

بررسی مکروسکوپی اثرات تراتوژنیک مصرف طولانی مدت استامینوفن در زمان قبل و حین بارداری بر روی جنین موش

دکتر محمد افشار^۱- جواد حامی^۲- مختار جعفرپور^۳- بابک تقیزاده^۴

چکیده

زمینه و هدف: استامینوفن دارویی است که به طور معمول در طی تمام مراحل بارداری به عنوان خد درد و پایین آورنده تب به کار می رود؛ در حالی که اطلاعات اندکی در مورد اثرات تراتوژنیک مصرف مزمن این دارو وجود دارد. این مطالعه به منظور تعیین اثرات تراتوژنیک مصرف طولانی این دارو، در زمان قبل و حین بارداری بر روی جنین های موش انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، در شرایط استاندارد آزمایشگاه حیوانات ۳۰ سر موش ماده از نژاد cBalb در شش گروه تجربی (۵ سر در هر گروه) دسته بندی شدند. حیوانات در سه گروه اول (تجربی I)، ۲۸۰۰ mg/day و سه گروه دوم (تجربی II) (در دو نوبت صبح و بعداز ظهر) به ترتیب در زمانهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از جفت گیری و ۱۰ روز اول حاملگی به صورت گاواز شربت استامینوفن دریافت نمودند. در مقابل، نمونه های شاهد در دو گروه I و II با همان تعداد و در زمانهای فوق به ترتیب نرمال سالین و ماده زمینه دارو را دریافت کردند. پس از جفت گیری در شرایط استاندارد و رؤیت پلاک واژنی زمان صفر حاملگی مشخص گردید. موش ها در روز هجدهم حاملگی سزارین شدند و جنین های جماع آوری شده، توسط استریو میکروسکوپ بررسی شدند. اطلاعات در جداول توزیع فراوانی درج و با استفاده از آزمونهای Tukey و ANOVA در سطح معنی داری $P \leq 0.05$ ارزیابی گردید.

یافته ها: مصرف طولانی مدت استامینوفن در مقادیر فوق و در زمانهای ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی باعث ناهنجاری های در اندام به صورت بد شکلی، کوتاهی و عدم تشکیل دست و غیر قرینگی در اندامها شد. هموراژی و جذب جنینی نیز از دیگر موارد مشاهده شده بود. میزان بروز این ناهنجاریها با مقدار و مدت زمان مصرف استامینوفن رابطه مستقیم نشان داد.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، مصرف استامینوفن می تواند سبب ایجاد ناهنجاری در جنین موش شود. برای اثبات وجود این تأثیرات بر جنین انسان نیاز به مطالعه بیشتر وجود دارد و به مادران باردار توصیه می گردد از مصرف استامینوفن حداقل یک تا دو ماه قبل از حاملگی خودداری نمایند.

واژه های کلیدی: استامینوفن؛ حاملگی؛ اثرات تراتوژنیک

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۲؛ شماره ۱ و ۲؛ سال ۱۳۸۴)

^۱ نویسنده مسؤول؛ دانشیار گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

آدرس: بیرجند- خیابان غفاری- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- بخش علوم تشریحی

تلفن: ۰۹۱-۴۴۳۰۴۱۹-۵۶۱-۴۴۳۵۱۶۸. نمبر: afshar_md@yahoo.com پست الکترونیکی:

^۲ کارشناس ارشد علوم تشریحی؛ عضو هیأت علمی گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

^۳ استادیار گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

^۴ دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

مقدمه

وجود مطالعات اندک در زمینه مصرف طولانی استامینوفن قبل و حین بارداری بر جنین از طرف دیگر و همچنین گزارش رابطه بین ظهور آثار ترااتوژنیک و مصرف طولانی مدت استامینوفن در خانمهای باردار در بررسی پنج ساله ناهنجاریهای مشاهده شده در سطح زایشگاههای شهر بیرون (۶)، مطالعه‌ای به منظور تعیین اثرات ترااتوژنیک مصرف مزمن این دارو، در زمان قبل و حین بارداری طراحی گردید.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی، در مجموع از ۶۰ موش سفید کوچک آزمایشگاهی با سویه c Balb/c که در سنین ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی 30 ± 2 گرم بودند، استفاده شد. در طول مدت آزمایش، حیوانات در شرایط دمای ۲۵-۲۳ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰٪، دوره های ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و تغذیه با غذای استاندارد نگهداری شدند.

نحوه گروه‌بندی نمونه‌ها به شرح زیر بود:

الف- گروه تجربی: ۳۰ سر موش در قالب شش دسته پنج تایی به صورت زیر قرار گرفتند:
- سه گروه اول (تجربی I): 2800 mg/day از شربت استامینوفن به صورت گاواز در زمانهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از جفت‌گیری و ۱۰ روز اول حاملگی استفاده نمودند.

- سه گروه دوم (تجربی II): به میزان 5600 mg/day (در دو نوبت صبح و بعدازظهر) به همان ترتیب و در همان مدت، استامینوفن دریافت نمودند.

ب- گروههای شاهد: ۶۰ سر موش در دو گروه شاهد I و II که به ترتیب نرمال سالین و ماده زمینه دارو را در مدت و طریقه یکسان دریافت کردند.

دوزهای فوق براساس مطالعات قبلی تعیین گردید (۶-۷). جفت‌گیری حیوانات در شرایط استاندارد انجام گردید بنحوی که از ۳ موش ماده و ۱ موش نر به مدت یک شب استفاده شد و رویت پلاک واژنی در صبح روز بعد، به عنوان زمان صفر حاملگی (GD₀) تلقی شد.

استامینوفن دارویی است که به طور شایع در طول تمام مراحل بارداری به عنوان ضد درد غیر مخدر و تبیر توسط مادران مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). هر چند مطالعات و مدارک اولیه نشان داده‌اند که این دارو از جفت عبور می‌کند (۲)، با این حال مصرف آن در طی حاملگی با توجه به طبقه‌بندی داروها توسط FDA در گروه B قرار گرفته است؛ بدین معنی که استفاده از آن در زمان بارداری در مقدار درمانی معمول، مجاز شناخته شده است (۳).

بر اساس یافته‌های بیشتر مطالعات، مصرف کوتاه‌مدت استامینوفن در حین بارداری آثار ترااتوژنیکی خاصی را به دنبال ندارد؛ به عنوان مثال در مطالعه Rayburn و همکاران که بر روی ۵۰۲۸۲ مادر و نوزادان آنها صورت پذیرفت، مشخص گردید که ۲۲۶ نفر از مادران در طی سه ماهه اول حاملگی خود، از داروی استامینوفن استفاده کرده بودند. در این مطالعه رابطه معنی‌داری بین ناهنجاریهای مژهور موجود در فرزندان این مادران با مصرف داروی استامینوفن در طی بارداری مشخص نگردید؛ تنها یک ارتباط احتمالی بین درفتگی مادرزادی لگن با مصرف داروی استامینوفن گزارش شد (۴).

از طرف دیگر، در محدود مطالعاتی نیز ظهور آثار ترااتوژنیک در اثر مصرف استامینوفن گزارش شده که در این رابطه می‌توان به مطالعه Thulstrup و همکاران اشاره نمود؛ در این تحقیق مشخص گردید که میزان ناهنجاریها در بین ۱۲۳ مادر بارداری که ۳۰ روز قبل از حاملگی خود و در طی حاملگی خود از داروی استامینوفن مصرف کرده بودند، نسبت به ۱۳۳۲۹ مادر بارداری که به عنوان شاهد این دارو را مصرف نکرده بودند، $2/3$ برابر بیشتر بوده است ولی در این مطالعه نیز رابطه مستقیمی بین مصرف این دارو با ظهور ناهنجاریها گزارش نشد (۵).

با توجه به گزارشات ضد و نقیض در مورد اثرات ترااتوژنیک مصرف استامینوفن در حین بارداری از یک طرف و

حامگی و ۱۰ روز ابتدای حامگی از داروی استاتامینوفن استفاده نموده بودند، هیچ‌گونه علائم تراوتژنیک مشاهده نگردید؛ میزان جذب جنین $\frac{3}{2}\%$ بود.

در $\frac{4}{4}\%$ از جنین موش‌هایی که به مدت ۲۰ روز قبل از حامگی و ۱۰ روز اول حامگی در معرض دارو قرار گرفته بودند، ناهنجاری مشاهده گردید؛ $\frac{3}{2}\%$ از ناهنجاریها مربوط به اندام بود و طیف ناهنجاریها عمدتاً مشابه گروه تجربی I (کوتاهی اندام، غیر قرینگی در محل اندام، چرخش غیرطبیعی اندام و عدم تشکیل دست‌ها) بود (شکل‌های ۳ و ۴).

هموراژی و جذب جنین نیز هر کدام به میزان $\frac{3}{2}\%$ در جنین‌ها مشاهده شد (جدول ۲)، از نظر آماری در مقایسه با دو گروه شاهد، ناهنجاریها مشاهده شده در اندام ($P < 0.00$) و جذب جنین ($P = 0.04$) معنی‌دار بود ولی میزان هموراژی در مقایسه با گروه‌های شاهد معنی‌دار نبود ($P = 0.12$).

در نمونه‌های گروه تجربی II، که به مدت ۳۰ روز قبل از حامگی و ۱۰ روز اول حامگی داروی استاتامینوفن دریافت کرده بودند، $16/9\%$ جنین ناهنجار وجود داشت. ناهنجاریهای اندام در $11/9\%$ ، هموراژی در 5% و جذب جنین در $6/8\%$ از جنین‌ها مشاهده شد.

از نظر آماری در مقایسه با دو گروه شاهد ناهنجاریها مشاهده شده، در اندام ($P = 0.002$) و هموراژی ($P = 0.034$) و جذب جنینی ($P = 0.007$) معنی‌دار بود (جدول ۳).

جدول ۱- بروز کلی ناهنجاریها ایجاد شده در نمونه‌های گروه تجربی I (صرف دارو ۳۰ روز قبل از حامگی و در حین حامگی)

سطح معنی‌داری	شاهد II	شاهد I	تعداد جنین‌ها	گروه تجربی I
$P = 0.00^*$	۱۳۴	۱۲۹	۱۲۴	کل
$P = 0.00^*$	۱۳۴	۱۲۹	(٪۸۰/۷) ۱۰۰	سالم
$P = 0.00^*$		۰	(٪۱۶/۱) ۲۰	ناهنجار
$P = 0.00^*$		۰	(٪۳/۲) ۴	جنبي
$P = 0.01^*$		۰	(٪۱۱/۳) ۱۴	ناهنجاریهاي اندام
			(٪۴/۸) ۶	خونريزيهاي موضعی

* اختلاف معنی‌دار

داروی استفاده شده در این مطالعه شربت استاتامینوفن ساخت کارخانه داروسازی رازک بود و ماده زمینه نیز از همان شرکت تهیه گردید. موش‌ها، در روز هجدهم حامگی سزارین شدند و جنین‌ها پس از پاره کردن کيسه آمنيون آزاد و با سرم فیزیولوژی شستشو داده شدند و با استفاده از میکروسکوپ تحقیقاتی استریو مدل Olympus SZX (Japan) مورد بررسی ماکروسکوپی قرار گرفتند.

اطلاعات در جداول توزیع فراوانی درج گردید و با استفاده از آزمونهای ANOVA و Tukey و نرمافزار SPSS در سطح معنی‌داری $P \leq 0.05$ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

الف- گروه تجربی I:

در جنین‌های مادران در معرض استاتامینوفن قرار گرفته این گروه، در زمانهای ۱۰ و ۲۰ روز قبل از حامگی هیچ‌گونه آثار تراوتژنیک خاصی مشاهده نگردید و ظهور ناهنجاریها تنها در جنین‌هایی که استاتامینوفن را در زمان ۳۰ روز قبل از حامگی و ۱۰ روز ابتدای حامگی مصرف نموده بودند مشاهده شد. در این گروه $16/1\%$ از کل جنین‌ها دچار ناهنجاریهاي ماکروسکوپی بودند که از اين تعداد $11/3\%$ از جنین‌ها داراي اختلالاتي در اندام بودند که عده اين اختلالات شامل کوتاهی اندام، غيرقرینگي در محل اندام، چرخش غير طبیعی اندام و در برخی موارد عدم تشکيل دست بود (شکل ۱). در مقایسه با گروه شاهد اين اختلافات از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0.00$) از جنین‌ها نیز داراي خونريزيهاي موضعی در نواحي مختلف بدن از جمله دست‌ها، پاهای، گردن و دم بودند (شکل ۲).

میزان جنین‌های جذبی نیز $\frac{3}{2}\%$ بود. میزان بروز خونريزي و جذب جنین نیز در مقایسه با دو گروه شاهد I و II معنی‌دار بود ($P < 0.01$)، (جدول ۱).

ب- گروه تجربی II :

در جنین مادرانی که در این گروه به مدت ۱۰ روز قبل از

جدول ۳- بروز کلی ناهنجاریهای ایجاد شده در نمونه‌های گروه تجربی II (صرف دارو ۳۰ روز قبل و در حین حاملگی)

سطح معنی‌داری	II شاهد	I شاهد	تعداد جنین‌ها	گروه تجربی II
P=+/-0.1*	۱۲۵	۱۲۰	۱۱۸ (%۷۶/۳) ۹۰	کل
P=+/-0.7*	۱۲۵	۱۲۰	(%۱۶/۹) ۲۰	سالم
P=+/-0.2*			(%۶/۸) ۸	ناهنجار
P=+/-0.34*			(%۱۱/۹) ۱۴	جذبی
			(%۰.۵) ۶	ناهنجاریهای اندام
				خونریزیهای موضعی

* اختلاف معنی‌دار



شکل ۳- نمونه جنین در گروه تجربی II با بدشکلی (دفرمیتی) اندامهای فوقانی و تحتانی و کل بدن



شکل ۴- نمونه جنین در گروه تجربی II با کوتاهی دست راست و بدشکلی (دفرمیتی) پای چپ

شایعترین ناهنجاریهای مشاهده شده در اندام شامل کوتاهی، بدشکلی، عدم چرخش طبیعی و غیرقرینگی در هر دو اندام فوقانی و تحتانی بود. ناهنجاریهای مشاهده شده دیگر شامل هموراژی و جذب جنینی بود. در مطالعه مشابهی که در بین سالهای ۱۹۸۵-۱۹۹۲ در Michigan مشخص گردید که در ۹۱۴۶ نوزاد متولد شده در طی سه ماهه اول زندگی داخل رحمی خود در معرض داروی استامینوفن

جدول ۲- بروز کلی ناهنجاریهای ایجاد شده در نمونه‌های گروه تجربی II (صرف دارو ۲۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی)

سطح معنی‌داری	II شاهد	I شاهد	تعداد جنین‌ها	گروه تجربی II
	۱۱۹	۱۲۵	۱۲۶ (%۹۰/۴) ۱۱۴	کل
	۱۱۸	۱۲۵	(%۶/۴) ۸	سالم
P=+/-0.4*		(%۰/۸) ۱	(%۳/۲) ۴	ناهنجار
P=+/-0.0*			(%۳/۲) ۴	جذبی
P=+/-0.12			(%۳/۲) ۴	ناهنجاریهای اندام
				خونریزیهای موضعی

* اختلاف معنی‌دار



شکل ۱- نمونه جنین در گروه تجربی I با بدشکلی (دفرمیتی) اندامهای فوقانی و تحتانی



شکل ۲- نمونه جنین در گروه تجربی II با هموراژی در دست راست، پای چپ و دم

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که مصرف طولانی مدت استامینوفن در زمان قبل و حین بارداری می‌تواند موجب ناهنجاریهای مختلفی در جنین موش‌های کوچک آزمایشگاهی سویه C Balb/c گردد.

در این مطالعه مصرف طولانی مدت استامینوفن (قبل و حین بارداری) در دوزهای ۲۸۰۰ و ۵۶۰۰ میلیگرم در روز توانست موجب بروز ناهنجاریهای مختلفی در اندام گردد.

نظر قرار داد.

بر اساس یافته‌های محدود مطالعات انجام شده در این رابطه، افرادی که به طور مزمن و مداوم از داروی استامینوفن استفاده می‌نمایند، باید از نظر کاهش سطح اسید فولیک مورد ارزیابی قرار گیرند (۸)؛ همچنین استامینوفن و به میزان بیشتر سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، اثرات مهاری بر روی تعدادی از آنزیم‌های سنتزکننده اسیدفولیک مثل دهیدروفولات ردوکتاز دارند (۹)؛ بنابراین با توجه به اهمیت غیر قابل انکار اسید فولیک بر پیشگیری از بروز بسیاری از ناهنجاریهای دوران جنینی (۱۰)، باید این نکته را که احتمالاً مصرف مداوم استامینوفن می‌تواند از طریق کاهش سطح اسید فولیک بدن، زمینه را برای ایجاد ناهنجاریها مساعد نماید، از نظر دور نداشت.

در مطالعه حاضر دومین ناهنجاری که در مرتبه دوم شیوع قرار داشت، خونریزیهای نسبتاً موضعی در دست‌ها، پاها، گردن و دم حیوانات بود؛ هرچند بیشتر مطالعات ایجاد خونریزی در جنین را یکی از اثرات تراتوژنیک آسپرین گزارش کرده‌اند (۱۱)؛ در مورد بروز خونریزی در جنین‌های در معرض استامینوفن قرار گرفته، مطالعات گسترشده‌ای انجام نشده است. در مطالعه Burdan و همکاران که اثرات تراتوژنیک مصرف استامینوفن در روزهای ۱۴-۸ حاملگی بر روی رت بررسی گردید، علاوه بر تغییر طول بدن جنین‌ها، اکیموزیس زیر جلدی نیز در رت‌ها مشاهده شد که از نظر آماری معنی‌دار نبود (۷).

در مطالعه حاضر نیز فقط در جنین حیوانات گروه تجربی I، که به مدت ۳۰ روز قبل از حاملگی و گروه تجربی II که به مدت ۲۰ روز و ۳۰ روز قبل از حاملگی در معرض دارو بودند، خونریزیهای زیرجلدی مشاهده شد و میزان آن به مقدار کم میان ۳/۲-۵٪ متغیر بود؛ این که چه عاملی در این مسئله دخالت دارد، نیاز به بررسی دقیق‌تری دارد ولی این نکته را نیز باید در نظر داشت که مصرف استامینوفن در طولانی‌مدت، می‌تواند باعث کاهش ترشح Prostacyclin و

قرار گرفته‌اند. از این تعداد ۴۲۳ (۶/۴٪) دارای ناهنجاریهای قابل مشاهده بودند. اطلاعات جمع‌آوری شده برای شش گروه از نتایج مشاهده شده (O) نسبت به مورد انتظار (E) به شرح زیر بود:

(۱۶ E / ۱۶ O) شکاف‌های کام، (E / ۹۱ O / ۸۷) نقایص قلبی-عروقی، (۴ O / ۷ E) اسپینایفیدا، (۳۰ O / ۲۷ E) پلی‌داکتیلی، (۱۶ E / ۱۶ O) نقایص مربوط به کوتاهی اندام و (۱۶ O / ۲۲ E) هیپوسپیدیازیس. این اطلاعات ارتباط مشخصی بین مصرف دارو با نتایج مشاهده شده نشان نداد ولی در رابطه با نتایج مربوط به اندام و پلی‌داکتیلی نسبت موارد مشاهده شده به مورد انتظار به هم نزدیک می‌باشد (۳).

در مطالعه Burdan و همکاران، جنین رت‌هایی که در طی روزهای ۱۴-۸ حاملگی، در معرض استامینوفن با دوز ۳۵۰ mg/kg قرار داشتند، اختلاف معنی‌داری در طول بدن آنها نسبت به گروه شاهد وجود داشت ولی ناهنجاریهای ماکروسکوپی مشخصی در آنها مشاهده نشد (۷).

در هر دو مطالعه فوق نمونه‌ها تنها در زمان حاملگی در معرض داروی استامینوفن قرار گرفته بودند و به همین علت آثار تراتوژنیکی زیادی در نمونه‌ها دیده نشده است اما در مطالعه Thulstrup و همکاران، از میان ۱۲۳ مادر بارداری که ۳۰ روز قبل از حاملگی و در طی حاملگی از داروی استامینوفن مصرف کرده بودند، نسبت به ۱۳۳۲۹ مادر بارداری که به عنوان شاهد این دارو را مصرف نکرده بودند، میزان ناهنجاریها، ۲/۳ برابر بیشتر بود ولی رابطه مستقیمی بین مصرف این دارو با ظهور ناهنجاریها گزارش نشد (۵).

در مطالعه حاضر نیز میزان شیوع ناهنجاریهای اندام در هر دو گروه تجربی I و II که به طور مداوم در مدت ۳۰-۲۰ روز قبل از حاملگی و در طی حاملگی، دارو مصرف کرده بودند، به طور معنی‌داری از گروههای شاهد بیشتر بود؛ این که چه عاملی در این مسئله دخالت دارد، نیاز به مطالعات دقیق‌تری در این زمینه دارد ولی به عنوان اولین فرضیه می‌توان ارتباط بین مصرف استامینوفن با اسید فولیک را مورد

و به صورت مزمن استامینوفن مصرف می‌نمایند (بخصوص در افراد مبتلا به میگرن و دردهای مزمن)، حتی المقدور از یک تا دو ماه قبل از بارداری از مصرف این دارو خودداری نمایند.

تقدیر و تشکر

از زحمات جناب آقای بقراطی به منظور کمکهای بی‌دریغ در انجام این پژوهش و از سرکار خانم لطفی به خاطر همکاریهای فراوان در آزمایشگاه حیوانات تشکر و قدردانی می‌گردد؛ همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند که حمایت مالی این تحقیق را بر عهده داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

در نتیجه منجر به کاهش قطر رگها و تجمع پلاکتی در داخل رگها گردد (۱۲، ۱۳)؛ به هر حال این مطلب نیازمند بررسی بیشتر و دقیق‌تر است.

یکی دیگر از آثار تراوتژنیک ظاهر شده در نمونه‌های مورد مطالعه، جذب جنین بود. در تمام مقادیر مصرفی ۲۸۰۰ و ۵۶۰۰ میلیگرم در روز و زمانهای در معرض ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی جنین جذبی وجود داشت؛ در زمانهای طولانی‌تر میزان بروز جنین‌های جذبی افزایش نشان داد؛ این مسئله می‌تواند مربوط به اثرات فتوتوکسیک دارو باشد.

با توجه به بروز ناهنجاریهای گسترده در اندام، متعاقب مصرف استامینوفن در حدود یک ماه قبل از بارداری در موش، مطالعه بیشتر بر روی نمونه‌های انسانی ضروری به نظر می‌رسد. پیشنهاد می‌گردد خانم‌هایی که قصد باردارشدن دارند

منابع:

- 1- Burdan F. Paracetamol prenatal toxicity. *Pol Merkur Lek.* 1999; 7 (42): 289-91.
- 2- Levy G, Garrettson LK, Soda DM. Letter: Evidence of placental transfer of acetaminophen. *Pediatrics.* 1975; 55 (6): 895.
- 3- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drug in Pregnancy and Lactation. 5th ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1998.
- 4- Rayburn W, Shukla U, Stetson P, Piehl E. Acetaminophen pharmacokinetics: comparison between pregnant and nonpregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155 (6): 1353-56.
- 5- Thulstrup AM, Sorensen HT, Nielsen GL, Andersen L, Barrett D, Vilstrup H, et al. Fetal growth and adverse birth outcomes in women receiving prescriptions for acetaminophen during pregnancy. EuroMap Study Group. *Am J Perinatol.* 1999; 16 (7): 321-26.
- 6- افشار محمد، کیانفر صدیقه. شیوع نتایج لوله عصبی و عوامل خطرزای مرتبط با آن در متولدین زایشگاههای شهرستان بیرجند طی سالهای ۱۳۷۹-۱۳۷۵. مجله علوم پزشکی گرگان. ۱۳۸۳؛ سال ۶ (شماره ۱۴): ۴۵-۴۹.
- 7- Burdan F, Siezienewska Z, Kis G, Blicharski T. Embryofetotoxicity of acetaminophen(paracetamol) in experimental in vivo model. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska.* 2001;56: 89-94.
- 8- Baggott JE, Morgan SL, Ha T, Vaughn WH, Hine RJ. Inhibition of folate-dependent enzymes by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem J.* 1992; 282 (Pt 1): 197-202.
- 9- Varela-Moreiras G, Ragel C, Rulz-Roso B. Effects of prolonged aspirin or acetaminophen administration to rats on liver folate content and distribution. Relation to DNA methylation and S-adenosylmethionine. *Int J Vitam Nutr Res.* 1994; 64 (1): 41-46.
- 10- McDonald SD, Ferguson S, Tam L, Lougheed J, Walker MC. The prevention of congenital anomalies with periconceptional folic acid supplementation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2003; 25 (2):115-21.
- 11- Briggs GG. Drug in pregnancy and lactation. 5th ed. Philadelphia. Lippincott: Williams & Wilkins; 1998.
- 12- O'brien WF, Krammer J, O'leary TD, Mastrogiovanni DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 1164- 69.
- 13- Green K, Drvota V, Vesterqvist O. Pronounced reduction of in vivo prostacyclin synthesis in humans by acetaminophen (paracetamol). *Prostaglandins.* 1989; 37 (3): 311-15.

Macroscopic study of teratogenic effects of long term consumption of acetaminophen before and during pregnancy in mice fetuses

M. Afshar¹, J. Hami², M. Jafarpour³, B. Taghi Zadeh⁴

Abstract

Background and Aim: Acetaminophen is routinely used during all stages of pregnancy for pain relief and lowering elevated body temperature. There is a little information about teratogenic effects of long term consumption of this drug. This study was designed to illuminate the teratogenic effects of the drug when taken before and during pregnancy.

Materials and Methods: 60 virgin female Balb/c mice were housed in an animal house with standard conditions, and were divided into 6 experimental groups (10 cases in each group). The first three experimental groups received orally 2800 mg/day of acetaminophen 10, 20 and 30 days before pregnancy and during the 10 days of early pregnancy. The other 3 experimental groups received 5600 mg/day of the drug during the same periods as the first experimental groups. In contrast, the two control groups, routine and positive, received normal saline and base of drugs in the same manner as the experimental groups, respectively. For coupling, three males and one female were used overnight. After coupling was done under standard conditions and the vaginal plug was observed, zero time of GD was identified. The female mice were dissected on GD18th and the respective fetuses were collected. Macroscopic observation was done through Olympus SZX Japan stereomicroscope. The obtained data was recorded in the frequency tables and analyzed by ANOVA and Tukey tests by means of SPSS software.

Results: This study showed that consumption of acetaminophen in the mentioned doses for 20 and 30 days before pregnancy and during the 10 days of early pregnancy can produce limb malformations such as limb deformity, reduction and asymmetry; and hand aplasia. Furthermore hemorrhage and absorption were seen in the fetuses.

Conclusion: with regard to the teratogenic effects of acetaminophen, it is recommended to avoid consumption of the drug for one or two months before pregnancy.

Key Words: Acetaminophen; Pregnancy; Teratogenic effects

¹ Corresponding Author; Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Birjand University of afshar_md@yahoo.com Medical Sciences, Birjand, Iran

² Instructor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

³ Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

⁴ Student of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran