TUMJ monthly Tehran University Medical Journal مجله دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، شهریور ۱۳۹۳، دوره ۷۲، شماره ۶، صفحه‌های ۳۸۹ تا ۳۹۵ مقاله اصیل

بررسی اثر تحریک مکرر تخمدانی بر ساختار اندومتر در موش در زمان لانه‌گزینی

زهره علیزاده[1*]
زهره خردمند[2]، مریم بهمن‌زاده[3]
مریم سهرابی[3]، فرزانه اثنی عشری[4]
آرش دهقان[5]

۱- مرکز تحقیقات اندومتر و اندومتریوز، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۲- مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۳- گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۴- گروه پزشکی اجتماعی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.
۵- گروه پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران.

* نویسنده مسئول: همدان، خیابان شهید فهمیده، دانشگاه علوم پزشکی همدان، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریحی.
تلفن: ۰۸۱-۳۸۳۸۰۵۸۳
E-mail: alizadeh@umsha.ac.ir

چکیده

دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۱۲ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۰۸ آنلاین: ۱۳۹۳/۰۶/۲۰

زمینه و هدف: تزریق گونادوتروپین‌ها به‌عنوان روشی برای القا نمودن همزمان تعداد زیادی از فولیکول‌ها و تخمک‌گذاری در انسان و حیوانات جهت افزایش تعداد اووسیت‌ها انجام می‌شود. با توجه به استفاده مکرر از گونادوتروپین‌ها در درمان ناباروری در دوره‌های متوالی، این مطالعه با هدف تاثیر این مواد در تحریک‌های متوالی بر اندومتر انجام گردید.

روش بررسی: در یک مطالعه تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۱ که در مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام گرفت، در این مطالعه از موش‌های ماده نژاد NMRI به سن شش هفته در هفت گروه آزمایش استفاده شد. موش‌های گروه یک، دو، سه و چهار هر یک به ترتیب یک، دو، سه و چهار بار Pregnant Mare Serum Gonadotropin (PMSG) و ۴۸ ساعت پس از آن Human Chorionic Gonadotropin (hCG) را به شکل تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. (برای گروه‌های آزمایش دو تا چهار، یک گروه کنترل با یک بار تزریق در نظر گرفته شد). ۱۳ تا ۱۶ ساعت پس از تزریق موش‌ها کشته و از شاخ رحم نمونه‌برداری و توسط هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند. پارامترهای مورد مطالعه شامل ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی، ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی، ضخامت اندومتریوم، قطر غدد و تعداد بود.

یافته‌ها: بررسی‌های آماری نشان داد که اختلاف معناداری بین گروه‌های آزمایش و کنترل برای پارامترهای ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی، ضخامت اندومتریوم و قطر غدد وجود ندارد ($P>0/05$). در حالی که ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی با افزایش تعداد تزریقات افزایش معناداری را نشان می‌دهد ($P\leq0/03$).

نتیجه‌گیری: تغییر در ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیال سطحی که با افزایش تعداد تزریقات جهت تحریک تخمدانی ایجاد می‌شود می‌تواند از علل کاهش لانه‌گزینی باشد.

کلمات کلیدی: اندومتریوم، تحریک تخمدانی، لانه‌گزینی.

مقدمه

لانه‌گزینی بلاستوسیست و ایجاد حاملگی موفق پدیده پیچیده‌ای است که نیازمند واکنش متقابل بین جنین و رحم مادر می‌باشد. در طی این مرحله، بلاستوسیست به سطح اندومتر مادری متصل می‌شود تا جفت را تشکیل دهد. جفت نیز سطح مشترکی میان جنین رشد یافته و گردش خون مادری را فراهم می‌کند.[1] لانه‌گزینی طی یک دوره محدود در اندومتر بین روزهای ۲۰ تا ۲۴ از یک چرخه قاعدگی منظم، اتفاق می‌افتد. در طول این دوره، که دریچه لانه‌گزینی (Implantation window) نام دارد اندومتر انسان برای اتصال بلاستوسیست آماده می‌باشد.[2و3]

هنگام لانه‌گزینی، مخاط رحم در مرحله ترشحی است و طی آن

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

غدد و شریان‌های رحمی به حالت مارپیچی در می‌آیند و بافت رحم خیزدار است. علاوه بر آن تغییراتی در سطح ساختار میکروسکوپی و مولکولی نیز در اندومتر به وقوع می‌پیوندد. این تغییرات تحت تاثیر هورمون‌های جنسی زنانه اتفاق می‌افتد.[۲و۳] تزریق گونادوتروپین‌ها به‌عنوان روشی برای القا نمو همزمان تعداد زیادی از فولیکول‌ها و تخمک‌گذاری در انسان و حیوانات جهت افزایش تعداد اووسیت‌ها و در نتیجه افزایش شانس حاملگی، شناخته شده است.[۴و۵] تزریق گونادوتروپین‌ها باعث افزایش استروژن و پروژسترون می‌شود که ممکن است روی کیفیت جنین، لوله رحمی و یا محیط رحم، هم چنین هماهنگی که به‌طور طبیعی بین جنین و اندومتر در زمان لانه‌گزینی وجود دارد، تاثیر بگذارد.[۶] پژوهش‌ها در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که میزان لانه‌گزینی بعد از تحریک تخمدانی کاهش می‌یابد و علت آن را ایجاد تغییراتی در اندومتر می‌دانند.[۷]

از آنجا که مورفولوژی اندومتر و غدد موجود در آن همراه با تغییرات هورمونی تغییر می‌کند[۶] و با توجه به استفاده مکرر از گونادوتروپین‌ها در درمان ناباروری در دوره‌های متوالی، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر این مواد در تحریک‌های متوالی بر مورفولوژی اندومتر بود.

روش بررسی

این مطالعه تجربی مداخله‌گر آزمایشگاهی در سال ۱۳۹۱، در مرکز تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام گرفت و کلیه ملاحظات اخلاقی و پروتکل‌های کار روی حیوانات آزمایشگاهی مورد تایید کمیته نظارت بر حقوق حیوانات آزمایشگاهی این مرکز با کد ۱۶/۳۵/۹/۲۱۲۶/پ بود. در این مطالعه از موش‌های ماده نژاد NMRI به سن شش هفته استفاده شد. موش‌ها در حیوان خانه دانشکده با شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. همه حیوانات در قفس‌های مخصوص (پنج حیوان در هر قفس) با بستر خاک اره جا داده شدند و دسترسی آزاد به غذا و آب آشامیدنی داشتند. برای تحریک تخمدانی بر اساس گروه‌بندی انجام شده، به موش‌ها ابتدا ۷/۵ واحد Pregnant Mare's Serum Gonadotropin (PMSG) (Nasr Pharmaceutical Co., Fariman, Iran) و پس از ۴۸ ساعت ۷/۵ واحد Human Chrionic Gonadotropin (hCG) (Darupakhsh Pharmaceutical Co., Tehran, Iran) به طریق داخل صفاقی تزریق شد.[۸]

گروه‌های مورد مطالعه شامل هفت گروه بود. در هر گروه پنج موش قرار داشت. موش‌های گروه ۱، ۲، ۳ و ۴ هر یک به ترتیب یک، دو، سه و چهار بار PMSG و ۴۸ ساعت بعد hCG را به شکل تزریق داخل صفاقی دریافت کردند. (برای هر گروه آزمایش یک گروه کنترل با یک بار تزریق در نظر گرفته شد). طراحی مطالعه جهت تزریق هورمون نشان داده شد (شکل ۱).

برای گرفتن نمونه از شاخ رحم، ۱۶-۱۳ ساعت پس از تزریق hCG موش‌ها به روش نخاعی کردن کشته شده و شاخ رحمی جدا گردید. سپس قطعه میانی از یک شاخ رحم برداشته و برای ثابت شدن در فرمالین ۱۰٪ قرار داده شد. نمونه‌ها با روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شدند.[۹] ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی اندومتر اندازه‌گیری و مقایسه گروه‌های تجربی با یکدیگر و با گروه کنترل انجام شد. لام‌های به‌دست آمده از مراحل قبل توسط میکروسکوپ نوری (ZEISS AG, Goettingen, Germany) با استفاده از بزرگ‌نمایی ۱۰ و ۴۰ عدسی شیئی مورد بررسی قرار گرفت. سپس با استفاده از نرم‌افزار Motic Images Plus 2.0 (Motic Deutschland GmbH, Wetzlar, Germany)، از مقاطع عکس تهیه و پارامترهای مورد نظر به شکل زیر اندازه‌گیری شدند.

ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی: از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم تا غشا پایه اندازه‌گیری شد.

ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی: از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم غدد تا غشا پایه اندازه‌گیری شد.

ضخامت اندومتریوم: از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم تا لایه سطحی میومتریوم اندازه‌گیری شده، بیان شد.

قطر غدد: از لبه بخش لومینال اپی‌تلیوم یک طرف تا لبه لومینال اپی‌تلیوم طرف دیگر و در مقاطعی که به شکل دایره بودند اندازه‌گیری شد و در تمام موارد اندازه‌گیری بر حسب میکرومتر (µm) بیان شد.

پس از اندازه‌گیری پارامترهای فوق، داده‌ها در گروه‌های تجربی با یکدیگر و با گروه کنترل مقایسه شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویراست ۱۶ و آزمون‌های Student's t-test، One way ANOVA استفاده گردید. ($P<۰/۰۵$) معنادار در نظر گرفته شد.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

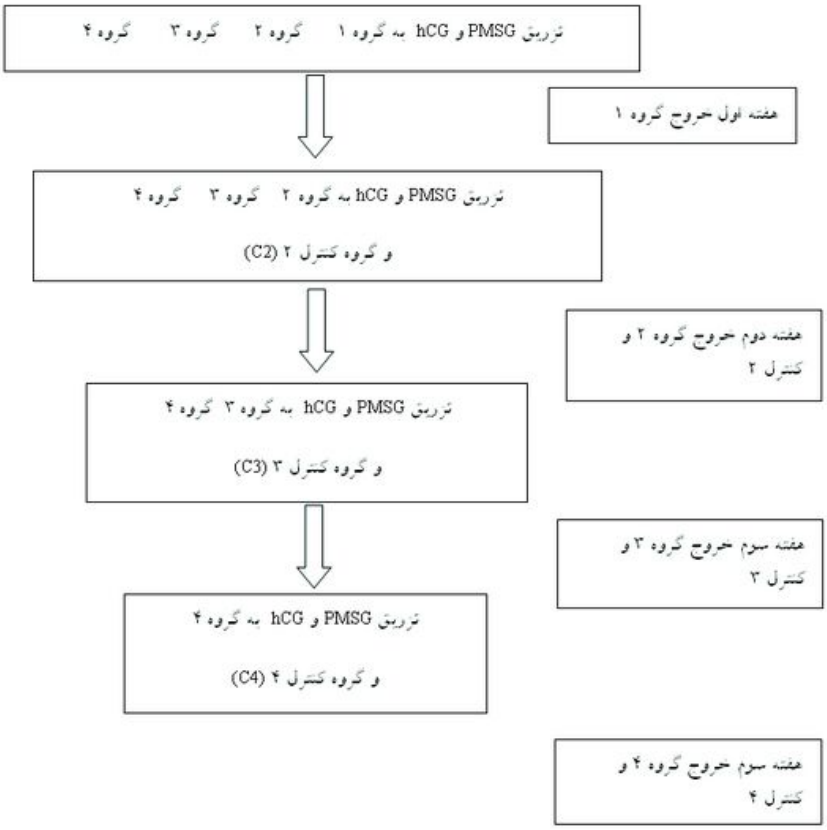
یافته‌ها

ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی اندومتر (جدول ۱) تفاوت معناداری را بین گروه‌های مختلف نشان داد (P=۰/۰۳). سپس آنالیز post Hoc انجام و مشخص شد این تفاوت بین گروه‌های یک با چهار (P=۰/۰۳) و دو با چهار (P=۰/۰۰۴) معنادار بود.

ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی: نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی نشان داد که ارتفاع سلول‌ها در گروه دو و سه کاهش و در گروه چهار افزایش یافت (جدول ۱). تفاوت معناداری در بین سایر گروه‌های مختلف آزمایش مشاهده شد (P=۰/۰۷).

تعیین ضخامت اندومتریوم: نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر نشان‌دهنده کاهش در گروه دو و سپس افزایش در گروه‌های سه و چهار بود (جدول ۱) تفاوت معناداری بین سایر گروه‌های مختلف آزمایش وجود نداشت (P=۰/۱۲).

قطر غدد: نتایج به‌دست آمده از اندازه‌گیری قطر غدد نشان‌دهنده کاهش قطر در گروه دو و سپس افزایش در گروه‌های سه و چهار بود (جدول ۱). تفاوت معناداری در بین گروه‌های مختلف آزمایش نشان داده نشد (P=۰/۲). مقایسه هر یک از گروه‌های آزمایش و کنترل مربوط به آنها: در مورد اپی‌تلیوم سطحی ارتفاع سلول‌ها در تمامی گروه‌های کنترل کمتر از گروه‌های آزمایش بود که بیش از یک بار هورمون دریافت کرده بودند البته این تفاوت معنادار نبود (نمودار ۱). میانگین ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی در گروه‌های آزمایش دو و سه کمتر از گروه کنترل بود البته ارتباط معناداری بین گروه‌های آزمایش و کنترل آنها دیده نشد (نمودار ۳).



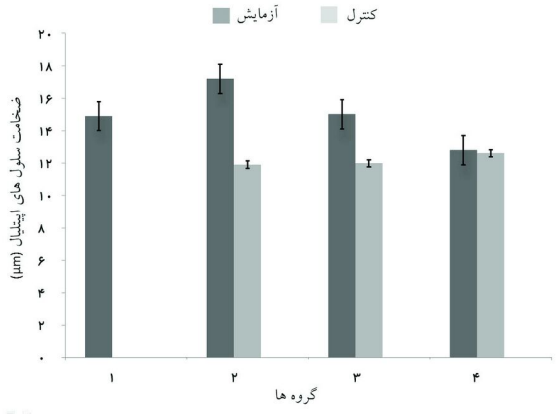
شکل ۱: شکل شماتیک برای نشان دادن طراحی مطالعه و گروه‌ها

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

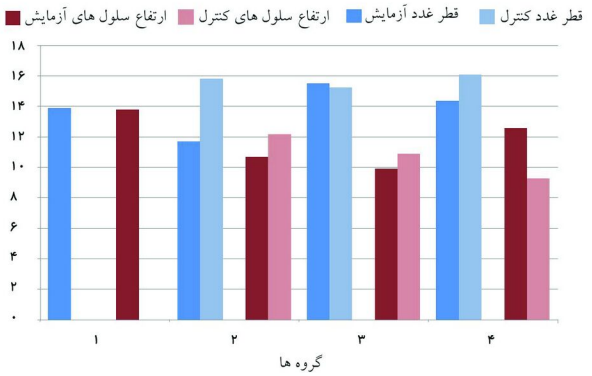
جدول ۱: میانگین ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی، ضخامت سلول‌های غددی، ضخامت اندومتریوم و قطر غدد در گروه‌های آزمایش

	گروه ۱	گروه ۲	گروه ۳	گروه ٤	P
SD ± ES (µm)	۱۴/۹±۲/۵۵*	۱۷/۲±۱/۳*	۱۵/۰±۳/۸۷	۱۲/۸±۰/۴۸*	۰/۰۰۳
SD ± EG (µm)	۱۳/۸±۲/۹	۱۰/۷±۱/۰۷	۹/۹۲±۰/۷	۱۲/۵۹±۳/۵	۰/۰۷
SD ± Ed (µm)	۱۷۵±۶۰/۱	۱۳۷±۶۹/۴۳	۲۰۱±۲۳/۴	۲۱۲±۷/۰۷	۰/۱۲
SD ± Gd (µm)	۱۳/۹±۶/۹	۱۱/۷۱±۱/۹۴	۱۵/۵±۴/۹	۱۴/۳۶±۴/۷۴	۰/۲

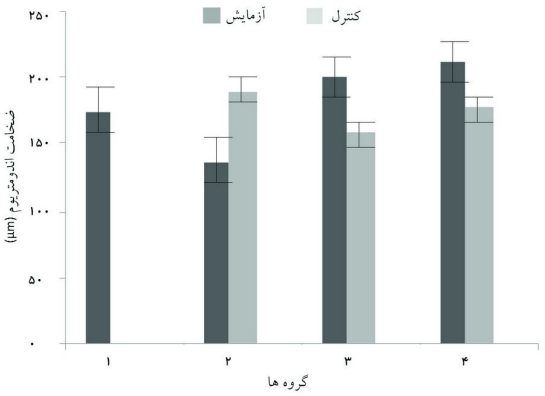
ES: ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر، EG: ضخامت سلول‌های غددی، Ed: ضخامت اندومتریوم، Gd: قطر غدد. * تفاوت معنادار بین گروه‌های یک با چهار (P≤۰/۰۳ و دو با چار (P=۰/۰۰۴)



نمودار ۱: میانگین ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال اندومتر در گروه‌های کنترل و آزمایش. تفاوت معناداری بین گروه‌های آزمایش و کنترل مربوط به آن دیده نشد (گروه ۲: P=۰/۰۶، گروه ۳: P=۰/۱، گروه ۴: P=۰/۵).



نمودار ۳: میانگین قطر غدد و ارتفاع سلول‌های غددی در گروه‌های آزمایش و کنترل. تفاوت معناداری بین گروه‌های آزمایش و کنترل مربوط به آن دیده نشد (قطر غدد: گروه ۲: P=۰/۲، گروه ۳: P=۰/۹، گروه ۴: P=۰/۰۷)، (ارتفاع سلول غددی: گروه ۲: P=۰/۰۶، گروه ۳: P=۰/۱، گروه ۴: P=۰/۵).



نمودار ۲: میانگین ضخامت اندومتریوم در گروه‌های آزمایش و کنترل. تفاوت معناداری بین گروه‌های آزمایش و کنترل مربوط به آن دیده نشد (گروه ۲: P=۰/۱، گروه ۳: P=۰/۳، گروه ۴: P=۰/۰۷).

میانگین ضخامت اندومتریوم (نمودار ۲) و میانگین قطر غدد (نمودار ۳) در گروه‌های آزمایش دو از گروه کنترل خود بیشتر در حالی‌که این پارامتر در گروه‌های آزمایش سه و چهار نسبت به گروه‌های کنترل کاهش نشان داد.

بحث

گونادوتروپین‌ها به‌طور معمول برای تحریک تخمک‌گذاری در حیوانات و انسان‌ها جهت افزایش تعداد اووسیت‌ها و در نتیجه افزایش شانس حاملگی به‌کار می‌روند. اما با وجود پیشرفت‌های قابل ملاحظه در تکنیک‌های باروری، هنوز میزان حاملگی نسبت به

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

جنین‌هایی که انتقال می‌یابند، پایین است. تزریق گنادوتروپین‌ها باعث افزایش استروییدها می‌شود که ممکن است روی کیفیت جنین، لوله رحمی و یا محیط رحم، هم چنین هماهنگی که به‌طور طبیعی بین جنین و آندومتر در زمان لانه‌گزینی وجود دارد، تاثیر بگذارد.[۴و۱۰]

Ertzeid و همکاران برای نشان دادن اثر تحریک تخمدانی، از موش استفاده کردند. آنها تخمک را از دو گروه تحریک شده و تحریک نشده گرفته و در رحم موش‌های تحریک شده با هورمون و تحریک نشده قرار دادند و میزان بارداری موفق را ارزیابی کردند. آنها طی این مطالعه نشان دادند که تخمک‌های به‌دست آمده از موش‌های تحریک شده میزان لقاح کمتری را نشان دادند. علاوه بر آن میزان لانه‌گزینی جنین‌های کنترل در رحم موش‌های درمان شده با هورمون در مقایسه با گروه بدون هورمون کمتر است. آنها در نهایت نتیجه گرفتند که استفاده از هورمون برای تحریک تخمدانی می‌تواند هر دو بخش یعنی تخمک و رحم را تحت تاثیر قرار دهد.[۱۱]

مطالعات مشابه نیز وجود دارد که تاثیر تحریک تخمدانی را بر تخمدان و تخمک[۷و۱۳-۱۱] و یا رحم[۷و۱۱] بررسی کردند. این مطالعات تاثیر استفاده از هورمون برای یک بار را مورد مطالعه قرار دادند. مطالعه حاضر تاثیر استفاده مکرر هورمون‌های تحریک تخمدانی را بر بافت اندومتر بررسی کرده است.

در مطالعه حاضر تاثیر تزریق هورمون‌های PMSG و hCG در چهار هفته متوالی مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به تاثیر افزایش سن بر بافت‌های بدن از جمله اندومتر و برای حذف تاثیر این عامل، برای هر گروه یک گروه کنترل هم سن با یک بار تزریق در نظر گرفته شد. بنابراین در کنار این مطالعه توانستیم اثر افزایش سن موش‌ها (تا چهار هفته) بر پارامترهای مورد مطالعه را نیز بررسی نماییم و همانطور که گفته شد تفاوت معناداری بین پارامترهای مورد مطالعه با افزایش سن دیده نشد. این نتیجه با مطالعه Shimizu و همکارش مطابقت داشت. آنها در مطالعه خود اثر افزایش سن را بر تغییرات ساختمانی اندومتر با استفاده از میکروسکوپ الکترونی بررسی نمودند. آنها نیز نشان دادند که تغییری در اندومتر دیده نشد و تغییراتی را در عمق غشا پایه مشاهده کردند.[۱۴]

در مقایسه ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال غددی، ضخامت اندومتریوم و قطر غدد در گروه‌هایی که یک تا چهار بار تزریق هورمونی را دریافت کرده بودند، تفاوت معناداری دیده نشد که نشان‌دهنده عدم تاثیر تحریک تخمدانی بر این عوامل است. در بین پارامترهای مورد مطالعه ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی، تفاوت معناداری را نشان داد که سپس آنالیز post Hoc انجام و مشخص شد این تفاوت بین گروه‌های یک با چهار و دو با چهار است. این موضوع نشان می‌دهد که تا سه بار تزریق، تغییری در این ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال سطحی دیده نمی‌شود. اما افزایش تعداد تزریقات به چهار بار باعث افزایش ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال شده است.

Dursun و همکاران تاثیر دو غلظت متفاوت hMG و Recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH) را بر مورفولوژی اندومتر مورد بررسی قرار دادند. آنها نشان دادند که غلظت بالاتر هورمون‌های مورد استفاده تغییراتی را در اندومتر ایجاد می‌کند به‌طوری که ضخامت سلول‌های اپی‌تلیال در گروه‌های آزمایش بیشتر است.[۱۵]

این مطالعه از این نظر مشابه مطالعه حاضر می‌باشد که در آن نیز این پارامتر در گروه چهار به‌طور معناداری بیشتر از گروه آزمایش و گروه یک و دو بود. مطالعه آنها نشان داد که با افزایش میزان هورمون تزریقی تفاوت ذکر شده ایجاد می‌گردد که می‌تواند نشان‌دهنده تشابه با مطالعه حاضر باشد که گروه چهار که چهار بار هورمون دریافت کرده بود تفاوت مشابهی را نشان داد.

امروزه استفاده از داروهای محرک تخمک‌گذاری نظیر PMSG و hCG برای القا تحریک تخمدانی و به‌دست آوردن اووسیت بیشتر در روش‌های کمک باروری، بسیار معمول است. مطالعات و تجارب جدید نشان داده است که میزان موفقیت لانه‌گزینی در سیکل‌های تحریکی، کمتر از سیکل‌های طبیعی است. از علل این امر می‌تواند، عدم هم زمانی در ایجاد محیط مناسب برای لانه‌گزینی در اندومتر در زمان ورود جنین باشد.[۱۵]

علاوه بر آن تغییرات ایجاد شده در اندومتر ممکن است فراتر از سطح بررسی با میکروسکوپ نوری باشد. با توجه به مطالعاتی که نشان‌دهنده کاهش میزان لانه‌گزینی در مواردی است که تحریک مکرر تخمدان داشتند، می‌توان نتیجه گرفت تغییراتی در اندومتر به‌وجود می‌آید و با توجه به اینکه در این مطالعه تغییراتی در پارامترهای قطر غدد، ارتفاع سلول‌های اپی‌تلیال غدد و ارتفاع اندومتر دیده نشد می‌تواند پارامترهای دیگر اندومتر و مطالعه در سطح میکروسکوپ الکترونی مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر آن احتمال دارد که

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

تغییرات در سطح مولکولی در بیان ژن‌ها و پروتیین‌ها باشد، همانطور که در موارد بیماری مانند اندومتریوز و میوما کاهش لانه‌گزینی وجود دارد در حالی‌که تغییرات در سطح بافتی در اندومتر ثابت نشده و تغییرات در سطح مولکولی گزارش شده است.[۱۶]

سپاسگزاری: این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی تحت عنوان "بررسی اثر تحریک مکرر تخمدانی بر ساختار اندومتر در موش در زمان لانه‌گزینی" که با شماره ۱۶/۱۵۴۹۱۳/پ و با حمایت معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی همدان اجرا شده است.

References

1. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Kendall NR, Clewes JS, Johnson IR. Quantifying the changes in endometrial vascularity throughout the normal menstrual cycle with three-dimensional power Doppler angiography. *Hum Reprod* 2004;19(2):330-8.
2. Nikas G. Endometrial receptivity: changes in cell-surface morphology. *Semin Reprod Med* 2000;18(3):229-35.
3. Bagchi IC, Kumar S. Steroid-regulated molecular markers of implantation. *Semin Reprod Endocrinol* 1999;17(3):235-40.
4. Macklon NS, Stouffer RL, Giudice LC, Fauser BC. The science behind 25 years of ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Endocr Rev* 2006;27(2):170-207.
5. Messinis IE. Ovulation induction: a mini review. *Hum Reprod* 2005;20(10):2688-97.
6. Santos MA, Kuijk EW, Macklon NS. The impact of ovarian stimulation for IVF on the developing embryo. *Reproduction* 2010;139(1):23-34.
7. Ertzeid G, Storeng R. The impact of ovarian stimulation on implantation and fetal development in mice. *Hum Reprod* 2001;16(2):221-5.
8. Moazzeni S, Eskandarian M, Salehnia M. Effect of ovarian induction using PMSG and HCG hormones on uterus dendritic cells population in NMRI mice. *Physiol Pharmacol* 2012;16(2):136-45.
9. Salehnia M, Arianmanesh M, Beigi M. The impact of ovarian stimulation on mouse endometrium: a morphometrical study. *Iranian J Reprod Med* 2006;4(1):7-11.
10. Bourgain C, Devroey P. The endometrium in stimulated cycles for IVF. *Human Reprod Update* 2003;9(6):515-22.
11. Ertzeid G, Storeng R, Lyberg T. Treatment with gonadotropins impaired implantation and fetal development in mice. *J Assist Reprod Genet* 1993;10(4):286-91.
12. Van der Auwera I, D'Hooghe T. Superovulation of female mice delays embryonic and fetal development. *Hum Reprod* 2001;16(6):1237-43.
13. Wang Y, Ock S, Chian R. Effect of gonadotrophin stimulation on mouse oocyte quality and subsequent embryonic development in vitro. *Reprod BioMed Online* 2006;12(3):304-14.
14. Shimizu K, Yamada J. Relationship of decrease in fecundity with advancing age to structural changes in mouse endometrium. *J Anat* 2000;196(Pt 1):111-4.
15. Dursun A1, Sendag F, Terek MC, Yilmaz H, Oztekin K, Baka M, 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 Suppl 3:1121-6.
16. Alizadeh Z, Shokrzadeh N, Saidijam M, Sanoee MF. Semi-quantitative analysis of HOXA11, leukemia inhibitory factor and basic transcriptional element binding protein 1 mRNA expression in the mid-secretory endometrium of patients with endometriosis. *Iran Biomed J* 2011;15(3):66-72.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]

TUMJ Tehran University Medical Journal, September 2014; Vol. 72, No. 6: 389-395 Original Article

Endometrial morphology following repeated ovarian stimulation in mouse

Zohreh Alizadeh Ph.D.[1*]
Zohreh Kheradmand M.D.[2]
Maryam Bahmanzadeh Ph.D.[3]
Maryam Sohrabi Ph.D.[3]
Farzaneh Esna Ashari Ph.D.[4]
Arash Dehghan M.D.[5]

1- Endometrium and Endometriosis Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
2- Student Research Committee, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
3- Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
4- Department of Community Medicine, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.
5- Department of Pathology, School of Medicine Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran.

[*] Corresponding author: Department of Anatomcal Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Shahid Fahmideh St., P.O.Box. 65178-518, Hamadan. Iran.
Tel: +98- 81- 38380583
E-mail: alizadeh@umsha.ac.ir

Abstract

Received: 02 Jun. 2014 Accepted: 30 Aug. 2014 Available online: 11 Sep. 2014

***Background*:** Gonadotropins are commonly used for superovulation in human and animals to retrieve more oocyte and increase chance of pregnancy. Ovarian stimulation in assisted reproduction technology produces lower implantation rates per embryo transferred than natural and ovum donation cycles, suggesting suboptimal endometrial development due to the hormones used to recruit more oocytes. Due to the frequent use of gonadotropins in the treatment of infertility in successive periods, the aim of this study was to determine the endometrial changes in response to repeated ovarian stimulation.

***Methods*:** This experimental interventional study has done in research center of Hamadan university of medical sciences in 2012. NMRI female mice six weeks old were used in this study and divided into 7 groups (5 each). The mice in group 1, 2, 3 and 4 received 1, 2, 3 and 4 times pregnant mare serum gonadotropin (PMSG) and 48 hours later 7.5 IU human chorionic gonadotrophin (hCG) respectively. For each group were considered a control group which received on time gonadortropin injection. The mouses were killed 13-16 hours after hCG injection and middle part of uterine horn cut for histological study using Hematoxylin and Eosin staining. The parameters that studied were surface epithelium of endometrium, glandular epithelium, and endometrial height and axis of uterine gland.

***Results*:** Our results showed that there are no significant differences in glandular epithelium, axis of glands and height of endometrium in experimental groups ($P>0.05$). The height of surface epithelium showed significant increases after ovarian stimulation in experiment group ($P\leq0.03$). Our results showed that there are no significant differences in glandular epithelium, axis of glands, height of endometrium and height of surface epithelium between control groups and also it's experimental group ($P>0.05$).

Conclusion: Changes in the height of surface epithelium could be one of the reasons for decrease implantation rates with repeated ovarian stimulation.

Keywords: endometrium, gonadotropins, implantation, ovulation induction.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2024-09-22]