

تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E و C) در کاهش میزان بروز پره‌اکلامپسی در خانم‌های شکم اول

چکیده

زمینه و هدف: پره‌اکلامپسی با شیوع ۱۰-۵ درصد در زنان باردار یکی علل مهم موربیدیتی و مورتالیتی مادران و پره‌ماچوریتی نوزادان می‌باشد که پیشگیری از آن نقش اساسی در کاهش مرگ و میر نوزاد و مادر دارد. با توجه به پاتوژنز بیماری که اختلال عملکرد اندوتلیال است و رادیکال‌های آزاد می‌تواند صدمه اندوتلیال عروق را شدت بخشد، این مطالعه به منظور بررسی تأثیر آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E و C) بر بروز اکلامپسی در خانم‌های شکم اول انجام گرفت.

روش بررسی: این پژوهش یک کارآزمایی بالینی بود که روی ۵۸۰ نفر خانم شکم اول انجام گرفت. جامعه مورد مطالعه به‌طور اتفاقی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه درمان حین مراقبت‌های معمول بارداری در هفته ۲۲-۱۸ بارداری ویتامین E (۴۰۰ واحد روزانه) و ویتامین C (۱ گرم روزانه) شروع و تا انتهای بارداری ادامه یافت. به گروه کنترل آهن مصرفی حین بارداری تجویز شد و میزان بروز پره‌اکلامپسی در دو گروه مقایسه شد. تجزیه و تحلیل به روش آماری کای اسکوئر صورت گرفت.

یافته‌ها: میزان بروز پره‌اکلامپسی در زنان مصرف‌کننده آنتی‌اکسیدان ۱/۷ درصد در مقابل بروز در گروه کنترل ۶/۲ درصد بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E و C) در کاهش میزان بروز پره‌اکلامپسی تأثیر دارد.

کلید واژه‌ها: پره‌اکلامپسی - پره‌ماچوریتی - آنتی‌اکسیدان

دکتر شهلا نصراللهی

استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر شهره علی محمدی

استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی همدان

دکتر مهرانگیز زمانی

استادیار گروه زنان دانشگاه علوم پزشکی همدان

نویسنده مسئول: دکتر شهلا نصراللهی

پست الکترونیکی: sh_nasrolahi@yahoo.com

نشانی: همدان، خیابان پاسداران، بیمارستان فاطمیه

بخش آموزش

تلفاکس: ۸۲۸۳۹۳۹ - ۰۸۱۱

وصول مقاله: ۸۴/۶/۱

اصلاح نهایی: ۸۵/۲/۵

پذیرش مقاله: ۸۵/۳/۲۰

مقدمه

پره‌اکلامپسی ۱۰-۵ درصد بارداری‌ها را عارضه‌دار می‌کند و به عنوان یکی از سه عامل مهم مرگ و میر و موربیدیتی مادران همراه با خونریزی و عفونت محسوب می‌شود. حتی در جوامع پیشرفته نیز ۲۵ درصد از موارد مرگ و میر حول و حوش زایمان را تشکیل می‌دهد (۱).

با وجود چند دهه تحقیق گسترده هنوز چگونگی آغاز یا تشدید هیپرتانسیون در اثر حاملگی حل نشده باقی مانده و اختلالات هیپرتانسیو هنوز مهم‌ترین مشکل حل نشده در طب مامایی است (۲ و ۳).

پره‌اکلامپسی یک سندرم اختصاصی بارداری است که با فشار خون مساوی یا بالاتر از ۱۴۰/۹۰ و پروتئینوری بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته مشخص می‌شود (۲ و ۴).

از نظر پاتوژنز بیماری با انقباض سگمنتال عروقی و تداوم کاهش جریان خون جفتی منجر به آزادسازی یکسری عوامل و در نتیجه اختلال عملکرد عروقی می‌شود و عضو هدف سلول‌های اندوتلیال مادر است (۳ و ۴). پره‌اکلامپسی می‌تواند منجر به عوارضی از جمله تشنج، خونریزی مغزی، ادم مغزی، ناینبایی، نارسایی حاد کلیوی، افزایش احتمال دکلمان، اختلالات انعقادی، کبدی، عوارض قلبی عروقی و حتی مرگ گردد (۱ و ۵).

پره‌اکلامپسی به خصوص فرم شدید و زیر ۳۵ هفته حاملگی با افزایش مشخص عوارض و مرگ و میر مادر و جنین همراه است (۴ و ۵).

با توجه به عوارض مادری فوق و عوارض جنینی از جمله محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR) (Intrauterine Growth Restriction) و نارسایی و دکلمان، پیشگیری از این سندرم اختصاصی بارداری یکی از آمال متخصصین زنان و زایمان است.

عوامل خطر ساز این بیماری شامل بارداری در سن پائین و بالای باروری، اولین بارداری، سابقه فشار خون مزمن، چاقی، چندقلویی و سابقه پره‌اکلامپسی در حاملگی قبلی است (۲ و ۵). با توجه به پاتوژنز بیماری و این که رادیکال‌های آزاد این اختلال عملکرد اندوتلیال را شدت می‌بخشد (۳ و ۴). بر آن

شدیم تا تأثیر مصرف زودهنگام آنتی‌اکسیدان‌ها را در کاهش استرس اکسیداتیو و حفظ عملکرد اندوتلیال و در نتیجه کاهش میزان بروز پره‌اکلامپسی را نشان دهیم.

در سال ۱۹۱۶ پره‌اکلامپسی به نام بیماری فرضیات نام گرفت و پس از گذشت تقریباً یک قرن کماکان این نگرش وجود دارد و علت پره‌اکلامپسی همچنان نامشخص مانده است. فرضیات متعددی از جمله تأثیر عوامل ایمونولوژیک، اختلالات انعقادی، عوامل تغذیه‌ای و اخیراً هم افزایش یا تولید نامنظم رادیکال‌های آزاد اکسیژن و به تبع آن پراکسیداسیون لیپیدهای پلاسما که می‌تواند علت صدمه اندوتلیال و واسکولاریزاسیون جفتی در پره‌اکلامپسی باشد، مطرح شده است (۲ و ۵). براساس فرضیات مطرح شده تلاش‌های زیادی در پیشگیری از پره‌اکلامپسی انجام شده از جمله استفاده از آسپرین با دوز پائین، مصرف دیورتیک‌ها و رژیم کم‌نمک و داروهای ضد فشارخون، استفاده از کلسیم و استفاده از Pearl روغن ماهی که در مطالعات متعدد تأثیر آنها با پلاسبو یکسان گزارش شده و تأثیری در کاهش میزان بروز پره‌اکلامپسی نداشته‌اند (۱ و ۲ و ۵).

در مطالعات یک عدم تعادل بین پراکسیدهای لیپیدها و آنتی‌اکسیدان‌ها در پره‌اکلامپسی گزارش شده است (۶). در چند مطالعه نیز سطح سرمی آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی پایین گزارش شده است (۷ و ۸).

ما در این مطالعه از ترکیبات آنتی‌اکسیدان مه منجر به ترمیم صدمات اندوتلیال می‌شود و از طرفی بطور تئوریک مانع ایجاد ضایعات اندوتلیال می‌شود استفاده نمودیم. (۹ و ۱۰) دوز تجویز شده ویتامین E و C منجر به افزایش اسیداسکویبیک و α توکوفرول پلاسما می‌شود و هیچ منع مصرفی از استفاده از ویتامین E و C طی حاملگی گزارش نشده است (۱۱).

با توجه به مورتالیتی و موربیدیتی پره‌اکلامپسی طی حاملگی به عنوان سندرم پرخطر ما بر آن شدیم تأثیر استفاده از روش بی‌خطر و آسان مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها را به منظور پیشگیری از خطرناک‌ترین بیماری دوران بارداری بررسی نماییم.

حاملگی در گروه درمان $38/2 \pm 2/4$ هفته و در گروه کنترل $38/1 \pm 2/8$ هفته بود که تفاوت معنی داری در دو گروه وجود نداشت.

جدول ۱: مقایسه سنی در خانم‌های حامله شکم اول بر حسب گروه مطالعه

ارزش P	t	سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار	تعداد	گروه مورد مطالعه
NS (طبیعی)	۴/۵۷	۲۴/۴ \pm ۴/۹	۲۹۰	گروه ویتامین (E+C)
		۲۲/۶ \pm ۴/۵	۲۹۰	گروه کنترل

NS: non significant

از نظر وزن هنگام تولد نوزاد در گروه درمان 3370 ± 220 g و در گروه کنترل 3295 ± 270 g بود که اختلاف بین وزن هنگام تولد در دو گروه قابل توجه نبود.

در گروه تحت درمان با آنتی‌اکسیدان از ۲۹۰ نفر، ۵ نفر (۱/۷ درصد) مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند و در گروه کنترل از ۲۹۰ مورد خانم باردار ۱۸ نفر (۶/۲ درصد) مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند که با توجه به $P < 0/05$ این مطالعه تفاوت آماری ارزشمندی را در مقایسه مصرف و عدم مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها نشان داده است (جدول ۲).

Relative risk با confidence interval ۹۵ درصد برابر $0/27$ می‌باشد (RR $0/27$ CI $0/19-0/36$).

جدول ۲: مقایسه بروز پره‌اکلامپسی در خانم‌های شکم اول استفاده کننده ویتامین C و E و گروه کنترل

گروه مطالعه	تعداد	اکلامپسی	نرموتانسپو	ارزش P	Relative risk*
		تعداد	تعداد		
		(درصد)	(درصد)		
گروه مورد	۵ (۱/۷)	۲۸۵ (۹۸/۳)		$< 0/05$	$0/27$
گروه کنترل	۱۸ (۶/۲)	۲۷۲ (۹۳/۸)			

* RR $0/19-0/36$ (۱۹ درصد CI)

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی و جامعه آماری مورد پژوهش شامل کلیه زنان حامله شکم اول مراجعه کننده به درمانگاه تخصصی مامایی بیمارستان فاطمیه (س) شهرستان همدان و مطب‌های خصوصی در سال ۸۳-۸۲ بود. حجم نمونه با اطمینان ۹۵ درصد و خطای نوع اول ۰/۰۵ سایاسان مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها حدود ۲۰۰ مورد در هر گروه درمان و کنترل بود که در این مطالعه ۵۸۰ نفر (۲۹۰ نفر در هر گروه) وارد مطالعه شدند و خانم‌های با سابقه فشارخون زمینه‌ای، خانم‌های چاق با شاخص توده بدنی بیش از ۳۵، مصرف کنندگان سیگار، حاملگی‌های چندقلو، حاملگی مولار، سابقه سقط قبلی با استفاده از پرسشنامه از مطالعه حذف شدند. خانم‌های واجد شرایط (شکم اول با حاملگی تک قلو) بین هفته‌های ۱۸-۲۲ به طور اتفاقی بر اساس اولین روز مراجعه پره‌ناتال به دو گروه تقسیم شدند. خانم‌های مراجعه کننده در روز زوج در گروه درمان و مراجعین روز فرد در گروه کنترل قرار گرفتند. به گروه درمان روزانه ۴۰۰ واحد ویتامین E و یک گرم ویتامین C تا انتهای حاملگی تجدید شد و به گروه کنترل همان داروهای روتین طی حاملگی (فروس سولفات) تجویز شد. این دو گروه در تمام طول حاملگی ویزیت شدند. بیمار در ۲۸ هفته اول بارداری هر ماه سپس تا ۳۶ هفتگی هر دو هفته و سپس هر هفته تا زمان زایمان ویزیت شدند و تشخیص پره‌اکلامپسی به صورت فشارخون بیشتر یا مساوی $140/90$ و پروتئینوری بیشتر یا مساوی $+$ و یا بیشتر مساوی 300 میلی گرم طی ۲۴ ساعت داده می‌شد و فشار خون بیماران حین نیز کنترل می‌شد و میزان بروز اکلامپسی در دو گروه سنجیده و با هم مقایسه شد. سن حاملگی در دو گروه محاسبه و وزن هنگام تولد نوزاد ثبت شد تجزیه و تحلیل نتایج با استفاده از نرم افزار آماری spss-10 صورت گرفت. آنالیز داده‌ها با استفاده از آزمون pearson chi square انجام شد. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵ درصد ($\alpha=0/05$) تعیین شد.

یافته‌ها

نمودار فراوانی سنی در این مطالعه به صورت توزیع نرمال بود. در گروه درمان متوسط سن خانم‌ها $24/4 \pm 4/9$ سال و در گروه کنترل $22/6 \pm 4/5$ سال بود (جدول ۱). از نظر متوسط سن

داده‌های جدول ۲ نشان می‌دهد که بروز پره‌اکلامپسی در گروه مصرف‌کنندگان ویتامین E و C با RR ۰/۲۷ از گروه کنترل کمتر است.

بحث

در این مطالعه که اثر آنتی‌اکسیدان‌ها بر بروز پره‌اکلامپسی بررسی شد، بروز پره‌اکلامپسی در خانم‌های شکم اول تحت درمان با آنتی‌اکسیدان به طور واضحی کمتر از گروه کنترل بود.

در مطالعه Gulmezoglu که ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۸۰۰ واحد ویتامین E و الوپورینول ۲۰۰ میلی‌گرم را از هفته ۲۴ تا ۳۲ بارداری در یک مطالعه RCT استفاده کرده بودند، طول مدت حاملگی در گروه درمان بیشتر بود. اما به علت شروع دیر ویتامین‌ها این مطالعه توصیه به شروع زودتر درمان می‌کند (۱۲) که در مطالعه ما مدت بارداری در دو گروه تفاوت قابل توجهی نداشت.

در مطالعه Schiff و همکاران سطح پلاسمایی ویتامین‌های C و E را طی پره‌اکلامپسی پایین گزارش نمودند (۷).

Chappell و همکاران در سال ۱۹۹۹ اولین مطالعه سیستماتیک را برای بررسی این فرضیه انجام دادند. آنها در هفته ۲۲-۱۶، ۲۸۳ خانم باردار پرخطر از نظر پره‌اکلامپسی را در دو گروه تحت درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها و کنترل قرار دادند و براساس نتیجه مطالعه این تحقیق بروز پره‌اکلامپسی در گروه درمان ۸ درصد در مقابل ۱۷ درصد گروه کنترل بود ($P < 0/05$) و نیز درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها به طور قابل توجهی فعالیت سلول‌های اندوتلیال را کاهش داده بود (۱۳).

در سال ۲۰۰۲ مطالعه‌ای روی ۱۶۰ خانم باردار پرخطر از نظر پره‌اکلامپسی در هفته ۲۲-۲۰ به صورت ۷۹ نفر تحت درمان با ۴۰۰ واحد ویتامین E و ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C روزانه و ۸۱ نفر گروه کنترل صورت گرفت. ۶ نفر از ۷۹ نفر (۷/۵ درصد) گروه درمان و ۲۱ نفر از ۸۱ نفر (۲۵ درصد) گروه کنترل مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند (۱۴).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۲ توسط Villar و همکاران انجام شد اثر آنتی‌اکسیدان‌ها را به صورت کاهش ۷۵ درصد ریسک پره‌اکلامپسی نشان داد (۱۵).

در مطالعه ما در گروه درمان ۱/۷ درصد و در گروه کنترل

۶/۲ درصد مبتلا به پره‌اکلامپسی شدند. در این مطالعه همچنین اختلاف قابل توجهی از نظر وزن هنگام تولد وجود نداشت و در کل میزان بروز پره‌اکلامپسی در خانم‌های شکم اول این مطالعه ۶/۲ درصد بود که کمی بیش از ۵ درصد ذکر شده در کتب مرجع می‌باشد. در گروه مصرف‌کننده ویتامین این میزان به طور چشمگیری کاهش یافت و به ۱/۷ درصد رسید که تقریباً مشابه چند مطالعه محدود انجام شده قبلی است (۱۳ و ۱۴ و ۱۶).

Rumbold و همکاران در سال ۲۰۰۵ متاآنالیزی روی ۷ مطالعه انجام دادند که در مجموع ۶۰۸۲ نمونه جمع‌آوری شد. مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها در ۳ مطالعه وجود داشت که در مقایسه با پلاسبو یا کنترل با ۳۹ درصد کاهش ریسک پره‌اکلامپسی همراه بود (۱۱).

از آنجایی که در سال‌های اخیر مطالعات فراوانی بر عوامل فرضی پیشگیری‌کننده پره‌اکلامپسی انجام شده و هیچ‌یک از این عوامل تأثیر مشخص در کاهش میزان بروز پره‌اکلامپسی نداشته است (از جمله آسپیرین-کلسیم) و در کتب مرجع پیشنهاد نمی‌شود و از طرفی اختلال عملکرد اندوتلیوم جفت در پره‌اکلامپسی به عنوان مهم‌ترین مکانیسم شروع‌کننده پره‌اکلامپسی در نتیجه استرس اکسیداتیو است و نیز اطلاع از این که سرم زنان باردار طبیعی حاوی مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدان است، این واقعیت این فرضیه را در ذهن ایجاد می‌کند که آنتی‌اکسیدان‌ها ممکن است منجر به بهبود صدمات اندوتلیال گردند (۲ و ۵ و ۷). از طرفی پره‌اکلامپسی با عدم تعادل بین پراکسیدهای لیپیدی و سیستم آنتی‌اکسیدان همراه است (۶).

نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های پژوهش حاضر استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها (ویتامین E و C) احتمال بروز پره‌اکلامپسی را در خانم‌های شکم اول به طور واضحی کاهش می‌دهد.

از محدودیت‌های این مطالعه، بررسی اثر آنتی‌اکسیدان‌ها فقط در زنان شکم اول است که بهتر است این بررسی در موارد پرخطر مانند خانم‌های مولتی‌پار با سابقه فشار خون مزمن و در خانم‌های با سابقه پره‌اکلامپسی نیز انجام شود. با

پرخاطر به مطالعه به نتایج دقیق تر و ارزشمندتری دست یافت.

تشکر و قدردانی

از زحمات سرکار خانم دکتر فردین پور تشکر می‌گردد.

توجه به میزان بروز پره‌اکلامپسی و اهمیت پیشگیری از آن و عوارض خطرناک و مهلک حاصله پیشنهاد می‌شود با انجام مطالعات گسترده‌تر و با حجم نمونه بیشتر و نیز ورود افراد

References

- 1) Scott JR, Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Danforth KJ. *Obstetrics & Gynecology*. 9th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2003; pp:309-327.
- 2) Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22th Ed. McGraw-Hill Companies. 2005; pp:761-808.
- 3) Burrow GN, Duffy TP. *Medical complication during pregnancy*. 5th Ed. WB.Saunders Company. 1999; pp: 25-53.
- 4) Creasy RK, Renisk R, James JD, *Maternal-fetal medicine*. 5th Ed. Saunders Company. 2004; pp:859-901.
- 5) James DK, Steer PG, Weiner CP, Gonik B. *High Risk Pregnancy*. 2th Ed. WB.Saunders Company. 1999; pp: 639-660.
- 6) Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. *Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia*. *Gynecol Obstet Invest*. 1998;46(1):37-40.
- 7) Schiff E, Friedman SA, Stampfer M, Kao L, Barrett PH, Sibai BM. *Dietary consumption and plasma concentrations of vitamin E in pregnancies complicated by preeclampsia*. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175(4 Pt 1):1024-8.
- 8) Sibai BM. *Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia*. *Obstet Gynecol*. 2003;102(1):181-92.
- 9) Postovit LM, Adams MA, Graham CH. *Does nitric oxide play a role in the aetiology of pre-eclampsia?* *Placenta*. 2001;22 Suppl A:S51-5.
- 10) Wagner LK. *Diagnosis and management of preeclampsia*. *Am Fam Physician*. 2004 Dec 15;70(12):2317-24.
- 11) Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. *Antioxidants for preventing pre-eclampsia*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (4):CD004227.
- 12) Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. *Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial*. *Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(6):689-96.
- 13) Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. *Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial*. *Lancet*. 1999;354(9181):810-6.
- 14) Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. *Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function*. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):777-84.
- 15) Villar J, Merialdi M, Gulmezoglu AM, Abalos E, Carroli G, Kulier R, et al. *Nutritional interventions during pregnancy for the prevention or treatment of maternal morbidity and preterm delivery: an overview of randomized controlled trials*. *J Nutr*. 2003;133(5 Suppl 2):1606S-1625S.
- 16) Kharb S. *Vitamin E and C in preeclampsia*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;93(1):37-9.