



مقاله اصلی

مقایسه سطح سرمی سلنیوم در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی با حاملگی طبیعی

تاریخ دریافت: ۸۹/۷/۱۸ - تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۲/۷

خلاصه

مقدمه

پره‌اکلامپسی عارضه شایع بارداری است که شیوع ۷-۲٪ دارد و با افزایش مرگ و میر مادری - جنینی همراه است. علی‌رغم مطالعات بسیار هنوز اتیولوژی دقیق آن مشخص نشده است و فرضیه‌های متفاوتی در مورد آن مطرح است. در بین فرضیه‌های طرح شده اخیراً بر نقش کمبود عناصر تغذیه‌ای تأکید شده است. سلنیوم یکی از عناصر کمیابی است که به عنوان آنتی اکسیدان با خنثی کردن رادیکالهای آزاد اکسیژن در حفاظت از سلولهای اندوتیال عروق خونی نقش اساسی دارد. این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه سطوح سرمی سلنیوم در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان حامله طبیعی برای اولین بار در ایران انجام شده است.

روش کار

این مطالعه به صورت مورد شاهدی بر ۳۵ زن مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید به عنوان گروه مورد و ۳۰ زن حامله طبیعی به عنوان گروه شاهد در بیمارستان امام رضا مشهد در سال ۱۳۸۶-۱۳۸۸ انجام گرفت. دو گروه از لحاظ سن مادر، سن بارداری، نمایه توده بدنی همسان سازی شدند. سطوح سرمی سلنیوم براساس اسکپتروفوتومتری و به روش جذب اتمی سنجیده شد و نتایج با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری تی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج

میانگین غلظت سرمی سلنیوم در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کمتر بود و این تفاوت معنی دار بود ($P < 0.05$), و نتایج بارداری در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی که میانگین سلنیوم پائین تری داشتند و خیم تر بود.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه پره‌اکلامپسی شدید با کاهش میانگین غلظت سرمی سلنیوم همراه است و اندازه گیری این عنصر کمیاب می‌تواند پیش یینی کننده زودرس پره‌اکلامپسی باشد.

کلمات کلیدی: سلنیوم، پره‌اکلامپسی، حاملگی طبیعی

^۱ ندا داورباری *

^۲ رامین رضوی پناه

^۳ صفورا همایون مهر

^۴ هما اسکوئیان

^۵ مرضیه مهاجری

^۶ نیره قمیان

^۷ سید محسن قاسمی

^۱- پژوهش عمومی

^۴- استاد باری بیماری های زنان و زایمان،

دانشکده پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد

مشهد، مشهد، ایران

^۶- دانشیار بیماری های زنان و زایمان، دانشگاه

علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۷- دکترای بهداشت

* در گز- شیکه بهداشت و درمان در گز، در گز،

ایران

تلفن: +۹۸-۹۱۵۸۸۱۶۹۵۰

email:Neda_davaryari@yahoo.com

مقدمه

پرہ اکلامپسی یکی از شایعترین عوارض بارداری است که در ۷-۲٪ بارداری ها رخ می دهد و دلیل اصلی ۱۵٪ از مرگ و میرهای مادری- جنینی است (۱).

روش کار

این مطالعه به صورت مورد شاهدی در سال های ۱۳۸۶-۱۳۸۸ در بیمارستان امام رضا (ع) انجام شده است. ۳۵ زن حامله ۳۵-۱۸ سال که در بخش زنان بیمارستان امام رضا مشهد در هفته ۲۸ تا ۴۰ بارداری با تشخیص پرہ اکلامپسی شدید بستری شده بودند به عنوان گروه مورد و ۳۰ زن حامله طبیعی (با سن بارداری یکسان و فشار خون طبیعی)، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. زنان با سابقه دیابت، فشار خون مزمن بارداری، بیماریهای قلبی - عروقی - کلیوی - متابولیک، مول، دو قلویی، هیدروآمینوس، لوپوس، سابقه قبلی پرہ اکلامپسی، عفونتهای دستگاه ادراری، مصرف سیگار یا دریافت آنتی اکسیدان به منظور حذف عوامل خطر ساز وارد مطالعه نشدند. سپس دو گروه از لحاظ سن مادر، سن بارداری و BMI همسان سازی شدند. پس از رضایت کمی از فرد، اطلاعات که شامل سن، میزان تحصیلات و درآمد، RMI، سن بارداری، فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، تعداد بارداری و تعداد زایمان بود در فرم پرسشنامه تکمیل شد. نمونه خون وریدی جهت سنجش سطح سرمی سلنیوم گرفته شد و به آزمایشگاه بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (تنها مرکزی که در حال حاضر قادر به بررسی غلظت سرمی سلنیوم است) ارسال شد.

در کنار این آزمایشات، آزمایشات روتین شامل شمارش کامل سلولی، بیوشیمی، کامل ادرار و تستهای کبدی نیز انجام شد. سنجش غلظت سرمی سلنیوم براساس اسپکتروفوتومتری و به روش PerkinElmer ساخت کشور آلمان بود و واحد سنجش مقادیر میکرو گرم در دسی لیتر ($\frac{\mu\text{g}^{\text{r}}}{\text{dl}}$) و محدوده طبیعی ۹۰-۲۲۰ مشخص شده بود.

پس از گردآوری نتایج با استفاده از نرم افزار آماری SPSS برای بررسی تعیین وجود ارتباط آماری بین دو گروه از آزمون آماری تی استفاده شد.

پرہ اکلامپسی با تریاد کلاسیک فشار خون، پروتئین اوری و علائمی نظری سردد، تغییرات بینایی، درد اپیگاستر یا RUQ پس از هفته ۲۰ بارداری مشخص می شود. پرہ اکلامپسی به دو نوع خفیف و شدید تقسیم می شود (۲).

علی رغم مطالعات بسیار هنوز اتیولوژی دقیق آن مشخص نشده است و هنوز هم اختلالات فشار خون در بارداری جزء مشکلات حل نشده مامایی است (۱). فرضیه های بسیاری نظری پاسخ اینمی افزایش یافته یا غیر طبیعی، استعداد ژنتیکی، آسیب سلولهای اندوتیال، افزایش رادیکالهای آزاد، تغییر در سطح اکسیدانیتیت، کمبود عناصر کمیاب تغذیه ای (Trace Elements) و... مطرح اند و بر اساس آن آزمونهای تشخیصی متعدد جهت پیش بینی و غربالگری زودرس پرہ اکلامپسی پیشنهاد شده است (۱، ۲).

درین فرضیه های مطرح شده، فرضیه کمبود عناصر کمیاب اخیراً مورد توجه بسیار قرار گرفته و مطالعات بسیاری در این باره انجام شده است. سلنیوم یکی از عناصر کمیاب است که به عنوان آنتی اکسیدان با خشی کردن رادیکالهای آزاد اکسیژن نقش اساسی در حفاظت از سلولهای اندوتیال عروق خونی دارد (۳).

در مطالعات گذشته، کاهش سطح سرمی سلنیوم و ارتباط آن با بروز پرہ اکلامپسی در زنان مبتلا به پرہ اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی گزارش شده است (۷-۳). گروهی از محققان سنجش غلظت سرمی سلنیوم را جهت غربالگری زودرس پرہ اکلامپسی پیشنهاد داده اند (۹، ۸).

سلنیوم به وفور در غلات، جبوبات، گوشت قرمز و ماهی وجود دارد، اما مقدار آن بستگی به خاک هر منطقه دارد و در مطالعات گوناگون در کشورهای مختلف، مقادیر سلنیوم خون تفاوت داشته است. از آنجاکه چنین مطالعه ای تاکنون در ایران انجام نشده است و در مطالعات قبلی تلاشی برای همسان سازی دو گروه و حذف عوامل خطر احتمالی نشده است، در این تحقیق تلاش شده تا با همسان سازی سن مادر، سن بارداری، BMI و حذف عوامل خطر تا حد امکان، مطالعه ای بر زنان بستری در

نتایج

سن بارداری در گروه مورد: 51 ± 5 هفته و در گروه شاهد: 58 ± 8 هفته بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$).

میانگین غلظت سرمی سلنیوم در گروه مورد: 103.03 ± 27.38 و در گروه شاهد 132.70 ± 29.65 بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$).

براساس آزمون‌های آماری تی استیوینت انجام شده بین دو گروه مورد و شاهد میانگین غلظت سرمی سلنیوم در گروه مورد کمتر از شاهد بوده است (جدول ۲). با توجه به اینکه سطح سرمی طبیعی سلنیوم 220 ± 90 تعريف شده است در گروه مورد ۱۵ نفر (۴۲٪) مبتلا به کمبود سلنیوم و ۲۰ نفر (۵۷٪) طبیعی بوده‌اند و در گروه شاهد ۳ نفر (۱۰٪) مبتلا به کمبود سلنیوم و ۲۷ نفر (۹۰٪) طبیعی بوده‌اند (جدول ۳).

در بررسی نتایج بارداری: گروه شاهدبه دو گروه سلنیوم سرمی کمتر و بیشتر از ۹۰ تقسیم شدند و عوارض در گروه سلنیوم سرمی کمتر از ۹۰ وخیمتر بود. عوارض بارداری در گروه سلنیوم کمتر از ۹۰ مورد ۲ شامل سندروم Hellp (۱۳٪)، ۲ مورد مرگ جنین (۱۳٪)، ۳ مورد (۲۰٪) زایمان زودرس (کمتر از ۳۲ هفته)، ۳ مورد (۲۰٪) اکلامپسی (تشنج) رخ داد.

جدول ۲- توزیع فراوانی سلنیوم در ۲ گروه پره‌اکلامپسی و حامله طبیعی

پ	$x \pm SD$	تعداد		گروه I
		گروه II	گروه I	
۰/۰۰۰	103.03 ± 27.38	۲۵	۳۰	
	132.70 ± 29.65			

جدول ۳- توزیع فراوانی سطح سلنیوم زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و حامله طبیعی

	حامله طبیعی	پره‌اکلامپسی	سلنیوم		تعداد
			درصد	تعداد	
<۹۰	۱۵	%۴۲/۹	۳	%۱۰	
≥ ۹۰	۲۰	%۵۷/۱	۲۷	%۹۰	
جمع	۳۵	%۱۰۰	۳۰	%۱۰۰	

نمونه‌های گروه مورد و شاهد از لحاظ سن مادر، سن بارداری، تعداد حاملگی (گراویتدیتیه)، تعداد زایمان (پاریته) و نمایه توده بدنی (BMI) مورد مقایسه قرار گرفتند (جدول ۱). میانگین سنی در گروه زنان مبتلا به پره اکلامپسی (گروه مورد) 25.69 ± 4 سال و در زنان حامله طبیعی (گروه شاهد) 24.33 ± 3.7 بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مبتلا به پره اکلامپسی (گروه مورد) ($p < 0.05$). نمایه توده بدنی (BMI) در گروه مورد: 31.1 ± 3.1 و در گروه شاهد ($p < 0.05$) در گروه مورد: 29.66 ± 2.7 بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی دار وجود داشت ($p < 0.05$). متوسط تعداد بارداری‌های (گراویتدیتیه) در گروه مورد: $2/1 \pm 1/1$ و در گروه شاهد: $1/7 \pm 0.8$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$). متوسط تعداد زایمان (پاریته) در گروه مورد: 1 ± 1 و در گروه شاهد: 0.7 ± 0.8 بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0.05$). فشار سیستولیک در گروه مورد: 149 ± 13 میلی متر جیوه و در گروه شاهد: 105 ± 13 میلی متر جیوه بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$). فشار دیاستولیک در گروه مورد: 94 ± 11 میلی متر جیوه و در گروه شاهد: 44 ± 7 میلی متر جیوه بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$).

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای مداخله گر در دو گروه پره‌اکلامپسی و حامله طبیعی

تفییر	گروه	n	x	SD	p
سن مادر (سال)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۲۹/۶۹	۴	$p < 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۲۴/۳۳	۳/۷	
نمایه توده بدنی (BMI)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۳۱/۱۰	۳	$p < 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۲۹/۶۶	۳	
سن بارداری (هفته)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۳۲/۶۶	۵/۱	$p < 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۳۸/۶۶	۲/۵	
فشار سیستولیک (میلی متر جیوه)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۱۴۹/۱۴	۱۳	$p < 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۱۰۵/۳۳	۱۳	
فشار دیاستولیک (میلی متر جیوه)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۹۴/۵۷	۱۰	$p < 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۶۴/۳۳	۷/۷	
گراویتدیتیه (تعداد بارداریها)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۲	۱/۱	$p > 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۰/۷	۰/۸	
پاریته (تعداد زایمان)	پره‌اکلامپسی	۳۵	۱	۱	$p > 0.05$
	حامله نرمال	۳۰	۰/۷	۰/۸	

براساس فرضیه کمبود عناصر کمیاب، سلنیوم یکی از عناصر کمیاب است که از طریق سلنو پروتئین هایی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، سلنو پروتئین p و تیوردوکسین ردو کتاز (TR) در کاهش ریسک و شدت پرہا کلامپسی مطرح است (۹,۴). عمل اصلی سلنیوم شرکت در آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز است که فعال ترین شکل سلنیوم است و می تواند مانع از فعالیت هیدروژن پراکسیداز و لیپید پراکسیداز شود و رادیکالهای آزاد اکسیژن را به مولکولهای بی خطر تبدیل کرده از صدمه اندوتیلوم سلولهای خونی جلوگیری می کند (۴). همچنین از طریق کاهش فعالیت لیپو اکسیژنаз و فسفولیپاز باعث کاهش تولید لکوتین ها و پروستاگلندین ها که واسطه التهابی هستند و سبب تجمع و چسبندگی و در نتیجه آسیب آندوتیلیا بوده، می شوند (۸). همچنین در مطالعات متفاوت مشخص شده است که کاهش گلوتاتیون پراکسیداز با افزایش تولید لیپید پراکسیداز همراه است که در صدمه اندوتیلوم عروق خونی و فشار خون پرہا کلامپسی نقش دارد (۸).

سلنو پروتئین p و سلنو پروتئین TR نیز نقش آنتی اکسیدان از طریق حفاظت پلاسمای در مقابل پراکسید نیتریت و اثر حفاظتی به دنبال صدمه اکسیداتیو و LDL دارند (۴).

اندازه گیری این عنصر کمیاب در مطالعات مختلف و در کشورهای متفاوت، غلطتهای سرمی متفاوت و نتایج گوناگونی را از نظر تأثیر آن در بروز و پیش بینی زودرس پرہا کلامپسی به دنبال داشته است (۶,۴,۳).

در این مطالعه میانگین غلظت سرمی سلنیوم و گروه زنان مبتلا به پرہا کلامپسی در مقایسه با زنان جامعه طبیعی کمتر بود و این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود ($p < 0.05$). نتایج بارداری در گروه مبتلا به کمبود سلنیوم در زنان مبتلا به پرہا کلامپسی و خیم تر بود. همچنین ارتباط آماری معنی داری بین سن مادر، سن بارداری، BMI فشار سیستولیک و فشار دیاستولیک و میانگین غلظت سرمی سلنیوم و بروز پرہا کلامپسی وجود داشت. به طوری که در گروه مبتلا به پرہا کلامپسی سن مادر بیشتر از گروه شاهد، نمایه توده بدنه بیشتر از گروه شاهد، فشار سیستولیک و دیاستولیک بیشتر از گروه شاهد، میانگین غلظت سرمی سلنیوم و سن بارداری کمتر از گروه شاهد بود. اما متوسط

جدول ۴- توزیع فراوانی وزن جنین و وزن جفت در ۲ گروه

پرہا کلامپسی و حامله طبیعی

	گروه	تعداد	x	SD	p
وزن جنین (کیلوگرم)	۱	۰/۸	۱/۸	۳۵	$p < 0.05$
	۲	۰/۵	۳	۳۰	
	۱	۸۰	۵۱۰	۳۵	
وزن جفت gr	۲	۹۰	۶۲۰	۳۰	$p < 0.05$
	gr				

اما عوارض بارداری در گروه سلنیوم بیشتر از ۹۰ شامل ۱ مورد سندروم Hellp (۰/۵)، ۱ مورد مرگ جنین (۰/۵) (IUFD)، ۲ مورد (۰/۵) زایمان زودرس (کمتر از ۳۲ هفته)، ۱ مورد (۰/۵) اکلامپسی (تشنج) رخ داد اما در گروه شاهد هیچ موردی از پرہا کلامپسی، اکلامپسی، زایمان زودرس و مرگ جنین رخ نداد و ۱۰۰٪ بارداری ها منجر به تولد زنده شد. میانگین وزن جنین در گروه مورد $kg \pm 0.5$ $kg \pm 0.8$ و در گروه شاهد $kg \pm 0.5$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$) (جدول ۴). وزن جفت در گروه مورد $gr \pm 80$ و در گروه شاهد $gr \pm 90$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0.05$) (جدول ۴).

بحث

پرہا کلامپسی یک بیماری مولتی ارگانیک است که فشار خون در نتیجه وازو اسپاسم شدید (بخصوص در آرتربیولها) ناشی از افزایش واکنش پذیری عروق ایجاد می شود. احتمالاً این واکنش پذیری در اثر به هم خوردن تعادل طبیعی بین مواد متعدد کننده عروق نظری نیتریک اکسید و پروستاسیکلین و مواد منقبض کننده عروق نظری ترومبوکسان و اندوتیلین ناشی می شود. در نتیجه این عدم تعادل و افزایش رادیکالهای آزاد، آسیب اندوتیل رخ می دهد و ارگانهای مختلف نظری سیستم قلب و عرق، خون، کلیه ها، کبد و جنین و جفت در گیر می شوند (۱).

با وجود چندین دهه تحقیقات مستمر، هنوز هم اتیولوژی دقیق پرہا کلامپسی نامشخص است و براساس فرضیه های مختلف اتیولوژی پرہا کلامپسی، آزمون های متفاوت غربالگری و پیش بینی زودرس پرہا کلامپسی پیشنهاد شده اند (۱۳,۹).

شاهد کاهش یافته بود و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز افزایش یافته بود (۱۱). با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه که در همگی کاهش غلظت سلنیوم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی مشخص شده است، به نظر می رسد کاهش سلنیوم از طریق افزایش رادیکالهای آزاد و افزایش فعالیت آنزیم لیپید پراکسیداز با تأثیر بر سلولهای اندوتیال عروق خونی و تولید ترومبوکسان و اسپاسم عروقی باعث ایجاد پره اکلامپسی شده و با سنجش زودرس سطوح سرمی سلنیوم به عنوان یک پیش بینی کننده زودرس پره اکلامپسی می تواند به تشخیص زودرس رسیده و ممکن است با تجویز مکمل های سلنیوم بتوان از بروز پره اکلامپسی جلوگیری کرد که جهت اثبات این مسئله مطالعات بیشتر با حجم نمونه بیشتر پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری

بر اساس یافته های این مطالعه پره اکلامپسی شدید با کاهش میانگین غلظت سرمی سلنیوم همراه است و عوارض بارداری در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و سلنیوم سرمی کمتر از ۹۰ و خیمتر است و اندازه گیری غلظت سرمی سلنیوم در زنان حامله در کنار سایر علامت بالینی و آزمایشات دیگر می تواند به تشخیص سریع تر منجر شود و از بروز پره اکلامپسی و عوارض آن پیشگیری کند.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از دکتر منیره جهانیان، دکتر سهیلا بخشی، دکتر فاطمه فدایی و دکتر زهرا امجدی که همکاری شایسته ای در طول تحقیق داشتند صمیمانه تشکیر می شود. همچنین از مهندس علی قاسمی، مهندس مجتبی مشکات و پرسنل بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) و آریا و همه همکارانی که به نحوی در شکل گیری این پژوهش سهیم بوده اند تشکر و قدردانی می شود.

پاریته و گروهیتیه بین دو گروه تفاوت معنی داری نداشت. ($p>0.05$). همچنین نتایج بارداری در گروه مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به گروه شاهد بدتر و در بین دو گروه پره اکلامپسی، عوارض بارداری در گروه سلنیوم سرمی کمتر از ۹۰ و خیمتر از گروه سلنیوم سرمی بیشتر از ۹۰ بود. این نتایج موافق با یافته های مطالعات دیگر بود. به طوری که در مطالعه دکتر میستری^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۸ میانگین غلظت سرمی سلنیوم و فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کاهش یافته بود. در مطالعه دیگر که توسط دکتر آتمار^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۴ در ترکیه انجام شد، مشخص شد که میانگین غلظت سلنیوم به طور مشخصی در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کاهش یافته است و تفاوت معنی داری بین سن مادر، سن بارداری، BMI بین دو گروه مشاهده نشد اما وزن جنین متولد شده، پاریته، گروهیتیه در زنان مبتلا به پره اکلامپسی کمتر بود. در مطالعه دکتر ریمان^۳ و همکاران (۲۰۰۳) نیز که بدون همسان سازی ریسک فاکتورها انجام شده بود، میانگین غلظت سلنیوم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کمتر بود و در گروه مبتلا به پره اکلامپسی نتایج بارداری و خیم تر نظیر تولد زودرس و مرگ جنین و سندروم Help در مقادیر پائین تر سلنیوم رخ داد (۴). به منظور پیشگیری از پره اکلامپسی نیز راههای متفاوتی از جمله از طریق مداخله در رژیم غذایی و مصرف داروهای گوناگون از طریق تغییر مکانیسم های احتمالی پاتولوژی مورد فرض پیشنهاد شده اند. در مطالعه دکتر رامیرز^۴ و همکاران در سال ۲۰۰۶، نتایج مادری-جنینی پس از دریافت داروی آنتی اکسیدان نظیر سلنیوم بررسی شد که پره اکلامپسی و زایمان زودرس مرگ جنین به طور مشخص در گروه دریافت کننده آنتی اکسیدان در مقایسه با گروه

¹ Mistry

² Atamer

³ Rayman

⁴ Rumiris

References:

- 1- Gibbs R, Karlan BY, Hanay SF, Nygard I. Hypertensin disease of pregnancy. In: Sibai BM, Habli M. Danforth's obsetetrics & Gynecology.10thed. Lippencat& willksins; 2008.p.258-359.
- 2- Cunningham FG, Leveno KJ, Mac Donald P, Bloum SL. Physiology of pregnancy. In: Williams obstetrics. 23th ed .NewYorc: McGraw hill Com;2010.p.756-785.
- 3- Atamer Y, Kocigit Y,Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Repord Biol 2005; 119:60-66.
- 4- Rayman MP, Bodo P, Redman CW. Low Selenuim status is associated with occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in UK women. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:1343-1349.
- 5- Iihan N, Simesek M. The change of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy without preeclampsia. Clin Biochem 2002; 35:393-397.
- 6- Mahomed K, Williams MA, Woelk GB Mudzamiri S, Madzime S, King IB,*et al.* Leukocyte selenium, zinc, and cooper concentration in preclamptic and normotensive pregnant weman. Biol Trace Elel Res 2000; 75:107-111.
- 7- Orhan H, Onderoglu L, Yucel A. Circulationg biomarker of oxidative stress in complicated pregnancies. Arch Gynecol Obstet 2003; 267:189-95.
- 8- Reyman MP. Selenoproteins and human health. Biochim Biophys Acta 2009; 1790:1533-1540.
- 9- Mistry HD,Wilson V,Romsay MM,Symonds ME,Broghtn PF.Reduced Selenium concentrations and glutation peroxidase activity in preeclamptic pregnancy. Hypertension 2008; 52:881-888.
- 10- Briceno PC, Bricono SL, Vigil DG. Prediction & prevension of preecllopicia. Hypertens Pregnancy 2009; 28:138-155.
- 11- Rumiris D,Purwosuna Y,Wibowo N, Farina A,Sekizawa A. Lower rate of preeclampsia after antioxidant supplementation in pregnant women with low antioxidant status.Hypertens pregnancy 2006; 25:241-253.