

مقایسه‌ی ضخامت آندومتر رحم موش بلافاصله قبل از لانه‌گزینی در چرخه‌ی طبیعی، همراه با تحریک تخمک‌گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات

دکتر بهمن رشیدی^۱، دکتر محمد مردانی^۱، مصطفی پیوندی کاریزبداق^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آندومتریوم رحم نقش مهمی در روند لانه‌گزینی ایفا می‌کند. این لایه از رحم، در روند مراحل چرخه‌ی قاعدگی تحت تأثیر تغییرات قرار می‌گیرد. با توجه به تأثیر پذیری آندومتریوم از عوامل مهار کننده و تحریک کننده، هدف از این مطالعه مقایسه‌ی ضخامت آندومتریوم در موش‌های تحریک شده برای تخمک‌گذاری و به دنبال مصرف سیلدنافیل سترات در مرحله‌ی قبل از لانه‌گزینی بلاستوسیت بود.

روش‌ها: تعداد ۳۰ موش ماده‌ی بالغ نژاد سوری با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی در سه گروه شاهد، گنادوتروپین و گنادوتروپین + سیلدنافیل سترات طراحی شدند. به دو گروه مورد، ابتدا به میزان HMG ۷/۵ IU (Human menopausal gonadotropin) و سپس به همین میزان HCG (Human chorionic gonadotropin) نیز تزریق شد. جهت انجام فرایند لقاح، هر دو موش ماده با یک موش نر در یک قفس قرار داده شدند. در گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سترات، میزان ۳ mg/kg سیلدنافیل سترات به فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق HMG تزریق گردید. مدت ۹۶ ساعت بعد، موش‌ها در همهی گروه‌ها با استفاده از روش جابه‌جایی مهره‌های گردنی قربانی شدند. نمونه‌های رحمی آن‌ها تحت پاساژ بافتی قرار گرفت و برای مطالعه با میکروسکوپ نوری آماده شد.

یافته‌ها: بر اساس بررسی با میکروسکوپ نوری و با استفاده از نرم‌افزار Motic Image Plus ۳/۲، ضخامت آندومتریوم در گروه شاهد $12/35 \pm 35/05 \mu\text{m}$ و در گروه گنادوتروپین $12/46 \pm 389/84 \mu\text{m}$ بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. این ضخامت در گنادوتروپین + سیلدنافیل سترات $12/10 \pm 316/81 \mu\text{m}$ بود که با گروه گنادوتروپین نیز تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین ضخامت آندومتریوم در بین تمامی گروه‌ها نیز تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

نتیجه‌گیری: استفاده از تحریک تخمدان و به دنبال آن استفاده از سیلدنافیل سترات، نتوانست تغییر قابل توجهی در ضخامت آندومتریوم داشته باشد.

واژگان کلیدی: آندومتریوم، ضخامت آندومتریوم، سیلدنافیل سترات، لانه‌گزینی

ارجاع: رشیدی بهمن، مردانی محمد، پیوندی کاریزبداق مصطفی. مقایسه‌ی ضخامت آندومتر رحم موش بلافاصله قبل از لانه‌گزینی در چرخه‌ی طبیعی، همراه با تحریک تخمک‌گذاری و مصرف سیلدنافیل سترات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۰):

۱۴۱۳-۱۴۲۲

متوالی می‌شود، که این چرخه شامل چهار مرحله‌ی تکثیر، تمایز، ریخته شدن و ترمیم می‌باشد (۱-۲). این تغییرات به وسیله‌ی هورمون‌های استرادیول و

مقدمه

آندومتریوم انسان بافتی پویا است که به طور مرتب تحت تأثیر استروئیدهای تخمدانی دچار چرخه‌های

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: b_rashidi@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر بهمن رشیدی

برخی موارد، با عوامل دیگر مانند بیماری‌های پاتولوژیک از جمله فشار خون بالا و دیابت شیرین مرتبط است (۱۸).

از داروهای جدیدی که برای ارتقای روند لانه‌گزینی در روش‌های کمک باروری قابل استفاده است، می‌توان به سیلدنافیل سیترات اشاره کرد. این دارو اولین بار در جهت درمان ناتوانی نعوظ مورد استفاده قرار گرفت (۲۰-۱۹). این دارو جزء خانواده‌ی آنزیم فسفودی‌استراز ۵ است که از طریق هیدرولیز آنزیم‌های تخریب‌کننده‌ی cGMP (Cyclic guanosine monophosphate) باعث حفظ و افزایش cGMP در داخل سلول می‌شود. بر اساس یافته‌های سایر مطالعات، این دارو باعث گشاد شدن عروق (۲۲-۲۱) و شل شدن عضلات در لایه‌ی میومتر می‌شود (۲۴-۲۳). همچنین این دارو باعث بهبود تکامل بهتر پینوئوها در آندومتریوم موش تحت تحریک تخمک‌گذاری شده بود (۲۵).

طبق گزارش‌های اخیر، استفاده از سیلدنافیل سیترات باعث تغییر در شاخص‌های سلول‌های اپتلیوم آندومتریوم از قبیل جابه‌جایی گرانول‌های PAS (Periodic acid schiff) مثبت از ناحیه‌ی زیر هسته‌ای به ناحیه‌ی فوق هسته‌ای می‌شود که نشان دهنده‌ی افزایش پذیرندگی آندومتریوم است (۲۶). همچنین استفاده از Tibolone و Ribaloxifene در افزایش ضخامت آندومتر بی‌تأثیر بوده است (۲۷).

متخصصان از هورمون گنادوتروپین جفتی انسان (Human chorionic gonadotropin) HCG برای ایجاد LH-Surge (Luteinizing hormone-Surge) مصنوعی جهت انجام روش‌های IVF و ICSI استفاده می‌کنند و باعث تحریک رسیدن اووسیت و انجام

پروژسترون صورت می‌گیرد (۳). آندومتریوم مسؤول لانه‌گزینی جنین در طی یک فرصت کوتاه در چرخه‌ی قاعدگی می‌باشد (۱). از مهم‌ترین اهداف درمانی در درمان‌های کمک باروری نظیر IVF (In vitro fertilization) و ICSI (Intra cytoplasmic sperm injection)، پذیرندگی موفق آندومتریوم می‌باشد (۴-۵).

مشخص شده است که شکست لانه‌گزینی هم از طرف رحم مادری و هم از طرف رویان رخ می‌دهد. پذیرندگی ناکافی رحم مسؤول دو سوم و رویان مسؤول یک سوم شکست لانه‌گزینی می‌باشند (۶-۷). تاکنون در مورد پذیرندگی آندومتریوم معیار مورد پذیرشی مشخص نشده است (۵)، اما معیارهایی مانند تغییرات مورفولوژی آندومتریوم، می‌تواند میزان آمادگی آندومتر را نشان دهد. با استفاده از تغییرات مورفولوژی آندومتر، می‌توان تا حدودی پذیرندگی آندومتریوم و به دنبال آن، لانه‌گزینی و حاملگی را نیز مشخص کرد (۸). ضخامت آندومتریوم یکی از ویژگی‌های مهم دیگری است که به طور غیر مستقیم، میزان پذیرندگی آندومتریوم را مشخص می‌نماید (۹). ضخامت مناسب آندومتریوم باعث ایجاد یک حاملگی موفق می‌شود (۱۰). مطالعات زیادی مبنی بر محاسبه‌ی ضخامت طبیعی آندومتریوم از طریق ارزیابی به وسیله‌ی سونوگرافی اولتراسوند صورت گرفته است؛ اما متأسفانه در این مطالعات، هنوز میزان واحدی مشخص نشده است (۱۱). در اکثر مطالعات صورت گرفته، رابطه‌ی مثبتی بین ضخامت آندومتریوم و میزان حاملگی موفق مشاهده شده است (۱۲-۱۴). در حالی که در برخی مطالعات دیگر، هیچ گونه ارتباطی مشاهده نشده است (۱۷-۱۵) و یا در

تخمک‌گذاری می‌شوند (۲۸).

هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر گنادوتروپین و سیلدنافیل سیترات بر افزایش ضخامت آندومترיום موش بود. در این مطالعه، جهت تهیه‌ی مقاطع بافتی به علت ملاحظات اخلاقی از مدل حیوانی استفاده شد. از نکات جالب توجه در این مطالعه، بررسی ضخامت آندومترיום در صورت ورود بلاستوسیست به داخل رحم می‌باشد. طبق بررسی‌ها و مطالعات انجام شده، هیچ‌گونه مطالعه‌ای مبنی بر اثر سیلدنافیل سیترات بر روی ضخامت آندومترיום به شکل پژوهش حاضر انجام نشده بود.

روش‌ها

حیوانات: جهت انجام این مطالعه، تعداد ۳۰ سر موش سوری ماده‌ی بالغ با میانگین وزنی بین ۲۵-۳۰ g (برای هر گروه ۱۰ موش) در نظر گرفته شد. جهت ایجاد لقاح به ازای هر ۲ موش ماده‌ی بالغ، تعداد ۱ موش نر بالغ از همان نژاد انتخاب گردید. تمام موش‌ها در حیوان‌خانه‌ی مرکز فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با شرایط یکسان در دوره‌های متوالی ۱۲ ساعت در روشنایی و ۱۲ ساعت در تاریکی و درجه‌ی حرارت $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$ نگهداری شدند. در ادامه، تمام موش‌های ماده‌ی بالغ با استفاده از روش نمونه‌گیری تصادفی ساده، به ترتیب در سه گروه شاهد، گروه گنادوتروپین و گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات طراحی شدند. آب شهری و غذای آماده‌ی پارس برای تغذیه‌ی موش‌ها مورد استفاده قرار گرفت. در همه‌ی گروه‌ها هر ۲ موش ماده با ۱ موش نر از همان نژاد، برای جفت‌گیری در داخل یک قفس قرار گرفتند.

داروها: در این مطالعه از HMG (Human menopausal gonadotropin) + HCG برای تحریک تخمک‌گذاری موش‌ها در دو گروه مورد، استفاده شد. با توجه به تحقیقات صورت گرفته و نقش سیلدنافیل سیترات در ضخامت آندومترיום، در یک گروه مورد از آن نیز استفاده شد. روش کار: با توجه به تعیین سه گروه در این مطالعه، در گروه شاهد هیچ مداخله‌ای انجام نشد. در دو گروه مورد دیگر، HMG به میزان ۷/۵ IU به صورت داخل صفاقی (IP یا Intraperitoneal) تزریق شد و ۴۸ ساعت پس از آن، HCG به مقدار ۷/۵ IU به همان روش تزریق گردید. به موش‌های گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات به فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از تزریق HCG، سیلدنافیل سیترات با دوز ۳ mg/kg برای هر موش تزریق گردید. مدت ۹۶ ساعت پس از تزریق HCG، موش‌های گروه شاهد به صورت جابه‌جایی مهره‌های گردنی قربانی شدند و رحم آن‌ها با محیط کشت شستشو داده شد. نکته‌ی جالب در این مطالعه این بود که فقط از رحم موش‌هایی که حاوی بلاستوسیست بودند، نمونه‌برداری انجام شد.

جهت ثابت‌سازی (فیکساسیون) نمونه‌ها، از فرمالین ۱۰ درصد بافر شده، استفاده گردید و مراحل پاساژ بافتی جهت انجام آب‌گیری با الکل‌های صعودی طبق زمان استاندارد انجام گردید. شفاف‌سازی در گزلیل و سپس در گام آخر قالب‌گیری در پارافین انجام شد. برش‌گیری نمونه‌ها با استفاده از میکروتوم دوار و با ضخامت حدود $5 \mu\text{m}$ انجام شد.

رنگ‌آمیزی مقاطع بافتی، با استفاده از رنگ‌آمیزی

آماري، اختلاف معنی‌داری بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نگردید.

بر اساس شکل ۱، ضخامت آندومتريوم در سه گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. ضخامت آندومتريوم در گروه گنادوتروپین افزایش قابل توجهی داشته است؛ به طوری که این میزان در گروه گنادوتروپین + سيلدنافيل سیترات با کاهش نامحسوسی نیز همراه بوده است. همان‌طور که در شکل ۲- الف مشخص شده است، با استفاده از نرم‌افزار Motic image plus ۳/۲ مشاهده شد که در گروه شاهد ضخامت آندومتريوم میزان حد واسطی در مقایسه با دو شکل دیگر دارد. همچنین در این شکل، اپیتلیوم حاوی گرانول‌های متعدد PAS مثبت پراکنده در سراسر سلول و متراکم در ناحیه‌ی قاعده‌ای نیز مشاهده می‌شود.

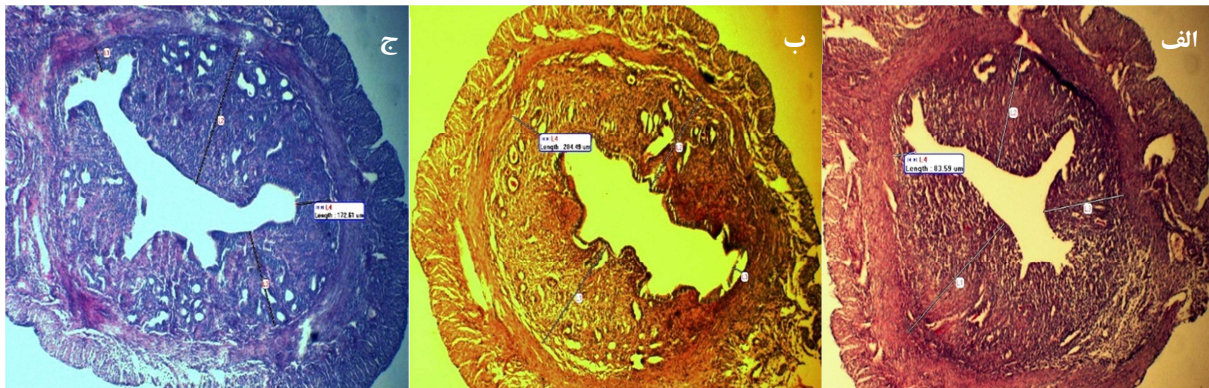
در تمام نواحی لایه‌ی آندومتريوم، ضخامت به صورت یکسان مشاهده نشد. در شکل ۲- ب که مربوط به گروه گنادوتروپین است، ضخامت آندومتريوم در مقایسه با گروه شاهد (شکل ۲- ج) افزایش محسوسی داشته است. همچنین شکل اپیتلیوم و گرانول‌ها در مقایسه با گروه شاهد تغییر خاصی پیدا نکرده است. در شکل ۲- الف که مربوط به گروه گنادوتروپین + سيلدنافيل سیترات است، میزان ضخامت در مقایسه با گروه شاهد کاهش نامحسوسی داشته است. همچنین میزان ضخامت در مقایسه با گروه گنادوتروپین تغییر زیادی داشته است. ضمن این که موقعیت و میزان گرانول‌ها در مقایسه با دو گروه دیگر نیز مشابه می‌باشد. در تمامی گروه‌ها، آندومتريوم در فاز لوتئال قرار داشت؛ چرا که هسته‌ها به صورت مرکزی و واکنش مشاهده شدند.

PAS (Periodic acid shiff) جهت تهیه‌ی فوتومیکروگراف صورت گرفت. پس از مرحله‌ی رنگ‌آمیزی، مقاطع بافتی با استفاده از میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفت. برای اندازه‌گیری ضخامت آندومتريوم از نرم‌افزار Motic image plus ۳/۲ استفاده شد.

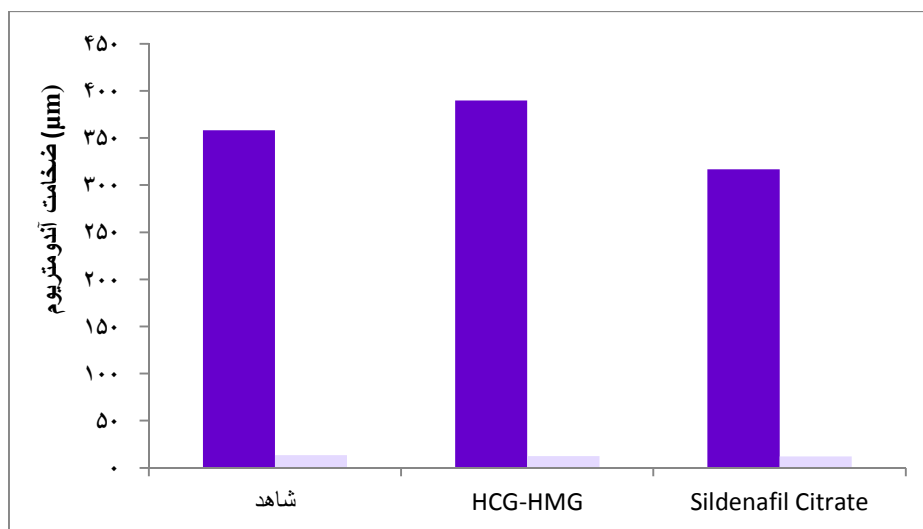
پس از جمع‌آوری داده‌های حاصل از مطالعه، با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) و همچنین روش‌های آماری توصیفی (میانگین \pm انحراف معیار) و آزمون One-way ANOVA (One-way analysis of variance) داده‌های مورد نظر مورد بررسی و آنالیز آماری قرار گرفت. میزان $P < 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میانگین ضخامت آندومتريوم \pm انحراف استاندارد با برآورد میانگین ضخامت آندومتريوم، از غشای پایه تا رأس اپیتلیوم محاسبه گردید. این ضخامت در هر سه گروه در مقایسه با یکدیگر اختلاف آماری معنی‌داری را نشان نداد. در نرم‌افزار مورد استفاده، اندازه‌ها بر حسب μm می‌باشد؛ از این رو، تمامی اندازه‌ها در این مطالعه بر حسب μm بیان شده است. نکته‌ی جالب در این بررسی، افزایش ضخامت آندومتريوم در گروه گنادوتروپین در مقایسه با کاهش ضخامت آندومتريوم در گروه گنادوتروپین + سيلدنافيل سیترات بود. میزان ضخامت آندومتريوم در گروه شاهد $13/35 \pm 358/05$ ، در گروه گنادوتروپین $12/46 \pm 389/84$ و در گروه گنادوتروپین + سيلدنافيل سیترات، $12/10 \pm 316/81$ بود و از لحاظ



شکل ۲. الف- ضخامت آندومتر رحم در گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات، ب- ضخامت آندومتر رحم در گروه گنادوتروپین، ج- ضخامت آندومتر رحم در گروه شاهد



شکل ۱. مقایسه‌ی میانگین ضخامت آندومتریوم در سه گروه مورد مطالعه

هیچ گونه ارتباط آماری معنی‌داری بین سه گروه مشاهده نشد ($P < 0/050$)

مرحله‌ی لانه‌گزینی است. مرحله‌ی لانه‌گزینی به دو عامل مهم کیفیت رویان و پذیرندگی آندومتر وابسته است. پذیرندگی آندومتر نیز به نوبه‌ی خود به عوامل بسیاری وابسته می‌باشد. یکی از مهم‌ترین عوامل تأثیرگذار در پذیرندگی آندومتر، ضخامت آندومتریوم می‌باشد (۲۹، ۱۳).

در روش IVF/ICSI، از هورمون HCG به عنوان یک جایگزین برای هورمون لوتالیز طبیعی موج (LH) یا Luteinizing hormone) جهت بلوغ نهایی تخمک

بحث

ضخامت آندومتریوم در گروه گنادوتروپین در مقایسه با گروه گنادوتروپین + سیلدنافیل سیترات، تغییر محسوسی داشت. با استفاده از این نتیجه، می‌توان استنباط نمود که سیلدنافیل سیترات نتوانسته است باعث افزایش ضخامت آندومتریوم شود.

اصلی‌ترین مرحله‌ای که تعیین‌کننده‌ی میزان موفقیت در روش‌های کمک باروری (ART) یا Assisted reproductive technology) می‌باشد،

افزایش سن کاهش می‌یافت (۲۸). البته بعضی دیگر از محققین ضخامت آندومتریوم را مستقل از سن بیان می‌کنند (۳۴). دیابت و فشار خون نیز از عوامل مهم و اساسی دیگر تأثیرگذار در ضخامت آندومتریوم محسوب می‌شوند. در پژوهش Vorigas و همکاران، از دیابت و فشار خون به عنوان عوامل اصلی ایجاد کننده‌ی سرطان رحم نیز یاد شده است (۳۵).

استفاده از گنادوتروپین‌ها باعث افزایش فعالیت میتوزی در زمان لانه‌گزینی می‌شود و این مسأله بیانگر تغییرات در افزایش سلول‌های اپیتلیوم و همچنین افزایش ضخامت آندومتریوم می‌شود، اما تغییرات ناشی از تزریق گنادوتروپین‌ها به صورت آگروژنوس باعث ایجاد شرایط نامساعد کاهش پذیرندگی آندومتر برای لانه‌گزینی رویان نیز می‌شود (۳۶).

سیلدنافیل سیترات دارویی است که اولین بار برای درمان ناتوانی نعوظ مورد استفاده قرار گرفت (۱۹). TAS و همکاران در تحقیقی که با استفاده از این دارو بر روی زخم انجام دادند، متوجه خاصیت آنژیوژنیک این دارو از طریق گشادی عروق و افزایش فیبروبلاست‌ها و در نتیجه تسریع در روند بهبود زخم شدند (۳۷). در بررسی دیگری نیز از سیلدنافیل جهت بهبود درمان ایسکمی با منشأ هیپرکلسترومی استفاده گردید. Dussault و همکاران اعلام کردند که سیلدنافیل سیترات باعث بهبود این نوع ایسکمی می‌شود (۳۸). در مطالعه‌ی مشابه دیگری نیز برای اولین بار، یک پتانسیل درمانی اضافی قوی برای سیلدنافیل سیترات در تنظیم VEGF (Vascular endothelial growth factor) و سیستم Ang₁ (Angiotensin₁) به کار برده شد. همچنین مطالعات نشان می‌دهد کاربرد سیلدنافیل سیترات از

استفاده می‌شود. از طرفی در روش‌های کمک باروری (ART) در روز تجویز HCG، می‌توان با اندازه‌گیری ضخامت آندومتریوم، میزان پذیرندگی آندومتریوم را پیش‌بینی نمود و این امر، اهمیت بالینی زیادی دارد (۲۸، ۳۰). سونوگرافی اولتراسوند، در اکثر مطالعات به عنوان ابزار مناسبی جهت تعیین ضخامت آندومتریوم مورد استفاده قرار می‌گیرد (۳۱).

تاکنون مطالعات زیادی برای تعیین ضخامت مناسب آندومتریوم و افزایش میزان حاملگی، انجام شده است و در اکثر مطالعات، ارتباط تنگاتنگی بین این دو عامل اثبات شده است (۳۲، ۳). هر چند برخی از محققان این نظریه را نپذیرفته‌اند (۱۰). همچنین با توجه به این که به نظر نمی‌رسد طول مدت تحریک تخمدان بر ضخامت آندومتر تأثیری داشته باشد، اما طول تحریک تخمدان یک عامل مداخله‌گر مؤثر بر ضخامت آندومتر محسوب می‌شود. به این ترتیب، نتایج نشان می‌دهد که ضخامت کم آندومتر، می‌تواند درمان ضعیف و کوتاه بودن مدت تحریک تخمدان را نسبت به زمان متوسط پیش‌بینی کند. 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 (۳۳).

از مهم‌ترین عوامل قابل ذکر که در ضخامت آندومتریوم تأثیر دارند، می‌توان به سن اشاره کرد. طبق مطالعه‌ی Oliveira و همکاران، رابطه‌ی معکوسی بین سن و ضخامت آندومتر به دست آمد. در این بررسی که بر روی زنان یائسه در سنین بین ۴۰-۷۹ سال انجام شد، ضخامت آندومتریوم با

آندومتریوم را به حد مورد انتظار افزایش دهد. اگر چه گنادوتروپین به تنهایی ضخامت آندومتر را تا حدی افزایش داد، اما این میزان قابل توجه نبود. از طرفی، سیلدنافیل سیترات باعث کاهش ضخامت آندومتریوم در مقایسه با گروه شاهد گردید. چنانچه گفته شد، ضخامت آندومتریوم تحت تأثیر عوامل زیادی قرار دارد. بی‌شک با کشف داروهای مؤثر بر ضخامت آندومتریوم، تعداد موارد شکست لانه‌گزینی با منشأ ضخامت آندومتریوم، کاهش قابل توجهی خواهد یافت.

تشکر و قدردانی

این طرح تحقیقاتی با شماره‌ی ۳۹۲۴۴۲ به تصویب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و دانشکده‌ی پزشکی رسیده است و تمامی هزینه‌های اجرای آن از این طریق تأمین شده است. بدین وسیله از معاونت مربوط سپاسگزاری می‌گردد.

طریق بیان افزایشی VEGF و سیستم Ang1، شاید از طریق وقایعی که منجر به نئوواسکولاسیون می‌شود، اثرات حمایتی بر سلولهای عضلانی قلب رت‌ها در محیط *In vivo* داشته باشد (۳۹).

به هر حال، طبق جدیدترین مطالعات، بهترین ضخامت آندومتریوم با الگوی Trilaminar، حدود ۱۰/۰-۱۲/۹ mm است که در ارتباط با نرخ‌های بالاتر حاملگی بالینی با چرخه‌ی ICSI است (۴۰).

ضخامت آندومتریوم مناسب، یکی از عوامل اصلی در پذیرندگی آندومتریوم و موفقیت لانه‌گزینی در روش‌های کمک باروری مثل IVF و ICSI می‌شود. کشف داروهای مؤثر در افزایش ضخامت آندومتر و رساندن آن به ضخامت مورد نیاز با کمترین عوارض یکی از مهم‌ترین مسایل پیش رو در زمینه‌ی ناباروری محسوب می‌شود.

طبق مطالعه‌ی حاضر، استفاده از گنادوتروپین‌ها و ترکیب آن با سیلدنافیل سیترات نتوانست ضخامت

References

1. Revel A. Defective endometrial receptivity. *Fertil Steril* 2012; 97(5): 1028-32.
2. King AE, Critchley HO. Oestrogen and progesterone regulation of inflammatory processes in the human endometrium. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; 120(2-3): 116-26.
3. 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.
4. Kovacs P, Matyas S, Boda K, Kaali SG. The effect of endometrial thickness on IVF/ICSI outcome. *Hum Reprod* 2003; 18(11): 2337-41.
5. Rinaldi L, Lisi F, Floccari A, Lisi R, Pepe G, Fishel S. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy after in-vitro fertilization but not after intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1538-41.
6. Scarpin KM, Graham JD, Mote PA, Clarke CL. Progesterone action in human tissues: regulation by progesterone receptor (PR) isoform expression, nuclear positioning and coregulator expression. *Nucl Recept Signal* 2009; 7: e009.
7. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. *Endocr Rev* 1997; 18(4): 502-19.
8. Shufaro Y, Simon A, Laufer N, Fatum M. Thin unresponsive endometrium--a possible complication of surgical curettage compromising ART outcome. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25(8): 421-5.
9. Vergouw CG, Kosteljik EH, Doejaaren E, Hompes PG, Lambalk CB, Schats R. The influence of the type of embryo culture medium on neonatal birthweight after single embryo transfer in IVF. *Hum Reprod* 2012; 27(9): 2619-26.
10. 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.
11. Dietterich C, Check JH, Choe JK, Nazari A, Lurie D. Increased endometrial thickness on the day of human chorionic gonadotropin injection does not adversely affect pregnancy or implantation rates following in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 781-6.
 12. McWilliams GD, Frattarelli JL. Changes in measured endometrial thickness predict in vitro fertilization success. *Fertil Steril* 2007; 88(1): 74-81.
 13. Chen SL, Wu FR, Luo C, Chen X, Shi XY, Zheng HY, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting outcome of in vitro fertilization and embryo transfer: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol* 2010; 8: 30.
 14. Osemwenkha AP, Osaikhuwumwan JA. Correlation between endometrial thickness and IVF outcome in an African population. *Gynecology and Obstetrics* 2012; 2(2): 1-5.
 15. Kyrou D, Popovic-Todorovic B, Fatemi HM, Bourgain C, Haentjens P, van Landuyt L, et al. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotrophin administration have an impact on pregnancy rates in patients treated with rec-FSH/GnRH antagonist? *Hum Reprod* 2009; 24(11): 2902-9.
 16. Kinay T, Tasci Y, Dilbaz S, Cinar O, Demir B, Haberal A. The relationship between endometrial thickness and pregnancy rates in GnRH antagonist down-regulated ICSI cycles. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26(11): 833-7.
 17. 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.
 18. Reuter KL, Cohen S, Furey L, Baker S. Sonographic appearance of the endometrium and ovaries during cycles stimulated with human menopausal gonadotropin. *J Reprod Med* 1996; 41(7): 509-14.
 19. Harrold LR, Gurwitz JH, Field TS, Andrade SE, Fish LS, Jarry PD, et al. The diffusion of a novel therapy into clinical practice: the case of sildenafil. *Arch Intern Med* 2000; 160(22): 3401-5.
 20. Stroberg P, Kaminetsky JC, Park NC, Goldfischer ER, Creanga DL, Stecher VJ. Hardness, function, emotional well-being, satisfaction and the overall sexual experience in men using 100-mg fixed-dose or flexible-dose sildenafil citrate. *Int J Impot Res* 2010; 22(4): 284-9.
 21. Wareing M, Myers JE, O'Hara M, Baker PN. Sildenafil citrate (Viagra) enhances vasodilatation in fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(5): 2550-5.
 22. Moens AL, Takimoto E, Tocchetti CG, Chakir K, Bedja D, Cormaci G, et al. Reversal of cardiac hypertrophy and fibrosis from pressure overload by tetrahydrobiopterin: efficacy of recoupling nitric oxide synthase as a therapeutic strategy. *Circulation* 2008; 117(20): 2626-36.
 23. Paulus WE, Strehler E, Zhang M, Jelinkova L, El-Danasouri I, Sterzik K. Benefit of vaginal sildenafil citrate in assisted reproduction therapy. *Fertil Steril* 2002; 77(4): 846-7.
 24. Warner CM, Cao W, Exley GE, McElhinny AS, Alikani M, Cohen J, et al. Genetic regulation of egg and embryo survival. *Hum Reprod* 1998; 13(Suppl 3): 178-90.
 25. Rashidi B, Soleimani Rad JI, Roshangar L, Alizadeh MR. Evaluation of Pinopodes Expression on the Mouse Endometrium Immediately before Implantation by Treatment with HMG/HCG and Sildenafil Citrate Administration. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(5): 1091-6.
 26. Rashidi B, Roushangar L, Solaeymanirad J, Khaki A, Mohammadnezhad D, Azami A. Comparison of morphology and morphometry of preimplantation mouse uterine endometrium in natural cycle with those received superovulatory drugs, progesterone and sildenafil citrate (Viagra). *Pharm Sci* 2008; (3): 33-9.
 27. Christodoulakos GE, Botsis DS, Lambrinoukaki IV, Papagianni VD, Panoulis CP, Creatsa MG, et al. A 5-year study on the effect of hormone therapy, tibolone and raloxifene on vaginal bleeding and endometrial thickness. *Maturitas* 2006; 53(4): 413-23.
 28. Oliveira JB, Baruffi RL, Mauri AL, Petersen CG, Borges MC, Franco JG, Jr. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme after ovarian stimulation and gonadotrophin-releasing hormone and gonadotrophins. *Hum Reprod* 1997; 12(11): 2515-8.
 29. Al-Sunaidi M. Role of endometrial thickness on intracytoplasmic sperm injection. *American Journal of Applied Sciences* 2012; 9(4): 553-6.
 30. 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.
 31. 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.
32. 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.
33. Senturk LM, Erel CT. Thin endometrium in assisted reproductive technology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008; 20(3): 221-8.
34. 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.
35. Vorgias G, Strigou S, Varhalama E, Savvopoulos P, Dertimas B, Akrivos T. The effect of hypertension and anti-hypertensive drugs on endometrial thickness and pathology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 125(2): 239-42.
36. 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.
37. Tas A, Atasoy N, Ozbek H, Aslan L, Yuksel H, Ceylan E, et al. The effects of sildenafil citrate (Viagra) in the early phase of healing process in open wounds in dogs. *Acta Vet Brno* 2003; 72(2): 273-7.
38. Dussault S, Maingrette F, Menard C, Michaud SE, Haddad P, Groleau J, et al. Sildenafil increases endothelial progenitor cell function and improves ischemia-induced neovascularization in hypercholesterolemic apolipoprotein E-deficient mice. *Hypertension* 2009; 54(5): 1043-9.
39. Koneru S, Varma PS, Thirunavukkarasu M, Vidavalur R, Zhan L, Singal PK, et al. Sildenafil-mediated neovascularization and protection against myocardial ischaemia reperfusion injury in rats: role of VEGF/angiopoietin-1. *J Cell Mol Med* 2008; 12(6B): 2651-64.
40. 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 Fertil Soc J* 2013; 18(3): 165-70.

Comparing the Perimplantation Thickness of Mouse Uterine Endometrium in Natural Cycle and Those Received Human Menopausal Gonadotropin-Human Chorionic Gonadotropin (HMG-HCG) and Sildenafil Citrate

Bahman Rashidi PhD¹, Mohammad Mardani PhD¹, Mostafa Peyvandi-Kariz-Bodagh²

Original Article

Abstract

Background: Uterine endometrium plays an important role in the implantation process. This layer of the uterus is affected during the menstrual period. Due to the influence of inhibitors and stimulators on uterine endometrium, the aim of this study was to assess the changes in endometrial thickness after injections of sildenafil citrate in super-ovulated mice.

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

Findings: The mean \pm SD endometrial thickness was $358.05 \pm 13.35 \mu\text{m}$ in control, $389.84 \pm 12.46 \mu\text{m}$ in gonadotropin and $316.81 \pm 12.10 \mu\text{m}$ in gonadotropin + sildenafil citrate groups. The endometrial thickness in all groups were not significantly different from each other ($P < 0.05$ for all).

Conclusion: Using ovarian stimulation, followed by sildenafil citrate injection, would not modify the endometrial thickness of mouse uterus.

Keywords: Endometrium, Endometrial thickness, Sildenafil citrate, Implantation

Citation: Rashidi B, Mardani M, Peyvandi-Kariz-Bodagh M. Comparing the Perimplantation Thickness of Mouse Uterine Endometrium in Natural Cycle and Those Received Human Menopausal Gonadotropin-Human Chorionic Gonadotropin (HMG-HCG) and Sildenafil Citrate. J Isfahan Med Sch 2014; 32(300): 1413-22

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