مقایسه مورفولوژی و مورفومتری آندومتر رحم موش بلافاصله قبل از لانه گزینی در سیکل طبیعی و بدنبال مصرف داروهای تحریک تخمک گذاری، پروژسترون و سیلدنافیل سیترات (وایاگرا)

بهمن رشیدی[۱]، لیلا روشنگر[۱]، جعفر سلیمانی راد[۱]*، امیر افشین خاکی[۱]، داریوش محمد نژاد[۱]، ایدا اعظمی[۲]

[۱]دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، [۲]مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ دریافت: ۸۷/۲/۹ ، تاریخ پذیرش: ۸۷/۳/۱۲

Comparison of morphology and morphometry of preimplantation mouse uterine endometrium in natural cycle with those received superovulatory drugs, progesterone and sildenafil citrate (Viagra)

Rashidi B.[1], Roshangar L.[1], Soleimani Rad J.[1]*, Khaki A.A.[1], Mohammadnejad D.[2], Azami I.[2]

[1]Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, [2]Drug applied Research center, Tabriz university of Medical Sciences

Received: 2008/4/28 , Accepted: 2008/6/1

Objectives: Due to relatively low implantation rate in ART, the acceleration of endometrial maturation in ART cycles is highly investigated. Progesterone has longly been used for this purpose. Since the histological characteristics are considered as a criterion for evaluation of endometrial maturation, the aim of the present study is to compare morphological and morphometrical characteristics of mice uterine endometrium, at preimplantation stage, following progesterone and Viagra treated groups. **Methods:** Forty adult female mice were divided into 4 groups as: control, gonadotropin, gonadotropin + progesterone and gonadotropin + Viagra. In all 3 experimental groups the mice received 7.5 I.u HMG and later HCG. Then every two female mice with one male mouse put in one cage for mating. In two groups (from 3 experimental groups) 1mg/mouse progesterone and 3mg/kg Viagra administrated in 24, 48, 72 hours interval, after HMG injection. Ninty six hours after HMG injection, the mice in 4 groups were sacrificed, and their uterine specimens were prepared for light microscopic studies. **Results:** In control group the height of endometrial epithelial cells were 20.52±2.43 µm. In gonadotropin group, the heights of the cells were 20.85±2.55 µm which were not significantly different than those in control group. In gonadotropin + progesterone group the height of the cells were 17.91±2.78 µm which were significantly ($P<0.05$) shorter than the control and gonadotropin groups. In gonadotropin + Viagra group heights of the cells were 17.60±2.49 µm which was similar to those in progesterone group but significantly ($P<0.05$) shorter than control and gonadotropin groups. **Conclusion:** Ovarian hyperstimulation followed by progesterone or Viagra injection alter the morphometrical indices of luminal epithelium of endometrium, which could affect on its maturation.

Key words: *Implantation, progesterone, viagra, mice, endometrium.*

زمینه و هدف: پیشبرد رسیدگی آندومتر رحم به علت نسبت پایین لانه گزینی در سیکل های ART (Assisted Reproductive Technology) مورد توجه محققین بوده است. پروژسترون به طور معمول بدین منظور استفاده می شود. با توجه به اینکه خصوصیات مورفولوژیکی یکی از ویژگیهای رسیدگی آندومتر می باشد، هدف از مطالعهٔ اخیر مقایسه ویژگیهای مورفولوژیکی و مورفومتری پس از دریافت پروژسترون و وایاگرا، در آندومتر رحم موشها، قبل از لانه گزینی است. **روش ها:** ٤٠ سر موش مادهٔ بالغ به چهار گروه کنترل، گنادوتروپین، گنادوتروپین + پروژسترون و گنادوتروپین + وایاگرا تقسیم شدند. هر سه گروه مورد آزمایش I.u ۷/۵ HMG و سپس I.u ۷/۵ HCG تزریق شد. سپس هر دو موش ماده با یک موش نر برای جفت گیری در یک قفس قرار داده شدند. در دو گروه، 1mg/mouse پروژسترون و 3mg/kg وایاگرا به فواصل ٢٤، ٤٨، ٧٢ ساعت پس از تزریق HMG تزریق گردید. ٩٦ ساعت بعد موش در همه گروه قربانی شده و نمونه های رحمی آنها تحت پاساژ بافتی قرار گرفته و برای مطالعه با میکروسکوپ نوری آماده شدند. **یافته ها:** نتایج میکروسکوپ نوری نشان داد ارتفاع سلولهای اپی تلیال گروه کنترل ۲/۴۳±۲۰/۵۲ میکرومتر بود. در گروه گنادوتروپین ارتفاع سلولها ۵۵±۲۰/۸۵ میکرومتر، که از نظر آماری با گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. ارتفاع سلولها در گروه گنادوتروپین + پروژسترون و گنادوتروپین + وایاگرا به ترتیب ۲/۷۸±۱۷/۹۱ میکرومتر و ۲/۴۹±۱۷/۶۰ میکرومتر بوده که کمتر از دو گروه کنترل و گنادوتروپین می باشد. سطح معنی داری ($p<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد. **نتیجه گیری: تزریق** پروژسترون و وایاگرا پس از تحریک تخمک گذاری شاخص های مورفولوژیکی سلولهای اپی تلیوم لومینال رحم را تغییر داده است و بر رسیدگی آندومتر تأثیر داشته است.

واژه های کلیدی: *لانه گزینی، پروژسترون، وایاگرا ، موش، آندومتر.*

*نویسنده مسئول: دکتر جعفر سلیمانی راد، استاد، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، دانشکدهٔ داروسازی، دانشـــــــگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۹۱۴۳۱۵۴۷۳۶، نمابر: ۳۳۴۲۰۸۶

**Corresponding Author: Dr. Ja'far Soleimani Rad, Professor, Department of Histology and Embryology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical sciences, Tel: 09143154736; Fax: 0411- 3342086; E-mail: soleimanirj@yahoo.com*

Archive of SID

www.SID.ir

۱- مقدمه

از زمان ابداع روشهای بـــــــاروری آزمایـــــــشگاهی (In Vitro Fertilization, IVF) سالها می گذرد. با وجود پیشرفت هایی که در زمینه تحریک تخمک گذاری، بلوغ تخمک، باروری و تکامل جنین صورت گرفته است، میزان درصد لانه گزینی (Implantation) موفق در روش های کمک باروری Assisted Reproductive Technology (ART) کمتر از آنچه بوده است که انتظار می رفت (۱،۲). به نظر می رسد کاهش در لانه گزینی موفق جنین می تواند مربوط به اختلال تکاملی آندومتر در اثر داروهای محرک تخمک گذاری باشد (٤،۳). در IVF برای تحریک تخمک گذاری از داروهای مختلف شامل Human Menopausal Gonadotropic Hormone(HMG)، Human Chorionic Gonadotropic Hormone (HCG) وGnRH analogue استفاده می شود. مطالعات مورفولوژیکی آندومتر، پس از استفاده از داروهای فوق الذکر، برای ارزیابی اثرات داروهای محرک تخمک گذاری نادر است (۵). همچنین با توجه به نقش انکار ناپذیر آندومتر در روند لانه گزینی یکی از ویژگیهای قابل ارزیابی آندومتر که برای لانه گزینی مورد نیاز می باشد رسیدگی آندومتر از جمله اپی تلیوم لومینال و غددی است که از آن به عنوان پنجره لانه گزینی (Implantation Window) نیز یاد می شود (٦). اثرات داروهای محرک تخمک گذاری بر روند رسیدگی آندومتر در سیکل های ART همیشه مورد توجه متخصصین زنان و نازائی بوده است، ولی امکان مقایسه نمونه های آندومتری تحت پروتکل درمانی با نـمونه های کنترل طبیعی تقریباً غیرممکن بوده است. چون امکان دستیابی به نمونه های آندومتر انسان در شرایط قبل از لانه گزینی عملاً امکان پذیر نیست. از این رو کارهای تجربی بر روی مدل های حیوانی در این مورد بـــا ارزش می باشد.

در سیکل های ART، پس از جمع آوری تخمک برای تسریع رسیدگی آندومتر از پروژسترون استفاده می شود، استفاده از داروهای دیگر نیز مد نظر می باشد. اثرات پروژسترون بر روی پذیرندگی اندومتر کاملاً شناخته شده است، این هورمون طی فاز لوتئال ترشح گردیده و باعث واکنش دسیدوایی در آندومتر می گردد (۷،۸)، در سیکلهای ART، همچنین تغییرات آندومتر برای پذیرش رویان وابسته به اثرات هورمونهای محرک تخمک گذاری می باشد (۸).

محققین نشان داده اند که میزان لانه گزینی در گروههای تحریک تخمک گذاری نسبت به گروههای نرمال کمتر است (۱۱-۹) در هنگام لانه گزینی رویان ، بافت اپی تلیوم رحم اولین محل تماس و برخورد رویان با رحم است. مطالعات زیادی که قبلاً انجام شده نشان می دهد که در این زمان سطح اپیکال آندومتریوم تغییرات مورفولوژیکی و مولکولی زیادی را متحمل می شود، که در مجموع تحت عنوان پذیرندگی رحم (Endometrial Receptivity) شناخته شده است (۱۳،۱٤) که متأثر از تغییرات هورمونهای تخمدانی است (۱۵،۱٦).

سیلدنافیل سیترات (وایاگرا) ابتـدا بـرای نـاتوایی در نعـوظ (Erectile Dysfunction) استفاده گردید (۱۹-۱۷). باید توجـه داشت که نعوظ وابسته بـه وضـعیت ترابکولهـای عـضلات صاف، و تون این عضلات وابـسته بـه تعـادل بـین سیـستم انقباضی (آدرنرژیک، اندوتلین و ترومبوکسان A2) و سیستم آرمیـدگی (relaxation) (Nitric Oxide, Vasoactive Intestinal Peptide, Calcitonin Gene-Related Peptide, Prostaglandin E2) مـی باشـد (۲۵-۲۰). سـیلدنافیل سـیترات جـزء خـانواده فسفودی استراز-۵ (PDE-5) می باشد و از طریـق هیـدرولیز آنزیمهای تخریب کننده cGMP باعث افزایش داخل سـلولی گوانوزین مونوفسفات حلقوی (cGMP)، و در نهایت افزایش نیتریک اکساید (NO) در داخل سـلول عـضله صـــــاف می گردد (۲۷،۲٦)، که باعث شل شدن عضلات مـی گـردد. فسفودی استراز نوع ۵مـی توانـد بـر روی عـضلات صـاف عروق به طور اختصاصی عمـل کنـد (۲۸). از طـرف دیگـر نـشان داده شـد اسـت کـه Viagra دارای ماهیـت گـشاد کنندگی عروق (۲۹،۳۰) و ایجـاد آرمیـدگی (relaxation) در عضلات میومتر می باشد (۳۲،۳۱). با توجه به خـصوصیات این دارو، به نظر می رسد وایاگرا بتواند رسـیدگی آنـدومتر را تسهیل نماید. بنا بر اطلاعـات مـا، هیچگونـه مطالعـه ای مبنی بر اثرات وایـاگرا و مقایـسه آن بـا پروژسـترون مـورد استفاده در ART بر روی اپیتلیوم لومینال آندومتر رحم انجام نشده است، لذا این مطالعه در این زمینـه بـا هـدف بررسـی مقایسه مشخصات مورفولـوژیکی آنـدومتر در مـوش هـای تحریک تخمک گذاری شده به همراه پروژسترون یا Viagra انجام میگیرد. مهمترین ویژگی مطالعه حاضر این است کـه شرایط آندومتر را فقط در صـورت ورود بلاستوسیـست بـه حفره رحمی، بررسی خواهد کرد که در مطالعات قبلی ایـن مرحله بر مبنای مدت زمان بوده است.

۲- مواد و روشها

برای این مطالعه ٤۰ سر موش سوری ماده بالغ با میانگین وزنی ۲۵ تا ۳۰ گرم و ۲۰ سر موش نر بالغ از همان نژاد انتخاب شدند. موشهای ماده به چهار گروه ده تایی به عنوان گروه کنترل، گروه گونادوتروپین، گروه گنادوتروپین + پروژسترون و گروه گنادوتروپین + Viagra تقسیم شدند.

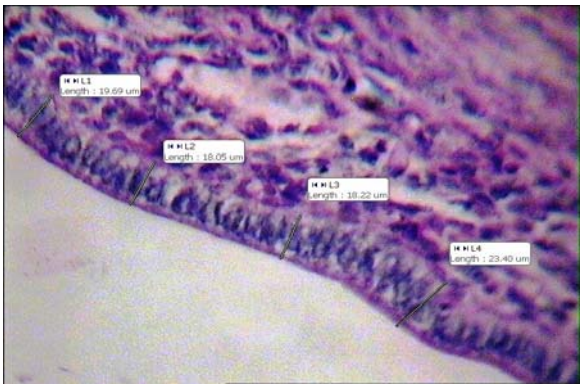
Archive of SID

www.SID.ir

تمام گروهها در حیوانخانه مرکز تحقیقات کاربردی دارویی در شرایط یکسان با سیکل نوری ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی و درجه حرارت ۱±۲۳ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. آب شهری و غذای آماده پارس برای تغذیه استفاده شد. در ابتدا به موش ها، در گروههای تجربی برای تحریک تخمک گذاری HMG ۷/۵I.u به صورت داخل صفاقی(IP) تزریق شده و ٤٨ ساعت پس از آن، HCG ۷/۵I.u تزریق گردید. سپس در همه گروهها هر دو موش ماده با یک موش نر برای جفت گیری در یک قفس قرار داده شدند. به موشهای گروه گونادوتروپین + پروژسترون به فواصل ٢٤، ٤٨، ٧٢ ساعت پس از تزریق HMG پروژسترون با دوز ۱mg برای هر موش تزریق گردید. همچنین به موشهای گروه گنادوتروپین + Viagra با همین فواصل زمانی ۳mg/kg وایاگرا به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (پودر وایاگرا، تهیه شده از شرکت روز دارو، که بصورت محلول در آب مقطر استفاده شد). مدت ٩٦ ساعت پس از تزریق HMG موشهای گروههای تجربی و همزمان با آنها موشهای گروه کنترل بصورت جابجایی مهره های گردنی قربانی شدند، و رحم آنها با محیط کشت شستشو داده شد. فقط از رحم موشهایی که حاوی بلاستوسیت بودند نمونه برداری شد، و نمونه ها پس از ثابت سازی در فرمالین ۱۰٪ بافر شده و مراحل پاساژ بافتی با الکلهای صعودی و شفاف سازی در گزیلل، نهایتاً در پارافین قالب گیری شدند. مقاطع تهیه شده با PAS (Periodic Acid Shiff)رنگ آمیزی و بوسیله میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند. برای اندازه گیری ارتفاع سلولهای لومینال از نرم افزارMotic Image Plus 2.0 استفاده گردید. داده های بدست آمده از مطالعه به وسیله روش های آماری توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) و آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.13 مورد بررسی و تجزیه آماری قرار گرفت. در این مطالعه مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

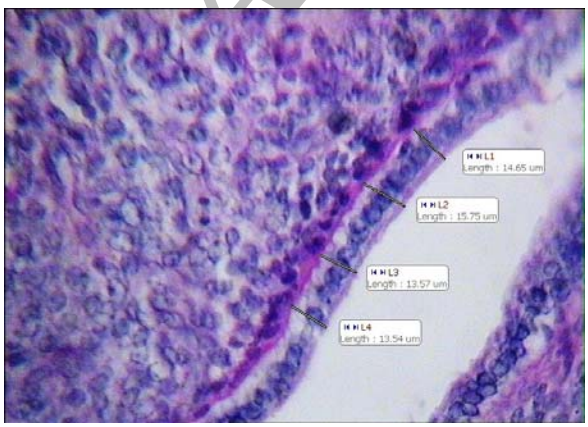
۳- نتایج

مطالعات میکروسکوپ نوری نشان داد که در گروه کنترل (شکل ۱)، سلولهای اپیتلیوم لومینال استوانه ای بلند و دارای گرانولهای PAS مثبت متعدد می باشند، که گرانولها عمدتاً در سطح قاعده ای سلول و در ناحیه زیر هسته ای قرار داشتند. در گروه گونادوتروپین (شکل ۲)، سلولهای اپیتلیوم لومینال استوانه ای بلند و حاوی گرانولوهای PAS مثبت در نواحی رأسی فوق هسته ای، و قاعده ای بودند. در دو گروه دیگر گنادوتروپین + پروژسترون (شکل ۳)، و گنادوتروپین + وایاگرا (شکل ٤)، سلول ها به صورت استوانه ای دیـــده می شدند، و گرانولهای PAS مثبت متعدد هم در سطح رأسی سلول در ناحیه فوق هسته ای و هم در ناحیه قاعده ای در ناحیه زیرهسته ای قرار داشتند. هسته در تمام گروه ها به صورت مرکزی قرار داشت، که نشان دهنده فاز لوتئال در آندومتر است. در گروهها هسته به صورت واکوئولیزه به نظر می رسید.



شکل ۱: اپیتلیوم لومینال آندومتر رحم، گروه کنترل، بزرگنمایی ٦٦٠ برابر

شکل ۲: اپیتلیوم لومینال آندومتر رحم، گروه گنادوتروپین، بزرگنمایی ٦٦٠ برابر



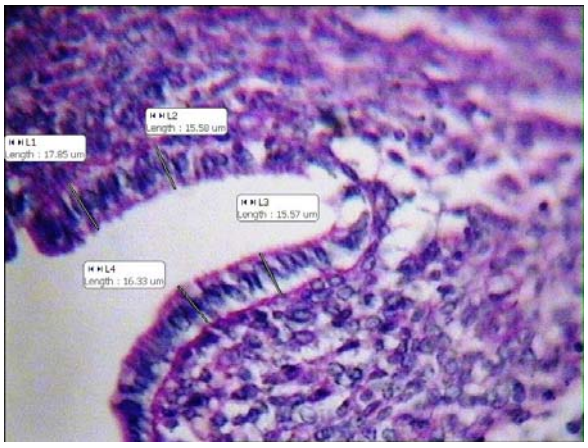
شکل ۳: اپیتلیوم لومینال آندومتر رحم، گروه گنادوتروپین + پروژسترون، بزرگنمایی ٦٦٠ برابر

Archive of SID

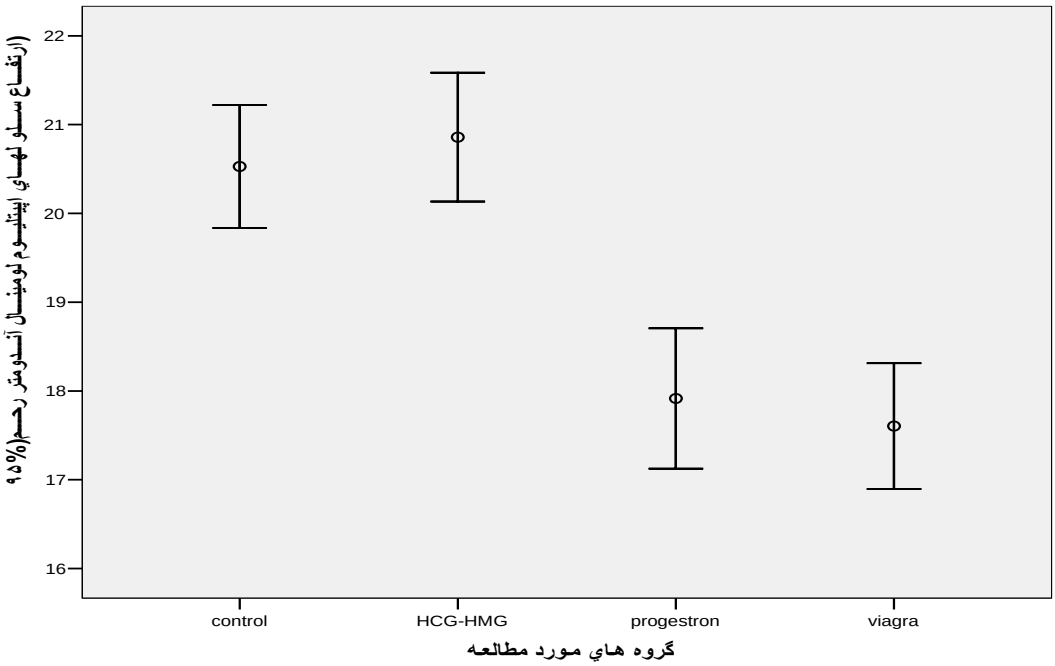
www.SID.ir

رنگ آمیزی با PAS همچنین نشان داد که لایه موکوسی در سطح اپیتلیوم لومینال در گروههای تجربی بیشتر از گروه کنترل بود. بعلاوه نتایج بدست آمده از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (one way ANOVA) نشان داد که میانگین ارتفاع سلولهای لومینال از موکوس سطحی تا غشای پایه در گروههای مورد مطالعه از لحاظ آماری معنی دار است (نمودار شماره ۱). بدین ترتیب که میانگین ارتفاع گروه کنترل ۲/٤۳±۲۰/۵۲ میکرومتر، گروه گنادوتروپین ۲/۵۵±۲۰/۱۵ میکرومتر، گروه گنادوتروپین + پروژسترون ۲/۷۸±۱۷/۹۱ میکرومتر و گروه گنادوتروپین + وایاگرا ۲/٤۹±۱۷/٦۰ میکرومتر بود. این نتایج نشان می دهد مقایسه دو گروه کنترل و گنادوتروپین با p=۰/۹ معنی دار نمی باشد. مقایسه دو گروه گنادوتروپین + پروژسترون و گنادوتروپین + وایاگر (p=۰/۹۳) معنی دار نمی باشد. مقایسه دو به دوی گروهها نشان داد که تفاوت میانگین گروه کنترل با HCG/ HMG و Viagra با progesterone از لحاظ آماری معنی دار نبود.

همچنین مقایسه هر کدام از دو گروه گنادوتروپین + پروژسترون و گنادوتروپین + وایاگرا با دو گروه کنترل و گنادوتروپین معنی دار بود.



شکل ٤: اپیتلیوم لومینال آندومتر رحم، گروه گنادوتروپین + وایاگرا، بزرگنمایی ٦٦۰ برابر



نمودار ۱- مقایسه میانگین ارتفاع سلولهای اپیتلیوم لومینال، همه ارقام غیر مشابه (control and HCG-HMG) با (progesterone and Viagra) بطور معنی داری (p<0/05) معنی دار است

www.SID.ir

٤- بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد کـه ارتفـاع سـلولهای لومینـال در گروهـی کـه تخمـک گـذاری توسـط -HMG HCGتحریک شده بود، نسبت به گروه کنترل افـزایش یافتـه است، ولی مقایسه دو گـروه HMG–HCG + پروژسـترون و HMG–HCG + وایاگر با گروه کنتـرل نـشان داد کـه ارتفـاع اپیتلیوم لومینال در گروهها کاهش یافته است. از طرف دیگر مقایسه ارتفاع سلولهای لومینال در دو گروه دریافـت کننـده هورمونهای محرک تخمک گذاری به همراه پروژسـترون یـا وایاگر با یکدیگر تغییری نداشت. مشاهدات میکروسـکوپ نوری همچنین نشان داد که گرانولهای PAS مثبت در گـروه کنترل در سطح قاعده ای سلول و در زیر هـسته قـرار دارد، ولی در سه گروه دیگر گرانولهای PAS مثبت هـم بـصورت فوق هسته ای و هم بصورت زیر هسته ای دیده می شـدند، و در گروه HCG–HMG میزان ایـن گرانولهـا نـسبت بـه دو گروه دیگر بیشتر می باشد. طبیعـی اسـت پـس از تحریـک تخمک گذاری با توجه به افـزایش مقـدار اسـتروژن فراینـد تکثیری افزایش یابد، چرا که استروژن باعث افزایش تکثیر و تقسیم سلولهای آندومتر می شود. گزارشات قبلی نیز حاکی از این امر بود که، اسـتفاده از اسـتروژن باعـث هیپـرپلازی، هیپرتروفی و افزایش ارتفاع اپـی تیلیـوم شـده اسـت (۳۳). مهمترین وظیفه آندومتر، ایجاد شـرایط مناسـب بـرای لانـه گزینی رویان است (٣٤). آندومتر در طول سـیکل قاعـدگی متحمل یکسری تغییرات مورفولوژیـک مـی شـود کـه ایـن تغییرات با به کارگیری روش های مورفومتری قابـل انـدازه گیـری اسـت. آنـدومتر در طـول فازلوتئـال تحـت تـأثیر پروژسترون تولید شده از جسم زرد قرار می گیرد (۳۵)، فاز اولیه لوتئال در انسان از زمان تخمک گذاری تـا زمـان لانـه گزینـی اسـت (LH+7 تـا LH+1)، در ایـن مرحلـه سـطح پروژسترون سرم سریعاً افزایش یافته و ساختمان آنـدومتر را تغییر می دهد (۳٦). Cunian در سال ۱۹۹۵ گزارش کرد که پـس از تجـویز اسـتروژن فعالیـت تکثیـری در اپیتلیـوم و استروما افزایش یافته است (۳۷). در سـال ۱۹٤٤ مـیلادی Kramer اعلام کرد که ارتباط مـستقلی بـین گلیکوکـالیکس پوشاننده سطح میکروویلی و پذیرندگی آندومتر وجود دارد (۳۸). نتـایج مـشابهی در خـصوص تـأثیر پروژسـترون بـر کاهش ارتفاع اپـی تلیـوم توسـط Hosie & Risek در سـال ۱۹۹۵ اعلام شده است (۳۳،۳۹). در سال ۲۰۰۱ Taruniotou و همکـارانش اعـلام کردنـد کـه غلظتهـای سـرمی سـوپرافیزیولوژیک فولیکـولار یـا اسـتروئیدهای فازلوتئـال نسبت استروژن به پروژسترون را تغییر می دهنـد و در طـی پروتکل تحریک تخمک گذاری میزان وسیعی از ناهنجاریها در بافت آندومتر رحم ایجاد میکند که باعث تأخیر در رشـد آندومتر، ظهور زودرس پینوپودها بر روی اپی تلیوم و ایجاد زودرس پنجـره لانـه گزینـی (Implantation Window) می شود (٤٠). Stein در سال ۱۹۸۹ اعلام کرد که مجمـوع تغییرات مورفولوژیک در اثر تحریک تخمک گذاری باعـث نقص در چسبیدن رویان به سطح آنـدومتر و لانـه گـزینی می شود (٤١). Bucci و همکارانش در گزارش ۲۰۰۱ خود نیز بر این نکته تأکید کردند که فعالیـت آنزیمهـای آنـدومتر متأثر از هورمونهای تخمدانی است و ایـن هورمونهـا می توانند الگوی فعالیت آنزیمهـا را در زمـان پـیش از لانـه گزینی و لانه گزینـی تغییـر دهنـد (١٦). در مجمـوع نتـایج محققین دیگر نیز حاکی از این اسـت کـه تحریـک تخمـک گذاری باعث تغییرات نامطلوبی در آندومتر شود. در همـین رابطـه Kramer گـزارش داده اسـت کـه مجمـوع تغییـرات مورفولوژیک حاصل از تزریق گنادوتروپین اگـزوژن باعـث ایجاد شرایط نامساعد و کاهش گیرندگی رحم برای پذیرش جنین می شـود (٤٢). Dursun و همکـارانش نیـز در سـال ۲۰۰٤ نشان دادند که به کارگیری گنادوتروپین بـه صـورت اگـزوژن مـی توانـد تغییـرات مهمـی از نظـر مرفولـوژی و ایندکس میتـوزی در آنـدومتر در زمـان لانـه گزینـی (Implantation) ایجاد کند (٤٣). با توجه به شـاخص هـای مورفولوژیکی بدست آمده از مقایسه دو گروه گنادوتروپین به همراه پروژسترون و یا وایاگرا، و با عنایـت بـه شـباهت تغییرات ایجاد شده در سطح میکروسـکوپ نـوری، در ایـن دو گروه ، احتمالاً وایاگرا باعث تغییر در رسـیدگی آنـدومتر رحم موشها شـده اسـت ، و توانـسته اسـت receptivity یـا maturation را در سلولهای اپیتلیـوم لومینـال افـزایش دهـد، مـثلا" جابجـایی گرانولهـای PAS مثبـت از موقعیـت زیـر هسـته ای به فوق هسته ای، در مقایسه با گروه کنترل، یکی از معیارهای رسیدگی تسریع شده توسط وایاگرا می باشد. با این وجود ارتفاع سلولهای اپی تلیوم کوتاهتر از گروه کنترل می باشد. با توجه به اینکه هیچ گونه گزارشی مبنی بر اثرات وایاگرا بر سلولهای لومینـال آنـدومتر رحـم گـزارش نـشده است، نمی توان در مورد اثرات این دارو بر میزان رسـیدگی آندومتر نظـر قطعـی داد، لـذا پیـشنهاد مـی شـود مطالعـات بیشتری از نظر اثر داروی وایاگرا بر فراسـاختمان سـلولهای لومینـال و همچنـین مولکـول هـای دخیـل در endometrial receptivity انجام گیرد.

Archive of SID

www.SID.ir

۵- نتیجه گیری

نتایج حاصل از تحقیق اخیر حاکی از این است که تحریک تخمک گذاری با استفاده از HMG-HCG و به دنبال آن پروژسترون یا واياگرا باعث تغییرات مورفولوژیکی در سلولهای لومینال اندومتر موش می گردد. به همین منظور می توانند بر میزان پذیرندگی آندومتر و لانه گزینی جنین تأثیر بگذارند.

٦- تشکر و قدردانی

تشکر از مرکز تحقیقات کاربردی دارویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که در امر تامین بودجه این تحقیق یاریمان کردند

7- References

1. Keye W., Chang R., Rebar R., et al. Infertility evaluation and treatment. W.B. Saunders company, Philadelphia, 1995, 115-26.
2. Landgren B., Johannisson E. A new method to study the process of implantation of a human blastocysis in vitro. Fertil Steril, 1996, 65(5):1967-70.
3. Can A., Tekebiogbu M., Biberoglu K. Structure of premenstrual endometrium in HMG/ HCG induced an ovulatory women. Eur J Obs Gyn Reprod Biol, 1991, 42(2): 119-24.
4. Csemiczky G., Wramsly H., Johannisson E., et al. Importance of endometrial quality in women with tubal infertility during a natural menstrual cycle for the outcome of IVF treatment. J Assist Reprod Genet, 1998, 15(2): 55-61.
5. Bourgain C., Smitz J., Camus M. Human endometrial maturation is markedly improved after luteal supplementation of GnRH/HMG stimulatedcycles. Hum Reprod, 1994, 9(1): 32-40.
6. Narkar M., Kholkute S., Chitlange S., Nandedkar T. Expression of steroid hormone receptors, proliferation and apoptotic markers in primate endometrium. Mol and Cell Endocrinol. 2006, 246 (1-2): 107- 113.
7. Hewitt SC., Korach KS. Progesterone action and responses in the αERKO mouse. Steroid, 2000, 65: 551-557.
8. Sengupta J., Ghosh D. Role of peri-implasntation stage endometrium-embryo interaction in the primate. Steroid, 2000, 45: 753-762.
9. Bourgain C., Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. Hum Reprod Update, 2003, 9: 515-522.
10. Fossum GT., Davidson A., Paulson RJ. Ovarian hyperstimulation inhibits embryo implantation in the mouse. In Vitro Fert Embryo Transfer, 1989, 6: 7-10.
11. Basir GH., Wai-sum O., Hung Yu Ng E., Chung Ho P. Morphometric analysis of prei-implantation endometrium in patients having excessively high oestradiol concentration after ovarian stimulation. Hum Rreprod, 2002, 16: 435-440.
12. Ertzeid G., Storeng R. The impact of ovarion stimulation on implantation and fetal development in mice. Hum Reprod, 2001, 16: 221-225.
13. Murphy CR. The plasma membrane transformation: A key concept in uterine receptivity. Rep Med Rev, 2001, 9: 197-208.
14. Lindhard A., Bentin-Ley U., Ravn V., Islin H., et al. Biochemical evaluation of endometrial function at the time of implantation. Fertil Steril, 2002, 78: 221-233.
15. Jelink J., Ylikorkala O., Jarvinen PA., Alapiessa U. Effect of endogenous progesterone on human endometrial enzymes. Int Jf ertil, 1978, 23: 23-37.
16. Bussi M., Murphy C. R. Hormonal control of enzyme activity during the plasma membrane transformation of uterine epithelial cell. Cell Biol Int, 2001, 25: 859-871.
17. Harrold L.R., Gurwitz J.H., Field T.S., et al. The diffusion of a novel therapy into clinical practice: the case of sildenafil. Arch Intern Med, 2000, 160: 340-3405.
18. Bivalacqua T.J., Champion H.C., Hellstrom W.J., Kadowitz P.J. Pharmacotherapy for erectile dysfunction. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21: 484-9.
19. Wallis R.M., Corbin J.D., Francis S.H., Ellis P. Tissue distribution of phosphodiesterase families and the effects of sildenafil on tissue cyclic nucleotides, platelet function, and the contractile responses of trabeculae carneae and aortic rings in vitro. Am J Cardiol, 1999, 83: 3-12.
20. Andersson KE., Wanger G. Physiology of erection. Physiol Rev, 1995 Jan; 75(1): 191-236.
21. Burnett A. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. J Urol. 1997, Jan, 157(1): 320-4
22. Christ G.J., Richards S., Winkler A. Integrative erectile biology: the role of signal transduction and cell-to-cell communication in coordinating corporal smooth muscle tone and penile erection. Int J Impot Res, 1997, Jun; 9(2): 69-84.
23. Giuliano F.A., Rampin O., Benoit G., Jardin A. Neural control of penile erection. Urol Clin North Am, 1995, Nov, 22(4): 747-66.
24. Porst H. The rational for prostaglandin E1 in erectile failure: a survey of worldwide experience.1996, J Urol 155: 802-815.
25. Saenz de Tejada I. In the physiology of erection, signposts to impotence. Contemp Urol, 1992, 7: 52-68.
26. Ballard S.A., Gingell C.J., Tang K., et al. Effects of sildenafil on the relaxation of human corpus cavernosum tissue in vitro and on the activities of cyclic nucleotide phosphodiesterase isozymes. J Urol, 1998, 159: 2164–71.
27. Chuang A.T., Strauss J.D., Murphy R.A., Steers W.D. Sildenafil, a type-5 cGMP phosphodiesterase inhibitor, specifically amplifies endogenous cGMP-dependent relaxation in rabbit corpus cavernosum smooth muscle in vitro. J Urol, 1998, 160: 257–61.

Archive of SID

www.SID.ir

28. Watanabe N., Kabasawa Y., Takase Y., et al. 4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted phthalazines: Synthesis and inhibitory activity toward phosphodiesterase-5. J Med Chem, 1998, 41: 3367–3372.
29. Johns Hopkins Medical Institutions David March. Viagra (Sildenafil) effectively treats enlarged hearts, mouse study show. Medical News Today cardiology news, 24, Jan, 2005.
30. Wareing M., Myers JE., Ohara M., Baker P.N. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. J Clin Endocrinol Metab. 2005, May, 90(5): 2550-2555.
31. Khan R.N., Hamoud H., Warren A., Wong L.F., Arulkumaran S. Relaxant action of sildenafil citrate (Viagra) on human myometrium of pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191: 315-21.
32. Paulus W.E., Strehler E., Zhang M., Jelinkova L., E1- Danasouri I., Sterzik K. Benefits of vaginal sildenafil citrate in assisted reproduction therapy. Fertile Sterit, 2002, 77 (4): 846-7.
33. Hosi M.J, Murphy C.R. A scanning and light microscope 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.
34. Li T., Rogers A., Dockery P., et al. A new method of histologic dating of human endometrium in the luteal phase. Fertil Steril, 1988, 50(1): 52-60.
35. Sarani S., Ghaffari Novin M., Warren M., et al. Morphological evidence for the "implantation window" in human luminal endometrium. Hum Reprod, 1999, 14(12): 3101-6.
36. Dockery P., Rogers A. The effect of steroids on the fine structure of the endometrium. Bailliere's Clin Obs Gyn, 1989, 3(2): 227-47.
37. Gunian A. Effect of ovarian hormone on cell membrane in the rat uterus. Eur J Obset Gyneco Reprod Biol, 1995, 60(1): 69-74.
38. Karmer B., Wet G.D. Exogenous gonadotropin administration affects the glycocalyx of rat endometrial epithelium cell during the period of implantation. J Assist Reprod Gen, 1994, 11(10): 405-509.
39. Risek B., Klier F G., Phillips A., Hahn D.W., Gilula N.B. Gap junction regulation in the uterus and ovaries of immature rats by estrogen and progesterone. J Cell Sci 1995, 108: 1017-1032.
40. Tavaniotou A., Smitz J., Bougain C., Devroey P. Ovulation induction disrupts luteal phase function. Ann N Y Acad Sci, 2001, 943: 55-63.
41. Stein B., Kramer B. The effect of exogenous gonadotropic hormones on the endometrium of the rat. H Anat, 1989, 164: 123-140.
42. Kramer B., Magan A., De Wet. G. Hyperstimulation affect vascular permeability at implantation site in the rat endometrium. J Assist Reprodn Genet, 1993, 10(2): 163-8.
43. Dursun A., Sendag F., Terek M C., et al. Morphometric changes in the endometrium and serum leptin levels during the implantation period of the embryo in the rat in response to exogenous ovarian stimulation. Fertil Steril, 2004, 82: 1121-1126.

Archive of SID

www.SID.ir