

HİPERTANSİYONLA KOMPLİK GEBELİKLERDE DÜŞÜK DOZ ASPIRİN TEDAVİSİNİN SONUÇLARI

Serbüent ORHANER¹, Füsun VAROL¹, Betül ORHANER², Füsun EZGÜ³,
Ercan SEVİNÇ³, Sibel PEKDEMİR³, Hasan SANISOĞLU³

ÖZET

Preeklampsi ve süperempoze preeklampsi saptanan 36 olgu hastaneye yatırılarak, yarısına 40 mg/gün aspirin verilirken, diğer yarısı kontrol grubu olarak izlendi. Aspirin alan grubun yaşı ortalaması 30.7 ± 4.3 , geçirilmiş doğum sayısı 1.4 ± 2.2 , kan basıncı sistolik 154 ± 13 mm Hg, diastolik 96 ± 8 mm Hg idi. Kontrol grubunda ise yaşı 27.8 ± 8.2 , geçirilmiş doğum sayısı 1.7 ± 2.3 , kan basıncı sistolik 157 ± 20 mm Hg, diastolik 95 ± 7 mm Hg idi. Aspirin kullanılan grupta ortalama doğum haftası 38.1 ± 1.1 , kontrol grubunda 36.8 ± 2.4 idi. Aspirin grubunda %11.1 olguda, kontrol grubunda ise %55.6 olguda ileri gebelik aylarında gelişen şiddetli preeklampsi nedeniyle magnesium sulfat ve antihipertansif tedavi kullanıldı. Aspirin grubundaki olguların %33.3'ünde, kontrol grubundaki olguların %38.9'unda doğum sezeryanla yaptırıldı. Bebek ağırlıkları aspirin grubunda 3419 ± 810 gm, kontrol grubunda 2626 ± 721 gm idi. Apgar skoru aspirin grubunda 7.9 ± 0.8 , kontrol grubunda 7.3 ± 2.0 bulunmuştur. Olguların hiçbirinde perinatal mortalite gözlenmemiştir. Doğum haftası, magnesium sulfat ve antihipertansif tedavi gereği, bebek ağırlığı açısından aspirin grubundaki değerler kontrol grubuna göre anlamlı derecede iyi bulunmuştur ($p < 0.05$). Araştırma sonucu elde edilen veriler, preeklampsi ve süperempoze preeklampsi olgularında uygulanan düşük doz aspirin tedavisinin maternal ve neonatal sonuçlar üzerinde olumlu etkileri olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Hipertansiyon, gebelik, preeklampsi, aspirin.

SUMMARY

RESULTS OF LOW-DOSE ASPIRIN THERAPY IN THE PREGNANCIES COMPLICATED WITH HYPERTENSION

Thirtysix cases with preeclampsia admitted to hospital were included in this study to evaluate the fetal and maternal benefits of low-dose aspirin therapy (40 mg/day). The

1 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Yardımcı Doçenti.

2 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD Yardımcı Doçenti.

3 Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Araştırma Görevlisi.

patients in the two groups were normally distributed in terms of maternal age, parity, systolic and diastolic blood pressure. The mean gestational age at delivery was 38.1 ± 1.1 week in the aspirin group and this value was 36.8 ± 2.4 week for the control group ($p < 0.05$). 11.1% (2/18) of the control and 55.6% (10/18) of the control group received magnesium sulphate and antihypertensive treatment because of developing severe pre-eclampsia with advancing gestational age ($p < 0.01$). In the aspirin group cesarean section was required in 33.3% (6/18) of the cases. In the control group this value was 38.9% (7/18) ($p > 0.05$). Birth weights were determined as 3419 ± 810 gm in the aspirin group and 2626 ± 721 gm in the control group ($p < 0.001$). The mean Apgar score among infants from aspirin treated mothers was 7.9 ± 0.8 . In the control group this mean was found to be 7.3 ± 2.0 ($p > 0.05$). Perinatal mortality has not been observed in the study. Aspirin therapy did produce significant differences in gestational age at delivery, requirements in magnesium sulphate and antihypertensive treatment and birth weight. The study clearly shows the benefits of low-dose aspirin therapy on maternal and neonatal parameters.

Key Words: Hypertension, pregnancy, preeclampsia, aspirin.

GİRİŞ

Gebelik sırasında ortaya çıkan hipertansiyon maternal, perinatal mortalite ve morbidite oranlarını artıran en önemli nedenlerden biridir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarla tüm gebeliklerin yaklaşık %5-7 si- nin hipertansiyon ile komplike olduğu gösterilmiştir (1).

Temelde damar endotel hasarı sonucu oluşan bu hastalığın nedeni henüz tam olarak anlaşılmış değildir. Korion villuslarının varlığı bugün için tam olarak anlaşılamamış nedenlerle damar endotelinde yaygın bir hasara yol açmakta ve buna bağlı olarak ortaya çıkan vazospazm tüm parankim dokuları etkilemektedir (2). Bu etkilenmenin derecesine göre değişen sıklık ve şiddette çeşitli parankim disfonksiyonları ortaya çıkmakta ve hastalığın bilinen klinik tablosunu yaratmaktadır (hipertansiyon, ödem, oligüri/anüri, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hematolojik bozukluklar, görme bozukluğu, konvülzyonlar).

Nedeni tam olarak bilinmediğinden spesifik bir tedavi olanağından yoksun olduğumuz bu hastalık kompleksinin oluş döneminde, damar endoteli ve trombositlerdeki prostasiklin ve tromboksan A₂ dengesinin bozulduğu son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (3, 4, 5, 6, 7). Trombosit yapışması ve kümelenmesini engelleyip, damar düz kasında vazodilatasyon yapan prostasiklin düzeyleri azalırken, tam ters etkilere sahip tromboksan A₂ düzeyleri artmaktadır. Bu iki prostaglandin türevi arasındaki dengeyi değiştiren farmakolojik bir yaklaşımın hastalı-

gün tedavisinde olumlu etkileri olabileceği öne sürülmüş ve yapılan çeşitli klinik çalışmaların sonuçları da bu görüşü desteklemiştir. Bu amaçla kullanılan düşük doz aspirin tedavisinin ($<100\text{mg/gün}$) preeklamptik hastalarda ve bebeklerinde hastalığın şiddetlenmesini önlediği gösterilmiştir (8, 9, 10). Biz de bu amaçla kliniğimizde preeklampsı tanısıyla izlediğimiz gebeler üzerinde prospektif, randomize ve kontrollu bir çalışma yaparak konuyu irdelemek istedik.

YÖNTEM VE GEREÇLER

Araştırma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ekim 1990 ile Aralık 1992 arasında preeklampsı tanısıyla izlenen 36 olgu üzerinde prospektif, randomize ve kontrollu olarak yapıldı.

Gebeliğin 20inci haftasından sonra kan basıncı sistolik 140 mm Hg. diastolik 90 mm Hg üzerinde saptanan olgular araştırma kapsamına alındı. Bu olgular hastaneye yatırılarak iki gruba ayrıldı. Birinci grup olgulara 40 mg/gün aspirin başlanırken diğer olgulara herhangi bir farmakolojik yaklaşımda bulunulmadı. Tüm olgular tam yatak istirahatında tutularak normal tuzlu ve dengeli bir diyetle beslendi. Her gün ağırlık kontrolü, her 6 saatte bir kan basıncı izlemi yapıldı. Gün aşırı rutin hematolojik ve idrar analizleri, haftada bir gün karaciğer fonksiyon testleri değerlendirildi. Olguların yarısında ultrasonografi ile fetüsün büyülüğu ve gelişme durumu saptandıktan sonra bu parametreler iki haftada bir izlendi. Otuzikinci gebelik haftasından sonra fetal sağlık nons-tres ve gerektiğinde stres testle takip edildi. Bu testler duruma göre haftada 1-3 kez yinelendi. Şiddetli preeklampsı belirtileri ortaya çıktığında (kan basıncının 160/110 mm Hg'nin üzerine çıkması, idrar akımının 500 cc/gün'ün altına inmesi, analjeziklerle geçmeyen baş ağrısı, epigastrik ağrı, görme bulanıklığı, intrauterin gelişme geriliği, trombositopeni, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve idrarda protein kaybının 5 gm/gün'ün üzerine çıkması) hastalara magnesium sulfat ve antihipertansif tedavi başlanarak klinik tablo kontrol altına alındıktan sonra doğum gerçekleştirildi. Diğer hastalarda doğum 38 ile 40inci gebelik haftaları arasında yaptırıldı. Aspirin kullanılan olgularda doğumdan 2 gün önce aspirin tedavisi sonlandırıldı.

Hastaların yaşları, obstetrik öyküleri, gebelik komplikasyonları, doğum haftaları, doğum şekilleri, bebek ağırlıkları, bebeklerin 1. dakika

Apgar skorları ve neonatal komplikasyonlar saptanıp kaydedildi. Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical Systems, 4.21, Utah) istatistik yazılımı ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklar Mann-Whitney testi ile, grup içi farklılıklar Wilcoxon rank testi ile değerlendirildi. 0.05 in altındaki p değerleri önemli olarak yorumlandı.

BULGULAR

Düşük doz aspirin kullanan olguların yaş ortalaması 30.7 ± 4.3 (38, 31, 20), geçirilmiş doğum sayısı 1.4 ± 2.2 (9, 1, 0) idi. Kontrol grubunun yaş ortalaması ise 27.8 ± 8.2 , (38, 29, 18) geçirilmiş gebelik sayısı 1.7 ± 2.3 (4, 1, 0) idi. Aspirin grubunda hastaların başlangıç kan basıncı değerleri sistolik 154 ± 13 mm Hg (195, 150, 130), diastolik 96 ± 8 mm Hg (130, 95, 85) iken, kontrol grubunda bu değerler sistolik 157 ± 20 mm Hg (180, 155, 130) ve diastolik 95 ± 7 mm Hg (135, 96, 84) idi. Gruplar arasında bu değerler açısından anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$). Her iki gruptaki olguların yaş, geçirilmiş doğum sayıları ve başlangıç kan basıncı değerleri topluca Tablo I'de gösterilmiştir.

Tablo I: Olguların yaş, geçirilmiş doğum sayısı ve başlangıç kan basıncı değerleri.

	Aspirin grubu	Kontrol grubu
Yaş	30.7 ± 4.3	27.8 ± 8.2
Doğum sayısı	1.4 ± 2.2	1.7 ± 2.3
Kan basıncı (sistolik)*	154 ± 13	157 ± 20
Kan basıncı (diastolik)*	96 ± 8	95 ± 7

* mm Hg

Hipertansiyonun başlangıç zamanı aspirin grubunda 31.1 ± 5.2 hafta (35, 32.5, 17), kontrol grubunda ise 32.3 ± 3.4 hafta (35, 32.4, 28) idi. Gruplar arası fark önemli değildir ($p>0.05$). Hastaneye yatiş sırasında hastaların hematolojik ve biokimyasal analizleri Tablo II ve III'de gösterilmiştir.

Laboratuar analizlerinde gruplar arası herhangi bir farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo II: Olguların hematolojik değerleri.

	Aspirin grubu	Kontrol grubu
Hemoglobin (gm/dl)	11.08±1.39	11.54±1.29
Hematokrit (%)	36.1±4.2	36.4±1.42
Trombosit ($10^3/\mu\text{m}^3$)	236.0±90.1	240.1±84.3

Tablo III: Olguların biokimyasal değerleri.

	Aspirin grubu	Kontrol grubu
Açlık kan şekeri (mg/dl)	80.9±11.7	83.7±14.3
Üre (mg/dl)	23.3±5.5	21.4±5.1
Kreatinin (mg/dl)	0.70±0.14	0.71±0.12
SGOT (U/lt)	25.3±18.7	27.4±8.6
SGPT (U/lt)	21.3±28.9	24.1±7.2

Olguların doğum sırasındaki kan basıncı değerleri Tablo IV'de gösterilmiştir. Doğum anındaki kan basıncı değerleri kontrol grubunda aspirin grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo IV: Olguların doğum anındaki kan basıncı değerleri.

	Aspirin grubu	Kontrol grubu
Sistolik kan basıncı (mmHg)	125±12*	158±14
Diastolik kan basıncı (mmHg)	74±8*	102±11

* $p < 0.01$

Olguların hastaneye yatis sırasındaki kan basıncı değerleri doğum sırasındaki değerlerle karşılaştırıldığında aspirin grubunda anlamlı bir düşüş ile bulunurken ($p<0.01$), kontrol grubunda bir fark olmadığı gözlandı ($p>0.05$).

Trombosit değerleri aspirin grubunda doğum sırasında $289±53\times 10^3$ iken, kontrol grubunda $228±74\times 10^3$ idi. Buna göre aspirin grubunda tedavi sonrası değerler hem kontrol grubuna göre, hemde aspirin grubunun başlangıç değerlerine göre anlamlı derecede yüksek idi ($p<0.05$ ve $p<0.01$).

Aspirin grubunda şiddetli preeklampsi gelişmesi sonucu olguların %11.1 ine (2/18) magnesium sulfat ve antihipertansif tedavi başlanurken, bu gereksinime kontrol grubunda %55.6 (10/18) oranında olmuştur. Aradaki fark önemlidir ($p<0.001$).

Aspirin grubundaki olgularda ortalama doğum zamanı 38.1 ± 1.1 hafta, kontrol grubunda ise 36.8 ± 2.4 hafta idi. Gruplar arası fark önemlidir ($p<0.05$). Aspirin grubunda olguların %33.3 ünde (6/18), kontrol grubunda ise %38.9 unda (7/18) sezaryen yapılmıştır. Bu açıdan gruplar arası bir fark saptanamamıştır ($p>0.05$).

Bebek ağırlıkları aspirin grubunda 3419 ± 810 gm iken kontrol grubunda 2626 ± 721 gm dır. Gruplar arası fark önemlidir ($p<0.001$). Doğumda 1. dakika Apgar skorları ise aspirin grubunda 7.9 ± 0.8 , kontrol grubunda 7.3 ± 2.0 bulunmuştur. Gruplar arası fark önemli değildir ($p>0.05$). olgularda doğum haftası, bebek ağırlıkları ve bebeklerin 1. dakika Apgar skorları Tablo V'de gösterilmiştir.

Tablo V: Olguların doğum zamanı, bebek ağırlıkları ve bebeklerin 1. dakika Apgar skorları.

	Aspirin grubu	Kontrol grubu
Doğum zamanı (hafta)	$38.1\pm1.1^*$	36.8 ± 2.4
Bebek ağırlığı (gm)	$3419\pm810^{**}$	2626 ± 721
Apgar skoru	7.9 ± 0.8	7.3 ± 2.0

* $p < 0.05$, ** $p < 0.001$

TARTIŞMA

Preeklampsi temelde bir endotel hastalığıdır (2). Bugüne kadar tam olarak anlaşılamamış nedenlerle korion villuslarının varlığı vücutta yaygın endotel hasarına yol açmaktadır. Bunun sonucu özellikle arterioler düzeyde yaygın bir vazospazm oluşmakta ve buna bağlı olarak vücutta tüm parankim dokularda ve uteroplental yataktak perfüzyon bozukluğu gelişmektedir. Bu perfüzyon bozukluğu belirli bir evreden sonra parankim disfonksiyonlarının oluşmasına ve hastalığın bugüne kadar bilinen klinik tablosunun ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Bu olaylar dizisi gebeliğin oldukça erken dönemlerinde başlamakta ve belirli bir devreden sonra damar düz kasının da etkilenmesi sonucu hipertansiyon oluşturmaktadır. Dolayısıyla hipertansiyon hastalığı yaratan temel neden

değildir. Hastalık hipertansiyon ortaya çıkmadan çok önce başlamakta ve belirli bir döneminde kan basıncı yükselmesi olaya katılmaktadır. Hastalığa bağlı komplikasyonların çoğundan hipertansiyon değil, altta yatan neden (endotel hasarı) sorumludur.

Son yıllarda damar duvarında ve trombositlerde bulunan vazoaktif prostaglandinlerin (prostasiklin ve tromboksan A₂) oranında oluşan değişimelerin preeklampsi etyopatogenezinde önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (3, 4, 5, 6, 7). Preeklampsinin belirli bir devresinden sonra prostasiklin düzeylerinde önemli derecede düşme ortaya çıkmakta, sonuçta bu iki prostaglandin arasındaki oran tromboksan A₂ lehine bozulmaktadır. Prostasiklin endotelde sentezlenen, trombosit yapışması ve kümelenmesini engelleyen güçlü bir vazodilatator maddedir. Tromboksan A₂, ise temel olarak trombositlerde sentezlenen trombosit yapışması ve kümelenmesini uyaran güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Bu ikisi arasındaki oranın prostasiklin zararına bozulması vazospazma, hipertansiyona ve parankim dokuların perfüzyon bozukluğuna neden olmaktadır. Prostaglandin düzeylerindeki bu değişim, ilk düşüncelerin aksine, preeklampsiyi yaratan temel neden değildir. Ama hastalığın etyopatogenezinde son derece önemli bir ara basamaktır. Bu nedenle prostasiklin/tromboksan A₂ oranını değiştirmeye amacıyla yönelik tedavilerin preeklampsie yararlı olabileceği düşünülmektedir. Şu an için elimizde prostoglandin metabolizmasını selektif olarak etkileyebilecek bir farmakolojik olanak yoktur. Bir prostaglandin sentetaz inhibitörü olan asetil salisilik asit'in düşük dozlarda tromboksan A₂ sentezini prostasiklin sentezinden daha çok etkilediği gösterilmiştir (11,12). Bu nedenle preeklamptik olgularda faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8, 9, 10).

Çalışma grubumuzda aspirin kullanımı sonucu kan basıncı değerleri gerek bu gruptaki olguların başlangıç kan basıncı değerlerine göre, gerekse de kontrol grubundaki olguların kan basıncı değerlerine göre anlamlı bir şekilde düşük çıkmıştır ($p<0.01$ ve $p<0.01$). Ayrıca aspirin kullanılan olgularda trombosit düzeylerinin, aspirin kullanımından sonra yükseldiği görülmüştür. Bu yükselme istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.01$). Şiddetli preeklampsinin ortaya çıkma olasılığı aspirin kullanılan grupta kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuş ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu anlaşılmıştır ($p<0.001$). Aspirin grubunda gözlenen bu bulgular preeklampsiye yol açan patolojinin en azından şiddetlenmesinin engellendiği anlamına gelmektedir. Bu sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuştur (8, 9, 13, 14).

Aspirin grubunda doğum haftası ve bebek ağırlıkları kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Bu farkın iki önemli nedeni olduğunu düşünüyoruz. Preeklampsinin şiddetlenmesi sonucu gebeliğin preterm sonlandırılması gereği aspirin grubunda daha seyrek gerekmiştir. Buna bağlı olarak preterm bebek oranı aspirin grubunda daha düşük olarak karşımıza çıkmıştır. Ayrıca kontrol grubunda düşük doğum ağırlıklı bebek oranı daha yüksektir. Sonuçta preeklamptik olgularda bebek ağırlıklarında aspirin kullanımı ile bir yükselme gözlenmiştir. Bu bulgular literatürle de uyumlu bulunmuştur (13, 14).

Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda düşük doz aspirin tedavisinin preeklampsi tedavisinde önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir (8, 9, 13, 14). Gerçi literatürde aksi görüşle sonuçlanan çalışmalar da vardır (15). Fakat bu çalışmalarda da aspirinin etkisiz olduğu söylememekte, ancak klinik tablo oluştuktan sonra aspirinin etkisiz olduğu belirtilmektedir. Bizim çalışmamızda klinik tablonun ilk farkedildiği an aspirin tedavisi başlanmış ve preeklampsiye bağlı klinik belirtilerin hemen hepsinde olumlu gelişmeler sağlanmıştır.

Gerek literatürde, gerek çalışma grubumuzdaki bebeklerde aspirin kullanımına bağlı herhangi bir olumsuz etki görülmemiştir. Bu yönden de aspirin tedavisi güvenilir bir yöntem olarak gözükmektedir (10, 16, 17).

Literatürde klinik çalışmalarda kullanılan aspirin dozları genellikle 60 ile 100 mg/gün arasında değişmektedir (8, 9, 13, 14). Bizim kullandığımız doz literatürde bu amaçla kullanılan dozlardan düşüktür. Fakat sonuçlarımız literatürde daha yüksek dozlarla yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla benzerdir. *In vitro* ve *in vivo* laboratuvar çalışmalarında 80 mg/gün üzerindeki aspirin dozlarında tromboksan sentezinin yanı sıra prostasiklin sentezinin de önemli ölçülerde etkilenebileceği gösterilmiş ve ideal dozun günde 30-40 mg/gün civarında olması gereği bildirilmiştir (18, 19, 20). Bu nedenle aspirinin bu dozlarda da etkin olabileceği inanmaktayız.

Sonuç olarak düşük doz aspirin tedavisi, preeklamptik olgularda kullanılabilecek etkin ve güvenilir bir tedavi seçeneği olarak gözükmektedir. Yalnız olgu ve doz seçimi konusunda henüz tam bir görüş birliğine varılmamıştır. İlleride daha geniş olgu grupları üzerinde daha kapsamlı olarak yapılacak çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Cunningham F.G., MacDonald P.C., Gant N.F.: *Hypertensive disorders in pregnancy* Cunningham F.G., MacDonald PC, Gant NF. eds. Williams Obstetrics. Norwalk, Connecticut, Appleton&Lange, 1989, 656.
2. Roberts J.M., Taylor R.N., Musci T.J., et al: *Preeclampsia: An endothelial cell disorder.* Am J Obstet Gynecol 161:1200-1204, 1989.
3. Goodman R.P., Killam A.P., Brash A.R., Branch R.A.: *Prostacyclin production during pregnancy: comparison of production during normal pregnancy and pregnancy complicated with hypertension.* Am J Obstet Gynecol 142:817, 1982.
4. Ylikorkola O., Mäkilä U.M.: *Prostacyclin and thromboxane in gynecology and obstetrics.* Am J Obstet Gynecol 152:318-329, 1985
5. Walsh S.: *Preeclampsia: an imbalance in placental prostacyclin and thromboxane production.* Am J Obstet Gynecol 152:335-350, 1985.
6. Ylikorkala O., Pekonen F., Viinikka L.: *Renal prostacyclin and thromboxane in normotensive and preeclamptic pregnant women and their infants.* J Clin Endocrinol Metab 63:1307, 1986.
7. Fitzgerald D.J., Entman S.S., Mulloy K., Fitzgerald G.A.: *Decreased prostacyclin biosynthesis preceding the clinical manifestations of pregnancy induced hypertension.* Circulation 75:956, 1987.
8. Beaufils M., Donsimoni R., Uzan S., Colau J.C.: *Prevention of preeclampsia by early antiplatelet therapy.* Lancet ii: 240, 1985.
9. Wallenburg H.C.S., Dekker G.A., Makowitz J.W., Rotmans P.: *Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidae.* Lancet i:1, 1986.
10. Ritter J.M., Farquhar C., Rodin A., Thom M.H.: *Low dose aspirin treatment in late pregnancy differentially inhibits cyclo-oxygenase in maternal platelets.* Prostaglandins 34:717, 1987.
11. Thorp J.A., Walsh S.W., Bracht P.C.: *Low-dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by human placental arteries.* Am J Obstet Gynecol 159:1381-1384, 1988.
12. Nelson D.M., Walsh S.W.: *Aspirin differentially affects thromboxane and prostacyclin production by trophoblast and villous core compartments of human placental villi.* Am J Obstet Gynecol 161:1593-1598, 1989.
13. Imperiale T.F., Petrulis A.S.: *A meta analysis of low-dose aspirin for the prevention of pregnancy-induced hypertensive disease.* JAMA 266:260-264, 1991.

14. Toppozade M., Darwish E.A., Osman Y.F., Abd Rabbo M.S.: *Low dose acetylsalicylic acid in severe preeclampsia.* Int J Gynaecol Obstet 35:311-317, 1991.
15. Schiff E., Barkai G., Ben Baruch G., Mashiah S.: *Low-dose aspirin does not influence the clinical course of women with pregnancy induced hypertension.* Obstet Gynecol 76:742-744, 1990.
16. Ylikorkola O., Mäkilä U.M., Kääpä P., Viinikka L.: *Maternal ingestion of acetylsalicylic acid inhibits fetal and neonatal prostacyclin and thromboxane in humans.* Am J Obstet Gynecol 155:345-349, 1986.
17. Slone D., Heinonen O.P., Kaufmann D.W., Siskind V., Manson R.R., Shapiro S.: *Aspirin and congenital malformations.* Lancet 1:1373-1375, 1976.
18. Fitzgerald G.A., Oates J.A., Hawiger J., Maas R.L., Roberts L.J., II, Brach A.R.: *Endogenous biosynthesis of prostacyclin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man.* J Clin Invest 71:676-688, 1983.
19. Weksler B.S., Tack-Goldman K., Subramanian V.A., Gray W.A.: *Cumulative inhibitory effect of low dose aspirin on vascular prostacyclin and platelet thromboxane production in patients with atherosclerosis.* Circulation 71:332-340, 1985.
20. Bochner F., Lloyd J.: *Is there an optimal dose and formulation of aspirin to prevent arterial thromboembolism in man?* Clin Sci 71: 625-631, 1986.