

مقاله اصلی

مقایسه سطح سرمی سلیوم 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 ۲-۷٪ 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. سلیوم یکی از عناصر کمیابی است که به عنوان آنتی‌اکسیدان با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد اکسیژن در حفاظت از سلول‌های اندوتلیال عروق خونی نقش اساسی دارد. این مطالعه با هدف تعیین و مقایسه سطوح سرمی سلیوم در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان حامله طبیعی برای اولین بار در ایران انجام شده است.

روش کار

این مطالعه به صورت مورد شاهدهی 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 سلیوم بر اساس اسپکتروفوتومتری 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 سلیوم 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 سلیوم پائین تری داشتند وخیم تر بود.

نتیجه گیری

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

کلمات کلیدی: سلیوم، پره‌اکلامپسی، حاملگی طبیعی

۱ ندا داوریاری *

۲ رامین رضوی پناه

۳ صفورا همایون مهر

۴ هما اسکوئیان

۵ مرضیه مهاجری

۶ نیره قمیان

۷ سید محسن قاسمی

۳،۲،۱- پزشک عمومی

۵،۴- استادیار 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- شبکه بهداشت و درمان در گز، در گز،

ایران

تلفن: +۹۸-۹۱۵۸۸۱۶۹۵۰

email:Neda_davaryari@yahoo.com

مقدمه

پره 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).

پره اکلامپسی با تریاد کلاسیک فشار خون، پروتئین اوری و علائمی نظیر سردرد، تغییرات بینایی، درد اپیگاستر یا RUQ پس از هفته ۲۰ بارداری مشخص می شود. پره 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 نظیر پاسخ ایمنی افزایش یافته یا غیر طبیعی، استعداد ژنتیکی، آسیب سلولهای اندوتلیال، افزایش رادیکالهای آزاد، تغییر در سطح اکسیدانتریت، کمبود عناصر کمیاب تغذیه ای (Trace Elements) و... مطرح اند و بر اساس آن آزمونهای تشخیصی متعدد جهت پیش بینی و غربالگری زودرس پره اکلامپسی پیشنهاد شده است (۱، ۲).

در بین 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 خنثی کردن رادیکالهای آزاد اکسیژن نقش اساسی در حفاظت از سلولهای اندوتلیال عروق خونی دارد (۳).

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

سلنیوم به وفور در غلات، حبوبات، 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 آنجا که 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

بخش زنان بیمارستان امام رضا مشهد به علت پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی در سالهای ۸۶-۸۸ جهت بررسی تعیین سطح سرمی سلنیوم و ارتباط آن با پره اکلامپسی انجام شود.

روش کار

این مطالعه به صورت مورد شاهدهی در سال های ۱۳۸۶-۱۳۸۸ در بیمارستان امام رضا (ع) انجام شده است. ۳۵ زن حامله ۱۸-۳۵ سال که در بخش زنان بیمارستان امام رضا مشهد در هفته ۲۸ تا ۴۰ بارداری با تشخیص پره 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 قلوبی، هیدروآمینوس لوپوس، سابقه قبلی پره 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 کتبی 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 اسپکتروفتومتری و به روش جذب اتمی بوده است. نام دستگاه مورد استفاده Perkinelmer ساخت کشور آلمان بود و واحد سنجش مقادیر میکروگرم در دسی لیتر ($\frac{\mu g}{dl}$) 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.

نتایج

سن بارداری در گروه مورد: $34/66 \pm 51$ هفته و در گروه شاهد: $38/66 \pm 2$ هفته بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0/05$).

میانگین غلظت سرمی سلینیوم در گروه مورد: $103/03 \pm 27/38$ و در گروه شاهد $132/70 \pm 29/65$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0/05$).

بر اساس آزمون‌های آماری تی استیودنت انجام شده بین دو گروه مورد و شاهد میانگین غلظت سرمی سلینیوم در گروه مورد کمتر از شاهد بوده است (جدول ۲). با توجه به اینکه سطح سرمی طبیعی سلینیوم ۹۰-۲۲۰ تعریف شده است در گروه مورد ۱۵ نفر ($42/9\%$) مبتلا به کمبود سلینیوم و ۲۰ نفر ($57/1\%$) طبیعی بوده‌اند و در گروه شاهد ۳ نفر (10%) مبتلا به کمبود سلینیوم و ۲۷ نفر (90%) طبیعی بوده‌اند (جدول ۳).

در بررسی نتایج بارداری: گروه شاهد به دو گروه سلینیوم سرمی کمتر و بیشتر از ۹۰ تقسیم شدند و عوارض در گروه سلینیوم سرمی کمتر از ۹۰ و خیمتر بود. عوارض بارداری در گروه سلینیوم کمتر از ۹۰ شامل ۲ مورد سندرم Help (13%)، ۲ مورد مرگ جنین (13%) (IUFD)، ۳ مورد (20%) زایمان زودرس (کمتر از ۳۲ هفته)، ۳ مورد (20%) اکلامپسی (تشنج) رخ داد.

نمونه‌های گروه مورد و شاهد از لحاظ سن مادر، سن بارداری، تعداد حاملگی (گراویتیدته)، 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) $25/69 \pm 4$ سال و در زنان حامله طبیعی (گروه شاهد) $24/33 \pm 3/7$ بود که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده شد ($p < 0/05$). نمایه توده بدنی (BMI) در گروه مورد: $31/1 \pm 3/1$ و در گروه شاهد $29/66 \pm 2/7$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی دار وجود داشت ($p < 0/05$). متوسط تعداد بارداری‌های (گراویتیدته) 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: $0/7 \pm 0/8$ بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری نداشت ($p > 0/05$). فشار سیستولیک در گروه مورد: 149 ± 13 میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد: 105 ± 13 میلی‌متر جیوه بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0/05$). فشار دیاستولیک در گروه مورد: 94 ± 1 میلی‌متر جیوه و در گروه شاهد: 44 ± 7 میلی‌متر جیوه بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت ($p < 0/05$).

جدول ۱- توزیع فراوانی متغیرهای مداخله‌گر در دو گروه

پره اکلامپسی و حامله طبیعی					
تغییر	گروه	n	x	SD	p
سن مادر (سال)	پره اکلامپسی	۳۵	۲۹/۶۹	۴	$p < 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۲۴/۳۳	۳/۷	
نمایه توده بدنی (BMI)	پره اکلامپسی	۳۵	۳۱/۱۰	۳	$p < 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۲۹/۶۶	۳	
سن بارداری (هفته)	پره اکلامپسی	۳۵	۳۲/۶۶	۵/۱	$p < 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۳۸/۶۶	۲/۵	
فشار سیستولیک (میلی‌متر جیوه)	پره اکلامپسی	۳۵	۱۴۹/۱۴	۱۳	$p < 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۱۰۵/۳۳	۱۳	
فشار دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)	پره اکلامپسی	۳۵	۹۴/۵۷	۱۰	$p < 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۶۴/۳۳	۷/۷	
گراویتیدته (تعداد بارداریها)	پره اکلامپسی	۳۵	۲	۱/۱	$p > 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۰/۷	۰/۸	
پاریته (تعداد زایمان)	پره اکلامپسی	۳۵	۱	۱	$p > 0/05$
	حامله نرمال	۳۰	۰/۷	۰/۸	

جدول ۲- توزیع فراوانی سلینیوم در ۲ گروه پره اکلامپسی و حامله طبیعی

حامله طبیعی		
تعداد	$x \pm SD$	p
گروه I	$103/03 \pm 27/38$	۲۵
گروه II	$132/70 \pm 29/65$	۳۰

جدول ۳- توزیع فراوانی سطح سلینیوم زنان مبتلا به پره اکلامپسی و حامله طبیعی

پره اکلامپسی و حامله طبیعی			
حامله طبیعی		پره اکلامپسی	
درصد	تعداد	درصد	تعداد
< 90	۳	۱۵	۱۵
≥ 90	۲۷	۲۰	۲۰
جمع	۳۰	۳۵	۳۵

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

پره اکلامپسی و حامله طبیعی					
گروه	تعداد	x	SD	p	
وزن جنین (کیلوگرم)	۱	۱/۸	۰/۸	p<۰/۰۵	
۲	۳۰	۳	۰/۵		
وزن جفت (gr)	۱	۵۱۰	۸۰	p<۰/۰۵	
۲	۳۰	۶۲۰	۹۰		

اما عوارض بارداری در گروه سلیوم بیشتر از ۹۰ شامل ۱ مورد سندرم Hellp (۰/۵)، ۱ مورد مرگ جنین (۰/۵) (IUFD)، ۲ مورد (۱/۱۰) زایمان زودرس (کمتر از ۳۲ هفته)، ۱ مورد (۰/۵) اکلامپسی (تشنج) رخ داد اما در گروه شاهد، هیچ موردی از پره اکلامپسی، اکلامپسی، زایمان زودرس و مرگ جنینی رخ نداد و ۱۰۰٪ بارداری ها منجر به تولد زنده شد. میانگین وزن جنین در گروه مورد ۱/۸±۰/۸ kg و در گروه شاهد ۳±۰/۵ kg بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت (p<۰/۰۵) (جدول ۴). وزن جفت در گروه مورد ۵۱۰±۸۰ gr و در گروه شاهد ۶۲۰±۹۰ gr بود که از لحاظ آماری تفاوت معنی داری داشت (p<۰/۰۵) (جدول ۴).

بحث

پره اکلامپسی یک بیماری مولتی ارگانیک است که فشار خون در نتیجه وازواسپاسم شدید (بخصوص در آرتریولها) ناشی از افزایش واکنش پذیری عروق ایجاد می شود. احتمالاً این واکنش پذیری در اثر به هم خوردن تعادل طبیعی بین مواد متسع کننده عروق نظیر نیتریک اکسید و پروستاگلین و مواد منقبض کننده عروق نظیر ترومبوکسان و اندوتیلین ناشی می شود. در نتیجه این عدم تعادل و افزایش رادیکالهای آزاد، آسیب اندوتلیال رخ می دهد و ارگانهای مختلف نظیر سیستم قلب و عرق، خون، کلیه ها، کبد و جنین و جفت درگیر می شوند (۱). با وجود چندین دهه تحقیقات مستمر، هنوز هم اتیولوژی دقیق پره اکلامپسی نامشخص است و براساس فرضیه های مختلف اتیولوژی پره اکلامپسی، آزمون های متفاوت غربالگری و پیش بینی زودرس پره اکلامپسی پیشنهاد شده اند (۹، ۱۳).

براساس فرضیه کمبود عناصر کمیاب، سلیوم یکی از عناصر کمیاب است که از طریق سلنو پروتئین های مانند گلوکوتائون پراکسیداز، سلنو پروتئین p و تیوردوکسین ردوکتاز (TR) در کاهش ریسک و شدت پره اکلامپسی مطرح است (۴، ۹).

عمل اصلی سلیوم شرکت در آنزیم گلوکوتائون پراکسیداز است که فعال ترین شکل سلیوم 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 اندوتلیوم سلولهای خونی جلوگیری می کند (۴). همچنین از طریق کاهش فعالیت لیپواکسیژناز و فسفولیپاز باعث کاهش تولید لکوترین ها و پروستاگلندین ها که واسطه التهابی هستند و سبب تجمع و چسبندگی و در نتیجه آسیب آندوتلیال بوده، می شوند (۸). همچنین در مطالعات متفاوت مشخص شده است که کاهش گلوکوتائون پراکسیداز با افزایش تولید لیپید پراکسیداز همراه است که در صدمه اندوتلیوم عروق خونی و فشار خون پره اکلامپسی نقش دارد (۸).

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

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

در این مطالعه میانگین غلظت سرمی سلیوم و گروه زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان جامعه طبیعی کمتر بود و این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار بود (p<۰/۰۵). نتایج بارداری در گروه مبتلا به کمبود سلیوم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی وخیم تر بود. همچنین ارتباط آماری معنی داری بین سن مادر، سن بارداری، BMI فشار سیستولیک و فشار دیاستولیک و میانگین غلظت سرمی سلیوم و بروز پره اکلامپسی وجود داشت. به طوری که در گروه مبتلا به پره اکلامپسی سن مادر بیشتر از گروه شاهد، نمایه توده بدنی بیشتر از گروه شاهد، فشار سیستولیک و دیاستولیک بیشتر از گروه شاهد، میانگین غلظت سرمی سلیوم و سن بارداری کمتر از گروه شاهد بود. اما متوسط

شاهد کاهش یافته بود و فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز افزایش یافته بود (۱۱). با توجه به نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه که در همگی کاهش غلظت سلیوم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی مشخص شده است، به نظر می رسد کاهش سلیوم از طریق افزایش رادیکالهای آزاد و افزایش فعالیت آنزیم لیپید پراکسیداز با تأثیر بر سلولهای اندوتلیال عروق خونی و تولید ترومبوکسان و اسپاسم عروقی باعث ایجاد پره اکلامپسی شده و با سنجش زودرس سطوح سرمی سلیوم به عنوان یک پیش بینی کننده زودرس پره اکلامپسی می تواند به تشخیص زودرس رسیده و ممکن است با تجویز مکمل های سلیوم 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 سلیوم همراه است و عوارض بارداری در زنان مبتلا به پره اکلامپسی و سلیوم سرمی کمتر از ۹۰ وخیمتر است و اندازه گیری غلظت سرمی سلیوم در زنان حامله در کنار سایر علائم 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 تشکر 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.

پارته و گراویدته 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 سلیوم سرمی کمتر از ۹۰ وخیمتر از گروه سلیوم 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 سلیوم و فعالیت آنزیم گلوکوتایون پراکسیداز در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کاهش یافته بود. در مطالعه دیگر که توسط دکتر آتامار^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۴ در ترکیه انجام شد، مشخص شد که میانگین غلظت سلیوم 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، پارته، گراویدته 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 سلیوم در زنان مبتلا به پره اکلامپسی در مقایسه با زنان حامله طبیعی کمتر بود و در گروه مبتلا به پره اکلامپسی نتایج بارداری وخیم تر نظیر تولد زودرس و مرگ جنین و سندرم Help در مقادیر پائین تر سلیوم 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 سلیوم 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 obstetrics & Gynecology. 10th ed. 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, Kocycit 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 Seleniun 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 Elem 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, Broghntn 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 preeclopicia. 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.