پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۱ آذر و دی سال ۱۳۸۶ (۳۶- ۳۰)

مقایسه تاثیر آسپیرین همراه با هپارین و آسپرین همراه با پردنیزولون در درمان سقط راجعه

صغری ربیعی (M.D.) *+ عصمت عزیزی(M.D.)** مرضیه فریمانی سنوئی (M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : سقط راجعه یکی از مشکلات طب تولید مثل است، سبب شناسی آن اغلب ناشناخته بوده و به استراتژی‌های درمانی و تشخیصی متفاوت، نیازمند است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه تاثیر آسپرین همراه هپارین با آسپرین همراه پردنیزولون در درمان سقط راجعه انجام شد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر روی ۵۰ زن مبتلا به سقط راجعه مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان انجام شد. این بیماران به محض مثبت شدن Beta HCG انتخاب شده و به طور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. به بیماران گروه اول هپارین به میزان ۵۰۰۰ واحد دو بار در روز و به صورت زیرجلدی همراه با یک قرص آسپیرین ۸۰ میلی‌گرمی در روز تجویز شد. به گروه دوم روزانه ۱۰ میلی گرم پردنیزولون همراه با یک قرص ۸۰ میلی‌گرم آسپرین M.C تجویز گردید. درمان های فوق تا هفته ۲۰ حاملگی ادامه داشت و در طی مدت درمان، حداقل ۳ بار سونوگرافی از نظر وضعیت جنین انجام شد. جهت بیماران تحت درمان با هپارین به منظور جلوگیری از پوکی استخوان ناشی از هپارین، روزانه یک قرص کلسیم تجویز گردید. اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین برای کلیه بیماران انجام شد. نوزادان گروه مصرف کننده آسپرین با پردنیزولون بعد از تولد توسط متخصص نوزادان بازدید و به مدت یک ماه نیز پی‌گیری شدند. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون‌های آماری t-test و دقیق فیشر پردازش گردیدند.

یافته‌ها : میانگین سنی زنان مورد مطالعه در گروه آسپرین همراه پردنیزولون ۳/۳±۳۱/۸ سال و در گروه آسپرین همراه با هپارین ۳/۲±۳۰/۷ سال بود که دو گروه از نظر سنی متفاوت از یکدیگر نبودند (P>۰/۰۵). میانگین تعداد سقط در گروه آسپرین همراه با پردنیزولون ۱/۱±۲/۸ و در گروه آسپرین همراه با هپارین ۱±۲/۴ بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین تعداد سقط وجود نداشت (P>۰/۰۵). آنتی بادی آنتی کاردیولیپین در ۴ بیمار (۸ درصد) و آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید نیز در ۴ بیمار (۸ درصد) مثبت شد. تجزیه و تحلیل داده های مطالعه حاضر مشخص کرد که میزان وقوع سقط به دنبال درمان با آسپرین همراه با هپارین به طور معنی‌داری از نظر آماری نسبت به درمان آسپرین همراه با پردنیزولون بیش‌تر است (P<۰/۰۵). در هیچیک از بیماران دو گروه عارضه‌ای مشاهده نشد.

استنتاج : نتایج مطالعه حاضر نشان داد که روش درمانی آسپرین همراه با پردنیزولون در درمان سقط راجعه مؤثرتر از روش درمانی آسپرین همراه با هپارین بوده و روش درمانی ارجح می‌باشد.

واژه های کلیدی : آسپیرین، پردنیزولون، سقط عادتی، هپارین

* متخصص زنان، عضو هیأت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی همدان

+ ✉ **مولف مسئول :** همدان ـ بیمارستان فاطمیه E-mail : rabieesogol@yahoo.com

** دکتری حرفه ای پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان *** متخصص زنان، عضو هیأت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی همدان

تاریخ دریافت : ۸۶/۵/۲۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۷/۸ تاریخ تصویب: ۸۶/۹/۷

www.SID.ir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

مقدمه

سقط شایع‌ترین عارضه حاملگی است و شیوع آن درحاملگی‌های بالینی تشخیص داده شده ۱۵ تا ۲۰ درصد است. سقط راجعه به وقوع ۲ یا چند سقط به دنبال هم در سه ماهه اول حاملگی اطلاق می‌شود(۱). شیوع سقط خود به خود بار اول ۱۵ درصد و احتمال سقط راجعه صرف نظر از سقط قبلی ۳۰-۲۰ درصد است و اگر مادر، بچه زنده قبلی داشته باشد ۳۰ درصد و اگر نداشته باشد و حداقل یک سقط داشته باشد، ۴۰ درصد است (۱).

علل سقط راجعه متنوع بوده و به طور کلی عبارتند از: علل ژنتیک، اختلالات اندوکرین، ناهنجاری‌های آناتومیک، علل اتوایمیون، عفونت‌ها و ایدیوپاتیک. علل اتوایمیون از مهم‌ترین علل سقط راجعه می‌باشند که در دو دهه گذشته افزایش یافته است(۲) و در حدود ۱۵ درصد مواردعلت سقط راجعه را تشکیل می‌دهد(۱). دو سندرم اتوایمیون در ارتباط با سقط راجعه وجود دارد: یکی سندرم آنتی فسفو لیپید (APS) و دیگری یک حالت اتوایمیون ساب کلینیکال که در آن می‌توان آزمون‌های مثبت آنتی‌بادی را در بیمارانی که هیچ توجیه دیگری برای سقط راجعه ندارند پیدا نمود(۲). مهم‌ترین آنتی‌بادی‌ها بر علیه فسفولیپیدها فعالیت دارند، که اکثر آنها از طریق آزمون عامل ضد انعقاد لوپوس (LAC) و آنتی‌بادی ضد کاردیولیپین (ACA) شناسایی می‌شوند. آنتی‌بادی‌های ضد فسفولیپید اکتسابی بوده و علیه فسفولیپید عمل می‌کنند. این آنتی‌بادی‌ها می‌توانند از نوع IgM ، IgG یا IgA باشند. تصور می‌شود که مکانیسم سقط در این زنان به صورت التهاب و ترومبوز در عروق رحمی- جفتی و در نتیجه انفارکتوس جفت باشد(۱،۳).

روش‌های درمانی در این بیماران متفاوت بوده و شامل استفاده از پردنیزولون، آسپرین، هپارین و ایمونوگلوبولین وریدی می‌باشد. رایج‌ترین روش‌های درمانی استفاده از هپارین یا پردنیزولون همراه با آسپرین است. مطالعات متعددی در زمینه این روش‌های درمانی صورت گرفته و مشخص شده است که میزان تأثیر روش‌های درمانی هپارین با آسپرین و پردنیزولون همراه با آسپـرین، بیشتـر از هپـارین، پردنیـزولون و یا آسپرین به تنهایی است(۳تا۸). مطالعات محدودی تنها توسط محققین ژاپنی بر روی میزان تأثیر پردنیزولون و هپارین انجام و عنوان شده است که نتایج درمانی یکسانی داشته‌اند(۲). مطالعه حاضر با هدف بررسی دو روش درمانی مذکور به منظور دست یابی به روش مؤثرتر و نیز انتخاب درمان ارجح در زنان مبتلا به سقط راجعه طراحی و انجام شد.

مواد و روش ها

مطالعه حاضر از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی و کنترل شده بود. براساس یافته‌های برخی مطالعات انجام شده درباره میزان تاثیر هپارین و آسپیرین در جلوگیری از سقط راجعه و با استفاده از فرمول برآورد حجم نمونه برای مقایسه دو نسبت، با خطای نوع اول ۵ درصد و خطای نوع دوم ۲۰ درصد، حجم نمونه ۲۵ نفر برآورد گردید. حدود اطمینان مطالعه برای براورد حجم نمونه ۹۵ درصد بود. سپس ۵۰ بیمار مراجعه‌کننده به بیمارستان فاطمیه همدان در سال ۱۳۸۵ با سابقه حداقل دو بار سقط در ۳ ماهه اول حاملگی و به محض مثبت شدن β HCG به معنی تایید حاملگی، انتخاب شده و به طور تصادفی به دو گروه ۲۵ نفری تقسیم شدند. از آنجا که به بیمار مبتلا به سقط راجعه، ندادن دارو غیراخلاقی محسوب می‌شود و این مساله مورد تاکید کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه می‌باشد، لذا گروه دارونما برای این مطالعه درنظر گرفته نشد.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir

معیارهای ورود به مطالعه بدین قرار بود: زنان در سن باروری (۱۵ تا ۳۵ سال) با سابقه حداقل دو بار سقط در سه ماهه اول حاملگی که در بررسی‌های انجام شده هیچگونه علت پاتولوژیک (مانند آنومالی های رحمی و ...) برای توجیه سقط نداشتند. در بیماران مورد مطالعه کلیه علل مرتبط با سقط رد شده بود (علل آناتومیک با هیستوسالپنگوگرافی، علل آندوکرین با انجام آزمایش‌های، علل ژنتیکی با انجام کاریوتایپ). این بیماران کنتراندیکاسیون مصرف هپارین و کورتن نداشتند و دارای کاریوتیپ نرمال بودند. لازم به ذکر است که این تحقیق به عنوان پایان نامه یکی از دستیاران مورد تصویب شورای تحصیلات تکمیلی دانشگاه قرار گرفت و مطابق مقررات دانشگاه، کلیه تحقیقاتی که به صورت کار آزمایی بالینی انجام می شود باید ازنظر اصول اخلاق پژوهش مورد تایید کمیته اخلاق در پژوهش قرار گیرد این تحقیق نیز مورد تصویب کمیته مزبور قرار گرفت.

در بیماران گروه اول، هپارین به میزان ۵۰۰۰ واحد دوبار در روز و به صورت ساب کوتانئوس همراه با یک قرص آسپرین ۸۰ میلی گرمی در روز تجویز شد. در گروه دوم روزانه ۱۰ میلی گرم پردنیزولون همراه با یک قرص ۸۰ میلی‌گرمی آسپرین M.C تجویز شد. درمان‌های فوق تا هفته ۲۰ حاملگی ادامه داشت و در طی مدت درمان، حداقل ۳ بار سونوگرافی برای بررسی وضعیت جنین انجام شد. جهت بیماران تحت درمان با هپارین، به منظور جلوگیری از استئوپروز ناشی از هپارین، روزانه یک قرص کلسیم نیز تجویز گردید.

جهت کلیه بیماران اندازه گیری آنتی بادی های آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین انجام شد. مقادیر نرمال آنتی بادی آنتی فسفولیپید و آنتی کاردیولیپین به صورت زیر بود :

آنتی بادی آنتی فسفولیپید

IgM : up to 7.25 u/µl ; IgG : up to 11 u/µl

آنتی بادی آنتی کاردیولیپین

IgM : up to 7 u/µl ; IgG : up to 10 u/µl

درحقیقت مقادیر بالا به عنوان نقطه برش (cut-off) برای وضعیت طبیعی و بیماری منظور گردید و بالاتر از آن ناهنجاری تلقی شد. نوزادان گروه مصرف کننده آسپرین با پردنیزولون بعد از تولد توسط فوق تخصص نوزادان بازدید و به مدت یک ماه نیز پی‌گیری شدند.

داده‌های جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون های t-test و دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. همچنین درصد مثبت شدن آنتی بادی آنتی فسفولیپید غیر طبیعی و آنتی بادی آنتی کاردیولیپین در دو گروه با آزمون کای دو مقایسه شد. سطح معنی‌داری برای آزمون های مورد استفاده $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین سن زنان مورد مطالعه در گروه آسپرین همراه پردنیزولون ۳/۳±۳۱/۸ سال و در گروه آسپرین همراه با هپارین ۳/۲±۳۰/۷ سال بود که تفاوت سن دو گروه ازنظرآماری معنی‌دارنبود(P>۰/۰۵). میانگین تعداد سقط در گروه آسپرین همراه با پردنیزولون ۱/۱±۲/۸ و در گروه آسپرین همراه با هپارین ۱±۲/۴ بود که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین تعداد سقط وجود نداشت (P>۰/۰۵).

آنتی بادی آنتی کاردیولیپین در ۴ بیمار (۸ درصد) و آنتی بادی آنتی فسفولیپید نیز در ۴ بیمار (۸ درصد) مثبت شد. توزیع فراوانی موارد مثبت آنتی بادی آنتی کاردیولیپین و آنتی بادی آنتی فسفولیپید در دو گروه درمانی متفاوت از یکدیگر نبود (جدول شماره ۱).

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir

جدول شماره ۱: فراوانی موارد مثبت آنتی بادی آنتی کاردیولیپین و آنتی فسفولیپید در دو گروه درمانی آسپیرین همراه با پردنیزولون و آسپرین همراه با هپارین

	آسپیرین + پردنیزولون تعداد (درصد)	آسپیرین + هپارین تعداد (درصد)	ارزش P
آنتی فسفولیپید آنتی بادی IgM			
مثبت	۲ (۸)	۱ (۴)	۱/۰۰
منفی	۲۳ (۹۲)	۲۴ (۹۶)	
آنتی فسفولیپید آنتی بادی IgG			
مثبت	۱ (۴)	–	۱/۰۰
منفی	۲۴ (۹۶)	۲۵ (۱۰۰)	
آنتی کاردیولیپین آنتی‌بادیIgM			
مثبت	۱ (۴)	۲ (۸)	۱/۰۰
منفی	۲۴ (۹۶)	۲۳ (۹۲)	
آنتی کاردیولیپین آنتی بادیIgG			
مثبت	–	۱ (۴)	۱/۰۰
منفی	۲۵ (۱۰۰)	۲۴ (۹۶)	

سقط به دنبال درمان در گروه آسپرین همراه با پردنیزولون در یک مورد (۴ درصد) رخ داد، در حالی که در گروه آسپرین همراه با هپارین در ۷ مورد (۲۸ درصد) رخ داد. تجزیه و تحلیل داده های مطالعه حاضر مشخص کرد که میزان وقوع سقط به دنبال درمان با آسپرین به همراه هپارین به‌طور معنی‌داری از نظر آماری نسبت به درمان آسپرین همراه با پردنیزولون بیش‌تر است($P<0.04$).

زایمان پره ترم در ۳ مورد رخ داد که دو مورد در گروه آسپیرین با هپارین و یک مورد در گروه آسپیرین با پردنیزولون بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (P=۱/۰۰). در هیچیک از بیماران دو گروه عارضه‌ای مشاهده نشد.

بحث

براساس نتایج مطالعه حاضر، میزان وقوع سقط به دنبال درمان با آسپرین و هپارین به طور معنی‌داری از نظر آماری نسبت به درمان با آسپرین و پردنیزولون بیش‌تر بود.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۵ در اسپانیا انجام شد، ۸۲ زن با سقط راجعه مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور بررسی اثرات درمانی پردنیزولون همراه با آسپیرین، این بیماران تحت درمان با پردنیزولون (به میزان ۲۰ میلی گرم در روز) و آسپرین (به میزان ۱۲۵ میلی گرم در روز) قرار گرفتند که ۱۱ بیمار (۷۵/۵ درصد) حاملگی موفق با جنین طبیعی داشتند(۴). در مطالعه حاضر ۹۶ درصد بیماران تحت درمان با آسپیرین و پردنیزولون، حاملگی موفق داشتند که نسبت به مطالعه اسپانیا بیش‌تر می‌باشد. بنابراین می توان نتیجه گرفت که درمان با پردنیزولون همراه با آسپرین موفقیت‌آمیز بوده و نتایج خوبی به همراه دارد. در مطالعه دیگری که در سال ۱۹۹۷ در انگلستان انجام شد، میزان تأثیر دو روش استفاده از آسپیرین به تنهایی و آسپیرین همراه با هپارین در درمان بیماران دچار سقط راجعه که دارای آنتی‌بادی آنتی فسفولیپید بودند، مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد که نتایج درمانی روش استفاده از هپارین همراه با آسپیرین به طور معنی‌داری بهتر از روش استفاده از آسپیرین به تنهایی می‌باشد(۵).

همچنین در مطالعه سیلور (Silver) و همکاران (۱۹۹۳) میزان تأثیر پردنیزولون همراه با آسپیرین و آسپیرین به تنهایی مقایسه شده است که نتایج این مطالعه نیز حاکی از مؤثرتر بودن روش استفاده از پردنیزولون همراه با آسپرین در مقایسه با آسپرین به تنهایی بوده است(۶). در مطالعه‌ای نیز ۵۰ زن با دو روش هپارین همراه با آسپرین و هپارین تنها درمان شده اند. تولد نوزاد زنده در گروه هپارین با آسپرین ۷۶ درصد و در گروه هپارین به تنهایی ۴۴ درصد بوده است(۱).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۵ توسط یرمیک (Ieremic) و همکاران انجام شد، دو روش استفاده از هپارین همراه با آسپرین و هپارین همراه با آسپرین به علاوه ایمونوگلوبولین وریدی در درمان سقط راجعه در

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir

زنان دارای آنتی بادی آنتی فسفولیپید مقایسه شد. در این مطالعه ۴۰ زن دارای آنتی بادی آنتی فسفولیپید (APL) در دو گروه درمانی ۲۰ نفری تقسیم گردیدند. در یک گروه هپارین با وزن مولکولی کم همراه با آسپرین داده شد و در گروه دیگر علاوه بر هپارین و آسپرین، در شروع حاملگی از ایمونوگلوبولین وریدی نیز استفاد گردید. آسپرین در زمان مثبت شدن آزمون حاملگی و هپارین نیز با شروع فعالیت قلب جنین تجویز شده بود. نتایج این مطالعه نشان داد که بین دو روش درمانی فوق، تفاوتی از نظر حاملگی وجود ندارد، اما با توجه به ارزان تر و ساده تر بودن روش استفاده از هپارین همراه با آسپرین ، این روش درمانی توصیه شده است (۳).

در یک مطالعه که توسط کاوچوک و همکاران(۱) انجام شده ، اثرات درمانی هپارین با کورتیکواستروئیدها بطور تصادفی مقایسه شده است که نتایج این مطالعه حاکی از تأثیر یکسان هر دو روش درمانی در حصول به یک بارداری موفق بوده است که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد.

در مطالعه حاضر آنتی بادی آنتی فسفولیپید در ۸ درصد بیماران مثبت شد در حالی که در مطالعه اسپانیا در ۱۳/۴ درصد بیماران این مورد دیده شده بود(۴) که نسبت به مطالعه حاضر بیش‌تر می‌باشد. هر چند که میزان موارد مثبت APL در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه اسپانیا کم‌تر است، میزان آن قابل توجه می‌باشد.

در برخی مطالعات اثر هپارین با وزن مولکولی کم (انوکساپارین) و نیز آسپیرین به میزان پایین در زنان مبتلا به ترومبوفیلی مورد بررسی قرار گرفته و درصد تولد زنده در مقایسه با گروه بدون درمان به طور معنی داری بیش‌تر گزارش شده است(۹،۱۰). بیک (Bick) و همکاران (۱۹۹۸) معتقدند که در نقایص ترمبوتیک با دریافت مقادیر پایین آسپیرین قبل از بارداری، میزان موفقیتی برابر ۱۰۰ درصد به دست آمده است(۱۱). در هفتمین کنفرانس ACCP برای زنانی که آنتاگونیست‌های ویتامینK طولانی مدت را برای حامله شدن دریافت می‌کنند، هپارین کامل یا هپارین با وزن مولکولی پایین توصیه شده است(۱۲).

در یک متاآنالیز بر روی مطالعات انجام شده در افراد مبتلا به سقط راجعه که از مواد ضد انعقاد مثل آسپیرین و هپارین برای تداوم حاملگی استفاده نموده‌اند، مصرف مواد ضد انعقاد در افرادی که آنتی‌بادی آنتی کاردیولیپین نداشته‌اند با افراد گروه دارونما در تداوم بارداری تفاوت معنی‌داری نداشته است در حالی که در مطالعه دیگری از انوکساپارین یا آسپیرین استفاده شده و انوکساپارین منجر به تولد نوزاد زنده بیش‌تری شده است(۱۳تا۱۵).

درباره بررسی تاثیر استفاده از پردنیزولون همراه با آسپیرین مطالعات محدودی انجام شده و نتایج قطعی در این زمینه در دسترس نیست. تنها در گزارش‌هایی از ژاپن، محققین به ارزیابی اثر کاهش عوارض التهابی در جلوگیری از سقط راجعه اشاراتی داشته‌اند و گزارش نموده‌اند که تفاوتی بین دو گروه استفاده کننده آسپیرین و هپارین با پردنیزولون وجود نداشته است(۱۶تا۱۸). در مورد استفاده از پردنیزولون نیز اشاره شده که استفاده از آن با کاهش سلول های کشنده طبیعی (NK) در آندومترقبل از لانه گزینی، احتمالا در کاهش سقط راجعه می تواند موثر باشد(۱۹). حتی در مطالعه‌ای تاثیر داروی‌های گیاهی چینی را نیز مورد بررسی قرار داده‌اند و اثرات مثبتی در استفاده از آن نیز گزارش نموده‌اند(۲۰).

بنابراین، از بررسی نتایج مجموعه تحقیقات موجود و نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد که APL یکی از علل مهم سقط راجعه باشد، از این رو لازم است زنان مبتلا به سقط راجعه حتما" از نظر APL بررسی شوند و

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir

تدابیر درمانی لازم برای کاهش تاثیر آن در ایجاد سقط اندیشیده شود.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر که نشان داد آسپرین همراه با پردنیزولون در درمان سقط راجعه مؤثرتر از آسپرین همراه با هپارین است و از آن‌جا که میزان وقوع عوارض ناشی از درمان در دو گروه متفاوت از یکدیگر نمی باشد، توصیه می‌شود در مواردی که منعی برای درمان با آسپرین همراه پردنیزولون وجود ندارد، از این ترکیب درمانی به جای سایر روش‌های درمانی سقط راجعه استفاده گردد.

فهرست منابع

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. ***Williams Obstetrics***. 22nd ed. New York: McGraw-Hill, 2005.
2. Keye WR, Chang RJ, Rebar RV, Soules MR. ***Evaluation and treatment infertility.*** New York: W.B. Saunders, 1995: 138-45.
3. Jeremic K, Pervulov M, Gojnic M, Dukanac J, Ljubic A, Strojnic J. Comparison of two therapeutic protocols in patients with antiphospholipid antibodies and recurrent miscarriages. ***Vojnosanit Pregl*** 2005; 62(6): 435-9.
4. Marco P, Lucas J, Alonso A, Perez Vazquez J, Fernandez P, Victoria C, et al. Antiphospholipid antibodies in women with habitual abortions. Treatment with prednisone and acetylsalicylic acid during pregnancy. ***Sangre (Barc)*** 1995, 40(5): 389-92.
5. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). ***BMJ*** 1997; 314(7076): 253-7.
6. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart JM, Neerhof MG, Ragin A. Comparative trial of prednisone plus aspirin versus aspirin alone in the treatment of anticardiolipin antibody-positive obstetric patients. ***Am J Obstet Gynecol*** 1993; 169(6): 1411-7.
7. Hasegawa I, Takakuwa K, Goto S, Yamada K, Sekizuka N, Kanazawa K, Tanaka K. Effectiveness of prednisolone/ aspirin therapy for recurrent aborters with antiphospholipid antibody. ***Hum Reprod*** 1992; 7(2): 203-7.
8. Yoshida A, Morozumi K, Koyama K, Fukuda M, Oikawa T. Prednisolone and aspirin therapy for abortion associated with anti-cardiolipin antibody. ***Ryumachi*** 1992; 32(3): 200-5 (Abstract, article in Japanese).
9. Bar J,Cohen-Sacher B,Hod M, Blickstein D, Lahav J, Merlob P. Low- molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women, ***Int J Gynecol Obstet*** 2000; 69(3): 209-13.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir

10. Brenner B, Hoffman B, Blumentfeld Z, Weiner Z, Younis JS. Gestational outcome in thrombophilic women with recurrent pregnancy loss treated by enoxaparin. ***Thromb Haemost***. 2000; 83(5): 693-97
11. Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A. Medscape Women, ***Health*** 1998; 3(3): 2.
12. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the seventh ACCP Conference on anthithrombotic and thrombolytic therapy, ***Chest*** 2004, 126(3 Suppl): 627S-644S
13. Di Nisio M, Peters L, Middeldrop S. Anticoagulants for the treatment of recurrent pregnancy loss in women without antiphospholipid syndrome, ***Cochrane Database System Rev*** 2005; 18(2): CD004734.
14. Deligiannidis A, Parapanissiou E, Mavridis P, Tabakoudis G, Mavroudi A, Papastavrou T, Tabakoudis P. Thrombophilia and antithrombotic therapy in women with recurrent spontaneous abortion. ***J Reprod Med*** 2007; 52(6): 499-502.
15. Pattison NS, Chamley LW, Birdsall M, Zanderigo AM, Liddell HS, McDougall J. Dose Aspirin have a role in improving pregnancy outcome for women with the antiphospholipid syndrome? A randomized controlled trial. ***Am J Obstet Gynecol*** 2000; 183(4): 1008-12.
16. Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott I, Regan L. Recurrent miscarriage-an aspirin a day? ***Hum Reprod*** 2000; 15(10): 2220-23
17. Takakuwa K, Ishii K, Takaki Y, Natsume N, Adachi H, Kurata H, et al. Effect of sairei-to combined with aspirin and prednisolone on four recurrent reproductive failure women who are positive for anti-phospholipid antibodies. ***Am J Chin Med*** 2003; 31(4): 659-63
18. Takakuwa K, Arakawa M, Honda K, Imai T, Tamura M, Kurabayashi T, Tanaka K. Immunosuppressive therapy for recurrent aborters with positive antiphospholipid antibodies and alteration of 6ketoPGF1 alpha/ TXB2 ratio. ***J Perinat Med*** 1997; 25(6): 509-11.
19. Related Articles, Quenby S, Kalumbi C, Bates M, Farquharson R, Vince G. Prednisolone reduces preconceptual endometrial natural killer cells in women with recurrent miscarriage. ***Fertil Steril*** 2005; 84(4): 980-4.
20. Takakuwa K, Yasuda M, Hataya I, Sekizuka N, Tamura M, Arakawa M, Higashino M, Hasegawa I, Tanaka K. Treatment for patients with recurrent abortion with positive antiphospholipid antibodies using a traditional Chinese herbal medicine. ***J Perinat Med*** 1996; 24(5): 489-94.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

www.SID.ir