

Original Article

Effect of Curcumin on Histomorphometry of Endometrium in Polycystic Ovarian Syndrome in Mice

Seyed Damoon Sadoughi 

Young Researchers and Elite Club, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran

*Corresponding author; E-mail: Damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

Received: 15 November 2015 Accepted: 26 January 2016 First Published online: 7 July 2018
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 August-September; 40(3):63-70

Abstract

Background: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a syndrome with complex endocrine and metabolic disorders and also associated with endometrial changes. According to antioxidant and anti-inflammatory effects of curcumin, the aim of this study was to evaluate the effect of curcumin on histomorphometry of endometrium in polycystic ovarian syndrome mice model.

Methods: In this experimental study 28 mice were divided into 4 equal groups. Control, PCOS control and experimental PCOS treated with curcumin (100 and 200 mg/kg, ip). PCOS was induced by a single intramuscular injection of estradiol valerate into PCOS control group and experimental PCOS group. Curcumin was intraperitoneally injected into experimental PCOS groups for 16 days. Saline solution was injected to the animals of control and PCOS control groups. At the end of treatment, the endometrial biopsies were stained with Hematoxylin-Eosin and pathological changes were examined. Data was analyzed using one-way ANOVA and Post Hoc Tukey statistical tests ($P < 0.05$).

Results: Compare to the control group, number of glands and thickness of endometrial significant decrease and thickness of epithelial cells and thickness of the endometrial glands epithelial cells significantly increase in PCOS control group ($p < 0.05$). Dose dependent injection of curcumin was significantly improved histological parameters compare to the PCOS control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Dose dependent administration of curcumin improves the endometrial histological damages of PCOS mice model.

Keywords: Curcumin, Endometrium, Polycystic Ovarian Syndrome

How to cite this article: Sadoughi S D. [Effect of Curcumin on Histomorphometry of Endometrium in Polycystic Ovarian Syndrome Mice Model]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 August-September; 40(3):63-70. Persian.

مقاله پژوهشی

اثر کورکومین بر هیستومورفومتری اندومتر در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

سید دامون صدوقی

باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران
 *نویسنده مسئول: ایمیل: Damoon.sadoughi@mshdiau.ac.ir

دریافت: ۱۳۹۵/۵/۳۱ پذیرش: ۱۳۹۵/۸/۱۱ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۴/۱۶
 مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، ۱۳۹۷ مرداد و شهریور؛ ۴۰(۳):۶۳-۷۰

چکیده

زمینه: سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) سندرمی است با اختلالات اندوکروینی و متابولیکی پیچیده و نیز با تغییرات اندومتر همراه است. با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کورکومین، هدف از این مطالعه بررسی اثر کورکومین بر هیستومورفومتری اندومتر در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی تعداد ۲۸ سر موش سوری به ۴ گروه مساوی تقسیم شدند. شاهد سالم، شاهد PCOS و تجربی PCOS تیمار شده با کورکومین (غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم). سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در گروه‌های شاهد PCOS و تجربی PCOS با یک‌بار تزریق عضلانی استرادیول والرات القاء شد. کورکومین به صورت داخل صفاقی به گروه‌های تجربی PCOS به مدت ۱۶ روز تزریق شد. به حیوانات گروه شاهد سالم و شاهد PCOS محلول سالین تزریق شد. در پایان دوره تیمار، بیوپسی آندومتر توسط هماتوکسیلین آئوزین رنگ‌آمیزی و تغییرات پاتولوژیک بررسی شد. داده‌ها توسط آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی تحلیل شد ($p < 0/05$).

یافته‌ها: در مقایسه با گروه شاهد سالم، تعداد غدد و ضخامت آندومتر به‌طور معنی‌داری کاهش و ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال و ضخامت سلول‌های اپی-تلیال غدد آندومتر در گروه شاهد PCOS به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($p < 0/05$). تزریق وابسته به دوز کورکومین موجب بهبود معنی‌دار پارامترهای بافتی در مقایسه با گروه شاهد PCOS شد ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: تجویز کورکومین به صورت وابسته به دوز آسیب‌های بافتی آندومتر موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را بهبود می‌بخشد.

کلید واژه‌ها: کورکومین، اندومتر، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک

نحوه استناد به این مقاله: صدوقی س. د. اثر کورکومین بر هیستومورفومتری آندومتر در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، ۱۳۹۷؛ ۴۰(۳):۶۳-۷۰

حق تألیف برای مؤلف محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) یک اختلال اندوکراین هتروژن است که به عنوان عمومی‌ترین عامل ناباروری زنان در نظر گرفته می‌شود. در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تعداد فولیکول‌های آنترال کوچک و حجم سلول‌های تکا فولیکول‌های تخمدانی افزایش می‌یابد (۱). بر اساس مطالعات انجام شده عوارضی مانند عدم تخمک‌گذاری، تخمدان‌های پلی‌کیستیک، هیپرآندروژنیسم و ناهنجاری‌های متابولیکی مانند چاقی می‌تواند در نتیجه فاکتورهای متعدد محیطی، ژنتیکی و بیماری‌های مزمن مانند دیابت ایجاد شود (۲). از دیگر نشانه‌های سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، هیرسوتیسم، الیگومنوره، آمنوره، گنادوتروپین‌های غیرطبیعی، افزایش غیرطبیعی آندروژن، هیپرپگمانتاسیون پوست و آکنه می‌باشد (۳). از دلایل بروز سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌توان به نقص در عملکرد محور هیپوتالاموس هیپوفیز، اختلال عملکرد تخمدان و تغییر فعالیت انسولین اشاره کرد. در واقع سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با ترشحات غیرطبیعی گنادوتروپین‌ها، افزایش ساخت استروئیدها در تخمدان و مقاومت به انسولین همراه است. میزان ترشح هورمون LH به طور ویژه در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک افزایش می‌یابد. زمانی که غلظت هورمون LH در مقایسه با FSH بیشتر شود، تخمدان‌ها سترز آندروژن‌ها را افزایش می‌دهند (۴). به دلیل عدم تخمک‌گذاری ناشی از این سندرم، اندومتر مدت طولانی تحت اثر استروژن و آثار میتوژنیک حاصل از آن بدون اثر مهارتی پروژسترون فاز لوتئال قرار می‌گیرد. این عوامل غدد و استرومای اندومتر را درگیر می‌کنند و به‌عنوان خطری عمده در ایجاد هیپرپلازی و تغییرات ساختاری اندومتر و به‌عنوان مقدمه‌ای برای کارسینوم اندومتر محسوب می‌شوند (۵). از جمله فاکتورهای موثر در ایجاد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استرس اکسیداتیو و گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن (Reactive Oxygen Species: ROS) به‌عنوان محصول فرعی متابولیسم اکسیداتیو در نظر گرفته می‌شود و نقش‌های فیزیولوژیکی در بسیاری از فرآیندهای دستگاه تولید مثلی از جمله بلوغ اووسیت، تخمک‌گذاری، لقاح و ریزش‌های اندومتری دارد. تخمدان از نظر متابولیکی یک عضو فعال است، از این‌رو شرایط پاتولوژیکی مانند استرس اکسیداتیو ممکن است در تغییر ساختار اندومتر رحم و مزانشیم تخمدان نقش مهمی داشته باشد (۶). امروزه با توجه به عوارض جانبی داروهای شیمیایی مطالعه روی گیاهان مورد استفاده در طب سنتی با هدف رسیدن به ترکیبات جدید و موثر در اولویت قرار گرفته است. بسیاری از گیاهان دارویی منبع غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند که می‌توانند اثرات ناشی از اکسیدان‌ها و عوارض برخی از بیماری‌ها را کاهش دهند. کورکومین به‌دلیل خواص فراوان، به‌طور وسیعی مورد ارزیابی و تحقیق قرار گرفته است و اثر آن در درمان مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی بررسی و مورد تایید قرار گرفته است (۷) و نیز تحقیقات در این زمینه همچنان ادامه دارد. زردچوبه نام عامیانه‌ی گیاه *Curcuma longa* و از خانواده زنجبیل (Zingiberaceae) است. این گیاه بومی نواحی گرم آسیا، نظیر

کشورهای هندوستان، پاکستان، اندونزی، جنوب چین و بومی آفریقا و آمریکای جنوبی می‌باشد و در ایران رویش ندارد (۸). قسمت مورد استفاده این گیاه، ریزوم آن است و نیز عصاره ریزوم آن کورکومینوئید نامیده می‌شود که یک پلی‌فنل است و شامل مقدار زیادی کورکومین، دمتوکسی کورکومین، بیس دمتوکسی کورکومین و یک جزء تازه شناخته شده به نام سیکلوکورکومین می‌باشد (۸). علاوه بر این کورکومین یک آنتی‌اکسیدان مطرح و قوی می‌باشد که قادر است تولید انواع رادیکال‌های آزاد را در سلول‌های جانوری کاهش دهد (۹). مکانیسم عمل کورکومین که به واسطه آن‌ها موجب مهار تومور می‌شود، ترکیبی از خواص آنتی-اکسیدانی، ضد التهابی، ضد رگ‌زایی، ضد متاستازی، مهار چرخه تقسیم سلولی عنوان شد و از طریق تنظیم ژن‌ها و مولکول‌های دخیل در این مسیرها، اثرات مهارتی خود بر سرطان‌ها می‌کند (۱۰). تحقیقات نشان داد کورکومین با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی خود و نیز با تعدیل سیستم هورمونی می‌تواند در کاهش علائم تخمدان پلی‌کیستیک موثر باشد (۱۱). نتایج مطالعات نشان داد عصاره گیاه زردچوبه مانع از بروز آسیب زود هنگام کبد در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود. بنابراین، مشخص شد مصرف عصاره زردچوبه می‌تواند در پیشگیری از آسیب‌های بافتی در موش‌های صحرایی دیابتی موثر باشد (۱۲). با توجه به عوارض متعدد ایجاد شده در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، لزوم بررسی راه‌های درمان آن بسیار مهم است. در حال حاضر با در نظر گرفتن عوارض جانبی داروهای صنعتی، توجه محققین به سوی استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات دارویی با منشا گیاهی جلب شده است. گیاهان دارویی دارای طیف وسیعی از آنتی‌اکسیدان‌ها هستند و می‌توانند در درمان بیماری‌های مرتبط با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موثر باشند. با توجه به طیف گسترده اثرات بیولوژیکی و فارماکولوژیکی کورکومین و نقش آن در تعدیل سیستم آنتی‌اکسیدانی، این پژوهش با هدف یافتن اثر کورکومین بر هیستومورفومتری اندومتر در موش‌های سوری مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام شد.

روش کار

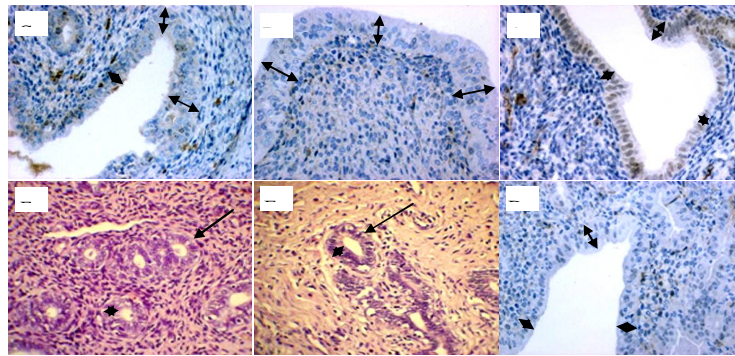
در این مطالعه تجربی از موش‌های سوری نژاد Balb/c استفاده شد. حیوانات با وزن تقریبی ۲۷-۳۲ گرم از مرکز تکثیر و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه پیام نور مرکز مشهد تهیه و در دمای تقریبی ۲۴-۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۴۰-۳۵ درصد و دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند. حیوانات در قفس‌های استاندارد پلی‌کربنات شفاف (شرکت رازی راد، ایران) قرار داشتند و آب به مقدار کافی توسط بطری شیشه‌ای در اختیار آن‌ها قرار داده شد و از غذای فشرده مخصوص موش آزمایشگاهی با فرمولاسیون استاندارد (شرکت دانه‌داران توس، ایران) تغذیه نمودند. به منظور حصول حالت سازش با محیط، تمامی آزمایش‌ها پس از گذشت حداقل ۱۰ روز پس از استقرار حیوانات به انجام رسید (۱۳). برای اجرای این تحقیق، در ابتدا موش‌هایی انتخاب شدند که دارای ۲ الی ۳ دوره استروس منظم در طی ۱۲ الی ۱۴ روز

میکرونی به روش هماتوکسیلین اتوزین رنگ آمیزی و لام تهیه شد. از هر لام ۵ میدان میکروسکوپی با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر توسط میکروسکوپ نوری مجهز به دوربین عکس برداری (Cannon, ژاپن) تصویر برداری شد. تصاویر متعلق به هر یک از گروه‌های مورد آزمایش توسط نرم افزار نرم افزار ImageJ (ویرایش ۲) از نظر ضخامت اندومتر (از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم تا لایه میومتریم بر حسب میکرومتر)، ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر (از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم تا غشای پایه بر حسب میکرومتر)، ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر (از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم غدد تا غشای پایه بر حسب میکرومتر) و تعداد غدد اندومتر مورد بررسی قرار گرفت (۱۵). لازم به ذکر است که محقق ارزیابی کننده نسبت به گروه‌ها بی‌اطلاع بوده و میانگین اعداد ملاک تحقیق قرار گرفته است. اطلاعات به دست آمده توسط نرم افزار آماری SPSS و ویرایش ۲۰ تحلیل شد. با توجه به این که نتایج به دست آمده کمی است، توسط آزمون کلموگروف اسمیرنوف طبیعی بودن توزیع داده‌ها بررسی شد. جهت مقایسه میانگین بین گروه‌های مورد آزمایش از آنالیز واریانس یک طرفه و جهت مقایسه زوج گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین نتایج به دست آمده به همراه محاسبات آماری مربوطه به صورت خطای معیار میانگین \pm میانگین (Mean \pm SEM) گزارش شد. سطح معنی داری در آزمون‌ها ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج بدست آمده ضخامت اندومتر و تعداد غدد اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی داری کاهش یافت ($P < 0/05$). در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، تجویز وابسته به دوز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موجب افزایش معنی دار در تعداد غدد و ضخامت اندومتر شد ($P < 0/05$). مقایسه ضخامت اندومتر و تعداد غدد اندومتر بین گروه‌های تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین دارای اختلاف معنی داری بود ($P < 0/05$). (جدول ۱، شکل ۱). ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر و ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی داری افزایش یافت ($P < 0/05$). تجویز وابسته به دوز کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موجب کاهش معنی دار در ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر و ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر شد ($P < 0/05$). مقایسه ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر و ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر بین گروه‌های تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین دارای اختلاف معنی داری بود ($P < 0/05$). (جدول ۱، شکل ۱).

مشاهده اسمیر واژینال، بودند. جهت تعیین منظم بودن سیکل استروس از اسمیر واژینال استفاده شد. ابتدا ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی توسط سر سمپلر (Biopette, UK) به آرامی در واژن حیوان تزریق شد. سپس یک تا دو قطره از مایع فوق برداشته و اسمیر تهیه شد. نمونه‌ها توسط میکروسکوپ نوری (Olympus CX21FS1, Japan) با بزرگنمایی ۴۰۰ برابر بررسی شدند. موش‌هایی که در مرحله استروس سیکل تولید مثلی قرار داشتند جهت مراحل بعدی مطالعه انتخاب شدند. اسمیر واژن در مرحله استروس دارای سلول‌های شاخی بیشتر در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال بوده و فاقد لوکوسیت است (۱۴). لازم به ذکر است توسط این روش از بین ۱۲۰ سر موش سوری ماده ۲۸ سر انتخاب شد. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک توسط یکبار تزریق داخل عضلانی استرادیول والرات (داروسازی ایوریجان، تهران) به میزان ۴ میلی‌گرم القاء شد. مدت زمان لازم جهت ایجاد مدل سندرم تخمدان پلی‌کیستیک حدود ۶۰ روز پس از تزریق استرادیول والرات بود. جهت اطمینان از ایجاد تخمدان پلی‌کیستیک اسمیر واژینال تهیه شد. وجود سلول‌های شاخی به میزان زیاد در اسمیر واژینال از علائم وجود کیست‌های فولیکولی تخمدان است (۱۵). همچنین از هر گروه یک حیوان به صورت تصادفی انتخاب و پس از قربانی شدن با دوز کشنده دی‌اتیل اتر (Merck, Germany)، تخمدان‌ها خارج شدند. به دنبال طی مراحل پردازش بافتی و رنگ آمیزی تخمدان، کیست‌های تخمدانی توسط میکروسکوپ نوری با بزرگنمایی ۴۰ برابر مشاهده و القاء تخمدان پلی‌کیستیک در گروه‌های شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با کورکومین مورد تأیید قرار گرفت. موش‌های سوری به طور تصادفی به ۴ گروه (در هر گروه ۷ سر موش) شامل: گروه شاهد سالم، گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک و گروه‌های تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با کورکومین (Sigma-Aldrich, آمریکا) تقسیم شدند. نمونه‌های گروه شاهد سالم و شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به مدت ۱۶ روز به روش داخل صفاقی محلول سالین استریل دریافت نمودند. این عمل به منظور یکسان نمودن شوک حاصل از تزریق انجام گرفت. گروه‌های تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به مدت ۱۶ روز کورکومین را به روش داخل صفاقی با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند (۱۵). انتخاب غلظت و مدت زمان تزریق کورکومین بر اساس مطالعات قبلی بوده است (۷). همچنین در این آزمایش غلظت ۲۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش به عنوان غلظت کشنده (LD_{50}) تعیین شد. به همین دلیل غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به عنوان غلظت‌های درمانی انتخاب شد. در پایان دوره تزریق، موش‌های سوری متعلق به هر گروه توسط دی‌اتیل اتر (MERCK، آلمان) بی‌هوش شدند. سپس پوست و عضلات ناحیه حفره شکمی برش داده شد و شاخ‌های رحمی از حفره شکمی خارج و با محلول سرم فیزیولوژی شستشو داده شد. سپس از یک سوم میانی شاخ‌های رحمی نمونه برداری شد و جهت فیکس شدن در فرمالدئید ۱۰ درصد (MERCK، آلمان) قرار گرفت. نمونه‌های بافتی رحم مورد پساژ قرار گرفته و پس از تهیه مقاطع ۵



شکل ۱: تصاویر میکروسکوپی از مقاطع عرضی اندومتر (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر)

(A) شاهد سالم (B) شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (C) گروه تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین (D) گروه تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین. (E) شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین. (F) گروه تجربی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تیمار شده با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین. در تصاویر ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر، ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر و غدد اندومتر با پیکان مشخص شده است.

جدول ۱: مقایسه میانگین پارامترهای بافتی رحم موش‌های سوری به تفکیک گروه

گروه/ پارامتر	ضخامت اندومتر (میکرومتر)	ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر (میکرومتر)	ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر (میکرومتر)	تعداد غدد اندومتر
شاهد سالم	۶/۳۶±۱/۲۴	۰/۸۳±۰/۲۱	۱/۳۷±۰/۵۶	۱۲/۳۳±۴/۵۶
شاهد مبتلا به PCOS	۴/۳۲±۲/۰۳	۲/۷۵±۰/۵۰	۳/۷۵±۰/۷۰	۴/۶۵±۱/۴۰ ^a
مبتلا به PCOS تحت تیمار با غلظت ۱۰۰ کورکومین	۵/۰۴±۱/۴۲	۱/۹۶±۰/۳۸	۲/۹۴±۰/۳۵	۷/۵۵±۳/۷۴ ^b
مبتلا به PCOS تحت تیمار با غلظت ۲۰۰ کورکومین	۵/۸۱±۱/۱۵	۱/۱۴±۰/۳۳	۲/۱۰±۰/۴۹	۹/۱۳±۲/۶۳ ^c

(n=۷)؛ داده‌ها به صورت $X \pm SEM$ می‌باشند؛ a: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه شاهد سالم، b: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، c: $p < 0.05$ در مقایسه با گروه دیابتی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تحت تیمار با غلظت ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کورکومین

بحث

تغییرات هیپرپلازی در اندومتر حدود ۴۰ درصد موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را نشان داد (۱۷). همچنین مشخص شد تغییرات مشاهده شده در اندومتر زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند به دلیل تغییرات هورمونی ناشی از این سندرم باشد. عدم تخمک‌گذاری ناشی از سندرم پلی‌کیستیک تخمدان، اندومتر را برای مدت طولانی تحت تاثیر استروژن قرار داده و احتمال ایجاد هیپرپلازی و سرطان را در بافت اندومتر به شدت افزایش می‌دهد (۱۸). در ارتباط با افزایش ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر و کاهش ضخامت اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌توان گفت افزایش ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر الزاما نباید همراه با افزایش ضخامت اندومتر باشد. زیرا اندومتر رحم از دو لایه اپی‌تلیوم و استروما تشکیل شده است و بیشترین ضخامت اندومتر را استروما تشکیل می‌دهد (۱۵). کاهش ضخامت اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند مربوط به کاهش استروما باشد. در پژوهشی مشخص شد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند منجر به افزایش استراسکسیداتیو و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیداتیو در بافت تخمدان شود. همچنین در طولانی مدت استراسکسیداتیو می‌تواند منجر به ایجاد کیست‌های بیشتری در تخمدان و آسیب بافت رحم و سیستم تولید مثلی موش‌های صحرایی شود (۱۹). با بررسی مطالعات مشابه این‌طور به نظر می‌رسد که در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک استراسکسیداتیو می‌تواند نقش مهمی در پرولیفراسیون مزانشیم تخمدان‌ها و بدخیمی بافت رحم داشته باشد (۲۰). نتایج پژوهش

در این پژوهش اثر کورکومین بر هیستومورفومتري اندومتر در موش‌های سوری نژاد Balb/c مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مورد بررسی قرار گرفت. در این پژوهش مشخص شد ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر، ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غدد اندومتر، ضخامت اندومتر و تعداد غدد اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد سالم دارای اختلاف معنی‌داری می‌باشد که نشان دهنده آسیب بافت رحم در نمونه‌های گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک است. همچنین مشخص شد ضخامت اندومتر در گروه شاهد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد سالم به طور معنی‌داری کاهش یافت ولی ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر به طور معنی‌داری افزایش یافت. این بدین معناست که کاهش ضخامت اندومتر در نتیجه کاهش ضخامت استروما یا Basal layer اندومتر بوده است. در پژوهشی مشابه مشخص شد ساختار بافتی اندومتر در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دچار تغییراتی مانند افزایش ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر و کاهش ضخامت اندومتر می‌شود (۱۵). این تغییرات در مطالعات دیگری به اثبات رسید و عنوان شد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با تغییر سطح اندروژن‌ها و سایر هورمون‌های جنسی بر عملکرد اندومتر موثر است و موجب اختلال در تکثیر سلولی اندومتر شده و فعالیت ترشعی آن را مهار می‌کند (۱۶). طی تحقیقات انجام شده گزارش شد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در طولانی مدت می‌تواند زمینه‌ای برای ایجاد هیپرپلازی اپی‌تلیوم رحم باشد و بررسی بافت اندومتر

حاضر نشان داد تزریق داخل صفاقی کورکومین با غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت وابسته به دوز موجب بهبود پارامترهای بافتی رحم موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک شد. تحقیقات نشان می‌دهد مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها توسط فرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منجر به کاهش شرایط استرس‌اکسیداتیو، افزایش فعالیت بافتی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش روند پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند (۲۱). در پژوهشی دیگر مشخص شد آنتی‌اکسیدان‌ها دارای اثر مهاری بر پاسخ فولیکول‌های تخمدانی به اثرات القائی هورمون LH بوده و نیز می‌توانند سبب کاهش تولید پروژسترون از جسم زرد شوند. در نتیجه توسط این مکانیسم با اصلاح پارامترهای هورمونی تا حدودی از عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کاسته می‌شود (۲۲). تحقیقات انجام شده نشان داد مصرف کورکومین می‌تواند اثرات سودمندی در تخمدان موش - های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القاء شده توسط لئروزول داشته باشد. همچنین مشخص شد اثراتی که کورکومین بر تخمدان و رحم موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد با داروی کلومیفن سیترا قابل رقابت است (۷). گزارش شده است کورکومین همانند داروی کلومیفن سیترا می‌تواند سطح سرمی هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول را در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به حالت طبیعی نزدیک کند و کاهش پروژسترون در اثر مصرف کورکومین منجر به شروع تخمک‌گذاری در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۲۳). همچنین مشخص شد تجویز کورکومین با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با مهار آنزیم آروماتاز در موش‌های مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک منجر به کاهش غلظت استرادیول و بهبود عوارض بیماری می‌شود (۲۴). طی تحقیقات انجام شده مشخص شد تجویز داروی لئروزول اثر معناداری بر وزن تخمدان و رحم ندارد ولی مصرف کورکومین با افزایش ضخامت استروما منجر به افزایش وزن رحم و افزایش وزن تخمدان در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۲۶). در پژوهشی عنوان شد سندرم تخمدان پلی‌کیستیک یک اختلال متابولیکی است که معمولاً در اثر دیابت ملیتوس تشدید می‌شود و گزارش شد مصرف خوراکی کورکومین با کاهش مقاومت انسولینی، کاهش قند خون ناشتا و کاهش شرایط استرس‌اکسیداتیو ناشی از دیابت، منجر به بهبود تخمک‌گذاری در افراد دیابتی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شود (۷). مطالعه‌ای روی اثرات کورکومین بر موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام و نتایج بدست آمده حاکی از این مطلب است که بهبود علائم بافتی تخمدان پس از ۱۴ روز تیمار درون صفاقی کورکومین به‌صورت وابسته به دوز احتمالاً به‌دلیل خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی این ترکیب گیاهی است و به‌نظر می‌رسد کاهش میزان تستوسترون، کاهش ضخامت لایه غلاف فولیکولی و نیز افزایش تعداد جسم زرد در تخمدان، شواهدی از افزایش میزان باروری را در افراد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک ارائه می‌دهد (۱۱). با تکیه بر وجود علائم التهابی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که موجب ظهور علائمی نظیر افزایش سطح آندروژن‌های خون و افزایش آنژیوژنز تخمدانی می‌شود، مشخص شد کورکومین دارای اثر مهاری وابسته به دوز بر رگ‌زایی در حلقه آئورت موش صحرایی است (۲۷) و نیز مشخص شده است کورکومین با القاء آپوپتوز از کثیر سلول‌های تومور غده هیپوفیز

جولوگیری کرده و تولید و آزاد شدن LH را کاهش می‌دهد. همچنین تغییرات غیر ریتمیک این هورمون در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک موجب بروز عوارض بافتی تخمدان می‌شود. بنابراین می‌توان احتمال داد کورکومین می‌تواند با کاهش میزان این هورمون موجب تنظیم مجدد مسیر طبیعی هورمون‌های چرخه جنسی و موجب بهبود تخمک‌گذاری و تعدیل علائم بافتی تخمدان شود (۲۶). تاکنون مطالعه‌ای در رابطه با بررسی اثر کورکومین بر هیستومورفومتری اندومتر در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک انجام نشده است ولی با توجه به شواهد و مطالعات اخیر می‌توان گفت کورکومین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی است و با توجه نقش کورکومین در کاهش استرس‌اکسیداتیو سلولی، می‌تواند با تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی به سلول‌ها و بافت‌های آسیب دیده فرصت ترمیم بدهد (۱۲). با توجه تحقیقات موجود مبنی بر خواص آنتی‌اکسیدانی کورکومین در بهبود آسیب بافتی، می‌توان گفت یکی از عوامل موثر در بهبود پارامترهای بافت رحم در موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی کورکومین می‌باشد. با توجه به مطالعات اخیر مشخص شده است کیست‌های ایجاد شده در بافت تخمدان می‌تواند به عنوان یک عامل موثر ایجاد گونه‌های واکشنر اکسیژن و تضعیف کننده دفاع آنتی‌اکسیدانی در بافت‌های مرتبط با سیستم تناسلی محسوب شود (۲۸). بنابراین پیشنهاد می‌شود خواص آنتی‌اکسیدانی سایر ترکیبات با منشاء گیاهی مورد بررسی قرار گیرد. همچنین با توجه به گستردگی عوارض سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پیشنهاد می‌شود اثر کورکومین در رابطه با سایر عوارض این سندرم مورد بررسی قرار گیرد. همچنین مطالعات تکمیلی پیرامون شناخت دقیق مکانیسم‌های سلولی و مولکولی کورکومین در کنترل اختلالات هورمونی ناشی از سندرم تخمدان پلی‌کیستیک لازم است، تا اطلاعات در زمینه اثرات بالقوه آن کامل‌تر شود. از آنجا که مدل القاء شده با استرادیول، معرف تمامی جنبه‌های مورفولوژیک، هورمونی و متابولیک سندرم تخمدان پلی‌کیستیک نمی‌باشد و تنها در مطالعه حاضر به بررسی اثر کورکومین بر هیستومورفومتری اندومتر در موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پرداخته شد، لذا عدم امکان بررسی تأثیرات کورکومین بر دیگر جنبه‌های این سندرم و عدم ایجاد تمامی شرایط پاتولوژیکی مطابق با نمونه‌های انسانی از جمله محدودیت‌های این مطالعه بوده است.

نتیجه‌گیری

کورکومین به‌صورت وابسته به دوز اثر محافظتی و ترمیمی بر بافت اندومتر رحم موش‌های سوری مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک دارد.

قدردانی

بدین‌وسیله نویسنده مقاله از حمایت‌های مالی باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی سپاسگزاری و قدردانی می‌نماید.

منابع مالی

حمایت مالی از این پژوهش توسط باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامی صورت پذیرفته است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می‌دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

سرد صندوقی طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشته است. همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید کرده است.

References

- Homburg R. Pregnancy complications in PCOS. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2006; **20**(2): 281-292. doi: 10.1016/j.beem.2006.03.009
- Ben-Shlomo I, Younis JS. Basic research in PCOS: are we reaching new frontiers? *Reproductive Bio Medicine Online* 2014; **28**(6): 669-683. doi: 10.1016/j.rbmo.2014.02.011
- Tsanadis G, Vartholomatos G, Korkontzelos I, Avgoustatos F, Kakosimos G, Sotiriadis A, et al. Polycystic ovarian syndrome and thrombophilia. *Human Reproduction* 2002; **17**(2): 314-319. doi: 10.1093/humrep/17.2.314
- Goodarzi MO, Carmina E, Azziz R. DHEA, DHEAS and PCOS. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2015; **145**: 213-225. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.06.003
- Cheung AP. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics & Gynecology* 2001; **98**(2): 325-331. doi: 10.1097/00006250-200108000-00025
- Malhotra N, Dada KGR, Singh N. Oxidative stress biomarkers in follicular fluid of women with PCOS and tubal factor infertility-is there a correlation with in-vitro-fertilization outcome? *Fertility and Sterility* 2014; **102**(3): 86. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.291
- Reddy PS, Begum N, Mutha S, Bakshi V. Beneficial effect of Curcumin in Letrozole induced polycystic ovary syndrome. *Asian Pacific Journal of Reproduction* 2016; **5**(2): 116-122. doi: 10.1016/j.apjr.2016.01.006
- Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin. *Life Sciences* 2006; **78**(18): 2081-2087. doi: 10.1016/j.lfs.2005.12.007
- El-Wakf AM, Elhabiby EM, El-kholy WM, Abd El-Ghany E. Use of Tumeric and Curcumin to Alleviate Adverse Reproductive Outcomes of Water Nitrate Pollution in Male Rats. *Nature & Science* 2011; **9**(7): 229-239. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.10.003
- Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Padhye S. Lesson learned from nature for the development of novel anti-cancer agents: implication of isoflavone, curcumin, and their synthetic analogs. *Current Pharmaceutical Design* 2010; **16**(16): 1801-1812. doi: 10.2174/138161210791208956
- Nabiuni M, Mohammadi S, Kayedpoor P, Karimzadeh L. The effect of curcumin on the estradiol valerate-induced polycystic ovary in rats. *Feyz* 2015; **18**(6): 515-523. (Persian)
- Amouoghli Tabrizi B, Mohajeri D. Protective effect of edible turmeric (*Curcuma longa* Linn.) powder on early hepatic injury in diabetic rats. *Feyz* 2010; **14**(3): 190-199. (Persian)
- Sadoughi SD, Chamipa M. Effects of aqueous extract of *Holothuria arenicola* and low frequency electromagnetic field on serum insulin, glucose and beta-amyloid (A β 1-42) in diabetic rats. *Feyz* 2016; **20**(1): 1-10. (Persian)
- Bekyürek T, Liman N, Bayram G. Diagnosis of sexual cycle by means of vaginal smear method in the chinchilla (*Chinchilla lanigera*). *Lab Animal* 2002; **36**(1): 51-60. doi: 10.1258/0023677021911768
- Pahlevani P, Mosavi S, Rastgoo Haghi A, Lahotian H, Esna Ashari F, Alizadeh Z. Study of the Effects of *Stachys Lvandulifolia* Alcoholic Extract on Histomorphometry of Endometrium in Polycystic Ovarian Syndrome Rat Model. *Science Journal of Hamadan University of Medical Sciences* 2016; **23**(1): 40-48. (Persian)
- Lopes IM, Baracat MC, Simões Mde J, Simões RS, Baracat EC, Soares Jr JM. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2011; **57**(6): 702-709. doi: 10.1016/s2255-4823(11)70138-2
- Balen A. Polycystic ovary syndrome and cancer. *Human reproduction update* 2001; **7**(6): 522-525. doi: 10.1093/humupd/7.6.522
- Smyczek-Gargya B, Geppert M. Endometrial Cancer Associated with Polycystic Ovaries in Young Women. *Pathology - Research and Practice* 1992; **188**(7): 946-948. doi: 10.1016/s0344-0338(11)80256-6
- Tahmasebi F, Movahedin M, Mazaheri Z. Poly Cystic Ovary Model as an Elevated Oxidative Stress Factor. *Journal of Mazandaran University Medical Sciences* 2015; **25**(127): 82-91 (Persian)
- Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; **78**(8): 782-785. doi: 10.1016/j.steroids.2013.04.004
- Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and Sterility* 2003; **80**(1): 123-127. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00571-5

22. Amini L, Tehranian N, Movahedin M, Ramezani Tehrani F. Effect of Calligonum Comosum on Ovarian Histology of Polycystic Ovary Mouse Model. *Journal of Medicinal Plants* 2015; **4**(56): 115-122. (Persian)
23. Atilla K, Alexander VS, Nora M, Adriana K, Jozef B, Roland G. The effect of Curcumin on secretory activity, proliferation and apoptosis of the porcine ovarian granulose cells. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences* 2012; **2**(1): 349-357. doi: 10.15414/jmbfs.2015.4.special2.45-48
24. Rezvanfar MA, Ahmadi A, Shojaei-Saadi HA, Baeri M, Abdollahi M. Molecular mechanism of a novel selenium based complementary medicine which confers protection against hyperandrogenism induced polycystic ovary. *Theriogenology* 2012; **78**(3): 620-631. doi: 10.1016/j.theriogenology.2012.03.008
25. Bachmeier BE, Mirisola V, Romeo F, Generoso L, Esposito A, Dell'eva R, et al. Reference profile correlation reveals estrogen-like transcriptional activity of Curcumin. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2010; **26**(3): 471-482. doi: 10.1159/000320570
26. Miller M, Chen S, Woodliff J, Kansra S. Curcumin (Diferuloylmethane) Inhibits Cell Proliferation, Induces Apoptosis, and Decreases Hormone Levels and Secretion in Pituitary Tumor Cells. *Endocrinology* 2008; **149**(8): 4158-4167. doi: 10.1210/en.2007-1760
27. Baharara J, Mousavi M, Ramezani T. Effect of curcumin on angiogenesis in aortic ring model of the wistar rat. *Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences* 2014; **22**(3): 1226-1236. (Persian)
28. Dikmen A, Ergenoglu AM, Yeniel AO, Dilsiz OY, Ercan G, Yilmaz H. Evaluation of glycemc and oxidative/ant oxidative status in the estradiol valerate-induced PCOS model of rats. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2012; **160**(1): 55-59. doi: 10.1016/j.ejogrb.2011.09.042