

Sağlıklı ve Preeklampitik Gebelerin Serum Homosistein, Folik Asit ve B₁₂ Vitamin Düzeylerinin Karşılaştırılması

Comparison of Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B₁₂ Levels in Preeclampsia and Healthy Pregnant Women

Özlem Özpak Akkuş¹, Gülhan Samur², Melih Akkuş¹, Nuri Danışman³

¹ Batman Bölge Devlet Hastanesi, Batman, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

³ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

ÖZET

Amaç: Preeklampsinin (PE) etiolojisinde yer alan endotel hasar ile yükselmiş homosistein düzeyleri ve düşük serum folik asit, ve B₁₂ vitamini düzeyleri arasında önemli bir ilişkinin varlığı düşünülmektedir. Yüksek homosistein düzeyi, preeklampside vasküler endoteli oksidatif strese daha duyarlı hale getirmektedir. Bu çalışma, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin serum B₁₂ vitamini, folik asit ve homosistein düzeylerinin karşılaştırılarak preeklampsi oluşumundaki olası rolünü saptamak amacıyla yapılmıştır. **Bireyler ve Yöntem:** Araştırma, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde perinatoloji servisinde preeklampsi tanısı ile izlenen preeklampitik 30 gebe ve sağlıklı normotansif 30 gebe (kontrol grubu) üzerinde yürütülmüştür. Araştırma kapsamında preeklampitik gebelere ve sağlıklı gebelere tanıtım bilgileri, beslenme durumlarını ve alışkanlıklarını içeren bir anket formu uygulanmış ve biyokimyasal analizleri (serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein) yapılmıştır. **Bulgular:** Preeklampitik gebelerin ortalama serum homosistein düzeyi (7.7±3.3 μmol/L) sağlıklı gebelerin homosistein düzeyinden (6.1±3.1 μmol/L) yüksek bulunmuştur (p<0.05). Preeklampitik gebelerin ortalama serum folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyi (12.6±8.6 ng/mL, 180.0±87.6 q/mL) sağlıklı gebelere göre (13.9±8.4 ng/mL, 200.0±60.5 q/mL) düşük olmasına karşın bu fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır (p>0.05). Gebelikte multivitamin desteği alan preeklampitik gebelerin serum homosistein düzeyi (6.70±2.90 μmol/L) kontrol grubuna (6.10±3.06 μmol/L) göre yüksek bulunmuştur (p<0.05). Multivitamin desteği alan ve almayan gebe kadınların ortalama serum homosistein düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (p<0.05). Her iki grupta da diyet folat ve B₁₂ vitamini alımı ile serum düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli olmayan doğrusal bir ilişki bulunurken (p>0.05), serum homosistein düzeyi ile diyet B₁₂ vitamini alımı arasında önemli ters bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). **Sonuç:** Preeklampitik gebelerin serum homosistein düzeyi sağlıklı gebelerin serum homosistein düzeyine göre yüksek bulunmuştur. Buna karşın yükselmiş homosistein düzeyleri ile serum folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri ile arasında önemli bir ilişki bulunmamıştır. Artmış homosistein düzeyi ile düşük folik asit ve B₁₂ düzeyi arasındaki ilişkiyi gösterebilecek daha kapsamlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Preeklampsi, gebelik, homosistein, folik asit, B₁₂ vitamini

ABSTRACT

Aim: Endothelial dysfunction is the most popular hypothetic factor in the etiopathogenesis of preeclampsia. Therefore, it has been suggested that hyperhomocysteinemia during pregnancy may contribute to the occurrence of preeclampsia. This study is designed to determine the possible effects of serum vitamin B₁₂, folic acid and homocysteine levels on preeclampsia in both preeclamptic and healthy women. **Subjects and Methods:** This research was performed in Zekai Tahir Burak Women Health Care, Education and Research Hospital perinatology service involving 30 pregnant women with preeclampsia and 30 healthy pregnant women as a control group. Within the research a questionnaire about participants' nutrition status and habits was applied to the preeclamptic and healthy pregnant women by the researcher. **Results:** Serum folic acid, vitamin B₁₂ and homocysteine levels of all participants were measured. Mean homocysteine levels of the preeclamptic women (7.7±3.3 μmol/L) were found to be higher than the healthy pregnant women (6.1±3.1 μmol/L) (p<0.05). Mean folic acid and vitamin B₁₂ levels of the preeclamptic women (12.6±8.6 ng/mL, 180.0±87.6 q/mL) were found to be lower than the healthy pregnant women (13.9±8.4 ng/mL, 200.0±60.5 q/mL) (p>0.05). Mean serum homocysteine levels of the preeclamptic women who were taking multivitamin supplement were 6.70±2.90 μmol/L, whereas mean blood homocysteine levels of the control group were 6.10±3.06 μmol/L. Serum homocysteine level differences between pregnant women multivitamin users and nonusers was found to be significant (p<0.05). No significant correlation was observed between the dietary folate and vitamin B₁₂ intake and plasma folic acid and B₁₂ levels (p>0.05). The plasma homocysteine levels were demonstrated to be higher in pregnant women with a higher dietary vitamin B₁₂ intake (p<0.05). **Conclusion:** Serum homocysteine levels were found to be significantly higher in preeclampsia group compared to control group, suggesting that elevated serum levels of homocysteine might be associated with preeclampsia. The observation of no difference in vitamin B₁₂ and folic acid levels between the groups suggesting that these are not the only factors playing role in the occurrence of hyperhomocysteinemia in preeclampsia and this requires further investigation.

Keywords: Preeclampsia, pregnancy, homocysteine, folic acid, vitamin B₁₂

İletişim/Correspondence:

Uzm. Dyt. Özlem Özpak Akkuş

Batman Bölge Devlet Hastanesi Diyet Polikliniği, 72100, Merkez, Batman, Türkiye

Bu çalışma, 4-8 Nisan 2012 tarihindeki VIII. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresinde poster bildiri olarak sunulmuştur.

E-posta: dytozlemozpak@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 09.02.2015

Kabul tarihi/Accepted: 21.04.2015

GİRİŞ

Preeklampsi (PE), daha önce normotansif olan kadınlarda, gebeliğin 20. haftasından sonra gelişen yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize gebeliği komplike eden bir hastalık olup gebeliğin en yaygın tıbbi komplikasyonudur (1). Tüm gebeliklerin yaklaşık %2-8'ini etkilemektedir. Antenatal ve neonatal bakımdaki gelişmelere rağmen maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin majör nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir (1,2). Hastalığın semptom ve bulguları çok iyi bilinmesine rağmen, etyolojisi halen bilinmemektedir. Günümüze kadar daha çok hastalığın patofizyolojisi, önlenmesi ve tedavisi üzerinde yoğunlaşmıştır (1).

Preeklampsi oluşumunda yer alan hipotezler, endotel hasar, immunolojik disfonksiyon, endokrin anomaliler, genetik ve diyetset etmenlere dayanmaktadır (3,4). Homosistein plazma düzeyinin yüksekliği, ateroskleroz ve tromboz gibi vasküler hastalıklar için risk etmeni olarak gösterilmiştir ve preeklampsi etyolojisindeki rolü sorgulanmaktadır (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda homosisteinin oksidatif stres ve endotelyal disfonksiyona neden olarak preeklampitik değişikliklerden sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (3,6-9). Preeklampsideki plesantal vasküler değişiklikler ile aterosklerotik hastalıklardaki vasküler değişikliklerin benzer olması nedeniyle yüksek homosistein düzeyi ve buna paralel olarak folik asit, B₆ ve B₁₂ vitamini düzeylerinde değişiklikler beklenen sonuçlardır (7,8). Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerin genlerindeki mutasyonlar ve bu enzimlerin kofaktörleri olan folik asit, B₆ ve B₁₂ vitamini eksikliklerinin hiperhomosisteinemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8). Plazma homosistein yüksekliğinin, preeklampsinin nedeni veya preeklampsideki metabolik değişikliklerin sonucu olup olmadığı henüz netlik kazanmamıştır. Ancak preeklampitik gebelerin normotansif gebelerden daha yüksek plazma homosistein düzeylerine sahip olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8,9).

Bu çalışma, sağlıklı ve preeklampitik gebelerin serum folik asit, B₁₂ vitamini ve homosistein düzeylerinin karşılaştırılarak preeklampsi oluşumundaki olası rolünü saptamak amacıyla yapılmıştır.

BİREYLER ve YÖNTEM

Bu araştırma, Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde perinatoloji servisinde preeklampsi tanısı almış 30 gebe (PE, vaka grubu) ve gebelik haftası, yaşı, genel özellikleri eşleştirilmiş sağlıklı normotansif 30 sağlıklı gebe kadın (kontrol grubu) üzerinde yürütülmüştür. Gebelikten önce hipertansiyon ve hipertansiyona neden olabilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Araştırmanın etik kurul onayı, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınmıştır (No: B.30.2.HAC.0.20.05.04/419, 2010/4 kararı ile). Araştırmaya katılan bireylerin tümüne gönüllü olduklarına dair onam formu imzalatılmıştır. Preeklampsi tanısı obstetrisyenler tarafından ACOG 2009 kriterlerine göre, 20. gebelik haftasından sonra arteriyel kan basıncındaki yükseklik (KB \geq 140/90 mmHg) ve 24 saatlik idrarda artmış protein atılımı (\geq 300 mg/24saat) veya spot idrarda dipstik ile \geq +1 proteinüri göz önüne alınarak konulmuştur (1).

Katılımcılara uygulanan anket formu ile bireylerin sosyo-demografik özellikleri, gebeliğe bağlı olarak besin tüketiminde yapılan değişiklikler ve diyetle enerji ve besin öğeleri alımını saptamaya yönelik 24 saatlik besin tüketim kaydı alınmıştır. Besin tüketim kaydında Yemek ve Besin Fotoğraf Kataloğu (10) ve Standart Yemek Tarifeleri (11) kullanılarak tüketilen besinlerin porsiyon ve miktarları belirlenmiştir. Bireylerin günlük diyetle aldıkları ortalama enerji ve besin öğeleri miktarı Beslenme Bilgi Sistemi (BeBİS) 7.0 bilgisayar paket programı ile hesaplanmıştır (12).

Hastalar kliniğe başvurduklarında rutin klinik ve obstetrik değerlendirmeler ile homosistein, folik asit ve B₁₂ vitamini analizi için 8-10 saat açlık sonrası kan alınmıştır. Tüm biyokimyasal

analizler T.C. Sağlık Bakanlığı Ankara Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında yapılmış ve bu laboratuvarındaki standartlar esas alınmıştır. Plazma homosistein analizi Enzyme Linked-Immunesorbent Assay (ELISA) yöntemi, folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri ise Kemilimunesans Immunoassay yöntemi (Roche, USA) ile çalışılmıştır. Çalışmada elde edilen veriler SPSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programı ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (en az, en fazla, ortalama) ile niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde ise Pearson korelasyon testi kullanılmış olup sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir (13).

BULGULAR

Preklamptik ve sağlıklı gebelerin genel özellikleri ve bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları Tablo1'de verilmiştir. Gebelerin genel özellikleri incelendiğinde, yaş, evlilik yaşı ve ilk gebelik yaşı preeklamptik gebelerde sağlıklı gebelere göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.05). Toplam gebelik sayısı her iki grup için de benzer iken gebelik haftası preeklamptik gebelerde (34.6 ±3.33 hafta) sağlıklı gebelere (38.1 ±2.89 hafta) göre önemli düzeyde düşük bulunmuştur (p<0.05).

Preklamptik gebelerin, sağlıklı gebelere göre gebeliğe daha yüksek bir BKİ (25.1±4.0 kg/m²) ile başladıkları ve gruplararası bu farkın istatistiksel olarak önemli olduğu saptanmıştır (Tablo 1). Araştırmaya katılan gebe kadınların bebeklerinin doğum ağırlığı incelendiğinde gruplar arası farkın istatistiksel olarak önemli olduğu belirlenmiştir (p<0.05). Preklamptik ve sağlıklı gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması sırasıyla 2166±692 g ve 3222±674 g olup, preeklamptik gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı düşük bulunmuştur (p=0.000, Tablo1).

Preeklamptik gebelerin ortalama homosistein düzeyi (7.6±3.3 µmol/L) ile sağlıklı gebelerin homosistein düzeyi (6.10±0.56 µmol/L) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.027, p<0.05). Preeklamptik gebelerin serum folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri (12.6±8.6 ng/mL, 180.0±87.7 q/mL) sağlıklı gebelerden (13.9±8.4 ng/mL, 200.0±60.5 q/mL) daha düşük olduğu saptanmıştır. Ancak ortalamalar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir (p>0.05) (Tablo 2).

Preklamptik ve sağlıklı gebelerin, diyetle günlük folat ve B₁₂ vitamini alımları benzer bulunmuştur (p>0.05, veriler tabloda gösterilmemiştir). Gebelerin diyetle enerji, B₁₂ vitamini ve folik asit alım miktarları ile serum homosistein, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyleri incelendiğinde, diyet folat alımı ile serum homosistein düzeyi arasında negatif

Tablo 1. Sağlıklı ve preeklamptik gebelerin genel özellikleri ve yenidoğan doğum ağırlıkları

Genel özellikler	Preklamptik gebeler (n=30)	Sağlıklı gebeler (n=30)	P
	$\bar{x} \pm S$	$\bar{x} \pm S$	
Yaş (yıl)	28.7±4.1	26.17±6.0	0.031*
Evlilik yaşı(yıl)	21.5±3.8	20.0±1.7	0.025*
İlk gebelik yaşı (yıl)	23.4±3.3	20.9±2.1	0.001*
Toplam gebelik sayısı (gravida)	2.1±0.8	2.1±1.6	0.788
Gebelik süresi (hafta)	34.6 ±3.33	38.1 ±2.89	0.000**
Gebelik öncesi BKİ (kg/m ²)	25.1±4.0	23.2±1.6	0.020*
Doğum ağırlığı (g)	2166 ± 692	3222 ± 674	0.000**

*p<0.05, **p<0.001

Tablo 2. Sağlıklı ve preeklamptik gebelerin serum homosistein, folik asit ve B₁₂ vitamin düzeyleri ($\bar{x} \pm S$)

Biyokimyasal parametreler	Preklamptik gebeler (n=30)	Sağlıklı gebeler (n=30)	P
Homosistein (µmol/L)	7.58±0.61	6.10±0.56	0.027*
Folik asit (ng/mL)	12.62±1.58	13.97±1.54	0.564
B ₁₂ vitamini (q/mL)	200.07±16.00	187.83±9.22	0.965

*p<0.05

Tablo 3. Serum homosistein, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeyi ile diyetle alınan enerji, B₁₂ vitamini ve folik asit arasındaki ilişki

	Serum					
	Homosistein (µmol/mL)		B ₁₂ vitamini (q/mL)		Folik asit (ng/mL)	
	r	p	r	p	r	p
Diyet						
Enerji (kkal/gün)	0.236	0.035*	0.127	0.167	0.138	0.146
B ₁₂ vitamini (mcg/gün)	-0.288	0.013*	0.035	0.397	0.057	0.333
Toplam folat (mcg/gün)	-0.105	0.212	0.200	0.062	0.003	0.490
Serum						
Homosistein (µmol/mL)	1.000	-	0.030	0.411	-0.299	0.010**
B ₁₂ vitamini (q/mL)	0.030	0.411	1.000	-	0.334	0.005**
Folik asit (ng/mL)	-0.299	0.010**	0.334	0.005**	1.000	-

*p<0.05, **p<0.001

zayıf bir ilişki bulunurken (r=-0.105, p>0.05), diyet B₁₂ vitamini alımı ile serum homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir ilişki (r= -0.288, p<0.05) bulunmuştur. Ayrıca enerji alımı ile serum homosistein düzeyi arasında istatistiksel olarak önemli doğrusal bir ilişki saptanmıştır (r= 0.236, p<0.05) (Tablo 3). Serum homosistein düzeyi ile serum folik asit düzeyi arasında ters yönlü anlamlı bir ilişki (r= -0.299, p=0.010) saptanırken serum B₁₂ düzeyi ile böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Preeklampitik ve sağlıklı gebelerin, gebelikte multivitamin kullanım durumlarına göre serum homosistein, folik asit ve B₁₂ vitamini düzeyleri incelendiğinde, her iki grupta multivitamin kullanımı ile serum folik asit ve B₁₂ vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, homosistein düzeyleri arasındaki fark önemli bulunmuştur (p<0.05). Preeklampitik gebe grubunda multivitamin kullanımı (n=12 kişi) kontrol grubuna göre (n=30 kişi) daha düşük olup serum homosistein düzeyi önemli oranda yüksek bulunmuştur (p=0.004) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Sağlıklı gebeliklerde, gebeliğin fizyolojik bir süreci olan hemodilüsyona, fetal metionin ihtiyacı

ile ilişkili artmış homosisteinin remetilasyonuna ve homosisteinin kullanımına bağlı olarak plazma homosistein düzeyi azalmaktadır (14-15). Preeklampitik gebelerde durum tam tersi olup, plazma homosistein düzeyinde gözlenen artış preeklampsideki patofizyolojik bir sonuç olan plazma hacminin azalması ile ilgili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (3,15-17). Hiperhomosisteinemi ve preeklampsi arasındaki ilişki patofizyolojisinde anahtar rol oynayan endotel hasarla ilişkilendirilmektedir. Artmış homosistein düzeylerinin endotelial ve vasküler hasara yol açarak, preeklampitik gebelerde vasküler endoteli oksidatif strese daha duyarlı hale getirdiği düşünülmektedir (16,17). Bu çalışmada da preeklampitik gebelerin serum homosistein düzeyi sağlıklı gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p<0.05). Gebeliğin erken dönemlerinden itibaren artmış homosistein düzeylerinin preeklampsi gelişiminde bir göstergesi olabileceği ve erken müdahalede önemli olduğu düşünülmektedir.

Preeklampsi risk etmenleri arasında yer alan yaş ve ilk gebelik yaşının küçük olması gibi risk etmenleri bu çalışmanın sonuçları ile karşılaştırıldığında beklenenin tersine preeklampitik gebelerin yaş ve ilk gebelik yaş ortalaması sağlıklı gebelerin yaş ortalamasından anlamlı olarak

Tablo 4. Multivitamin kullanım durumuna göre serum homosistein, folik asit ve B₁₂ vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Biyokimyasal parametreler	Multivitamin kullanan		p ^{a-b}	Multivitamin kullanmayan		p ^{a-c}
	Vaka ^a (n=12)	Kontrol ^b (n=30)		Vaka ^c (n=18)	Kontrol ^d (n=0)	
Homosistein (µmol/L)	6.70±2.90	6.10±3.06	0.004*	8.88±3.6	-	0.007*
Folik asit (ng/mL)	13.92±7.98	13.97±8.44	0.902	11.75±9.20	-	0.368
B ₁₂ vitamini (q/mL)	229.92±126.31	187.83±50.55	0.433	180.17±41.73	-	0.249

*p<0.05

yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu sonuçların epidemiyolojik çalışmalarla uyumlu olmaması, çalışma gruplarındaki birey sayısının az olmasına bağlanabilir. Ayrıca preeklampitik gebelerde ilk gebelik yaşının daha büyük olması evlilik yaşlarının da daha büyük olması ile açıklanabilir. Preeklampitik gebelerin gebelik haftası ve bebeklerin doğum ağırlığı ortalamaları beklendiği gibi sağlıklı gebelere göre önemli oranda düşük bulunmuştur. Bebek doğum ağırlığının kontrollere göre daha düşük olması preeklampitik gebelerin gebelik haftalarının daha düşük olması ve hastalığın neden olduğu fetal gelişme geriliği ile ilgili olabilir. Preeklampitik gebelerde artmış homosistein düzeyi ile düşük doğum ağırlığı arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18,19). Bu çalışmalarda preeklampitik gebelerin bebeklerinde görülen düşük doğum ağırlığı, artmış serum homosistein düzeyinin oluşturabileceği plasental vasküler patolojiye bağlı gelişme geriliği ile ilişkilendirilmektedir.

Homosistein metabolizmasında görev alan enzimlerin genlerindeki mutasyonlar ve bu enzimlerin kofaktörleri olan folik asit, B₆ vitamini ve B₁₂ vitamini eksikliklerinin hiperhomosisteinemiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (8). Folik asit, protein ve DNA sentezi için çok önemli olmasının yanı sıra, homosisteinin metionine dönüşümünde önemli bir metil sağlayıcıdır. Diyetle folik asit alımının az olması veya folik asit metabolizmasındaki anormallikler plazma homosistein düzeyinde artışlara neden olmaktadır (17). Rajkovic ve arkadaşları (17) maternal plazma folik asit düzeyi ile preeklampsi riski arasında güçlü bir ilişki olduğunu, plazma folik asit düzeyinin <5.7 nmol/L'den düşük olmasının preeklampsi riskini 10.4 kat artırdığını göstermişler ancak aynı ilişkiyi B₁₂ vitamininde bulamamışlardır. Bu çalışmada da preeklampitik gebeler ile sağlıklı gebeler arasında serum folik asit düzeyi (sırasıyla 12.62 ± 1.58 , 13.97 ± 1.54 ng/L) ve serum B₁₂ (sırasıyla 200.07 ± 16.00 , 187.83 ± 9.22) düzeyleri ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Maternal serum folik asit ve B₁₂ vitamini ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi araştıran bir başka

çalışmada, düşük plazma B₁₂ vitamini düzeyi ile artmış preeklampsi riski arasında ilişkiye rastlanmazken, plazma folik asit düzeyi düşük olan kadınlarda preeklampsi riskinin 1.6 kat artmış olduğu gösterilmiştir (14). Buna karşın gebe kadınlarda preeklampsi görülme durumu ile folik asit alımı arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (15,16). Bu çalışmada da benzer şekilde serum homosistein düzeyi ile serum folik asit düzeyi ve diyet B₁₂ vitamini alım miktarı arasında negatif anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Gebelerin diyetle aldıkları B₁₂ vitamini miktarı ve serum folik asit düzeyi düştükçe serum homosistein düzeyi artmaktadır. Benzer ilişkiye diyet folat alımında da rastlanmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 3).

Yüksek enerji alımı ile preeklampsi oluşum riski arasında önemli bir ilişki olduğunu gösteren çalışmaların yanısıra bunun tersini gösteren çalışmalarda bulunmaktadır (20-22). Clausen ve arkadaşları (22), beden kütle indeksi (BKİ) ve fiziksel aktivite düzeylerinden bağımsız olarak yüksek enerji alımı ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bir ilişki olduğunu bildirmektedirler. Gebelikte yüksek enerji alımı ile artmış preeklampsi riski arasındaki ilişkinin temelinde, yüksek enerji alımı ile birlikte artan yağ depoları ve buna bağlı olarak şiddetlenen insülin direnci yer almaktadır.

Gebelik öncesi BKİ ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi gösteren bir başka kohort çalışmada, BKİ değeri arttıkça preeklampsi riskinin de arttığı gösterilmiştir. Gebelik öncesinde normal bir vücut ağırlığına 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 %7-12'e çıkmaktadır (23). O'Brien ve arkadaşları (24), 13 kohort çalışmayı kapsayan 1.4 milyon gebede yapılan çalışmaların sonuçlarına göre gebelik öncesi BKİ'ndeki $5-7$ kg/m²lik bir artışın preeklampsi oluşma riskini iki kat artırdığını ileri sürmektedirler. Bu çalışmada da enerji alımının preeklampitik gebelerde kontrol grubuna göre daha yüksek olması (tabloda gösterilmemiştir) ve serum homosistein düzeyi ile enerji alımı arasında pozitif yönlü önemli bir

ilişki ($r=0.236$ $p<0.05$) bulunması yapılan diğer çalışmalarla uyumludur. Ayrıca preeklampitik gebelerin BKİ değerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olması ($p<0.05$), bu ilişkiyi kuvvetlendirmektedir (Tablo 1).

Gebelik öncesi dönemde diyetle ve rutin destekle sağlanan folatın yeterli olacağı, ama erken gebelikte özellikle preeklampsi gibi riskli gebeliklerde daha yüksek dozlara gerek duyulduğu belirtilmektedir. Folat hem sistemik hem de plasenta düzeyinde endotel işlevlerini düzelterek ya da preeklampsi için bir risk etmeni olan homosisteini azaltarak preeklampsi geliştirme riskini azaltabilmektedir (25). Bu çalışmada günlük diyetle alınan B₁₂ vitamini ile serum homosistein değeri arasında negatif, enerji alımı ile pozitif anlamlı bir ilişki bulunurken, diyet folik asit alımı arasında negatif ancak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (Tablo 3).

Epidemiyolojik çalışmalarda, folik asit içeren multivitaminlerle besin desteği verilmesinin preeklampsi riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (26-27). Bu çalışmada multivitamin desteği alan grupta almayan gruba göre serum homosistein değerleri daha düşük olup fark anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$) (Tablo 4). Bu sonuçlar, Bodnar ve arkadaşlarının (27) 1997-2001 yılları arasında 1835 kadında yaptığı çalışma sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Perikonsepsiyonel dönemden (<16 hafta) başlayarak gebelik boyunca multivitamin veya prenatal vitamin kullanan kadınlarda preeklampsi prevelansının karşılaştırıldığı çalışmada, vitamin kullanan kadınlarda preeklampsi prevelansı %3.8 iken kullanmayanlarda bu oran %4.4 olarak bulunmuştur. Eşlik eden tüm etmenler (ırk, yaş, parite, fiziksel aktivite vb.) düzeltildikten sonra düzenli olarak multivitamin kullanan kadınlarda preeklampsi riskinin kullanmayanlara göre %45 daha düşük olduğu saptanmıştır (24-28). Bu çalışmada ise gebelik sırasında multivitamin kullanımını preeklampitik grupta serum homosistein düzeyinde önemli bir düşüşe neden olurken, B₁₂ vitamini ve folik asit düzeylerinde önemli bir fark yaratmamıştır. Sağlıklı grupta bireylerin hepsi multivitamin kullandığı için böyle bir karşılaştırma yapılamamıştır (Tablo 4).

Sonuç olarak bu çalışmada preeklampitik gebelerin sağlıklı gebelere göre serum homosistein düzeyinin daha yüksek ($p<0.05$), serum folik asit ve B₁₂ vitamin düzeyinin daha düşük olması ($p>0.05$) preeklampsinin patogenezindeki olası rolünü desteklemektedir. Fetüsün gelişimini olumsuz yönde etkilediği düşünülen etmenlerden biri olan artmış homosistein düzeyi preeklampitik gebelerde bebek doğum ağırlığının önemli düzeyde düşük olmasına neden olmuştur. Ayrıca preeklampsinin patogenezinde, hiperhomosisteinemi ile folik asit, B₁₂ vitamini arasındaki önemli ilişki nedeniyle gebelik öncesi ve gebeliğin erken dönemlerinde folik asit ve B₁₂ vitamini desteğinin yapılması ve diyet kalitesinin artırılması büyük önem taşımaktadır

Çıkar çatışması/Conflict of interest: Yazarlar ya da yazı ile ilgili bildirilen herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Teşekkür/Acknowledgment: Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Hızlı Destek Projesi ile desteklenmiştir (Proje No: LUT 10/37-13).

KAYNAKLAR

1. ACOG Practice Bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002;77:67-75.
2. Sibai BM, Stella CL. Diagnosis and management of atypical preeclampsia - eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2009;200:481-487.
3. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Laila JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003;145-49.
4. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. BMJ 2006;332(7539):463-468.
5. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. BMJ 2005;330(7491):565.
6. Maine D. Role of nutrition in the prevention of toxemia. Am J Clin Nutr 2000;72(1 Suppl):298-300.
7. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. Nat Med 1996;2:386-389.
8. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocysteine levels in placental vascular disease and associated pre-eclampsia. BJOG 2000;107(7):935-938.
9. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of our present understanding and therapeutic implications. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000;93:157-165.
10. Rakıcıoğlu N, Tek Acar N, Ayaz A, Pekcan G. Besin ve Yemek Fotoğrafları Katalogu., Ankara, Ata Ofset Matbaacılık, 2006.
11. Merdol TK. Standart Yemek Tarifeleri. Ankara, Hatipoğlu Yayınevi; 1994.
12. Beslenme Bilgi Sistemleri (BEBİS6), Stuttgart-Hohenheim Üniversitesi 2011.
13. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Biyoistatistik. Ankara, Özdemir Yayıncılık; 1993.
14. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M, Ware Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B₁₂, and homocysteine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. Am J Epidemiol 2001;153(5):474-480.

15. Rajmakers M, Zusterzell P, Steegers E, Peters WH. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for preeclampsia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;95:226-228.
16. Gonzalez-Quintero VH, Jimenez JJ, Jy W, Mauro LM, Hortman L, Sullivan MJ, Ahn Y. Elevated plasma endothelial microparticles in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;2:589-593
17. Rajkovic A, Mahomed K, Rozen R, Malinow MR, King IB, Williams MA. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T polymorphism, plasma folate, vitamin B₁₂ concentrations, and risk of preeclampsia among black African women from Zimbabwe. *Mol Genet Metab* 2000;69(1):33-39.
18. Var A, Yildirim Y, Onur E, Kuscu NK, Uyanik BS, Goktalay K, Guvenc Y. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Increased homocysteine and decreased nitric oxide levels. *Gynecol Obstet Invest* 2003;4:221-224.
19. Noto R, Neri S, Noto Z, Cilio D, Abate G, Noto P. Hyperhomocysteinemia in preeclampsia is associated to higher risk pressure profiles. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003;3:81-87.
20. Morris CD, Jacobson SL, Anand R, Ewell MG, Hauth JC, Curet LB, et al. Nutrient intake and hypertensive disorders of pregnancy: Evidence from a larg prospective cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(4):643-651.
21. Oken E, Ning Y, Rifas-Shiman SL, RichEdwards JW, Olsen SF, Gillman MW. Diet during pregnancy and risk of preeclampsia or gestational hypertension. *Ann Epidemiol* 2007;17(9):663-668.
22. 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 preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:451-458.
23. 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.
24. O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: A Systematic Overview. *Epidemiology* 2003;14(3):368-374.
25. 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;184:643-651.
26. Antoniadis C, Shirodaria C, Warrick N, Cai S, de Bono J, Lee J, Leeson P, Neubauer S, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation* 2006;114:1193-1201.
27. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am J Epidemiol* 2006;164:470-477.
28. Wen SW, Chen XK, Rodger M, Fraser W, Olatunbosun O, Walker M, et al. Folic acid supplementation in early second trimester and the risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:45e1-45e7.