



Vitamin B12 düzeyinin fetal doğum ağırlığı üzerine etkisi

Özge Öztürk, Levent Keskin, Emre Erdem Taş, Nilüfer Akgün, Filiz Aşşar

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Vitamin B12, lipid, protein, karbonhidrat metabolizması, eritropoez, DNA ve RNA sentezi ve homosistein metabolizması için gerekli olan bir ko-enzimdir. Bu çalışmada gebelerde serum vitamin B12 düzeyinin doğum ağırlığı üzerine olan etkisini incelemeyi amaçladık.

Yöntem: Bu kesitsel, klinik çalışmaya kliniğimizin gebe polikliniğine 28-32. gebelik haftaları arasında gebelik takibi için başvuran toplam 463 olgu dâhil edildi. Vejeteryan, vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek sistemik hastalık veya nöral tüp defektli bebek doğurma öyküsü olan gebeler çalışma dışı bırakıldı. Olgulardan venöz kan örnekleme yapılarak biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter cihazı ile vitamin B12 düzeyi belirlendi. Vitamin B12 düzeyinin normal sınırları 145-912 pg/ml olarak kabul edildi. Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, SPSS 16.0 programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren veriler parametrik testler kullanılarak analiz edildi.

Bulgular: Olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 219±202 pg/ml olup, 169 vakada (%36.5) vitamin B12 eksikliği mevcuttu. Doğum ağırlıkları incelendiğinde vitamin B12 düzeyi düşük olan olgularda ortalama ağırlık 3298±482 gram iken vitamin B12 düzeyi normal olanlarda 3316±434 gram olarak bulundu (p=0.288). Doğum ağırlıkları doğum haftalarına göre düzenlenmiş persentillere ayrıldığında 39 olgunun (%9.8) 10 persentilin altında, 333 olgunun (%83.2) 10-90 persentil arasında, 28 olgunun (%7) ise 90 persentilin üzerinde olduğu saptandı. Bu sonuçlara göre iki grup arasında doğum ağırlıkları açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre vitamin B12 düzeyinin doğum ağırlığı ve doğum haftası üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi saptanmamıştır.

Anahtar sözcükler: Gebelik, vitamin B12 eksikliği, doğum ağırlığı.

Abstract: The effect of vitamin B12 level on fetal birth weight

Objective: Vitamin B12 is a co-enzyme necessary for lipid, protein, carbohydrate metabolism, erythropoiesis, DNA and RNA synthesis and homocysteine metabolism. In this study, we aimed to investigate the effect of serum vitamin B12 level on birth weight in pregnant women.

Methods: This cross-sectional clinical study included a total of 463 cases who referred to our clinic for the gestational follow-up between 28 and 32 weeks of gestation. Pregnant women who were vegetarian or had systemic disease which may cause vitamin B12 deficiency or those with the history of delivering baby with neural tube defect were excluded from the study. The cases underwent venous blood sampling and their vitamin B12 levels were determined in biochemistry laboratory by Beckman Coulter device. Normal ranges of vitamin B12 levels were considered to be between 145 and 912 pg/ml. Statistical analysis of the data obtained from the study was carried out by SPSS version 16.0. Conformity of the data to normal distribution was evaluated by Shapiro-Wilk test. The data showing normal distribution were analyzed by using parametric tests.

Results: Mean vitamin B12 levels of the cases was 219±202 pg/ml and 169 cases (36.5%) had vitamin B12 deficiency. In terms of birth weights, mean weight was 3298±482 g in cases with low vitamin B12 levels while it was 3316±434 g in the cases with normal levels of vitamin B12 (p=0.288). When birth weights were distributed into the percentiles according to the weeks of gestation, it was seen that 39 cases (9.8%) were below 10th percentile, 333 cases (83.2%) were between 10th and 90th percentile, and 28 cases (7%) were above 90th percentile. According to these results, there was no significant difference between two groups in terms of birth weights.

Conclusion: According to the results of our study, there is statistically no significant effect of vitamin B12 level on birth weight and week of gestation.

Keywords: Gestation, vitamin B12 deficiency, birth weight.

Yazışma adresi: Dr. Özge Öztürk, Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara. e-posta: serdarzt78@gmail.com

Geliş tarihi: Ocak 28, 2015; **Kabul tarihi:** Mart 24, 2015

Bu yazının atfı künyesi: Öztürk Ö, Keskin L, Taş EE, Akgün N, Aşşar F. The effect of vitamin B12 level on fetal birth weight. Perinatal Journal 2015;23(2):73-78.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20150232003
doi:10.2399/prn.15.0232003
Karekod (Quick Response) Code:



Giriş

Vitamin B12, lipid, protein, karbonhidrat ve homosistein metabolizmaları, eritropoez, DNA ve RNA sentezleri için gerekli olan bir ko-enzimdir (1). Gebelik sırasında hücre bölünmesi için önemli rol oynayan vitamin B12, karaciğerde sentezlenir ve ekstrensek faktör olarak isimlendirilir. Tüm hücrelerde etki göstermekle beraber kemik iliği, gastrointestinal sistem, merkezi sinir sisteminde işlevsel olarak daha ön plandadır. Kemik iliğinde DNA sentezi için kofaktör olarak görev alır. Vitamin B12 eksikliğinde yetersiz DNA sentezine bağlı olarak eritroblastlar bölünemez, megaloblast olarak kana verilir ve megaloblastik anemi meydana gelir.^[1,2]

Vitamin B12, homosisteinden metiyonin sentezlenmesini katalize eden reaksiyonlarda görev alır. Bu bakımdan B vitaminleri, fetal büyüme beslenme ve gelişmede önemli bir role sahiptir.^[3-5] Metiyonin, homosistein ve sistein metabolizmasında ortaya çıkabilecek anormallikler; plasental disfonksiyon ve preeklampsi gibi kötü obstetrik sonuçlara neden olurlar.^[6-8]

Gebelikte vitamin B12 ve vitamin B12 bağlayıcı protein metabolizmasında meydana gelen fizyolojik değişimlerle ilgili fazla veri olmamasına karşın, bazı çalışmalara göre gebelikte üçüncü trimesterde %35 oranında biyokimyasal vitamin B12 eksikliği görüldüğü bildirilmiştir.^[9]

Bu çalışma, vitamin B12 eksikliğinde fetal doğum ağırlığında görülebilecek değişiklikleri değerlendirmek üzere yapılmıştır.

Yöntem

Bu çalışmaya 1 Mayıs 2009 – 31 Eylül 2009 tarihleri arasında, bir üçüncü basamak sağlık kuruluşunun kadın hastalıkları ve doğum kliniği antenatal ünitesine 28–32. gebelik haftaları arasında gebelik takipleri için başvuran 463 olgu dahil edildi. Çalışma için yerel etik kurul onayı ve her hastadan bilgilendirilmiş yazılı onam formu alındı.

Her vakanın yaş, gebelik, doğum ve düşük sayıları, eşlik eden kronik hastalık varlığı, ilaç veya sigara kullanım öyküsü, son adet tarihi (SAT)'a göre gebelik haftaları sorgulandı. Vejetaryenlik, vitamin B12 eksikliğine neden olabilecek sekonder bir hastalık (talasemi taşıyıcılığı, malabsorpsiyon sendromları, böbrek hastalıkları gibi) ve nöral tüp defekti olan bebek doğurma öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Sabah açken alınan periferik venöz kan örneklerinden elde edilen serumlarında biyokimya laboratuvarında Beckman Coulter cihazı ile vitamin B12 düzeyleri çalışıldı (Beckman Coulter Inc., Pasadena, CA, ABD). Vitamin B12 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla cihazın orijinal kiti kullanıldı (Vitamin B12 access assay, Beckman Coulter Inc., Pasadena, CA, ABD). Vitamin B12 düzeyleri için normal sınır değerler 145–912 pg/ml olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 463 olgudan 400'ü hastanemizde doğumunu yaptı. Bu 400 olgunun doğum haftası ve şekli, yenidoğan vücut ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, gebelik takipleri sırasında görülen gebelik komplikasyonları, preeklampsi, eklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), plasenta dekolmanı, preterm doğum, preterm prematüre membran rüptürü (PPROM), haftasına göre düşük doğum ağırlığı (SGA) ve intrauterin gelişme geriliği (IUGR) saptanıp saptanmadığı kaydedildi.

Gestasyonel yaşa göre doğum ağırlıklarının sınıflandırılması Hadlock tarafından tanımlanan matürite ve intrauterin büyüme eğrilerine göre değerlendirildi.^[10] Buna göre gebelik yaşına göre 10. percentilin altında ağırlığı olan canlı doğan bebek gestasyonel yaşına göre küçük (SGA), gebelik yaşına göre 10–90. percentiller arasında ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre normal (AGA) ve 90. percentilin üzerinde ağırlığı olan bebekler gestasyonel yaşına göre büyük (LGA) olarak kabul edildi.^[10]

İstatistiksel Analiz

Çalışma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel analizleri Statistical Package for Social Sciences versiyon 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) istatistik programı ile verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile, normal dağılım gösteren veriler parametrik testler kullanılarak analiz edildi. Gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel analizler, süreklilik gösteren verilerde ortalama değerler Student T testiyle, kategorik değişkenlerde ise ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Vitamin B12 değerleri ile doğum kilosu arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak incelendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirildi. İstatistiksel olarak p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 463 olgunun ortalama olarak yaşı 26.1±5.1 (aralık: 17–40), gebelik sayısı 1.92±1.10 (ara-

lık: 1–7), doğum sayısı 1.26 ± 0.70 (aralık: 0–6) ve düşük sayısı 1.31 ± 0.67 (aralık: 1–4) idi.

Olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 219 ± 202 pg/ml (aralık: 44–1516) idi. Olguların 169’unda (%36.5) vitamin B12 değeri 145 pg/ml’den düşük olup vitamin B12 eksikliği mevcuttu.

Olguların 23’ü (%5.0) demir içeren multivitamin dışında başka bir ilaç kullanmazken, 129 tanesi (%27.9) hem multivitamin hem antianemik preparat kullanıyordu. Sadece antianemik kullanan olgu sayısı 252 idi (%54.4). Olgulardan 59’u (%12.7) ise herhangi bir preparat kullanmıyordu.

Multivitamin kullanan 152 olgunun 129’unda (%84.9) B12 vitamin düzeyi normal iken, multivitamin kullanmayan 311 olgunun 165’inde (%53.1) vitamin B12 düzeyleri normal idi. Vitamin B12 düzeyi, multivitamin kullanmayan olguların %46.9’unda düşük iken, multivitamin kullanan olguların sadece %15.1’inde düşük olarak saptandı. Multivitamin kullanan olgularda vitamin B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p < 0.001$) (Tablo 1).

Gebelik sırasında sigara kullanımı 27 olguda (%5.8) saptandı. Sigara kullanan olgularda ortalama vitamin B12 düzeyi 182 ± 105 pg/ml iken, sigara kullanmayan olgularda 221 ± 205 pg/ml idi ve 2 grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p = 0.331$). Sigara kullanan olguların 14’ünde (%51.9) vitamin B12 düzeyleri düşüktü. Sigara kullanmayan olguların 155’inde (%35.6) vitamin B12 düzeylerinin düşük olduğu belirlendi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.088$).

Vitamin B12 düzeyleri gebelik sayılarına göre incelendiğinde 212 vakanın (%45.8) primigravid olduğu görüldü. Ortalama vitamin B12 düzeyleri primigravid gebelerde 234 ± 223 pg/ml iken, multigravid gebelerde 206 ± 181 pg/ml idi ($p = 0.131$). Vitamin B12 eksikliği primigravid gebelerin 73’ünde (%34.4), multigravid gebelerin ise 96’sında (%38.2) saptandı ($p = 0.396$).

Tablo 1. Multivitamin preparat kullanan ve kullanmayan gebelerde Vitamin B12 düzeylerinin karşılaştırılması.

Vitamin B12 düzeyi	Multivitamin kullananlar (n=152)	Multivitamin kullanmayanlar (n=311)	p değeri
Normal (n=294)	129 (%84.9)	165 (%53.1)	<0.01
Düşük (n=169)	23 (%15.1)	146 (%46.9)	

Çalışmaya alınan vakaların 240’ı (%51.8) nullipar olup bu olguların ortalama vitamin B12 düzeyi 228 ± 212 pg/ml idi. Multipar gebeler (parite ≥ 1) için ise ortalama vitamin B12 düzeyi 209 ± 190 pg/ml olarak bulundu ($p = 0.319$). Nullipar gebelerin 84’ünde (%35) vitamin B12 eksikliği izlenirken bu oran multipar gebeler için %38.1 (n=85) idi. Gruplar arasında vitamin B12 eksikliği sıklığı bakımından bir fark gözlenmedi ($p = 0.486$).

Hastanemizde doğum yapan 400 olgunun kayıtları incelendiğinde doğumda ortalama gestasyonel haftanın 39 hafta $1/2$ gün ± 1 hafta 4 gün (ortalama: 32 hafta 2 gün – 42 hafta 2 gün), doğum kilosunun ise 3298 ± 446 gram (ortalama: 1470–4470 gram) olduğu görüldü. Doğumlardan 265’i (%66.2) vajinal yolla, 135’i (%33.8) ise sezaryen ile gerçekleşti. Doğum sonrası tüm yenidoğanların 1. dakika Apgar skorları 7 ve üzerinde idi.

Vitamin B12 düzeyi düşük olanlarda (n=148) ortalama doğum haftası 39 hafta 1 gün ± 1 hafta 3 gün, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda ise ortalama doğum haftası 39 hafta 1 gün ± 4 gün olarak belirlendi ($p = 0.451$). Doğum ağırlıkları incelendiğinde vitamin B12 düzeyi düşük olanlarda ortalama ağırlık 3298 ± 482 gram, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda 3316 ± 434 gram olarak bulundu ($p = 0.288$).

Doğum ağırlıkları doğum haftalarına göre düzenlenmiş persentillere ayrıldığında; 39 olgunun (%9.8) 10 persentilin altında, 333 olgunun (%83.2) 10–90 persentil arasında ve 28 olgunun (%7) 90 persentilin üzerinde yer aldığı görüldü. Vitamin B12 düzeyi düşük olan toplam 148 vakadan 18’inde (%12.2) bebek gestasyonel yaşa göre küçük (SGA) iken vitamin B12 düzeyi normal olanların 21’inde (%8.3) SGA mevcuttu. Vitamin B12 eksikliğini doğum kilo persentilleri üzerinde anlamlı bir etkisi görülmedi ($p = 0.321$) (Tablo 2).

Ayrıca, doğum ağırlığı ile vitamin B12 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon sap-

Tablo 2. Vitamin B12 düzeylerine göre grupların, doğum ağırlığı persentillerine göre karşılaştırılması.

Persentil	Vitamin B12 <145 pg/ml	Vitamin B12 ≥ 145 pg/ml	p değeri
<%10 (n=39)	18 (%12.2)	21 (%8.3)	0.321
%10–90 (n=333)	122 (%82.4)	211 (%83.7)	
>%90 (n=28)	8 (%5.4)	20 (%17.9)	

tanmadı (Pearson korelasyon testi: $r=0.080$; $p=0.108$) (Şekil 1).

Gebelik komplikasyonları toplam 39 olguda (%8.4) teşhis edildi. Bunlardan 16 olguda (%3.5) preterm doğum ve PPRM, 13 olguda (%2.8) preeklampsi ve IUGR, 3 olguda (%0.6) konstitusyonel SGA, 5 olguda (%1.1) GDM, 2 olguda (% 0.4) karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk saptandı. Vitamin B12 düzeyi düşük olan olguların 17'sinde (%11.5) gebelik komplikasyonu gelişirken, vitamin B12 düzeyi normal olanların 22'sinde (%8.7) gebelik komplikasyonu gelişmiştir ($p=0.370$). Komplikasyon oranları açısından her iki grup arasında istatistiksel bir anlamlılık bulunamamıştır.

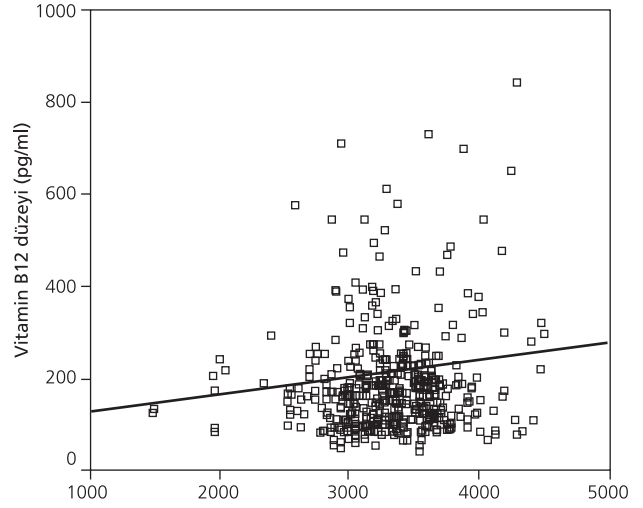
Gebelik süreci komplikasyonsuz seyreden ve 37. haftadan sonra doğum yapan 361 olgu incelendiğinde vitamin B12 eksikliği olan 131 olgunun 12'sinde (%9.2) SGA gelişirken, B12 düzeyi normal olan 230 olgunun 16'sında (%7) SGA gelişmiştir ($p=0.378$). Doğum ağırlıkları vitamin B12 eksikliği olanlarda ortalama 3353 ± 407 gram, vitamin B12 düzeyi normal olanlarda ise ortalama 3351 ± 396 gram olarak belirlenmiştir ($p=0.847$) (Tablo 3).

Tartışma

Bu çalışmada vitamin B12 eksikliğinin fetal doğum ağırlığı ve obstetrik sonuçlar üzerinde herhangi bir etkisi olup olmadığı araştırılmıştır. Bulgularımıza göre doğum ağırlığı ve obstetrik sonuçlar bakımından vitamin B12 eksikliği olan ve olmayan gebe grupları arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Vitamin B12 karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmaları, DNA ve RNA sentezi ile eritropoizde işlev görmektedir. Gebelikte hücre çoğalması için gerekli bir kofaktör olup fetal büyüme için önemli bir etken olduğunu bildiren çalışmalar vardır.^[1,11] Bu vitamin değerinin gebelikte hem fetal sağlık için, hem de anemi kontrolü için normal olması sağlanmalıdır.

Bulgularımızda multivitamin kullanan olgularda vitamin B12 düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Literatürde multivitamin kullanımının maternal serum vitamin B12 seviyelerini etkilemediğini bildiren çalışmalar da vardır.^[2] Ancak bulgularımız bunun aksi yönünde görüş bildiren yayınlarla örtüşmektedir.^[12] Ray multivitamin kullanımının maternal vitamin B12 düzeylerini yükselttiğini ancak doğum ağırlığı üzerine bir etkisinin olmadığını öne sürmüştür.^[12]



Şekil 1. Vitamin B12 düzeyi ile doğum kilosu arasındaki ilişki (Pearson korelasyon testi: $r=0.080$; $p=0.108$).

Maternal vitamin B12 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı ve preterm doğumla ilişkisi öne sürülmekle birlikte literatürde çelişkili veriler bulunmaktadır.^[13,14] Onaltı ve daha küçük gebelik haftalarında eritrosit folat konsantrasyonları ile preterm ve SGA'lı infantlar arasında bir ilişkinin olduğu iddia edilmektedir.^[15] Diyetle yetersiz folat alımı ve 28. haftada düşük folat seviyelerinin preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini 3 kat artırdığı belirlenmiştir.^[15] Vitamin B12 eksikliğinin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkilendirilmemesine karşın maternal vitamin B6 seviyesi ve infantın doğum ağırlığı arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.^[15,16] Bunun yanı sıra kord kanı vitamin B6 konsantrasyonları ve preterm doğum için başlı başına bir risk faktörü olan preeklampsi arasında ters bir korelasyon saptanmıştır.^[15,17] Ayrıca obstetrik sonuçlar üzerinde rol oynayabilen homosisteinin rolü araştırılmış ve genetik anormallikler veya suboptimal seviyelerdeki folat, vitamin B12 veya vitamin B6 düzeyleri sonucu artan homosistein ile preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve preterm doğum ilişkili bulunmuş-

Tablo 3. Termde sonlanan gebeliklerde ($n=361$) vitamin B12 düzeyleri ile ortalama doğum ağırlığı ve SGA görülme sıklıkları.

Vitamin B12 düzeyi	SGA	Doğum ağırlığı (gram)
Düşük	12 (%9.2)	3353 ± 407
Normal	16 (%7)	3351 ± 396
p-değeri	0.378	0.847

tur.^[18-22] Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, maternal folat, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeylerinin düşük doğum ağırlığı veya SGA ile bağımsız olarak ilintili olmadığını öne sürülmüştür.^[23] Bir diğer çalışma, gebelikte folat ve vitamin B12 takviyesi yapılmasının doğum ağırlığı, baş çevresi ve boy gibi parametrelerde iyileşme sağlayacağını savunmaktadır.^[24]

Yüksek homosistein seviyesinin düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmasına rağmen bunun vitamin B12 seviyesi ile ilişkisi ortaya konulamamıştır.^[13,25] Ayrıca serum vitamin B12 seviyelerinin IUGR'lı ve normal doğumlu gebeliklerde farklı olmadığını saptamışlardır.^[26] Maternal vitamin B12 seviyelerinin artmış IUGR sıklığı için bağımsız bir risk faktörü olup olmadığını değerlendirmek üzere bir çalışma yapılmıştır.^[27] Bu çalışmada serum vitamin B12 düzeyi, vitamin B12 alımı ile anlamlı derecede doğru orantılı bulunmuş ancak vitamin B12 alımı ve IUGR arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır.^[27] Düşük vitamin B6 ve vitamin B12 seviyeleri ile yüksek homosistein seviyelerine sahip kadınlarda DDA olguları ile SGA olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık olduğunu saptanmıştır.^[15] Aynı zamanda preterm doğum, vitamin B6 ve vitamin B12 düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Preterm doğum riskinin, vitamin B12 düzeyinin >258 pmol/L olanlarda, daha düşük seviyeye sahip olanlara göre %60 daha az olduğu görülmüştür.^[15]

Çalışmamızın kısıtlılıkları arasında kesitsel çalışma kurgusu ve metabolik olarak vitamin B12 düzeyini etkileyebilecek tüm faktörlerin kontrol altına alınamaması sayılabilir. Çocuk sayısı, beslenme alışkanlıkları, sosyokültürel, genetik ve çevresel pek çok parametrenin bulguları etkileme olasılığını göz ardı etmemek gerekir. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda vitamin B12'nin yanı sıra homosistein, folat ve vitamin B6 gibi birbirleriyle yakından ilişkili parametrelerin birlikte değerlendirilmesi bulguların daha sağlıklı ve güvenilir biçimde yorumlanmasına olanak sağlayacaktır.

Sonuç

Çalışmamızın sonuçları maternal vitamin B12 eksikliğinin doğum ağırlığı ve doğum haftası üzerine herhangi bir etkisi olmadığını göstermiştir. Bu konunun açıklığa kavuşturulabilmesi için daha geniş seriler üzerinde çok merkezli, randomize, kontrollü klinik çalışmaların yapılması gereklidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Cobalamin status during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 406 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:521-5.
2. Koebnick C, Hein UA, Dagnelie PC, Wickramasinghe SN, Ratnayaka ID, Hothorn T. Longitudinal concentrations of vitamin B12 and vitamin B12-binding protein during uncomplicated pregnancy. *Clin Chem* 2002;48:928-33.
3. Monsen AL, Schneede J, Ueland PM. Mid-trimester amniotic fluid methionine concentrations: a predictor of birth weight and length. *Metabolism* 2006;55:1186-91.
4. Dawson EB, Harris WA, Evans DR, Van Hook JW. Amniotic fluid amino and nucleic acid in normal and neural tube defect pregnancies. A comparison. *J Reprod Med* 1999;44:28-32.
5. Rosenblatt DS, Whitehead VM. Cobalamin and folate deficiency: acquired and hereditary disorders in children. *Semin Hematol* 1999;36:19-34.
6. Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy-review of our present understanding and therapeutic implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;93:157-65.
7. El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland P. Plasma total cysteine, mortality, and cardiovascular disease hospitalizations: the Hordaland Homocysteine Study. *Clin Chem* 2003;49:895-900.
8. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Eskes TK. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a metaanalysis. *Fertil Steril* 2000;74:1196-9.
9. Allen LH. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994;352:173-86.
10. Hadlock FP, Harrist RB, Martinez-Poyer J. In utero analysis of fetal growth: A sonographic weight standard. *Radiology* 1991;181:129-33.
11. Chittaranjan S, Yajnik MD, Swapna SD, Anjali VP, Sadanand SN, Jyoti AD, et al. Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:179-81.
12. Ray JG, Blom HJ. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. *QJM* 2003;96:289-95.
13. Muthayya S, Dwarkanath P, Mhaskar M, Mhaskar R, Thomas A, Duggan CP, et al. The relationship of neonatal serum vitamin B12 status with birth weight. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006;15:538-43.
14. Rao S, Yajnik CS, Kanade A, Fall CH, Margetts BM, Jackson AA, et al. Intake of micronutrient-rich foods in rural Indian mothers is associated with the size of their babies at birth. *Pune Maternal Nutrition Study J Nutr* 2001;131:1217-24.
15. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken IW, Willet WC, Selhub J, et al. Preconception homocystein and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1385-91.
16. Reinken L, Dapunt O. Vitamin B6 nutriture during pregnancy. *Int J Vitam Nutr Res* 1978;48:341-7.

17. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER, Bowes WA Jr. Preeclampsia and preterm birth subtypes in Nova Scotia, 1986 to 1992. *Am J Perinatol* 1997;14:17-23.
18. Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol* 1997;90:168-71.
19. Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocyst(e)ine concentration in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol* 1999;94:355-60.
20. Powers RW, Evans RW, Majors AK, Ojimba JI, Ness RB, Crombleholme WR, et al. Plasma homocysteine concentration is increased in preeclampsia and is associated with evidence of endothelial activation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1605-11.
21. 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.
22. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, Emblem BM, Tverdal A, Gjessing HK, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine Study. *Am J Clin Nutr* 2000;71:962-8.
23. Chen LW, Lim AL, Colega M, Tint MT, Aris IM, Tan CS, et al. Maternal folate status, but not that of vitamins B-12 or B-6, is associated with gestational age and preterm birth risk in a multiethnic asian population. *J Nutr* 2015;145:113-20.
24. Gadgil M, Joshi K, Pandit A, Otiv S, Joshi R, Brenna JT, et al. Imbalance of folic acid and vitamin B12 is associated with birth outcome: an Indian pregnant women study. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:726-9.
25. Yajnik CS, Deshpande SS, Panchanadikar AV, Naik SS, Deshpande JA, Coyaji KJ, et al. Maternal total homocysteine concentration and neonatal size in India. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14:179-81.
26. Lindblad B, Zaman S, Malik A, Martin H, Ekström AM, Amu S, et al. Folate, vitamin b12 and homocysteine levels in South Asian women with growth-retarded fetuses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:1055-61.
27. Muthayya S, Kurpad AV, Duggan CP, Bosch RJ, Dwaranath P, Mhaskar A, et al. Low maternal vitamin B12 status is associated with intrauterin growth retardation in urban South Indians. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:791-801.