Archive of SID

بررسی اثر آسپیرین با دوز پایین در پیشگیری از پراکلامپسی در پرایمی پارها

ذلیخا عطارد(M.D.)* هاله رحمانپور(M.D.)** مریم حسین‌زاده(M.D.)**
علیرضا خلیلیان (Ph.D.) ***

چکیده

سابقه و هدف : اختلالات هیپرتانسیو حین بارداری، یکی از سه عامل عمده مرگ مادران را به همراه خونریزی و عفونت تشکیل می‌دهد. در تلاش برای پیشگیری از پراکلامپسی، راه‌کارهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفته است. داروهای استفاده شده شامل آسپیرین و آنتی‌اکسیدان‌ها می‌باشند. هدف از این بررسی، نقش تجویز آسپیرین در پیشگیری از پراکلامپسی در خانم‌های پرایمی پار مراجعه‌کننده به درمانگاه پرناتال بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س) از آبان‌ماه سال ۱۳۸۰ تا پایان خرداد ماه سال ۱۳۸۱ بوده است.

مواد و روش ها : این مطالعه یک کارآزمایی تصادفی دوسوکور است که بر روی دو گروه از خانم‌های نخست‌زا و یک قلو بین هفته‌های ۱۳ تا ۳۲ بارداری انجام شد. هیچ‌یک از افراد مورد مطالعه، سابقه آسم، فشارخون، دیابت، زخم معده و حساسیت به آسپیرین نداشتند. از ۵۳۷ خانم شرکت کننده در مطالعه، همه به جز ٤٨ نفر تا پایان مطالعه، همراهی نمودند. ٤٨٩ نفر باقی‌مانده، به صورت تصادفی، به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد (۲۵۲ نفر) دارونما دریافت کردند و گروه مورد (۲۳۷ نفر) آسپیرین دریافت نمودند. افراد هر دو گروه در هر مراجعه روتین به درمانگاه پرناتال، از نظر فشارخون، پروتئینوری و ادم بررسی شدند. دو گروه از نظر سن، مشابه‌سازی شدند. از odds Ratio و X^2 برای تجزیه و تحلیل آماری استفاده شد.

یافته ها : بروز پراکلامپسی بین دو گروه به لحاظ آماری، معنی‌دار نبود. هیچ موردی از اکلامپسی در دو گروه، مشاهده نشد و مورتالیتی پرناتال نیز در هیچ یک از دو گروه، وجود نداشت.فراوانی پراکلامپسی در گروه مورد، ۳/۳۷ درصد و در گروه شاهد، ٤/٧٦ درصد بوده است که از لحاظ آماری، معنی‌دار نبوده است.

استنتاج : به نظر نمی‌رسد که تجویز آسپیرین با دوز پایین در خانم‌های پرایمی‌پار، در پیشگیری از بروز پراکلامپسی، اکلامپسی، زایمان پرترم، وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم و مورتالیتی پرناتال مؤثر باشد. مطالعه بر روی استفاده از سایر داروهای پروفیلاکتیک و بررسی اثر دقیق فارماکوکینتیک آسپیرین توصیه می‌شود.

واژه های کلیدی : پراکلامپسی- پیشگیری وکنترل، فشارخون بالا- در بارداری، آسپیرین- مقدار مصرف و تجویز

این تحقیق طی شماره ٢٤-٨٠ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.

* متخصص زنان و زایمان، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری : بلوار ارتش- بیمارستان فاطمه الزهرا (س)
** متخصص زنان و زایمان *** دکترای آمار، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۱/۵/٦ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۲/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۲/٤/٤

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Archive of SID

مقدمه

هیپرتانسیون بارداری از عوارض شایع بارداری می‌باشدکه یکی از سه عامل عمده مرگ مادران را به همراه خونریزی و عفونت تشکیل می‌دهد. این مسأله، شایع‌ترین عامل خطرساز طبی در بارداری است. علی‌رغم چندین دهه تحقیقات وسیع، هنوز معلوم نشده است که بارداری چگونه سبب بروز یا تشدید هیپرتانسیون می‌شود و اختلالات هیپرتانسیون همچنان از مهم‌ترین مسایل لاینحل در علم مامایی، محسوب می‌شوند(۱). پراکلامپسی یک سندرم اختصاصی بارداری است که با کاهش پرفوزیون ارگان‌ها، به دنبال اسپاسم و فعال‌سازی اندوتلیوم، مشخص می‌شود. پروتئینوری، از علایم مهم پراکلامپسی است و عبارت است از دفع ادراری ۳۰۰mg پروتئین یا بیشتر در ظرف ۲۴ ساعت و یا پروتئینوری پایدار به میزان ۳۰ میلی‌گرم، در دسی‌لیتر (۱+ در نوار ادراری) در نمونه‌های تصادفی ادرار(۱).

وجود توأم پروتئینوری و هیپرتانسیون، پراکلامپسی نامیده می‌شود که خطر عوارض و مرگ و میر پرناتال را در بارداری، بسیار افزایش می‌دهد. اسپاسم عروقی در فیزیوپاتولوژی پراکلامپسی نقش اساسی ایفا می‌کند. تنگی عروق سبب مقاومت در برابر جریان خون می‌شود و مسوول بروز هیپرتانسیون شریانی است. وازواسپاسم خود نیز، بر روی عروق اثرات مخرب دارد. این تغییرات احتمالاً منجر به آسیب سلول‌های آندوتلیال و رسوب پلاکت‌ها و فیبرینوژن می‌گردد. تغییرات عروقی همراه با هیپوکسی موضعی بافت‌های مجاور، احتمالاً منجر به خونریزی، نکروز و سایر اختلالات اندام هدف می‌گردد. در حاملگی طبیعی، افت فشارخون عمدتاً ناشی ازکاهش واکنش‌پذیری عروقی است و تا حدودی به واسطه سنتز پروستاگلاندین‌ها و یا مواد مشابه پروستاگلاندین، در آندوتلیوم صورت می‌گیرد. مصرف دوز زیاد مواد مهارکننده پروستاگلاندین سنتتاز در زنان باردار، مقاومت نسبت به آنژیوتانسین II را از میان می‌برد. در پراکلامپسی، تولید پروستاسیکلین نسبت به بارداری طبیعی، شدیداً کاهش می‌یابد و تولید ترومبوکسان A_2 شدیداً افزایش می‌یابد که سبب انقباض عروق می‌گردد. مصرف روزانه ۸۱ میلی‌گرم آسپیرین به زنانی که در آینده دچار هیپرتانسیون می‌شوند از طریق مهار سنتز ترومبوکسان A_2 به میزان ۷۵ درصد سبب ابقاء مقاومت در برابر آنژیوتانسین II می‌شود. اما سنتز پروستاسیکلین ۲۰ درصد و پروستاگلاندین E_2 ۳۰ درصد کاهش می‌یابد(۱).

چندین مطالعه پروسپکتیو پیشنهاد کرده است که تجویز آسپیرین‌در زنان درمعرض‌خطر برای پراکلامپسی ممکن است از شیوع عوارض هیپرتانسیون بارداری شامل محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس بکاهد. درکل۷۵ درصد همه موارد پراکلامپسی در زنان نولی‌پار اتفاق می‌افتد. بنابراین پیشگیری از پراکلامپسی در این بیماران از اهداف بزرگ بالینی می‌باشد. در تحقیق گسترده‌ای که توسطCLASP و نیز بررسی دیگری که توسط ECPPA انجام شد، مسأله تأثیر آسپیرین در پیشگیری از پراکلامپسی، مورد تردید واقع شد. در مطالعه اول، میزان بروز پراکلامپسی در گروه تحت درمان با آسپیرین، ۵/۷ درصد و در گروه دارونما، ۶/۸ درصد بود و تفاوتی در مورتالیتی وجود نداشت. (۲۷ در هزار در گروه «مورد» و ۲۶ در هزار در گروه «شاهد») (۲).

همچنین در مطالعه‌ای در جاماییکا، دو گروه خانم پرایمی‌پار از زمان پذیرش تا هنگام زایمان به طور تصادفی تحت درمان با آسپیرین به میزان ۶۰ میلی‌گرم در روز و یا دارونما قرار گرفتند. در هر دو گروه هیچ تفاوتی از نظر افزایش فشارخون، پراکلامپسی، زایمان زودرس و کاهش وزن نوزاد در هنگام تولد دیده نشد و مورتالیتی پرناتال نیز مشابه بود(۳).

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Archive of SID

با توجه به تناقض مطالعات اخیر، این بررسی به منظور تعیین اثر آسپیرین با دوز پایین در خانم‌های باردار پرایمی‌پار مراجعه کننده به درمانگاه پرناتال بیمارستان حضرت فاطمه زهرا در فاصله آبان‌ماه ۱۳۸۰ تا خردادماه ۱۳۸۱ انجام شده است.

مواد و روش ها

این‌مطالعه یک‌کارآزمایی‌بالینی تصادفی‌دوسوکور، (Double blind Randomized Clinical Trial) بود. که بر روی ۵۳۷ خانم باردار پرایمی‌پار با حاملگی یک قلو، بین هفته ۱۲ تا ۳۲ حاملگی انجام شد. اهداف طرح تحقیقاتی برای خانم‌ها توضیح داده شد و از آنها و همسرانشان رضایت کتبی گرفته شد. خانم‌های با سابقه دیابت، آسم، فشارخون، زخم معده، و حساسیت به آسپیرین از این مطالعه حذف شدند. داروی آسپیرین به صورت قرص‌های ۱۰۰mg و دارونما با همکاری دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شد که به صورت قرص‌های هم اندازه و هم‌رنگ آسپیرین بود. درگروه مورد، ۳/٤(۷۵۰۰) قرص آسپیرین و گروه شاهد، $\frac{3}{4}$ دارونما در روز تجویز شد. جهت هر یک از خانم‌های دو گروه، پرسشنامه در سه مرحله تکمیل شد که پرسشنامه اول شامل مشخصات فردی، سن حاملگی و فشارخون بیمار بود. به هر بیمار یک شماره داده شد و پس از مراجعه نخست، فرم شماره ۲ تکمیل می‌شد که در هر مراجعه روتین به درمانگاه، فشارخون سیستولیک و دیاستولیک بیمار کنترل می‌شد و با چهارمین صدای کورتکوف ثبت می‌گردید و آزمایش کامل ادرار (U/A) از نظر پروتئین انجام می‌شد و بیمار از نظر ادم بررسی می‌شد. پروتئینوری از طریق نوارهای (RegentStrip) Dipstick توسط‌آزمایشگاه اندازه‌گیری می‌شد و به صورت (۱+، ۲+ یا ۳+) در پرسشنامه ثبت می‌شد. ادم به صورت (۱+، ۲+ یا ۳+) درجه‌بندی می‌شد که ۱+ تا مچ پا و ۲+ تا ساق پا و ۳+ تا زانو در نظر گرفته می‌شد. این افراد براساس سن مشابه‌سازی شده و به صورت تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. نوع دارو (آسپیرین یا دارونما) فقط توسط senior طرح شناسایی شده و روی پاکت‌های دارو حرف A یا B نوشته می‌شد که به طور تصادفی بین خانم‌های مراجعه کننده، توزیع می‌شدند. هر گروه تکمیل کننده پرسشنامه، شامل یک ماما و یک پزشک (رزیدنت سال یک) بود و فرد نظارت کننده، از نوع دارو و این که کدامیک آسپیرین یا دارونما بوده است، اطلاعی نداشت. به افراد شرکت کننده در این مطالعه، کارتی داده می‌شد که مشخصات فردی بیمار، شماره وی و نوع گروه (B,A) روی آن درج شده بود و در هنگام زایمان کارت را با خود می‌آورد و سپس فرم شماره ۳ در هنگام زایمان کامل می‌شد که شامل نحوه زایمان(واژینال یا سزارین) بروز پراکلامپسی، اکلامپسی، پایین بودن وزن نوزاد (کمتر از ۲۵۰۰ گرم)، تولد نوزاد نارس یا مورتالیتی نوزاد بود. از تعداد ۵۳۷ خانم شرکت‌کننده در این مطالعه، ٤۸ نفر به دلایل مختلف شامل عدم مراجعه مجدد، زایمان در بیمارستان‌های دیگر، عدم مصرف دارو و ... از این مطالعه خارج شدند. از ٤۸۹ خانم باقیمانده ۲۵۲ نفر داروی گروه A و ۲۳۷ نفر داروی گروهB دریافت کردندکه طبق اعلام Senior طرح پس از اتمام مطالعه، گروهA (شاهد)، (دارونما) و گروه B (مورد) (آسپیرین) دریافت نموده بودند. برای بررسی نتایج از odds Ratio و برای مقایسه متغیرهای کیفی در دو گروه از آزمون X^2استفاده شد.

یافته ها

میزان زایمان واژینال در خانم‌های گروه مورد و شاهد، به ترتیب ۷۱ درصد و ٦۷ درصد و میزان زایمان سزارین در دو گروه به ترتیب ۲۹ درصد و ۳۳ درصد بوده است. آزمون‌های آماری تفاوت معنی‌داری را در دو گروه از نظر نحوه زایمان نشان نداد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

www.SID.ir

Archive of SID

فراوانی پراکلامپسی در گروه مورد، ۳/۳۷ درصد و در گروه شاهد، ٤/٧٦ درصد بوده است که از این نظر نیز تفاوت معنی‌داری بین دو گروه، وجود نداشت.

توزیع فراوانی موارد تولد نوزاد نارس در نمودار شماره ۱ و توزیع فراوانی موارد وزن نوزاد کم‌تر از ۲۵۰۰ گرم در نمودار شماره ۲ آورده شده است. آزمون‌های آماری، تفاوت معنی‌داری را در دو گروه از نظر این پارامترها نشان نداد. همچنین هیچ موردی از بروز اکلامپسی یا مورتالیتی پرناتال در دو گروه، مشاهده نشد.



نمودار شماره ۱ : توزیع فراوانی موارد تولد نوزاد نارس در دو گروه شاهد و مورد در خانم‌های پرایمی‌پار مراجعه کننده به درمانگاه پرناتال بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س) در فاصله آبان ماه ۸۰ تا خرداد ماه ۸۱



نمودار شماره ۲: توزیع فراوانی موارد وزن نوزاد کمتر از ۲۵۰۰گرم در دو گروه شاهد و مورد در خانم‌های پرایمی‌پار مراجعه کننده به درمانگاه پرناتال بیمارستان حضرت فاطمه زهرا (س) در فاصله آبان ماه ۸۰ تا خرداد ماه ۸۱

در میان دو گروه از نظر زایمان واژینال تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شده (P=۰/۳٦) و هم‌چنین از نظر بروز پراکلامپسی تفاوت آماری مشاهده نشد (P=۰/٤٤) . از نظرتولد پره‌ترم بین دو گروه تفاوت آماری نداشت (P=۰/۰۷) و از نظر وزن نوزاد کمتر از ۲۵۰۰ گرم تفاوت آماری وجود نداشت (P=۰/۲۰) و در میان دو گروه شاهد و مورد از نظر بروز اکلامپسی با مورتالیتی پرناتال تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد.

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف آسپیرین در مقایسه با دارونما بر روی پیشگیری از پراکلامپسی مؤثر نبوده است. در مطالعات قبلی از جمله مطالعه‌ای که توسط جی‌سی‌گلرنبرک و همکاران (۱۹۹۳) در دانشگاه آلاباما در مورد مصرف آسپیرین با دوز پایین در پراکلامپسی در ٦۰۰ خانم نولی پار که بین هفته‌های۲۰ تا۲۲ بارداری قرار داشتند، انجام شد؛ مصرف آسپیرین در پیشگیری از پراکلامپسی مؤثر بود(٤).

همچنین در مطالعه دیگری که توسط ب.ام سیب و همکاران (۱۹۹۳) توسط انستیتوی سلامت کودک و تکامل انسان انجام شده است، ۳۱۳۵ خانم نولی پار با فشار خون طبیعی که بین هفته‌های ۱۳ تا ۲٦ حاملگی بودند، به طور تصادفی تحت درمان با آسپیرین با دوز کم قرار گرفتند که مصرف آسپیرین در پیشگیری از پراکلامپسی مؤثر بود(٥). اما در مطالعات جدیدتر، درستی این موضوع با تردید مواجه شده است. در مطالعه‌ای که توسط اس.کاریتین (۱۹۹۸) در دانشگاه پیترزبورگ انجام شد، تجویز آسپیرین با دوز پایین در بیماران High Risk در هفته‌های ۱۳ تا ۲٦ حاملگی در پیشگیری از بروز پراکلامپسی نقشی نداشته است(٦).

همچنین در مطالعه‌ای که توسط ای. روچل در باربادوس در سال (۱۹۹۸) انجام شد، در ۱۸۲۲ خانم مراجعه کننده به بیمارستان ملکه الیزابت که در هفته ۱۲ تا ۳۲ بارداری جهت مراقبت پرناتال مراجعه کرده بودند، تفاوت واضحی بین دو گروه مورد و شاهد در بروز پراکلامپسی دیده نشد(۷). در مطالعه حاضر، هیچ تفاوت

www.SID.ir
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

Archive of SID

معنی‌داری از نظر آماری در زمینه بروز وزن کم‌تر از ۲۵۰۰ گرم نوزاد یا زایمان زودرس مشاهده نشد. در مطالعه‌ای که در جامایکا انجام شد نیز با تجویز آسپیرین با دوز پایین در مقایسه با دارونما، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد، مشاهده نشد.

با توجه به این‌که در ۴۸۹ بیمار مورد مطالعه، هیچ موردی از اکلامپسی یا مورتالیتی نوزاد مشاهده نشد، تفاوت آن در بین دوگروه قابل بحث نمی‌باشد. اتیولوژی پراکلامپسی کماکان در پرده ابهام می‌باشد و عوامل بسیاری در بروز آن مؤثر شناخته شده‌اند و چه بسا عوامل ناشناخته‌ای وجود دارد که به نظر می‌رسد مطالعات بیش‌تر در این زمینه می‌تواند، با شناخت دقیق اتیولوژی و چگونگی ایجاد پراکلامپسی، توانایی پیشگیری از بروز این واقعه ناگوار بارداری را داشته باشد. ازطرف دیگربا شناخت دقیق‌تر و بررسی وپژوهش کامل‌تر روی فارماکوکینتیک‌آسپیرین و با توجه به این که احتمالاً آسپیرین از طریق ترومبوکسان B_2 و نه A_2 عمل می‌کند(۱) و بنابراین طریقه تأثیر آن روی این دسته از پروستاگلاندین‌ها، متفاوت با اثری است که جهت پیشگیری از پراکلامپسی دارا است، می‌توان علت عدم تأثیر آسپیرین را در پیشگیری از پراکلامپسی تا حدودی توجیه نمود. به نظر می‌رسد بهتر باشد مطالعات آینده با تمرکز بر روی موارد فوق‌الذکر در جستجوی راهی برای پیشگیری از پراکلامپسی باشند.

سپاسگزاری

درپایان ازکمک‌های معاونت‌محترم‌پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت تصویب این طرح و تأمین بودجه لازم نهایت تشکر و قدردانی را می‌نماییم.

فهرست منابع

1. F. Gary Cunningham. Norman F. Gant, Kennethy. leveno, larryc. GilstrapIII john C. Hauth, kathavine D. wenstrom. ***Willams Obstetrics,*** 21st ed, Newyork: MC Graw-Hll; 2001, p. 568-591.
2. Hangn. WINI Johnc. Hobbins ***Clinical Maternal Fetal Medicin,*** 8st ed, Newyork: Parthenon, Publishing Group; 2000. p.465-472.
3. Y. Colding Professor. A roandomised Trial of low dose asprin for primiparae in pregnancy, ***British journal of obstetrics and Gynecology,*** 1998 March; 105: 293- 299.
4. Hauth JC, Goldenberg R. Lowdose asprin therapy to prevent preeclampsia, ***Am- J- obstet- Gynecol,*** 1993 Apr; 168(4): 1083-91.
5. Sibia BM, Thorn E, Klebanoff M. Prevention of preeclampsia with lowdose asprin in Healthy, nulliparous pregnant women, ***N- Engl-j mede,*** 1993 Oct; 329(17): 1213-8.
6. Caritis S, Sibai B. Low dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high ***Risk N- Engl-J Med,*** 1998 Mar; 338(11): 701-5.
7. Y.E.Rotchell, J,k. Cruickshank, Barbados low Dose Asprin study in pregrancy (BLASP): a randomized Trial for the prevention of preeclampsia and its complications, ***Brithsh-J-obstet and Cynecol.*** 1998; 105: 286-292.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-04]

www.SID.ir