

T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OBEZ GEBELERDE MATERNAL VE UMBLİKAL KORD
HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Başak KAYA

Tez Danışmanı
Uzm. Dr Serdar KAYA

Ankara, 2012

ÖNSÖZ

Obezite günümüzde sıklığı giderek artan önemli bir sağlık problemi haline gelmiştir ve birçok medikal, psikolojik, sosyal ve ekonomik problemlere yol açmaktadır. Obezite ve gebelik birlikteliğinde hem maternal hem de fetal riskler ortaya çıkmaktadır ve literatürde bu konuyla ilgili çok miktarda veri mevcuttur.

Homosistein son zamanlarda birçok araştırmaya konu olmuş ve birçok medikal probleme eşlik ettiği gösterilmiş ve aynı zamanda özellikle yüksek riskli gebeliklerde olmak üzere yüksek düzeylerinin kötü gebelik sonuçları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Literatürde gebelikte obezite ve homosistein ilişkisini irdeleyen sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada hakkında sınırlı veri olan obez gebelerde homosistein düzeylerini ve olası gebelik sonuçlarını incelemeyi ve literatüre katkıda bulunmayı planladık.

Tezimin planlanması ve yürütülmesinde desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof.Dr. A. Filiz AVŞAR'a eğitimim süresince göstermiş olduğu yakın destek ve katkılarından dolayı sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması süresince katkılarından dolayı Op.Dr. Serdar KAYA, Op. Dr. H. Levent KESKİN ve eğitimim süresince katkılarından dolayı Doç.Dr.A. Akın SİVASLIOĞLU ve tüm uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, sevgi ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşim ve anneme teşekkür ederim.

Dr. Başak KAYA

Ankara, 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1.GENEL BİLGİLER.....	1
1.1.OBEZİTE.....	1
1.2.HOMOSİSTEİN.....	18
2.MATERYAL ve METOD.....	28
3.BULGULAR.....	30
4.TARTIŞMA.....	35
5.SONUÇLAR.....	40
6.KAYNAKLAR.....	41

OBEZ GEBELERDE MATERNAL VE UMBLİKAL KORD HOMOSİSTEİN DÜZEYLERİNİN İNCELENMESİ

ÖZET

AMAÇ: Obez ve obez olmayan gebelerde, maternal ve umbilikal kord kanındaki homosistein düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık.

MATERYAL-METOD: Çalışmaya, 37.gebelik haftasını tamamlamış ve aktif doğum eyleminde olmayan 110 term gebe alındı. Bunlardan 41'i obez ($VKİ > 30 \text{ kg/ m}^2$) iken 69'u ise normal kilolu ($VKİ < 30 \text{ kg/ m}^2$) idi. Hastaların maternal plazma ve umbilikal kord homosistein düzeyleri ile umbilikal arter pH değerleri ölçüldü ve iki grup arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler için T test, Mann Whitney test ve Ki-kare test kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR: Her iki grupta doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli ve umbilikal kord kanı pH değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark gözlenmez iken ($p > 0.05$), yaş obez grupta sınırdan anlamlı yüksek saptandı (26.8 ± 5.4 'e karşı 28.8 ± 5.1 , $p = 0.049$). Obez grup ile obez olmayan grup arasında maternal plazma [$7.6 (4.1)$ 'e karşı $7.1 (4.9)$] ve umbilikal kord homosistein değerleri [$8.6 (4.2)$ 'e karşı $8.8 (4.5)$] açısından anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

YORUM: Obez ve obez olmayan gebelerde maternal ve umbilikal kord homosistein düzeyleri arasında farklılık yoktur.

Anahtar kelimeler: Gebelik, homosistein, obezite, vücut kitle indeksi

THE ASSESSMENT OF MATERNAL AND UMBILICAL CORD HOMOSISTEIN LEVELS IN OBESE PREGNANT WOMEN

ABSTRACT

AIM: To compare the maternal plasma and umbilical cord blood homosistein levels in obese and non-obese pregnant women.

MATERIAL and METHOD: One hundred-ten term pregnant women, who were completed their 37th gestational weeks and were not in active labor, were enrolled in the study. While 41 out of them were obese (BMI >30 kg/m²), 69 were non-obese (BMI <30 kg/m²). The maternal plasma and umbilical cord homosistein levels and umbilical cord pH values were compared between the groups. The statistical analyses were performed using T test, Mann Whitney test and Chi-square test. $p < 0.05$ value were set statistically significant.

RESULTS: The mean of age was higher in obese group in borderline significance (26.8 ± 5.4 vs 28.8 ± 5.1 , $p = 0.049$). The mean of gestational weeks, birthweight, the mode of delivery and umbilical cord pH values were similar between the groups ($p > 0.05$). The maternal plasma homosistein levels [median (interquartile range); $7.6 (4.1)$ vs $7.1 (4.9)$] and umbilical cord homosistein values were not statistically different [$8.6 (4.2)$ 'e karşı $8.8 (4.5)$] between the groups ($p > 0.05$).

CONCLUSION: The maternal and umbilical cord blood homosistein levels are not different in obese and non-obese pregnant women.

Key words: Pregnancy, homosistein, obesity, body mass index

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1.1. Obezite ölçüm yöntemleri.....	2
Tablo 1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)' nün VKİ sınıflaması.....	3
Tablo 1.3. Obezite ile ilişkili bozukluklar.....	8
Tablo 1.4. Hiperhomosisteinemi sınıflandırması.....	21
Tablo 1.5. Plazma homosistein belirleyicileri.....	23
Tablo 3.1. Tüm olguların demografik verileri.....	30
Tablo 3.2. Demografik veriler ve homosistein düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	32

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Artmış lipolizin glikoz kullanımı ve glukoneogenez üzerine etkisi..	10
Şekil 1.2. Homosistein metabolizması.....	19
Şekil 3.1. Gruplara göre maternal plazma homosistein düzeyi	33
Şekil 3.2. Gruplara göre umbilikal kord homosistein düzeyleri.....	34

1.GENEL BİLGİLER

1.1.OBEZİTE

Tanım

Obezite tüm dünyada yaygınlık gösteren, giderek prevalansı artan ve birçok kronik hastalığa katkıda bulunan kronik bir durumdur ve vücutta aşırı miktarda yağ birikmesi olarak tariflenmektedir (1-5). Ancak bu fazlalığın tanımı net değildir. Adipoz doku dağılımının normal ve anormal olarak kesin bir sınırla ayrımı yapılamamıştır. Adipoz dokuyu doğrudan ölçmek zordur. Sonuç olarak obezite sıklıkla aşırı vücut yağdan ziyade aşırı vücut ağırlığı olarak tanımlanmaktadır. Obezite artan prevalansı, sağlık üzerine olumsuz etkileri ve getirdiği ekonomik yük sebebiyle tüm dünyada yakın ilgi görmektedir (2,6).

Obezitenin Ölçümü

Obezitenin değerlendirilmesinde kullanılan ölçüm yöntemleri, vücut kitle indeksi (VKİ) gibi kolay uygulanabilir ve ucuz yöntemlerden, manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi pahalı ve uygulanması zor yöntemlere kadar değişebilen birkaç yöntemi içermektedir (7).

Tablo 1.1. Obezite ölçüm yöntemleri (7)

Antropometrik değerlendirme

Ağırlık ve boy

VKİ

Bel ve kalça çevresi ölçümü

Cilt kalınlığı ölçümü

Vücut kompozisyon metodu

Vücut dansitesi (dansitometre)

Dual enerji X-ray absorpsiyometrisi

İzotop dilusyon (hidrometri)

Manyetik rezonans (MR)

Bioelektriksel impedans analizi

Vücut kompozisyonunu belirlemek için kullanılan yöntemlerin yaygınlığı maliyetine bağlı olarak değişebilmektedir. Dansitometri, MR, izotop verilmesi, DEXA gibi yöntemler vücut yağ miktarı hakkında iyi sonuçlar verebilseler de maliyetlerinin yüksek olması ve özel laboratuarlara gereksinim duyulması sebebiyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalarda sık kullanılma imkanı bulunmamaktadır. Antropometrik yöntemler ise düşük maliyeti, kolay uygulanabilir olmaları, özel bir laboratuvar gerektirmemeleri ve taşınabilir olmaları nedeniyle klinik ve epidemiyolojik çalışmalar için daha uygun yöntemlerdir (7,8).

VKİ, ilk kez 1835 yılında Belçikalı matematikçi Adolphe Quetelet tarafından tanımlanmıştır. VKİ: Ağırlık(kg)/ Boy (m²) formülü ile hesaplanır. 30 kg/ m² üzerindeki değerler obez olarak kabul edilir. Yağlanmayı direkt olarak ölçememesine rağmen obezite ölçümü için en yaygın kullanılan metod VKİ' dir. Güvenilir bir ölçüm metodudur ancak adipoz dokuyu direkt ölçemediği için adipoz dokunun dağılımı hakkında bilgi vermez. Ayrıca kadınlarda vücut yağ oranı erkeklerden daha yüksek olduğu için VKİ cinsiyetler arasında farklılık gösterir (8).

Birçok epidemiyolojik ve klinik çalışma kadınların kendi vermiş olduğu boy–kilo oranına göre yapılmaktadır. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle kadınlarda olmak üzere kişiler daha düşük VKİ hesaplanması için boylarını daha uzun ve kilolarını daha az belirttiklerinden dolayı bu şekilde hesaplanan VKİ ile gerçek boy ve kilo ile hesaplanan VKİ arasında farklılıklar ortaya çıkmaktadır (9).

Tablo 1.2. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)’nün VKİ sınıflaması (10)

	VKİ (kg/ m ²)
Düşük kilolu	< 18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Aşırı kilolu	25-29.9
Obez	30-39.9
Morbid obez	> 40

Obezite Epidemiyolojisi

Obezite dünya çapında hızlı bir şekilde artmakta ve en yaygın metabolik hastalık olarak kabul edilmektedir ki Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından 21. yüzyılın en ciddi sağlık problemlerinden biri olarak kabul edilmiştir (11,12).

Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan “Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması” (The National Health and Nutrition Examination Survey: NHANES) göstermiştir ki 1960 ile 1980 yılları arasında obezite prevalansı giderek artmıştır. Fakat bu araştırmanın ikinci periyodu olan NHANES II (1976-1980) ile üçüncü periyodu olan NHANES III (1988-1994) arasındaki obezite prevalans artışı çok daha belirgin olmuştur. 1960’ların başlarında obezite prevalansı erkeklerde %11 kadınlarda %16 iken, NHANES II’de erkeklerde %12.7 kadınlarda %17 olarak saptanmıştır. Bu oranlar NHANES III’de belirgin bir artışla erkeklerde %21 ve kadınlarda %26 olarak tespit edilmiştir. Yine NHANES 1999-2004 incelemesinde 1999 ile 2004 arasındaki kısa periyotta erkeklerdeki obezite oranlarında kayda değer bir artış izlenirken kadınlarda belirgin bir artış izlenmemiştir. 2003-2004

yıllarında obezite prevalansı erkeklerde %32 kadınlarda %34 olarak saptanmıştır. Sonuçta Amerika Birleşik Devletlerinde 1980 ile 2004 yılları arasında obesite prevalansı %15'ten %33'e çıkmıştır (1). WHO'ya göre gebelerde obezite prevalansı %1.8 ile %25 arasında değişmektedir (12). Tüm dünyada yaklaşık 300 milyon kişinin obez olduğu tahmin edilmektedir (1,11,12).

Obezite prevalansı yaşla birlikte artma eğilimi göstermektedir. 20-39 yaş arasındaki kişilerin %26.82'si, 40-59 yaş arasındaki kişilerin %34.8'i, 60-79 yaş arasındaki kişilerin %35.8'i obez olarak saptanırken 80 yaş üzerinde obezite oranı %17.3 olarak saptanmıştır (1).

Obezite farklı ırk ve etnik gruplar arasında geniş bir dağılım göstermektedir. Hispanik olmayan 40-59 yaşları arasındaki siyah kadınların obezite oranı %53 iken, bu oran aynı yaş grubundaki Hispanik olmayan beyaz kadınlarda %36, Meksikalı kadınlarda ise %48'di (1).

Hatemi ve ark. Türk toplumunda yapmış oldukları çalışmada kadınların %24,3'ünü aşırı kilolu, % 24,6'sını obez olarak belirlerken, bu oranlar erkeklerde sırasıyla % 25,9 ve % 14,4 idi (13).

Obezite ile ülkelerin gelişmişlik düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Az gelişmiş ülkelerde hem kadınlarda hem de erkeklerde sosyoekonomik düzey arttıkça obezite oranlarının da arttığı bildirilmiştir. Gelişmiş ülkelerde ise erkeklerde VKİ ile sosyoekonomik düzey arasında zayıf bir ilişki mevcut iken kadınlarda güçlü bir ters ilişki gösterilmiştir (1,2).

Etiyoloji

Obezite enerji dengesi ve yağ depolanmasında etkili olan genetik, davranışsal, çevresel, fizyolojik ve sosyokültürel faktörlerin etkisi altında gelişen multifaktöriyel bir durumdur (2).

Genetik faktörler obezite gelişiminde önemli bir rol oynamakla birlikte, WHO'ya göre özellikle son iki dekada artan obezite oranlarından primer olarak davranışsal ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır (10). Stunkard ve arkadaşları, 20

yaşındaki monozigot ikizlerde, aynı yaşlardaki dizigot ikizlere göre obezite dereceleri arasında daha fazla uyum olduğunu saptamışlardır (14). Genetik etkiyi destekleyen diğer bir çalışmada ise evlatlık verilen kişilerin vücut ağırlığı ile biyolojik ebeveynlerinin vücut ağırlığı arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilirken benzer bir ilişki evlatlık olarak verildikleri ebeveynler için gösterilememiştir (15). Bu çalışmalar genlerin obezite üzerindeki önemini vurgularken, çevresel faktörlerin etkisinin az olduğunu göstermiştir. Maes ve arkadaşları VKİ'lerindeki farklılıklardan %50-%90 oranında genetik faktörlerin sorumlu olduğunu tahmin etmişlerdir (16).

Geneotip ve çevre etkileşimi de obezite gelişimini etkilemektedir. Bouchard ve arkadaşları aşırı yemeye cevaben oluşan birikmiş yağın dağılımında olduğu gibi yağ birikimi ve vücut ağırlığının miktarının ikizlerde daha belirgin bir benzerlik gösterdiğini saptamışlardır (17). Bu da obez veya aşırı kilolu olmaya hereditenin bir eğilim yarattığını desteklemektedir. Enerji tüketiminin regülasyonu, genotipin vücut ağırlığına etki mekanizmalarından bir tanesidir ve günlük enerji tüketimindeki farklılığın yaklaşık %40'ının genotipe bağlı olduğu saptanmıştır (18).

Vücut ağırlığının regülasyonunda genetiğin etkisine rağmen Amerika Birleşik Devletleri ve diğer gelişmiş ülkelerdeki obezitenin yükseliş hızındaki artış, genetik faktörlerin obezite epidemilerinde dominant rol oynamadığını desteklemektedir. Bu hızlı artıştan davranışsal ve çevresel faktörler büyük oranda sorumlu tutulmuştur (19) ve çevresel faktörlerin VKİ üzerine daha önce belirtildiğinden daha büyük bir etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (20). Bu nedenle günümüz obezite epidemileri, davranışsal ve çevresel faktörler ile genetik faktörlerin etkileşimi sonucu ortaya çıkmaktadır (1).

Obesite gelişimi, enerji alımı ile enerji tüketimi arasındaki dengesizliğe bağlıdır. Bunun oluşumu günlük enerji tüketimine göre aşırı enerji alımı ya da günlük enerji alımına göre düşük enerji tüketimi şeklinde olabilir. Aşırı enerji alımı yağ dokusunda triaçilgliserol olarak birikir. Yağ dokusunun primer fonksiyonu kaloriler fazla olduğunda enerjiyi depolamak ve ihtiyaç olduğunda enerjiyi mobilize etmektir (21). Günlük 10 kalori kadar küçük bir enerji dengesizliği yıllık

0.45 kg kadar kilo artışına sebep olur ve bu dekatlarca böyle devam ettiğinde klinik olarak anlamlı hale gelebilir (1,21).

Diyet paterni de obezite gelişimine önemli bir katkı sağlar. Modern toplumlar çok çeşitli, büyük porsiyonlu, ucuz ve yüksek enerjili gıdalara ulaşılabilir uygun ortamlar oluşturarak aşırı tüketimi kolaylaştırmışlardır (22,23). Kalorisi yüksek ve besin değeri düşük fast-food ve hazır yiyecekler hastane, alışveriş merkezi, okul gibi birçok merkezde hazır bulunan yiyeceklerdir. Etkileri sadece bel oranını artırmakla kalmaz aynı zamanda sağlık üzerinde olumsuz etkileri vardır (1).

Uygunsuz diyetle sedanter yaşamın eşlik etmesi yüksek obezite prevalansına katkıda bulunan bir durumdur. Fiziksel aktivite hafif, orta ve şiddetli olmasıyla paralel günlük enerji tüketiminde etkili olan bir faktördür ve bu nedenle enerji dengesinin önemli bir komponentidir (1,24).

Obezite ilaçlar ve hormonları içeren iatrojenik nedenlere, Cushing sendromu, hipotiroidizm, polikistik over sendromu, hipogonadizm, hiperkortizolemi gibi nöroendokrin nedenlere, kromozomal anomaliler, otozomal resesif, otozomal dominant, X'e bağlı geçiş gösteren genetik hastalıklara, sosyoekonomik durum, sigarayı bırakma, yaşlılık, gebelik, psikolojik hastalıklar, sedanter yaşam gibi sosyal ve psikolojik faktörlere bağlı da gelişebilmektedir (25-27).

Obezite Tipleri

Obezite vücutta yağın biriktiği yerlere, bölgelere göre “santral obezite” ve “periferal obezite” olarak sınıflandırılmıştır. Santral obezite aynı zamanda “android obezite” olarak adlandırılırken periferal obezite ise “jinekoid obezite” olarak adlandırılmaktadır (28). İlk kez Vauge 1940 yılında, vücudun üst kısmında yağ depolanmasının etkilerinin daha zararlı olduğunu ve yine erkek tipi yağlanmanın diabet, ateroskleroz gibi hastalıklara zemin hazırladığını belirtmiştir (29).

Jinekoid Tip Obezite

Yağ birikimi daha çok gluteus ve femur üzerine uyan bölgelerde gözlenir ve kadınlarda daha yaygındır. Kadın tipi, periferik tip, armut tipi veya femoral obezite de denilmektedir (30). Bu obezite yağ hücrelerinin sayısal olarak arttığı yani hiperplastik obezite tipidir. Jinekoid obezite ile venöz komplikasyonlar açısından anlamlı bir ilişki saptanırken, diğer obezite komplikasyonları ile arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (31).

Android Tip Obezite

Yağ dokusunun hem kadınlarda hem erkeklerde daha çok karın ve göğüs bölgesinde birikmesidir. Erkek tipi, elma tipi, visseral obezite olarak da isimlendirilir (30). Yağ hücrelerinde hipertrofi sözkonusudur. Hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı gibi hastalıkların riskinde artmaya neden olur (32).

Obezite Komplikasyonları

Obezite diabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, dislipidemi, bazı maligniteler, safra kesesi hastalıkları gibi ciddi morbidite ve mortalite ile birliktelik gösteren birçok hastalığın görülme riskini artırmaktadır (33-35). Bu komplikasyonların oluşmasında sadece vücut ağırlığının artışı değil, aynı zamanda vücuttaki yağın dağılım paterni de önemlidir. Erkekler daha çok üst vücut veya abdominal obezite, kadınlar ise daha çok gluto-femoral veya alt vücut obezite oluşturan yağ dağılım paternine yatkınlık gösterirler (31,32,35).

Bir çok çalışmada gösterilmiştir ki abdominal obezite kardiyovasküler hastalık ve diabet gibi hastalıkların beraberinde aterosklerotik profil, yüksek fibrinojen düzeyleri, hipertansiyon, insülin rezistansı, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, artrit, menstrüel düzensizlikler ve safra kesesi hastalıkları gibi birçok metabolik anormalliklerle birliktelik göstermektedir (35).

Tablo 1.3. Obezite ile ilişkili bozukluklar (33,35)

İnsülin direnci/ hiperinsülinemi
Diabet
Hipertansiyon
Dislipidemi
Koroner arter hastalığı
Safra kesesi hastalıkları
Gastroösefageal reflü
Kanser
 Prostat
 Endometrial
 Ovarian
 Kolon
 Böbrek
 Safra kesesi
 Postmenopozal meme
Prematür ölüm
Osteoartrit
İnme
Venöz tromboz
Astım
Uyku apnesi
Solunum sıkıntısı
Gebelik komplikasyonları
Menstrüel düzensizlikler
Hirsutizm
Artmış cerrahi risk
Psikolojik bozukluklar
Sosyoekonomik problemler

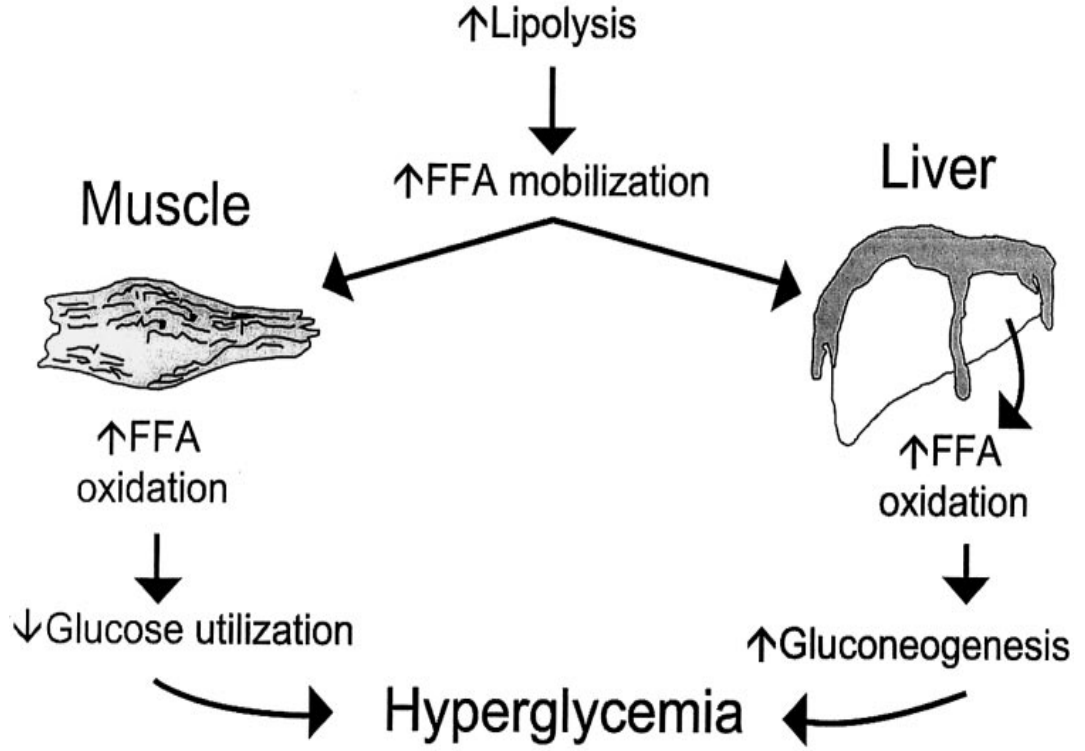
Obezite ve İnsülin Rezistansı/Hiperinsülinemi

İnsüline duyarlılığın azalması kalıtsal bir defekte bağlı veya obezitenin sonucu olarak sonradan kazanılmış olabilir. Obezitenin insülin duyarlılığı üzerine olan bu etkisi genetik faktörlerden bağımsızdır ve bu kilo uyumsuzluğu olan monozigot ikizlerde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Hem erkek hem de kadın ikizler içinde, obez olanlar yüksek açlık insülin seviyelerine sahiptiler ve 75 gram oral glukoz tolerans testinde obez olmayanlara göre daha düşük insülin duyarlılığı göstermekteydiler. Bu farklılık özellikle abdominal obeziteye sahip olanlarda daha belirgindi (36).

Bir kez hiperinsülinemi ve insülin rezistansı kazanıldığında hipertansiyon, dislipidemi, diabet, hiperkoagülopati gibi kardiyovasküler hastalıkla sonuçlanan metabolik değişiklikleri başlatır (35).

İnsülin duyarlılığı ve VKİ arasındaki ters orantılı ilişki Kahn ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir çalışmada gösterilmiştir (37). Hücresel düzeyde insülin hedef hücre yüzeyindeki insülin reseptörüne bağlanır ve hücre içi sinyal oluşumuyla sonuçlanan tirozin otofosforilasyonuna neden olur. Bu olaylar glukoz alımı gibi hücresel cevaplar ile sonuçlanır. Obezlerde insülin sinyali bozuktur. İnsülin reseptörünün protein kinaz aktivitesi obez olmayan kişilere göre daha düşüktür (38). Obezite aynı zamanda glukoz kullanımında bazı kritik enzim basamaklarındaki anormallikler, azalmış glukoz transportu gibi diğer postreseptör defektleri ile birliktelik göstermektedir. Bununla birlikte obez kişilerdeki insülin aracılı glukoz transportundaki bozulma kilo verme ile düzelebilmektedir (39).

Obez kişilerde serbest yağ asitleri yüksek olarak saptanmıştır ve bu yüksek serbest yağ asitleri aynı zamanda glukoz kullanımı ve depolanmasındaki defekte katkıda bulunmaktadır. Vücut yağı arttığı için, artmış serbest yağ asiti mobilizasyonuna yol açan lipoliz oranı artar ve sonuçta kas ve karaciğerde artmış serbest yağ asiti oksidasyonu ile sonuçlanır. Artmış serbest yağ asiti oksidasyonuna bağlı olarak kas glukoz kullanımı azalırken karaciğerde glukoz üretimi artar ve bu olaylar sonucunda hiperglisemi ve bozulmuş glukoz toleransı özellikle abdominal obezitesi olan kişilerde ortaya çıkar (40).



Şekil 1.1. Artmış lipolizin glukoz kullanımı ve glukoneogenez üzerine etkisi

Obezite ve Tip 2 Diabet

VKİ'nin artışı ile Tip 2 diabet gelişim riski arasında bir korelasyon mevcuttur. 114 bin hemşirenin 14 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada VKİ >35 kg/ m² ve üzeri olanlarda, VKİ <22 kg/ m² olanlara göre 93 kat yüksek diabet geliştirme riski saptanmıştır (41).

NHANES II çalışmasında 20-75 yaş aralığındaki obez kişilerde diabet geliştirme riski obez olmayanlara göre 2,9 kat daha fazla olarak bulunmuştur (42).

Obezite ve Hipertansiyon

VKİ'nin artışıyla birlikte hipertansiyon riskinde artış görülür. Hemşire Sağlığı Çalışması (Nurses' Health Study)'nda $VKİ < 23 \text{ kg/ m}^2$ olanlara göre aşırı kilolu ve obez kadınlarda hipertansiyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmada $VKİ > 32 \text{ kg/ m}^2$ olanlarda hipertansiyon gelişim rölatif riski 4.8 olarak belirtilmiştir (43). VKİ'ye ek olarak kilo artışı da hipertansiyon riskinde ek artışa yol açmaktadır (44). Benzer şekilde NHANES III çalışmasında da obezitenin hipertansiyon riskini artırdığı belirtilmiştir (45).

Obezite ve Dislipidemi

Serbest yağ asitleri, bozulmuş glukoz kullanımı artmış hepatik glukoz çıkışının yanında karaciğerde üretilen çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) üretimini artırarak, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) –kolesterol seviyelerini azaltarak ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) küçük partiküllerinin sayısını artırarak lipid metabolizmasını etkiler (46). Bu küçük partiküller büyük LDL partiküllerinden daha kolay arterial duvara penetre olur, oksidasyona daha fazla duyarlıdır ve daha aterojeniktir. LDL kolesterol seviyelerinde belirgin bir artış olmadığında bile küçük LDL partiküllerinin varlığından dolayı aterojenik risk artabilir. Lipoprotein riskindeki bu değişiklikler koroner arter hastalığı (KAH) riskinde artış ile birliktelik göstermektedir (35).

Obezite ve Koroner Arter Hastalığı

Obezite ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişki Hemşire Sağlığı Çalışmasında hiç sigara içmeyen kadınlarda gösterilmiştir. VKİ artışı ile KAH riskinde kayda değer bir artış görülmüştür. $VKİ < 22 \text{ kg/ m}^2$ olan kadınlara göre VKİ : $29-31.9 \text{ kg/ m}^2$ olanlarda 4.6 kez, $VKİ > 30 \text{ kg/ m}^2$ olanlarda ise 5,8 kez KAH risk artışı bildirilmiştir (47).

Obezite ve Safra Kesesi Hastalıkları

Obezite ile safra kesesi hastalıkları arasındaki bağımsız ilişki 45-64 yaşları arasındaki 12,700 kişi üzerinde yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. Kadınlarda artmış bel-kalça oranında olduğu gibi VKİ'deki artış safra kesesi hastalıklarında artış meydana getirmektedir. Aşırı kilolu kadınlar normal kilolu olanlara göre %45 daha fazla safra kesesi hastalıklarından dolayı hastaneye yatış riskine sahiptir. Bu risk obez kadınlarda 2,5 kat olmak üzere daha belirgindir (48).

Obezite ve Kanser

Obezitenin kansere bağlı ölüm üzerine etkisi Garfinkel' in yapmış olduğu 750 000 kadın ve erkeği içeren bir çalışmada değerlendirilmiş ve aşırı kilolularda kansere bağlı mortalite oranı erkelerde 1.33, kadınlarda 1.55 olarak saptanmıştır. İncelenen aşırı kilolu kadınlar endometrium, serviks, over, safra kesesi ve meme kanseri açısından normal kilolu kadınlara göre daha yüksek riske sahipti (49). Yine Hemşire Sağlığı Çalışmasında kanserden ölüm oranı, VKİ> 32 kg/ m² olanlarda VKİ< 19 kg/ m² olanlara göre 2 kat yüksek bulunmuştur (47).

Obezite ve Mortalite

Hayat sigortası çalışmaları ilk kez obezitenin özellikle kardiyovasküler hastalıklara bağlı olmak üzere mortalite için majör bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Hem kadın hem erkeklerde ideal kilonun en düşük mortaliteye sahip olduğunu rapor etmişlerdir (42). 750 000 kadın ve erkeği içeren bir çalışmada herhangi bir nedene bağlı ölüm VKİ yüksek olanlarda daha fazla saptanmıştır (50). Benzer şekilde Hemşire Sağlığı Çalışmasında VKİ ile tüm ölüm nedenleri arasında ilişki saptanmıştır. En düşük mortalite oranı VKİ:19 - 26,9 kg/ m² arası olan kadınlarda saptanırken bu oran VKİ > 27 kg/ m² olan değerlerde hızlı bir şekilde artış göstermiştir (47).

OBEZİTE ve GEBELİK

Gebelik öncesi ve gebelik süresince mevcut olan obezite hem maternal hem fetal komplikasyonlar için majör bir risk faktörü iken (51,52), obez kadınların çocuklarında çocukluk çağında obezite ve yetişkinlik çağında metabolik sendrom geliştirme olasılığının yüksek olduğu saptanmıştır (53). Gebelik, diyet regülasyonu, fiziksel egzersiz gibi yaşam stili modifikasyonlarına annenin daha istekli olması sebebiyle obezite ile daha etkili mücadele edilebilen ve fetal sağlığın kolaylıkla sağlanabileceği bir süreçtir (51).

Gebelik Öncesi Obezite

Zayıf kadınlarda olduğu gibi obez kadınlarda da hem doğal siklus ile olsun hem de yardımcı üreme teknikleri (YÜT) ile olsun normal kilolu kadınlara göre azalmış bir fertilitate sözkonusudur (54,55). Obez kadınlarda görülen subfertilite kısmen ovulasyonun yokluğu ve sıklığının azalmasına bağlıdır (51,52). Oligo-anovulasyonun yaygın bir sebebi olguların %40'ında santral visseral obezite ile karakterize olan polikistik over sendromudur (56). Hiperinsülinemi over teka hücrelerinde androstenedion ve testesteron üretimini artırır ve hirsütizm, obezite, akne, sebore, saç kaybı ile karakterize olan hiperandrojenik anovulasyon ile sonuçlanır (56).

Maternal Komplikasyonlar

Gebelik süresince kazanılması önerilen kilo 11,5-16 kg kadardır. Obez ve aşırı kilolu kadınlarda kilo alımının sınırlı tutulması kesinlikle önerilir ve bu hem vücut ağırlığı kontrolü hem de embriyo gelişimi için önemlidir. Aşırı kilolu ve obez kadınların gebelikleri süresince önerilenden daha fazla kilo alma olasılığı yüksektir ve bu kişiler daha fazla komplikasyon ile karşılaşmaktadır (57).

Abortus

Aşırı kilo ile birinci trimester düşükleri arasında korelasyon saptanmış olmakla birlikte bazı çalışmalarda bu sonuç ile ilgili tartışmalı sonuçlar söz konusudur (58,59).

Tromboembolizm

Gebeliğin kendisi, faktör I, VII, VIII, X gibi koagülasyon faktörlerinin artması, protein S'in azalması ve fibrinolizisin azalmasının sözkonusu olduğu, tromboza yatkınlık oluşturan bir durumdur. Bu değişiklikler ileri anne yaşı, maternal obezite, preeklampsi, sezaryen, multiparite gibi diğer risk faktörleri ile birleştiklerinde venöz tromboz riskinde artış meydana gelir (11,60).

Gestasyonel Diabet

Kadınların yaklaşık %3-10' u gestasyonel diabetten etkilenmektedir. Gestasyonel diabet gelişiminde yaş, etnik orijin, aile öyküsü gibi faktörlerin yanında obezite gestasyonel diabet riskini 2-3 kat artıran bağımsız bir risk faktörüdür (52). Altta yatan metabolik defekt, yetersiz insülin cevabı ile birleşmiş azalmış insülin duyarlılığıdır (61). Obezite ve diabet fetal ağırlığın belirlenmesinde bağımsız bir rol alır. Normal kilolu ve gestasyonel diabetli kadınlarda diet, insülin veya antidiabetik ilaçlarla yapılan iyi bir glisemik kontrol ile diabetik olmayan gebelerdekine benzer bir neonatal makrozomi insidansı ortaya çıkmıştır. Ek olarak insülin tedavisi aşırı kilolu ve obez kadınlarda makrozomiyi önlemiştir (62).

Hipertansif Bozukluklar

Gebelik esnasında obez kadınlar hipertansiyon, preeklampsi ve gestasyonel diabet gelişimi için yüksek riske sahiptir. Özellikle VKİ $>30 \text{ kg/ m}^2$ olan kadınlar preeklampsi gelişimi açısından 2-3 kat daha fazla risk altındadır ve gebelik öncesi VKİ'ine göre $5-7 \text{ kg/ m}^2$ lik bir artış ile bu risk iki katına çıkmaktadır (63). Obezite ve preeklampsi ile komplike olmuş önceki bir gebelin varlığı, şimdiki gebelikte şiddetli preeklampsi gelişimi için başlıca risk faktörüdür (64).

Preterm Doğum

Obezitenin indüklenmiş preterm eyleme neden olduğuna, spontan preterm eyleme neden olmadığına dair yayınlar mevcut olsa da bu konu ile ilgili veriler çelişkilidir (11).

Sezaryen

Obezite ek risk faktörü olmayan kadınlarda bile sezaryen riskini 2 kat artırmaktadır. Obez kadınlarda sezaryen, postpartum yara ve uterin enfeksiyon, derin ven trombozu, aşırı kanama gibi postoperatif komplikasyonlar açısından daha risklidir ve aynı zamanda obezite artmış intrapartum komplikasyonlar ve operatif doğumla birliktelik göstermektedir (65,66).

Fetal Komplikasyonlar

Maternal obezite, genetik bozukluklar ve perinatal mortalite açısından risk faktörü oluşturmaktadır. Fetus için en yaygın komplikasyonlar, intrauterin ölüm, genetik bozukluklar ve makrozomidir. Uzun dönemde ise çocukluk çağında obezite, yetişkin çağda ise metabolik sendrom gelişim riski ile karşı karşıyadırlar (11).

Fetal Ölüm

Yapılan çalışmalarda obez kadınlarda 5 kata varan artmış intrauterin ölüm oranları bildirilmiştir (67). Aynı zamanda infant mortalitesi ile maternal VKİ arasında korelasyon saptanmıştır (68).

Konjenital Anomaliler

Obez annelerin fetusları, omfalosel, nöral tüp defekti, kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından yüksek risk altındadır. Bu anomaliler obeziteyle birlikte olabilen tip 2 diabetes ve folik asit eksikliği gibi durumların varlığında daha yaygın görülmektedir (3,11).

Makrozomi

Maternal obezite ve fetal makrozomi arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (52). Obezite ve insülin rezistansı plasental fonksiyonları değiştirir. Fetusun kullanacağı glukoz, yağ asitleri ve aminoasitlerde artış meydana getirir. Maternal hiperglisemi fetal hiperglisemiye indükler ve bunun sonucu olarak fetal pankreas hiperplazi/hipertrofisi ve hiperinsülinemi meydana gelir. İnsülin makrozomiye yol açan hücre bölünmesini direkt olarak etkiler. Bu nedenle diabetik kadınlar makrozomik bebek doğurma açısından yüksek risk altındadır. Normal glukoz toleransına sahip obez kadınlar 2 kat yüksek makrozomik bebek doğurma riskine sahiptirler ve hem obezite hem diabet makrozomik fetus riski için bağımsız risk faktörleridir. Obezite insidansı gestasyonel diabetin yaklaşık on katı olduğundan, maternal yaşam stilinin fetal makrozomi insidansındaki etkisi büyüktür (3,11,69).

Uzun Dönem Komplikasyonları

Maternal obezite komplikasyonlarının, intrauterin hayatın ve neonatal yaşamın ötesinde çocukluk ve yetişkin dönemlerinde ciddi sağlık problemlerine yol açan etkilerinin olduğu güçlü kanıtlar ışığında gösterilmiştir (70,71). Maternal obezite çocukluk çağı obezitesi için ve aynı zamanda yetişkinlik çağında metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörüdür (43,44). Çocukluk ve yetişkin obezitesi uzun dönemde fiziksel, psikolojik etkilerinin yanı sıra artmış mortalite ve morbidite meydana getirir. Gebelik öncesi ve gebelik sonrası obezite prevalansındaki artış gelecek nesillerde tehlikeli bir obezite döngüsü meydana getirir. Obez annelerin doğurduğu obez kızlar kendi gebeliklerinde yüksek obezite ve diabet riskine sahip olacaktır (53,72).

OBEZİTE YÖNETİMİ ve TEDAVİSİ

Obezite tedavisinin amacı öncelikle kilo kaybını sağlamak ve sonra bu kiloyu idame ettirerek obeziteye bağlı hastalıkların, kısıtlılıklarının riskini veya ciddiyetini azaltmaktır (11). Obezite tedavisini etkili kılmak için çoklu yaklaşım uygulanmalı. Günümüzde, fiziksel aktivite/egzersiz, davranış modifikasyonu, azaltılmış enerji içerikli diyet, ilaç tedavisi ve cerrahi gibi obezite tedavisinde kullanılabilir birçok seçenek mevcuttur. Tedavinin başarı şansı obezitenin derecesine, eşlik eden hastalıkların varlığına, önceki tedavilerin başarısına, kişilerin yaşam stillerine bağlıdır (2). Hasta obezitenin riskleri, kilo kaybının faydaları ve tedavi seçenekleri hakkında bilgilendirilmeli ve kilo vermesi için cesaretlendirilmelidir.

Diyet yaklaşımı birçok kilo verdirici müdahalenin temel şeklidir ve total alınan enerjinin azaltılmasına dayanır. Tedavi dengeli bir diyet ve fiziksel egzersizle iyileştirilmiş yaşam stili modifikasyonunu içermelidir. Medikal tedavi ve cerrahi tedavi ikinci seçenek olarak düşünülmelidir. Azaltılmış glikemik yükü ve yeterli miktarda protein ve doymamış yağ asitlerini içeren düşük kalorili diyet 6 ay içerisinde hiperinsülinemiği azaltır. Fiziksel egzersiz ve antidiyabetik ilaçlar (metilselüloz, fenteramin, orlistat, sibutramin) kilo kaybında yararlı tedavileridir. Cerrahi tedavi diğer tedaviler başarılı olmadığında, morbid obezite varlığı veya eşlik eden hastalığın varlığında kullanılabilir ve kalıcı tedavi sağlayabilecek bir tedavi seçeneğidir (2,11,26).

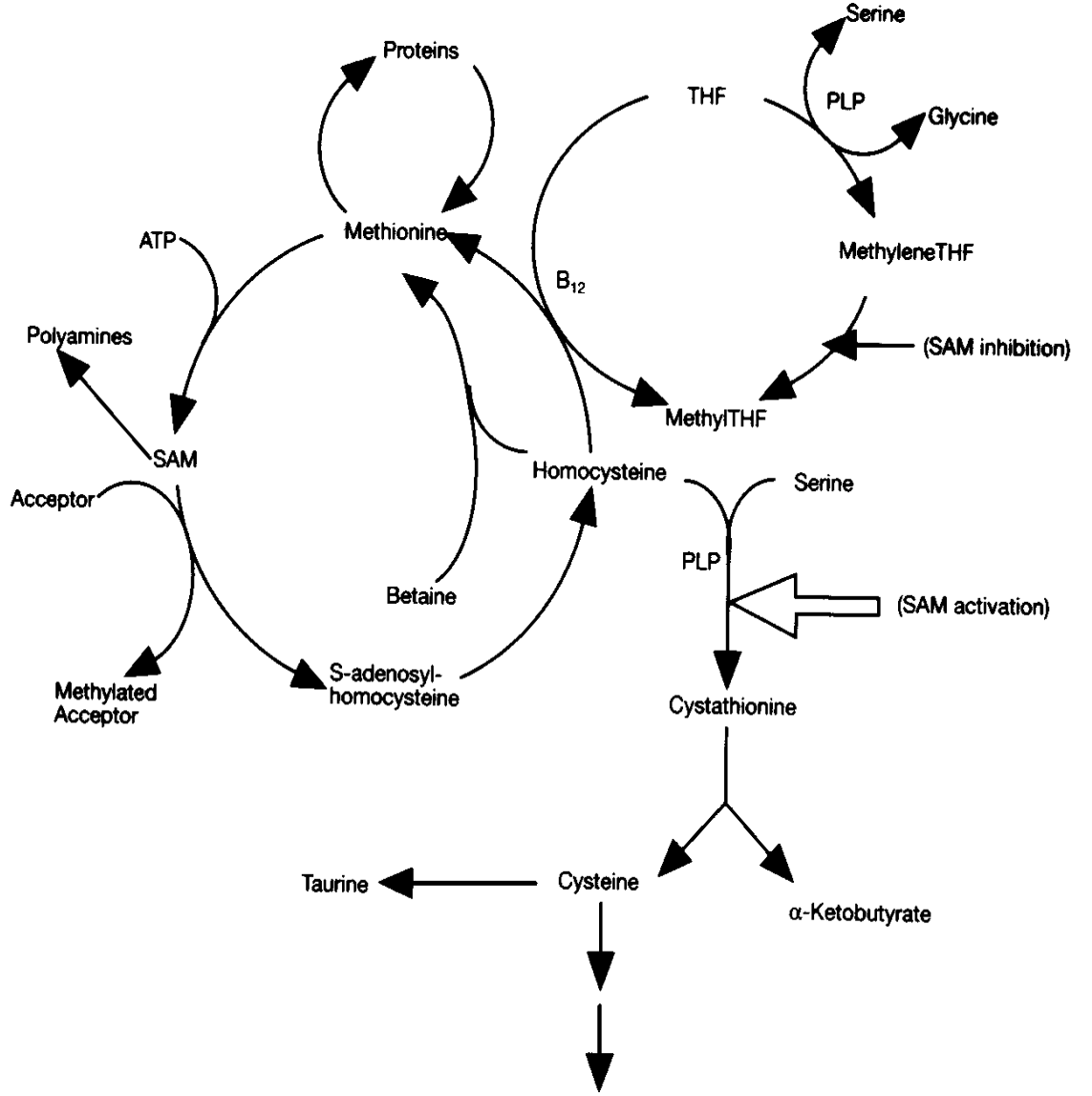
Obezitenin ve gebelik süresince aşırı kilo almanın hem anne hem de fetus için riskleri beraberinde getirdiği aşıkardır ve iyi bir diyet ve egzersizle mümkünse gebelik öncesi fazla kiloların verilmesi çok önemlidir. Gebelere, yüksek yağ içeren ve yüksek glikemik indeksli gıdaların tüketimi minimumda tutulurken, tüm besin gruplarını içeren yüksek besin değeri olan bir diyet verilmesi önemlidir. Aynı zamanda medikal ve obstetrik bir komplikasyon yok ise orta yoğunlukta fiziksel egzersiz (yürüyüş, aerobik, yüzme) verilmesi fayda sağlayacaktır (11,51). Yoğun egzersizden kaçınılmalı. Dahası fiziksel egzersiz preeklampsi, glukoz intoleransı, gestasyonel diyabet gelişim riskini azaltır. Aşırı kilolu ve obez kadınlar sedanter yaşamdan vazgeçmeleri için cesaretlendirilmelidir (11,73).

Postpartum dönem, hem kişinin gebelikte aldığı kiloları vermesi hem de olası bir sonraki gebeliğine ideal bir kilo ile başlaması açısından önemli olan bir periyoddur. Ancak yenidoğanın bakıma ihtiyacı olması, postpartum psikolojik instabilite, önceki başarısız kilo verme girişimleri kişiyi kilo vermek için cesaretsiz kılabilir. Bu nedenle tüm aile destek olmalı ve diyetisyen desteği alınmalı, diyet ve egzersiz için cesaretlendirilmelidir (11).

1.2.HOMOSİSTEİN

Kendisi bir aminosit olan homosistein, sülfür içerir ve metionin metabolizması esnasında oluşur. Metilasyon ve sülfürasyonu içeren iki önemli yolda görev alır ve kendisi protein sentezinde kullanılmaz (74).

Remetilasyon yolunda homosisteinden metionin oluşturmak için, N-5-metiltetrahidrofolat veya betainden bir metil grubu alır. N-5-metiltetrahidrofolat ile gerçekleşen reaksiyon tüm dokularda oluşur ve vitamin B₁₂ bağımlıdır. Betain ile gerçekleşen reaksiyon ise başlıca karaciğerde sınırlıdır ve Vitamin B₁₂ den bağımsızdır. Metioninin büyük bir kısmı daha sonra S-adenozilmetionin (SAM) oluşturmak üzere adenozin trifosfat (ATP) tarafından aktive edilir. SAM çeşitli alıcılar için genel bir metil vericisi olarak işlev görür. S- adenozilhomosistein (SAH), metilasyon reaksiyonları aracılığıyla oluşur ve sıklıkla homosistein oluşturmak için hidrolize olur. Böylece yeni metil grup transferinin yeni bir siklusunun başlaması için uygun ürün (homosistein) oluşturulur. Bu hidroliz reaksiyonu SAH lehine çalışan dönüşümlü bir reaksiyondur ve bu metabolitin yükselmiş hücrel konsantrasyonları hiperhomosisteinemilerin tümüne öncül olabilir ya da eşlik edebilir (74-76).



Şekil 1.2. Homosistein metabolizması (76). SAH: S-adenozilhomosistein. SAM: S-adenozilmetionin. PLP: Pridoksal fosfat. THF: Tetrahidrofolat. ATP: Adenozin trifosfat.

Transsülfürasyon yolunda ise, homosistein serin ile pridoksal-5 fosfat(PLP) – içeren enzim ve sistasyonin β - sentetaz (CBS) enzimlerinin katalizlediği bir reaksiyon ile birleşerek sistasyonin meydana getirir. Sitasyonin ikinci bir PLP- içeren enzim ve γ -sistasyonaz enzimi ile hidrolize olarak sistein ve α -ketobutirat oluşturur. Aşırı sistein, taurin ve inorganik sülfata dönüşür veya idrarla atılır. Bu transfüzyon yolu, sistein sentezine ek olarak aşırı homosisteini etkili bir şekilde katabolize eder ve metil transferine ihtiyaç duymaz (74).

Metionin esansiyel bir aminoasittir. Endojen proteinlerin bozulması, diyetle alınma veya homosistein metabolizması ile elde edilir. Metionin yeni sentezlenen proteinlerin yapısına katıldığı gibi ATP (adenozin trifosfat) yardımı ile enzimatik olarak SAM'a dönüşebilir. SAM'ın metil grubu DNA-metiltransferaz aracılığıyla koparılarak SAH'a dönüşür. Bunun adenozil kısmının hidrolitik olarak parçalanmasıyla da homosistein oluşur (76,77).

Hiperhomosisteinemi

Homosisteinin %70' i proteinlere bağlı, %25' i disülfid bağı (disülfid homosistein) ile birbirlerine bağlı ve %5'i de homosistein tiolakton halinde plazmada bulunur (76). Açlık plazma homosisteininin normal değerleri 5-15 µmol/L olarak belirtilmiştir (76,78). Çocuklarda erişkinlere göre %30 daha düşüktür. Postmenopozal kadınlarda premenopozal olanlara oranla daha düşüktür ve postmenopozal HRT tedavisi homosistein seviyelerini düşürmektedir. Oral kontraseptif kullanımında ve gebelikte homosistein seviyeleri daha düşük bulunmuştur (76,79).

Araknodaktili, lens dislokasyonu, osteoporozis, yüksek kavisli damak, kısa boy, mental retardasyona eğilimi olan yenidoğanlarda idrar homosistein ve okside olmuş homosistein değerleri yüksek olarak gözlemlenmiş ve bu durum homosistinürinin tanınmasına yol açmıştır (75)

İnsanlarda hiperhomosisteinemi sebebine, sıklığına, ciddiyetine göre çeşitli sınıflara ayrılabilir. Ciddi olgular homosistein metabolizmasının enzimlerini kodlayan genlerdeki homozigot defektlere bağlı oluşmaktadır. Böyle olgularda ya homosistein remetilasyonundaki ya da homosistein transsülfürasyonundaki enzim defektlerine bağlı olabilmektedir ve kan ve aynı zamanda idrarda homosistein seviyelerinde ciddi yükselmelere yol açar. Bu bozuklukların klasik bir formu (konjenital homosistinüri) CBS'yi kodlayan enzimdeki homozigot defekti içerir. Bu kişilerde plazma açlık homosistein düzeyleri 400 µmol/L gibi yüksek değerlere ulaşabilir (74) ve ateroskleroz, tromboembolik komplikasyonlar, iskelet anormallikleri, ektopia lentis ve mental retardasyon tablosuna yol açabilir (80). Diğer enzimleri kodlayan genlerdeki homozigot defektler (Vitamin B₁₂'nin

metillenmesinde rol alan enzimleri veya MTHFR'yi kodlayan genler) benzer şekilde plazma homosistein seviyelerinde ciddi yükselmeye neden olur (74,81,82).

Hiperhomosisteineminin daha yaygın tipi enzimleri kodlayan genlerdeki daha hafif defektlerden veya homosistein metabolizmasında görev alan vitaminlerin yetersizliğinden kaynaklanır ve homosistein seviyelerindeki yükselme daha ılımlıdır. Plazma homosistein konsantrasyonları farklılık gösterebilir ve bu fark iki metabolik yolun hangi kolunun defektif olduğuna bağlıdır. Eğer etkilenme remetilasyon yolunda ve hafif ise açlık plazma konsantrasyonunda önemli bir derecede yükselmeye sebep olur. Folat, vitamin B₁₂ eksikliği veya MTHFR'yi kodlayan genlerdeki defektler bu şekilde bir etkilenmeye örnektirler (74,83,84). Eğer defekt transsülfürasyon yolunda ve hafif ise açlık plazma homosistein seviyesinde çok hafif bir yükselme olacaktır. Böyle bir hafif etkilenmeye CBS enzimini kodlayan genlerdeki heterozigot defektler veya Vitamin B₆ nın yetersizliği örnek olarak verilebilir ve normal olarak metionin yükleme ya da yemeği takiben bakılan homosistein seviyelerindeki anormal bir yükselmeyle tanı alırlar (74,85,86).

Tablo 1.4. Hiperhomosisteinemi sınıflandırması (74)

Ciddi hiperhomosisteinemi

Her zaman yüksek homosistein seviyeleri

Vitamin B₁₂ metabolizması enzimleri veya MTHFR, CBS eksiklikleri

Hafif hiperhomosisteinemi

Açlıkta ılımlı yüksek homosistein seviyeleri

Homosisteinin metilasyonunda etkilenme (Folat, Vitamin B₁₂ eksikliği veya hafif enzim defektleri)

Metionin yükleme sonrası

Metionin yüklemesi ile anormal homosistein seviyeleri

Homosistein transsülfürasyon etkilenmesi (heterozigot CBS defekti, Vitamin B₆ eksikliği)

Vitamin ve plazma homosistein düzeyleri arasındaki ilişkiyi ilk kez Kang ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada göstermişlerdir ve plazma homosistein ve folat konsantrasyonları arasında ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir (81). Sonraki çalışmalarda homosistein ile folat veya Vitamin B₁₂ arasındaki bu ters ilişki doğrulanmış ve homosistein seviyelerinin düşürülmesinde vitamin desteğinin etkinliği gösterilmiştir (74,87,88).

Tablo 1.5. Plazma homosistein belirleyicileri (75).

Genetik faktörler		
	Homozigot CBS defekti	↑↑↑
	Homozigot MTFHR defekti	↑↑↑
	Kobolamin mutasyonu	↑↑↑
	Down sendromu	↓
	Termolabil MTHFR	↑
	Heterozigot CBS defekti	↑
	Heterozigot MTHFR defekti	↑
Fizyolojik faktörler		
	İleri yaş	↑
	Erkek cinsiyet	↑
	Azalmış glomeruler filtrasyon hızı	↑
	Artmış kas kitlesi	↑
Yaşam tarzı		
	Vitamin alımı	↓
	Sigara	↑
	Kahve	↑
	Etanol	↑↓
	Fiziksel aktivite	↓
Klinik koşullar		
	Folat eksikliği	↑↑
	Vitamin B ₁₂ eksikliği	↑↑↑
	Vitamin B ₆ eksikliği	↑
	Renal yetmezlik	↑↑
	Hipotiroidizm	↑
	Gebelik	↓
İlaçlar		
	Folat antagonistleri	↑
	Vitamin B ₁₂ antagonistleri	↑↑
	Vitamin B ₆ antagonistleri	↑
	Anti-epileptik ilaçlar	↑
	Kontraseptifler, östrojen terapileri	↓
	Diğer (L-dopa, kolestiramin, nistatin)	↑

Hiperhomosisteineminin Patofizyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi

Hiperhomosisteineminin damar duvarında kalınlaşma, damar intima tabakasında düz kas hücrelerinde proliferasyon, damar duvarında lipid birikimi, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunda artış, tromboksan sentezinin aktivasyonu, homosisteinin kendisinin oksidasyonu sonucu oluşan radikallerle oksidatif hasarın artması gibi aterojenik hastalık gelişimine neden olan birçok mekanizması mevcuttur (76,89).

Homosistein, faktör V, X ve XII' nin aktivasyonunu artırırken protein C' nin aktivasyonunu baskılar ve böylece endotelin normal antitrombotik özelliğinde değişim meydana getirir. Endotelde doku plazminojen aktivatörlerinin salınımını uyarırken, trombodulin ve heparin sülfat salınımını baskılar. Böylece tromboza eğilim meydana getirir (76,90,91).

Hiperhomosisteinemi oksidatif hasar yaratarak da etkilerini gösterebilir. Plazmada homosistein hızlıca homosistein disülfid veya homosistein tiolaktone okside olur. Bu esnada hidrojen peroksit ve süperoksit radikali oluşur. Hidrojen peroksit damar endotelinde hasara neden olurken süperoksit radikali hem endotel hem de LDL partiküllerini etkileyerek lipid peroksidasyonunu başlatır (76,91,92).

Homosistein endoteldeki nitrik oksit sentetaz salınımını azaltarak nitrik oksit oluşumunu ve biyoyararlılığını azaltır. Böylece nitrik oksitin üretimindeki bozulma endoteli, homosistein kökenli oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel fonksiyonunda bozulma meydana gelir (76,91,93).

Clarke ve arkadaşları serebrovasküler hastalık geçirenlerin %42'sinde, periferik damar hastalığı olanların %28'inde ve kardiyovasküler hastalığı olanların %30'unda hiperhomosisteinemi varlığını metionin yükleme testi ile göstermişlerdir ve sonuç olarak koroner arter hastalığı gibi vasküler hastalıklar için hiperhomosisteineminin bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve birçok olguda CBS defektinin sözkonusu olduğunu belirtmişlerdir (94).

Ciddi MTHFR eksikliği yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkabileceği gibi yetişkin dönemde de ortaya çıkabilir. Çocukluk çağının erken dönemindeki klinik bulgu gelişme geriliğidir. Aynı zamanda motor fonksiyon ve yürüyüş bozuklukları, psikiyatrik problemler, vücut ölçümlerinde anormallikler de sıkça gözlemlenen bulgulardır. Ciddi MTHFR eksikliği olan erişkinlerde beyinde perivasküler değişiklikler, demiyelinizasyon, makrofaj infiltrasyonu, gliozis, astrositozis görülebilmektedir. Bu bulgulara nöropatolojik özellikler, serebral ventriküllerin genişlemesi, internal hidrosefali ve düşük beyin ağırlığı eşlik edebilir (95). Ayrıca serebrovasküler hastalığın yanında hiperhomosisteineminin nörodejeneratif hastalıkların patogenezinde önemli rolünün olduğu gösterilmiştir ve yüksek homosistein konsantrasyonunun psikoz, nöropati ve demanslı hastalarda güç fark edilen vitamin B12 eksikliğinin önemli bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (96).

Homosistein ve Gebelik

Daha önce de bahsedildiği gibi normal gebelikte plazma homosistein konsantrasyonu düşüktür. Bu düşüştan sorumlu mekanizma olarak gebeliğe eşlik eden olağan glomerüler filtrasyon hızında artış, artmış plazma hacmi ve beraberinde ortaya çıkan hemodilüsyon, fetusun homosistein alımının artışı varsayımı gösterilmiştir (97,98). Bir çalışmada erken gebelikte amniotik sıvıdaki homosistein konsantrasyonu maternal serumdakine göre oldukça düşük bulunurken, amniotik metionin konsantrasyonu yüksek olarak saptanmış ve bunun fetal dokuların aktif homosistein remetilasyonu gerçekleştirdiğini ve bunun da fetusun büyüme ve gelişmesinin göstergesi olduğu belirtilmiştir. Geç gebelikte ise maternal-fetal homosistein farkının çok az olduğu gösterilmiştir (98).

Gebelikte homosistein metabolizmasını etkileri arasında en çok bilinen nöral tüp defektleri ile olan ilişkisidir. Bu ilişki ancak geçen yüzyılın son dekatlarında Steegers ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (99). Yapılan bir çalışmada gebelik öncesi folik asit desteğinin rekürren NTD riskini %50 olarak azalttığı gösterilmiştir (100). Sonraki çalışmalarda perikonsepsiyonel folat desteğinin NTD riskini azalttığı gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında nöral epitelyum hücrelerindeki metilasyon işlemi gösterilmiştir. Homosisteinin aynı zamanda nöral

tüp defekti gelişimindeki direkt etkisi hayvan embriyolarında gösterilmiştir ve muhtemelen homosisteinin bu etkiyi N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptör antagonisti gibi etki göstererek gerçekleştirdiği düşünülmüştür (75,101). Genetik polimorfizmin hafif ve orta derecede hiperhomosisteinemi ile birlikteliğinin anlaşılması NTD'li fetusların annelerinin araştırılmasına neden olmuştur. Yapılan bir çalışmada MTHFR'nin C677T polimorfizmine sahip olmanın NTD için risk faktörü olduğu saptanmış ve NTD için ebeveynlerin ve etkilenmiş fetusun homozigot olma oranı %16 iken kontrol grubunda %5 olarak bulunmuştur (102). Bir diğer polimorfizm olan MTHFR'nin A1298C polimorfizmi NTD riskini daha kompleks bir seviyeye götürmüştür. Kombine heterozigotluk durumundaki risk C677T homozigotluğuna benzer oranlarda bulunmuştur (103).

Ek olarak artmış plazma homosistein konsantrasyonu özellikle preeklampsi ve ablasyo plasenta olmak üzere plasental vasküler hastalıklar ve erken gebelik kaybıyla da ilişkili bulunmuştur. Erken başlangıçlı preeklampsi geliştiren kadınlarda, gebelikten 3 ay sonra yapılan metionin yükleme testi ile %18' inde hiperhomosisteinemi saptanırken bu değer normal popülasyonda %2,5 olarak bulunmuştur (104). Sonraki birçok çalışmada da preeklampsi gelişen gebelerde yüksek plazma homosistein düzeyleri ortaya konmuştur (75). Yüksek homosistein düzeyleri olan nullipar kadınlar multipar kadınlarla karşılaştırıldığında preeklampsi gelişimi açısından 12,9 kat daha yüksek riske sahiptir (105).

Homosistein yüksekliği ile ablasyo plasenta ve arasındaki ilişki birçok çalışmada ortaya konmuştur. Plasental vaskülopati ile ilişkili alta yatan mekanizma folik asit ve vitamin B₁₂ eksikliği olabilir (75). Protein C, aktive protein seviyelerinde azalma gibi trombotik risk faktörleri ve yükselmiş homosistein ve MTHFR-677C-T mutasyonu plasental vaskülopati için olası risk faktörleri olarak belirtilmiş ve bu faktörlerinin kombinasyonunun risk artışında sinerjizm oluşturduğu vurgulanmıştır (106).

Rekürren gebelik kaybının hiperhomosisteinemi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu süreçte maternal (spiral arter) trombotik mekanizma etkili değildir çünkü fonksiyonel intervillöz alan gebeliğin yaklaşık 12. haftasında gelişir. MTHFR

polimorfizmin varlığı, metil gruplarının oluşturulmasını bozduğu için doğrudan DNA sentezini etkilediği düşünülmektedir (75,107).

Hiperhomosisteinemi ile intrauterin gelişme geriliği arasındaki ilişki ilk kez 1992 yılında Burke ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada irdelendi ve CBS enziminin heterozigot mutasyonuna sahip olan kadınların çocuklarında intrauterin gelişme geriliği varlığını gösterememişlerdir (108). De Vries ve arkadaşları açıklanamayan intrauterin gelişme geriliği ile komplike olan kadınların %38'inde hiperhomosisteinemi tespit etmişlerdir (109). Leeda ve arkadaşları ise intrauterin gelişme geriliği ile komplike gebeliği olan kadınları postpartum dönemde metionin yükleme testi ile değerlendirildiklerinde bu kadınların %19,2'sinde hiperhomosisteinemi saptadıklarını belirtmişlerdir (110).

Burke ve arkadaşları hiperhomosisteinemi ve intrauterin gelişme geriliği arasındaki ilişkiyi araştırırken, hiperhomosisteinemi olan gebelerde %12 gebelik kaybı ve %10 perinatal ölüm saptadılar (108). De Vries ve arkadaşları preeklampsi ile ilişkisi olmayan intrauterin ölümlerin %11'inde hiperhomosisteinemi saptamışlardır (109,110).

2.MATERYAL ve METOD

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, obstetri polikliniğimizde rutin gebelik takipleri yapılan 110 miad gebe çalışmaya alındı.

Hem çalışma hem de kontrol grubuna 37-41 gebelik haftalarında, aktif eylemde olmayan, ek hastalığı ve fetal anomalisi olmayan, düzenli antenatal takipleri yapılan ve tekil gebeliği olan gebeler alınırken, çalışma grubuna 49 obez ($VKİ > 30 \text{ kg/m}^2$), kontrol grubuna ise 61 obez olmayan ($VKİ < 30 \text{ kg/m}^2$) gebe dahil edildi. Her iki grupta gravida, parite, yaş, erken gebelikteki VKİ, doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, doğum şekli parametreleri kaydedildi. Hastaların maternal ve umbilikal kord homosistein düzeyleri ve umbilikal kord pH ölçümleri yapıldı.

Kronik hastalığı olanlar (diabetes mellitus, hipertansiyon, renal hastalık, tiroit fonksiyon bozukluğu, kardiyopulmoner hastalık ve otoimmün hastalık), gebeliğe bağlı diabet, hipertansiyon ve diğer gebelik komplikasyonu olanlar, kötü obstetrik öyküsü ve fetal anomalisi olanlar, sigara içenler, multivitamin kullanımı olanlar ve aktif eylemde olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Gebelik yaşının belirlenmesinde son adet tarihi, son adet tarihini bilmeyenlerde ise ilk trimester ultrasonografik ölçümleri kullanıldı.

Her iki grupta, 8-12 saatlik açlık sonrası 5 cc periferik venöz kan örneği etilen diasetik asit (EDTA) içeren tüpe alındı. Ayrıca doğumdan hemen sonra kordon klemplenmesini takiben umbilikal kordondan venöz kan örneği aynı şekilde EDTA' lı tüpe alındı. Hem maternal hem de fetal kan örnekleri örneklemeden sonra buzdolabına yerleştirildi ve 1 saat içinde 3000 devir/dk 10 dakika santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı. Serumlar analiz edilene kadar $-25 \text{ }^{\circ}\text{C}$ de saklandı ve örnekler en geç 3 gün içerisinde çalışıldı. Serum homosistein düzeyleri ölçümü kemilüminesans yöntemi ile DPC-Immulate 2000 analizatöründe (Siemens-DPC, USA) yapıldı.

Çalışmaya başlanmadan önce çalışmanın güç analizi (G*Power 3.0.10, Kiel, Almanya analiz programı) yapıldı. Tip I (α) hata 0.05, Tip II (β) hata %10 ve etki genişliği ise 0.6 olmak üzere en küçük örneklem sayısı her bir grup için 49 olmak üzere en az 98 olarak hesaplandı. Çalışmanın sonunda, obez olmayan grupta 61 ve obez grupta ise 49 olmak üzere toplam 110 olgunun verileri incelemeye alındı.

Çalışmanın verileri SPSS ver.17.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel analize başlanmadan önce verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk normallik testi ile kontrol edildi. Gebelik sayısı (gravida), doğum sayısı (parite), vücut kitle indeksi, maternal plazmada homosistein ve umbilikal kord kanında homosistein değerleri normal dağılıma uymaz iken ($p < 0.05$), yaş, gebelik haftası, umbilikal kord pH değeri ve doğum ağırlığının normal dağılıma uydukları ($p > 0.05$) görüldü. Tanımlayıcı veriler normal dağılıma uyan parametrelerde ortalama \pm SD, normal dağılıma uymayan parametrelerde ise medyan (interquartile range, IQR –yüzdelerarası aralık) şeklinde verildi. Süreklilik gösteren verilerde gruplar arası karşılaştırmaların istatistiksel analizleri, normal dağılıma uyan verilerde parametrik testler (T test), normal dağılıma uymayan verilerde ise nonparametrik testler (Mann Whitney Test) kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenlerde ise gruplar arası karşılaştırmalarda Ki-kare testi kullanıldı. Sonuç değerlendirmelerinde $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.BULGULAR

Çalışmaya alınan 110 olgudan 49 (%44.5)'u obez iken 61 olguda VKI'si 30'un altında idi. Tüm olguların yaş ortalaması 27.6 ± 5.3 , doğumda gestasyonel yaş 39.0 ± 1.2 hafta idi. Tüm olgularda maternal plazmada homosistein düzeyi ortalama 8.4 ± 3.9 $\mu\text{mol/L}$, umbilikal kord homosistein düzeyi ise ortalama 9.9 ± 4.8 $\mu\text{mol/L}$ idi. 70 (%63.6) olgu vaginal yolla doğum yaparken, 40 (%36.4) olguda doğum sezaryen ile gerçekleştirilmiştir. Olguların 8'inde (%7.3) doğum eylemi sırasında fetal distress bulgusu saptandı. Tüm olguların demografik verileri Tablo 3.1'de gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Tüm olguların demografik verileri

	Ortalama \pm SD veya Medyan (IQR)	En az – En çok
Yaş*	27.6 ± 1.2	17 – 41
Gravida**	2.0 (2.0)	1 – 6
Parite**	1.0 (2.0)	0 – 3
Gebelik haftası*	39.0 ± 1.2	36 – 41.3
VKI (kg/m^2)**	29.2 (4.7)	22.2 – 34.3
Maternal homosistein**	7.5 (4.5)	3.4 – 26.4
Umbilikal kord homosistein**	8.6 (4.2)	3.5 -35.1
Umbilikal kord pH*	7.29 ± 0.06	7.14 – 7.43
Doğum ağırlığı (g)*	3310 ± 400	2205 - 4400

*Ortalama \pm SD

**Medyan (IQR)

Olgular, normal kilolular (n=61) ve obez olanlar (n=49) olarak ikiye ayrıldıktan sonra iki grup arasında karşılaştırmalar yapıldı. Obez olguların yaşı normal kilolu olan olgulara göre sınırda anlamlı olarak daha yüksek idi (28.8 ± 5.1 'e karşı 26.8 ± 5.4 , $p=0.049$). (Tablo 3.2)

Doğumda, gebelik haftası ve doğum ağırlığı ise iki grup arasında benzerdi ($p>0.05$). (Tablo 3.2)

Gebelik ve doğum sayıları obez gebelerde daha yüksek olarak bulundu ($p<0.05$).

Doğum şekilleri de her iki grupta benzerdi. Normal kilolu olan olgularda sezaryen ile doğum oranı %36.1 (22/61) iken obez grupta %36.7 (18/49) idi ($p=0.827$). Normal kilolu olguların 3'ünde (%4.9) fetal distress gelişirken bu sayı obez olgularda 5 (%10.2) idi ($p=0.264$).

Her iki grupta umbilikal kord pH düzeyleri (7.29 ± 0.06 ' ya karşı 7.30 ± 0.06) benzerdi.

Maternal plazma homosistein düzeyleri [7.6 (4.1)'e karşı 7.1 (4.9)] ile umbilikal kord homosistein düzeyleri [8.6 (4.2)'e karşı 8.8 (4.5)] her iki grupta benzerdi (sırasıyla; $p=0.947$, $p=0.675$). (Tablo 3.2)

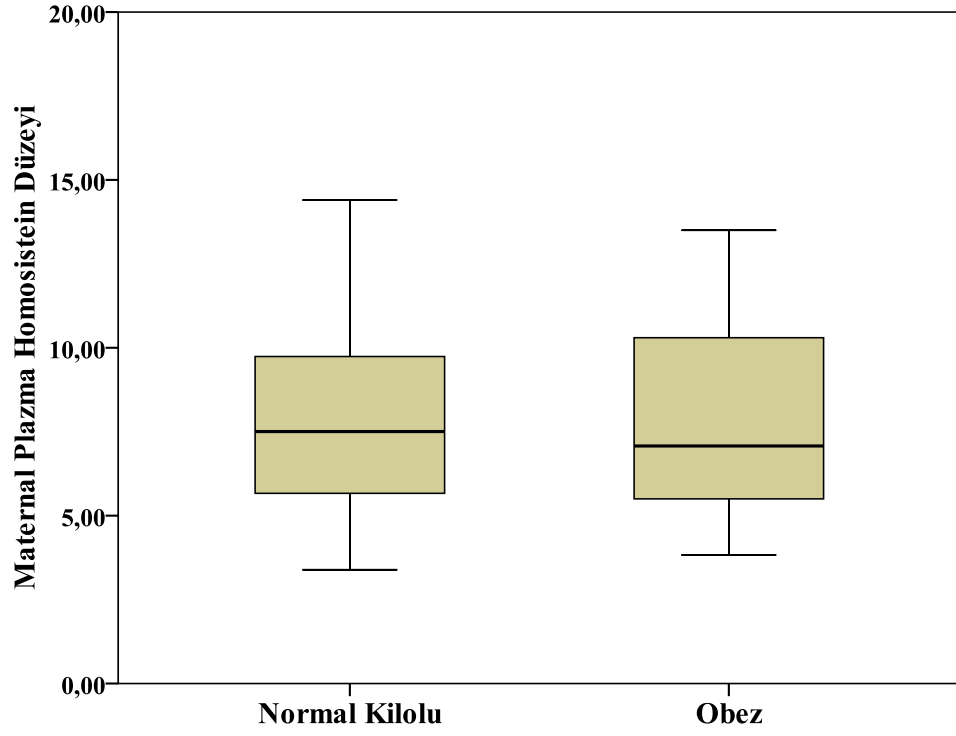
Tablo 3.2. Demografik veriler ve homosistein düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

	Normal kilolu (n=61)	Obez (n=49)	p
Yaş*	26.8 ±5.4	28.8 ±5.1	0.049
Gravida*,**	2.0 (1.0) 1.9±1.1	2.0 (1.0) 2.5±1.3	0.002
Parite*,**	1.0 (1.0) 0.7±0.7	1.0 (1.75) 1.2±0.9	0.003
Gebelik haftası*	38.9 ±1.1	39.1 ±1.3	0.487
VKI (kg/m2)**	27.0 (3.1)	31.3 (1.8)	<0.001
Maternal homosistein**	7.6 (4.1)	7.1 (4.9)	0.947
Umbilikal kord homosistein**	8.6 (4.2)	8.8 (4.5)	0.675
Umbilikal kord pH*	7.29 ±0.06	7.30 ±0.06	0.122
Doğum ağırlığı (g)*	3293 ±403	3332 ±399	0.621

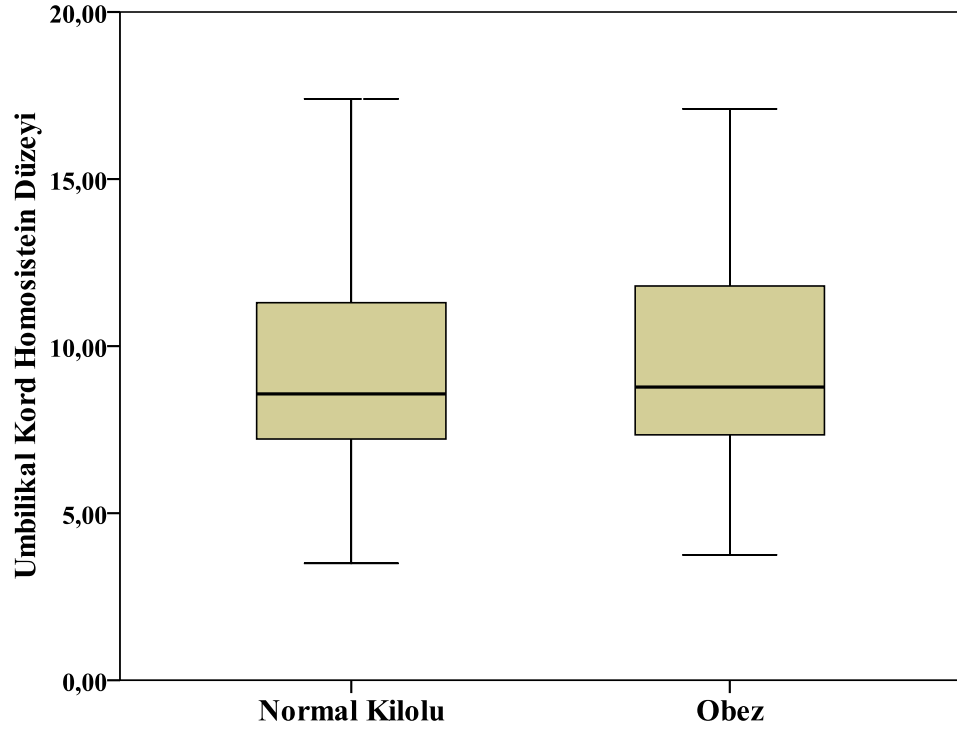
*Ortalama ±SD

**Medyan (IQR)

Şekil 3.1. Gruplara göre maternal plazma homosistein düzeyi



Şekil 3.2. Gruplara göre umbilikal kord homosistein düzeyi



4.TARTIŞMA

Gelişmekte olan fetusun ihtiyaçlarını karşılamak için artan metabolik ihtiyaçlar nedeniyle gebelik süresince fizyolojik ve metabolik stres artmaktadır. Normal gebelik süresince plazma folat, kobalamin ve pridoksal fosfat düzeyinde azalma (111) ve bunun sonucunda da total oksidan düzey (TOS) de artış meydana gelir (112). TOS plazma homosistein seviyelerini artırmaktadır ve hiperhomosisteinemi de hidrojen peroksit (H₂O₂) gibi reaktif oksijen partiküllerinin oluşumuna neden olur. Hidrojen peroksit oksidatif stresi ve dolayısıyla endotelial disfonksiyonu indükleyebilir. Folat eksikliğinin bir metabolik etkisi plazma homosistein düzeylerinde yükselme meydana getirmesidir. Yüksek homosistein düzeylerinin, vasküler etkileri nedeniyle kendisinin mi zararlı olduğu yoksa sadece folat eksikliğini mi yansıttığı henüz kesin değildir (112). Düşük folat alımı olan ve düşük folik asit konsantrasyonları olan gebelerde preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve nöral tüp defektleri açısından risk artışı söz konusudur (113). Yüksek homosistein düzeyleri endotelial disfonksiyona sebep olması sebebiyle hiperhomosisteinemi gebe kadınların plasental vaskülitlerdeki endotelial disfonksiyona meyilli olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca yükselmiş homosistein konsantrasyonu ve düşük folat düzeyi hücre proliferasyonu ve normal fetal gelişimin bozulmasına neden olabilecek DNA sentezi ve hücre bölünmesini etkileyebilmektedir (112,114). Özellikle bakırın varlığında homosisteinin LDL'nin otooksidasyonuna neden olduğu bilinmektedir (115).

Obezite vücut yağ komponentlerinin aşırı birikimi sonucu özellikle gelişmiş ülkelerde olmak üzere prevalansı hızla artmakta olan bir sağlık sorunudur (11,12). Obezitenin kronik oksidatif stres yaratan bir durum olduğu kanıtlanmıştır. Doku serbest radikalleri, reaktif oksijen partikülleri ile antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanan oksidatif stres obeziteye eşlik eden morbiditelerin altında yatan en önemli mekanizma olabilir (116). Hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hiperinsülinemi gibi metabolik komplikasyonlar ile ilişkisi mevcuttur (35).

Yüksek homosistein seviyeleri ile obezite ve erken gelişen kalp ve damar hastalıkları ilişkili bulunmuştur ve hiperhomosisteinemi kalp hastalıkları için bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Homosistein seviyeleri ile pıhtı ve ateroskleroza sebep olan arteriyal hasar arasında ilişki gösterilmiştir (117).

Bukhari ve arkadaşları obez ve obez olmayan kişilerde homosistein seviyeleri ile melanodialdehit (MDA), oksidatif stres, karaciğer fonksiyon testleri ve lipid profilleri arasındaki ilişkiyi incelemek üzere yapmış oldukları bir çalışmada, obez kişilerde, normal kilolularla karşılaştırıldıklarında, serum homosistein düzeylerini anlamlı şekilde yüksek olarak saptamışlardır. Obez kişilerde kan şekeri, kolesterol düzeyleri, albumin, globulin, alanin amino transferaz (ALT), TOS ve MDA değerleri ile homosistein düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Obezitenin gelişimi ve ilerlemesinde homosisteinin bağımsız bir risk faktörü olduğu yorumunu yapmışlardır (118).

Obez kişilerde homosistein düzeylerini araştıran çeşitli çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Reitman ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada obezlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında plazma homosistein düzeylerini %21 daha düşük saptamışlar ancak aradaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamışlardır (119). Karatela ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada aşırı kilolu ve obez normotansif ve hipertansif kişilerde plazma homosistein düzeylerini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır ve bundan yola çıkarak hipertansif kişilerde VKİ'nin artışı ile homosistein düzeylerindeki artış ve vitamin düzeylerindeki azalma arasında korelasyon olduğunu öne sürmüşlerdir (120). Yine benzer şekilde Ercan ve arkadaşları obez kişilerde obez olmayanlara göre plazma homosistein düzeylerini anlamlı yüksek bulurken (121), Şanlıer ve arkadaşları üniversite öğrencilerinde yapmış oldukları çalışmada obezite ile kan lipit ve homosistein düzeyleri arasında negatif bir korelasyon göstermişlerdir (122).

Gebelerde obezite ve homosistein üzerine yapılmış çeşitli çalışmalar mevcuttur. Andersson ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, gebelerde serum homosistein düzeylerinin ilk trimesterin erken dönemlerinden itibaren azaldığını bulmuşlardır. Homosistein düzeylerindeki düşüşün özellikle 15-17. haftalarda belirgin hale geldiği, daha sonra kısmen stabil

kaldığı ve postpartum 2-4 günlerde gebelik öncesi değerlere döndüğünü belirtmiştir (123). Benzer şekilde Kang ve ark. 16. gebelik haftası civarında %50'ye yakın plazma homosistein düzeylerinde azalma olduğunu belirtmişler (124). Bu düşüşten sorumlu mekanizma olarak gebeliğe eşlik eden olağan glomerüler filtrasyon hızında artış, artmış plazma hacmi ve beraberinde ortaya çıkan hemodilüsyon, fetusun homosistein alımının artışı varsayımı gösterilmiştir (97,98). Bir çalışmada erken gebelikte amniotik sıvıdaki homosistein konsantrasyonu maternal serumdakine göre oldukça düşük bulunurken, amniotik metionin konsantrasyonu yüksek olarak saptanmış ve bunun fetal dokuların aktif homosistein remetilasyonu gerçekleştirdiğini ve bunun da fetusun büyüme ve gelişmesinin göstergesi olduğu belirtilmiştir. Geç gebelikte ise maternal-fetal homosistein farkının çok az olduğu gösterilmiştir (98). Hyanek ve ark. plazma, amniotik sıvı ve fetal serum homosistein düzeylerini inceledikleri çalışmalarında reproduktif dönemdeki ($9.7 \pm 1.6 \mu\text{mol/L}$) ve klimakterik kadınlarla ($11.8 \pm 2.6 \mu\text{mol/L}$) karşılaştırıldığında, normal gebeliklerde ($4.4 \pm 1.7 \mu\text{mol/L}$) homosistein düzeylerini anlamlı olarak düşük saptamışlardır. Komplike gebeliklerde plazma homosistein düzeylerinin normal gebeliklere göre hafifçe daha yüksek ($6.3 \pm 2.1 \mu\text{mol/L}$) olduğunu belirtmişlerdir. Normal gebeliklerde amniotik sıvı homosistein düzeylerini belirgin düşük ($4.1 \pm 1.2 \mu\text{mol/L}$) ve yüksek riskli gebeliklerde (NTD, trizomi, doğumsal metabolik hastalıklar) fetal serum homosistein düzeylerini düşük ($3.6 \pm 1.4 \mu\text{mol/L}$) olarak bulmuşlardır (125).

Sigara içen gebelerde, içmeyenlere göre serum ve umbilikal kord homosistein düzeylerini inceleyen bir çalışmada sigara içenlerde serum ve umbilikal kord homosistein düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (126). Açılmış ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada şiddetli preeklampatik hastalarda, hafif preeklampatik hastalarla ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığında maternal ve fetal serum homosistein düzeylerini anlamlı şekilde yüksek olarak bulurken, hafif preeklampatik hastalarla kontrol grubu arasında serum homosistein düzeylerinde anlamlı farklılık olmadığını belirtmişlerdir (127). Benzer şekilde Güven ve ark. şiddetli preeklampatik gebelerde serum homosistein düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek olarak saptamışlardır (128). Vollset ve ark. plazma homosistein düzeyleri ve gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla

14492 gebeyi ve 5983 gebe olmayan kadını içeren geniş çaplı bir çalışmada plazma homosistein düzeyi yüksek saptananlarda preeklampsi riski % 32, prematürite riski % 38 oranında daha yüksek bulunurken, düşük doğum ağırlığı riskini % 101 daha yüksek bulunmuştur. Nöral tüp defekti ve club foot anomalisi ile plazma homosistein düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu bulurken plasenta dekolmanı riski ile homosistein düzeyleri arasında ilişki saptayamamışlardır. Sonuç olarak yüksek konsantrasyonlardaki homosisteini kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirmişlerdir (129).

Sağlıklı gebelik lipid mobilizasyonu, insülin rezistansında değişiklik ve endotelial fonksiyonda değişim ile ilişkilidir (130). Maternal obezite durumunda abartılı bir lipid cevabı, insülin rezistansında belirgin bir artış ve endotel bağımlı mikrovasküler fonksiyonlarda gerileme söz konusudur (130,131,132). Obez gebelerdeki rölatif endotelial disfonksiyon obezite ile ilişkili plazma sitokin düzeyleri (interlökin 6,10) değişimi ile kısmi olarak açıklanabilir (132). Obez kadınlar gebelik süresince daha fazla yağın birikimi ile ağırlık artışı, metabolik bozukluğa ve inflamasyona karşı bir yatkınlığa sahiptir. Oksidatif stres durumunda fazla miktardaki lipidler okside olarak lipid peroksidaz, okside lipoprotein ve oksisterol formlarına dönüşür. Bu okside lipid mediatörleri sitotoksiktirler, obezite ilişkili kötü gebelik sonuçlarına sebep olabilirler (130).

Kabiru ve ark. 5131 kadını içeren VKİ'lerindeki artış ile gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi inceledikleri bir çalışmada normal kilolu olup gebelikte VKİ artışı olan gebelerde gestasyonel diabet, başarısız indüksiyon, perine laserasyonu, sezaryen doğum ve postpartum enfeksiyon oranlarında anlamlı artış saptamışlar. Aşırı kilolu olan ve VKİ artışı izlenen gebelerde ek olarak preeklampsi ve operatif vajinal doğum oranlarında artış; obez olup VKİ artışı izlenenlerde ise koryoamniyonit, başarısız indüksiyon ve sezaryen ile doğum oranlarında artış saptamışlardır (133).

Khashan ve ark. erken gebelikteki VKİ'nin kötü gebelik sonuçları üzerine olan etkisini inceledikleri bir çalışmalarında aşırı kilolu ve obez gebelerde düşük kilolu gebelere göre preterm doğum riskinde azalma saptarken, aşırı kilolu, obez ve morbid obez gebelerde normal kilolu gebelerle karşılaştırıldığında postterm doğum

riskinde artış izlemişlerdir. Fetal makrozomi ve sezaryen riskinin VKİ ile orantılı olarak arttığı ve en büyük riskin morbid obezlerde olduğunu saptamışlardır. Bu sonuçların altında yatan nedenin belirsiz olduğu ve daha ileri araştırmayı gerektirdiği sonucuna varmışlardır (134). Çalışmamızda obez ve obez olmayan gruplar arasında sezaryen, fetal distres, doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı, umbilikal kord pH'sı gibi parametrelerde anlamlı fark saptamadık. Literatürde obez ve obez olmayan gebelerde gebelik sonuçlarını inceleyen parametrelerde anlamlı farklılık saptanırken bizim çalışmamızda böyle bir fark görülmemesi hasta sayımızın kısıtlılığına bağlanabilir.

Han ve ark. gebelik öncesi VKİ, biyokimyasal belirteçler ve gebelik sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemek için yapmış oldukları 608 gebeyi içeren bir çalışmada gebelik öncesi VKİ yüksek olan gebeler ile maternal stres arasında pozitif bir ilişki olduğunu ve gebelik öncesi normal ve düşük kilolu olanlarda gebelik esnasında daha belirgin kilo artışı olduğunu saptarken, gebelik öncesi VKİ yüksek olanlarda preterm doğum riskinde artış, düşük doğum ağırlıklı ve makrozomik fetus riskinde artış saptamışlardır. Yine obez kişilerde ortalama serum folat düzeyi ve C- reaktif protein (CRP) değerleri kayda değer biçimde yüksek bulunurken serum homosistein, servikal uzunluk ve fetal fibronektin seviyelerinde gruplar arasında belirgin farklılık saptamamışlardır. Sonuç olarak gebelik sonuçlarının gebelik öncesi VKİ'den etkilendiğini belirtmişlerdir, yüksek CRP ve düşük folat seviyelerini preterm eylem ile ilişkilendirirken yine bir diğer preterm eylem ile ilişkilendirilen bir faktör olan homosistein seviyelerinde obez ve obez olmayan gebeler arasında anlamlı fark saptamamışlardır (135).

Biz de çalışmamızda obez ve obez olmayan gebelerde maternal ve umbilikal kord homosistein düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık. Literatüre bakıldığında genel olarak obezite ile homosistein düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon görülmekte ancak bizim çalışmamızda böyle bir korelasyon söz konusu değildir. Hastalarımızın obez gebelerden oluşması ve yukarıda da bahsettiğimiz gibi gebeliğin plazma homosistein düzeyleri üzerine azaltıcı etkisi olması (hemodilüsyon, artmış glomeruler filtrasyon, fetusun homosisteini kullanması) sebebiyle obez kişilerdeki homosistein düzeylerinde ortaya çıkmasını beklediğimiz yüksekliği saptayamamış olabiliriz.

5.SONUÇLAR

Çalışmamızda obez gebeliklerde obez olmayanlarla kıyaslandığında doğum ağırlığı ve doğumdaki gebelik haftası benzerdi. Obez olgularda yaş sınırda yüksek olarak saptandı. Obezite ve homosistein yüksekliği hem gebelerde hem gebe olmayan kişilerde gebelik komplikasyonları dahil birçok medikal problem ile ilişkilendirilmekte ancak gebelikte her ikisinin birlikteliğinin etkisi konusunda literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Yüksek riskli gebeliklerde homosistein düzeylerinin daha yüksek saptanması dolayısıyla obezitenin mi hiperhomosisteinemiye sebep olduğu hiperhomosisteineminin mi obezitenin kötü sonuçlarına katkıda bulunduğu net değildir. Bizim çalışmamızda kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilen obezitenin mevcut olduğu gebelerde obez olmayan kontrol grubuna göre homosisteinin yüksekliğini saptayamadık.

6.KAYNAKLAR

- 1-Ogden CL, Yanovski SZ, Carroll MD, Flegal KM. The epidemiology of obesity. *Gastroenterology*. 2007;132(6):2087-102
- 2-Racette SB, Deusinger SS, Deusinger RH. Obesity: overview of prevalence, etiology, and treatment. *Phys Ther*. 2003;83(3):276-88
- 3-James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res*. 2001;9(5):228-33
- 4-Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA*. 1999;282(16):1523-9
- 5-Simopoulos AP, Van Itallie TB. Body weight, health, and longevity. *Ann Intern Med*. 1984;100(2):285-95
- 6-Wolf AM, Colditz GA. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. *Obes Res*. 1998;6(2):97-106
- 7-Fattah C, Farah N, Barry S, O'Connor N, Stuart B, Turner MJ. The measurement of maternal adiposity. *J Obstet Gynaecol*. 2009;29(8):686-9
- 8-Wells JC, Fewtrell MS. Measuring body composition. *Arch Dis Child*. 2006;91(7):612-7
- 9-Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French Gazel cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24(9):1111-8
- 10-Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894;i-xii,1-253
- 11-Sirimi N, Goulis DG. Obesity pregnancy. *Hormones*. 2010;9(4):299-306
- 12-Guelinckx I, Devlieger R, Beckers K, Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complication, gestational weight gain and nutrition. *Obes Rev*. 2008;9(2):140-50
- 13- Hatemi H, Yumuk VD, Turan N, Arik N. Prevalance of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord*. 2003;1(4):285-90
- 14-Stunkard AJ, Foch TT, Hrubec Z. A twin study of human obesity. *JAMA*. 1986;256(1):51-4

- 15-Stunkard AJ, Sorensen TI, Hanis C, Teasdale TW, Chakraborty R, Schull WJ, et al. An adaptation study of human obesity. *N Eng J Med*. 1986;23(4):193-8
- 16-Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet*. 1997;27(4):325-51
- 17-Bouchard C, Tremblay A, Despres JP, Nadeau A, Lupien PJ, Theriault G, et al. The response to long-term overfeeding in identical twins. *N Engl J Med*. 1990;322(21):147-82
- 18-Bouchard C, Tremblay A. Genetic effects in human energy expenditure components. *Int J Obes*. 1990;14(1):49-55
- 19-Hill JO, Peters JC. Environmental contributions to the obesity epidemic. *Science*. 1998;280(5368):1371-4
- 20-Segal NL, Allison DB. Twins and virtual twins: bases of relative body weight revisited. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26(4):437-41
- 21-Frübeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280(6):E827-47
- 22-McCrory MA, Fuss PJ, Hays NP, Vinken AG, Greenberg AS, Roberts SB. Overeating in America: association between restaurant food consumption and body fatness in healthy adult men and women ages 19 to 80. *Obes Res*. 1999;7(6):564-71
- 23-Raynor HA, Epstein LH. Dietary variety, energy regulation and obesity. *Psychol Bull*. 2001;127(3):325-41
- 24-Rising R, Harper IT, Fontvielle AM, Ferraro RT, Spraul M, Ravussin E. Determinants of total daily energy expenditure: variability in physical activity. *Am J Clin Nutr*. 1994;59(4):800-4
- 25-Ishola AG. Obesity: as a disease. *Niger Clin Rev J*. 2008;1:5-12
- 26-Ogunbode AM, Ladipo M, Ajayi IO, Fatiregun AA. Obesity: An emerging disease. *Niger J Clin Pract*. 2011;14(4):390-4
- 27-Güldiken S. Sekonder obezitenin ayırıcı tanısı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1(37):14-17
- 28-Vague J. Topographical distribution of the adipose tissue and its pathological impacts. *Rev Prat*. 1992;42(7):877-80

- 29-Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr.* 1956;4(1):20-34
- 30-Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr.* 1987;46(4):537-56
- 31-Kissebah AH, Freedman DS, Peiris AN. Health risks of obesity. *Med Clin North Am.* 1989;73(1):111-38
- 32-Hartz AJ, Rupley DC, Rimm AA. The association of girth measurements with disease in 32,856 women. *Am J Epidemiol.* 1984;119(1):71-80
- 33-Must A, Spadano J, Coakley EH, Field AE, Colditz G, Dietz WH. The disease burden associated with overweight and obesity. *JAMA.* 1999;282(16):1523-9
- 34-Pi-Sunyer FX. Medical hazards of obesity. *Ann Intern Med.* 1993;119(7):655-60
- 35-Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res.* 2002;10(2):97S-104S
- 36-Rönnemaa T, Koskenvuo M, Marniemi J, Koivunen T, Sajantila A, Rissanen A, et al. Glucose metabolism in identical twins discordant for obesity. The critical role of visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(2):383-7
- 37-Kahn SE, Prigeon RL, McCulloch DK, Boyko EJ, Bergman RN, Schwartz MW, et al. Quantification of the relationship between insulin sensitivity and beta-cell function in human subject. Evidence for a hyperbolic function. *Diabetes.* 1993;42(11):1663-72
- 38-Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, Sinha MK. Cellular alterations in liver and skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab rev.* 1989;5(8):665-89
- 39-Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, Tapscott EB, Pories WP, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect of muscle glucose transport and glucose transport GLUT4. *J Clin Invest.* 1992;89(2):701-5
- 40-Jensen MD, Haymond MW, Rizza RA, Cryer PE, Miles JM. Influence of body fat distribution on free fatty acid metabolism in obesity. *J Clin Invest.* 1989;83(4):1168-73
- 41-Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-6

- 42-Pi-Sunyer FX. Health implications of obesity. *Am J Clin Nutr.* 1991;53(6):1595-1603
- 43-Ascherio A, Hennekens C, Willett WC, Sacks F, Rosner B, Manson J, et al. Prospective study of nutritional factors, blood pressure, and hypertension among US women. *Hypertension.* 1996;27(5):1065-72
- 44-Redon J. Hypertension in obesity. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11(5):344-53
- 45-Okosun IS, Chandra KM, Choi S, Christman J, Dever GE, Prewitt TE. Hypertension and type 2 diabetes comorbidity in adults in the United States: risk of overall and regional adiposity. *Obes res:* 2001;9(1):1-9
- 46-Despres JP. Dyslipidemia and obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1994;8(3):629-60
- 47-Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995;333(11):677-85
- 48-Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease. A prospective study. *Ann Epidemiol.* 2002;12(2):131-40
- 49-Garfinkel L. Overweight and cancer. *Ann Intern Med.* 1985;103(6):1034-6
- 50- Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750 000 men and women. *J Chronic Dis.* 1979;32(8):563-76
- 51-Birdsall KM, Vyas S, Khazaezadeh N, Oteng-Ntim E. Maternal obesity: a review of interventions. *Int J Clin Pract.* 2009;63(3):494-507
- 52-Yogev Y, Catalano OM. Pregnancy and obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2009;36(2):285-300
- 53-McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for early programming of adult obesity. *Reproduction.* 2006;131(3):415-27
- 54-Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, et al. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *BMJ.* 1993;306(6876):484-7
- 55-Crosignani PG, Ragni G, Parazzini F, Wyssling H, Lombroso G, Perotti L. Anthropometric indicators and response to gonadotrophin for ovulation induction. *Hum Reprod.* 1994;9(3):420-3

- 56-Jacobs HS, Conway GS. Leptin, polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 1999;5(2):166-71
- 57-Gunderson EP. Childbearing and obesity in women: weight before, during, and after pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2009;36(2):317-32
- 58-Wang JX, Davies MJ, Norman RJ. Obesity increases the risk of spontaneous abortion during infertility treatment. *Obes Res*. 2002;10(6):551-4
- 59-Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Obesity, obstetric complications and cesarean delivery rate: a population-based screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4):1091-7
- 60-Abdollahi M, Cushman M, Rosendaal FR. Obesity: risk of venous thrombosis and the interaction with coagulation factor levels and oral contraceptive use. *Thromb Haemost*. 2003; 89(3):493-8
- 61-Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest*. 2005;115(3):485-91
- 62-Leikin E, Jenkins JH, Graves WL. Prophylactic insulin in gestational diabetes. *Obstet Gynecol*. 1987;70(4):587-92
- 63-O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology*. 2003;14(3):368-74.
- 64-Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: Opportunities for intervention and screening? *BMJ*. 2002;325(7356):157-60
- 65-Kaiser PS, Kirby RS. Obesity as a risk factor for cesarean in a low-risk population. *Obstet Gynecol*. 2001;97(1):39-43
- 66-Yu CK, Teoh TG, Robinson S. Obesity in pregnancy. *BJOG*. 2006;113(10):1117-25
- 67-Nohr EA, Bech BH, Davies MJ, Frydenberg M, Henriksen TB, Olsen J. Prepregnancy obesity and fetal death: a study within the Danish National Birth Cohort. *Obstet Gynecol*. 2005;106(2):250-9
- 68-Salih HM, Dunlop AL, Hedayatzadeh M, Alio AP, Kirby RS, Alexander GR. Extreme obesity and risk of stillbirth among black and white gravidas. *Obstet Gynecol*. 2007;110(3):552-7
- 69-Ehrenberg HM, Mercer BM, Catalano PM. The influence of obesity and diabetes on the prevalence of macrosomia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):964-8

- 70-Ozanne SE. The long term effects of early postnatal diet on adult health. *Adv Exp Med Biol.* 2009;639:135-44
- 71-Symonds ME, Sebert SP, Budge H. The impact of diet during early life and its contribution to later disease: critical checkpoints in development and their long-term consequences for metabolic health. *Proc Nutr Soc.* 2009;68(4):416-21
- 72-Murphy VE, Smith R, Giles WB, Clifton VL. Endocrine regulation of human fetal growth: the role of the mother, placenta, and fetus. *Endocr Rev.* 2006;27(2):141-69
- 73-Phelan S. Pregnancy: a “teachable moment” for weight control and obesity prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(2):135.e1-8
- 74-Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:217-46
- 75-Hague WM. Homocysteine and pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2003;17(3):459-69
- 76-Dikmen M. Homosistein metabolizması ve hastalıklarla ilişkisi. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2004;24:245-652
- 77-Fattal-Valevski A, Bassan H, Korman SH, Lerman-Sagie T, Gutman A, Harel S. Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency: importance of early diagnosis. *J Child Neurol.* 2000;15(8):539-43
- 78-Aubard Y, Darodes N, Cantaloube M. Hyperhomocysteinemia and pregnancy: review of your present understanding and therapeutic implications. *Eur j Obstet Gynecol Reprod Biol.* 200;93(2):157-65
- 79-Walker MC, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.*1999;180(3):660-4
- 80-Carson NA, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch Dis Child.* 1962;37:505-13
- 81-Kang SS, Zhou J, Wong PW, Kowalisyn J, Strokosch G. Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase. *Am J Hum Genet.* 1998;43(4):414-21
- 82-Mudd SH, Uhlendorf BW, Freeman JM, Finkelstein JD, Shih VE. Homocystinuria associated with decreased methylenetetrahydrofolate reductase activity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1972;46(2):905-12

- 83-Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: Interruption of the coordinate regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(1):131-8
- 84-Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Elevation of total homocysteine in the serum of patients with cobalamin or folate deficiency detected by capillary gas chromatography-mass spectrometry. *J Clin Invest.* 1998;81(2):466-74
- 85-Park YK, Linkswiler H. Effect of vitamin B₆ depletion in adult man on the excretion of cystathionine and other methionine metabolites. *J Nutr.* 1970;100(1):110-6
- 86-Sardharwalla IB, Fowler B, Robins AJ, Komrower GM. Detection of heterozygotes for homocystinuria. Study of sulphur-containing amino acids in plasma and urine after L-methionine loading. *Arch Dis Child.* 1974;49(7):553-9
- 87-Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merve A, Becker PJ. Vitamin B₁₂, B₆ and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. *Am J Clin Nutr.* 1993;57(1):47-53
- 88-van den Berg M, Franken DG, Boers GH, Blom HJ, Jakobs C, Stehouwer CD, Rauwerda JA. Combined vitamin B₆ plus folic acid therapy in young patients with arteriosclerosis and hyperhomocysteinemia. *J Vasc Surg.* 1994;20(6):933-40
- 89-Harmon DL, Doyle RM, Meleady R, Doyle M, Shields DC, Barry R, et al. Genetic analysis of the thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(2):208-11
- 90-Reis PP, Azinheira J, Reis HP, Bordalo A, Santos L, Adao M, et al. Homocysteinaemia after methionine overload as a coronary artery disease risk factor; importance of age and homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 1995;6(11):851-6
- 91-McDowell IF, Lang D. Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr.* 2000;130(2):369S-372S
- 92-Hanratty CG, McGrath LT, McAuley DF, Young IS, Johnston DG. The effects of oral methionine and homocysteine on endothelial function. *BMC.* 2001;85(3):326-30

- 93-Pullin CH, Wilson JF, Ashfield-Watt PA, Clark ZE, Whiting JM, Lewis MJ. Influence of methylenetetrahydrofolate reductase genotype, exercise and other risk factors on endothelial function in healthy individuals. *Clin Sci*. 2002;102(1):45-50
- 94-Clarke R, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med*. 1991;324(17):1149-55
- 95-Födinger M, Hörl WH, Sunder-Plassmann G. Molecular biology of 5-10-methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000;13(1)20-33
- 96-Diaz –Arrastia R. Homocysteinemia and neurologic disease. *Arch Neurol*. 2000;57(10):1422-7
- 97-Andersson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992;30(6):377-9
- 98-Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocysteine suggests a potential role for maternal homocysteine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(2):228-33
- 99-Steegers-Theunissen RP, Boers GH, Trijbels FJ, Eskes TK. Neural-tube defects and derangement of homocysteine metabolism. *N Engl J Med*. 1991;324(3):199-200
- 100-Anonymous. Prevention of neural tube defects; results of the medical research council vitamin study. MRC vitamin study research group. *Lancet*. 1991;338:228-33
- 101-Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93(26):15227-32
- 102-van der Put NM, Steegers-Theunissen RP, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Mariman EC, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet*. 1995;346(8982):1070-1
- 103-van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. An additional risk factor for neural-tube defects? *Am J Hum Genet*. 1998;62(5):1044-51
- 104-Dekker GA, de Vries JI, Doelitzsch PM, Huijgens PC, von Blomberg BM, Jacobs C, et al. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1042-8

- 105-Rajkovic A, Mahomed K, Malinow MR, Sorenson TK, Woelk GB, Williams MA. Plasma homocysteine concentrations in eclamptic and preeclamptic African women postpartum. *Obstet Gynecol.* 1999;94(3):355-60
- 106-van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TK, Momnens LA, Blom HJ. Hyperhomocysteinemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG.* 2000;107(6):785-91
- 107-Zetterberg H, Regland B, Palmer M, Ricksten A, Palmqvist L, Rymo L, et al. Increased frequency of combined methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C mutated alleles in spontaneously aborted embryos. *Eur J Hum Genet.* 2002;10(2):113-8
- 108-Burke G, Robinson K, Refsum H, Stuart B, Drumm J, Graham I. Intrauterin growth retardation, perinatal death, and maternal homocysteine levels. *N Engl J Med.* 1992;326(1):69-70
- 109-de Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(11):1248-54
- 110-Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobs C, van Geijn HP, Dekker GA. 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(1):135-9
- 111-Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and timing investigation. *Obstet Gynecol.* 2004;104(2):336-43
- 112-Bukhari SA, Rajoka MI, Ibrahim Z, Jalal F, Rana SM, Nagra SA. Oxidative stress elevated DNA damage and homocysteine level in normal pregnant women in a segment of Pakistani population. *Mol Biol Rep.* 2011;38(4):2703-10
- 113-Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(5):1295S-303S
- 114-Tang L, Mamotte CD, Van Bockxmeer FM, Taylor RR. The effect of homocysteine on DNA synthesis in cultured human vascular smooth muscle. *Atherosclerosis.* 1998;136(1):169-73
- 115-Martin FL, Cole KJ, Williams JA, Millar BC, Harvey D, Weaver G, et al. Activation of genotoxins to DNA-damaging species in exfoliated breast milk cells. *Mutat Res.* 2000;470(2):115-24

- 116- Higdon JV, Frei B. Obesity and oxidative stress: a direct link to CVD? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(3):365-7
- 117-Scott JM. Homocysteine and cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):333-4
- 118-Bukhari SA, Rajoka MI, Nagra SA, Rehman ZU. Plasma homocysteine and DNA damage profiles in normal and obese subjects in the Pakistani population. *Mol Biol Rep.* 2010;37(1):289-95
- 119-Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *Isr Med Assoc J.* 2002;4(8):590-3
- 120- Karatela RA, Sainani GS. Plasma homocysteine in obese, overweight and normal weight hypertensives and normotensives. *Indian Heart J.* 2009;61(2):156-9
- 121-Ercan M, Konukoğlu D. Role of plasma viscosity and plasma homocysteine level on hyperinsulinemic obese female subjects. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2008;38(4):227-34
- 122-Sanlier N, Yabancı N. Relationship between body mass index, lipids and homocysteine levels in university students. *J Pak Med Assoc.* 2007;57(10):491-5
- 123-Andersson A, Hultberg B, Brattström L, Isaksson A. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Bio Chem.* 1992;30(6):377-79
- 124- Kang SS, Wong PW, Zhou JM, Cook HY. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid of pregnant women. *Metabolism.* 1986;35(10):889-91
- 125- Hyanek J, Zivny J, Dolezal A, Calda P, Krofta L, Vinglerova H, et al. Homocysteine- its significance in gynecology and obstetrics. *Ceska Gynekol.* 2000;65(6):406-12
- 126-Ambroszkiewicz J, Chelchowska M, Lewandowski L, Gajewska J, Laskowska-Klita T. Serum folate and homocysteine concentrations in women smoking during pregnancy and in umbilical cord blood of newborns. *Prezgl Lek.* 2007;64(10):674-8
- 127-Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI, Balat O, Cebesoy FB, Ozturk E, et al. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 levels in maternal and umbilical cord plasma and homocysteine levels in placenta in pregnant women with pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res* 2011;37(1):45-50
- 128-Guven MA, Coskun A, Ertas IE, Aral M, Zencirci B, Oksuz H. Association of maternal serum CRP, IL-6, TNF-alpha, homocysteine, folic acid and vitamin B 12

levels with the severity of preeclampsia and fetal birth weight. *Hypertens Pregnancy*. 2009;28(2):190-200

129-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(4):962-8

130-Jarvie E, Hauguel-de-Mouzon S, Nelson SM, Sattar N, Catalano PM, Freeman DJ. Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clin Sci*. 2010;119(3):123-9

131-Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long- term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG*. 2006;113(10):1126-33

132- Stewart FM, Wasserman RL, Bloomfield CD, Petersdorf S, Witherspoon RP, Appelbaum FR et al. Benchmarks in Clinical Productivity: A National Comprehensive Cancer Network Survey. *J Oncol Pract*. 2007;3(1):2-8

133-Kabiru W, Raynor BD. Obstetric outcomes associated with increased in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):928-32

134-Khashan AS, Kenny LC. The effects of maternal body mass index on pregnancy outcome. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(11):697-705

135-Han YS, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Lee SS. Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index. *Int J Obes*. 2011;35(4):570-7