



Preeklampsili gebelerde plazma selenyum düzeyleri

Deniz Cemgil Arıkan¹, Tuğba Arıkan²

¹Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

²Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Eğitim Fakültesi, Fen Bilgisi Eğitimi Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

Özet

Amaç: Bu çalışmada, sağlıklı gebe kadınlarla preeklampsili kadınlardaki selenyum (Se) düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Preeklampsili 39 kadın (Grup 1) ve maternal yaş, gestasyonel yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) benzer olan 45 sağlıklı gebe (Grup 2) olmak üzere çalışmaya toplam 84 gebe dahil edildi. Maternal plazma Se düzeylerinin ölçümü atomik absorpsiyon spektrofotometri cihazı kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Preeklampatik gruptaki plazma Se düzeyleri, sağlıklı kontrol grubundakilere kıyasla anlamlı derecede daha düşüktü ($p<0.05$). Preeklampatik ve sağlıklı gebe kadınlarda Se düzeyleri ile VKİ, örnek alma tarihindeki gebelik haftası, doğum ağırlığı, trigliseritler, kolesterol, insülin direnci, sistolik ve diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuç: Elde ettiğimiz sonuçlar, preeklampatik olguların plazmasında Se düzeylerinin azaldığını göstermektedir ve bu durum, Se'nin preeklampsi patogeneğinde bir rol oynayabileceğinin bir göstergesi olabilir. Ancak bu rolü netleştirmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Preeklampsi, selenyum.

Abstract: Plasma selenium levels in pregnant women with preeclampsia

Objective: In this study we aimed to compare selenium (Se) levels in preeclamptic women to healthy pregnant women.

Methods: The study included 84 pregnant women: 39 women with preeclampsia (Group 1), and 45 maternal age, gestational age, and body mass index (BMI) matched healthy pregnant women (Group 2). The maternal levels of plasma Se were analyzed in flame photometer of atomic absorption spectrophotometer.

Results: Plasma Se levels in preeclamptic group were significantly lower than those in the healthy control group ($p<0.05$). There was no significant correlation between Se levels and BMI, gestational week at sampling, birth weight, triglycerides, cholesterol, the homeostasis model assessment of insulin resistance, and systolic and diastolic blood pressures in preeclamptic and healthy pregnant women ($p>0.05$).

Conclusion: Our results show that there are decreased levels of Se in plasma of preeclamptic subjects and this may indicate that Se could play a role in the pathogenesis of preeclampsia. However, further experiments are needed to clarify this role.

Keywords: Preeclampsia, selenium.

Giriş

Preeklampsi, gebeliğin 20 haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri veya trombositopeni, böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, pulmoner ödem veya serebral veya görsel belirtilerin eşlik ettiği insan gebeliğine özgü multisistemik progresif bir hastalıktır.^[1,2] Gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyondur ve tüm gebeliklerin %5-7'sinde meydana gel-

mekte olup, maternal-fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir.^[1,3] Bu bozukluğun etiolojisinde yer alan mekanizmalar net bir şekilde belirlenememiş olsa da, plasentanın şu iki bileşenini içerdiği düşünülmektedir: (i) Yetersiz trofoblast invazyonu ve (ii) endotelial disfonksiyonuyla birlikte yetersiz spiral arter.^[3-5]

Daha önceki çalışmalar, azalmış plasenta perfüzyonu ve vasküler endotelial disfonksiyonun plasenta iske-

Yazışma adresi: Dr. Deniz Cemgil Arıkan. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş.
e-posta: drdenizarikan@hotmail.com

Geliş tarihi: 08 Haziran 2017; **Kabul tarihi:** 07 Temmuz 2017

Bu yazının atf künyesi: Arıkan DC, Arıkan T. Plasma selenium levels in pregnant women with preeclampsia. Perinatal Journal 2017;25(2):53-58.

©2017 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20170252003
doi:10.2399/prn.17.0252003
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

misi, oksidatif stres, apoptoz ve nekrozla sonuçlandığını göstermiştir. Bu hücrel değişiklikler, maternal dolaşıma karışan artmış trofoblastla sonuçlanmakta, bu da klinik preeklamps tablolarına yol açmaktadır.^[6-10]

Selenyum (Se), insan sağlığı için önemli olan ve sele-noproteinleri tiroid hormonu metabolizmasına, antioksidan savunma sistemlerine ve immün fonksiyona katmada hayati bir rol oynayan, önemli bir eser elementtir.^[11] Antioksidan enzimlerin aktif noktasında selenosistein (SeCys) olarak birleştirilir. İnsan vücudunda, hücrel redoks sisteminde önemli rol oynayan 25'ten fazla selenoprotein saptanmıştır.^[12] Redoks reaksiyonlarında bulunan ve asıl Se içeren enzimler glutatyon peroksidaz (GPx), tiyoredoksin redüktaz (Thx-R) ve iyodotironin deiyodinazdır.^[13] İnsan plasentası, plasantasyonu destekleyen ve enflamasyon ile süperoksit dismutaz (SOD), GPx, Thx ve Thx-R gibi belirli oksidatif stres formlarını azaltan önemli antioksidan proteinleri üretir.^[10]

Çeşitli çalışmalarda, preeklampitik kadınlarda tükenmiş Se düzeyleri bulunmuştur ve bu çalışmalarda, plazma GPx düzeyleri ile korelasyon görülmüştür.^[14,15] Rayman ve ark., preeklampitik kadınların sendrom tanısından önce düşük bir Se düzeyine sahip olduğunu açık bir şekilde göstermişlerdir.^[15] Benzer şekilde, diğer pek çok çalışmada preeklamps gelişimi sırasında Se eksikliği bildirilmiştir.^[15-24] Buna karşılık diğer çalışmalarda, preeklampsili gebe kadınlarda benzer veya daha yüksek plazma Se düzeyleri bulunmuştur.^[25-30]

Sözü edilen çalışmalardan da görüldüğü gibi, plazma Se düzeyleri ve preeklamps arasındaki ilişki bakımından literatürde önemli ölçüde tutarsızlık vardır. Biz bu çalışmamızda; (1) preeklampitik, normotansif gebe kadınlarda plazma Se konsantrasyonlarını değerlendirmeyi ve (2) maternal plazma Se konsantrasyonları ile vücut kitle indeksi (VKİ), trigliseritler (TG), kolesterol, insülin direnci (IR) ve diğer birtakım parametreler arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Çalışmaya, Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın antenatal kliniklerinden alınan toplam seçilen 84 gebe dahil edildi. Çalışmaya başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Etik Kurulu'ndan etik onay alındı ve tüm hasta ve gönüllülerine bilgilendirilmiş onam imzalatıldı. Çalışmaya alınan

hastalar 2 gruba ayrıldı; Grup 1 preeklampsili 39 kadından, Grup 2 ise 45 normotansif sağlıklı gebe kadından oluşmaktaydı.

Preeklamps tanısı, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği^[2] kılavuzlarına ve Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Çalışması Derneği (ISSHP)^[31] kriterlerine göre kondu. Preeklamps tanısı, hipertansiyon (20. gebelik haftasından sonra en az iki kez ve en az 6 saat aryla kan basıncının 140/90 mmHg veya daha fazla olması) ve proteinüri (24 saatlik idrar örneğinde >300 mg veya spot idrarda $\geq 1+$ olması) veya diğer maternal organ fonksiyon bozuklukları (trombositopeni, renal yetmezlik, bozuk karaciğer fonksiyonu, pulmoner ödem veya serebral ya da görsel semptomlar) ya da uteroplasental disfonksiyon (fetal büyüme kısıtlılığı) varlığında kondu. Preeklampsili kadımlar ve normal kontroller maternal yaş, gestasyonel yaş ve vücut kitle indeksi (BMI) yönünden dikkatlice eşleştirildi. Gestasyonel yaş, adet geçmişi temel alınarak veya düzensiz adet döngüsü durumunda gebeliğin ilk veya ikinci trimesterinde elde edilen ultrason verisiyle hesaplandı. VKİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) formülüyle hesaplanarak elde edildi. Katılımcıların hiçbiri sigara kullanmıyordu, gebelik öncesinde herhangi bir ilaç almamıştı ve kardiyovasküler, metabolik veya enflamatuvar hastalıklar yönünden hiçbir klinik kanıtı sahip değildi. Çoklu gebelik, doğrulanmış diabetes mellitus, kronik hipertansiyon, bağ dokusu hastalığı, enflamatuvar veya enfeksiyöz bozukluklar ve kalp hastalığının yanı sıra aspirin, varfarin, lipit düşürücü ilaçlar, nonsteroid anti-enflamatuvar ilaçlar veya antibiyotiklerle tedavi de çalışma dışı bırakma kriterlerindendi. Diğer çalışma dışı bırakma kriterleri ise fetal membran rüptürü, aktif doğum ve polihidramniyoz idi. Kontrol grubu olarak seçilen normotansif gebe kadınlarda gebelik komplikasyonları veya fetal distres bulguları yoktu.

Kan örneği alımı

Herhangi bir ilaç verilmeden ve herhangi bir tıbbi veya cerrahi müdahaleden önce her bir katılımcıdan kan örneği alındı. Kan alımından önce veya kan alımı sırasında hastaların hiçbiri aktif doğum eyleminde değildi. Kan örnekleri, 10-12 saatlik açlığın ardından antekubital bölgeden saat 08:00 ila 09:00 arasında alındı. Açlık venöz kan örnekleri, venipunktur ve kan alımına yönelik standart hastane kılavuzlarına göre hiçbir kanştırıcı tampon içermeyen kan toplama tüplerinde (Bec-

ton-Dickinson, Franklin Lakes, NJ, ABD) toplandı. Serum separatör tüp örneklerinin pıhtılaşmasına izin verildi, ardından serumu ayırmak için 3000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi. Serum glukoz, TG, kolesterol ve insülin düzeyleri, Dade Behring RXL kalibreli otoanalizör (Dade Behring Inc., Newark, DE, ABD) ve Immulite 2000 cihazı (Siemens, Flanders, NJ, ABD) kullanılarak aynı gün ölçüldü. Plazma ayrıldı ve Se düzeylerinin analizine kadar -70 °C'de saklandı.

Serum Se seviyelerinin ölçümü

Selenyum ölçümü, Zeeman arka plan düzeltmesini kullanarak bir grafit fırın atomik absorpsiyon spektrofotometresi (Analyst 800; Perkin Elmer, Waltham, MA, ABD) içinde gerçekleştirildi. Matris dönüştürücüleri paladyum (20 mL'lik örnekte 4 mg) ve magnezyum sülfatı (20 mL'lik örnekte 3 mg). Örnekler ve kalibrasyon standartları, örnek viskozitesini ve sonuçların tekrarlanabilirliğini iyileştirmek amacıyla %0.05 Triton X-100 ile 1:3 oranında seyreltildi. Tüm gruplardaki selenyum seviyeleri, µg/L cinsinden standart bir eğriye göre değerlendirildi ve Se kalibrasyon standartları, seri seyreltmeler ile ticari Se standardından (1000 mg/L) hazırlandı.^[32] Kontrol ve hasta gruplarının Se testlerinde %72 duyarlılık ve %55.5 özgüllük bulundu.

IR, Homeostaz Model Değerlendirmesi (HOMA), $HOMA-IR = [açlık\ insülini\ (U/ml)] \times [açlık\ glukozu\ (mg/dl)] / 405$ ile değerlendirildi.^[33]

İstatistiksel analiz

Tüm veriler, SPSS 17.0 for Windows paket programı (SPSS, Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Veriler önce normal dağılım yönünden Kolmogorov-Smirnov testiyle test edildi ve anormal bulundu ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki (hasta-kontrol) değişkenlerin farklılıklarındaki anlamlılığı test etmek üzere Mann-Whitney U testi kullanıldı. Se seviyeleri ve değişkenler arasındaki ilişkiyi test etmek amacıyla Spearman rho testiyle korelasyon analizi gerçekleştirildi. Veriler ortalama±SS olarak sunuldu. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bulgular

Grupların klinik özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Demografik özellikler (ortanca maternal yaş, örnek alımı tarihindeki gestasyonel yaş ve VKİ) tüm gruplarda benzerdi ($p > 0.05$). Doğum sırasındaki gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı, sağlıklı kontrol grubuna kıyasla

preeklampsia grubunda anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0.05$). Grup 2 ile karşılaştırıldığında, Grup 1'de hem sistolik hem de diyastolik kan basınçlarında anlamlı artışlar mevcuttu ($p < 0.05$).

Grupların plazma Se seviyeleri ve diğer laboratuvar bulguları **Tablo 2**'de gösterilmektedir. Plazma Se düzeyleri, Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla 61.77 ± 14.49 'a karşı 46.81 ± 15.35) ($p < 0.05$). Açlık serum TG ve kolesterol seviyeleri her iki grupta da benzerdi ($p > 0.05$). HOMA-IR, Grup 2'ye kıyasla Grup 1'de anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.05$).

Preeklampitik ve sağlıklı gebe kadınlarda Se düzeyleri ile VKİ, örnek alımı tarihindeki gebelik haftası, doğum ağırlığı, TG, kolesterol, HOMA-IR ve sistolik ve

Tablo 1. Grupların klinik özellikleri.*

	Preeklampitik gebe kadınlar (Grup 1) (n=39) Ortalama ± SS	Sağlıklı gebe kadınlar (Grup 2) (n=45) Ortalama ± SS	p
Yaş (yıl)	29.36±6.45	27.89±7.06	0.257
VKI (kg/m ²)	29.57±4.42	28.86±3.88	0.693
Örnek alım tarihindeki gestasyonel yaş (hafta)	34.90±2.01	34.02±1.67	0.053
Doğumda gestasyonel yaş (hafta)	34.74±1.45	39.11±1.56	0.000
Doğum ağırlığı (gram)	2233.64±712.79	3224.67±334.51	0.000
Sistolik kan basıncı (mmHg)	158.21±11.89	106.22±10.72	0.000
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	99.23±8.07	65.78±8.39	0.000

*Tüm parametreler, ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. n: Olgu sayısı; VKİ: Vücut kitle indeksi.

Tablo 2. Grupların laboratuvar sonuçları.*

	Preeklampitik gebe kadınlar (Grup 1) (n=39) Ortalama ± SS	Sağlıklı gebe kadınlar (Grup 2) (n=45) Ortalama ± SS	p
Trigliserit (mg/dL)	294.30±133.83	256.64±82.18	0.389
Kolesterol (mg/dL)	232.62±79.79	265.76±185.49	0.136
HOMA-IR	3.09±2.09	1.61±1.74	0.000
Selenyum (µg/L)	46.81±15.35	61.77±14.49	0.000

*Tüm parametreler, ortalama±standart sapma şeklinde verilmiştir. HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirilmesi, n: Olgu sayısı. $p > 0.05$ anlamlı değil, $p < 0.05$ anlamlı.

diyastolik kan basınçları arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (**Tablo 3**) ($p>0.05$).

Tartışma

Çalışmamızda, serum Se seviyelerinin maternal yaş, VKİ ve gestasyonel yaş yönünden eşleştirilmiş kontrol olgularına kıyasla preeklampsili hastalarda anlamlı derecede daha düşük olduğunu gösterdik. Görece az sayıdaki araştırmacı, preeklampitik gebeliklere kıyasla normotansif gebeliklerde maternal kandaki Se düzeylerinin ne ölçüde değiştiğini değerlendirmiştir. Preeklampsili kadınlardaki azalmış plazma Se düzeylerine yönelik bulgularımız, İran'daki preeklampitik kadınlarda azalmış Se plazma seviyelerini bulan Maleki ve ark.'nın bulgularıyla uyumludur.^[22]

Preeklampitik ve normotansif gebeliklerdeki maternal Se düzeyi durumuna yönelik daha önceki çalışmalarda tutarsızlıklar mevcuttur. Bulgularımızla tutarlı olan çeşitli araştırmalar, normotansif gebe kadınlara kıyasla preeklampsili kadınlarda daha düşük Se konsantrasyonları bulmuştur.^[15-24] Ancak daha önceki çalışmaların tamamı bulgularımızla tutarlı değildir ve bazıları, gebe kadınlarda Se düzeyi ile hipertansif bozukluklar arasında herhangi bir korelasyon bulamamıştır.^[25-30]

Mistry ve ark.,^[27] gestasyonel yaş, parite ve yaş yönünden eşleştirilmiş normotansif gebe kadınlara preeklampsili gebe kadınlar arasında selenoproteinler bakımından hiçbir farklılık bulmamışlardır; ancak kontrol grubuyla karşılaştırıldığında preeklampitik olgularında serum Se konsantrasyonlarının %15 daha yüksek (55.6'ya karşı 48.5 ng/cm³) olduğunu saptamışlardır. Yakın tarihli bir çalışmada da Silva ve ark., preeklampitik ve normotansif gebe kadınlarda benzer Se düzeyleri bulmuşlardır.^[34] Gromadzinska ve ark.,^[35] (49 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada) daha yüksek maternal plazma Se konsantrasyonu bildirmişler, Mahomed ve ark.^[6] ise kontrol grubuna kıyasla preeklampsili olgularda ortanca lökosit Se konsantrasyonlarında yükselme bulmuşlardır.

İnsan plasentasında, antioksidanların azalmış ekspresyonu ve aktivitesi ile lipid peroksitlerin eş zamanlı olarak artması nedeniyle oluşan dengesizlik preeklampsinin etyolojisinde önemli rol oynamaktadır.^[6,36] Selenyum, GPx ile birleşerek lipid peroksitleri yok etmektedir. Fetüsü oksijen radikallerinin sebep olduğu hasardan koruyabilmek için, oksidatif üretimi ekarte etmek üzere insan vücudu aşırı miktarda Se tüketir. Bu durum da preeklampsili kadınlardaki Se konsantrasyonunda azalmaya yol açabilir. Ancak, oksidatif stresin preeklampsisi meka-

Tablo 3. Preeklampsili kadınlar ile sağlıklı gebe kadınlarda selenyum düzeyleri ile klinik özelliklerin korelasyonu.

	Preeklampsili (n=39)		Sağlıklı gebeler (n=45)	
	Selenyum		Selenyum	
	r	p	r	p
VKI	0.033	0.841	-0.017	0.913
Örnek alım tarihindeki gestasyonel yaş	0.015	0.927	-0.136	0.374
Doğum ağırlığı	-0.079	0.633	-0.127	0.406
Trigliserit	-0.185	0.260	-0.193	0.203
Kolesterol	-0.311	0.054	0.020	0.895
Sistolik kan basıncı	0.162	0.325	-0.036	0.815
Diyastolik kan basıncı	0.047	0.775	-0.015	0.921
HOMA-IR	0.135	0.412	0.225	0.136

HOMA-IR: İnsülin direncinin homeostaz modeli değerlendirmesi, n: Olgu sayısı, r: Spearman korelasyon katsayısı, VKI: Vücut kitle indeksi.

nizmasındaki rolünün primer bir olay mı olduğu yoksa hastalığın fizyopatolojisinde yalnızca önemli bir rol oynayıp oynamadığı belirsizliğini korumaktadır. Selenoproteinler, sitokinle indüklenen adezyon molekülü ekspresyonunu *down*-regüle ederek endotel koruyan ve inflamasyonu azaltan önemli antioksidanlardır.^[22]

Gebelik boyunca Se takviyesi ile kan Se konsantrasyonlarını yükseltmek, düşük Se düzeyi nedeniyle yüksek preeklampsili riski taşıyan gebe kadınlar için yararlı olabilir.^[37] Ancak preeklampsili oranını azaltmada antioksidanların rolü üzerine gerçekleştirilen daha önceki çalışmalar sınırlı sayıda ve sonuçlar tartışmalıdır. Birçok çalışmada, sadece az sayıdaki olguda yararlı etkiler gözlemlenmiştir.^[28,37] C vitamini, E vitamini, likopen ve Se gibi antioksidanların takviyesine yönelik Cochrane derlemesinde, preeklampsinin önlenmesi üzerinde hiçbir etki bildirilmemiştir.^[38] Daha ileri araştırmaları gerektiren bir diğer alan da, gebe kadınlar için en yararlı zamanları ve dozları belirlemektir.

Sonuç

Çalışmamızda, preeklampsili tanısı konmuş preeklampsili kadınlarda dolaşımdaki Se konsantrasyonlarının anlamlı derecede azaldığını ortaya koyduk. Preeklampsili etyopatogenezinde Se'nin rolünü belirlemek ve maternal endojen antioksidan durumunu değerlendirmek için, daha fazla sayıda preeklampitik kadınla yapılan çalışmalara gerek vardır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med* 2006;8:1–20.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–31.
3. Rodie VA, Freeman DJ, Sattar N, Greer IA. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis* 2004;175:189–202.
4. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science* 2005;308:1592–4.
5. Stillman IE, Karumanchi SA. The glomerular injury of pre-eclampsia. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:2281–4.
6. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzamiri S, Madzime S, King IB, et al. Leukocyte selenium, zinc, and copper concentrations in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Biol Trace Elem Res* 2000;75:107–18.
7. Brosens IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of preeclampsia. *Obstet Gynecol Annu* 1972;1:177–91.
8. Redman CWG, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000;21:597–602.
9. Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, George EM, Granger JP. Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 2013;208:224–33.
10. Perkins AV. Placental oxidative stress, selenium and preeclampsia. *Preg Hypertens* 2011;1:95–9.
11. Roman M, Jitaru P, Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics* 2014;6:25–54.
12. Benstoem C, Goetzenich A, Kraemer S, Borosch S, Manzanares W, Hardy G, et al. Selenium and its supplementation in cardiovascular disease – what do we know? *Nutrients* 2015;7:3094–118.
13. Lu J, Holmgren A. Selenoproteins. *J Biol Chem* 2009;284:723–7.
14. Mistry HD, Wilson V, Ramsay MM, Symonds ME, Broughton Pipkin F. Reduced selenium concentrations and glutathione peroxidase activity in preeclamptic pregnancies. *Hypertension* 2008;52:881–8.
15. Rayman MP, Bode P, Redman CW. Low selenium status is associated with the occurrence of the pregnancy disease preeclampsia in women from the United Kingdom. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1343–9.
16. Rayman MP, Bath SC, Westaway J, Williams P, Mao J, Vanderlelie JJ, et al. Selenium status in U.K. pregnant women and its relationship with hypertensive conditions of pregnancy. *Br J Nutr* 2015;113:249–58.
17. Vanderlelie J, Venardos K, Clifton VL, Gude NM, Clarke FM, Perkins AV. Increased biological oxidation and reduced anti-oxidant enzyme activity in pre-eclamptic placentae. *Placenta* 2005;26:53–8.
18. Vanderlelie J, Perkins AV. Selenium and preeclampsia: a global perspective. *Pregnancy Hypertens* 2011;1:213–24.
19. Rayman MP, Searle E, Kelly L, Johnsen S, Bodman-Smith K, Bath SC, et al. Effect of selenium on markers of risk of pre-eclampsia in UK pregnant women: a randomised, controlled pilot trial. *Br J Nutr* 2014;112:99–111.
20. Haque MM, Moghal MM, Sarwar MS, Anonna SN, Akter M, Karmakar P, et al. Low serum selenium concentration is associated with preeclampsia in pregnant women from Bangladesh. *J Trace Elem Med Biol* 2016;33:21–5.
21. Atamer Y, Kocyigit Y, Yokus B, Atamer A, Erden AC. Lipid peroxidation, antioxidant defense, status of trace metals and leptin levels in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:60–6.
22. Maleki A, Fard MK, Zadeh DH, Mamegani MA, Abasaizadeh S, Mazloomzadeh S. The relationship between plasma level of Se and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2011;30:180–7.
23. Negi R, Pande D, Karki K, Kumar A, Khanna RS, Khanna HD. Trace elements and antioxidant enzymes associated with oxidative stress in the preeclamptic/eclamptic mothers during fetal circulation. *Clin Nutr* 2012;31:946–50.
24. Ghaemi SZ, Forouhari S, Dabbaghmanesh MH, Sayadi M, Bakhshayeshkaram M, Vaziri F, et al. A prospective study of selenium concentration and risk of preeclampsia in pregnant Iranian women: a nested case-control study. *Biol Trace Elem Res* 2013;152:174–9.
25. Rayman MP, Abou-Shakra FR, Ward NI, Redman CW. Comparison of selenium levels in pre-eclamptic and normal pregnancies. Comparison of selenium levels in preeclamptic and normal pregnancies. *Biol Trace Elem Res* 1996;55:9–20.
26. Uotila JT, Tuimala RJ, Aarnio TM, Pyykkö KA, Ahotupa MO. Findings on lipid peroxidation and antioxidant function in hypertensive complications of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:270–6.
27. Mistry HD, Gill CA, Kurlak LO, Seed PT, Hesketh JE, Méplan C, et al. Association between maternal micronutrient status, oxidative stress, and common genetic variants in antioxidant enzymes at 15 weeks' gestation in nulliparous women who subsequently develop preeclampsia. *Free Radic Biol Med* 2015;78:147–55.
28. Tara F, Maamouri G, Rayman MP, Ghayour-Mobarhan M, Sahebkar A, Yazarlu O, et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2010;49:181–7.
29. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, Ahotupa M. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Placenta* 1996;17:401–5.
30. Pieczyńska J, Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *J Trace Elem Med Biol* 2015;29:31–8.
31. Tranquilli AL, Dekker G, Magee L, Roberts J, Sibai BM, Steyn W, et al. The classification, diagnosis and management

- of the hypertensive disorders of pregnancy: a revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014;4:97–104.
32. Correia PRM, de Oliveira E, Oliveira PV. Simultaneous determination of manganese and selenium in serum by electrothermal atomic absorption spectrometry. *Talanta* 2002;57:527–35.
 33. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412–9.
 34. da Silva AC, Martins-Costa SH, Valério EG, Lopes Ramos JG. Comparison of serum selenium levels among hypertensive and normotensive pregnant women. *Hypertens Pregnancy* 2017;36:64–9.
 35. Gromadzinska W, Wasowicz G, Krasomski G, Broniarczyk D, Andrijewski M, Rydznski K, et al. Selenium levels, thiobarbituric acid-reactive substance concentrations and glutathione peroxidase activity in the blood of women with gestosis and imminent premature labour. *Analyst* 1998;123: 35–40.
 36. Dawson EB, Evans DR, Nosovitch J. Third-trimester amniotic fluid metal levels associated with preeclampsia. *Arch Environ Health* 1999;54:412–5.
 37. Han L, Zhou SM. Selenium supplement in the prevention of pregnancy induced hypertension. *Chin Med J (Engl)* 1994; 107:870–1.
 38. Rumbold A, Duley L, Crowther CA, Haslam RR. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD004227.