

مقایسه تأثیر آسپرین با دوز ۸۰ و ۱۶۰ میلی گرم بر پیشگیری از پره‌اکلامپسی در زنان با سونوگرافی غیرطبیعی داپلر شریان رحمی

دکتر محبوبه نیک‌انجام^۱، دکتر بهناز سوئیزی^۲، الهام ناوی پور^۳، معصومه شریف‌زاده^۴، مژده ناوی‌نژاد^۵، دکتر میترا افتخاری یزدی^{۶*}

۱. دکترای تخصصی زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۲. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۳. کارشناس ارشد آمار زیستی، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۴. کارشناس ارشد مشاوره در مامایی، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۵. کارشناس ارشد آموزش مامایی، معاونت درمان، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.
۶. استادیار گروه پریناتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۹/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۰۹

خلاصه

مقدمه: پره‌اکلامپسی در اثر پرفوزیون ناکافی عروق جفتی به علت بازسازی ناکافی شریان‌های مارپیچی عروق رحم به وجود می‌آید. تشخیص و درمان زودهنگام با آسپرین می‌تواند از بروز پره‌اکلامپسی (PE) و عوارض جنینی و مادری پیشگیری کند. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثربخشی مصرف آسپرین با دوز بالا و پایین در پیشگیری از پره‌اکلامپسی در مادران باردار دارای داپلر مختل انجام شد.

روش کار: این کارآزمایی تصادفی شده دوسوکور، کنترل شده با دارونما و با گروه موازی، طی بازه زمانی ۱۴۰۰-۱۴۰۱ در کلینیک پریناتولوژی سبزوار انجام شد. ۳۰۰ خانم با حاملگی تک‌قلو و داپلر شریان رحمی مختل در سونوگرافی انجام شده در سه ماهه اول، قبل از هفته ۲۲ وارد مطالعه شدند. مداخله، مصرف روزانه آسپرین با دوز بالا (۱۶۰ میلی‌گرم) و آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی‌گرم) تا هفته ۳۶ بارداری بود. پیامد بارداری در دو گروه با آزمون‌های من‌ویتنی و کای‌اسکوئر مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: در گروه دوز بالا، بروز پره‌اکلامپسی خفیف ۸ نفر (۵/۴٪) و پره‌اکلامپسی شدید ۴ نفر (۲/۷٪) و در گروه دوز پایین، پره‌اکلامپسی خفیف ۳ نفر (۲/۰٪) ($p=0/13$) و پره‌اکلامپسی شدید ۱ نفر (۰/۷٪) ($p=0/18$) گزارش شد. در گروه دوز بالا، ۱۲ نفر (۸/۱٪) محدودیت رشد داخل رحمی، ۳۹ نفر (۲۶/۴٪) زایمان زودرس و ۲۲ نفر (۱۴/۹٪) فشار خون بالا داشتند. در گروه با دوز پایین آسپرین، این مقادیر به ترتیب ۶ نفر (۴/۰٪) ($p=0/10$)، ۲۷ نفر (۱۸/۰٪) ($p=0/055$) و ۱۶ نفر (۱۰/۷٪) ($p=0/055$) بود. میانگین وزن نوزاد در گروه دوز بالا $3102/46 \pm 509/47$ گرم و در گروه دوز پایین $3064/68 \pm 437/6$ ($p=0/3$) گرم بود.

نتیجه‌گیری: تجویز آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی‌گرم) در مقایسه با دوز بالای آن (۱۶۰ میلی‌گرم) قبل از هفته بارداری در زنان با یافته‌های غیرطبیعی داپلر شریان رحمی، در پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، فشار خون بالا و وزن نوزاد تأثیر یکسانی دارد.

کلمات کلیدی: آسپرین (استیل سالیسیلیک اسید)، پره‌اکلامپسی، داپلر شریان رحمی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر میترا افتخاری یزدی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، سبزوار، ایران. تلفن: ۰۵۱-۴۴۰۱۱۳۰۰؛ پست الکترونیک: m_eftkhari1144@yahoo.com

مقدمه

سندرم پره‌اکلامپسی (PE)^۱ یک اختلال عمده دوران بارداری است که با فشار خون جدید در طی بارداری مشخص می‌شود. این عارضه معمولاً پس از هفته ۲۰ بارداری و نزدیک به ترم رخ می‌دهد. اگرچه اغلب با پروتئینوری همراه است، فشار خون بالا و سایر علائم پره‌اکلامپسی ممکن است در برخی زنان حتی در غیاب پروتئینوری ظاهر شوند. این وضعیت ۸-۲٪ از بارداری‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱، ۲) و یکی از علل اصلی مرگومیر مادران، جنین‌ها و نوزادان است (۳، ۴). در سطح جهانی، هر ۸ دقیقه یک مرگ مادر و سالانه حدود ۵۰۰،۰۰۰ مرگ جنین ناشی از این عارضه رخ می‌دهد (۲، ۵). پره‌اکلامپسی با عوارض مادری از جمله آسیب به اندام‌ها (مانند پروتئینوری، افزایش آنزیم‌های کبدی، ادم ریوی یا مغزی) (۲، ۶-۴) و افزایش خطر ابتلاء به بیماری‌های قلبی و عروقی و سکتة مغزی در درازمدت همراه است (۵). همچنین پیامدهای جنینی و نوزادی شامل محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، اختلالات طیف اوتیسم و تأخیر رشد گزارش شده است (۲-۴، ۶).

اگرچه مشخص شده است که ایسکمی جفتی باعث آزاد شدن عوامل جفتی در گردش خون مادر و بروز سندرم بالینی پره‌اکلامپسی می‌شود، آسیب‌شناسی زمینه‌ای این اختلال همچنان نامشخص است (۵، ۷). تهاجم تروفوبلاستیک از هفته هشتم بارداری آغاز می‌شود و مطالعات نشان داده‌اند که داپلر غیرطبیعی شریان رحمی در اوایل سه ماهه اول می‌تواند زنان در معرض خطر بالای پره‌اکلامپسی و محدودیت رشد جنین را شناسایی کند. زانی که در نهایت دچار پره‌اکلامپسی می‌شوند، الگوهای داپلر شریان رحمی متفاوتی در سه‌ماهه اول نشان می‌دهند (۸-۴). با وجود اهمیت پیشگیری و تشخیص زودهنگام، تاکنون راهبرد مؤثری برای درمان و پیش‌بینی پره‌اکلامپسی به‌صورت قطعی وجود ندارد (۹). فرض بر این است که پره‌اکلامپسی ناشی از پرفیوژن ضعیف عروقی است که به‌دلیل

بازسازی ناکافی شریان‌های مارپیچی رحم ایجاد می‌شود (۹-۱۲).

در حال حاضر، نهادهای حرفه‌ای مانند کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان (ACOG)^۲ در ایالات متحده و مؤسسه ملی بهداشت و مراقبت عالی (NICE)^۳ در بریتانیا، تجویز پیشگیرانه آسپرین را برای زنان بارداری که در معرض خطر پره‌اکلامپسی هستند، بر اساس ویژگی‌های مادر و سابقه پزشکی، توصیه می‌کنند تا بروز پره‌اکلامپسی کاهش یابد و پیامدهای مادری و نوزادی بهبود یابد (۱۰). آسپرین در پیشگیری از پره‌اکلامپسی در جمعیت پرخطر مؤثر است و اثر آن وابسته به دوز مصرفی گزارش شده است (۶). رولنیک و همکاران (۲۰۲۲) نشان دادند که مصرف روزانه ۱۵۰ میلی‌گرم آسپرین قبل از هفته ۱۶ بارداری در جمعیت پرخطر، بروز پره‌اکلامپسی زودرس را تا ۶۲٪ کاهش می‌دهد (۹). همچنین برخی مطالعات توصیه کرده‌اند آسپرین باید قبل از هفته ۱۶ و با دوز روزانه ۱۰۰ میلی‌گرم یا بیشتر شروع شود (۳).

با این حال، نتایج مطالعات درباره اثر دوزهای بالاتر یا پایین‌تر و زمان شروع مصرف آسپرین در پیشگیری از پره‌اکلامپسی متناقض است و سؤالات مربوط به کاربرد بالینی آن همچنان مورد بحث است. در همین راستا، مطالعه حاضر با هدف «مقایسه تأثیر آسپرین ۸۰ میلی‌گرم و ۱۶۰ میلی‌گرم بر پیشگیری از پره‌اکلامپسی در زنان با داپلر شریان رحمی غیرطبیعی» انجام شد.

روش کار

این مطالعه کارآزمایی بالینی دوسوکور با طراحی موازی در سال‌های ۱۴۰۱-۱۴۰۰ بر روی ۳۰۰ نفر از مادران باردار مراجعه کننده به کلینیک پریناتولوژی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار (تنها مرکز پریناتولوژی) جهت دریافت مراقبت‌های بارداری انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: زنان با داپلر شریان رحمی غیرطبیعی در سونوگرافی بین هفته‌های ۲۲-۱۸ بارداری و رضایت کتبی برای شرکت در مطالعه بود. معیارهای خروج از

² American College of Obstetricians and Gynecologists

³ National Institute for Health and Care Excellence

¹ Preeclampsia

تعداد ۳۰۰ بیمار انتخاب شد که به‌طور تصادفی با بلوک‌های ۴تایی به دو گروه ۱۵۰ نفره تقسیم شدند. در ابتدا هدف از انجام تحقیق و اهمیت مصرف منظم دارو برای مادران توضیح داده شد و رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. در اولین ویزیت، مشخصات دموگرافیک (سن، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک) ثبت شد. گروه اول آسپرین با دوز ۸۰ میلی‌گرم (داخل پوشش کپسولی) از ابتدای مطالعه دریافت کردند و گروه دیگر روزانه ۲ عدد آسپرین ۸۰ (۱۶۰ میلی‌گرم آسپرین داخل پوشش کپسولی مشابه گروه قبل) مصرف کردند. تمام زنان تا زمان زایمان با معاینات روتین بارداری، پایش فشار خون و پروتئین ادرار پیگیری شدند.

پیامدهای اولیه شامل: تشخیص پره‌اکلامپسی، زمان شروع آن و شدت پره‌اکلامپسی و پیامدهای ثانویه شامل: محدودیت رشد جنینی، تولد پره‌ترم (تولد زیر ۳۷ هفته) و مرده‌زایی بود.

شرکت‌کنندگان از نظر بروز پره‌اکلامپسی خفیف (پروتئینوری بیشتر از +۱ همزمان با فشار خون سیستولیک حداقل ۱۴۰ یا دیاستولیک حداقل ۹۰ میلی‌متر جیوه در دو اندازه‌گیری به فاصله حداقل ۴ ساعت بعد از هفته ۲۰ بارداری)، پره‌اکلامپسی شدید (پروتئینوری ≥ 300 میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته / یا بیشتر) یا pr/cr بیشتر از ۰/۳، فشار خون بالا (در محدوده سیستولیک ۱۶۰ یا بالاتر یا دیاستولیک ۱۱۰ یا بالاتر) علی‌رغم افزایش دوز دارو، اختلال مغزی (سر درد) یا بینایی پایدار، افزایش آشکار آنزیم‌های کبدی (۲ برابر حداکثر نرمال)، ترومبوسیتوپنی (پلاکت کمتر از ۱۵۰ هزار در هر میکرولیتر خون)، نارسایی کلیوی جدید یا افزایش پیشرونده غلظت کراتینین سرم بیش از ۰/۹ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا ۲ برابر شدن غلظت کراتینین سرم در غیاب سایر بیماری‌های کلیوی) و سن بارداری در زمان زایمان بررسی و پرسشنامه مربوط تکمیل شد.

اطلاعات حاملگی شامل بروز پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس و روش زایمان ثبت شد. پس از تولد، آپگار دقیقه اول، وزن و سایر اطلاعات

مطالعه شامل: عدم تمایل به همکاری، عدم امکان پیگیری، سقط جنین قبل از هفته ۲۰، جنین با ناهنجاری‌های مادرزادی شدید (با یا بدون ختم حاملگی) در سونوگرافی قبل از ۲۲ هفته، زایمان زودرس به دلایل غیر از پره‌اکلامپسی، دیابت نوع ۱ یا ۲، اختلال چربی خون، فشار خون بالا در شروع مطالعه، بیماری‌های قلبی عروقی یا سندرم متابولیک پیش از بارداری، بیماری سیستمیک شدید (مانند سیروز کبدی، نارسایی مزمن کلیه، کم‌خونی شدید یا اختلالات ایمنی و غدد درون‌ریز درمان نشده) (هیپوآدرنالیزم، هیپوآدرنالیزم و پرکاری تیروئید یا کم کاری تیروئید)، زخم خونریزی‌دهنده دستگاه گوارش، هموفیلی، حساسیت به داروهای ضدالتهاب غیر استروئیدی (NSAIDs)، ترومبوسیتوپنی، دریافت درمان ضدانعقادی، یا ممنوعیت درمان ضدپلاکتی ناشی از لوپوس یا سندرم آنتی‌فسفولیپید بود.

در ابتدای ورود به مطالعه، سونوگرافی روتین برای تمام زنان باردار واجد شرایط برای ارزیابی بارداری انجام شد. در تمام بیماران، سونوگرافی داپلر عروق رحمی به‌صورت شکمی انجام شد. سونوگرافی داپلر توسط یک پریناتولوژیست با یک دستگاه و فرکانس ۵ مگاهرتزی انجام شد و اندکس‌های مقاومت شریان‌های رحمی (شاخص مقاومت عروقی (RI) یا افزایش شاخص ضربانی (PI) بررسی شد. بیمارانی که داپلر نرمال داشتند، از مطالعه خارج شدند. درحالی که افرادی که داپلر غیرطبیعی داشتند (میانگین PI شریان رحمی دو طرف بیشتر از ۱/۵ باشد و یا میانگین شریان رحمی دو طرف رحم بالای صدک ۹۵ برای سن بارداری باشد) درمان را تا انتها طی کردند.

مادران تا هفته ۲۸ حاملگی هر دو هفته و پس از آن تا پایان بارداری به‌صورت هفتگی ویزیت شدند. در هر ویزیت، مصرف دارو بررسی و فشار خون و پروتئین ادرار کنترل شد. در صورت افزایش فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه، پروتئین بیشتر از +۱ در تست نواری ادراری یا پروتئینوری از ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته، بیمار بستری و بر اساس شدت پره‌اکلامپسی مدیریت شد.

نوزاد ثبت شد و مادران تا ۴۰ روز پس از زایمان پیگیری شدند.

واحدهای پژوهش تا پایان بارداری با پژوهشگر در ارتباط بودند و در صورت بروز هرگونه مشکل، می‌توانستند با پژوهشگر مشاوره داشته یا توسط استاد راهنمای اول (پریناتولوژیست) ویزیت شوند (بر اساس دستورالعمل‌های اخلاق در پژوهش). پژوهشگر پس از بررسی پرونده‌های زایمانی، اطلاعات مورد نیاز را استخراج و در پرسشنامه‌ها ثبت کرد. مادرانی که در زمان زایمان پره‌اکلامپسی در آنها تشخیص داده شد، اطلاعات ثبت و به آنها یادآوری شد که در صورت بروز مشکل می‌توانند از فلوشیپ پریناتولوژی مشاوره دریافت کنند.

مادرانی که فشار خون نرمال داشتند، برای شناسایی دقیق‌تر، یک هفته پس از زایمان مجدد ویزیت شدند و فشار خون و پروتئینوری در صورت نیاز کنترل شد. پرسشنامه با استفاده از پرونده بیمار تکمیل گردید و تمام مدارک و اطلاعات توسط تیم درمان کلینیک تأیید شد. این پرسشنامه شامل مشخصات فردی، اطلاعات باروری و مامایی، چک‌لیست عوارض بارداری و بروز پره‌اکلامپسی بود. برای طراحی پرسشنامه خودساخته، نظر ۵ نفر از متخصصان مرتبط اخذ و پس از اعمال اصلاحات، فرم نهایی تهیه شد.

حجم نمونه با توجه به مطالعه مشابه کومار و همکاران (۲۰۲۰)، میزان پره‌اکلامپسی در زنان با داپلر غیرطبیعی و مصرف آسپرین با دوز ۷۵ و ۱۵۰ میلی‌گرم به ترتیب ۶/۵ و ۱۷/۲ درصد گزارش شده بود (۲)، با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪ و توان آزمون ۸۰٪، با فرمول مقایسه دو نسبت محاسبه شد و ۱۴۰ نفر در هر گروه به دست آمد که با در نظر گرفتن ریزش نمونه، در نهایت ۱۵۰ نفر در هر گروه و در مجموع ۳۰۰ نفر وارد مطالعه شدند.

تصادفی‌سازی و کورسازی: نمونه‌گیری با تخصیص تصادفی و بلوک‌های متغیر انجام شد. با توجه به داشتن دو گروه، بلوک‌های ۴ تایی ایجاد و افراد در گروه مداخله

و کنترل قرار گرفتند تا تعداد افراد در دو گروه برابر باشد. ۶ حالت مختلف برای بلوک‌ها وجود داشت که تا تکمیل حجم نمونه انتخاب شدند. پاکت‌هایی با حروف A و B تهیه شد و هر شرکت‌کننده بر اساس نوع پاکت، به گروه کنترل یا مداخله اختصاص می‌یافت. مطالعه به صورت دوسوکور انجام شد؛ در هر گروه کپسول‌های حاوی آسپرین (ساخت شرکت جالینوس) یا پلاسبو داده شد و به دلیل تشابه کپسول‌ها، مادران مطلع نبودند. همچنین مشاور آماری از نوع گروه‌ها اطلاع نداشت.

تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۶) انجام شد. برای متغیرهای کمی از میانگین و انحراف معیار و برای متغیرهای کیفی از درصد و فراوانی استفاده شد. برای مقایسه گروه‌ها از آزمون‌های من ویتنی و کای اسکوار استفاده شد و میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طی دوره مطالعه، حدود ۸۹۰ خانم باردار تحت سونوگرافی داپلر قرار گرفتند. از این تعداد، ۳۰۰ نفر واجد شرایط به مطالعه وارد شدند. ۲ نفر از گروه آسپرین با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم، ۱ نفر به علت سقط و ۱ نفر به علت مثبت شدن آمینوسنتز و سقط درمانی از مطالعه خارج شدند. میانگین و انحراف معیار سن مادران در گروه آسپرین با دوز بالا (گروه یک) برابر با ۳۲/۳۸±۶/۶۷ و در گروه ۲ برابر با ۳۲/۷۶±۶/۳۶ بود (p=۰/۶۴). شاخص توده بدنی افراد در گروه ۱ برابر با ۳۰/۷۷±۶/۶۶ و در گروه ۲ برابر با ۳۱/۱۲±۴/۴۷ کیلوگرم بر متر مربع بود (p=۰/۱۶). در گروه یک ۱۹ نفر (۱۲/۸٪) و در گروه دو ۲۰ نفر (۳/۱۳٪) شاغل بودند (p=۰/۵). ۳۸ نفر (۲۵/۷٪) از گروه یک و ۴۲ نفر (۲۸/۰٪) از گروه دو نخست‌زا بودند (p=۰/۳۷). میانگین PI (p=۰/۸۷) و RI (p=۰/۳۷) در دو گروه در ابتدای مطالعه اختلاف آماری معنی‌داری نداشت. میانگین دو گروه در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱- مقایسه PI و RI شریان رحمی افراد شرکت کننده در دو گروه در زمان ورود به مطالعه

متغیر	میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری*
PI	گروه آسپرین با دوز پایین (گروه ۱)	۱/۸	p=۰/۸۷
	گروه آسپرین با دوز بالا (گروه ۲)	۱/۸	
RI	گروه آسپرین با دوز پایین (گروه ۱)	۱/۰۴	p=۰/۳۷
	گروه آسپرین با دوز بالا (گروه ۲)	۰/۸	

* آزمون من ویتنی یو

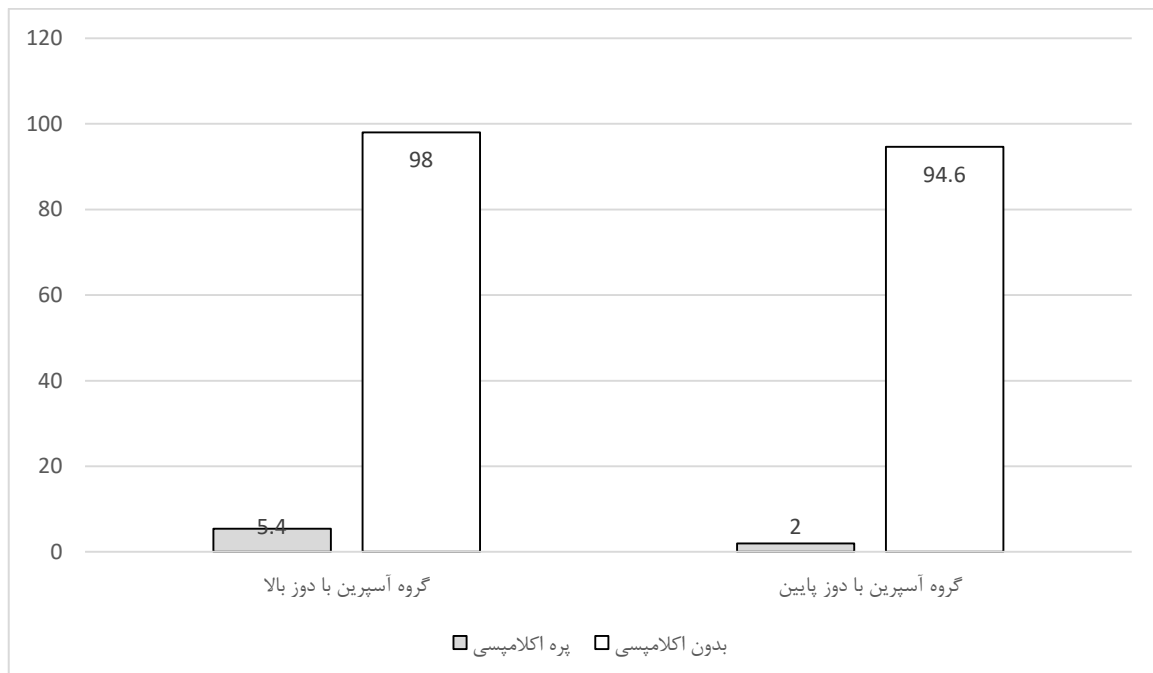
تفکیک و سایر عوارض در جدول ۲ مشاهده می‌شود. محدودیت رشد داخلی رحمی جنین، زایمان زودرس، وزن جنین و مرده‌زایی در دو گروه تفاوت آماری معناداری نداشت.

بر اساس نتایج، ۸ نفر (۵/۴٪) از گروه یک و ۳ نفر (۲/۰٪) از گروه دو مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند که از نظر آماری اختلاف معناداری وجود نداشت (p= ۰/۱۰) (نمودار ۱). ابتلاء به پره‌اکلامپسی خفیف و شدید به

جدول ۲- مقایسه شیوع عوارض در گروه‌های مورد مطالعه

عوارض	گروه آسپرین با دوز بالا (گروه یک) (درصد فراوانی)	گروه آسپرین با دوز کم (گروه دو) (درصد فراوانی)	سطح معنی داری
پره‌اکلامپسی خفیف	۸ (۵/۴)	۳ (۲/۰)	*p=۰/۱۳
پره‌اکلامپسی شدید	۴ (۲/۷)	۱ (۰/۷)	*p=۰/۱۸
IUGR	۱۲ (۸/۱)	۶ (۴/۰)	*p=۰/۱۰
زایمان زودرس	۳۹ (۲۶/۴)	۲۷ (۱۸/۰)	*p=۰/۰۵۵
مرده‌زایی	۲ (۱/۴)	۰ (۰)	*p=۰/۲۴
وزن نوزاد (میانگین- گرم)	۳۱۰۲/۴۶±۵۰۹/۴۷	۳۰۶۴/۶۸±۴۳۷/۶	**p=۰/۳

* تست دقیق فیشر، ** آزمون من ویتنی



نمودار ۱- درصد شیوع ابتلاء به پره‌اکلامپسی در افراد شرکت کننده در دو گروه

بحث

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی‌گرم) و دوز بالا (۱۶۰ میلی‌گرم) در زنان با سن بارداری کمتر از ۲۲ هفته و افزایش مقاومت در داپلر شریان رحمی، در پیشگیری از بروز پره‌اکلامپسی تفاوت معناداری ایجاد نمی‌کند. همچنین از نظر بروز زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، فشار خون بالا و وزن نوزاد نیز تفاوت آماری قابل توجهی بین دو گروه مشاهده نشد.

تحقیقات متعددی در رابطه با مصرف آسپرین برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی انجام شده است که نتایج آنها متناقض بوده است. دیگوستو و همکاران (۲۰۲۲) طی مطالعه‌ای، مصرف روزانه ۱۶۰ میلی‌گرم آسپرین را از حدود هفته ۱۳ تا ۳۴ بارداری در زنان با داپلر مختل بررسی کردند. مشابه نتایج مطالعه حاضر، آنها گزارش کردند که آسپرین با دوز ۱۶۰ میلی‌گرم، تأثیری بر کاهش پره‌اکلامپسی یا بهبود وزن تولد در این جمعیت نشان نمی‌دهد (۴). در این مطالعه، فقط زنان نخست‌زا بررسی شده و گروه کنترل پلاسبو دریافت کرده بودند و حجم نمونه نسبت به مطالعه حاضر بزرگ‌تر بود.

آکالین و همکاران (۲۰۲۲) نیز با مقایسه گروه کنترل و گروه مصرف‌کننده آسپرین در زنان با مقاومت شریان رحمی، بیان کردند که احتمال ارتباط بهبود مقاومت شریان رحمی با افزایش سن حاملگی بیشتر از تأثیر مصرف آسپرین است.

مطالعه موحد و همکاران (۲۰۱۷) نیز همسو با یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف آسپرین تأثیری بر پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس، روش زایمان و نمره آپگار ندارد (۵). در این مطالعه، پس از شناسایی داپلر غیرطبیعی شریان رحمی در هفته ۱۴-۱۱ بارداری، به گروه مداخله روزانه ۸۰ میلی‌گرم آسپرین و به گروه کنترل پلاسبو داده شد. حجم نمونه و دوز مصرفی در مطالعه حاضر بیشتر و متنوع‌تر بود (۸۰ و ۱۶۰ میلی‌گرم)، با این حال نتایج مشابه بود. همچنین در هر دو مطالعه، زنان نخست‌زا و چندزا وارد نمونه شدند و میانگین سنی شرکت‌کنندگان در مطالعه حاضر نسبت به مطالعه

موحد بالاتر بود، با این حال نقش مثبت آسپرین در پیشگیری از پره‌اکلامپسی مشاهده نشد.

نتایج مطالعه گو و همکاران در چین (۲۰۲۰) با یافته‌های مطالعه حاضر متناقض بود. آن‌ها نشان دادند که دوز پایین آسپرین می‌تواند به‌طور قابل توجهی بروز پره‌اکلامپسی و پره‌اکلامپسی زودرس را کاهش دهد و اثر پیشگیرانه آسپرین وابسته به دوز دارو است (۶). مصرف دوز پایین آسپرین همچنین می‌تواند میزان خونریزی پس از زایمان، محدودیت رشد جنین، زایمان زودرس و سزارین را کاهش دهد، در حالی که تفاوتی در بروز دیسترس جنین، سقط جنین و دکولمان جفت بین گروه‌های کنترل و آسپرین (شامل زیرگروه‌های ۲۵، ۵۰ و ۷۵ میلی‌گرم) مشاهده نشد.

این مطالعه همچنین نشان داد که اثر پیشگیرانه آسپرین بر پره‌اکلامپسی در زنانی که مقاومت بالای سیستول به دیاستول^۱ (S/D) شریان رحمی در اوایل بارداری دارند، بیشتر است (۶). تفاوت اصلی این پژوهش با مطالعه حاضر در زمان شروع مصرف آسپرین (هفته ۱۲ بارداری) و حضور ریسک فاکتورهای متعدد مانند سابقه پره‌اکلامپسی، فشار خون مزمن، حاملگی چندقلویی، بیماری کلیوی، دیابت نوع ۱ و ۲ و بیماری‌های خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک و سندرم آنتی فسفولیپید بود.

مقایسه نتایج نشان می‌دهد که صرف داشتن داپلر غیرطبیعی شریان رحمی در اوایل بارداری، بدون وجود سایر عوامل زمینه‌ای، مصرف آسپرین را در پیشگیری از پره‌اکلامپسی ناکارآمد می‌کند. با این حال، وجود بیماری‌های زمینه‌ای همراه با داپلر مختل ممکن است خطر بروز پره‌اکلامپسی را افزایش دهد و مصرف آسپرین در این شرایط اثرگذاری بیشتری داشته باشد. تحقیقات پیشین نشان داده‌اند که تهاجم غیرطبیعی جفت و افزایش مقاومت عروقی، باعث داپلر غیرطبیعی در بارداری می‌شود (۶). همچنین، آسپرین در دوزهای کمتر از ۳۰۰ میلی‌گرم به‌صورت انتخابی و غیرقابل برگشت آنزیم سیکلواکسیژناز-۱ را مهار کرده، تولید پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان را کاهش و التهاب و

¹ Systole / Diastole

(۱۱، ۱۴، ۱۶). مطالعه کسراثیان و همکاران (۲۰۲۲) نیز در بررسی اثر آسپرین بر پیشگیری از زایمان زودرس در بارداری‌های با داپلر مختل گزارش کرد که مصرف ۱۵۰ میلی‌گرم آسپرین در مقایسه با ۸۰ میلی‌گرم، میزان زایمان زودرس و عوارض پری‌ناتال را در زنان پرخطر کاهش می‌دهد.

داشتن حجم نمونه بیشتر می‌تواند اثر داپلر مختل شریان رحمی و نقش دارو را دقیق‌تر نشان دهد. همچنین مطالعات آتی می‌توانند سایر عوارض نامطلوب بارداری را بررسی کرده و روش‌های درمانی مختلف، از جمله مصرف آسپرین در جمعیت‌های پرخطر با بیماری‌های زمینه‌ای، برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی ارزیابی کنند. علاوه بر این، وجود گروه کنترل با مصرف پلاسبو در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود.

محدودیت‌ها: عدم پاسخ برخی شرکت‌کنندگان به پیگیری‌های بعدی، عدم مراجعه برخی زنان باردار به مرکز درمانی سبزواری در صورت بروز عوارض و طولانی بودن زمان پیگیری مادران، از مهم‌ترین محدودیت‌های این مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که تجویز آسپرین با دوز پایین (۸۰ میلی‌گرم) یا دوز بالا (۱۶۰ میلی‌گرم) پیش از هفته ۲۲ بارداری در زنان دارای یافته‌های غیرطبیعی داپلر شریان رحمی، در پیشگیری از پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی، افزایش فشار خون و تغییر وزن نوزاد تأثیری ندارد. احتمالاً وجود علائم بالینی یا بیماری‌های زمینه‌ای می‌تواند اثربخشی آسپرین در پیشگیری از این عوارض را تحت تأثیر قرار دهد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از تمام مادران عزیز شرکت‌کننده در مطالعه و همکاران عزیز در کلینیک ویژه و همچنین از همکاری کمیته تحقیقات بالینی تشکر و قدردانی می‌شود.

تجمع پلاکتی را کنترل می‌کند. این مکانیسم‌ها منجر به فرضیه‌ای شده است که آسپرین می‌تواند برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی مفید باشد (۹).

مطالعه‌های و همکاران (۲۰۲۰) نشان داد که مصرف آسپرین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم از هفته ۲۰-۱۲ بارداری در مادران دارای فشار خون بالا (مرحله ۱: سیستول ۱۳۹-۱۳۰ و دیاستول ۸۹-۸۰ میلی‌متر جیوه) و ادامه تا هفته ۳۴، خطر پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس را نسبت به گروه کنترل کاهش می‌دهد، در حالی که در زنان با فشار خون نرمال، مصرف آسپرین تفاوتی در بروز این عوارض ایجاد نکرد. محققان نتیجه گرفتند که آسپرین ممکن است در زنان با فشار خون مرحله ۱ در آغاز بارداری، اثر محافظتی بیشتری نسبت به زنان با فشار خون طبیعی داشته باشد.

این نتایج نشان می‌دهد که آسپرین اثر پیشگیرانه خاصی بر بروز پره‌اکلامپسی در زنانی دارد که فشار خون اولیه آن‌ها کمی افزایش یافته و به مرحله کمتر از ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه رسیده است (طبق تعریف انجمن قلب آمریکا (AHA)^۱ و کالج کاردیولوژی آمریکا (ACC)^۲ (۱۰، ۱۵-۱۴) و همسو با یافته‌های مطالعه حاضر است، زیرا در مطالعه حاضر شرکت‌کنندگان فشار خون اولیه نرمال داشته و تنها داپلر شریان رحمی آن‌ها غیرطبیعی بود. طبق دستورالعمل‌های جدید AHA و ACC، مراقبت ویژه در زنان با فشار خون مرحله یک توصیه شده است (۶، ۱۵).

متاآنالیز اخیر شامل ۴۶ مطالعه با ۲۴،۰۲۸ شرکت‌کننده نشان داد که آغاز درمان با آسپرین بیش از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز قبل از هفته ۱۶ بارداری، به‌طور قابل توجهی بروز پره‌اکلامپسی را کاهش می‌دهد (۱۴). یافته‌های مشابه در مطالعات پیشین نیز نشان داده‌اند که مصرف آسپرین در سنین پایین‌تر بارداری اثر پیشگیرانه بیشتری دارد، زیرا مقاومت عروقی جفت و تغییرات فیزیولوژیک قبل از هفته ۱۸ شروع می‌شوند

¹ The American Heart Association

² American College of Cardiology

تضاد منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تضاد منافی ندارند.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی سبزوار اجرا شد.

ملاحظات اخلاقی

جهت استفاده از پرونده‌های کلینیک، در ابتدای تشکیل پرونده، رضایت شفاهی از زوجین اخذ گردید. همچنین رضایت کتبی زوجین جهت نمونه‌گیری در ویزیت و تکمیل پرسشنامه کسب شد. مجوز استفاده از پرونده بیمارستانی و دفتر ثبت زایمان اخذ گردید.

این طرح در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سبزوار با شناسه "IR.MEDSAB.REC.1400.128" تصویب شد و کد ثبت کارآزمایی بالینی آن "IRCT20210804052071N1" می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

دکتر محبوبه نیکانجام در نوشتن طرح اولیه، جمع‌آوری و وارد نمودن داده‌ها و نوشتن مقاله؛ دکتر بهناز سوئیزی در نوشتن پروپوزال؛ دکتر الهام ناوی‌پور در آنالیز داده‌ها و نوشتن نتایج طرح و دکتر میترا افتخاری یزدی نظارت بر طرح، نمونه‌گیری و نوشتن مقاله مشارکت داشته‌اند.

منابع

1. Neuman RI, Alblas van der Meer MM, Nieboer D, Saleh L, Verdonk K, Kalra B, et al. PAPP-A2 and inhibin a as novel predictors for pregnancy complications in women with suspected or confirmed preeclampsia. *Journal of the American Heart Association* 2020; 9(19):e018219.
2. Kumar N, Das V, Agarwal A, Pandey A, Agrawal S, Singh A. Pilot interventional study comparing fetomaternal outcomes of 150 mg versus 75 mg aspirin starting between 11 and 14 weeks of pregnancy in patients with high risk of preeclampsia: a randomized control trial. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India* 2020; 70(1):23-9.
3. Voutetakis A, Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C. Aspirin for the prevention of preeclampsia and potential consequences for fetal brain development. *JAMA pediatrics* 2019; 173(7):619-20
4. Diguisto C, Le Gouge A, Marchand MS, Megier P, Ville Y, Haddad G, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia and growth restriction in nulliparous women identified by uterine artery Doppler as at high risk of preeclampsia: A double blinded randomized placebo-controlled trial. *PLoS One* 2022; 17(10):e0275129.
5. Movahed F, Lalooha F, Moinodin R, Dabbaghi GT, Rezaee MZ, Yazdi Z. The effect of aspirin in the prevention of preeclampsia in women with abnormal uterine artery doppler ultrasonography findings. *J Adv Med Biomed Res* 2017; 25(108):11-19.
6. Gu W, Lin J, Hou YY, Lin N, Song MF, Zeng WJ, et al. Retracted: Effects of low-dose aspirin on the prevention of preeclampsia and pregnancy outcomes: A randomized controlled trial from Shanghai, China. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2020; 248:156-63.
7. Karabay G, Bayraktar B, Seyhanli Z, Filiz AA, Tokgoz Cakir B, Aktemur G, et al. Evaluation of conventional and combined Doppler parameters in preeclampsia: diagnostic and prognostic insights. *Journal of Clinical Medicine* 2025; 14(2):647.
8. de Ganzo Suárez T, de Paco Matallana C, Plasencia W. Spiral, uterine artery doppler and placental ultrasound in relation to preeclampsia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2024; 92:102426.
9. Rolnik DL, Nicolaides KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. *American journal of obstetrics and gynecology* 2022; 226(2):S1108-19.
10. ACOG Practice Bulletin No. 202: gestational hypertension and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133(1):1.
11. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circulation research* 2019; 124(7):1094-112.
12. Voutetakis A, Pervanidou P, Kanaka-Gantenbein C. Aspirin for the prevention of preeclampsia and potential consequences for fetal brain development. *JAMA pediatrics* 2019; 173(7):619-20.
13. Akalin EE, Akalin M, Ayvaci Tasan H, Koyuncu K. Short-term effects of first trimester low-dose aspirin therapy on uterine artery flow in women at high risk for preeclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2022; 42(6):1950-5.

14. Yip KC, Luo Z, Huang X, Lee W, Li L, Dai C, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Archives of gynecology and obstetrics* 2022; 305(6):1465-79.
15. Huai J, Lin L, Juan J, Chen J, Li B, Zhu Y, et al. Preventive effect of aspirin on preeclampsia in high-risk pregnant women with stage 1 hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension* 2021; 23(5):1060-7.
16. Foisy MA, Marchant I, Lessard L, Caron L, Bujold E. Aspirin for the prevention of preeclampsia. *Journal of Perinatal Medicine* 2022; 50(9):1271-2.
17. Kasraeian M, Asadi N, Vafaei H, Tazang M, Faraji A, Rahimirad N, et al. The effect of 150 and 80 mg doses of aspirin on preventing preterm birth in high-risk pregnant women. *Journal of Perinatal Medicine* 2022; 50(9):1264-70.

The Effect of Aspirin at Doses of 80 and 160 mg on Prevention of Preeclampsia in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler Ultrasound

Mahboobeh Nikanjam¹, Behnaz Soueizi², Elham Navipour³, Masoomeh Sharifzadeh⁴, Mozhdeh Navinejad⁵, Mitra Eftekhari Yazdi^{6*}

1. Gynecologist, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
2. Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
3. M.Sc. of Biostatistics, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
4. M.Sc. of Counseling in Midwifery, Deputy of Treatment, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
5. M.Sc. of Midwifery Education, Deputy of Treatment, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.
6. Assistant Professor, Department of Perinatology, Faculty of Medicine, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran.

Abstract

Received: Nov 26, 2025 Accepted: Feb 28, 2026

Introduction: Preeclampsia is caused by inadequate perfusion of the placental body due to inadequate regeneration of the spiral arteries of the uterine body. Early diagnosis and treatment with aspirin can prevent the occurrence of preeclampsia (PE) and fetal and maternal complications. The present study was conducted with aim to compare the effectiveness of high and low dose aspirin in the prevention of preeclampsia in pregnant mothers with impaired Doppler.

Methods: This double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group trial was conducted in the Sabzevar Perinatology Clinic during 2001-2002. A total of 300 women with singleton pregnancies and abnormal uterine artery Doppler on ultrasound performed in the first trimester, before 22 weeks, were enrolled in the study. The intervention consisted of daily high-dose aspirin (160 mg) or low-dose aspirin (80 mg) until 36 weeks of gestation. Pregnancy outcomes were compared in the two groups using the Mann-Whitney and Chi-square tests.

Results: The incidence of mild preeclampsia was reported in 8 patients (5.4%) and severe preeclampsia in 4 (2.7%) in the high-dose group, compared to 3 patients (2.0%) with mild preeclampsia ($p=0.13$) and 1 (0.7%) with severe preeclampsia ($p=0.18$) in the low-dose group. In the high-dose group, 12 patients (8.1%) had intrauterine growth restriction (IUGR), 39 (26.4%) had preterm labor, and 22 (14.9%) had high blood pressure. In the low-dose aspirin group, these rates were 6 patients (4.0%) ($p=0.10$), 27 (18.0%) ($p=0.055$), and 16 (10.7%) ($p=0.055$), respectively. Mean of infant weight was 3102.46 ± 509.47 in the high-dose group versus 3064.68 ± 437.6 in the low-dose group ($p=0.3$).

Conclusion: Low-dose aspirin (80 mg) compared to high-dose aspirin (160 mg) before 22 weeks of gestation in women with abnormal uterine artery Doppler findings has the same effect in preventing preeclampsia, preterm delivery, intrauterine growth restriction, hypertension, and infant weight.

Keywords: Aspirin (acetylsalicylic acid), Preeclampsia, Uterine Artery Doppler

► Please cite this article as:

Nikanjam M, Soueizi B, Navipour E, Sharifzadeh M, Navinejad M, Eftekhari Yazdi M. The Effect of Aspirin at Doses of 80 and 160 mg on Prevention of Preeclampsia in Women with Abnormal Uterine Artery Doppler Ultrasound. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 28(12):17-26. DOI: 10.22038/ijogi.2026.82348.6192

