

Pronalaženje dokaza o djelotvornosti i sigurnosti vitamina C u trudnoći : "sustavni " pregled literature

Krce, Matea

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, Faculty of Chemistry and Technology / Sveučilište u Splitu, Kemijsko-tehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:864202>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJ

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO- TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Krce

PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI VITAMINA C
U TRUDNOĆI: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akadska godina: 2014/15.

Mentor: dr. sc. Darko Modun, izv. prof.

Split, listopad 2015.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
KEMIJSKO- TEHNOLOŠKI FAKULTET
I
MEDICINSKI FAKULTET

Matea Krce

PRONALAZENJE DOKAZA O DJELOTVORNOSTI I SIGURNOSTI VITAMINA C
U TRUDNOĆI: „SUSTAVNI“ PREGLED LITERATURE

Diplomski rad

Akadska godina: 2014/15.

Mentor: dr. sc. Darko Modun, izv. prof.

Split, listopad 2015.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	2
1.1. Kemijska svojstva vitamina C	3
1.2. Metabolizam vitamina C	4
1.3. Fiziološka uloga vitamina C.....	5
1.4. Nedostatak vitamina C	6
1.5. Oksidativni stres	7
1.6. Preeklampsija	8
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	10
3. MATERIJAL I METODE	12
3.1. Kriteriji korišteni za odabir studija za Cochrane sustavni pregled	14
3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija.....	16
3.3. Analiza podataka	17
3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda	19
4. REZULTATI.....	28
4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda.....	29
4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda	52
4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda.....	75
5. RASPRAVA.....	77
6. ZAKLJUČCI.....	81
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	83
8. SAŽETAK	91
9. SUMMARY	93

1. UVOD

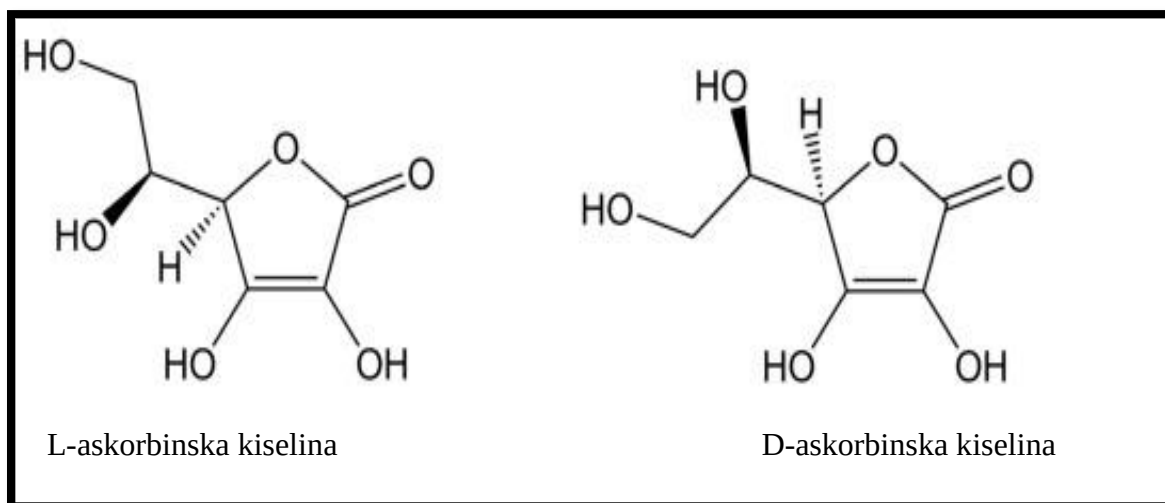
1.1. Kemijska svojstva vitamina C

Vitamin C ili askorbinska kiselina je esencijalni vodotopljivi mikronutrijent, nužan za unošenje radi preživljenja, elektron donor i ta uloga je odgovorna za sve njegove poznate funkcije (1, 2).

Prvi put izoliran 1923. godine. Kemijski je ketolakton sa šest ugljikovih atoma, pa je strukturom sličan glukozi. Postoji u oksidiranom obliku (askorbinska kiselina), i reduciranom obliku (dehidroaskorbinska kiselina). Redoks reakcija između ta dva oblika važna je karakteristika o kojoj ovisi fiziološka aktivnost i antioksidativno djelovanje (3).

Većina biljnih i životinjskih vrsta imaju sposobnost sintetiziranja vitamina C iz glukoze i galaktoze, ali kod ljudi nije moguća zbog nedostatka gulonolakton oksidaze, enzima potrebnog za završetak konačne sinteze askorbinske kiselina iz glukoze (3, 4).

Vitamin C je prvi put kemijski sintetiziran u ranim tridesetim godinama dvadesetog stoljeća, i to je prvi sintetski dobiven vitamin (5). Podložen je oksidaciji, posebno na zraku i pod utjecajem lužina i visokih temperatura. Pri neutralnom ili fiziološkom pH, askorbinska kiselina (pK_a 4.2) je u biti enolat i može reagirati kao nukleofil (6). Askorbinska kiselina (Slika 1.) javlja se u izomernim oblicima. L-izomer ima biološku aktivnost i bolji terapijski učinak od D-izomera (7).



Slika 1. Askorbinska kiselina (5)

Vitamin C je široko zastupljen u hrani (8). Pronađen je u citrusnom voću, zelenim paprikama, crvenim paprikama, jagodama, rajčicama, brokuli, repi i drugom lisnatom povrću (3, 9). Životinjski izvori su siromašni vitaminom C jer se njihov nivo uglavnom kreće ispod 30-40 mg/100 g. Zbog toga su biljni izvori bitni zbog visokog sadržaja vitamina C koji se kreće čak do 5000mg/100 g (3).

1.2. Metabolizam vitamina C

Biodostupnost ili učinkovita koncentracija vitamina C bitno ovisi o njegovoj učinkovitoj apsorpciji iz crijeva i izlučivanja bubrezima (3). Apsorbira se epitelnim stanicama tankog crijeva pomoću SVCT1, ili naknadno difuzijom u okolne kapilare i zatim u krvožilni sustav (10, 11). Cirkulirana askorbinska kiselina filtrira se putem bubrega. Reapsorbira se kroz SVCT1 transporter u proksimalnom tubulu. Razlika između količine koja se filtrira i količine koja se reapsorbira čini ekskreciju bubregom. Intestinalna apsorpcija i renalna ekskrecija kontroliraju serumsku koncentraciju vitamina C i biodostupnost. Kod malih koncentracija, većina vitamina C je apsorbirana u tankom crijevu, a reapsorbirana u tubulu bubrega. Kod većih koncentracija, SVCT1 je reguliran „na dolje“, što ograničava količinu vitamina C apsorbiranog kroz crijeva i bubrege. Zbog toga postoji fiziološko ograničenje maksimalne učinkovite koncentracije vitamina C u serumu (odnosno bioraspoloživosti), koje je dostižno oralnim unosom, i ta vrijednost je određena na 200 mmol/ L (3).

Koristeći moderne metode, normalne koncentracije (Tablica 1.) askorbinske kiseline se kreću između 30-60 $\mu\text{mol/L}$. Vrijednosti u plazmi između 11 i 23 $\mu\text{mol/L}$ pokazuju granični nedostatak, a vrijednosti ispod 11 $\mu\text{mol/L}$, indiciraju deficit vitamina C (12).

Reducirana biodostupnost vitamina C je često viđena kod stresa, unosa alkohola, virusne bolesti, upotrebom antibiotika i slično. U stanjima visoke koncentracije, askorbinska kiselina i njeni metaboliti poput dehidroaskorbinske kiseline, 2,3-diketogulonske kiseline i oksalne kiseline se izlučuju putem bubrega kod ljudi (3). Askorbinska kiselina i dehidroaskorbinska kiselina imaju jednaku bioraspoloživost (12).

Askorbinska kiselina inače nije toksična, ali pri velikim dozama (2-6 g/dan), može uzrokovati gastrointestinalne smetnje ili proljev. Nuspojave nisu ozbiljne i lako mogu biti otklonjene smanjenim unosom askorbinske kiseline (3).

Tablica 1. Plazmatske razine askorbinske kiseline (12).

Stanje nutricije	Kategorija	Koncentracija AA u plazmi
Optimalno	Saturacija	60-120 $\mu\text{mol/L}$
	Normalno	40-60 $\mu\text{mol/L}$
	Niža normala	30-40 $\mu\text{mol/L}$
Suboptimalno		18-30 $\mu\text{mol/L}$
Deficit	Asimptomatski skorbut	9-18 $\mu\text{mol/L}$
	Skorbut	0-9 $\mu\text{mol/L}$

1.3. Fiziološka uloga vitamina C

Biokemijske funkcije askorbinske kiseline su u velikoj mjeri ovisne o oksido-redukcijskim svojstvima L-askorbinske kiseline, koja je kofaktor za hidroksilaciju i aktivnost enzima mono-oksigenaze u sintezi kolagena, karnitina i neurotransmitora. Askorbinska kiselina ubrzava reakcije hidroksilacije održavajući aktivni centar metalnih iona u reduciranom stanju za optimalnu aktivnost enzima hidroksilaze i oksidaze (3).

Funkcija vitamina C u sazrijevanju kolagena je odavno poznata. Kolagen je primarna komponenta potpornog tkiva i čini bazalnu membranu krvnih žila (13). Kolagen predstavlja glavni protein kože, kostiju, zubi, hrskavice, tetive, krvnih žila, srčanih zalistaka i rožnice. Askorbinska kiselina je bitna za održavanje enzima prolil i lizil hidroksilaze u aktivnom obliku (3). Završni korak u formaciji zrele trostruke zavojnice kolagena ovisi o vitaminu C kao elektron donoru hidroksilacije prokolagenovog prolil i lizil ostatka. Nedostatak vitamina C narušava ovo sazrijevanje kolagena i dovodi do narušavanja integriteta krvnih žila, što u konačnici rezultira krvarenjem, jednim od simptoma skorbuta (13).

Askorbinska kiselina je također bitan kofaktor za hidroksilaciju uključenu u sintezu mišićnog karnitina. Karnitin je potreban za prijenos dugolančanih masnih kiselina u mitohondrijima za proizvodnju energije. Također, vitamin C je kofaktor za enzim dopamin- β -hidroksilazu koja katalizira pretvorbu neurotransmitora dopamina u noradrenalin, te zbog toga je neophodan za sintezu katekolamina. Osim toga, katalizira i druge enzimske reakcije uključujući amidaciju potrebnu za maksimalnu aktivnost hormona oksitocina, vazopresina i kolekistokinina. Također je uključen u transformaciju kolesterola u žučne kiseline pošto modulira mikrosomalnu 7- α -hidroksilaciju, ograničavajuću reakciju katabolizma kolesterola u jetri. Nedostatak vitamina C utječe i na ovu pretvorbu što rezultira nakupljanjem kolesterola u jetri, a time i hiperkolesterolemije (3).

Askorbinska kiselina ima posebne funkcije kao antioksidans u nekoliko biokemijskih reakcija i kao kofaktor enzima (14, 15). Može djelovati i kao pro-oksidans i kao antioksidans. Općenito, u niskim koncentracijama askorbinska kiselina će djelovati prooksidativno, a u visokim antioksidativno (15).

Sudjeluje u prevođenju folne kiseline u folinsku, sintezi dopamina, norepinefrina i epinefrina. Askorbinska kiselina je potrebna i za redukciju trovalentnog željeza u dvovalentno željezo, čime se ubrzava njegova apsorpcija. Ima brojna potencijalna svojstva i mogućnost stabilizacije brojnih drugih komponenata, uključujući vitamin E i folnu kiselinu. Može regulirati upalni odgovor igrajući ulogu u metabolizmu prostaglandina i katekolamina (14).

Osim dobro prihvaćene uloge vitamina C u spriječavanju skorbuta, najpoznatija beneficija za zdravlje je blagotvorno djelovanje u prevenciji i ublažavanju prehlade. Povećava učinkovitost imunološkog sustava. Pauling je bio prvi koji je uveo koncept visoke doze vitamina C i predložio da uzimanje 1-3 grama učinkovito ublažava prehladu (16).

1.4. Nedostatak vitamina C

Nedovoljan unos vitamina C dovodi do skorbuta. Iako se danas rijetko viđa, skorbut i dalje postoji u razvijenim zemljama (17, 18). Dijagnoza skorbuta se postavlja klinički, s dokazima o nedovoljnom unosu vitamina C baziranim na detaljnoj prehrambenom povijesti, te karakterističnim fizičkim simptomima (19, 20).

Skorbut karakterizira pojava umora, mialgija, artralgijs, poremećaja krvarenja, a kasnije stomatološke manifestacije. Biološki znakovi su nespecifični: anemija, hipokolesterolemija, hipoalbuminemija (21).

Laboratorijski nalazi uključuju anemiju, koja korelira sa ozbiljnošću i trajanju skorbuta. Skeletne promjene rendgenski su viđene na kraju dugih kostiju i uključuju atrofiju. Prognoza skorbuta je odlična, a liječenje uključuje 1000 mg askorbinske kiseline dva puta dnevno kroz tri dana, a nakon toga 500 mg dva puta dnevno kroz dvadeset dana, te također prehrana bogata voćem i povrćem (20).

1.5. Oksidativni stres

Oksidativni stres je definiran kao poremećaj u ravnoteži između reaktivnih slobodnih radikala i antioksidativnog obrambenog mehanizma (22). Ovaj omjer može biti uzrokovan povećanjem razine reaktivnih kisikovih (ROS), i/ili reaktivnih dušikovih (RNS) vrsta, te smanjenjem antioksidativnih obrambenih mehanizama. Određena količina ROS-a je potrebna za progresiju normalnih staničnih funkcija, pod uvjetom da se nakon oksidacije, svaka molekula vraća u normalno stanje (23). Oksidativni stres je impliciran u raznim bolestima, poput raka, reumatoidnog artritisa, kardiovaskularnih bolesti i starenja. Također je impliciran u mnogim poremećajima zajedničkim prijevremeno rođenoj djeci poput kronične bolesti pluća, intraventrikularne hemoragije, periventrikularne leukomalacije, retinopatije, nekrotizirajućeg enterokolitisa i bronhopulmunarne displazije (24).

1.5.1. Oksidativni stres i komplikacije u trudnoći

Najvažniji događaj tijekom razvoja placente je uspostava normalne cirkulacije. Nedavno se pokazalo da u normalnim trudnoćama od 10. do 12. tjedna gestacije, početak majčinog protoka krvi u placenti rezultira lokalnim porastom parcijalnog tlaka kisika i paralelnim porastom u aktivnosti nekoliko antioksidativnih enzima. Pretpostavljeno smanjenje antioksidativnog odgovora bi moglo rezultirati oksidativnim stresom koji bi doveo do degeneracije trofoblasta i pridonio smanjenju invazije trofoblasta i smanjenom remodeliranju

spiralnih arterija (25). Trudnoća je stanje oksidativnog stresa koje proistječe iz povećane placentalne mitohondrijske aktivnosti i proizvodnji reaktivnih kisikovih radikala (ROS), uglavnom superoksid aniona. Posteljica također proizvodi druge ROS, uključujući dušikov oksid, ugljični monoksid i peroksinitrat koji imaju izražen učinak na funkcije placente, uključujući proliferaciju i diferencijaciju trofoblasta te vaskularnu reaktivnost (26). Oksidativni stres se dovodi u vezu sa spontanim pobačajem, budući da uzrokuje uništavanje trofoblasta. Nadalje, impliciran je i u prijevremenom pucanju membrane, stanju povezanom sa proteolitičkom degradacijom kolagenskih vlakana (27). Restrikcija rasta fetusa (FGR, *fetal growth restriction*), neuspjeh fetusa da postigne genetski uvjetovan potencijal rasta, pogađa između 5 i 10 % trudnoća (28). Restrikcija rasta fetusa ima mnogo uzroka, ali oksidativni stres svakako ima važnu ulogu u njenom nastanku (29). Smatra se ključnim korakom u nastanku preeklampsije (30). Preeklampsija, koja se definira kao nastup hipertenzije i proteinurije nakon 20-og tjedna gestacije, pojavi se u oko 3-5 % trudnoća i značajno povećava rizik prijevremenog poroda i restrikcije rasta fetusa (FGR), a također ugrožava preživljenje majke (31).

1.6. Preeklampsija

Preeklampsija je čest poremećaj posebno u prvim trudnoćama i uzrokuje najviše mortaliteta i morbiditeta kod majke i kod fetusa od svih komplikacija u trudnoći, s više od 90% najozbiljnijih ishoda (32). Prema kriterijima Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći, definicija preeklampsije je dijagnoza trudnoćom izazvane hipertenzije (dijastolički tlak >90 mmHg) te se pojavljuje nakon dvadesetog tjedna gestacije s proteinurijom (ili >300 mg proteina na dan ili omjer proteini/kreatinin u urinu > 30 mg/mmol) (33). Preeklampsija pokriva čitav spektar kliničkih slika od kronične hipertenzije pa do nekoliko ozbiljnijih oblika, poput HELLP sindroma (hemoliza, povišeni jetreni enzimi i niski trombociti) (34). Neke žene imaju veće faktore rizika za preeklampsiju poput preeklampsije u prethodnoj trudnoći, starosna dob iznad četrdeset godina, indeks tjelesne mase (BMI >35), obiteljska povijest preeklampsije i diabetes (35). Genetska komponenta ove bolesti je odavno prepoznata (36).

Predpostavlja se da se preeklampsija razvija u dvije faze. Prva faza uključuje nedovoljan razvoj majčinih spiralnih arterija što rezultira nedostatkom u perfuziji posteljice.

Druga faza uključuje raširenu disfunkciju endotela kao posljedicu hipertenzije, proteinurije i edema (37). U posljednjih nekoliko godina disfunkcija endotela je predložena kao glavna odgovorna za kliničke znakove poremećaja. Disfunkcija endotela je najčešće povezivana s poremećenim putem dušikova oksida i smanjenom bioraspoloživošću. Čimbenici koji uzrokuju disfunkciju endotela u preeklampsiji također uključuju oksidativni stres, pretjeran upalni odgovor, lošu remodelaciju krvnih žila placente te neravnotežu u angiogenim faktorima. Slaba placentacija i smanjenje protoka u uterusu su vodeći uzroci povećanja oksidacije i proizvodnje moćnih protuupalnih medijatora i protuangiogenetskih čimbenika u preeklampsiji (38).

Placentarni oksidativni stres može voditi do oksidativnog stresa u majčinoj cirkulaciji. Produkcija slobodnih radikala može dovesti do prelaska mikrovezikula iz sinciotroboblasta u majčin krvotok i aktivirati neutrofile. Otpuštanje lipidnih peroksida u majčinu cirkulaciju i sinteza citokina iz aktiviranih neutrofila može doprinijeti aktivaciji majčinih endotelних stanica, adheziji leukocita i pojačavanju daljnje aktivacije neutrofila. Neutrofili izolirani iz žena s preeklampsijom sintetiziraju više superoksida nego oni iz normotenzivnih trudnih (39, 40).

Mijeloperoksidaza (MPO), je hemoprotein kojeg produciraju i oslobađaju aktivirani monociti i neutrofili. MPO je povezana s vaskularnom disfunkcijom i mehanički je povezana s patofiziologijom brojnih vaskularnih upalnih bolesti. Kad jednom uđe u cirkulaciju, može se akumulirati u matici endotelnih stanica i na taj način postati moćan izvor reaktivnih kisikovih i dušikovih vrsta. Aktivirana MPO katalizira oksidaciju nitrata i dušičnog oksida što rezultira nitriranjem tirozina. Povećan nitrotirozin u krvnim žilama placente i majčinoj perifernoj cirkulaciji sugerira MPO aktivnost kod preeklampsije (41).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog rada je pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene vitamina C u trudnoći, samog ili u kombinaciji s drugim suplementima na ishode trudnoće, nuspojave i uporabe resursa zdravstvene zaštite. Vodeći se načelima Medicine utemeljene na dokazima, cilj je pronaći sustavne preglede randomiziranih kontroliranih pokusa (razina dokaza 1a) i pojedinačne randomizirane kontrolirane pokuse (razina dokaza 1b), kao najpouzdanije izvore dokaza.

3. MATERIJAL I METODE

Prvi korak u pretraživanju literature o sigurnosti i učinkovitosti vitamina C u trudnoći je bio na stranici Cochrane knjižnici, gdje je pronađen sustavni pregled: „*Vitamin C supplementation in pregnancy (Review)*“ (1). Taj sustavni pregled je bio podloga rada i daljnjeg istraživanja. Dalje su pretraživane stranice MEDLINE (PubMed), DARE i CENTRAL u potrazi za novim kliničkim istraživanjima i sustavnim pregledima koja su objavljena nakon Cochrane sustavnog pregleda (1), prema istim ulaznim i izlaznim kriterijima.

Baza MEDLINE pretraživana je prema ključnim riječima „*vitamin C*“ i „*pregnancy*“. Korišten je filter „*Clinical Trial*“, a klikanjem na „*Publication date*“ (4. 9. 2004.) namijestili smo da nam traži novije studije. Idući korak bila je eliminacija publikacija za koje se iz naslova vidjelo da ne odgovaraju temi, odnosno u kojima predmet istraživanja nije bila uloga vitamina C u trudnoći (primjerice utjecaj dodatka vitamina C na plodnost, u olakšavanju simptoma astme, itd.). Potom je uslijedilo čitanje sažetaka preostalih studija. Odbačene su one koje nisu bile RCT (eng. *randomized controled trial*, randomizirani kontrolirani pokus); u kojima nije bilo intervencije (davanje vitamina C u obliku tablete/kapsule ili nekom drugom farmaceutskom obliku), u kojima je vitamin C bio dio multivitaminskog dodatka prehrani; u kojima nije bilo placebo; studije otvorenog tipa u kojima nije bilo zasljepljivanja itd. Nakon čitanja sažetaka, preostali radovi su detaljnije proučeni te je odlučeno jesu li prikladni odnosno jeli odgovaraju kriterijima Cochrane sustavnog pregleda (1). Baza MEDLINE je isto tako pretražena i za sustavne preglede, korišten je filter „*Systematic Reviews*“. Na mrežnoj stranici Cochrane knjižnice u tražilicu su upisane ključne riječi: „*vitamin C*“ i „*pregnancy*“. Oznaka „*Trials*“ daje rezultate iz baze CENTRAL, što je baza Cochrane knjižnice koja indeksira kliničke pokuse. Klikanjem na „*Trials*“ možemo vidjeti koliko kliničkih pokusa na zadanu temu je indeksirano i kad su objavljeni. Oznaka „*Other Reviews*“ pokazuje koliko je drugih sustavnih pregleda i meta-analiza objavljeno na tu temu u bazi DARE (engl. *Database of Reviews of Effect*) – to je jedna od baza Cochrane knjižnice koja indeksira druge sustavne preglede i pritom se daje procjena njihove kvalitete. Nakon pretraživanja literature, napravljena je procjena kvalitete Cochrane sustavnog pregleda (1) i drugih pronađenih sustavnih pregleda pomoću R-AMSTAR obrasca (42).

3.1. Kriteriji korišteni za odabir studija za Cochrane sustavni pregled

Vrste studija

Svi randomizirani i kvazi-randomizirani kontrolirani pokusi koji procjenjuju utjecaj vitamina C kao dodatka prehrani u trudnih žena (1).

Vrste sudionika

Sve trudne žene koje primaju vitamin C ili kontrolu, a žive u područjima gdje je neadekvatan unos vitamina C hranom ili gdje je pretpostavljen adekvatan unos.

Žene su klasificirane u podgrupe, gdje je to bilo moguće, temeljeno na:

- a) Dozi vitamina C u dodatku prehrani (iznad ili jednako/ispod RDA od 60 mg);
- b) Gestaciji na početku studije (na ulasku u studiju manje od 20 tjedana, više ili jednako 20 tjedana);
- c) Da li je žena imala nizak ili adekvatan unos vitamina C prije početka studije (nizak unos definiran je kao unos manji od RDA izmjeren upitnikom o prehrani, ili plazmatskoj koncentraciji vitamina C manji od 11 $\mu\text{mol/L}$ na ulasku u studiju);
- d) Korištenje vitamina C u kombinaciji s drugim dodacima prehrani;
- e) Ženin status rizika za štetne događaje u trudnoći (kako ih je definirao autor studije) (1).

Vrste intervencija

Dodatak vitamina C, samog ili u kombinaciji s drugim odvojenim dodacima u usporedbi s placebo, bez placeba ili drugim suplementima. Intervencije koje su koristile multivitaminske dodatke (više od dva vitamina ili minerala kombinirana u jednoj tableti) koji su sadržavali vitamin C su isključeni. Intervencije koje su koristile preparate željeza u dodatku s vitaminom C su također isključene (1).

Vrste mjerenih ishoda

Primarni ishodi

- 1) Mrtvorodenče, neonatalna smrt, perinatalna smrt ili smrt novorođenčeta;
- 2) Mjere statusa željeza i folata: majčina anemija zbog manjka željeza, majčina megaloblastična anemija, majčino serumsko željezo, majčinski serumski feritin, majčina razina hemoglobina;
- 3) Porodajna težina;
- 4) Ograničenje intrauterinog rasta (definirano kao porodajna težina manja od trećeg centila ili najekstremniji prijavljeni centil);
- 5) Prijevremeni porod (definiran kao manje od 37 tjedana gestacije);
- 6) Rupture fetalnih membrana prije početka poroda (na termin ili prije termina)
- 7) Razvoj kliničke preeklampsije (1).

Sekundarni ishodi

ZA MAJKU:

Smrtnost unutar šest tjedana postpartalno, epizode krvarenja (poput abrupcije placente, prijevorođajne hemoragije, komplikacije epiduralne anestezije, potrebe za transfuzijom), mjere ozbiljnog majčinog morbiditeta (poput eklampsije, zastoja jetre, zastoja bubrega, diseminirane intravaskularne koagulacije), inducirani porod (inducirati trudove ili carski rez), carski rez, placentalna težina, mjerenje cijeljnja rana i majčinim zadovoljstvom sa skrbi (1).

ZA DIJETE:

Gestacijska dob pri porodu, kongenitalne malformacije, Apgar ocjena manja od 7 nakon 5 minuta, žutica koja zahtijeva fototerapiju, respiratorni distres sindrom, kronična plućna bolest, periventrikularna hemoragija, periventrikularna leukomalacija, bakterijska sepsa, nekrotični enterokolitis, prematurusna retinopatija, bronhopulmonarna displazija, hemolitička anemija, dječji skorbut, invalidnosti u djetinjstvu (poput cerebralna paraliza, intelektualna, slušna invalidnost, poremećaj vida) i slab rast u djetinjstvu.

Štetni događaji povezani s dodatkom vitamina C dovoljni da se zaustavi davanje (1). Nuspojave vitamina C kao dodatka prehrani kao što je diareja, formacija bubrežnih kamenaca, prekomjerni višak željeza, gastrointestinalne smetnje, deficit vitamina B12 (1).

Korištenje resursa zdravstvene zaštite

ZA ŽENE:

Primanje u bolnicu prije poroda, dnevne posjete ambulantama, korištenje intenzivne njege, ventilacija i dijaliza (1).

ZA NOVOROĐENČE:

Ulaz u jaslice za intenzivnu njegu, trajanje mehaničke ventilacije, duljina ostanka u bolnici, razvoj i posebne potrebe nakon otpusta (1).

3.2. Metode pretraživanja za identifikaciju studija

Elektronsko pretraživanje

Pretražen je Cochrane Pregnancy and Childbirth Group trials register kontaktiranjem koordinatora za pretraživanje ispitivanja (23. lipnja 2004). To je ažurirano 7. svibnja 2010, a rezultati su dodani u studije koje čekaju klasifikaciju (1).

The Cochrane Pregnancy and Childbirth Group's Trials Register održava koordinator za pretraživanje ispitivanja i sadrži ispitivanja identificirana iz:

1. Tromjesečnog pretraživanja the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL);
2. Tjednog pretraživanja MEDLINE-a;
3. Ručnog pretraživanja 30 časopisa i zapisnika velikih kongresa;
4. Tjedna trenutna upozorenja za 44 časopisa plus mjesečna BioMed Central E-mail upozorenja (1).

Detalji strategija pretraživanja za CENTRAL i MEDLINE, lista ručnih pretraga časopisa i zapisnika kongresa, te liste časopisa pregledane sa trenutnim upozorenjem mogu biti

nađene u odjeljku 'Specialized Register' s informacijama o Cochrane Pregnancy and Childbirth Group.

Studije identificirane pretragom opisane iznad su dodjeljene pregledu tema. Koordinator za pretragu studija traži registar za svaki pregled koristeći listu tema rađe nego ključne riječi.

Također, pretražen je the Cochrane Central Register of Controlled Trials (*The Cochrane Library* 2004, izdanje 2), MEDLINE (1966. do svibnja 2004.), Current Contents (1998. do svibnja 2004.) i EMBASE (1980. do svibnja 2004.) za potencijalno prihvatljive studije, koristeći strategiju pretraživanja opisanu u nastavku. Nije se radila restrikcija jezika (1).

3.3. Analiza podataka

Ispitivanja su ocijenjena ocjenom dodijeljenom svakom ispitivanju na osnovu prikrivanja razvrstavanja: A (prikladno), B (nejasno) ili C (očito neprikladno) (1).

Ocijenjeno je zasljepljivanje, kompletnost ostanka u studiji, korištenje placeba za svaki ishod koristeći sljedeće kriterije (1):

Za kompletnost ostanka u studiji

- A. Manje od 3% sudionika isključeno;
- B. 3% do 9,9% sudionika isključeno;
- C. 10% do 19,9% sudionika isključeno;
- D. Isključeno: više ili jednako 20% sudionika isključeno (1).

Za zasljepljivanje kod ocjenjivanja ishoda

- A. Dvostruko slijepo, ni ispitivač, ni ocjenjivač ishoda i sudionik ne znaju, niti mogu pogoditi dodijeljeni tretman;
- B. Jednostruko slijepo, ili ispitivač ili sudionik zna što je dodijeljeno; ili, ispitivanje je opisano kao dvostruko slijepo, ali nuspojave jednog ili drugog tretmana znače da bi značajan dio sudionika (najmanje 20%) mogao točno identificirati što im je dodijeljeno;
- C. Nema zaslijepljivanja, istraživač, ocjenjivač ishoda i sudionik znaju (ili lako mogu pogoditi) dodijeljeni tretman;
- D. Nejasno (1).

Za korištenje placebo kontrole

- A. Placebo kontrola;
- B. Nejasno da li je postojala placebo kontrola;
- C. Nije bilo placebo kontrole (1).

Napravljene su statističke analize, a rezultati su prikazani kao sažetak relativnog rizika. Napravljeni su testovi heterogenosti između ispitivanja da se ocijeni značajnost bilo kakvih razlika između ispitivanja (I^2 veći ili jednak 50%) te istraženi mogući uzroci heterogenosti. Ako bi bila detektirana heterogenost, napravljene su analize podgrupa za glavne ishode po dozi vitamina C, trajanju upotrebe vitamina C, prijašnjem unosu vitamina C hranom, korištenju vitamina C u kombinaciji s drugim suplementima i ženinom statusu rizika za štetne ishode u trudnoći kako su ih definirali autori. Sve uključene studije su uključene u inicijalnu analizu i osjetljivost analize je iznesena da bi se istražio efekt kvalitete studije. Ovo je uključivalo analizu baziranu na A, B, C ili D rangiranju za dodjelu tretmana, ocjenjivanju zaslijepljivanja ishoda, kompletnost praćenja i placebo kontrole. Uspoređeni su rezultati visoko kvalitetnih studija sa onima lošije kvalitete, gdje su studije ocijenjene sa A za sve kriterije kvalitete uspoređene s onima koje su ocijenjene sa B ili C (1)

3.4. Procjena kvalitete sustavnih pregleda

Nova znanost sinteze istraživanja u zdravstvenoj skrbi potekla je iz prvobitnog rada Archibalda Cochrane-a (1909. – 1988.) (43). Glavni cilj sinteze istraživanja je sakupiti, ispitati i sustavno procijeniti izvješća istraživanja koja teže prema odgovaranju na pažljivo izrađena istraživačka pitanja. Pitanje je izgrađeno tako da se jasno i nedvosmisleno navede problematična populacija pacijenata, razmatrana intervencija i klinički ishod od interesa. Rezultat sustavnog pregledavanja istraživačke literature primjerene za istraživačka pitanja (engl. *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*, P.I.C.O.) naziva se sustavni pregled (44-46).

Sustavni pregled nije identičan pretraživanoj literaturi jer je utemeljen na objektivnom i transparentnom pristupu, koji se bazira na znanosti istraživačke sinteze sa specifičnom namjerom i ciljem da se minimalizira pristranost. U tu svrhu, većina se sustavnih pregleda temelji na eksplicitnoj kvantitativnoj analizi mjerljivih podataka (npr. prihvatljiva analiza uzorka, meta-analiza). Usprkos ovim naporima, određene prijetnje za pristranost i dalje postoje (npr. publikacijska pristranost). Isto tako, znatan dio sustavnih pregleda je kvalitativne prirode, i uz poštivanje prihvaćenih standarda za sakupljanje, procjenu i objavljivanje dokaza, ne dopušta kvantitativnu ocjenu (42, 44). Posljedično, dok sustavni pregledi omogućuju najvišu razinu dokaza za zdravstvenu skrb utemeljenu na dokazima, sada je jasno da zapravo nisu svi sustavni pregledi jednako pouzdani i dovoljne kvalitete da zadovoljavajuće minimaliziraju pristranost (47). Da bi se suprotstavili ovom problemu, razvijeno je i validirano nekoliko instrumenata da se evaluiira kvaliteta sustavnih pregleda, počevši s jednostavnom check-listom prije više od 15 godina (48), do AMSTAR obrasca koji procjenjuje 11 najvažnijih karakteristika sustavnog pregleda (49). AMSTAR je bio naširoko prihvaćen i korišten od strane profesionalnih zdravstvenih udruga i drugih institucija, te je stekao respektabilnost, pouzdanost i reproducibilnost (42). Međutim, AMSTAR, iako prikladan i jednostavan za korištenje, ne daje kvantitativnu ocjenu kvalitete sustavnog pregleda. Iz tog razloga AMSTAR je revidiran, ništa nije izbačeno iz njegovog sadržaja i izgrađene vrijednosti, korišteni su isti kriteriji kao i u originalnom razvoju, te je proizveden revidirani AMSTAR (R-AMSTAR), koji uspješno kvantificira kvalitetu sustavnih pregleda (42).

Kvantitativna mjera R-AMSTAR-a su bodovi za svaku od individualnih 11 domena originalnog instrumenta (AMSTAR-a). Bodovi svake domene u rasponu su od 1 do 4 (maksimum), a R-AMSTAR ukupni zbroj bodova je u rasponu od 11 do 44 (maksimum). Prema tome, ukupni rezultat 11 pokazuje da nijedan od AMSTAR kriterija nije zadovoljen među navedenih 11 domena. Suprotno, ukupan rezultat 44 pokazuje da su svi kriteriji izvrsnosti sustavnog pregleda zadovoljeni (42).

REVIDIRANI AMSTAR (R-AMSTAR) (42)

1. Jesu li autori definirali protokol prije („a priori“) početka provedbe istraživanja?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) „a priori“ dizajn je spomenut.
(B) Navedeni su kriteriji uključenja.
(C) Istraživačko pitanje je navedeno prema PICO/PIPO modelu (engl. <i>population, intervention, comparison/prediction, outcome</i>).

2. Jesu li dva autora neovisno birali studije i vadili podatake?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebalo bi u radu biti spomenuto, izravno ili posredno, da su <u>najmanje dvije</u> nezavisne osobe vadile podatke.
(B) U radu je opisano kako je postignut konsenzus (suglasje) ako se dva autora nisu slagala u procjeni.
(C) Neslaganje među autorima koji su birali studije ili vadili podatke je prikladno riješeno, izravno ili posredno

3. Je li provedena opsežna pretraga literature?

Ako zadovoljava 4 ili 5 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti pretražena barem dva elektronička izvora.
(B) U radu moraju biti navedene godine za koje je napravljeno pretraživanje i pretražene baze podataka (primjerice, CENTRAL, EMBASE i MEDLINE).
(C) Ključne riječi i/ili MeSH termini trebaju biti navedeni i gdje je moguće treba navesti strategiju pretraživanja tako da se može pratiti proces filtriranja uključenih članaka.
(D) Kao dodatak elektroničkim bazama podataka (PubMed, EMBASE, MEDLINE), svaka pretraga bi trebala biti nadopunjena konzultiranjem Current Contents, pregleda literature, knjiga, specijaliziranih registara ili eksperata u određenom području istraživanja, i pregledavanjem referencija u pronađenim studijama.

(E) Časopisi su ručno pretraženi (primjerice, definiranje značajnih časopisa u nekom području i provođenje ručne pretrage (stranica po stranica), pretraga njihova cjelokupnog sadržaja tražeći potencijalno prihvatljive studije).

4. Je li status publikacije (npr. „siva literatura“) korišten kao kriterij uključenja?

(„Siva literatura“ je literatura proizvedena na svim razinama uprave, akademske zajednice, poduzeća i industrije u tiskanom ili elektroničkom obliku, ali bez kontrole komercijalnih izdavača. Primjeri mogu biti, ali nisu ograničeni na disertacije i zbornike sa znanstvenih sastanaka.)

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori bi trebali navesti da su pretražili radove bez obzira na vrstu publikacije.
(B) Autori bi trebali navesti jesu li ili nisu isključili bilo kakva izvješća (iz sustavnog pregleda) temeljem njihova publikacijskog statusa, jezika i slično.
(C) Radovi koji nisu na engleskom jeziku su prevedeni ili su osobe koje su ih pročitale dovoljno obrazovane za taj strani jezik.
(D) Nisu navedena ograničenja u smislu jezika na kojem je rad objavljen ili priznavanja i članaka koji nisu na engleskom jeziku.

5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U radu treba biti tablica/lista/ ili broj uključenih studija; samo popis referencija nije dovoljan.
(B) U redu je ako se tablica/lista/ili broj isključenih studija nalazi bilo u članku bilo u dodatnom izvoru (primjerice, na mrežnim stranicama). (Isključene studije se odnose na one studije koje su ozbiljno razmatrane na temelju naslova i/ili sažetka, ali isključene nakon čitanja cijelog teksta).
(C) Autor je zadovoljavajuće/dovoljno obrazložio razlog za isključenje ozbiljno razmatranih studija.
(D) Osoba koja čita članke može ući u trag uključenim i isključenim studijama bilo gdje u bibliografiji članka, referencama ili dodatnim izvorima.

6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) U skupnom obliku kao što je tablica, trebali bi biti navedeni podatci iz izvornih studija o sudionicima, intervencijama i ishodima.
(B) Navesti raspone relevantnih obilježja iz analiziranih studija (primjerice, trebali bi biti navedeni dob, rasa, spol, važni socioekonomski podatci, status bolesti, trajanje, težina ili druge bolesti.)
(C) Navedene informacije izgledaju potpune i precizne (ovo se može smatrati subjektivnom procjenom. Tijekom čitanja rada, ima li što upitno vezano za

obilježja uključenih studija? Ako da, navesti potrebne informacije i obrazloženje).

7. Je znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Trebala bi biti navedena „a priori“ metoda procjene (primjerice, za studije o djelotvornosti, jesu li autori odlučili uključiti samo randomizirane, dvostruko-slijepo, placebom kontrolirane studije, ili one koje su opisale prikrivanje razvrstavanja ispitanika kao kriterij uključenja); za druge tipove studija alternativne stavke će biti relevantne.

(B) Čini se da je znanstvena kvaliteta uključenih studija smisljena.

(C) Rasprava/priznavanje/svijest o razini dokaza.

(D) Kvaliteta dokaza bi trebala biti rangirana temeljem definiranih instrumenata. (Definirani instrument je ljestvica koja rangira razinu dokaza, npr. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.])

8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete bi trebali biti razmotreni u analizi i zaključku sustavnog pregleda.
(B) Rezultati provjere metodološke strogosti i znanstvene kvalitete su eksplicitno navedeni u formuliranju preporuka.
(C) Postoje zaključci koji su integrirani/vode prema konsenzusnoj kliničkoj tvrdnji.
(D) Ova konsezusna klinička tvrdnja vodi prema reviziji ili potvrdi praktičnih kliničkih smjernica.

9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?

Ako zadovoljava 4 kriterija → 4

Ako zadovoljava 3 kriterija → 3

Ako zadovoljava 2 kriterija → 2

Ako zadovoljava 1 ili 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Navođenje kriterija koji su korišteni za procjenu jesu li analizirane studije dovoljno slične da se skupno analiziraju (spoje u jednu analizu)?
(B) Za spojene rezultate, treba se napraviti test koji osigurava da su se studije mogle kombinirati, da se ocijeni njihova homogenost (hi-kvadrat test za homogenost, I^2).
(C) Postoji li informacija o heterogenosti studija ili ta informacija nedostaje?
(D) Ako postoji heterogenost, trebao bi se koristiti „random effects“ model meta-analize i/ili bi se trebao uzeti u obzir razlog (klinička prikladnost) zašto su studije kombinirane (je li razumno kombinirati te studije?), ili je to izričito navedeno.
(E) Ako postoji homogenost, treba navesti razlog ili statistički test.

10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv „file drawer“ učinak – znači da autori studija koje daju negativne rezultate „gurnu u ladicu“ i ne objave ih)?

Ako zadovoljava 3 kriterija → 4

Ako zadovoljava 2 kriterija → 3

Ako zadovoljava 1 kriterij → 2

Ako zadovoljava 0 kriterija → 1

Kriteriji:

(A) Autori spominju mogućnost pristranosti u objavljivanju ili učinka „ladice“.
(B) Procjena pristranosti u objavljivanju trebala bi uključivati grafički prikaz (npr. <i>funnel plot</i> i druge dostupne testove).
(C) Korišteni su odgovarajući statistički testovi za procjenu pristranosti u objavljivanju (npr. <i>Egger regression test</i>).

11. Je li naveden sukob interesa?

Ako zadovoljava 3 kriterija →4

Ako zadovoljava 2 kriterija →3

Ako zadovoljava 1 kriterij →2

Ako zadovoljava 0 kriterija →1

Kriteriji:

(A) Naveden je izvor potpore.
(B) Nema sukoba interesa. Ovo je subjektivno i može zahtijevati zaključivanje iz

drugih informacija ili traženje odgovarajućih informacija.
(C) Ispitano je postoji li sukob interesa u uključenim primarnim studijama.

4. REZULTATI

4.1. Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

4.1.1. Opis studija

Karakteristike studija koje su uključene u sustavni pregled (1)

Beazley 2002 (50)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> Nejasno, nisu dani metodološki podaci, žene su bile „randomizirane“. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> navodi se „dvostruko slijepo“. <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> 9 (8%) žena nije do kraja ostalo u studiji. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena placebo kontrola.
Sudionici	109 žena je uključeno u studiju. <u>Kriteriji uključenja:</u> žene s „visokim rizikom za preeklampsiju“ uključujući one s prijašnjom preeklampsijom, kroničnom hipertenzijom, predgestacijskim dijabetesom i višestrukim trudnoćama. Nijedan kriterij isključenja nije naveden. Žene su randomizirane od 14 do 20 tjedna gestacije u skupinu koja će primati dnevno vitamin C i E (n=54) i skupinu koja će primati placebo (n=55).
Intervencije	Randomizirane žene su primale 1000 mg vitamina C dnevno skupa sa 400 IU vitamina E. Nema podataka o sastavu placeba.
Ishodi	1. Preeklampsija (nedefinirana); 2. Gestacijska dob pri porodu (u tjednima); 3. Rođenje prije termina (< 37 tjedana gestacije); 4. Porođajna težina; 5. Porođajna težina < 10. centila; 6. Ukupni antioksidativni status i 8-izoprostan.
Bilješke	<u>Doziranje:</u> 1000 mg vitamina C na dan, više od RDA. <u>Gestacijska dob pri ulasku u studiju:</u> ≤20 tjedana gestacije.

	<u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: nejasno, nema podataka o prehrani. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C davan s dodatkom vitamina E. <u>Status rizika za ženu</u>: Žene su bile pod velikim rizikom za razvoj preeklampsije. <u>Intention-to-treat analiza</u>: Navedeno da je provedena intention-to-treat analiza, međutim gubitak sudionika nije uključen u ukupne rezultate. Dostupna analiza slučaja. <u>Kalkulacija veličine uzorka</u>: nije objavljena. <u>Suradljivost</u>: nejasno, nisu objavljeni podatci. <u>Lokacija</u>: Sjedinjene Američke Države <u>Vremenski okvir</u>: nejasno. Objavljeno samo u formi sažetka.	
Rizik od pristranosti		
Predmet	Autorov sud	Opis
Prikrivanje razvrstavanja?	Nejasno	B-nejasno

Chappell 1999 (51)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana</u> Kompjuterski stvorena randomizirana lista koristeći skupine po 10 je dana odjelu za bolničku ljekarnu. Sudionicama je dodijeljen sljedeći dostupan broj i dane su im tablete iz bolničke ljekarne namijenjene istraživanju. <u>Zaslijepljivanje ocjenjivanja ishoda</u>: Žene koje su provodile postupak i istraživači bili su zaslijepljeni dok novačenje, prikupljanje podataka i laboratorijska analiza nisu bili gotovi. <u>Dokumentacija o isključivanju</u>: Podatci o ishodima trudnoće su prijavljeni prema dodijeljenim tretmanima
--------	---

	za sve randomizirane žene. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena placebo kontrola.
Sudionici	283 žene su uključene u studiju. <u>Kriteriji uključenja:</u> abnormalni Dopplerovi valovi u uterinoj arteriji u 18. – 22. tjednu gestacije ili povijest preeklampsije u prethodnim trudnoćama koja je zahtijevala porođaj prije 37. tjedna gestacije, eklampsija ili HELLP sindrom. <u>Kriteriji isključenja:</u> liječenje heparinom ili varfarinom, abnormalan rezultat pregleda za anomalije fetusa ili višestruka trudnoća. Žene su randomizirane u 18. – 22. tjednu gestacije; međutim, žene s prijašnjom povijesti koje su identificirane u ranijem stadiju, randomizirane su u 16. tjednu gestacije. Žene s abnormalnim rezultatima analize Dopplerovih valova, vratile su se na drugi pregled u 24. tjednu gestacije, one s normalnim valovima u ovom stadiju su prekinule primati terapiju i isključene su iz studije. Preostale žene koju su konstantno imale abnormalne valove i one s prethodnom povijesti preeklampsije ostale su u studiji i pregledavane su svaka 4 tjedna do kraja trudnoće. 1512 žena je prošlo Doppler screening, 273 žene su imale abnormalne valove, a od njih, 242 su ostale u studiji. Dodatno je još 41 žena sa povijesti preeklampsije pristala. 283 žene su randomizirane ili u skupinu vitamina C ili skupinu vitamina E (n=141) ili placebo skupinu (n=142), 72 žene su imale normalan Doppler nalaz u 24. tjednu gestacije, a 24 žene se nisu vratile na drugi pregled pa su isključene. Dodatnih 27 žena je isključeno iz studije nakon 24. tjedna gestacije iz različitih razloga. Ukupno, 160 žena je završilo ukupni protokol do poroda, 79 u vitamin C i vitamin E grupi, a 81 u placebo grupi. Podatci o ishodu trudnoće prikazani su za sve randomizirane žene (n=283) kao i za one koje su ispunile protokol ispitivanja (n=160).
Intervencije	Žene randomizirane u grupu koja prima vitamin C i vitamin E dobivale su kapsule koje su sadržavale 1000 mg vitamina C dnevno iz prirodnih izvora i tablete koje su sadržavale 400 IU vitamina E dnevno. Žene koje su randomizirane u placebo grupu dobivale su kapsule koje su sadržavale ulje

	iz sjemenki soje i tablete koje su sadržavale mikrokristaliničnu celulozu, koje su po izgledu bile identične tabletama s vitaminom C i kapsulama s vitaminom E. Nakon 24. tjedna gestacije žene su pregledavane svaka 4 tjedna, a pri svakom posjetu uzimani su uzorci krvi.
Ishodi	1. Omjer PAI – 1 prema PAI – 2; 2. Pojavnost preeklampsije (definirane prema smjernicama Međunarodnog društva za proučavanje hipertenzije u trudnoći (International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy)); 3. Placentarna abrupcija; 4. Spontani porod prije termina (< 37 tjedana gestacije); 5. Intrauterina smrt; 6. Mala novorođenčad za gestacijsku dob (deseti centil ili ispod); 7. Srednji sistolički i dijastolički krvni tlak prije poroda; 8. Gestacijska dob pri porodu (medijan, IQR); 9. Porođajna težina (medijan, IQR); 10. Centil porođajne težine (medijan, IQR); 11. Srednje plazmatske koncentracije askorbinske kiseline i alfa-tokoferola tijekom gestacije; 12. Biokemijski indeksi oksidativnog stresa i placentarne funkcije.
Bilješke	<u>Doza</u>: 1000 mg vitamina C dnevno, iznad RDI. <u>Gestacijska dob na ulasku u studiju</u>: između 16 i 22 tjedna gestacije. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: nepoznat, nije ocjenjen. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C davan kao dodatak vitaminu E. <u>Status rizika za ženu</u>: žene su imale „visok rizik za preeklampsiju“. <u>Intention-to-treat analiza</u>: Provedena, podatci o ishodima trudnoće su bili dostupni za sve randomizirane žene, a rezultati su prezentirani prema početnom dodijeljenom tretmanu. <u>Kalkulacija veličine uzorka</u>: studija je imala 80% snagu da detektira 30%-tnu redukciju PAI – 1 (plasminogen activator inhibitor – 1). <u>Suradljivost</u>: nije posebno iznesena. „Unutar liječene grupe, plazmatske koncentracije askorbinske kiseline su porasle 32% od osnovnih vrijednosti,

	a alfa-tokoferola 54%.“ <u>Lokacija</u> : London, UK. <u>Vremenski okvir</u> : nejasan.	
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	A – prikladno

Gulemezoglu 1997 (52)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> „Paketići s tretmanom su kompjutorski randomizirani u grupe po 10.“ Randomizaciju je proveo nezavisan istraživač koji nije bio uključen u studiju, a lijekovi su smješteni u uzastopno numerirane zapečaćene neprozirne vrećice. <u>Zaljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> Žene koje su provodile postupak i istraživači bili su zaslijepljeni. <u>Dokumentacija o isključenjima:</u> nema dokumenata o isključenjima. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena placebo kontrola.
Sudionici	<u>Kriteriji uključenja:</u> žene koje su primljene u prenatalne odjele sa dijagnozom ozbiljne preeklampsije, definirane kao 2+ proteinurija testiranjem urina dijagnostičkim trakicama (barem dva uzastopna testa sa 4 do 6 sati razmaka), sa krvnim tlakom 160/110 mmHg, ili 3+ proteinurija sa krvnim tlakom $\geq$ 150/100 mmHg; između 24. i 32. tjedna gestacije; sa jednim živim fetusom; bez sistemskih poremećaja (kao što je dijabetes ili sistemski eritemski lupus) i bez alergija na lijekove u studiji. Ženama se pristupilo kada su bile podobne za konzervativni pristup, što je definirano odsutnošću značajnog oštećenja bubrega, HELLP sindroma i same trombocitopenije. Konzervativni pristup se sastojao od savjetovanja žena

	da ostanu u bolnici do poroda, sa tjednim injekcijama betametazona do 32 – 34. tjedna gestacije, i učestalom nadgledanju majke i fetusa. <u>Kriteriji isključenja:</u> nisu navedeni. Pristupilo se i savjetovalo 59 žena o ovoj studiji, od kojih je 56 dalo pisani informirani pristanak, i smješteno ili u vitaminsku grupu (n=27) ili placebo grupu (n=29).
Intervencije	Žene randomizirane u vitaminsku grupu primale su dva puta dnevno 500 mg vitamina C (ukupno 1000 mg dnevno), 400 IU vitamina E (ukupno 800 IU na dan), i 100 mg alopurinola (ukupno 200 mg na dan). Žene randomizirane u placebo grupu primale su isti broj tableta koje su bile identične tabletama vitamina C i alopurinola. Placebo vitamina C je korišten kao placebo za vitamin E jer nije bilo moguće dobiti dva odvojena seta placeba od dobavljača. Ipak, tablete vitamina E i njihov placebo su bile malo različite. Da se osigura zasljepljivanje svi lijekovi su smješteni u tamne smeđe obojene bočice i zapečaćene neprozirne papirnate vrećice.
Ishodi	1. Porod unutar 14 dana; 2. Smrt majke; 3. Ozbiljne komplikacije kod majke (plućni edem, eklampsija, HELLP sindrom, diseminirana intravaskularna koagulacija, zatajenje bubrega); 4. Placentarna abrupcija; 5. Carski rez prije porođaja; 6. Korištenje antihipertenziva; 7. Mrtvorodenče; 8. Apgar rezultat < 7 nakon 1 minutu i < 7 nakon 5 minuta; 9. pH pupčane arterije < 7,2; 10. Primanje na jedinicu intenzivne njege; 11. Mehanička ventilacija; 12. Neonatalna smrt; 13. Perinatalna smrt; 14. Porođajna težina (medijan, raspon); 15. Razine lipidnog peroksida i vitamina E; 16. Hematološki parametri i parametri renalne funkcije; 17. Razine placentarnog lipidnog peroksida i glutaciona.

Bilješke	<u>Doziranje</u> : 1000 mg vitamina C dnevno, iznad RDI.	
	<u>Gestacijska dob pri ulasku u studiju</u> : > 20 tjedana gestacije.	
	<u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u> : nejasno, nisu navedene informacije o prehrani.	
	<u>Tipovi suplementacije</u> : vitamin C davan kao dodatak vitaminu E i alopurinolu.	
	<u>Ženin status rizika</u> : žene su imale utvrđen rani početak ozbiljne preeklampsije.	
	<u>Intention-to-treat analiza</u> :	
	Svi podatci su prijavljeni prema dodijeljenom tretmanu, i bili su dostupni za sve žene za primarni ishod. Nedostajali su podatci za Apgar ocjenu < 7 nakon 1 minute, Apgar rezultat < 7 nakon 5 minuta, pH pupčane arterije < 7,2, razine lipidnog peroksida i vitamina E te hematološke parametre i parametre renalne funkcije.	
	<u>Kalkulacija veličine uzorka</u> :	
	Veličina uzorka od 54 žene imala je 80% snagu da detektira prepolovljavanje broja žena koje trebaju roditi unutar 14 dana, od 80% do 40%.	
	<u>Suradljivost</u> :	
Suradljivost u vitaminskoj grupi je pretpostavljena na 84%, 89%, 93% za tablete vitamina C, vitamina E i alopurinola. Za placebo grupu suradljivost je bila 75%, 100% i 86% za placebo tablete vitamina C, vitamina E i alopurinola.		
<u>Lokacija</u> : Johannesburg, Južna Afrika.		
<u>Vremenski okvir</u> : nejasno.		
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	A – prikladno

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana</u>: nejasno, žene su „nasumično podijeljene u dvije podgrupe“. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda</u>: navodi se „trostruko slijepo“. <u>Dokumentacija o isključivanju</u>: nije navedeno. <u>Korištenje placebo kontrole</u>: Korištena placebo kontrola.
Sudionici	127 žena je uključeno u studiju. <u>Kriteriji uključenja</u>: žene sa manje od 29 tjedana gestacije i sa „visokim rizikom za preeklampsiju“, uključujući bilo koji od sljedećih faktora: da žena nije prije rađala, prethodna preeklampsija, pretilost, hipertenzija, mlađa od 20 godina, dijabetes, nefropatija, srednji arterijski tlak iznad 85 mmHg, pozitivan roll-over test, crna rasa, obiteljska povijest hipertenzije ili preeklampsije, blizanačka trudnoća i loši socioekonomski uvjeti. <u>Kriteriji isključenja</u>: nejasno, nisu navedeni. 127 žena je razvrstano u grupu koja je primala vitamin C i E, aspirin i riblje ulje (n=63) ili u placebo grupu (n=64).
Intervencije	Žene u vitaminskoj grupi su primale 500 mg vitamina C na dan, 400 IU vitamina E na dan, 100 mg aspirina tri puta tjedno i 1 g ribljeg ulja tri puta dnevno. Žene u placebo grupi su primale placebo „istog doziranja i izgleda“.
Ishodi	1. Preeklampsija (nedefinirana); 2. Autori navode da se nisu pojavile ozbiljne majčinske i neonatalne nuspojave zbog tretmana ni u jednoj grupi, nisu dani nikakvi drugi detalji.
Bilješke	<u>Doziranje</u>: 500 mg vitamina C na dan, iznad RDA. <u>Gestacijska dob pri ulasku u studiju</u>: nejasno, „manje od 29 tjedana“. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: nejasno, nisu navedeni podatci o prehrani. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C kao dodatak vitaminu E, aspirinu i ribljem ulju. <u>Ženin status rizika</u>: žene su imale „visok rizik za preeklampsiju“. <u>Intention-to-treat analiza</u>: nejasno, nisu navedeni detalji. <u>Kalkulacija veličine uzorka</u>: nejasno, objavljeno u formi sažetka.

	<u>Suradljivost</u> : nisu navedeni detalji. <u>Lokacija</u> : Merida, Venezuela. <u>Vremenski okvir</u> : nejasno, nisu navedeni detalji. Objavljeno samo u formi sažetka.	
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Prikrivanje razvrstavanja?	Nejasno	B – nejasno

Steyn 2003 (54)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana</u> : trodjelna randomizacija, Roche Pharmaceuticals je osigurao numerirana spremišta ili vitamina C ili placebo tableta, i ostali su kodirani sve do kraja studije. <u>Zaslijepljivanje ocjenjivanja ishoda</u> : navodi se „dvostruko slijepo“. <u>Dokumentacija o isključivanju</u> : nije navedeno. <u>Korištenje placebo kontrole</u> : Korištena placebo kontrola.
Sudionici	200 žena je uključeno u studiju. <u>Kriteriji uključenja</u> : žene s povijesti pobačaja u srednjem tromjesečju (spontano izbacivanje sadržaja uterusa između 13 i 26 tjedna gestacije), ili prijašnji prijevremeni trudovi (spontani početak trudova i porod prije 37 tjedna gestacije) i manje od 26 tjedana gestacije. <u>Kriteriji isključenja</u> : žene s prijašnjim prijevremenim trudovima zbog jatrogenih utjecaja, poput prijašnjih indukcija trudova prije vremena zbog ozbiljne preeklampsije, ili žene s višestrukim trudnoćama, dokazana cervikalna inkompetencija ili drugi oznati razlozi za prijevremene trudove su isključeni 200 žena je razvrstano u grupu koja je primala vitamin C (n=100) ili placebo (n=100).
Intervencije	Žene su razvrstane ili u grupu koja prima 250 mg vitamina C dva puta dnevno (ukupno 500 mg) ili u placebo grupu od ulaska u studiju do 37.

	tjedna gestacije. Žene su pristupale prednatalnoj posjeti svaka 2 tjedna do 34. tjedna gestacije, i pri svakoj posjeti testirane na bakterijsku vaginozu. Žene su također testirane na Mycoplasma hominis na ulasku u studiju, a žene s pozitivnim kulturama su tretirane s 500 mg eritromicina svako 6 sati kroz sedam dana, od 22. tjedna gestacije do 32. tjedna gestacije.
Ishodi	1. Prijevremeni porod, definiran kao porod prije završenog 37. tjedna a podijeljeno na porod < 37. tjedna, < 34. tjedna, < 28. tjedna. 2. Gestacijska dob pri porodu. 3. Porođajna težina. 4. Pobačaj. 5. Intrauterina smrt. 6. Rana i kasna neonatalna smrt. 7. Trajanje neonatalne hospitalizacije. 8. Antepartalna hemoragija (uključujući abrupciju placente). 9. Preeklampsija. 10. Hipertenzija. 11. Indukcija poroda. 12. Bakterijska vaginoza. 13. Leukocitne razine vitamina C na ulazu u studiju.
Bilješke	<u>Doziranje</u>: 500 mg vitamina C dnevno, iznad RDA. <u>Gestacijska dob pri ulasku u studiju</u>: manje od 26. tjedana gestacije. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: jedanaest žena (5.5%) je imalo unos vitamina C manji od 67 % prosječne RDI (70mg), ocijenjeno upitnikom o prehrani. <u>Tip suplementacije</u>: samo vitamin C. <u>Ženin status rizika</u>: žene su imale visok rizik za prijevremeni porod. <u>Intention-to-treat analiza</u>: izvedena, podatci o ishodu trudnoć su bili dostupni za sve randomizirane žene i rezultati su prezentirani prema inicijalnim dodjelama tretmana. <u>Kalkulacija veličine uzorka</u>: nejasno. Rezultati su iz privremenih analiza provedenih od nezavisne strane nakon što je sto žena porodilo, što je indiciralo 'mali broj razlika između dviju grupa'..

<u>Suradljivost</u> : nisu navedeni detalji. <u>Lokacija</u> : South Africa <u>Vremenski okvir</u> : nejasno.		
Rizik od pristranosti		
Predmet	Sud autora	Opis
Prikrivanje razvrstavanja?	Da	A- Prikladno

Karakteristike isključenih studija (1)

Bolisetty 2002 (55)	Nije randomizirano ispitivanje, pilot case control study. 12 žena s visokim rizikom za prijevremeni porod i između 30. i 36. tjedna gestacije su dnevno dobivale 20 mg beta-karotena, 167,8 mg vitamina E i 1000 mg vitamina C ili su bili kontrola. Objavljene su biokemijska procjena oksidativnog stresa i majčine plazmatske koncentracije beta-karotena, vitamina E i vitamina C.
Eskeland 1997 (56)	Primarni dodatak je bilo željezo. Žene su bile suplementirane ili s 1.2 mg hem- željeza, 27 mg elementarnog željeza sa 100 mg vitamina C ili placebo iz 20. tjedna gestacije. Vitamin c je davan kao pomoć apsorpciji željeza. Prijavljeni ishodi kod majke su bili 'hematološki parametri'. Dobitak na težini tijekom trudnoće, porođajna težina i komplikacije u trudnoći su sakupljene ali ne i prijavljene.
Gomez (1969) (57)	Suplementacija se javila izvan trudnoće. Žene su suplementirane s Ferrogradament C koji sadrži 105 mg elementarnog željeza i 500 mg vitamina C. Trudne žene su isključene iz studije.
Hammar 1987 (58)	Nisu klinički ishodi prijavljeni. Ženama je dnevno davano 2 g vitamina C ili 2 g kalcija za tretiranje grčeva u nogama, s početkom grčeva oko 28. tjedna trudnoće. Ishodi su prijavili uključeno olakšanje simptoma grčeva i serumsku koncentraciju kalcija, albumina i magnezija.
Hankin 1966 (59)	Klinički ishodi nisu prijavljeni. Žene su uzimale 100 mg vitamina C otprilike 20 tjedana. Ishodi su prijavili koncentracije vitamina C u majčinoj

	plazmi i mlijeku.
Lekakis 2000 (60)	Suplementacija se javila izvan trudnoće. Ženama je davano 2 g vitamina C ili placebo 3-6 mjeseci postpartalno. Primarni ishod je bio protok posredovan dilatacijom u brahialnoj arteriji.
Mathan 1979 (61)	Primarni dodatak je bio željezo. Žene su tretirane s jednim od tri suplementa: 120 mg elementarnog željeza, 5 mg pteroilmonoglutaminske kiseline i 100 mcg cianokobalamina; 120 mg elementarnog željeza, 5 mg pteroilmonoglutaminske kiseline i 100 mcg cijanokobalamina plus 500 mg vitamina C; 120 mg elementarnog željeza, 5 mg pteroilmonoglutaminske kiseline i 100 mcg cijanokobalamina plus 15 g proteina. Ishodi su prijavili uključen gornji hemoglobin, stanični volumen, serumsko željezo, i postotak saturacije željeza, i gornji serumski protein. Vitamin C je davan kao pomoć za apsorpciju željeza.
Moldenhauer 1992 (62)	Nisu prijavljeni klinički ishodi. Žene iz ove studije su sudjelovale u randomiziranom placebo kontroliranom istraživanju suplementacije kalcija, i ispunile ocjenu prehrane od 12. do 21. tjedna gestacije i 29. do 31. Tjedna gestacije. Žene nisu randomizirane za suplementaciju vitamina E. Nejasno je da li su sve žene uzimale standardne prenatalne multivitamine ili samo žene u placebo skupini. Rezultati su prikazani prema „teenagerskim“, „blizanačkim“ ili „jednočlanim“ trudnoćama, ne prema tome da li je žena uzimala suplemente ili ne. Prijavljeni ishodi su uključivali unos vitamina C i E prehranom (sa ili bez doprinosa prenatalne vitaminske suplementacije. Objavljeno samo u formi sažetka.
Ogunbode 1992 (63)	Primarni dodatak je željezo. Ženama je davan ili Chemiron, dodatak željeza koji sadrži 25 mg vitamina C ili 200 mg željezovog sulfata i 5 mg folne kiseline, od kraja drugog trimestra. Ishodi su prijavili promjene u majčinu hematokritu i feritinu, fetalnom hematokritu, porođajnoj težini i majčinoj težini tijekom trudnoće.

Pressman 2003 (64)	Nisu prijavljeni klinički ishodi. Randomizirano kontrolirano ispitivanje u kojem su žene primale 500 mg vitamina C i 400 IU vitamina E na dan od 35. tjedna gestacije. Prijavljene su majčine plazmatske koncentracije i koncentracije vitamina C i E u amnijskoj tekućini.
Sikkema 2002 (65)	Klinički ishodi nisu prijavljeni. Žene s preklampsijom su primale s jednom dozom od 2 g vitamina C ili placebo. Primarni ishod je bio protok posredovan dilatacijom. Objavljeno samo u obliku sažetka.
Sneed 1981 (66)	Žene su buzimale multivitaminski pripravak ili kontrolu. Ishodi su uključili koncentraciju vitamina C u plazmi i majčinom mlijeku, vitamin B6, vitamin B12 i folnu kiselinu.
Viegas 1982 (67)	Sve žene u ovoj studiji su primale 30 mg vitamina C u dodatku multivitaminima. Žene su raspodijeljene u jednu od tri grupe: vitamini sami; dodatna energija od ugljikohidrata; dodatna energija od ugljikohidrata i proteina iz mlijeka; od 28.tjedna gestacije. Ishodi su prijavili majčinu atropometrijsku procjenu, porođajnu težinu, placentalnu težinu, majčinu biokemijsku procjenu i razne nutrijente.

Identificirali smo 5 pokusa koji uključuju 766 žena pogodnih za uključivanje u pregled. Ciljevi uzimanja vitamina C u žena uključuju sprječavanje preeklampsije (50, 51, 53), sprječavanje prijevremenog poroda (54), i sprječavanje ozbiljnih komplikacija u majke i jatrogenih prijevremenih poroda u žena s utvrđenim ranim početkom preeklampsije (52).

Trinaest studija je isključeno. Sedam studija je isključeno jer nije bilo klinički značajnog podatka prijavljenog u formatu za uključivanje (58, 59, 62, 64, 65), studija nije randomizirana (55), ili se suplementacija pojavila u obliku multivitaminskog pripravka (67). Tri istraživanja su isključena jer je primarni element pod kontrolom bilo željezo a vitamin C je davan za poboljšanje apsorpcije željeza (56, 61, 63). Tri studije su isključene pošto se suplementacija pojavila izvan trudnoće (57, 60, 66).

4.1.2. Sudionice

Tri ispitivanja su uključivala žene koje su imale „visok rizik za razvoj preeklampsije“ (50, 51, 53). Kriteriji za žene koje su bile pod visokim rizikom razlikovali su se između studija, a uključivali su: prijašnju preeklampsiju, kroničnu hipertenziju, dijabetes

melitus ovisan o inzulinu ili multiplu gestaciju (50); abnormalni doppler valovi u uterinoj arteriji od 18. do 22. tjedna gestacije ili povijest poroda prije 37. tjedna gestacije zbog preeklampsije u prethodnim trudnoćama, eklampsija ili sindrom hemolize, povišeni jetreni enzimi, niski trombociti (51); ili da žena nije prije rađala, prethodna preeklampsija, pretilost, hipertenzija, manje od 20 godina, dijabetes, nefropatija, srednji arterijski tlak veći od 85 mmHg, pozitivan roll-over test, crna rasa, obiteljska povijest hipertenzije ili preeklampsije, trudnoća s blizancima i loši socioekonomski uvjeti (53). Preostale studije ili su uključivale žene s prethodno utvrđenim početkom preeklampsije (52), ili one s visokim rizikom pojave prijevremenog poroda (54), poviješću prethodnih abortusa u srednjem tromjesečju ili prijašnjim prijevremenim porodima. Vrijeme početka suplementacije vitaminom C se široko razlikovalo. Jedna studija je uključivala žene između 14. i 20. tjedna (50), dok su druge uključivale žene između 16. i 22. tjedna (51), 24. i 32. tjedna (52), manje od 26. tjedna do 34. tjedna (54), i bilo koje žene ispod 29. tjedna gestacije (53).

4.1.3. Intervencije

Samo u jednom istraživanju su žene dobivale dodatak vitamina C samostalno (54). Kod preostala četiri istraživanja su žene uz vitamin C dobivale i vitamin E (50, 51), ili vitamin C i vitamin E u dodatku s alopurinolom (52), ili aspirinom i ribljim uljem (54). Tri istraživanja su suplementirala žene s 1000 mg vitamina C na dan (50, 51, 52), a dva istraživanja su suplementirala žene s 500 mg vitamina C na dan (53, 54).

4.1.4. Ishodi

Primarni ishodi

Nekoliko istraživanja je je prijavilo mnoge primarne i sekundarne ishode. Podatci su u tri istraživanja prijavila mrtvorođene (51, 52, 54), u dva istraživanja perinatalna i neonatalna smrt (52, 54), i nijedno istraživanje nije prijavilo smrt dojenčeta. U nijednom istraživanju nije prijavljena anemija kod majke (ni megaloblastičnu ni onu s manjkom željeza), koncentracije hemoglobina, željeza i feritina. Samo je jedno istraživanje prijavilo težinu djeteta u obliku

prikladnom za uključivanje u pregled (50), i dva istraživanja koja su prijavila restrikciju intrauterinog rasta, definiranu kao težinu pri rođenju manju od 10. centila (50, 51).

Za druge primarne ishode, tri istraživanja su prijavila prijevremeno rođenje (50, 51, 54), a četiri istraživanja su prijavila kliničku pre-eklampsiju (50, 51, 53, 54). Nijedno istraživanje nije prijavilo prijevremeno pucanje membrane.

Sekundarni ishodi

Samo je jedno istraživanje pokazalo neki od sljedećih ishoda: majčina smrt (52); mjere ozbiljnosti majčina morbiditeta uključuju eklampsiju, bubrežni zastoj, diseminiranu intravaskularnu koagulaciju i plućni edem (52); prijevremeni carski rez (52); indukciju trudova (54); gestacijska dob pri rođenju (50) i Apgar ocjenu manju od 7 u 5 minuta (52). Dvije su studije prijavile placentalnu abrupciju i jedno istraživanje je pokazalo postpartalnu hemoragiju uključujući placentalnu abrupciju (54).

Nijedno istraživanje nije prijavilo placentalnu težinu, mjere cijeljenja rana, majčino zadovoljstvo sa skrbi, kongenitalne malformacije, žutice koje zahtijevaju fototerapiju, respiratorni distresni sindrom, kroničnu plućnu bolest, periventrikularnu hemoragiju ili leukomalaciju, bakterijsku sepsu, nekrotizirajući enterokolitis, retinopatiju, bronhopulmonarnu displaziju, hemolitičku anemiju, infantilni skorbut, nemogućnost normalnog razvoja, slab rast ili bilo kakva neželjena pojava povezana s dodatcima vitamina C. Jedna studija je prijavila nuspojave dodatka vitamina C, neonatalno primanje u centar zdravstvene skrbi i potrebu za mehaničkom ventilacijom (52). Nijedna studija nije osigurala podatke o majčinoj uporabi zdravstvene skrbi.

4.1.5. Rizik od pristranosti u uključenim studijama

Prikrivanje razvrstavanja

Formalna randomizacija je prijavljena u tri studije korištenjem treće stranke randomizacije (51, 52, 54). Za preostale dvije studije (50, 53), dogovor prikrivanja je nejasan, oba su prijavljena kao apstraktna i nisu dala informacija o metodama i randomizaciji.

Zasljepljivanje

Dvije studije su eksplicitno tvrdile da žene, skrbnici i istraživači nisu znali koji tretman je kome dodijeljen (51, 52). Dvije studije su navele „dvostruko zasljepljivanje“ u tekstu (50, 54), dok je preostala studija upotrijebila termin „trostrukog zasljepljivanja“ u tekstu (54), ali nisu osigurale daljnje informacije o zasljepljivanju.

Kompletnost ostanka u studiji

Četiri studije ili nisu navele ikakve gubitke kod praćenja (52, 53, 54) ili su prijavile ishode za sve randomizirane žene prema dodijeljenom tretmanu (51). Jedna studija (50) je prijavila devet žena (8%) koje su se izgubile iz studije.

Upotreba placebo

Svih pet studija su koristile kontrolu placebo. Jedna studija (51) je prijavila sadržaj kontrole placebo (mikrokristalična celuloza i sojino ulje), a za preostale četiri studije (50, 52, 53, 54), nema informacija o sadržaju placebo.

4.1.6. Utjecaj intervencija

U Tablicama 2., 3. i 4. prikazani su primarni i sekundarni ishodi studija uvrštenih u Cochrane sustavni pregled (1).

Tablica 2. Primarni ishodi (1)

STUDIJA	BEAZLEY (2002)	CHAPPELL (1999)	GULMEZOGLU (1997)	STEYN (2002)	RIVAS (2000)
MRTVOROĐENČE	Nema podataka	RR 0.87, 95% CI 0.41-1.87; 539 žena			Nema podataka

PERINATALNA SMRTNOST	Nema podataka	Nema podataka	RR 1.16, 95 % CI 0.61-2.18; 221 žena		Nema podataka
NEONATALNA SMRTNOST	Nema podataka	Nema podataka	RR 1.73, 95% CI 0.25- 12.12; 221 žena		Nema podataka
POROĐAJNA TEŽINA	(WMD)-139.00 g, 95% CI -517.68-239.68	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
OGRANIČEN INTRAUTERINI RAST	RR 0.72, 95% CI 0.49-1.04; 383 žene		Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
PRIJEVREMENI POROD	RR 1.38, 95% CI 1.04-1.82, 3 studije, 583 žene		Nema podataka	RR 1.38, 95% CI 1.04-1.82, 3 studije, 583 žene	Nema podataka
PREEKLAMPSIJA	RR 0.47, 95% CI 0.30-0.75; 4 studije, 710 žena		Nema podataka	Nema podataka	RR 0.47, 95% CI 0.30-0.75; 4 studije, 710 žena

Tablica 3. Sekundarni ishodi (1)

STUDIJA	BEAZLEY (2002)	CHAPPELL (1999)	GULMEZOGLU (1997)	STEYN (2002)	RIVAS (2000)
ABRUPCIJA PLACENTE	Nema podataka	RR0,335, 95% CI 0.10-1.23; 339 žena		Nema podataka	Nema podataka

ANTEPARTALNA HEMORAGIJA I PLACENTARNA ABRUPCIJA	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka	RR 7.00, 95% CI 0.88- 55.86; 200 žena	Nema podataka
EKLAMPSIJA	Nema podataka	Nema podataka	RR 1.07, 95% CI 0.07-16.33; 56 žena	Nema podataka	Nema podataka
ZATAJIVANJE BUBREGA	Nema podataka	Nema podataka	RR 0.36, 95% CI 0.02-8.41; 56 žena	Nema podataka	Nema podataka
DISEMINIRANA INTRAVASKULARNA KOAGULACIJA	Nema podataka	Nema podataka	RR 0.36, 95% CI 0.02-8.41, 56 žena	Nema podataka	Nema podataka
PLUĆNI EDEM	Nema podataka	Nema podataka	RR 0.54, 95% CI 0.05-5.59; 56 žena	Nema podataka	Nema podataka
INDUKCIJA PORODA	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka	RR 2.00, 95% CI 0.51-7.78; 200 žena	Nema podataka
CARSKI REZ	Nema podataka	Nema podataka	RR 1.51, 95% CI 0.86-2.63; 56 žena	Nema podataka	Nema podataka
GESTACIJSKA DOB PRI PORODU	WMD – 0.40 tjedana, 95% CI - 1.87 do 1.07	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka	Nema podataka
APGAR OCJENA MANJA OD 7 NAKON 5 MINUTA	Nema podataka	Nema podataka	RR 0.63, 95% CI 0.21 – 1.90; 39 žena	Nema podataka	Nema podataka

Tablica 4. Ostali sekundarni ishodi (1)

ISHOD	STUDIJA →	Gulmezoglu 1997
NUSPOJAVE	AKNE	RR 3.21, 95% CI 0.14 –

		75.68; 56 žena
	PROLAZNA SLABOST	RR 5.36, 95% CI 0.27 – 106.78; 56 žena
	OSIP NA KOŽI	RR 3.21, 95% CI 0.14 – 75.68; 56 žena
KORIŠTENJE ZDRAVSTVENIH RESURSA (DIJETE)	PRIMANJE NA JEDINICU INTENZIVNE NJEGE	RR 0.83, 95% CI 0.30 – 2.29; 40 novorođenčadi
	POTREBA ZA MEHANIČKOM VENTILACIJOM	RR 0.33, 95% CI 0.08 – 1.46; 40 novorođenčadi

4.1.7. Analiza osjetljivosti kvalitete studija

Procjene učinka tretmana su napravljene na primarnim ishodima baziranim na kvaliteti studija. Tri studije (51, 52, 54) su ispunile najviše kriterije za sve mjere kvalitete, i zato su rangirani kao 'A' za dodjelu prikrivanja, nisu imali gubitaka u potpunosti studije, uključeno zasljepljivanje žena, skrbnici i istraživači su bili placebo kontrolirani. Dvije studije nisu ispunile najviše kriterije za sve mjere kvalitete (50, 53), i ove studije su isključene iz analize. Za ishode poput mrtvorodenih, perinatalne smrti ili neonatalne smrti sve uključene studije za prijavljene ishode su ocijenjene visoko kvalitetnim. Nije pronađena razlika između žena koje su koristile vitamin C sam ili u kombinaciji sa drugim dodatcima u usporedbi s placebom za rizik o mrtvorodenčadi (RR 0.87, 95 %, CI 0.41 do 1.8, tri studije, 539 žena (51, 52, 54)), neonatalna smrt (RR 1.73, 95% CI 0.25 do 12.12, dvije studije, 221 žena (52, 54)) ili perinatalna smrt (RR 1.16, 95% CI 0.61 do 2.18, dvije studije, 238 žena (52, 54)). Jedina studija koja je prijavila porođajnu težinu nije rangirana kao visoko kvalitetna. Nije uočena nikakva razlika između žena koje su koristile vitamin C u kombinaciji sa drugim dodatcima u usporedbi s placebom za porođajnu težinu (WMD -139.00g, 95% CI -517.68 do 239.68 jedna studija, 100 žena (50)).

Kad su studije koje nisu ocijenjene kao visoko kvalitetne, isključene iz analize, rizik od restrikcije intrauterinog rasta, prijevremenog poroda, i pre-eklampsije se nije promijenio. Ipak, pouzdani intervali oko relativnog rizika su se malo promijenili. Nikakva razlika nije demonstrirana za žene koje su koristile vitamin C u kombinaciji s drugim dodacima uspoređujući s placeboom za rizik ograničenog intrauterinog rasta (RR 0,74, 95% CI 0,50 do 1,08, jedna studija, 283 žene (51)), za studije rangirane kao visoko kvalitetne. Povećan rizik prijevremenog poroda je preostao za studije ocijenjene kao visoko kvalitetne (RR1,40, 95% CI 1,02 do 1,93, dvije studije, 483 žene (51, 54)). Slično, žene suplementirane s vitaminom C u kombinaciji s drugim suplementima su imali smanjen rizik od pre-eklampsije (RR 0.52, 95% CI 0,28 do 0,96, dvije studije, 483 žene (51, 54)), za studije ocijenjene visoko kvalitetnim.

4.1.8. Analize podgrupa

Doziranje dodatka vitamina C (iznad ili jednako preporučenoj dnevnoj dozi (RDI) od 60 mg)

U svim uključenim studijama žene su dobivale vitamin C u dnevnoj dozi od ili 500 mg (53, 54), ili 1000 mg (51, 52, 53). Sve ove doze su preko preporučenog dnevnog unosa, radi toga analiza podskupina bazirana na dozi nije izvedena (1).

Stadij trudnoće na ulazu u studiju (ulaz u studiju s manje od 20 tjedana ili jednako 20.tjednu).

Procjene za učinke tretmana su načinjene za primarne ishode bazirane na stupnju trudnoće pri ulasku u studiju. Jedna studija (50) je uključila žene prije 20.tjedna trudnoće, jedna studija je uključila žene nakon 20.tjedna trudnoće (52), i tri studije su uključivale žene prije i poslije 20.tjedna trudnoće (51, 53, 54). Nije uočena razlika u riziku za mrtvorodne između žena suplementiranih s vitaminom C samim ili u kombinaciji sa drugim dodatcima u usporedbi s placeboom, bez obzira jesu li žene ušle u studiju nakon 20.tjedna trudnoće (RR 0,84, 95% CI 0,36 do 1,93, jedna studija, 56 žena (52)) ili ako su uključile žene i prije i poslije 20.tjedna trudnoće (RR1,00, 95% CI 0,18do 5,76, dvije studije, 483 žene (51, 54)). Studije u kojima su uključene žene prije 20.tjedna trudnoće nisu osigurale podatke o mrtvorodenima. Slično, nije pronađena razlika između žena suplementiranih sa vitaminom C samim ili u kombinaciji s drugim dodatcima u usporedbi s placeboom bez obzira na termin ulaska u studiju za ishode neonatalne smrti, perinatalne smrti, porođajne težine ili restrikcije intrauterinog rasta. Žene su bile u povećanom riziku za porod prije termina u studijama koje su uključivale žene i prije i poslije 20.tjedna trudnoće (RR 1,40, 95% CI 1,02do 1,93, dvije studije, 483 žene (51, 54)); ipak, nije uočena razlika u riziku prijevremenog poroda kad su žene uključene prije 20.tjedna trudnoće (RR 1,32, 95% CI 0,75do2,31, jedna studije, 100 žena (50)). Za preeklampsiju, nije pronađena razlika između žena suplementiranih sa vitaminom C samim ili u kombinaciji s drugim dodatcima u usporedbi s placeboom za studije koje su uključivale žene prije 20.tjedna trudnoće (RR 0,92, 95% CI 0,40 do 2,13, jedna studija, 100

žena (50)); ipak, za studije koje su uključivale žene i prije i nakon 20.tjedna trudnoće, suplementacija je povezana sa signifikantnom redukcijom rizika za pre-eklampsiju (RR 0,37, 95% CI 0,21 do 0,65, tri studije, 610 žena, (52, 54, 55)) (1).

Unos vitamina C prehranom kod žena prije ulaska u studiju (mali unos definiran kao manji od RDI i mjeren upitnikom ili razinom vitamina C u plazmi ispod 11umol/L na ulazu u studiju)

Jedna studija (54) je prijavila da je jedanaest žena (5,5%) imalo deficit u unosu vitamina C prehranom. Za preostale četiri studije (50-53), informacije o prehrani žena su nepoznate ili nepotrebne. Zbog manjka informacija o prehrani žena u svakoj od studija, analize podskupina bazirana na ženinom unosu vitamina C nije provedena (1).

Korištenje vitamina C u kombinaciji s drugim dodacima

Procjene učinka tretmana su napravljene za primarne ishode bazirane bilo na studijama korištenja vitamina C samog ili u kombinaciji sa drugim dodacima. Jedna studija (54) koristila je samo nadopunu vitaminom C, dok u preostale četiri studije (50-53) žene su koristile vitamin C u dodatku ili s vitaminom E, alopurinolom, aspirinom ili ribljim uljem. Nisu uočene razlike između žena koje su koristile vitamin C u usporedbi s placebom bez obzira na to jeli se suplementacija pojavila sama ili s drugim dodacima za mrtvorodne, neonatalne smrti ili perinatalne smrti. Sve su studije prijavile ili porođajnu težinu ili restrikciju intrauterinog rasta, koje uključuju davanje vitamina C u dodatku s drugim suplementima, i nije pronađena razlika između tretiranih grupa za ove ishode. Žene su bile pod povećanim rizikom od prijevremenog poroda ako su koristile samo vitamin C (RR 1.43; 95% CI 1.03 do 1.99, jedna studija, 200 žena (54)), ipak nije pronađena razlika između tretiranih grupa za prijevremeni porod kad su žene koristile vitamin C u dodatku s drugim dodacima (RR 1.29, 95% CI 0.78 do 2.15, dvije studije, 383 žene (50, 51)). Za preeklampsiju, nije pronađena razlika između žena koje su koristile vitamin C u usporedbi s placebom u odnosu na to kada su koristile samo vitamin C (RR 1.00, 95% CI 0.21 do 4.84, jedna studija, 100 žena (54))), Ipak žene koje su koristile vitamin C u kombinaciji s drugim dodacima su

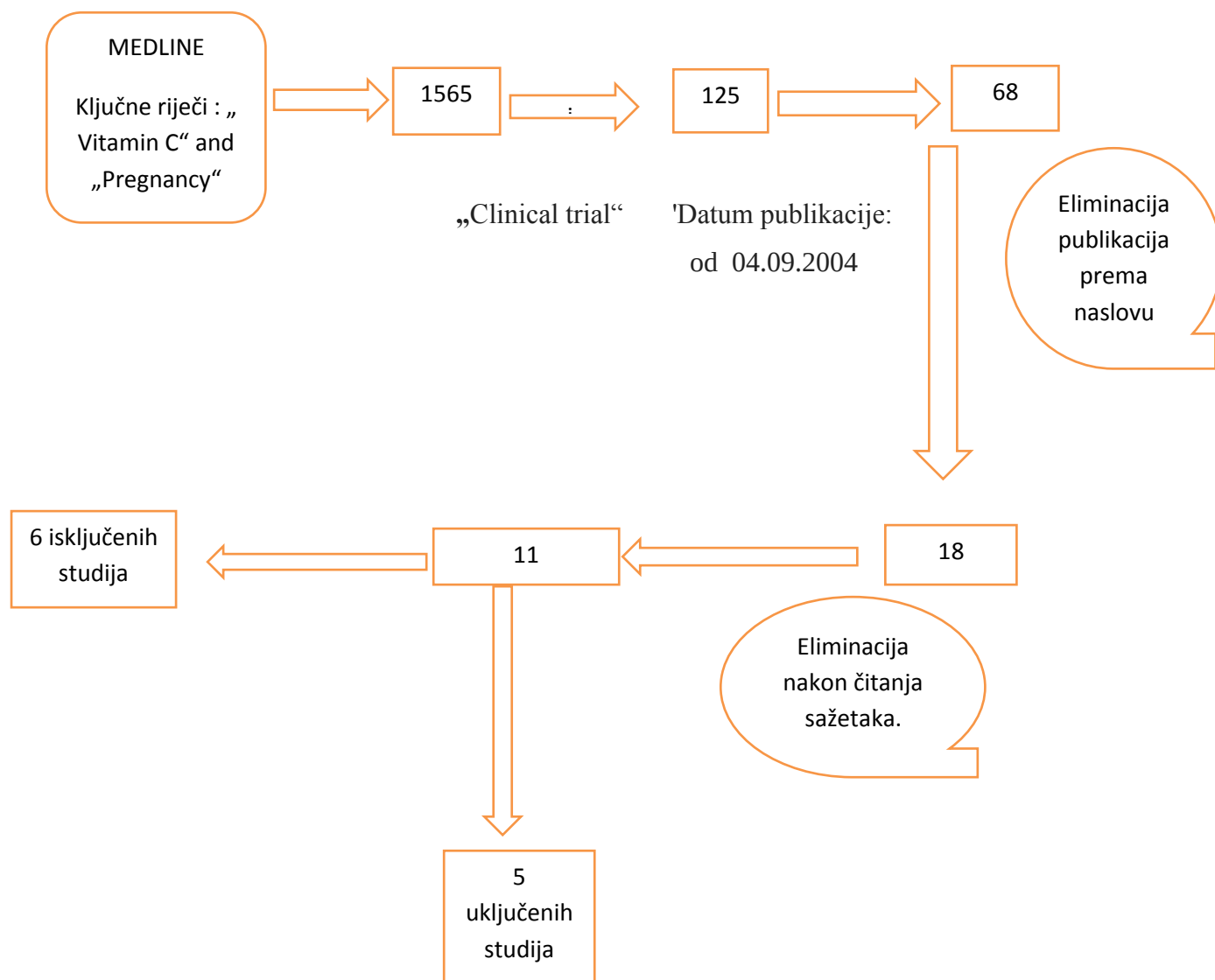
imale smanjen rizik za preeklampsiju (RR 0.44, 95% CI 0.21 do 0.71, tri studije, 510 žena (50, 51, 53)) (1).

Status rizika žene za neželjen ishod trudnoće (definiran od strane autora)

Sve uključene studije su uključivale ili žene s visokim rizikom za preeklampsiju, sa utvrđenom preeklampsijom ili visokim rizikom prijevremenog poroda. Sve žene su bile pod velikim rizikom od štetnih ishoda trudnoće, zbog toga analiza podskupina bazirana na statusu rizika žene nije izveden (1).

4.2. Pretraživanje literature objavljene nakon Cochrane sustavnog pregleda

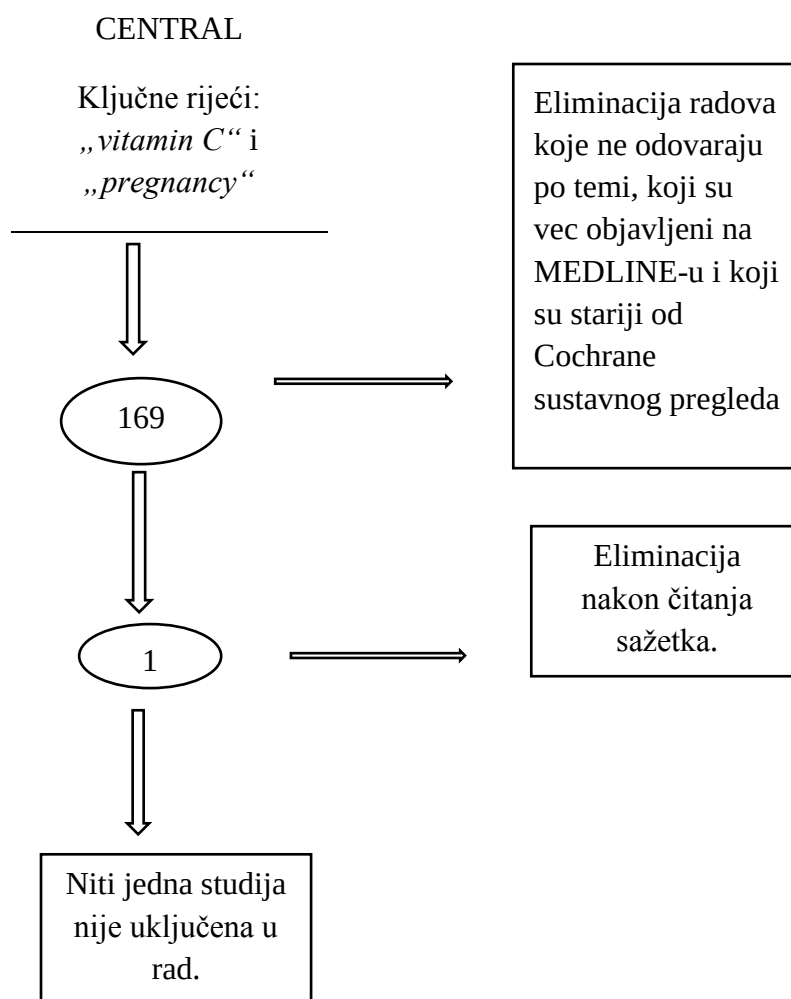
4.2.1. Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed) i CENTRAL za randomizirane kontrolirane pokuse (RCT)



Slika 2. Pretraživanje baze MEDLINE

Na MEDLINE pretražena od 1966. do svibnja 2004. godine pa je prilagođen i datum publikacija, te su odabrane one objavljene od 1. svibnja 2004. godine. Tada se broj publikacija smanjio na 68. Sljedeći korak bila je eliminacija publikacija za koje se iz naslova

vidjelo da ne odgovaraju temi, u kojima predmet istraživanja nije bila uloga vitamina C u trudnoći. Nakon te eliminacije ostalo je 18 publikacija. Uslijedilo je čitanje sažetka svake studije, te su odbačene one koje nisu bile RCT (randomizirani kontrolirani pokus); u kojima nije bilo intervencije (davanje vitamina C u obliku tablete/kapsule ili nekom drugom farmaceutskom obliku) nego su žene savjetovane kakvu će prehranu uzimati; u kojima nije bilo zasljepljivanja, itd. Nakon čitanja sažetaka preostalo je 11 publikacija koje je trebalo detaljnije proučiti i odlučiti odgovaraju li po svemu (ulazni/izlazni kriteriji, intervencije, itd.) radovima odabranima za Cochrane sustavni pregled (1). Od preostalih 11 studija, 5 studija je uključeno a 6 studija je odbačeno. slici 2 prikazan je postupak pretraživanja baze MEDLINE. Na PubMed stranici u tražilicu su upisane ključne riječi: „*vitamin C*“ i „*pregnancy*“. Dobiveno je 1565 rezultata. Kako nas zanimaju kontrolirani klinički pokusi, korišten je filter „*Clinical Trial*“ pa se broj rezultata smanjio na 125. U Cochrane sustavnom pregledu (1) navedno je da je baza



Slika 3. Pretraživanje baze CENTRAL

Slika 3 prikazuje pretraživanje baze CENTRAL. Nakon pretraživanja baze CENTRAL broj indeksiranih kliničkih pokusa je bio 169. Klinički pokusi su najprije uspoređeni s onima na PubMedu pa su isti odmah isključeni, a nakon toga su isključeni oni starijeg datuma od Cochrane sustavnog pregleda, te radovi koji po naslovu ne odgovaraju temi. Preostao je 1 klinički pokus, koji je nakon čitanja sažetka eliminiran zbog različite intervencije od onih u radovima koji su obrađeni u Cochrane sustavnom pregledu (1).

Karakteristike studija objavljenih nakon Cochrane sustavnog pregleda (1) koje zadovoljavaju kriterije

Xu 2010

„An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP)“ (68)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> Randomizacija se provodila elektronski, preko programa koji je omogućavao randomizaciju i unos podataka putem Interneta preko osigurane World Wide Web stranice koja je imala ograničen pristup, a podatci su se pohranjivali u centralnoj bazi podataka. Randomizacija je napravljena prema centrima i prema statusu rizika (unaprijed određeni klinički faktori rizika – u jednom stratumu su bile žene sa visokim faktorom rizika, a u drugom stratumu žene sa niskim faktorom rizika). Žene su elektronskom randomizacijom, u omjeru 1:1 podijeljene ili u vitaminsku grupu ili u placebo grupu. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> Nitko od osoblja koje istražuje, kao ni bilo koja osoba uključena u ispitivanje nije znala dodijeljeni tretman za bilo koju ženu dok nije bila završena analiza studije. <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> Ukupno je 2640 žena prošlo randomizaciju, a od toga je u konačnu analizu uključeno 2363 žene (gubitak ispitanika je 277 žena, odnosno 10,49%). <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena je placebo kontrola.
Sudionice	1. Prvorotkinje bez dodatnih faktora rizika; 2. Prvorotkinje i žene koje su prije rađale, a imaju faktore rizika (kronična hipertenzija prije trudnoće (ili dijastolički krvni tlak > 90 mmHg u < 20 tjedana gestacije ili korištenje antihipertenziva), dijabetes prije trudnoće (ovisan o inzulinu ili hipoglikemici), višeplodna trudnoća, povijest preeklampsije u prethodnim trudnoćama)

	Žene su bile prikladne za studiju ako su bile između 12. i 18. tjedna trudnoće, računato prema zadnjem menstrualnom ciklusu, i da je trudnoća potvrđena ranijim ultrazvučnim pregledom. <u>Kriteriji isključenja:</u> 1) Žene koje redovito konzumiraju > 200 mg/dan vitamina C i/ili 50 IU/dan vitamina E u obliku dodataka prehrani; 2) Žene koje uzimaju varfarin; 3) Žene kod kojih se zna za fetalne abnormalnosti ili su poznate fetalne kromosomske ili druge ozbiljne malformacije u trenutnoj trudnoći; 4) Žene koje imaju anamnezu medicinskih komplikacija uključujući endokrine bolesti (npr. bolesti štitnjače), bubrežnu bolest s izmijenjenom bubrežnom funkcijom, epilepsiju, bilo koju vaskularnu bolest (npr. SLE, sklerodermiju), aktivnu i kroničnu bolest jetre (npr. hepatitis), bolest srca, ozbiljnu plućnu bolest, karcinom, ili hematoški poremećaj (npr. anemija ili trombofilija); 5) Žene kod kojih se ponavljaju spontani pobačaji (žene sa prethodnim krvarenjima u prvom trimestru su uključene ako je u bazi podataka dokumentiran održiv fetus u vrijeme uključivanja u studiju); 6) Žene koje su koristile nedopuštene lijekove u trenutnoj trudnoći.
Intervencije	Ženama je davan vitamin C i E ili placebo (Carlson Laboratories Inc, Arlington Heights, IL). Žene koje su bile u vitaminskoj grupi su upućene da uzimaju 2 meke kapsule, od kojih svaka sadrži 500 mg vitamina C (askorbinska kiselina) i 200 IU vitamina E (100 IU d-α-tokoferola, 100 IU d-α-tokoferil acetata). Ukupna dnevna doza vitamina C bila je 1000 mg, a vitamina E 400 IU. Žene u placebo skupini su uzimale po dvije kapsule koje su izgledom bile identične kapsulama s vitaminom C i E.

	Žene su upućene da progutaju cijele kapsule, te savjetovane da ne uzimaju druge suplemente s antioksidansima. Žene i njihova novorođenčad su imali skrb prema standardnoj praksi u svakom centru, uz promatranje hipertenzije koristeći se standardiziranim mjerenjem krvnog tlaka.
Ishodi	1) <u>Primarni ishod:</u> gestacijska hipertenzija (GH) i povezana štetna stanja (definirana kao 1 ili više od sljedećih medicinskih stanja: a) Dijastolički tlak ≥ 110 mmHg ili sistolički tlak ≥ 160 mmHg; b) Proteinurija ≥ 300 mg/u 24-satnom urinu ili $\geq 2+$ na dijagnostičkim štapićima; c) Konvulzije (eklampsija); d) Trombocitopenija (broj trombocita $< 100,000 \times 10^9/L$); e) Povišeni jetreni enzimi (ALT ili AST $> 70U/L$); f) Hematokrit $< 24\%$ ili transfuzija krvi; g) IUGR (porođajna težina $< 3.$ centila za gestacijsku dob); h) Perinatalna smrt (fetalna smrt > 20 tjedana ili neonatalna smrt unutar 7 dana.) 2) <u>Drugi ishodi za majku:</u> a) Smrt; b) Ozbiljna GH; c) Ozbiljna PE; d) Ruptura membrana prije poroda (PROM); e) Preterm PROM (PPROM); f) Hospitalizacija prije poroda. 3) Gubitak fetusa ili perinatalna smrt: gubitak fetusa < 20 tjedana gestacije, mrtvorodenče ili neonatalna smrt. 4) <u>Drugi fetalni ili neonatalni ishodi:</u> a) Rođenje prije termina < 37 tjedana gestacije; b) Rođenje prije termina < 34 tjedna gestacije; c) Malo novorođenče za gestacijsku dob ($<$ od 5-og ili 10-og centila);

	d) Perinatalna smrtnost; e) Spontani pobačaj; f) Indikatori neonatalnog morbiditeta Apgar ocjena < 4 unutar 5 minuta, prematurusna retinopatija, periventrikularna leukomalacija, trombocitopenija, neuropenija, sepsa, nekrotizirajući enterokolitis, hipotonija, intraventrikularna hemoragija, konvulzije, respiratorni distresni sindrom koji zahtjeva terapiju kisikom i/ili potpomognutom ventilacijom >24 sata i potreba za intenzivnom njegom > 4 dana.
Bilješke	<u>Doziranje:</u> 1000 mg vitamina C, više od RDA. <u>Gestacijska dob na početku studije:</u> između 12 i 18 tjedana trudnoće. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju:</u> Nejasno, nema navedenih podataka o prehrani žena prije početka studije. <u>Tip suplementacije:</u> vitamin C, zajedno s vitaminom E. <u>Status rizika za ženu:</u> Jedna skupina žena je imala nizak rizik za razvoj preeklampsije; druga skupina je imala visok rizik. <u>Intention-to-treat analiza:</u> Navedeno je da je provedena intention-to-treat analiza. <u>Izračun veličine uzorka:</u> Bilo je planirano uključiti 5000 pacijentica po grupi u stratum I (nizak rizik) – ukupno 10 000 pacijentica, a 1250 žena po grupi u stratum II (visok rizik) – ukupno 2500 pacijentica da bi se detektiralo 30%-tno smanjenje preeklampsije, sa snagom od 90% (α 5%). Međutim, nakon pregledavanja dokaza iz dvije prethodno objavljene studije (PE – VIP Trial (99) i the Australian Collaborative Trial of Supplements Study group (102) te internih podataka o ozbiljnim štetnim događajima, upravno povjerenstvo je odlučilo okončati studiju. Ukupno je odobreno 2640 žena koje su bile prikladne za studiju. <u>Suradljivost:</u> nejasno <u>Lokacija:</u> Kanada (17 centara) i Meksiko (10 centara).

	<u>Vremenski okvir:</u> siječanj 2004. – ožujak 2006.
--	---

Villar 2009

„World Health Organisation multicentre randomised 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“ (69)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> Randomizaciju su proveli statističari britanskog VIP istraživanja. Centar je organizirao slijed randomizacije u skupine od dva do deset pojedinaca. Kopije slijeda randomizacije su dane firmi zaduženoj za upravljanje podacima (MedSciNet AB, Stockholm, Sweden) i DHP. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> Navodi se da je ispitivanje bilo dvostruko slijepo. <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> 1365 žena je randomizirano (687 u vitaminsku grupu; 678 u placebo grupu). Podatci o preeklampsiji su bili nedostupni za 14 žena (2%) u vitaminskoj grupi i 9 žena (1,3%) u placebo grupi. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena je placebo kontrola.
Sudionice	<u>Kriteriji uključenja:</u> Trudne žene s visokim rizikom za preeklampsiju (kronična hipertenzija, bubrežna bolest, preeklampsija/eklampsija u prethodnoj trudnoći što je zahtijevalo porod prije 37. tjedna gestacije, HELLP sindrom u bilo kojoj od prethodnih trudnoća, predgestacijski dijabetes, prvorotkinja s BMI > 30 kg/m², povijest medicinski uvjetovanog prijevremenog poroda, abnormalni Doppler valovi uterine arterije i žene s antifosfolipidnim sindromom) su se smatrale prihvatljive i randomizirane su između 14. i 22. tjedna gestacije.

	<u>Kriteriji isključenja:</u> Nisu bile prihvatljive žene koje su uzimale dodatke prehrani koji sadrže 200 mg ili više vitamina C i/ili 50 IU ili više vitamina E, te žene koje su uzimale varfarin ili nisu mogle dati informirani pristanak. Žene koje su uzimale pripravke s aspirinom nisu isključene.
Intervencije	Custom Pharmaceuticals (Hove, East Sussex, UK) je pripremio tablete vitamina C (1000 mg) i identične placebo tablete (mikrokristalinična celuloza) uz dodatak tartarne i limunske kiseline da se osigurna sličan okus. Banner Pharmacaps (Europe BV, Tilburg, the Netherlands) je pripremio identične želatinske kapsule koje su sadržavale 400 IU vitamina E iz prirodnog izvora (RRR-α-tokoferol) ili placebo (ulje sjemenki suncokreta). DHP Medicinal Products Clinical Trials Supplies (Crickhowell, Powys, Wales and UK) je pakirao tablete i kapsule u blistere, svaki sa zalihom za jedan tjedan. Aktivne i placebo tablete za svaki vitamin su bile identičnog oblika, boje i okusa, te su bile dostupne u kutijama koje su sadržavale četiri blistere, od kojih je svaki bio označen od ponedjeljka do nedjelje. Žene je rečeno da uzimaju jednu tabletu i jednu kapsulu na dan, a da neiskorištene tablete ostave u blisterima i vrate blistere na pregledima bez obzira na to jesu li sve tablete i kapsule iz blistera iskorištene.
Ishodi	a) Ishodi za majku: 1. Preeklampsija; 2. Eklampsija i preeklampsija → primarni ishod; 3. Eklampsija → sekundarni ishod; 4. Placentarna abrupcija. b) Ishodi za dijete: 1. Mala porođajna težina; 2. Malo dijete za gestacijsku dob (< 10. centila); 3. Intrauterina smrt; 4. Neonatalna smrt prije otpusta iz bolnice; 5. Prijevremeni porod (< 37. tjedna); 6. Rani prijevremeni porod (< 34. tjedna); 7. Vrlo mala porođajna težina (< 1500 g);

	8. 7 dana ili više na jedinici intenzivne neonatalne njege; 9. Kongenitalne malformacije.
Bilješke	<u>Doziranje</u>: 1000 mg vitamina C, više od RDA. <u>Gestacijska dob na početku studije</u>: 14 – 22 tjedna gestacije. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: u studiju je uključena populacija s niskim socio-ekonomskim statusom za koju postoje dokazi niskog nutritivnog statusa iz prethodnih WHO anketa. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C, skupa s vitaminom E. <u>Status rizika za ženu</u>: žene s visokim rizikom za preeklampsiju. <u>Intention-to-treat analiza</u>: Podatci za sve sudionike su uključeni, bez obzira na suradljivost ili gubitke ispitanika. <u>Izračun veličine uzorka</u>: Očekivana veličina uzorka od 1740 trudnoća (500 za svaki centar osim Južne Afrike: 240), bi imala 75% snage da detektira 30% smanjenje preeklampsije sa 15% u vitaminskoj grupi do 10,5% u placebo grupi ($\alpha=0,05$). Međutim, jedan centar je ranije prestao uključivati žene u studiju. Veličina uzorka od 1365 trudnoća je imala stopu preeklampsije od 24%, bitno veću od očekivanih 15% (korištenih u originalnoj kalkulaciji). Finalna veličina uzorka je imala statističku snagu od 88% da detektira redukciju preeklampsije od 30% (sa 24% na 17%). <u>Suradljivost</u>: bila je slična u obje grupe (medijan 87%). <u>Lokacija</u>: klinike u Nagpur, Indija; Lima i Trujillo, Peru; Cape Town, JAR; Ho Chi Minh City, Vietnam. <u>Vremenski okvir</u>: listopad 2004. – prosinac 2006.

Spinnato 2007

„Antioxidant therapy to prevent preeclampsia – A Randomized controlled trial“ (70)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana</u> :
--------	---------------------------------

	Centar za koordiniranje podataka je izradio slijed randomizacije, koje je klinički cetar stratificirao u skupine slučajne veličine, a podatci su implementirani u računalo kliničkog centra namijenjeno za studiju. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> dvostruko slijepo <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> 739 žena je uključeno u studiju (u vitaminsku grupu 371; placebo 368). Po 16 žena u svakoj skupini (4,3%) nije završilo studiju. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena placebo kontrola.
Sudionice	Uključene su trudne žene koje su bile između 12. (0/7) i 19. (6/7) tjedna trudnoće sa dijagnozom kronične hipertenzije bez proteinurije ili anamnezom preeklampsije u prethodim trudnoćama koja se pojavila nakon 20 tjedana gestacije. Žene su zadovoljile kriterij kronične hipertenzije ako su koristile antihipertenzive ili im je sistolički krvni tlak bio ≥ 140 mmHg ili dijastolički ≥ 90 mmHg u najmanje dva mjerenja, sa najmanje 4 sata razmaka, ili ako je postojala medicinska dokumentacija koja podupire dijagnozu. Ako nije bilo medicinskih podataka pacijentice su morale odgovoriti potvrdno na jedno od dva sljedeća pitanja: 1) Dok niste bili trudni, je li vam ikada liječnik propisao lijek za kontroliranje vašeg krvnog tlaka? 2) Dok niste bili trudni, je li vam ikada vaš liječnik rekao da imate problema s visokim krvnim tlakom? Žene su zadovoljile kriterij preeklampsije/eklampsije u prethodnim trudnoćama ako su bili dostupni medicinski podatci koji su podupirali dijagnozu, ili, ako nije bilo medicinskih podataka onda je prema mišljenju uključenog liječnika povijest događaja u toj trudnoći morala biti u skladu s dijagnozom prethodne preeklampsije. <u>Kriteriji isključenja:</u> Planiranje poroda negdje drugo, multifetalna trudnoća, alergija na vitamin C ili vitamin E, potreba za aspirinom ili antikoagulantnom terapijom, proteini u 24-satnom urinu ≥ 300 mg, dijabetes melitus prije trudnoće, poznate fetalne anomalije nespojive sa životom, ili prijašnje

	sudjelovanje u studiji.
Intervencije	Žene su randomizacijom podijeljene u dvije grupe. Jedna grupa je primala 1000 mg vitamina C i 400 IU vitamina E, a druga grupa placebo. Lijekove je proizveo J R Carlson Laboratories (Arlington Heights, IL) u obliku mekih gel-kapsula. Svaka kapsula koja je sadržavala aktivnu tvar sastojala se od 500 mg askorbinske kiseline, 100 IU d-α-tokoferola, 100 IU d-α-tokoferol acetata, i ekscipijensa (želatina, ulje sjemenki soje, glicerin, lecitin i karamel boju). Placebo kapsule su sadržavale samo pomoćne tvari i izvana su bile identične kao i kapsule s vitaminima. Sudionice se uputilo da progutaju 2 kapsule na dan od uključivanja u studiju do poroda ili postavljanja dijagnoze preeklampsije. Žene su rutinski praćene pri posjetima doktoru, svaka 4 tjedna do 26. (28.) tjedna gestacije, svaka 2 do 3 tjedna do 36. tjedna gestacije i onda svaki tjedan do poroda ili početka preeklampsije. Pri svakom posjetu ženama je mjereno krvni tlak, težina, urinarna ekskrecija proteina. Proteini su mjereni uranjanjem dijagnostičkog štapića u uzorak urina (svježi, čisti, srednji mlaz).
Ishodi	<u>Primarni ishod:</u> preeklampsija <u>Sekundarni ishodi:</u> 1) težina preeklampsije; 2) gestacijska hipertenzija; 3) abrupcija placente; 4) prerana ruptura membrane; 5) rođenje prije termina; 6) malo novorođenče za gestacijsku dob; 7) novorođenčad male porođajne težine.
Bilješke	<u>Doziranje:</u> 1000 mg vitamina C, iznad RDA <u>Gestacijska dob na početku studije:</u> 12 (0/7) – 19 (6/7) tjedana gestacije <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju:</u> nejasno <u>Tip suplementacije:</u> vitamin C, zajedno s vitaminom E <u>Status rizika za ženu:</u> žene s povišenim rizikom za preeklampsiju

	<u>Intention-to-treat analiza:</u> Navodi se da je napravljena intention-to treat analiza. <u>Izračun veličine uzorka:</u> Izračunata je veličina uzorka za 80% snage da se detektira relativni rizik od 0,60 za ispitivani lijek u usporedbi s placebom, ako je pretpostavljeni stupanj preeklampsije u placebo grupi 21% (two-tailed, $\alpha=.05$). <u>Suradljivost:</u> Postotak pacijenata (prema vraćenim kapsulama) koji je uzeo namanje 80% namijenjene doze je bio zadovoljavajući (606 od 707 pacijantica; 85,7%), i bio je sličan među grupama (84,5%; 86,9%). <u>Lokacija:</u> Recife, Campinas, Botucatu, Porto Alegre <u>Vremenski okvir:</u> nije navedeno
--	--

Poston 2006

„*Vitamin C and Vitamin E in Pregnant Women at Risk for Pre-eclampsia (VIP Trial): Randomized Placebo-Controlled Trial*“ (71)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> nejasno, nema metodoloških podataka, navedeno je da je provedena randomizacija. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> nema nikakvih podataka o zasljepljivanju ispitivača i ispitanika. <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> od 2404 žene koje su primale terapiju, 2395 (99,6%) su uključene u analizu. <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena je placebo kontrola.
Sudionice	Uključeno je 2410 žena koje su imale povišen rizik za preeklampsiju. Faktori rizika su bili: preeklampsija u prethodnim trudnoćama, HELLP sindrom (hemoliza, povišeni jetreni enzimi, niski trombociti), eklampsija u prethodnim trudnoćama, esencijalna hipertenzija koja

	zahtijeva liječenje, dijabetes tip 1 i tip 2.
Intervencije	Žene su primale 1000 mg vitamina C i 400 IU vitamina E (RRR alfa tokoferol; n=1199) ili placebo (n=1205), svaki dan, od drugog trimestra do poroda.
Ishodi	1. Preeklampsija; 2. Mala porođajna težina (< 2,5 kg); 3. Mala veličina za gestacijsku dob (< 5. centila).
Bilješke	<u>Doziranje</u>: 1000 mg vitamina C, više od RDA. <u>Gestacijska dob na početku studije</u>: nejasno, samo se navodi da je suplementacija primana od drugog trimestra do poroda. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: nejasno, nisu navedeni nikakvi podatci. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C, zajedno s vitaminom E. <u>Status rizika za ženu</u>: žene su imale visok status rizika za razvoj preeklampsije. <u>Intention-to-treat analiza</u>: navedeno da je provedena intention-to-treat analiza. <u>Izračun veličine uzorka</u>: nema podataka. <u>Suradljivost</u>: Brojanje preostalih pilula se koristilo za utvrđivanje suradljivosti. 80% žena je uzelo najmanje 50% pilula; 65% je uzelo najmanje 80%, 32% je uzelo sve. <u>Lokacija</u>: nema podataka <u>Vremenski okvir</u>: nema podataka

McCance 2010

„Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial“ (72)

Metode	<u>Dodjeljivanje tretmana:</u> randomizaciju su proveli Victoria Pharmaceuticals koristeći PRISYM ID software (version 1.0009). Centar je stratificirao slijed randomizacije sa uravnoteženim skupinama od osam pacijenata. Farmaceut u svakoj klinici je dobio zapečaćenu omotnicu s podacima o tome što je pojedinoj skupini dodijeljeno, s dopuštenjem da se omotnica otvori samo u slučaju hitnog medicinskog stanja. <u>Zasljepljivanje ocjenjivanja ishoda:</u> Cjelokupno osoblje u istraživanju, kao i pacijenti su bili zasljepljeni do kraja studije. <u>Dokumentacija o isključivanju:</u> 762 žene su uključene u studiju i randomizirane (379 u vitaminsku grupu; 383 u placebo grupu). Podatci o ishodima su bili dostupni za 761 ženu (379 vitamin; 382 placebo). <u>Korištenje placebo kontrole:</u> Korištena placebo kontrola.
Sudionice	762 žena su uključene u studiju. 379 je randomizirano u grupu koja je primala vitamine C i E, a 383 u grupu koja je primala placebo. Podatci o ishodima su bili dostupni za 761 ženu (379 vitamin; 382 placebo). Za 749 žena je napravljena procjena preeklampsije po originalno dodijeljenim grupama (375 vitamin; 374 placebo). Bilo je 12 odstupanja od kriterija uključenja i isključenja – 8 žena je uključeno nakon 22. tjedna gestacije (sve su bile unutar 4 dana odstupanja od te granice), a 4 pacijentice su kasnije reklasificirane da imaju dijabetes tipa 2. Svih 12 žena je uključeno u analizu. <u>Kriteriji uključenja:</u> dijabetes tip 1 prije trudnoće, gestacija između 8. i 22. tjedna, trudnoća s jednim djetetom, dob od 16 godina ili više. Žene sa kroničnom hipertenzijom su uključene u studiju. <u>Kriteriji isključenja:</u> Žene su isključene ako nisu dale pristanak, ako su bile uključene u neku drugu studiju, ako su liječene varfarinom, ako su zloupotrebljavale

	droge. Žene koje su koristile vitaminske dodatke prehrani su isključene samo ako je ukupna dnevna doza prelazila 500 mg vitamina C i 200 IU vitamina E.
Intervencije	Žene koje su randomizirane u vitaminsku grupu (n=379) primale su na dan jednu tabletu vitamina C (1000 mg) i jednu kapsulu vitamina E (400 IU). Placebo grupa (n=383) je dobila tablete identične tabletama vitamina C koje su sadržavale kalcijev karbonat, mikrokristaliničnu celulozu, maltodekstrin i stearinsku kiselinu (obje vrste tableta je proizveo Thompson & Capper (Astmoor, Runcorn, Cheshire, UK)), te kapsule identične kapsulama vitamina E (po sastavu maslinovo ulje, a jedne i druge je proizveo Eurocaps Limited (Dukestown, Tredegar, Gwent, UK)). Placebo grupa je također primala jednu tabletu i jednu kapsulu na dan. Obje grupe su dobile bočice s tabletama i kapsulama zajedno sa sedmodnevnim dozatorom. Upućene su da uzmu 1 tabletu i 1 kapsulu na dan, a da neiskorištene ostave u bočicama. Pacijentice su imale pregled u 26. i 34. tjednu gestacije, prilikom kojih su izbrojene preostale kapsule i tablete te dodijeljene sljedeće. Krvni tlak im je izmjeren pri randomizaciji pomoću automatskog instrumenta validiranog od strane Britanskog društva za hipertenziju (Omron M5-1, Omron Healthcare, West Sussex, UK). Nakon što su pacijentice sjedile 5 minuta, zabilježena je prosječna vrijednost dva mjerenja napravljena u razmaku od 3 minute. Biološki uzorci uzeti na početku studije, u 26. i 34. tjednu analizirani su na kraju studije u centralnom laboratoriju (PAI-1, PAI-2, plazmatska koncentracija askorbata i α-tokoferola, ukupni kolesterol, HbA1c, te mikroalbumini i kreatinin u urinu). Kada je bilo moguće prikupljeni su podatci o novorođenčadi, provjere 8 tjedana nakon poroda (težina, dužina, obujam glave, procjena fiksacije, praćenja, smijanja, kontrole glave, tonusa, tendonskih refleksa, šumovi srca, kongenitalne anomalije).

Ishodi	1. Preeklampsija; 2. Omjer PAI-1 i PAI-2; 3. Gestacijska hipertenzija; 4. Centil porođajne težine; 5. Pobačaj; 6. Smrt majke; 7. Komplikacije pri porodu; 8. Fetalne malformacije; 9. Gestacijska dob pri porodu; 10. Primanje na jedinicu neonatalne intenzivne njege; 11. Težina, dužina, obujam glave (pri porodu i postnatalno – 6 do 12 tjedana nakon poroda).
Bilješke	<u>Doziranje</u>: 500 mg vitamina C, iznad RDA. <u>Gestacijska dob na početku studije</u>: 8 – 22 tjedna gestacije. <u>Unos vitamina C hranom prije ulaska u studiju</u>: nejasno, nema podataka o prehrani. <u>Tip suplementacije</u>: vitamin C zajedno s vitaminom E. <u>Status rizika za žene</u>: žene su imale rizik za razvoj preeklampsije. <u>Intention-to-treat analiza</u>: navodi se da je korištena modificirana intention-to-treat analiza za sve trudnoće iznad 20. tjedna gestacije. 762 žena su uključene u studiju. 379 je randomizirano u grupu koja je primala vitamine C i E, a 383 u grupu koja je primala placebo. Podatci o ishodima su bili dostupni za 761 ženu (379 vitamin; 382 placebo). Za 749 žena je napravljena procjena preeklampsije po originalno dodijeljenim grupama (375 vitamin; 374 placebo). Bilo je 12 odstupanja od kriterija uključanja i isključenja – 8 žena je uključeno nakon 22. tjedna gestacije (sve su bile unutar 4 dana odstupanja od te granice), a 4 pacijentice su kasnije reklasificirane da imaju dijabetes tipa 2. Svih 12 žena je uključeno u analizu. <u>Izračun veličine uzorka</u>: Uz pretpostavku da je stopa preeklampsije 20%, veličina studije od 756 žena imala je više od 80% snage da detektira 40%-tno smanjenje kao

	signifikantno (sa 20% na 12%), ($p < 0,05$). <u>Suradljivost</u>: vitamin C, medijan 95% (IQR 75 – 100) vs placebo, 96% (74 – 100); vitamin E, 93% (78 – 100) vs placebo, 93% (74 – 100). <u>Lokacija</u>: Sjeverna Irska, Škotska, sjeverozapadna Engleska <u>Vremenski okvir</u>: travanj 2004. – lipanj 2008. (zadnja beba je rođena u prosincu 2008.).
--	--

Tablica 5. Rezultati uključenih studija

STUDIJA →	McCane 2010	Villar 2009	Spinnato 2007	Poston 2006	Xu 2010
PREEKLAMPSIJA (PE)	15% u vitaminskoj grupi, 19% u placebo grupi (RR 0.81, 95% CI 0.59 – 1.12)	24,1% u vitaminskoj grupi, 23,3% u placebo grupi (RR 1.0, 95% CI, 0.9 – 1.3)	13,8% u vitaminskoj grupi, 15,6% u placebo grupi (p=.43; RR 0.87, 95% CI, 0,61 – 1,25)	15% u vitaminskoj grupi, 16% u placebo grupi (RR 0,97, 95% CI, 0.80 – 1.17)	5,95% u vitaminskoj grupi, 5,71% u placebo grupi (RR 1.04, 95% CI, 0.75 – 1.44)
MALA PORODAJNA TEŽINA (LBW)	6% u vitaminskoj grupi, 10% u placebo grupi (RR 0.64, 95% CI, 0.39 – 1.05; p=0.08)	< 2500 g: 33.2% u vitaminskoj grupi, 36.4% u placebo grupi (RR 0.9, 95% CI, 0.8 – 1.0) < 1500 g: 8.2% u vitaminskoj grupi, 10.0% u placebo grupi (RR 0.8, 95% CI, 0.6 – 1.1)	< 2500 g: 17.4% u vitaminskoj grupi, 17.8% u placebo grupi (RR 0.98, 95% CI, 0.71 – 1,36; p=0.91) < 1500 g: 5.7% u vitaminskoj grupi, 5.4% u placebo grupi (RR 1.08, 95% CI, 0.58 – 2.00; p=0.82)	28% u vitaminskoj grupi, 24% u placebo grupi (RR 1.15, 95% CI, 1.02 – 1.30)	Nema podataka.

MALA VELIČINA ZA GESTACIJSKU DOB	Nema podataka.	23.8% u vitaminskoj grupi, 26.0% u placebo grupi (RR 0.9, 95% CI, 0.8 – 1.1)	14.0% u vitaminskoj grupi, 14.0% u placebo grupi (RR 1.01, 95% CI, 0.70 – 1.46; p=0.96)	21% u vitaminskoj grupi, 19% u placebo grupi (RR 1.12, 95% CI, 0.96 – 1.31)	< 5. percentila: 7.38% u vitaminskoj grupi, 7.93% u placebo grupi (RR 0.93, 95% CI, 0.69 – 1.25) <10. percentila: 14.03% u vitaminskoj grupi, 15.09% u placebo grupi (RR 0.92, 95% CI, 0.73 – 1.15)
OSTALI ISHODI ZA MAJKU	Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama za bilo koji ishod.	Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama za bilo koji ishod.	Nije bilo razlika među grupama u učestalosti pojave gestacijskog dijabetesa, abrupcije placente, indukcije poroda i poroda carskim rezom. Prijevremena ruptura membrana (PROM) je bila češća u vitaminskoj grupi (10.6%) u odnosu na placebo (5.5%), RR 1.89, 95% CI, 1.11 –	Nema podataka o ostalim ishodima.	Učestalost PROM je bila veća u vitaminskoj grupi (10.17%) u odnosu na placebo (6.15%), RR 1.65, 95% CI, 1.23 – 2.22, kao i PPRM – vit.grupa (5.97%) vs placebo grupa (3.03%), RR 1.97, 95% CI, 1.31 – 2.98. Nije bilo razlika među grupama za ostale ishode.

			3.23; p=.015		
OSTALI ISHODI ZA DIJETE	Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama za bilo koji ishod.	Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama za bilo koji ishod.	Nije bilo statistički značajnih razlika među grupama za bilo koji ishod.	Nema podataka o ostalim ishodima.	Učestalost ukupnih fetalnih smrti je značajno veća u vitaminskoj grupi (1.69% vs 0.78% u placebo grupi), RR 2.20, 95% CI, 1.02 – 4.73. Nije bilo značajnih razlika u ostalim ishodima.

Tablica 6. Isključene studije

STUDIJA	RAZLOG ISKLJUČENJA
Beazley 2005 „Vitamin C and E supplementation in women at high risk for preeclampsia: a double-blind, placebo-controlled trial“ (73)	Studija je već opisana u Cochrane sustavnom pregledu. Sada je dostupan cjeloviti tekst.
Rumbold 2006 „Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications“ (74)	Nisu zadovoljeni ulazni kriteriji. Žene su imale normalan krvni tlak pri prvom mjerenju i pri ulasku u studiju.
Roberts 2010 „Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension“ (75)	Razlika u ulaznim kriterijima. Kod ove studije žene s povišenim krvnim tlakom(sistolički > 15mmHg , dijastolički > 85 mmHg), dijabetesom ili proteinurijom nisu bile pogodne za studiju.
Hauth 2010 „Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth“ (76)	Radi se o sekundarnoj analizi RCT-a.
Mercer 2010 „The impact of vitamin C supplementation in pregnancy and in vitro upon fetal membrane strenght and remodeling“ (77)	Izlazni kriteriji se razlikuju od onih u Cochrane sustavnom pregledu. U ovoj studiji mjereni su postotak odvajanja koriona, amnia i decidue od ukupne površine fetalne membrane.

McEvoy 2014 „Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial“ (78)	Glavni ishod se razlikovao od onog u Cochrane sustavnom pregledu (1). ovdje se mjerila plućna funkcija novorođenčeta.
---	---

4.2.2. Pretraživanje baza DARE i MEDLINE (PubMed) za sustavne preglede

U bazi DARE prema ključnim riječima „vitamin C“ i „pregnancy“, pronađeno je sedam članaka, a od toga je jedan članak zadovoljavao kriterije, odnosno bio noviji od „Cochrane sustavnog pregleda“ (1). Radi se o pregledu „*Supplementation with vitamin C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsija and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis*“ (30).

Nakon toga smo otišli u bazu MEDLINE, te u tražilicu upisali riječi „*vitamin C supplementation in pregnancy*“. Označen je filter „*Systematic reviews*“ jer nas sada zanimaju samo sustavni pregledi. Otvorilo je četrdeset i jedan pregled te je nakon eliminacije uključen pregled koji je pronađen i na bazi DARE, a radi se o pregledu „*Supplementation with vitamin C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsija and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis*“ (30).

Conde – Agudelo 2011

„*Supplementation with vitamin C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsija and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis*“ (30).

Radi se o sustavnom pregledu i metaanalizi randomiziranih kontroliranih studija. Cilj pregleda je bio odrediti jeli suplementacija vitaminima C i E tijekom trudnoće smanjuju rizik od preeklampsije i drugih neželjenih ishoda za majku i dijete.

Rezultati: u pregled je uključeno devet studija s ukupno 19.810 žena. Nije bilo značajnih razlika između vitaminske i placebo grupe u riziku od preeklampsije (9.6 % vs. 9.6 % RR 1.95 CI 0.92-1.09). Slični rezultati su viđeni i kad su se napravile analize podgrupa u kojima su žene bile podijeljene u grupe s visokim, srednjim i niskim rizikom za preeklampsiju. Žene suplementirane vitaminom C i E su imale povećan rizik za razvoj gestacijske hipertenzije i prijevremenih ruptura membrane, a smanjen rizik od abrupcije placente. Nije bilo značajnih razlika između vitaminske i placebo grupe u riziku za neželjene ishode kod majki i kod fetusa odnosno djeteta.

4.3. R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

1) „*Vitamin C supplementation in pregnancy*“ (1)

1. Zadovoljava kriterije A i B → 2 boda
2. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
3. Zadovoljava kriterije A, B i C → 4 boda
4. Zadovoljava 0 kriterija → 2 boda
5. Zadovoljava kriterij D → 4 boda
6. Zadovoljava kriterij A → 4 boda
7. Zadovoljava kriterije A i B → 3 boda
8. Zadovoljava kriterije C i D → 4 boda
9. Zadovoljava kriterije B, C i D → 4 boda
10. Zadovoljava kriterij C → 1 bod
11. Zadovoljava kriterij A → 4 boda

UKUPNA OCJENA KVALITETE  36 BODA

- 2) „*Supplementation with vitamin C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis*“ (30).

1. Zadovoljava kriterije A i B $\rightarrow$ 3 BODA
2. Zadovoljava kriterije A, B i C $\rightarrow$ 4 BODA
3. Zadovoljava kriterije A, B, C i D $\rightarrow$ 4 BODA
4. Zadovoljava kriterije A i D $\rightarrow$ 3 BODA
5. Zadovoljava kriterije A i B $\rightarrow$ 2 BODA
6. Zadovoljava kriterije B i C $\rightarrow$ 3 BODA
7. Zadovoljava kriterije A i B $\rightarrow$ 2 BODA
8. Zadovoljava kriterije A, B, C i D $\rightarrow$ 4 BODA
9. Zadovoljava kriterije B, C i D $\rightarrow$ 3 BODA
10. Zadovoljava kriterij C $\rightarrow$ 2 BODA
11. Zadovoljava kriterij A $\rightarrow$ 2 BODA

UKUPNA OCJENA KVALITETE $\Longrightarrow$ 32 BODA

5. RASPRAVA

Cilj ovog rada je bio pronaći dokaze o sigurnosti i djelotvornosti vitamina C u trudnoći. Dokaz može biti svugdje. Može biti osobno iskustvo s pacijentom, pacijentovo iskustvo s nekim lijekom, studija objavljena u respektabilnom časopisu, ili pak u opskurnom časopisu. Sve ovo predstavlja dokaz ali je jasno da nisu jednako pouzdani, i da su skloni pristranosti. Detektiranje i izbjegavanje pristranosti je temelj Medicine utemeljene na dokazima. Kroz identifikaciju tipa i stupnja pristranosti možemo napraviti različite razine dokaza. Razina 1 se smatra najpouzdanijom od ukupno pet razina. U razinu (1a) spadaju sustavni pregledi RCT-ova, a u razinu (1b) spadaju pojedinačni RCT-ovi (79). U ovom radu korištene su razine dokaza (1a) i (1b).

Prvo je obrađen Cochrane sustavni pregled prema kojem se ne može podržati rutinska primjena suplementacije vitaminom C samim ili u kombinaciji s nekim drugim suplementom u trudnoći radi nedovoljno podataka. Broj žena uključenih u studiju je mali (ukupno 766), a dvije studije su bile loše kvalitete i objavljene samo u obliku sažetka. Sve žene uključene u ovim studijama su bile pod visokim rizikom preeklampsije ili prijevremenog poroda, ili su imale ozbiljan rani početak preeklampsije. Nije dovoljno dostupnih podataka za procjenu jeli upotreba vitamina C korisna za sve trudnice. Samo je jedna studija ocijenila upotrebu vitaminom C bez drugih dodataka, a ostale studije u kombinaciji vitamin C s vitaminom E, ili vitamin C, vitamin E, aspirin i riblje ulje. Podataka je bilo premalo za dopustiti značajnu usporedbu procjenjujući utjecaj vitamina C primijenjen sam u usporedbi s vitaminom C primijenjenim u kombinaciji sa drugim dodacima, stoga bilo kakav efekt tretmana nađen u ovom pregledu ne može biti pripisan direktno vitaminu C. Studije s kombiniranim dodacima vitamina C i vitamina E su uključene u studiju. Korištenje vitamina C je bila povezana s povećanim rizikom od prijevremenog poroda. Iako je ovo otkriće bilo od značaja, može se objasniti uključivanjem jedne studije (54) koja uključuje 200 žena s visokim rizikom od prijevremenog poroda. Ova studija je bila zaustavljena nedugo nakon što je privremena analiza pokazala značajan porast rizika prijevremenog poroda. Ipak, autori su primijetili da povećan rizik prijevremenog poroda nije doveo do siromašnijeg neonatalnog ishoda.

Nije bilo informacija dostupnih za procijeniti utjecaj korištenja vitamina C na bitne ishode kao što su smrt fetusa, anemija kod majke ili druge mjere statusa željeza, prijevremena ruptura membrane, mjere zacjeljivanja rana, ozbiljni fetalni morbiditet, majčino zadovoljstvo s brigom ili uporaba zdravstvenih intervencija. Slično, za ishode koji su prijavljeni, nisu sve

studije prijavile sve ove ishode, što stvara potencijal za pristranost i ograničava pouzdanost rezultata.

Znatna heterogenost je otkrivena za neonatalnu smrt i preeklampsiju. Heterogenost za neonatalnu smrt može biti objašnjena uključivanjem jedne studije (52) koja uključuje 56 žena sa nekoliko ranih početaka preeklampsije, podskupina žena s visokim rizikom sa neželjenim perinatalnim ishodima. Kad je heterogenost za preeklampsiju dalje analizirana temeljeno na kvaliteti studije, trajanje uporabe vitamina C i tip dodatka, žene suplementirane vitaminom C su imale reducirani rizik preeklampsije. Rezultati jedne male studije (53) se izrazito razlikuju od ostalih studija, što je moglo utjecati na značajnu heterogenost videnu za preeklampsiju, i otkriće da reducirani rizik za pre-eklampsiju nije mogao biti demonstriran sa uporabom modela nasumičnog efekta. Daljnje studije koje procjenjuju utjecaj vitamina C u prevenciji preeklampsije imaju jamstvo za žene s visokim rizikom i niskim rizikom preeklampsije.

Jedna studija koja uključuje 56 žena prijavila je potencijalne nuspojave unosa vitamina C, uključujući akne, prolaznu slabost i kožni osip. Nijedan od ovih ishoda nije prijavljen kod žena u placebo grupi. Ipak, razlike između tretiranih grupa za ove ishode nisu bile statistički značajne. Niti jedne druge studije nisu prijavile potencijalne nuspojave ili neželjene efekte unosa vitamina C (1).

Nakon Cochrane sustavnog pregleda (1), istraživani su randomizirani kontrolirani pokusi. Ukupno je pronađeno pet studija (68-72). Niti jedna studija nije pokazala statistički značajnu razliku za primarni ishod odnosno preeklampsiju, između vitaminske i placebo grupe. Studija DAPIT (72) je pokazala da korištenje vitamina C i E ne smanjuje rizik od gestacijske hipertenzije, niske porođajne težine novorođenčadi majki koje su imale dijabetes tip 1, kao ni PAI – 1/PAI – 2 omjer. Nakon analize podgrupa, rizik od preeklampsije je značajno smanjen u žena koje su imale nisku razinu antioksidansa na početku studije, a randomizacijom su dodijeljene u vitaminsku grupu, u usporedbi sa ženama sa sličnom razinom antioksidansa u placebo grupi. Međutim, brojke su male, a razlika nije statistički značajna.

VIP studija (71) je pokazala da primjena vitamina C i E povećavaju učestalost rađanja djece niske porođajne težine, no nema detalja o studiji te je dostupna samo u obliku sažetka. Dvije studije (Spinnato 2007 (70), Xu 2010 (68)) su pokazale veću učestalost prijevremene rupture (PROM) membrana u grupi koja je primala vitamine u odnosu na placebo grupu. Studija Xu 2010 (68) je pokazala da je bila veća učestalost PPRM u grupi

koja je primala vitamine, kao i veća učestalost gubitka fetusa i perinatalne smrti u grupi koja je primala vitamine. Bilo je više spontanijih pobačaja, mrtvorodenčadi i neonatalnih smrti, ali nije statistički značajno. Studija Villar 2009 (69), pokazala je da vitamin C i vitamin E ne smanjuju rizik od preeklampsije, eklampsije ili gestacijske hipertenzije među trudnicama sa niskim socioekonomskih statusom u razvijenim zemljama.

Rezultati sustavnog pregleda Conde – Agudelo (30), ne podržavaju također rutinsku primjenu vitamina C u trudnoći za spriječavanje preeklampsije i drugih štetnih događaja za majku i dijete. U ovom sustavnom pregledu je uključeno 5 gore spomenutih studija (68-72), dvije studije obrađene u Cochrane sustavnom pregledu (1, 51, 73), te dvije studije koje nisu uvrštene u rad zbog razlike u ulaznim kriterijima (74, 75).

Oba sustavna pregleda su pokazala da ne podržavaju rutinsku primjenu vitamina C u trudnoći. Napravljena je R-AMSTAR ocjena kvalitete oba pregleda, te je Cochrane sustavni pregled skupio veći broj bodova, odnosno ocjenu, međutim oba sustavna pregleda su ocijenjena kao kvalitetna.

6. ZAKLJUČCI

1. Sve pretražene studije nisu pokazale smanjen rizik od preeklampsije uporabom vitamina C u trudnoći, te se zato njegova primjena ne smatra opravdanom za tu svrhu.
2. U nekim studijama implicirano je da postoji mogućnost da korištenje vitamina C povećava rizik prijevremenog poroda, te perinatalnu smrtnost. Iako ove studije zahtijevaju daljnje istraživanje, preporučuje se oprez prilikom upotrebe u trudnoći.
3. Jedna studija je pokazala da se kod žena koje su uzimale vitamin C rodilo više djece male porođajne težine, no i ovakva tvrdnja zahtijeva daljnju obradu i istraživanje.
4. Od ostalih ishoda trudnoće (neželjeni ishodi za majku i dijete), studije nisu pokazale da vitamin C smanjuje rizik od štetnih ishoda.
5. Samo je jedna studija koristila vitamin C bez drugih dodataka, dok su ostale koristile vitamin E kao dodatak, tako da se rezultati i potencijalni učinci ne mogu pripisati direktno vitaminu C.
6. Rutinsko korištenje vitamina C samog ili u kombinaciji s drugim dodacima se ne podržava, zbog manjka podataka o mogućim pozitivnim učincima.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Rumbold A, Crowter Caroline A. Vitamin C supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2).
2. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee SH, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22(1): 18-35.
3. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013; 28(4): 314-28.
4. Boggavarapu R, Jeckelmann JM, Harder D, Schneider P, Ucurum Z, Hediger M, et al. Expression, purification and low- resolution structure of human vitamin C transporter SVCT1 (SLC23A1). *PloS One*. 2013; 8 (10): e76427.
5. Carr AC, Vissers MC. Synthetic or food- derived vitamin C- are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013; 5 (11): 4284- 304.
6. Kesinger NG, Stevens JF. Covalent interaction of ascorbic acid with natural products. *Phytochemistry*. 2009; 70 (17- 18): 1930-9.
7. Shao LD, Wu YN, Xu J, He J, Zhao Y, Peng LY, et al. Synthesis of L-ascorbic acid lactone derivatives. *Nat Prod Bioprospect*. 2014; 4 (3): 181-8.
8. Vissers MC, Carr AC, Pullar JM, Bozonet SM. The bioavailability of vitamin C from kiwifruit. *Adv Food Nutr Res*. 2013; 68: 125-47.
9. Dehghan M, Akhtar-Danesh N, McMillan CR, Thabane L. Is plasma vitamin C an appropriate biomarker of vitamin C intake? A systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2007; 6: 41.
10. Wilson JX. Regulation of vitamin C transport. *Annu Rev Nutr*. 2005; 25: 105-25.
11. Liang WJ, Johnson D, Jarvis SM. Vitamin C transport systems of mammalian cells. *Mol Membr Biol*. 2001; 18 (1): 87-95.
12. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012; 57 (10): 2504-15.
13. Hansen SN, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function? *Nutrients*. 2014; 6 (9): 3818-46.
14. Agarwal A, Shaharyar A, Kumar A, Bhat MS, Mishra M. Scurvy in pediatric age group- a disease often forgotten? *J Clin Orthop Trauma*. 2015; 6 (2): 101-7.
15. Mandl J, Szarka A, Banhegyi G. Vitamin C: update on physiology and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2009; 157 (7): 1097-110.
16. Qudemans-von Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited. *Crit Care*. 2014; 18 (4): 460.

17. Geber J, Murphy E. Scurvy in the Great Irish Famine: evidence of vitamin C deficiency from a mid- 19 th century skeletal population. *Am J Phys Anthropol.* 2012; 148 (4): 512-24.
18. Olmedo JM, Yiannias JA, Windgassen EB, Gornet MK. Scurvy: a disease almost forgotten. *Int J Dermatol.* 2006; 45 (8): 909-13.
19. Smith A, Di Primio G, Humphrey- Murto S. Scurvy in the developed world. *CMAJ.* 2011; 183 (11): E752-5.
20. Bernardino VR, Mendes-Bastos P, Noronha C, Henriques CC. 2011: the scurvy odyssey. *BMJ Case Rep.* 2012; 2012.
21. Fain O. Vitamin C. *Rev Prat.* 2013; 63 (8): 1091-6.
22. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism.* 2000; 49 (2): 3-8.
23. Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2012; 10: 49.
24. Perkins AV. Endogenous anti- oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46 (2): 77-83.
25. Jauniaux E, Watson AL, Hempstock J, Bao YP, Skepper JN, Burton GJ. Onset of maternal arterial blood flow and placental oxidative stress. A possible factor in human early pregnancy failure. *Am J Pathol.* 2000; 157: 2111 – 2122.
26. Myatt L, Cui X. Oxidative stress in placenta. *Histochem Cell Biol.* 2004; 122 (4): 369-82.
27. Burton GJ, Jauniaux E. Oxidative stress. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25 (3): 287-299.
28. Bamfo JE, Odibo AO. Diagnosis and management of fetal growth restriction. *J Pregnancy.* 2011; 2011: 640715.
29. Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension.* 2004; 44 (4): 374-80.
30. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204(6): 503 e1-12.
31. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet.* 2005; 365 (9461): 785-99.
32. Villar K SL, Gülmezoglu AM, Merialdi M, Lindheimer MD, Betran AP, Piaggio G. Eclampsia and pre-eclampsia: a health problem for 2000 years. In: Critchley H,

- MacLean AB, Poston L, Walker JJ, eds. Pre-eclampsia. London: RCOG Press. 2003; 189 – 207.
33. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy: statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypertens Pregnancy*. 2001; 20(1): 9 - 14.
 34. Craici IM, Wagner SJ, Weissgerber TL, Grande JP, Garovic VD. Advances in the pathophysiology of pre-eclampsia and related podocyte injury. *Kidney Int*. 2014; 86 (2): 275-85.
 35. Ramma W, Ahmed A. Is inflammation the cause of pre-eclampsia? *Biochem Soc Trans*. 2011; 39 (6): 1619-27.
 36. Williams PJ, Morgan L. The role of genetics in pre-eclampsia and potential pharmacogenomic interventions. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012; 5: 37-51.
 37. Chen CW, Jaffe IZ, Karumanchi AS. Pre-eclampsia and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res*. 2014; 101 (4): 579-586
 38. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ*. 2006; 332 (7539): 463-468.
 39. Berks D, Duvekot JJ, Basalan H, De Maat MP, Steegers EA, Visser W. Associations between phenotypes of preeclampsia and thrombophilia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 194: 199-205.
 40. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the placenta and the maternal systemic inflammatory response -a review. *Placenta*. 2003;24: 21 – 27.
 41. Gandley RE, Rohland J, Zhou Y, Shibata E, Harger GF, Rajakumar A, et al. Increased myeloperoxidase in the placenta and circulation of women with preeclampsia. *Hypertension*. 2008; 52 (2): 387-93.
 42. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical Relevance. *Open Dent J*. 2010;4:84-91
 43. Cochrane A. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections of Health Services. 2nd ed. London: Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1971.
 44. CRD - critical review dissemination, systematic reviews. York GB, York university press. 2009.

45. Chiappelli F. The science of research synthesis: a manual of evidence-based research for the health sciences. NovaScience Publisher, Inc. 2008; 1 - 327.
46. Littell J, Corcoran J, Pillai V. Systematic reviews and meta-analysis. New York, NY: Oxford University Press. 2008; 220.
47. Moher D, Tetzlaff J, Tricco A, Sampson M, Altman D. Epidemiology and reporting characteristics of systematic reviews. PLoSMed 2007; 4(3): e78.
48. Oxman A. Checklists for review articles. BMJ 1994; 309: 648 - 51.
49. Shea B, Grimshaw J, Wells G, *al. e.* Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;15:7 - 10.
50. Beazley D, Ahokas R, Livingston J, Griggs M, Scroggs M, Sibai B. Effects of vitamin c and e supplementation on total antioxidant status (tas) and 8-isoprostane (ip) levels in women at high risk for preeclampsia [abstract]. Am J Obstet Gynecol. 2002; (6 Pt 2):[S76 p.].
51. 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.
52. Gulmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Oosthuisen MM. Antioxidants in the treatment of severe pre-eclampsia: an explanatory randomised controlled trial. BJOG. 1997; 104(6): 689 - 96.
53. Rivas-Echeverria CA, Echeverria Y, Molina L, Novoa D. Synergic use of aspirin, fish oil and vitamins C and E for the prevention of preeclampsia. Hypertens pregnancy. 2000; (Suppl 1): 30.
54. Steyn P, Odendaal H, Schoeman J, Grove D. Vitamin C, pre-eclampsia and preterm labour: a randomized, placebo-controlled, double blind trial [abstract]. Hypertens Pregnancy. 2002; 21 (Suppl 1): 43.
55. Bolisetty S, Naido D, Lui K, Koh TH, Watson D, Whitehall J. Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery- a pilot study. Early Hum Dev. 2002; 67: 47-53.
56. Eskeland B, Malterud K, Ulvik RJ, Hunskaar S. Iron Supplementation in pregnancy: is less enough? Acta Obstet Gynecol Scand. 1997; 76: 822-8.
57. Gomez G, Gomez J. Anemia in general practice: controlled- release ferrous sulphate and vitamin C compared with ferrous sulphate BP. Br J Clin Pract. 1969; 23 (10): 421-4.

58. Hammar M, Berg G, Solheim F, Larsson L. Calcium and magnesium status in pregnant woman with leg cramps. *Int J Vitam Nutr Res Suppl.* 1987; 57: 179-83.
59. Hankin ME, Cellier KM. Studies of nutrition in pregnancy. V. Ascorbic acid levels of blood and milk in pregnancy and in lactation. *Aust N Z J Opstet Gynecol.* 1966; 6: 153-60.
60. Lekakis JP, Anastasiou EA, Papamichael CM, Stamatelopoulos KS, Dagle AG, Alevizaki MC, et al. Short- term oral ascorbic acid improves endothelium dependent vazodilation in women with a history of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2000; 23 (9): 1432-3.
61. Mathan BVI, Baker SH, Sood SK, Ramachandran K, Ramalingaswami V. WHO sponsored collaborative studies on nutritional anaemia in India. The effects of ascorbic acid and protein supplementation on the response of pregnant women to iron, pteroylglutamic acid and cyanocobalamin therapy. *Br J Nutr.* 1979; 42: 391-8.
62. Moldenhauer J, Guo S, Liang R, Prada J. Dietary intake levels of the antioxidants vitamin c and vitamin e are adequately achieved with standard prenatal vitamin supplementation in high risk pregnancy groups [abstract]. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187 (6 Pt 2): S99.
63. Ogunbode O, Otubo JAM, Akeredolu OO, Akintunde EA, Olatunji PO, Jolayemi ET. The effect of chemiron capsules on maternal and fetal hematologic indices, including birth weight. *Curr Ther Res.* 1992; 51 (4): 634-47.
64. Pressman EK, Cavanaugh JL, Mingione M, Norkus EP, Woods JR. Effects of maternal antioxidant supplementation on maternal and fetal antioxidant levels: a randomized , double- blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 189: 1720-5.
65. Sikkema J, Franx A, Bruinse H. A double blinded randomised trial on the effect of a single dose of vitamin c on endothelium dependent vasodilatation in preeclampsia [abstract]. *Hypertens Pregnancy.* 2002; 21 (Suppl 1): 46.
66. Sneed SM, Zane C, Thomas MR. The effects of ascorbic acid, vitamin B6, vitamin B12, and folic acid supplementation on the breast milk and maternal nutritional status of low socioeconomic lactating women. *Am J Clin Nutr.* 1981; 34: 1338-46.
67. Viegas OAC, Scott PH, Cole TJ, Eaton P, Needham PG, Wharton BA. Dietary protein energy supplementation of pregnant Asian mothers at Sorrento, Birmingham. II: selective during third trimester only. *BMJ.* 1982; 285: 592-5.

68. Xu H, Perez-Cuevas R, Xiong X, Reyes H, Roy C, Julien P, et al. An international trial of antioxidants in the prevention of preeclampsia (INTAPP). *Am J Obstet Gynecol.* 2010; 202(3): 239 e1- e10.
69. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised 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.
70. Spinnato JA, 2nd, Freire S, Pinto ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(6): 1311 - 8.
71. 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): randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2006; 367(9517): 1145 - 54.
72. McCance DR, Holmes VA, Maresh MJ, Patterson CC, Walker JD, Pearson DW, et al. Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010; 376 (9737): 259 - 66.
73. 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 Opstet Gynecol.* 2005; 192(2): 520 - 1.
74. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, Dekker GA, Robinson JS. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med.* 2006; 354(17): 1796- 806.
75. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med.* 2010; 362(14): 1282- 91.
76. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, Spong CY, Myatt L, Leveno KJ, et al. Vitamin C and E supplementation to prevent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2010; 116(3): 653- 8.
77. Mercer BM, Abdelrahim A, Moore RM, Novak J, Kumar D, Mansour JM, et al. The impact of vitamin C supplementation in pregnancy and in vitro upon fetal membrane strength and remodeling. *Reprod Sci.* 2010; 17(7): 685- 95.
78. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, Jackson K, Go MD, Spitale P, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014; 311 (20): 2074-82.

79. Loewen P. Evidence - Based Pharmacotherapy. A practical Guide for pharmacists
2003. American Pharmacists Association; 2007.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: pronaći najbolje dokaze o efektima suplementacije vitaminom C, samim ili u kombinaciji sa drugim suplementima na ishode trudnoće, štetne događaje, i nuspojave.

Materijal i metode: najprije je na stranici Cochrane knjižnici pronađen Cochrane sustavni pregled koji je bio podloga ovog istraživanja. Potom su pretražene stranice MEDLINE (PubMed), DARE i CENTRAL u potrazi za novim sustavnim pregledima i randomiziranim kontroliranim pokusima, koji su noviji datumi od pronađenog Cochrane pregleda, ali imaju iste ulazne i izlazne kriterije. Nakon pronalaženja radova, napravljena je R-AMSTAR procjena kvalitete sustavnih pregleda.

Rezultati: U Cochrane sustavnom pregledu obrađeno je 5 studija koje su uključivale 766 žena. Nije pronađena razlika između žena suplementiranih vitaminom C, samim ili u kombinaciji s nekim drugim dodatkom, u odnosu na placebo za rizik od mrtvorodenih (RR 0.87, 95% CI 0.41-1.87, 3 studije, 539 žena); perinatalne smrti (RR 1.16, 95 % CI 0.61-2.18, 2 studije, 238 žena); porođajne težine ((WMD)-139.00 g, 95 % CI-517.68 do 239.68, jedna studija, 100 žena) ili restrikcije intrauterinog rasta (RR 0.72, 95 % CI 0.49 do 1.04, 2 studije, 383 žene). Neke studije su pokazale povećan rizik prijevremenog poroda kod žena suplementiranih vitaminom C (RR 1.38, 95 % CI 1.04 do 1.82, 2 studije, 583 žena). Nije pronađena razlika kod neonatalne smrti (RR1.73, 95% CI 0.25 do 12.12, 2 studije, 221 žena). Za preeklampsiju nije pronađena razlika između vitaminske i placebo grupe (RR0.52, 95 % CI 0.23 do 1.20, 4 studije, 710 žena). Pronađeno je još 5 studija, od kojih ni jedna nije pokazala smanjenje rizika od preeklampsije suplementacijom vitaminom C. Jedna studija je pokazala smanjenje porođajne težine u grupi koja je primala vitamin C (RR 1.15, 95% CI, 1.02 – 1.30). U jednoj studiji je prijevremena ruptura membrana (PROM) je bila češća u vitaminskoj grupi (RR 1.89, 95% CI, 1.11 – 3.23; p=.015). Napravljena je R-AMSTAR procjena sustavnog pregleda, te je Cochrane sustavni pregled skupio 36 bodova.

Zaključak: Nema dovoljno dokaza za odrediti opravdanost i sigurnost primjene vitamina C u trudnoći na temelju obavljenih istraživanja stoga se ne preporučuje njegova rutinska primjena u trudnoći.

9. SUMMARY

Diploma Thesis Title: Finding evidence of efficacy and safety of vitamin C in pregnancy: systematic review approach.

Objectives: Finding the best available evidence of efficacy and safety of vitamin E in pregnancy.

Material and Methods: „Vitamin C in pregnancy“ systematic review was found by searching the Cochrane Library website. We searched MEDLINE (PubMed), DARE and CENTRAL databases in order to find new randomised controlled trials and systematic reviews, following the same criteria that were used in Cochrane systematic review. After the search, we made quality assessment of all systematic reviews using R-AMSTAR tool.

Results: Five trials, involving 766 women, are included in this review. No difference was seen between women supplemented with vitamin C alone or combined with other supplements compared with placebo for the risk of stillbirth (relative risk (RR) 0.87, 95% confidence intervals (CI) 0.41 to 1.87, three trials, 539 women), perinatal death (RR 1.16, 95% CI 0.61 to 2.18, two trials, 238 women), birthweight (weighted mean difference (WMD) -139.00 g, 95% CI -517.68 to 239.68, one trial, 100 women) or intrauterine growth restriction (RR 0.72, 95% CI 0.49 to 1.04, two trials, 383 women). Women supplemented with vitamin C alone or combined with other supplements were at increased risk of giving birth preterm (RR 1.38, 95% CI 1.04 to 1.82, three trials, 583 women). Significant heterogeneity was found for neonatal death and pre-eclampsia. No difference was seen between women supplemented with vitamin C combined with other supplements for the risk of neonatal death (RR 1.73, 95% CI 0.25 to 12.12, two trials, 221 women), using a random-effects model. For pre-eclampsia, women supplemented with vitamin C combined with other supplements were at decreased risk when using a fixed-effect model (RR 0.47, 95% CI 0.30 to 0.75, four trials, 710 women); however, this difference could not be demonstrated when using a random-effects model (RR 0.52, 95% CI 0.23 to 1.20, four trials, 710 women).

We found five other RCTs. No difference was found between women supplemented with vitamin E compared with placebo for the risk of preeclampsia in any of them. In one of the studies, more low birthweight babies were born to women who took antioxidants than to controls (RR 1.15, 95% CI, 1.02 – 1.30). In another study, premature rupture of the membranes (PROM) was more frequently observed in the study drug group (RR 1.89, 95% CI, 1.11 – 3.23). Total R-AMSTAR score for Cochrane systematic review was 36, and for another review 32 points.

Conclusion: Based on the reviewed systematic reviews and randomized controlled trials, we can not make a reasonable conclusion on the justifiability of using vitamin C in pregnancy