مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و دوم/شماره ۲۹۶/هفته اول مهر ماه ۱۳۹۳

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۲/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۵/۴

بررسی ضخامت آندومتریوم در موش بعد از تحریک تخمک‌گذاری و کاربرد پروژسترون

دکتر بهمن رشیدی[۱]، دکتر محمد مردانی[۱]، مصطفی پیوندی کاریزبداق[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آندومتریوم انسان، بافتی پویا است که در طی چرخه‌ی قاعدگی تحت تأثیر هورمون‌های تخمدانی قرار می‌گیرد. این لایه مسؤول اصلی لانه‌گزینی موفق جنین می‌باشد. عوامل اصلی زیادی در این موفقیت تأثیرگذار هستند. یکی از مهم‌ترین عوامل آن، ضخامت آندومتریوم می‌باشد. هدف از این مطالعه، بررسی ضخامت آندومتریوم تحت تأثیر هورمون‌های تحریک کننده‌ی تخمک‌گذاری و پروژسترون بود.

روش‌ها: در این مطالعه، تعداد ۳۰ سر موش بالغ ماده از نژاد سوری بر اساس نمونه‌گیری تصادفی به سه گروه شاهد، گنادوتروپین و گنادوتروپین + پروژسترون تقسیم شدند. به هر دو گروه مورد، ابتدا HMG (Human menopausal gonadotropin) و سپس HCG (Human chorionic gonadotropin) به میزان ۷/۵ I.U تزریق شد. جهت انجام فرایند جفت‌گیری، هر دو موش ماده با یک موش نر در داخل یک قفس نگهداری شدند. به گروه گنادوتروپین + پروژسترون، میزان ۱ mg/kg با فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق HMG، پروژسترون تزریق گردید. با گذشت ۹۶ ساعت بعد، موش‌ها با استفاده از روش جابه‌جایی مهره‌های گردنی قربانی شده و نمونه‌های رحمی جهت پاساژ بافتی تهیه شد و با استفاده از نرم‌افزار Motic image plus ۳/۲ ضخامت آندومتر اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: بر اساس بررسی‌های انجام شده با میکروسکوپ نوری و استفاده از نرم‌افزار Motic image plus ۳/۲، ضخامت آندومتریوم بر حسب µm در گروه شاهد ۱۵/۳۵ ± ۳۵۸/۰۵، در گروه گنادوتروپین ۱۲/۴۶ ± ۳۸۹/۸۴ و در گروه گنادوتروپین + پروژسترون ۱۳/۰۳ ± ۳۸۱/۶۴ بود. تفاوت معنی‌داری بین گروه شاهد و گنادوتروپین و بین گروه شاهد و گروه گنادوتروپین + پروژسترون نیز مشاهده نشد. همچنین در مقایسه‌ی سه گروه با هم، ضخامت آندومتر در هر ۳ گروه با هم تفاوت معنی‌داری را نشان نداد ($P < ۰/۰۵۰$).

نتیجه‌گیری: القای تخمدان و به دنبال آن استفاده از پروژسترون نتوانست تغییر قابل توجهی در ضخامت آندومتریوم رحم موش‌های تحریک شده به وسیله‌ی هورمون‌های محرک تخمک‌گذاری ایجاد نماید.

واژگان کلیدی: لانه‌گزینی، ضخامت آندومتر، آندومتر، پروژسترون

ارجاع: رشیدی بهمن، مردانی محمد، پیوندی کاریزبداق مصطفی. **بررسی ضخامت آندومتریوم در موش بعد از تحریک تخمک‌گذاری و کاربرد پروژسترون.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۹۶): ۱۲۲۶-۱۲۱۷

مقدمه

یکی از عوامل مهم که درمان‌های کمک باروری نظیر IVF (In vitro fertizilation) و ICSI (Intra cytoplasmic sperm injection) را تحت تأثیر قرار می‌دهد و محدود می‌کند، شکست لانه‌گزینی است (۱). یکی از عوامل تأثیرگذار مهم در فرآیند لانه‌گزینی، پذیرندگی آندومتر است (۲). طبق بررسی‌های انجام شده، مشخص شده است که شکست لانه‌گزینی هم از طرف رحم مادری و هم از طرف رویان رخ می‌دهد. طبق نتایج، پذیرندگی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشجوی کارشناس ارشد، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر بهمن رشیدی
Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir

ناکافی رحم مسؤول دو سوم و رویان مسؤول یک سوم شکست لانه‌گزینی می‌باشد (۴-۳). در مطالعات، ضخامت آندومتر به عنوان یک شاخص غیر مستقیم دخیل در پذیرندگی آندومتر محسوب می‌شود (۲). ضخامت آندومتر در سال‌های اخیر مورد توجه زیاد محققین بوده و مطالعات زیادی در زمینه‌ی تأثیر ضخامت آندومتر بر میزان حاملگی (PRS یا Pregnancy related services) در بیماران تحت درمان روش‌های کمک باروری (ART یا Antiretroviral therapy) انجام شده است (۷-۵).

نتایج محققین در مورد ضخامت آندومتر بحث برانگیز بود؛ به طوری که اکثر محققین احتمال بالایی از میزان حاملگی را در آندومتر با ضخامت مناسب (آستانه‌ای) تأیید کردند (۹-۸). اگر چه برخی از محققین در مورد رابطه‌ی بین ضخامت آندومتر و میزان حاملگی در بیماران IVF و ICSI هنوز به نتایج دقیقی دست نیافته‌اند (۱۰، ۸) و بررسی‌های بیشتر در این زمینه لازم است. طبق یافته‌های به دست آمده، ضخامت آندومتر با نتایج حاصل از IVF در ارتباط است. در این بررسی، با افزایش ضخامت آندومتر در حدود ۱۰ mm، تأثیر مثبت در میزان حاملگی اثبات شده بود (۱۱).

سونوگرافی آندومتر روش غیر تهاجمی ارزشمندی برای ارزیابی پذیرندگی آندومتر در طول مدت درمان روش‌های کمک باروری است. این روش در حال حاضر، مطمئن‌ترین، بی‌خطرترین و ارزان‌ترین روش محسوب می‌شود. این روش برای اندازه‌گیری ضخامت آندومتریوم کاربرد اساسی و تعیین کننده دارد (۱۱).

تحت تأثیر سیکل تخمدانی، آندومتر نیز دستخوش تغییرات هورمونی ناشی از تخمدان می‌شود؛ به طوری که در طی فاز فولیکولار تخمدانی، فولیکول‌های در حال رشد باعث ترشح و افزایش استروژن می‌شود و تغییرات تکثیری در آندومتر تحت تأثیر این هورمون رخ می‌دهد. بعد از تخمک‌گذاری، جسم زرد که بقایای فولیکول تخمک رها شده است، باعث ترشح پروژسترون می‌شود و آندومتر را به سمت تغییرات ترشحی هدایت می‌کند (۱۲).

پروژسترون یکی از مهم‌ترین هورمون‌های درگیر در دستگاه تناسلی زنان می‌باشد. نقش اصلی پروژسترون، در رحم زنان است. این هورمون پس از رها شدن از جسم زرد باعث آمادگی آندومتر برای لانه‌گزینی بعد از تخمک‌گذاری و لقاح می‌شود. همچنین پروژسترون پس از رها شدن از جسم زرد باعث جلوگیری از انقباضات لایه‌ی میومتر رحم می‌شود (۳). استروژن و پروژسترون تخمدانی دو عامل اصلی برای تکثیر سلول‌های اپیتلیالی و تمایز سلول‌های آندومتریوم محسوب می‌شوند. این تغییرات برای ایجاد حاملگی در آندومتریوم ضروری است (۱۴-۱۳). در درمان‌های جایگزینی هورمون، استفاده از استروژن به همراه پروژسترون لازم است. از دیگر تأثیرات استفاده از پروژسترون، کاهش خطر سرطان پستان می‌باشد (۱۶-۱۵). همچنین در ارزیابی‌های کبدی، استفاده از پروژسترون با سطوح کم در زنان یائسه، هیچ گونه عوارضی را در افزایش میزان چربی خون نداشته است (۱۷).

برای انجام روش‌های IVF و ICSI، متخصصان از هورمون گنادوتروپین جفتی انسان HCG (Human chorionic gonadotropin) برای ایجاد

مصنوعی LH-Surge (Luteinizing hormone-surge) استفاده می‌کنند که باعث تحریک رسیدن اووسیت می‌شود (۱۸).

از آن جایی که مقایسه‌ی ضخامت آندومتر در نمونه‌های انسانی زنان تحت تحریک تخمک‌گذاری و استفاده از این داروها به طور تقریبی غیر ممکن است، این مطالعه بر روی مدل‌های حیوانی انجام شد. طبق بررسی‌ها و مطالعات انجام شده، هیچ گونه مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده بود.

هدف از این مطالعه، بررسی تأثیر پروژسترون در افزایش ضخامت آندومتریوم موش بود. از نکات جالب توجه در این مطالعه، بررسی ضخامت آندومتر در صورت ورود بلاستوسیست به داخل رحم بوده است.

روش‌ها

حیوانات: برای این مطالعه تعداد ۳۰ سر موش سوری ماده‌ی بالغ با میانگین وزنی بین ۳۰-۲۵ g و تعداد ۱۵ سر موش نر بالغ از همان نژاد انتخاب شدند. با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی ساده، موش‌های ماده به سه گروه ده‌تایی تحت عنوان گروه شاهد، گروه گنادو تروپین، گروه گنادو تروپین + پروژسترون تقسیم شدند. تمام گروه‌ها در خانه‌ی حیوانات مرکز فیریولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و با شرایط یکسان در دوره‌های متوالی نوری ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی و دمای ۲۳ ^{o}C نگهداری شدند. از آب شهری و غذای آماده‌ی پارس برای تغذیه‌ی موش‌ها استفاده شد.

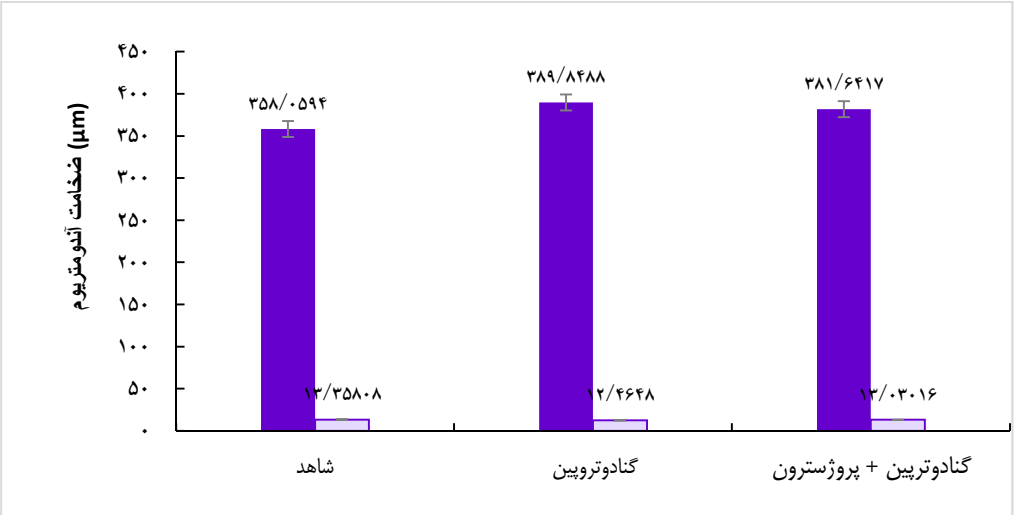
داروها: در این مطالعه جهت تحریک تخمک‌گذاری از داروهای HMG + HCG (Human menopausal gonadotropin) استفاده گردید. همچنین در این مطالعه، از پروژسترون با توجه به اثر آن در تکثیر آندومتریوم و نقش این هورمون در مرحله‌ی ترشحی سیکل قاعدگی در یک گروه نیز استفاده گردید.

روش‌ها: در این مطالعه با مشخص کردن سه گروه، در گروه شاهد هیچ گونه مداخله‌ای انجام نشد. ابتدا برای تحریک تخمک‌گذاری، به موش‌ها در همه‌ی گروه‌های تجربی HMG به میزان ۷/۵ I.U به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق شد و ۴۸ ساعت پس از آن، HCG به مقدار ۷/۵ I.U به همان روش تزریق گردید. سپس در همه‌ی گروه‌ها هر دو موش ماده با یک موش نر برای جفت‌گیری در یک قفس قرار داده شدند. به موش‌های گروه گونادوتروپین + پروژسترون به فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق HCG پروژسترون با دوز ۱ mg برای هر موش تزریق گردید. مدت ۹۶ ساعت پس از تزریق HCG، موش‌های گروه شاهد به صورت جا به جایی مهره‌های گردنی قربانی شدند و رحم آن‌ها با محیط کشت شستشو داده شد. فقط از رحم موش‌هایی که حاوی بلاستوسیست بودند، نمونه‌برداری انجام شد و نمونه‌ها پس از ثابت‌سازی با فرمالین ۱۰ درصد بافر شدند، مراحل پاساژ بافتی انجام گردید. نمونه‌ها توسط گزیلل مورد شفاف‌سازی قرار گرفتند. در نهایت، قالب‌گیری با پارافین برای نمونه‌ها انجام شد. با استفاده از میکروتوم دوار، برش‌گیری نمونه‌ها با ضخامت ۵ µm انجام گردید. مقاطع تهیه شده با استفاده از PAS (Periodic acid shiff) رنگ‌آمیزی شدند و به وسیله‌ی میکروسکوپ نوری مورد مطالعه قرار گرفتند.

از نرم‌افزار Motic image plus ۳/۲ جهت اندازه‌گیری ضخامت آندومتر استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده، از طریق نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و همچنین با استفاده از روش‌های آماری توصیفی (میانگین ± انحراف معیار) و آزمون تحلیل واریانس یک طرفه (One- way ANOVA یا One- way analysis of variance) مورد بررسی و تحلیل آماری قرار گرفت. در مطالعه‌ی حاضر، P < ۰/۰۵۰ معنی‌دار تلقی گردید.

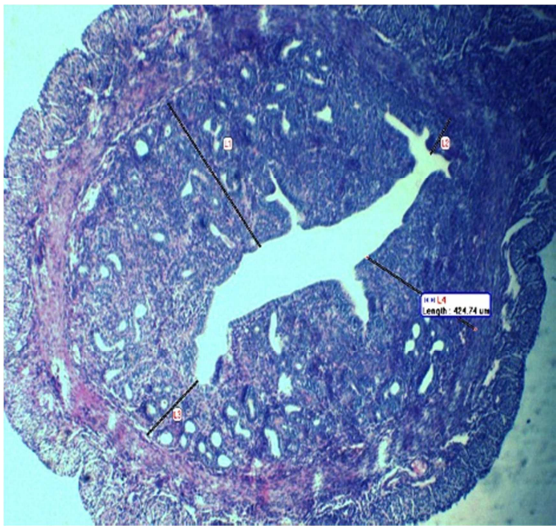
یافته‌ها

میانگین ضخامت آندومتریوم ± انحراف استاندارد برآورد میانگین ضخامت آندومتریوم، از غشای پایه تا رأس اپیتلیوم محاسبه گردید و سپس با مقایسه سه گروه مورد مطالعه با یکدیگر، از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. میانگین ضخامت آندومتریوم ± انحراف استاندارد برآورد میانگین ضخامت آندومتریوم، در گروه شاهد ۱۳/۳۵ µm ± ۳۵۸/۰۵، در گروه گنادوتروپین ۱۲/۴۶ µm ± ۳۸۹/۸۴ و در گروه گنادوتروپین + پروژسترون ۱۳/۰۳ µm ± ۳۸۱/۶۴ بود و از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری بین ۳ گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید. همان‌طور که در شکل ۱ مشخص است، ضخامت آندومتریوم در سه گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. ضخامت آندومتریوم در دو گروه گنادوتروپین و گنادوتروپین + پروژسترون، در مقایسه با گروه شاهد نیز افزایش داشت، اما این میزان افزایش از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. در شکل ۲ که مربوط به گروه شاهد است، اپیتلیوم رأسی به صورت استوانه‌ای بلند و حاوی گرانول‌های متعدد PAS مثبت است که این گرانول‌ها در تمام سطح اپیتلیوم پراکنده‌اند، اما در نواحی قاعده‌ای سلول بیشتر مشاهده می‌شود. ضخامت آندومتر در تمام نواحی از رأس اپیتلیوم تا غشای پایه‌ی آندومتریوم، یکسان مشاهده می‌شود.

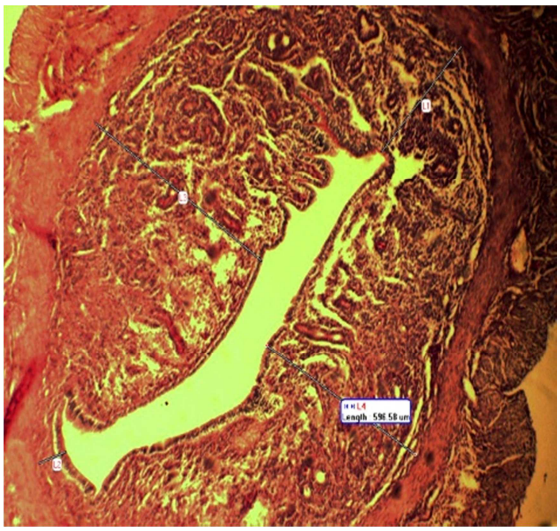


شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین ضخامت آندومتریوم در سه گروه شاهد، گنادوتروپین و گنادوتروپین + پروژسترون که هیچ گونه ارتباط آماری معنی‌داری بین آن‌ها مشاهده نشد.

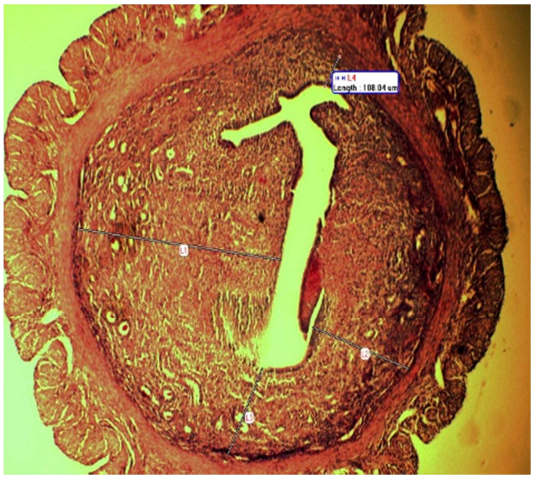
در شکل ۳ که گروه گنادوتروپین و در شکل ۴ که گروه گنادوتروپین + پروژسترون را نشان می‌دهند، ضخامت آندومتریوم افزایش نامحسوسی را به نسبت گروه شاهد نشان می‌دهد. شکل اپیتلیوم و میزان گرانول‌های PAS مثبت در گروه‌های دیگر مشابه با اپیتلیوم گروه شاهد بود. در تمامی گروه‌ها، هسته‌ها به صورت مرکزی و واکوئولیزه مشاهده شدند که نشان دهنده‌ی فاز لوتئال می‌باشد.



شکل ۲. ضخامت آندومتر در گروه شاهد



شکل ۳. ضخامت آندومتر در گروه گنادوتروپین



شکل ۴. ضخامت آندومتر در گروه گنادوتروپین + پروژسترون

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که در گروه گنادوتروپین و گروه گنادوتروپین + پروژسترون، در مقایسه با گروه شاهد ضخامت آندومتریوم افزایش یافته است، اما با مقایسه‌ی دو گروه گنادوتروپین و گنادوتروپین + پروژسترون با یکدیگر، تغییری در ضخامت آندومتریوم ایجاد نشد. در مطالعات انجام شده، در شرایط استفاده از گنادوتروپین + پروژسترون از نظر مورفولوژی و مورفومتری اپیتلیوم غددی آندومتریوم هیچ گونه تغییری در مقایسه با گروه شاهد نداشته است (۱۹). این موضوع به وضوح مشخص شده است که تغییرات در مرحله‌ی تکثیری و ترشحی در آندومتریوم برای لانه‌گزینی موفق رویان در رحم ضروری می‌باشد و این تغییرات تحت تأثیر هورمون‌های تخمدانی و عوامل درگیر زیادی می‌باشد. پذیرش رحم، کیفیت جنین و میزان ضخامت آندومتریوم از عواملی هستند که ممکن است بر روی لانه‌گزینی جنین تأثیر بگذارند.

یکی از معیارهایی که برای میزان پذیرش رحم به طور معمول استفاده می‌شود، ضخامت آندومتریوم

است که به وسیله‌ی اولتراسوند در دوره‌ی Periovulatory اندازه‌گیری می‌شود. بررسی‌ها نشان داده است که آندومتریوم نازک با ضخامت حدود ۷-۶ mm با شکست لانه‌گزینی ارتباط دارد و با وجود آندومتر نازک، حاملگی به ندرت رخ می‌دهد. ضخامت آندومتر می‌تواند به عنوان شاخص مناسبی از بازتاب تکثیر آندومتر باشد، که در موارد پاتولوژیک ایجاد شده در رحم از آن استفاده می‌شود. سونوگرافی ترانس واژینال ابزار مناسبی جهت اندازه‌گیری ضخامت آندومتریوم و افتراق بهتر بین آندومتریوم طبیعی و پاتولوژیک محسوب می‌شود (۲۰). از عوامل مهم در تغییرات ضخامت آندومتر، می‌توان به دیابت شیرین، هیپرتانسیون و اختلالات استروژن و پروژسترون اشاره نمود (۲۱). برای مثال در زنان با فشار خون بالا، ضخامت آندومتر افزایش می‌یابد (۲۲). موارد زیادی در مورد نقش دیابت و فشار خون به عنوان عوامل اصلی در افزایش ضخامت آندومتر و ایجاد سرطان رحم گزارش شده است (۲۳).

افزایش ضخامت آندومتریوم در زنان جوان با غلظت زیاد سطح سرمی E_2 (Serum estradiol) همراه بوده است. ارتباط بین سن و میزان غلظت سطح سرمی E_2 به سختی قابل تعمیم می‌باشد، اما می‌توان آن را به میزان حاملگی‌های موفق در زنان جوان‌تر تعمیم داد. با استفاده از روش رگرسیون گام به گام، مشخص گردید که ضخامت آندومتریوم به طور کامل به غلظت سطح سرمی E_2 وابسته است و یک حادثه‌ی مستقل از سن است (۲۴).

طول تحریک تخمدان ممکن است تحت تأثیر ضخامت آندومتر قرار بگیرد و دوره‌ی طولانی‌تر از تحریک تخمدان، ممکن است منجر به زمان اضافی برای تکثیر آندومتر شود. با این حال، این فرضیه با استفاده از تجزیه و تحلیل رگرسیون چندگانه به روش گام به گام، رابطه‌ی آماری معنی‌داری بین تعداد روز پس از تحریک تخمدان و ضخامت آندومتر نشان نداد. اگر چه طول مدت تحریک تخمدان به نظر نمی‌رسد بر ضخامت آندومتر تأثیری داشته باشد، اما طول تحریک تخمدان یک عامل مداخله‌گر مؤثر بر ضخامت آندومتر محسوب می‌شود. ممکن است که یک دوره‌ی کوتاه‌تر استفاده از گنادوتروپین نشان دهنده‌ی عملکرد بهتر تخمدان و در نتیجه کیفیت بهتر تخمک شود که به نوبه‌ی خود می‌تواند برای جبران توسعه‌ی کمتر آندومتر مطلوب باشد (۲۴).

گزارش‌های قبلی نتایج متناقضی را در مورد نقش ضخامت آندومتریوم در تکنیک‌های کمک باروری مثل IVF و ICSI نشان می‌دهد (۲۵). یکی از عوامل مهم و تأثیرگذار در ART، به هم خوردن نسبت استرادیول و پروژسترون در تحریک تخمک‌گذاری با داروها می‌باشد که باعث کاهش کیفیت در پذیرندگی آندومتر می‌شود (۲۶). Kovacs و همکاران دریافتند که ضخامت آندومتریوم در حدود ۱۰ mm در انسان باعث افزایش در میزان حاملگی موفق می‌شود (۸). با این حال، برخی از مطالعات رابطه‌ی معنی‌داری را بین ضخامت آندومتر و نتایج حاملگی نشان نمی‌دهند (۲۷، ۱۲، ۹).

همچنین در گزارش‌هایی نیز اعلام شده است که میزان لانه‌گزینی و حاملگی در زنان با ضخامت آندومتریوم بیشتر از ۱۴ mm در روز تجویز HCG کمتر بوده است (۲۸). از طرفی، Zhang و همکاران اعلام کردند که هیچ اثری مبنی بر ضخامت بیش از ۱۴ mm در میزان لانه‌گزینی، حاملگی یا میزان سقط

مشاهده نشده است (۲۴). به هر حال، طبق جدیدترین مطالعات بهترین ضخامت آندومتریوم با الگوی Trilaminar حدود ۱۲/۹ mm–۱۰ است که با نرخ‌های بالاتر حاملگی بالینی با سیکل ICSI ارتباط دارد (۲۵). استفاده از گنادوتروپین‌ها باعث افزایش فعالیت میتوزی در زمان لانه‌گزینی می‌شود و این مسأله بیانگر تغییرات در افزایش سلول‌های اپیتلیوم و همچنین افزایش ضخامت اندومتریوم می‌شود، اما تغییرات ناشی از تزریق گنادوتروپین‌ها به صورت اگزوژنوس باعث ایجاد شرایط نامساعد کاهش پذیرندگی آندومتر برای لانه‌گزینی رویان نیز می‌شود (۲۹).

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق، استفاده از گنادوتروپین‌ها و پروژسترون توانست میزان ضخامت آندومتر را به اندازه‌ای افزایش دهد، اما این میزان افزایش ضخامت آندومتریوم در حد معنی‌داری نبود و مطالعات بیشتر در این زمینه لازم است. عوامل زیادی از قبیل میزان غلظت سطح سرمی E_2، دیابت شیرین، فشار خون، میزان عرضه‌ی گنادوتروپین‌ها و عوامل دیگر در ضخامت آندومتریوم تأثیرگذار هستند.

هر چند در این مطالعه، اثر اگزوژنوس پروژسترون نتوانست اختلاف معنی‌دار آماری را در مقایسه با دیگر گروه‌ها ایجاد کند، اما از نظر عددی توانست بر روی ضخامت آندومتریوم تأثیر بگذارد.

ضخامت آندومتریوم به عوامل زیادی وابسته است که باید در این زمینه تحقیقات و مطالعات بیشتری صورت گیرد. بی‌شک، کشف عوامل مؤثر بر ضخامت آندومتریوم و داروهای تعدیل کننده‌ی ضخامت آندومتریوم در جهت بهبود موفقیت لانه‌گزینی و جلوگیری از سقط جنین ناشی از شکست لانه‌گزینی با منشأ ضخامت نامناسب، تأثیر به سزایی در موفقیت روش‌های کمک باروری مثل IVF و ICSI دارد. امید است که در آینده‌ای نه چندان دور، موارد شکست لانه‌گزینی ناشی از ضخامت آندومتریوم به میزان قابل توجهی کاهش یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از طرح پژوهشی مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۳۹۲۴۴۲ می‌باشد و تمامی هزینه‌های اجرای آن توسط این معاونت تأمین گردیده است. از معاونت محترم پژوهشی این دانشگاه سپاسگزاری می‌گردد.

References

1. Nikas G, Drakakis P, Loutradis D, Mara-Skoufari C, Koumantakis E, Michalas S, et al. Uterine pinopodes as markers of the 'nidation window' in cycling women receiving exogenous oestradiol and progesterone. Hum Reprod 1995; 10(5): 1208-13.
2. Friedler S, Schenker JG, Herman A, Lewin A. The role of ultrasonography in the evaluation of endometrial receptivity following assisted reproductive treatments: a critical review. Hum Reprod Update 1996; 2(4): 323-35.
3. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. Endocr Rev 1997; 18(4): 502-19.
4. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? Fertil Steril 2008; 89(1): 111-7.
5. Richter KS, Bugge KR, Bromer JG, Levy MJ. Relationship between endometrial thickness and embryo implantation, based on 1,294 cycles of in vitro fertilization with transfer of two blastocyst-stage embryos. Fertil Steril 2007; 87(1): 53-9.
6. Dorn C, Reinsberg J, Willeke C, Wendt A, van

d, V, Schild RL. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the subendometrial blood flow under the administration of a contrast agent (Levovist). Arch Gynecol Obstet 2004; 270(2): 94-8.
7. Al-Ghamdi A, Coskun S, Al-Hassan S, Al-Rejjal R, Awartani K. The correlation between endometrial thickness and outcome of in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcome. Reprod Biol Endocrinol 2008; 6: 37.
8. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. Hum Reprod 2003; 18(11): 2337-41.
9. Okohue JE, Onuh SO, Ebeigbe P, Shaibu I, Wada I, Ikimalo JI, et al. The effect of endometrial thickness on in vitro fertilization (IVF)-embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (ICSI) outcome. Afr J Reprod Health 2009; 13(1): 113-21.
10. Rashidi BH, Sadeghi M, Jafarabadi M, Tehrani Nejad ES. Relationships between pregnancy rates following in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection and endometrial thickness and pattern. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005; 120(2): 179-84.
11. Noyes N, Liu HC, Sultan K, Schattman G, Rosenwaks Z. Endometrial thickness appears to be a significant factor in embryo implantation in in-vitro fertilization. Hum Reprod 1995; 10(4): 919-22.
12. Esmailzadeh S, Faramarzi M. Endometrial thickness and pregnancy outcome after intrauterine insemination. Fertil Steril 2007; 88(2): 432-7.
13. Lim HJ, Dey SK. HB-EGF: a unique mediator of embryo-uterine interactions during implantation. Exp Cell Res 2009; 315(4): 619-26.
14. Matsumoto H, Zhao X, Das SK, Hogan BL, Dey SK. Indian hedgehog as a progesterone-responsive factor mediating epithelial-mesenchymal interactions in the mouse uterus. Dev Biol 2002; 245(2): 280-90.
15. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003; 10(2): 113-32.
16. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17(2): 242-55.
17. Bolaji II, Grimes H, Mortimer G, Tallon DF, Fottrell PF, O'Dwyer EM. Low-dose progesterone therapy in oestrogenised postmenopausal women: effects on plasma lipids, lipoproteins and liver function parameters. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993; 48(1): 61-8.
18. Franco JG, Jr., Baruffi RL, Oliveira JB, Mauri AL, Petersen CG, Contart P, et al. Effects of recombinant LH supplementation to recombinant FSH during induced ovarian stimulation in the GnRH-agonist protocol: a matched case-control study. Reprod Biol Endocrinol 2009; 7: 58.
19. Rashidi B, Soleimani Rad J, Roshangar L. Comparison of morphological and morphometrical characteristics in the glandular epithelium of mouse endometrium in preimplantation period after administration HMG-HCG, progesterone and sildenafil citrate. J Isfahan Med Sch 2010; 28(112): 656-64. [In Persian].
20. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 2010; 116(1): 160-7.
21. Okman-Kilic T, Kucuk M. The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women. Menopause 2003; 10(4): 362-5.
22. Sit AS, Modugno F, Hill LM, Martin J, Weissfeld JL. Transvaginal ultrasound measurement of endometrial thickness as a biomarker for estrogen exposure. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004; 13(9): 1459-65.
23. van HN, Breijer MC, Khan KS, Clark TJ, Burger MP, Mol BW, et al. Diagnostic evaluation of the endometrium in postmenopausal bleeding: an evidence-based approach. Maturitas 2011; 68(2): 155-64.
24. Zhang X, Chen CH, Confino E, Barnes R, Milad M, Kazer RR. Increased endometrial thickness is associated with improved treatment outcome for selected patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. Fertil Steril 2005; 83(2): 336-40.
25. Al Mohammady M, Abdel Fattah G, Mahmoud M. The impact of combined endometrial thickness and pattern on the success of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) cycles. Middle East Fertility Society Journal 2013; 18(3): 165-70.
26. Sauer Ramirez JL, Hernandez PO. [Endometrial changes caused by induction of ovarian hyperstimulation which affect the process of embryo implantation]. Ginecol Obstet Mex 1994; 62: 415-8. [In Spanish].
27. Vlaisavljevic V, Reljic M, Gavric-Lovrec V, Kovacic B. Subendometrial contractility is not predictive for in vitro fertilization (IVF)

outcome. Ultrasound Obstet Gynecol 2001; 17(3): 239-44.

28. Jeon YE, Jung JA, Kim HY, Seo SK, Cho S, Choi YS, et al. Predictive factors for pregnancy during the first four intrauterine insemination cycles using gonadotropin. Gynecol Endocrinol 2013; 29(9): 834-8.

29. Dursun A, 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.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 19.05.2014
Vol. 32, No. 296, 1st Week, October 2014
Accepted: 26.07.2014

Evaluation of the Endometrial Thickness in Mice after Ovarian Stimulation and Using Progesterone

Bahman Rashidi PhD[1], Mohammad Mardani PhD[1], Mostafa Peyvandi Kariz Bodagh[2]

Original Article

Abstract

Background: Human Endometrium is a dynamic tissue during the menstrual cycle which can be influenced by ovarian hormones. This layer is the main responsible for the successful implantation of the embryo. One of the most important factors affecting the implantation is endometrial thickness. This study aimed to evaluate the endometrial thickness under the influence of ovulation-stimulating hormones and progesterone.

Methods: Thirty adult female mice were divided into 3 groups of control, gonadotropin and gonadotropin + progesterone. In 2 experimental groups, the mice received 7.5 IU human menopausal gonadotropin (HMG) and later, human chorionic gonadotropin (HCG). Then, every two female mice were put in one cage with one male mouse for fertilization. The gonadotropin + progesterone group recieved 1 mg/kg progesterone at the hours 24, 48, and 72 after the injection of human menopausal gonadotropin. Ninety six hours after the injection of human chorionic gonadotropin, the mice in 3 groups were sacrificed and their uterine specimens were prepared for light microscopic studies.

Findings: Using the software Motic Image Plus 3.2, endometrial thickness in was 358.06 ± 13.36 µm in control, 389.85 ± 12.46 µm in gonadotropin, and 381.64 ± 13.03 µm in gonadotropin + progesterone group. There were not any significant difference between the control and gonadotropin groups and between the control and gonadotropin + progesterone groups. In addition, the endometrial thickness was not significantly deferent between the 3 groups ($P < 0.05$ for all of the comparisons).

Conclusion: Using ovarian stimulation, followed by progesterone injection, would not modify the endometrial thickness of mouse endometrium.

Keywords: Implantation, Endometrial thickness, Endometrium, Progesterone

Citation: Rashidi B, Mardani M, Peyvandi Kariz Bodagh M. **Evaluation of the Endometrial Thickness in Mice after Ovarian Stimulation and Using Progesterone.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(296): 1217-26

* This paper is derived from a MSc thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

1- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine AND Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Bahman Rashidi PhD, Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir