

اثر ترکیب ویتامین B1 و B6 در درمان گرفتگی عضلات پا حین حاملگی

دکتر مینو یغمایی^{۱*}، دکتر مژگان مختاری*، مهدی محمدی**

*استادیار گروه زنان و زایمان - دانشگاه علوم پزشکی زاهدان (مؤلف مسئول)، **مربی گروه آمار و اپیدمیولوژی - دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

تاریخ دریافت: ۸۳/۹/۱۵ - تاریخ تأیید: ۸۴/۷/۴

چکیده:

زمینه و هدف: گرفتگی عضله انقباض دردناک غیر ارادی و موضعی یک عضله یا قسمتی از یک عضله است. بین ۵ تا بیش از ۳۰٪ زنان از گرفتگی عضلات پا حین حاملگی شکایت دارند. منیزیم رل مهمی در متابولیسم و فعالیت عضلانی بر عهده دارد، بدلیل نبودن ترکیب مناسبی از منیزیم در ایران و ارتباط و تداخل عملکرد منیزیم و ویتامین های B1 و B6 و همینطور بی خطر بودن مصرف ویتامین ها در حین حاملگی، این مطالعه با هدف بررسی اثر درمانی ترکیب ویتامین B1 و B6 روی گرفتگی عضلات پا حین حاملگی انجام گرفت. **روش بررسی:** در این کار آزمایی بالینی آینده نگر دو سوکور ۶۳ زن مبتلا به گرفتگی عضلات پا از نظر تعداد، شدت درد و زمان وقوع گرفتگی مورد بررسی قرار گرفتند. سپس به آنها به صورت تصادفی یک قوطی محتوی ۵۶ کیسول حاوی ۲۵۰ میلی گرم ویتامین B1 و ۲۴۰ میلی گرم ویتامین B6 و یا ۵۶ کیسول مشابه محتوی نشاسته داده شد و به ایشان گفته شد برای چهار هفته روزانه دو کیسول میل کنند. سپس بیماران مجدداً از نظر تعداد، شدت درد و زمان وقوع گرفتگی و ارزیابی آنها از اثر درمان بررسی شدند. **یافته ها:** پس از اتمام درمان تعداد و شدت درد گرفتگی عضلات پا در گروه دارو به طور معنی داری از گروه دارو نما کمتر بود ($p < 0.05$). ولی تفاوت معنی دار بین دو گروه در زمان وقوع گرفتگی ها دیده نشد. در این مطالعه هیچ عارضه جانبی با مصرف دارو یا دارو نما دیده نشد. **نتیجه گیری:** به نظر می رسد که تجویز ترکیب ویتامین های B1 و B6 در کاهش تعداد و شدت درد گرفتگی عضلات پا حین حاملگی مؤثر باشد.

واژه های کلیدی: حاملگی، گرفتگی عضلانی، ویتامین B1، ویتامین B6.

مقدمه:

عضله می تواند به وسیله برخی اختلالات متابولیک، تغییرات آب و الکترولیت و یا مصرف داروهایی مانند مدرها، مسهل ها، بتا-۲ آگونیست ها، سایمتیدین و فنوتیازین ها ایجاد شده و یا علت آن ناشناخته باشد (۵،۴). ممکن است این حالت در افراد کاملاً طبیعی با افزایش سن و یا انجام فعالیت های ورزشی دیده شود (۶،۳). گاهی رفع علت زمینه ای تنها درمان مورد نیاز است (۵). بین ۵ تا ۳۰ درصد از زنان حامله از گرفتگی

گرفتگی عضله انقباض دردناک، غیر ارادی و موضعی یک عضله یا قسمتی از یک عضله بوده که قابل لمس و گاهی قابل رویت می باشد. محل معمول این انقباضات اندام تحتانی و شروع آنها ناگهانی است و مدت زمان کوتاهی از چند ثانیه تا چند دقیقه طول می کشد (۲،۱). الکترومیوگرافی در طی یک حمله گرفتگی نشان دهنده الگویی مشابه با حالت حداکثر انقباض ارادی در یک عضله می باشد (۳). گرفتگی

^۱ آدرس: زاهدان - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان - گروه زنان و زایمان - تلفن: ۰۵۴۱-۳۴۱۱۲۶۰

E-mail: yaghmaeim@yahoo.com

ارتباط و تداخل عملکرد منیزیم و ویتامین های B1 و B6، نبودن ترکیب مناسبی از منیزیم در ایران، ارزان و بی خطر بودن مصرف ویتامین ها حین حاملگی (۱۹) و پذیرش خوب بیماران برای مصرف ویتامین ما را بر آن داشت که مطالعه ای در مورد اثر درمانی ویتامین B1 و B6 روی گرفتگی عضلات پا در دوران حاملگی انجام دهیم.

روش بررسی:

این مطالعه به شکل یک کارآزمایی بالینی آینده نگر و دو سوکور طراحی و مطالعه ۷۰ زن حامله مبتلا به گرفتگی عضلات پا مراجعه کننده به زایشگاه قدس زاهدان مورد بررسی قرار گرفتند. جهت رد سایر علل احتمالی گرفتگی عضله در کلیه این افراد مقادیر اوره، کراتینین، سدیم، پتاسیم، کلسیم و تست های عملکرد تیروئید اندازه گیری و در صورت غیر طبیعی بودن از مطالعه خارج شدند. هیچکدام از این افراد دارای بیماری زمینه ای یا عارضه دیگری از حاملگی نبودند و از هیچ دارو یا مکمل دیگری بجز قرص فرسولفات در طی دوران بارداری استفاده نمی کردند. ابتدا برای هر کدام از بیماران هدف از مطالعه توضیح داده شد و از آنها رضایت نامه کتبی اتخاذ گردید. پس از گرفتن شرح حال کامل و انجام معاینات معمول مشخصات افراد شامل سن، تعداد زایمان قبلی، طول مدت حاملگی اخیر، وجود گرفتگی عضلات پا در حاملگی قبل (در صورت وجود زایمان قبلی)، تورم ساق و مچ پا، مصرف فرو سولفات، تعداد و زمان وقوع گرفتگی ها و شدت درد آنها در طی هفته اخیر در فرم اطلاعاتی درج گردید. برای اندازه گیری شدت درد یک خط کش ۱۰۰ میلیمتری به بیمار نشان و توضیح داده می شد که عدد صفر به منزله عدم وجود درد و عدد ۱۰۰ به منزله درد بسیار شدید است (Visual analog scale) و از

عضلات پا حین حاملگی شکایت دارند (۷،۴). گرفتگی اغلب در نیمه دوم حاملگی و در شب اتفاق می افتد (۹،۸). میانگین سن و تعداد زایمان این افراد نسبت به افراد حامله طبیعی بالاتر بوده و ارتباطی بین وقوع گرفتگی عضله با عوارض حین حاملگی یا عواقب نامطلوب جنینی وجود ندارد (۱۰،۷).

از علل ناشایع گرفتگی عضله در حاملگی اورمی، هیپوتیروئیدیسم، هیپوآدرنالیزم و کاهش حجم خارج سلولی می باشد ولی اغلب بدون هیچ علت زمینه ای قابل تشخیص رخ می دهد. درمان شامل ماساژ و کشش غیر فعال (Passive stretching) عضلات در گیر می باشد (۳).

مطالعات مختلف اثر پیشگیری کننده سولفات کینین (۱۲،۱۱،۵)، کلسیم خوراکی (۱۰،۹،۴،۳)، منیزیم خوراکی (۱۳،۱۰،۷،۵)، ویتامین E (۴)، کلرید سدیم (۹) و فنی توئین (۳) را در جلوگیری از وقوع گرفتگی عضله تأیید کرده است.

مطالعات در مورد گرفتگی عضلات الزاماً به منیزیم پیوند می خورد. منیزیم نقش مهمی در متابولیسم و فعالیت عضلانی بر عهده دارد (۱۷،۱۶،۱۵). از طرفی وجود منیزیم، انواع ویتامین ها و مواد معدنی کمیاب برای بسیاری از سیستم های آنزیمی ضروری است. برای مثال برخی از سیستم های آنزیمی به هر دو عامل منیزیم و ویتامین B1 نیازمند هستند و کمبود یکی از آنها می تواند سبب اختلالات بالینی متعدد شود که با تجویز دیگری بهبود نسبی پیدا می کند ولی بهبودی کامل با تجویز هر دو با هم ایجاد می شود (۱۸). ویتامین B6 و ویتامین D هم ویتامین های دیگری هستند که ارتباط و تداخل عملکرد آنها با منیزیم ثابت شده است (۱۸). همچنین ارتباط و تداخل عملکرد بین منیزیم با ویتامین E، C و مواد معدنی کمیاب مانند سلنیوم و روی که همگی خاصیت آنتی اکسیدانی دارند محتمل است (۱۸).

در ویزیت دوم از بیماران در مورد تعداد گرفتگی عضلات طی هفته آخر درمان، شدت درد، زمان وقوع آنها و عوارض جانبی احتمالی سؤال و بر اساس آنها ادامه فرم های قبلی تکمیل شد. نتایج حاصله بر اساس آزمون های آماری t زوجی برای مقایسه متغیرهای کمی در هر گروه قبل و بعد از درمان، آزمون مجذور کای برای مقایسه متغیرهای کیفی دو گروه قبل و پس از درمان و آزمون t مستقل برای مقایسه متغیرهای کمی دو گروه قبل و پس از درمان استفاده شد.

یافته ها:

بررسی های آماری نشان داد که دو گروه از نظر سن، تعداد زایمان، طول مدت حاملگی، وجود گرفتگی عضلات پا در حاملگی قبلی، تورم ساق و میچ پا، مصرف فروسولفات، شدت درد، تعداد و زمان وقوع گرفتگی عضلات پا قبل از درمان تفاوت معنی داری با هم نداشتند و همسان انتخاب شده بودند (جداول شماره ۱ و ۲).
بررسی های آماری نتایج این مطالعه نشان می دهد که هم دارو نما و هم دارو اثر معنی داری روی

بیمار خواسته می شد که عددی را با توجه به درک خود از درد هنگام گرفتگی عضله روی آن انتخاب کند. در انتها به بیماران بصورت تصادفی یک جعبه محتوی دارو یا دارونما داده می شد.

جعبه های محتوی دارو حاوی ۵۶ کیسول صورتی که در هر کدام ۲۵۰ میلی گرم (۲/۵) عدد قرص ۱۰۰ میلی گرمی کارخانه جالینوس) ویتامین BI و ۲۴۰ میلی گرم (۶ عدد قرص ۴۰ میلی گرمی شرکت کارخانجات داروپخش) ویتامین B6 قرار داشت (۲۰) و جعبه های محتوی دارونما حاوی ۵۶ کیسول هم رنگ، هم شکل و هم وزن محتوی نشاسته بود که توسط همکار طرح تهیه و کدگذاری شده بودند به طوری که بیمار و پزشک از محتوی آن اطلاعی نداشتند (دو سو کور). به بیماران گفته شد که روزانه ۲ کیسول مصرف و چهار هفته بعد برای ویزیت بعدی مراجعه کنند. از ۳۵ نفر گروه دارونما ۵ نفر (۱ نفر بعلت زایمان زودرس در سن ۳۰ هفتگی، ۳ نفر بعلت عدم مراجعه و ۱ نفر بعلت عدم مصرف دارو) و از ۳۵ نفر گروه دارو ۲ نفر (۱ نفر به علت عدم مراجعه و ۱ نفر به علت عدم مصرف دارو) از مطالعه خارج شدند.

جدول شماره ۱: شاخص های فردی به تفکیک گروه های مورد مطالعه قبل از مداخله

گروه		شاخص ها
دارو	دارونما	
۲۳/۶۱±۵/۷۲	۲۴/۷±۵/۱۹	سن*
۱/۳۳±۱/۳۴	۱/۷۷±۱/۴۳	تعداد زایمان*
۲۹/۵۲±۲/۵۰	۲۸/۱۳±۳/۰۶	طول مدت حاملگی اخیر*
%۵۲	%۴۸	گرفتگی عضلات پا در حاملگی قبلی
%۱۵/۲	%۱۶/۷	تورم ساق و میچ پا در حاملگی اخیر
%۳۶/۴	%۳۳/۳	مصرف مرتب فروسولفات در حاملگی اخیر

*داده ها به صورت انحراف معیار±میانگین می باشد.
- اختلاف بین دو گروه در کلیه شاخص ها معنی دار نبود (p>۰/۰۵).

جدول شماره ۲: تأثیر ترکیب ویتامین های B1 و B6 به شدت درد و دفعات گرفتگی عضلات پا قبل و بعد از درمان در دو گروه دارو نما و ترکیب ویتامین B1 و B6

متغیر	قبل از درمان		بعد از درمان	
	دارو	دارو نما	دارو	دارونما
شدت گرفتگی	۶۴/۸۵±۲۰/۶۳	۶۳/۸۳±۱۷/۰۲	۲۱/۵۲±۲۳/۳۴	۴۹/۱۷±۲۰/۵۶
با دفعات گرفتگی در هفته	۴/۴۵±۲/۴۶	۴/۴±۲/۵۱	۴/۴۵±۲/۴۶	۳/۲±۲/۴۷

- داده‌ها به صورت انحراف معیار±میانگین می باشد.

- قبل از درمان در دو گروه دارو و دارونما اختلاف معنی داری دیده نشد.

- بعد از درمان اختلاف معنی داری بین گروه دارو و دارونما دیده شد ($p < 0/05$).

در بررسی ارزیابی کلی بیماران نیز تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد.

طی یک بررسی در ترکیه به ۲۵ زن حامله (۵ نفر در سه ماهه دوم و ۲۰ نفر در سه ماهه سوم) ترکیبی از ۲۵۰ میلی گرم ویتامین B1 و ۲۵۰ میلی گرم ویتامین B6 خوراکی، دو بار در روز برای ۴ هفته داده شد. تمام این زنان سالم بوده و هیچ نقص تغذیه ای نداشتند و حاصل حاملگی آنان نوزادان سالم بود. پس از اتمام درمان از بیماران در مورد شدت درد و تعداد گرفتگی عضلات پا سؤال شد. ۱۰ بیمار اظهار کردند که مشکلاتشان کاملاً برطرف شده است و ۱۴ نفر بهبودی قابل توجهی در علائمشان داشتند. فقط ۱ بیمار اظهار داشت که هیچ تغییری در شدت درد و تعداد گرفتگی عضلات پای او ایجاد نشده است (۲۰). هر چند این بررسی هیچ گروه کنترلی نداشت و طی آن فقط ارزیابی کلی بیماران از درمان مورد سؤال قرار گرفته بود ولی نتایج آن با مطالعه ما همسو بود.

یک کار آزمایشی بالینی دو سوکور روی ۷۳ زن حامله مبتلا به گرفتگی عضلات پا نشان داد که منیزیم خوراکی در کاهش شدت درد تفاوت معنی داری با دارونما دارد (۱۰). در مطالعه دیگری به ۲۱ زن حامله

کاهش شدت درد گرفتگی های عضلات پا حین حاملگی داشته اند ($p < 0/05$). البته کاهش شدت درد با مصرف دارو (۲۱/۶۰±۴۳/۳۳-) در مقایسه با دارو نما (۱۱/۶۷±۱۷/۳۹-) بطور معنی داری بیشتر بوده است ($p < 0/05$). همچنین بررسی های آماری نشان داد که هم دارونما و هم دارو اثر معنی داری روی کاهش تعداد گرفتگی های عضلات پا حین حاملگی داشته اند ($p < 0/05$). البته کاهش تعداد گرفتگی ها با مصرف دارو (۲/۳±۱/۳۳-) در مقایسه با دارونما (۱/۲±۱/۸۸-) به طور معنی دار بیشتر بوده است ($p < 0/05$) (جدول شماره ۲). در پایان مطالعه از میان افرادی که درد آنها به طور کامل از بین نرفته بود در ۸۵/۷ درصد افراد گروه شاهد و ۹۵/۷ درصد افراد گروه مورد وقوع گرفتگی عضلات پا در شب بود و این دو از این حیث اختلاف معنی داری نداشتند.

بحث:

با توجه به تحقیق فوق به نظر می رسد که تجویز ترکیب ویتامین B1 و ویتامین B6 جهت درمان گرفتگی عضلات پا در زمان حاملگی در کاهش شدت درد و تعداد انقباضات مؤثرتر از دارونما است و

پیشنهاد می شود که مطالعات آینده با تعداد نمونه های بیشتری انجام شود و در آنها سطح سرمی منیزیم، کلسیم (یونیزه و تام) و ویتامین های B1 و B6 و میزان دفع ادراری ۲۴ ساعته آنها قبل و بعد از درمان سنجیده شود. به این ترتیب شاید بتوان ماهیت ویتامین های B1 و B6 را روی انقباضات عضلات پا حین حاملگی بدرستی تعیین کرد. در ضمن می توان مطالعات دیگری در مورد دیگر ویتامین ها و یا اثر ترکیبی آنها با کلسیم و منیزیم خوراکی انجام داد. بهتر است در مطالعات آینده جهت بررسی بقای اثر درمان روی علائم، بیماران با فواصل مشخصی بعد از قطع درمان نیز ویزیت شوند. پیشنهاد می شود در مطالعات آتی احتمال وابستگی به ویتامین B6 در نوزادان مادران درمان شده با این ویتامین نیز بررسی گردد. همچنین جهت از بین رفتن احتمال Recall bias، پیشنهاد می شود در مطالعات آتی از بیماران خواسته شود شدت درد، زمان وقوع و تعداد گرفتگی عضلات پای خود را به صورت روزانه ثبت کرده و در هنگام مراجعه برای ویزیت دوم از نتایج ثبت شده به جای توضیح شفاهی بیمار استفاده شود.

با توجه به اینکه مقدار مورد نیاز روزانه ویتامین B1 در زنان سالم ۱/۱-۰/۸ میلی گرم، در زنان حامله ۱/۵ میلی گرم، در درمان کمبود خفیف ویتامین B1 ۱۰ تا ۲۰ میلی گرم و در موارد شدید کمبود ویتامین B1 مقادیر تا ۳۰۰ میلی گرم (۲۱،۲۲) و مقدار مورد نیاز روزانه ویتامین B6 در زنان سالم ۲-۱/۵ میلی گرم، در زنان حامله ۲/۲ میلی گرم، در درمان کمبود خفیف ویتامین B6 ۱۵۰ میلی گرم و در اختلالات شدیدتر تا ۴۰۰ میلی گرم می باشد (۲۱،۲۲)، لذا توصیه می شود در مطالعات آتی از مقادیر کمتر هر دو دارو در درمان استفاده شود.

مبتلا به گرفتگی عضلات پا منیزیم خوراکی داده شد و ۲۱ زن حامله مبتلا دیگر هیچ دارویی دریافت نکردند. پس از چهار هفته ۱۹ نفر از گروه اول و ۷ نفر از گروه دوم کاملاً بدون علامت شدند (۷). از مطالعات فوق و مطالعات دیگر (۵) بنظر می رسد که منیزیم خوراکی در درمان گرفتگی عضلات پا در زمان حاملگی مؤثر است.

چون در مطالعه ما سطح سرمی منیزیم و ویتامین های B1 و B6 و میزان دفع ادراری آنها قبل و بعد از درمان اندازه گیری نشده است نمی توانیم به این سؤال پاسخ دهیم که تأثیر ترکیب ویتامین B1 و ویتامین B6 روی گرفتگی عضلات پا بعلاوه اثر سینرژسم این ویتامین ها با منیزیم بوسیله بهبود کاربرد پذیری این یون است یا علت دیگری دارد. البته با توجه به اثر بخشی دارونما در درمان کرامپ عضلانی خانم های حامله واضح است که نمی توان بهبود نسبی کرامپ متعاقب تجویز ویتامین های B1 و B6 را صرفاً به این دو دارو نسبت داد.

با تجویز ویتامین B1 به ندرت عوارض جانبی ایجاد می شود ولی به دنبال تزریق وریدی این دارو واکنش های حساسیتی (hypersensitivity) گزارش شده است (۲۱). از ویتامین B6 به عنوان یک مکمل غذایی غیر سمی نام برده می شود ولی با این حال تجویز طولانی مدت یا استفاده خودسرانه مقادیر بالای ویتامین B6 با نوروپاتی محیطی همراه است (در بیماران که روزانه ۲ تا ۶ گرم برای ۲ تا ۴۰ ماه ویتامین B6 استفاده کنند) (۲۱).

در این تحقیق با مصرف ویتامین ها هیچ عارضه جانبی توسط بیماران گزارش نشد در حالی که یک عارضه جانبی مصرف ترکیبات خوراکی منیزیم اسهال می باشد (۵).

نتیجه گیری:

به نظر می رسد که تجویز ترکیب ویتامین های B1 و B6 در کاهش تعداد و شدت درد گرفتگی عضلات پا حین حاملگی مؤثر باشد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان که طرح فوق را مورد تصویب قرار دادند و همچنین از سرکار خانم دکتر آزاده مختاری آزاد که در انجام طرح نویسنده گان را یاری دادند تشکر می گردد.

منابع:

1. Mendell JR. Approach to the patient with muscle disease. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, et al. Harrison's principles of internal medicine. New York: McGraw Hill Company; 2001. p. 2521.
2. Khajehdehi P, Mojerlou M, Behzadi S, Rais-Jalali G. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of supplementary vitamins E, C and their combination for treatment of hemodialysis cramps. *Nephrol Dial Transplant*. 2001; 16: 1448-51.
3. Martins ME. Disorders of striated muscles. In: Gleicher N. Principles and practice of medical therapy in pregnancy. Stamford: Appleton and Lange; 1998. p. 1462.
4. Hammar M, Larsson L, Tegler L. Calcium treatment of leg cramps in pregnancy. Effect on clinical symptoms and total serum and ionized serum calcium concentrations. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1981; 60(4): 345-7.
5. Roffe C, Sills S, Crome P, Jones P. Randomized, crossover, placebo controlled trial of magnesium citrate in the treatment of chronic persistent leg cramps. *Med Sci Monit*. 2002; 8(5): CR 326-30.
6. Griggs RC. Disorders of motor function. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. Philadelphia: WB Saunders Company; 2000. p. 2202.
7. Riss P, Bartl W, Jelincic D. Clinical aspects and treatment of calf muscle cramps during pregnancy. *Geb Fra*. 1983; 43(9): 329-31.
8. Vaibo A, Bohmer T. Leg cramps in pregnancy-how common are they? *Tidsskr Nor Laegeforen*. 1999; 119(11): 1589-90.
9. Young GL, Jewell D. Interventions for leg craps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 2: CD 000121.
10. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173(1): 175-80.
11. Connolly PS, Shirley EA, Wasson JH, Nierenberg DW. Treatment of nocturnal leg cramps. A crossover trial of quinine vs. vitamin E. *Arch Intern Med*. 1992; 152(9): 1877-80.
12. Riley ID, Antony SI. Leg cramps differential diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 1995; 52(6): 1794-8.
13. Bachem MG, Scheffler K, Jastram U, Pfeiffer EF. Magnesium for the treatment of the nocturnal leg cramps. *J Fam Prac*. 1998; 352: 391-6.
14. Haringer E, Shils ME. Magnesium in health and disease. *Ann Rev Nutr*. 1988. 8: 429-40.

15. Graber TW, Yee AS, Baker FJ. Magnesium: Physiology, clinical disorders and therapy. *Ann Emerg Med.* 1981; 10: 49-57.
16. link EB. Magnesium deficiency: etiology and clinical spectrum. *Acta Med Scand Suppl.* 1980; 674: 125-37.
17. Classen HG, Achilles W, Bachem M. Magnesium: Indications concerning diagnosis and treatment in man. *Magnes Bull.* 1986; 8: 117-35.
18. Seeling MS. Nutritional status and requirements of magnesium (with consideration of individual differences and prevention of cardiovascular disease). *Magnes Bull.* 1986; 8: 170-85.
19. Cunningham FG, Gant NY, Leveno KJ, Gilstrap LC. Teratology, drugs and Medications. In: Cunningham FG, Gant NT, Leveno KJ, Gilstrap LC. *Williams Obstetrics.* NewYork: McGraw Hill; 2001. p. 1009.
20. Avsar AF, Ozmen S, Soylemez F. Vitamin B1 and B6 substitution in pregnancy for leg cramps [letter]. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175(1): 233-4.
21. Sweet man SC, Blake PS, McGlashan JM, Parsons AV. Nutritional agents and vitamins. In: Sweet man SC, Blake PS, McGlashan JM, Parsons AV. *Martindale the complete drug reference.* London: Pharmaceutical Press; 2002. 33: p. 1385-7.
22. Cunningham FG, Gant NY, Leveno KJ, Gils trap LC. Teratology, drugs and Medications. In: Cunningham FG, Gant NT, Leveno KJ, Gils trap LC. *Williams obstetrics.* NewYork: McGraw Hill Company; 2001. p: 234.