

بررسی اثر تجویز کلسیم مکمل روی کاهش میزان فشار خون ناشی از حاملگی

چکیده

هدف از این مطالعه بررسی اثر تجویز کلسیم روی کاهش میزان فشار خون ناشی از حاملگی (PIH) بوده است. این پژوهش به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (randomized clinical trial) روی ۴۰۰ خانم حامله پریمی گراوید انجام شد و طی آن بیماران به صورت تصادفی و یک در میان در ۲ گروه آزمایش (۲۰۰ نفر) و شاهد (۲۰۰ نفر) قرار گرفتند. در گروه آزمایش از هفته ۲۰ حاملگی کلسیم به صورت گلوکونات کلسیم روزانه ۲ گرم تجویز گردید و تمام بیماران ماهانه تا هفته ۲۸ حاملگی سپس هر ۲ هفته ۱ بار تا هفته ۳۶ حاملگی و بعد به صورت هفتگی تا زمان زایمان و تا ۲۴ ساعت پس از زایمان کنترل شدند و میزان بروز PIH، زایمان زودرس و سزارین در ۲ گروه مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به نتایج به دست آمده، بیماران ۲ گروه از نظر سن، وزن، شاغل بودن و وضعیت اقتصادی تفاوت معنی داری نداشتند. دو نفر از افراد گروه شاهد و ۶ نفر از گروه آزمایش که جهت کنترل مراجعه نکرده بودند از مطالعه حذف گردیدند. ده نفر از ۱۹۸ زن حامله در گروه شاهد (۵/۰۵٪) و ۴ نفر از ۱۹۴ زن حامله در گروه آزمایش (۲/۰۶٪) دچار PIH شدند که اختلاف بین ۲ گروه معنی دار بوده است ($P < 0/01$). از نظر میزان زایمان زودرس و میزان سزارین بین ۲ گروه اختلاف معنی داری وجود نداشت. به عنوان نتیجه گیری کلی می توان گفت تجویز مکمل کلسیم میزان فشار خون ناشی از حاملگی را کاهش می دهد بنابراین با مصرف کلسیم شاید بتوان میزان بروز این عارضه مرگ بار حاملگی را کاهش داد.

*دکتر مریم کاشانیان I

دکتر مهری رایکا II

کلیدواژه‌ها: ۱- فشار خون ناشی از حاملگی (PIH) ۲- زایمان زودرس ۳- کلسیم مکمل

مقدمه

با وجود دهها سال کوشش بی وقفه، علت و پاتوژنز PIH هنوز به طور دقیق شناخته نشده است.^(۱) تاکنون تلاش‌های زیادی در رابطه با کاهش دادن میزان آن صورت گرفته اما به علت عدم وجود درک صحیح از پاتوفیزیولوژی PIH، این تلاش‌ها موفق نبوده است با وجود این اقداماتی به صورت تجربی برای پیشگیری از PIH مطرح شده است که شامل مکمل‌های غذایی، آسپیرین با دوز پایین، دیورتیک‌ها

فشار خون ناشی از حاملگی (PIH=Pregnancy induced hypertension) یکی از عوارض مهم حاملگی است که علت بخش عمده‌ای از مرگ و میر مادران باردار می باشد.^(۱) طبق جدیدترین آمارها، PIH مهم‌ترین علت مرگ و میر مادران در آمریکا، اسکاندیناوی و ایسلند به شمار می رود.^(۲)

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر مهری رایکا جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های زنان و زایمان به راهنمایی دکتر مریم کاشانیان، سال ۱۳۷۵. (I) استادیار بیماری‌های زنان و زایمان، بیمارستان شهید اکبرآبادی، خیابان مولوی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسئول) (II) متخصص بیماری‌های زنان و زایمان.

تمام حاملگی) و نیز میزان سزارین مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized Clinical trial) انجام شد و حجم نمونه با استفاده از فرمول تعیین حجم نمونه با ضریب اطمینان ۹۵٪ و حداکثر خطای حدود ۳٪، در هر گروه حدود ۱۹۲ نفر برآورد گردید.

در این پژوهش ۴۰۰ زن حامله پریمی گراوید که سن حاملگی آن‌ها ۲۰ هفته تمام بود (براساس LMP و تأیید سونوگرافی ۳ ماهه اول) و فشار خون طبیعی داشتند، وارد مطالعه شدند.

دویست بیمار در گروه آزمایش و ۲۰۰ بیمار در گروه شاهد به صورت تصادفی و یک در میان قرار گرفتند.

بیماران‌ی که سابقه فامیلی پره اکلامپسی - اکلامپسی، سابقه بیماری‌های سیستمیک مانند دیابت، فشار خون مزمن و بیماری‌های کلیوی داشتند، به علت بیماری‌های زمینه‌ای دارو مصرف می‌کردند، نسبت فامیلی با شوهر داشتند، سیگاری بودند، حاملگی فعلی آن‌ها چند قلو، هیدروپس جنینی یا مول هیداتیفرم بود، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

تمام بیماران پریمی گراوید بودند و در زمان ورود به مطالعه فشار خون طبیعی داشتند.

برای گروه آزمایش از هفته ۲۰ حاملگی کلسیم خوراکی به صورت ۲ گرم گلوکونات کلسیم روزانه تجویز شد. بیماران تا هفته ۲۸ حاملگی ماهانه و تا هفته ۳۶ حاملگی به صورت ۲ هفته ۱ بار و بعد تا زمان زایمان به صورت هفتگی کنترل می‌شدند.

در هر کنترل، فشار خون در وضعیت نشسته ثبت می‌گردید.

و داروهای ضد فشارخون می‌باشد.^(۲) یکی از موارد مطرح شده در زمینه مکمل‌های غذایی برای جلوگیری از PIH، کلسیم است. در رابطه با این کاتیون بیش از سایر مواد، مطالعه صورت گرفته و به نظر می‌رسد که امیدوار کننده‌تر از سایر مکمل‌ها باشد.^(۲)

اولین بار Belizan^(۳) رابطه معکوسی را بین دریافت کلسیم و PIH گزارش کرد. او و هم‌کارانش چنین بیان کردند که کمبود کلسیم سبب تحریک هورمون پاراتیروئید (PTH) و در نتیجه افزایش فشار خون می‌شود (افزایش PTH سبب افزایش کلسیم داخل سلولی در عضلات صاف عروق شده و موجب انقباض آن‌ها می‌گردد).

با توجه به این مطلب مکمل کلسیم بروز PTH را کاهش داده و سبب کم شدن کلسیم داخل سلولی و در نتیجه کاهش واکنش عروقی می‌شود. این محققان پیشنهاد کردند که با همین مکانیسم، کلسیم تکمیلی ممکن است بتواند قابلیت انقباضی عضلات صاف رحم را کاهش داده و از بروز زایمان زودرس نیز جلوگیری کند.

Villar^(۴) و هم‌کاران نیز این تأثیر را در جلوگیری از زایمان زودرس مطرح کردند.

در مطالعات دیگری^(۵) مشاهده شد که بین PIH و متابولیسم غیرطبیعی کلسیم ارتباط وجود دارد که به صورت کاهش مشخص کلسیم ادراری خود را نشان می‌دهد اگر چه این مکانیسم‌ها به درستی شناخته نشده‌اند اما پیشنهاد شده است که رابطه معکوسی بین دریافت کلسیم و PIH وجود دارد. چندین مطالعه بالینی دیگر^(۶-۸) رابطه بین کلسیم خوراکی به میزان ۱/۵-۲ گرم روزانه در طی نیمه دوم حاملگی و کاهش PIH را نشان داده‌اند.

هدف از این مطالعه، بررسی تجویز کلسیم مکمل در کاهش میزان PIH بوده است. هم چنین اثر آن روی میزان زایمان زودرس (قبل از ۳۷ هفته

متوسط وزن بیماران در ابتدای ورود به مطالعه در گروه آزمایش $74/5 \pm 10/3$ و در گروه شاهد $73/1 \pm 11/4$ کیلوگرم بود که تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد.

تعداد ۳۲ نفر از بیماران در گروه آزمایش (۱۶٪) و ۳۰ نفر در گروه شاهد (۱۵٪) شاغل بودند که اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه آزمایش از مجموع ۱۹۴ بیماری که تا ۲۴ ساعت پس از زایمان تحت نظر بودند، ۴ مورد فشار خون بالا داشتند (۲/۰۶٪) و در ۱ مورد نیز پره‌اکلامپسی شدید مشاهده شد. در حالی که در گروه شاهد از مجموع ۱۹۸ بیماری که به طور کامل و منظم بررسی شده بودند، ۱۰ نفر فشار خون بالا داشتند (۵/۰۵٪) که از این تعداد ۲ مورد پره‌اکلامپسی شدید بود.

آزمون آماری t بین ۲ گروه تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0/01$).

در گروه آزمایش ۲ مورد (۱/۰۳٪) زایمان زودرس به طور خودبه‌خود در هفته‌های ۳۴ و ۳۵ و در گروه شاهد ۳ مورد (۱/۵٪) زایمان زودرس رخ داده بود (۲ نفر در هفته ۳۴ و ۱ نفر در هفته ۳۵).

آزمون آماری کای دو اختلاف آماری معنی‌داری را بین ۲ گروه نشان نداد.

در گروه آزمایش ۳۶ مورد سزارین (۱۸/۵۵٪) و در گروه شاهد ۳۴ مورد (۱۷/۱۷٪) سزارین انجام شد که تفاوت آماری معنی‌داری با هم نداشتند (جدول شماره ۱).

در مواردی که فشار خون بالاتر یا مساوی $140/90$ میلی‌متر جیوه بود بیماران بستری شده و فشارخون و وجود پروتئین در ادرار ۲۴ ساعته کنترل می‌گردید.

در صورتی که فشار خون در ۲ نوبت اندازه‌گیری، به فاصله ۶-۴ ساعت، در زمان استراحت در بیمارستان حداقل $140/90$ میلی‌متر جیوه بود و پروتئین‌اوری حداقل ۳۰۰ میلی‌گرم در ادرار ۲۴ ساعته وجود داشت، تشخیص پره‌اکلامپسی گذاشته می‌شد. در گروه شاهد نیز همین بررسی‌ها انجام می‌گردید.

بیماران تا ۲۴ ساعت بعد از زایمان تحت نظر بودند و بعد مرخص می‌شدند و به هیچ یک از آن‌ها رژیم غذایی خاصی توصیه نمی‌شد.

سن حاملگی در موقع زایمان و شیوه زایمان نیز یادداشت می‌شد. در نهایت بیماران ۲ گروه با هم مقایسه شدند.

نتایج

در گروه آزمایش ۶ نفر (۳٪) و در گروه شاهد نیز ۲ نفر (۱٪) جهت زایمان مراجعه نکردند بنابراین در کل ۸ نفر از مطالعه حذف شدند.

متوسط سن بیماران در گروه آزمایش $21/35 \pm 7/13$ و در گروه شاهد $22/03 \pm 6/24$ سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند.

جدول شماره ۱- مشخصات نمونه‌های مورد پژوهش

PIH (درصد) تعداد	زایمان زودرس (درصد) تعداد	سزارین (درصد) تعداد	وزن انحراف معیار \pm میانگین	سن انحراف معیار \pm میانگین	
۴ (۲/۰۶)	۲ (۱/۰۳)	۳۶ (۱۸/۵۵)	$74/5 \pm 10/3$	$21/35 \pm 7/13$	گروه آزمایش (دریافت کننده کلسیم)
۱۰ (۵/۰۵)	۳ (۱/۵)	۳۴ (۱۷/۱۷)	$73/1 \pm 11/4$	$22/03 \pm 6/24$	گروه شاهد
$P < 0/01$	ns	ns	ns	ns	اهمیت

بحث

کاهش مصرف کلسیم روزانه و هیپوکلسمی اوری در سال ۱۹۸۷ توسط Taufield^(۵) و همکاران در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی گزارش گردید و به دنبال آن مطالعات زیادی درباره تأثیر تجویز کلسیم روی PIH صورت گرفت. براساس مطالعات Belizan^(۳) و همکاران و Bucher^(۱) و همکاران و نیز Lopez^(۷)، مکمل کلسیم می‌تواند به عنوان پیش‌گیری برای PIH استفاده شود و به میزان ۷۰-۶۰٪ آن را کاهش دهد که با مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد (در مطالعه حاضر حدود ۴۰٪ کاهش در PIH مشاهده شد). در مطالعات ذکر شده از ۲-۱/۵ گرم مکمل کلسیم استفاده شده بود. در این مطالعات نیز مشابه مطالعه حاضر، زنان Low risk در نظر گرفته شدند در حالی که Levine^(۸) و همکاران نشان دادند که در زنان Low risk کلسیم مکمل سبب کاهش پره‌اکلامپسی نمی‌شود اما ممکن است در بیمارانی که از نظر وقوع پره‌اکلامپسی High risk هستند مؤثر باشد.

Yabes و همکاران^(۹) در یک مطالعه، ۲۲ کارآزمایی بالینی (RCT) را در مورد تجویز کلسیم مکمل مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند که تجویز کلسیم مکمل به افراد High risk، در جلوگیری از PIH مؤثر می‌باشد. این مطلب به خصوص در کشورهایی که میزان کلسیم مصرفی پایین است صادق می‌باشد و زنان سالم نولی‌پاری که در کشورهایی با مصرف بالای کلسیم زندگی می‌کنند ممکن است از تجویز کلسیم مکمل کم‌تر نفع ببرند.

در مطالعه حاضر زنان low risk مورد بررسی قرار گرفتند، با وجود این، تجویز کلسیم مکمل توانسته بود میزان PIH را کاهش دهد.

با توجه به این مطلب می‌توان گفت که شاید در جامعه ما مصرف کلسیم پایین باشد و کلسیم می‌تواند در پیش‌گیری از PIH مفید باشد. همچنین پیشنهاد می‌شود در ایران مطالعه‌ای روی اثر کلسیم مکمل در افرادی که از نظر PIH، در خطر بالا (High risk) هستند صورت گیرد و مقایسه‌ای بین افراد High risk و Low risk از نظر تجویز کلسیم

انجام شود و در صورت امکان میزان کلسیم مصرفی روزانه بیماران (غیر از کلسیم مکمل تجویز شده) بررسی گردد. مطالعه‌ای که توسط Ritchie^(۱۰) و همکاران در مورد استفاده معمول از کلسیم مکمل برای تمام خانم‌های باردار صورت گرفت، نشان دهنده اثرات مفید کلسیم بود اما اطلاعات کافی در دست نیست که به طور معمول برای تمام زنان باردار، کلسیم مکمل تجویز شود اما پیشنهاد شده است که در افرادی که از نظر PIH در معرض خطر بالایی هستند، مانند زنان بسیار جوان و افرادی که به میزان ناکافی کلسیم دریافت می‌کنند تجویز شود زیرا این افراد از دریافت کلسیم مکمل سود می‌برند.

Sanchez^(۱۱) و همکاران نیز در یک کارآزمایی بالینی روی زنانی که از نظر PIH در معرض خطر بالایی بودند (بیماران Angiotensin II Sensitive) کاهش قابل ملاحظه‌ای را در میزان بروز پره‌اکلامپسی در افرادی که مکمل کلسیم دریافت کرده بودند، مشاهده کردند.

به طور کلی مطالعات متعددی که روی تجویز مکمل کلسیم انجام شده‌اند، کاهش چشم‌گیری را در میزان بروز PIH نشان داده‌اند.^(۱۲) با توجه به مکانیسم مطرح شده برای کلسیم در پیش‌گیری از PIH این احتمال وجود دارد که کلسیم سبب کاهش زایمان زودرس شود^(۴) زیرا به طور کلی فعالیت عضلات صاف از جمله میومتر به طور مستقیم در ارتباط با کلسیم آزاد داخل سلولی است.^(۱)

هیپرپاراتیروئیدیسم اولیه در حاملگی یک عارضه نادر می‌باشد اما در این افراد میزان زایمان زودرس بسیار بالا گزارش شده است^(۱۳) زیرا افزایش پاراتورمون (PTH) در این افراد سبب افزایش کلسیم داخل سلولی و در نتیجه انقباض عضلات صاف می‌شود و میزان زایمان زودرس افزایش می‌یابد اما در مواردی که کلسیم تجویز می‌شود PTH و در نتیجه کلسیم داخل سلولی کاهش یافته و مانع فعالیت عضلات صاف میومتر می‌شود.

Villar و همکاران^(۱۴) ۱۰ مطالعه را در زمینه اثر پیش‌گیری کننده مواد غذایی روی زایمان زودرس بررسی کردند و نتایج حاصله نشان دهنده آن بود که در بیماران

6- Bucher HC, Guatt GH, Cook RJ, Hatala R, Cook DJ, Lang JD, et al. Effect of Calcium supplementation on pregnancy induced hypertension and preeclampsia. A meta analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; 275(10): 1113-17.

7- Lopez JP, Deigado F, Jacome P, Tera E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorin pregnant teenagers. *Ob, Gyn* 1997; 90(4): 162-7.

8- Levine RJ, Hauth JC, Curet LB. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N. Eng J Med* 1997; 337(1): 69-76.

9- Yabes AC. Calcium supplementation in pregnancy to prevent pregnancy induced hypertension. *J perinant med* 1998; 26(5): 374-53.

10- Ritchie LD, King JC. Dietary Ca and pregnancy induced hypertension, IS there a relation. *Am J Clini-Nutr* 2000 May; 71(Suppl 5): 1371S-4S.

11- Sanchez RL, Briones D, Launitz A, Delvalle Go Gaudier FS, Walker CD. Prevention of pregnancy induced hypertension by calcium supplementation in angiotensin II sensitive patients. *Ob Gyn* 1994; 84(3): 349-53.

12- Carroli G, Duely L, Belizan JM, Villar G. Calcium supplementation during pregnancy a systematic review of randomized controlled trials. *Br J ob Gyn* 1994; 101(7): 753-58.

13- Schnatz PF. Surgical treatment of primary hyperparathyroidism during the third trimester. *Ob Gyn* 2002 May 99; 5 pt2: 961-3.

14- Villar J, Gulmeizoglu AM, De onis M. Nutritional and antimicrobial intervention to prevent preterm birth an overview of randomized controlled trials. *Ob, Gyn surv* 1998 sep; 53(9): 575-85.

دریافت کننده کلسیم مکمل برای جلوگیری از PIH، زایمان زودرس به طور معنی‌داری کاهش یافته بود اما در مطالعه حاضر این کاهش در میزان زایمان زودرس مشاهده نشد بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعه‌ای با کنترل عوامل خطر موثر در زایمان زودرس روی تأثیر تجویز کلسیم مکمل در جلوگیری از زایمان زودرس صورت گیرد تا بتوان در این مورد قضاوت بهتری را انجام داد. در مجموع می‌توان گفت تجویز کلسیم به زنان باردار یا حداقل در زنان بارداری که از نظر PIH در معرض خطر بالایی هستند ممکن است بتواند از بروز PIH جلوگیری کند و استفاده از آن در این موارد پیشنهاد می‌گردد. با وجود این مطالعات بیشتر و قابل اعتمادتر و با تعداد زیادتر بیماران ضروری می‌باشد. تنها محدودیت پژوهش حاضر با وجود کنترل فراوان و توصیه‌های لازم، ممکن است عدم مصرف کلسیم به طور یکسان در بیماران باشد که این مسئله از اختیار پژوهش‌گر خارج بوده است.

منابع

1- Gary cunningham, Norman F. Gant, Keneth J. Leveno, Larry C. Gilstrap, John C Hauth, Katharine D. Wenstrom. *Williams obstetrics*. 21st ed. New York: McGraw-Hill; 2001. P. 567-80.

2- James D.K, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. *High-risk pregnancy*. 2nd ed. London: W.B.Saunders; 2000. P. 639-50.

3- Belizan JM, Villar G. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *New Engl. J. Med* 1991 NOV; 14(12): 1399-1405.

4- Villar G, Repke JT. Calcium supplementation during pregnancy may reduce preterm delivery in high risk population. *Am J ob Gyn* 1990; 163(10): 1124-31.

5- Taufield P.A, Ales KL, Resnick LM. Hypocalciuria in preeclampsia. *N Engl J Med*. 1987; 316(7): 715-18.

The Effect of Calcium Supplementation on Prevention of Pregnancy Induced Hypertension(PIH)

^I
*M. Kashanian, MD

^{II}
M. Raika, MD

Abstract

The objective of the present study was to investigate the effect of calcium supplementation on prevention of pregnancy induced hypertension. A randomized clinical trial of calcium supplementation in pregnancy versus no Ca supplementation was performed on 400 primigravida with 20 completed weeks of pregnancy. 200 patients(Ca supplementation) and 200 patients(without Ca supplementation) were similar in age, weight, economic and occupational situation. In Ca supplementation group calcium gluconate was prescribed 2gr daily from 20th completed week of pregnancy. All the patients were followed monthly until 28th week of pregnancy and after that every 2 weeks until 36th week of pregnancy, then weekly until delivery and 24 hours after delivery. The rates of pregnancy induced hypertension(PIH), preterm delivery and cesarean section were evaluated. Two patients from control group and 6 patients from calcium supplementation group who did not have delivery in our hospital were excluded from the study. Of 198 patients in control group 10 cases(5.05%) and of 194 patients in calcium group, 4 patients(2.06%) had PIH which was a statistically significant difference($P<0.01$). Preterm delivery and cesarean section did not have statistically significant difference in two groups. To conclude, Ca supplementation can reduce pregnancy induced hypertension and may prevent this dangerous complication of pregnancy.

Key Words:

- 1) Pregnancy Induced Hypertension
- 2) Preterm Delivery
- 3) Calcium Supplementation

This article is a summary of the thesis by M.Raika, MD for the degree of specialty in Gynecology and Obstetrics under supervision of M.Kashanian, MD, 1996.

I) Assistant Professor of Gynecology and Obstetrics. Shahid Akbar Abadi Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Gynecologist and Obstetrician