

Preeklampsinin Önlenmesinde ve Tedavisinde Beslenmenin Önemi

The Importance of Nutrition in Prevention and Treatment of Preeclampsia: Review

Dr. Gülhan SAMUR^a

^aBeslenme ve Diyetetik Bölümü,
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara

Geliş Tarihi/Received: 27.12.2008
Kabul Tarihi/Accepted: 02.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülhan SAMUR
Hacettepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü,
Ankara, TÜRKİYE/TURKEY
gsamur@hacettepe.edu.tr

ÖZET Preeklamps, gebeliğin hipertansif hastalıklarından biridir. Artmış kan basıncı ve proteinüri ile karakterize multisistem hastalığı olan preeklamps, gebeliklerin %2-8'ini etkilemektedir. Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile ilişkili faktörlerin önemli rolü vardır. Beslenme ile preeklamps ilişkisine yönelik hipotezler oldukça farklıdır. Bu nedenle artmış ve azalmış diyetel sodyum, protein, yağlar ve/veya karbonhidratlar preeklampsinin olası etiyolojik faktörleri gibi değerlendirilmektedir. Ancak bu hipotezler üzerinde çok az çalışma yapılmıştır. Son 10 yıl içinde preeklamps ile ilgili artan bilgilere karşın diyetin ve mikro besin öğeleri eklerinin preeklampsdeki rolü üzerinde yeteri kadar çalışılmadığı görülmektedir. Preeklampsde, beslenme ile ilintili çok az sayıda soru kesin olarak yanıt bulmaktadır. Örneğin; prenatal dönemde sodyum kısıtlamasına gerek duyulmamaktadır. Preeklamps riskinin azaltılmasında kalsiyum, çinko, magnezyum, demir ve n-3 yağ asitleri suplementasyonunun etkili olmadığı, ancak diyetleri ile bu besin öğelerini yetersiz alan kadınların sağlıklı bir gebelik seyri için bu suplementasyonların yararlı olabileceği ileri sürülmektedir. Antioksidan desteğinin (özellikle vitamin C, E) preeklamps riskini azalttığına dair güvenilirliği yüksek çalışmalar mevcuttur. Konu ile ilgili çalışmalarda gebelik dönemlerine ilişkin besin tüketimlerinin çok ayrıntılı alınmaması, erken/geç dönem preeklamps riskinin ortaya çıkışında pre/perikonsepsiyonel besin öğeleri eklerinin ve ilişkili kofaktörlerin etkisinin tam olarak aydınlatılmamış olması kontrollü yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Gebelikte ortaya çıkan hipertansif bozuklukları önleyebilmek için beslenme alışkanlıkları ile besin öğeleri ilavelerinin etkisi uygun yöntemlerle değerlendirilmeli ve perikonsepsiyonel dönemde beslenmeye özellikle dikkat edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Preeklamps; gebelik; beslenme tedavisi

ABSTRACT Pre-eclampsia is part of a spectrum of conditions known as the hypertensive disorders of pregnancy. A multisystem disorder usually associated with raised blood pressure and proteinuria, pre-eclampsia is relatively common, affecting 2-8% of pregnancies. Several nutritional agents have been suggested to have a role in preventing pre-eclampsia. For many years diet has been suggested to play a role in preeclampsia. The hypotheses have been diverse and often mutually exclusive. Thus, increased and reduced dietary sodium, protein, fats or carbohydrates were proposed as possible etiological factors. Rarely were these hypotheses appropriately tested in trials. Our knowledge of preeclampsia has increased dramatically in the past 10 years. The role of diet and the potential for micronutrient supplements or therapy has not been adequately studied in light of this knowledge. Very few nutritional questions about nutrition in preeclampsia have been answered definitively. Sodium restriction is not useful. Administering calcium, zinc, magnesium, anchor and n-3 fatty acids in unselected women from midgestation is not effective therapy for reducing the risk of preeclampsia. It also seems unlikely that zinc or magnesium supplements with the same strategy are useful. Antioxidant therapy with vitamins C and E is promising but must be tested in larger studies. It is unclear based on the study performed whether the administered vitamins were pharmacological treatment or replacement of inadequate nutritional intake. Reexplore the role of nutrition in preeclampsia with state of the art techniques and guided by current concepts. Dietary assessment should be done at different stages of pregnancy with tools validated for that stage of pregnancy. Special attention should be directed at periconceptual nutrition in light of the importance of abnormal implantation in the pathogenesis of preeclampsia.

Key Words: Preeclampsia; pregnancy; nutrition therapy

Preeklampsisi, gebelikte görülen hipertansif hastalıklardan biri olup, tüm gebeliklerin %2-8'inde ortaya çıkmaktadır.^{1,2} Gebelikte yaygın olarak görülen preeklampsisi ile annenin ve bebeğin mortalitesi ile morbiditesi arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde anne ölümlerinin en önemli nedenleri arasında preeklampsisi ve komplikasyonları ilk sıralarda yer almaktadır.³⁻⁵ Preeklampsi gebeliklerde perinatal mortalite oranı normal gebeliklere göre 5 kat fazla olup, prematüre doğumlar %15 gibi yüksek bir orandadır.²⁻⁶ Ulusal Yüksek Kan Basıncı Eğitim Programı (National High Blood Pressure Education Program) sınıflamasına göre preeklampsisi; gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan, proteinürinin (24 saatlik idrar örneklerinde ≥ 0.3 g protein) eşlik ettiği sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg'nin üzerinde olması durumu olarak tanımlanmaktadır.² Preeklampsisi oluşumunda yer alan hipotezler; plasental anormallikler, endotel hasar, immünolojik disfonksiyon, endokrin anormallikler, genetik ve diyetel faktörlere dayanmaktadır.⁷⁻⁹ Preeklampsi gebeliklerde uteroplasental gelişim yetersizliği gözlenmektedir. Plasentaya kan akımını sağlayan spiral arterlerde oluşan lokal iskemi ve uteroplasental iskemik hasar; maternal sistemik dolaşımda endotel disfonksiyona neden olan okside ürünlerin, diğer hücre bileşenlerinin, sitokinler ve aktive lökositlerin salınımına öncülük etmektedir.¹⁰⁻¹² Ayrıca kronik hipertansiyon, insülin direnci, dislipidemi, diyabet, adiposite gibi maternal faktörler preeklampsisi oluşumunda anahtar rol oynamaktadır. Maternal metabolik sendrom gelişimine neden olan tüm bu faktörler preeklampsisi oluşum riskini artırabilir. Ayrıca artmış postprandiyal lipidemi ve glikoz düzeyleri vasküler endotel disfonksiyon ile ilişkilidir. Bütün bu faktörlerle doğrudan ilişkili olan diyetel faktörlerin preeklampsisi oluşumunda dolaylı da olsa rol oynadığı ve muhtemel risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir.¹² Gebelik öncesinde ve sırasında enerji ve bazı besin öğelerinin yetersiz veya fazla alınması ile preeklampsisi oluşum riski arasındaki muhtemel ilişkiyi gösteren çok sayıda çalışma bulunmasına karşın, kesin ilişkisini gösteren çalışmalar yok denecek ka-

dar azdır. Ülkemizde ise preeklampsisi ile beslenme arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, beslenme ile preeklampsisi arasındaki muhtemel ilişkinin önemi vurgulanarak yeni çalışmaların yapılmasında yol gösterici olmak hedeflenmiştir.

BESLENMENİN PREEKLAMPSİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ

ENERJİ ALIMI VE BEDEN KİTLE İNDEKSİ

Gebelikte, obez kadınlara önerilen düşük enerji alımının veya enerji-protein ilavesinin preeklampsisiye karşı koruyucu olduğunu gösteren açık kanıtlar bulunmamaktadır.^{1,13} Gebe olmayan obez kadınlarda, kan basıncının düşürülmesinde enerjisi azaltılmış zayıflama diyetlerinin etkisi olmakla birlikte, obez gebelerde bu tür uygulamalar önerilmemektedir. Gebelikte enerji alımı ile preeklampsisi riski arasındaki ilişkiyi araştıran Clausen ve ark. beden kitle indeksi (BKİ) ve fiziksel aktivite düzeylerinden bağımsız olarak yüksek enerji alımı ile preeklampsisi oluşumu arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmektedir.¹⁴ Gebelikte yüksek enerji alımı ile artmış preeklampsisi riski arasındaki ilişkinin temelinde, yüksek enerji alımı ile birlikte artan yağ depoları ve buna bağlı olarak şiddetlenen insülin direnci yer almaktadır. Dislipidemi de içeren bu metabolik disfonksiyon, preeklampsi kadınların en belirgin özelliğidir.^{11,14} Gebeliğin erken dönemlerinde dislipidemi gelişen, özellikle gebelik süresince yüksek enerji alan ve fazla ağırlık kazanan kadınlarda gebeliğin sonraki dönemlerinde preeklampsisi görülme riski daha yüksek olmaktadır.¹⁵

Preeklampsisi gelişiminde enerji alımının önemli bir etkisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Morris ve ark.'nın 13-21 haftalık gebelerde yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; preeklampsisi gelişen ve gelişmeyen gebe kadınların enerji alım düzeyleri arasında bir farklılık olmadığı ve enerji alımı ile preeklampsisi oluşma riski arasında önemli bir ilişki bulunmadığı gösterilmiştir.¹⁶ Buna karşın aynı çalışmada, gebelik öncesi maternal BKİ ile preeklampsisi riski arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Gebelik öncesi BKİ değeri > 26 kg/m² olan kadınlarda preeklampsisi gelişme riskinin

daha yüksek olduğu savunulmaktadır. 2000-2001 yılları arasında doğum yapan 129.674 kadın üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, gebelik öncesi BKİ ile preeklampsi arasında önemli bir ilişki bulunmuştur. BKİ değeri arttıkça, preeklampsi riski de artmaktadır. Gebelik öncesinde normal bir ağırlığa sahip (BKİ= 18.5-24.9 kg/m²) kadınlarda preeklampsi riski %3 iken, hafif şişman (BKİ= 25.0-29.9 kg/m²) ve şişman (BKİ= 30.0-39.9 kg/m²) kadınlarda bu oran %7 ile %12'ye çıkmaktadır.¹⁷

On üç kohort çalışmayı kapsayan 1.4 milyon gebede yapılan çalışmanın sonuçlarına göre, gebelik öncesi BKİ'deki 5-7 kg/m²lik bir artışın preeklampsi oluşma riskini iki kat artırdığı saptanmıştır.¹⁸

Gebeliğin erken dönemlerinde maternal BKİ'nin > 30 kg/m² üzerinde olması preeklampsi riskini 2-3 kat artırmaktadır.¹⁹⁻²⁵ Bel çevresi ölçümlerinin BKİ'den daha duyarlı bir gösterge olduğunu savunan Sattar ve ark., 1142 gebe kadında yaptıkları çalışmada; bel çevresi > 80 cm'in üzerinde olan gebe kadınlarda visseral obezite ile ilişkili olarak gebelik hipertansiyon riskinin 2 kat, preeklampsi riskinin ise 3 kat fazla olduğunu göstermişlerdir.²³ Obez ve obez olmayan kadınlarda yapılan bir başka çalışmada; BKİ > 35 kg/m² olan kadınlarda preeklampsi riskinin 4 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır.²⁴ Kumari ve ark., gebeliğe bağlı hipertansif hastalıkların görülme oranını obez kadınlarda %28.8, obez olmayan kadınlarda ise %2.9 olarak saptamışlardır.²⁶ Epidemiyolojik çalışmalar, preeklampsi ile artmış maternal koroner kalp hastalıkları riski arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir. Preeklampsi hikâyesi olan kadınlarda iskemik kalp hastalıklarından ölüm riski 2 kat artmıştır. Çünkü preeklampsi, iskemik kalp hastalıkları ile bilinen birçok patolojik yolağı paylaşmaktadır. Obezitenin hipertansif bozukluklar, iskemik kalp hastalıkları, dislipidemi ve koagülasyon bozukluklarının gelişimi üzerindeki etkisi metabolik sendrom ile açıklanabilir.¹⁸

PROTEİNLER VE KARBONHİDRATLAR

Düşük protein alımının preeklampsi riskini arttırdığı yönünde görüşler bulunmasına karşın, bu ilişkiyi ortaya çıkaracak kanıtlara hiçbir çalışmada

rastlanmamıştır.¹⁰ Aynı zamanda birçok çalışmada protein ilavesi ile preeklampsi insidansında bir düşüş olmadığı gösterilmiştir.^{10,13,16,27} Gebe kadınlarda günlük enerji ve besin öğeleri alımı ile preeklampsi gelişme riski arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada; proteinin enerjiden gelen oranı %16 ve altında olduğunda preeklampsi görülme sıklığı %3.3 iken, bu oran %19 ve üstünde olduğunda preeklampsi görülme sıklığının %2.1'e düştüğü gösterilmiştir. Bu sonuçlara rağmen proteinin enerjiden gelen yüzde oranı ve miktarı ile preeklampsi riski arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır (p> 0.05).¹⁰ Morris ve ark., preeklampsi risk faktörleri düzeltildikten sonra protein dahil 23 besin ögesi alımı ile gebeliğin hipertansif hastalıkları arasındaki ilişkiyi destekleyen önemli bir kanıt bulamamışlardır.¹⁶

Gebelikte toplam karbonhidrat alım miktarı ile preeklampsi riski arasında önemli bir ilişki bulunmamakla birlikte, karbonhidrat türü ile özellikle sükröz alımı ile preeklampsi riski arasında doğrusal bir ilişkinin varlığı üzerinde durulmaktadır. Preeklampsi olan veya olmayan kadınların sükröz alımının karşılaştırıldığı çalışmada; preeklampsi kadınlarda sükröz tüketiminin normal gebelere oranla 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (PE 100 g/gün, normal gebelerde 49 g/gün). Ayrıca, şekerli içeceklerin tüketim miktarı ile preeklampsi riski arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur. Günlük 189 mL/gün şekerli içecek tüketenlerde preeklampsi görülmezken, bu miktar 203 mL/gün'e ulaştığında preeklampsi gelişme riski artmaktadır. Günlük diyetle alınan sükrözün enerjiden gelen oranı %15 ve üzerine çıktığında preeklampsi görülme riskinin 2 katına çıktığı gösterilmiştir.¹⁰

Gebelikte ortaya çıkan glukoz intoleransı ile preeklampsi riski arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir.^{10,28,29} Normal glukoz toleransına sahip gebe kadınlarla anormal glukoz toleransı ve gestasyonel diyabeti (GD) olan gebe kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, normal gruba göre anormal glukoz toleransı olan grupta preeklampsi görülme sıklığı 3.3 kat, GD olan grupta 5.8 kat daha fazla bulunmuştur.²⁹ Gebelikte artan insülin direnci ile birlikte gelişen glukoz intoleransı, hipertansif bozuklukların nedenlerinden birini

oluşturmaktadır. Özellikle glukoz intoleransı olan ve yüksek miktarda basit karbonhidrat (şeker tüketimi yüksek) tüketen gebelerde, kan glukoz düzeyi uzun periyodlar halinde yüksek düzeylerde kalmaktadır. Hiperglisemi, endotele bağlı vazodilatasyonu baskılamakta ve preeklampsinin patogenezinde merkezde yer alan endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır.¹⁴ Yüksek miktarda şeker ve şekerli ürünlerin tüketimi ile artmış preeklampsisi riski arasındaki ilişki, hipergliseminin maternal vasküler endotel hücreler üzerindeki olumsuz etkisi ile açıklanabilmektedir.^{14,30} Hiperglisemi aynı zamanda artmış protein glikolizasyonu ile vasküler disfonksiyona neden olmaktadır. Bu durum glikolize hemogloblin düzeyi yüksek diyabetik gebelerde daha fazla oranda preeklampsisi görülme durumunu açıklamaktadır.²⁸ Diyetle yüksek şeker alımı, preeklampsisi patogenezinde yer alan endotel disfonksiyonla ilişkili dislipidemiği ağırlaştırmakta ve preeklampsisi oluşma riskini artırmaktadır.^{14,28,29}

YAĞLAR

Preeklampsisi ile aterosklerozis arasındaki benzerlikler, maternal diyetle alınan lipidlere daha fazla dikkat edilmesi gereğini ortaya çıkarmaktadır. Gebelikte lipid metabolizmasında oluşan değişikliklere bağlı olarak, ilk haftalardan başlayarak gebeliğin 30. haftasına doğru plasental hormonların da etkisiyle plazma lipid düzeylerinde artışlar gözlenmektedir. Sağlıklı gebelerde genellikle "high density lipoprotein HDL" kolesterol ve "low density lipoprotein LDL" kolesterolün birlikte arttığı ve ateroskleroz riskinin oluşmadığı, ancak preeklampside daha çok total kolesterol ve trigliseridin artışı ile birlikte HDL-kolesterolde azalma olduğu ve bunun da ateroskleroz riskini arttırdığı bildirilmektedir.³¹ Diyetle alınan yağ asitlerinin preeklampsisi oluşumunda rolü; vasküler ve endotel fonksiyonlardaki etkinliği ile ilişkilendirilmektedir. Çoklu doymamış yağ asitleri tüketimi yüksek olan gebe kadınlarda preeklampsisi gelişme riskinin yüksek olduğunu gösteren bir çalışmada, Omega-6 (n-6) çoklu doymamış yağ asitlerinin enerjiden gelen yüzdesi \leq %5.2 (referans düzey) olduğunda preeklampsisi riski 1.6 iken, bu oran $>$ %7.5 olduğunda

preeklampsisi riskinin 2.3'e çıktığı gösterilmiştir.¹⁰ Bu sonuçlar, çoklu doymamış yağ asitlerinin kolayca okside olma özelliği nedeni ile oksidatif stres arttırarak preeklampsinin prognozunda yer aldığını göstermektedir.

Diyetle doymamış yağ asitlerinin alımının yüksek olması, preeklampitik gebelerde serbest radikallerin etkisiyle lipid peroksidasyonunu ve lipid peroksidasyon ürünlerinin oluşumunu arttırmaktadır. Preeklampside antioksidan aktivitenin gebelik boyunca yeterince gelişmediğini gösteren bir çalışmada; preeklampitik gebelerde serum ve eritrosit malondialdehid (MDA) seviyelerinin sağlıklı gebelere göre önemli derecede yüksek olduğu saptanmıştır.³¹ Bu sonuçlar, preeklampitik grupta oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmuş olduğunu göstermektedir. Preeklampitik gebelerde, serbest radikaller ile antioksidan sistemler arasındaki dengenin bir veya birkaç basamakta bozulduğu ve özellikle plasental dokuda olmak üzere tüm dokularda, kontrol edilemeyen lipid peroksidasyonunun meydana geldiği bilinmektedir. Scholl ve ark., preeklampsinin etiyojisinde önemli bir yeri olan maternal diyetin, özellikle çoklu doymamış yağ asitlerinin alımındaki artış ile oksidatif stres arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmada, diyetle çoklu doymamış yağ asitlerinin alımının artışı ile isoprostane (lipid oksidasyon indikatörü) atımının da arttığını göstermişlerdir.³² İdrarla isoprostane atımının artmış olması antioksidan üretiminin azalmış olduğunu ve oksidatif stresin artmış olduğunu göstermektedir.

Omega-3 (n-3) yağ asitlerinin (özellikle deniz ürünlerinde bulunan) platelet agregasyonunu azaltıcı ve vazodilatasyonu artırıcı etkisi nedeni ile preeklampsinin önlenmesinde önemli rolü olduğu ileri sürülmektedir. n-3 yağ asitlerinin bu yararlı etkisi, balık yağı (cod liver oil)'ni fazla tüketen popülasyonlarda düşük oranda preeklampsisi görülmesi ile desteklenmektedir.^{10,33} Orta düzeyde n-3 yağ asitleri ilavesinin preeklampsinin önlenmesinde olası yararlı etkileri olduğunu savunan araştırmaya karşın, yüksek doz balık yağı (n-3) ilavesinin gebeliğin erken dönemlerinde preeklampsisi gelişme riskini arttırabileceğini savunan çalışmalar da bulunmaktadır.³³⁻³⁵

Gebelik süresince n-3 yağ asitleri alımının artırılmasının (özellikle balık yağı) gestasyon süresi ve doğum ağırlığını olumlu etkileyeceği sonucuna varılsa da, hâlâ net sonuçları olmayan çalışmalar da bulunmaktadır. Bu yüzden gebelikte n-3 yağ asitleri desteği yapmak yerine, n-3 yağ asitlerinden zengin yağlı balıkların beslenmede yer alması ve düzenli tüketilmesi önerilebilir (2 porsiyon/hafta ve üzeri). Buna rağmen yüksek miktarda A vitamini içermeleri nedeni ile balık yağı gebelik süresince önerilmemektedir.

VİTAMİNLER VE MİNERALLER

Antioksidan Vitaminler (Vitamin C ve E)

Preeklampsii ile azalmış antioksidan savunma ve artmış oksidatif stres arasındaki kanıtlanmış ilişki, preeklampsinin patogeneğinde oksidatif stresin önemli rolü olduğu hipotezini desteklemektedir. Birçok çalışmada, azalmış maternal plazma ve plasental antioksidan vitamin (vitamin C ve E) düzeyleri ile preeklampsii riski arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığından söz edilmektedir.^{10,36-38} Rumbold ve ark.; diyetle alınan vitamin C ile preeklampsii riski arasında önemli bir ilişkinin varlığından söz ederken, diyetle düşük vitamin E alımı ile preeklampsii riski arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu savunmaktadır.³⁹ Gebeliğin ortalarında ve geç dönemlerinde çok düşük düzeyde vitamin E alımı, preeklampsii veya gebelik hipertansiyonu riskini artırmaktadır. Zhang ve ark.; diyetle önerilen miktarın altında vitamin C (< 85 mg) alımı ile preeklampsii riskinin ikiye katlandığını, buna karşın plazma α -tokoferol düzeyindeki artışla preeklampsii riskinde de artış olduğu yönünde zıt bir görüş sergilemektedirler.³⁹ Benzer çalışmalarda vitamin E düzeyindeki bu artış, preeklampitik kadınlarda oksidatif strese bir yanıt olarak değerlendirilmesine karşın, vitamin E'nin preeklampsii gelişimindeki rolü halen tam olarak açıklanamamaktadır.^{38,39} Oken ve ark.; vitamin desteği kullanan kadınlarda, vitamin C ve E alımı ile gebelik hipertansiyonu arasındaki ilişkiyi destekleyen sonuçlar elde ederken, ek vitamin kullanmayan kadınlarda böyle bir ilişkiye rastlanmadığını göstermişlerdir.³³

Perikonsepsiyonel dönemden (< 16 hafta) başlayarak gebelik boyunca multivitamin veya prena-

tal vitamin kullanan kadınlarda preeklampsii prevalansının karşılaştırıldığı çalışmada; vitamin kullanan kadınlarda preeklampsii prevalansı %3.8 iken kullanmayanlarda bu oran %4.4 olarak bulunmuştur. Eşlik eden tüm faktörler (ırk, yaş, parite, fiziksel aktivite vb.) düzeltildikten sonra düzenli olarak multivitamin kullanan kadınlarda preeklampsii riski kullanmayanlara göre %45 daha düşük bulunmuştur.⁴⁰

Preeklampsii, diğer antioksidanların durumunu araştıran çalışmalarda karşımıza farklı sonuçlar çıkmaktadır. Bazı çalışmalarda preeklampitik kadınlarda β -karoten, likopen ve retinol düzeylerinde azalma gösterilirken, başka bir çalışmada ise retinol düzeylerinde artış saptanmıştır.^{6,41-43} Araştırmalar arasındaki bu farklılıklar; araştırma yöntemi, etnik grup farklılıkları, farklı beslenme alışkanlıkları ve multivitamin kullanma durumları gibi özelliklerden kaynaklanabilmektedir. Gebelik nedeni ile artan vitamin ihtiyaçları besin çeşitliliği sağlanmış yeterli ve dengeli bir diyetle karşılanabilmektedir. Gebelikte artan C vitamini ihtiyacı, taze sebze ve meyve tüketimi (5-7 porsiyon) artırılarak karşılanabilir. Ancak çeşitli nedenlerle beslenmelerinde besin çeşitliliğini sağlayamayan gebelerde kontrollü bir şekilde vitamin desteği verilebilir.

Vitamin D

Preeklampsinin patogeneğinde yer alan immün disfonksiyon, plasental implantasyon, aşırı inflamasyon, anormal anjiyogenez ve hipertansiyon gibi birçok biyolojik süreç, maternal vitamin D tarafından etkilenebilmektedir.⁴⁴ Preeklampsii ile vitamin D arasındaki ilişkinin varlığını araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Ancak siyah ırka mensup kadınlarda preeklampsii görülme düzeyi ve şiddetinin, beyaz ırka göre daha fazla olduğunu gösteren çalışmaların sonucunda gebelikte vitamin D durumu ile preeklampsii ilişkisini savunan hipotezler ortaya çıkmıştır.⁴⁴⁻⁴⁶ Hormonal vitamin D'nin (1.25(OH)₂D) bağışıklığı düzenleyici özellikleri, sağlıklı bir gebelik seyri için önemlidir. Bu yüzden gebelikte vitamin D alımının yeterli olması preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde önemli bir etkidir. Bodnar ve ark., erken gebelik döneminde serum

25(OH)D düzeyi düşük olan kadınlarda preeklampsi gelişme oranını yüksek bulurken, serum düzeyi 50 nmol/L'nin altında olan kadınlarda bu riskin ikiye katlandığını göstermişlerdir.⁴⁴ Sonuçta maternal vitamin D yetersizliğinin preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini savunmaktadırlar. Gebeliğin erken dönemlerinde yapılan vitamin D ilavesi, preeklampsinin önlenmesinde ve yenidoğanın gelişiminde önemli rol oynayabilir.^{40,44}

Gebeliğin ilk trimesterinde, ek D vitamini alımı ile düşük preeklampsi riski arasında önemli bir ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁰

Folat ve Vitamin B₁₂

Folat, protein ve DNA sentezi için çok önemli olmasının yanı sıra, önemli bir metil sağlayıcıdır. Homosisteinin metionine dönüşümünde metil verici rolü de vardır. Folat alımının az olması veya folat metabolizmasındaki anormallikler plazma homosistein düzeyinde artışlara neden olmaktadır. Preeklampside artmış homosistein düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörüdür.^{47,48} Folatın, preeklampsi ile ilişkisi üzerine oldukça sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Ancak perikonsepsiyonel folatın preeklampsi riskini azaltıp azaltmadığı birçok ülkede besinlerin folik asitle zenginleştirilmesinden sonra preeklampsi oranındaki değişiklikler ile yanıtlanacaktır.¹⁰ Rajkovic ve ark., maternal plazma folat konsantrasyonu ile preeklampsi riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu, plazma folat düzeyinin < 5.7 nmol/L'den düşük olmasının preeklampsi riskini 10.4 kat artırdığını göstermişlerdir. Aynı ilişkiye vitamin B₁₂ ile rastlanamamıştır.⁴⁷ Maternal folat ve vitamin B₁₂ ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka çalışmada; düşük plazma vitamin B₁₂ düzeyi ile artmış preeklampsi riski arasında ilişkiye rastlanmazken, plazma folat düzeyi düşük olan kadınlarda preeklampsi riskinin 1.6 kat artmış olduğu gösterilmiştir.⁴⁸ Yine gebelikte hiperhomosisteineminin preeklampsi risk faktörlerinden biri olabileceği bildirilmektedir. Buna karşın gebe kadınlarda preeklampsi görülme durumu ile folat alımı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.^{16,33}

Kalsiyum

Epidemiyolojik çalışmalarda, diyet kalsiyum alımı ile preeklampsi gelişimi arasında ters yönlü bir ilişki olduğu ileri sürülmektedir. Preeklamptik kadınlarda, intraeritrosit kalsiyum ve intraselüler iyonize kalsiyum konsantrasyonları artmıştır. Kuramsal olarak kalsiyum suplementasyonu; vasküler düz kas hücrelerindeki intraselüler kalsiyum konsantrasyonunu düşüren paratroid hormonunun düzeyini azaltarak kan basıncını düşürmektedir.^{10,13,49,50} Ek kalsiyum alımının preeklampsi üzerindeki etkisini gösteren 11 çalışmanın sonuçlarına göre; diyetle kalsiyum alımı düşük olan gebe kadınlara yapılan kalsiyum ilavesi ile (1500-2000 mg/gün), preeklampsi insidansında %32 oranında azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak kalsiyum alımı normal/yüksek olan gebelerde kalsiyum ilavesi ile aynı yararlı etki gözlenememiştir.^{10,13} Levine ve ark.nın yaptığı çok merkezli Preeklampsiyi Önlemede Kalsiyum [Calcium to Prevent Preeclampsia (CPEP)] çalışmasında, günlük kalsiyum alımları ortalama 1100 mg/gün olan farklı etnik ve sosyoekonomik düzeydeki 4589 kadına yapılan kalsiyum ilavesinin (2000 mg/gün), kan basıncı, preeklampsi veya gebelik hipertansiyonu insidansı üzerinde önemli bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.⁵¹ Bu çalışmalarda görülen kalsiyumun farklı etkileri, yaş gruplarından kaynaklanabilir düşüncesi ile Ekvador'da adolesan gebelerde (< 17 yaş) yapılan bir başka çalışmada; günlük kalsiyum alımları ortalama 600 mg olan gebelere yapılan kalsiyum ilavesi (2000 mg/gün) ile sistolik (9.1 mmHg) ve diyastolik (6 mmHg) kan basıncında önemli düşüşler ve preeklampsi riskinde %12.4 oranında bir azalma gözlenmiştir.⁵² Oken ve ark.nın, 1718 gebe kadında yaptıkları prospektif kohort çalışmada, kalsiyum alımı ve süt tüketimi yüksek olan kadınlarda preeklampsi görülme riski, kalsiyum ve süt tüketimi düşük olan kadınlardan farklı bulunmamıştır.³³

Amerika Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration(FDA)]; kalsiyum ilavesinin preeklampsi veya gebelik hipertansiyonu üzerindeki etkisini gösteren kanıta dayalı birçok çalışmanın sonuçlarını değerlendirdiğinde, çalışmaların sonuçlarının tutarsız ve tartışmalı olduğu, bu yüzden ge-

belikte kalsiyum ilavesinin preeklampsi riskini azaltmadığı sonucuna ulaşmıştır.⁵⁰

Yetersizlik riski olan bireyler, gebeliğe uygun diyet önerilerini yerine getirerek gebelik süresince kalsiyum ihtiyacını karşılamalıdır. Kalsiyumun diyetteki zengin kaynakları; süt ve süt ürünleri, koyu yeşil yapraklı sebzeler, yumuşak kılçıklı balıklar, bakliyatlar ve zenginleştirilmiş un/tahıllardır. Süt ve süt ürünleri yüksek kalsiyum içeriğinin yanı sıra, biyoyararlılığının da yüksek olması nedeni ile diyetteki en önemli kaynaktır. Vegan ya da süt ve süt ürünlerini tüketmeyen kadınlara önerilebilecek besin kaynakları ise; fındık, kurutulmuş meyve, zenginleştirilmiş soya sütü ya da diğer soya ürünleridir

Sodyum

Sodyum retansiyonu, preeklampsinin özelliklerinden biridir. Bu yüzden uzun yıllar boyunca preeklampsinin diyet tedavisinde sodyum alımı hep hedefte yer almıştır. Ancak çalışmalarda; preeklampsinin tedavisinde, sodyum kısıtlamasının ve ya suplementasyonunun yeri olmadığı savunulmaktadır.^{1,10,13} Sodyum sınırlı diyetin preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisindeki rolünü araştıran ilk randomize çalışmada; sodyum kısıtlı diyetin gebelik hipertansiyon riski üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Bu yüzden prenatal bakımda sodyum kısıtlı diyetlere gerek olmadığı görüşü üzerinde birleşilmiştir.⁵³ Avrupa Hipertansiyon Derneği [European Society of Hypertension(ESH)]; preeklampsi ve gebelik hipertansiyonunun tedavisinde yatak istirahati, fiziksel aktivitede sınırlama, yakın gözlemin yanı sıra tuz kısıtlaması olmaksızın normal diyet önermektedir.⁵⁴

Magnezyum, Demir, Çinko

Preeklampitik kadınlarda yetersiz olduğu ileri sürülen magnezyumun, bilinen in vitro vasküler yanıtlar üzerindeki etkileri ve eklampsi nöbetlerini önlemedeki rolü önemlidir. Bu hipotez; preeklampside serum, intraselüler ve eritrosit membranlarında magnezyum düzeylerindeki düşüslere dayanmaktadır. Ancak preeklampside gözlenen magnezyum yetersizliği, hastalığın oluşumunda bir neden olmaktan çok, hastalığın bir sonucu olarak

karşımıza çıkmaktadır. Bu yüzden ek magnezyum alımının preeklampsi riski üzerinde herhangi bir yararlı etkisi yoktur.¹⁰

Preeklampitik kadınlarda genel olarak çinko düzeylerinde gözlenen düşüslere, çinko ile preeklampsi arasındaki muhtemel ilişkinin varlığını ortaya koymuştur.³ Buna karşın Mahomed ve ark., preeklampitik kadınlarda lökosit çinko düzeyinin normotansif gebelere oranla artmış olduğunu savunmaktadır.⁵⁵ Lao ve ark.; plazma ve eritrosit çinko düzeyinin preeklampside bir gösterge olarak kullanılamayacağını bildirmişlerdir.⁵⁶ Koçak ve ark.; preeklampitik gebelerde plazma çinko düzeyini kontrol grubuna göre önemli düzeyde düşük bulmuşlardır.⁵⁷ Bu çelişkili sonuçlar, gebelikte çinko ilavesinin preeklampsi oluşumunda çok etkili olmadığını, ancak preeklampsi yönetiminde plazma çinko düzeylerinin belirlenmesinin önemli olduğunu göstermektedir.

Preeklampside gözlenen serbest demir ve ferritin düzeyindeki artış, transferrin düzeyindeki düşüş, preeklampsi ile anemi ilişkisini desteklemektedir. Serbest demir düzeylerindeki artış, preeklampsinin bir özelliği olan hemolizi işaret etmektedir. Ferritin düzeylerindeki artış, demir depolarının azaldığını gösteren önemli bir belirleyici olmasının yanı sıra, transferrin düzeyindeki düşüşle birlikte önemli bir inflamatuvar belirteçtir. Bu yüzden preeklampside artmış olan inflamatuvar yanıtların değerlendirilmesinde demir homeostazı mutlaka gözden geçirilmelidir.^{10,13} Serdar ve ark., preeklampitik ve normal gebelerde demir, bakır durumu ve oksidatif stres gibi parametreleri karşılaştırdıkları çalışmalarında; preeklampitik kadınlarda serum ve plasental dokularda lipid peroksidleri ile, demir ve bakır düzeylerinin sağlıklı gebelere göre önemli düzeyde yükselmiş olduğunu saptamışlardır.⁵⁸ Ayrıca lipid peroksidleri ile serum demir düzeyi arasında önemli bir korelasyon bulunmuştur. Preeklampside potansiyel toksik demirin birincil kaynağı iskemik plasental doku olup, ortama saldıgı serbest demir, lipid peroksidasyonunun artmasına ve endotel hücre hasarlarına neden olmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Preeklampsinin önlenmesinde ve tedavisinde beslenmenin etkisini gösteren çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Çalışmaların çoğunda, besin öğelerinin diyetle ve/veya ek olarak alınmasıyla elde edilen sonuçların tartışmalı ve tutarsız olması bazı önerilerin yapılmasını engellemektedir. Çünkü bu çalışmalarda, gebelik dönemlerine ilişkin besin tüketimlerinin çok ayrıntılı alınmaması, erken veya geç dönem preeklampsisi riskinin ortaya çıkışında besin öğelerinin ilavesinin ve ilişkili kofaktörlerin etkisinin tam olarak aydınlatılmamış olması kontrollü yeni çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Preeklampsinin etiyojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte, obezitenin önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Diyetel faktörler ve obezitenin inflamatuvar etkisi, preeklampsinin oluşumunda önemli bir neden olan endotelial disfonksiyonu ortaya çıkarabilmektedir. Hipertansif obez kadınlarda, düşük enerjili diyetlerin kan basıncının düşürülmesinde etkili olmakla birlikte, obez gebelerde düşük enerjili diyetler önerilmemektedir. Gebelikte, özellikle 2. trimesterden itibaren ağırlık kaybına neden olabilecek zayıflama diyetleri uygulanmamalı ve enerji kısıtlaması yapılmamalıdır.

Antioksidan desteğinin (özellikle vitamin C, E) preeklampsisi riskini azalttığına dair güvenilirliği yüksek çalışmalar mevcuttur. Gebelik nedeni ile artan bu vitamin ihtiyaçları besin çeşitliliği sağlanmış yeterli ve dengeli bir diyetle karşılanabilmektedir. Gebelikte artan C vitamini ihtiyacı, taze sebze ve meyve tüketimi (5-7 porsiyon) artırılarak karşılanabilir. Ancak çeşitli nedenlerle beslenmelerinde besin çeşitliliğini sağlayamayan gebelerde kontrollü bir şekilde vitamin desteği verilebilir.

Diyetle kalsiyum alımı düşük olan kadınlarda ek kalsiyum alımının preeklampsisi riskini azalttığı gerçeğine rağmen öncelikle yetersiz olan kalsiyumun diyetle alımı artırılmalı ve halen günlük kalsiyum gereksinimi yine de karşılanamazsa kalsiyum desteğine gidilmesi önerilmelidir. Gebelik süresince diyetle yeterli miktarda kalsiyum alımı daha sonraki dönemlerde kadınları osteoporoz riskinden korumaktadır. Gebe kadınların günlük kalsiyum ihtiyacı 1000-1300 mg olup, iyi bir kalsiyum kay-

nağı olan süt ve süt ürünleri, yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagillerin gebe kadınların diyetlerinde yeterli miktarda bulunması kalsiyum ihtiyacını karşılamakta yeterli olmaktadır.

Gebelikte çinko, magnezyum, demir ve folik asit ilavesinin preeklampsinin önlenmesinde bir etkisi bulunmamıştır. Ancak gebelik üzerindeki diğer olumlu etkileri nedeni ile demir ve folik asitin diyetle ek olarak verilmesi önerilebilir. Günlük 600 µg folik asit alımı ile nöral tüp defektleri riski azalmaktadır. Ülkemizde doğurganlık çağındaki kadınların %50'sinde demir depoları düşük olup, gebelikte anemi görülme oranı yüksektir. Aynı zamanda erişkin kadınların %40'ının günlük diyetleri ile gereksinmelerinin altında demir aldıkları bilinmektedir. Gebelik sürecinde demirden zengin besinlerin (kırmızı et, kümes hayvanları, kurubaklagiller, kuru meyveler, pekmez, tam tahıl ve zenginleştirilmiş tahıl ürünleri gibi besinler), tüketilmesi tavsiye edilmeli ve diyetle günlük demir gereksiniminin karşılanamadığı durumlarda demir desteği yapılmalıdır.

Preeklampsinin tedavisinde, sodyum kısıtlamasının veya ilavesinin yeri olmadığı çalışmalarla gösterilmiştir.^{1,10,13} ESH; preeklampsisi ve gebelik hipertansiyonunun tedavisinde tuz kısıtlamasına gerek olmadığını belirterek, normal diyet önermektedir.⁵⁴

Gebelikte ortaya çıkan hipertansif bozuklukları önleyebilmek için beslenme alışkanlıkları ile besin ögesi desteklerinin (ek) etkileri üzerine daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Ülkemizde preeklampsisi ile beslenme arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, bu çalışmada, beslenme ile preeklampsisi arasındaki muhtemel ilişkinin önemi vurgulanarak yeni çalışmaların yapılmasında yol gösterici olmak hedeflenmiştir.

Yeterli ve dengeli beslenme hayatın her döneminde olduğu gibi, sağlıklı bir gebelik için de önemli faktörlerden biridir. Gebelik öncesinde ve gebelik süresince enerji ve besin öğelerinin yeterli düzeylerde alımı ile anne ve bebek sağlığı arasındaki kanıtlanmış ilişkiye dayanarak, preeklampsisi gibi gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde beslenme ile olan ilişki araştırılmalı ve dikkatle değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. *BMJ* 2006;332(7539):463-8.
2. Gifford RW, August P, Cunningham G, Green LA, Lindheimer MD, McNellis D, et al. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on high blood pressure in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1-22.
3. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99(7):547-53.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001;357(9249):53-6.
5. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG): how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. *BMJ* 2005;330(7491):576-80.
6. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004;104(6):1367-91.
7. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330(7491):565.
8. Goldenberg RL, Rouse DJ. Prevention of premature birth. *N Engl J Med* 1998;339(5):313-20.
9. Maine D. Role of nutrition in the prevention of toxemia. *Am J Clin Nutr* 2000;72(1 Suppl): 298-300.
10. Roberts JM, Balk JL, Bodnar LM, Belizán JM, Bergel E, Martinez A. Nutrient involvement in preeclampsia. *J Nutr* 2003;133(5 Suppl 2): 1684-92.
11. Innes KE, Wimsatt JH. Pregnancy-induced hypertension and insulin resistance: evidence for a connection. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(4):263-84.
12. Lefévre PJ, Scheen AJ. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabet Med* 1998;15 Suppl 4:63-8.
13. Moutquin JM, Garner PR, Burrows RF, Rey E, Helewa ME, Lange IR, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference: 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *CMAJ* 1997;157(7): 907-19.
14. Clausen T, Slott M, Solvoll K, Drevon CA, Vollset SE, Henriksen T. High intake of energy, sucrose, and polyunsaturated fatty acids is associated with increased risk of pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185(2):451-8.
15. Lorentzen B, Henriksen T. Plasma lipids and vascular dysfunction in preeclampsia. *Semin Reprod Endocrinol* 1998;16(1):33-9.
16. Morris CD, Jacobson SL, Anand R, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, et al. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a large prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):643-51.
17. Stone CD, Diallo O, Shyken J, Leet T. The combined effect of maternal smoking and obesity on the risk of preeclampsia. *J Perinat Med* 2007;35(1):28-31.
18. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003;14(3):368-74.
19. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(2):77-84.
20. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW. Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(8):1175-82.
21. Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172(2 Pt 1): 642-8.
22. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, et al. Risk factors associated with preeclampsia in healthy nulliparous women. The Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177(5):1003-10.
23. Sattar N, Clark P, Holmes A, Lean ME, Walker I, Greer IA. Antenatal waist circumference and hypertension risk. *Obstet Gynecol* 2001;97(2): 268-71.
24. Bianco AT, Smilen PJ, Davis Y, Lopez S, Lapinski R, Lockwood CJ. Pregnancy outcome and weight gain recommendations for the morbidly obese woman. *Obstet Gynecol* 1998;91(1):97-102.
25. Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1994;83(3):357-61.
26. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73(2):101-7.
27. Herrera JA, Arevalo-Herrera M, Herrera S. Prevention of preeclampsia by linoleic acid and calcium supplementation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1998;91(4): 585-90.
28. Kvetny J, Poulsen HF. Incidence of gestational hypertension in gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet* 2003;267(3): 153-7.
29. Ergeneli M, Ergin T, Zeyneloğlu HB, Kuşçu E, Erdoğan M. Gebelikte anormal glukoz toleransı ile preeklampsi ilişkisi. *Perinataloji Dergisi* 2000;8(1-2):19-22.
30. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97(17):1695-701.
31. Noyan T, Şekeroğlu RM, Dülger H, Kamacı M. [The lipid peroxidation and antioxidant status in pre-eclampsia and healthy pregnancy.] *T Klinikleri J Med Sci* 2002;22(5):461-5.
32. Scholl TO, Leski M, Chen X, Sims M, Stein TP. Oxidative stress, diet, and the etiology of preeclampsia. *Am J Clin Nutr* 2005;81(6): 1390-6.
33. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, Rich-Edwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007;17(9):663-8.
34. Olafsdottir AS, Skuladottir GV, Thorsdottir I, Hauksson A, Thorgeirsdottir H, Steingrimsdottir L. Relationship between high consumption of marine fatty acids in early pregnancy and hypertensive disorders in pregnancy. *BJOG* 2006;113(3):301-9.
35. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A, Weber T, Walker JJ, Gliud C. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Fish Oil Trials In Pregnancy (FOTIP) Team. BJOG* 2000;107(3):382-95.
36. Holmes VA, McCance DR. Could antioxidant supplementation prevent pre-eclampsia? *Proc Nutr Soc* 2005;64(4):491-501.
37. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, Briley A, Hunt BJ, Charnock-Jones DS, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(3): 777-84.
38. Rumbold AR, Maats FH, Crowther CA. Dietary intake of vitamin C and vitamin E and the development of hypertensive disorders of pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119(1):67-71.
39. Zhang C, Williams MA, King IB, Dashow EE, Sorensen TK, Frederick IO, et al. Vitamin C and the risk of preeclampsia--results from dietary questionnaire and plasma assay. *Epidemiology* 2002;13(4):409-16.

40. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164(5):470-7.
41. Zhang C, Williams MA, Sanchez SE, King IB, Ware-Jauregui S, Larrabure G, et al. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol* 2001;153(6):572-80.
42. Palan PR, Mikhail MS, Romney SL. Placental and serum levels of carotenoids in preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):459-62.
43. Williams MA, Woelk GB, King IB, Jenkins L, Mahomed K. Plasma carotenoids, retinol, tocopherols, and lipoproteins in preeclamptic and normotensive pregnant Zimbabwean women. *Am J Hypertens* 2003;16(8):665-72.
44. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22.
45. MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(4):533-8.
46. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutr Rev* 2005;63(7):225-32.
47. Rajkovic A, Mahomed K, Rozen R, Malinow MR, King IB, Williams MA. Methylene tetrahydrofolate reductase 677 C --> T polymorphism, plasma folate, vitamin B(12) concentrations, and risk of preeclampsia among black African women from Zimbabwe. *Mol Genet Metab* 2000;69(1):33-9.
48. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001;153(5):474-80.
49. Ritchie LD, King JC. Dietary calcium and pregnancy-induced hypertension: is there a relation. *Am J Clin Nutr* 2000;71(5 Suppl):1371-4.
50. Trumbo PR, Ellwood KC. Supplemental calcium and risk reduction of hypertension, pregnancy-induced hypertension, and preeclampsia: an evidence-based review by the US Food and Drug Administration. *Nutr Rev* 2007;65(2):78-87.
51. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997;337:69-76.
52. López-Jaramillo P, Delgado F, Jácome P, Terán E, Ruano C, Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):162-7.
53. Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Low sodium diet and pregnancy-induced hypertension: a multi-centre randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105(4):430-4.
54. Cifkova R. Hypertension in pregnancy: Recommendation for diagnosis and treatment. *ESH Scientific Newsletter* 2004;5(2).
55. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Mudzimir 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(1-3): 107-18.
56. Lao TT, Chin RK, Mak YT, Swaminathan R, Lam YM. Plasma and erythrocyte zinc and birth weight in pre-eclamptic pregnancies. *Arch Gynecol Obstet* 1990;247(4):167-71.
57. Koçak İ, Dağdemir A, Üstün C, Lügen C. [Does Zinc Deficiency Have a Role in Pregnancy? Induced Hypertension?] *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1999;9(1):18-21.
58. Serdar Z, Gür E, Develioğlu O. Serum iron and copper status and oxidative stress in severe and mild preeclampsia. *Cell Biochem Funct* 2006;24(3):209-15.