

The Role of Low-dose of Aspirin in Improving the Subsequent Live-Birth Rate Amongst Women with Unexplained Recurrent Miscarriage

Dr. Thawra Naiseh*

(Received 4 / 3 / 2020. Accepted 30 / 4 / 2020)

□ ABSTRACT □

The aim of the study: to assess the value of low-dose aspirin (81mg) daily in Improving the subsequent live-birth rate amongst women with unexplained recurrent miscarriage. In the case of early miscarriage < 13 gestational weeks, there are two groups:

Group I: Took aspirin, The live-birth rate was (46.6%)

Group II: Didn't take aspirin, the live-birth rate was (43.3%)

There was no significant differences in live-birth rate between those who took aspirin and those who didn't take it, in women with previous early miscarriage. In contrast, women with previous late miscarriage who took aspirin had a significantly high live birth rate compared with those who didn't take aspirin.

Keywords: Recurrent Miscarriage, Low-dose Aspirin, Live-birth Rate, Thrombophilia.

* Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Tishreen University, Latakia, Syria.

دور جرعة منخفضة من الأسبرين في تحسين معدل الولادات الحية عند مريضات الإسقاطات المتكررة المجهولة السبب

د. ثورة نعيسة*

(تاريخ الإيداع 4 / 3 / 2020. قُبِلَ للنشر في 30 / 4 / 2020)

□ ملخص □

هدف الدراسة: تقييم فعالية جرعة منخفضة من الأسبرين (81 ملغ) يومياً في تحسين معدل الولادات الحية، وذلك عند الحوامل اللواتي لديهن إسقاطات متكررة مجهولة السبب. في حال الإسقاطات الباكرا (أقل من 13 أسبوع حملي)، هناك مجموعتان:

مجموعة I: عدده 30 امرأة، وتضم الحوامل اللواتي أخذن الأسبرين، ومعدل الولادات الحية (46,6%)
مجموعة II: عدده 30 امرأة، وتضم الحوامل اللواتي لم يأخذن الأسبرين، ومعدل الولادات الحية (43,3%)
وهنا لا يوجد فارق هام في معدل الولادات الحية بين الحوامل اللواتي أخذن الأسبرين والحوامل اللواتي لم يأخذنه، وذلك عند مريضات الإسقاطات المتكررة الباكرا.
بالمقابل، فإن الحوامل اللواتي لديهن إسقاطات متكررة مجهولة السبب متأخرة بعمر حملي <13 أسبوع وأخذن الأسبرين، يملكن معدل ولادات حية أكبر بشكل هام من نظيراتهن اللواتي لم يأخذن الأسبرين.

الكلمات المفتاحية: الإسقاطات المتكررة، جرعة منخفضة من الأسبرين، معدل الولادات الحية، زيادة قابلية التخثر.

* مدرسة - قسم التوليد وأمراض النساء - كلية الطب البشري - جامعة تشرين - اللاذقية - سورية.

مقدمة:

الإسقاط يعني فقدان الحمل بشكل عفوي قبل الأسبوع 20 من الحمل، وإذا كان عمر الحمل غير معروف فإنه يعرف بفقدان جنين يزن أقل من 400 غ [1]، ومن المعروف أن 30% من الحملون تفقد في الفترة الممتدة بين التعشيش والأسبوع السادس من الحمل [1].

يعرف الإسقاط المتكرر بحدوث ثلاثة إسقاطات عفوية متتالية أو أكثر [2]، وفي السنوات الأخيرة أصبح يعرف بحدوث إسقاطين متتاليين عفويين [3-4]، وتتراوح نسبة حدوث الإجهاض المتكرر بين (1-3%) من كل الحملون، وعند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متكررة يكون خطر الإسقاط من (40-50%) [5-6].

يشكل الإسقاط المتكرر أو المعتاد مشكلة صحية نفسية واجتماعية عند المرأة، لذلك فإن تطوير التشخيص وتقديم الخطط العلاجية يعتبر أساسياً، حيث أنه من الصعب أن تفقد المرأة الحامل جنينها ولا سيما إذا كانت في أول حمل لها، ومعرفة سبب الإجهاض سوف يساعدها على تقبل الأمر وسيشجعها على الحمل مرة أخرى. ومن أسباب الإجهاضات المتكررة :

- الشذوذات الصبغية [7].
- تشوهات الرحم الخلقية [8].
- قصور الفوهة الباطنة لعنق الرحم [8].
- أسباب مناعية [9].
- الاضطرابات الهرمونية [10].
- الإصابة بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات
- الأمراض المزمنة : الداء السكري - ارتفاع التوتر الشرياني - الأمراض الكلوية.
- الأمراض العصبية والنفسية.
- الالتهابات الجرثومية والفيروسية.

وهناك أسباب أخرى قد تؤدي إلى حدوث الإجهاض مثل التدخين وتناول الكحول وسوء التغذية [11]، كما أن نقص الوزن أو زيادته عن المعدل الطبيعي بالنسبة لطول المرأة (BMI) يمكن أن يزيد من احتمال حدوث الإجهاض [12]. ولكن للأسف فإنه في 50% من حالات الإجهاض المتكرر وبعد إجراء التحاليل والفحوصات يبقى السبب غير معروف، وقد وجد أنه في حال الإسقاطات المتكررة، يكون هناك حالة من فرط التخثر، حيث أنه من الفرضيات القوية لأسباب الإجهاضات المتكررة أن المرأة الحامل تكون مؤهلة بشدة للإصابة بتجلط الدم (Thrombophilia)، حيث يكون الدم عرضة لتشكيل خثرات صغيرة، وهذه الخثرات تؤدي إلى انسداد الشعيرات الدموية الدقيقة الموجودة في المشيمة المسؤولة عن نقل الدم من الأم إلى الجنين، مما يؤدي إلى حرمان الجنين من التغذية الكافية ووفاته، ومن هنا يأتي دور الأسبرين الذي يملك خاصية تميع الدم، حيث أنه يقلل من التصاق الصفائح الدموية، مما ينجم عنه سهولة جريان الدم إلى الجنين، فيقلل بذلك من احتمالات وفاة الجنين والإجهاض [12].

يعطى الأسبرين بجرعة 81 ملغ يومياً، ويستمر إعطاؤه لغاية الأسبوع 34 حملي، وإن الأسبرين يحسن من أنواع الأجنة، ويقلل من خطورة الإجهاض بتمكينه وصول دم كافٍ للمشيمة ومنعه لتجلط الدم، وذلك بفعل التوازن بين الثرومبوكسان A₂ المقبض للأوعية والبروستاسايكلين الذي يملك خاصية توسيع الأوعية، فإعطاء جرعة صغيرة من

الأسبرين يومياً يؤدي إلى انزياح التوازن لصالح البروستاسايكلين، وهذا يؤدي إلى توسع وعائي وتحسين جريان الدم، وهناك دليل يقترح أن نتيجة الحمل الناجح تعتمد على استمرار وتطور الدوران الرحمي المشيمي، وإن استخدام جرعة عالية من الأسبرين له مخاطر، وهذا يعتمد على عمر الحمل: في الثلث الأول: يؤدي إلى الإجهاض وشذوذات وعيوب ولادية. في الثلث الأخير: يزيد من خطر الانغلاق المبكر لأوعية قلب الجنين، كما أنه يؤدي إلى انفكك المشيمة الباكر، كما أنه يسبب عدم تطور المخاض فيضطر المولود لإجراء قيصرية [12].

أهمية البحث وأهدافه:

أهمية البحث: دراسات محدودة حول فعالية وأمان الأسبرين لدى النساء اللواتي لديهن إسقاطات متكررة، كما أن الإسقاطات المتكررة تشكل مشكلة كبيرة عند الزوجين.
هدف البحث: تقييم فعالية جرعة الأسبرين المنخفضة (81 ملغ) يومياً في تحسين معدل الولادات الحية، وذلك عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متكررة مجهولة السبب.

طرائق البحث ومواده:

شملت هذه الدراسة الحوامل اللواتي راجعن العيادة النسائية في مشفى تشرين الجامعي بشكوى إسقاطات متكررة مجهولة السبب خلال الفترة الممتدة من 1/3/2015 حتى 1/3/2019. تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين:
المجموعة الأولى: تضم 60 مريضة وهي مجموعة المريضات اللواتي لديهن إسقاطات متكررة مبكرة بعمر حملي أقل من 13 أسبوع، وتضم 30 مريضة أخذن الأسبرين و 30 مريضة لم يأخذنه.
المجموعة الثانية: تضم 60 مريضة وهي مجموعة المريضات اللواتي لديهن إسقاطات متكررة متأخرة بعمر حملي أكبر من 13 أسبوع، وتضم 30 مريضة أخذن الأسبرين و 30 مريضة لم يأخذنه.
بلغ متوسط عمر المريضات اللواتي لديهن إسقاطات متكررة مبكرة وأخذن الأسبرين 34 سنة، ومتوسط عمر اللواتي لم يأخذن الأسبرين 34 سنة، كما هو موضح في الجدول رقم (1).

الجدول (1) متوسط عمر المريضات في المجموعة الأولى

P Value	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	المتغير المدروس
0.42	34 (20-46)	34 (20-45)	متوسط العمر بالسنوات

نلاحظ من الجدول أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً في متوسط العمر ضمن المجموعة الأولى وذلك بين النساء اللواتي أخذن الأسبرين والنساء اللواتي لم يأخذنه.
كما بلغ متوسط عمر المريضات اللواتي لديهن إسقاطات متكررة متأخرة وأخذن الأسبرين 33 سنة، ومتوسط عمر اللواتي لم يأخذن الأسبرين 34 سنة، كما هو موضح في الجدول رقم (2).

الجدول (2) متوسط عمر المريضات في المجموعة الثانية.

P Value	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	المتغير المدروس
0.3	34 (21- 44)	33 (20 – 43)	متوسط العمر بالسنوات

نلاحظ من الجدول أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً في متوسط العمر ضمن المجموعة الأولى وذلك بين النساء اللواتي أخذن الأسبرين والنساء اللواتي لم يأخذنه.

الجدول (3) متوسط عدد الإسقاطات والولادات الحية في المجموعة الأولى.

المتغير المدروس	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين
متوسط عدد الإسقاطات	3 – 5	3 – 6
عدد الولادات الحية	14	13
معدل الولادات الحية	%46,6	%43,3

نلاحظ من الجدول أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً بين المجموعتين فيما يتعلق بمتوسط عدد الإسقاطات أو معدل الولادات الحية.

الجدول (4) متوسط عدد الإسقاطات والولادات الحية في المجموعة الثانية

المتغير المدروس	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين
متوسط عدد الإسقاطات	2 – 3	2 – 3
عدد الولادات الحية	19	12
معدل الولادات الحية	%63,3	%40

نلاحظ من الجدول أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً في متوسط عدد الإسقاطات في المجموعة الثانية بين النساء اللواتي أخذن الأسبرين والنساء اللواتي لم يأخذنه، بينما النساء اللواتي أخذن الأسبرين لديهن معدل ولادات حية أعلى من اللواتي لم يأخذن الأسبرين.

الجدول (5) نتيجة الحمل عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات باكرة متكررة (المجموعة الأولى)

P Value	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	المتغير المدروس
1	39,5 (30,1 – 41,8)	39,6 (27 – 41,8)	عمر الحمل عند الولادة بالأسابيع
0.08	%43,3	%46,6	معدل الولادات الحية
1	3,4 (0,5 – 5)	3,4 (1,4 – 4,8)	وزن الوليد بالكيلوغرام
0,09	36,4	33,4	الإسقاطات

نلاحظ من الجدول أنه لا يوجد فارق هام إحصائياً بين النساء اللواتي لديهن إسقاطات باكراً وأخذن الأسبرين وبين اللواتي لم يأخذن الأسبرين فيما يتعلق بعمر الحمل عند الولادة ووزن الوليد وعدد الإسقاطات.

الجدول (6) نتيجة الحمل عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متأخرة متكررة (المجموعة الثانية)

P Value	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين	النساء اللواتي أخذن الأسبرين	المتغير المدروس
1	38,4 (26,1 – 42,3)	38,6 (14,1 – 42,3)	عمر الحمل عند الولادة بالأسابيع
0.002	40%	63,3%	معدل الولادات الحية
0.42	3,22 (0,86 – 4,2)	3,4 (0,55 – 4,45)	وزن الوليد بالكيلوغرام
0.03	60%	36,7%	الإسقاطات

نلاحظ من الجدول أن معدل الولادات الحية عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متأخرة وأخذن الأسبرين أعلى من اللواتي لم يأخذن الأسبرين، كما أنه يوجد فارق هام إحصائياً في معدل الإسقاطات.

الدراسات المقارنة:

أظهرت دراسة Rair et al أنه لا يوجد فارق في معدل الولادات الحية بين النساء اللواتي أخذن الأسبرين (68,4%) والنساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين (63,5%) عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متكررة وعمر الحمل أقل من 13 أسبوعاً حلي. وبالمقابل فإنه عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متكررة متأخرة فإن معدل الولادات الحية عند اللواتي أخذن الأسبرين (64,6%) وعند اللواتي لم يأخذن الأسبرين (49,2%) [13] وهذا يتفق مع نتائج دراستنا حيث كانت نسبة الولادات الحية عند مريضات الإسقاطات الباكراً المتكررة بعمر حلي أقل من 13 أسبوعاً وأخذن الأسبرين (46,6%) وعند النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين (43,3%) بينما معدل الولادات الحية عند مريضات الإسقاطات المتكررة المتأخرة بعمر حلي أكبر من 13 أسبوعاً وأخذن الأسبرين (63,3%) وعند اللواتي لم يأخذن الأسبرين (40%).

جدول (7) نتائج دراستنا بالمقارنة مع نتائج الدراسات السابقة

Plair et al	دراستنا	المتغير المدروس
68,4%	46,6%	معدل الولادات الحية في المجموعة الأولى (إسقاطات متكررة باكراً)
63,5%	43,3%	النساء اللواتي أخذن الأسبرين
64,6%	63,3%	معدل الولادات الحية في المجموعة الثانية (إسقاطات متكررة متأخرة)
49,2%	40%	النساء اللواتي لم يأخذن الأسبرين

النتائج والمناقشة:

تم استخدام الأسبرين (81 ملغ) يومياً عند النساء الحوامل اللواتي لديهن إسقاطات متكررة، وتم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين:

مجموعة أولى: العوامل ذوات الإسقاطات المتكررة الباكرة بعمر حملي أقل من 13 أسبوع.
مجموعة ثانية: العوامل ذوات الإسقاطات المتكررة المتأخرة بعمر حملي أكبر من 13 أسبوع.
وكانت النتائج كما يلي:

المجموعة الأولى: كان معدل الولادات الحية عند النساء اللواتي أخذن الأسبرين (46,6%) ومعدل الإسقاطات (33,4%) بينما عند اللواتي لم يأخذن الأسبرين فكان معدل الولادات الحية (43,3%) ومعدل الإسقاطات (36,4%). ونستنتج بذلك أنه لا يوجد قيمة هامة لاستخدام الأسبرين عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات باكرة متكررة. المجموعة الثانية: كان معدل الولادات الحية عند اللواتي أخذن الأسبرين (63,3%) ومعدل الإسقاطات (36,7%)، بينما عند اللواتي لم يأخذن الأسبرين فكان معدل الولادات الحية (40%) ومعدل الإسقاطات (60%). وبذلك نستنتج أهمية استخدام الأسبرين بجرعة منخفضة عند مريضات المجموعة الثانية في زيادة معدل الولادات الحية والتقليل من الإسقاطات.

الاستنتاجات والتوصيات:

الاستنتاجات:

إن استخدام الأسبرين بجرعات منخفضة (81 ملغ) يزيد من نسبة الولادات الحية عند العوامل ذوات الإسقاطات المتكررة المتأخرة، بينما لم نلاحظ فرقاً هاماً في نسبة الولادات الحية عند العوامل ذوات الإسقاطات المتكررة الباكرة واللواتي أخذن الأسبرين مقارنة مع اللواتي لم يأخذنه.

التوصيات:

- 1- نوصي باستخدام الأسبرين بجرعة منخفضة (81 ملغ) وذلك عند النساء اللواتي لديهن إسقاطات متأخرة متكررة.
- 2- نوصي بعمل مزيد من الأبحاث في مجال الإسقاطات المتكررة الباكرة لفتح الطريق أمام تطوير علاج فعال يساهم في منع الإجهاض لدى النساء اللواتي يعانين من هذه المشكلة بصورة متكررة تمنع نجاح الحمل.

References:

- 1- Zegers; Hoschild,F; Adamsan, G.D; de Mouzon J et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, World Health Organization. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and The World Health Organization (WHO) revised glossary of ART Terminology, 2009. Fertil Steril. 2009, 92 (5); 1520-1524.
- 2- Royal College of Obstetricians and Gynecologists, scientific Advisory Committee, Guideline No.17. The investigation and treatment of couples with recurrent miscarriage, 2011. Available from <https://www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/investigation-and-treatment-couples-recurrent-miscarriage-green-top-accessed>. January 10, 2017.
- 3- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss: a committee Opinion. Fertile steril. 2012;98(5);1103-1111.

- 4- Jaslow, C.R, Carney, J.L, KUTTEN, W.H. Diagnostic Factors Identified in 1020 women with two versus three or more recurrent Pregnancy Losses. *Fertil Steril.* 2010;93(4):1234-1243.
- 5- Toth, B; Jesxhke V, Rogenhofer N, schotz C, wufel W, Thaler CJ et al. Recurrent Miscarriage: Current Concepts in Diagnosis and Treatment *Reprod Immunol.*2010,85: 25-32 [Pubmed]
- 6- Carrington B, Sacks G, Plegan L. Recurrent Miscarriage Pathophysiology outcomes. *Curr opin Obster Gyncol.* 2005;17:591-597 [Pubmed]
- 7- Sugiura – Ogasawara, M; Ozaki, Y; Katano K; Susumori N; Kitaori T; Mizutani E. Abnormal Embryonic Karyotype is the most Frequent Cause of Recurrent Miscarriage. *Hum Reprod.*2012;27(8):2297-2303.
- 8- Deans P; Abboth J. Review of intrauterine adhesions. *J minim invasive Gyncol.*2010;17(5):555-569.
- 9- Mekinian A, Cohen J, Alijotas- Reig J, et al. Unexplained recurrent miscarriage and recurrent implantation failure; is there a place for immunomodulation? *AmJ Reprod Immunol.*2016;76(1):8-28.
- 10- Bussen S, Sutterlin M, Steck T. Endocrine Abnormalities during the follicular phase in women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod.*1999;14(1):18-20.
- 11- Lassi Z. S, Iman AM, Mdean S.V Bhutta Z.A, Preconception care: caffeine, smoking, alcohol, drugs and other environmental chemical/ radiation exposure. *Reprod Health.*2014;11(Suppl3):S6.
- 12- Mettwaly M, Saravellus S, Ledger W, Lite. Body Mass Index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertile steril.*2010;94(1):290-295.
- 13- Rai R, Backos M, Baxter N, Chilcott L, Regan L. Recurrent Miscarriage- an aspirin a day? *Human Reproduction* 2000;15(10):2220-3.[PubMed].