

تغییرات هیستومورفومتری تخمدان در سندرم تخمدان پلی کیستیک در موش صحرایی پس از تجویز روغن گل مغربی (*Evening primrose oil*)

معصومه رضایی^۱، فرناز زندوکیلی^۱، شمس زارع^۱، عرفان دانشی^۲، کاوه رحیمی^۳

^۱گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، ^۲گروه آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران، ^۳مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۹/۱۰/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۲/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) یک عدم تعادل هورمونی بسیار شایع و پیچیده است که تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از زنان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. لذا هدف از این مطالعه تعیین و تغییرات هیستومورفومتری تخمدان در سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده در موش صحرایی به وسیله لتروزول پس از تجویز روغن گل مغربی (*Evening primrose oil*) بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، ۳۲ سر موش صحرایی سالم با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم وارد مطالعه شدند، موش‌ها به صورت تصادفی در ۴ گروه مساوی تقسیم‌بندی گردیدند؛ گروه اول: به مدت بیست و هشت روز EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی تجویز شد، گروه دوم: PCOS با تجویز خوراکی لتروزول با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت بیست و هشت روز القا شد، گروه سوم: PCOS القا شد و به مدت بیست و هشت روز، EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی تجویز شد و گروه چهارم PCOS القا گردید و به مدت بیست و هشت روز EPO با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی تجویز شد. سرانجام، پس از فیکس کردن بافت‌های تخمدان، برش‌های بافت شناسی به صورت سریالی تهیه شد و وضعیت فولیکولوژنیز بر اساس شمارش انواع مختلف فولیکول‌ها انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: داده‌های هیستومورفومتری نشان داد که EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم باعث افزایش جسم زرد در گروه PCOS تحت درمان با EPO در مقایسه با گروه شاهد می‌شود ($p < 0/05$). همچنین EPO در هر دو دوز باعث کاهش فولیکول‌های کیستیک در مقایسه با گروه شاهد شد ($p < 0/05$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج به دست آمده مطالعه هیستومورفومتری بافت تخمدان، می‌توان پیشنهاد کرد که EPO می‌تواند دارای اثرات سودمندی در سندرم تخمدان پلی کیستیک از طرق بهبود در وضعیت بلوغ فولیکول‌ها، باشد.

واژه‌های کلیدی: گل مغربی، تخمدان پلی کیستیک، لتروزول، فولیکولوژن، موش صحرایی

***نویسنده مسئول:** کاوه رحیمی، سنندج، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، مرکز تحقیقات علوم سلولی و مولکولی

Email: kaveh_rahimi66a@yahoo.com

مقدمه

PCOS یک عدم تعادل هورمونی بسیار شایع و پیچیده است که تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از زنان در سن باروری را تحت تأثیر قرار می‌دهد. سازمان بهداشت جهانی سه ویژگی اصلی را برای تشخیص PCOS از جمله هایپر آندروژنیسم، اختلال عملکرد تخمدان و علایم بالینی شناسایی عنوان کرده است (۱). دلایل بروز PCOS شامل اختلال در عملکردهای محور هیپوتالاموس-هیپوفیز، اختلالات تخمدان و هم‌چنین سیگنالینگ انسولین است (۲ و ۳). تغییرات فولیکولوژنز در تخمدان‌های کیستیک با افزایش تعداد فولیکول‌های اولیه در حال رشد و فولیکول‌های پیش آنترال و کاهش تعداد فولیکول‌های آنترال و جسم زرد همراه است. در نتیجه تکثیر غیر طبیعی سلول‌های گرانولوزا و رشد غیر یکسان تخمک‌ها باعث عدم تخمک‌گذاری در تخمدان‌های کیستیک می‌شود (۴).

امروزه به دلیل عوارض داروهای شیمیایی، استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها مورد توجه قرار گرفته است. گل مغربی با نام علمی ایونینگ پریمورسه *Evening-primrose* از خانواده *Onagraceae* می‌باشد. از آنجا که روغن حاصل از گلبرگ‌های گل مغربی منبع غنی از اسیدهای چرب ضروری است، در کشورهای توسعه یافته EPO به طور گسترده‌ای به عنوان یک مکمل درمانی در بیماری‌های زنان از جمله؛ درد پستان (ماستالژی)، سندرم پیش قاعدگی و مشکلات زایمان استفاده می‌شود (۵). هم‌چنین

پژوهش‌ها نشان داده است که EPO می‌تواند گرگرفتگی در زنان یائسه را کاهش دهد (۶). به علاوه، با واسطه جلوگیری از اتساع اندوتلیوم، EPO می‌تواند در کاهش عوارض عروقی بیماری دیابت مؤثر باشد (۷). گزارش شده است که با تجویز EPO، سطح گلوکز خون و پروفایل لیپیدی در زنان مبتلا به دیابت بارداری بهبود یافته است (۸). مشاهده شده است که اسید گاما لینولئیک موجود در EPO دارای اثرات ضد التهابی است (۹). چند مطالعه در رابطه با اثرات روغن گل مغربی بر کیست تخمدان انجام شده است، در یک مطالعه پیشنهاد شده است که EPO به صورت تجویز هم زمان با ویتامین D در بیماران مبتلا به کمبود ویتامین D با کیست تخمدانی قادر است سطح تری‌گلیسیرید، کلسترول، LDL، MDA و GSH را بهبود بخشد (۱۰). در مطالعه قبلی ما مشاهده شد که تجویز خوراکی روغن گل مغربی به مدت سه هفته دارای اثرات مفیدی بر پروفایل هورمون‌های جنسی و مقاومت انسولینی در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد (۱۱). با این حال لازم است پژوهش‌های بیشتری از جنبه‌های گوناگون بر روی اثرات روغن گل مغربی بر PCOS انجام شود. هدف از این مطالعه تعیین و تغییرات هیستومورفومتری تخمدان در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده در موش صحرایی به وسیله لتروزول پس از تجویز روغن گل مغربی (*evening primrose oil*) بود.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، ۳۲ سر موش صحرایی سالم با محدوده وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم وارد مطالعه شدند، موش‌ها به صورت تصادفی در ۴ گروه مساوی تقسیم‌بندی گردیدند؛ گروه اول: دارو نما با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت بیست و هشت روز تجویز شد و سپس به مدت بیست و هشت روز، EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم گاوژ شد، گروه دوم: PCOS با تجویز خوراکی لتروزول (با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت بیست و هشت روز) القا شد، گروه سوم: PCOS القا گردید و به مدت بیست و هشت روز، EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تزریق داخل صفاقی تجویز شد. گروه چهارم PCOS القا شد و به مدت بیست و هشت روز، EPO با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم در کیلوگرم تزریق داخل صفاقی تجویز گردید.

کلیه مراحل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی و همچنین کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه صورت گرفت.

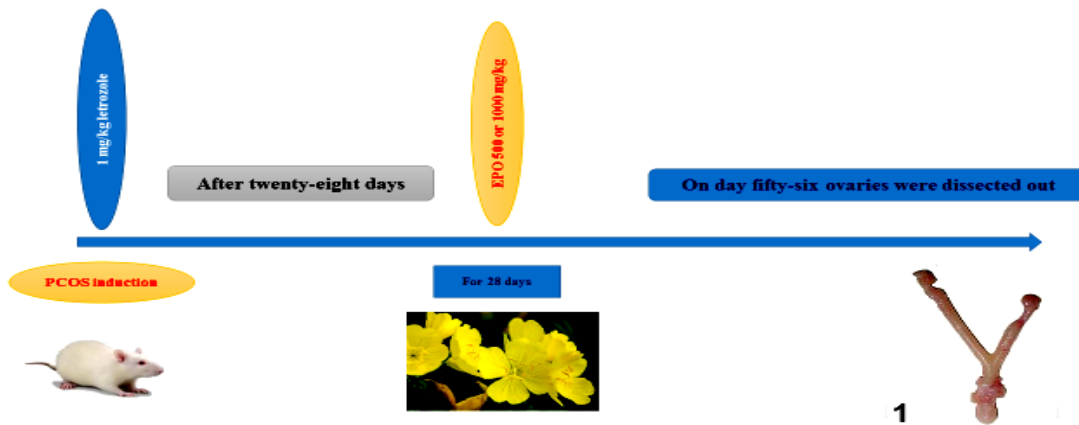
از نظر نظم چرخه‌های جنسی، حیوانات قبل و بعد از القای PCOS مورد ارزیابی قرار گرفتند. چهار روز طول می‌کشد تا چرخه فعلی (شامل مراحل پروستروس، استروس، متاستروس و دیستروس) در

موش صحرایی انجام شود. هر یک از مراحل چرخه فعلی (مدت زمانی در طول چرخه جنسی است که در آن پستانداری ماده آماده پذیرش برای حیوان نر و باروری است) بر اساس نوع سلول‌های مشاهده شده در اسمیر واژن مشخص می‌شود (۱۲). معیارهای ورود بدین ترتیب بود که حیوانات با چرخه منظم قاعدگی وارد مطالعه شدند و بی‌نظم شدن نظم قاعدگی پس از تجویز لتروزول به عنوان تأیید کیست تخمدان لحاظ گردید. معیار خروج از مطالعه مرگ حیوان و نیز عدم القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بود. PCOS با تجویز خوراکی داروی لتروزول با دوز ۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به مدت بیست و هشت روز القا شد.

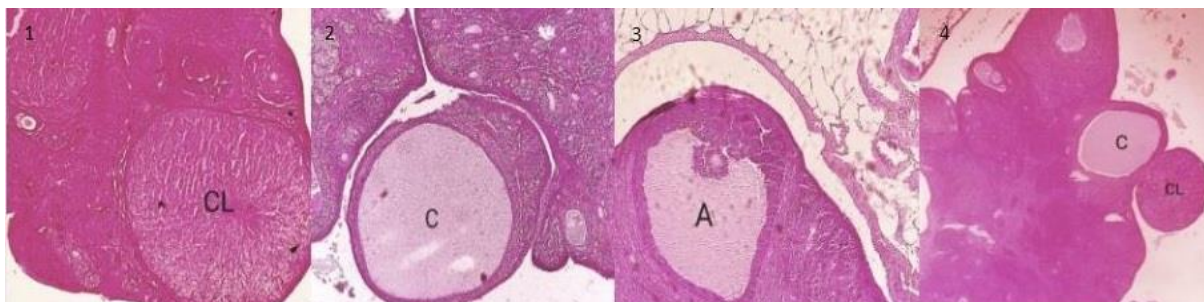
برای مطالعه هیستومورفومتريک پنجاه و شش روز بعد از القای مدل PCOS تخمدان هر یک از موش‌های صحرایی با جراحی از بدن خارج شد و در فرمالین ۵ درصد قرار گرفتند (شکل ۱). بافت‌ها در قالب‌های پارافینی قالب‌گیری شدند. تخمدان‌ها به صورت سری با ضخامت ۱۰ میکرومتر برش داده شدند. بخش‌های انتخاب شده با غلظت‌های خاصی از اتانول و زایلن هیدراته شدند. سرانجام، برای رنگ‌آمیزی برش‌های تهیه شده، از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین استفاده شد (شکل ۲). برش‌های تخمدان با استفاده از میکروسکوپ نوری (Olympus, CX, ژاپن) به منظور تشخیص انواع

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و توکی تجزیه و تحلیل شدند.

فولیکول‌ها و شمارش جسم زرد و فولیکول‌های اولیه، پیش از آنترال، آنترال و کیستیک بررسی گردید (۱۴ و ۱۳).



شکل ۱: تصویر شماتیک مراحل مختلف روش کار از زمان شروع القای سندرم تخمدان پلی‌کیستیک تا نمونه‌برداری بافت تخمدان



شکل ۲: مقطع بافتی از تخمدان. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین؛ گروه اول: EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم، گروه دوم (PCOS)، گروه سوم (PCOS): EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم و گروه چهارم PCOS القا شد و، EPO با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم و بزرگنمایی ۱۰ X و ۴۰ X

یافته‌ها

نتایج مربوط به اثر روغن گیاه گل مغربی بر وضعیت فولیکولوژنزیز در بافت تخمدان موش‌های صحرایی در جدول ۱ نشان داده شده است. تعداد فولیکول‌های اولیه در گروه دوم به طور معنی‌داری نسبت به گروه‌های دیگر بیشتر بود ($p < 0/05$). از نظر تعداد فولیکول‌های پری آنترال و قبل از تخمک‌گذاری تفاوت معنی‌داری در بین گروه‌ها دیده نشد. تعداد فولیکول‌های آنترال در گروه‌های درمان با EPO نسبت به گروه دوم بیشتر بود، اما این تفاوت از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. همچنین تعداد جسم زرد در گروه سوم به طور معنی‌داری بیشتر از گروه دوم بود ($p < 0/05$). از نظر تعداد فولیکول‌های آترتیک در گروه‌های مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد، همچنین تعداد فولیکول‌های کیستیک در گروه‌های سوم و چهارم در مقایسه با گروه دوم کمتر بود ($p < 0/05$) (جدول ۱).

بحث

سندرم تخمدان پلی کیستیک پیچیده‌ترین اختلالات اندوکراین می باشد که می تواند منجر به ناباروری شود (۱). لذا هدف از این مطالعه تعیین و تغییرات هیستومورفومتری تخمدان در سندرم تخمدان پلی کیستیک القا شده در موش صحرایی به وسیله لتروزول پس از تجویز روغن گل مغربی (*Evening primrose oil*) بود.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که در گروه‌های PCOS القا شده به وسیله لتروزول و تحت درمان با EPO، تعداد فولیکول‌های کیستیک کاهش می‌یابد و هم چنین تعداد جسم زرد در مقایسه با گروه شاهد افزایش پیدا می‌کند. قابل ذکر است تجویز EPO در موش‌های سالم موجب هیچ تغییری در وضعیت فولیکولوژنزیز در بافت تخمدان نشد.

جدول ۱: تعداد فولیکول‌های مختلف در گروه‌های مورد مطالعه. گروه اول: EPO با دوز ۵۰۰ میلی گرم، گروه دوم (PCOS)، گروه سوم (PCOS): EPO با دوز ۵۰۰ میلی گرم، گروه چهارم PCOS القا شد و، EPO با دوز ۱۰۰۰ میلی گرم، حروف نامتشابه سطح معنی داری بین گروه‌ها را نشان می‌دهد.

فولیکول‌های کیستیک	فولیکول آترتیک	فولیکول آنترال	جسم زرد	فولیکول پیش تخمک گذاری	فولیکول پری آنترال	فولیکول اولیه	
۰/۰±۰/۰ ^a	۸/۰±۱/۸۱ ^{ab}	۱۶/۶±۲/۹۲ ^c	۱۴/۶۰±۳/۶۱ ^b	۱۲/۴۰±۲/۸۹ ^a	۲۱/۸±۴/۵۴ ^a	۲۵/۰۰±۳/۱۹ ^a	گروه اول
۰/۰±۰/۰ ^a	۴/۲±۰/۶۲ ^{ab}	۱۱/۷±۱/۴۳ ^{bc}	۱۵/۰±۲/۹۴ ^b	۱۲/۰±۲/۰۴ ^a	۱۷/۰±۰/۵۷ ^a	۲۲/۷±۱/۳۱ ^a	گروه دوم
۱۶/۰±۰/۷۰ ^c	۹/۶±۱/۹۱ ^b	۳/۶±۱/۶۹ ^a	۴/۰±۰/۸۳ ^a	۱۱/۴±۱/۶۶ ^a	۲۵/۶±۲/۸۲ ^a	۴۱/۶±۱/۱۸ ^b	گروه سوم
۴/۸±۱/۳۵ ^b	۲/۶±۰/۴۰ ^a	۷/۶±۰/۶۷ ^{ab}	۱۵/۸±۰/۹۶ ^b	۸/۸±۱/۰۶ ^a	۲۵/۴±۲/۲۰ ^a	۲۸/۲±۲/۱۰ ^a	گروه چهارم

با القای کیست تخمدان به وسیله لتروزول تعداد فولیکول‌های پیش تخمک‌گذاری و جسم زرد در موش‌های صحرایی کمتر از موش‌های سالم بود که ممکن است به دلیل عدم یا کاهش میزان تخمک‌گذاری باشد (۱۵). این نتایج می‌تواند به دلیل افزایش غلظت استرادیول در سرم‌ها باشد که با یک محیط هورمونی نامناسب برای رشد فولیکول‌ها در مراحل اولیه فولیکولوژنز اتفاق می‌افتد (۱۶). به نظر می‌رسد اختلال رشد فولیکول در PCOS در نتیجه افزایش LH، ترشح کم FSH و افزایش سطح آندروژن باشد (۱۷). همچنین، پژوهش‌های قبلی نشان داده است در تخمدان‌های کیستیک تعداد فولیکول‌های آترتیک افزایش و همچنین تعداد جسم زرد کاهش پیدا می‌کند (۱۸).

مطالعه قبلی ما بر روی اثرات روغن گل مغربی در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده به وسیله استرادیول والرات نشان داد که، تجویز خوراکی روغن گل مغربی با تغییر غلظت هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌تواند موجب کاهش عوارض ناشی از این تغییرات هورمونی گردد. هم‌چنین روغن گل مغربی موجب کاهش انسولین و گلوکز سرم و افزایش حساسیت به انسولین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک گردید (۱۱). در مطالعه هیستومورفومتریک فعلی، درمان با EPO با دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم موجب کاهش فولیکول‌های اولیه در گروه‌های PCOS در مقایسه با گروه کنترل شد. قابل توجه است که هورمون‌های گنادوتروپین برای سازوکارهای تنظیم وضعیت و رشد فولیکول اساسی

هستند. گیرنده‌های FSH را می‌توان در مرحله اولیه رشد فولیکول در سلول‌های گرانولوزا تشخیص داد. علاوه بر این، نشان داده شده است که FSH می‌تواند بلوغ فولیکول را در این سطح افزایش دهد. بنابراین کاهش FSH می‌تواند در افزایش تعداد فولیکول‌های اولیه در تخمدان‌های کیستیک و جلوگیری از ادامه روند فولیکولوژنز نقش داشته باشد (۲۲-۱۹). بنابراین، EPO ممکن است به دلیل تغییراتی که در سطح گنادوتروپین در PCOS ایجاد می‌کند، در فولیکولوژنز نقش داشته باشد (۲۳). نتایج حاضر نشان داد که در گروه‌های PCOS تحت درمان با EPO با دوز ۵۰۰ میلی‌گرم تعداد جسم زرد بیشتری نسبت به گروه کنترل وجود دارد. هایپرینسولینمی و مقاومت در برابر انسولین مسئول کم بودن سطح پروژسترون در فاز لوتئال در PCOS هستند. این سطح کم پروژسترون با کاهش جسم زرد مرتبط است (۲۴). هم‌چنین نتایج مطالعه فعلی نشان داد که در گروه PCOS تعداد فولیکول‌های کیستیک بیشتر از گروه PCOS تحت درمان با EPO با دوزهای ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم وجود دارد. پژوهش‌های قبلی نشان داده است که تجویز DHEA منجر به ایجاد فولیکول‌های بزرگتر و هم‌چنین افزایش آپوپتوز در بافت تخمدان می‌شود. این امر به نوبه خود فولیکول‌های متمایز آترتیک و کیستیک را در تخمدان تولید می‌کند (۲۵). بنابراین، EPO احتمالاً با کاهش DHEA توانسته است تعداد فولیکول‌های کیستیک را کاهش داده باشد.

امروزه، گیاهان دارویی به طور گسترده‌ای برای کنترل بیماری‌ها یا به عنوان درمان‌های جایگزین مورد استفاده قرار می‌گیرند. در کشور ما نیز با توجه به پیشینه تاریخی تمایل زیادی بین افراد جامعه برای استفاده از گیاهان دارویی وجود دارد. با این حال لازم است پژوهش‌های علمی مختلفی در زمینه بررسی اثرات مفید یا مضر گیاهان دارویی صورت گیرد. بررسی‌های هیستومورفومتریک مشابه نشان داده است که در موش‌های صحرایی ناشی مبتلا به کیست تخمدان، عصاره هیدروالکلی بذر کتان باعث افزایش فولیکول‌های آنترال و جسم زرد می‌شود. علاوه بر این فولیکول‌های کیستیک را کاهش می‌دهد، اما فولیکول‌های اولیه را تغییر نمی‌دهد (۲۶). پژوهش‌ها نشان داده‌اند برخی گیاهان فیتواستروژنیم نظیر عصاره چای سبز را می‌توان به عنوان یک داروی بالقوه مؤثر برای درمان PCOS و مقاومت در برابر انسولین در نظر گرفت (۲۷). تجویز عصاره *Glycyrrhizae radix* با موفقیت علایم مرتبط با PCOS مانند کاهش در کیست‌های فولیکولی، ضخیم شدن لایه تکا، کاهش فولیکول‌های آنترال و نازک شدن لایه گرانولوزای فولیکول‌های آنترال را از بین برد (۲۸). عصاره دانه شنبلیله به همراه متفورمین توانست نتایج سونوگرافی و وضعیت چرخه قاعدگی را در بیماران مبتلا به کیست تخمدانی بهبود بخشد (۲۹). همچنین

گزارش شده است که عصاره میوه عناب (*Zizyphus jujube L.*) می‌تواند موجب کاهش فولیکول‌های کیستیک در موش‌های صحرایی مبتلا به PCOS شود (۳۰).

پیشنهاد می‌شود به منظور افزایش اطلاعات در زمینه اثرات EPO بر سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، پژوهش‌های کامل‌تری در سطح سلولی و هم‌چنین کارآزمایی‌های بالینی در این زمینه صورت گیرد.

نتیجه‌گیری

نتایج نشان داد که در گروه‌های PCOS تحت درمان با EPO، تعداد فولیکول‌های کیستیک کاهش می‌یابد و هم‌چنین تعداد جسم زرد در مقایسه با گروه PCOS افزایش می‌یابد. با توجه به این که اثرات مفید روغن گل مغربی بر روی پروفایل هورمون‌های جنسی (۱۱) و هم‌چنین وضعیت فولیکولوژنیز در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در فاز حیوانی نشان داده شده است.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد اخلاق IR.MUK.REC.1397/375 دانشگاه علوم پزشکی کردستان می‌باشد، که با حمایت مالی و معنوی این دانشگاه انجام شد.

REFERENCES

1. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. Polycystic ovaries--a common finding in normal women. *Lancet*(London, England) 1988;1(8590): 870-2.
2. Alamarai S, Adams JM, Murphy MK, Post MD, Hayden DL, Hall JE, et al. Criteria for polycystic ovarian morphology in polycystic ovary syndrome as a function of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4961-70.
3. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2005; 352(12): 1223-36.
4. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction Update* 2008; 14(4): 367-78.
5. Bayles B, Usatine R. Evening primrose oil. *American Family Physician* 2009; 80(12): 1405-8.
6. Farzaneh F, Fatehi S, Sohrabi MR, Alizadeh K. The effect of oral evening primrose oil on menopausal hot flashes: a randomized clinical trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2013; 288(5): 1075-9.
7. Jack AM, Keegan A, Cotter MA, Cameron NE. Effects of diabetes and evening primrose oil treatment on responses of aorta, corpus cavernosum and mesenteric vasculature in rats. *Life Sciences* 2002; 71(16): 1863-77.
8. Jamilian M, Karamali M, Taghizadeh M, Sharifi N, Jafari Z, Memarzadeh MR, et al. Vitamin D and evening primrose oil administration improve glycemia and lipid profiles in women with gestational diabetes. *Lipids* 2016; 51(3): 349-56.
9. Pariza MW, Park Y, Cook ME. Mechanisms of action of conjugated linoleic acid: evidence and speculation. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine* 2000; 223(1): 8-13.
10. Nasri K, Akrami S, Rahimi M, Taghizadeh M, Behfar M, Mazandarani M, et al. The effects of vitamin D and evening primrose oil co-supplementation on lipid profiles and biomarkers of oxidative stress in vitamin D-deficient women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Endocrine Research* 2017; 43: 1-10.
11. Zand Vakili F, Zare S, Rahimi K, Riahi M. The effect of evening primrose oil on changes in polycystic ovary syndrome induced by estradiol valerate in Rat. *Armaghane Danesh* 2018; 22(6): 714-24.
12. Marcondes FK, Bianchi FJ, Tanno AP. Determination of the estrous cycle phases of rats: some helpful considerations. *Brazilian Journal of Biology=Revista Brasileira De Biologia* 2002; 62(4a): 609-14.
13. Azarnia M, Kouchesfehiani H, Rajabi M, Tahamtani Y, Tamadon A. Histological examination of endosulfan effects on follicular development of BALB/C mice. *Bulgarian Journal of Veterinary Medicine* ; 2008; 12(1): 33-41.
14. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews* 2002; 23(5): 599-622.
15. Radavelli-Bagatini S, Blair AR, Proietto J, Spritzer PM, Andrikopoulos S. The new zealand obese mouse model of obesity insulin resistance and poor breeding performance: evaluation of ovarian structure and function. *The Journal of Endocrinology* 2011; 209(3): 307-15.
16. Stener-Victorin E, Ploj K, Larsson BM, Holmang A. Rats with steroid-induced polycystic ovaries develop hypertension and increased sympathetic nervous system activity. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 44.
17. Johansson J, Stener-Victorin E. Polycystic ovary syndrome: effect and mechanisms of acupuncture for ovulation induction. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: eCAM* 2013; 2013: 762615.
18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertility and Sterility* 2009; 91(2): 456-88.
19. Gougeon A. Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocrine Reviews* 1996; 17(2): 121-55.
20. Elvin JA, Yan C, Matzuk MM. Oocyte-expressed TGF-beta superfamily members in female fertility. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2000; 159(1-2): 1-5.
21. Skinner MK. Regulation of primordial follicle assembly and development. *Human Reproduction Update* 2005; 11(5): 461-71.
22. Drummond AE, Findlay JK. The role of estrogen in folliculogenesis. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1999; 151(1-2): 57-64.
23. Venegas B, De León Gordillo LY, Rosas G, Espinoza JA, Morán C, Domínguez R, et al. In rats with estradiol valerate-induced polycystic ovary syndrome, the acute blockade of ovarian β -adrenoreceptors improve ovulation. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2019; 17(1): 95.
24. Lunn SF, Fraser HM, Mason HD. Structure of the corpus luteum in the ovulatory polycystic ovary. *Human Reproduction* 2002; 17(1): 11-7.
25. Kim HH, Shaipanich M, Hasselblatt K, Yeh J. Induction of apoptosis and ovarian cyst formation in the mouse ovary by dehydroepiandrosterone(DHEA). *Journal of Medicine* 2003; 34(1-6): 101-12.
26. Jelodar G, Masoomi S, Rahmanifar F. Hydroalcoholic extract of flaxseed improves polycystic ovary syndrome in a rat model. *Iran J Basic Med Sci* 2018; 21(6): 645-50.
27. Nabiuni M, Ghafurniyan H, Azarnia M, Karimzadeh L. The effect of green tea extract on reproductive improvement in estradiol valerate-induced polycystic ovary polycystic ovarian syndrome in Rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2015; 14(4): 1215-23.
28. Yang H, Kim HJ, Pyun B-J, Lee HW. Licorice ethanol extract improves symptoms of polycytic ovary syndrome in Letrozole-induced female rats. *Integr Med Res* 2018; 7(3): 264-70.
29. Hassanzadeh Bashtian M, Emami SA, Mousavifar N, Esmaily HA, Mahmoudi M, Mohammadpoor AH. Evaluation of fenugreek(*trigonella foenum-graceum* L.), effects seeds extract on insulin resistance in women with polycystic ovarian syndrome. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 2013; 12(2): 475-81.
30. Mirazi N, Shamekhi Rajabpoor S, Izadi Z. Effect of hydroalcoholic extract of jujube fruit (*zizyphus jujube* L.) in rats with polycystic ovary syndrome. *Armaghane Danesh* 2019; 24(5):746-62.

Histomorphometric Changes of Ovary in Polycystic Ovary Syndrome in Rats after Administration of *Evening primrose* Oil

Rezaei M¹, Zandokili F¹, Zare SH¹, Daneshi E^{2,3}, Rahimi K^{3*}

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, ²Departments of Anatomy, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran, ³Cell and Molecular Sciences Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

Received: 25 Des 2020 Accepted: 08 May 2021

Abstract:

Background & aim: Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a very prevalent and complex hormonal imbalance that affects almost 5 to 10% of women. Therefore, the aim of this study was to determine and histomorphometric changes of ovary in polycystic ovary syndrome induced in rats by letrozole after administration of *Evening primrose* oil.

Methods: In this experimental study conducted in 2019, 32 healthy rats with a mean weight of 200 to 250 g were included in the study. The mice were randomly divided into 4 equal groups; Group 1: EPO at dose of 500 mg/kg was injected intraperitoneally for twenty-eight days. Group 2: PCOS was administered orally at letrozole at dose of 1 mg/kg body weight for 28 days. The third group: PCOS was induced and for twenty-eight days, EPO at dose of 500 mg/kg was administered by intraperitoneal injection and the fourth group was induced by PCOS and EPO at a dose of 1000 mg/kg for twenty-eight days. It was administered by intraperitoneal injection. Finally, after fixing the ovarian tissues, histological sections were prepared serially and folliculogenesis was performed based on counting different types of follicles. Data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey tests.

Results: Histomorphometric data showed that EPO at dose of 500 mg/kg increased corpus luteum in the PCOS group treated with EPO compared with the control group ($p < 0.05$). EPO also reduced cystic follicles in both doses compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: According to the results of histomorphometric study of ovarian tissue, it can be suggested that EPO can have beneficial effects on polycystic ovary syndrome by improving the maturation of follicles.

Keywords: *Evening primrose*, Polycystic ovary, Letrozole, Folliculogenesis, Rat

Corresponding author: Rahimi K, Cell and Molecular Sciences Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran
Email: kaveh_rahimi66a@yahoo.com

Please cite this article as follows:

Rezaei M, Zandokili F, Zare SH, Daneshi E, Rahimi K. Histomorphometric Changes of Ovary in Polycystic Ovary Syndrome in Rats after Administration of *Evening primrose* Oil. *Armaghane-danesh* 2021; 26(2): 139-147.