

# بررسی مقایسه‌ای میزان فولات سرم در زنان باردار با و بدون پره اکلامپسی

زهرا شجاعیان<sup>۱\*</sup>، زهرا دلیر<sup>۲</sup>، میترا مهدویان<sup>۳</sup>

۱. مربی گروه مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد قوچان، قوچان، ایران.
۲. مربی گروه پرستاری، گروه داخلی - جراحی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. مربی گروه مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد بجنورد، بجنورد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۳/۲۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۷/۱۳

## خلاصه

**مقدمه:** خونریزی، عفونت و افزایش فشار خون، از مهمترین علل مرگ و میر مادران در دوران بارداری می باشند. اسید فولیک احتمالاً در تنظیم رشد و رگزایی جفتی، تکثیر سلولی و DNA و متابولیسم هموسیستین نقش دارد، مطالعه حاضر با هدف بررسی مقایسه میزان فولات سرم در زنان باردار با و بدون پره اکلامپسی انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه توصیفی و تحلیلی در سال ۱۳۸۷ بر روی ۶۰ زن باردار مراجعه کننده به زایشگاه بیمارستان قائم (عج) انجام شد. از این میان، ۳۰ نفر از زنانی که طبق تشخیص متخصص زنان و آزمایشات انجام شده، مبتلا به پره اکلامپسی بودند در گروه پره اکلامپسی و ۳۰ نفر از زنان با فشار خون طبیعی و عدم وجود پروتئین در ادرار، در گروه بدون پره اکلامپسی قرار گرفتند. جهت گردآوری داده ها از فرم مشخصات فردی، پرسشنامه های پره اکلامپسی و مشخصات بارداری استفاده شد و میزان فولات سرم نیز از طریق آزمایش خون تعیین شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از آزمون های آماری کای اسکوئر، تی دانشجویی و آنالیز واریانس دو طرفه انجام شد. میزان  $p < 0.05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** دو گروه از نظر میزان فولات سرم تفاوت معنی داری داشتند ( $p < 0.001$ ). میانگین میزان فولات سرم در گروه بدون پره اکلامپسی  $1.42 \pm 0.57$  نانوگرم بر لیتر و در گروه مبتلا به پره اکلامپسی،  $0.87 \pm 0.67$  نانوگرم بر لیتر بود و میزان فولات سرم با مصرف اسید فولیک در بارداری ارتباط معنی داری داشت ( $p < 0.09$ ).

**نتیجه گیری:** افراد مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به زنان باردار بدون پره اکلامپسی، میزان فولات سرم پایین تری دارند، اما این تفاوت در سطح اطمینان ۹۰ درصد معنی دار است.

**کلمات کلیدی:** بارداری، پره اکلامپسی، فولات سرم

\* نویسنده مسئول مکاتبات: زهرا شجاعیان؛ دانشگاه آزاد اسلامی واحد قوچان، قوچان، ایران. تلفن: ۰۹۱۵۳۰۴۶۷۵۶، پست الکترونیک: zshogaian@yahoo.com

## مقدمه

پره اکلامپسی، یکی از سه علت اصلی مرگ مادران در دوران بارداری است که همراه با خونریزی و عفونت، مسئول قسمت عمده ای از مرگ و میر مادران می باشد. اختلال فشار خون در بارداری، یک اختلال چند سیستمی است که با افزایش فشار خون و پروتئین اوری در نیمه دوم بارداری مشخص می شود. تاکنون هیچ روشی جهت پیشگیری از پره اکلامپسی، مؤثر واقع نشده است. از بین علل مطرح شده، نقص در تهاجم تروفوبلاستی شریان های ماریچی بستر جفتی، یکی از علل پره اکلامپسی می باشد (۱) و اسید فولیک علاوه بر پیشگیری از نقایص لوله عصبی، احتمالاً در تکثیر سلولی DNA و تنظیم رشد و آنژیوژنز جفتی مرتبط با پره اکلامپسی نیز نقش دارد (۲). مطالعه فولز و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که جذب ریز مغذی ها از جمله اسیدفولیک در سه ماهه اول بارداری، با تأثیر بر فاکتورهای مشتق شده از جفت ممکن است منجر به کاهش شدت پره اکلامپسی شود (۳).

جانن و همکاران (۲۰۰۹) در زنان با وزن طبیعی، مصرف اسیدفولیک و پره اکلامپسی را مورد بررسی قرار دادند و مشخص شد که مصرف منظم اسید فولیک از قبل از بارداری و بلافاصله پس از لقاح، با کاهش پره اکلامپسی ارتباط دارد (۴). فورنس و همکاران (۲۰۱۱)، میزان تجمع فولات گلبول های قرمز مادر در هفته های ۱۰ تا ۱۲ بارداری را مورد آزمایش قرار دادند، در انتهای بارداری با کنترل این زنان مشخص شد که میزان تجمع فولات با زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد همراه است اما با پره اکلامپسی ارتباطی ندارد (۵). مطالعه شیرایشی و همکاران (۲۰۱۰) در توکیو ژاپن که به بررسی مصرف چای و میزان فولات سرم و عوارض بارداری پرداختند، نشان دادند زنانی که میزان مصرف چای سبز آنها در دوران بارداری بالاست، میزان فولات سرم پایین تری دارند، از این رو احتمال عوارض بارداری در آنها بیشتر است (۶).

از طرفی اسیدفولیک با شرکت در متابولیسم هموسیستئین و تبدیل آن به میتونین، میزان غلظت این ماده را در خون کاهش می دهد. اسیدآمین

هموسیستئین، یک شاخص در ناراحتی های قلبی - عروقی و افزایش فشار خون می باشد و میزان آن در پره اکلامپسی افزایش می یابد. در مواردی که افراد از نظر فولات، دچار کمبود نسبی هستند، احتمال افزایش هموسیستئین و به دنبال آن، بالا رفتن فشار خون وجود دارد (۷).

در مطالعه آکلمیز و همکاران (۲۰۱۰)، بالا رفتن سطح هموسیستئین با شدت پره اکلامپسی همراه بود، اما این افزایش هموسیستئین، ارتباطی با کمبود اسیدفولیک و کوبالامین نداشت (۸). در مطالعه شی وو ون و همکاران (۲۰۰۸) که به بررسی ارتباط مصرف اسیدفولیک در سه ماهه دوم بارداری و خطر پره اکلامپسی پرداخت، مصرف اسید فولیک با کاهش خطر پره اکلامپسی همراه بود، اما ارتباطی با میزان فولات یا هموسیستئین خون نداشت (۹).

با توجه به نتایج متناقض در این زمینه و مورد سؤال بودن ارتباط فولات سرم و پره اکلامپسی، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط فرضیه میزان فولات سرم و پره اکلامپسی انجام شد.

## روش کار

این مطالعه توصیفی و تحلیلی در سال ۱۳۸۷ بر روی ۶۰ زن مراجعه کننده به زایشگاه بیمارستان قائم (عج) انجام شد. افراد به روش مبتنی بر هدف و با استفاده از پرسشنامه مشخصات واحد پژوهش انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری تک قلو، نداشتن مشکلات طبی مزمن مانند بیماری های قلبی، کلیوی، گوارشی، تیروئید و پاراتیروئید، انواع سرطان ها، عدم مصرف دارو و استعمال مواد مخدر، ناتوانی ذهنی و هموگلوبین طبیعی بود. حجم نمونه با استفاده از مطالعات انجام شده قبلی (۱۰) و با استفاده از فرمول کوکران، ۳۰ نفر در هر گروه تعیین شد. از این میان، نمونه هایی که طبق تشخیص متخصص زنان و علائم افزایش فشار خون و پروتئین اوری به عنوان پره اکلامپسی بستری می شدند، در گروه پره اکلامپسی و نمونه های با فشار خون طبیعی و عدم وجود پروتئین در ادرار، در گروه بدون پره اکلامپسی قرار گرفتند. سپس

آزمایشات لازم پره اکلامپسی در گروه پره اکلامپسی و آزمایش خون وریدی جهت تعیین میزان فولات سرم (۵ سی سی خون) در هر دو گروه توسط تکنسین آزمایشگاه انجام و به آزمایشگاه فرستاده شد و در شرایط مساعد و بعد از پایدار شدن وضعیت بیماری، پرسشنامه‌های خود ساخته مشخصات فردی، مشخصات بارداری و پره اکلامپسی به روش مصاحبه توسط پژوهشگر تکمیل شد. جهت تعیین روایی ابزار گردآوری داده‌ها، پرسشنامه‌ها در اختیار چند تن از اعضاء هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی مشهد قرار گرفت و اصلاحات لازم انجام شد. پایایی پرسشنامه نیز به روش آزمون مجدد و با  $T=0/88$  تأیید شد. میزان فولات سرم تمام نمونه‌ها نیز به روش رادیوایمنوسی در یک آزمایشگاه اندازه‌گیری شد. در تمام آزمون‌های انجام شده سطح اطمینان ۹۵٪ مدنظر بود و در مواردی که کمتر از این مقدار بود، فرضیه صفر آماری رد شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از آزمون

کای دو، تی دانشجویی و آنالیز واریانس دوطرفه انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

بر اساس نتایج مطالعه، افراد دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی، سطح تحصیلات و شغل خود و همسر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند؛ به گونه‌ای که میانگین سن در گروه پره اکلامپسی  $23/75 \pm 4/1$  سال و در گروه بدون پره اکلامپسی،  $22/52 \pm 4/6$  سال بود.

بر اساس نتایج آزمون تی دانشجویی، افراد دو گروه از نظر تعداد بارداری و تعداد زایمان، همگن بودند، اما بر اساس آزمون تی، از نظر میانگین فاصله بین آخرین زایمان تا بارداری فعلی و سن بارداری تفاوت آماری معنی‌داری داشتند (جدول ۱).

جدول ۱- مقایسه میانگین متغیرهای مربوط به بارداری به تفکیک گروه

گروه	پره اکلامپسی		بدون پره اکلامپسی		سطح معنی داری
	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	
تعداد بارداری	۳۰	$2/2 \pm 1/3$	۳۰	$1/8 \pm 0/98$	۰/۱۹
تعداد زایمان	۱۱۰	$0/60 \pm 1/0$	۳۱	$0/57 \pm 0/89$	۰/۸۹
*سن بارداری (هفته)	۱۱۸	$37/90 \pm 1/8$	۶	$36/1 \pm 3/0$	۰/۰۰۸
*فاصله آخرین زایمان تا بارداری فعلی (سال)	۳۱۸	$3/7 \pm 2/8$	۴	$1/97 \pm 2/60$	۰/۰۴
میزان هموگلوبین (گرم بر دسی لیتر)	۱۱۲۷	$11/90 \pm 1/27$	۲۲	$11/90 \pm 1/21$	۰/۱۰۷

شده و بر اساس تشخیص مشاور آمار، آزمون‌های آماری پارامتریک با لگاریتم فولات سرم انجام شد. بر اساس نتایج آزمون تی دانشجویی، دو گروه از نظر میزان فولات سرم در سطح اطمینان ۹۰ درصد، تفاوت آماری معنی‌داری داشتند ( $p=0/001$ ) (جدول ۲).

نتایج آزمون من ویتنی در رابطه با مصرف اسیدفولیک در دوران بارداری از نظر دوز مصرفی و استفاده از غذاهای حاوی اسیدفولیک و شروع مصرف اسیدفولیک در ماه‌های اول بارداری نشان داد که دو گروه از این نظر تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند ( $p=0/85$ ) و در بررسی مقایسه‌ای میزان فولات سرم در زنان با و بدون پره اکلامپسی، ابتدا آزمون نرمالیته انجام شد سپس با انجام عمل لگاریتم، داده‌ها از توزیع نرمال برخوردار

جدول ۲- مقایسه میزان فولات سرم در زنان با و بدون پره اکلامپسی

گروه	پره اکلامپسی	بدون پره اکلامپسی	سطح معنی
متغیر	انحراف معیار $\pm$ میانگین	انحراف معیار $\pm$ میانگین	داری
میزان فولات سرم (نانوگرم / لیتر)	$0/88 \pm 0/68$	$1/42 \pm 0/57$	$p=0/001$

## بحث

در مطالعه حاضر افراد دو گروه از نظر میزان فولات سرم تفاوت آماری معنی داری داشتند؛ به گونه ای که میانگین میزان فولات سرم در گروه بدون پره اکلامپسی،  $1/42 \pm 0/57$  نانوگرم بر لیتر و در گروه پره اکلامپسی،  $0/88 \pm 0/68$  نانو گرم بر لیتر بود.

مطالعه جانت کاتو و همکاران (۲۰۰۹) نشان داد که مصرف مولتی ویتامین ها به طور منظم از قبل از بارداری در زنان با وزن طبیعی، منجر به کاهش خطر ابتلاء به پره اکلامپسی در بعد از لقاح می شود (۴). در مطالعه شی وو ون و همکاران (۲۰۰۸) که به بررسی ارتباط مصرف اسیدفولیک در سه ماهه دوم بارداری و خطر ابتلاء به پره اکلامپسی پرداختند، مصرف اسیدفولیک با کاهش خطر پره اکلامپسی همراه بود (۹) که با مطالعه حاضر همخوانی داشت.

در مطالعه امیلی اوکن و همکاران (۲۰۰۷)، افزایش جذب کلسیم، فولات و آنتی اکسیدان ها، با کاهش خطر پره اکلامپسی یا فشار خون بارداری همراه نبود (۱۰) که شاید عدم همخوانی این مطالعه با مطالعه حاضر ناشی از این باشد که در این مطالعه، از پرسشنامه جذب مواد غذایی استفاده شد و میزان فولات خون اندازه گیری نشد؛ البته موارد مختلفی بر میزان جذب مواد غذایی تأثیر می گذارند.

در مطالعه شی وو ون و همکاران (۲۰۰۸)، مصرف مکمل اسید فولیک در گروه بدون پره اکلامپسی بیشتر بود، اما تفاوتی بین سطح پایین فولات سرم، افزایش هموسیتئین و خطر پره اکلامپسی بین دو گروه با و بدون پره اکلامپسی مشاهده نشد (۹). در مطالعه شی وو ون، اکثر زنانی که مکمل مصرف نمی کردند، وضعیت اقتصادی - اجتماعی پایین تری داشتند که این خود منجر به افزایش ابتلاء به پره اکلامپسی می شود. از طرف دیگر این زنان، اکثراً جوان تر و مولتی پار بودند و

در دوران بارداری، سیگار مصرف می کردند که این خود، خطر بروز پره اکلامپسی را کاهش می دهد. در مطالعه حاضر افراد مورد مطالعه از نظر سطح تحصیلات همسر تفاوت معنی داری داشتند، اما از نظر پاریته و مصرف سیگار تفاوت معنی داری نداشتند.

در مطالعه جانت کاتو و همکاران (۲۰۰۹) نیز مصرف فولات از قبل از بارداری، تنها در زنان با وزن طبیعی، با کاهش خطر پره اکلامپسی همراه بود (۴) و در مطالعه اوکن و همکاران (۲۰۰۷)، تفاوتی از نظر میزان فولات سرم و خطر بروز پره اکلامپسی مشاهده نشد (۱۰). جذب ریز مغذی ها و متابولیسم آنها در زنان چاق، کند است و ممکن است دوز پیشنهادی، به دلیل اختلالات متابولیک در زنان چاق، کافی نباشد. از طرفی کمبود ریز مغذی ها، بر تنظیم استرس اکسیداتیوها نیز تأثیر می گذارند (۴).

مطالعه هولمز و همکاران (۲۰۰۵) نشان داد که سطح پایین تر هموسیتئین در سه ماهه سوم بارداری، بیشتر از آنچه که به مصرف فولات بستگی داشته باشد، عمدتاً نشان دهنده نیاز بیشتر جنین به این آمینواسید در سه ماهه آخر بارداری است (۱۱).

در مطالعه تلما و همکاران (۲۰۰۴)، ارتباط کمبود اسیدفولیک و افزایش سطح کوبالامین، خاصاً در نژاد سیاه پوست مشاهده شد و گروه های با و بدون پره اکلامپسی از نظر نتیجه بارداری تفاوتی با یکدیگر نداشتند (۱۲).

در مطالعه حاضر، افراد دو گروه از نظر مصرف اسیدفولیک، تداوم مصرف اسید فولیک در بارداری، دوز مصرف و مقدار مصرف مواد مغذی حاوی اسیدفولیک، تفاوت معنی داری نداشتند، اما بر اساس نتایج آزمون من ویتنی، از نظر نوع ماده غذایی حاوی اسیدفولیک، تفاوت آماری معنی داری داشتند.

آزمایش خون به دلیل عدم تمایل افراد، کنترل همزمان سایر مواد معدنی و فاکتورهای مشتق شده از جفت متأثر از اسیدفولیک به دلیل گران بودن و یا نبود کیت آزمایشگاهی مورد نظر وجود نداشت که از محدودیت های مطالعه حاضر بود.

### نتیجه گیری

افراد مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به زنان باردار بدون پره اکلامپسی، میزان فولات سرم پایین تری دارند، اما این تفاوت در سطح اطمینان ۹۰ درصد معنی دار است، از این رو پیشنهاد می شود در ارزیابی علل مستعد کننده فرد به پره اکلامپسی، میزان اسید فولیک سرم نیز همراه سایر عوامل، مورد بررسی بیشتر قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دانشگاه آزاد اسلامی واحد قوچان به دلیل کمک های مالی و پرسنل محترم زایشگاه بیمارستان قائم که ما را در امر نمونه گیری حمایت کردند، تشکر و قدردانی می شود.

در مطالعه امیلی اوکن و همکاران (۲۰۰۷)، مصرف ماهی و اسیدهای چرب امگا-۳، با کاهش خطر پره اکلامپسی همراه بود (۱۰). همچنین در مطالعه شیراشی و همکاران (۲۰۱۰)، مصرف چای سبز یا چای اولانگ، با میزان پایین تر فولات سرم در زنان ژاپنی در دوران بارداری همراه بود و مشخص شد که چای سبز با استفاده از یک آنزیم، فولات را تجزیه می کند و مانع از آن می شود که فولات به مصرف بدن برسد (۶). در مطالعه فردریک و همکاران (۲۰۰۵)، از بین مواد غذایی نظیر کلسیم، منیزیم، پتاسیم و فیبرها، رژیم غذایی حاوی فیبر بالا و پتاسیم، با کاهش خطر پره اکلامپسی همراه بود (۱۳). در مطالعه حاضر، افراد مورد مطالعه از نظر مصرف مواد غذایی حاوی اسیدفولیک، وضعیت اجتماعی اقتصادی، شاخص توده بدنی و سایر عوامل مؤثر بر میزان فولات سرم همگن بودند و نمونه خون افراد در شرایط یکسان، در همان ابتدای بستری شدن در بیمارستان و شروع پره اکلامپسی گرفته شد، اما امکان بررسی واحدهای پژوهش توسط پرسشنامه های جذب مواد غذایی از قبل یا ابتدای بارداری و تکرار

### منابع

1. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY. Williams obstetrics. 23rd ed. New York: McGraw-Hill; 2010:756-85.
2. Williams PJ, Bulmer JN, Innes BA, Broughton Pipkin F. Possible roles for folic acid in the regulation of trophoblast invasion and placental development in normal early human pregnancy. Biol Reprod 2011 Jun;84(6):1148-53.
3. Fowles ER, Walker LO, Marti CN, Ruiz RJ, Wommack J, Bryant M, et al. Relationships among maternal nutrient intake and placental biomarkers during the 1st trimester in low-income women. Arch Gynecol Obstet 2012 Apr;285(4):891-9.
4. Catov JM, Nohr EA, Bodnar LM, Knudson VK, Olsen SF, Olsen J. Association of periconceptional multivitamin use with reduced risk of preeclampsia among normal-weight women in the Danish National Birth Cohort. Am J Epidemiol 2009 June 1;169(11):1304-11.
5. Furness DL, Yasin N, Dekker GA, Thompson SD, Roberts CT. Maternal red blood cell folate concentration at 10-12 weeks gestation and pregnancy outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 Aug;25(8):1423-7.
6. Shiraishi M, Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Murayama R, Murashima S. Association between the serum folate levels and tea consumption during pregnancy. Biosci Trends 2010 Oct;4(5):225-30.
7. Hyank J, Stribny J, Sebesta P, Klika M, Kramar J, Kozich V, et al. [Diagnostic significance of mild hyperhomocysteinemia in a population of children with parents or grandparents who have peripheral or coronary artery disease] [Article in Czech]. Cas Lek Cesk 1999 May 24;138(11):333-6.
8. Acilimis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2010 Jan ;37(1):45-50.
9. Wen SW, Chen XK, Rodger M, White RR, Yang Q, Smith GN, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2008 Jan;198(1):45.e1-7.
10. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension Ann Epidemiol 2007 Sep;17(9):663-8.
11. Holmes VA, Wallace JM, Alexander HD, Gilmore WS, Bradbury I, Ward M, et al. Homocysteine is lower in the third trimester of pregnancy in women with enhanced folate status from continued folic acid supplementation. Clin Chem 2005 Mar;51(3):629-34.

12. Patrick TE, Powers RW, Daftary AR, Ness RB, Roberts JM. Homocysteine and folic acid are inversely related in black women with preeclampsia. *Hypertension*. 2004 Jun;43(6):1279-82.
13. Frederick IO, Williams MA, Dashow E, Kestin M, Zhang C, Leisenring WM. Dietary fiber, potassium, magnesium and calcium in relation to the risk of preeclampsia. *J Reprod.Med* 2005 May;50(5):332-44.

Archive of SID