

Deneysel Araştırma

Gebelik Komplikasyonlarında Serum Çinko, Bakır ve Serüloplazminin Önemi

Habibe DURMUŞOĞLU^{1,a}, Özge Tuğçe PAŞAOĞLU², Bayram ŞEN¹, Nuray BOZKURT³, Bülent ÇELİK⁴, Hatice PAŞAOĞLU¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Gazi Üniversitesi Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Ankara, Türkiye

³Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

⁴Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi, İstatistik Bölümü, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda gebelik komplikasyonlarından preeklampsi ve missed abortusta serum çinko ve bakır seviyeleri ile serüloplazmin oksidaz aktivitesi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Bu amaçla gebelik komplikasyonlarından sık görülen preeklampsi (n =10) ve missed abortus tanılı hastaların (n=20) serum çinko, bakır, serüloplazmin değerleri, aynı haftalardaki sağlıklı gebelere (sırasıyla n =10, n =20), karşılaştırıldı. Serum çinko ve bakır düzeyleri atomik absorpsiyon spektrofotometre yöntemi ile ölçüldü. Serüloplazmin oksidaz aktivitesi ise spektrofotometrik olarak belirlendi.

Bulgular: Preeklampsi grubunda çinko düzeyinde kontrollere göre düşme görüldü, ancak istatistik anlamlı bir fark gözlenmedi. Serum bakır düzeyi ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde artış olduğu tespit edildi (p <0,05). Missed abortus tanılı hastalarda ise sağlıklı kontrol gebelere göre serum çinko düzeylerinde anlamlı fark bulunamazken, serum bakır düzeyi ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde azalma olduğu tespit edildi (p <0,05). Tüm grupların serüloplazmin oksidaz aktiviteleri ile bakır düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon vardı (Preeklampsi için; r =-0,859 p <0,001 ve missed abortus için r =-0,902 p <0,001).

Sonuç: Bu sonuçlar, gerek preeklampsi gerekse missed abortus için bakır ve serüloplazmin oksidaz parametrelerinin önemli olabileceğini ve bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Çinko, Bakır, Serüloplazmin, Preeklampsi, Missed Abortus.

ABSTRACT

The Significance of Serum Zinc, Copper and Ceruloplasmin in Pregnancy Complications

Objective: In our study, serum zinc and copper levels, and ceruloplasmin oxidase activity were investigated in two of the pregnancy complications; preeclampsia and missed abortion.

Material and Method: For this purpose, serum zinc, copper and ceruloplasmin oxidase activity levels of the patients diagnosed with frequently seen pregnancy complications preeclampsia (n =10) and missed abortion (n =20) were compared with healthy pregnant women (n =10 and n =20, respectively) of corresponding weeks. Serum zinc and copper levels were measured using atomic absorption spectroscopy. Ceruloplasmin oxidase activity was determined spectrophotometrically.

Results: In the preeclampsia group, zinc levels were found to be diminished compared with controls, however this difference was not statistically significant. Serum copper and ceruloplasmin oxidase activity were detected to be increased (p <0.05). While no significant difference in serum zinc levels of patients diagnosed with missed abortion compared with control group was found, there was a decrease in serum copper levels and ceruloplasmin oxidase activity (p <0.05). A positive correlation was present between ceruloplasmin activities and copper levels of all groups (for preeclampsia r =-0,869 p <0,001 and for missed abortion r =-0,902 p <0,001).

Conclusion: These results suggest that serum copper and ceruloplasmin oxidase parameters might be important for both preeclampsia and missed abortion, and further far-reaching studies are needed to be conducted on this subject.

Keywords: Zinc, Copper, Ceruloplasmin, Preeclampsia, Missed Abortion.

Bu makale ağıfta nasıl kullanılabilir: Durmuşoğlu H, Paşaoğlu ÖT, Şen B, Bozkurt N, Çelik B, Paşaoğlu H. Gebelik Komplikasyonlarında Serum Çinko, Bakır ve Serüloplazminin Önemi. Fırat Tıp Dergisi 2018; 23 (4): 158-163.

How to cite this article: Durmuşoğlu H, Paşaoğlu ÖT, Şen B, Bozkurt N, Çelik B, Paşaoğlu H. The Significance of Serum Zinc, Copper and Ceruloplasmin in Pregnancy Complications. Fırat Med J 2018; 23 (4): 158-163.

Gebelik, vücutta bir dizi fonksiyonel uyarılama oluşturulan fizyolojik olarak stresli bir durumdur. Perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran gebeliklere riskli gebelikler denir. Ülkemizde Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008'e göre gebeliklerin %35'i herhangi bir risk kategorisinde yer almaktadır (1).

Riskli gebeliklerin,%8-10'u abortusla sonuçlanırken, %5-7'sinde preeklampsi görülmektedir (2).

Preeklampsi, endotelial disfonksiyon ve hiper koagülabilitenin eşlik ettiği çok faktörlü bir hastalıktır. Gebeliğin hipertansif hastalığı olan preeklampsi, gebelikte en sık görülen komplikasyon olup, insidansı ülkeler ve

^aYazışma Adresi: Habibe DURMUŞOĞLU, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel: 0312 202 4606

Geliş Tarihi/Received: 15.03.2017

e-mail: habibemerdane@gmail.com

Kabul Tarihi/Accepted: 05.02.2018

bölgeler arasında farklılık göstermektedir. Ayrıca, maternal ve perinatal mortalite ve morbiditenin başta gelen nedenidir (3, 4).

Abortus, kendiliğinden veya gereken durumlarda müdahale suretiyle olur. 20. haftaya kadar olan gebelik kayıpları abortus olarak tarif edilir. Kendiliğinden olan abortus çok sıktır. Missed abortus, intrauterin fetal yaşam kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama ve servikal dilatasyon gibi bulguların görülmediği durumdur. Fetusun uzun süre ölü olduğu halde uterus kavitesi dışına atılmaması olarak tanımlanır (4).

Birçok patofizyolojik faktörle bağlantılı olmasına rağmen preeklampsi etiyolojisi hala tam açıklanamamıştır. Preeklampsi hastalığının önlenmesinde antioksidan rol halen çözümlenmemiş bir konudur. Gelişmekte olan ülkelerdeki yüksek preeklampsi oranı bazı araştırmacıların beslenme, özellikle de eser elementlerin preeklampsi etiyolojisinde önemi olabileceğini önermektedir (5, 6). Ayrıca, preeklampside maternal plazma iz element düzeyi arasındaki ilişkiyi ele almak için gerçekleştirilen çalışmalar farklı sonuçlar göstermiştir (7-9). Bu konuda Missed abortusla ilgili araştırmalar ise kısıtlıdır.

Çinko, insan metabolizmasında çeşitli enzimlerin ko-faktörü olmasıyla normal büyüme ve gelişmede çok önemli rol oynar. Hücre büyümesi, bölünme ve farklılaşmasında işlevleri olan çinkonun, özellikle bebeklik, çocukluk, adolesan ve hamilelik gibi hücre üretiminin arttığı hızlı büyüme dönemlerinde çok önemli olduğu gösterilmiştir (10, 11). Çinkonun üreme ve embriyogenez, nükleik asit ve hem sentezi, gen ekspresyonu gibi önemli görevleri de bilinmektedir. Eksikliğinin birçok olumsuz etkisi olmasıyla birlikte (büyüme-gelişme geriliği, konjenital anomaliler, intrauterin büyüme geriliği gibi), gebelikte normal fetal büyüme ve gelişim için esansiyeldir (12, 13).

Bakır da organizmada bulunan ve bazı enzimlerin yapısında yer alan esansiyel bir eser elementtir. Redoks aktive edici bir metal olduğu için oksidatif stres üzerine etkisi söz konusudur (11). İntravasküler bakırın %90-95 kadarı karaciğerde sentezlenen bir protein olan serüloplazminle taşınır. Bir ferrokسيدaz olan serüloplazmin, stres durumlarında kanda uzun süre yüksek kalan bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmakta ve serüloplazminin antioksidan özelliği olduğu bilinmektedir (14, 15). Serüloplazmin ölçümünde miktar tayini yapılmakla birlikte, aktivitesinin ölçümünün daha sağlıklı gösterge olduğu öne çıkmıştır. Çalışmalar, yetişkinlerde vücut bakır durumunu belirlenmesinde, yaş, cinsiyet veya hormon kullanımı gibi diyetel olmayan faktörlerden etkilenmediği için, serüloplazminin oksidaz aktivitesinin, bakır veya serüloplazmin konsantrasyonlarından daha iyi bir indikatör olduğunu öne sürmektedir (16). Serum bakır düzeyleri gebelik boyunca artış gösterir ve son aya gelindiğinde 2 katına ulaşmış olur. Normal embriyogenez için yeterli miktarda bakır, maternal olarak sağlanmalıdır. Deneysel bazı çalışmalar, maternal bakır eksikliğini intrauterin büyüme geriliği, teratogenez, embriyonik veya fetal ölüm, postnatal

komplikasyonlar gibi patolojik durumlarla ilişkilendirmiştir (17).

Bu çalışmanın amacı, gebelik komplikasyonlarından olan missed abortus ve preeklampsi vakalarında, gebenin ve embriyo/fetüs/bebeğin sağlıklı gelişiminde önemli rol oynadığını düşündüğümüz serum çinko, bakır seviyeleri ve serüloplazmin oksidaz aktivitesindeki değişimleri araştırmak, gebeliğin seyrini değiştirecek saptamalarda bulunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümüne başvuran, kriterlere uygun gönüllü gebeler ve yatarak tedavi alan hastalardan alınan kan örnekleri ile gerçekleştirildi (Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Onayı Karar No:121). Çalışmada her gebelik komplikasyonu için gruplar belirlendi. Preeklampsi tanısı koyulmuş hastalardan (n=10) (Preeklampsi kriterleri: Tansiyon $\geq 140/90$ ve daha yüksek. $0,3 \text{ g/24}$ saatlik idrar veya $\geq 1+$ protein spot idrar; üriner enfeksiyonu olmayan, daha önce hipertansiyon hikayesi bulunmayan ilk gebelik) 20. gebelik haftasından sonra kan örnekleri alındı. Preeklampsi hastalarının karşılaştırılacağı kontrol grubu olarak rutin obstetrik takip ve bakımı yapılan, herhangi bir gebelik komplikasyonu bulunmayan, benzer haftalardaki gebeler seçildi (n=10). Aynı şekilde, missed abortus tanısı konmuş hastalardan (n=20) ve karşılaştırılacakları benzer haftalarda ki kontrol grubu gebelerinden de (n=20) kan numuneleri alındı.

Vakumlu tüplere alınan kan örnekleri 7 dakika 3800 rpm de santrifüj edildi. Elde edilen serumlar, ependorf tüplerine bölünerek analiz gününe kadar $-800 \text{ }^{\circ}\text{C}$ de saklandı.

Laboratuvar çalışması Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Serum çinko ve bakır düzeyleri Shimadzu AA-7000 serisi atomik absorpsiyon spektrometresi kullanılarak ölçüldü (18). Atomik absorpsiyon spektrofotometresinde ölçülecek çinko ve bakır değerleri için standartlar hazırlandı. Bu standartlar cihazda okutulurken lineer bir grafik elde edildi. Ardından düşük ve yüksek kontroller okutuldu. Kontrollerin referans değerleri arasında çıktığı teyit edildikten sonra hasta serumları, hem çinko hem bakır için 1/10 oranında saf su ile dilüe edildikten sonra cihazda üçer defa okutuldu. Ortalama değer alındı.

Serum serüloplazmin oksidaz (Cp) aktivitesi ise spektrofotometrik yöntemle değerlendirildi (19). Bunun için; her numuneye ait bir kör tüpü olmak üzere 2 ayrı tüp alındı. Numune (Nu) ve kör (K) tüplerine 2 ml asetat tamponu (pH=5,45) eklendi. Her iki tüpe de 0,1 ml serum eklendi ve tüpler $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ' da 5 dk bekletildi. PPD tampon solüsyonundan numune ve kör tüpüne 1 ml eklendi. Tüm tüpler $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ' da ve karanlıkta 5 dk bekletildi. Bu süre sonunda kör tüpüne 50µl sodyum azid eklendi, karıştırıldı ve tüpler tekrar $37 \text{ }^{\circ}\text{C}$ ' a kon-

du. 25 dk sonra numune tüpüne 50µl sodyum azid eklenerek reaksiyon durduruldu. Numune ve kör tüpü deiyonize suya karşı 530 nm dalga boyunda spektrofotometrede okutuldu.

Aşağıdaki formül kullanılarak Cp aktivitesi hesaplandı Cp aktivitesi (Ü) = (Nu OD-K OD) x 1000.

İstatistik Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 15 kullanıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile sunulmuş, normal dağılıma uygunluk ise Kolmogorov-Smirnov ve Shaphiro-Wilk testi ile araştırılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan gebelik haftası, yaş, doğum ağırlığı, çinko, bakır ve serüloplazmin oksidaz değişkenlerine göre hasta (preklampsi) ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı Mann-Whitney U testi ile, bu parametreler arasındaki korelasyonlar ise Spearman korelasyon analizi ile incelenmiştir. Normal dağılıma sahip olan gebelik haftası, yaş, çinko, bakır ve serüloplazmin oksidaz parametrelerine göre hasta (missed abortus) ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak fark olup olmadığı ise bağımsız gruplarda Student t-testi ile, bu parametreler arasındaki korelasyonlar ise Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0,05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

Gebelik komplikasyonlarından olan missed abortus ve preklampsi vakalarında serum çinko, bakır serüloplazmin değerlerini incelediğimiz çalışmamızda, Preklampsi ile kontrol gruplarının gebelik yaşı, gebelik süresi ve fetal doğum ağırlıkları Tablo 1'de, missed abortus ile kontrol gruplarının gebelik yaşı ve mevcut gebelik haftası Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 1. Preklampsi ve kontrol gruplarının gebelik yaşı, gebelik süresi ve fetal doğum ağırlıkları

Değişkenler	Preklampsi (n=10)		Kontrol (n=10)		p (*)
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	
Gebelik haftası	31,7±5,1	34,0 (22,0-37,0)	30,7±4,7	30,5 (25,0-38,0)	0,568
Yaş	27,8±2,9	27,0 (23,0-32,0)	28,0±5,0	28,5 (18,0-36,0)	0,594
Doğum ağırlığı (gr)	1426 ±609	1445 (470-2130)	3162±301	3070 (2730-3880)	<0,001

(*) Mann-Whitney U-test.

Tablo 2. Missed abortus ve kontrol gruplarının gebelik yaşı ve mevcut gebelik haftası.

Değişkenler	Missed abortus (n=20)		Kontrol (n=20)		p (*)
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	
Gebelik haftası	8,6±2,1	8,0 (5,0-12,0)	8,2±2,8	7,5 (5,0-12,0)	0,613
Yaş	31,0±6,8	31,0 (21,0-43,0)	29,4±4,6	29,0 (22,0-38,0)	0,373

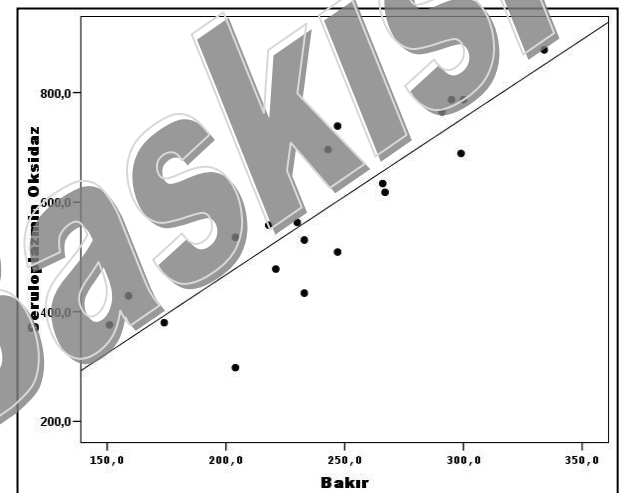
(*) Bağımsız gruplar Student t-testi.

Preklampsi olguları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum çinko düzeyinde kontrollere göre düşme eğilimi gösterirken, istatistik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0,05$). Serum bakır düzeylerinde ve serüloplazmin oksidaz aktivitesinde anlamlı artış olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 3). Aynı zamanda, serüloplazmin oksidaz aktivitesi ve bakır düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı ($r = 0,869$, $p < 0,001$) (Şekil 1).

Tablo 3. Preklampsi ve kontrol gruplarının serum çinko, bakır düzeyleri ve serüloplazmin.

Değişkenler	Missed abortus (n=20)		Kontrol (n=20)		p (*)
	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Medyan (min-max)	
Gebelik haftası	8,6±2,1	8,0 (5,0-12,0)	8,2±2,8	7,5 (5,0-12,0)	0,613
Yaş	31,0±6,8	31,0 (21,0-43,0)	29,4±4,6	29,0 (22,0-38,0)	0,373

(*) Mann-Whitney U-test.



Şekil 1. Preklampsi hastaların ve kontrollerin serum bakır düzeyleri ve serüloplazmin oksidaz aktivitesi arasındaki korelasyon ($r = 0,869$, $p < 0,001$).

Missed abortus tanısı konmuş hastalarda serum çinko değerinde anlamlı bir farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Serum bakır değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gözlemlendi, serüloplazmin oksidaz aktivitesinde de anlamlı bir azalma olduğu tespit edildi ($p < 0,05$) (Tablo 4).

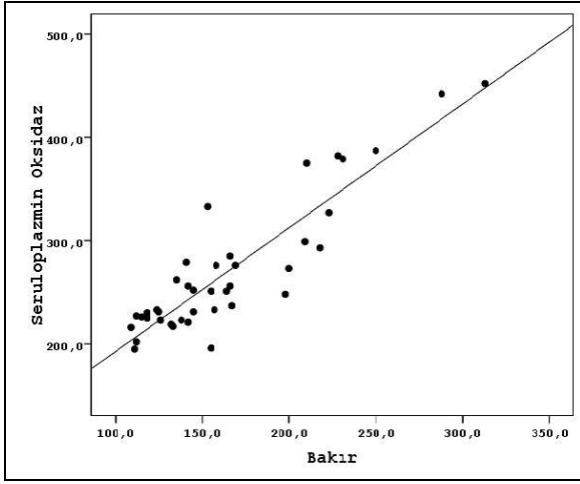
Tablo 4. Missed abortus ve kontrol gruplarının serum çinko, bakır düzeyleri ve serüloplazmin.

Değişkenler	Missed abortus (n=20)		Kontrol (n=20)		p (*)
	$\bar{x} \pm SS$	Med (min-max)	$\bar{x} \pm SS$	Med (min-max)	
Çinko (µl/dl)	91,3±18,9	88,0 (59,0-123,0)	87,2±14,1	88,0 (54,0-117,0)	0,441
Bakır (µl/dl)	142,8±23,6	143,5 (109,0-198,0)	187,2±58,4	183,5 (112,0-313,0)	0,003
Serüloplazmin Oksidaz aktivitesi (U)	242,9±31,1	240,5 (195,0-333,0)	298,1±79,2	282,0 (202,0-452,0)	0,006

(*) Bağımsız gruplar Student t-testi.

Bakır, çinko, serüloplazmin oksidaz parametreleri arasındaki korelasyonlar incelendiğinde, bakır-çinko düzeyleri arasında ve serüloplazmin-çinko düzeyleri arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı (bakır-çinko $r = -0,372$, $p = 0,018$; serü-

lop plazmin-çinko $r = -0,378$, $p = 0,016$). Serüloplazmin oksidaz aktivitesi ile bakır düzeyleri arasında ise pozitif korelasyon bulundu ($r = 0,902$, $p < 0,001$) (Şekil 2).



Şekil 2. Missed abortus hastaların ve kontrollerin serum bakır düzeyleri ve serüloplazmin oksidaz aktivitesi arasındaki korelasyon ($r = 0,902$, $p < 0,001$).

TARTIŞMA

Araştırmacılar, gerçekleştirdikleri çalışmalarda, preeklampitik gebelerde bakır ve çinkonun serum (20, 21) ve plazma düzeylerini (7) sağlıklı gebelere kıyasla daha yüksek bulmuşlardır. Ranjesh ve ark. (22) da preeklampitik gebelerle normotansif gebeleri karşılaştırdıklarında, hem serum hem de 24 saatlik idrardaki bakır seviyelerinin yüksek bulunduğunu rapor etmişlerdir. İlhan ve ark. (9) ise, diğer çalışmalarla benzer olarak preeklampitik grupta bakır anlamlı olarak yüksek bulurken, farklı olarak çinko düzeylerini anlamlı olarak düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda da preeklampitik gebelerde kontrol grubu gebelerine göre serum çinko düzeylerinin, istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmamakla birlikte, daha düşük olduğu, serum bakır düzeylerinin ise anlamlı biçimde yüksek olduğu ve bakır-çinko düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu görülmüştür. Son yıllarda yapılan çeşitli meta-analiz çalışmaları da serum bakır seviyelerinin yüksek olmasının preeklampsi riskinin yüksek olmasıyla ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (23, 24).

Bilindiği üzere, dolaşımda bulunan bakırın çok büyük çoğunluğu serüloplazmin adı verilen ve antioksidan özelliği olduğu söylenen bir oksidaz enzimiyle taşınmaktadır (15, 16). Buradan yola çıkarak biz de çalışmamızda serüloplazminin aktif halini enzimatik olarak gösteren serüloplazmin oksidaz aktivitesini araştırdık ve bakır düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterir şekilde preeklampitik grupta yüksek olduğunu bulduk. Çeşitli araştırmacılar da serüloplazmin parametresini araştırmış ve ağır preeklampside daha dramatik olmakla birlikte, preeklampitik gebelerde normal gebelere göre daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir (25, 26). Yapılan bir başka çalışma ise serüloplazmin ve kolesterol seviyelerinin ikinci trimester içinde (18-20 hafta) pre-

eklampsi gelişiminin öngörülmesinde kullanılabileceğini söylemektedir (27). Serüloplazmin düzeyleri ve serüloplazminin aktivitesini araştıran Shakour-Shahabi ve ark. (28), ikisi arasında anlamlı pozitif korelasyon tespit etmiş ve normal gebeliklerde serüloplazminin hem seviyesinin hem de aktivitesinin preeklampitik gebeliklere göre anlamlı şekilde düşük olduğunu bulmuşlardır. Oksidatif stres, antioksidan enzimler ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar, serüloplazmin düzeyi ve aktivitesinde görülen söz konusu artışı preeklampsi durumunda artan oksidatif strese bağlamaktadır (26, 29).

Çalışmamızın diğer kısmı olan, missed abortus tanısı konmuş kadınlar ve benzer haftalarda sağlıklı gebelerden alınan numuneler analiz edildiğinde, serum çinko konsantrasyonları arasında fark bulunamamıştır. Bu bulgu, missed abortus (30) ve spontan abortus (31) hastalarında çinko düzeylerinin sağlıklı gebelere göre düşük olduğunu rapor eden çalışmalardan farklılık göstermektedir. Marinov ve ark. (32), missed abortus teşhisi konan kadınlarla sağlıklı gebelerin serum bakır düzeylerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, serum bakır konsantrasyonunun missed abortusta normal gebelike göre daha düşük bulduklarını, ayrıca histolojik inceleme yapıldığında çeşitli patolojik değişiklikler olduğunu söylemişlerdir. Missed abortus ve spontan abortus durumlarını ayrı ayrı serum bakır konsantrasyonları açısından değerlendiren Popović ve ark. (33) her iki grupta da kontrol grubuna göre düşük değerler saptamışlardır. Serum bakır düzeylerinin missed abortus vakalarında düşük olduğu bulgumuz, bu araştırmaları desteklemektedir. Ek olarak, gebeliğin çeşitli patolojik durumlarını (tekrarlayan düşük, düşük tehdidi, önlenemeyen düşük, düşük sürecinde olan, erken membran rüptürü, missed abortus, spontan abortus, boş gebelik kesesi), trimester ayırımı yaparak veya yapmayarak farklı kombinasyonlar şeklinde gruplandırmak suretiyle değerlendiren çalışmaların sonuçları da benzer yöndedir (17, 31, 34). Araştırmacılar, maternal bakır konsantrasyonlarının abortusta sorumlu bir faktör olabileceğini (33) ve patolojik gebelikler için bir indikatör olarak kullanılabileceğini (17, 34) söylemektedir. Genel fizyolojik ve patolojik durumlarda olduğu gibi, gebelikte de maternal serum bakır seviyelerinin serum serüloplazmin düzeyleri ve aktivitesiyle hemen hemen paralellik gösterdiği söylenmektedir (16, 17, 34). Çalışmamızın bulguları değerlendirildiğinde, missed abortusta bakır seviyelerindeki azalma, serüloplazmin oksidaz aktivitesinde de görülmüş ve ikisi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Gebelik ve düşük durumlarında antioksidanların rolünü araştıran bir çalışmada, gebeliğin başarılı bir şekilde terme ulaşması ile birinci trimesterde serüloplazmin ve süperoksit dismutaz düzeylerinin artışı arasında bir ilişki olduğu kanısına varılmıştır (35). Vural ve ark. (36), otoimmün kökenli ve nedeni açıklanamayan tekrarlayan düşüklerde, serüloplazmin seviyelerinin, sağlıklı kontrollere göre, azalış gösterdiğini rapor etmişlerdir. Missed abortus tanılı hastalarda serüloplazmin oksidaz aktivitesi üzerinde literatür de bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu konuda

çalışmalar yetersiz olduğundan, çalışmamızın yol gösterici olduğunu düşünmekteyiz. Daha geniş vaka sayıları ile araştırmaların sürdürülmesi gerekmektedir. Çalışmamızın bulgularına dayanarak, gebelik komplikasyonlarında özellikle bakır ve serüloplasminin önem-

li bir yeri olduğu söylenebilir. Bu değişimlerin, söz konusu gebelik komplikasyonlarından missed abortus ve preeklampside ortaya çıkan bir durumu düzenlemeye çalışma mı, yoksa teşvik edici bir faktör mü olduğu konusunda araştırmalar devam etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Yiğit Kurtuluş E, Tezcan S, Tunçkanat H. Çocuk Sağlığı, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü. ISBN: 978-975-491-274-6 Ankara 2008; 139-41.
2. Moster D, Lie RT, Merkestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med* 2008; 359: 262-73.
3. Giachini FR, Galaviz-Hernandez C, Damiano AE et al. Vascular dysfunction in mother and offspring during preeclampsia: contributions from Latin-American Countries. *Curr Hypertens Rep* 2017; 19: 83-105. doi: 10.1007/s11906-017-0781-7.
4. Scott JR, Disaia PJ, Hammond CR, Spellacy WN. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 8th Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 479.
5. Golmohammad S, Amirabi A, Yazdian M, Pashapour N. Evaluation of serum calcium, magnesium, copper and zinc levels in women with preeclampsia. *Iran J Med Sci* 2008; 33: 231-4.
6. Jeyabalan A, Caritis SN. Antioxidants and the prevention of preeclampsia: unresolved issues. *N Engl J Med* 2006; 354: 1841-3.
7. Harma M, Harma M, Kocyigit A. Correlation between maternal plasma homocysteine and zinc levels in preeclamptic women. *Biol Trace Elem Res* 2005; 104: 97-105.
8. 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 Gynaecol Reprod Biol* 2005; 119: 60-6.
9. İlhan N, İlhan N, Simsek M. The changes of trace elements, malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in pregnancy with or without preeclampsia. *Clin Biochem* 2002; 35: 393-7.
10. Osendarp SJ, West JE, Black RE. The need for maternal zinc supplementation in developing countries. *J Nut* 2003; 133: 871S-27S.
11. Can M. Mineraller. Paşaoğlu H. (Editör) Temel/Klinik Biyokimya. PelikanYayınevi 2017; 193-212.
12. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol* 2002; 41: 606-11.
13. Velie EM, Block GS, Shaw GM, Samuels SJ, Schaner DM, Kulldorf M. Maternal supplemental and dietary zinc intake and the occurrence of neural tube defects in California. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 605-10.
14. Dubiel MA, Barr JL, Keen CL, Atkins JL. Ceruloplasmin and hypoferrremia: Studies in burn and non-burn trauma patients. *Antioxidants* 2015; 4: 153-69.
15. Olivares M, Uauy R. Copper as an essential nutrient. *Am J Clin Nut* 1996; 63: 791-6.
16. Louro MO, Cocho JA, Tutor JC. Assessment of copper status in pregnancy by means of determining the specific oxidase activity of ceruloplasmin. *Clin Chim Acta* 2001; 312: 123-7.
17. Vukelić J, Kapamadzija A, Petrović D, et al. Variations of serum copper values in pregnancy. *Srp Arh Celok Lek* 2012; 140: 42-6.
18. Skoog DA, West DM. Principles of Instrumental Analysis. 2nd Edition. Philadelphia: Saunders 1980: 169-97.
19. Sunderman FW, Nomoto S. Measurement of human serum ceruloplasmin by its p-phenylenediamine oxidase activity. *Clin Chem* 1970; 16: 903-10.
20. Ahsan T, Banu S, Nahar Q, Ahsan M, Khan MN, Islam SN. Serum trace elements levels in preeclampsia and eclampsia: correlation with the pregnancy disorder. *Biol Trace Elem Res* 2013; 152: 327-32.
21. Bakacak M, Kılınç M, Serin S, et al. Changes in copper, zinc, and malondialdehyde levels and superoxide dismutase activities in preeclamptic pregnancies. *Med Sci Monit* 2015; 21: 2414-20.
22. Ranjkesh F, Jaliseh HK, Abutorabi S. Monitoring the copper content of serum and urine in pregnancies complicated by preeclampsia. *Biol Trace Elem Res* 2011; 144: 58-62.

23. Fan Y, Kang Y, Zhang M. A meta-analysis of copper level and risk of preeclampsia: evidence from 12 publications. *Biosci Rep* 2016; 36: doi 10.1042/BSR20160197.
24. Song X, Li B, Li Z, Wang J, Zhang D. High serum copper level is associated with an increased risk of preeclampsia in Asians: a meta-analysis. *Nut Res* 2017; 39: 14-24.
25. Engin-Ustun Y, Ustün Y, Kamaci M, Sekeroğlu R. Maternal serum ceruloplasmin in preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 89: 51-2.
26. Demir ME, Ulas T, Dal MS, et al. Oxidative stress parameters and ceruloplasmin levels in patients with severe preeclampsia. *Clin Ter* 2013; 164: 83-7.
27. Dey M, Arora D, Narayan N, Kumar R. Serum cholesterol and ceruloplasmin levels in second trimester can predict development of preeclampsia. *N Am J Med Sci* 2013; 5: 41-6.
28. Shakour-Shahabi L, Abbasali-Zadeh S, Rashtchi-Zadeh N. Serum level and antioxidant activity of ceruloplasmin in preeclampsia. *Pak J Biol Sci* 2010; 13: 621-7.
29. Nikolic A, Cabarkapa V, Novakov Mikic A, Jakovljević A, Stosic Z. Ceruloplasmin and antioxidant enzymes in pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2987-93.
30. Lin C, Cheng Y, Miao S. Investigation of the relationship between missed abortion and serum element zinc. *Guangdong Trace Elements Science* 2013; 2: 16-8.
31. Omeljaniuk WJ, Socha K, Borawska MH, et al. Antioxidant status in women who have had a miscarriage. *Adv Med Sci* 2015; 60: 329-34.
32. Marinov B, Tsachev V, Koleva V, Kumanov F. The copper concentration in the maternal serum in missed abortion. *Akush Ginekol (Sofia)* 1997; 36: 11-3.
33. Popović JK, Grujić Z, Grujić I, et al. Prostaglandin E2, trace elements and levels of oxidative processes in spontaneous miscarriages. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 4786-90.
34. Alebic-Juretic A, Erkovic A. Plasma copper concentrations in pathological pregnancies. *J Trace Elem Med Biol* 2005; 19: 191-4.
35. Jenkins C, Wilson R, Roberts J, Miller H, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidants: their role in pregnancy and miscarriage. *Antioxid Redox Signal* 2000; 2: 623-8.
36. Vural P, Akgül C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chim Acta* 2000; 295: 169-77.