مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل

دوره چهاردهم، شمارهٔ ۱، دی ۱۳۹۰، صفحه ۳۰-۲۵

ارزیابی بیان ژن گیرنده های استروژنی، پروژسترونی و P53 در بیماران مبتلا به بی اختیاری ادراری استرسی و پرولاپس ارگانهای لگنی

نوریه شریفی(MD)[۱]، ملیحه حسن زاده مفرد(MD)*[۲]، صدیقه آیتی(MD)[۳]، محمدتقی شاکری(MD)[۴]، زینب قرونه(MD)[۵]

۱- گروه پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- مرکز تحقیقات سلامت زنان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۳- گروه زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- گروه آمار حیاتی دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۵- دانشگاه علوم پزشکی مشهد

دریافت: ۸۹/۱۱/۱۵، اصلاح: ۹۰/۲/۱۴، پذیرش: ۹۰/۶/۱۶

خلاصه

سابقه و هدف: بی اختیاری ادراری استرسی و پرولاپس ارگان های لگنی به طور مشخصی در سنین پس از یائسگی افزایش می یابد. مکانیسمی که چطور منوپوز در شروع بی اختیاری ادراری استرسی تاثیر گذار است، مشخص نمی باشد. احتمالا کاهش سطح هورمونها منجر به بروز این مشکلات می شود. هدف از انجام این مطالعه بررسی بیان گیرنده استروژن، پروژسترون و P53 در ایجاد این اختلالات و مکانیسم بیولوژی مولکولی ایجاد این بیماری می باشد.

مواد و روشها: این مطالعه موردی – شاهدی بر روی ۱۰ بیمار یائسه با بی اختیاری ادراری استرسی و پرولاپس ارگان های لگنی و ۱۰ بیمار یائسه بدون پرولاپس ارگانهای لگنی که کاندید هیسترکتومی بودند، انجام شد و حین عمل از قسمت قدامی کاف واژن و لیگامان یوتروساکرال بیماران نمونه گرفته شد و پس از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی، بررسی P53 و گیرنده استروژن، پروژسترون در نمونه ها انجام و مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته ها: میانگین سنی گروه کنترل۵/۶±۵۶/۲ سال و در گروه مورد ۶/۸±۵۶/۴ سال بود. هر دو گروه از نظر سن و اندکس توده بدنی و تعداد زایمان ها و طول مدت یائسگی مشابه بودند. بروز P53 در گروه کنترل ۶/۲۱±۱۴ و در گروه مورد ۰/۶۷±۰/۷ و سطح گیرنده استروژن در گروه کنترل ۹/۳۶±۳۶ و در گروه مورد ۱/۶۱±۱/۲۰ و سطح گیرنده پروژسترون در گروه کنترل ۶/۳۴±۴۲/۵ و در گروه مورد ۱/۳۳±۲ بود. نتایج بررسی این مارکر در نمونه کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال کاملا مشابه بود. بیان گیرنده پروژسترون و استروژن وP53 به طور معنی داری درگروه مورد پایین تر بود (p<۰/۰۵).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که کمبود P53 و استروژن و پروژسترون با ایجاد پرولاپس ارگان های لگنی و بی اختیاری ادراری استرسی ارتباط دارد.

واژه های کلیدی: پرولاپس ارگان های لگنی، بی اختیاری ادراری، استروژن، پروژسترون، P53.

مقدمه

بی اختیاری ادراری استرسی (Stress Urinary Incotinance, SUI) یک مشکل شایع و ناراحت کننده است که در زنان شیوع ۱۰٪ تا ۵۸/۴٪ دارد و اخیرا نیز با افزایش میزان بقاء ،بروز آن افزایش پیدا کرده است (۱). پرولاپس ارگان های لگنی (Pelvic Organ Prolaps, POP) نیز با شیوع ۳۰٪ در میانسالی و سنین بالا یک معضل بهداشتی می باشد و رابطه تنگاتنگی با بی اختیاری ادراری استرسی دارد. فاکتورهای متعددی مانند حاملگی، زایمان، سن، تغییرات هورمونی بر ایجاد این مشکلات تاثیر دارند (۲). پرولاپس ارگانهای لگنی و بی اختیاری ادراری استرسی به طور مشخصی در سنین پس از یائسگی افزایش می یابد (۳). مکانیسم ممکن برای اینکه چطور یائسگی در شروع این اختلالات تاثیر می گذارد مشخص نمی باشد، وقتی که در اثر یائسگی میزان استروژن کاهش می یابد، سیستم اوروژنیتال که شامل لایه موکوسی ادراری می شود شروع به آتروفی می کند و شبکه عروقی مخاطی در یورترا کاهش می یابد و حساسیت عضلات ادراری برای تحریک آلفا آدرنرژیک ها کاهش می یابد که باعث ایجاد بی اختیاری ادراری می شود. مطالعات زیادی تلاش کرده اند تا با استفاده از هورمون، درمانی برای بیماران یائسه با بی اختیاری ادراری استرسی پیدا کنند و در بعضی مطالعات اثر هورمون تراپی در درمان این اختلالات

▣ این مقاله حاصل پایان نامه زینب قرونه و طرح تحقیقاتی به شماره ۸۵۳۷۴ دانشگاه علوم پزشکی مشهد می باشد.

* مسئول مقاله:

آدرس: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی، گروه زنان، تلفن: ۰۵۱۱-۸۴۰۹۶۱۲

e-mail: hasanzademofradm@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]

گزارش شده است. ولی همچنان اختلاف مشخصی بین مطالعات مختلف در بکارگیری هورمون تراپی در درمان این بیماران وجود دارد (۱). دیواره قدامی واژن در نگهداری ادرار بوسیله حمایت از پیشابراه و مثانه در هنگام افزایش فشار شکمی کمک می کند و لیگامان یوتروساکرال از پرولاپس رحم و واژن بوسیله ثابت کردن قسمت بالای واژن و سرویکس و رحم به دیافراگم لگنی جلوگیری می کند (۴). تاثیر استروژن و پروژسترون بر روی بافت همبند سیستم تناسلی از طریق رسپتور های موجود در این بافت ها می باشد. استروژن از طریق دو نوع رسپتور استروژنی آلفا و بتا اثر می کند و احتمالا" در اثر کاهش سطح این رسپتور ها و زمینه ژنتیکی، اختلالات بافت همبند رخ می دهد (۷-۵). نقش استروژن و پروژسترون و p53، در ایجاد پرولاپس ارگان های لگنی و بی اختیاری ادراری استرسی در پژوهش های متعدد گزارش شده است (۱۰-۸ و ۲و۱).

در مطالعه Bai و همکارانش که سطح P53 و گیرنده استروژن، پروژسترون در فاسیای پری اورترال بیماران یائسه با بی اختیاری ادرار استرسی و زنان طبیعی بررسی شد، میزان بروز P53 و گیرنده استروژن در گروه بی اختیاری ادرار استرسی به طور مشخصی پایین تر از گروه کنترل بود (۱). در مطالعه Zhu و همکارانش سطح گیرنده استروژن در بافت های کف لگن بیماران مبتلا به بی اختیاری استرسی به طور معنی داری پایین تر از گروه کنترل گزارش شد (۲). تاثیر استروژن بر ایجاد بی اختیاری استرسی مشخص نمی باشد تاثیر استروژن بر روی بافت همبند از طریق رسپتور های پروتئینی هسته می باشد. استروژن به عنوان کنترل کننده میزان بروز متالوپروتئیناز در نظر گرفته می شود، متالوپروتئیناز باعث تجزیه بافت همبند می شود و فعالیت ان بوسیله استروژن در فیبروبلاست های اپیتلیوم واژن و بافت های حمایت کننده رحمی مهار می شود کاهش میزان بروز گیرنده استروژن منجر به کاهش اثر بافتی استروژن می شود که نتیجه آن از بین رفتن بافت حمایت کننده رحمی می باشد که باعث ایجاد ناهنجاری در بافتها و نهایتا ایجاد پرولاپس ارگان های لگنی می شود (۱۰).

مکانیسم تاثیر پروژسترون در ایجاد این اختلالات مشخص نمی باشد و نیاز به مطالعات بیشتر در این زمینه دارد. ارتباط P53 و اختلالات بافت همبند نامشخص است اما کاهش این مارکر در لیگامانهای افراد مبتلا به پرولاپس ارگانهای لگنی گزارش شده است، احتمالا" کاهش آن منجر به پرولیفراسیون فیبروبلاست ها و کاهش سطح الاستین می گردد که از این طریق در ایجاد پروسه مذکور دخیل می باشد (۷). از آنجائیکه اساس پاتوفیزیولوژی پرولاپس ارگان های لگنی و بی اختیاری ادراری استرسی مشخص نیست هدف از انجام این مطالعه بررسی بیان P53 و گیرنده استروژن و گیرنده پروژسترون در بیماران با POP و SUI برای مشخص کردن مکانیسم بیولوژیک ملکولی بیماری می باشد.

مواد و روشها

این مطالعه موردی شاهدی به روش نمونه گیری آسان بر روی ۱۰ بیمار یائسه با پرولاپس ارگانهای لگنی و بی اختیاری استرسی ادراری بعنوان گروه مورد و ۱۰ بیمار یائسه بدون پرولاپس ارگانهای لگنی بعنوان گروه شاهد، که کاندید هیسترکتومی بودند در بیمارستان قائم (عج) دانشگاه علوم پزشکی مشهد در سالهای ۸۹-۱۳۸۸ انجام شد. افراد یائسه مبتلا به پرولاپس ارگانهای لگنی و بی اختیاری استرسی ادراری که کاندید هیسترکتومی و تخمدان داشته باشند، وارد مطالعه شدند. افراد با بی اختیاری اورژنسی، عفونت ادراری، سابقه بیماری های مزمن مانند دیابت، اوفورکتومی، هورمون تراپی قبلی و بدخیمی از مطالعه خارج شدند. به هنگام برداشتن رحم از قسمت قدامی کاف واژن و لیگامان های یوتروساکره نمونه گرفته شد، نمونه جدار قدامی واژن به فاصله یک سانتی متر از سرویکس و نمونه یوتروساکره به فاصله یک سانتی متر از رحم گرفته شد. دیواره واژن شامل بافت همبند و ساب اپتلیوم واژن و نمونه یوتروساکره نیز شامل پریتوئن ویسرال بود. سپس بافت داخل فرمالین گذاشته شد و بلوک های مربوطه تهیه شد و رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی جهت بررسی رسپتور استروژن، پروژسترون و P53 انجام شد و برش های متعدد از بافت های بلوک شده در پارافین که از قبل در فرمالین فیکس شده بودند تهیه گشت و برای آشکارسازی ژن های مد نظر از تکنیک بر اساس پلیمر برای P53، استروژن و پروژسترون استفاده شد (۱۲و۱۱). مراحل رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی که شامل دپارافینیزاسیون، دهیدراسیون، بازیابی آنتی ژن، دهیدراسیون و ماونتینگ می باشد، همگی در بخش پاتولوژی بیمارستان قائم (عج) انجام شد. سپس تمامی نمونه ها توسط یک پاتولوژیست مورد مشاهده قرار گرفت. نکته مهم در تفسیر یافته های ایمونوهیستوشیمی، محل رنگ پذیری سلول برای گیرنده مورد نظر است. در مورد استروژن و پروژسترون و P53 حتما بایستی محدود به هسته باشد و اگر سیتوپلاسم رنگ بگیرد غیر اختصاصی تلقی می گردد (۱۲).

اندکس بروز برای P53 و استروژن و پروژسترون بر اساس تعداد هسته های مثبت تقسیم بر کل تعداد هسته ها و شدت رنگ پذیری هسته ها مشخص می گردد و با شمارش ۱۰۰ سلول از هر جمعیت مورد مشاهده ارزیابی می گردد. تظاهر P53 و استروژن و پروژسترون به صورت جداگانه و به صورت نیمه کمی (درصد سلول های مثبت) گزارش می شود. برای بیان توصیفی اطلاعات بدست آمده از میانگین ± انحراف معیار و به منظور بررسی توزیع نرمال داده ها از آزمون Kolmogorov-smirnov و برای مقایسه بین دو گروه از نظر پارامترها از آزمون آماری Independent T-Test و برای مقایسه پارامترهای کیفی از آزمون X^2 استفاده شد و $p<0/05$ معنی دار تلقی شد.

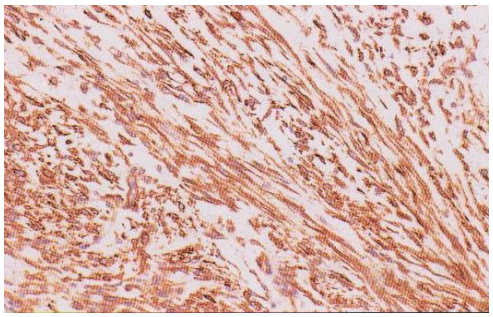
یافته ها

در این مطالعه ۲۰ نفر (۱۰ نفر گروه مورد و ۱۰ نفر گروه کنترل) قرار داشتند، که این دو گروه از نظر سن، قد، وزن، اندکس توده بدنی، تعداد حاملگی و طول مدت یائسگی تفاوت معنی داری با یکدیگر نداشتند (جدول ۱). که هیچ تفاوت معنی داری در دو گروه کنترل و مورد رویت نشد ($p<0/05$). میزان بروز p53 در کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال در دو گروه کنترل و مورد بررسی شد که میزان بروز p53 در گروه مورد ۰/۶۷±۰/۷ بطور مشخصی پایین تر از گروه کنترل ۶/۲۱±۱۴ بود ($p<0/05$) (تصویر ۱). میزان بروز گیرنده استروژن در گروه مورد ۱/۶۱±۱/۲۰ بطور مشخصی پایین تر از گروه کنترل ۹/۳۶±۳۶ بود ($p<0/05$) (تصویر ۲). میزان بروز گیرنده پروژسترون در کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال در دو گروه کنترل و مورد بررسی شد که میزان بروز گیرنده پروژسترون در گروه مورد ۱/۳۳±۲ بطور مشخصی پایین تر از گروه کنترل ۶/۳۴±۴۲/۵ بود ($p<0/05$) (تصویر ۳).

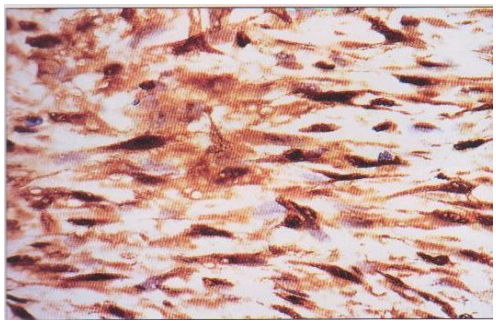
[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]

جدول ۱. توزیع فراوانی مشخصات فردی درگروه پرولاپس ارگانهای لگنی و بی اختیاری استرسی ادراری و گروه بدون پرولاپس ارگانهای لگنی

مشخصات فردی	گروه کنترل Mean±SD	گروه مورد Mean±SD
سن (سال)	۵۶/۲± ۵/۵۷	۵۶/۴± ۶/۷۸
قد(متر)	۱۶۶/۲± ۵/۶۷	۱۵۸/۷± ۵/۴۵
وزن (کیلوگرم)	۶۷/۸± ۷/۰۳	۶۳/۶± ۸/۲۰
اندکس توده بدنی (مترمربع/کیلوگرم)	۲۴/۵۹± ۲/۷۳	۲۵/۳۵± ۴/۰۷
حاملگی ها(تعداد)	۶/۷± ۲/۷۵	۶/۹± ۲/۱۸
طول مدت یائسگی(سال)	۷/۲±۴/۳۱	۷± ۵/۲۲



تصویر ۱. رنگ پذیری هسته ای شدید برای مارکرp53 در کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال افراد سالم



تصویر۲. رنگ پذیری هسته ای شدید برای گیرنده استروژن در کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال افراد سالم



تصویر۳. رنگ پذیری هسته ای شدید برای گیرنده پروژسترون در کاف قدامی واژن و لیگامان یوتروساکرال افراد سالم

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه بیانP53 و گیرنده استروژن، پروژسترون در لیگامان یوتروساکره و کاف قدامی واژن در بیماران با بی اختیاری استرسی ادراری و پرولاپس ارگان های لگنی بطور مشخصی پایین تر از گروه کنترل بود که این مشخص می کند P53 و استروژن و پروژسترون فاکتورهای مهمی در پیشرفت پرولاپس ارگان های لگنی می باشند. افزایش سن، حاملگی، زایمان های متعدد و چاقی با افزایش بروز و شدت بی اختیاری ادراری و پرولاپس ارگا ن های لگنی رابطه دارند (۱۳). بنابراین در این مطالعه سعی شد که مشخصات فردی بیماران از نظر سن، تعداد حاملگی، طول مدت یائسگی و هورمون تراپی در دو گروه مشابه باشد. از بین فاکتورهای مرتبط، یائسگی و سن فاکتورهای بسیار مهمی برای شروع این اختلالات هستند (۱۴). Strasser کاهش در سلول های رابدو اسفنکتر پیشابراه را نتیجه آپوپتوز وابسته به سن گزارش کرده است و این را علت بی اختیاری استرسی دانسته است (۱۵). یائسگی به علت کاهش اثر استروژن و پروژسترون در بافت های حمایت کننده لگنی در ایجاد این اختلالات موثر است که یکی از علل کاهش اثر این هورمون ها می تواند کاهش در گیرنده آن ها باشد. استروژن با ظاهر شدن بر روی گیرنده استروژن که در تریگون مثانه (بجز گنبد مثانه)، قسمت ابتدا و انتهای پیشابراه و راه ادراری تحتانی و واژن انتشار یافته است، اثر می کند (۱۴).

مطالعات فراوانی به بررسی میزان بروز P53 و گیرنده استروژن، پروژسترون در بافت های حمایتی ارگان های ادراری – تناسلی بیماران با بی اختیاری استرسی ادراری و پرولاپس ارگان های لگنی پرداخته اند همانند مطالعه Bai که نتیجه ای مشابه مطالعه ما گزارش کرده است، در مطالعه انجام شده توسط او نیز گیرنده استروژن در فاسیای پری اورترال زنان با بی اختیاری استرسی ادراری به طور مشخصی پایین تر از گروه کنترل بود و در مطالعه دیگر گیرنده استروژن در لیگامان یوتروساکرال در زنان با پرولاپس ارگان های لگنی پایین تر گزارش شده است (۱۰و۱). همچنین در مطالعات Zhu و همکارانش و lang و همکارانش گیرنده استروژن در بافت همبند و عضلات صاف و فیبرهای عصبی کف لگن بیماران مبتلا به بی اختیاری ادراری استرسی پایین تر بود (۸و۲). نتایج این مطالعات و مطالعه ما به گونه ای باعث تقویت این باور می شود که کاهش گیرنده های هورمونی ارتباط نزدیکی با بروز این اختلالات در زمان یائسگی دارند. بعضی از مطالعات کاهش گیرنده خاصی از استروژن و به عبارتی کاهش گیرنده استروژن β را دخیل می دانند (۹و۴).

اثر گذاشتن استروژن و پروژسترون روی ارگان هدف وابسته به گیرنده هورمونی است و در بیماران با بی اختیاری استرسی ادراری و پرولاپس ارگان های لگنی میزان بروز این گیرندها پایین تر است و تاثیر استروژن به این دلیل پایین تر از گروه کنترل است. کاهش میزان بروز گیرنده استروژن که در این مطالعه و مطالعات گفته شده بیان گردید، منجر به کاهش اثر بافتی استروژن می شود که نتیجه آن از بین رفتن بافت حمایت کننده رحمی بوسیله متالوپروتئیناز می باشد که باعث ایجاد ناهنجاری در ساختمان بافت ها و نهایتا ایجاد پرولاپس می شود (۱۰). اگر چه مطالعات زیادی در زمینه هورمون تراپی در بیماران یائسه با بی اختیاری ادراری استرسی انجام شده است ولی هنوز اختلاف نظر در بین مطالعات مختلف در مورد هورمون تراپی در این بیماران وجود دارد و تاثیر هورمون تراپی در درمان بی اختیاری استرسی هنوز نامشخص است. هر چند بعضی از مطالعات

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]

هورمون تراپی در بیماران یائسه با بی اختیاری ادراری استرسی را موثر می دانند (۱۹-۱۶). باید به این نکته توجه کرد، هرچه غلظت خونی استروژن بالاتر باشد تعداد رسپتورهای استروژنی ارگان هدف پایین تر است و اثر استروژن روی ارگان هدف پایین تر است و نتایج مثبت در مورد تاثیر هورمون تراپی در تغییر دادن بی اختیاری ادراری استرسی در بیماران یائسه به صورت کلینیکی به دست آمده است. هر چند برخی از مطالعات افزایش میزان بروز گیرنده های هورمونی را در بیماران یائسه با بی اختیاری ادراری استرسی و پرولاپس ارگانهای لگنی را بعد از هورمون تراپی گزارش کرده اند (۲۱و۲۰)، اما باید به این نکته توجه داشت که هر چند هورمون تراپی در کوتاه مدت می تواند باعث افزایش بروز گیرنده ها شود ولی هورمون تراپی در بلند مدت (بیشتر از ۲ ماه) باعث کاهش میزان بروز گیرندها می شود که نه تنها اثرات مفیدی ندارد بلکه ممکن است اثرات عکس داشته باشد (۱۰).

همچنین در این مطالعه بیان P53 در لیگامان یوتروساکره و کاف قدامی واژن در زنان یائسه با پرولاپس به طور مشخصی پایین تر از گروه کنترل بود که مشابه مطالعه Yamamoto بود که در مطالعه وی نیز بروز P53 در لیگامان کاردینال بیماران مبتلا به پرولاپس پایین تر از افراد طبیعی بود و دلیل آن از دست رفتن حمایت بافت همبند در اثر پرولیفراسیون فیبروبلاست ها و کاهش در سطح الاستین می باشد (۲۲). در مطالعه Bai و همکاران نیز میزان بروز P53 در لیگامان یوتروساکرال در زنان با پرولاپس و در فاسیای پری اورترال بیماران یائسه با بی اختیاری ادرار استرسی پایین تر از گروه کنترل گزارش شده است (۱۰و۱). P53 بوسیله متوقف کردن سیکل تقسیم سلولی در مرحله G1 مانع پرولیفراسیون سلول می شود، یک سیکل G1، وابسته به کیناز است که به وسیله P53 کنترل می شود، وقتی که P53 کم ظاهر شود مانع پرولیفراسیون فیبروبلاست ها در بافت های حمایتی ارگان های لگنی می شود و از سوی دیگر کاهش تجمع الاستین در ماتریکس خارج سلولی در این بافت رخ می دهد و به این علت حمایت بافت همبند می تواند کاهش یابد که موجب افزایش خطر پرولاپس می شود (۲۲و۱۰و۱). کاهش توام گیرنده های هورمونی در ایجاد این اختلالات دخیل می باشد.

با توجه به نتایج این مطالعه کمبود P53 و استروژن و پروژسترون با ایجاد پرولاپس ارگان های لگنی و بی اختیاری ادراری استرسی ارتباط دارد ولی مطالعات با حجم وسیعتری لازم است تا پاتوژنز مولکولی این اختلالات را شناسایی کند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مشهد به دلیل حمایت مالی از تحقیق و خانم اکرم مشتاقی که در تنظیم مقاله همکاری داشتند، تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]

Evaluation of Expression Estrogen Receptor and Progesterone Receptor and P53 in Patients with Stress Urinary Incontinence and Pelvic Organ Prolapse

N. Sharife (MD) [1], M. Hasanzadeh Mofrad (MD) [*2], S. Ayate (MD) [3], M.T. Shakeri (MD) [4], Z. Goroneh (MD) [5]

1. Department of Pathology, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
2. Department of Gynecology & Obstetrics, Woman Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
3. Department of Gynecology & Obstetrics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
4. Department of Biostatistics, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
5. Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(1); Jan 2012

Received: Feb 4th 2011, Revised: May 4th 2011, Accepted: Sep 7th 2011.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Pelvic organ prolapse (POP) and stress urinary incontinence (SUI) are significantly increased in postmenopausal ages. The mechanism about relation between menopause and SUI is not clear. Perhaps decreased level of hormone induced these problems. Therefore, this study was carried out to assess the relationship between estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), P53 and the development of SUI and to elucidate the bimolecular pathophysiology of SUI.

METHODS: This is a case control study. Ten menopausal women with pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence and 10 menopausal women without POP selected for hysterectomy entered into this study. The sample of anterior vaginal walls and uterosacral ligaments were obtained. The relative ER, PR and P53 levels in the samples were obtained by immunohistochemical staining.

FINDINGS: The mean age (±SD) of the control group was 56.2±5.6 years and in the sample group it was 56.4±6.8 years. The mean age and the body mass index and the number of vaginal deliveries and the number of years of menopausal in two groups were similar. The P53 in the control group was 14±6.21 and in the sample group was 0.7±0.67. The ER level in the control group was 36±9.36 and in the sample group was 1.20 ±1.61. The PR level in the control group was 42.5±6.34 and in the sample group was 2±1.33. The result in the anterior vaginal wall and uterosacral ligament were similar. Expression of ER and PR and P53 was significant lower in the study group.

CONCLUSION: The expression levels of P53, estrogen receptor and progesterone receptor in patients with POP and SUI were significantly lower than the control group.

KEY WORDS: *Pelvic organ prolapse, Urinary incontinence, Estrogen, Progesterone, P53.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Gynecology & Obstetrics, Woman Health Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran
Tel: +98 511 8409612
E-mail: Hasanzademofradm@mums.ac.ir

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]

References

1. Bai SW, Jung YW, Kwon HS, et al. The role of estrogen receptor, progesterone receptor and p53 in development of stress urinary incontinence. Yonsei Med J 2004;45(5):885-90.

2. Zhu L, Lang J, Feng R, Chen J, Wong F. Estrogen receptor in pelvic floor tissues in patients with stress urinary incontinence. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2004;15(5):340-3.

3. Dumoulin C, Hay-Smith J. Pelvic floor muscle training versus no treatment, or inactive control treatments, for urinary incontinence in women. Cochrane Database Syst Rev 2010;(1):CD005654.

4. Chen GD, Oliver RH, Leung BS, Lin LY, Yeh J. Estrogen receptor alpha and beta expression in the vaginal walls and uterosacral ligaments of premenopausal and postmenopausal women. Fertil Steril 1999;71(6):1099-102.

5. McKenzie P, Rohozinski J, Badlani G. Genetic influences on stress urinary incontinence. Curr Opin Urol 2010;20(4):291-5.

6. Skala CE, Petry IB, Albrich S, Puhl A, Naumann G, Koelbl H. The effect of genital and lower urinary tract symptoms on steroid receptor expression in women with genital prolapse. Int Urogynecol J 2011;22(6):705-12.

7. Connell KA, Guess MK, Chen HW, Lynch T, Bercik R, Taylor HS. HOXA11 promotes fibroblast proliferation and regulates p53 in uterosacral ligaments. Reprod Sci 2009;16(7):694-700.

8. Lang JH, Zhu L, Sun ZJ, Chen J. Estrogen levels and estrogen receptors in patients with stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse. Int J Gynaecol Obstet 2003;80(1):35-9.

9. Xie Z, Shi H, Zhou C, Dong M, Hong L, Jin H. Alterations of estrogen receptor-alpha and -beta in the anterior vaginal wall of women with urinary incontinence. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;134(2):254-8.

10. Bai SW, Chung DJ, Yoon JM, Shin JS, Kim SK, Park KH. Roles of estrogen receptor, progesterone receptor, p53 and p21 in pathogenesis of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005;16(6):492-6.

11. Cote RJ, Taylor CR. Immunohistochemistry and related marking techniques. In: Damjanov I, Linder J. Anderson's pathology. 10th ed. St Louis: Mosby Co 1996; pp: 136-66.

12. Tavassoli FA. Pathology of the breast. 2nd ed. Stanford Connecticut: Appleton and Lange 1999; p: 8.

13. Berek JS. Berek & Novak's gynecology. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007; pp: 849-935.

14. Söderberg MW, Johansson B, Masironi B, et al. Pelvic floor sex steroid hormone receptors, distribution and expression in pre-and postmenopausal stress urinary incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 2007;86(11):1377-84.

15. Strasser H, Tiefenthaler M, Steinlechner M, Eder I, Bartsch G, Konwalinka G. Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphincter cells. J Urol 2000;164(5):1781-5.

16. Jackson S, Shepherd A, Brookes S, Abrams P. The effect of oestrogen supplementation on post-menopausal urinary stress incontinence: a double-blind placebo-controlled trial. Br J Obstet Gynaecol 1999;106(7):711-8.

17. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McClish DK, Wyman JF. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The Continence Program for Women Research Group. Obstet Gynecol 1996;88(5):745-9.

18. Rud T. The effects of estrogens and gestagens on the urethral pressure profile in urinary continent and stress incontinent women. Acta Obstet Gynecol Scand 1980;59(3):265-70.

19. Wilson PD, Faragher B, Butler B, Bu'Lock D, Robinson EL, Brown AD. Treatment with oral piperazine oestrone sulphate for genuine stress incontinence in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1987;94(6):568-74.

20. Skala CE, Petry IB, Albrich SB, Puhl A, Naumann G, Koelbl H. The effect of hormonal status on the expression of estrogen and progesterone receptor in vaginal wall and periurethral tissue in urogynecological patients. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;153(1):99-103.

21. Fu X, Rezapour M, Wu X, Li L, Sjögren C, Ulmsten U. Expression of estrogen receptor-alpha and -beta in anterior vaginal walls of genuine stress incontinent women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2003;14(4):276-81.

22. Yamamoto M, Aoyagi M, Akazawa K, Tajima S, Yamamoto K. Decrease in p53 protein in cultured cardinal ligament fibroblasts from patients with prolapsus uteri. Cell Biol Int 1998;22(1):31-40.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1390.14.1.4.6]