



چکیده

زمینه و هدف: استامینوفن دارویی است که به طور شایع توسط مادران باردار در طی تمام مراحل بارداری به عنوان ضد درد و تب‌بر مورد استفاده قرار می‌گیرد. این مطالعه به منظور روشن شدن اثرات تراتوژنیک مصرف طولانی استامینوفن در قبل و حین بارداری و تأثیرات اسید فولیک در پیشگیری از این اختلالات در جنین‌های موش طراحی گردید.

روش بررسی: ۲۱۰ سر موش باردار از سوش Balb/c در شرایط استاندارد آزمایشگاه حیوانات، در قالب ۳ گروه تجربی I، II و III (هر گروه ۳۰ سر موش) دسته‌بندی شدند. حیوانات گروه تجربی I (شامل ۳ زیرگروه I₁₀، I₂₀ و I₃₀ به تعداد ۱۰ سر موش در هر زیرگروه) به میزان ۴۰ mg/kg/day شربت استامینوفن به صورت گاوژ به ترتیب در زمان‌های ۱۰ و ۲۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی دریافت نمودند. گروه‌های کنترل معمول و کنترل منفی به همان تعداد (۱۰ سر موش) به ترتیب نرمال‌سالین و ماده بی‌اثر دارو را مصرف نمودند. حیوانات گروه تجربی II (I₁₀، II₂₀ و II₃₀) نیز به میزان ۸۰ mg/kg/day در دو دوز صبح و عصر و در زمان‌های فوق‌الذکر از دارو استفاده نمودند. همچنین در گروه تجربی III (I₁₀، II₂₀ و III₃₀) موش‌ها ۸۰ mg/kg/day استامینوفن به همراه اسید فولیک با دوز ۰/۱۴ mg/kg/day دریافت کردند. یک‌سری گروه‌های کنترل معمول و کنترل منفی نیز برای این دو گروه استفاده شد. موش‌ها در روز ۱۸ حاملگی با استفاده از بی‌هوشی سزارین شده و جنین‌ها توسط استریومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات در جداول توزیع فراوانی درج گردید و توسط آزمون‌های ANOVA و TUKEY و با استفاده از نرم‌افزار SPSS ارزیابی شد. یافته‌ها: مصرف طولانی مدت استامینوفن برای هر دو دوز ۸۰ mg/kg/day و ۴۰ و در زمان‌های ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی می‌تواند باعث ناهنجاری‌های در اندام از جمله بدشکلی، کوتاهی و عدم تشکیل دست و غیرفرینگی در اندام‌ها شود. خونریزی‌های زیرجلدی و جذب جنینی نیز از دیگر موارد مشاهده شده بود. در گروه I₃₀ تعداد نوزادان ناهنجار ۱۶/۱ و ناهنجاری‌های اندام ۱۱/۳ درصد مشاهده شد. در گروه II₂₀ میزان ناهنجاری‌های جنینی ۶/۵ درصد و ناهنجاری‌های اندام ۴/۹ درصد مشاهده شد. در گروه II₃₀ میزان ناهنجاری‌های جنینی ۱۴ و ناهنجاری‌های اندام ۱۲/۴ درصد مشاهده شد. در گروه III₂₀ که دارو و اسید فولیک همزمان مصرف کردند، میزان ناهنجاری‌ها به ۱/۶ درصد کاهش پیدا نمود و در گروه III₃₀ نیز میزان ناهنجاری‌ها به ۱/۶ درصد تقلیل یافت ($P < 0/05$). نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که مصرف زیاد و طولانی مدت قبل و در حین حاملگی استامینوفن در موش‌ها باعث ناهنجاری‌های جنینی به ویژه در اندام‌ها می‌گردد و مصرف همزمان اسید فولیک با استامینوفن در کاهش ناهنجاری نقش مؤثری دارد.

کلید واژه‌ها: استامینوفن - اسید فولیک - حاملگی - اثرات تراتوژنیک

دکتر محمد افشار

دانشیار گروه علوم تشریحی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

دکتر جواد حامی

عضو هیأت علمی گروه علوم تشریحی

دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

دکتر میثم بقراطی

پزشک عمومی

نویسنده مسؤول: دکتر محمد افشار

پست الکترونیکی: afshar_md@yahoo.com

نشانی: بیرجند، خیابان غفاری

سازمان مرکزی دانشگاه علوم پزشکی، گروه آناتومی

تلفن: ۹-۴۴۴۳۰۴۱-۰۵۶۱ (داخلی ۴۵۵)

نمابر: ۴۴۴۰۴۴۷

وصول مقاله: ۸۵/۱/۱۶

اصلاح نهایی: ۸۵/۷/۴

پذیرش مقاله: ۸۵/۷/۱۷

مقدمه

استامینوفن دارویی است ضد درد و تب بر که به طور شایع توسط مادران در تمام مراحل بارداری مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱-۵). طبق آمارهای منتشر شده در مطالعه‌ای در بین سال‌های ۱۹۹۸ تا ۲۰۰۴ به منظور بررسی نقایص هنگام تولد، استامینوفن رتبه اول را در بین ۱۰ داروی پرمصرف مادران در طول دوران حاملگی را دارا بوده است و در حدود ۶۵/۵ درصد از زنان باردار در طی بارداری خود از این دارو استفاده کرده بودند (۶).

علی‌رغم این که تحقیقات نشان داده‌اند که استامینوفن می‌تواند از جفت عبور نماید (۳ و ۴)، ولی اکثر مطالعات انجام شده آثار تراتوژنیک خاصی را که بتوان آنرا به مصرف استامینوفن در زمان حاملگی ربط داد، گزارش ننموده‌اند (۳ و ۵). بنابراین در طبقه‌بندی داروها توسط اداره نظارت بر دارو و مواد غذایی آمریکا (FDA) استامینوفن در گروه B قرار گرفته است. بدین معنی که مصرف آن در زمان بارداری در دوزهای درمانی معمول مجاز شناخته شده است (۳).

در کنار اکثر مطالعاتی که مصرف استامینوفن را در طی بارداری بی‌خطر توصیف می‌نمایند، مطالعاتی دال بر یک‌سری اختلالات تکاملی در نوزادان متعاقب مصرف این دارو در قبل و حین بارداری وجود دارد (۷ و ۸).

در مطالعه‌ای در سال ۱۹۷۷ رابطه معنی‌داری بین ناهنجاری‌های ماژور موجود در نوزادان مادرانی که در طی سه ماهه اول حاملگی خود از داروی استامینوفن استفاده کرده بودند، در مقایسه با گروه کنترل یافت نشد، با این حال ارتباط احتمالی بین دررفتگی مادرزادی لگن با مصرف این دارو در حاملگی گزارش گردید (۷).

در مطالعه Thulstrup و همکارانش در سال ۱۹۹۹، مشخص گردید که در بین ۱۲۳ مادر بارداری که در طی حاملگی و ۳۰ روز قبل از حاملگی از داروی استامینوفن استفاده کرده بودند، نسبت به ۱۳۳۲۹ مادر بارداری که به عنوان کنترل این دارو را مصرف نکرده بودند، ۲/۳ برابر میزان ناهنجاری‌ها افزایش یافته بود، ولی آنها نتوانستند رابطه مستقیمی بین مصرف این دارو با ظهور ناهنجاری در نوزادان پیدا کنند (۸).

این نکته نیز لازم به ذکر است که اکثر مطالعات گذشته روی تاثیرات تراتوژنیک استامینوفن انجام شده است. این دارو را تنها در حین حاملگی به حیوانات تجویز نموده‌اند و تقریباً در هیچ‌یک از این مطالعات تاثیرات مصرف مزمن استامینوفن قبل از بارداری را مورد بررسی قرار نداده‌اند.

حال با توجه به موارد فوق‌الذکر و این که پاره‌ای از مطالعات نشان داده‌اند که مصرف طولانی مدت استامینوفن می‌تواند تا حدودی سطح اسید فولیک بدن را کاهش دهد (۹) و از طرف دیگر اهمیت غیرقابل انکار اسید فولیک در پیشگیری از بروز بسیاری از ناهنجاری‌های دوران جنینی (۱۰ و ۱۱)، ما را بر آن داشت تا با این پیش‌فرض که مصرف طولانی مدت داروی استامینوفن می‌تواند از طریق کاهش سطح اسید فولیک، زمینه‌ساز احتمالی ناهنجاری‌های زمان تولد باشد، این مطالعه تجربی به منظور تاثیر درازمدت مصرف استامینوفن قبل و بعد از بارداری و تاثیر مصرف اسیدفولیک بر آن طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از موش‌های سفید کوچک آزمایشگاهی با سوش Balb/c در سنین ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی 30 ± 2 گرم استفاده شد. شرایط نگهداری حیوانات در دمای ۲۳ تا ۲۵ درجه، رطوبت ۵۰ درصد و سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود و با غذای استاندارد تغذیه شدند. رعایت اصول اخلاق پژوهشی با کمترین آزار در مورد آنها انجام شد.

تمام موش‌های ماده در شرایط استاندارد برای جفت‌گیری قرار داده شدند. بدین صورت که هر ۳ موش ماده با یک موش نر در قفس به مدت یک شب نگهداری شدند و صبح روز بعد پس از بررسی و مشاهده پلاک واژنی به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد.

نحوه گروه‌بندی

۲۱۰ سر موش ماده باردار از نژاد Balb/c در شرایط استاندارد آزمایشگاهی فوق در قالب ۳ گروه تجربی (۳۰ سر موش در هر یک از سه گروه I و II و III) دسته‌بندی شده و مورد آزمایش قرار گرفتند. حیوانات گروه تجربی I به ۳ زیر گروه (I۳۰، I۲۰ و I۱۰ به تعداد ۱۰ موش تجربی در هر زیر

اطلاعات پس از درج در جداول توزیع فراوانی توسط آزمون‌های ANOVA و TUKEY با استفاده از نرم‌افزار SPSS-10 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها

مصرف استامینوفن در دوز ۴۰ mg/kg/day در زمان ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی و دوز ۸۰ mg/kg/day در زمان‌های ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و حین حاملگی می‌تواند موجب ناهنجاری‌های اندام و خونریزی‌های زیرجلدی (اکیموزیس) در جنین موش‌های Balb/c گردد. جذب جنینی نیز در جنین‌های در معرض این دارو مشاهده گردید.

در گروه‌های تجربی I (دوز ۴۰ mg/kg/day استامینوفن) اثرات تراژونیک دارو تنها در جنین موش‌های زیر گروه I۳۰ که به مدت ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی در معرض دارو قرار گرفته بودند، دیده شد و در دو زیر گروه دیگر آثار تراژونیک مشاهده نگردید (جدول ۱ و ۲). میزان بروز ناهنجاری‌ها در زیر گروه I۳۰ در حدود ۱۶/۱ درصد بود که از این میزان، ۱۱/۳ درصد از ناهنجاری‌ها مربوط به ناهنجاری‌های تکاملی در اندام بودند که به صورت کوتاهی، چرخش غیرطبیعی، غیرقرینگی در محل اندام و بعضاً عدم تشکیل دست تظاهر پیدا می‌کردند (تصاویر ۱ و ۲). خونریزی‌های زیرجلدی موضعی ۴/۸ درصد از این ناهنجاری‌ها را تشکیل می‌داد و در نواحی مختلفی از بدن (دم، دست‌ها و پاها و گردن) جنین‌ها دیده می‌شد (تصویر ۳).

گروه (تقسیم شده و به میزان ۴۰ mg/kg/day از شربت استامینوفن به صورت گاوژ به ترتیب در زمان‌های ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی دریافت نمودند. برای هر کدام از این سه زیر گروه تجربی I گروه‌های کنترل معمول و کنترل منفی (به همان تعداد ۱۰ سر در هر گروه) در نظر گرفته شد که به ترتیب نرمال‌سالین و ماده بی‌اثر دارو را دریافت نمودند. گروه تجربی II نیز پس از قرارگیری در سه زیر گروه II۲۰، II۳۰ و II۱۰، به میزان دو دوز صبح و عصر به روش و زمان‌های فوق در معرض دارو قرار گرفتند و حیوانات گروه تجربی III نیز به زیر گروه‌های III۲۰، III۳۰ و III۱۰ تقسیم شده و به میزان ۸۰ mg/kg/day استامینوفن به همراه اسید فولیک با دوز ۰/۱۴ mg/kg/day دریافت نمودند. برای هر دو گروه تجربی II و III تنها یک‌سری گروه‌های کنترل معمولی (نرمال سالین) و کنترل منفی (ماده بی‌اثر دارو) از همان تعداد موش‌های تجربی استفاده شد. کلیه داروهای مورد استفاده در این طرح از شرکت داروسازی رازک تهیه شده بودند و دوز داروها بر اساس مطالعات قبلی تعیین گردیدند (۱۳ و ۱۲).

سپس در روز ۱۸ حاملگی، موش‌های باردار بیهوش شده و جنین‌ها پس از لاپاراتومی از شکم موش‌ها خارج و با نرمال سالین شستشو داده شدند. سپس جنین‌ها با استریومیکروسکوپ مدل Olympus SZX Japan مورد مطالعه قرار گرفته و از نظر اختلالات لوله عصبی (NTDs) و سایر ناهنجاری‌های ماکروسکوپی احتمالی مورد بررسی دقیق قرار گرفتند.

جدول ۱: بروز کلی ناهنجاری‌های ایجاد شده در جنین‌های موش Balb/C مورد آزمایش تحت تاثیر داروی استامینوفن با دوز ۴۰ mg/kg/day

به مدت ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی در گروه تجربی I

گروه‌های آزمایشی	تعداد کل جنین	تعداد جنین‌های سالم	تعداد جنین‌های جذبی (درصد)	تعداد جنین‌های ناهنجار (درصد)	تعداد ناهنجاری‌های اندام (درصد)	تعداد نقایص لوله عصبی (درصد)	تعداد خونریزی‌های موضعی (درصد)
گروه تجربی I	۱۱۲	۱۱۰	۲ (۱/۶)	.	.	.	.
نرمال سالین	۱۳۲	۱۳۲	.	.	.	.	.
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۱۶	۱۱۶	.	.	.	.	.
گروه تجربی I	۱۱۸	۱۱۶	۲ (۱/۶)	.	.	.	.
نرمال سالین	۱۳۶	۱۳۶	.	.	.	.	.
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۲۴	۱۲۴	.	.	.	.	.
گروه تجربی I	۱۲۴	۱۰۰	۴ (۳/۲)	۲۰ (۱۶/۱)	۱۴ (۱۱/۳)	.	۶ (۴/۸)
نرمال سالین	۱۲۹	۱۲۹	.	.	.	.	.
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۳۱	۱۳۱	.	.	.	.	.

* تفاوت معنی داری در تعداد جنین‌های جذبی، تعداد جنین‌های ناهنجار، ناهنجاری‌های موجود در اندام

و خونریزی‌های موضعی بین گروه تجربی I با دو گروه کنترل و نرمال سالین وجود داشت ($P < 0.05$).

جدول ۲: بروز کلی ناهنجاری‌های ایجاد شده در جنین‌های موش Balb/C مورد آزمایش تحت تاثیر داروی استامینوفن با دوزهای ۸۰ mg/kg/day به مدت ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی در گروه‌های تجربی II و III

گروه‌های آزمایشی	تعداد کل جنین	تعداد جنین‌های سالم	تعداد جنین‌های جذبی (درصد)	تعداد ناهنجار	تعداد جنین‌های ناهنجار (درصد)	تعداد ناهنجاری‌های اندام (درصد)	تعداد تقایص لوله عصبی (درصد)	تعداد خونریزی‌های موضعی (درصد)
گروه تجربی II	۱۲۴	۱۱۸	۴ (۳/۲) *	۲ (۱/۶)	۲ (۱/۶)	۰	۰	۰
گروه تجربی III (اسیدفولیک + دارو)	۱۲۶	۱۲۶	۰	۰	۰	۰	۰	۰
نرمال سالین	۱۳۲	۱۳۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۱۶	۱۱۶	۰	۰	۰	۰	۰	۰
گروه تجربی II	۱۲۲	۱۰۸	۶ (۴/۹) ♦	۸ (۶/۵) ♦	۱۶ (۴/۹) ♦	۰	۰	۲ (۱/۶)
گروه تجربی III (اسیدفولیک + دارو)	۱۲۶	۱۲۴	۰	۰	۰	۰	۰	۰
نرمال سالین	۱۲۶	۱۲۶	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۲۴	۱۲۴	۰	۰	۰	۰	۰	۰
گروه تجربی II	۱۲۸	۱۰۰	۱۰ (۷/۸) ♦	۱۸ (۱۴)	۱۶ (۱۲/۴) ♦	۰	۰	۲ (۱/۶)
گروه تجربی III (اسیدفولیک + دارو)	۱۲۲	۱۲۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰
نرمال سالین	۱۲۹	۱۲۹	۰	۰	۰	۰	۰	۰
کنترل منفی (مواد بی‌اثر)	۱۳۱	۱۳۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰

* تفاوت معنی‌داری در تعداد جنین‌های جذبی این گروه بین گروه تجربی III با دیگر کنترل‌های گروه وجود داشت ($P < 0.05$).
♦ تفاوت معنی‌داری در تعداد جنین‌های جذبی این گروه، تعداد جنین‌های ناهنجار، ناهنجاری‌های موجود در اندام‌ها بین گروه تجربی III با دیگر کنترل‌ها وجود داشت ($P < 0.05$).
• تفاوت معنی‌داری در تعداد جنین‌های جذبی این گروه، تعداد کل جنین‌های ناهنجار، ناهنجاری‌های موجود در اندام بین گروه تجربی III با گروه‌های دیگر کنترل وجود داشت ($P < 0.05$).

در گروه تجربی II (دوز ۸۰ mg/kg/day استامینوفن) میزان جنین‌های جذبی در زیرگروه‌های در معرض دارو II۲۰، II۳۰ و II۱۰، در مدت‌های ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی به ترتیب ۳/۲، ۴/۹ و ۷/۸ درصد بود و این اختلاف از نظر آماری نسبت به گروه‌های کنترل نرمال سالین و کنترل منفی معنی‌دار ($P < 0.05$) بود (جدول ۱). ناهنجاری‌های مشاهده شده در این گروه از زیر گروه II۱۰ به میزان ۱/۶ درصد شروع گردید و در زیر گروه II۲۰ به میزان ۶/۵ درصد، و در زیر گروه II۳۰ به میزان ۱۴ درصد افزایش یافت. طیف ناهنجاری‌های مشاهده شده در این گروه تجربی مشابه گروه قبلی بود و بیشترین شیوع مربوط به ناهنجاری‌های اندام و سپس اکیموزیس بود (جدول ۲).

جذب جنینی در این گروه ۳/۲ درصد از کل جنین‌ها را شامل می‌شد. میزان بروز تمام این اختلالات در مقایسه با گروه‌های کنترل از نقطه‌نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$).

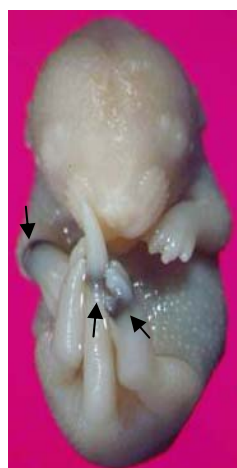
تصویر ۱: جنین در معرض قرار گرفته با دوز ۴۰ mg/kg/day استامینوفن با عدم تشکیل دست راست



تصویر ۲: جنین در معرض قرار گرفته با دوز ۴۰ mg/kg/day با کوتاهی دست راست و دفرمیتی پای چپ



تصویر ۳: جنین در معرض قرار گرفته با دوز ۴۰ mg/kg/day با هموراهی در دست راست، پای چپ و دم



گردید که ۹۱۴۶ نوزاد در طی سه ماهه اول زندگی داخل رحمی خود در معرض داروی استامینوفن قرار گرفتند که از این تعداد ۴۲۳ (۴/۶ درصد) نوزاد دارای ناهنجاری‌های مازور بودند. در این مطالعه اطلاعات جمع‌آوری شده برای ۶ گروه از نقایص (مشاهده شده [O] observed نسبت به مورد انتظار [E] expected) به شرح ذیل گزارش شد:

(۱۶ O/۱۶ E) شکاف‌های کام، (۸۷ O/۹۱ E) نقایص قلبی عروقی، (۴ O/۷ E) اسپینایفیدا، (۳۰ O/۲۷ E) پلی‌داکتیلی، (۱۴ O/۱۶ E) نقایص مربوط به کوتاهی اندام و (۱۶ O/۲۲ E) هیپوسپیدیازیس. در این مطالعه ارتباط مشخصی بین مصرف دارو با نقایص مشاهده شده نشان داده نشد (۳).

اما مطالعه دیگری که توسط Thulstrup انجام شد، نشان داد که میزان ناهنجاری‌ها در بین ۱۲۳ مادری که در دوران یک ماهه قبل از بارداری و سه ماهه اول بارداری خود به صورت مزمن از استامینوفن مصرف نموده بودند، نسبت به ۱۳۳۲۹ مادر بارداری که به عنوان کنترل از این دارو مصرف نکرده بودند، ۲/۳ برابر بیشتر است، اما آنها هیچ دلیلی برای این مسأله نتوانستند پیدا نمایند (۸).

مطالعه ما تاییدی در جهت مطالعه Thulstrup است و مشخص می‌نماید که مصرف طولانی مدت استامینوفن در قبل و حین بارداری می‌تواند آثار تراتوژنیک خاصی به بار آورد. از طرف دیگر با توجه به نتایج این مطالعه در حیوانات گروه تجربی III که داروی استامینوفن را به همراه اسید فولیک دریافت نموده‌اند، میزان بروز ناهنجاری جنینی در اندام‌ها به طور قابل توجهی نسبت به گروه کنترل که دارو را به تنهایی مصرف کرده بودند، کاسته شده بود. این مسأله بازگو کننده دو نکته است. اول این که اسید فولیک اثرات محافظتی در پیشگیری از ناهنجاری‌ها را داشته است که این موضوع مورد تأیید قریب به اتفاق محققین می‌باشد (۱۰ و ۱۱).

دوم این که ممکن است، استامینوفن اثرات تراتوژنیک خود را از طریق کاهش میزان اسید فولیک اعمال نماید. با توجه به این که پاره‌ای از مطالعات گذشته نیز نشان داده‌اند که استامینوفن به میزان جزئی می‌تواند موجب کاهش سطح اسیدفولیک بدن گردد (۹)، بررسی دقیق‌تر این موضوع لازم و ضروری به نظر می‌رسد.

دومین اختلالی که در مرتبه دوم شیوع در جنین موش‌های

در گروه تجربی III میزان ناهنجاری‌ها در جنین موش‌هایی که دارو را به همراه اسیدفولیک در ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی دریافت کرده بودند، میزان ناهنجاری‌ها به صفر، ۱/۶ و ۱/۶ درصد کاهش یافته بود و این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.05$). این مسأله نشان‌دهنده اهمیت اثرات حفاظتی اسیدفولیک در جلوگیری از ایجاد ناهنجاری‌های جنینی می‌باشد (جدول ۲). علی‌رغم این که میزان خونریزی‌های زیرجلدی در جنین موش‌هایی که داروی استامینوفن را در زمان‌های ۲۰ و ۳۰ روز مصرف کرده بودند، ۱/۶ و ۱/۶ درصد بود و در جنین‌هایی که دارو و اسیدفولیک را هم‌زمان مصرف کرده بودند، خونریزی دیده نمی‌شد، ولی این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود. جذب جنینی به‌طور معنی‌داری در گروه‌های دریافت‌کننده داروی استامینوفن نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده دارو و اسیدفولیک بالاتر بود ($P < 0.05$) (جدول ۲).

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف داروی استامینوفن در دوزهای مورد آزمایش، قبل و حین بارداری می‌تواند سبب افزایش ناهنجاری‌های تکاملی در اندام‌ها، خونریزی‌های زیرجلدی و جذب جنینی در جنین موش‌های کوچک آزمایشگاهی گردد و همچنین مصرف اسیدفولیک به همراه این دارو می‌تواند شانس بروز این ناهنجاری‌ها را به میزان قابل ملاحظه‌ای کاهش دهد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که مصرف طولانی مدت استامینوفن در قبل و حین بارداری و در دوز ۴۰ mg/kg/day می‌تواند موجب ناهنجاری‌های تکاملی مختلفی در اندام گردد که شایع‌ترین ناهنجاری‌های مشاهده شده در اندام شامل کوتاهی، بدشکلی، عدم چرخش طبیعی و غیرقرینگی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی بود (تصاویر ۱ و ۲).

Burden F در سال ۲۰۰۱ در مطالعه‌ای روی رت‌ها نشان داد که دوزهای ۳۵، ۳۵/۵ و ۳۵۰ mg/kg/day از داروی استامینوفن در روزهای ۸ تا ۱۴ حاملگی تنها باعث تغییر طول جنین‌ها می‌گردد و بدشکلی تکاملی قابل ملاحظه دیگری را به دنبال ندارد (۱۳ و ۱۴).

در مطالعه دیگری که در بین سال‌های ۱۹۸۵ تا ۱۹۹۲ در میشیگان روی ۲۲۹۱۰۱ زن حامله صورت گرفت، مشخص

دریافت کننده داروی استامینوفن در این مطالعه دیده شد، خونریزی های زیر جلدی موضعی (اکیموزیس) در مناطق دست ها، پاها، گردن و دم جنین موش ها بود.

در رابطه با ظهور این اختلال در جنین حیوانات در معرض استامینوفن، گزارش های مشخصی دیده نمی شود و اکثر مطالعات نشان داده اند که یکی از اثرات تراژونیک آسپرین ایجاد اکیموزیس در جنین هاست (۳). معذالک در مطالعه Burdan در سال ۲۰۰۱ که اثرات تراژونیک مصرف استامینوفن در روزهای ۸ تا ۱۴ حاملگی را روی رت ها مورد بررسی قرار داد، علاوه بر تغییر طول بدن جنین های گروه در معرض، مواردی از اکیموزیس نیز در جنین ها گزارش گردید، اما این تعداد از نظر آماری معنی دار نبود (۱۳).

در مطالعه ما نیز فقط در گروه تجربی I که استامینوفن را با دوز ۴۰ mg/kg/day و به مدت ۳۰ روز قبل از حاملگی مصرف کرده بودند و همچنین گروه تجربی II که دارو را با دوز ۸۰ mg/kg/day و به مدت ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی استفاده کرده بودند، خونریزی های زیر جلدی دیده شد و میزان آن هم بین ۱/۶ و ۴/۸ درصد متغیر بود. این میزان در گروه تجربی I ۳۰ از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$)، ولی در گروه تجربی II این اختلاف معنی دار نبود.

این که چه عاملی می تواند باعث این خونریزی های موضعی گردد، هنوز مبهم است و به عنوان یک کانون مطالعه می بایست مد نظر قرار گیرد، ولی این نکته را نیز نباید از نظر دور داشت که طبق بررسی های به عمل آمده مصرف طولانی مدت استامینوفن می تواند باعث کاهش ترشح پروستاگلندین گردد که خود می تواند سبب کاهش قطر رگ ها و افزایش تجمع پلاکتی در داخل رگ ها گردد (۱۴ و ۱۵). به هر حال علت قطعی وجود خونریزی های زیر جلدی موضعی در جنین های موش های در معرض استامینوفن، می بایست مورد بررسی دقیق تر قرار گیرد.

در مطالعه ما، یکی از آثار تراژونیک ظاهر شده در موش های در معرض استامینوفن وجود جنین های جذبی بود. در تمامی دوزهای مصرفی ۴۰ و ۸۰ mg/kg/day و در زمان های مصرف ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی جنین های جذبی وجود داشت، ولی در زمان های طولانی تر میزان بروز آن افزایش نشان می داد. دو هیپوتر را می توان در این رابطه در

نظر گرفت :

الف) این مسأله می تواند مربوط به اثرات فتوتوکسیک دارو در دوزهای بالا باشد. با توجه به این که در شرایط طبیعی استامینوفن در کبد متابولیزه شده و به متابولیت های خنثی تبدیل می گردد و تنها مقدار اندکی از این دارو تبدیل به یک ماده سمی به نام NAPIQ (N-acetyl-benzoquinone imine) می گردد و این ماده می تواند با گلو تاتیون (GSH) (glutathione) سلولی کونژوگ شود. بدیهی است در صورت مصرف دوزهای بالای استامینوفن میزان NAPIQ تولیدی افزایش یافته و در نتیجه سطح گلو تاتیون سلولی به شدت کاهش می یابد (۱۶). طبق مطالعات گذشته غلظت گلو تاتیون داخل سلولی نقش بسیار حساسی در لقاح و سیر تکامل رویان به خصوص در مراحل قبل از لانه گزینی دارد (۱۷) و متأسفانه در این مرحله سلول های جنینی قادر به سنتز گلو تاتیون نبوده و بنابراین این مرحله از نظر حساسیت به سموم مهار کننده گلو تاتیون مثل استامینوفن از اهمیت بالایی برخوردار است (۲۰-۱۸).

ب) پاره ای از مطالعات انجام شده نشان می دهد که استامینوفن می تواند فعالیت آنزیمی $Na^+/K^+ ATPase$ را متوقف کند. این آنزیم اهمیت بسیاری در تشکیل بلاستوسل بازی می کند (۲۱ و ۲۲) و احتمالاً این مکانیسم سمیت استامینوفن نیز می تواند در توقف رشد جنین ها در مراحل اولیه رشد دخیل باشد.

نتیجه گیری

باتوجه به نتایج این مطالعه بررسی های دقیق تر برای اثبات آثار تراژونیک استامینوفن در انسان می بایست صورت گیرد. به هر حال به علت افزایش احتمال بروز ناهنجاری های گسترده جنینی به خصوص در اندام ها در اثر مصرف استامینوفن، در دوران قبل و حین بارداری توصیه می گردد، مادرانی که قصد بارداری دارند در حدود یک یا حتی المقدور دو ماه قبل از بارداری، از مصرف این دارو خودداری نمایند.

همچنین با توجه به این که مصرف اسید فولیک به همراه این دارو به میزان زیادی از بروز این ناهنجاری ها می کاهد، به خانم هایی که به علل مختلفی از جمله میگرن، سردردهای مزمن و دردهای رماتیسمی ناچاراً از داروی استامینوفن استفاده می نمایند، توصیه می گردد به همراه این دارو از قرص های

افرادی بود که بی‌کمک آنها شاید هرگز این کار به ثمر نمی‌نشست، لذا بر خود واجب می‌دانیم از زحمات جناب آقای دکتر بابک تقی‌زاده بابت کمک در اجرای این طرح، دانشجویان عزیز سرکار خانم تمیزی و هراتی‌زاده و سرکار خانم لطفی به پاس زحمات بی‌دریغشان در آزمایشگاه حیوانات کمال تشکر را بنمایم.

References

- 1) McElhatton PR, Sullivan FM, Volans GN. *Paracetamol overdose in pregnancy analysis of the outcomes of 300 cases referred to the Teratology Information Service*. Reprod Toxicol. 1997;11(1):85-94.
- 2) Prescott LF. Paracetamol (Acetaminophen). A critical bibliographic review. London: Taylor and Francis. 1996; pp: 363-367.
- 3) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. 5th Ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1998; pp:4-8, 125-31.
- 4) Burdan F. *Paracetamol prenatal toxicity*. Pol Merkuriusz Lek. 1999;7(42):289-91
- 5) Prescott LF. *Paracetamol: past, present, and future*. Am J Ther. 2000;7(2):143-7.
- 6) Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. *Use of over-the-counter medications during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2005;193(3 Pt 1):771-7.
- 7) Rayburn W, Shukla U, Stetson P, Piehl E. *Acetaminophen pharmacokinetics: comparison between pregnant and nonpregnant women*. Am J Obstet Gynecol. 1986;155(6):1353-6.
- 8) Thulstrup AM, Sorensen HT, Nielsen GL, Anderson L, Barrett D, Vilstrup H, et al. *Fetal growth and adverse outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy*. Euro Map Study Group. Am J Perinatol 1999; 16(7): 321-6.
- 9) Baggott JE, Morgan SL, Ha T, Vaughn WH, Hine JR. *Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Biochem J. 1992; 282(Pt 1): 197-202.
- 10) McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Loughheed J, Walker MC. *The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation*. J Obstet Gynaecol Can. 2003; 25(2): 115-21.
- 11) Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, et al. *The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies*. J Obstet Gynaecol Can. 2003;25(11):959-73.

۱۲) افشار، م.، حامی، ج.، جعفرپور، م.، تقی‌زاده، ب. بررسی ماکروسکوپی اثرات ترانژنیک مصرف مزمن استامینوفن در قبل و حین بارداری به روی جنین‌های موش. مجله علوم پزشکی

اسیدفولیک استفاده نمایند.

مطالعات اولیه ما این احتمال را که مصرف مداوم استامینوفن ممکن است با کاهش سطح اسید فولیک بدن، زمینه را برای ایجاد ناهنجاری‌ها در جنین مساعد کند را مطرح ساخت، لذا مطالعات بیشتری در این زمینه توصیه می‌گردد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل یک کار ۳ ساله با زحمات فراوان

پیرچند. سال ۱۳۸۴. دوره ۱۲. شماره ۱ و ۲. صفحات ۱۳ تا ۱۸.

- 13) Burdan F, Siezieniewska Z, Kis G, Blicharski T. *Embryofetotoxicity of acetaminophen (paracetamol) in experimental in vivo model*. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska [Med]. 2001;56:89-94.
- 14) Burdan F. *Evaluation of bone formation in fetal skeletons following prenatal paracetamol administration in single alizarin-stained specimens in Wistar rats*. Folia Morphol (Warsz) 2000; 59(3):167-71.
- 15) O'Brien WF, Krammer J, O'Leary TD, Mastrogianis DS. *The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women*. Am J Obstet Gynecol. 1993;168(4):1164-9.
- 16) Gardiner CS, Menino AR Jr. Development of Na/K ATPase activity and blastocoel formation. In: Bavister BD (ed.), Preimplantation Embryo Development. New York: Springer-Verlag; 1993; pp:200-211.
- 17) Laub DN, Elmagbari NO, Elmagbari NM, Hausburg MA, Gardiner CS. *Effects of acetaminophen on preimplantation embryo glutathione concentration and development in vivo and in vitro*. Toxicol Sci. 2000;56(1):150-5.
- 18) Perreault SD, Barbee RR, Slott VL. *Importance of glutathione in the acquisition and maintenance of sperm nuclear decondensing activity in maturing hamster oocytes*. Dev Biol. 1988; 125(1):181-6.
- 19) Gardiner CS, Reed DJ. *Status of glutathione during oxidant-induced oxidative stress in the preimplantation mouse embryo*. Biol Reprod. 1994; 51(6): 1307-14.
- 20) Gardiner CS, Reed DJ. *Synthesis of glutathione in the preimplantation mouse embryo*. Arch Biochem Biophys. 1995; 318(1): 30-6.
- 21) Green K, Drvota V, Vesterqvist O. *Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol)*. Prostaglandins. 1989;37(3):311-5.
- 22) Corcoran GB, Chung SJ, Salazar DE. *Early inhibition of the Na⁺/K⁺-ATPase ion pump during acetaminophen-induced hepatotoxicity in rat*. Biochem Biophys Res Commun. 1987;149(1):203-7.