

القای تخدمان پلی کیستیک توسط دهیدرو اپی آندروستنديون در موش های سوری

مجید احمدی^۱، محمد جعفر رضایی^{*}، فردین فتحی^۱

۱) گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۵/۳/۱۲

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۱۷

چکیده

مقدمه: سندروم تخدمان پلی کیستیک به عنوان یک اختلال آندو کربینی شایع ترین علت نا باروری زوجین محسوب می شود، شناخت بهتر پاتوزنر این سندروم نیازمند مدل های حیوانی است. این مطالعه با هدف القای تخدمان پلی کیستیک توسط دهیدرو اپی آندروستنديون در موش سوری انجام شده است.

مواد و روش ها: برای القاء فوتیپ سندروم تخدمان پلی کیستیک تعداد ۲۶ سر موش های نا بالغ (حدوداً ۲۱-۲۲ روزه) در دو گروه ۱۲ تایی کنترل و آزمایش مورد مطالعه قرار گرفتند. در گروه آزمایش به مدت ۲۱ روز با تزریق روزانه دهیدرو اپی آندروستنديون به صورت داخل صفاقی تیمار شدند. به گروه کنترل حلال دهیدرو اپی آندروستنديون تزریق شد. به منظور بررسی تعییرات بافت تخدمان، از روش های هیستو مورفومتری استفاده گردید.

یافته های پژوهش: استفاده از دهیدرو اپی آندروستنديون در جهت ایجاد مدل سندروم تخدمان پلی کیستیک سبب کاهش معنی دار تعداد فولیکول های آنترال و جسم زرد و افزایش تعداد فولیکول های پرمیاری و پره آنترال و کیستی در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P<0.05$). موش های تیمار شده با دهیدرو اپی آندروستنديون، افزایش معنی داری در اندازه فولیکولی ($P<0.001$)، در ضخامت تکا ($P<0.001$) و کاهش معنی داری در ضخامت لایه گرانولوزا ($P<0.001$) در مقایسه با گروه کنترل نشان دادند.

بحث و نتیجه گیری: بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه، می توان نتیجه گیری کرد که دهیدرو اپی آندروستنديون می تواند تخدمان پلی کیستیک را در موش سوری القاء نماید.

واژه های کلیدی: تخدمان پلی کیستیک، دهیدرو اپی آندروستنديون، موش سوری

* نویسنده مسئول: گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرستان، سنندج، ایران

Email:rezaiemjafar@gmail.com

مقدمه

سندرم تخدمان پلی کیستیک (Poly Cystic Ovarian Syndrom: PCOD) شایع ترین علت نا باروری است (۲۰٪ علل نا باروری زوجین) و ۸-۶٪ زنان در سنین باروری مبتلا به این اختلال اندو کرینی اند که اولین بار توسط Stein و Leventhal در سال ۱۹۳۵ شناخته شد (۱). اگر چه واژه بیماری (PCOD: Poly Cystic Ovarian Disease) برای این اختلال به کار می‌رود اما واژه PCOS ارجح تر است؛ چرا که با نشانه‌های کلینیکی هتروژنوس بروز می‌یابد که عبارتند از: پرموبی و آکنه، اختلالات قاعده‌گی، آندروژن پلاسمایی بالا، نسبت هورمون LH به FSH بیش از دو برابر، افزایش شاخص توده بدنی، اختلالات متابولیکی نظیر انسولین خون بالا، مقاومت به انسولین، دیابت نوع II، افزایش خطر ابتلا به عارضه‌های قلبی-عروقی، افزایش فشار خون و اختلالات هیستولوژیک مانند بزرگی دو طرفه تخدمان بیش از ۱۰ میلی‌متر، حضور تعداد بیش از ۱۲ فولیکول با سایز کمتر از ۱۰ میلی‌متر اطراف استرومای متراکم مرکزی، افزایش ضخامت غلاف فولیکولی و استرومای تخدمانی به دلیل افزایش آنژیوژن، واسکولوژن و جریان خون تخدمانی و متعاقباً کاهش یا عدم تخدمک گذاری مزمن و نا باروری (۴، ۳). اگر چه اتیولوژی و پاتوژن PCOS شناخته نشده است، اما به نظر می‌رسد آندروژن اضافی علت اصلی PCOS باشد (۵). مطالعات انجام شده روی میمون‌هایی که فنوتیپ PCOS با تزریق آندروژن در آن‌ها القا شده، نشان می‌دهد که آندروژن اضافی ممکن است علت اصلی القای PCOS باشد (۶).

از طرفی، سیستم آندو کرینی محیطی که نقش اساسی در رسیدگی اووسیت قبل از تخدمک گذاری ایفاء می‌کند، در زنان با سندرم تخدمان پلی کیستیک غیر طبیعی است و با عملکرد غیر طبیعی سلول‌های گرانولوزا همراه است (۷). مطالعات اخیر نشان می‌دهند مکانیسمی که آندروژن‌ها موجب القای سندرم تخدمان پلی کیستیک می‌شود از طریق مهار بیان مولکول‌های در اووسیت است که به موجب آن باعث توقف رشد فولیکولی می‌شود (۵). فهمیدن پاتوژن PCOS درمان این بیماری را بهبود می‌بخشد؛ بنا بر این، برای تحقیق

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی: در این تحقیق ۲۴ سر موش ماده سوری نژاد NMRI نا بالغ (حدوداً ۲۱-۲۲ روزه) تهییه شد. جهت تطابق حیوانات به مدت یک هفته در قفس‌های خود در شرایط آزمایشگاهی شامل دمای $^{^{\circ}}\text{C}$ 21 ± 2 و دوره‌های نوری ۱۲ ساعته و با مصرف آزاد غذا و آب و تهويه مناسب نگهداری شدند. موش‌ها پس از وزن شدن به صورت تصادفی به دو گروه آزمایش و کنترل تقسیم شدند. گروه آزمایش به مدت ۲۱ روز با تزریق روزانه دهیدرو اپی آندروستنديون با دوز mg/kg

ساختار های موجود در تخدمان بر اساس مورفولوژی به ۵ گروه شامل: گروه فولیکول های اولیه (PF)، گروه فولیکول های پره آنترال (PAF)، گروه فولیکول های آنترال (AF)، گروه فولیکول های کیستیک (CF) و گروه جسم زرد (CL) دسته بندی شده و تغییرات آن ها در تخدمان مورد بررسی قرار گرفت.

آنالیز داده ها: برای تجزیه و تحلیل آماری داده ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و از نرم افزار آماری SPSS نسخه ۲۰ استفاده شده است. P value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار تلقی گردید.

یافته های پژوهشی

با بررسی مورفولوژی مقاطع بافتی تهیه شده از تخدمان ها در گروه کنترل فولیکول های مختلف از جمله فولیکول های گراف با لایه ضخیم سلول های گرانولوزا و تعداد قابل توجهی جسم زرد دیده شد. در تخدمان های مربوط به گروه آزمایش تعدادی فولیکول آنتریک در مراحل مختلف رشد با لایه بسیار نازک گرانولوزا که از مشخصات فولیکول های کیستی است مشاهده شد. در این گروه تنها چند مورد جسم زرد که نشان دهنده تخدمک گذاری است مشاهده شد؛ بنابراین بر اساس مشاهدات بافت تخدمان ها، تزریق دهیدرو اپی آندروستنديون به موش ها در مدت ۲۱ روز، منجر به ایجاد فولیکول های آنتریک، کیستی و کاهش تعداد فولیکول های آنترال و جسم زرد و عدم تخدمک گذاری و یا تخدمک گذاری بسیار اندک (به دلیل کاهش تعداد جسم زرد) در این گروه شده است (جدول و شکل ۱).

۶ به صورت تزریق داخل صفاقی تیمار شدند. دوز و مدت زمان تزریق دهیدرو اپی آندروستنديون بر اساس مطالعات مشابه بر روی رت محاسبه گردید (۲۲). به گروه کنترل حلال دهیدرو اپی آندروستنديون (روغن کنجد) تزریق شد. بدینهی است پیش از آغاز مطالعه، مجوز های لازم جهت استفاده از این تعداد حیوان آزمایشگاهی از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کرده است اخذ گردید.

بررسی هیستو لوژیک تخدمان: موش ها با روش جابجایی گردنی کشته شده و شکم آن ها در شرایط استریل باز می شد. هر دو تخدمان موش ها جهت بررسی هیستو لوژیکی برداشته شدند. پس از تثبیت نمونه های بافتی در محلول بوئن الکلی به مدت ۱۶-۱۴ ساعت، نمونه ها توسط محلول های الکل با درجات صعودی ۲۰٪ تا ۱۰۰٪ در هر کدام برای مدت ۴۵ دقیقه تا یک ساعت آبگیری و سپس در الکل زایلن (۵۰:۵۰) و زایلن (سه بار) شفاف سازی و با پارافین قالب گیری شدند. سپس نمونه ها با میکروتوم به قطر ۵ میکرو متر برش گیری و بر روی لام قرار داده شدند. برش ها پس از پارافین زدایی و آبدهی توسط محلول های الکل با درجات نزولی، با هماتوکسیلین رنگ آمیزی شده و با محلول اسید- الکل تمایز یافته سپس با ائوزین رنگ آمیزی شدند.

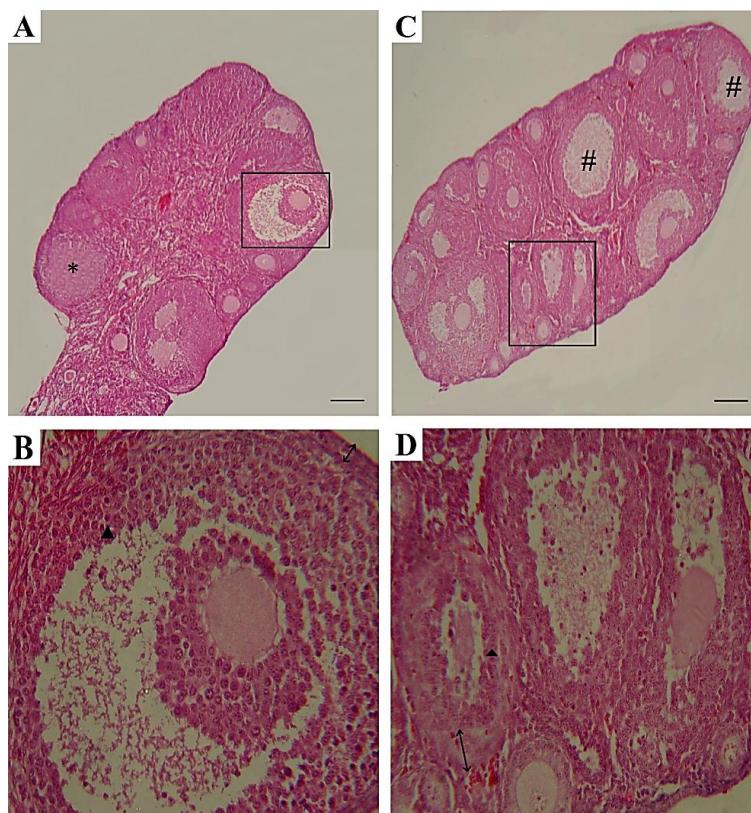
شمارش فولیکولی: در این مرحله مقاطع بافتی تهیه شده از تخدمان ها در زیر میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی ۴۰۰ مشاهده و گروه های مختلف فولیکول شمارش گردید. هم چنین ضخامت لایه تکای فولیکول آنترال، گرانولوزا و تونیکای آلبوزینه تخدمان اندازه گیری شد. به منظور بررسی تغییرات بافت تخدمان،

جدول ۱: مقایسه شاخص های عددی تعداد متغیرهای مورد بررسی به تفکیک گروه های مورد مطالعه

P	گروه آزمایش انحراف میانگین ± میانگین	گروه کنترل انحراف میانگین ± میانگین	گروه تعداد متغیر
.۰/۰۰۴	۲۷/۶۶±۱/۳۶	۲۴/۱۶±۱/۴۷	فولیکول پرموردیال †
<۰/۰۰۱	۱۸/۳۳±۱/۶۳	۹±۱/۸۹	فولیکول پرایمری *
<۰/۰۰۱	۳۵±۲	۲۰±۳/۰۳	فولیکول پره آنترال *
.۰/۲۴۲	۶/۳۳±۱/۱۶	۷/۶۶±۲/۱۶	فولیکول آنترال *
<۰/۰۰۱	۳۳/۸۳±۱/۶۰	.	فولیکول کیستیک †
<۰/۰۰۱	.۰/۱۶±۰/۴۰	۱۱/۸۳±۱/۴۷	جسم زرد *

* مقادیر ارائه شده با Mean (± SD) آنالیز واریانس و Tukey

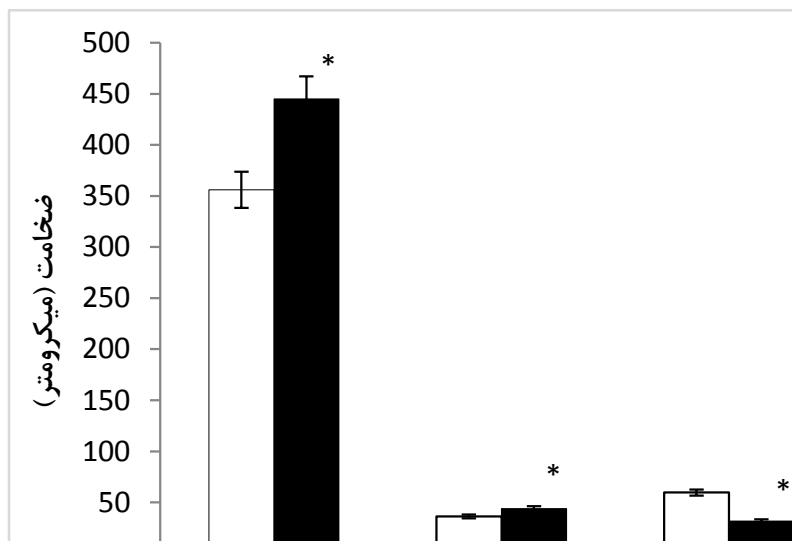
† مقادیر ارائه شده با Mean (± SD) کرویسکال والیس)



شکل ۱. فتو میکرو گراف تخمدان ها در گروه های مختلف مورد مطالعه (رنگ آمیزی هماتوکسیلین - آوزین). A: مقطع تخمدان در گروه کنترل به همراه جسم زرد (*). B: کادر مشخص شده در تصویر A که فولیکول گراف را در گروه کنترل نشان می دهد. C: مقطع تخمدان در گروه آزمایش با چندین فولیکول کیستیک (#). D: کادر مشخص شده در تصویر C که فولیکول های آترتیک را در گروه آزمایش نشان می دهد. نوک پیکان نشان دهنده لایه گرانولوزا و پیکان نشان دهنده لایه تکا است. A و C بزرگ نمایی و B و D بزرگ نمایی $\times 40$ و $\times 100$.

مورد مطالعه، افزایش معنی داری در ضخامت تکا بین گروه کنترل و آزمایش مشاهده شد ($P<0.001$). در اندازه گیری ضخامت لایه گرانولوزا در دو گروه فوق نیز کاهش معنی داری ($P<0.001$) بین گروه کنترل و آزمایش مشاهده شد (نمودار ۱).

در اندازه گیری قطر فولیکول ها در تخمدان ها، اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده شد. افزایش معنی داری در اندازه فولیکولی بین گروه کنترل و گروه آزمایش مشاهده شد ($P<0.001$) که به دلیل وجود کیست ها می باشد. اندازه گیری لایه تکا در دو گروه



نمودار ۱- مورفو متری قطر فولیکولی، ضخامت لایه های تکا و گرانولوزا در تخدمان گروه بیماری در مقایسه با گروه کنترل * $P<0.001$

مصنوعی ایجاد می شوند؛ نمی توانند کمکی به تشخیص هیبر آندروژنیسم غیرطبیعی در این بیماران کنند (۲۲). در مطالعه ای که کوچصفهانی و همکاران PCO انجام دادند از استرادیول ولرات برای القای PCO استفاده نمودند. روش کاری آن ها تزریق ۲ میلی گرم استرادیول ولرات که در ۰/۲ میلی لیتر روغن کنجد که به صورت حلال استفاده شده بود، به صورت زیر پوستی و یک بار تزریق در ناحیه کشاله ران در سطح شکمی بود (۲۳). بلوسیسکی و جان نثاری نیز در مطالعاتی نشان دادند که با استفاده از تزریق روزانه تستوسترون پروپیونات حل شده در روغن کنجد به مقدار ۱ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت زیر جلدی می توان فوتیپ PCO را ایجاد نمود (۲۴). جان نثاری در مطالعه خود نشان داد که کاهش معنی دار تعداد فولیکول های در حال رشد، در تیمار دراز مدت با تستوسترون پروپیونات نشانگر افزایش ذخیره فولیکولی است. آزاد بخت و همکاران نشان دادند که تیمار موش های NMRI در هفته های دوم و چهارم با تستوسترون انانتات فوتیپ شبه PCOS ایجاد می نماید، روش کاری آن ها تزریق روزانه تستوسترون انانتات به مقدار ۱ میلی گرم به ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن به صورت زیر جلدی به ناحیه پشت گردن به مدت ۲ تا ۴ هفته بود. آنالیز بافت شناسی برش های تخدمانی نمونه های تیمار شده بهوضوح وجود فولیکول های کیستیک و تجمع فولیکول های پره

بحث و نتیجه گیری

در مطالعه حاضر اثر دهیدرو اپی آندروستنديون در ایجاد فوتیپ تخدمان پلی کیستیک در موش بررسی گردید و درصد فولیکول ها در مراحل مختلف رشد در دو گروه آزمایش و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت. یافته های این آزمایش نشان داد که دهیدرو اپی آندروستنديون می تواند تخدمان پلی کیستیک را پس از ۲۱ روز در موش ایجاد کند. برای القای فوتیپ تخدمان پلی کیستیک از روش های هورمونی و غیر هورمونی متنوعی از قبیل به کار گیری تستوسترون انانتات (۱۳)، لتروزول (۱۴)، استرادیول والرات (۱۵)، تستوسترون پروپیونات (۱۶) می توان استفاده نمود. هم چنین با قرار دادن حیوان آزمایشگاهی در نور یکنواخت می توان PCO را القاء نمود (۱۷). در برخی مطالعات از حیوانات ترانس ژن برای القای PCO استفاده می کنند (۱۸). مطالعات متعددی، نقش آندروژن ها را در شروع رشد و تکوین فولیکولی گزارش نموده اند (۲۰، ۲۱)، چنان چه در موش های فاقد رسپتور آندروژن؛ هر چه سن بالا تر می رود، ذخیره فولیکولی تخدمان کم تر می شود و موارد آزمایشی دچار از کارافتادگی زود رس تخدمان می گرددن (۲۱). از مزایای استفاده از مدل های حیوانی که توسط آندروژن ها ایجاد می گرددن، این است که؛ آندروژن های بیرونی منجر به آسیب پایدار به بافت تخدمان و تکرار طیف علاتی PCOS در این گونه مدل ها می شود اما از آن جایی که این نوع مدل ها توسط هیبر آندروژنیسم

کیست های متعدد، نبود جسم زرد) در این موش ها نمایان گردید که نتایج آزمایش ما مشابه نتایج کار های قبلی بوده است. نتایج این مطالعه نشان داد که با توجه به افزایش تعداد فولیکول های کیستیک و فقدان جسم زرد در تخدمان موش پس از تیمار با دهیدرو اپی آندروستنديون؛ این ماده می تواند موجب ایجاد فنتوپی تخدمان پلی کیستیک پس ۲۱ روز گردد.

سپاسگزاری

بدینوسیله از حمایت مالی حوزه معاونت تحقیقات و فناوری و همکاری کلیه اساتید، همکاران، دانشجویان و پرسنل گروه علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی کردستان تشکر و قدردانی می شود.

آترال، عدم تخمک گذاری و فقدان اجسام زرد را نشان داد. با افزایش تیمار موش های NMRI به ویژه در هفته چهارم مشاهده گردید که تعداد فولیکول های پرمیو ردیال به طور معنی داری در مقایسه با تیمار های دو هفته ای و کنترل افزایش یافته است در حالی که تعداد فولیکول های پره آترال و آترال در مقایسه با تیمارهای دو هفته ای و کنترل، به طور معنی داری کاهش دارد (۱۳). در تایید این گزارش ها، داده های به دست آمده از درصد فولیکول ها نشان می دهد که تزریق روزانه دهیدرو اپی آندروستنديون به صورت داخل صفاقی به موش های NMRI به مدت ۲۱ روز، باعث ایجاد مدل حیوانی PCO می گردد. مشاهدات بافت شناسی در تخدمان های موش پس از ۲۱ روز، افزایش فولیکول های پره آترال در ناحیه زیر قشری تخدمان را نشان داد و مشخصات تخدمان پلی کیستیک (وجود

References

- 1.Skrtic A, Sokolic L, Borovecki A, Rosa J, Fenzl V. Immunohistochemical localization of CD31, NOTCH1 and JAGGED1 proteins in experimentally induced polycystic ovaries of immature rats. *Acta Histochem* 2001;113:262-9.
- 2.Baravalle C, Salvetti NR, Mira GA, Pezzone N, Ortega HH. Microscopic characterization of follicular structures in letrozole induced polycystic ovarian syndrome in the Rat. *Arc Med Res* 2006;37:83-9.
- 3.Quintana R, Kopcow L, Marconi G, Young E, Yovanovich C, Paz DA. Inhibition of cyclooxygenase-2 by meloxicam decreases the incidence of ovarian hyperstimulation syndrome in a Rat model. *Fertil Steril* 2008;90:1511-6.
- 4.Chang RJ. The reproductive phenotype in polycystic ovary syndrome. *Nature Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:688-95.
- 5.Yang JL, Zhang CP, Li L, Huang L, Ji SY, Lu CL, et al. Testosterone induces redistribution of forkhead box-3a and down-regulation of growth and differentiation factor 9 messenger ribonucleic acid expression at early stage of mouse folliculogenesis. *Endocrinology* 2010;151:774-82.
- 6.Abbott DH, Barnett DK, Levine JE, Padmanabhan V, Dumesic DA, Jacoris S, et al. Endocrine antecedents of polycystic ovary syndrome in fetal and infant prenatally androgenized female rhesus monkeys. *Biol Rep* 2008;79:154-63.
- 7.Franks S. Polycystic ovary syndrome. *New Engl J Med* 1995;333:853-61.
- 8.Franks S. Do animal models of polycystic ovary syndrome help to understand its pathogenesis and management? Yes but their limitations should be recognized. *Endocrinology* 2009;150:3983-5.
- 9.Walters KA, Allan CM, Handelsman DJ. Rodent models for human polycystic ovary syndrome. *Biol Rep* 2012;86:149.
- 10.Sullivan SD, Moenter SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: implications for a common fertility disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:7129-34.

- 11.Manneras L, Cajander S, Holmang A, Seleskovic Z, Lystig T, Lonn M, et al. A new rat model exhibiting both ovarian and metabolic characteristics of polycystic ovary syndrome. *Endocrinology* 2007;148:3781-91.
- 12.Demissie M, Lazic M, Foecking EM, Aird F, Dunaif A, Levine JE. Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female Rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295: 262-8.
- 13.Kalhori Z, Azadbakht M, Bazdar A, Zeinali H. Polycystic ovary induction in Mouse by testosterone enanthate. *J Med Sci* 2014;3:387-91.
- 14.Kafali H, Iriadam M, Ozardal I, Demir N. Letrozole induced polycystic ovaries in the rat: a new model for cystic ovarian disease. *Arc Med Res* 2004;35:103-8.
- 15.Brawer J, Munoz M, Farookhi R. Development of the polycystic ovarian condition in the estradiol valerate treated Rat. *Biolo Rep* 1986;35:647-55.
- 16.Beloosesky R, Gold R, Almog B, Sasson R, Dantes A, Landbracha A, et al. Induction of polycystic ovary by testosterone in immature female Rats modulation of apoptosis and attenuation of glucose insulin ratio. *Int J Mole Med* 2004;14:207-15.
- 17.Salvetti NR, Canal AM, Gimeno EJ, Ortega HH. Polycystic ovarian syndrome: temporal characterization of the induction and reversion process in an experimental model. *Brazilian J Vet Res Anim Sci* 2004;41:389-95.
- 18.Mcmullen ML, Cho BN, Yates CJ, Mayo KE. Gonadal pathologies in transgenic Mice expressing the Rat inhibin α -subunit. *Endocrinology* 2001;142:5005-14.
- 19.Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest* 1998;101:2622.
- 20.Murray A, Gosden R, Allison V, Spears N. Effect of androgens on the development of mouse follicles growing in vitro. *J Rep Fertil* 1998;113:27-33.
- 21.Shiina H, Matsumoto T, Sato T, Igarashi K, Miyamoto J, Takemasa S, et al. Premature ovarian failure in androgen receptor-deficient Mice. *Proce National Acad Sci Unit Sta Am* 2006;103:224-9.
- 22.Oakley O ,Lin PC, Bridges P, Ko C. Animal models for the study of polycystic ovarian syndrome. *endocrinology and metabolism* 2011;26:193-202.
- 23.Koochesfahani M, Nabiuni M, Adham H. Effect of bee venom on PCOS and expression of VEGF in rat ovary. *Biol Bas Sci* 2008;2:64-9.
- 24.Jarooghi N, Hossein G, Jannesariladani F. The relationship between GSK3 β and β -catenin proteins with apoptotic events in normal and induced polycystic ovaries in Rats. *J Rep Infertil* 2008;9:215-28.

Polycystic ovary induction by Dehydroepiandrosterone in Mice

Ahmadi M¹, Rezaei MJ^{1*}, Fathi F¹

(Received March 7, 2016)

Accepted: June 1, 2016)

Abstract

Introduction: Polycystic ovary syndrome (PCOS) as an endocrine disorder, the most common cause of infertility in couple is considered, for be a better understanding of the pathogenesis of this syndrome, the animal models is needed. This study was conducted with the aim of polycystic ovary induction by dehydroepiandrosterone in mice.

Materials & methods: To induce PCOS phenotype of immature mice (approximately 21-22 days) in both control and experimental groups of 12 mice were studied. in the experimental group for 21 days with a daily injection of dehydroepiandrosterone were treated intraperitoneally. The solvent of dehydroepiandrosterone was injected to the control group. For evaluate changes in ovarian tissue, histomorphometry methods were used.

Findings: The use of dehydroepiandrosterone in order to create a model of polycystic ovary syndrome causes a significant reduction in the number of antral follicles and the corpus luteum and increase the number of follicles primordial, primary and preantral and cysts in comparison to the control group ($P<0.05$). Mice treated with dehydroepiandrosterone in compared with the control group respectively showed a significant increase in the size of the follicles ($P<0.001$), a significant increase in the thickness of the theca ($P<0.001$) and a significant decrease in granulosa layer thickness ($P<0.001$).

Discussion & Conclusions: Based on the results of this study, we can conclude that dehydroepiandrosterone can induce polycystic ovary in mice.

Keywords: Polycystic ovary, Dehydro epi androsterone, Mice

1. Dept of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran

*Corresponding author Email:rezaiemjafar@gmail.com