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

دکتر محمد افشار[1]- جواد حامی[2]- مختار جعفرپور[3]- بابک تقی‌زاده[4]

چکیده

زمینه و هدف: استامینوفن دارویی است که به طور معمول در طی تمام مراحل بارداری به عنوان ضد درد و پایین‌آورنده تب به کار می‌رود؛ 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 جنین‌های موش انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، در شرایط استاندارد آزمایشگاه حیوانات ۳۰ سر موش ماده از نژاد Balb/c در شش گروه تجربی (۵ سر در هر گروه) دسته‌بندی شدند. حیوانات در سه گروه اول (تجربی I)، ۲۸۰۰ mg/day و سه گروه دوم (تجربی II) ۵۶۰۰mg/day (در دو نوبت صبح و بعدازظهر) به ترتیب در زمانهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از جفت‌گیری و ۱۰ روز اول حاملگی به صورت گاواژ شربت استامینوفن دریافت نمودند. در مقابل، نمونه‌های 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 جفت‌گیری در شرایط استاندارد و رؤیت پلاک واژنی زمان صفر حاملگی مشخص گردید. موش‌ها در روز هجدهم حاملگی سزارین شدند و جنین‌های جمع‌آوری شده، توسط استریو میکروسکوپ بررسی شدند. اطلاعات در جداول توزیع فراوانی درج و با استفاده از آزمونهای ANOVA و Tukey در سطح معنی‌داری $P\leq ۰/۰۵$ ارزیابی گردید.

یافته‌ها: مصرف طولانی‌مدت استامینوفن در مقادیر فوق و در زمانهای ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی باعث ناهنجاریهایی 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.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج این مطالعه، مصرف استامینوفن می‌تواند 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 می‌گردد از مصرف استامینوفن حداقل یک تا دو ماه قبل از حاملگی خودداری نمایند.

واژه‌های کلیدی: استامینوفن؛ حاملگی؛ اثرات تراتوژنیک

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۲؛ شماره ۱و۲؛ سال ۱۳۸٤)

[1] 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: ۹-۰۵۶۱-۴۴۴۳۰۴۱ نمابر: ۰۵۶۱-۴۴۳۵۱۶۸ پست الکترونیکی: afshar_md@yahoo.com

[2] کارشناس ارشد علوم تشریحی؛ عضو هیأت علمی گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

[3] استادیار گروه آموزشی علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

[4]. دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

مقدمه

استامینوفن دارویی است که به طور شایع در طول تمام مراحل بارداری به عنوان ضد درد غیر مخدر و تب‌بر 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 درگروه B قرار گرفته است؛ بدین معنی که استفاده از آن در زمان بارداری در مقادیر درمانی معمول، مجاز شناخته شده است (۳).

بر اساس یافته‌های بیشتر مطالعات، مصرف کوتاه‌مدت استامینوفن در حین بارداری آثار تراتوژنیکی 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 ماژور موجود در فرزندان این مادران با مصرف داروی استامینوفن در طی بارداری مشخص نگردید؛ تنها یک ارتباط احتمالی بین دررفتگی مادرزادی لگن با مصرف داروی استامینوفن گزارش شد (۴).

از طرف دیگر، در معدود مطالعاتی نیز ظهور آثار تراتوژنیک 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، ۲/۳ 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 تراتوژنیک مصرف استامینوفن در حین بارداری از یک طرف و وجود مطالعات اندک در زمینه مصرف طولانی استامینوفن قبل و حین بارداری بر جنین از طرف دیگر و همچنین گزارش رابطه بین ظهور آثار تراتوژنیک و مصرف طولانی مدت استامینوفن در خانم‌های باردار در بررسی پنج‌ساله ناهنجاریهای مشاهده‌شده در سطح زایشگاههای شهر بیرجند (۶)، مطالعه‌ای به منظور تعیین اثرات تراتوژنیک 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 Balb/c که در سنین ۲/۵ ماهه و دارای وزن تقریبی ۲±۳۰ گرم بودند، استفاده شد. در طول مدت آزمایش، حیوانات در شرایط دمای ۲۳–۲۵ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵۰٪ ، دوره های۱۲ 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): mg/day ۲۸۰۰ از شربت استامینوفن به صورت گاواژ در زمانهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از جفت‌گیری و ۱۰ روز اول حاملگی استفاده نمودند.

– سه گروه دوم (تجربیII): به میزان mg/day۵۶۰۰ (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(GD_0) تلقی شد.

داروی استفاده‌شده در این مطالعه شربت استامینوفن ساخت کارخانه داروسازی رازک بود و ماده زمینه نیز از همان شرکت تهیه گردید. موش‌ها، در روز هجدهم حاملگی سزارین شدند و جنین‌ها پس از پاره‌کردن کیسه آمنیون 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≤۰/۰۵ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

یافته‌ها

الف- گروه تجربی I:

در جنین‌های مادران در معرض استامینوفن قرار گرفته این گروه ، در زمانهای ۱۰ و ۲۰ روز قبل از حاملگی هیچ‌گونه آثار تراتوژنیک خاصی مشاهده نگردید و ظهور ناهنجاریها تنها در جنین‌هایی که استامینوفن را در زمان ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز ابتدای حاملگی مصرف نموده بودند مشاهده شد. در این گروه ۱۶/۱٪ از کل جنین‌ها دچار ناهنجاریهای ماکروسکوپی بودند که از این تعداد ۱۱/۳٪ از جنین‌ها دارای اختلالاتی در اندام بودند که عمده این اختلالات شامل کوتاهی اندام، غیرقرینگی در محل اندام، چرخش غیر طبیعی اندام و در برخی موارد عدم تشکیل دست بود (شکل ۱). در مقایسه با گروه شاهد این اختلافات از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰). ۴/۸٪ از جنین‌ها نیز دارای خونریزیهای موضعی در نواحی مختلف بدن از جمله دست‌ها، پاها، گردن و دم بودند (شکل ۲).

میزان جنین‌های جذبی نیز ۳/۲٪ بود. میزان بروز خونریزی و جذب جنین نیز در مقایسه با دو گروه شاهد I و II معنی‌دار بود (P<۰/۰۱)، (جدول ۱).

ب- گروه تجربی II :

در جنین مادرانی که در این گروه به مدت ۱۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز ابتدای حاملگی از داروی استامینوفن استفاده نموده بودند، هیچ‌گونه علائم تراتوژنیک مشاهده نگردید؛ میزان جذب جنین ۳/۲٪ بود.

در ۶/۴٪ از جنین موش‌هایی که به مدت ۲۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی در معرض دارو قرار گرفته بودند، ناهنجاری مشاهده گردید؛ ۳/۲٪ 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 ۳/۲٪ در جنین‌ها مشاهده شد (جدول ۲). از نظر آماری در مقایسه با دو گروه شاهد، ناهنجاریهای مشاهده شده در اندام (P<۰/۰۰) و جذب جنین (P=۰/۰۴) معنی‌دار بود ولی میزان هموراژی در مقایسه با گروههای شاهد معنی‌دار نبود (P=۰/۱۲).

در نمونه‌های گروه تجربی II، که به مدت ۳۰ روز قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی داروی استامینوفن دریافت کرده بودند، ۱۶/۹٪ جنین ناهنجار وجود داشت. ناهنجاریهای اندام در ۱۱/۹٪، هموراژی در ۵٪ و جذب جنین در ۶/۸٪ از جنین‌ها مشاهده شد.

از نظر آماری در مقایسه با دو گروه شاهد ناهنجاریهای مشاهده شده، در اندام (P=۰/۰۰۲) و هموراژی (P=۰/۰۳۴) و جذب جنینی (P=۰/۰۰۷) معنی‌دار بود (جدول ۳).

جدول ۱- بروز کلی ناهنجاریهای ایجاد شده در نمونه‌های گروه تجربی I (مصرف دارو ۳۰ روز قبل از حاملگی و در حین حاملگی)

گروه تجربی I	تعداد جنین‌ها	شاهد I	شاهد II	سطح معنی‌داری
کل	۱۲۴	۱۲۹	۱۳۴	
سالم	۱۰۰ (۸۰/۷٪)	۱۲۹	۱۳۴	
ناهنجار	۲۰(۱۶/۱٪)	۰		P=۰/۰۰*
جذبی	۴ (۳/۲٪)	۰		P=۰/۰۰*
ناهنجاریهای اندام	۱۴ (۱۱/۳٪)	۰		P=۰/۰۰*
خونریزیهای موضعی	۶ (۴/۸٪)	۰		P=۰/۰۱*

* اختلاف معنی‌دار

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

گروه تجربی II	تعداد جنین‌ها	شاهد I	شاهد II	سطح معنی‌داری
کل	۱۲۶	۱۲۵	۱۱۹	
سالم	۱۱۴ (٪۹۰/۴)	۱۲۵	۱۱۸	
ناهنجار	۸ (٪۶/۴)			P=۰/۰۰*
جذبی	۴ (٪۳/۲)		۱(٪۰/۸)	P=۰/۰۴*
ناهنجاریهای اندام	۴ (٪۳/۲)			P=۰/۰۰*
خونریزیهای موضعی	۴ (٪۳/۲)			P=۰/۱۲

* اختلاف معنی‌دار

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

گروه تجربی II	تعداد جنین‌ها	شاهد I	شاهد II	سطح معنی‌داری
کل	۱۱۸	۱۲۰	۱۲۵	
سالم	۹۰ (٪۷۶/۳)	۱۲۰	۱۲۵	
ناهنجار	۲۰ (٪۱۶/۹)			P=۰/۰۰۱*
جذبی	۸ (٪۶/۸)			P=۰/۰۰۷*
ناهنجاریهای اندام	۱۴(٪۱۱/۹)			P=۰/۰۰۲*
خونریزیهای موضعی	۶ (٪۵)			P=۰/۰۳۴*

* 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



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



شکل ٤- نمونه جنین در گروه تجربی II با کوتاهی دست راست و بدشکلی (دفرمیتی) پای چپ

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 Balb/c گردد.

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

شایعترین ناهنجاریهای مشاهده‌شده 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 بر روی ۲۲۹۱۰۱ حاملگی صورت گرفت، مشخص گردید که ۹۱۴۶ نوزاد متولد شده در طی سه ماهه اول زندگی داخل رحمی خود در معرض داروی استامینوفن

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

(E ۱۶ /O ۱۶) شکاف‌های کام، (E ۹۱ /O ۸۷) نقایص قلبی- عروقی، (E ۷ /O ۴) اسپینابیفیدا، (E ۲۷ /O ۳۰) پلی‌داکتیلی، (E ۱۶ /O ۱۴) نقایص مربوط به کوتاهی اندام و (E ۲۲/O ۱۶) هیپوسپدیازیس. این اطلاعات ارتباط مشخصی بین مصرف دارو با نقایص مشاهده شده نشان نداد ولی در رابطه با نقایص 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 ۸-۱۴ 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 بین 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 ۲۰-۳۰ 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 مسأله 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 نظر قرار داد.

بر اساس یافته‌های معدود 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 (۸،۹)؛ بنابراین با توجه به اهمیت غیر قابل انکار اسید فولیک بر پیشگیری از بروز بسیاری از ناهنجاریهای دوران جنینی(۱۰)، نباید این نکته را که احتمالا 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 گسترده‌ای انجام نشده است.

در مطالعه Burdan و همکاران که اثرات تراتوژنیک مصرف استامینوفن در روزهای ۸-۱۴ 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 روزقبل از حاملگی در معرض دارو بودند، خونریزیهای زیرجلدی مشاهده شد و میزان آن به مقدار کم بین ۳/۲-۵٪ متغیر بود؛ این که چه عاملی در این مسأله 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

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

یکی دیگر از آثار تراتوژنیک ظاهرشده در نمونه‌های مورد مطالعه، جذب جنین بود. در تمام مقادیر مصرفی ۲۸۰۰ و ۵۶۰۰ میلیگرم در روز و زمانهای در معرض ۱۰، ۲۰ و ۳۰ روز قبل از حاملگی جنین جذبی وجود داشت؛ در زمانهای طولانی‌تر میزان بروز جنین‌های جذبی افزایش نشان داد؛ این مسأله 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 و به صورت مزمن استامینوفن مصرف می‌نمایند (بخصوص در افراد مبتلا به میگرن و دردهای مزمن)، حتی‌المقدور 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.

منابع:

1- Burdan F. Paracetamol prenatal toxicity. Pol Merkuriusz 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.

۶- افشار محمد، کیانفر صدیقه. شیوع نقایص لوله عصبی و عوامل خطرزای مرتبط با آن در متولدین زایشگاههای شهرستان بیرجند طی سالهای ۱۳۷۵-۱۳۷۹. مجله علوم پزشکی گرگان. ۱۳۸۳؛ سال۶ (شماره ۱۴): ۴۵-۴۹ .

7- Burdan F, Siezieniewska Z, Kis G, Blicharski T. Emberyofetotoxicity of acetaminophen(paracetamol) in experimental in vivo model. Ann Univ Mariae Curic Sklodowska. 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, Mastrogiannis DS. The effect of acetaminophen on prostacyclin production in pregnant women. Am J Obstet Gyncol. 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. Afshar[1], J. Hami[2], M. Jafarpour[3], B. Taghi Zadeh[4]

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

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

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

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

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