



ARAŞTIRMA

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp.Derg.
2018; 32 (1): 47 - 50
http://www.fusabil.org

Gürkan ÇIKIM^{1, a}
Muhittin ÖNDERCI^{2, b}
Saadet Pilten GÜZEL^{3, c}
Abdullah TOK^{4, d}

¹ Necip Fazıl Şehir Hastanesi,
Biyokimya Bölümü,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

² Adıyaman Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı,
Adıyaman, TÜRKİYE

³ Bağcılar Eğitim Araştırma
Hastanesi,
Biyokimya Bölümü,
İstanbul, TÜRKİYE

⁴ Sütçü İmam Üniversitesi,
Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı,
Kahramanmaraş, TÜRKİYE

^a ORCID: 0000-0002-7572-3962

^b ORCID: 0000-0002-8100-0242

^c ORCID: 0000-0002-6637-5206

^d ORCID: 0000-0003-0998-5531

Geliş Tarihi : 30.04.2018
Kabul Tarihi : 12.06.2018

Yazışma Adresi Correspondence

Gürkan ÇIKIM
Necip Fazıl Şehir
Hastanesi,
Biyokimya Bölümü,
Kahramanmaraş - TÜRKİYE
drgurkanc@hotmail.com

Preeklampitik Hastalarda Oksidan-Antioksidan ve Eser Element Düzeyleri

Amaç: Preeklampsi gebeliklerin %2-7'sinde görülen maternal ve fetal komplikasyonlara yol açan hastalıktır. Etiyolojisinde nedenlerden biriside endotel hasarıdır. Bu etkide oksidan-antioksidan sistem, eser elementler önemlidir. Bu çalışmanın amacı preeklampitik gebelerde oksidan-antioksidan sistemin ve eser element düzeylerinin belirlenmesidir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma 2.trimestrde herhangi risk faktörleri içermeyen, 28±3 yaş aralığında, 25 normal gebe (Grup I) ve sistolik kan basıncı 160±12, diastolik kan basıncı 100±16, ödemi ve proteinürisi olan 25 preeklampitik gebe de (Grup II) yapıldı. Çalışmada plazma çinko, bakır, superoksit dismutaz (SOD), glutathione peroksidase (GSH-Px), malondialdehit (MDA), katalaz seviyeleri değerlendirildi.

Bulgular: Zn düzeyleri Grup I 92.4±6.2 µg/dL, Grup II: 65.8±9.1 µg/dL, Cu düzeyleri Grup I: 77.3±5.1 µg/dL, Grup II: 59.9±4.3 µg/dL, SOD düzeyleri Grup I: 1120±89.8 U/ghb, Grup II: 628.6±67.4 U/ghb, katalaz düzeyleri Grup I: 966.5±67.2, Grup II: 893.5±48.1 U/ghb, GSH-Px düzeyleri Grup I: 62.8±3.2 µg/dL, Grup II: 48.8±1.1 U/ghb, MDA düzeyleri Grup I: 2.8±0.5 nmol/L, Grup II: 4.7±1.1 nmol/L olarak saptanmıştır. Çinko, bakır, SOD, GSH-Px düzeyleri preeklampitik grupta normal gebelere göre anlamlı olarak düşük P<0.05, MDA düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek P<0.05 bulunmuştur. Katalazda ise anlamlı fark bulunamamıştır (P>0.05).

Sonuç: Preeklampitik hastalarda oksidan sistemin, baskın olduğu, endotel gelişiminde önemli olan çinko ve bakır düzeylerinin düştüğü saptanmıştır. Bu durumun, preeklampsiye zemin hazırladığını, bu nedenle gebelerde antioksidan sistemin ve eser elementlerin rutin olarak değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Preeklampsi, oksidan-antioksidan sistem, eser element

Oxidant-Antioxidant Status and Trace Element Levels in Preeclamptic Patients

Objective: Preeclampsia is a pregnancy related disorder which may cause maternal and fetal complications and is observed in 2-7% of pregnancies. One cause of the disease is endothel damage. The role of oxidant-antioxidant system and trace elements are significant. The aim of the present study is to determine the status of oxidant-antioxidant system and the level of some trace elements.

Materials and Methods: Samples were collected from 25 pregnant without any risk aged 28±3 (Group I), and 25 pregnant with preeclampsia having systolic blood pressure of 160±12 and diastolic blood pressure of 100±16, edema and proteinuria. Plasma levels of zinc, copper, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), malondialdehyde (MDA) and catalase were measured.

Results: Zn concentrations were 92.4±6.2 µg/dL in group I and 65.8±9.1 µg/dL in group II. Cu concentrations revealed 77.3±5.1 µg/dL in group I and 59.9±4.3 µg/dL in group II. SOD activity was observed as 1120±89.8 U/ghb in group I and 628.6±67.4 U/ghb in Group II. Plasma catalase activity was detected as 966.5±67.2 ghb in Group I and 893.5±48.1 U/ghb in Group II. Plasma GSH-Px levels were 62.8±3.2 U/ghb in Group I and 48.8±1.1 U/ghb in Group II. MDA levels 2.8±0.5 nmol/L in Group I and 4.7±1.1 nmol/L in Group II. Plasma levels of Cu, Zn, SOD, GSH-Px were significantly lower in preeclamptic group while MDA levels were significantly higher in preeclamptic group compared to control group (P<0.05). No difference were detected in catalase activity between two groups (P>0.05).

Conclusion: Results showed that oxidant system is dominant by preeclamptic patients and the levels of Zn and Cu which are important elements in endothelial development decrease. It is concluded that this situation predispose the preeclampsia and therefore antioxidant status and level of trace elements need to be considered in evaluated pregnant.

Key Words: Preeclampsia, oxidant-antioxidant system, trace elements

Giriş

Preeklampsi gebeliklerin %2-7'sinde görülen, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, hipertansiyon ve proteinüri olarak bilinmektedir (1). Preeklampsi maternal ve fetal komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. Gebelerde kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, nörolojik komplikasyonlara, fetüste ise intrauterin gelişme geriliği, prematürite,

intrauterin asfiksi, intrakranial kanama, maternal ve fetal ölüme neden olabilmektedir (2). Etiyolojisinden birçok neden sorumlu tutulmaktadır. Apoptosis; normal sağlıklı dokuların oluşumunda gerekli olan programlı hücre ölüm mekanizması olarak tanımlanmaktadır. Preeklampside apoptosis'in plasental kan akımının azalması sonucu gelişen hipoksi nedeniyle arttığı belirtilmekte, bu yüzden fetomaternal hasara bağlı olarak komplikasyonların geliştiği ileri sürülmektedir (3). Preeklampside diğer nedenlerden bazılarının arasında; tromboksan A2'nin anlamlı olarak yükseldiği ve sonuçta vazokonstriksiyonun geliştiği (4), vaskülogenez de etkili olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve plasental büyüme faktörü (PlGF) azalışı, yetersiz nitrik oksit sentezi, immün sistem bozuklukları, genetik faktörler, ileri sürülmektedir (5-8). Bu faktörler genel olarak kapiller transportu ve hemostazi düzenleyen endotel tabakasını etkilemekte, endotel hasarı oluşturmaktadır. Bu hasarda oksidatif stres'te önemlidir. Oksidatif stres, serbest radikallerin üretimi ile koruyucu antioksidan sistemler arasındaki dengenin, serbest radikaller lehine bozulmasını ifade etmektedir (9). Serbest radikaller bir veya daha fazla esleşmemiş elektronu olan, kararsız, moleköl ağırlığı düşük, DNA, protein, lipidler gibi makromoleküller ve hücrede oksidatif hasar oluşturarak, hücrenin yapı taşlarını değiştiren dolayısı ile fonksiyon kaybına yol açan moleküller olarak tanımlanmaktadır (10). Canlılarda oluşan serbest radikallerden en önemlisi oksijenden oluşan serbest radikallerdir. Oksijen, oksidasyon-redüksiyon enzimleri ile indirgenerek süperoksit radikaline dönüşür. Süperoksit radikal hücre zarlarının doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek, çeşitli lipid peroksidasyon ürünlerini oluşturur. Bunlardan en önemlileri malondialdehid (MDA) ve 4-hidroksi nonenal gibi yıkım ürünleridir. Bu moleküller, hücresel yapılarla reaksiyona girerek mutajeniteye yada hücresel hasara neden olabilirler. Süperoksit radikal, süperoksit dismutaz (SOD) aracılığıyla hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşturmakta ve yapısında mangan (Mn), bakır (Cu) ve çinko (Zn) içermektedir. H_2O_2 , dokularda bulunan katalaz (CAT) ve glutatyon peroksidaz (GSH-Px) gibi enzimlerle su ve oksijene dönüştürülerek yıkılmaktadır. Hidrojen peroksit yıkılamadığı durumlarda demir (Fe), Cu gibi geçişli elementlerden elektron alarak bilinen en güçlü serbest radikallerinden birisi olarak bilinen hidroksil (OH) radikalini oluşturabilmektedir (11). Bu nedenle serbest radikalleri, katabolize eden antioksidan sistem, hücrelerin, dokuların, sistemlerin gelişimi ve fonksiyonu için önemlidir. Antioksidan sistem içerisinde, katalaz, glutatyon peroksidaz, gibi enzimlerin yanı sıra, A, E, C vitaminleri ve selenyum, çinko elementleri gibi enzim olmayan moleküllerde vardır (12).

Eser elementler vücutta meydana gelen birçok reaksiyonun kofaktörü olarak işlev görmektedir. Önemli eser elementlerden bazıları çinko ve bakırdır. Çinko, oksidasyon veya redüksiyona uğramayan, karbonik anhidraz, alkalin fosfat, DNA polimeraz, RNA polimeraz, karboksipeptidaz, ve alkol dehidrogenaz gibi yaklaşık 300'den fazla metaloenzimin yapısında bulunan elementtir. Çinko eksikliğinde apoptozis mekanizması kesintiye uğramaktadır (13, 14). Ayrıca

çinkonun lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit, doku sentezi ve embriyogenezde önemli katkıları olduğu bilinmekte olup, çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (10, 14). Bakır birçok metabolik olaylarda görev alan SOD, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, trozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Redoks geçişli metal olan bakırın hidroksil radikal oluşumunu artırarak DNA'ya hasar verdiğini, yada eksikliğinde oksidatif hasarın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 16). Eser elementlerin düzeylerinin değişiminin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Bu çalışma preeklampitik hastalarda, eser element ve oksidan-antioksidan sistemin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamız, Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Kadın Doğum ve Çocuk ek binasında kadın doğum polikliniğine başvuran, daha önceden herhangi risk faktörleri içermeyen, 28±4 yaş aralığında, doğum sayısı ve ağırlığı 2±1, 70±5 kg olan, aynı gebelik haftasında bulunan (28-32 hafta), 25 normal gebe (Grup I), sistolik ve diastolik kan basıncı 160±12, 100±16, ödemi ve proteinürisi (3700±900 mg/24saat) olan 25 preeklampitik hasta da (Grup II) yapıldı. Çalışmada plazma çinko, bakır, SOD, GSH-Px, MDA, CAT seviyeleri değerlendirildi. Hastalardan ve kontrol grubundan 12 saatlik açlığı takiben venöz kan örnekleri alındı. Plazmaları ayrılan kan örnekleri 2 mL soğuk (+4°C) serum fizyolojik ile alt üst edilerek karıştırıldıktan sonra 3000xg'de 5 dakika santrifüj edildi ve süpernatant atıldıktan sonra aynı işlem atılan süpernatant berrak oluncaya kadar 3-4 kez tekrarlandı. Elde edilen eritrosit pelletinden 50 µL alınıp üzerine 2 mL saf su ilave edilerek hemolizatlar hazırlandı ve hemolizatlar deney süresince buz içerisinde muhafaza edildi. Bu hemolizattan GSH-Px, CAT, SOD, ölçümleri yapıldı.

Serumda Çinko ve Bakır Yöntemi: Çinko düzeyi tayini için serum örnekleri %5'lik gliserol ile 1/4, bakır düzeyi tayini için %10'luk gliserol ile 1/2 dilüsyon gerçekleştirildikten sonra Perkin Elmer Analyst 800 model atomik absorpsiyon spektrometre cihazında, alev spektrofotometri yöntemiyle belirlendi. Sonuçlar µg/dL olarak hesaplandı.

Bu çalışmada istatistik analizlerde SPSS 10 (Statistical Program for Social Sciences) paket programı kullanıldı. Bütün sonuçlar aritmetik ortalama ± standart sapma şeklinde ifade edildi. Anlamlılık derecesi P<0.05 alınarak, ortalamalar arasındaki farkların anlamlı olup olmadığını belirlemek için Student's t-testi ile eşleştirilmiş t-testi kullanıldı.

Bulgular

Grup I ve II'de elde edilen Zn, Cu, SOD, CAT, GSH-Px ve MDA düzeyleri Tablo 1'de verilmiştir. Zn, Cu, SOD, GSH-Px düzeyleri, preeklampitik grupta normal gebelere göre anlamlı olarak düşük P<0.05, MDA düzeyleri ise anlamlı olarak yüksek P<0.05 bulunmuştur. CAT'da ise anlamlı fark bulunmamıştır (P>0.05).

Tablo 1. Normal gebe grubu ve preeklampitik hasta grubu arasında biyokimyasal verilerin karşılaştırılması

Değişkenler	Normal Gebe (n=25) Grup I	Preeklampitik (n=25) Grup II	P değeri
Zn (µg/dL)	92.4 ± 6.2	65.8 ± 9.1	<0.001
Cu (µg/L)	77.3 ± 5.1	59.9 ± 4.3	<0.001
SOD (U/gHb)	1120 ± 89.8	628.6 ± 67.4	<0.001
Katalaz (U/gHb)	966.5 ± 67.2	893.5 ± 48.1	>0.05
GSH-Px (U/gHb)	62.8 ± 3.2	48.8 ± 1.1	<0.001
MDA (nmol/L)	2.8 ± 0.5	4.7 ± 1.1	<0.001

Tartışma

Preeklampsi, 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinürinin eşlik ettiği, maternal ve fetal komplikasyonlara yol açan bir hastalıktır. Fetal komplikasyonlar arasında; intrauterin gelişme geriliği, prematürite, intrauterin asfiksi, intrakranial kanama, perinatal mortalite bulunurken, maternal olarak; kalp, akciğer, böbrek, karaciğer, nörolojik komplikasyonlar ve mortalite bulunmaktadır (2, 17). Apoptosis; normal sağlıklı dokuların oluşumunda gerekli olan programlı hücre ölüm mekanizması olarak tanımlanmaktadır. Fant ve arkadaşları preeklampside apoptosiz'in plasental kan akımının azalması sonucu gelişen hipoksi nedeniyle arttığı belirtilmektedir, bu durumun kapiller transportu düzenleyen, hemostazda görev alan, endotel disfonksiyon bozukluğu oluşturduğu, böylece fetomaternal hasar meydana geldiği ileri sürülmektedir (3). Diğer yandan preeklampside vaskülogenez de etkili olan VEGF ve PlGF azalışı, buna bağlı olarak endotel fonksiyon bozukluğu, sonrasında, yetersiz nitrik oksit sentezi, vazodilatasyonda yetersizlik ve azalmış plasental kan akımı ile beraber çeşitli komplikasyonların geliştiği gösterilmiştir (18). Bu konuda birçok çalışmada (3, 4, 19); preeklampside oluşan endotel hasarının komplikasyonların çoğundan sorumlu olduğu görülmektedir. Endotel hasarına yol açan nedenlerden biriside oksidan dengenin, antioksidanlara oranla artış göstermesidir. Serbest radikallerin, hücreden başlamak üzere, organ ve dokulara zarar vererek yapı, fonksiyon bozukluğu yaptığı gösterilmiştir (20, 21). Gitto ve ark. (22) preeklampside oksidan stresin endotel disfonksiyonu yaptığını, yine aynı çalışmada, SOD ve GSH-Px düzeylerinin preeklampitik grupta azaldığını göstermişlerdir. Adiga ve ark. (23) yaptıkları çalışmada, preeklampitik hastalarda MDA düzeylerinin yüksek SOD, GSH-Px, vitamin E ve C düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir. Yapılan bir araştırmada (24) fetomaternal oksidatif stres belirteçlerinin arasında benzerlik olduğu bu nedenle maternal oksidatif stresin artmasının fetüsü etkilediği belirtilmiştir. Bu çalışmada, preeklampitik grupta antioksidan sistemdeki SOD, GSH-

Px enzim düzeylerinin, kontrol grubuna göre daha düşük, CAT enziminde ise anlamlı bir farklılığın olmadığını, lipid peroksidasyonu göstergesi olan MDA'nın ise preeklampitik grupta daha yüksek olduğunu saptadık. Dolayısı ile oksidan sistemin hasta grubunda antioksidanlara göre daha baskın olduğunu, bu durumun endotel hasarına katkı yaptığını sonrasında yetersiz nitrik oksit salınması vazokonstriksiyon gelişimi ve yetersiz fetomaternal dolaşım bozukluğu oluştuğunu düşünmekteyiz. Diğer yandan sağlıklı bir gebelik için eser elementlerin önemli olduğu gösterilmiştir (25). Çinko, başta DNA polimeraz, RNA polimeraz gibi enzimler olmak üzere yaklaşık 300 den fazla metaloenzimin yapısında bulunan elementtir. Çinkonun iskelet sistemi gelişimi, hücre stabilizasyonu, nükleik asit, doku sentezi, immün sistem gelişimine, önemli katkıları olduğu bilinmekte olup, çinkonun serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir (14, 26, 27). Çinko eksikliğinde apoptozis mekanizması kesintiye uğramaktadır (13, 14). Yapılan çeşitli çalışmalarda (26-29), düşük çinko düzeylerinin erken membran rüptürüne, gelişme geriliğine, prematür doğumlara, nörolojik bozukluklara neden olduğu gösterilmiştir. Preeklampside çinko düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (26, 27). Bakır birçok metabolik olaylarda görev alan SOD, sitokrom oksidaz, lizil oksidaz, trozinaz gibi enzimlerin yapısında bulunmaktadır. Bakır ayrıca seruloplazmin oluşumunda, birçok enzim yapısında bulunan demirin emilimi ve metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır (28, 30). Yapılan bir çalışmada (31) bakır eksikliğinin prematüriteye neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda (32, 33) preeklampside bakır düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Eser elementlerin düzeylerinin değişiminin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir. Redoks geçişli metal olan bakırın hidroksil radikali oluşumunu artırarak DNA 'ya hasar verdiğini, yada eksikliğinde oksidatif hasarın arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (15, 34).

Bu çalışmada, çinko, bakır, düzeyleri, preeklampitik grupta normal gebelere göre anlamlı olarak düşük P<0.05, bulunmuştur. Sonuç olarak, çinko düzeylerinin düşük olmasıyla, yeterli endotel gelişiminin olmadığını, ayrıca SOD enziminin Mn, Cu ve Zn, içerdiği düşünüldüğünde, bu elementlerin eksikliğinde antioksidan enzim olan SOD fonksiyonlarının bozulacağını, MDA düzeylerinin yüksekliğinin ise hücre ve dokulara zarar vereceğini, bakırın, kollojen oluşumunda görevli olan lizil oksidaz enziminin kofaktörü olduğu böylece, bakır eksikliğinde endotelde yetersizlik olacağını bu durumda fetomaternal dolaşım bozukluk sonrasında hipoksi meydana geleceğini, sağlıklı bir gebeliğin sürdürülmesi ve preeklampsiden korunmak için oksidan-antioksidan sistemin ve eser elementlerin rutin takipte kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Cote AM, Firoz T, Mattman A, et al. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? *Am J Obstet Gynecol* 2008;199: 625.
2. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: A WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014; 2: e323-e333.
3. Fant M, Farina A, Nagaraja R, et al. PLAC1 (Placenta-specific 1): A novel, X-linked gene with roles in reproductive and cancer biology. *Prenat Diagn* 2010; 30: 497-502.
4. Landy HJ. The impact of maternal illness of the neonate. In: MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, (Editors). *Avery's Neonatology*. 6th Edition. Philadelphia: Lippincott. Williams and Wilkins, 2005: 205-207.
5. Jackman SM, Kong X, Fant ME, et al. Plac1 (placenta-specific 1) is essential for normal placental and embryonic development. *Mol Reprod Dev* 2012; 79: 564-572.
6. Fant M, Weisoly DL, Cocchia M, et al. PLAC1, a trophoblast-specific gene, is expressed throughout pregnancy in the human placenta and modulated by keratinocyte growth factor. *Mol Reprod Dev* 2002; 63: 430-436.
7. Karumanchi SA, Bdolah Y. Hypoxia and sFlt-1 in preeclampsia: The "chicken-and-egg" question. *Endocrinology* 2004; 145: 4835-4837.
8. Foidart JM, Schaaps JP, Chantraine F, Munaut C, Lorquet S. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PLGF, and sEndoglin) in preeclampsia--a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol* 2009; 82: 106-11.
9. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs* 1991; 42: 569-605.
10. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species *Toxicology* 2000; 153: 83-104.
11. Ansari MA, Scheff SW. Oxidative stress in the progression of Alzheimer disease in the frontal cortex. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2010; 69:155-167.
12. Di Domenico F, Barone E, Perluigi M, Butterfield D. A. Strategy to reduce free radical species in Alzheimer's disease: An update of selected antioxidants. *Expert Review of Neurotherapeutics* 2015; 15: 19-40.
13. David BM. Trace elements. In: Carl AB, Edward RA (Editors). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1999: 1029-1055.
14. Cikim G, Canatan H, Gursu F, et al. Levels of zinc and lipid peroxidation in acute coronary . *Biol Trace Elem Res*. 2003 Winter; 96(1-3):61-9.
15. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. *Toxicology* 2003; 189: 147-163.
16. Zhang SS, Noordin MM, Rahman SO, Haron J. Effects of copper overload on hepatic lipid peroxidation and defence in rats. *Vet Hum Toxicol* 2000; 42: 261-264.
17. Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M, Pregnancy NWGoRoHD. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003; 41: 437-445.
18. Srinivas SK, Larkin J, Sammel MD, et al. The use of angiogenic factors in discriminating preeclampsia: are they ready for prime time? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; 23: 1294-1300.
19. Chaiworapongsa T, Chaemsaihong P, Yeo L, et al. Preeclampsia part 1: Current understanding of its pathophysiology. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 466-480.
20. Jones DP. Redefining oxidative stress. *Antioxidants & Redox Signaling* 2006; 8: 1865-1879.
21. Sies H, Berndt C, Jones DP. Oxidative stress. *Annual Review of Biochemistry* 2017; 86: 715-748.
22. Gitto E, Pellegroni S, Gitto P, Barberi I, Reiter RJ. Oxidative stress of the newborn in the pre- and postnatal period and the clinical utility of melatonin. *J Pineal Res* 2009; 46: 128-139.
23. Adiga U, D'souza V, Kamath A, Mangalore N. Antioxidant activity and lipid peroxidation in preeclampsia. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 435-438.
24. Auguelles S, Markado MJ, Ayala A, et al. Correlation between circulating biomarkers of oxidative stress of maternal and umbilical cord blood at birth. *Free Radic Res* 2006; 40: 565-570.
25. Tabrizi FM, Pakdel FG. Serum level of some minerals during three trimesters of pregnancy in Iranian women and their newborns: A longitudinal study. *Indian J Clin Biochem* 2014; 29: 174-180.
26. Jyotsna S, Amit A, Kumar A. Study of serum zinc in low birth weight neonates and its relation with maternal zinc. *J Clin Diag Res* 2015; 9: SC01-SC03.
27. Maduray K, Moodley J, Soobramoney C, et al. Elemental analysis of serum and hair from pre-eclamptic South African women. *J Trace Elem Med Biol* 2017; 43: 180-186.
28. Rahmanian M, Jahed FS, Yousefi B, et al. Maternal serum copper and zinc levels and premature rupture of the foetal membranes. *J Pak Med Assoc* 2014; 64: 770-774.
29. Adamo AM, Oteiza PI. Zinc deficiency and neurodevelopment: The case of neurons. *Biofactors* 2010; 36: 117-124.
30. Cikim G, Izgi K, Kilinc M, et al. Trace elements and oxidant-antioxidant levels in the etiology of indirect inguinal hernia (2016). *Trace Elements and Electrolytes* 33: 8-12.
31. Özden TA, Gökçay G, Cantez MS, et al. Copper, zinc and iron levels in infants and their mothers during the first year of life: a prospective study. *BMC Pediatr* 2015; 15: 157.
32. Atamer Y, Koçyigit Y, Yokus B, et al. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 119: 60-66.
33. Wells EM, Navas-Acien A, Apelberg BJ, et al. Association of selenium and copper with lipids in umbilical cord blood. *J Dev Orig Health Dis* 2014; 5: 281-287.
34. Yorbik Ö, Olgun A, Kırmızıgül P, Akman Ş. Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu olan erkek çocuklarda plazma çinko ve bakır düzeyleri. *Klinik Psikiyatri Dergisi* 2004; 7: 80-84.