

مقایسه اثر آسپیرین و کلسیم در پیشگیری از پره‌اکلامپسی در خانمهای شکم اولی سالم در اصفهان*

دکتر علی اکبر طاهریان^۱، علی طاهریان، امین شیروانی

چکیده مقاله

مقدمه. پره‌اکلامپسی یکی از بیماریهای دوران حاملگی است که عوارض ناتوان کننده شدید و گاه مرگباری برای مادر و جنین به بار می‌آورد. جهت پیشگیری از پره‌اکلامپسی پژوهشهای متعدد با نتایج متناقضی انجام شده است. هدف مطالعه حاضر تعیین و مقایسه اثر آسپیرین و کلسیم در پیشگیری از پره‌اکلامپسی در خانمهای شکم اولی سالم می‌باشد.

روش اجرا. پژوهش حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی شده است. تعداد کل نمونه ۹۹۰ خانم حامله بود که به صورت غیراحتمالی آسان انتخاب و به ترتیب مراجعه در یکی از سه گروه مطالعه قرار گرفتند. گروه آسپیرین (۳۳۰ نفر) روزانه ۷۵ میلی‌گرم و گروه کلسیم (۳۳۰ نفر) روزانه ۵۰۰ میلی‌گرم کلسیم D از هفته ۲۰ حاملگی دریافت می‌کردند در حالیکه گروه شاهد (۳۳۰ نفر) دارویی مصرف نمی‌کردند. کلیه مادران شکم اولی یک قلوئی سالمی که بین هفته ۱۳ تا ۲۰ حاملگی در مراکز بهداشتی پرونده داشتند، وارد مطالعه شدند. کلیه اطلاعات دموگرافیک، مامایی، مراقبتهای دوران بارداری، اطلاعات بیمارستانی تشخیص نهایی در موقع زایمان، در پرسشنامه تهیه شده ثبت گردید. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS 9 و با به کارگیری آزمونهای آماری ANOVA، Chi Square و دونکن با سطح معنی داری ۰/۰۵، تجزیه و تحلیل شدند.

نتایج. میانگین سن، وزن و شاخص توده بدن، در سه گروه آسپیرین، کلسیم و شاهد تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (P>۰/۰۵). فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی در سه گروه آسپیرین، کلسیم و شاهد به ترتیب ۵/۴ درصد و ۴ درصد و ۱۰/۱ درصد بود که از نظر آماری اختلاف آنها معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). مقایسه فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی در سه گروه نشان داد که فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی در گروهی که آسپیرین و یا کلسیم مصرف می‌کردند، نسبت به گروه شاهد کمتر بود و اختلاف آنها در گروه آسپیرین نسبت به شاهد معنی‌دار بود (P=۰/۰۰۳). میانگین و خطای متعارف وزن نوزادان در سه گروه آسپیرین، کلسیم و شاهد به ترتیب ۳۱۲۱±۲۴، ۳۰۲۷±۲۳ و ۲۹۰۹±۲۲ گرم بود که این اختلاف در گروه آسپیرین در مقایسه با شاهد و کلسیم در مقایسه با شاهد از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). مقایسه موربیدیتی و مورتالیتی نوزادان در سه گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (P>۰/۰۵).

بحث. نتایج این پژوهش نشان داد که تجویز آسپیرین یا کلسیم به مادران شکم اولی سالم، ابتدا به پره‌اکلامپسی را کمتر می‌کند. علاوه بر این نتایج مطالعه نشان داد که مصرف آسپیرین در افزایش وزن نوزادان مؤثر است. تحقیقات متعددی این نتایج را تأیید می‌کنند.

• واژه‌های کلیدی. پره‌اکلامپسی، آسپیرین، کلسیم، فشار خون، حاملگی، نولی پار.

مقدمه

فشار خون در حاملگی دومین علت شایع مرگ مادران در کشورهای پیشرفته و آمریکا است (۱). یکی از بیماریهای دوران حاملگی که عوارض ناتوان کننده شدید و گاه مرگباری برای مادر و جنین به بار می‌آورد، پره‌اکلامپسی است و ایسکمی جفتی نقش مهمی در پاتوژنز پره‌اکلامپسی و عوارض آن دارد (۲، ۳). از طرف دیگر، در حاملگی طبیعی، تعادلی بین تولید پروستوساکلین که باعث وازودیلاتاسیون عروق می‌شود و ترمبوکسان A2 که باعث وازوکونستریکسیون عروق می‌شود، وجود دارد که در پره‌اکلامپسی این تعادل در جهت افزایش ترمبوکسان A2 تغییر می‌کند (۴، ۵). برای پیشگیری از پره‌اکلامپسی با مصرف آسپیرین و یا کلسیم، مطالعات متعددی با نتایج متفاوتی انجام شده است به طوری که مصرف روزانه آسپیرین با دوز کم (۵۰ تا ۱۰۰ میلی‌گرم) در بعضی مطالعات باعث کاهش شیوع پره‌اکلامپسی شده (۶-۹) و در چند تحقیق دیگر که در بیماران پرخطر انجام شده، نتایج آن با مطالعات قبلی متفاوت بوده است (۱۰-۱۲). مطالعه بر روی مصرف کلسیم در جهت پیشگیری از پره‌اکلامپسی از اوایل ۱۹۸۰ شروع شد (۲). نتایج چندین مطالعه کارآزمایی بالینی با گروه کنترل و پژوهش متآنالیز نشان داد که مصرف کلسیم در مادران باردار باعث کاهش شیوع پره‌اکلامپسی می‌گردد (۱۳-۱۷) و در بعضی دیگر از پژوهشها شیوع پره‌اکلامپسی تفاوت آماری با گروه کنترل نداشت (۱۸-۲۰).

از آنجایی که یکی از شاخصهای بهداشت زنان، مرگ و میر در دوران حاملگی است و پره‌اکلامپسی یکی از علل مهم آن می‌باشد و هنوز

* این طرح با شماره ۷۶۰۸۵ در دفتر هماهنگی امور پژوهشی ثبت شده است و هزینه آن از محل اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان پرداخت گردیده است.

۱- گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی استان اصفهان، اصفهان.

نتایج

میانگین و خطای متعارف سن افراد مورد مطالعه در گروههای آسپرین، کلسیم و شاهد به ترتیب $21/5 \pm 0/21$ ، $21/9 \pm 0/28$ و $21/2 \pm 0/19$ سال بود که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت ($P=0/4$, ANOVA). اختلاف وزن و شاخص توده بدن مادران در اوایل حاملگی و در هنگام زایمان معنی‌دار نبود (جدول ۱).

فراوانی پره‌اکلامپسی (مجموع موارد خفیف و شدید) در سه گروه آسپرین، کلسیم و شاهد به ترتیب، ۱۵ مورد (۴/۶ درصد)، ۱۳ مورد (۴ درصد) و ۳۳ مورد (۱۰/۱ درصد) بود که تفاوت آماری معنی‌دار داشتند ($P=0/001$, Chi Square). مقایسه توزیع فراوانی پره‌اکلامپسی در سه گروه نشان داد که شیوع پره‌اکلامپسی در گروهی که آسپرین و یا کلسیم مصرف می‌کردند نسبت به گروه شاهد کمتر بود. اختلاف آنها در گروه آسپرین نسبت به شاهد ($P=0/007$, Chi Square) و در گروه کلسیم نسبت به شاهد ($P=0/003$, Chi Square) معنی‌دار بود اما بین گروه آسپرین و گروه کلسیم تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده نشد ($P=0/8$, Chi Square) (جدول ۲).

میانگین و خطای متعارف افزایش وزن مادران در دوران حاملگی در سه گروه آسپرین، کلسیم و شاهد به ترتیب $10/7 \pm 0/19$ ، $10/6 \pm 0/18$ و $9/9 \pm 0/19$ کیلوگرم می‌باشد که بین سه گروه تفاوت معنی‌دار آماری مشاهده شد ($P<0/05$, ANOVA). نتایج آزمون دونکن نشان داد که افزایش وزن مادران بین گروههای آسپرین و شاهد و نیز بین گروههای کلسیم و شاهد تفاوت معنی‌دار آماری دارد ($P<0/05$). میانگین و خطای متعارف وزن نوزادان در گروه آسپرین 3121 ± 24 ، در گروه کلسیم 3037 ± 23 و در گروه شاهد 2909 ± 22 گرم بود که تفاوت معنی‌دار آماری داشت ($P<0/05$, ANOVA). آزمون دونکن، تفاوت میانگین وزن نوزادان بین گروههای آسپرین و شاهد، آسپرین و کلسیم و نیز کلسیم و شاهد را معنی‌دار نشان داد ($P<0/05$). تأخیر رشد داخل رحمی (Intrauterine Growth Retardation) IUGR در گروههای آسپرین،

جدول ۱. مقایسه سن، وزن و شاخص توده بدن در سه گروه مورد مطالعه

شاخص	کلسیم	آسپرین	شاهد
	Mean±SE	Mean±SE	Mean±SE
سن (سال)*	$21/9 \pm 0/28$	$21/5 \pm 0/21$	$21/2 \pm 0/19$
وزن (کیلوگرم)			
اوایل حاملگی*	$57/7 \pm 0/42$	$57/6 \pm 0/41$	$57/3 \pm 0/49$
هنگام زایمان*	$68 \pm 0/47$	$68/4 \pm 0/46$	$67/2 \pm 0/56$
شاخص توده بدن			
اوایل حاملگی*	$22/5 \pm 0/17$	$22/2 \pm 0/15$	$22/6 \pm 0/20$
هنگام زایمان*	$26/6 \pm 0/18$	$26/5 \pm 0/17$	$26/6 \pm 0/20$

* تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نیست.

سؤالهایی بدون جواب در مورد مصرف آسپرین و یا کلسیم در پیشگیری از پره‌اکلامپسی وجود دارد، مطالعه حاضر با هدف تعیین و مقایسه اثر آسپرین و کلسیم در پیشگیری از پره‌اکلامپسی در خانمهای حامله شکم اولی سالم انجام شد.

روشها

پژوهش حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی شاهددار و تصادفی شده است که از بهار ۱۳۷۷ تا اسفند ۱۳۷۹ انجام شده است.

تعداد کل نمونه ۹۹۰ خانم حامله بود که به صورت غیراحتمالی آسان انتخاب و به ترتیب مراجعه در یکی از سه گروه مطالعه (آسپرین، کلسیم و شاهد) قرار گرفتند. کلیه خانمهای حامله شکم اول، سالم و یک قلو که سن حاملگی آنها بین ۱۳ تا ۲۰ هفته بود و در یکی از درمانگاهها، مادر و کودک پرونده داشتند، وارد مطالعه شدند. شرایط عدم ورود به مطالعه شامل مولتی پاریتی، چند قلوبی، دیابت، فشار خون مزمن، بیماریهای کلیوی و قلبی و هیدروپس بود. محیط پژوهش مراکز بهداشتی و درمانگاههای مادران باردار و چند مطب در اصفهان در نظر گرفته شد.

فرم جمع‌آوری داده‌ها شامل اطلاعات فردی، مشخصات حاملگی، اطلاعات پرونده مراقبتهای بارداری مربوط به تغییرات فشار خون و وزن در طول حاملگی و اندازه‌گیری قد و اطلاعات بیمارستانی در موقع زایمان و یا سزارین و اطلاعات مربوط به موربیدیتی و مورتالیتی جنین و نوزادان بود.

اطلاعات اولیه خانمهای حامله شکم‌اولی که شرایط ورود به مطالعه و تمایل به شرکت در طرح را داشتند و قبل از هفته بیستم حاملگی بودند، در پرونده آنها ثبت گردید. سپس از هفته بیستم تا پایان حاملگی، در گروه آسپرین، روزانه ۷۵ میلی‌گرم، در گروه کلسیم، روزانه یک قرص کلسیم دی ۵۰۰ میلی‌گرم تجویز شد و به گروه سوم (شاهد) هیچ دارویی داده نشد. همه افراد حامله مورد مطالعه در مراجعات بعدی خود، پس از معاینات روتین مادران باردار، وزن (با وزنه استاندارد) و فشار خون آنها (با روش یکسان آموزش داده شده) اندازه‌گیری می‌شد (۲۱) و در صورت لزوم، آزمایش کامل ادرار (پروتئینوری) و آزمایش خون داده می‌شد و نتایج آنها در پرونده بیمار ثبت می‌گردید.

بعد از زایمان یا سزارین، همه اطلاعات مربوط به بیمارستان، شامل: فشار خون هنگام زایمان، سن حاملگی، روش زایمان، تشخیص نهایی در زمان زایمان و سپس مشخصات نوزادان در بیمارستان، شامل وزن نوزادان، سن نوزادان به هفته، وجود آنومالی، زردی، سیتی‌سمی، دیسترس تنفسی و مرگ نوزادان در پرسشنامه وارد گردید.

داده‌های این تحقیق با استفاده از نرم‌افزار SPSS 9 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آزمونهای مورد استفاده ANOVA, Chi Square و Duncan بود و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

جدول ۳. توزیع فراوانی سایر یافته‌های پژوهش در سه گروه مطالعه

شاهد	کلسیم	اسپرین	شاهد
درصد	درصد	درصد	
۸/۹	۱۳/۷	۱۱/۸	سن حاملگی کمتر از ۳۸ هفته
۲۶/۲	۲۳	۴۰/۵	سیگار کشیدن همسر
۲۹	۴۵	۴۰	سزارین
۱۱/۹	۱۰/۷	۷/۶	تأخیر رشد داخل رحمی
۰/۹	۱/۶	۲/۸	ماکروزومی*
۱/۳	۰/۹	۰/۳	آنومالی
۰/۶	۰/۶	۰/۳	سپسیس
۰/۶	۲/۴	۲/۷	RDS †
۴/۹	۶/۴	۶/۷	زردی
۰/۶	۰	۰/۳	مرگ

* وزن نوزاد بیشتر از ۴۰۰۰ گرم. † Respiratory Distress Syndrome

در مقابل نتایج چندین پژوهش دیگر نشان دادند که مصرف اسپرین باعث کاهش پره‌اکلامپسی نمی‌شود (۱۰-۱۲، ۲۶). علت این اختلاف شاید مربوط به شرایط محیط مطالعه، تعداد نمونه، پرخطر بودن یا نبودن بیماران، زمان شروع اسپرین در دوران حاملگی و در نهایت شرایط ژنتیکی و محیط جغرافیایی افراد مورد مطالعه باشد.

چرا مصرف اسپرین در دوران حاملگی باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی می‌شود؟ در حاملگی طبیعی، تعادلی بین تولید پروستوساکلین و ترومبوکسان A2 وجود دارد که در پره‌اکلامپسی این تعادل در جهت افزایش ترومبوکسان A2 تغییر می‌کند (۵) و مصرف اسپرین با دوز کم (۵۰ تا ۱۵۰ میلی‌گرم روزانه) مانع سنتز ترومبوکسان A2 از پلاکتها می‌شود که خود باعث کاهش بروز پره‌اکلامپسی می‌گردد (۶).

تأثیر کلسیم نیز در کاهش پره‌اکلامپسی مادران در مطالعات مختلفی مورد تأیید قرار گرفته است. در مطالعه حاضر، شیوع پره‌اکلامپسی در گروه کلسیم ۴ درصد و گروه شاهد ۱۰/۱ درصد بود که تفاوت آنها معنی‌دار بود. در این رابطه Kawasaki شیوع پره‌اکلامپسی در گروه کلسیم و شاهد را به ترتیب ۲/۱ درصد و ۱۱/۸ درصد گزارش کرد که تفاوت آنها معنی‌دار بود (۱۴) ولی در تحقیق Levine این شیوع به ترتیب ۶/۹ درصد و ۷/۳ درصد گزارش شده که اختلافشان معنی‌دار نبوده است (۲۰). در پژوهش Belizan شیوع پره‌اکلامپسی در گروه کلسیم ۲/۶ درصد و در گروه شاهد ۳/۹ درصد بدست آمده که تفاوت آماری معنی‌دار نداشته است (۱۸). مطالعات متعددی نتایج تحقیق حاضر را در مورد مصرف کلسیم را تأیید کردند (۱۳-۱۵، ۲۴)، بالعکس، نتایج چندین پژوهش دیگر نشان داد که مصرف کلسیم باعث کاهش پره‌اکلامپسی نمی‌شود (۱۸-۲۰). در پژوهشی نشان داده شده که در بیماران که کلسیم مصرف می‌کردند، متوسط فشار

جدول ۲. فراوانی پره‌اکلامپسی در سه گروه مورد مطالعه

نوع پره‌اکلامپسی	اسپرین	کلسیم	شاهد
	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد	(درصد) تعداد
خفیف	۱۱ (۳/۴)*	۱۰ (۳/۱)	۲۷ (۸/۳)
شدید	۴ (۱/۲)	۳ (۰/۹)	۶ (۱/۸)
مجموع موارد خفیف و شدید	۱۵ (۴/۶)*	۱۳ (۴)	۳۳ (۱۰/۱)

* در مقایسه با شاهد معنی‌دار است.

کلسیم و شاهد به ترتیب ۷/۶، ۱۰/۷ و ۱۱/۹ درصد بود که تفاوت آنها معنی‌دار بود (Chi Square, $P < 0.05$).

فراوانی نوزادان با وزن بیشتر از ۴۰۰۰ گرم (ماکروزومی) در سه گروه به ترتیب ۲/۸ درصد، ۱/۶ درصد و ۰/۹ درصد بود. به عبارت دیگر، وزن نوزادان مادرانی که در دوران بارداری اسپرین مصرف می‌کردند، بطور قابل توجهی نسبت به گروه شاهد بیشتر بوده است (Chi Square, $P < 0.05$). میانگین و خطای متعارف هفته‌های حاملگی در گروه اسپرین، کلسیم و شاهد به ترتیب 39 ± 0.07 ، 38.6 ± 0.09 و 39 ± 0.07 هفته بود که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (ANOVA و $P > 0.05$). فراوانی نسبی نوزادان پره‌ترم در سه گروه اسپرین، کلسیم و کنترل نیز به ترتیب ۱/۱۸، ۱۳/۷ و ۸/۹ درصد بود (Chi Square, $P > 0.05$).

علاوه بر این، شیوع پره‌اکلامپسی در مادرانی که شوهرانشان سیگار می‌کشیدند بیشتر بوده که از نظر آماری نیز معنی‌دار بود (Chi Square, $P < 0.05$). از طرف دیگر، مقایسه موربیدیته و مورتالیتی در نوزادان در سه گروه تفاوت معنی‌دار آماری نداشت (جدول ۳).

بحث

هر چند در مطالعات مختلفی تأثیر اسپرین در کاهش پره‌اکلامپسی مورد تأیید قرار گرفته است، درصد پره‌اکلامپسی در مادران بارداری که اسپرین مصرف کرده‌اند، متفاوت گزارش شده است. در مطالعه Sibai که یک مطالعه وسیع در چندین مرکز و بر روی ۳۱۳۵ بیمار انجام شده است، شیوع پره‌اکلامپسی در گروه اسپرین و شاهد را به ترتیب ۴/۶ درصد و ۶/۳ درصد گزارش شده است که از نظر آماری در معنی‌دار بوده است (۲۲). در یک مطالعه دیگر، در بیمارانی که اسپرین مصرف کردند بودند، شیوع پره‌اکلامپسی ۱۰ درصد و در گروه شاهد ۲۷ درصد بدست آمد که اختلافشان معنی‌دار بود (۹). در مطالعه حاضر، شیوع پره‌اکلامپسی در گروه اسپرین ۴/۶ درصد و در گروه کنترل ۱۰/۱ درصد بود که از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد. در این رابطه در تحقیق Uzan شیوع پره‌اکلامپسی در گروه اسپرین ۲/۹ درصد و در گروه شاهد ۱۱ درصد بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌دار داشت (۸). در پژوهش متا آنالیز Dekker این شیوع در گروه اسپرین ۲/۲ درصد و در گروه کنترل ۱۵/۱ درصد بود (۳). مطالعات متعددی نتایج تحقیق حاضر را در مورد مصرف اسپرین تأیید کردند (۳، ۶، ۹).

پژوهشهای دیگر با مطالعه فعلی متفاوت بود (۲۲، ۱۲). فراوانی نسبی پره‌ترم در گروه آسپرین ۱۱/۸ درصد، گروه کلسیم ۱۳/۷ درصد و گروه شاهد ۸/۹ درصد بود، که با مطالعات Lopez، Levine، ECPPA، Sibai و Herrera مشابه است (۱۰، ۱۵، ۲۰، ۲۴). یعنی، آسپرین و یا کلسیم بر بروز تولد پره‌ترم تاثیری ندارند.

از نظر پرینتال موربیدیتی و مورتالیتی در مطالعه حاضر تفاوت آماری در سه گروه مورد پژوهش وجود نداشت که نتایج مطالعات دیگران آن را تأیید می‌کند (۲۰، ۲۴).

بنابراین مصرف آسپرین و یا کلسیم از اواسط سه‌ماهه دوم در حاملگی شکم اول سالم می‌تواند بروز پره‌اکلامپسی را کمتر کند. از طرف دیگر مصرف آسپرین باعث افزایش وزن نوزادان و کاهش میزان IUGR می‌شود ولی پرینتال موربیدیتی و مورتالیتی را بیشتر نمی‌کند.

تقدیر و تشکر

با تشکر از کلیه همکاران و نیز پرسنل و مادران باردار مراجعه کننده به مراکز بهداشت شماره ۱ و ۲ اصفهان که در این تحقیق ما را یاری نمودند.

سیستولی ۹/۱ و دیاستولی ۶ سانتی‌متر جیوه بوده که نسبت به گروه کنترل کمتر و از نظر آماری هم معنی‌دار بوده است (۱۵). در مطالعه ما میانگین فشار خون گروه کلسیم کمتر از گروه آسپرین ولی بیشتر از گروه شاهد بود ولی اختلافشان معنی‌دار نبود.

چگونه کلسیم در بروز پره‌اکلامپسی مؤثر است؟ عقیده بر این است که کاهش مصرف کلسیم باعث افزایش پاراتورمون و یا رنین شده و این خود باعث افزایش کلسیم داخلی سلولی و منجر به وازوکنستریکسیون و فشار خون می‌شود (۱۸، ۲۵). با افزایش مصرف کلسیم غلظت کلسیم خارج سلولی افزایش یافته و این باعث کاهش ترشح اکسید نیتریک (Nitric Oxide) از اندوتلیال عروق می‌گردد. اکسید نیتریک باعث وازوکنستریکشن و فشار خون می‌گردد. در پره‌اکلامپسی اکسید نیتریک افزایش می‌یابد (۱۵، ۲۵) که مصرف کلسیم با کاهش آن باعث پیشگیری از پره‌اکلامپسی می‌گردد.

مطالعه حاضر نشان می‌دهد که آسپرین در افزایش وزن نوزادان و کاهش تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR) مؤثر است. در این رابطه نتایج مطالعات دیگر نشان داد که مصرف آسپرین باعث افزایش وزن نوزادان و کاهش IUGR می‌گردد (۳، ۶-۹) که مشابه پژوهش حاضر است و در

مراجع

- 1- Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstet Gynecol.* 1996;88(2):161-7.
- 2- Norwitz ER, Robinson JN, Repke JT. Prevention of preeclampsia: is it possible? *Clin Obstet Gynecol.* 1999;42(3):436-54.
- 3- Dekker GA, Sibai BM. Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: rationale, mechanisms, and clinical trials. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):214-27.
- 4- Redman CW. Current topic: pre-eclampsia and the placenta. *Placenta.* 1991;12(4):301-8.
- 5- Bussolino F, Benedetto C, Massobrio M, Camussi G. Maternal vascular prostacyclin activity in pre-eclampsia. *Lancet.* 1980;2(8196):702.
- 6- Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, Barkai G, Ben-Baruch G, Yahal I, Blankstein J, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med.* 1989;321(6):351-6.
- 7- Hauth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Phillips JB 3rd, Copper RL, DuBard MB, Cutter GR. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(4):1083-91.
- 8- Uzan S, Beauflis M, Breart G, Bazin B, Capitant C, Paris J. Prevention of fetal growth retardation with low-dose aspirin: findings of the EPREDA trial. *Lancet.* 1991;337(8755):1427-31.
- 9- Wang Z, Li W. A prospective randomized placebo-controlled trial of low-dose aspirin for prevention of intra-uterine growth retardation. *Chin Med J (Engl).* 1996;109(3):238-42.
- 10- ECPPA: randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. ECPPA (Estudo Colaborativo para Prevencao da Pre-eclampsia com Aspirina) Collaborative Group. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(1):39-47.
- 11- CLASP: a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. *Lancet.* 1994;343(8898):619-29.
- 12- Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebanoff M, Thom E, VanDorsten P, Landon M, Paul R, Miodovnik M, Meis

- P, Thurnau G. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1998;338(11):701-5.
- 13- Kawasaki N, Matsui K, Ito M, Nakamura T, Yoshimura T, Ushijima H, Maeyama M. Effect of calcium supplementation on the vascular sensitivity to angiotensin II in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;153(5):576-82.
- 14- Purwar M, Kulkarni H, Motghare V, Dhole S. Calcium supplementation and prevention of pregnancy induced hypertension. *J Obstet Gynaecol Res.* 1996;22(5):425-30.
- 15- Lopez-jaramillo P, Delgado F, Jacome P, Teran E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol.* 1997;90(2):162-7.
- 16- Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, Hunt D. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 1996;275(14):1113-7.
- 17- DerSimonian R. Meta-analysis in the design and monitoring of clinical trials. *Stat Med.* 1996;15(12):1237-48.
- 18- Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med.* 1991;325(20):1399-405.
- 19- Cong K, Chi S, Liu G. Calcium supplementation during pregnancy for reducing pregnancy induced hypertension. *Chin Med J (Engl).* 1995;108(1):57-9.
- 20- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, Sibai BM, Catalano PM, Morris CD, DerSimonian R, Esterlitz JR, Raymond EG, Bild DE, Clemens JD, Cutler JA. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med.* 1997;337(2):69-76.
- 21- Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalano PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. *Obstet Gynecol.* 2000;95(1):24-8.
- 22- Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L, Paul RH, Romero R, Witter F, Rosen M, et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med.* 1993;329(17):1213-8.
- 23- Villar J, Repke J, Belizan JM, Pareja G. Calcium supplementation reduces blood pressure during pregnancy: results of a randomized controlled clinical trial. *Obstet Gynecol.* 1987;70(3 Pt 1):317-22.
- 24- Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 1998;91(4):585-90.
- 25- Baha M, Sibai BM. Hypertension in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 1999; 42(3):421-51.
- 26- Rotchell YE, Cruickshank JK, Gay MP, Griffiths J, Stewart A, Farrell B, Ayers S, Hennis A, Grant A, Duley L, Collins R. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP): a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(3):286-92.