Archive of SID

بررسی اثر غلظت بالای پروژسترون بر بقای پیوند پوست نوزاد به مادر در موش صحرائی

دکتر اسداله ظریف کار*، دکتر جعفر آی**، دکتر سیف اله دهقانی، فروزان حسینی،
*استادیار فیزیولوژی، کارشناس ارشد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز
استاد جراحی دام های کوچک، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز
**استادیار تشریح، دانشکده پزشکی فسا

نویسنده مسوول:
دکتر اسداله ظریف کار
شیراز، دانشکده پزشکی شیراز، بخش فیزیولوژی
تلفن: ۱۹-۲۳۰۵۴۱۰
E-mail:
physiolo@sums.ac.ir

چکیده

مقدمه: پژوهش های گذشته نشان داده است که پروژسترون می تواند تغییراتی دردستگاه ایمنی ایجاد کند. از سوی دیگر، پروژسترون، به عنوان هورمون اصلی دوران بارداری، نقش اساسی در لانه گزینی بلاستوسیست و نگهداشت بقای جنین دارد. از آنجا که جنین یک پیوند آلوگرافت برای مادر به شمار می آید، بنظر میرسد که غلظت بالای پروژسترون بر دیگر پیوندها نیز اثر مثبت داشته باشد. در این پژوهش اثر غلظت بالای پلاسمایی پروژسترون بر زمان بقای پیوند آلوگرافت پوست در موش صحرایی بررسی شده است. **روش کار:** به این منظور، شمار ۶۱ موش ماده و نوزادهایشان (از نژاد چارلز ریور) در چهار گروه، یک گروه شاهد (n =۱۴) و سه گروه دریافت کننده ی پروژسترون با میزان های ۶/۵، ۱۶/۵و۲۵ میلی گرم در برابر هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم بندی شدند. میزان های یاد شده، از مدروکسی پروژسترون استات، به صورت درون ماهیچه ای، به موش های مادر تزریق شد. پنج روز پس از تزریق، عمل پیوند با برداشتن یک قطعه ی تمام ضخامت پوست از ناحیه ی پشت بدن نوزاد وپیوند زدن آن در جای همانند به بدن مادر انجام گرفت. جای پیوند هر روز پانسمان شده و از نظر علایم رد پیوند مانند تورم،تشکیل اسکار و نکروز بررسی گردید. شماری از پیوندها مورد بررسی هیستوپاتولوژی قرار گرفتند. **یافته ها:** یافته های پژوهش نشان داد که، میانگین زمان بقای پیوند (Survival Time) در گروه های دریافت کننده ی پروژسترون با میزان بالا نسبت به گروه شاهد به گونه ای معنی دار بیشتر بود ($p<۰/۰۵$). **نتیجه:** غلظت بالای پلاسمایی پروژسترون بر پیوند آلوگرافت پوستی اثر بهبود بخش دارد و زمان بقای پیوند را افزایش می دهد.

کلید واژه ها: پروژسترون، پیوندپوست، آلوگرافت، زمان بقا

مقدمه

روش هایی گوناگون برای افزایش بقای پیوندهای آلوگرافت ارایه شده است، که مؤثرترین آنها، استفاده از داروهای سرکوب کننده ی دستگاه ایمنی (Immunosuppressant) است[۱،۲]. روش های افزایش بقای پیوند، مانند تزریق مغز استخوان و استفاده از پرتو، با عوارض

www.SID.ir

Archive of SID

جانبی و مشکلات بسیاری همراه هستند. با توجه به پژوهش های گذشته، که نشان می دهند هورمون های استروئیدی و از جمله پروژسترون بر دستگاه ایمنی اثر دارند، حدس زده شد که این هورمون بتواند بر بقای پیوند اثری مثبت داشته باشد[۵-۳].

هورمون پروژسترون نقش اساسی در لانه گزینی بلاستوسیست در رحم و نگهداری جنین در دوران بارداری دارد[٦]. از آنجاکه جفت همانند یک پیوند آلوگرافت برای بدن مادر است و غلظت بالای پروژسترون در زمان بارداری نقشی مهم در نگهداشت و بقای جنین دارد و نیز کاهش این هورمون باعث سقط جنین می گردد، به نظر می رسد که غلظت بالای پروژسترون می تواند بر گرفتن پیوندهای آلوگرافت اثر داشته باشد. از سویی، بررسی های انجام شده نشان داده اند که پروژسترون می تواند تغییراتی در دستگاه ایمنی ایجاد کند[۹،۷-۵]. بنابراین، با توجه به این که عامل اصلی رد پیوندهای آلوگرافت، واکنش ایمنی بدن میزبان علیه سلول های بافت دهنده است، وعوامل سرکوب کننده ی دستگاه ایمنی در افزایش بقای پیوند مؤثر هستند، پروژسترون می تواند در بقای پیوند اثر داشته باشد.

برخی پژوهش های انجام شده در باره ی اثرات استروئیدهای جنسی بر بقای پیوند بیانگر آن است که تجویز این مواد همراه با دیگر عوامل سرکوب کننده ی ایمنی موجب افزایش زمان بقای پیوند هموگرافت و در مواردی آلوگرافت می گردد[۱٤،۱-۱۰]. برخی دیگر از پژوهش ها، این عوامل را بدون اثر و یا با اثر منفی بر بقای پیوند گزارش کرده اند[۱٦،۱۵]. در پژوهش کنونی، اثر غلظت بالای پروژسترون (درمیزان دوران بارداری) بر بقای پیوند پوست نوزاد موش صحرایی به مادرش، به دلیل همانندی ژنتیک بیشتر نسبت به دیگر افراد گونه، بررسی شده است.

مواد و روش

شمار ٦١ موش صحرایی ماده از نژاد چارلز ریور با وزن ۲۰ ±۲۰۰گرم همراه با نوزاد ده روزه ی آنها از خانه ی حیوانات دانشکده ی پزشکی شیراز فراهم شدند. هر موش مادر با نوزاد آن، بطور جداگانه در قفس های استاندارد و در دمای ۲±۲۲ درجه ی سانتی گراد و دوره ی روشنایی و تاریکی پیوسته ی ۱۲ساعته، تغذیه و نگهداری می شدند. حیوانات در چهار گروه، یک گروه شاهد (دریافت کننده ی حلال دارو، n=١٤) و سه گروه دریافت کننده ی پروژسترون با میزان های ٦/٥ (میزان پایین)، ١٦/٥ (میزان متوسط) و ۲۵ (میزان بالا) میلی گرم در برابر هر کیلوگرم وزن بدن تقسیم بندی شدند. پنج روز پیش از عمل پیوند، حلال یا دارو (مدروکسی پروژسترون استات) با حجم های برابر، به صورت درون ماهیچه ای به موش های مادر تزریق شد. یک روز پیش از عمل جراحی پیوند، برای فراهم کردن سرم وتعیین سطح پروژسترون، از دم موش های مادر خونگیری انجام شد.

عمل پیوند پوست در همه ی موش ها با شرایط سترون انجام گردید. به این ترتیب که پس از بی هوش کردن موش مادر و نوزاد آن با تزریق درون ماهیچه ای کتامین با میزان ۱۰۰ میلی گرم در برابر هر کیلو گرم وزن همراه با بی هوشی سبک به وسیله ی اتر، قطعه ی تمام ضخامت پوست نوزاد را به قطر ۱/٥ سانتی متر از ناحیه ی پشت (میان دست ها) جدا کرده و در جای همانند آن بر روی بدن مادر، که از قبل پوست آن ناحیه برداشته شده بود، گذاشته و با دقت لبه ها بخیه زده شد[۱۷]. پس از عمل، جای پیوند با پماد تتراسیکلین پانسمان گردید. روزانه، جای پیوند تعویض پانسمان شده و از لحاظ رنگ ظاهری، متورم بودن، رشد موها و نواحی

www.SID.ir

Archive of SID

نکروز شده پیوندها تا زمان ردشدن پیوند، یعنی روزی که دست کم در حدود ۸۰ درصد سطح پوست پیوندی نکروز شده بود (Rejection Time) مورد بررسی قرار گرفت [۱]. مدت زمان بقا (Survival Time)، که از روز عمل تا زمان رد شدن هر پیوند بود نیز تعیین شد. در روز پنجم پس از عمل، برای بررسی های بافت شناختی، از شمار چهار حیوان از هر گروه، به طور تصادفی، از پیوندها نمونه برداری شد و دیگران تا زمان رد پیوند نگهداری شدند. نمونه ها، پس از انجام مراحل قالب گیری و برش و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، مورد بررسی و مطالعه ی میکروسکوپی قرارگرفتند. روز پنجم، به این دلیل انتخاب گردید که از آن روز به بعد، درصد ی زیاد از پیوندها نکروز و رد می شدند.

محاسبات آماری و مقایسه ی گروه ها، با استفاده از آنالیز واریانس (ANOVA) و سپس، آزمون های دانت و دانکن (Dunnett, Duncan's Tests) انجام گرفت وp کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد. داده ها به صورت درصد و یا Mean±SEM نشان داده شده اند.

یافته ها

وضعیت بقای پیوندها در گروه های گوناگون به صورت میانگین، حداقل، حداکثر زمان رد پیوند و غلظت پلاسمایی پروژسترون در جدول شماره ی ۱ آورده شده است و در نمودار شماره ی ۱، میانگین زمان رد پیوند در گروه های گوناگون مقایسه شده است. میانگین زمان رد پیوند در گروه شاهد، ۰/٤٥ ±۵/۷ روز، در گروه دریافت کننده ی پروژسترون با میزان پایین،۰/۹۷±۷/٦٤ روز، در گروه دریافت کننده ی میزان متوسط پروژسترون،۰/٤۱±۸/۱۷ روز و در گروه دریافت کننده میزان بالا، ۱/۰۵± ۹/۷۵ روز بود.

با این که هر سه گروه دریافت کننده ی پروژسترون افزایش زمان رد پیوند (طولانی تر شدن زمان بقای پیوند) را نشان داد، اما اختلاف معنی دار با گروه شاهد در سطح p<۰/۰۵ ، تنها در گروه های دریافت کننده ی میزان های متوسط و بالای پروژسترون مشاهده شد. پراکندگی خطی نشان می دهد که در گروه های شاهد و گروه دریافت کننده ی میزان پایین پروژسترون، رابطه ای میان غلظت پلاسمایی پروژسترون و زمان رد پیوند وجود ندارد، در حالی که با در نظر گرفتن تمام گروهها، این رابطه معنی دار شده (p<۰/۰۵) و ضریب رگرسیون ۰/۱٦۹ را نشان می دهد (نمودار۲).

نمودار شماره ی ۳، درصد بقای پیوند را در مدت ده روز نخست پس از عمل پیوند، در هر چهار گروه نشان می دهد. همان گونه که ملاحظه می گردد، در گروه شاهد، شماری از پیوندها از روز سوم آغاز به رد شدن کرده و از روز پنجم، این روند با سرعتی بیشتر ادامه می یابد تا این که در روز هشتم، همه ی پیوندها در این گروه رد شدند. در گروه دریافت کننده ی میزان پایین پروژسترون تا روز ششم، درصد رد پیوندها کمتر از گروه شاهد است و سرانجام، در روز دهم، همه ی پیوندها رد شدند. در دو گروه دریافت کننده ی میزان متوسط و بالای پروژسترون، پیوندها از روز ششم آغاز به رد شدن کردند، اما سرعت رد شدن پیوندها در گروه دریافت کننده ی میزان متوسط بیشتر از گروه دیگر بود. در روز دهم، در گروه دریافت کننده ی میزان متوسط پروژسترون، ۹۱ درصد پیوندها و در گروه دریافت کننده ی میزان بالای پروژسترون، ٦٦ درصد پیوندها رد شدند. رد پیوند در این گروه نسبت به دیگر گروه ها با سرعتی کمتر انجام گرفته است (نمودار۳). در این گروه، زمان بقای پیوند یکی از نمونه ها ۱۸ روز بود و درنمونه دیگر از این گروه، پیوند پیوسته (تا بیش از ٤۲ روز که دنبال کردیم) برجا ماند.

www.SID.ir

Archive of SID

جدول ۱ : مقایسه ی میانگین، حداقل و حداکثر زمان رد پیوند در گروه های دریافت کننده ی پروژسترون با گروه شاهد

گروه ها	شمار نمونه ها	میانگین غلظت پروژسترون پلاسما (ng/ml)	میانگین زمان بقای پیوند (روز)	حداقل زمان رد پیوند (روز)	حداکثر زمان رد پیوند (روز)
شاهد	۱۰	٦/۰۷ ۰/۷۳	۵/۷۰ ± ۰/٤۵	۳	۸
پروژسترونی ٦/۵ mg/kg	۱۱	٦/۱٦ ۰/٦۳	۷/٦٤ ± ۰/۹۷	۳	۱۱
پروژسترونی ۱٦/۵ mg/kg	۱۲	۱۲/۵۵ ۲/۲۹*	۸/۱۷ ± ۰/٤۱*	٦	۱٤
پروژسترونی ۲۵ mg/kg	۱۲	۱٦/۳۵ ۲/۳۱*	۹/۷۵ ± ۱/۰۵*	٦	۱۸

* از نظر آماری معنی دار ($p<۰/۰۵$)

لام های بافتی فراهم شده از نمونه های پوست پیوندی در روز پنجم، از نظر وضعیت لایه های گوناگون پوست، انباشت لنفوسیت ها و رگ های خونی مورد مشاهده میکروسکوپی قرار گرفت. در گروه شاهد، لایه ی اپیدرم به طور کامل تغییر شکل داده ، درم سرشار از بافت همبند و بدون رگ های خونی بود، در حالی که در لام های فراهم شده از پیوندهای مربوط به دو گروه دریافت کننده ی میزان های متوسط و بالای پروژسترون، لایه، اپیدرم و درم، به نسبت سالم بوده، رگ های خونی بیشتر داشته و انباشت لنفوسیت ها کمتر از گروه شاهد بود.

بحث

یافته ها بیانگر آن است که تجویز پروژسترون پیش از عمل پیوند و بالا بودن غلظت پلاسمایی آن در مدت زمان پیوند به طور وابسته به میزان، موجب افزایش زمان بقای پیوند آلوگرافت پوست در موش صحرایی می گردد. این نتایج تاییدی است بر برخی پژوهش های گذشته، که تجویز پروژسترون را به عنوان عاملی مؤثر در افزایش بقای پیوند آلوگرافت اعلام کرده اند[۱۸،۱۱،۱]. یافته های پژوهشی که به وسیله ی هانسن و همکارانش در سال ۱۹۸٦ بر

نمودار ۱ : مقایسه زمان رد پیوند در گروههای دریافت کننده دوزهای مختلف پروژسترون با گروه شاهد، ($p<۰/۰۵$)*

www.SID.ir

Archive of SID

نمودار ۲: پراکندگی خطی بین زمان ردشدن پیوند و غلظت پلاسمایی پروژسترون

نمودار ۳: مقایسه میزان (درصد) بقای پیوندها در گروههای مورد و گروه شاهد در طول ده روز اول پس از پیوند

روی پیوند پوستی درون رحمی گوساله انجام شد، نشان دادند که تجویز پروژسترون با میزان های ۵۰ و ۲۰۰ میلی گرم در روز و به مدت ۳۰ روز پیش و۳۰ روز پس از عمل پیوند، موجب بقای پیوند درون رحمی به مدت ۳۰ روز می گردد [۱۱]. در پژوهش ما تنها با یکبار تزریق مدروکسی پروژسترون، پنج روز پیش از عمل پیوند، ایجاد غلظت مطلوب پروژسترون در پلاسما انجام شدنی گردید. در پژوهشی که به وسیله ی پراگر و زیپر [۱۵] انجام گردید، نشان داده شد که تزریق زیرپوستی پروژسترون با میزان ۲/۵ میلی گرم در روز و از روز عمل پیوند پوست در موش های صحرایی که غدد جنسی آنها برداشته شده بود، اثری بر بقای پیوند نداشته است. در این بررسی، به نظر می رسد به این دلیل که تزریق پروژسترون پس از عمل پیوند انجام گرفته است، نتوانسته زمینه ی درخور را برای پذیرش پیوند ایجاد کرده و بر بقای پیوند اثر گذارد. در گزارشی دیگر، هولکا و مهر[۱۳] بیان داشتند که تزریق درون ماهیچه ای مدروکسی پروژسترون با میزان پنج میلی گرم در روز و یا پروژسترون با میزان ۲۰ میلی گرم در هفته به خرگوش هایی که غدد جنسی آنها برداشته شده بود، اثری بر زمان رد پیوند پوستی هموگرافت ندارد. به طورکلی گزارش هایی متضاد که در پژوهش های گذشته در باره بی اثر بودن و یا اثر منفی پروژسترون بر بقای پیوند آلوگرافت بیان شده، احتمالا به دلیل تفاوت در گونه ی پیوند، شیوه ی تجویز پروژسترون و تفاوت در گونه ی حیوانی است، که مورد استفاده قرار گرفته است [۱۵،۱۶].

عامل مهم رد پیوند در پیوند آلوگرافت، واکنش ایمنی بدن میزبان علیه بافت پیوندی است و از نظر بافت شناختی، رد پیوند، به دلیل پاسخ دستگاه ایمنی با التهاب و آسیب عروق خونی و ارتشاح سلول های تک هسته ای در فضای میان بافتی مشخص می گردد. در این پژوهش، انباشت کمتر لنفوسیت ها در لایه ی درم، در گروه های دریافت کننده ی میزان بالای پروژسترون، نسبت به گروه شاهد، بیانگر آن است که تا اندازه ای واکنش ایمنی مهار

www.SID.ir

Archive of SID

شده است. این مطلب مؤید پژوهشی است که نشان می دهد، پروژسترون به صورت وابسته به میزان، انباشت لنفوسیت ها را مهار می کند[۱۹،۳]. از سوی دیگر، پروژسترون موجب افزایش تولید اینترلوکین ها می گردد و از این راه، موجب تعدیل واکنش ایمنی و التهاب می شود [۲۰،۷،۵].

از آنجا که برای نگهداشت و بقای پیوند پوستی، برقراری مناسب خونرسانی ضروری است، هر چه توسعه و میزان عروق درم بیشتر باشد و خونرسانی به لایه ی پایه ای (Basal Layer) به آسانی بیشتر انجام گیرد، تکثیر و رشد اپیدرم بهتر انجام می شود و پیوند برای زمان طولانی تر بر جا می ماند[۲۱،۱۹]. در لام های بافتی از پوست پیوندی گروه های دریافت کننده ی پروژسترون، انباشت عروق خونی بیشتر مشاهده گردید در حالی که در گروه شاهد، انباشت بسیار کم عروق به تخریب لایه ی پایه و اپیدرم روی آن منجر شده بود. از آنجا که در واکنش ایمنی هومورال، جای اصلی تهاجم پادتن ها، عروق بافت پیوندی هستند، به نظر می رسد در گروه های دریافت کننده ی میزان های متوسط و بالای پروژسترون، به گونه ای این واکنش ایمنی کاهش یافته است وعروق توانسته اند توسعه یابند [۲۲،۱۷]. بنابراین، می توان گفت که پروژسترون در میزان های بالاتر از اندازه طبیعی، بر پیوند پوستی آلوگرافت اثر بهبود بخش داشته و این اثر به دلیل تعدیل سیتوکین ها، مهار تکثیر و انباشت لنفوسیت ها و تنظیم عوامل اتصالی در جای پیوند می باشد. باید توجه داشت، با این که پروژسترون اثر بهبود بخش بر بقای پیوند آلوگرافت پوست داشته است، اما موجب بقای همیشگی و یا دراز مدت پیوند نگردیده است و برای این که بتوان استفاده از پروژسترون را برای گرفتن انواع پیوند پیشنهاد نمود، به پژوهش هایی گسترده تر در این زمینه نیاز است. تجویز پروژسترون در مقایسه با دیگر روش های افزایش بقای پیوند آلوگرافت، مانند استفاده از داروهای سرکوب کننده ی ایمنی، پرتو و تزریق مغز استخوان مشکلات و عوارض جانبی کمتر دارد.

سپاسگزاری

این مقاله، بخشی از یافته های پژوهشی طرح شماره ۷۸-۶۳۸ مصوب دانشگاه علوم پزشکی شیراز است. جا دارد که از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه سپاسگزاری گردد.

The Effect of High Dose Progesterone on Skin Allograft Survival from Newborn to Mother in Rats

A. Zarifkar Ph.D., J. Ay** Ph.D., S.Dehghani D.V.M., F. Hosseini M.Sc.*
** Assistant Professor of Physiology, Instructor of Physiology, Shiraz University of Medical Sciences,*
***Assistant Professor of Anatomy, Fasa School of Medicine*
Associate Professor of Veterinary Medicine, Shiraz University

Background: Previous studies have shown that progesterone can alter the immune response and a high level of this hormone in pregnancy has a substantial role in blastocyst implantation and fetus survival. Since a fetus can be regarded as an allograft for the mother, it seems that high levels of progesterone may have the same effect on other types of grafts. In the present study, the effect of high dose progesterone administration on skin allograft survival was investigated in rats. **Materials and Methods:** Sixty-one female rats and their newborns were divided into four groups. Three groups of mother rats received medroxy progesterone acetate (6.5, 16.5, 25

www.SID.ir

Archive of SID

Correspondence:
A. Zarifkar
Department of Physiology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
Tel:*+98-711-2305410-9*
E-mail:
physiolo@sums.ac.ir

mg/kg, I.M.) in a single dose. In the control group (n=14), mother rats received the same volume of vehicle. After five days, a full thickness skin graft was obtained from the back (interscapular region) of the

The dressing at the grafted sites were changed every day and observed for any rejection signs including graft infiltration, scar formation and graft loss. Biopsies from skin grafts were prepared for histopathological studies. **Results:** Graft survival time of the groups that received progesterone in high doses were significantly more than

Conclusion: High dose progesterone administration can have an ameliorative effect on skin allografts and can prolong survival time.
Keywords: Progesterone, Skin graft, Allograft, Survival time

منابع

[1]Gupta RL, Rao VJ, Munge RR: Experimental evaluation of various methods used for prolongation of skin homografts: Studies done in rats and rabbits. ***Indian J Med Res*** 1972;60:196-1204.
[2]Yanagava Y, Hoshino Y, Chiba K: The significance of timing of FTY720 administration on the immunosuppressive effect to prolong rat skin allograft survival. ***Int J Immunopharmacol*** 2000;22(8)507-602.
[3]Kincl FA, Ciaccio LA: Suppression of immune responses by progesterone. ***Endocrinol Exp*** 1980;14(1)27-33.
[4]Monterroso VH, Hansen PJ: Regulation of bovine and ovine lymphocyte proliferation by progesterone: Modulation by steroid receptor antagonists and physiological status. ***Acta Endocrinol (Copenh***) 1993;129(6) 532-535.
[5]Piccinni M P, Giudizi M G, Biagiotti R et al.: Progesterone favors the development of T-helper cells producing Th2-type cytokines and promotes both IL-4 production and membrane CD30 expression in established Th1 cell clones. ***J Immunol*** 1995;155(1)128-133.
[6]Giudice LC: Genes associated with embryonic attachment and implantation and the role of progesterone. ***J Reprod Med*** 1999;44:165-171.
[7]Piccinni M P, Romagnani S: Regulation of fetal allograft survival by a hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines. ***Immunol Res*** 1996;15(2)141-150.
[8]Szekeres BJ, Par G, Szereday L et al.: Progesterone and non-specific immunologic mechanisms in pregnancy. ***Am J Reprod Immunol*** 1997;38(3)176-182.
[9]Van Vlassellar P, Geobels J, Van Deputte M: Inhibition of lymphocyte aggregation by progesterone. ***J Repro Immunol*** 1986;9(2)111-121.
[10]Farmer ER, Hood AF: ***Pathology of skin.*** New York: Mc Graw Hill, 2000:86-112.
[11]Hansen PG, Bazer FW, Segerson EC: Skin graft survival in the uterine lumen of ewes treated with progesterone. ***Am J Reprod Immunol Microbiol*** 1986;12(2)48-54.
[12]Hirasawa K: Effects of sex steroid hormones, estradiol and testosterone on the survival time of skin allografts in rat treated with total body irradiation. ***Transplantation Proc*** 1992;24:1567-1568.
[13]Hulka JF, Mohr K: Interference of cortisone-induced homograft survival by progestins. ***Am J Obst Gyn*** 1967;97:407-10.
[14]Hirasawa K, Enosawa S: Sex associated differences in organ transplantation: Different effects of steroid hormones, testosterone, estradiol, progesterone and prednisolone on the survival time of allografts in rats treated with cyclosporin-A. ***Transplantation Proc*** 1991;23:714-715.

www.SID.ir

Archive of SID

[15]Prager R, Zipper J: Influence of hormonal factors and intrauterine contraceptive devices on the acceptance of intrauterine autograft. ***Am J Obst Gyn*** 1969;103:86-89.
[16]Selawry HP, Whittington KB: Prolonged intratesticular islet allograft survival is not dependent on local steroidogenesis. ***Horm Metab Res*** 1988;20(9)562-565.
[17]Ratner D: Skin grafting from here to there. ***Dermatologic Clinics*** 1998;1:75-90.
[18]Billder GE: Effect of endocrine manipulation on graft rejection. ***Immunol Commun*** 1976;5(3):63-79.
[19]MacFarlane P, Reid R, Callender R: ***Pathology illustrated.*** China: Churchill Livingstone, 2000:112.
[20]Asada H, Linton J, Katz SI: Cytokine gene expression during the elicitation phase of contact sensitivity regulation by endogenous IL-4. ***J Invest Dermatol*** 1997;108:404-411.
[21]Cotran RS, Kumar V, Collins T: ***Robbins pathologic basis of disease.*** 6th ed. New York:Saunders, 1999:206-211.
[22]Nowak TJ, Handford AG. ***Essentials of pathophysiology.*** New York: Mc Graw Hill,1999:98-100.

www.SID.ir