Original Article

Effect of aspirin for prevention of preeclampsia in women with abnormal ultrasonic findings in uterine artery

Mesdaghinia E[1], Talari H[2], Abedzadeh-Kalahroudi M[3*]

1- Trauma Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
2- Department of Radiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.
3- Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received October 20, 2010; Accepted February 20, 2011

Abstract:

Background: Prevention of preeclampsia is very important in reducing maternal and neonatal mortality and morbidity. The purpose of this study was to determine the effectiveness of aspirin in the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies with abnormal findings at uterine artery in doppler ultrasound among women referred to Shabih-Khani hospital in Kashan.

Materials and Methods: In this clinical trial study, women predisposed to preeclampsia at 12-16 weeks of gestation were evaluated by uterine artery doppler ultrasound and in the case of abnormal findings, they were randomly divided into two groups, experimental (n=40) and control (n=40) groups. The experimental group was received aspirin 80 mg/day. Groups were followed up until delivery and pregnancy outcomes (e.g. incidence of preeclampsia, IUGR, preterm labour, 1st and 5th min APGAR less than 5, delivery type and birth weight) were analyzed.

Results: The incidence of preeclampsia in experimental (aspirin) group and control group were 2.5%, 22.5%, respectively. In addition, the risk of preeclampsia was 9 folds more than that of control group (P=0.007). No significant difference was seen between the two groups in the type of delivery, birth weight and gestational age.

Conclusion: Aspirin administration during 12-16 weeks of pregnancy can decrease the incidence of preeclampsia in high-risk pregnancy with abnormal findings of uterine artery as a preventive measure.

Keywords: Aspirin, Doppler ultrasonography, Preeclampsia, Pregnancy outcome, Uterine artery

* **Corresponding Author.**
Email: abedzadeh@kaums.ac.ir
Tel: 0098 361 555 0021
Fax: 0098 361 555 6633

IRCT Registration No. IRCT 138809232854N1 Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, Summer, 2011; Vol. 15, No 2, Pages 98-104

Please cite this article as: Mesdaghinia E, Talari H, Abedzadeh-Kalahroudi M. Effect of aspirin for prevention of preeclampsia in women with abnormal ultrasonic findings in uterine artery. ***Feyz*** 2011; 15(2): 98-104.

بررسی تأثیر آسپرین در پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی در زنان با سونوگرافی داپلر غیرطبیعی شریان رحمی

الهه مصداقی نیا [1]، حمیدرضا طالاری [2]، معصومه عابدزاده کلهرودی [3*]

خلاصه

سابقه و هدف: پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی اهمیت زیادی در کاهش مرگ و میر مادر و نوزاد دارد. این مطالعه به‌منظور بررسی تأثیر تجویز آسپرین در پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی در زنان پرخطر و دارای یافته‌های غیرطبیعی داپلر شریان رحمی مراجعه کننده به بیمارستان شبیه خوانی کاشان انجام شده است.

مواد و روش‌ها: با انجام یک کارآزمایی بالینی زنان در معرض خطر پره‌اکلامپسی در هفته‌های ۱۶-۱۲ حاملگی تحت سونوگرافی داپلر عروق رحمی قرار گرفته و در صورت وجود یافته غیرطبیعی داپلر وارد مطالعه شده و به‌طور تصادفی در دو گروه تجربی (۴۰ نفر) و شاهد (۴۰ نفر) وارد شدند. برای گروه تجربی روزانه ۸۰ میلی‌گرم آسپرین تجویز شد. دو گروه تا بعد از زایمان پیگیری و عاقبت حاملگی از نظر بروز پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی جنین، زایمان زودرس، آپگار دقیقه اول و پنجم کمتر از ۵، نوع زایمان و وزن نوزاد بررسی گردیدند.

نتایج: بر اساس یافته‌های مطالعه بروز پره‌اکلامپسی در گروه تجربی ۲/۵ و در گروه شاهد ۲۲/۵ درصد و خطر بروز پره‌اکلامپسی در گروه شاهد ۹ برابر بیشتر از گروه تجربی بود (P=۰/۰۰۷). تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه از نظر وزن هنگام تولد نوزاد، روش زایمان و سن حاملگی هنگام زایمان وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد تجویز آسپرین در هفته‌های ۱۶-۱۲ بارداری برای افراد در معرض پره‌اکلامپسی می‌تواند باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی شود؛ لذا می‌توان از آن به‌عنوان یک روش پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی در افراد پرخطر با یافته‌های غیرطبیعی سونوگرافی داپلر استفاده کرد.

واژگان کلیدی: آسپرین، سونوگرافی داپلر، پره اکلامپسی، عاقبت حاملگی، شریان رحمی

فصلنامه علمی – پژوهشی فیض، دوره پانزدهم، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۰، صفحات ۱۰۴-۹۸

مقدمه

اختلالات فشار خون که در سیر حاملگی رخ می‌دهند، اختلالات شایعی بوده و همراه با خون‌ریزی و عفونت سه عامل کشنده محسوب می‌شوند؛ این عوامل مسئول بخش عمده‌ای از مرگ و میر و عوارض مادری به‌شمار می‌روند؛ یکی از آنها اختلالات پره‌اکلامپسی می‌باشد [۱]. سازمان جهانی بهداشت تخمین زده است که سالانه بیش از یک میلیون زن در جهان به‌دلیل پره‌اکلامپسی و عوارض آن می‌میرند و این وضعیت مسئول مرگ مادری در کشورهای در حال توسعه می‌باشد. شیوع پره‌اکلامپسی بین ۱۰-۵ درصد بوده و این میزان در کشورهای در حال توسعه بالاتر از ۱۸ درصد می‌باشد [۱،۲]. پره‌اکلامپسی نوعی نشانگان اختصاص حاملگی است که با افزایش فشار خون و پروتئینوری بعد از هفته ۲۰ حاملگی مشخص می‌شود. پروتئینوری از علائم مهم پره‌اکلامپسی بوده و عبارت است از دفع ادراری ۳۰۰ میلی‌گرم پروتئین یا بیشتر در طی ۲۴ ساعت و یا پروتئینوری پایدار به میزان ۳۰ میلی‌گرم در دسی لیتر در نمونه‌های تصادفی ادرار. پره-اکلامپسی اغلب در زنان جوان و نخست‌زا روی می‌دهد؛ همچنین بروز آن به‌میزان زیادی تحت تاثیر نژاد، قومیت و استعداد ژنتیکی قرار دارد. سایر عوامل شامل تاثیرات محیطی، اجتماعی، اقتصادی و حتی فصلی، چاقی مادر، چند قلویی، سن بالا و سابقه فشار خون بالا در حاملگی قبلی می‌باشند. پاتوفیزیولوژی دقیق این بیماری مشخص نیست، اما نشان داده شده است که با عدم توازن بین تولید پروستاسیکلین و ترومبوکسان A_2 و اسپاسم عروقی همراه است. تنگی عروق سبب مقاومت در برابر جریان خون می-شود و مسئول افزایش فشار خون شریانی است. از عوارض جدی آن درگیری ارگان‌های انتهایی به‌صورت نارسایی قلبی، ادم ریوی،

[1] استادیار، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[2] استادیار، گروه رادیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

[3] مربی، گروه مامائی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* **نشانی نویسنده مسوول:**
کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب راوندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، دانشکده پرستاری و مامایی، گروه مامایی

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۰۰۲۱ **دورنویس:** ۰۳۶۱ ۵۵۵۶۶۳۳

پست الکترونیک: abedzadeh@kaums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۲۸ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۹/۱۲/۱

درگیری کبد و سیستم انعقادی و در نهایت سندروم HELLP بوده و با افت عملکرد کلیوی، درگیری مغزی، تشنج و حتی مرگ مادر همراه است؛ از طرف دیگر به‌علت اشکال در خون‌رسانی جفتی رحمی امکان محدودیت رشد داخل رحمی و مرگ داخل رحمی جنین نیز وجود دارد [۱]. روش کاملا تأیید شده‌ای برای شناسایی کامل میزان وازواسپاسم و درگیری عروقی وجود ندارد، اما سونوگرافی داپلر به‌عنوان یک روش غیر تهاجمی، یک تست مناسب برای پیش‌بینی میزان درگیری عروقی رحمی است [۳] . غیر طبیعی بودن داپلر در ۱۴-۱۱ هفته حاملگی می‌تواند در تشخیص افراد پرخطر در ابتلا به پره اکلامپسی موثر باشد [٤]. یافته‌های غیر طبیعی در سونوگرافی داپلر شامل بریدگی یک طرفه یا دو طرفه در موج دیاستولیک (Uni or bilateral diastolic notch) یا شاخص مقاومت عروقی (Resistance Index; RI) و یا شاخص ضربانی (Pulsatility Index; PI) بالا می‌باشد. وجود بریدگی دیاستولیک در امواج رحمی در اولترا سونوگرافی در ۲٤ هفته حاملگی احتمال خطر پره‌اکلامپسی را ٦٨ برابر می‌کند [٥]. در حال حاضر درمان قاطع و مؤثری جهت پره‌اکلامپسی وجود ندارد و پیش‌گیری از آن اهمیت زیادی دارد؛ همچنین، تجویز کلسیم، ویتامین E و از همه بیشتر آسپرین در پیشگیری از پره اکلامپسی مطرح شده‌اند. آسپرین با دوز کم، دارویی است که باعث جلوگیری یا تعدیل دوره پره‌اکلامپسی می‌شود. آسپرین از طریق مهار سنتز ترومبوکسان A2 سبب ابقاء مقاومت در برابر آنژیوتانسین II می‌شود [۱]. اگر چه موفقیت‌های اولیه در کاهش بروز پره‌اکلامپسی با تجویز دوز پایین آسپرین در سرکوب ترومبوکسان A_2 و برتری پروستاسیکلین گزارش شده است، ولی در چند کارآزمایی بالینی بی‌اثر بودن آسپرین در پیش‌گیری از بروز پره‌اکلامپسی گزارش شده است [۸-٦]. در برخی مطالعات متا آنالیز مشخص شده است که آسپرین خطر پره‌اکلامپسی را بین ۲۰-۱۰ درصد کاهش می‌دهد که این میزان کاهش خطر در حد کم تا متوسط در نظر گرفته می‌شود و نتیجه گیری شده است که آسپرین فقط در زنان پر خطر با ارزش است [۱۱-۹]. در مطالعات متعدد دیگری نیز نشان داده شده است آسپرین روی زنان با خطر پایین و یا متوسط پره‌اکلامپسی مؤثر نمی‌باشد و به‌نظر می‌رسد که روی زنان مستعد به نوع شدید مؤثر باشد [۱٤-۱۲]. در یک تحقیق مشخص شد که گرچه اختلالات جفتی رحمی با افزایش قابل توجه عوارض حاملگی از جمله پره‌اکلامپسی همراه است، اما تجویز آسپرین در مقایسه با دارونما در طی سه ماهه دوم و سوم حاملگی تاثیری بر وضعیت همودینامیک جفتی رحمی و جفتی جنینی نداشته و باعث کاهش خطر پره‌اکلامپسی نمی‌شود [۱۵].

Harrington و همکاران در مطالعه خود نشان دادند که در زنان پرخطر شناسائی شده توسط سونوگرافی داپلر در هفته ۲۰ حاملگی، استفاده از آسپرین تغییر قابل ملاحظه‌ای در انسیدانس پره اکلامپسی ایجاد نمی‌کند و همچنین پیشنهاد کردند که تحقیقات بیشتر باید با هدف بررسی تاثیر آسپرین در ابتدای حاملگی انجام شود [۱٦]. Morris و همکاران نیز در تحقیق خود بر روی ۱۰۲ زن با یافته‌های داپلر غیر طبیعی که از هفته ۱۸ حاملگی آسپرین دریافت کرده بودند نشان دادند که آسپرین کاهش قابل توجهی در میزان عوارض حاملگی از جمله پره‌اکلامپسی ایجاد نمی‌کند [۱۷]. در تحقیق دیگری نیز مشخص شد که تجویز آسپرین با دوز پائین به افراد پر خطر در هفته‌های ۲٦-۱۳ در پیشگیری از بروز پره-اکلامپسی موثر نمی‌باشد [۱۸]. در یک مطالعه‌ی دیگر مشخص شد که در زنانی که یافته‌های داپلر غیر طبیعی دارند تجویز روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم آسپرین بعد از هفته ۲۳ حاملگی مانع پیشرفت پره-اکلامپسی نمی‌شود [۱۹]. اما در مطالعه دیگری بررسی داپلر شریان رحمی در زنان پرخطر نشان داد که درمان با آسپرین در زنان منجر به کاهش چشمگیر پره‌اکلامپسی می‌شود [۲۰]. مشخص شده است که مصرف آسپرین با دوز کم در سن ۱٦-۱٤ هفته حاملگی در زنان پر خطر از نظر پره‌اکلامپسی که داپلرغیر طبیعی شریان رحمی دارند، باعث کاهش خطر پره اکلامپسی شدید می‌شود [۳]. یک کارآزمایی بالینی روی ۸٦ زن به‌منظور بررسی تأثیر آسپرین با دوز کم در پیش‌گیری از فشار خون حاملگی در زنان پرخطری که در هفته‌های ۱٤-۱۲ حاملگی در سونوگرافی داپلر واژینال آنها یافته-های غیر طبیعی وجود داشت انجام شد. در این تحقیق ٤۳ زن روزانه ۰/۵ mg/kg آسپرین و ٤۳ زن دارونما دریافت کرده و سپس عاقبت حاملگی در آنها بررسی شد؛ نتایج نشان داد که استفاده از آسپرین باعث کاهش قابل توجهی در بروز فشارخون حاملگی می‌شود (۱۱/٦ درصد در مقابل ۳۷/۲ درصد) و محققین نتیجه گرفتند که در زنان پرخطر استفاده از آسپرین با دوز کم باعث کاهش فشار خون حاملگی می‌شود [۲۱]. در یک متاآنالیز در سال ۲۰۰۹ که بر روی ۷ مطالعه انجام شد مشخص گردید که درمان با آسپرین در ابتدای حاملگی و قبل از هفته‌ی ۱٦ حاملگی روش موثری برای پیشگیری از پره اکلامپسی در زنان با یافته‌های غیر طبیعی داپلر می‌باشد [۲]. در متاآنالیز دیگری بر روی ۱۰ مطالعه که در آن یافته‌های سونوگرافی داپلر و درمان با آسپرین در پیشگیری از پره‌اکلامپسی بررسی شده بود نشان داد که خطر پره-اکلامپسی با مصرف آسپرین به‌میزان ۳۱ درصد کاهش می‌یابد و محققین پیشنهاد کردند که متخصصین می‌توانند در صورت غیر طبیعی بودن سونوگرافی داپلر از آسپرین جهت پیشگیری از پره-

اکلامپسی استفاده کنند [۲۲]. لذا، با توجه به اهمیت فوق العاده پره‌اکلامپسی و خطرات آن در مرگ و میر مادران و نوزادان، و وجود یافته‌های متناقض در مورد تاثیر یا عدم تاثیر آسپرین در زنان پر خطر و تناقض در مورد زمان شروع دارو در طی بارداری و نیز عدم انجام چنین مطالعه‌ای در کشور این تحقیق با هدف بررسی تأثیر آسپرین با دوز کم در پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی در زنان پر خطر با یافته‌های غیر طبیعی سونوگرافی داپلر عروق رحمی انجام شد تا در صورت مثبت بودن تأثیر آسپرین در این موارد از آن به عنوان یک روش پیش‌گیری از پره اکلامپسی در افراد پرخطر استفاده گردد.

مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی تصادفی زنان بارداری که در معرض خطر پره‌اکلامپسی (افراد مبتلا به بیماری‌های عروقی زمینه-ای، فشار خون مزمن، دیابت و یا افراد با سابقه پره اکلامپسی) بودند وارد مطالعه شدند. افراد مبتلا به بیماری‌های قلبی، کبدی، تیروئید، بیماری مزمن کلیوی، اولسر پپتیک، سابقه آسم و حساسیت به آسپرین از مطالعه حذف شدند. قبل از شروع مطالعه هدف از انجام آن برای تمام زنان توضیح داده شد و رضایت آگاهانه از آنها اخذ گردید. نحوه تخصیص نمونه‌ها به این صورت بود که ابتدا زنان باردار در معرض خطر پره‌اکلامپسی توسط متخصص زنان شناسایی شده و سپس کلیه افراد جهت بررسی سونوگرافیک به یک مرکز سونوگرافی خصوصی ارجاع داده شده و توسط یک سونوگرافیست و با دستگاه سونوگرافی (Ultra Sonix Op) و فرکانس ۵ مگاهرتز بررسی شدند. در صورت داشتن معیارهای غیر طبیعی در سونوگرافی داپلر به‌صورت بریدگی یک‌طرفه در موج دیاستولیک و RI>۰/۶۵ و یا بریدگی دوطرفه در موج دیاستولیک و RI>۰/۵۵ [۲۳] افراد مجددا به درمانگاه بیمارستان شبیه خوانی ارجاع داده شده و بر حسب زوج یا فرد بودن شماره پرونده در یکی از دو گروه تجربی (۴۰ نفر) و کنترل (۴۰ نفر) قرار گرفتند. در گروه تجربی روزانه ۸۰ میلی‌گرم آسپرین و در گروه کنترل هیچ دارویی تجویز نشد. در هر بار ویزیت در مورد مصرف یا عدم مصرف دارو از بیماران سوال می‌شد و تاکید می‌گردید که حتما دارو را مصرف نمایند. کلیه افراد تا پایان بارداری تحت نظر بوده و از نظر عاقبت حاملگی شامل پره اکلامپسی، IUGR، زایمان زودرس، آپگار دقیقه اول و پنجم کمتر از ۵، نوع زایمان و وزن نوزاد بررسی شدند. در صورت بروز فشارخون بیشتر از ۱۴۰/۹۰ به همراه پروتئینوری تشخیص پره-اکلامپسی داده شده و پس از بستری شدن بیماران، تحت درمان قرار می‌گرفتند. کنترل فشار خون و بررسی آزمایش ادرار بیمار از نظر پروتئین توسط رزیدنت سال اول، تعیین نمره آپگار توسط مامای اتاق زایمان و اندازه‌گیری وزن نوزاد توسط پرستار بخش نوزادان که هیچ‌کدام اطلاعی از مصرف دارو در بیمار نداشتند انجام می‌شد و کلیه اطلاعات پرسشنامه نیز توسط رزیدنت سال اول ثبت می‌گردید. اطلاعات به‌دست آمده با استفاده از آزمون‌های آماری t و فیشر دقیق مورد آنالیز قرار گرفتند. RR و CI محاسبه شده و $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

میانگین سن افراد در گروه تجربی ۴/۵±۲۷/۸ و در گروه کنترل ۵/۸±۲۷/۰۳ سال بود. میانگین سن حاملگی موقع زایمان در گروه تجربی ۰/۷۲±۳۹/۲ هفته و در گروه کنترل ۰/۷۳±۳۹/۱ هفته بود. متوسط سن حاملگی که در آن بیماران تحت سونوگرافی داپلر شریان رحمی قرار گرفتند، ۱۴/۸ هفته بود. میانگین سن حاملگی هنگام تشخیص پره‌اکلامپسی در گروه تجربی ۳۸ و در گروه کنترل ۰/۵±۳۸/۸ هفته بود. از کل افراد مورد مطالعه، ۱۸ نفر (۲۲/۵ درصد) سابقه پره‌اکلامپسی و۲۴ نفر (۳۰ درصد) سابقه فشار خون مزمن و ۵ نفر (۶/۲۵ درصد) سابقه دیابت داشتند (جدول شماره ۱). جدول شماره ۲ فراوانی بروز پره اکلامپسی در زنان با یافته-های داپلر غیرطبیعی را در دو گروه نشان می‌دهد و بیانگر آن است که در ۹۷/۵ درصد از افرادی‌که آسپرین مصرف کرده بودند پره‌اکلامپسی اتفاق نیفتاده است. آزمون آماری نشان داد که مصرف آسپرین با دوز کم باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی در گروه تجربی شده است ($P=۰/۰۰۷$) و شانس بروز پره‌اکلامپسی در گروه درمان شده با آسپرین ۹ برابر کمتر می‌باشد. یافته‌ها بیانگر آن است که ۱۱/۱ درصد (۲ نفر) از افرادی که سابقه پره اکلامپسی در حاملگی قبلی داشته‌اند، در این حاملگی به پره‌اکلامپسی مبتلا شده‌اند؛ آزمون آماری رابطه معنی‌داری بین بروز پره‌اکلامپسی در حاملگی اخیر در زنان با یافته‌های داپلر غیرطبیعی شریان رحمی و سابقه پره‌اکلامپسی نشان نداد ($P=۱$). میانگین وزن نوزادان در گروه کنترل ۵۲۴±۳۲۱۲ و در گروه تجربی۲۸۵±۳۱۷۰ گرم بود. میانگین سن حاملگی هنگام زایمان در گروه کنترل ۰/۷۳±۳۹/۱ و در گروه تجربی۰/۷۲±۳۹/۲ هفته بود. آزمون آماری نشان داد که میانگین وزن نوزاد ($P=۰/۶۵$) و سن حاملگی ($P=۰/۷۵$) هنگام زایمان در افراد مصرف کننده آسپرین تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل ندارد. یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر این است که ۴۷/۵ درصد (۱۹ نفر) از افراد گروه کنترل و ۶۰ درصد (۲۴ نفر) از افراد گروه تجربی زایمان طبیعی واژینال داشته و ۵۲/۵ درصد (۲۱ نفر) از افراد گروه

کنترل و ٤٠ درصد (١٦ نفر) از افراد گروه تجربی زایمان سزارین داشته‌اند؛ آزمون آماری نشان داد که ارتباط آماری معنی‌دار بین مصرف آسپرین و روش زایمان وجود ندارد (P=٠/٢٦). لازم به‌ذکر است که در رابطه با بررسی فراوانی بروز IUGR و زایمان زودرس و نیز آپگار دقیقه ١ و ٥ کمتر از ٥ در دو گروه، در هیچ‌یک از افراد مورد مطالعه این عوارض اتفاق نیفتاد.

جدول شماره ١- مشخصات زنان مورد مطالعه در دو گروه تجربی و کنترل

مشخصات مادری		گروه: کنترل N=٤٠	گروه: تجربی N=٤٠	آزمون آماری
سن (سال)		٢٧/٠٣±٥/٨٨	٢٧/٨±٤/٥	P=٠/٤٩
تعداد حاملگی		١/٩٧± ١/١	٢/٢٠±٠/٩١	P=٠/٣٤
شاخص توده بدنی		٢٥/٥± ٣/٨	٢٥/١± ٣/٢	P=٠/٢٥
سابقه‌ی پره‌اکلامپسی	بلی	(٢٢/٥) ٩	(٢٢/٥) ٩	P=١
	خیر	(٧٧/٥) ٣١	(٧٧/٥) ٣١	
سابقه‌ی فشار خون مزمن	بلی	(٣٠) ١٢	(٣٠) ١٢	P=١
	خیر	(٧٠) ٢٨	(٧٠) ٢٨	
سابقه‌ی دیابت	بلی	(١٠) ٤	(٢/٥) ١	P=٠/٣٥
	خیر	(٩٠) ٣٦	(٩٧/٥) ٣٩	

جدول شماره ٢- توزیع فراوانی بروز پره‌اکلامپسی در زنان با یافته‌های داپلر غیر طبیعی در دو گروه مطالعه

پره اکلامپسی	گروه: کنترل تعداد (درصد)	گروه: تجربی تعداد (درصد)	جمع
اتفاق نیفتاد	(٧٧/٥)٣١	(٩٧/٥)٣٩	٧٠ (٨٧/٥)
اتفاق افتاد	(٢٢/٥)٩	(٢/٥)١	(١٢/٥)١٠
جمع	(١٠٠)٤٠	(١٠٠)٤٠	٨٠ (١٠٠)
P		٠/٠٠٧	
RR		٩	
CI		٦٧/٧ – ١/١٩	

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر بیانگر آن است که در ٩٧/٥ درصد از افرادی‌که آسپرین مصرف کرده بودند پره‌اکلامپسی اتفاق نیفتاد و در واقع شانس بروز پره‌اکلامپسی در گروه درمان شده با آسپرین ٩ برابر کمتر است. در توافق با نتایج به‌دست آمده، یافته‌های مطالعه Baschat و همکاران حاکی از این است که آسپرین با دوز کم باعث کاهش مقاومت جریان خونی جفت شده و از پره‌اکلامپسی پیشگیری می‌کند [٢٤]. در یک مطالعه‌ی دیگر نیز مشخص شد که میزان بروز پره‌اکلامپسی در زنانی که آسپرین مصرف کرده بودند ٣٥ درصد در مقابل ٦٢ درصد در افراد گروه کنترل بود [٣]. در یک مطالعه، ٨٦ نفر از زنان پرخطری که در هفته‌های ١٤-١٢ حاملگی در سونوگرافی داپلرواژینال آنها یافته‌های غیر طبیعی وجود داشت مورد بررسی قرار گرفته و نتایج نشان داد که استفاده از آسپرین باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی به‌میزان ١١/٦درصد در مقابل ٣٧/٢ درصد در گروه دارونما می‌شود [٢١]. تحقیقی توسط Harrington و همکاران روی ٢١٦ زن که بر اساس یافته‌های سونوگرافی در هفته‌های ٢٣-١٧ حاملگی در گروه زنان مستعد به پره‌اکلامپسی قرار گرفته بودند، انجام شد. در این تحقیق ١٠٣ نفر در گروه درمان روزانه با ١٠٠ میلی‌گرم آسپرین و ١١٣ نفر در گروه کنترل قرار گرفتند. سپس از نظر وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی و دکولمان جفت و آپگار دقیقه اول کمتر از ٧ و مرگ نوزاد مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان داد که تفاوت معنی داری بین دو گروه از نظر بروز پره‌اکلامپسی و وزن کم هنگام تولد وجود ندارد، اما از نظر سایر مشکلات دوران حاملگی تفاوت بین دو گروه معنی‌دار بود [١٦] که علت کاهش نیافتن بروز پره‌اکلامپسی در گروه درمان شده با آسپرین در این مطالعه شاید این مطلب باشد که در سن حاملگی بالاتری (٢٣-١٧هفته) اقدام به سونوگرافی شده و مصرف آسپرین نسبت به مطالعه ما دیرتر شروع شده است. یافته‌های برخی مطالعات جدیدتر نشان می‌دهند که تاثیر آسپرین با دوز کم بر مبنای سن حاملگی متغیر است [٢٥]. در مطالعه‌ای که توسط عطارد و همکاران در استان مازندران صورت گرفت نشان داده شد که مصرف آسپرین با دوز کم در خانم‌های نخست‌زا در پیش‌گیری از پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس موثر نیست [١٩] که شاید علت این تفاوت شروع آسپرین در سن حاملگی بالاتر (محدوده ٣٢-١٣ هفته حاملگی) نسبت به مطالعه ما باشد. در مطالعه Yu و همکاران نیز مشخص شد که در زنان با

یافته‌های داپلر غیر طبیعی، تجویز آسپرین بعد از هفته ۲۳ حاملگی مانع پیشرفت پره‌اکلامپسی نمی‌شود [۱۹]. به هر حال تناقض بین یافته‌ها در کارایی آسپرین ممکن است به‌دلیل تفاوت در سن حاملگی به هنگام شروع مصرف آسپرین باشد. در یک متاآنالیز دیگر بر روی ۲۲ مطالعه مشخص شد که تجویز آسپرین در زنان پرخطر تاثیر کمی در پیشگیری از پره‌اکلامپسی دارد. البته در این مطالعه معیارهای پرخطر بودن شامل سابقه پره‌اکلامپسی در مادر فرد، بیماری‌های مادر، سابقه پره‌اکلامپسی در خود فرد، چند قلویی، یافته‌های غیر طبیعی داپلر، تست غلتیدن (Roll Over Test) و تست حساسیت به آنژیوتانسین بود [۲۶] که با معیارهای ما تفاوت داشت. یافته‌های مطالعه ما نشان می‌دهند که در گروه تجربی میانگین وزن نوزاد و سن حاملگی موقع زایمان با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشته و از نظر نوع زایمان نیز رابطه آماری معنی‌داری بین نوع زایمان و مصرف آسپرین به‌دست نیامد. در مطالعه‌ای که توسط Ebrashy و همکاران انجام شده بود نیز از نظر وزن نوزاد و نوع زایمان و میزان بروز زایمان زودرس تفاوتی بین گروه مصرف کننده آسپرین و گروه کنترل وجود نداشت [۳]. در سایر مطالعات دیگر نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر نوع زایمان و تولد نوزاد نارس مشاهده نشد [۲۸،۲۷]. این در حالی است که در مطالعه‌ای که توسط طاهریان و همکاران صورت گرفت، نشان داده شد که مصرف آسپرین در افزایش وزن نوزادان مؤثر است [۲۹]. شاید علت این باشد که تعداد افراد مورد مطالعه آنها زیاد بوده است. در نهایت در این مطالعه هیچ موردی از تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR) و زایمان زودرس و آپگار دقیقه اول و پنجم زیر۵ در دو گروه تجربی و کنترل دیده نشد و در نتیجه تفاوت این موارد در بین دو گروه قابل بحث نمی‌باشد.

نتیجه گیری

میزان بروز پره‌اکلامپسی در این بررسی در گروه مصرف کننده آسپرین (گروه تجربی) ۲/۵ درصد و در گروه کنترل ۲۲/۵ درصد بود و می‌توان نتیجه گرفت که تجویز روزانه ۸۰ میلی‌گرم آسپرین در هفته‌های ۱۶-۱۲ حاملگی به افراد در معرض پره-اکلامپسی و با یافته‌های سونوگرافی داپلر غیر طبیعی می‌تواند باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از طرح تحقیقاتی شماره ۸۶۰۱ دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. نویسندگان مراتب قدردانی و تشکر خود را از کمک‌های مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه اعلام می‌دارند.

References:

[1] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams Obstetrics. 23th ed. New york: McGraw-Hill; 2010. p. 706-56.

[2] Bujold E, Morency AM, Roberge S, Lacasse Y, Forest JC, Giguère Y. Acetylsalicylic acid for the prevention of preeclampsia and intra-uterine growth restriction in women with abnormal uterine artery Doppler: a systematic review and meta-analysis. ***J Obstet Gynaecol Can*** 2009; 31(9): 818–26.

[3] Ebrashy A, Ibrahim M, Marzook A, Yousef D. Usefulness of aspirin therapy in high-risk pregnant women with abnormal uterine artery Doppler ultrasound at 14–16 weeks pregnancy: randomized controlled clinical trial. ***Croat Med J*** 2005; 46(5): 826–31.

[4] Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11-14 weeks scan by uterine artery Dopplers. ***Acta Obstet Gynecol Scand*** 2007; 86(5): 530-4.

[5] Bower S, Bewley S, Campbell S. Improved prediction of preeclampsia by two-stage screening of uterine arteries using the early diastolic notch and color Doppler imaging. ***Obstet Gynecol*** 1993; 82(1): 78-83

[6] [No authors listed]. Low-dose aspirin in prevention and treatment of intrauterine growth retardation and pregnancy-induced hypertension. Italian study of aspirin in pregnancy. ***Lancet*** 1993; 341(8842): 396-400.

[7] [No authors listed]. CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. ***Lancet*** 1994; 343 (8898): 619-29.

[8] [No authors listed]. ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevenção da Pré-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. ***Br J Obstet Gynaecol*** 1996; 103: 39-47.

[9] Meads CA, Cnossen JS, Meher S, Juarez-Garcia A, ter Riet G, Duley L, et al. Methods of prediction and prevention of pre-eclampsia: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. ***Health Technol Assess*** 2008; 12(6): iii-iv, 1-270.

[10] Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Ant platelet agents for prevention of

pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. ***Lancet*** 2007; 369(9575): 1791–8.
[11] Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Ant platelet agents for preventing pre eclampsia and its complications. ***Cochrane Database Syst Rev*** 2007; 18(2): CD004659.
[12] Bower SJ, Harrington KF, Schuchter K, McGirr C, Campbell S. Prediction of pre- eclampsia by abnormal uterine Doppler ultrasound and modification by aspirin. ***Br J obstet Gynecol*** 1996; 103(7): 625-9.
[13] McParland P, Pearce JM, Chamberlain GV. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. ***Lancet*** 1990; 335 (8705): 1552-5.
14] Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results: a multicenter randomised cont-rolled trial. ***BJOG*** 2001; 108(5): 510-8.
[15] Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2000; 15(1): 19–27.
[16] Harrington K , Kurdi W, Aquilina J, England P, Campbell S. A prospective management study of slow-release aspirin in the palliation of uteroplacental insufficiency predicted by uterine artery Doppler at 20 weeks. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2000; 15(1): 13-8.
[17] Morris JM, Fay RA, Ellwood DA, Cook CM, Devonald KJ. A Randomized Controlled Trial of Aspirin in Patients With Abnormal Uterine Artery Blood Flow. ***Obstet Gynecol*** 1996: 87(1): 74-80.
[18] Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. ***N Engl J Med*** 1998; 338(11): 701-5.
[19] Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2003; 22(3): 233–9.
[20] Commarasamy A, Papaioannou S, Gee H, Khan KS. Aspirin for the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler: a meta-analysis. ***Obstet Gynecol*** 2001; 98 (5): 861-6.
[21] Vainio M, Kujansuu E, Iso– Mustajurri M, Mäenpää J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of pregnancy-induced hypertension and intrauterine growth retardation in women with bilateral uterine artery notches. ***BJOG*** 2002; 109 (2): 161-7.
[22] Fox C, Khan KS, Coomarasamy A. How to interpret randomised trials of test treatment combinations: a critical evaluation of research on uterine Doppler test to predict, and aspirin to prevent, pre-eclampsia. ***BJOG*** 2010; 117(7): 801–8.
[23] Harrington K, Fayyad A, Thakur V, Aquilina J. The value of uterine artery Doppler in the prediction of uteroplacental complications in multiparous women. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2003; 23(1): 50–5.
[24] Baschat A, Poon LY, Blitzer M , Nicolaides KH, Harman C. Impact of 1st trimester aspirin on population prevalence of pre-eclampsia. ***Ultrasound Obstet Gynecol*** 2009; 34: 14.
[25] Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau, M, François A, Sylvie M, et al. Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction With Aspirin Started in Early Pregnancy: A Meta-Analysis. ***Obstet Gynecol*** 2010; 116(2 Pt 1): 402-14.
[26] Ruano R, Fontes RS, Zugaib M. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin -a systematic review and meta-analysis of the main randomized controlled trials. ***Clinics*** 2005; 60(5): 407–14.
[27] Atarod Z, Rahmanpour H, Hossein Zadeh M. Evaluation of the effect of low doses Aspirin in prevention of pre-eclampsia in primipara. ***J Mazandaran Univ Med Sci*** 2003; 13(39): 36-40. [in Persian]
[28] Golding J. A randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. ***Br J Obstet Gynaecol*** 1998; 105(3): 293-9.
[29] Taherian AA, Taherian A, Shirvani A. Trial of Aspirin and Calcium on prevention of preeclampsia. ***J Res Med Sci*** 2002; 7(2): 136-40. [in Persian]