

بررسی اثر تجویز توأم ویتامین E و C در جلوگیری از بروز پره‌اکلامپسی و بعضی از پیامدهای حاملگی در خانمهای باردار نولی‌پار

دکتر مژگان رحمانیان^۱، دکتر شایان آقایان^۲، دکتر راهب قربانی^{۳*}

۱. استادیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

۲. جراح زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

۳. دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران.

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۹/۲/۲۹

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۹/۱

خلاصه

مقدمه: اختلالات مربوط به فشار خون بالا در حاملگی اختلالات شایعی هستند که قسمت اعظم موربیدیت و مرگ و میر حاملگی را باعث می‌شوند. استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی پره‌اکلامپسی نقش دارد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر توأم ویتامین C و E در بروز پره‌اکلامپسی و برخی از پیامدهای حاملگی بوده است.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه کارآزمایی بالینی است که روی ۴۲۴ زن باردار نولی‌پار مراجعه کننده به بیمارستان‌ها، درمانگاه‌ها و مطب‌های خصوصی شهر سمنان به مدت ۲ سال (۸۸-۸۶) انجام شد. زنان نولی‌پار بین هفته‌های ۲۲-۱۴ حاملگی و سن ۱۵ تا ۳۵ سال به صورت تصادفی در دو گروه قرار گرفتند. گروه اول (گروه مورد) روزی ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E به همراه آهن و اسید فولیک دریافت کردند. گروه دوم به عنوان گروه شاهد، فقط آهن و اسید فولیک دریافت کردند. دو گروه از نظر بروز پره‌اکلامپسی و پیامدهای حاملگی و همچنین پیامدهای نوزادی تا ختم حاملگی پیگیری شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون‌های t، کای اسکور، من-ویتنی و محاسبه خطر نسبی در سطح معنی‌دار ۵٪ انجام شد.

یافته‌ها: میانگین سن و شاخص توده بدنی دو گروه تفاوت معنی‌دار نداشت. تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و شاهد از نظر بروز پره‌اکلامپسی (به ترتیب ۵٪ و ۷/۴٪)، کوچک برای سن حاملگی، به ترتیب ۶/۹٪ و ۹/۴٪ و پره‌ترم شدن به علت پره‌اکلامپسی (به ترتیب ۳٪ و ۲٪) وجود نداشت. اما خطر وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم زمان تولد (نوزاد سبک وزن) به طور معنی‌داری در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود (RR=۰/۵۸، ۹۵٪ CI: ۰/۳۶-۰/۹۵، p=۰/۰۲۷). بروز پره‌اکلامپسی شدید در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۲٪ و ۲/۵٪ بود که اختلاف معنی‌دار نبود.

نتیجه‌گیری: مصرف ترکیبات ویتامین C و E در طول حاملگی، خطر پره‌اکلامپسی و کوچک برای سن حاملگی را در نوزاد کاهش نمی‌دهد، ولی می‌تواند سبب کاهش تولد نوزاد سبک وزن شود.

کلمات کلیدی: ویتامین C؛ ویتامین E؛ پره‌اکلامپسی؛ کوچک برای سن حاملگی؛ نوزاد سبک وزن

* نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر راهب قربانی؛ سمنان، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش پزشکی اجتماعی؛
تلفن: ۰۲۲۵-۴۴۴۰۲۲۵ (۰۲۳۱)؛ شماره: ۴۴۵۱۳۴۶-۴۴۵۱۳۴۶ (۰۲۳۱)؛ پست الکترونیک: Ghorbani_raheb@yahoo.com

مقدمه

اختلالات مربوط به فشار خون بالا که در طی حاملگی رخ می‌دهد اختلالات شایعی هستند که با خونریزی و عفونت، تریاد مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهد که قسمت اعظم موربیدیت و مرگ و میر مرتبط به حاملگی را باعث می‌شود (۱). فشار خون بالا در زنان نولی پار شیوع بیشتری دارد (۴-۱). این بیماری ۲۰٪ کسانی را که حاملگی اولشان است، دچار عارضه می‌کند (۲). از ریسک فاکتورها می‌توان پاریته، نژاد، قومیت، سابقه فشار خون مزمن، حاملگی چند قلوبی، سن بالای ۳۵ سال و نژاد افریقایی-آمریکایی را نام برد (۱).

پره‌اکلامپسی با معیارهای حداقل فشار خون بیشتر یا مساوی ۱۴۰/۹۰ میلی‌متر جیوه پس از هفته ۲۰ بارداری و پروتئینوری ۲۴ ساعته بیشتر یا مساوی ۳۰۰ میلی‌گرم یا مساوی +۱ در نوار ادراری تعریف می‌شود (۵ و ۱). و معیارهای پره‌اکلامپسی شدید^۱ شامل: فشارخون مساوی یا بیشتر از ۱۶۰/۱۱۰ میلی‌متر جیوه، پروتئینوری در حد ۲ گرم در ۲۴ ساعت و مساوی یا بیش از ۲+ در نوار ادراری، افزایش میزان کراتینین به بیش از ۱/۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در غیاب افزایش قبلی آن، تعداد پلاکت‌ها کمتر از ۱۰۰/۰۰۰ عدد در میلی‌متر مکعب، همولیز میکروآنژیوپاتیک (افزایش LDH)، افزایش AST یا ALT، سردرد پایدار یا سایر اختلالات مغزی یا بینایی و درد شدید اپی‌گاستر یا سردرد می‌شود (۳-۱ و ۶). با وجود مطالعات گسترده علت پره‌اکلامپسی هم‌چنان نامشخص باقی مانده است (۲-۱). فاکتورهای زمینه‌ساز شناخته شده شامل تهاجم غیر طبیعی تروفوبلاست‌ها، عوامل ایمنولوژیک، واسکولوپاتی، تغییرات تهاجمی، عوامل تغذیه‌ای، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، پراکسیداسیون لیپیدها و عوامل ژنتیکی می‌شود (۲ و ۱). هم‌چنین سایتوکاین‌هایی مانند فاکتور نکروز تومورآلفا^۲ و اینترلوکین‌ها ممکن است در استرس اکسیداتیو مرتبط با پره‌اکلامپسی دخالت داشته باشند (۱).

درمانهای متعددی از جمله استفاده از کلسیم، آسپیرین، تجویز کپسول‌های روغن ماهی و آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری از پره‌اکلامپسی مطرح شده‌اند (۲ و ۱). از آنتی‌اکسیدان‌ها می‌توان ویتامین E^۳ و ویتامین C^۴ و بتاکاروتن را نام برد (۱). فعالیت سرمی پایین آنتی‌اکسیدان‌ها در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به موارد شاهد با فشار خون طبیعی گزارش شده است (۱ و ۲). یکی از راهکارهای احتمالی جلوگیری از پره‌اکلامپسی یا تعدیل شدت این بیماری استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها است (۷، ۲، ۱).

مطالعات زیادی در خصوص تجویز توأم ویتامین‌های C و E در جلوگیری از بروز پره‌اکلامپسی و پیامدهای مادری و نوزادی انجام شده است که نتایج متفاوتی دارند. برخی از آنها حاکی از اثر ترکیب توأم فوق‌بر جلوگیری از بروز پره‌اکلامپسی و برخی پیامدهای بارداری در زنان در خطر بالا است (۹ و ۸) اما مطالعات دیگر از این یافته حمایت نکردند (۱۵-۱۰).

از آنجا که اثر ترکیبات فوق در جهت کاهش ریسک پره‌اکلامپسی و سایر پیامدهای حاملگی، تاکنون به نتیجه قطعی، حداقل در خصوص برخی از پیامدها، نرسیده است، در این مطالعه، اثر تجویز توأم ویتامین‌های C و E بر بروز پره‌اکلامپسی و برخی پیامدهای مادری و نوزادی در زنان باردارنولی‌پار مورد بررسی قرار گرفته است.

روش کار

در این کارآزمایی بالینی^۵ ۴۲۴ نفر از خانمهای باردار نولی‌پار بین ۱۴ تا ۲۲ هفته حاملگی با سن ۱۵ تا ۳۵ سال با شاخص توده بدنی بین ۲۰ تا ۳۰ و فشار خون ابتدایی کمتر از ۱۴۰/۹۰ و عدم وجود پروتئینوری در نمونه راندوم ادرار، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه، سابقه فشار خون مزمن، دیابت، ابتلا به بیماری کلیوی، کلاژن واسکولار و سایر بیماری‌های قلبی و عروقی بوده است. این خانمها حاملگی

^۳ آلفا توکوفرول

^۴ اسیداسکوربیک

^۵ Clinical trial

^۱ severe preeclampsia

^۲ Tumor necrosis factor alpha (TNF α)

چندقلویی نداشته و همچنین سابقه مصرف سیگار نداشتند و در حال مصرف آسپرین، وارفارین، هپارین، کلسیم یا داروهای ضد فشار خون نبودند. در این میان خانمهایی که کنتراندیکاسیون مصرف ویتامین E و ویتامین C را داشتند، مثل مبتلایان به هموکروماتوز یا کسانی که آنتی کوآگولانت استفاده می کردند و کسانی که مکمل با دوز بیشتر از ۲۰۰ میلی گرم ویتامین C و بیشتر از ۵۰ واحد بین المللی ویتامین E دریافت می کردند، نیز از مطالعه خارج شدند.

با توجه به نتایج مطالعه چاپل و همکاران که در آن ۸ درصد زنان دریافت کننده ویتامین E+C و ۱۷ درصد زنان گروه شاهد دچار پره اکلامپسی شدند (۹) و با در نظر گرفتن اطمینان ۰.۹۵٪ و توان ۰.۸۰٪ حجم نمونه با استفاده از رابطه زیر:

$$n = \frac{2 \left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right)^2 P(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

برای هر گروه، ۲۱۲ نفر برآورد شد.

در افراد مورد مطالعه سنجش پروتئین با نوار ادراری انجام شد. قد با دقت یک سانتیمتر و وزن با دقت ۱۰۰ گرم اندازه گیری و همچنین فشار خون در حالت نشسته از دست راست اندازه گیری شد.

از بیماران انتخاب شده با معیارهای ورود به مطالعه ذکر شده، رضایت نامه کتبی اخذ و سپس به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. به گروه مورد که شامل ۲۱۲ نفر بودند، روزانه ۱۰۰۰ میلی گرم ویتامین C و ۴۰۰ واحد بین المللی^۱ ویتامین E علاوه بر آهن و اسید فولیک و به ۲۱۲ خانم گروه شاهد، فقط قرص آهن و اسید فولیک از هنگام ورود به مطالعه تا انتهای حاملگی داده شد. سپس تمام افراد دو گروه تا زمان ختم حاملگی تحت مراقبت پری ناتال قرار گرفتند. بدین ترتیب که تا ۲۸ هفته هر ۴ هفته و از هفته ۲۸ تا ۳۶، هر ۲ هفته یکبار و بعد از آن هر هفته ویزیت شدند. از بیماران خواسته شده بود در ویزیت های بعدی باقیمانده داروهای تجویز شده را به همراه بیاورد تا با توجه به طول مدت بین دو ویزیت و مقدار ویتامین تجویز شده،

اطمینان نسبی از مصرف ویتامین ها حاصل شود. در صورتی که حداقل ۰.۸٪ داروهای تجویز شده در فواصل مراقبتهای بارداری توسط فرد مصرف شده بود، فرد در مطالعه باقی می ماند و در غیر این صورت از مطالعه حذف می شد. در صورت عدم مراجعه در موعد مقرر، بیماران از طریق تماس تلفنی پیگیری شدند.

در صورت افزایش فشار خون و بروز ادم یا افزایش ناگهانی وزن و یا شواهدی به نفع پره اکلامپسی شدید، جهت تایید یا رد پره اکلامپسی، بیمار در بیمارستان بستری شده و نمونه پروتئین راندوم ادرار یا پروتئین ادرار ۲۴ ساعته جهت تشخیص یا رد تشخیص پره اکلامپسی انجام می شد. در پایان مطالعه افراد دو گروه از نظر پیامد حاملگی شامل بروز پره اکلامپسی خفیف و شدید، اکلامپسی، زایمان کمتر از ۳۷ هفته به علت پره اکلامپسی و زایمان کمتر از ۳۴ هفته به علت پره اکلامپسی و نیز نحوه زایمان با هم مقایسه شدند. همچنین پیامدهای نوزادی شامل پره ترم بودن نوزاد، کوچک برای سن حاملگی^۲، نوزاد سبک وزن^۳ و مرده زایی^۴ در هر دو گروه بررسی و در چک لیست ثبت شد. پس از جمع آوری داده ها با استفاده از آزمونهای تی، کای اسکوئر، من-ویتنی و محاسبه خطر نسبی^۵ و فاصله اطمینان مربوطه تحلیل داده ها انجام شد. سطح معنی داری ۰.۰۵٪ در نظر گرفته شد.

نتایج

۱۰ نفر از گروه دریافت کننده ویتامین E + C (گروه مورد) و ۹ نفر از گروه شاهد به علل مختلفی از جمله تغییر مکان زندگی، مصرف کمتر از ۰.۸٪ ویتامین های تجویز شده و یا عدم تمایل به ادامه درمان از مطالعه حذف شدند. لذا ۲۰۲ نفر از گروه مورد و ۲۰۳ نفر از گروه شاهد تا ختم حاملگی مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین (± انحراف معیار) سن گروه مورد ۲۴/۲±۳/۰ و گروه شاهد ۲۴/۵±۲/۸ سال بوده است که تفاوت معنی دار نبود (p=۰/۳۹۷). همچنین میانگین

^۲ Small gestational age (SGA)

^۳ Low birth weight (LBW)

^۴ Stillbirth

^۵ Relative risk (RR)

^۱ International Unit

کوچک برای سن حاملگی در دو گروه اختلاف معنی‌دار نداشت ($p=0/371$) (جدول ۱).
 ۱۴/۴ درصد گروه مورد و ۱۶/۳ درصد گروه شاهد پره‌ترم شدند که ۳ درصد گروه مورد و ۲ درصد گروه شاهد به علت پره‌اکلامپسی بود. دو گروه از نظر پره‌ترم شدن تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/572$)
 ۳۹/۱ درصد گروه مورد و ۳۹/۴ درصد گروه شاهد، زایمان سزارین داشتند. دو گروه از نظر نوع زایمان تفاوت معنی‌داری نداشتند ($p=0/951$) (جدول ۱).
 در هیچ‌کدام از گروه‌های مورد و شاهد اکلامپسی رخ نداد. یک نفر از گروه شاهد به علت پره‌اکلامپسی زایمان زیر ۳۴ هفته داشت. فقط در یک نفر از گروه شاهد مرده‌زایی رخ داده است. بروز مرده‌زایی در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ($p=1/000$).

(\pm انحراف معیار) شاخص توده بدنی گروه مورد برابر $25/1 \pm 2/7$ و گروه شاهد $25/4 \pm 2/8$ کیلوگرم بر مترمربع بوده است که تفاوت معنی‌دار نبود ($p=0/164$).
 ۵ درصد گروه مورد و ۷/۴ درصد گروه شاهد دچار پره‌اکلامپسی شدند که ۲ درصد گروه مورد و ۲/۵ درصد گروه شاهد از نوع شدید بودند. توزیع شدت پره‌اکلامپسی در دو گروه معنی‌دار نبود ($p=0/314$) (جدول ۱).
 ۱۰/۹ درصد گروه مورد و ۱۸/۷ درصد گروه شاهد، نوزادان سبک وزن به دنیا آوردند. خطر بروز وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم زمان تولد در گروه شاهد ۱/۷۲ برابر گروه مورد بود ($p=0/027$) (جدول ۱).
 ۶/۹ درصد نوزادان گروه مورد و ۹/۴ درصد نوزادان گروه شاهد، کوچک برای سن حاملگی بودند. بروز

جدول ۱- مقایسه پیامدهای حاملگی زنان در گروه‌های دریافت کننده ویتامین E + C و گروه شاهد

گروه مورد مطالعه		دریافت کننده ویتامین		پیامد حاملگی	
شاهد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۹۲/۶	۱۸۸	۹۵/۰	۱۹۲	۹۵/۰	ندارد
۴/۹	۱۰	۳/۰	۶	۳/۰	خفیف
۲/۵	۵	۲/۰	۴	۲/۰	شدید
۱۸/۷	۳۸	۱۰/۹	۲۲	۱۰/۹	+
۸۱/۳	۱۶۵	۸۹/۱	۱۸۰	۸۹/۱	-
۹/۴	۱۹	۶/۹	۱۴	۶/۹	+
۹۰/۶	۱۸۴	۹۳/۱	۱۸۸	۹۳/۱	-
۱۴/۳	۲۹	۱۱/۴	۳۳	۱۱/۴	خیر
۲/۰	۴	۳/۰	۶	۳/۰	بلی
۸۳/۷	۱۷۰	۸۵/۶	۱۷۳	۸۵/۶	ترم
۶۰/۶	۱۲۳	۶۰/۹	۱۲۳	۶۰/۹	طبیعی
۳۹/۴	۸۰	۳۹/۱	۷۹	۳۹/۱	سزارین

*LBW: Low Birth Weight

**SGA: Small Gestational Age

و مرده‌زایی ندارد. مطالعات مختلف نتایج متناقضی را ارائه داده‌اند.

چاپل و همکاران در یک مطالعه در زنان با خطر بالا تجویز توأم ویتامین E و C را برای جلوگیری از بروز پره‌اکلامپسی موثر دانستند و مطالعه بیشتر در زنان با خطر کمتر را توصیه کردند (۹).

بحث

یافته‌ها نشان داد که مصرف توأم ویتامین‌های E و C، خطر بروز نوزاد سبک وزن را کم می‌کند، اما تأثیری در کاهش خطر پره‌اکلامپسی، کوچک برای سن حاملگی

ژنگ و همکاران در یک مطالعه مورد شاهدی به این نتیجه رسیدند که خطر پره‌اکلامپسی در زنانی که کمتر از ۸۵ میلی‌گرم ویتامین C در رژیم غذایی خود استفاده کرده‌اند در مقایسه با دیگران ۲ برابر می‌باشد. آنان نتیجه‌گیری کردند افزایش مصرف میوه‌جات و سبزیجات غنی از ویتامین C و سایر آنتی‌اکسیدان‌ها در رژیم غذایی می‌تواند خطر پره‌اکلامپسی را کاهش دهد (۷).

پولیوزوس و همکاران در یک مطالعه مروری سیستماتیک نتیجه‌گیری کردند که استفاده از ترکیب توأم ویتامین C و E در مدت حاملگی خطر پره‌اکلامپسی، مرگ جنینی و نوزادی، زایمان پره‌ترم و کوچک برای سن حاملگی را کاهش نمی‌دهد (۱۰). رامبولد و همکاران در یک مطالعه مروری مرکب از ده کارآزمایی بالینی از اثر تجویز توأم ویتامین‌های C و E در مدت حاملگی بر کاهش پره‌اکلامپسی و سایر عوارض جدی حاملگی حمایت نکردند (۱۱). البته محققین به کیفیت نامناسب داده‌های برخی از مطالعات بررسی شده اشاره و بر مطالعات بیشتر تأکید نمودند. رامبولد و همکاران در مطالعه دیگر نیز به چنین نتایجی دست یافتند (۱۵).

در مطالعه ویلار و همکاران، استفاده توأم از ویتامین C و E در زنان از هفته ۱۴ تا ۲۲ تا پایان حاملگی، کاهش خطر پره‌اکلامپسی، اکلامپسی، و همچنین سایر پیامدهای حاملگی از جمله نوزاد سبک وزن، کوچک برای سن حاملگی و مرگ‌های حوالی زایمان ایجاد نکرد (۱۲).

در مطالعه اسپیناتو و همکاران، بروز پره‌اکلامپسی در زنان دریافت‌کننده ویتامین‌های C و E، ۱۳/۸٪ و در زنان گروه پلاسبو ۱۵/۶٪ بود که تفاوت معنی‌دار نبود (۱۳). بیزلی و همکاران نیز شواهدی بر اثر مصرف توأم ویتامین‌های C و E در کاهش پره‌اکلامپسی گزارش نکردند و مطالعه با حجم نمونه بیشتر را توصیه کردند (۱۴).

پوستون و همکاران در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تجویز توأم ویتامین‌های C و E خطر پره‌اکلامپسی را کمتر نمی‌کند اما خطر تولد نوزاد نوزاد سبک وزن را بیشتر می‌کند (۱۶) که این مورد اخیر با

نتایج مطالعه ما متفاوت است. علل این تفاوت نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

اسپیناتو در مطالعه‌اش تفاوتی در میزان بروز پره‌اکلامپسی و همچنین نوزاد سبک وزن، مرده‌زایی در زنان دریافت‌کننده ویتامین‌های C و E و گروه پلاسبو مشاهده نکرد (۱۷).

در این مطالعه، در مورد مرده‌زایی و اکلامپسی نیز، با توجه به تعداد کم موارد مرده‌زایی و اکلامپسی در دو گروه، نمی‌توان گفت که آیا این ترکیبات نقشی در کاهش این عوارض دارند یا خیر. در مطالعات دیگر نیز عنوان شده است که نتایج قابل اعتمادی در مورد تاثیر آنتی‌اکسیدان بر مرده‌زایی، مرگ و میر نوزادی و یا عوارض جنینی وجود ندارد.

از محدودیتهای مطالعه این است که با وجود تأکید زیاد به زنان و بررسی و شمارش تعداد ویتامین‌های مصرف شده در ویزیت‌ها، ممکن است زنان باردار به طور دقیق و طبق دستور پزشک ویتامین‌های C و E را در مدت مورد نظر مصرف نکرده باشند.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر و مطالعات مشابه، به نظر می‌رسد تجویز توأم ویتامین C و E با دوزهای این مطالعات (روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم ویتامین C و ۴۰۰ واحد بین‌المللی ویتامین E) تأثیری در کاهش پره‌اکلامپسی و بسیاری از عوارض مادری و نوزادی (به استثنای نوزاد سبک وزن) ندارد. مطالعات بیشتر با دوزهای دیگر ویتامین‌های C و E یا همراه با سایر آنتی‌اکسیدان‌ها در زنان با خطر کم و بالا پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه رزیدنتی دکتر شایان آقایان استخراج شده است. بدین وسیله از کلیه همکارانی که در جمع‌آوری داده‌ها همکاری داشتند و همچنین از داوران ناشناسی که با ارائه نقطه نظرات خویش موجب ارتقای کیفیت مقاله شدند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

1. Cunningham FG, Leveno KG, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. Williams Obstetrics. 22nd ed. Newyork: McGraw-Hill;2005:761-80.
2. Ronald S, Gibb S, Beth Y, Karlan S, Aurthur F, Haney D, Ingrid N. Danforth's Obstetrics and Gynecology 10th ed. Lippincott Williams and Wilkins;2008:257-67.
3. Gerard N, Burrow F, Thomas PD, Joshua AC. Medical complication during pregnancy, 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004:43-62.
4. The American college of obstetricians and gynecologists. Compendium of selected publication. Womens' health care physicians. Washington; ACOG; 2005:381-6.
5. David K, James N, Phillip J, Carl P, Bernard G. High risk pregnancy management option. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000:639-50.
6. Holmes VA, McCance DR. Could antioxidant supplementation prevent pre-eclampsia? Proc Nutr Soc 2005;64(4):491-501.
7. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, Thompson ML, Luthy DA. Vitamin C and the risk of preeclampsia-results from dietary questionnaire and plasma assay. Epidemiology 2002;13(4):409-16.
8. Rumbold A, Duley L, Crowther C, Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2005;(4):CD004227.
9. Chappell LC, Seed PT, Brilley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of preeclampsia in women at increased risk: a randomised trial. Lancet 1999;354(9181):810-6.
10. Polyzos NP, Mauri D, Tsappi M, Tzioras S, Kamposioras K, Cortinovic I, Casazza G. Combined Vitamin C and E supplementation during pregnancy for preeclampsia prevention: a systematic review. Obstet Gynecol Surv 2007;62(3):202-6.
11. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2008;23(1):CD004227.
12. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomized trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. BJOG 2009;116(6):780-8.
13. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto E, Silva JL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007;110(6):1311-8.
14. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Sibai BM. Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol 2005;192(2):520-1
15. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamin C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. N Engl J Med 2006;354(17):796-806.
16. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH. Vitamin C and Vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomized placebo- controlled trial. Lancet 2006; 67(9517):1145-54.
17. Spinnsto JA 2nd. New therapies in the prevention of preeclampsia. Curr Opin Odstet Gynecol 2006;18(6):601-4.

