

Gebeliğin Term ve Geç-Term Dönemlerinde Oksidatif Stresin ve Eser Elementlerin Değerlendirilmesi

Esra GÜLER AKSOY*, Nurten BAHTİYAR**, Gamze KARAKULLUKÇU SAVAŞ***, Leyla SEVİNÇ AVŞAR****, Betül Nur ÇOBAN KAYAN*****, Nermin AKDEMİR*****, Birsen AYDEMİR*****,
Fatma Behice CİNEMRE*****

Öz

Amaç: Gebelik, yüksek metabolik turnover (yapım-yıkım) ve doku oksijen kullanımı nedeniyle oksidatif stresin hakim olduğu fizyolojik bir durumdur. Çalışmamızda, gebeliğin term ve geç-term dönemlerinde oksidatif hasar belirteci olan malondialdehit (MDA) ve iskemi-modifiye albümin (IMA) ve bazı eser element düzeylerindeki değişiklikleri araştırmak amaçlandı.

Yöntem: Çalışmada, sefalik prezentasyonlu ve anne yaşı 18-40 arasında olan term (n=80) ve geç-term (n=64) dönemlerinde olan toplam 144 tekil gebenin olduğu bireyler değerlendirildi. Serum IMA düzeyleri albumin kobalt bağlama (CAB) testi ve MDA düzeyleri tiyobarbitürik asit reaktif maddeler (TBARS) yöntemi ile ölçüldü. Selenyum (Se), demir (Fe), bakır (Cu), mangan (Mn) ve çinko (Zn) düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresi (ICP-OES, Thermo iCAP-6000) ile ölçüldü.

Bulgular: Serum MDA ve IMA düzeylerinin geç-term grupta term grubundan yüksek olduğu, fakat serum Zn, Cu ve Se düzeyleri geç-term gebelerde term gebelere göre daha düşük olduğu bulunmuştur. Fe ve Mn değerlerinde anlamlı bir değişim bulunmamaktadır.

Sonuç: Çalışmamızda, gebeliğin geç-term dönemlerinde oksidatif stres belirteçleri olarak IMA ve MDA düzeylerinin yükseldiği yani oksidatif stresin arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular, gebeliğin geç-term dönemlerinde bu oksidatif stresin kaynağı ve etkilerinin araştırılmasına ışık tutacak öncül sonuçlardır.

Özgün Araştırma Makalesi (Original Research Article)

Geliş / Received: 11.10.2023 & **Kabul / Accepted:** 11.12.2023

DOI: <https://doi.org/10.38079/igusabder.1374236>

* Araş. Gör. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyokimya ABD, Sakarya, Türkiye.

E-posta: esraa@sakarya.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0009-0003-4762-6238](https://orcid.org/0009-0003-4762-6238)

** Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, İstanbul, Türkiye. E-posta: nurten.bahtiyar@iuc.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-2420-8415](https://orcid.org/0000-0003-2420-8415)

*** Yüksek Lisans Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Enstitü ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: gamze.k573@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-2941-8473](https://orcid.org/0000-0002-2941-8473)

**** Doktora Öğrencisi, Sakarya Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Enstitü ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: leyla.sevinc@medex-smo.com [ORCID https://orcid.org/0000-0003-4122-5452](https://orcid.org/0000-0003-4122-5452)

***** Uzm. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: cobanvebetul@gmail.com [ORCID https://orcid.org/0000-0003-3013-8708](https://orcid.org/0000-0003-3013-8708)

***** Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: drnerminakdemir@yahoo.com [ORCID https://orcid.org/0000-0002-9129-2103](https://orcid.org/0000-0002-9129-2103)

***** Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Biyofizik ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: baydemir@sakarya.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0003-1406-864X](https://orcid.org/0000-0003-1406-864X)

***** Sorumlu Yazar, Prof. Dr., Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Biyokimya ABD, Sakarya, Türkiye. E-posta: fcinemre@sakarya.edu.tr [ORCID https://orcid.org/0000-0002-1972-1575](https://orcid.org/0000-0002-1972-1575)

ETİK BİLDİRİM: Çalışmanın etik kurul izni Sakarya Üniversitesi, Etik Kurulundan alınmış (Tarih: 15/02/2017, Sayı: 01) ve çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yürütülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Gebelik, iskemi modifiye albümin, malondialdehit, oksidatif stres, eser element, term, geç-term

Evaluation of Oxidative Stress and Trace Elements in Term and Late-Term Pregnancies

Abstract

Aim: Pregnancy is a physiological condition characterised by oxidative stress due to high metabolic turnover (synthesis-breakdown) and tissue oxygen use. Our study aimed to investigate the changes in the levels of malondialdehyde (MDA), ischemia-modified albumin (IMA), and some trace elements, which are markers of oxidative damage, during the term and late-term periods of pregnancy.

Method: In our study, 144 singleton pregnant women with cephalic presentation and maternal age between 18-40 years in the term (N=80) and late-term (N=64) periods were evaluated. Serum IMA levels were measured by the albumin cobalt binding (CAB) test and MDA levels were measured by the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) method. Selenium (Se), iron (Fe), cobalt (Co), manganese (Mn), and zinc (Zn) levels were measured using an inductively coupled plasma optical emission spectrophotometer (ICP-OES, Thermo iCAP-6000).

Results: Serum MDA levels and IMA levels were found to be higher in the late-term group than in the term group, but serum Zn, Cu, and Se levels were lower in late-term pregnant women than in term pregnant women. There was no significant change in Fe and Mn values.

Conclusion: In our study, it was determined that IMA and MDA levels, as oxidative stress markers, increased in the late-term periods of pregnancy, i.e., oxidative stress increased. These findings are preliminary results that will shed light on investigating the source and effects of this oxidative stress in the late-term periods of pregnancy.

Keywords: Pregnancy, ischemia-modified albumin, malondialdehyde, oxidative stress, trace element, term, late-term

Giriş

Gebelik, yüksek metabolik yapım-yıkım aktivitesi olan ve doku oksijen kullanımındaki artış nedeniyle oksidatif stresin hakim olduğu fizyolojik bir durumdur¹. Oksidatif stres, metabolik yollarla oluşan serbest radikallerin üretimi ile vücuttaki koruyucu antioksidan sistemler arasındaki dengenin, serbest radikaller lehine bozulmasını ifade etmektedir². Reaktif oksijen türleri (ROS) hücrenin proteinleri, nükleik asitleri ve lipidleri ile reaksiyona girerek hücre fonksiyonlarında bozulmaya ve doku hasarına neden olmaktadır³.

Lipid peroksidasyonu (LOS), serbest radikaller tarafından hücre membran yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu içeren bir olaydır. Bu olay bir kez başladıktan sonra otokatalitik zincir reaksiyonları şeklinde devam eder⁴. Lipid peroksidasyonu tüm hücrelerde ve dokularda normalde düşük düzeylerde meydana gelir ancak hipoksi, hiperoksi, bakır (Cu) ve demir (Fe) toksisitesi, antioksidan yetersizlikleri gibi durumlarda artış gösterir. Lipid peroksidasyonu, hücre zarının hasarına bağlı hücre zarı işlevinin bozulması, oluşan serbest radikallerin enzimler ve diğer

hücre bileşenleri üzerine etkisi, son ürünleri aldehitlerin sitotoksik etkileri gibi farklı yollarla hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir⁵.

Fe, Cu, çinko (Zn), selenyum (Se), kobalt (Co), mangan (Mn) gibi eser elementler günlük gereksinimi 100 mg'dan az olan minerallerdir. İnsan vücudunda çok düşük miktarlarda olmalarına karşın hem fizyolojik hem de biyokimyasal önemli fonksiyonlara sahiptirler. Enzim sistemleri ve taşıyıcı proteinlerin yapısında yer alırlar, bazı hormon ve moleküllerin fonksiyonları için de gereklidir. Serum eser element seviyeleri, gebelikte annenin beslenme durumunun önemli bir göstergesidir. Literatürde pek çok çalışma oksidatif stres ile eser elementler arasındaki bağlantıları göstermektedir. Zn'nin lipid, protein, karbonhidrat, nükleik asit, doku sentezi ve embriyogenezde önemli katkıları dışında, Zn'nin serbest radikal oluşumu ve oksidatif stresten koruyucu etkisi birçok çalışmada gösterilmiştir^{6,7}. Yapılan çalışmalarda, annedeki Zn eksikliğinin, erken membran rüptürü, erken ve beklemeyen ani düşüklükler, prematürite, intrauterin gelişme geriliği, fetal nörolojik defektler gibi anne ve bebekte olumsuz etkilere yol açtığı gösterilmiştir⁸⁻¹⁰. Redoks geçişli metal olan Cu'nun hidroksil radikali oluşumunu artırarak DNA hasarı oluşturduğu ya da eksikliğinde oksidatif hasarın arttığını gösteren çalışmalarda mevcuttur^{11,12}. Eser elementlerin düzeylerinin değişiminin oksidatif strese neden olduğu bilinmektedir.

Malondialdehit (MDA), lipid peroksidasyonu esnasında bir dizi reaksiyon sonucu meydana gelen ve oldukça reaktif olan metabolik ürünlerden birisidir. İnsan kanında MDA düzeyinin belirlenebilmesi dokulardaki lipid peroksidasyonunun ve dolayısıyla oksidatif stresin hassas göstergelerinden birisi olduğu kabul edilir¹³.

Karaciğerde sentezlenen albumin plazma proteinlerinin %60'ını oluşturur. 585 aminoasitlik primer zincir, 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir¹⁴. Son yıllarda yapılan çalışmalarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin olduğu farkedilmiş ve bu serum iskemi belirteci olarak kullanılmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, Co, Cu ve nikel (Ni) gibi geçiş metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu geçiş metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş hipoksiden etkilenmiş bu albumine iskemi-modifiye albumin (IMA) adı verilir. N-terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış IMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür¹⁵. IMA, Co'nun albumine bağlanmasının azaldığı oksidatif stres tablolarında da kullanılmaktadır¹⁶⁻¹⁸. Daha önce IMA ve gebelik komplikasyonları ile ilgili yapılan araştırmalarda gebelik haftasına göre düşük ağırlıklı (SGA) bebek, preeklampsi gibi komplikasyon gelişen gebeliklerin ilk trimesterinde komplike olmayan gebeliklerden daha yüksek olduğu gösterilmiştir^{2,18}.

Gerç-term gebelikte hem bebek hem anne için ciddi bazı komplikasyon risklerinin artmış olduğu bilinmektedir. Biz bu çalışmada geç-term gebelik durumunda bu komplikasyonlar ile ilişkili

olabilecek bazı faktörlerin, başta anne kanında oksitativ stres durumunu ve bunun eser elementlerle ilişkisi araştırılmak planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışmada Ocak 2017-Aralık 2019 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran takipli hastalar arasından sefalik prezentasyonu olan ve anne yaşı 18-40, term ve geç-term dönem tekil gebelikler değerlendirildi. Çoğul gebelikler, gebelik yaşı bilinmeyenler, bilinen intrauterin fetal anomalilerin (yapısal ve kromozomal bozukluklar) olan, önceden uterin skar dokusunun olan gebelikler, preterm gebelikler, diyabet ve hipertansiyon ile komplike olan gebelikler, kalp, böbrek, solunum yolu, veya diğer sistemik hastalığı olan gebelikler ile herhangi bir ilaç kullanması gereken gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın amaçları doğrultusunda geç-term gebelikler (41+6/7 hafta/günü geçenler) de çalışma dışı bırakıldı. Gebelik yaşı; son adet tarihi ve erken ultrason bulgularının birleşimine göre belirlendi.

Kabul kriterlerine göre belirlenen gruplardan kontrol grubu term olarak 37+0/7 hafta/gün; hasta grubu ise geç-term olarak da 41+6/7 hafta/gün olarak değerlendirmeye alındı. Tüm hastalar yapılacak çalışma hakkında yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildikten sonra, tümünden çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alındı. Çalışma Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (06.02.2017/10) ve Helsinki Deklarasyonu kapsamında gerçekleştirilmiştir.

Kan örnekleri: tüm kan örnekleri, doğum şekline karar verilmeden önce, hastaların doğum için ilk hastaneye yatışı sırasında, 1 gecelik açlık sonrasında antikoagulan içermeyen düz tüplere alındı. 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri Eppendorf tüplerine ayrıldı ve analize kadar hemen -80 °C'de saklandı.

İskemi-modifiye albümin: Kanda IMA tayini kobaltın albumine azalan bağlanma kapasitesinin kolorimetrik yöntemle ölçümü prensibine dayanmakta ve bu yöntem Albumin-Kobalt Bağlanma testi olarak adlandırılmaktadır. Bu test spektrofotometrik olarak albumine bağlanmamış kobalt miktarını ölçerek IMA düzeylerini indirekt olarak yansıtmaktadır¹⁹. Kısaca, 200 µl serum numunesine 50 µl %0,1 kobalt klorür solüsyonu eklendi ve karıştırıldı. Kobalt ve albümin bağlanması için oda ısısında 10 dakikalık inkübasyonun ardından 50 µl Dithiothreitol (%0,15 solüsyon) ilave edildi, 2 dakika inkübasyonun ardından 1,0 ml %0,85 NaCl eklenerek reaksiyon durduruldu. Numunelerin ve körlerin absorpsanları Shimadzu spektrofotometre kullanılarak 470 nm'de alındı. IMA değerleri absorpsan birimleri (AUS) olarak ifade edildi. Serum albumin konsantrasyonları bromkrezol yeşili boyama yöntemi ile kit prospektüsüne uygun şekilde ölçüldü (Biolabo, Les Hautes Rives, 02160, Maizy, France). Albümin konsantrasyonu bulduktan sonra, gruptaki hastaların albümin konsantrasyonu üzerindeki değişikliğin etkisini

önlemek için, IMA sonuçları, düzeltilmiş IMA (C-IMA) olarak ifade edilen serum albümin değeri kullanılarak düzeltildi. C-IMA sonuçları AU/g albumin olarak verildi.

Malondialdehit: Yağ asiti peroksidasyonunun son ürünü olan MDA, tiyobarbitürik asit ile reaktif madde (TBARS) kullanılarak ölçüldü²⁰. MDA miktarı $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ extinction sabiti kullanılarak hesaplandı ve sonuçlar $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edildi.

Eser elementler: Se, Fe, Cu, Mn ve Zn düzeyleri indüktif eşleşmiş plazma optik emisyon spektrofotometresiyle (ICP-OES, Thermo iCAP-6000) ölçüldü. ICP-OES ile düşük konsantrasyondaki eser elementlerin yüksek hassasiyetle tayini yapılmaktadır²¹.

İstatistiksel analiz: SPSS 20.0 programında yapıldı [SPSS Inc, Chicago, IL, USA]. Sonuçlar ortalama±standart sapma (SD) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle belirlendi. Normal dağılım gösteren veriler student's t; normal dağılıma uymayan veriler Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Term gebelik (37+0/7 hafta/gün) kontrol (n=80) olup ve geç-term gebelik (41+6/7 hafta/gün) hasta gruplarında (nN=64) oksidatif stres belirteçleri olarak IMA ve MDA; eser elementler olarak Zn, Cu, Se, Fe ve Mn parametreleri çalışılmıştır.

MDA düzeyleri term grupta $5,05 \pm 2,07$ ve geç-term grupta $13,73 \pm 4,25$ olarak ölçüldü. MDA düzeyleri geç-term grupta term gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p < 0,001$). Aynı şekilde IMA düzeyleri geç-term grupta $0,39 \pm 0,25$; term gruptan $0,20 \pm 0,13$ anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$) (Tablo 1).

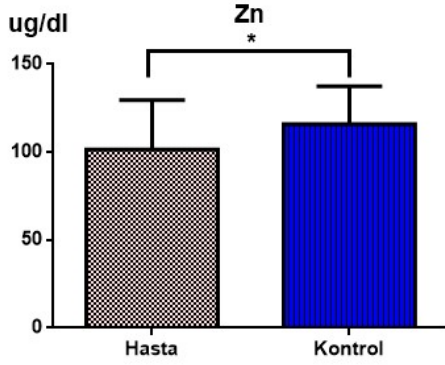
Tablo 1. Kontrol ve hasta gruplarında serum IMA ve MDA düzeyleri

	KONTROL (n=80)	HASTA (n=64)	p
MDA($\mu\text{mol/l}$)	$5,05 \pm 2,07$	$13,73 \pm 4,25$	$< 0,001$
IMA (AU/g albumin)	$0,20 \pm 0,13$	$0,39 \pm 0,25$	$< 0,001$

Veriler Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (SD) olarak verildi.

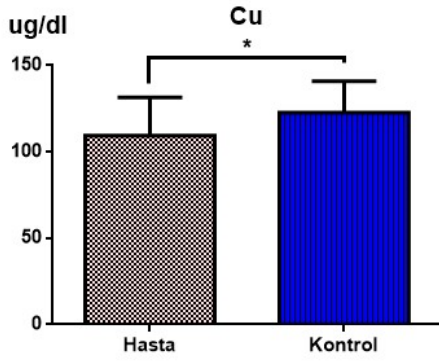
Serum Zn düzeyi geç-term hasta grubunda $101,60 \pm 28,05$ iken term kontrol grubunda $117,50 \pm 25,51$ idi. Geç-term dönemde Zn düzeyi term döneme göre istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,047$) (Şekil 1). Serum Cu düzeyi geç-term hasta grubunda $109,30 \pm 22,07$ iken term grubunda $122,20 \pm 16,74$ çıkmıştır. Geç-term Cu düzeyleri term dönemden daha düşüktü ($p < 0,019$) (Şekil 2). Benzer şekilde serum Se düzeyleri geç-term hasta grubunda $14,22 \pm 4,27$ iken term kontrol grubunda $17,92 \pm 4,81$ bulunmuştur. Geç-term dönemde Se düzeyleri term dönemden daha düşüktür. ($p < 0,005$) (Şekil 3).

Şekil 1. Kontrol ve hasta gruplarında serum çinko düzeyleri (ortalama±SD).



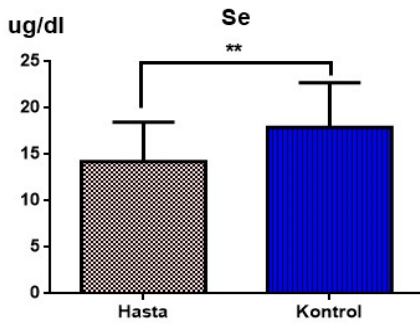
*p<0,05

Şekil 2. Kontrol ve hasta gruplarında serum bakır düzeyleri (ortalama±SD).



*p<0,05

Şekil 3. Kontrol ve hasta gruplarında serum selenyum düzeyleri (ortalama±SD).

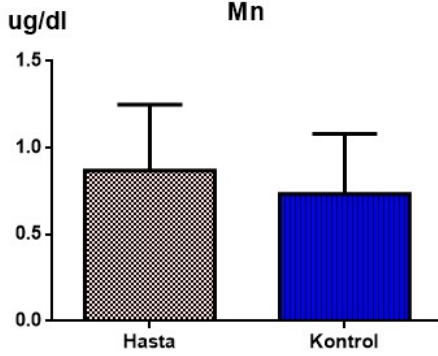


**p<0,01

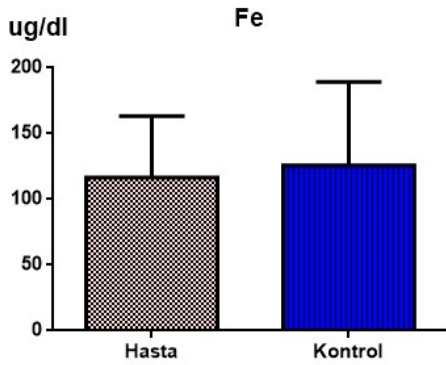
Serum Fe ve Mn düzeyleri açısından geç-term ve term dönemler arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Serum Fe düzeyleri geç-term hasta grubumuzda 119,50±47,51 iken term kontrol

grubunda $127,40 \pm 61,5$; serum Mn düzeyi geç-term hasta grubumuzda $0,87 \pm 0,38$ iken term kontrol grubumuzda $0,73 \pm 0,35$ olarak ölçülmüştür (Şekil 4 ve 5).

Şekil 4. Kontrol ve hasta gruplarında serum mangan düzeyleri (ortalama \pm SD).



Şekil 5. Kontrol ve hasta gruplarında serum demir düzeyleri (ortalama \pm SD).



Tartışma

Gebelikte görülen yüksek metabolik aktivite ve artmış oksijen ihtiyacı nedeniyle oksidatif stres artar²². Bu nedenle bu çalışmada gebeliğin term dönemi ile geç-term döneminde oksidatif stres ve oksidatif stresin moleküler mekanizmasında yer alması olası bazı eser elementlerin düzeylerini değerlendirilmiştir. Bu sonuçlar, IMA ve MDA düzeylerinin geç-term gebelerde term gebelere göre belirgin olarak yüksek olduğunu; Zn, Cu, Se gibi eser elementlerin ise geç-term gebelerde term gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

Maternal ve fetal kanda oluşan oksidatif hasar ve buna karşı gelişen antioksidan savunma sistemi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Arıkan ve ark., hamile kadınların plazma ve eritrosit MDA düzeylerinin, hamile olmayan kadınlardan daha yüksek, GSH düzeylerinin ise daha düşük olduğunu ve anne kanı MDA düzeyi ile kordon kanı GSH-R düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir²³. Wang ve ark. ile Pentieva ve ark. gebelikte LPO'da artış olduğunu bildirmelerine rağmen^{24,25}, Quanungo ve ark. gebeliğin ilerlemesine paralel olarak plasental membranda reaktif oksijen türlerinin bir göstergesi olan MDA düzeyinin azaldığını

belirlemişlerdir²⁶. Bu sonucu da fötüsün büyümesi ve bebeğin sağlıklı bir şekilde korunması için plasentadaki antioksidan düzeyinin artmasına bağlamışlardır. Bu çalışmada spesifik olarak 41+6/7 hafta/gün içeren gebeliğin geç dönemi ile 37+0/7 hafta/gün term dönemlerini karşılaştırılmış ve MDA düzeylerinde belirgin bir yükseklik olduğu görülmüştür. Literatürde gebeliğin geç dönemlerinde oksidatif stres ve spesifik olarak MDA düzeylerine bakan çalışmalar genelde preeklampsi gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkilidir ve bunlarda birbiriyle çelişen sonuçlar görülmektedir²⁷. Başbuğ ve arkadaşları preekleptik hastalarda gebelik hafta MDA düzeylerini araştırmışlar ve ilk iki trimesterde anlamlı fark yokken son trimesterde anlamlı olarak yükseldiğini göstermişlerdir²⁷.

Çalışmada oksidatif stresin ikinci belirteci olarak gebeliğin term ve geç-term dönemlerinde serum IMA değerleri ölçülmüştür ve geç-term gebeliklerde term gebeliklere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. IMA, serum albümin düzeyinin yaklaşık %1-2'si kadar olup oksidatif stres ve iskemi sonrası süperoksit radikalleriyle etkileşim sonucu albüminin modifiye olmuş şeklidir. İskemi durumlarında albüminin metal bağlama kapasitesindeki değişikliklerle meydana gelen albüminin türevlerinin ölçülmesinin birçok iskemik hastalığın tanısında önemli ve kullanılabilir olduğu ilk kez Sinha ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir²⁸. Yapılan bir çalışmada farklı trimesterlerde bulunan 117 gebe ve 23 gebe olmayan sağlıklı kadında serum IMA düzeyleri karşılaştırılmış ve IMA gebe olanlarda anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. Bu durum gebeliğe bağlı oluşan oksidatif strese bağlanmıştır²⁹. Literatürdeki çalışmalar maternal gebelik haftası ve doğum şeklinin IMA düzeylerini etkileyebileceğini göstermektedir^{30,31}.

Zn ve Cu gibi eser elementler, insan vücudunda birçok reaksiyonda yer alan enzimlerin önemli bileşenidir ve nükleik asit metabolizması ve hücre replikasyonundan, yara iyileşmesine kadar geniş spektrumda önemli fonksiyonları yerine getirir. Bu çalışmada serum Zn düzeyleri geç-term gebelerde term gebelere göre daha düşük bulunmuştur. Hamilelikte serum Zn konsantrasyonunun değişimi hakkındaki literatür çelişkilidir. Birçok çalışma, hamilelik sırasında serum Zn konsantrasyonunun azaldığını göstermektedir^{32,33}. Bir çalışmada serum Zn düzeylerinin ilerleyen trimestere göre kademeli olarak düştüğü rapor edilmiştir^{34,35}. Zn'deki bu düşüşü, plazma hacminin orantısız artışı, anne-fetal transferi, Zn bağlanmasında azalma veya emilim bölgelerinde Zn ile rekabet eden diyetle yüksek miktarda Cu veya Fe olması gibi nedenlerden kaynaklanabilir^{36,37}. Oksidatif stresin arttığı durumlarda Zn'nin azaldığı bilinmektedir ve bu bulgu çalışmadaki oksidatif stresin arttığını gösteren IMA ve MDA gibi bulgularıyla uyumludur. Cu, oksidasyon reaksiyonlarında önemli bir rol oynayan önemli bir eser elementtir. Birinci trimesterden başlayarak gebeliğin sonuna kadar serum Cu düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar vardır³⁸. Bu çalışmada, literatürdeki verilerden farklı olarak Cu düzeylerinin hamileliğin geç-term döneminde term döneme göre daha düşük bulunmuştur. Hamilelik sırasında eser element düzeylerini değerlendiren çalışmalar mevcuttur ancak term ve geç-term dönemde eser element düzeyini inceleyen çalışmalar oldukça sınırlıdır. Böyle bir

çalışmada Liu ve arkadaşları gebeliğin geç döneminde Cu değerlerinin yükseldiğini rapor etmişlerdir³⁵. Oksidatif stress durumu ile ilişkisi bilinen eser elementlerden Se çalışmada geç-term gebelerde, term gebelere göre istatistiksel anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Literatürde gebelikte Se düzeylerinin düştüğünü gösteren yayınlar vardır³⁹. Azalmış maternal serum Se düzeyleri gebelik süresince artan oksidatif strese karşı koruyucu enzim sistemlerinden olan ve Se içeren glutatyon peroksidaz enzimlerinin artan sentezi ile ilişkili olabilir.

Sonuç

Gebeliğin geç-term dönemi ile term dönemlerinde oksidatif stres ve oksidatif stresle ilişkili olabilecek bazı eser elementleri değerlendirilen çalışmada gebeliğin daha geç döneminde oksidatif stresin arttığı Zn, Cu ve Se gibi eser elementlerin düştüğü ve Fe, Mn gibi eser elementlerin değişmediği görülmüştür. Literatür taramaları ile genel gebelik döneminde gebe olmayanlara göre oksidatif stres ve bununla ilişkili eser elementlerin değerlerine yer verilmiş olduğu ve spesifik olarak bunların term ve geç-term dönemlerinde topluca değerlendirildiği bir çalışma olmadığı ortaya koyulmuştur. İlk defa bu çalışmada oksidatif stres belirteçleri ve oksidatif stresle ilişkili eser elementleri term ve geç-term döneminde topluca değerlendirilerek gebeliğin uzaması ilişkili olarak artan anne ve bebek için bir takım ciddi komplikasyonların ortaya çıkışında oksidatif stres ve bazı eser element değişimlerinin rol oynayabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Ancak bu çalışmanın da kısıtlılıkları vardır. Öncelikle çalışmanın cross sectional dizaynı, bulguların neden sonuç bağlantısını değerlendirme olanağı tanımamıştır. Çalışılan numuneler aynı bireylerin farklı trimesterlerdeki serum örnekleri olmadığı için kişisel farklılıklar sonuçları etkilemiş olabilir. Beslenme şekli veya protein alımı gibi anne diyetiyle ilgili veriler bulunmamaktadır. Bu, kandaki bazı element konsantrasyonları ve oksidatif stres biyobelirteçleri için önemli bir faktördür. Ayrıca seçilen hasta ve kontrol grubundaki sayıların az olması bu çalışmadaki zayıf yönlerdendir. Bu nedenle daha geniş gruplarda daha ileri araştırmalar ile desteklenip daha kapsamlı ve yol gösterici sonuçlar ortaya konulabilir.

KAYNAKLAR

1. Bahinipati J, Mohapatra PC. Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*. 2016;10(9):BC15.
2. Halliwell B. Drug antioxidant effects. *Drugs*. 1991;42(4):569-605.
3. Al Gubory KH, Fowler PA, Garrel C. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(10):1634-50.
4. Sinclair AJ, Barnett AH, Lunec JL. Free radicals and antioxidant systems in health and diseases. *British J Hosp. Med*. 1990;43:334-44.

5. Gülbayzar S. Yenidoğan Bebeklerde Kord Kanında (Oksidatif Stres Göstergesi Olarak) Malondialdehit [uzmanlık tezi]. İstanbul: Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği; 2006.
6. Matés JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species *Toxicology*. 2000;153: 83-104.
7. Cıkim G, Canatan H, Gursu F, et al. Levels of zinc and lipid peroxidation in acute coronary. *Biol Trace Elem Res*. 2003;96(1-3):61-9.
8. Rahmanian M, Jahed FS, Yousefi B, Ghorbani R. Maternal serum copper and zinc levels and premature rupture of the foetal membranes. *J Pak Med Assoc*. 2014;64(7):770-74.
9. Adamo AM, Oteiza PI. Zinc deficiency and neurodevelopment: the case of neurons. *Biofactors*. 2010;36(2):117-24.
10. Ota E, Mori R, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(2):CD000230. doi: 10.1002/14651858.
11. Gaetke LM, Chow CK. Copper toxicity, oxidative stress and antioxidant nutrients. *Toxicology*. 2003;189:147-63.
12. Zhang SS, Noordin MM, Rahman SO, Haron J. Effects of copper overload on hepatic lipid peroxidation and defence in rats. *Vet Hum Toxicol*. 2000;42:261-64.
13. Knight JA, Pieper RK, McClellan L. Specificity of the thiobarbituric acid reaction: Its use in studies of lipid peroxidation. *Clin. Chem*. 1988;34:2433-8.
14. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng*. 1999;12:439-46.
15. Sharma R, David Gaze, Pellerin D, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:493-502.
16. Borderie D, Allanore Y, Meune C, Devaux JY, Ekindjian OG, Kahan A. High ischemiamodified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis. *Clinical Chemistry*. 2004;50(11):2190-2193.
17. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. *Clin Chem Lab Med*. 2011;49:177-84.
18. Zuwała-Jagiello J, Warwas M, Pazgan-Simon M. Ischemia-modified albumin (IMA) is increased in patients with chronic hepatitis C infection and related to markers of oxidative stress and inflammation. *Acta Biochim Pol*. 2012;59:661-7.
19. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003;49(4):581-5.
20. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem*. 1979;95:351-8.
21. Yiğenoğlu A. Eser Element Tayini ile Ban otu Bitkisinin Yetiştigi Bölgenin Tahmini [yüksek lisans]. Ankara: Gazi Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü; 2007.

22. Toescu V, Nuttall SL, Martin U, Kendall MJ, Dunne F. Oxidative stress and normal pregnancy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(5):609-13.
23. Arıkan S, Konukoglu D, Arıkan C, Akcay T, Davas I. Lipid peroxidation and antioxidant status in maternal and cord blood. *Gynecol Obstet Invest*. 2001;51:145-149.
24. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165:1695-1700.
25. Pentieva K, Ivanova L, Petrova S, Ovcharova D, Vatrlova K, Angelova K. Promeni v nivoto na lipidnata peroksidatsiia pri zdravi bremenni zheni [Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women]. *Akush Ginekolog (Sofia)*. 1995;34(3):19-21.
26. Qanungo S, Mukherjee M. Ontogenic profile of some antioxidants and lipid peroxidation in human placental and fetal tissues. *Mol Cell Biochem*. 2000;215(1-2):11-9.
27. Basbug M, Demir I, Serin IS, et al. Maternal erythrocyte malondialdehyde level in preeclampsia prediction: a longitudinal study. *J Perinat Med*. 2003;31(6):469-74.
28. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of 'Ischemia-modified albumin', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J*. 2004;21:29-34.
29. Guven S. The novel ischemia marker 'ischemia-modified albumin' is increased in normal pregnancies. *Acta Obstetrica et Gynecologica*. 2009;88(4):479-82.
30. Papageorgiou AT, Prefumo F. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. *Hum Reprod*. 2008;23(4):803-6.
31. Caglar GS, Erdogan P. The impact of route of anesthesia on maternal and fetal ischemia modified albumin levels at cesarean section: a prospective randomized study. *J Perinat Med*. 2013;41(5):573-9.
32. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr. Bull*. 2004;25(1Suppl. 2):99-203.
33. Izquierdo Alvarez S, Castañón SG, Calvo Ruata ML, et al. Updating of normal levels of copper, zinc and selenium in serum of pregnant women. *J. Trace Elem. Med. Biol. Organ Soc. Miner. Trace Elem*. 2007:49-52.
34. Khoushabi F, Shadan MR, Miri A, Sharifi-Rad J. Determination of maternal serum zinc, iron, calcium and magnesium during pregnancy in pregnant women and umbilical cord blood and their association with outcome of pregnancy. *Mater Sociomed*. 2016;28(2):104-7.
35. Liu J, Yang H, Shi H, et al. Blood copper, zinc, calcium, and magnesium levels during different duration of pregnancy in Chinese. *Biol Trace Elem Res*. 2010;135:31-7.

- 36.** Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:109–13.
- 37.** Tuttle S. *Trace Element Requirements During Pregnancy.* In: Campbell DM, Gillmer MDG, editors. *Nutrition In Pregnancy.* London: Royal College of Gynaecologists; 1983.
- 38.** 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(2):174-34.
- 39.** Kurlak LO, Scaife PJ, Briggs LV, Broughton Pipkin F, Gardner DS, Mistry HD. Alterations in antioxidant micronutrient concentrations in placental tissue, maternal blood and urine and the fetal circulation in pre-eclampsia. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3579.