بررسی تاثیر دوز پایین آسپرین بر دانسیته عروقی آندومتر رحم موش در زمان لانه گزینی

ماندانا بیگی بروجنی*[۱]، نسیم بیگی بروجنی[۲]، مسعود بیگی بروجنی[۳]، سودابه زارع[٤]، افسانه شفیعی[۳]

۱) گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۲) مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

۳) دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور تهران، تهران، ایران

٤) گروه آمار، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۷/۱٦ **تاریخ پذیرش: ۹۳/۸/۲۵**

چکیده

مقدمه: دوز پایین آسپرین باعث کاهش احتمال سقط جنین می شود. تیمار با دوز پایین آسپرین باعث بهبود کیفیت آندومتر رحم و در نتیجه باعث افزایش گیرندگی رحم می شود. علی رغم مطالعاتی که بر روی تاثیر دوز پایین آسپرین بر روی آندومتر رحم انجام شده است اما تاکنون گزارشی مبنی بر تاثیر تجویز دوز پایین آسپرین بر دانسیته عروقی آندومتر در زمان لانه گزینی انجام نشده است. پس ضروری به نظر می رسید که مطالعه ای در این زمینه انجام شود.

مواد و روش ها: در این تحقیق از ۱۵ سر موش ماده نژاد NMRI استفاده شد، سپس حیوانات به سه گروه کنترل، شم و تجربی تقسیم شدند. ابتدا در هر گروه حاملگی کاذب القاء و در گروه تجربی تزریق دوز پایین آسپرین(۷/۵ mg/kg) روزانه دو بار انجام شد. سپس در زمان لانه گزینی(۴/۵ روز از ایجاد حاملگی کاذب) پس از خون گیری سنجش هورمون های استروژن و پروژسترون انجام شد و از شاخ های رحمی جهت مطالعات بافتی نمونه برداری انجام شد. در نهایت نتایج حاصل از مطالعه حاضر مورد آنالیز آزمون های آماری قرار گرفتند.

یافته های پژوهش: یافته های مطالعه حاضر به اختلاف معنی دار آماری از مقایسه دانسیته عروق استرومای آندومتر رحم بین دو گروه کنترل-تجربی و شم-تجربی اشاره داشتند($P\leq 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می رسد دوز پایین آسپرین با افزایش دانسیته عروقی در آندومتر رحم، می تواند بر لانه گزینی جنین موثر باشد.

واژه های کلیدی: آسپرین، آندومتر، دانسیته عروقی، زمان لانه گزینی

*نویسنده مسئول: گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

Email: mandbe2000@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

مقدمه

دیواره رحم از داخل به خارج از سه لایه اصلی، آندومتر، میومتر و پری متر تشکیل شده است(۱). آندومتر از بافت همبند و لایه اپی تلیوم استوانه ای که دارای تعداد زیادی غدد آندومتری است، تشکیل شده است(۲).

در طی مراحل تکوین بین آندومتر رحم و سلول های تروفوبلاست جنین ارتباط خاصی به وجود می آید و جنین طی این زمان در رحم لانه گزینی می کند(۳). در حوالی زمان لانه گزینی آندومتر دچار تغییراتی می شود این تغییرات باعث افزایش لانه گزینی جنین می شوند(۴). واکنش دسیدوایی از تغییراتی است که در طی لانه گزینی رخ می دهد طی این واکنش افزایش نفوذپذیری عروق، افزایش جوانه زدن عروق، چند وجهی و هایپرتروف شدن سلول ها مشاهده می شود و این واکنش در کل رحم گسترش می یابد(۶-۴).

پروستاگلاندین ها کلید وقایع تناسلی شامل لانه گزینی، دسیدوایی شدن، زایمان، تخمک گذاری و لوتئینی شدن هستند(۷،۸). پروستاگلاندین ها واسطه های شیمیایی مهمی در بدن انسان هستند که در هر ارگانی نقش ایفا می کنند. داروهای غیراستروئیدی ضدالتهاب(NSAIDs) روی آنزیم سیکلواکسیژناز اثر کرده و باعث مهار بیوسنتز پروستاگلاندین از آراشیدونیک اسید می شوند. این گروه از داروها به طور رایج مصرف می شوند(۹). آسپرین به عنوان یک داروی ضد التهاب غیر استروئیدی شناخته شده است. آسپرین آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار و از این طریق باعث مهار سنتز پروستاگلاندین می شود(۱۰). دوز پایین آسپرین می تواند باعث تقویت آندومتر، کم کردن احتمال بروز حاملگی های ناموفق، کاهش سقط جنین، افزایش زمان و میزان خونریزی و بهبود سرعت جریان خون در رحم و تخمدان می شود(۹،۱۱،۱۲).

مطالعاتی در زمینه تاثیر آسپرین بر آندومتر رحم انجام شده از جمله مطالعاتی بر روی تاثیر دوز پایین آسپرین بر روی آندومتر افراد تحت درمان ناباروری بودند نشان داد که تیمار با دوز پایین آسپرین باعث بهبود کیفیت آندومتر رحم و در نتیجه باعث افزایش گیرندگی رحم می شود(۱۵-۱۳). کاندروپ و همکاران اعلام کردند که دوز پایین آسپرین باعث افزایش درصد حاملگی در افراد با سقط مکرر می گردد(۱۶). چک و همکاران طی مطالعه ای که انجام دادند دریافتند که دوز پایین آسپرین احتمالاً باعث افزایش گردش خون در رحم و پرفوزیون بافتی می گردد و در نتیجه باعث افزایش گیرندگی رحم می شود(۱۷). بوجلد و همکاران در طی تحقیقی که انجام دادند گزارش کردند که دوز پایین آسپرین در ابتدای حاملگی می تواند از پری اگلمپسی و تاخیر رشد داخل رحمی جنین جلوگیری کند(۱۸). کوک گزارش داد که در افرادی که ضخامت آندومتر پایین تر از حد نرمال دارند، بعد از به کار گیری آسپرین، ضخامت آندومتر آن ها افزایش می یابد و هم چنین میزان جریان خون در تخمدان و رحم افزایش می یابد(۱۹). آتس و همکاران به بررسی تاثیر دوز پایین آسپرین بر روی ضخامت آندومتر رحم و تراکم اینتگرین ۵ پرداختند و به این نتیجه رسیدند که تیمار با آسپرین باعث ضخیم تر شدن دیواره رحم در مقایسه با گروه کنترل خواهد شد و هم چنین باعث ایجاد تفاوت معنی داری در تعداد عروق در فاز پرواستروس می شود(۲۰). برخی محققین اعلام کردند که مصرف دوز پایین آسپرین به تنهایی یا همراه با هپارین در زنانی که سقط مکرر دارند و همین طور در افرادی که با سندروم APL(آفسفولیپیدمیا) درگیر می باشند، باعث افزایش درصد حاملگی می شود(۲۱،۲۲،۲۶). گلبایا و همکاران اعلام نمودند که در گیرندگان اووسیت، تجویز دوز پایین آسپرین باعث افزایش درصد لانه گزینی می گردد، اما تاثیری بر روی زنده ماندن یا جنبه های بالینی حاملگی ندارد(۲۴).

با توجه به اهمیت تغییرات مورفولوژی ویژه آندومتر رحم در زمان لانه گزینی و از طرفی نقش دوز پایین آسپرین در تقویت جسم زرد(۲۵) علی رغم مطالعاتی که بر روی تاثیر دوز پایین آسپرین بر روی آندومتر رحم در سایر زمان ها انجام شده است اما تاکنون گزارشی مبنی بر تاثیر تجویز دوز پایین آسپرین بر دانسیته عروقی آندومتر در زمان لانه گزینی انجام نشـــده است. پس ضروری به نظر می رسید که مطالعه ای در این زمینه انجام شود.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

مواد و روش ها

در این تحقیق از ۱۵ سر موش سوری ماده بالغ(۸-۶) نژاد NMRI استفاده شد. سپس حیوانات به سه گروه تقسیم شدند.

گروه کنترل: ابتدا با کشیدن سوآپ در واژن موش ها حاملگی کاذب ایجاد گردید و پس از گذشت ۴/۵ روز از ایجاد حاملگی کاذب(زمان لانه گزینی)، خون گیری از قلب حیوانات انجام و سطح هورمون استروژن و پروژسترون با استفاده از کیت الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

گروه شم: ابتدا حاملگی کاذب در موش ها ایجاد شد و پس از القاء حاملگی کاذب بلافاصله عمل تزریق حلال آسپرین(آب مقطر) دو بار در روز انجام شد و پس از گذشت ۴/۵ روز از ایجاد حاملگی کاذب، خون گیری از قلب حیوانات انجام و سطح هورمون استروژن و پروژسترون با استفاده از کیت الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

گروه تجربی: ابتدا حاملگی کاذب در موش ها ایجاد شد و پس از القاء حاملگی کاذب بلافاصله عمل تزریق دوز پایین آسپرین(۷/۵ mg/kg) دو بار در روز انجام شد و پس از گذشت ۴/۵ روز از ایجاد حاملگی کاذب، خون گیری از قلب حیوانات انجام و سطح هورمون استروژن و پروژسترون با استفاده از کیت الایزا مورد ارزیابی قرار گرفت.

سپس حیوانات به طریق جا به جایی مهره های گردنی کشته شده و از شاخ های رحمی نمونه برداری انجام شد. نمونه ها به ظروف حاوی فرمالین جهت پاساژ بافتی انتقال داده شد. پس از تهیه بلوک های پارافینی برش گیری به صورت سریال سکشن با ضخامت ۵ میکرومتر انجام و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین انجام شد و تعداد مقطع عروق در سطح محاسبه و پس از جمع آوری داده ها، تحلیل داده ها با نرم افزار SPSS انجام شد. به منظور مقایسه میانگین داده ها بین دو گروه از آزمون Mann-Whitney و برای مقایسه میانگین داده ها در بین سه گروه آزمون Kruskal-Wallis استفاده شد.

یافته های پژوهش

سطح هورمون استروژن در سه گروه کنترل، شم و تجربی به ترتیب ۹±۱۶ و ۱۱/۴۳±۱۶ و ۱۲/۷±۲۰ بود. علی رغم افزایش سطح هورمون استروژن در گروه تجربی از لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد(P=0.646)(جدول شماره ۱). سطح هورمون پروژسترون در گروه کنترل شم و تجربی به ترتیب ۰/۰۶±۱/۷۵ و ۰/۷۲±۲/۱۲ و ۰/۶۷±۲/۳ بود. علی رغم افزایش سطح هورمون پروژسترون در گروه تجربی از لحاظ آماری اختلاف معنی داری بین سه گروه مشاهده نشد(P=0.411)(جدول شماره ۱).

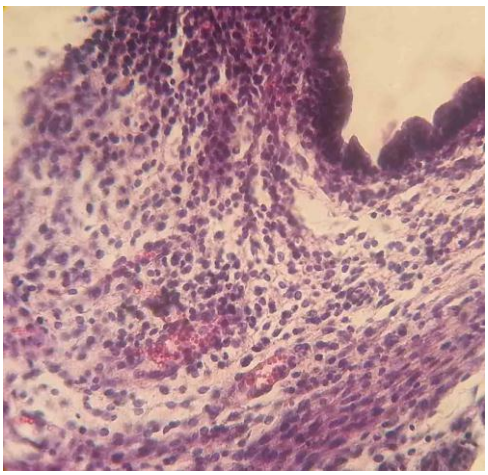
در بررسی کیفی مقاطع تهیه شده به طور مشهود مقاطع عروق در گروه تجربی بیش از سایر گروه ها مشهود بود(تصاویر شماره ۱ تا ۳). در بررسی کمی دانسیته عروق آندومتر در سه گروه کنترل، شم و تجربی به ترتیب ۲/۴۱±۸/۷۲ و ۲/۷۹±۹/۷۲ و ۶/۵۴±۱۶/۰۹ بود و از لحاظ آماری تفاوت معنی داری بین سه گروه مشاهده شد(P=0.004). بین گروه شم و کنترل تفاوت معنی داری نشان داده نشد(P=0.365) اما بین گروه کنترل و تجربی(P=0.001) و هم چنین بین گروه تجربی و شم نیز تفاوت آماری معنی داری مشاهده شد(P=0.016)(جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱. مقایسه کمی بین سطح هورمون استروژن، سطح هورمون پروژسترون و دانسیته عروق بین سه گروه کنترل، شم و تجربی

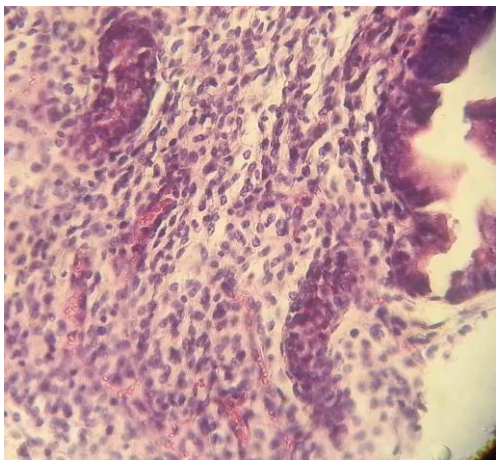
	هورمون استروژن	هورمون پروژسترون	تعداد مقطع عروق
کنترل	۹± ۱۶	۰/۰۶±۱/۷۵	۲/۴۱±۸/۷۲*
شم	۱۱/۴۳±۱۶	۰/۷۲±۲/۱۲	۲/۷۹±۹/۷۲*
تجربی	۱۲/۷±۲۰	۰/۶۷±۲/۳	۶/۵۴±۱۶/۰۹

* تفاوت معنی دار با گروه تجربی

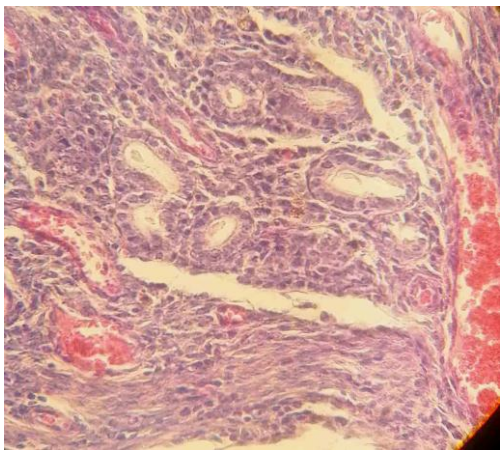
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]



تصویر شماره ۱. میکروگراف آندومتر رحم گروه کنترل(مقطع عروق) بزرگ نمایی ۴۰۰×



تصویر شماره ۲. میکروگراف آندومتر رحم گروه شم(مقطع عروق) بزرگ نمایی ۴۰۰×



تصویر شماره ۳. میکروگراف آندومتر رحم گروه تجربی(مقطع عروق) بزرگ نمایی ۴۰۰×

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

بحث و نتیجه گیری

با توجه به نتایج تحقیق حاضر مشخص شد که تزریق دوز پایین آسپرین(۷/۵ میلی گرم بر کیلوگرم) اگر چه باعث اختلاف معنی داری در سطح هورمون های استروژن و پروژسترون نشده اما احتمالاً با تاثیر بر تخمدان و اجسام زرد توانسته باعث افزایش سطح هورمون های استروژن و پروژسترون شود که این امر بالطبع باعث تغییراتی در آندومتر رحم شده است. الجنابی در سال ۲۰۰۷ طی بررسی که انجام داد نشان داد که دوز پایین آسپرین باعث تقویت آندومتر اندازه و کیفیت جسم زرد می شود(۱۱). هم چنین ساکی و همکاران در سال ۲۰۱۲ اعلام کردند که به کار گیری دوز پایین آسپرین باعث افزایش تعداد جسم زرد می شود(۲۵).

به نظر می رسد که به کار گیری دوز پایین اسپرین با تاثیر بر تخمدان باعث افزایش سطح هورمون های استروژن و پروژسترون شده است و افزایش این هورمون ها بر ساختار آندومتر رحم تاثیر گذاشته است. گزارشات متعددی مبنی بر تاثیر هورمون های استروژن و پروژسترون بر آندومتر رحم وجود دارد(۲۸-۲۶).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که به کار گیری دوز پایین آسپرین باعث افزایش معنی دار در دانسیته عروقی(تعداد مقاطع عروق در سطح) در زمان لانه گزینی شده است که احتمالاً این امر باعث افزایش میزان خون رسانی و در نتیجه بهبود کیفیت آندومتر رحم و گیرندگی رحم و افزایش درصد لانه گزینی خواهد شد. گزارشات متعدد در رابطه با افزایش رگزایی در طی واکنش دسیدوایی ارائه شده است(۶-۴). پس به نظر می رسد تزریق دوز پایین آسپرین بر واکنش دسیدوایی تاثیر مطلوبی داشته است و از طرفی افزایش رگزایی می تواند یکی از دلایل افزایش ضخامت آندومتر باشد. آتس و همکاران نیز گزارش کردند که تیمار با آسپرین باعث ایجاد تفاوت معنی دار در تعداد عروق در طی فاز پرواستروس شده است(۲۰). چک و همکاران نیز اعلام کردند که دوز پایین آسپرین باعث افزایش گردش خون رحم و پرفیوزن بافتی شده که در نتیجه افزایش گردش خون گیرندگی رحم بهبود یافته است(۱۷). گلبای و همکاران نیز طی مطالعه ای که انجام دادند اعلام کردند که دوز پایین آسپرین باعث افزایش درصد لانه گزینی شده اما تاثیری بر روی جنبه های بالینی حاملگی ندارد(۲۴).

در مجموع با توجه به نتایج تحقیق حاضر می توان گفت به نظر می رسد دوز پایین آسپرین باعث افزایش دانسیته عروقی آندومتر رحم و افزایش میزان جریان خون در زمان لانه گزینی می شود که این امر احتمالاً می تواند بر لانه گزینی جنین موثر باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

References

1.Guzeloglukayisli O, Basar M, Arici A. Basic aspects of implantation. Reprod Biomed Online 2007; 15:728-39.

2. Perrier D'hauterive S, Charletrenard C, Goffin F, Foidart M, Geenen V. The implantation window. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2002; 31:440-55.

3.Griffin G.D, Flanagan-Cato L. M. Ovarian Hormone Action in the Hypothalamic Ventromedial Nucleus: Remodelling to Regulate Reproduction. J Neuroendocrinol 2011; 23: 465–71.

4. Klentzeris LO. The role of endometrium in implantation. Hum Rep 1997;12:170 –5.

5. Murphy CR, Rogers AW. Effect of ovarian hormones on cell membrane in the rat uterine III. the surface carbohydrates at the apex the luminal epithelium. Cell Biophys 2001;3:305-20.

6. Murphy CR, Dwarte D. Increase in cholesterol in the apical plasma mcmbrenc of uterine epithelial ceils during early pregnancy in the rat. Acta Anat 1987; 128: 76–9.

7. Tong Sun, Wenbo DM. Differential expression and regulation of prostaglandin E synthasesin the mouse ovary during sexual maturation and luteal development. J Endocrinol 2006; 189:89-101.

8.Kabirsalmani M, Hosseini A, Rezazadehvalojerdi M. [Endometrial receptivity to implantation in humans biochemical and molecular aspects]. Yakhteh Med J2008; 10:1-24.(Percien)

9.Hogg N, Struck A. lnhibition of macrophage dependent low density lipoprotein oxidation by nitric oxide donors. J Lipid Res 1999; 36: 1756 - 62.

10. Marnett LJ. Aspirin and releted nonted nonsteroidal anti inflammatorydrugs as chemopreventive agents against colon cancer. Res 1978; 54:175-84.

11.Aljanabi A, Alzohyri A, Alrubaya F. Pharmacological effects of low-dose of aspirin on ovulation rat in mature cycling female mice. J Rep Fertile2007;155: 97-106.

12.Ahnen DJ. Colon cancer prevention by NSAIDs: what is the mechanism of action. Eur J Surg Suppl 1998; 582:111-4.

13.Zhao M, Chang C, Chen LM, Chen Q. Treatment with low dose aspirine increased the level LIF and Integrin β, expression in mice during the implantation window. Placenta 2010; 31: 1101-1105.

14. Waldenstrom U, Hellberg D, Nilsson S. Low dose aspirin in a short regimen as standard treatment in vitro fertilization: a randomized prospective study. Fertil Steril 2004; 81:1560-4.

15.Ruppo MD, Collins TC, Whitcomb BW, Schisterman EF, Evidence of absence or absence of evidence? a reanalysis of the effect of low dose aspirin in invitro fertilization. Fertile Steril 2008; 90: 71-6.

16.Kaandrop SP, Goddjn M, Vander post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone on women with recurrent miscarriage. N Eng J Med 2010; 29: 1586-96.

17.Check JH, Dietterich C, Lurie D, Nazarl A, Chuong J. A matched study to determine whether low dose of aspirin without heparin improves pregnancy rates following froze embryo transfer and/or defects. J Assist Rep Genet 1998; 15:579-82

18.Bujold E, Tapp S, Audibert F, Ferreira E, Forest JC, Rey E, et al. Prevention of adverse pregnancy outcomes with low dose ASA in early pregnancy: new perspective for future randomized trials. Obstet Gynaeeol Can 2011; 33: 480-83.

19.Kuok HC, HSU CC, Wang ST. Aspirin improve uterine blood flow in the periimplantation period. J Formos Med Assoc 1997; 96: 253-7.

20.Ates U, Baka M, Turgut M, Uganikgil Y, Ulker S, Yilmaz O, et al. Light electron microscopic and immunohistochemical study of the effect of low dose aspirin during the proestrus phase on rat endometrium in the preimplantation period. Anal Quant Cytol Histol 2007; 29: 95-102.

21.Kutteh W, Antiphospholipid antibody associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1584-9.

22.Tulppala M, Maritunen M, Soderstromanttila V. Low dose aspirin in prevention of miscarriage in women with an explained or autoimmune related recurrent miscarriage effect on prostacyclin and thromboxane A2 production. Hum Rep 1997;12:1567-72.

23.Rai R, Cohen H, Dave M. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies. Br Med J 1997; 314: 253-7.
24.Gelbaya TA, Kyrgion M, Lic T, Stern C, Nardo LG. Low dose aspirin for invitro fertilization: A systematized review and meta analysis. Hum Rep Upd 2007;13: 357-64.
25.Saki F, Beigi Boroujeni M, Sadoughi M, Adeli O. The effect of low dose (7.5 mg/kg) of Aspirin on ovary tissue during implantation period in mice (NMRI). Yafteh 2012;14:85-90
26.Gunian A. Effect of ovarian hormone on cell membrane in the rat uterus. Eur J Obset Gynecol Rep Biol 1995;60:69-74.
27.Hosie MJ, Murphy CR. A scanning and light microscopic study comparing the effect of clomiphene citrate, stradiol 17 beta and progesterone on the structure of uterine luminal epithelial cell. Fur J morpho1995;33:39-50.
28.Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium. Med pathol 2000;13: 285-94.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]

The Effect of Low Dose of Aspirin on the Vascular Density of Endometrium in the Mice at Implantation Period

Beigiboroujeni M[1], Beigiboroujeni N[2], Beigiboroujeni M[3], Zare S[4], Shafiei A[3]*

(Received: October 8, 2014 Accepted: November 16, 2014)

Abstract

Introduction: Low dose treatment with aspirin could result in endometrial improvement, decrease of abortion and consequently, an increase in uterine receptivity. Although many studies have been conducted on the effect of low dose of aspirin on the endometrium, there has not been any report on the effect of prescribing low dose of aspirin on the vascular density of endometrium. Thus, it was essential to conduct a study on this subject.

Materials & methods: 15 female NMRI mice were used in this study. They were divided into three groups: control, sham and experimental groups. At first, in all groups, pseudo-pregnancy was induced and then the sham group received an injection of sterile water. The experimental group received low-dose of aspirin (7/5mg/kg) twice a day. Ovarian hormone levels were measured after 4.5 days of pseudo-pregnancy. Then the animals were sacrificed and the uterine horns were sampled for measurement of vascular density at implantation period. Finally, our results were statistically analyzed.

Findings: Vascular density in the endometrium between two groups (control-experimental and sham-experimental) showed a statistically significant difference ($P \leq 0/05$).

Discussion & Conclusion: Low-dose of aspirin seems to lead in changes of vascular density in the endometrium that may be effective on the embryo implantation.

Keywords: Aspirin, Endometrium, Implantation period

1. Dept of Anatomy, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
2. Razi Medicinal Plants Research Center, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
3. Dept of Biochemistry, Payame Noor University, Tehran Shargh Branche, Tehran, Iran
4.Dept of General Health, Faculty of Health, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran
** Correspondin author Email: mandbe2000@yahoo.com*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-17]