

مقایسه استرس اکسیداتیو در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، باردار سالم و غیرباردار

علی قضاوی^۱ (M.Sc)، اکرم رنجبر^۲ (M.Sc)، کتایون وکیلیان^{۳*} (M.Sc)

۱- دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه ایمنی‌شناسی

۲- دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پیراپزشکی، گروه سم‌شناسی - فارماکولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پرستاری - مامایی، گروه مامایی

چکیده

سابقه و هدف: پره‌اکلامپسی حالت ویژه‌ای از بارداری است که با فشارخون و پروتئینوری مشخص می‌شود. پره‌اکلامپسی به صورت بیماری فرضیه‌ها باقی مانده است و اتیولوژی حقیقی آن در پرده‌ای از ابهام است. اختلال در سلول‌های اندوتلیال ممکن است نقشی در پاتوبیولوژی پره‌اکلامپسی ایفا کند. برخی از مدارک حاکی از آن است که تخریب سلول‌های اندوتلیال ناشی از استرس اکسیداتیو می‌باشد. هدف این مطالعه سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو در پره‌اکلامپسی بود.

مواد و روش‌ها: ما ظرفیت آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)، پراکسیداسیون لیپیدی (LPO) و گروه‌های تیول را در ۲۰ خانم مبتلا به پره‌اکلامپسی، ۲۰ خانم باردار طبیعی و ۲۰ خانم غیرباردار که از نظر سن، نمایه توده بدن، تعداد زایمان و سن بارداری مطابقت داده شده بودند، اندازه‌گیری نمودیم. شاخص‌های استرس اکسیداتیو با روش‌های اسپکتروفتومتری سنجیده شد.

یافته‌ها: غلظت LPO سرمی در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی ($17.7 \pm 3.8 \text{ nmol/ml}$) در مقایسه با خانم‌های غیرباردار ($10.4 \pm 0.48 \text{ nmol/ml}$) به طور معنی‌داری افزایش یافته بود ($p < 0.001$). میزان TAC در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی کم‌تر از دو گروه دیگر بود ولی این کاهش معنی‌دار نبود. تفاوت معنی‌داری در بین میانگین غلظت گروه‌های تیول بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: سطوح افزایش یافته محصولات LPO ممکن است دلیلی بر تخریب پراکسیداتیو اندوتلیوم عروق و در نتیجه ظهور علائم بالینی پره‌اکلامپسی باشد. بهر حال مطالعات تجربی و بالینی آتی جهت پی بردن به پاتوژنز پره‌اکلامپسی ضروری است.

واژه‌های کلیدی: استرس اکسیداتیو، پره‌اکلامپسی، پروتئینوری

مقدمه

پره‌اکلامپسی یکی از بیماری‌های شایع و در عین حال خطرناک حاملگی است [۱، ۲، ۳]. این بیماری با علائمی مثل افزایش فشارخون و پروتئینوری مشخص می‌شود [۴، ۵]. که

دلیل عمده‌ای از مرگ و میر مادران و ۴۰ درصد از حاملگی‌های زودرس را به خود اختصاص می‌دهد، با توجه به هزینه بالایی که این بیماری برای خانواده‌ها و مراکز خدمات درمانی دارد هنوز هیچ استراتژی درمانی به جز زایمان

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۸۶۱-۴۱۷۳۵۰۲-۷، فاکس: ۰۸۶۱-۴۱۷۳۵۲۴، ایمیل: cattyv2002@yahoo.com

گروه‌های تیول [۱۲] که هر ۳ روش ساده، کم‌هزینه و حساس هستند در هر ۳ گروه زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، باردار طبیعی و غیرباردار انجام دهند و با توجه به نتایج آن پیشنهاداتی جهت ارتقاء سطح سلامت افراد ارائه نمایند.

مواد و روش‌ها

این مطالعه يك مطالعه مقطعی - تحلیلی (Analytical cross sectional) است. نمونه‌گیری از تیرماه ۸۲ تا پایان مهرماه ۸۲ در بیمارستان آموزشی طالقانی شهر اراک انجام شد. تعداد کل نمونه‌ها ۶۰ نفر شامل ۲۰ نفر مبتلا به پره‌اکلامپسی، ۲۰ باردار سالم و ۲۰ خانم غیرباردار بودند. از میان زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی ۱۳ نفر پره‌اکلامپسی خفیف و ۷ نفر پره‌اکلامپسی شدید داشتند. معیارهای ورود به مطالعه در ۲ گروه باردار عبارت بودند از وجود حاملگی تک‌قلوبی، عدم ورود به فاز زایمانی و معیارهای خروج از مطالعه هر ۳ گروه شامل عدم ابتلا به بیماری‌های دیابت، فشار خون مزمن، بیماری کلیوی مزمن و بیماری روانی، عدم مصرف سیگار و الکل و ملیت ایرانی بود.

پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی و آگاهانه، ابتدا ۵ میلی‌لیتر خون سیاه‌رنگی به‌صورت ناشتا از داوطلبین گرفته شد و به يك لوله آزمایش فاقد ماده ضدانعقاد منتقل گردید. پس از ۴۵ تا ۶۰ دقیقه در درجه حرارت آزمایشگاه قرار گرفت تا کاملاً لخته شود. لوله‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در درجه حرارت آزمایشگاه با دور ۶۰۰۰g سانتریفیوژ شد. سرم حاصله سریعاً در میکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری در -۷۰ درجه سانتی‌گراد جهت آزمایش‌های بعدی نگهداری شد. مواد استفاده شده در آزمایش‌ها عبارت بودند از: ۵ و ۵ دی تیوبیس بنزوئیک اسید (DTNB) تریس (Base)، ۱ و ۳ و ۳ ترامتوکسی پروپان (Sigma, Dorset)، ۲ تیو باربیتوریک اسید (TBA)، n بوتانول (Merck آلمان) و ۲ و ۴ و ۶ تری‌پیریدیل تریازین (TPTZ) (Fluka, Milon ایتالیا). جهت قرائت نتایج آزمایشات از دستگاه اسپکتروفتومتر مدل

انتخابی برای آن وجود ندارد و هنوز هیچ مداخله درمانی برای به تأخیر انداختن شروع این بیماری مشخص نشده است [۴]. با این‌که تاکنون تعدادی عوامل خطر مثل افزایش غلظت فیبریژن و سابقه پره‌اکلامپسی برای آن گزارش شده است اما این بیماری فقط با تظاهرات بالینی خود قابل شناسایی است و اغلب دیر تشخیص داده می‌شود [۵]. پره‌اکلامپسی بیماری فرضیه‌هاست و با وجود مطالعات وسیعی که در مورد پاتوژنز این بیماری انجام گرفته هنوز علت آن ناشناخته است [۶]. از آن‌جا که اثر استرس اکسیداتیو در پاتوژنز بسیاری از بیماری‌ها مهم شناخته شده است لذا مطالعات وسیعی در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی در این رابطه انجام شده است. استرس اکسیداتیو به حالتی گفته می‌شود که عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و سیستم دفاع آنتی‌اکسیداتیو بدن پیش آید که این حالت در پاتوژنز بیش از يك صد نوع بیماری دخالت دارد [۷].

در زمینه ارتباط پره‌اکلامپسی و استرس اکسیداتیو مطالعات زیادی بر روی بافت جفتی شده است زیرا یکی از نظریه‌های پره‌اکلامپسی این است که پره‌اکلامپسی در جفت‌هایی که دارای پرزهای جفتی زیاد هستند بیش‌تر دیده می‌شود [۲،۴]. مطالعات در این زمینه نشان می‌دهد که جفت منشأ عمده رادیکال آزاد است، اما لوکوسیت‌های مادر و آندوتلیوم مادری هم در این زمینه دخالت داشته است [۲]؛ هم‌چنین مطالعات نشان می‌دهد که پراکسید نیتريت که يك رادیکال آزاد است در جفت مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی گزارش شده است [۸]. هم‌چنین مشتقات لیپیدی ناشی از استرس اکسیداتیو در بافت جفتی - دسیدوایی نیز افزایش داشته است [۹،۱۰]. مطالعاتی نیز در مورد مارکرهای استرس اکسیداتیو در گازهای تنفسی مادران مبتلا به پره‌اکلامپسی گزارش شده است [۵]. با توجه به این‌که مطالعاتی بر روی بافت جفتی - رحمی و شاخص‌های تنفسی و هم‌چنین بر روی بافت جفت انجام گرفته است، محققین در پژوهش حاضر بر آن شدند تا مارکرهای استرس اکسیداتیو را در سرم مادران با استفاده از روش‌های FRAP (ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌های تام پلامما) [۱۱]، TBA جهت ارزیابی اکسیداسیون لیپیدها و

Jasco 7800 U-visible استفاده شد. آزمایش‌ها عبارت بودند از:

۱- اندازه‌گیری ظرفیت آنتی‌اکسیدان‌های تام سرم. برای اندازه‌گیری آن از روش FRAP استفاده شد. روش کار بدین ترتیب بود که به نمونه خون، ۳ گروه معرف FRAP که حاوی TPTZ بود اضافه شد و ماکزیم جذب کمپلکس آبی رنگ $TPTZ+Fe^{2+}$ در طول موج ۵۹۳nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر قرائت گردید [۱۱].

۲- اندازه‌گیری میزان پراکسیداسیون لیپیدی (LPO). برای اندازه‌گیری آن از روش TBA استفاده شد؛ ماکزیم جذب کمپلکس صورتی رنگ MDA+TBA در طول موج ۵۳۲nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر قرائت گردید [۱۲].

۳- اندازه‌گیری میزان گروه‌های تیول پلازما (Thiol groups). برای اندازه‌گیری آن از روش HU و معرف DTNB استفاده شد و ماکزیم جذب آن در طول موج ۴۱۲ nm با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر ارزیابی شد [۱۳].

در این مطالعه جهت محاسبات آماری از نرم‌افزار SPSS-V10 استفاده شد. جهت آنالیز توصیفی، شاخص‌های میانگین، انحراف معیار و فراوانی نسبی و جهت آنالیز تحلیلی از آزمون‌های K.S, Levien, One way ANOVA و

Student-t استفاده و از نظر آماری، $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

دو گروه از نظر سن، شاخص توده بدنی و تعداد زایمان و ۲ گروه باردار از نظر سن بارداری تفاوت معنی‌دار نداشتند. میانگین سنی گروه پره‌اکلامپسی، $26/6 \pm 1/58$ و گروه باردار سالم $25 \pm 2/29$ و گروه غیرباردار $28/1 \pm 0/79$ بود. آزمون آنالیز واریانس اختلاف معنی‌دار بین سه گروه نشان داد. ۱۲ نفر از گروه پره‌اکلامپسی نخست‌زا بودند. متوسط فشار خون سیستولیک گروه باردار $114/2 \pm 14/6$ و دیاستولیک آن‌ها $70/5 \pm 8/5$ میلی‌متر جیوه بود. پراکسیداسیون لیپیدی با توجه به نتایج آن $17/7 \pm 38$ vs $10/4 \pm 0/8$ nmol/ml افزایش معنی‌داری بین گروه پره‌اکلامپسی و زنان غیرباردار نشان داد ($p < 0.0001$). گروه‌های تیول با توجه به نتایج آن $0/23 \pm 0/38$ nmol/ml vs $0/14 \pm 0/21$ نیز بین گروه پره‌اکلامپسی و زنان غیرباردار کاهش نشان داد ولی معنی‌دار نبود. ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان‌های سرم با توجه به نتایج آن $2/5 \pm 0/4$ vs $1/5 \pm 0/4$ mM/ml بین پره‌اکلامپسی و زنان غیرباردار کاهش نشان داد ولی معنی‌دار نبود.

جدول ۱. میانگین و خطای استاندارد میانگین شاخص‌های فردی و بالینی در افراد تحت مطالعه

متغیرها	گروه‌ها	خام‌های غیرباردار (۲۰ نفر)	باردارهای طبیعی (۲۰ نفر)	مبتلایان به پره‌اکلامپسی (۲۰ نفر)
سن		$28/1 \pm 0/54$	$25 \pm 1/29$	$26/6 \pm 1/58$
نمایه توده بدن (کیلوگرم بر مترمربع)		$23/91 \pm 0/59$	$0/81 \pm 25/02$	$24/85 \pm 0/76$
فشار خون سیستولیک (میلی‌متر جیوه)			$114/2 \pm 14/6$	$150/5 \pm 2/7$
فشار خون دیاستولیک (میلی‌متر جیوه)			$70/5 \pm 8/5$	$96/6 \pm 4/8$
پروتئین ادرار			—	$+2 (+1, +4)$
سن بارداری (هفته)			$38/17 \pm 0/62$	$37/85 \pm 0/59$
تعداد بارداری		$2 \pm 0/18$	$2 \pm 0/28$	$2/2 \pm 0/32$

جدول ۲. میانگین و خطای استاندارد میانگین غلظت FRAP، LPO و گروه‌های تیول سرم در افراد تحت مطالعه

متغیرها	گروه‌ها	خانم‌های غیرباردار (۲۰ نفر)	باردارهای طبیعی (۲۰ نفر)	مبتلایان به پره‌اکلامپسی (۲۰ نفر)	p-value
FRAP (نانومول در میلی‌لیتر)		۲/۵±۰/۵۴	۱/۹±۰/۲۴	۱/۷±۳/۸	=۰/۳
LPO (نانومول در میلی‌لیتر)		۱۰/۴±۴/۸	۱۵/۹±۲/۴	۱۷/۷±۳/۸	<۰/۰۰۰۱
گروه‌های تیول (میلی‌مول)		۰/۲۳±۰/۳۸	۰/۱۲±۰/۲۸	۰/۱۴±۰/۲۱	=۰/۳

FRAP= ظرفیت تام آنتی اکسیدانی سرم LPO= پراکسیداسیون لیپیدی

جدول ۳. میانگین و خطای استاندارد میانگین غلظت ایمنوگلوبولین‌ها و کمپلمان سرم در افراد تحت مطالعه بر حسب میلی‌گرم درصد

متغیرها	خانم‌های غیرباردار (۲۰ نفر)	باردارهای طبیعی (۲۰ نفر)	مبتلایان به پره‌اکلامپسی (۲۰ نفر)	مبتلایان به پره‌اکلامپسی شدید (۷ نفر)	مبتلایان به پره‌اکلامپسی خفیف (۱۳ نفر)
IgG	۱۳۴۰/۴۰ ± ۱۰۱/۲۳	۶۸۰/۴۷ ± ۳۷/۱	۷۴۰/۸۴ ± ۸۳/۱۲	۷۳۴/۵ ± ۱۸۱/۳۱	۷۴۴/۲۳ ± ۸۹/۳۳
IgA	۳۵۹/۱۲ ± ۳۱/۶۵	۲۴۷/۶۷ ± ۲۸/۱۸	۳۱۹/۵۲ ± ۳۴/۲۹	۳۸۰/۵۷ ± ۷۱/۱۶	۲۸۶/۶۵ ± ۳۵/۲۸
IgM	۲۳۳/۵۷ ± ۲۰/۸۳	۲۲۴/۴۵ ± ۲۵/۲۴	۲۰۷/۸۵ ± ۲۱/۰۷	۲۲۲/۱۴ ± ۴۶/۹۸	۲۰۰/۱۵ ± ۲۱/۷۵
C3	۸۴/۳ ± ۵/۵۶	۹۳/۱۲ ± ۵/۶۷	۱۰۲/۱۲ ± ۷/۳۲	۱۰۸/۵۷ ± ۱۴/۲۵	۹۸/۶۵ ± ۸/۵۴
C4	۳۲/۱۵ ± ۲/۹۳	۳۴/۸۳ ± ۳/۲۷	۳۱/۶۸ ± ۳/۳۷	۱۹/۸۷ ± ۳/۸۴	۳۸/۰۵ ± ۳/۷۶

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که میزان پراکسیداسیون لیپیدی در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به مادران غیرباردار افزایش معنی‌دار یافته بود که این یافته ممکن است حاکی از ایجاد استرس اکسیداتیو در پره‌اکلامپسی و بارداری نسبت به غیربارداری باشد. این‌که این یافته در بین زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و باردار معنی‌دار نبود نشان می‌دهد که بارداری نیز می‌تواند هم‌راه با استرس اکسیداتیو باشد. حاملگی موجب تغییرات بیوشیمیایی در بدن شده و تقاضای انرژی را افزایش می‌دهد که منجر به جذب اکسیژن و در نتیجه تمایل به ایجاد استرس اکسیداتیو از طریق گونه‌های آزاد اکسیژن می‌شود [۱۵، ۱۴].

در مطالعه‌ای که توسط Osagie و Ebuehi در سال ۲۰۰۳ انجام شد مشخص شد که استرس اکسیداتیو در سه ماهه دوم و سوم بیش‌تر است، که نتیجه تخریب اکسیداتیو چربی‌ها، پروتئین‌ها و کربوهیدرات‌هاست [۱۴]. مطالعات نشان می‌دهد این ماده می‌تواند باعث آسیب به جدار عروق شود که این واقعه در مادران مبتلا به بیماری پره‌اکلامپسی دیده می‌شود. در

مطالعه Kharb و همکاران در سال ۱۹۹۸ مشخص شد که مالون‌دی‌آلدئید که مشتق اکسیداسیون لیپیدی است در خانم‌های مبتلا به پره‌اکلامپسی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. نتایج این مطالعه از این نظریه که افزایش پراکسیداسیون لیپید ممکن است در ایجاد انقباض عروقی در پره‌اکلامپسی نقش داشته باشد حمایت می‌کند [۱۶]. مطالعه‌ای دیگر که توسط Henriksen در سال ۲۰۰۰ انجام شد، نشان داد که مشتقات لیپید پراکسیداسیون در بافت جفتی - دسیدوایی رحم زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی افزایش یافته و نیز ظرفیت تام آنتی‌اکسیدان بافتی کاهش یافته بود [۹]. Wang و همکاران نیز در مطالعه خود در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که پراکسیداسیون لیپید در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی افزایش قابل توجهی دارد [۱۷]. در مطالعه ما چون از روش TBARS استفاده شد پراکسیداسیون‌های مختلف از جمله مالون‌دی‌آلدئید افزایش یافته بود. مکانیسم افزایش پراکسیداسیون لیپید در ایجاد پره‌اکلامپسی بدین صورت است که احتمالاً پراکسید تولید شده در جفت سبب تولید پروستاگلندین H₂ و این ماده هم موجب تولید ترومبوکسان

می‌شود و اکسیژن آزاد می‌گردد، که در مجموع پراکسیداسیون لیپید افزایش می‌یابد [۱۸].

در مطالعه ما نیز ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در بارداری و پره‌اکلامپسی پائین بود اما کاهش آن معنی‌دار نبود که شاید به دلیل کاهش آنتی‌اکسیدان‌ها در طی بارداری باشد و شاید مصرف آنتی‌اکسیدان‌های بدن در بارداری افزایش پیدا می‌کند. در مطالعه‌ای دیگر که توسط Upadhyaya و همکارش در سال ۲۰۰۵ بر روی ۲۵ زن غیرباردار و باردار انجام شد نشان داد که میزان اسید اسکوربوت و توکوفرول آلفا و بتا کاروتن کاهش معنی‌داری در بارداری داشته است که نشان می‌دهد آنتی‌اکسیدان‌ها در زمان بارداری کاهش می‌یابند و منجر به افزایش پراکسیداسیون استرس در حاملگی می‌شوند [۱۹].

مطالعه Bowen نیز در سال ۱۹۹۸ نشان داد که غلظت توتال آنتی‌اکسیدان‌ها و ویتامین C در بیماران پره‌اکلامپسی به طور معنی‌داری پائین‌تر از بارداری طبیعی بود، اما تفاوت معنی‌دار در غلظت ویتامین E در این دو گروه وجود نداشت [۲۰]. مطالعه Kharb و همکاران (۱۹۹۸) نشان داد که ویتامین E در پره‌اکلامپسی کاهش یافته بود [۲۱].

با این‌که در پره‌اکلامپسی، آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر اسید اوریک به دلیل آسیب وارد آمده به کلیه‌ها افزایش می‌یابد و نیز سوپراکسید دیس‌موتاز که یک آنتی‌اکسیدان آنزیمی است در این بیماری بالا بوده، ولی مصرف این مواد هم به دلیل آسیب بافتی در این بیماری بالاست؛ لذا تمایل به ایجاد استرس اکسیداتیو در این بیماری بالا می‌باشد [۲]. بنابراین مصرف آنتی‌اکسیدان‌ها و مکمل‌هایی نظیر ویتامین C و E و یا مصرف سبزیجات و میوه‌جات برای خانم‌های باردار ضروری به نظر می‌رسد، زیرا این مواد ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن را افزایش داده و با افزایش خطر استرس اکسیداتیو در بارداری و پره‌اکلامپسی مبارزه می‌کند.

Chapple و همکارانش (۱۹۹۹) نشان دادند که ترکیب ویتامین C و E در ۱۴۱ زن در معرض خطر پره‌اکلامپسی به طور قابل توجهی شاخص فعالیت اندوتلیال را تغییر داده است [۲۲]. Bilodeau و همکاران (۲۰۰۳) نیز مصرف ویتامین C و

مکمل در جلوگیری از پره‌اکلامپسی را در زنان در معرض خطر پیشنهاد کرده‌اند [۲۳]. نتیجه تحقیق ما افزایش پراکسیداسیون لیپید در پره‌اکلامپسی بود.

هم‌چنین در مطالعه ما غلظت گروه‌های تیول پلاسما کاهش یافت ولی معنی‌دار نبود. مولکول‌های حاوی تیول مثل گلوکاتینون تنها یون‌هایی هستند که قادرند از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری کنند؛ بنابراین سیستم دفاعی مناسبی محسوب می‌شوند. مطالعات نشان داد که میزان آن در پره‌اکلامپسی کاهش می‌یابد [۱۶]. کاهش فعالیت پراکسیداز گلوکاتینون می‌تواند سبب تولید پراکسید شده و فرآیندی که در بالا توضیح داده شد شروع شود که احتمالاً در پیشرفت این بیماری دخالت دارد [۱۸]. لذا شاید با افزایش دفاع آنتی‌اکسیدانی در زمان بارداری بتوان از این فرآیند جلوگیری کرد [۲۰].

به‌هر حال مطالعات تجربی و بالینی بیش‌تر در آینده، جهت پی بردن به پاتوژنز پره‌اکلامپسی ضروری است.

منابع

- [1] Mellembakken JR, Aukrust P, Olafsen MK, Ueland T, Hestdal K, Videm V. Activation of leukocytes during the uteroplacental passage in preeclampsia. *Hypertension*, 2002; 39(1):155-60.
- [2] Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and preeclampsia: rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*, 2004; 44(4):374-80.
- [3] Roberts JM, Hubel CA. Is oxidative stress the link in the two-stage model of pre-eclampsia? *Lancet*, 1999; 354(9181):788-9.
- [4] Cunningham G, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 22th Ed. Philadelphia: Mc-Graw Hill Companies, 2005.
- [5] Moretti M, Phillips M, Abouzeid A, Cataneo RN, Greenberg J. Increased breath markers of oxidative stress in normal pregnancy and in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2004; 190(5):1184-90.
- [6] van Beck E, Peeters LL. Pathogenesis of preeclampsia: a comprehensive model. *Obstet Gynecol Surv*, 1998; 53(4):233-9.
- [7] Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press. 1999. p.10-250.
- [8] Roggensack AM, Zhang Y, Davidge ST. Evidence for peroxynitrite formation in the vasculature of women with preeclampsia. *Hypertension*, 1999; 33(1):83-9.
- [9] Henriksen T. The role of lipid peroxidation and oxidative lipid derivatives in the development of pre-eclampsia. *Semin Perinatol*, 2000; 24:29-32.
- [10] Roberts JM, Pregnancy-related hypertension. In: Creasy RK, Resnick R. (editors). *Maternal-Fetal Medicine-Principles and Practice*. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999.
- [11] Benzie IF, Strain JJ. Ferric reducing/antioxidant power assay: direct measure of total antioxidant activity of biological fluids and modified version for simultaneous measurement of total antioxidant power and ascorbic acid concentration. *Methods Enzymol*, 1999; 299:15-27.

- production of thromboxane and lipid peroxides. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169(6):1456-61.
- [19] Upadhyaya C, Mishra S, Singh PP, Sharma P. Antioxidant status and peroxidative stress in mother and newborn- a pilot study. *Indian J Clin Biochem*, 2005; 20:30-4.
- [20] Bowen RS, Mars M, Chuturgoon AA, Dutton MF, Moodley J. The response of the dietary anti-oxidants vitamin E and vitamin C to oxidative stress in pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol*, 1998; 18(1):9-13.
- [21] Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Superoxide anion formation and glutathione levels in patients with preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 2000; 49(1):28-30.
- [22] Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 354(9181):810-6.
- [23] Bilodeau JF, Hubel CA. Current concepts in the use of antioxidants for the treatment of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*, 2003; 25(9):742-50.
- [12] Satoh K. Serum lipid peroxide in cerebrovascular disorders determined by a new colorimetric method. *Clin Chim Acta*, 1978; 90(1):37-43.
- [13] Hu ML, Dillard CJ. Plasma SH and GSH measurement. *Methods Enzymol*, 1994; 233:385-7.
- [14] Ebuehi OAT, Giwa Osagie OI, Ebuehi OM, Giwa-Osagie OF. Oxidative stress during the various trimesters of pregnancy in humans. *Nig. J Health and Biomed Sciences*, 2003; 2(2):61-4.
- [15] Garba IH, Ubom GA, Gatsing D, Aliyu R, Onyeagwa C D. L-Ascorbic acid status of pregnant women and its potential role in pregnancy-induced stress. *Internet J Nutrition Wellness*, 2005; 1(2).
- [16] Kharb S, Gulati N, Singh V, Singh GP. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*, 1998; 46(4):238-40.
- [17] Wang YP, Walsh SW, Guo JD, Zhang JY. Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165(6 Pt 1):1690-4.
- [18] Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental