

مطالعه تاثیر درمان با آسپرین در پیشگیری از بروز پراکلامپسی در زنان باردار پرخطر

دکتر فریبا نان‌بخش^۱، دکتر مهزاد مهرزاد صدقیانی^۲، دکتر فاطمه گلستان مقدم^۳

تاریخ دریافت ۸۳/۱۱/۱۴، تاریخ پذیرش ۸۴/۱۰/۱۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: پراکلامپسی به هیپرتانسیون در طی بارداری که همراه با پروتئین اوری، ادم جنرالیزه و واضح می‌باشد، اطلاق می‌گردد که از علل موریبیدی مادر به خصوص در کشور توسعه نیافته می‌باشد و علت اصلی زایمان پره ترم، تاخیر رشد جنین و مرگ پری ناتال محسوب می‌گردد. میزان بروز پراکلامپسی در جوامع ۵٪ گزارش گردیده و عوارض بسیار زیاد آن بر روی مادر و جنین که حتی در مواردی غیرقابل جبران می‌باشد، باعث توجه فراوان به پیشگیری نسبت به این بیماری شده است که استفاده از آسپرین با دوز کم یکی از راه‌های پیشنهاد شده است. نظر به شیوع زیاد این بیماری و عدم وجود درمان مشخص، این مطالعه با هدف ارزیابی بالینی اثر آسپرین در پیشگیری از پراکلامپسی در بین زنان باردار پرخطر مراجعه کننده جهت مراقبت دوران بارداری در بیمارستان دانشگاهی کوثر ارومیه طراحی و اجراء گردید.

مواد و روش کار: مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی بوده که به صورت یک سو کور انجام شد. متغیرهای اصلی شامل مصرف آسپرین و بروز پراکلامپسی بود. جمعیت مورد مطالعه شامل ۶۰ نفر از زنان باردار مراجعه کننده برای کنترل دوران بارداری که تست Rollover آنها در هفته ۲۸ حاملگی مثبت بوده و به صورت Random allocation به دو گروه تحت درمان با آسپرین (۶۰ mg/day) و پلاسبو تقسیم شدند. جهت کنترل عوامل مخدوش کننده افراد با سابقه بیماری زمینه ای از مطالعه خارج گردیده و دو گروه از نظر سنی با هم Match شدند. جمعیت مورد مطالعه تا پایان بارداری تحت نظر بودند و اطلاعات حاصل در چک لیست مربوطه ثبت گردیده و با رسم جداول توافقی و تعیین ضریب کای اسکور و همبستگی پیرسون مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه تظاهر پراکلامپسی در گروه تحت درمان با آسپرین (۱۹/۴) درصد و در گروه پلاسبو (۵۰ درصد) بود که اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار بود ($PV=0/01$ و $R=0/03$). بررسی ارتباط بین مصرف آسپرین و شدت پراکلامپسی حاکی از عدم وجود اختلاف آماری معنی دار بین دو گروه بود ($PV=0/15$). پراکلامپسی در زنان نولی پار تظاهر بیشتری نسبت به زنان مولتی پار داشت ولی اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی دار نبود ($PV=0/12$) و بررسی تاثیر آسپرین در کاهش پراکلامپسی در دو گروه نسبت به سن حاکی از تاثیر بیشتر آن در گروه سنی بالای ۳۰ سال بود ($PV=0/02$ و $R=0/2$). ($Chi^2=7/2$).

نتیجه‌گیری: در این مطالعه برخلاف اغلب مطالعات قبلی صورت گرفته مشخص گردید که مصرف آسپرین با دوز کم می‌تواند به عنوان یک عامل موثر در جلوگیری از بروز پراکلامپسی در افراد پرخطر در جمعیت مورد مطالعه باشد و این تاثیر بخصوص در افراد بالای ۳۰ سال به حداکثر خود می‌رسد که گمان می‌رود به علت تاثیر سن به عنوان یک عامل افزایش دهنده back ground risk level باشد که طبق مطالعات قبلی صورت گرفته نیز افزایش تاثیر این ماده در افراد پرخطر مشاهده گردیده است. لذا توصیه می‌گردد پس از انجام مطالعات با حجم نمونه بالاتر در صورت حصول به نتایج مشابه از آسپرین جهت پیشگیری از پراکلامپسی در افراد پرخطر استفاده گردد.

واژگان کلیدی: آسپرین، پراکلامپسی، زنان باردار پرخطر، Rollover test

مجله پزشکی ارومیه، سال هفدهم، شماره سوم، ص ۳۱۹-۳۱۵، پاییز ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: ارومیه- دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، دانشکده پزشکی، گروه زنان، دکتر فریبا نان‌بخش

E-mail: fribanan@yahoo.com

^۱ متخصص زنان و زایمان، استادیار گروه زنان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسؤل)^۲ متخصص زنان و زایمان، استادیار گروه زنان دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه^۳ متخصص زنان و زایمان

مقدمه

پراکلامپسی که به هیپرتانسیون به اضافه پروتئین اورمی، ادم جنرالیزه و واضح و یا هر دوی آنها اطلاق می‌گردد یک علت مرگ و میر و موربیدیتی مادری، به خصوص در کشورهای توسعه نیافته می‌باشد که علت اصلی زایمان پره ترم تاخیر رشد جنین و مرگ و میر پری ناتال محسوب می‌گردد. در طی صد سال گذشته آزمایش‌های کلینیکی، بیوفیزیکی و بیوشیمیایی متعددی برای مشخص کردن زنانی که در معرض خطر زیادی برای بروز پراکلامپسی می‌باشد، وجود داشته ولی متأسفانه بعضی از این آزمایش‌های تهاجمی بوده و بعضی نیز محتاج تکنیک‌های گران قیمت یا متخصصین با تجربه می‌باشند. میزان بروز تقریبی پراکلامپسی ۰.۵٪ می‌باشد که این میزان تحت تاثیر پارته، استعداد نژادی، ژنتیک فردی و عوامل محیطی قرار دارند. علل این بیماری مکانیزم‌های ایمنولوژیک، زمینه ژنتیک، کمبود تغذیه‌ای و ترکیبات وازواکتیو مطرح گردیده که همه آنها در حد فرضیه بوده و هنوز به طور واضح اثبات نگردیده است. از نظر فیزیوپاتولوژی وازواسپاسم نقش اساسی در بروز بیماری دارد. پیش آگهی تا حدود زیادی به سن داخل رحمی جنین، بروز بهبودی پس از بستری کردن مادر نحوه اجرای زایمان و عارض شدن اکلامپسی بستگی دارد.

از آنجایی که این بیماران معمولاً بدون علامت هستند شناسایی زودرس مستلزم انجام مشاهدات دقیق در فواصل مناسب به خصوص در گروه زنان پرخطر می‌باشد.

برای کشف زنان پرخطر که بیش از جمعیت عادی در معرض بروز پراکلامپسی هستند، تستی بنام Rollover test وجود دارد. طی بررسی‌هایی مشخص گردیده بعضی از زنان بعد از وضعیت دراز کشیدن تا قباز به دنبال آن چرخش به پهلو واکنش هیپرتانسیو از خود بروز می‌دهند که اکثر زنان نولی پار ۲۸-۳۲ هفته که افزایش فشار دیاستولی آنها حین اجرای مانور حداقل ۲۰mg باشد پس از مدتی دچار پراکلامپسی می‌شوند و بیشتر زنانی که فشار خون آنها هنگام مانور فوق بالا نرفت، فشار خون طبیعی خود را حفظ می‌کنند. آزمون Rollover test در سال ۱۹۷۴ برای اولین بار نشان داده شد و چنین فرض شده است که نتیجه مثبت این تظاهراتی از افزایش پاسخ‌دهی عروقی یا فعالیت بیش از حد سیستم سمپاتیک در زنانی است که در مراحل بعدی دچار هیپرتانسیون خواهند شد. ارزش پیشگویی کننده (مثبت واقعی) این تست تا ۳۳٪ گزارش

شده است (۱). در مطالعه‌ای که در کتاب حاملگی پرخطر چاپ ۲۰۰۶ م آمده در ۹۱٪ افراد پرایمی گراوید که Rollover test مثبت کاذب نیز گزارش شده است (۲).

شواهد موجود حاکی از آن است که که پاتوفیزیولوژی پراکلامپسی وازواسپاسم است در مقایسه با حاملگی طبیعی، در پراکلامپسی، تولید پروستاگلین و پروستاگلاندین E2 به طور چشمگیری کاهش می‌یابد و میزان ترومبوکسان A2 به طور چشمگیری افزایش می‌یابد و بنابراین در پراکلامپسی منجر به انقباض عروقی و حساسیت به انقباض می‌شود. در سال‌های اخیر جهت پیشگیری پراکلامپسی از کلسیم ویتامین C ویتامین E و قرص روغن ماهی و آسپرین با دوز پایین توصیه شده است. که البته نتایج مطالعات در حال بررسی می‌باشد (۱). آسپرین آنزیم سیکلواکسیژناز را مهار می‌کند که سندرم پروستاگلاندین‌ها را به عهده دارد و با دوز ۸۰-۶۰ میلی‌گرم روزانه به طور انتخابی ترومبوکسان Ag را مهار می‌کند ولی به روی پروستاگلین چندان تاثیری ندارد و دادن این دارو به طور روتین به همه توصیه نشده است (۲).

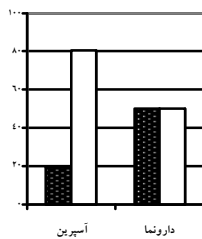
در سال ۱۹۸۸ گزارش شد که تجویز آسپرین با دوز کم در بارداری سبب سرکوب ترومبوکسان A2 به میزان ۷۵٪ و کاهش پروستاگلین به میزان ۲۰٪ و پروستاگلاندین E2 به میزان ۳۰٪ می‌شود که این پروسه در نهایت منجر به کاهش وازواسپاسم و بهبودی پراکلامپسی خواهد شد. مطالعه اخیر در این راستا به دلیل بروز بالای این بیماری در مشاهدات بالینی در بیمارستان‌های منطقه طراحی گردید تا با بررسی کارائی آسپرین در کنترل این بیماری گاهی مهم در جهت کنترل و درمان آن برداشته شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه از نوع کار آزمایشی بالینی بود که به صورت یک سوکور^۱ انجام گردید. متغیرهای مطالعه شامل مصرف آسپرین و بروز پراکلامپسی بودند. جامعه مورد مطالعه از بین خانم‌های باردار مراجعه کننده به درمانگاه مامایی بیمارستان کوثر ۵۵۰ نفر از زنان باردار سالم که سابقه بیماری مزمن، فشار خون، دیابت و دوقلوئی در این حاملگی را نداشتند که در هفته ۲۸ حاملگی تحت تست Rollover قرار گرفتند که افزایش در فشار دیاستولیک بیش از ۲۰ میلی متر جیوه مثبت تلقی شده انتخاب گردیدند. در کل ۶۰ نفر

¹ single blind

توزیع فراوانی بره اکلامپسی براساس گروههای مورد مطالعه



	آسپرین	دارونما
بلی	٪۱۹/۴	٪۵۰
خیر	٪۸۰/۶	٪۵۰

$$\text{Chi}^2=6/2$$

$$\text{Pv}=0/01$$

ارزیابی ارتباط بین سن و بروز پراکلامپسی به دلیل کم بودن فراوانی جمعیت مورد مطالعه در گروه‌های ۱۶-۲۴ سال - ۲۵ تا ۳۰ سال و بالای ۳۰ سال با استفاده از تعیین ضریب کای اسکور صورت گرفت که از نظر آماری معنی دار نبود. (جدول شماره ۱)

جدول شماره ۱: ارزیابی فراوانی پراکلامپسی بر

اساس گروههای سنی در دو گروه مورد مطالعه

گروههای سنی	تحت درمان	کنترل
گروه مورد مطالعه		
۱۶-۲۴ سال	۴(٪۵۰)	۲(٪۴۰)
۲۵-۳۰ سال	۳(٪۱۵/۷)	۶(٪۵۰)
بالای ۳۰ سال	۰(٪۰)	۴(٪۵۷/۱)

$$\text{Chi}^2=4/67$$

$$\text{Pv}=0/09$$

نظر به اینکه فراوانی ۳ گروه کمتر از ۵ بود Minimum expected frequency < 5 لذا نتایج حاصل از ارزیابی اختلاف بین دو گروه از نظر آماری دارای ارزش نبود.

نتایج حاصل از بررسی ارتباط بین پارته تظاهر پراکلامپسی با استفاده از تست کای اسکور و تعیین ضریب همبستگی پیرسون ارزیابی شد که نتایج حاصل حاکی از عدم وجود ارتباط معنی دار آماری بین دو متغیر بود (OR= ۲/۷ و PV=۰/۰۹).

ارزیابی نحوه زایمان در دو گروه مورد مطالعه نشان داد که در گروه کنترل ۱۹ مورد (٪۷۹/۲) زایمان طبیعی و ۵ مورد (٪۲۰/۸) سزارین شدند و در گروه تحت درمان ۲۴ مورد (٪۶۶/۷) زایمان طبیعی و ۱۲ مورد (٪۳۳/۳) تحت عمل سزارین قرار گرفتند. که اختلاف دو گروه از نظر نحوه زایمان با استفاده از تست کای

دارای تست Roll over مثبت بودند که به عنوان جامعه مورد مطالعه انتخاب شدند. رضایت نامه کتبی از افراد جهت مطالعه به عمل آمد.

جمعیت مورد مطالعه با Random allocation به صورت تصادفی به دو گروه ۳۶ نفری و ۲۴ نفری تقسیم گردید. گروه اول با آسپرین به میزان ۶۰ میلی گرم روزانه تحت درمان قرار گرفت و گروه دوم با دارونمای هم شکل آن تحت درمان بودند مطالعه به صورت single blind انجام شد. قرص‌های آسپرین ۶۰ میلی گرم و پلاسیبو در مرکز انستیتو پاستور تهیه شده بود. جمعیت مورد مطالعه تا پایان حاملگی تحت نظر بودند و ماهی دو بار ویزیت می‌شدند. ابزار گردآوری اطلاعات شامل چک لیست و معاینه بود که توسط رزیدنت زنان صورت می‌گرفت. در هر ویزیت اندازه‌گیری فشار خون، وزن، ضربان قلب، رشد جنین و آزمایش پروتئین ادرار انجام می‌شد. جمعیت مورد مطالعه تا پایان بارداری تحت نظر بودند و اطلاعات حاصل در چک لیست مربوطه ثبت گردیده و با رسم جداول توافقی و تعیین ضریب کای اسکور و همبستگی پیرسون مورد آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

از میان ۵۵۰ نفر خانم باردار مراجعه کننده به درمانگاه کوثر ۶۰ نفر Rollover test مثبت داشتند (٪۱۰/۹) که این افراد وارد مطالعه ما شدند.

میانگین سنی آنان ۲۷/۶ + ۲۷/۵ سال بود که حداقل ۱۶ سال و حداکثر ۳۹ سال بود. از بین جمعیت مورد مطالعه ۲۹ نفر (٪۴۸/۳) نولی پار و ۳۱ نفر (٪۵۱/۷) مولتی پار بودند.

میزان بروز پراکلامپسی در گروه کنترل ۱۲ مورد (٪۵۰) و در گروه پیشگیری با آسپرین ۷ مورد (٪۱۹/۴) بود. از کل جمعیت مورد مطالعه ۱۹ نفر (٪۳۱/۷) دچار پراکلامپسی شدند و اختلاف آنها با ضریب کای اسکور ارزیابی شد نتایج حاصل حاکی از وجود اختلاف معنی داری بین دو گروه بود (Chi²= ۶/۲ و PV = ۰/۰۱). (نمودار)

ارتباط بین مصرف آسپرین و بروز پراکلامپسی در جمعیت مورد مطالعه با تعیین ضریب هم بستگی پیرسون ارزیابی شد که نتایج حاصل حاکی از وجود ارتباط منفی معنی‌دار بین دو متغیر بود. (R= -۰/۰۳ و PV=۰/۰۱). (نمودار)

مطالعه انجام شده در آمستردام در زنان حامله پرخطر نشان داد که آسپرین نقش موثری در کاهش بروز پراکلامپسی داشته است (۷). همچنین مطالعه مشابه انجام شده در فنلاند نیز حاکی از چنین نتیجه‌ای است (۸).

مطالعه‌ای در استرالیا نیز تجویز آسپرین با دوز پایین را فقط در زنان حامله پرخطر توصیه می‌نماید، نه در زنان نولی پار سالم و فشار خون مزمن خفیف و در زنانی که پراکلامپسی در آنان محقق شده است (۹).

در مطالعه‌ای دیگر نشان داده‌اند که دوز پایین آسپرین در خانم‌هایی که تاریخچه مامایی خوب ندارند میزان پراکلامپسی را کم کرده ولی در مادران بارداری که بیماری زمینه‌ای داشته‌اند هیچ تاثیری نداشته بود ولی در مطالعه ما مشخص گردید که مصرف آسپرین با دوز کم می‌تواند به عنوان یک عامل موثر در پیشگیری از بروز پراکلامپسی در افراد پرخطر موثر باشد. که این تاثیر در مادران باردار بالای ۳۰ سال به حداکثر خود می‌رسد (۱۱).

در مطالعه‌ای که توسط Baha M. Sibai و همکاران بین ۳۱۳۵ نفر مادران باردار با تجویز ۶۰ میلی گرم آسپرین و پلاسبو انجام شد شیوع پراکلامپسی در گروه آسپرین ۴/۶ درصد و دارونما ۶/۳ درصد بوده است (۱۲). اما چون مطالعه ما در گروه مادران باردار پرخطر که تست Rollover آنها در هفته ۲۸ مثبت بوده است و احتمال ۳۳ درصد شانس ایجاد پراکلامپسی را داشتند، انجام شده بود به این لحاظ احتمال بروز پراکلامپسی چون در کل جمعیت پرخطر بسیار بیش از طبیعی است. در مطالعه ما نیز بروز پراکلامپسی در گروه آسپرین ۱۹/۴ درصد و در گروه دارونما ۵۰ درصد بوده است. و این حاکی از تاثیر بیشتر مثبت آسپرین با دوز کم در حاملگی‌های پرخطر به خصوص در سنین بالای ۳۰ سال می‌باشد. به این لحاظ بررسی‌های وسیعتری در خانم‌های باردار پرخطر بالای ۳۰ سال پیشنهاد می‌شود.

در ضمن چون تست Rollover در هفته ۲۸ حاملگی انجام و به دنبال آن شروع آسپرین در مطالعه ما از این سن حاملگی شروع شده بود، احتمال می‌رود که اگر با روش‌های دیگری افراد پرخطر را در اوایل بارداری شناسایی و از هفته ۱۶ تا ۲۰ حاملگی تحت درمان پیشگیرنده با آسپرین قرار دهیم نتایج بسیار خوبی می‌توان گرفت.

اسکور ارزیابی گردید که از نظر آماری معنی‌دار نبود. ($PV=0/13$) و $Chi^2=9/2$) تاثیر مقایسه آسپرین در پیشگیری از شدت بیماری در دو گروه مورد ارزیابی قرار گرفت که در گروه کنترل پراکلامپسی شدید ۵ مورد و خفیف ۷ مورد و در گروه تحت درمان پراکلامپسی شدید ۴ مورد و خفیف ۳ مورد بوده است. (جدول شماره ۲)

جدول شماره ۲: بررسی توزیع فراوانی شدت

پراکلامپسی در دو گروه مورد مطالعه

شدت پره اکلامپسی	گروه کنترل	گروه تحت درمان
گروه مورد مطالعه		
شدید	۵ (۴۱/۷)	۴ (۵۷/۱)
خفیف	۷ (۵۸/۳)	۳ (۴۲/۹)

$Chi^2=0.18$
 $Pv=0.67$

بحث

در مطالعه انجام شده از افراد گروه کنترل ۵۰٪ و از افراد گروه آسپرین ۱۹/۴٪ و در مجموع ۳۱/۷٪ از کل افرادی که Role over test مثبت داشتند، پراکلامپسی بروز کرد که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار می‌باشد ($PV=0/01$ ، $R=-0/03$).

در مطالعه‌ای که در بیرمنگام انجام گرفت در گروه آسپرین ۱/۷٪ و در گروه پلاسبو ۵/۶٪ بروز پراکلامپسی را نشان داد (۳).

مطالعه دیگری در بیرمنگام در زنان پرخطر در پنج گروه آزمایشی انجام شد، نتایج حاصل تاثیر بارزی از آسپرین در کاهش پراکلامپسی نشان داد (۴) ($OR=0/55$ ، $CI = /55$).

در مطالعه‌ای در هند با تجویز روزانه ۵۰ میلی گرم آسپرین از روزی که تست Role over مثبت داشتند تا هفته سی و هفتم، بروز پراکلامپسی در گروه آسپرین ۴٪ و در گروه پلاسبو ۲۸٪ بوده است (۵).

مطالعات انجام شده در دانشگاه چینی هنگ کنگ (۱۹۹۹)، بروز پراکلامپسی در افراد گروه پلاسبو ۱۶ برابر بیشتر از گروه آسپرین بوده است (۶) و در مطالعه وسیع‌تری که در امریکا انجام گرفت نشان داد که آسپرین با دوز کم شیوع پراکلامپسی را به طور چشمگیری کاهش نمی‌دهد یا پیامدهای پری ناتال را در زنان باردار پرخطر بهبود نمی‌بخشد (۱۰).

آوردند.

با تشکر از مادرانی که اجازه تحقیق به ما دادند و سپاس از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه که در تدوین و انجام این طرح ما را یاری نمودند.

در رابطه با کاهش از پیشرفت شدت بیماری نیز درمان با آسپرین موثر بوده و تا حدودی از پیشرفت روند بیماری جلوگیری کرده است (جدول شماره ۲).

در این مطالعات نتایج مطلوبی در ارتباط با اثر آسپرین با دوز پایین در جهت پیشگیری و کاهش آن در دوران حاملگی به دست

References:

01. Canningham FG, Levence K, Bloom S L, Houth J, Gilstraple L C, Wenstom K D. Williams Obstetrics. 22nd Ed. New York: McGraw-Hill; 2005. P 761-809.
02. James D K, Steer P J, Woner C P, Conic B. High risk pregnancy management. 3rd Ed. Philadelphia: Saunders; 2006. P 776-778.
03. Howth JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3rd, copper RL, Dubard MB, et al. LOW-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. Am J obstet Gynecol 1993; 164(4): 1083-93.
04. Coarasmay A, Papaioannous, G H, Khan K S. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with abnormal uteri artery Doppler: Ameta-analysis. Obstet Gynecol 2001; 9888: 891-6 .
05. Tewari S, Kowshish R, Sharma S, Gulati N. Role of dose aspirin in prevention of PIH. J Indian Med Assoc 1997; 95(2): 43-4, 47.
06. Rogers MS, Fung HY, Hung CY. Calcium and low-dose aspirin prophylaxis in women at high risk of pregnancy –induced hypertension. Hypertens Pregnancy 1999; 18(2): 165-72.
07. Dekker G A, 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: 214-27.
08. Vainio M, Kujansuu E. Mustajarvi M, Maenpua J. Low dose acetylsalicylic acid in prevention of PIH and IUGR in women with bilateral uterine altery notches. B J G 2002; 109(2): 161-7.
09. Brennecke S P, Brown H A, Crowther C A, Hague W M, King J, McCowanl. Aspirin and prevention of preeclampsia: Position statement of the use of low dose aspirin in pregnancy by Australian Society for the study of hypertension in pregnancy. Aust NZJ Obstet Gynacol 1995; 35(1): 38-41.
10. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lind Heimer MD, Klebanoff M, Thom E. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at highrisk. N Engl J Med 1998; 338 (11): 701-5.
11. Heyborne KD. Preeclampsia prevention: Lessens from the low dose aspirin therapy trials. Am Obs Gyn 2000; 183(3): 523-80.
12. Sibai M B, Caritis N S, Thom E, Klebanoff M, McNellis D, Rocco L. Prevention of preeclampsia with low dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant wemen the new England. J Med 1993; 329(17): 1213-18.