دیده می‌شود. یکی از این تغییرات، تغییر در

www.SID.ir

i- Implantation Window

کربوهیدرات‌های موجود در اپی تلیوم لومینال است.[۳] مطالعه‌های ایمونوهیستوشیمی نشان داده‌اند که کربوهیدرات‌ها به طور عمده در ناحیه‌ی راسی سلول‌های اپی‌تلیالی و نیز در ترشحات غدد رحمی وجود دارند.[۴]

اپی‌توپ کربوهیدرات‌ها مارکرهای مفیدی برای بیان حالت هورمونی و مراحل مختلف حاملگی هستند. بیان کربوهیدرات‌های مختلف در اپی‌تلیوم لومینال نشان‌گر آن است که نه تنها به عنوان یک سد میکروبی عمل می‌کنند بلکه موجب می‌شوند که آندومتر از نظر زمانی و مکانی در یک وضعیت مناسب قرار گیرد به این ترتیب در دیالوگ بین سیستم مادری و جنینی به خصوص در زمان پیش از لانه‌گزینی دخالت دارند.[۳]

بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر، توسط هورمون‌های استروئیدی از جمله استروژن و پروژسترون کنترل می‌شود.[۵] یافته‌ها نشان‌دهنده‌ی آن است که گلیکوکالیس موجود در سلول‌های اپی‌تلیالی آندومتر با بار منفی در زمان لانه‌گزینی کاهش می‌یابد.[۶] در حالی‌که برخی از مطالعه‌های دیگر نشان داده‌اند که سنتز و بیان برخی از کربوهیدرات‌ها مثل هپاران سولفات، پروتوگلیکان‌ها و گلیکوزآمینوگلیکان‌ها در محل اتصال بلاستوسیت افزایش می‌یابند.[۷] الگوی بیان این مواد در آندومتر از یک گونه به گونه‌ای دیگر متفاوت است به طوری‌که در موش بیان آن در پنجره‌ی لانه‌گزینی به شدت کاهش می‌یابد ولی در انسان و خرگوش در فاز رسیدگی رحم، بیان آن افزایش می‌یابد.[۴]

مطالعه‌ها نشان می‌دهد که بعد از تزریق گنادوتروپین‌های اگزوژن میزان هورمون استروژن افزایش می‌یابد و سطح بالای این هورمون ممکن است بیان کربوهیدرات‌های سطح آندومتر را تحت تأثیر قرار دهد و این تغییرات ایجاد شده باعث کاهش رسیدگی آندومترو در نتیجه کاهش لانه‌گزینی در مقایسه با حاملگی طبیعی می‌شود.[۸] فوزام و همکاران نشان دادند که تحریک تخمک‌گذاری با استفاده ازPMSG [i] و HCG[ii] در موش باعث کاهش میزان لانه‌گزینی می‌شود.[۹]

هم‌چنین نشان داده شد که غلظت استروژن (با دوز کمتر) در موش زمان رسیدگی آندومتر را تعیین می‌کند. به طوری‌که رسیدگی آندومتر با میزان کم استروژن برای مدت زمان کوتاهی باز باقی می‌ماند ولی میزان بیشتر آن باعث بسته شدن زمان رسیدگی می‌شود. این یافته‌ها بیان‌گر آن است که تنظیم دقیق استروژن می‌تواند لانه‌گزینی را در زنان در برنامه‌های IVF بهبود بخشد.[۱]

Archive of SID

با توجه به مطالعه‌های انجام شده میزان موفقیت لانه‌گزینی در موارد تحریک تخمک‌گذاری پایین است، هم‌چنین استفاده از پروژسترون و HCG در فاز لوتئال نتوانسته‌اند میزان موفقیت را بالا ببرند.[۱۰] از طرفی دیگر نقش استروژن و استروژن + پروژسترون بر اپی‌تلیوم‌آندومتر در دوره‌ی طبیعی مشخص است ولی نقش این هورمون‌ها برای حمایت فاز لوتئال بعد از تحریک تخمک‌گذاری شناخته شده نیست و در مورد افزودن استروژن به پروژسترون برای افزایش میزان لانه‌گزینی اختلاف نظر وجود دارد.[۱۱،۱۲] بنابراین در این مطالعه تغییرات گلیکوکالیس پوشاننده‌ی آندومتر و نیز تغییرات ضخامت آندومتر که در لانه‌گزینی نقش دارند در موش صحرایی با استفاده از دستکاری هورمون‌های استروژن، پروژسترون و ترکیب آن‌دو و نیز ترکیب آنتی پروژسترون با استروژن در فاز لوتئال بعد از تحریک تخمک‌گذاری به منظور به دست آوردن آندومتر مناسب بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه برای ایجاد حاملگی کاذب از موش‌های نر و ماده با سن ۸-۱۰ هفته (Balb/c) استفاده شد. حیوانات از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه و سپس در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با امکانات دسترسی به آب و غذای کافی نگه داری شدند. برای انجام این مطالعه از PMSG (تهیه شده از داروخانه‌ی دامپزشکی تولید جهاد دانشگاهی تهران)، HCG (از IBSA)، E و P (از شرکت داروپخش) و RU 486 (از شرکت) سیگما استفاده شد.

حیوانات نر ۸-۱۰ هفته برای ایجاد حاملگی کاذب در شرایط استریل وازکتومی دو طرفه شدند. موش‌های ماده مدتی به صورت جداگانه نگه‌داری شدند تا چرخه‌ی استروس آنها یکسان شود. سپس براساس تحریک تخمک‌گذاری به دو گروه تقسیم شدند: گروه کنترل و گروه آزمون. در گروه آزمون موش‌های ماده با استفاده از تزریق داخل صفاقی ۱۰ واحد بین‌المللیPMSG و ۴۸ ساعت بعد از آن با تزریق ۱۰ واحد HCGتحریک تخمک گذاری شدند و سپس با موش‌های نر وازکتومی شده برای ایجاد حاملگی کاذب به Mate گذاشته

www.SID.ir

i- Pregnant Mare's Serum Gonadotropin
ii- Human Chorinic Gonadotropin

www.SID.ir

شدند. در گروه کنترل برای ایجاد حاملگی کاذب حیوانات بدون انجام عمل تحریک تخمک‌گذاری فقط در مجاورت با موش‌های نر وازکتومی شده قرار گرفتند. صبح روز بعد با کنترل پلاک واژینال در هر دو گروه کنترل و آزمون، به عنوان روز اول حاملگی کاذب در نظر گرفته شد.

گروه آزمون بر اساس هورمون درمانی به پنج زیر گروه تقسیم شدند:

۱) گروه شاهد: در این گروه موش‌ها فقط تحریک تخمک‌گذاری شدند و از روز اول حاملگی کاذب، هیچ هورمونی در فاز لوتئال تزریق نشد.

۲) گروه مصرف‌کننده‌ی استروژن: بعد از تحریک تخمک‌گذاری مشابه با گروه شاهد، به مدت چهار روز، استروژن با دوز ۱۰ نانوگرم به صورت زیر جلدی تزریق شد.[۱۳]

۳) گروه مصرف‌کننده‌ی پروژسترون: بعد از تحریک تخمک‌گذاری از روز اول حاملگی کاذب، روزانه ۱ میلی‌گرم پروژسترون تا چهار روز به صورت زیر جلدی تزریق شد.[۱۴]

۴) گروه مصرف‌کننده‌ی استروژن + پروژسترون: موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده در این گروه از روز اول حاملگی کاذب، روزانه ترکیبی از هورمون‌های استروژن (۱۰ نانوگرم) و پروژسترون (۱ میلی‌گرم) را دریافت کردند.

۵) گروه مصرف‌کننده‌ی آنتی‌پروژسترون + استروژن: بعد از تحریک تخمک‌گذاری از روز اول حاملگی کاذب، روزانه ترکیبی از هورمون‌های آنتی‌پروژسترون (۱ میلی‌گرم) و استروژن (۱۰ نانوگرم) به صورت زیر جلدی به موش‌ها تزریق گردید.[۱۵]

در همه‌ی گروه‌ها حیوانات در روزهای ۴ یا ۵ بعد از حاملگی کاذب با جابه‌جایی مهره‌های گردنی کشته شدند و از یک سوم میانی شاخ‌های رحمی برای مطالعه با میکروسکوپ نوری نمونه‌برداری شد. نمونه‌های به دست آمده در فرمالین فیکس شده و بعد از تهیه قالب‌های پارافینی، مقاطع بافتی به ضخامت ۵ میکرون تهیه شد و سپس برای بررسی ضخامت آندومتر و گلیکوکالیس پوشاننده‌ی آن با روش‌های H & E (هماتوکسیلین و ائوزین) وPAS (اسیدپریودیک شیف) رنگ‌آمیزی شدند.[۱۴] واکنش PAS به صورت کیفی (مورفولوژیکال) و به صورت نیمه کمی با استفاده از معیار plus (+) ارزیابی شد.

برای اندازه‌گیری ضخامت آندومتر روش کار به این صورت بود که هر نمونه با فاصله‌های ۱ میلی‌متری به ۴ قطعه‌ی مساوی تقسیم شد و بعد از تهیه قالب‌های پارافینی از هر یک از این قطعات، از هر قطعه نیز ۵ برش به فاصله‌ی مساوی به دست آمد و در هر برش بعد از رنگ‌آمیزی به روش H & E ضخامت آندومتر توسط کراتیکول اندازه‌گیری شد. شیوه‌ی اندازه‌گیری هر لام به این ترتیب بود که اندازه‌ی ضخامت آندومتر در چهار جهت مختلف اندازه‌گیری شد سپس به عنوان یک میانگین از آن اسلاید تهیه شد. از مجموع اندازه‌گیری‌های به دست آمده از هر چهار قطعه برای یک نمونه یک میانگین کلی به دست آمد و میانگین کلی فوق به عنوان یک نمونه‌ی مستقل تلقی شد و در نهایت میانگین هر نمونه با استفاده از لام اندازه‌گیری به میکرون تبدیل شد.

اطلاعات به دست آمده از هر نمونه با استفاده از نرم‌افزار SPSS و با روش واریانس یک‌طرفه[i] بین گروه‌های مختلف تجزیه و تحلیل شد. برای مقایسه‌ی دو به دو گروه‌ها نیز از پس آزمون توکی استفاده شد. یافته‌های به دست آمده به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شدند.

یافته‌ها

یافته‌های این مطالعه در دو بخش، شدت واکنش PAS و مورفومتری مورد ارزیابی قرار گرفت.

۱) نتایج شدت واکنش PAS:

در گروه کنترل، واکنش PAS در ناحیه‌ی آپیکال و بازال سلول‌ها دیده شد. شدت این واکنش در اپی‌تلیوم غددی در مقایسه با اپی‌تلیوم لومینال کم بود. هم‌چنین، شدت واکنش در استروما متوسط بود.

در گروه شاهد که فقط عمل تحریک تخمک‌گذاری بدون دریافت هورمونی انجام شد، شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال و غددی و نیز در استروما در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته بود و لومن غدد تقریباً خالی از ترشحات بود (شکل ۱).

در گروه مصرف‌کننده‌ی پروژسترون شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال و غددی در مقایسه با گروه کنترل و شاهد کاهش یافته بود. در استروما نیز شدت این واکنش کم بود و غدد اغلب فاقد ترشحات و به صورت PAS منفی بود.

بررسی گلیکوکالیس پوشاننده‌ی آندومتر در گروه استروژن بیان‌گر افزایش شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم

Archive of SID

i- One-Way ANOVA

Archive of SID

لومینال در مقایسه با گروه کنترل بود. واکنش PAS در اپی‌تلیوم غددی در ناحیه بازال و آپیکال سلول‌های غددی دیده شد و ترشحات داخل غدد نیز به صورت PAS مثبت بود شکل (d-۱).

در گروه مصرف‌کننده‌ی استروژن + پروژسترون واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال و غددی در مقایسه با بقیه‌ی گروهها بالاترین شدت را داشت. ترشحات داخل غدد نیز PAS مثبت بود.

در گروه مصرف‌کننده‌ی آنتی‌پروژسترون + استروژن که در آن پروژسترون توسط RU 486 حذف شده بود، شدت واکنش PAS در مقایسه با گروههای کنترل، شاهد و مصرف‌کننده‌ی پروژسترون افزایش یافته بود. شدت این واکنش در اپی‌تلیوم غددی در مقایسه با اپی‌تلیوم لومینال کم بود و لومن غدد تنگ و به صورت PAS منفی بود. در استروما نیز شدت این واکنش در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافته بود.

۲) نتایج مطالعه‌ی مورفومتری: یافته‌های مطالعه‌ی مورفومتری نشان داد که ضخامت آندومتر تحت تأثیر تحریک تخمک‌گذاری و هورمون‌های به کار گرفته شده، قرار دارد. مقایسه‌ی ضخامت آندومتر در گروه‌های کنترل و آزمون نشان داد که بیشترین ضخامت آندومتر در گروه شاهد دیده شد ولی این افزایش فقط در مقایسه با گروههای مصرف‌کننده‌ی پروژسترون و آنتی پروژسترون + استروژن معنی‌دار است ($p<۰/۰۰۵$).

بررسی‌های این مطالعه نشان می‌دهد که کمترین ضخامت آندومتر (۶/۹±۳۲۴) در گروه پروژسترون دیده می‌شود و اختلاف معنی‌داری ما بین این گروه و بقیه‌ی گروه‌ها به جز گروه مصرف‌کننده‌ی آنتی‌پروژسترون + استروژن دیده می‌شود.

مقایسه‌ی ضخامت آندومتر در گروه‌های مصرف‌کننده استروژن، و استروژن ± پروژسترون اختلاف معنی‌داری را نشان نداد اما در مقایسه با گروه‌های پروژسترون، و آنتی‌پروژسترون + استروژن این اختلاف معنی‌دار است.

یافته‌های به دست آمده در گروه مصرف‌کننده آنتی‌پروژسترون + استروژن که در آن حذف پروژسترون توسط RU 486 انجام شده بود، نشان داد که ضخامت آندومتر در این گروه در مقایسه با گروه مصرف‌کننده پروژسترون افزایش یافته است ولی این افزایش معنی‌دار نیست. مقایسه‌ی ضخامت آندومتر در این گروه با سایر گروههای مورد مطالعه کاهش معنی‌داری را نشان داد (جدول ۲).

جدول ۱- بررسی شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال و غددی در گروه‌های کنترل و آزمون

شدت واکنش PAS	کنترل	شاهد	پروژسترون	استروژن	استروژن + پروژسترون	آنتی پروژسترون + استروژن
اپی‌تلیوم لومینال	+++	++	+	++++	++++	++++
اپی‌تلیوم غددی	+++	++	+	+++	+++	++
ترشحات داخل غدد	+	+	+	+++	+++	-

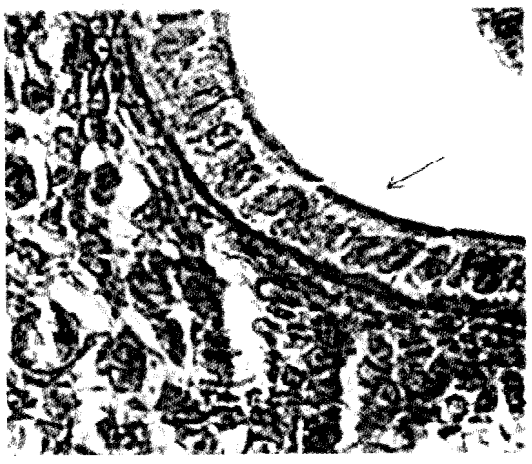
جدول ۲- بررسی ضخامت آندومتر در گروه‌های کنترل و آزمون

متغیر مورفومتریک	آنتی پروژسترون + استروژن (۶)	استروژن + پروژسترون (۵)	پروژسترون (۴)	استروژن (۳)	شاهد (۲)	کنترل (۱)
ضخامت آندومتر (µm)	۳۴۵±۸	۴۵۲±۰	۳۲۴±۶/۹	۴۴۶±۲۴	۴۷۱±۱۵	۴۰۴±۱۷
	*Sig: ۵،۳،۲،۱	Sig: ۴،۶	Sig: ۵،۳،۲،۱	Sig: ۴،۶	Sig: ۴،۶	Sig: ۴،۶

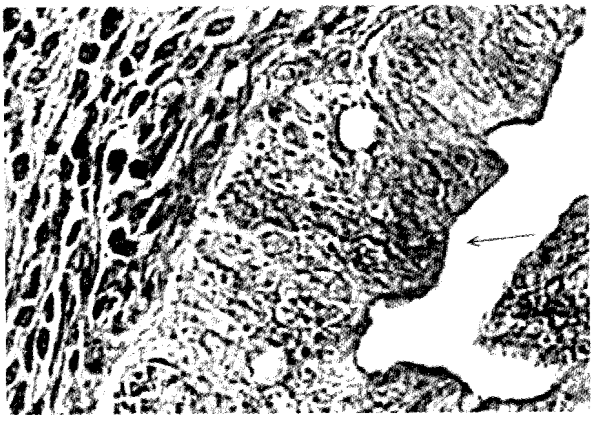
www.SID.ir

*معنی‌دار بودن با سایر گروهها : Significant

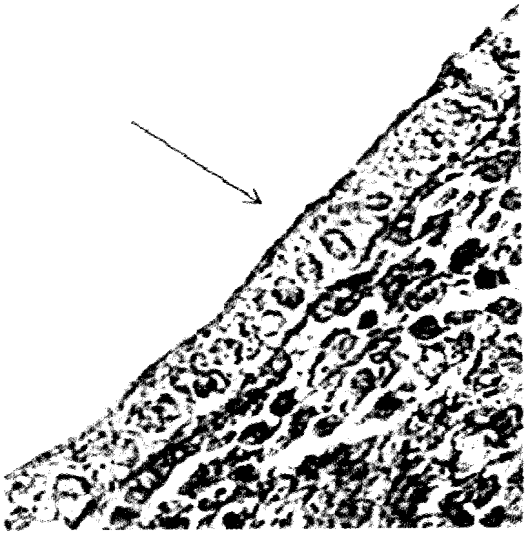
Archive of SID



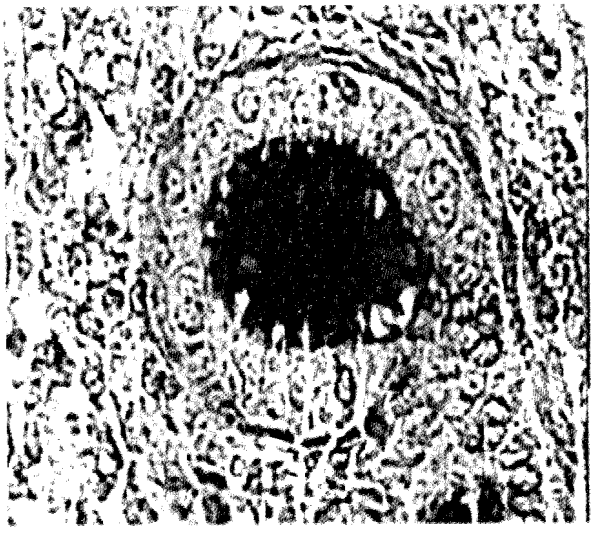
a



b

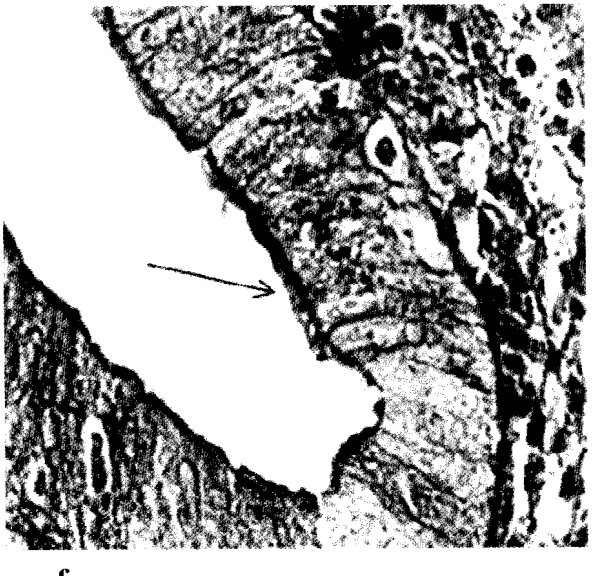


c



d

e



f

www.SID.ir

شکل۱- شدت گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی اپی‌تلیوم آندومتر در گروههای کنترل و آزمایش: کنترل (a)، شاهد (b) پروژسترون (c)، استروژن (d)، استروژن + پروژسترون (e)، استروژن + آنتی پروژسترون (f)

Archive of SID

بحث

یافته‌های به دست آمده در این مطالعه نشان داد که در گروه کنترل قسمت بازال و آپیکال سلول‌های اپی‌تلیوم لومینال و غددی PAS مثبت بود و علاوه بر آن، واکنش اسید پریودیک شیف در لابه‌لای سلول‌های استروما نیز دیده می‌شد. در این گروه آندومتر از ضخامت مناسبی برخوردار بود.

مطالعه‌ی اولترا استراکچری در زمان لانه‌گزینی نشان داد که اپی‌تلیوم‌لومینال دارای گلیکوکالیکس نازکی است و این بیان‌گر آن است که شارژ الکتریکی و ترکیبات گلیکوکالیکسی در زمان لانه‌گزینی تغییر می‌کند. تغییر در ترکیب الیگوساکارید و کاهش شارژ سطحی موجب کاهش دفع الکترو استاتیکی بین بلاستوسیت و آندومتر در طول فاز اتصال جنین به آندومتر می‌شود. هرچند کاهش شارژ الکتریکی به تنهایی برای اتصال بلاستوسیت به آندومتر کافی نیست.[۳]

در گروه شاهد شدت واکنش اسید پریودیک شیف در اپی‌تلیوم لومینال و غددی در مقایسه با گروه کنترل کاهش ولی ضخامت آندومتر افزایش یافته بود. بررسی‌ها نشان داده‌اند که گنادوتروپین‌های اگزوژنی که برای تحریک تخمک‌گذاری به کار می‌روند مورفولوژی آندومتر از جمله گلیکوکالیس سلول‌های اپی‌تلیال سطحی را تحت تأثیر قرار می‌دهند و تزریق این گنادوتروپین‌ها باعث کاهش گلیکوکالکیس پوشاننده آندومتر می‌شود.[۱۶] در تأیید یافته‌ی ما در مورد موش‌ها، پورینی[i] نشان داد که گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی غشای راسی سلول‌های اپی‌تلیالی در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده کاهش یافته و این کاهش در بیان کربوهیدرات‌ها باعث کاهش پذیرندگی آندومتر می‌شود.[۶]

هم‌چنین، کرامر گزارش کرد که سه نوع کربوهیدرات (لاکتوز آمین، فروکتوز و گالاکتوز آمین‌مونوساکارید) در سطح اپی‌تلیوم آندومتر در موش‌های تحریک تخمک‌گذاری شده کاهش می‌یابد،[۱۷] که یافته‌های بررسی ما را تأیید می‌کند. در صورتی‌که مورفی نشان داد که همان کربوهیدرات‌ها در حاملگی طبیعی موش‌های صحرایی در زمان لانه‌گزینی افزایش می‌یابد.[۱۸] از طرفی نشان داده شده است که بلوک کردن موضعی کربوهیدرات‌ها در لومن رحم موش موجب مهار لانه‌گزینی می‌شود.[۱۹] در نتیجه بیان کربوهیدرات‌ها در سطح آندومتر برای اتصال جنین به آندومتر ضروری است.

یافته‌های به دست آمده از این مطالعه بیان‌گر آن است که در گروه پروژسترون ضخامت آندومتر و شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال و غده‌ای در مقایسه با سایر گروهها کاهش می‌یابد. لومن غدد در بیشتر موش‌ها خالی از ترشحات بود و در لابلای سلول‌های استروما نیز این واکنش به صورت ضعیف دیده می‌شد. مطالعه‌ی انجام شده توسط صالح‌نیا و همکاران یافته‌های ما را تأیید می‌کند.[۱۴]

ارزیابی بیان کربوهیدرات‌ها در گروه استروژن و ترکیب استروژن با پروژسترون نشان داد که گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی اپی‌تلیوم لومینال و غددی در مقایسه با گروههای کنترل، شاهد و پروژسترون افزایش یافته و علاوه بر آن داخل مجرای غدد نیز PAS مثبت بود. در تأیید یافته‌ی ما بررسی‌ها نشان داده‌اند که در موش‌های اوواراکتومی شده، درمان با استروژن باعث افزایش گلیکوزیلاسیون و پروژسترون باعث مهار آن می‌شود.[۲۰] به طوری که استروژن موجب افزایش سطح بیان اِن استیل گلوکوستامین در موش‌ها و موش‌های صحرایی اوواراکتومی شده می‌شود.[۲۳-۲۱] هم‌چنین تزریق یک بار استروژن موجب افزایش اتصال لکتین در مقایسه با تزریق پروژسترون یا کلومیفین سیترات می‌گردد.[۲۴] هرچند شرایط مطالعه‌های فوق با شرایط این مطالعه که موش‌ها تحریک تخمک‌گذاری شده بودند، تفاوت داشت.

حذف پروژسترون توسط آنتی‌پروژسترون در گروه RU 486 + E موجب کاهش معنی‌داری در ضخامت آندومتر در مقایسه با گروه کنترل، شد. شدت واکنش PAS در اپی‌تلیوم لومینال آندومتر در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته بود ولی بیان کربوهیدرات‌ها در اپی‌تلیوم غددی در مقایسه با اپی تلیوم لومینال از شدت کمتری برخوردار بود و لومن غدد نیز تنگ و خالی از ترشحات بود. حذف پروژسترون در این گروه و افزودن استروژن به آن بیان‌گر نقش استروژن در افزایش بیان کربوهیدرات‌های پوشاننده‌ی اپی‌تلیوم آندومتر است، از طرفی استفاده از آنتی‌استروژن باعث کاهش سنتز گلیکوکالیس می‌شود.[۴] هم‌چنین، استفاده از هورمون‌های اگزوژن از جمله کلومیفن سیترات موجب تغییر در بیان کربوهیدرات‌های سطح آندومتر می‌شود.[۲۴] یافته‌های به دست آمده از مطالعه‌های قبلی حاکی از آن است که در مورد

www.SID.ir

i- Peverini

استفاده از پروژسترون و استروژن در فاز لوتئال اختلاف نظر وجود دارد. یافته‌های برخی از مطالعه‌ها بیان‌گر آن است که افزودن استروژن به پروژسترون باعث افزایش میزان لانه‌گزینی می‌شود.[۱۱،۱۲،۲۵] در حالی که بر اساس برخی از مطالعه‌های دیگر، افزودن استروژن به پروژسترون در فاز لوتئال تغییری در میزان لانه گزینی و بارداری ایجاد نمی‌کند.[۲۸-۲۶]

یافته‌های به دست آمده از این مطالعه نشان‌دهنده‌ی آن است که در گروه پروژسترون، گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر و ضخامت آندومتر کاهش می‌یابد و پروژسترون به تنهایی نمی تواند محیط مناسبی را برای لانه‌گزینی بلاستوسیت ایجاد کند. در گروه شاهد و آنتی پروژسترون + استروژن (E +486 RU) بین بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر و ضخامت آن ارتباط معکوسی وجود دارد در حالی‌که در گروه استروژن (E)، استروژن + پروژسترون (E + P) این ارتباط به صورت مستقیم است به طوری‌که با افزایش ضخامت آندومتر بیان کربوهیدرات‌ها نیز افزایش می‌یابد.

Archive of SID

به این ترتیب از این مطالعه چنین استنباط می‌شود که بیان گلیکوکالیکس پوشاننده‌ی آندومتر و هم‌چنین ضخامت آندومتر به دنبال تحریک تخمک‌گذاری تغییر می‌یابد. به طوری‌که استروژن باعث افزایش و پروژسترون موجب کاهش آن دو می‌شود. به این ترتیب پروژسترون درمانی به تنهایی نمی تواند محیط و شرایط مناسبی را مشابه با گروه کنترل برای لانه گزینی فراهم نماید. با توجه به یافته‌های به دست آمده از این مطالعه، تجویز استروژن همراه با پروژسترون در چرخه‌های تحریک تخمک‌گذاری در فاز لوتئال به منظور ایجاد شرایط مناسب در آندومتر برای لانه‌گزینی پیشنهاد می‌شود.

References

1. Dey SK, Lim H, Das SK, Reese J, Paria BC, Daikoku T, et al. Molecular Cues to Implantation. Endocr Rev 2004 ; 25: 341-73.
2. Lindhard A, Bentin-Ley U, Ravn V, Islin H, Hviid T, Rex S, et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. Fertil Steril 2002 ; 78: 221-33.
3. Kimber SJ, Stones RE, Sidhu SS. Glycosylation changes during differentiation of the murine uterine epithelium. Biochem Soc Trans 2001; 29: 156-62.
4. Skrzypczak J, Mikołajczyk M, Szymanowski K, Wirstlein P. MUC-1 endometrial expression and the concentration in uterine fluid of women with impaired fertility. Pol J Gyn Invest 2006 ; 9: 7-13.
5. Carson D, Desouza M, Kardon R, Zhou X, Lagow E, Julian J. Mucin expression and function in the female reproductive tract. Hum Reprod Update 1998 ; 4: 459-64.
6. Peverini S, Kramer B. Superovulation affects glucosamine trisacarides in the glycocalyx of the rat endometrium at the time of implantation. J Anat 1995; 187: 487-90.
7. Murphy CR, Turner VF. Glycocalyx carbohydrates of uterine epithelial cells increase during early pregnancy in the rat. J Anat 1991 ; 177: 109-15.
8. Ertzeid G, Storeng R. The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. Hum Repord 2001; 16: 221-5.
9. Fossum A,Gregory T, Paulson R. Ovarian hyperstimulation inhibits embryo implantation in the mouse. J In Vitro Fert Embryo Transf 1989 ; 6: 7-10.
10. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. Hum Reprod Update 2003; 9: 515-22.
11. Hubayter ZR, Muasher SJ. Luteal supplementation in in vitro fertilization: more questions than answers. Fertil Steril.2008; 89: 749-58.
12. Gruber I, Just A, Birner M, Lösch A. Serum estradiol/progesterone ratio on day of embryo transfer may predict reproductive outcome following controlled ovarian hyperstimulation and in vitro fertilization. J Exp Clin Assist Reprod 2007; 4: 1.
13. Simon C, Domínguez F, Valbuena D, Pellicer A. The role of estrogen in uterine receptivity and blastocyst implantation. Trends Endocrinol Metab 2003 ; 14: 197-9.
14. Salehnia M, Arianmanesh M, Biegi M. Mouse Endometrial Glycocalyx Alteration After Ovarian Hyperstimulation and Progesterone Injection. Yakhteh 2003; 4 : 213-8.
15. Huang DM, Nardo LG, Huang GY, Lu FE, Liu YJ. Effect of a single dose of mifepristone on expression of pinopodes in endometrial surface of mice. Acta Pharmacol Sin 2005; 26: 212-9.
16. Kramer B, De Wet G. Exogenous gonadotropin administration affects the glycocalyx of rat endometrial epithelial cells during the period of implantation. J Assist Reprod Genet 1994; 11: 504-9.
17. Kramer B, Stein BA, Van der Walt LA. Exogenous gonadotropins--serum oestrogen and progesterone and the effect on endometrial morphology in the rat. J Anat 1990;173: 177-86
18. Hoffman LH, Olson GE, Carson DD, Chilton BS. Progesterone and implanting blastocysts regulate Muc1 expression in rabbit uterine epithelium. Endocrinology 1998 ; 139: 266-71.
19. Dutt A, Tang JP, Carson DD. Estrogen preferentially stimulates lactosaminoglycan-containing oligosaccharide synthesis in mouse uteri. J Biol Chem 1988 ; 263: 2270-9.
20. Hosie MJ, Shaw TJ, Dwarte DM, Murphy CR. Expression of glucosamine trisaccharides on the rat uterine surface is altered by clomiphene citrate. Acta Histochem 1999; 101: 383-96.
21. Hosie M, Terry V, Shaw T, Dwarte D, Murphy CR. Expression of glucosamine trisaccharides on the rat uterine surface is altered by clomiphene citrate. II.

www.SID.ir

Combination with ovarian hormones. Acta Histochem 2000; 102: 309-21.

22. Alsanie A, Kadoch I, Phillips S, Lapensee L, Hemmings R, Bissonnette F. Adding Estrogen to Progesterone in Luteal Phase Support in In Vitro Fertilization-Embryo Transfer (IVF-ET) Cycles Produces Pregnancies with Higher Quantitative Beta Human Chorionic Gonadotropins (βhCG). Fertil Steril 2005; 84: S155.

23. Lewin A, Benshushan A, Mezker E, Yanai N, Schenker JG, Goshen R. The role of estrogen support during the luteal phase of in vitro fertilization-embryo transplant cycles: a comparative study between progesterone alone and estrogen and progesterone support. Fertil Steril 1994 ; 62 : 121-5.

24. Tay PY, Lenton EA. Inhibition of progesterone secretion by oestradiol administered in the luteal phase of assistedconception cycles. Med J Malaysia 2003; 58: 187-95.

25. Smitz J, Bourgain C, Van Waesberghe L, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem AC. Prospective randomized study on ostradiol valerate supplementation in addition to intravaginal micronized progesterone in buserelin and HMG induced superovulation. Hum Reprod 1993 ;8 : 40-50.

www.SID.ir