

بررسی اثر انوکسپارین و آسپرین در پیشگیری از سقط جنین در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با سابقه ۲ بار یا بیشتر سقط مکرر بدون ترومبوفیلی اکتسابی

دکتر فریبا سیدالشهدایی^{۱*}، دکتر پیمان بلوریان^۲، دکتر خالد رحمانی^۳

۱. دانشیار گروه زنان و مامایی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. پزشک عمومی، واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۳. دانشیار اپیدمیولوژی، مرکز تحقیقات کبد و گوارش، پژوهشکده توسعه سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۰۹

خلاصه

مقدمه: سقط مکرر، یکی از مشکلات پزشکی باروری است و شیوع آن در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک (PCOS) بیشتر است. اگرچه آنتی کوآگولانت‌ها و آسپرین معمولاً برای درمان استفاده می‌شوند، شواهد کافی برای حمایت از اثربخشی درمان وجود ندارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر آسپرین و انوکسپارین در پیشگیری از سقط مکرر در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک انجام شد.

روش کار: این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر در سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۴۰ زن ۲۰-۴۰ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک با سابقه دو یا چند سقط مکرر که پس از درمان القای تخمک‌گذاری برای ناباروری باردار شده بودند، انجام گرفت. پس از تحریک تخمک‌گذاری و تأیید حاملگی داخل رحمی، بیماران به دو گروه دریافت‌کننده انوکسپارین و کنترل تقسیم شدند. هر دو گروه از ماه سوم بارداری آسپرین دریافت کردند. سپس نتایج بارداری در بین دو گروه مقایسه و پیگیری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون‌های من‌ویتنی، کای دو و فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین دو گروه از نظر سن، تعداد بارداری، زایمان و سقط تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ($p=0/68$). در گروه دریافت‌کننده انوکسپارین و آسپرین، ۱۶ نفر (۸۰٪) در مقایسه با ۱۲ نفر (۶۰٪) در گروه آسپرین، زایمان ترم داشتند، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p=0/3$).

نتیجه‌گیری: در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک در گروه دریافت‌کننده انوکسپارین و آسپرین، حدود ۲۰٪ کاهش در سقط مکرر مشاهده شد. اگرچه به دلیل حجم نمونه کم، نتایج از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما ارزش بالینی دارد و نیازمند انجام بررسی‌های بیشتر می‌باشد.

کلمات کلیدی: آسپرین، انوکسپارین، سقط مکرر، سندرم تخمدان پلی کیستیک

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر فریبا سیدالشهدایی؛ واحد توسعه و تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. تلفن: ۰۸۷-۳۳۵۶۱۱۱۱؛ پست الکترونیک: f.seyedoshohadaei@muk.ac.ir

مقدمه

سقط مکرر به از دست دادن بارداری ۲ بار یا بیش از ۲ بار، در سن کمتر از ۲۰ هفته اطلاق می‌گردد و شیوع آن در بین زنان سنین باروری ۵-۱٪ است (۱). احتمال سقط پس از ۲ بار از دست رفتن بارداری، ۲۵-۱۷٪ و برای بارداری چهارم پس از ۳ بار سقط ۴۶-۲۵٪ است. در بیش از ۵۰٪ موارد، علت مشخصی برای سقط در این بیماران یافت نمی‌شود (۲). علت‌های مختلفی برای سقط مطرح شده‌اند که شامل اختلالات کروموزومی جنین یا والدین، بیماری‌های مادر و اختلالات اندوکراین (دیابت کنترل نشده، بیماری تیروئید، اختلالات پرولاکتین و نارسایی فاز لوتئال)، کاهش ذخیره تخمدان، فاکتور مردانه، سیگار و مصرف الکل، عفونت مادری، اختلالات مادرزادی یا اکتسابی رحم، نارسایی سرویکس، هیدروسالپنکس، ترومبوفیلی‌های ارثی و اکتسابی و سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌باشد (۳-۵).

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS)^۱، شایع‌ترین اختلال غدد درون‌ریز (آندوکرینوپاتی) در زنان با شیوع ۲۵-۵٪ و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. کرایتریای تشخیص PCOS شامل وجود ۲ مورد از ۳ کرایتریای: عدم تخمک‌گذاری مزمن، هایپرآندروژنیسم و نمای تخمدان پلی‌کیستیک در سونوگرافی می‌باشد (۶).

ارتباط بالقوه‌ای بین اختلالات التهابی شایع مرتبط با PCOS و سقط جنین وجود دارد. وجود التهاب مزمن با درجه پایین در PCO، که با افزایش غلظت سرمی فاکتور نکروز تومور - (TNF) آلفا، اینترلوکین ۶ - (IL) و IL-1، مولکول‌های چسبندگی، فولیستاتین و CRP نشان داده شده است، علاوه بر این، در شاخص‌های استرس اکسیداتیو نیز افزایش یافته است (۷). این دو بیماری، آسیب‌شناسی ایمونولوژیک یکسان و اختلالات ایمنی مشابهی را نشان می‌دهند، اما علل متفاوتی دارند (۸). مطالعه شبروی و همکاران (۲۰۲۱) نشان داد که ارتباطی بین سقط مکرر تخمدان پلی‌کیستیک وجود دارد؛ به‌طوری‌که در این بیماران، سقط مکرر افزایش می‌یابد. از طرف دیگر در زنان مبتلا به سقط مکرر،

افزایش شیوع تخمدان پلی‌کیستیک مشاهده می‌شود؛ به‌طوری‌که شیوع بیماری تخمدان پلی‌کیستیک در سقط مکرر ۱۹/۱٪ است. در حکمی نشان داد که شایع‌ترین علت سقط مکرر، تخمدان پلی‌کیستیک است (۹). این بیماران، خطر بالاتری برای سقط در سه ماهه اول بارداری دارند. در این سندرم، میزان سقط زودرس در سه ماهه اول ۴۰-۳۰٪ و سقط مکرر ۸۳-۳۶٪ بوده که دو تا چند برابر بیشتر از جمعیت زنان سالم است. ۱۷/۱٪ از موارد سقط مکرر در افراد مبتلا به PCOS رخ می‌دهد (۱۰). اگرچه علت اصلی سقط در بیماران مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک هنوز شناخته نشده است، چندین فاکتور برای مستعد بودن این افراد مطرح شده که شامل: ناهنجاری جنینی، چاقی مادر، ترومبوزهای جفتی، ناهنجاری اندومتر، هیپرهموسیتئینمی، پروتئین متصل شونده به ویتامین D، مهارکننده فعال‌کننده پلازمینوژن-۱ و مشکلات هورمونی مانند مقاومت به انسولین می‌باشد. به‌نظر می‌رسد مقاومت به انسولین، نقش مهمی در سقط مکرر دارد. مطالعات نشان داده‌اند کاهش مقاومت به انسولین با مصرف متفورمین می‌تواند در کاهش سقط مؤثر باشد (۱۱). یکی از عواملی که فرد مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک را مستعد سقط می‌کند، ترومبوزهای جفتی است که می‌توان با دادن داروهای ضد انعقاد از آن پیشگیری کرد.

آسپرین مشتق از اسید سالیسیلیک بوده و یک داروی تب‌بر و ضد درد است که اثرات آنتی‌ترومبوتیک به واسطه مهار سنتز ترومبوکسان A₂ و در نتیجه جلوگیری از تجمع پلاکت و همچنین اثرات ضد التهابی دارد (۱۲). همچنین آسپرین با بهبود جریان خون رحمی، در درمان نقص در جایگزینی جنین در رحم مؤثر است (۱۳). در مطالعه سیستماتیک دجانگ و همکاران (۲۰۱۴) که اثر آسپرین را در درمان سقط مکرر بررسی نمودند، نشان داد که این دارو به‌تنهایی تأثیری بر کاهش میزان سقط ندارد (۱۴). از طرف دیگر، مصرف آسپرین به قبل از بارداری محدود می‌شود؛ چراکه این دارو در بارداری، گروه C و D

² plasminogen activator inhibitor-1

¹ Polycystic Ovarian Syndrome

محسوب می‌شود و به علت افزایش خطر گاستروشیزیس در سه ماهه اول بارداری ممنوعیت دارد (۱۵). داروی دیگری که در پیشگیری از سقط مکرر مورد استفاده قرار گرفته است، هپارین با وزن مولکولی پایین (LMWH)^۱ است. این دارو یک داروی ضد انعقاد است که اثرات پروفیبریولیز، محافظت فسفولیپیدها، تعدیل سیستم ایمنی و ارتقاء تکثیر و تمایز تروفوبلاست‌ها را نیز دارد (۱۲). مطالعات مؤثر بودن آن را در درمان سقط مکرر، محدود به زنان دارای آنتی‌بادی‌های آنتی‌فسفولیپید دانسته‌اند (۱۶).

هپارین با وزن مولکولی پایین (انوکسپارین) یک داروی ضد انعقاد است که با مهار فاکتورهای انعقادی ۱۰ و ۲، مانع از ایجاد ترومبوز می‌شود و جزء داروهای گروه B در بارداری است. مؤثر بودن این دارو در پیشگیری از سقط مکرر در غیاب سندرم آنتی‌فسفولیپید در مطالعات مطرح شده است. هرچند برخی مطالعات این امر را تأیید نکرده‌اند (۱۷، ۱۸).

به علت شیوع بالای سقط مکرر (۴۰٪) در مبتلایان به PCOS در مقابل افراد غیر PCOS (۱۲٪) و با توجه به محدود بودن اثر حساس کننده‌های انسولین مانند متفورمین (۱۹)، آسپرین و ایمونوترابی با گلوکوکورتیکوئیدها مانند پردنیزون قبل از لانه‌گزینی (۲۰)، انجام مداخلات دارویی برای جلوگیری از سقط مکرر ضروری به نظر می‌رسد. از آنجایی که مؤثر بودن تجویز آسپرین و انوکسپارین در پیشگیری از سقط مکرر اثبات نشده است، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر این دارو به طور خاص در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سقط مکرر انجام شد.

روش کار

این مطالعه کوهورت گذشته‌نگر طی سال‌های ۹۷-۱۳۹۶ بر روی ۴۰ زن ۲۰-۴۰ ساله مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک که سابقه دو یا چند سقط مکرر داشتند و به علت نازایی پس از تحریک تخمک‌گذاری باردار شدند، در مرکز نازایی و مادران پرخطر بیمارستان بعثت و مرکز خصوصی شهر سنجند انجام شد. حجم

نمونه با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۷) و با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۹۰٪، خطای آلفای ۵٪ و اندازه اثر ۴۰٪ برای سقط مکرر در زنان مبتلا به PCOS که در مطالعات قبلی گزارش شده بود (۱۰)، ۲۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۴۰ نفر تعیین شد. بیماران، زنان در سنین باروری (۲۰-۴۰ سال) مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بر اساس معیارهای نوتردام (شامل ۲ مورد از ۳ کراتریای: عدم تخمک‌گذاری مزمن، هایپراندرژیسم، نمای تخمدان پلی‌کیستیک) بودند. این زنان به علت ناباروری و سابقه ۲ یا بیش از ۲ بار سقط در نیمه اول حاملگی مراجعه نموده و تحت بررسی قرار گرفته بودند. سابقه بیماری زمینه‌ای (به جز PCOS) و همچنین سابقه ناهنجاری جنینی نداشتند. بیماران از نظر علل احتمالی سقط مکرر بررسی شدند که هیستروسالپینگوگرافی، بررسی کروموزومی، تست‌های تیروئید و پرولاکتین طبیعی و همچنین بررسی سندرم آنتی‌فسفولیپید شامل: تست-های آنتی کاردیولیپین آنتی‌بادی، لوپوس آنتی کوآگلانت آنتی‌بادی و بتا ۲ گلیکوپروتئین ۱ منفی بود. بیمارانی که با متفورمین و داروهای تحریک تخمک‌گذاری شامل کلومیفن یا لتروزول و یا ترکیب هر یک با گنادوتروپین‌ها (HMG-FSH) و همزمان آسپرین ۸۰ میلی گرم روزانه تحت درمان قرار گرفته بودند. با مثبت شدن تست بارداری، مصرف آسپرین قطع شده و سپس در سه ماهه دوم مجدداً آغاز گردید. پس از تأیید حاملگی داخل رحمی، بیماران به دو گروه تقسیم شدند: گروه اول (دریافت کننده انوکسپارین): تحت درمان تجربی با انوکسپارین (۸۰-۴۰ میلی گرم در روز) قرار گرفتند و گروه دوم (گروه کنترل): انوکسپارین دریافت نکردند.

هر دو گروه از ماه سوم بارداری مجدداً آسپرین دریافت کردند. داروها تا هفته ۳۶ بارداری ادامه داده شده و پس از آن آسپرین قطع شده و هپارین ۵۰۰۰ واحد زیرجلدی ۲ بار در روز جایگزین انوکسپارین شده و تا شروع علائم زایمانی ادامه داده شد. پس از اخذ رضایت کتبی، بیماران از نظر نتیجه بارداری (میزان سقط و

¹ Low Molecular Weight Heparin

گروه آسپرین به‌تنهایی $31/30 \pm 3/87$ سال بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ($p=0/68$).

سوابق بارداری افراد مورد مطالعه در دو گروه در جدول ۱ نشان داده شده است. گروه دریافت‌کننده انوکسپارین و آسپرین در مجموع ۵۸ بارداری داشتند که ۹ مورد ($15/5\%$) منجر به زایمان و ۴۹ مورد ($84/5\%$) منجر به سقط جنین شده بود. گروه دریافت‌کننده آسپرین به‌تنهایی سابقه ۵۴ بارداری منجر به ۱۱ زایمان (20%) و ۴۳ مورد (80%) سقط جنین داشتند که تفاوتی از نظر آماری وجود نداشت. هر دو گروه به‌طور یکسانی از داروهای القاء زایمان استفاده کرده بودند ($p>0/05$).

زایمان) تحت نظر قرار گرفتند. سپس نتایج بارداری در بین دو گروه مقایسه شدند.

داده‌ها پس از گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۷) و آزمون‌های تی تست و کای دو یا فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. میزان p کمتر از $0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره ۱۳۹۵/۲۸۱ تأیید شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ۴۰ زن مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با سابقه ۲ بار یا بیشتر سقط جنین مورد مطالعه قرار گرفتند. محدوده سنی بیماران ۲۲-۴۰ سال و میانگین سن گروه‌های دریافت‌کننده انوکسپارین همراه با آسپرین $31/85 \pm 4/56$ سال و

جدول ۱- سوابق بارداری در افراد مورد مطالعه

متغیر	فراوانی	انوکسپارین و آسپرین	آسپرین	سطح معنی‌داری
تعداد بارداری	۲	۱۰ (۵۰)	۱۰ (۵۰)	۰/۸۶
	۳	۴ (۲۰)	۶ (۳۰)	
	۴	۴ (۲۰)	۳ (۱۵)	
	۵	۲ (۱۰)	۱ (۵)	
تعداد زایمان	نداشته	۱۴ (۶۰)	۱۳ (۶۵)	۰/۹۷
	۱	۰ (۰)	۳ (۱۵)	
	۲	۳ (۲۶)	۳ (۱۵)	
	۳	۱ (۱۳)	۱ (۵)	
تعداد سقط	۲	۱۳ (۶۵)	۱۷ (۸۵)	۰/۳۳
	۳	۵ (۲۵)	۳ (۱۵)	
	۴	۲ (۱۰)	۰ (۰)	
	لترزول	۶ (۳۰)	۴ (۲۰)	
داروی القاء‌کننده	کلومیفن	۴ (۲۰)	۷ (۳۵)	۰/۷۴
	گنادوتروپین+لترزول	۶ (۳۰)	۶ (۳۰)	
	گنادوتروپین+کلومیفن	۴ (۲۰)	۳ (۱۵)	

اعداد بر اساس تعداد (درصد) بیان شده‌اند.

یافته‌های آزمایشگاهی تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

یافته‌های آزمایشگاهی مربوط به مقادیر قندخون ناشتا، پرولاکتین، TSH، LH و TSH در زنان مورد مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است که دو گروه از نظر

جدول ۲- نتایج تست‌های آزمایشگاهی زنان مورد مطالعه

نوع آزمایش	انوکساپارین و آسپرین	آسپرین	سطح معنی‌داری*
TSH	۲/۴۲ ± ۰/۷۸	۲/۴۸ ± ۱/۶۱	۰/۸۹
FSH	۶/۱۱ ± ۲/۰۸	۵/۸۳ ± ۳/۱۰	۰/۷۸
LH	۶/۷۲ ± ۳/۸۱	۸/۵۲ ± ۳/۸۹	۰/۱۰
PROLACTIN	۱۵۷/۱۸ ± ۴۹/۰۷	۱۴۵/۱۷ ± ۵۲/۶۴	۰/۶۴
FBS	۹۲/۳۳ ± ۱۴/۶۱	۸۹/۷۰ ± ۱۰/۹۲	۰/۵۱

*آزمون تی مستقل

بیماران تا زمان زایمان پیگیری شدند. بر اساس نتایج جدول ۳، از ۲۰ فرد گروه دریافت کننده انوکساپارین و آسپرین، ۱۶ نفر (۸۰٪) زایمان ترم داشتند و ۴ نفر (۲۰٪) مجدداً دچار سقط جنین شدند، در حالی که در افراد گروه دریافت کننده آسپرین به‌تنهایی، میزان سقط ۲ برابر بود، هرچند این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/30$).

جدول ۳- نتایج بارداری اخیر برحسب سابقه سقط جنین در زنان مورد مطالعه

نتیجه بارداری	انوکساپارین و آسپرین (۲۰ نفر)	آسپرین (۲۰ نفر)	سطح معنی‌داری*
سقط	۴ (۲۰)	۸ (۴۰)	۰/۳۰
زایمان	۱۶ (۸۰)	۱۲ (۶۰)	

*تست دقیق فیشر

جدول ۴ رابطه سابقه سقط جنین با تکرار سقط در دو گروه را نشان می‌دهد. بر اساس نتایج به‌دست آمده، در بین زنانی که سابقه ۲ بار سقط جنین داشتند، درصد سقط در زایمان اخیر در گروه دریافت کننده انوکساپارین (۷/۷٪) کمتر از گروه دریافت کننده آسپرین (۳۵/۳٪) بود ($P=0/10$). همچنین در بین زنانی که سابقه ۳ بار سقط جنین داشتند، درصد سقط در زایمان اخیر در گروه دریافت کننده انوکساپارین (۶۰/۰٪) کمتر از گروه دریافت کننده آسپرین (۳۵/۳٪) بود ($P=0/99$). در بین زنان مورد بررسی تنها ۲ نفر سابقه ۴ بار سقط داشتند که هر ۲ نفر مربوط به گروه دریافت کننده انوکساپارین بودند و زایمان موفق داشتند.

جدول ۴- مقایسه توزیع فراوانی سقط و زایمان موفق در دو گروه مورد مطالعه بر اساس تعداد سابقه سقط جنین قبلی

سابقه سقط جنین	نتیجه بارداری اخیر	انوکساپارین و آسپرین تعداد (درصد)	آسپرین تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری*
۲ بار	سقط زایمان موفق	۱ (۷/۷) ۱۲ (۹۲/۳)	۶ (۳۵/۳) ۱۱ (۶۴/۷)	۰/۱۰
۳ بار	سقط زایمان موفق	۳ (۶۰/۰) ۲ (۴۰/۰)	۲ (۶۶/۷) ۱ (۳۳/۳)	۰/۹۹
۴ بار	سقط زایمان موفق	۰ ۲	۰ ۰	-

*تست دقیق فیشر

این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود. اثر پیشگیری از سقط مکرر در زنانی که ۴ بار سقط داشتند، قابل توجه بود، به‌طوری‌که هر ۲ بیمار، بارداری منجر به تولد زنده داشتند. با این وجود افرادی که ۲ بار سقط داشتند نیز از این درمان سود بردند و میزان سقط در آنان کمتر از گروه شاهد بود.

بحث

بر اساس نتایج مطالعه، با تجویز انوکساپارین همراه با آسپرین، خطر تکرار سقط در بیماران نابارور مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک با سابقه ۲ بار یا بیشتر، کاهش قابل توجهی پیدا کرد (۲۰٪ در مقابل ۴۰٪)، هرچند

استفاده از آسپرین در درمان سقط مکرر نتایج ضعیفی داشته است (۱۴، ۱۶). برخی مطالعات مفید بودن آسپرین را در درمان سقط مکرر زنان بدون ترومبوفیلی نشان داده‌اند، ولی استفاده روتین از آن توصیه نشده است (۲).

در مطالعه المهای و همکاران (۲۰۱۴) که به بررسی آسپرین به‌تنهایی با ترکیب انوکسپارین و آسپرین در درمان سقط مکرر پرداختند، مؤثر بودن این ترکیب در مقابل آسپرین به‌تنهایی برای کاهش میزان سقط را ۲۹٪ در مقابل ۴۷٪ نشان دادند (۱۳). در مطالعه اگرپ و همکاران (۲۰۲۲) نیز افزایش قابل توجه در تولد زنده در گروه هپارین و آسپرین در برابر آسپرین به‌تنهایی مشاهده شد (۲۰).

برخلاف این یافته‌ها، در مطالعه بالینی کاندراپ و همکاران (۲۰۱۰) که بر روی ۲۲۶ زن انجام شد، در سه گروه پلاسبو، آسپرین به‌تنهایی و آسپرین همراه با هپارین، میزان تولد زنده در درمان سقط مکرر تفاوتی نداشت و این داروها را مؤثر ندانستند (۱۷). در مرور سیستماتیک دجانگ و همکاران (۲۰۱۴)، مفید بودن تجویز آسپرین، هپارین یا انوکسپارین به‌تنهایی یا در ترکیب با همدیگر در سقط مکرر با یا بدون ترومبوفیلی اثری مورد بررسی قرار گرفت و به‌علت نبودن اطلاعات کافی تأیید نشد (۱۴). متآنالیز لی و همکاران (۲۰۲۰) که بر روی مطالعات انجام شده در افراد مبتلا به سقط راجعه بدون سندرم آنتی فسفولیپید که از آسپرین به‌تنهایی در مقایسه با آسپرین و هپارین برای تداوم حاملگی استفاده کرده بودند، انجام گرفت؛ نشان داد که نتایج مطالعات متناقض بوده و هنوز شواهد کافی برای توصیه به استفاده از این روش درمانی وجود ندارد. بنابراین نیاز به مطالعات بیشتر با پلاسبو وجود دارد (۲۱).

مطالعه بالینی دوسوکور کنترل شده با پلاسبو که توسط پاسکوئر و همکاران (۲۰۱۵) در زنان باردار با سابقه ۲ بار سقط مکرر قبل از ۱۵ هفته انجام شد، نشان دادند که اگرچه استفاده از هپارین با وزن مولکولی کم برای پیشگیری سقط در عدم حضور سندرم آنتی فسفولیپید توصیه نشده است، ولی مشابه

با نتایج مطالعه اخیر، تجویز این دارو در کاهش موارد سقط مؤثر بوده است. علی‌رغم اینکه کارآزمایی‌های بالینی در گروه‌های بزرگ انجام نشده است، داروهای آنتی‌کواگولان به‌طور وسیعی در کینیک‌ها برای پیشگیری از سقط جنین مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۸).

محدودیت‌های مطالعه: به‌علت شیوع پایین بارداری منجر به سقط مکرر (۱٪) و همچنین همراهی آن با تخمدان پلی‌کیستیک، حجم نمونه در هر گروه کم و در حد ۲۰ نفر بود. از آنجایی که گزینه درمانی قطعی دیگری برای این بیماران وجود ندارد، امکان مقایسه با درمان استاندارد در یک کارآزمایی بالینی فراهم نشد.

پیشنهاد می‌شود مطالعه به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شود. همچنین در مطالعات بعدی بیماران از نظر ترومبوفیلی‌های ارثی نیز ارزیابی شوند و اثر درمانی آسپرین و انوکسپارین در افرادی که هیچ‌گونه زمینه ترومبوفیلی (چه اکتسابی و چه ارثی) ندارند، مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

استفاده از انوکسپارین همراه با آسپرین در غیاب ترومبوفیلی اکتسابی می‌تواند در پیشگیری از سقط راجعه زنان مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک و بهبود نتیجه بارداری مؤثر باشد. اثر این ترکیب درمانی در افرادی که ۴ بار سقط راجعه داشته‌اند، بارزتر می‌باشد، ولی افرادی که ۲ بار سقط داشتند نیز کاهش تکرار سقط به میزان ۲۰٪ را نشان دادند. از آنجایی که این تأثیر از نظر آماری معنی‌دار نبود، نیاز به مطالعات بیشتر، انجام RCT‌های چندمرکزی با کیفیت بالا و مرور سیستماتیک چنین منابعی وجود دارد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه از پایان‌نامه دوره دکتری پزشکی حرفه‌ای آقای پیمان بلوریان استخراج شده است. بدین‌وسیله از همکاری پرسنل محترم مرکز ناباروری بیمارستان بعثت سندج که همکاری لازم را در انجام این مطالعه

داشتند و جناب آقای دائم روشنی مشاور آماری طرح،
تشکر و قدردانی می‌شود.

حمایت مالی

مطالعه حمایت مالی نداشته است.

تعارض منافع

هیچ تضاد منافی وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

این مقاله از پایان‌نامه دکتر پیمان بلوریان دانشجوی پزشکی به راهنمایی دکتر سیدالشهدایی (نویسنده مسئول مقاله) با همکاری آقای دکتر رحمانی (اپیدمیولوژیست) در بخش آماری و تجزیه و تحلیل داده‌ها و آماده‌سازی مقاله گرفته شده است.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل مطالعه توسط کمیته اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی کردستان به شماره ۱۳۹۵/۲۸۱ تأیید شد.

منابع

1. Chakraborty P, Goswami SK, Rajani S, Sharma S, Kabir SN, Chakravarty B, et al. Recurrent pregnancy loss in polycystic ovary syndrome: role of hyperhomocysteinemia and insulin resistance. *PloS one* 2013; 8(5):e64446.
2. Jevé YB, Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *Journal of human reproductive sciences* 2014; 7(3):159-69.
3. Goodman NF, Cobin RH, Futterweit W, Glueck JS, Legro RS, Carmina E. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and androgen excess and PCOS society disease state clinical review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome-part 1. *Endocrine Practice* 2015; 21(11):1291-300.
4. Ashaq L, Al Mazer Y, Al Qahtani N. Recurrent pregnancy loss in patients with polycystic ovary syndrome: a case control study. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 7(11):1073-85.
5. Nouri N, Ghasemi HF, Dehghan J, Ghasemi M. Frequency of various factors affecting pregnancy loss in patients with history of recurrent pregnancy loss in Sistan and Balouchestan province 2017-2018; 2023.
6. Elenis E, Desroziers E, Persson S, Sundström Poromaa I, Campbell RE. Early initiation of anti-androgen treatment is associated with increased probability of spontaneous conception leading to childbirth in women with polycystic ovary syndrome: a population-based multiregistry cohort study in Sweden. *Human Reproduction* 2021; 36(5):1427-35.
7. Vannuccini S, Clifton VL, Fraser IS, Taylor HS, Critchley H, Giudice LC, et al. Infertility and reproductive disorders: impact of hormonal and inflammatory mechanisms on pregnancy outcome. *Human reproduction update* 2016; 22(1):104-15.
8. Pan ML, Chen LR, Chen KH. The risk of subsequent miscarriage in pregnant women with prior polycystic ovarian syndrome: A nationwide population-based study. *International journal of environmental research and public health* 2021; 18(16):8253.
9. Ali AE, Ibrahim SA, Mohammed R, Zaitoun MM. The Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome among women with History of Recurrent Miscarriage. *Journal of Cardiovascular Disease Research* 2021; 12(4):2135-43.
10. Sun YF, Zhang J, Xu YM, Cao ZY, Wang YZ, Hao GM, et al. High BMI and insulin resistance are risk factors for spontaneous abortion in patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive treatment: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in endocrinology* 2020; 11:592495.
11. Banu J, Fatima P, Sultana P, Chowdhury MA, Begum N, Anwar SA, et al. Association of infertile patients having polycystic ovarian syndrome with recurrent miscarriage. *Mymensingh Medical Journal: MMJ* 2014; 23(4):770-3.
12. Liu F, Shi D, Jin R, Yu X. Clinical efficacy and adverse effects of LMWH combined with ASA in the treatment of RSA: A meta-analysis and systematic review. *Medicine* 2024; 103(37):e39603.
13. Elmahashi MO, Elbareg AM, Essadi FM, Ashur BM, Adam I. Low dose aspirin and low-molecular-weight heparin in the treatment of pregnant Libyan women with recurrent miscarriage. *BMC research notes* 2014; 7:1-4.
14. De Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014(7).
15. Baldacci S, Santoro M, Mezzasalma L, Pierini A, Coi A. Medication use during pregnancy and the risk of gastroschisis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2024; 19(1):31.

16. Schisterman EF, Silver RM, Leshner LL, Faraggi D, Wactawski-Wende J, Townsend JM, et al. Preconception low-dose aspirin and pregnancy outcomes: results from the EAGeR randomised trial. *The Lancet* 2014; 384(9937):29-36.
17. Kaandorp SP, Goddijn M, Van Der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(17):1586-96.
18. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2015; 125(14):2200-5.
19. Wartena R, Matjila M. Polycystic ovary syndrome and recurrent pregnancy loss, a review of literature. *Frontiers in endocrinology* 2023; 14:1183060.
20. Egerup P, Nielsen HS, Andersen AN, Christiansen OB. Live birth rate in women with recurrent pregnancy loss after in vitro fertilization with concomitant intravenous immunoglobulin and prednisone. *Journal of Clinical Medicine* 2022; 11(7):1894.
21. Li J, Gao YH, Xu L, Li ZY. Meta-analysis of heparin combined with aspirin versus aspirin alone for unexplained recurrent spontaneous abortion. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2020; 151(1):23-32.

The Effect of Enoxaparin and Aspirin in Preventing Miscarriage in Women with Polycystic Ovary Syndrome with a History of Two or More Recurrent Abortion without Acquired Thrombophilia

Fariba Seyedoshohadaei^{1*}, Peyman Blooryan², Khaled Rahmani³

1. Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Clinical Research Development Unit, Besat Hospital, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2. General Physician, Clinical Research Development Unit, Besat Hospital, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
3. Associate Professor, Department of Epidemiology, Liver and Digestive Research Center, Research Institute for Health Development, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

Abstract

Received: Mar 25, 2025 Accepted: Jun 30, 2025

Introduction: Recurrent abortion is one of the problems of reproductive medicine and its prevalence is higher in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS). Although anticoagulants and aspirin are commonly used for treatment, there is not enough evidence to support the effectiveness of the treatment. This study was conducted with aim to evaluate the effect of aspirin and enoxaparin on the prevention of recurrent abortion in patients with PCOS.

Methods: This retrospective cohort study was conducted in 2017-2018 on 40 women aged 20-40 years with polycystic ovary syndrome (PCOS) and a history of two or more recurrent abortion who achieved pregnancy following ovulation induction therapy for infertility. After ovulation induction and confirming an intrauterine pregnancy, the patients were divided into two groups: Enoxaparin and control. Both groups were received aspirin from the third month of gestation. Then, pregnancy outcomes were compared between the two groups and were followed-up. Data analysis was performed using SPSS (version 17) and Mann-Whitney, Chi-square, and Fisher's exact tests. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age, number of pregnancies, delivery, and miscarriage. In the enoxaparin and aspirin group, 16 individuals (80%) had full-term delivery compared to 12 individuals (60%) in the aspirin group, although the difference was not statistically significant ($P = 0.3$).

Conclusion: In women with polycystic ovary syndrome, the group receiving enoxaparin and aspirin experienced approximately a 20% reduction in recurrent abortion. Although the results were not statistically significant due to the small sample size, they have clinical value and warrant further investigation.

Keywords: Aspirin, Enoxaparin, Polycystic ovary syndrome, Recurrent abortion

► Please cite this article as:

Seyedoshohadaei F, Blooryan P, Rahmani Kh. The Effect of Enoxaparin and Aspirin in Preventing Miscarriage in Women with Polycystic Ovary Syndrome with a History of Two or More Recurrent Abortion without Acquired Thrombophilia. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2025; 28(4):10-18. DOI: 10.22038/ijogi.2025.78202.6019