

# Sivas İlinde Preeklampitik ve Sağlıklı Gebelerin Serum B12 Vitamini ve Folik Asit Düzeylerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF VITAMIN B12 AND FOLIC ACID LEVELS IN PREECLAMPTIC AND HEALTHY PREGNANT WOMEN IN SIVAS

Yeltekin Demirel<sup>1</sup>, Ömür Erden<sup>2</sup>, Bülent Duran<sup>3</sup>, Ali Kula<sup>2</sup>, Levent Özdemir<sup>4</sup>, Meral Çetin<sup>3</sup>

## Özet

**Amaç:** Preeklampsi gebelik döneminde ortaya çıkan hipertansiyon, proteinüri ve ödeme tanımlanır. Bazı araştırmacılar preeklampsi ile B12 vitamini ve folik asit seviyesi arasında bir ilişki olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bu çalışmada amacımız 3. trimesterde ölçülen serum B12 vitamini ve folik asit düzeyleri ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi saptamaktır.

**Yöntem:** Gebe polikliniğine başvuran, hiçbir vitamin türevi ilaç kullanmayan 42 preeklampitik ve 39 sağlıklı gebenin kan örnekleri değerlendirildi. Üçüncü trimesterdeki gebelerin serum B12 ve folik asit düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemiyle ölçüldü. İstatistik değerlendirmede Student's t ve ki kare testleri kullanıldı.

**Bulgular:** 42 preeklampitik ve 39 sağlıklı gebenin yaş ortalaması sırasıyla  $28.7 \pm 7.3$  ve  $27.1 \pm 7.7$  idi. Preeklampitik gebelerin 26'sında (%61.9), sağlıklı gebelerinde 26'sında (%66.7) B12 vitamini düzeyi normalin altındaydı ( $p>0.05$ ). Folik asit düzeyi, preeklampitik gebelerin beşi (%11.9) ile sağlıklı gebelerin birinde (%2.6) normalin altındaydı ( $p>0.05$ ). Ortalama B12 vitamini düzeyi preeklampitik gebelerde  $217.13 \pm 226.90$  pg/ml, sağlıklı gebelerde  $163.47 \pm 93.15$  pg/ml idi ( $p>0.05$ ). Ortalama folik asit seviyesi preeklampitik gebelerde  $5.91 \pm 3.73$  ng/ml sağlıklı gebelerde  $7.5 \pm 3.97$  ng.ml idi ( $p>0.05$ ). Her iki grup arasında B12 vitamini ( $\Phi=0.05$ ,  $p=0.655$ ) ve folik asit ( $\Phi=0.17$ ,  $p=0.109$ ) düzeyleri arasında istatistiksel fark bulunmadı.

**Sonuç:** Preeklampsi ile B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında bir ilişki saptanamadı.

**Anahtar sözcükler:** B12 vitamini, folik asit, gebelik, preeklampsi

## Summary

**Objective:** Preeclampsia is defined as the presence of high blood pressure, proteinuria and edema during pregnancy. Some investigators have evaluated the relation between maternal folate and vitamin B12 status in relation to the risk of preeclampsia. The goal of the present study was to examine whether maternal plasma folate and vitamin B12 concentrations, measured in the third trimester of pregnancy, are associated with risk of preeclampsia.

**Methods:** Blood samples of 42 pregnant women with preeclampsia and 39 healthy pregnant women were studied. None of the women were using oral vitamin preparations. Maternal plasma folate and vitamin B12 concentrations were measured by using electro-chemiluminescence method in the third trimester of pregnancy. Student's t and chi-square test were used for statistical analysis.

**Results:** The mean age of 42 pregnant women with preeclampsia and 39 healthy pregnant women were  $28.7 \pm 7.3$  and  $27.1 \pm 7.7$  years respectively. We found that 61.9% (26 cases) of the pregnant women with preeclampsia and 66.7% (26 cases) of the healthy pregnant women had low serum levels of vitamin B12 ( $p>0.05$ ). Low serum levels of folic acid were found in 11.9% (5 cases), of the pregnant women with preeclampsia and, in 2.6% (1 case) of the healthy pregnant women ( $p>0.05$ ). The mean vitamin B12 concentration of the pregnant women with preeclampsia was  $217.13 \pm 226.90$  pg/ml and, of the healthy pregnant women was  $163.47 \pm 93.15$  pg.ml ( $p>0.05$ ). The mean folic acid concentration of the pregnant women with preeclampsia and of the healthy pregnant women were  $5.91 \pm 3.73$  ng/ml and  $7.5 \pm 3.97$  ng.ml respectively ( $p>0.05$ ). There were no significant differences between vitamin B12 ( $\Phi=0.05$ ,  $p=0.655$ ) and folic acid ( $\Phi=0.17$ ,  $p=0.109$ ) levels in both groups.

**Conclusion:** There was no evidence of an association between preeclampsia and vitamin B12-folic acid concentrations.

**Key words:** Vitamin B12, folic acid, pregnancy, preeclampsia

\* IV. Ulusal Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Kongresi'nde (2004) sunulmuştur.

<sup>1</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Aile Hekimliği Uzmanı, Yard. Doç. Dr.

<sup>2</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Araş. Gör.

<sup>3</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Doç. Dr.

<sup>4</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı, Halk Sağlığı Uzmanı, Yard. Doç. Dr.

**A**COG'a (American College of Obstetrics and Gynecology) göre hafif preeklampsi gebeliğin 20. haftasından sonra ödemin >1+, proteinürinin çubuk ile >1+ veya 24 saatte >0.3 gr ve kan basıncının 6 saat arayla en az iki ölçümünde >140/90 mmHg olmasıdır. Ek olarak 6 saat arayla en az iki ölçümde kan basıncının >160/110 mmHg, proteinürinin çubuk ile >3+ veya 24 saatte >5 gr, kreatinin >1.2 mg/dL, trombositlerin <100.000, intrauterin gelişme geriliği ya da oligohidramnios olması, artmış karaciğer enzimleri (alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz), baş ağrısı, görme bozukluğu, sağ üst kadranda mide ağrısı, retina kanaması veya papil ödemi, akciğer ödemi ve oliguri (24 saatlik idrar <500 ml) durumlarından bir veya birkaçının varlığında şiddetli preeklampsi tanısı konur.<sup>1</sup> Preeklampsiye plasental kanlanma yetersizliği ve trofoblast invazyonu bozukluğunun neden olduğu kabul edilir; yine de patogenezi tam olarak açıklanamamıştır.<sup>2</sup> Yapılan çalışmalar hiperhomosisteinemi ile preeklampsi arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur.<sup>3-7</sup> Homosistein, metionin'in S-adenozilmetionine bağlı transmetilasyonu ile oluşur.<sup>8</sup> Oluşan homosistein ya doğrudan transsülfürasyonla irreversibl olarak sisteine ya da tekrar metillenerek metionine dönüşür. Bu reaksiyonu, dokuların çoğunda metionin sentetaz katalize eder. Bu enzim, metilentetrahidrofolatı substrat, B12 vitamini ise kofaktör olarak kullanır.<sup>8,9</sup> Bu maddelerin birinin eksikliği plazma veya serum total homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olur.<sup>10</sup> Homosistein birikiminin çeşitli biyolojik etkilerinden biri de metilasyon aktivitesinin kalitesinin bozulmasıdır.<sup>10</sup> Hiperhomosisteinemi genellikle B12 vitamini ve folik asit verilerek düzeltilebilir.<sup>3,11,12</sup>

B12 vitamini ve folik asit, nükleik asit ve DNA sentezinde rol alan önemli vitaminlerdir.<sup>13</sup> Yeni çalışmalarda, bu vitaminlerin eksiklikleri ile nöral tüp defekti, spontan düşük, intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığı, preeklampsi, intrauterin ölüm, plasenta dekolmanı gibi obstetrik patolojiler arasında bağlantı bulunmuştur.<sup>14</sup>

Bu çalışma, preeklampsi ve normal gebelerde serum B12 vitamini ve folik asit düzeylerini karşılaştırmak ve preeklampsi ile ilişkisini incelemektedir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ocak 2002 ile Nisan 2003 tarihleri arasında doğum öncesi izlem için Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran 3. trimesterdeki, 42'si preeklampsi, 39'u normal, toplam 81 gebe dahil edildi. 42 gebedeki preeklampsi hafif veya şiddetli idi. Gebelik öncesi anemisi, çoğul gebeliği, malab-

sorbsiyonu olanlar, vitamin ve türevi ilaç kullananlar çalışmaya alınmadı. Preeklampsi tanı ölçütleri altı saat ara ile ölçülen kan basıncının 140/90 mmHg ve üzerinde olması, ya da sistolik basıncın önceki değerinden 30 mmHg, diyastolik basıncın ise 15 mmHg ve üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 300 mg'ı aşan protein, yüz ve ellerde sabah kalktıktan sonra kaybolmayan ödemin varlığı idi. Antekubital venden alınan 5 cc kan laboratuvara gönderildi.

B12 vitamini ve folik asit düzeyleri A1A-600, Tosoh, Japan elektrokemilüminesans analizörü ve Tosoh marka ticari kit ile ölçüldü. B12 vitamini serumdaki normal değerleri 197-866 pg/ml, folik asitinki ise 2.0-9.1 ng/ml olarak kabul edildi.

Tam kan sayımı otomatik hücre sayım cihazı (Advia-120, Bayer) ile yapıldı. Kit olarak CBC Timepac, Bayer kullanıldı.

Serum LDH düzeyi LDH I Lab 900/1800 cihazı, IL Test TM LDH-P kiti, SGOT düzeyi SGOT I Lab 900/1800 cihazı, IL Test TM AST/GOT kiti, Serum SGPT düzeyi SGPT I Lab 900/1800 cihazı IL Test TM ALT/GPT kiti kullanılarak ölçüldü. Gebelerin sosyo-demografik özelliklerini, eğitimlerini, gebelik özelliklerini, kullandıkları ilaçları ve biyokimyasal değerlerini karşılaştırmak amacıyla standart bir veri anket formu kullanıldı.

Çalışmanın belirtici istatistik değerlendirilmesi SPSS 11.0 for Windows programı kullanılarak, Student's t ve ki-kare testleri ile yapıldı. İstatistiksel olarak p<0.05 anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Parite ile preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken (p<0.05), diğer demografik özelliklerle anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0.05).

**Tablo 1**  
Olguların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik özellik	Preeklampsi gebeler (n=42)	Normal gebeler (n=39)	P
	Ortalama ± SD	Ortalama ± SD	
Yaş	28.7±7.3	27.1±7.7	0.49
Gebelik sayısı	3.3±2.4	2.1±1.5	0.12
Canlı çocuk sayısı	1.6±1.8	0.9±1.2	0.08
Doğum sayısı	2.0±2.4	1.0±1.3	0.03
Düşük sayısı	0.2±0.4	0.2±0.5	0.09
Küretaj sayısı	0.1±0.3	0.03±0.2	0.20
Gebelik haftası	33.7±4.3	35.3±3.8	0.07
Plansız gebelik oranı	39/42	34/39	-

Gebelerin biyokimyasal değerleri Tablo 2’de görülmektedir. Beklenildiği gibi preeklampsisi ile ALT, AST, LDH, sistolik ve diyastolik tansiyon, ödem, proteinüri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ( $p<0.05$ ), ortalama hemoglobin ve trombosit sayısı ile preeklampsisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

**Tablo 2**

Olguların muayene ve laboratuvar bulguları değerlerinin karşılaştırılması

Muayene ve laboratuvar bulguları	Preeklampitik gebeler (n=42)	Normal gebeler (n=39)	p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Hemoglobin (gr/dL)	11.4 $\pm$ 2	11.6 $\pm$ 1.5	0.66
Trombosit (mm <sup>2</sup> )	213909 $\pm$ 84048	248410 $\pm$ 62003	0.40
ALT (U/L)	47.3 $\pm$ 39.8	26.9 $\pm$ 6.7	0.02
AST (U/L)	58.9 $\pm$ 45.0	36.1 $\pm$ 6.8	0.02
LDH (U/L)	623.6 $\pm$ 448.3	325.1 $\pm$ 81.3	0.00
Sistolik basınç (mmHg)	152 $\pm$ 18	114 $\pm$ 15	0.00
Diyastolik basınç (mmHg)	97.9 $\pm$ 14	74 $\pm$ 13	0.00
Pretibial ödem			
(4 derece üzerinden)	2.2 $\pm$ 0.7	1.1 $\pm$ 0.2	0.00
Proteinüri (çubuk ile)			
1, 2 ve 3 pozitif olarak)	1.9 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.3	0.00

Çalışmamızda preeklampitik gebelerin 26’sında (%61.9)ve normal gebelerinde 26’sında (%66.7) B12 vitamini düzeyi normalin altındaydı ( $p>0.05$ ). Folik asit düzeyi ise preeklampitik gebelerin 5’inde (%11.9), normal gebelerinde 1’inde (%2.6) normalin altındaydı ( $p>0.05$ ).

Ortalama vitamin B12 seviyesi preeklampitik gebelerde 176.66 $\pm$ 11.53 pg/ml, normal gebelerde 163.47 $\pm$ 93.15 pg/ml idi ( $p>0.05$ ). Ortalama folik asit seviyesi preeklampitik gebelerde 5.91 $\pm$ 3.73 ng/ml normal gebelerde 7.49 $\pm$ 3.97 ng/ml idi ( $p>0.05$ ). Her iki grup arasında vitamin B12 ( $\Phi=0.05$ ,  $p=0.655$ ) ve folik asit ( $\Phi=0.17$ ,  $p=0.109$ ) seviyeleri açısından istatistiksel bir fark bulunamadı (Tablo 3).

**Tablo 3**

Olguların vitamin B12 ve folik asit düzeyleri

Laboratuvar bulguları	Preeklampitik gebeler (n=42)	Normal gebeler (n=39)	p
	Ortalama $\pm$ SD	Ortalama $\pm$ SD	
Vitamin B12 (pg/ml)	176.66 $\pm$ 11.53	163.47 $\pm$ 93.15	0.57
Folik asit (ng/ml)	5.91 $\pm$ 3.73	7.49 $\pm$ 3.97	0.07

## Tartışma

Çalışmamızda preeklampsisi ile B12 vitamini ve folik düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık. Daha önce yapılan

bazı çalışmalarda preeklampsisi ile B12 vitamini ve folik asit düzeyi arasında bir ilişki olmadığı ileri sürülmüşse de,<sup>15</sup> bazı araştırmacılar sadece anne serum veya plazma folat konsantrasyonunun preeklampsisi için risk faktörü olmadığını saptamışlardır.<sup>6,16</sup> Sanchez ve ark.,<sup>4</sup> düşük anne plazma folat konsantrasyonunun preeklampsisi riskini artırdığını, fakat B12 vitamini düzeyinin preeklampsisi ile ilişkisi olmadığını ileri sürmüşlerdir. Hernandez-Diaz ve ark.<sup>17</sup> ise, folik asit içeren multivitaminlerin verilmesiyle gebelikte hipertansiyon riskinin düştüğünü ileri sürmüşlerdir. Leeda ve ark.<sup>18</sup> ile de la Calle<sup>19</sup> yaptıkları çalışmalarda preeklampsisi ile folik asit düşüklüğü arasında ilişki saptamışlardır: De la Calle 2. ve 3. trimesterde folik asit kullanan gebelerde preeklampsisi gelişiminin kullanmayanlara göre daha az olduğunu belirtmiştir. Bazı araştırmacılar preeklampsinin daha sonraki gebeliklerde de %30 oranında tekrarladığını ve folik asitle tedavi edilmesi gerektiğini ileri sürmüşlerdir.<sup>15,19,20</sup> 1995-1996’da Zimbabwe’de yapılan vaka-kontrol çalışmasında multivitamin tedavisinin preeklampsisi gelişimini %30-50 oranında azalttığı bulunmuştur.<sup>6</sup> Leeda ve ark.<sup>18</sup> ise daha önceki gebelik döneminde preeklampitik olanların %50’sinde preeklampsinin folat tedavisine rağmen tekrarladığını gözlemlemişlerdir.

Çalışmaların meta-analizi, B12 vitamini ve folik asit ve preeklampsisi arasında ilişkiyi açıklamak için yeni çalışmaların yapılması gereğinin altını çizmektedir.<sup>21</sup>

Sonuç olarak preeklampsisi ile B12 vitamini ve folik asit düzeyleri arasında bir ilişki saptayamadık. Diyetdeki folik asit ve B12 vitamini düzeylerinin de kontrol edildiği daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

## Kaynaklar

1. Stacie EG, Shirin A, Monique LB, Suzanne MC, Deborah R, Sarah JK. International Classification of Diseases-9th revision coding for preeclampsia: How accurate is it? *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1629-34.
2. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of pre-eclampsia. *Lancet* 2001; 357: 53-6.
3. Vollset SE, Refsum H, Tverdal A ve ark. Plasma total homocysteine and cardiovascular and noncardiovascular mortality: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 130-6.
4. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow M ve ark. Plasma folate, vitamin B(12), and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 474-80.
5. Wang J, Trudinger BJ, Duarte N, Wilcken DE, Wang XL. Elevated circulating homocyst(e)ine levels in placental vascular disease and associated preeclampsia. *BJOG* 2000; 107: 935-8.
6. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR ve ark. Plasma homocyst(e)ine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 355-60.
7. Sorensen TK, Malinow MR, Williams MA, King IB, Luthy DA. Elevated second-trimester serum homocyst(e)ine levels and subsequent risk of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 48: 98-103.
8. Mudd SH, Levy HL & Skovby F. Disorders of transsulfuration. The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease’da.Ed. Scriver CR, AL Beaudet, WS Sly and D Valles. New York, McGraw-Hill, 1995; 1279-327.

9. **Finkelstein JD.** Methionine metabolism in mammals. *Journal of Nutritional Biochemistry* 1990; 1: 228-37.
10. **Allen RH, Stabler SP, Savage DG, Lindenbaum J.** Metabolic abnormalities in cobalamin (vitamin-B12) and folate deficiency. *FASEB Journal* 1994; 7: 1344-53.
11. **Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG.** A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274: 1049-57.
12. **Tucker KL, Selhub J, Wilson PW, Rosenberg IH.** Dietary intake pattern relates to plasma folate and homocysteine concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr* 1996; 126: 3025-31.
13. **Klee GG.** Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B(12) and folate. *Clin Chem* 2000; 46(8 Pt 2): 1277-83.
14. **de la Calle M, Usandizaga R, Sancha M, ve ark.** Homocysteine, folic acid and B-group vitamins in obstetrics and gynaecology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 107: 125-34.
15. **Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR.** Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 168-71.
16. **Powers RW, Evans RW, Majors AK ve ark.** Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179(6 Pt 1): 1605-11.
17. **Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA.** Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 806-12.
18. **Leeda M, Riyazi N, de Vries JI ve ark.** Effects of folic acid and vitamin B6 supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 135-9.
19. **de la Calle M.** Hiperhomocisteinemia y preeclampsia. Tesis Doctoral. Madrid 2000.
20. **Sibai BM.** Thrombophilias and adverse outcomes of pregnancy-what should a clinician do? *N Engl J Med* 1999; 340: 50-2.
21. **Ray JG, Laskin CA.** Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption, pre-eclampsia and spontaneous pregnancy loss: A systematic review. *Placenta* 1999; 20: 519-29.

---

Geliş tarihi: 20.10.2004

Kabul tarihi: 01.03.2005

**İletişim adresi:**

Dr. Yeltekin Demirel  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Aile Hekimliği Anabilim Dalı, SİVAS  
Tel: (0346) 219 13 00 / 2122  
GSM: (0532) 627 20 28  
e-posta: ydemirel@cumhuriyet.edu.tr