

مطالعه اثر آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ، داینوپروست، بر بافت جسم زرد خرگوش آبستن کاذب

سید اسماعیل صفوی^{1*}، میر هادی خیاط نوری²

1. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

2. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول مکاتبات: smaeil_safavi@gmail.com

(دریافت مقاله: 87/2/30، پذیرش نهایی: 87/6/4)

چکیده

در این بررسی تأثیر آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$)، داینوپروست، بر روی بافت جسم زرد خرگوش آبستن کاذب مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، 42 سر خرگوش ماده بالغ در شش گروه هفت‌تایی به‌طور تصادفی توزیع گردید. در سه گروه در روز دهم آبستنی کاذب، داینوپروست (1mg/kg) به‌صورت داخل عضلانی تزریق و به‌ترتیب 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق، حیوانات کالبدگشایی شدند. در سه گروه دیگر به‌عنوان گروه شاهد سرم فیزیولوژی تزریق شد. در تمام گروه‌ها پس از اخذ نمونه خونی، حیوانات کالبدگشایی و تخمدان آن‌ها خارج و توزین گردید. پس از نمونه‌برداری و پایدارسازی در فرمالین نمکی 10%، مقاطع بافتی با رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین تهیه و جسم زرد از لحاظ مورفولوژی و مورفومتری مورد مطالعه قرار گرفت. مطالعات مورفومتری نشان داد که قطر جسم زرد در تمام گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه‌های شاهد کاهش معنی‌داری ($p < 0/05$) دارد. همچنین پیشرفت بافت همبند، افزایش تعداد هسته‌های پیکنوزه، گسترش فضاهای بین سلولی و ایجاد واکوئل‌های درشت در گروه‌های تیمار به‌طور معنی‌داری ($p < 0/05$) در مقایسه با گروه‌های شاهد افزایش یافت. قطرات چربی محیطی و قطرات چربی مرکزی به‌ترتیب 24 و 48 ساعت پس از تزریق $PGF_{2\alpha}$ به‌صورت معنی‌داری ($p < 0/05$) افزایش یافتند. غلظت پروژسترون سرم در تمامی گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه‌های شاهد کاهش معنی‌داری ($p < 0/05$) نشان داد. نتایج بیان‌گر افزایش پیشرونده لوتئولیز ساختمانی و فونکسیون در گروه‌های تیمار در مقایسه با گروه‌های شاهد بود.

مجله علوم تخصصی دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی تبریز، 1386، دوره 2، شماره 1، 68-59.

کلمات کلیدی: داینوپروست، پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ، جسم زرد، آبستن کاذب، خرگوش

مقدمه

توسط اغلب اعضای پستانداران سنتز می‌شوند و تقریباً در تمام بافت‌ها و مایعات بدن و اندام‌ها موجود می‌باشند. کشف پروستاگلاندین‌ها اولین بار توسط Lieb و Kurzrok در سال 1930 از مایع منی صورت گرفت. ایشان مشخص نمودند که

پروستاگلاندین‌ها گروهی از مشتقات اسیدهای چرب با فعالیت بیولوژیکی فراوان می‌باشند. این ترکیبات در حقیقت

امروزه کاربردهای وسیعی از $PGF_{2\alpha}$ را در درمانگاه‌ها به‌خصوص در درمانگاه‌های دامپزشکی گزارش کرده‌اند، به‌طوری‌که اهمیت استفاده از این ماده در سقط جنین در آبستنی ناخواسته حیوانات بسیار جوان، جفت‌گیری‌های ناخواسته بین دو حیوان ناهماهنگ، بیماری مادر و باقی ماندن جنین مرده در رحم و ایجاد زایمان مصنوعی در حیوانات اهلی کاملاً بدیهی می‌باشد. استفاده $PGF_{2\alpha}$ در دامپزشکی تا اندازه زیادی بر پایه اثر لوتئولیتیکی آن استوار است. بنابراین استفاده از $PGF_{2\alpha}$ مستلزم وجود جسم زرد فعال است. علاوه بر $PGF_{2\alpha}$ طبیعی، فرآورده‌های صناعی آن نیز ساخته شده است که میل ترکیبی آن‌ها به گیرنده‌هایی که در سطح پرده سلولی سلول‌های لوتتالی قرار دارند، بیشتر می‌باشد (2 و 7). هدف از انجام این مطالعه، بررسی تغییرات ساختار بافتی جسم زرد و همچنین تغییرات سطح خونی هورمون پروژسترون به دنبال تجویز داینوپروست به‌عنوان یکی از آنالوگ‌های $PGF_{2\alpha}$ ، در ساعات مختلف پس از تزریق می‌باشد.

مواد و روش کار

برای انجام این تحقیق، از 42 سر خرگوش ماده بالغ سفید نژاد نیوزیلندی با وزن 2-2/5 کیلوگرم استفاده گردید. شرایط نگهداری و تغذیه تمام حیوانات کاملاً یکسان بود. خرگوش‌های ماده به‌صورت جداگانه از جمعیت نرها و در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و تحت شرایط 12 ساعت تاریکی و 12 ساعت روشنایی نگهداری شدند. در خرگوش‌هایی که علائم جفت‌پذیری شامل پرخونی و رطوبت ناحیه واژن و بی‌قراری را نشان می‌دادند، با وارد کردن میله پلاستیکی در ناحیه واژن و تحریک دیواره‌های آن تخمک‌گذاری القاء شد و بدین ترتیب آبستنی کاذب در خرگوش‌ها ایجاد گردید (7 و 14). در روز دهم آبستنی کاذب که رشد جسم زرد کامل گردید، خرگوش‌ها به گروه‌های شاهد و تیمار تقسیم گردیدند. به گروه‌های تیمار که شامل سه گروه هفت تایی بود، آنالوگ پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ، داینوپروست (حاوی 5 میلی‌گرم ماده مؤثر در هر میلی‌لیتر)،

مایع منی انسان حاوی موادی است که موجب انقباض بافت عضلات جدار رحم انسان می‌گردد. Von Euler در سال 1935 و Gold Blatt در سال 1933 گزارش نمودند که عصاره مایع منی و غدد ضمیمه تولید مثلی، باعث تغییر فشارخون عمومی بدن و انقباض ماهیچه‌های صاف می‌شود. ماده فعال موجود در مایع منی جدا و مشخص شد که چربی محلول در اسید بوده و توسط Von Euler، پروستاگلاندین نام‌گذاری گردید (11). اهمیت رحم در کنترل تحلیل جسم زرد برای اولین بار در سال 1923 توسط Ioeb نشان داده شد. به این ترتیب که عمل هیستریکتومی در خوکچه هندی موجب بقاء غیرطبیعی جسم زرد می‌شود. اثرات مشابه آن در گاو، مادیان، خوک و در آبستنی کاذب موش صحرائی و هامستر نیز نشان داده شده است (15). بقاء جسم زرد در بعضی از گونه‌های حیوانی متعاقب هیستریکتومی نشان‌گر این است که آندومتر رحم این حیوانات ماده‌ای سنتز و ترشح می‌کند که موجب تحلیل رفتن جسم زرد دوره‌ای می‌شود. این ماده پروستاگلاندین می‌باشد که ترکیبات این پروستاگلاندین‌ها در ارتباط با لوتئولیز، سقط و زایمان مورد توجه بوده‌اند. توجه عمده‌تاً روی $PGF_{2\alpha}$ متمرکز شده است. معتقدند که این فاکتور، چرخه حیات جسم زرد را کنترل می‌کند. $PGF_{2\alpha}$ علاوه بر ایجاد لوتئولیز، سبب انقباض عضلات صاف رحم می‌شود. غلظت خونی پروستاگلاندین‌ها در هنگام زایمان افزایش می‌یابد، که این حالت برای از بین رفتن جسم زرد قبل از زایمان اهمیت خاصی دارد و باعث می‌شود که اثر پروژسترون از بین رفته و انقباضات رحم در طی زایمان افزایش یابد (17). پروستاگلاندین‌ها برای زایمان لازم بوده و مشخص شده است که تزریق مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، آبستنی را در موش صحرائی، خرگوش، خوک، هامستر و انسان طولانی می‌کند. بررسی‌های انجام شده افزایش تولید $PGF_{2\alpha}$ از جفت را در طول زایمان در گوسفند، بز، گاو، اسب، موش صحرائی، خرگوش، خوکچه هندی و انسان نشان داده است (2 و 24).

تکراری و فریدمن و آزمون های تعقیبی به ترتیب تی وابسته و ویلکاکسون استفاده گردید.

نتایج

مقایسه آماری نتایج هیستومورفومتری جسم زرد در گروه های مختلف نشان داد که میانگین اندازه جسم زرد در 24 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ برابر با $1102/60 \pm 10/41$ میکرومتر بود که در مقایسه با گروه شاهد مربوطه ($1649/30 \pm 21/70$ میکرومتر) کاهش معنی دار ($p < 0/05$) نشان داد. 48 ساعت پس از تزریق، میانگین اندازه جسم زرد $1096/53 \pm 17/96$ میکرومتر بود که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه ($1620/16 \pm 11/35$ میکرومتر) کاهش معنی دار ($p < 0/05$) نشان داد. میانگین اندازه جسم زرد 72 ساعت پس از تزریق $1123/70 \pm 15/56$ میکرومتر بود که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه ($1616/18 \pm 14/52$ میکرومتر) کاهش معنی دار ($p < 0/05$) نشان داد. در مقایسه میانگین اندازه جسم زرد 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ تفاوت معنی داری بین گروه ها دیده نشد (جدول 1).

مقایسه آماری نتایج حاصل از توزین تخمدان ها در گروه های مختلف نشان داد که میانگین وزن تخمدان 24 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ برابر با $52/40 \pm 3/21$ میلی گرم بود که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه ($53/17 \pm 2/25$ میلی گرم) تفاوت معنی داری مشاهده نگردید. در 48 و 72 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ میانگین وزن تخمدان به ترتیب $52/59 \pm 2/25$ و $51/17 \pm 3/39$ میلی گرم بود که در مقایسه با گروه های کنترل مربوطه تفاوت معنی داری نشان نداد (جدول 1). بررسی های آماری نشان داد که میزان پروژسترون سرم خون 24 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ برابر با $4/25 \pm 0/17$ نانوگرم در میلی لیتر بود که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه ($24/36 \pm 1/17$ نانوگرم) کاهش معنی داری ($p < 0/05$) را نشان داد.

ساخت شرکت داروسازی ابوریحان (ایران) با دز 1 mg/kg b.w. به صورت داخل عضلانی تزریق گردید. گروه های اول، دوم و سوم به ترتیب 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو کالبدگشایی شدند، در گروه های شاهد نیز که به سه گروه 7 تایی تقسیم شدند به جای داروی داینوپروست، سرم فیزیولوژی تزریق شد و 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق حیوانات کالبدگشایی شدند. قبل از کالبدگشایی خون گیری از قلب به منظور جداسازی سرم و اندازه گیری هورمون پروژسترون صورت گرفت. اندازه گیری هورمون پروژسترون به روش الیزا انجام شد (9). پس از باز کردن شکم حیوان، تخمدان ها برداشته شده و بلافاصله به ظرف حاوی سرم فیزیولوژی منتقل و بافت های اطراف آن ها جدا گردید. تمامی تخمدان ها به طور جداگانه به وسیله ترازو و با حساسیت 0/001 گرم توزین گردید. سپس نمونه های بافت تخمدان به محلول ثبوتی فرمالین - سرم فیزیولوژی 10% منتقل گردید. تهیه مقاطع بافتی با استفاده از دستگاه اتوتکنیکون و تهیه قالب های پارافینی انجام شده و پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین - ائوزین، نمونه ها از لحاظ مورفولوژیک و مورفومتریک مورد مطالعه قرار گرفتند. برای مطالعه هیستومورفومتری از عدسی مدرج مدل نیکون و با درشت نمایی $\times 10$ استفاده گردید. در بررسی ساختار بافتی جسم زرد فاکتورهای نظیر گسترش بافت همبند، کروماتولیز، هسته های پیکنوزه، توسعه فضاهای بین سلولی، قطرات چربی محیطی و مرکزی و واکوئل های درشت مورد ارزیابی قرار گرفتند.

جهت مقایسه داده های کمی و رتبه ای بین گروه شاهد و تیمار 24، 48 و 72 ساعت بعد از تزریق پروستاگلاندین به ترتیب از آزمون تی مستقل و آزمون یومن ویتنی در سطح $\alpha = 0/05$ استفاده گردید و برای مقایسه مقادیر کمی و رتبه ای فوق الذکر در 24، 48 و 72 ساعت بعد از تزریق در گروه تیمار (به صورت طولی) به ترتیب از آزمون آماری آنالیز واریانس

مقدار هورمون پروژسترون 48 ساعت پس از تزریق به $1/08 \pm 0/21$ نانوگرم رسید که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه $(21/12 \pm 0/59)$ نانوگرم) کاهش معنی داری ($p < 0/05$) را نشان داد. همچنین در مقایسه با گروه قبل (24 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$) کاهش معنی داری ($p < 0/05$) داشت.

72 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ ، سطح هورمون پروژسترون خون، $1/31 \pm 0/09$ نانوگرم در میلی لیتر بود که در مقایسه با گروه کنترل مربوطه $(25/71 \pm 0/86)$ نانوگرم) کاهش معنی داری ($p < 0/05$) را نشان داد. در مقایسه میانگین پروژسترون بین دو گروه 48 و 72 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین، تفاوت معنی داری مشاهده نشد، ولی هورمون پروژسترون در گروه 72 ساعت پس از تزریق دارو، در مقایسه با گروه 24 ساعت پس از تزریق دارو، کاهش معنی داری ($p < 0/05$) را نشان داد (جدول 1).

آزمون آماری یومن - ویتنی نشان داد که قطرات چربی محیطی، 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو در مقایسه با گروه‌های شاهد مربوطه به طور معنی داری ($p < 0/01$) افزایش یافته‌اند. ولی آزمون آماری فریدمن نشان داد در گروه‌هایی که 24، 48 و 72 ساعت از تزریق دارو می‌گذشت، در مقایسه با همدیگر تفاوت معنی داری در قطرات چربی محیطی مشاهده نگردید.

از لحاظ قطرات چربی مرکزی، 24 ساعت پس از تزریق دارو در مقایسه با گروه شاهد مربوطه تفاوت معنی داری مشاهده نشد، ولی 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو در مقایسه با گروه‌های شاهد مربوطه افزایش معنی داری ($p < 0/01$) مشاهده گردید. در مقایسه قطرات چربی مرکزی در ساعات 24، 48 و 72 پس از تزریق دارو، تفاوت معنی داری مشاهده نگردید (جدول 2).

از لحاظ توسعه بافت همبند، 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ در مقایسه با گروه‌های شاهد مربوطه افزایش معنی داری ($p < 0/01$) مشاهده شد. در مقایسه بین گروه‌هایی که دارو دریافت کرده بودند، هیچ‌گونه تغییر معنی داری مشاهده نشد (جدول 2 و نگاره های 1، 2 و 3).

مطالعه آماری میزان کروماتولیز و هسته‌های پیکنوز در گروه‌های مختلف نشان داد که 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو در مقایسه با گروه‌های شاهد مربوطه افزایش معنی دار ($p < 0/01$) در فاکتورهای فوق مشاهده گردید. در مقایسه بین گروه‌های تیمار در 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو اختلاف معنی داری مشاهده نگردید (جدول 2 و نگاره 4).

وسعت فضا‌های بین سلولی 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو افزایش معنی دار ($p < 0/01$) در مقایسه با گروه‌های کنترل مربوطه داشت. بر اساس آزمون فریدمن تفاوت بین فضای بین سلولی در گروه تیمار 24، 48 و 72 ساعت پس از تزریق دارو معنی دار ($p < 0/05$) بود، و بر اساس آزمون تعقیبی ویلکاکسون فضای بین سلولی 72 ساعت بعد از تزریق به طور معنی دار بیشتر از گروه 24 ساعت بدست آمد ($p < 0/05$) ولی تفاوت فضای بین سلولی بین 24 و 48 ساعت و 48 ساعت با 72 ساعت معنی دار نبود (جدول 2 و نگاره 5).

در بررسی و مطالعه جسم زرد از لحاظ وجود واکنش‌های درشت در گروه‌های مختلف تیمار در مقایسه با گروه‌های شاهد مربوطه، افزایش معنی دار ($p < 0/01$) مشاهده گردید ولی در مقایسه گروه‌های تیمار با همدیگر تفاوت معنی داری مشاهده نشد (جدول 2 و نگاره 6).

جدول 1- میانگین وزن تخمدان، اندازه جسم زرد و هورمون پروژسترون در گروه‌های مورد آزمایش (mean± S.E.M)

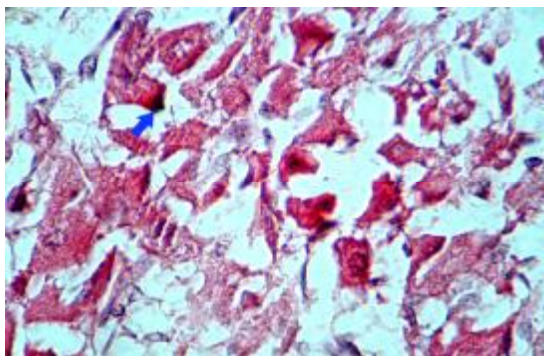
پارامتر گروه‌ها	میانگین وزن تخمدان‌ها (میلی‌گرم)	میانگین اندازه جسم زرد (میکرومتر)	میانگین هورمون پروژسترون (نانوگرم در میلی‌لیتر)
24 ساعت پس از تزریق دارو	52/40±3/ 21	1102/60±10/41 ^a	4/25±0/17 ^{a,c,d}
48 ساعت پس از تزریق دارو	52/59±2/ 25	1096/53±17/96 ^a	1/08±0/21 ^{a,b}
72 ساعت پس از تزریق دارو	51/17±3/39	1123/70±15/56 ^a	1/31±0/09 ^{a,b}
24 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	53/17±2/25	1649/30±21/ 7	24/36±1/17
48 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	51/18±3/51	1620/16±11/53	21/12±0/59
72 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	53/50±1/27	1616/18±14/52	25/71±0/86

a: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل مربوطه ($p<0/05$)
 b: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه 24 ساعت پس از تزریق دارو ($p<0/05$)
 c: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه 48 ساعت پس از تزریق دارو ($p<0/05$)
 d: تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه 72 ساعت پس از تزریق دارو ($p<0/05$)

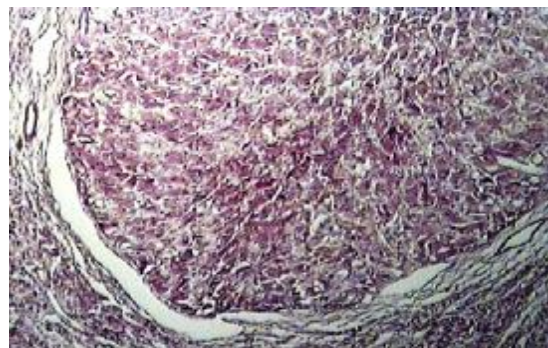
جدول 2- میانگین رتبه ای تغییرات هیستولوژیک جسم زرد پس از تزریق دارو در گروه‌های مورد آزمایش

پارامتر گروه‌ها	قطرات چربی محیطی	قطرات چربی مرکزی	هجوم بافت همبند	کروماتولیز	هسته پیکنوزه	فضاهای بین سلولی وسیع	واکوتل‌های درشت
24 ساعت پس از تزریق دارو	**10/79	**10/43	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00
48 ساعت پس از تزریق دارو	**10/71	**10/57	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00
72 ساعت پس از تزریق دارو	**10/79	**10/43	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00	**11/00
24 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	4/21	4/57	4/00	4/00	4/00	4/00	4/00
48 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	4/29	4/43	4/00	4/00	4/00	4/00	4/00
72 ساعت پس از تزریق سرم فیزیولوژی	4/21	4/57	4/00	4/00	4/00	4/00	4/00

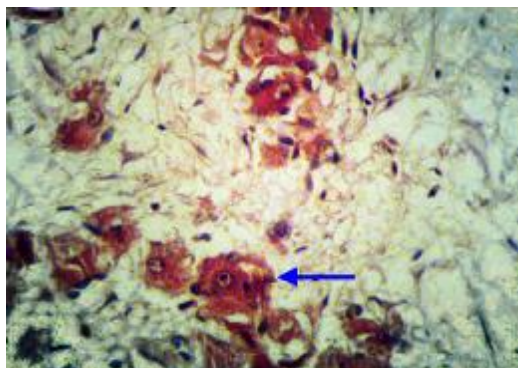
* $p<0/05$ ** $p<0/01$



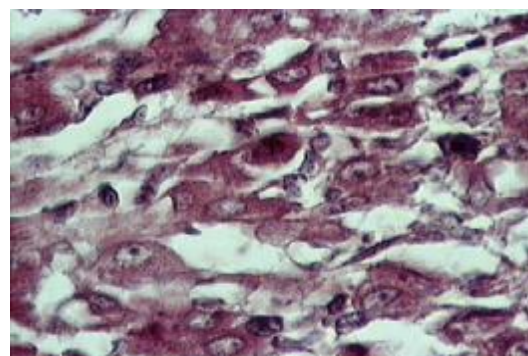
نگاره 4- نمای ریزبینی از سلول‌های لوتئال با هسته پیکنوزه (فلش)، 72 ساعت پس از تزریق دارو (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 400x).



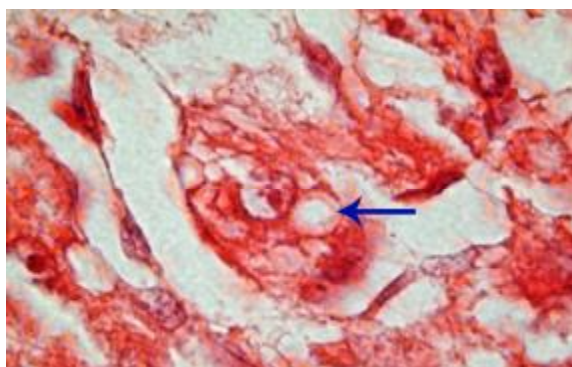
نگاره 1- نمای ریزبینی از جسم زرد در گروه شاهد. تعداد فراوانی سلول لوتئال مشاهده می‌شود و مقدار بافت همبند بسیار کمی بین سلول‌ها وجود دارد (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 100x).



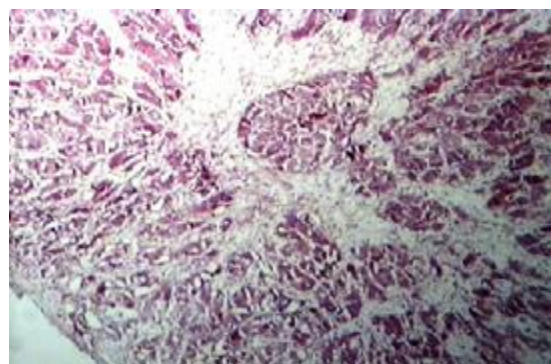
نگاره 5- نمای ریزبینی از جسم زرد 72 ساعت پس از تزریق دارو. تعداد زیادی سلول چربی مابین سلول‌های لوتئال (فلش) مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 400x).



نگاره 2- نمای ریزبینی از جسم زرد در گروه شاهد. تعداد فراوانی سلول لوتئال مشاهده می‌شود و تعداد کمی سلول چربی مابین این سلول‌ها دیده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 400x).



نگاره 6- نمای ریزبینی از جسم زرد 72 ساعت پس از تزریق دارو. در داخل سیتوپلاسم سلول‌های لوتئال واکوتل‌های درشت (فلش) مشاهده می‌شود (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 1000x).



نگاره 3- نمای ریزبینی از جسم زرد 48 ساعت پس از تزریق دارو. حجم بافت همبند در بخش‌های مختلف جسم زرد افزایش یافته است (رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشت‌نمایی 100x).

بحث و نتیجه گیری

در زمینه تأثیر $PGF_{2\alpha}$ بر تغییرات هورمون پروژسترون بررسی‌های فراوانی انجام گرفته است. در بررسی‌هایی که توسط محققین مختلف صورت گرفته است، معلوم گردیده که تولید پروژسترون تخمدانی به سرعت متعاقب تزریق $PGF_{2\alpha}$ کاهش می‌یابد (9، 19 و 21). همچنین در مطالعه صورت گرفته بر روی موش سوری، مشخص گردیده که تزریق $PGF_{2\alpha}$ هم سبب کوتاه شدن طول عمر جسم زرد و قطع آبستنی و هم باعث کاهش ترشح پروژسترون از جسم زرد می‌شود (20). در تحقیقات صورت گرفته روی هامسترهای آبستن مشخص گردیده است که اثر لوتئولیتیکی $PGF_{2\alpha}$ به دلیل کاهش سطح پلاسمایی و تخمدانی پروژسترون می‌باشد (15). Umo در بررسی که در سال 1975 بر روی اثر $PGF_{2\alpha}$ در عملکرد جسم زرد گوسفند انجام داد، تغییرات مشخصی از جمله کاهش غلظت پروژسترون پلاسمای محیطی را بیان کرد و مشخص کرد که لوتئولیز فونکسیون می‌مقدم بر لوتئولیز ساختمانی می‌باشد (25). در تحقیق حاضر نیز همان‌گونه که نتایج نشان داد کاهش معنی‌دار پروژسترون خون پس از تزریق $PGF_{2\alpha}$ مشاهده گردید. یکی از مکانیسم‌های احتمالی لوتئولیز فونکسیون می‌توسط $PGF_{2\alpha}$ تأثیر از طریق کاهش جریان خون جسم زرد می‌باشد. طبق شواهد موجود، معلوم شده است که جریان خون جسم زرد که بخش اعظم خون تخمدانی را نیز شامل می‌شود، در هنگام تحلیل رفتن جسم زرد کاهش پیدا می‌کند که این موضوع در گوسفند (13)، خرگوش (8) و موش صحرایی (10 و 21) مشاهده شده است. محققین دریافته‌اند که $PGF_{2\alpha}$ از طریق ایجاد قبض عروقی و کاهش جریان خون در وریدهای مسیر رحمی - تخمدانی، موجب لوتئولیز می‌شود (11). یکی دیگر از مکانیسم‌های اثر $PGF_{2\alpha}$ تضاد آن با گنادوتروپین‌ها در جسم زرد می‌باشد (4). از زمانی که مشخص گردید گنادوتروپین‌ها برای فعالیت بافت لوتئال ضروری می‌باشند،

این حدس پدید آمده است که شاید عمل لوتئولیز $PGF_{2\alpha}$ به علت تضاد با پرولاکتین و LH باشد. محققین نشان داده‌اند که تزریق $PGF_{2\alpha}$ باعث کاهش گیرنده‌های LH در طی 24 ساعت می‌گردد و بر این اساس حدس می‌زنند که این موضوع اساس مقاومت نسبت به LH در هنگام تحلیل رفتن بافت لوتئال می‌باشد. این اثر اغلب همراه با کاهش واضح پروژسترون سرم و کاهش فعالیت گیرنده‌های LH مشخص می‌شود (5). گیرنده‌های ویژه و اختصاصی برای $PGF_{2\alpha}$ در جسم زرد گوسفند (13)، اسب (24)، گاو (17) و موش صحرایی (22) گزارش شده است. Henderson و McNatty در سال 1975 گزارش نمودند که عمل سریع $PGF_{2\alpha}$ به دنبال عدم اتصال بخش تنظیم کننده گیرنده LH به آدنیلات سیکلاز می‌باشد. در اثر این عمل فعالیت کلاسترول استراز قطع شده و در نتیجه باعث کاهش کلاسترول آزاد می‌گردد، که ماده اصلی برای سنتز پروژسترون در میتوکندری سلولهای لوتئال می‌باشد (12). به نظر می‌رسد که آدنیلات سیکلاز مسیر مشترک و رایجی برای عمل تحریکی بسیاری از هورمون‌ها، برای تولید cAMP پیام‌بر، می‌باشد که احتمالاً $PGF_{2\alpha}$ نیز عمل لوتئولیتیکی خود را از طریق گیرنده‌های پرده پلاسمایی سلول‌های لوتئالی که اختصاصی $PGF_{2\alpha}$ هستند، انجام می‌دهد (1 و 12). چنین گیرنده‌هایی برای $PGF_{2\alpha}$ در انسان (6)، گوسفند (1) و گاو (17) نیز ذکر شده است. محققین دریافته‌اند که عمل سریع ضد گنادوتروپینی $PGF_{2\alpha}$ از طریق مهار سنتز cAMP وابسته به LH می‌باشد که از این طریق سبب کاهش ترشح پروژسترون می‌شود (23). در همین رابطه محققین نشان داده‌اند که $PGF_{2\alpha}$ تجمع cAMP را از طریق HCG تحریک شده در بافت لوتئال انسان کاهش می‌دهد (4). همچنین مشخص شده است که پرولاکتین مانع از اثر سریع $PGF_{2\alpha}$ روی جسم زرد می‌شود (18). در تحقیق حاضر مشخص گردید که $PGF_{2\alpha}$ قادر است در جسم زرد تخمدانی تأثیرات شدید لوتئولیتیکی داشته باشد. برای پی بردن

به اثرات لوتئولیتیکی $PGF_{2\alpha}$ فاکتورهای چندی مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفته که در جداول مربوطه ذکر گردیده است. در تمام گروه‌هایی که $PGF_{2\alpha}$ دریافت کرده‌اند از لحاظ مورفولوژی، جسم زرد سیری قهقرایی نسبت به گروه‌های کنترل داشته و به‌طور قابل ملاحظه‌ای در مسیر لوتئولیز واقع شده است و این واکنش در زمان‌های متفاوت نمونه‌برداری (24، 48 و 72 ساعت) بعد از تزریق $PGF_{2\alpha}$ مشهود می‌باشد. مورد قابل توجه در مطالعه میکروسکوپی جسم زرد در گروه‌هایی که هورمون دریافت داشته‌اند، کوچک‌تر بودن میانگین اندازه جسم زرد در گروه تزریق شده نسبت به گروه شاهد می‌باشد که این خود دلیلی بر وقوع آتروفی در اجسام زرد این گروه‌ها می‌باشد. در رابطه با مکانیسم‌های احتمالی لوتئولیز ساختمانی جسم زرد توسط $PGF_{2\alpha}$ گزارشات چندی تاکنون ارائه شده است. محققین اخیراً نشان داده‌اند که $PGF_{2\alpha}$ موجب افزایش آزادسازی آنزیم‌های نشان‌دار مثل بتاگلوکورونیداز و آسیل هیدرولاز از لیزوزوم‌ها می‌شود. تصور می‌کنند که افزایش این آنزیم‌ها به‌طور مستقیم باعث لوتئولیز از طریق نازک کردن دیواره سلولی می‌شوند (12). البته این ادعا قابل بحث است زیرا که میزان $PGF_{2\alpha}$ مورد نیاز برای ایجاد این آنزیم‌ها 1000 برابر بیشتر از غلظت طبیعی است که برای ایجاد لوتئولیز طبیعی مورد نیاز است. با وجود این، ممکن است آنزیم‌های مذکور نقش ثانویه‌ای در ایجاد لوتئولیز بازی کنند (12). چون غشاء پلاسمایی می‌تواند فعالیت لیزوزوم‌ها را تحت تأثیر قرار داده و کنترل کند، این امکان وجود دارد که میزان کمی از $PGF_{2\alpha}$ ترشح شده از رحم در طی مرحله اول لوتئولیز باعث ایجاد تغییرات عملکردی در غشاء پلاسمایی سلول‌های جسم زرد شود و تغییرات ثانویه این غشاء با رسیدن میزان زیادی از $PGF_{2\alpha}$ به لیزوزوم‌ها منجر به تغییرات ساختمانی در سلول‌های جسم زرد گردد (25). همچنین این امکان وجود دارد که کاهش جریان خون در جسم زرد که در بسیاری از گونه‌ها در روند تحلیل جسم زرد مشاهده می‌شود، در ایجاد

لوتئولیز ساختمانی نیز سهمی داشته باشد، با این توجیه که شروع تغییرات ساختمانی در جسم زرد گوسفند با تغییرات حاصل از ضایعات آنوکسی مشابه است (13). اغلب مطالعات انجام شده از جنبه لوتئولیز فونکسیونونی بوده و کمتر تحقیقاتی در مورد لوتئولیز ساختمانی گزارش شده است. در بررسی انجام شده توسط Bagwell و همکاران، تخمدان هامستر در طی روزهای 5-7 آبستنی چندی از فاکتورهای مورفولوژیکی لوتئولیز از جمله هسته‌های پیکنوزه، سلول‌های مختلف‌الشکل و شکستگی سلول‌های جسم زرد پس از تزریق $PGF_{2\alpha}$ مورد مشاهده قرار گرفته است (3) که یافته‌های فوق با نتایج تحقیق حاضر همخوانی دارد. در مطالعات میکروسکوپی و فوق ریزبینی که بر روی موش صحرایی آبستن انجام گرفته است، به وجود و تجمع قطرات چربی در جسم زرد موش صحرایی که 9 روزه آبستن بوده و تحت درمان با $PGF_{2\alpha}$ قرار گرفته، اشاره شده است که در مقایسه با گروه شاهد افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌داد. در ضمن فاصله بین سلولی در جسم زرد گروه درمان شده بیشتر از گروه کنترل بود که این دو عامل، بیان‌گر سیر قهقرایی جسم زرد آبستنی متعاقب تزریق $PGF_{2\alpha}$ بین روزهای 7-11 آبستنی می‌باشد (16)، که در بررسی حاضر نیز به آن اشاره شده است. Umo در سال 1975 مطالعاتی در مورد تأثیر $PGF_{2\alpha}$ روی جسم زرد گوسفند انجام داد. وی در گروه‌هایی که در روز دهم سیکل، $PGF_{2\alpha}$ دریافت داشتند، تغییراتی از جمله کاهش قابل ملاحظه در اندازه سلول‌ها را مشاهده نمود که خود موجب افزایش فضای بین سلولی وسیع‌تری در اجتماع سلولی گردیده بود (25). این نتایج مشابه نتایج بررسی حاضر در گروه‌های تیمار است. در مطالعات فوق ریزبینی، محققین مشخص نموده‌اند که در سلول‌های جسم زرد در حال لوتئولیز، توری آندوپلاسمیک صاف بیشتر به‌صورت وزیکوله و حفره دار دیده می‌شود و میتوکندری‌ها بیشتر حالت یکدست و کروی داشته و دانه‌های متراکم موجود در میتوکندری‌ها در بعضی موارد کمتر بوده و در بعضی دیگر

به ذکر است که نتایج مشابهی نیز در مورد وجود کروماتولیز در سلول‌های لوتئال حاصل گردید. نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که به دنبال تزریق $PGF_{2\alpha}$ فرآیند پیش رونده لوتولیز ساختمانی و فونکسیون در جسم زرد خرگوش آبستن کاذب، در ساعات مختلف پس از تزریق صورت می‌گیرد.

مشاهده نمی‌شوند. همچنین افزایش قابل ملاحظه‌ای در تجمع قطرات لیپیدی مشاهده می‌گردد. در این تحقیق همچنین به وجود کروماتولیز در سلول‌ها نیز اشاره شده است (25). در مطالعه حاضر نیز در گروه‌هایی که دارو دریافت کردند در سیتوپلاسم سلول‌های مذکور قطرات لیپیدی مشاهده شد. لازم

فهرست منابع

1. Agudo, L.S., Zahler, W.L. and Smith, M.F. (1984): Effect of prostaglandine F2 alpha on the adenylate cyclase and phosphodiesterase activity of ovine corpora lutea. *J. Animal. Sci.*, 54(4): 955-62.
2. Alan, M. and Taşal, I. (2002): Efficacy of prostaglandin F2 alpha and misoprostol in the induction of parturition in goats. *Vet. Rec.*, 150(25): 788-9.
3. Bagwell, J.N., Ziegler, J. and Ruby, J.R. (1976): The effects of prostaglandin F2 alpha on the fine structure of the corpus luteum of the pregnant hamster. *Cell and Tissue Research*, 174(4): 465-74.
4. Behrman, H.R. and Hichens, M. (1976): Rapid block of gonadotropin uptake by corpora lutea in vivo induced by prostaglandin F2 alpha. *Prostaglandins*, 12(1): 83-95.
5. Behrman, H.R., Hal, A.K., Perston, H.L. and Gore, S.D. (1982): Antagonistic interactions of adenosine and prostaglandin F2 alpha modulate acute responses of luteal cells to luteinizing hormone. *Endocrinology*, 110(1): 38-46.
6. Bennegard-Eden, B., Hahlin, M. and Kindahl, H. (1995): Interaction between oxytocin and prostaglandin F2 alpha in human corpus luteum. *Human Reproduction*, 10(9): 2320-4.
7. Boiti, C., Canali, C., Zerani, M. and Gobetti, A. (1998): Changes in refractoriness of rabbit corpora lutea to a prostaglandin F2 alpha analogue, alfaprostol, during pseudopregnancy. *Prostaglandins & other Lipid Mediators*, 56(4): 255-64.
8. Bruce, N.W. and Hillier, K. (1974): The effect of prostaglandin F2 alpha on ovarian blood flow and corpora lutea regression in the rabbit. *Nature*, 249(453): 176-7.
9. Dharmarajan, A.M., Sueoka, K., Miyazaki, T., Atlas, S.J., Ghodgaonkar, R.B., Dubin, N.H., Zirkin, B.R. and Wallach, E.E. (1989): Prostaglandins and progesterone secretion in the in vitro perfused pseudopregnant rabbit ovary. *Endocrinology*, 124(3): 1198-203.
10. Dorflinger, L.J., Luborsky, J.L., Gore, S.D. and Behrman, H.R. (1983): Inhibitory characteristics of prostaglandin F2 alpha in the rat luteal cell. *Prostaglandins*, 33(2): 1891-9.
11. Gelety, T.J. and Chaudhuri, G. (1992): Prostaglandins in the ovary and fallopian tube. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.*, 6(4): 707-29.
12. Henderson, K.M. and McNatty, K.P. (1975): A biochemical hypothesis to explain the mechanism of luteal regression. *Prostaglandins*, 9(5): 779-97.
13. Hoyer, P.B. (1998): Regulation of luteal regression: the ewe as a model. *J. Soc. Gynecol Investi*, 5(2): 49-57.
14. Kawai, A. (1982): In vitro production of prostaglandins by the uterine and ovarian tissues of pseudopregnant rabbits in luteolysis and mechanism of luteolysis induced by $PGF_{2\alpha}$. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 34(6): 667-76.
15. Luzzani, F., Colombo, G. and Galliani, G. (1982): Evidence for a role of progesterone in the control of uterine ornithine decarboxylase in the pregnant hamster. *Life Science*, 31(15): 1553-8.
16. Okamura, H., Yang, S.L. and Wright, K.H. (1972): The effect of prostaglandin F2 alpha on corpus luteum of the pregnant rat and ultrastructural study. *Fertility and Sterility*, 23(7): 476.

17. Répási, A., Beckers, J.F., Sulon, J., Karen, A., Reiczigel, J. and Szenci, O. (2005): Effect of the type and number of prostaglandin treatments on corpus luteum, the largest follicle and progesterone concentration in dairy cows. *Reprod Domest Anim.*, 40(5): 436-42.
18. Rotchild, I., Ueda K. and Ochiai K. (1985): A luteotrophic action of prolactin: suppression of intraluteal prostaglandin production or effect? *Endocrinology*, 116(2): 772-8.
19. Schlegel, W., Krüger, S., Daniels, D., Fischer, B., Schneider, H.P. and Beier, H.M. (1988): Studies on prostaglandin metabolism in corpora lutea of rabbits during pregnancy and pseudopregnancy. *Journal of Reproduction and Fertility*, 83(1): 365-70.
20. Sugimoto, S., Segi, E., Tsuboi, K., Ichikawa, H. and Narumiva, S. (1998): Female reproduction in mice lacking the prostaglandin F receptor. Roles of prostaglandin and oxytocin receptors in parturition. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 449: 317-21.
21. Tajima, K., Fukuda, S. and Kotsuji, F. (2006): Regulation of progesterone production in the corpus luteum. *Nippon Rinsho*, 64(9): 426-9.
22. Telleria, C.M., Stocco, C.O., Stati, A.O. and Deis, R.P. (1999): Progesterone receptor is not required for progesterone action in the rat corpus luteum of pregnancy. *Steroids*, 64(11): 760-6.
23. Thomas, C.M., Vandenberg, R.J., Deconing, H.J. and Leguin, R.M. (1978): Radioimmunoassays for prostaglandins. I. Technical validation of prostaglandin F2 alpha measurements in human plasma using sephadex G-25 gelfiltration. *Prostaglandins*, 15(5): 839-47.
24. Troedsson, M.H., Ababneh, M. and Ohlqren, A.F. (2003): Effect of periovulatory prostaglandin F2 alpha on pregnancy rates and luteal function in the mare. *Teriogenology*, 55(9): 1891-9.
25. Umo, I. (1975): Effect of prostaglandin f2 alpha on the ultrastructural and functional of sheep corpora lutea. *Journal of Reproduction and Fertility*, 43(2): 287-92.