



Erken gebelik kayıplarında serum homosistein düzeyinin rolü var mıdır?

Fatih Şanlıkan¹ , Fatma Tufan Altuncu² , Koray Özbay¹ ,
Muhittin Eftal Avcı³ , Ahmet Göçmen¹ 

¹Şişli Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Eskişehir Mahmudiye Aile Sağlığı Merkezi, Eskişehir

³Antalya Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Antalya

Özet

Amaç: Yüksek maternal homosistein düzeyleri ile erken gebelik kayıpları arasındaki ilişkiyi araştırmak.

Yöntem: 5-12. gebelik haftaları arasında abortus (missed, inkomplet ve imminens) tanısı alan 70 hasta, takiplerinde sorun olmayan 54 gebe ile gebe homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Abortus gruplarında en yüksek serum homosistein düzeyi ortalaması abortus imminens grubunda tespit edildi (8.9±3.9 nmol/l), bu ortalama missed abortus ve inkomplet abortus gruplarında sırasıyla 7.8±2.5 ve 8.7±4.2 nmol/l olarak bulundu. Kontrol grubunda serum homosistein düzeyi ortalaması 4.8±0.9 nmol/l olarak saptandı. Kontrol grubunun homosistein düzeyleri her üç abortus grubundan anlamlı düzeyde düşüktü (p<0.01). Abortus gruplarının homosistein düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum homosistein düzeyleri arasında en anlamlı fark missed abortus grubunda saptandı (p<0.01).

Sonuç: Erken gebelik haftalarında tespit edilen yüksek homosistein düzeyleri, abortus riski hakkında uyarıcı olabileceği gibi ilerleyen haftalarda gelişebilecek olan preeklampsi, plasenta dekolmanı ve intrauterin gelişme geriliği gibi obstetrik komplikasyonlar hakkında da fikir verebilir.

Anahtar sözcükler: Homosistein, gebelik, erken gebelik kaybı, abortus.

Abstract: Does serum homocysteine level have a role in the early pregnancy loss?

Objective: To investigate the relationship between high maternal homocysteine levels and early pregnancy losses.

Methods: Seventy patients diagnosed with miscarriage (missed, incomplete and threatened) between 5 and 12 weeks of gestation and 54 pregnant women without any problem during their follow-up were compared in terms of homocysteine levels during pregnancy.

Results: The highest mean serum homocysteine level among the miscarriage groups was in the threatened miscarriage group (8.9±3.9 nmol/l), followed by 7.8±2.5 and 8.7±4.2 nmol/l in the missed and incomplete miscarriage groups, respectively. The mean serum homocysteine level in the control group was 4.8±0.9 nmol/l. The homocysteine levels of the control group were significantly lower than all three miscarriage groups (p<0.01). On the other hand, there was no significant difference between the homocysteine levels of the miscarriage groups (p>0.05). When compared to the control group, the most significant difference among the serum homocysteine levels was found in the missed miscarriage (p<0.01).

Conclusion: High homocysteine levels detected during early weeks of gestation can be a warning about the miscarriage risk, and also may provide insight about the obstetric complications that may develop in the further weeks of gestation such as preeclampsia, ablatio placentae and intrauterine growth restriction.

Keywords: Homocysteine, pregnancy, early pregnancy loss, miscarriage.

Giriş

Gebelik kaybı veya abortus, 20. gebelik haftasına kadar olan non-viabl gebelikler için kullanılan bir tanımdır. Son adet tarihinden 12 hafta 6 günlük gebeliklerin kaybı için genellikle erken gebelik kaybı terimi kullanılmaktadır.

dır.^[1] Abortusların %80'i erken gebelik kaybı şeklinde görülür. Klinik olarak gebeliği doğrulanmış hastalarda yaklaşık %10'lara düşen insidans, ilk trimesterde fark edilmeyen gebelikler de dâhil edildiğinde %31'lere kadar yükselmektedir.^[2] Erken gebelik kayıplarındaki risk fak-

Yazışma adresi: Dr. Fatih Şanlıkan, Şişli Memorial Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Şişli, İstanbul.

e-posta: fatihroland@hotmail.com / **Geliş tarihi:** 21 Kasım 2019; **Kabul tarihi:** 31 Aralık 2019

Bu yazının atf künyesi: Şanlıkan F, Tufan Altuncu F, Özbay K, Avcı ME, Göçmen A. Does serum homocysteine level have a role in the early pregnancy loss? Perinatal Journal 2019;27(3):189-193.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20190273011 / doi:10.2399/prn.19.0273011

ORCID ID: F. Şanlıkan 0000-0002-3166-7129; F. Tufan Altuncu 0000-0002-9160-8251; K. Özbay 0000-0002-1640-3176; M. E. Avcı 0000-0002-5804-8651; A. Göçmen 0000-0002-0839-7490

törleri arasında; ileri yaş anne gebeliği, geçirilmiş abortus öyküsü, maternal obezite, tiroid hastalıkları, diyabet, stres, kalıtsal trombofililer, teratojenik ilaç-madde kullanımını ve subkoryonik hematoma sayılabilir. Gebelik öncesi ve gebeliğin erken haftalarında multivitamin kullanımı ile ilgili 40 çalışmayı içeren meta-analiz sonuçlarına göre, vitamin kullanımının erken gebelik kayıplarını önlemediği gösterilmiştir.^[3] Folik asit ve metabolizması ile ilişkili homosistein gibi moleküllerin abortus etiyojisi üzerindeki etkilerine yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Homosistein; sülfür içeren, protein yapısında olmayan ve metiyoninden terminal metil grubunun ayrılmasıyla oluşan bir aminoasittir. Folik asit ve vitamin B12 aracılığıyla tekrar metiyonine dönüştürülür. Remetilasyon adı verilen bu dönüşüm için metilen-tetrahidrofolat redüktaza (MTHFR) ihtiyaç vardır. Homosistein aynı zamanda vitamin B6'nın aktif formu olan piridoksal 5'-fosfataz yardımı ile transsülfürasyon yoluyla sisteine dönüşebilmektedir. Homosistein metabolizmasını etkileyebilecek sistatyonin B-sentataz enziminin kalıtsal yokluğu, MTHFR genindeki homozigot mutasyonlar, beslenme eksikliğine bağlı folat, vitamin B12 ve vitamin B6 eksiklikleri hiperhomosisteinemiye neden olmaktadır. Homosistein metabolizmasındaki bazı bozukluklar nedeniyle artmış homosistein düzeylerinin vaskülopati ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini gösteren birçok çalışma bulunmaktadır.^[4-6] Hiperhomosisteineminin, pre-eklampsi için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ve folik asit eksikliğine bağlı yüksek homosistein değerleri olan gebelerde nöral tüp defektlerinin daha fazla olduğu gösteren birçok çalışma mevcuttur.^[4,7,8] Hiperhomosisteineminin vasküler endotelial fonksiyon bozukluğu sebebiyle intrauterin gelişme geriliği, bozulmuş plasenta fonksiyonu ve plasental dekolmana sebep olabileceği gösterilmiştir ve homosisteinin oksidasyonu sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri vasküler endotele direkt olarak zarar vermekle beraber, yüksek homosistein düzeyleri endotelde koagülasyon kaskadında trombotik etki göstermektedir.^[9]

Hafif ve orta hiperhomosisteineminin, tıkaçıcı arteryal ve venöz hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve açıklanamayan tekrarlayan gebelik kaybı olan hastalarla ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur.^[10]

Çalışmamızda, maternal serum homosistein düzeyinin erken gebelik kaybı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem

Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde abortus tanısı konulan 5-12. gebelik haftaları arasında olan hastalar çalışma grubu olarak belirlendi. İlk kez abortus tanısı olan hastalar (n=70) klinik olarak 3 grupta kategorize edildi. Fetüs veya plasenta parçalarının uterus içerisinde kısmi olarak kaldığı, vajinal kanaması devam eden hastalar inkomplet abort (n=17), serviksi kapalı olup kanaması olan, ultrasonografide viabl devam eden gebeliği olan hastalar abortus imminens (n=17), kayıp belirtilerinin oluşmadığı ancak embriyo ya da fetüsün fetal kardiyak aktivitesinin olmadığı hastalar da missed abortus grubu (n=26) olarak belirlendi. İlk trimester sürecinde gebelik takiplerinde sorun olmayan 54 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Bilinen enfeksiyon varlığı, akraba evliliği, ailede tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü, hipotiroidi varlığı, kişisel veya ailesel derin ven trombozu öyküsü, nöral tüp defekti öyküsü, hipertansiyon, alkol ve sigara kullanımı hikayesi olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Abortus tanısı olan grupta 5 hastada sigara kullanımını, 2 hastada tekrarlayan gebelik kaybı hikâyesi, 2 hastada akraba evliliği ve 1 hastada hipotiroidi olması nedeni ile bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Grupların yaş, gravida, parite, hemoglobin, hematokrit, vitamin B12, folat düzeyleri, gestasyonel hafta ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldı. Her iki gruptaki hastalardan çalışma ile ilgili yazılı onam alındı. Çalışma Hastane Etik kurulu tarafından onaylandı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalardan 5 ml venöz kan alındı. Alınan venöz kanlar etilendiamin tetraasetat (EDTA) içeren tüplere alınarak 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Plazma örnekleri kullanım sürecine kadar -20°C'de saklandı. Homosistein düzeyleri Immulite 2000 Immunoassay System (Siemens, Erlangen, Almanya) cihazında incelendi.

İstatistiksel analizler için SPSS 20 paket programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, standart sapma, aralık) kullanıldı. Verilerin karşılaştırılmasında ikili gruplarda Kolmogorov-Smirnov ve Student t testi, çoklu grup karşılaştırmalarında da one-way ANOVA ve post-hoc Tukey HSD testleri kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p<0.05 düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Çalışma toplam 114 olgu ile gerçekleştirildi. Olguların yaşları 20 ile 39 arasında değişmekte olup ortalama yaş 28.24 ± 3.89 idi. 17 abortus imminens, 26 missed abortus, 17 inkomplet abortus olgusu ve 54 abortus gelişmeyen olgu çalışmaya dâhil edildi. Missed ve inkomplet abortus grubundaki hastalar izole tek fetal kayıpları olan hastalardan oluşmaktaydı. Abortus grupları ve kontrol grubu arasında yaş, gravida, parite, hemoglobinin ve hematokrit değerleri açısından istatistiksel bir fark saptanmadı (**Tablo 1**). Serum vitamin B12 değerleri açısından gruplar arasında fark tespit edilmedi; serum folat ve homosistein değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Anlamlılığın hangi gruptan kaynaklandığını saptamak için yapılan post-hoc Tukey HSD testinde, kontrol grubunun homosistein düzeyleri her üç abort grubundan anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p < 0.01$). Abortus gruplarında en yüksek serum homosistein düzeyi ortalaması abortus imminens grubunda tespit edildi (8.9 ± 3.9 nmol/l); missed abortus ve inkomplet abortus gruplarında sırasıyla 7.8 ± 2.5 ve 8.7 ± 4.2 nmol/l olarak bulundu. Kontrol grubunda serum homosistein düzeyi ortalaması 4.8 ± 0.9 nmol/l olarak saptandı. Yapılan alt-grup analizinde abortus imminens grubu ile missed abortus grubunda serum folat seviyeleri sırasıyla ortalama 15.6 ± 8.3 ve 9.9 ± 5.6 ng/ml olarak tespit edilmiş olup arada istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p = 0.02$). Abortus gruplarının homosistein düzeyleri arasında ise anlamlı farklılık yoktu ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum homosistein düzeyleri arasında en anlamlı fark missed abortus grubu ile saptandı ($p = 0.001$).

Tartışma

Homosistein, gebelik fizyolojisinde önemli yeri olan, temel olarak besinlerle alınan, metiyoninden sentezlenen önemli bir aminoasittir. Yapılan klinik çalışmalarda yüksek homosistein seviyelerinin ciddi gestasyonel hastalıklara sebep olabileceği düşünülmektedir. Homosisteinin oksidasyonu sonucu oluşan serbest oksijen radikalleri vasküler endotelyuma toksik etki göstermektedir.^[5,11] Ayrıca yüksek homosistein düzeyleri, koagülasyon kaskadını bozar ve normal şartlar altında anti-trombotik olan endotelyumun daha fazla tromboza yatkınlığını artırır.^[9] Plasental mikrovaskülerizasyon, embriyo implantasyonu ve maternal-fetal dolaşım açısından da vasküler endotel için toksik olan yüksek homosistein düzeyleri, preeklampsi, tekrarlayan gebelik kaybı ve intrauterin gelişme geriliğine sebep olabilecek faktörler arasında sayılmaktadır.^[12] Bu çalışmada yüksek düzeyleri ciddi obstetrik sorunlara yol açabilecek homosisteinin erken gebelik kayıplarında rolünün olup olmadığını araştırıldı.

Plazma homosistein seviyesi en düşük değerine 2. trimesterde ulaşır ve gebelikte anlamlı derecede azalır. Walker ve ark.'nın gebelikte homosistein seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında homosistein seviyesi 8–16 haftalarda $5.6 \mu\text{mol/L}$, 20–28. haftalarda $4.3 \mu\text{mol/L}$, 36–42. haftalarda $5.5 \mu\text{mol/L}$ olarak değişmektedir. Geben olmayan kontrol grubunda $7.9 \mu\text{mol/L}$ olarak saptanmıştır.^[13] Çalışmamızda homosistein seviyesi, normal erken gebelik grubunda literatürle uyumlu olarak $4.9 \mu\text{mol/L}$ iken abortus grubunda $8.42 \mu\text{mol/L}$ olarak anlamlı derecede farklı bulundu ($p < 0.001$).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve ölçülen serum biyobelirteçleri.

	Abortus imminens n=17 ort±SD (min–maks)	Missed abortus n=26 ort±SD (min–maks)	İnkomplet abortus n=17 ort±SD (min–maks)	Kontrol grubu n=54 ort±SD (min–maks)	p değeri
Yaş	26.76±5.1 (21–38)	28.77±4.9 (20–36)	29.5±4.3 (22–39)	28.0±2.3 (23–32)	0.162
Gravida	2.4±0.8 (1–4)	2.5±0.6 (2–4)	2.8±0.8 (1–4)	2.2±0.7 (1–4)	0.052
Parite	1.4±0.7 (0–3)	1.5±0.6 (1–3)	1.8±0.2 (0–3)	1.2±0.1 (0–3)	0.051
Hemoglobin (g/dl)	11.6±0.9 (10–13.9)	11.0±1.8 (8.9–14.1)	11.8±1.2 (9–14)	12.1±1.1 (9.6–14.8)	0.006
Hematokrit (%)	34.3±5.6 (14–38.1)	33.7±5.1 (28–42.7)	37.1±3.3 (28–43.6)	36.7±4.3 (13.5–42.8)	0.016
Serum folat (ng/ml)	15.6±8.3 (7–41.9)	9.9±5.6 (4–20)	11.7±4.9 (5.7–20)	13.1±3.0 (6.63–21)	0.003
Serum vitamin B12 (pg/ml)	237.3±97.8 (118–453)	255.5±90.4 (52–415.4)	245.3±71 (125.7–446)	307.7±11.9 (132.3–684)	0.023
Serum homosistein (nmol/l)	8.9±3.9 (2.2–16.6)	7.8±2.5 (3.1–15.8)	8.7±4.2 (3.2–16.4)	4.8±0.9 (2–6)	0.001

Hiperhomosisteinemi plazma açlık homosistein düzeyinin 95. persantilden yüksek olması şeklinde tanımlanmakta ve literatürde sınır değer 18.3 $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edilmektedir.^[14] Abortus grubunda bulduğumuz homosistein değeri literatürde tanımlanan hiperhomosisteinemi değerine ulaşmamakla beraber kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi.

Koryon villüs damarlanmasının bozuk olması embriyonik ölüm ile ilişkilendirilmiştir. Nelen ve ark. tekrarlayan erken gebelik kayıpları olan hastalarda maternal homosistein düzeylerini ve abortus materyallerinde koryonik vaskülarizasyonu inceledikleri çalışmalarında normal homosistein düzeylerine sahip olan kadınların koryonik vasküler sistemlerinin daha iyi geliştiğini, daha az fibrozis ve intervillöz fibrin depozitlerinin olduğunu gözlemlemişlerdir.^[15] Aynı yönde bir bulgu olarak tekrarlayan erken gebelik kaybı olgularında yüksek maternal homosistein düzeylerinin defektif koryonik villüs vaskülarizasyonu ile ilişkili olduğunu saptamışlardır. Hiperhomosisteinemi endotelial disfonksiyona ve protrombotik bir ortama neden olmaktadır.^[13] Hafif ve orta hiperhomosisteinemi okluzif arteriyel ve venöz hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür.^[16] Bu bilgiler dâhilinde, hiperhomosisteineminin plasenta fonksiyonunu veya maternal uteroplasental perfüzyonu bozarak düşük sebebi olduğu düşünülebilir. Dolayısıyla abortus olgularında, normal ilerleyen gebeliklere oranla daha yüksek saptadığımız homosistein düzeylerinin patolojide etkisinin olabileceği değerlendirilebilir. Abortus imminens olgularında, yüksek homosistein düzeyleri nedeniyle desidual veya koryonik damarlarda oluşabilecek hasar ve tıkanıklığın gebelik ürününün implantasyonunu bozabileceği, oluşturacağı nekroz neticesinde klinik olarak kanama şikâyeti ile önümüze gelebileceği düşünülebilir. Aynı zamanda L-homosistein embriyotoksik olduğu in vitro olarak gösterilmiştir.^[17]

Total homosistein konsantrasyonları yüksek olan kadınların serum kobalamin ve folat düzeylerinin daha düşük olduğu bilinmektedir.^[14,15] Sikora ve ark., rekürren abortus saptanan olgularda folik asit düzeyleri ve homosistein konsantrasyonu arasında negatif yönde yüksek bir korelasyon saptamışlardır ($r=-0.5397$, $p<0.01$).^[18] Benzer şekilde Wouters ve ark., rekürren abortus olgularında serum ve eritrosit folat düzeyleri ile total homosistein konsantrasyonu arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon saptamışlar (sırasıyla $r=-0.3$ ve -0.4), çalışmalarında negatif yönde anlamlı bir korelasyonu serum vitamin

B12 düzeyi ile total homosistein konsantrasyonu arasında da bulmuşlardır ($r=-0.5$).^[19] Biz de çalışmamızda mis-sed abortus ve inkomplet abortus gruplarında folik asit ve vitamin B12 düzeyleri ile homosistein düzeyleri arasında negatif korelasyon saptadık ($r=-0.1$ ve $r=0.2$). Bu bulguları literatür ile uyumlu bulduk.

Folik asit desteğinin gebelikte homosistein düzeyini düşürdüğü rapor edilmiştir.^[13] Folik asit desteği erken gebelik kayıpları olan kişilerde faydalı olabilir.^[14] Tekrarlayan gebelik kayıplarının önlenmesinde gebelik öncesi dönemde terapötik dozlarda folik asit ile beraber vitamin B6 ve B12 takviyesine başlanması önerilmektedir.^[18] Pre-konsepsiyonel dönemde ve erken gebelik haftalarında nöral tüp defektlerinin önlenmesi amacıyla önerilen folik asitin abortusu önlemek amacıyla rutin olarak kullanılması ile ilgili literatürde kesin bir bilgi bulunmamaktadır.

Hoffman ve ark., anormal folat metabolizmasının ilk trimester spontan düşüklüklerinde bariz bir risk faktörü olmadığını belirtmişlerdir. Çalışmalarında 13 olgu 1. trimesterde abortus nedeniyle küretaj uygulanmış hasta, 15 olgu ise kontrol grubu olarak belirlenmiş ve ortalama homosistein düzeyi çalışma grubunda 5.8 $\mu\text{mol/L}$ iken kontrol grubunda ise 5.7 $\mu\text{mol/L}$ olarak bulunmuş, gruplar arasında belirgin anlamlılık tespit edilememiştir ($p=0.83$).^[20] Ancak, çalışmamızda bu sonuçların tersi yönde olarak, çalışma grubumuzun homosistein düzeylerini kontrol grubuna oranla daha yüksek olarak saptadık. Bu durumun çalışma grubundaki hasta sayımızın, Hoffman ve ark.'nın 60 hastalık çalışma grubundan sayıca fazla olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz. Sonuçlarımız normalden yüksek homosistein düzeylerinin ilk trimester abortus olgularında bir rolü olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç

Homosistein metabolizmasının denge içerisinde çalışması pregestasyonel ve gestasyonel dönemde anne ve fetüs sağlığı açısından oldukça önemlidir. Erken gebelik haftalarında serum homosistein düzeylerinin ölçülmesi her ne kadar rutinde önerilmemesine rağmen, yüksekliği tespit edildiğinde abortus açısından fikir verebileceği, gebeliğin ilerleyen haftalarında preeklampsi, plasenta dekolmanı ve intrauterin gelişme geriliği gibi önemli obstetrik komplikasyonlarla karşılaşılabilirliği hakkında uyarıcı olabilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2018;132:1311-3.
2. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ* 2019;364:l869.
3. Gindler J, Li Z, Berry RJ, Correa A, Sun X, Wong L, et al.; Jiaxing City Collaborative Project on Neural Tube Defect Prevention. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001;358:796-800.
4. Hekmati Azar Mehrabani Z, Ghorbanihaghjo A, Sayyah Melli M, Hamzeh-Mivehroud M, Fathi Maroufi N, Bargahi N, et al. Effects of folic acid supplementation on serum homocysteine and lipoprotein (a) levels during pregnancy. *Bioimpacts* 2015; 5:177-82.
5. Sukumar N, Adaikalakoteswari A, Venkataraman H, Maheswaran H, Saravanan P. Vitamin B12 status in women of child-bearing age in the UK and its relationship with national nutrient intake guidelines: results from two National Diet and Nutrition Surveys. *BMJ Open* 2016;6:e011247.
6. Barnabé A, Aléssio AC, Bittar LF, de Moraes Mazetto B, Biculo AM, de Paula EV, et al. Folate, vitamin B12 and homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. *Nutr J* 2015;14:19.
7. Ocal P, Ersoylu B, Cepni I, Guralp O, Atakul N, Irez T, et al. The association between homocysteine in the follicular fluid with embryo quality and pregnancy rate in assisted reproductive techniques. *J Assist Reprod Genet* 2012;29:299-304.
8. Sayyah-Melli M, Ghorbanihaghjo A, Alizadeh M, Kazemi-Shishvan M, Ghojzadeh M, Bidadi S. The effect of high dose folic acid throughout pregnancy on homocysteine (Hcy) concentration and pre-eclampsia: a randomized clinical trial. *PLoS One* 2016;11:e0154400.
9. Gaiday AN, Tussupkaliyev AB, Bermagambetova SK, Zhumagulova SS, Sarsembayeva LK, Dossimbetova MB, et al. Effect of homocysteine on pregnancy: a systematic review. *Chem Biol Interact* 2018;293:70-6.
10. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-5.
11. Zeng Y, Li M, Chen Y, Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:15275-9.
12. Sun F, Qian W, Zhang C, Fan JX, Huang HF. Correlation of maternal serum homocysteine in the first trimester with the development of gestational hypertension and preeclampsia. *Med Sci Monit* 2017;23:5396-401.
13. Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:660-4.
14. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95: 519-24.
15. Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod* 2000;15: 954-60.
16. Quere I, Bellet H, Hoffer M, Janbon C, Mares P, Gris JC. A woman with five consecutive fetal deaths: case report and retrospective analysis of hyperhomocysteinemia prevalence in 100 consecutive women with recurrent miscarriages. *Fertil Steril* 1998;69:152-4.
17. van Aerts LA, Klaasboer HH, Postma NS, Pertjjs JC, Copius Peereboom JH, Eskes TK, et al. Stereospecific in vitro embryotoxicity of l-homocysteine in pre- and post-implantation rodent embryos. *Toxicol In Vitro* 1993;7:743-9.
18. Sikora J, Magnucki J, Zietek J, Kobielska L, Partyka R, Kokocinska D, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro Endocrinol Lett* 2007;28:507-12.
19. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, Trijbels FJ, Thomas CM, Borm GF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993;60:820-5.
20. Hoffman ML, Scoccia B, Kurczynski TW, Shulman LP, Gao W. Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion. *J Reprod Med* 2008;53:207-12.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.