

İlk Trimester Vitamin D, Vitamin B12 ve Ferritin Seviyelerinin Preeklampsisi ile İlişkisi

The Relationship of First Trimester Vitamin D, Vitamin B12 and Ferritin Levels with Preeclampsia

Selim GÜLÜCÜ¹  Mehmet GÜÇLÜ²  Sebahattin ÇELİK³  İlkin Seda CAN⁴ 
Canan SOYER ÇALIŞKAN⁵  Samettin ÇELİK⁵ 

ÖZ

Amaç: İlk trimester vitamin D, vitamin B12 ve ferritin seviyelerinin preeklampsisi ve yenidoğan sonuçlarıyla olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Araçlar ve Yöntem: Çalışmaya preeklampsisi (PE) tanısı almış 191 hasta ve 99 sağlıklı gebe kadın dahil edildi. Hastaların yaş, gravida, parite, beden kitle indeksi (BKI), doğum şekli, doğum kilosu, APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YYBÜ) kabulü ve doğum haftası kaydedildi. Laboratuvar analizlerinde ilk trimester vitamin D, vitamin B12 ve ferritin düzeyleri tespit edildi. PE'siz, PE'li ve şiddetli PE'li olmak üzere üç grup ayrılarak değerlendirme yapıldı.

Bulgular: BKI ölçümleri, doğum haftaları, doğum kiloları, YYBÜ kabulü değerleri arasında farklılık saptandı (p değeri sırasıyla= 0.003; 0.001; 0.001; 0.001). PE grubundaki bebeklerin ortalama doğum haftaları, doğum kiloları ve APGAR skorları PE'siz gruba göre düşük bulundu. PE grubundaki gebelerin sezaryen olma oranı yüksekti (p=0.001). PE grubunun vitamin D düzeyi, PE'siz gruba göre anlamlı düzeyde düşüktü (p=0.001). Vitamin D düzeyinin PE şiddetiyle orantılı olarak azaldığı tespit edildi. PE'siz grubun B12 düzeyi, PE'li gruba göre yüksekti (p=0.001). PE'siz grubun ferritin düzeyi PE'li gruba göre düşük tespit edildi (p=0.001).

Sonuç: İlk trimesterde vitamin D ve B12 düşüklüğü, ferritin yüksekliği preeklampsisi öngörüsünde faydalı olabilir. Özellikle D vitamini, B12 ve demir desteğinin preeklampside perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltacak basit ama etkili bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: ferritin; preeklampsisi; vitamin B12; vitamin D; yenidoğan

ABSTRACT

Purpose: We aimed to investigate the relationship between first trimester vitamin D, vitamin B12 and ferritin levels with preeclampsia and neonatal outcomes.

Materials and Methods: 191 patients diagnosed with preeclampsia (PE) and 99 healthy pregnant women were included in the study. Age, gravida, parity, body mass index (BMI), mode of delivery, birth weight, APGAR score, neonatal intensive care unit (NICU) admission and delivery week were recorded. First trimester vitamin D, vitamin B12 and ferritin levels were determined in laboratory analyzes. Evaluation was made by separating three groups as without PE, with PE and with severe PE.

Results: Differences were found between BMI measurements, birth weeks, birth weights and NICU acceptance values (p=0.003; 0.001; 0.001; 0.001 respectively). Babies in the PE group had lower mean birth weeks, birth weights and APGAR scores. In the PE group had a higher rate of cesarean section (p=0.001). The vitamin D level of the PE group was lower than the group without PE. It was found that the vitamin D level decreased in proportion to the severity of PE. The B12 level of the non-PE group was higher than PE group (p=0.001). The ferritin level of the non-PE group was found to be lower than the PE group (p=0.001).

Conclusion: Low vitamin D and B12 levels and high ferritin levels in the first trimester may be beneficial in predicting preeclampsia. We think that especially vitamin D, B12 and iron supplementation is a simple but effective approach to reduce perinatal morbidity and mortality in preeclampsia.

Key Words: ferritin; newborn; preeclampsia; vitamin D; vitamin B12

Gönderilme tarihi: 20.01.2021; Kabul edilme tarihi: 10.07.2021

¹ Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye.

² Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye.

³ Balıkesir Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Balıkesir, Türkiye.

⁴ Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye.

⁵ Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye.

Sorumlu Yazar: Dr. Selim Güllü, Gaziosmanpaşa Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Tokat, Türkiye. e-posta: selim.gulucu@gop.edu.tr

Makaleye atıf için: Güllü S, Güçlü M, Çelik S, Can İS, Soyer Çalışkan C, Çelik S. Vitamin D, vitamin B12 ve ferritin seviyelerinin preeklampsisi ile ilişkisi. Ahi Evran Med J. 2021;5(3):229-235. DOI: 10.46332/aemj.865619

GİRİŞ

Preeklampsi (PE) fetal ve maternal mortalitenin artmasına yol açan, gebeliğin ikinci veya üçüncü trimesterinde gelişen, gebeliğe has bir hastalıktır ve gebeliklerin % 5-7'sini etkilemektedir.¹ PE tanısı için kan basıncının gebelik öncesinde, gebeliğin ilk ve ikinci trimesterde değerlendirilmesi oldukça önemlidir. Gebelik öncesi dönemde kan basıncının normal olduğu bilinen gebelerde, gebeliğin 20. haftasından sonra meydana gelen yüksek kan basıncı ve proteinüri durumu PE olarak adlandırılmakla beraber proteinüri tanı için elzem değildir.^{2,3} Hipertansiyon ile beraber sistemik bulguların mevcudiyeti (karaciğer disfonksiyonu, böbrek yetmezliği, hemoliz ve trombositopeni varlığı, pulmoner ödem, görsel ve serebral bulgular) proteinüri olmaksızın PE'yi gösterir.³ PE trofoblast invazyon bozukluğu ve plasental kanlanma kısıtlılığının sebep olduğu düşünülmekle beraber tam olarak patogenez açıklanamamıştır.⁴ PE tüm organ ve sistemleri etkiler, sistemik inflamasyon ve endotel disfonksiyon ile iskemik hasara neden olur.⁵ B12 vitamini ve folat, hücre bölünme metabolizmasında kritik öneme sahiptir.⁶ Bu iki vitaminin düşük dolaşım düzeylerinin spontan düşüklükler, düşük doğum ağırlığı, PE veya uteroplental üniteyi içeren olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁷ Serum ferritin düzeyi, total demir deposunun göstergesidir ve düşüklüğü demir eksikliği için tanısaldır. Ferritin kazalara bağlı doku zedelenmeleri, kardiovasküler cerrahi, akut ve kronik enfeksiyonlar, karaciğer hastalıkları veya kanserlerinde, PE'de arttığı gösterilmiş ve akut faz reaktanı olarak değerlendirilmektedir.⁸ D vitamini eksikliği yaygın kanserler ve artmış bulaşıcı hastalıklar, hipertansiyon ve otoimmün bozukluklar riskleriyle de ilişkilendirilmiştir.⁹ Vitamin D eksikliğinin inflamatuvar yanıtı ve immün fonksiyonları etkileyerek, anormal plasental implantasyona neden olabileceği ve PE riskini arttırabileceği düşünülmektedir.^{10,11}

Gebelik döneminde vitamin eksikliği, maternal ve fetal sağlık üzerinde önemli bir rol oynar. Çalışmada ilk trimesterde özellikle plasantasyon dönemindeki B12, D vitamini ve ferritin düzeylerinin preeklampsiyi ön görmeye potansiyel rolünün ortaya konması amaçlanmıştır.

ARAÇLAR ve YÖNTEM

Çalışmaya 2018 ile 2020 tarihleri arasında Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gebeliğin 3. trimesterde PE tanısı almış 191 hasta ve 99 sağlıklı gebe (PE'siz) dahil edildi. Bu retrospektif kesitsel vaka kontrol çalışması ile hastaların doğum sonrası yenidoğan bilgileri ve geçmişe ait laboratuvar bilgileri hastane kayıtlarından ve e-Nabız sisteminden elde edildi. Çalışma öncesi Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onam alındı (Protokol No: GOKA/2020/16/9 - Tarih:09.12.2020).

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak; ilk trimester vitamin D, vitamin B12 ve ferritin düzeyleri bakılmış, ilk defa PE tanısı alan tekil gebeliği olan hastalar kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu hastaları diğer grup ile aynı dönemde başvuru yapan ve bilinen ek hastalığı olmayan rastgele sağlıklı gebelerden oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilmeme kriteri olarak; çoğul gebelikler, fetal anomaliler, gebelik öncesi veya sonrasında tanı alan sistemik hastalıklı (kronik hipertansiyon, vasküler hastalıklar, diabetes mellitus) hastalar, eklampsi ve HELLP (karaciğer enzimlerinde yükselme, düşük trombosit sayısı ve hemoliz ile karakterize bir sendrom) sendromu tanısı alan hastalar, vitamin ve türevi ilaç kullananlar, dosyalarında eksik bilgi bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Daha önce kan basınç (KB) normal sınırlarda olan bir kadında 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan en az 4 saatlik 2 ayrı ölçümde KB'nin >140/90 mmHg olması ve buna proteinüri eşlik etmesi preeklampsi olarak kabul edildi. Proteinüri dip-stick spot idrardan tespit edildi. Şiddetli PE, KB'nin >160/110 mmHg olması ölçülmesi ve bu duruma en az bir sistemik bulgunun eşlik etmesi (proteinüri \geq 300 mg/24 saat, trombosit sayısı <100.000/dL olması, transaminaz düzeyinin en az 2 kat artması, kreatinin düzeyinin >1.1 mg/ dL olması, pulmoner ödem varlığı, serebral veya görsel semptomların varlığı) olarak tanımlandı.

Gebelik haftası, son adet tarihinin (SAT) ilk günü veya SAT'ını bilinmeyen hastalarda ilk trimester ultrasonografi ölçümleri dikkate alınarak ultrasonografi ile teyit edildi.

Hastaların demografik bilgileri; yaş, gravida, parite, BKI, doğum şekli, doğum kilosu, APGAR skoru, yenidoğan yoğun bakıma kabulü (YYBÜ) ve doğum haftası kaydedildi. Hastaların laboratuvar analizlerinde ilk trimester B12 vitamini, D vitamini, ferritin düzeyleri kaydedildi.

PE grubu; PE (n:107) ve şiddetli PE (n:84) alt gruplarına bölündü ve 3 grup arası değerlendirme yapıldı, gruplar arası farklar kaydedildi. Gruplar arası yaş, gravida, parite, BKI, doğum şekli, doğum kilosu, APGAR skoru, YYBÜ kabulü, doğum haftası ve B12 vitamini, D vitamini, ferritin düzeyleri karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 programı (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) kullanılmıştır. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testi ve grafiksel değerlendirmeler ile sınanmıştır. Sayısal veriler Kolmogorov-Smirnov normalite testini geçmediği için ortanca ve %25-75 çeyrek değerler arası genişlik olarak verilmiştir. Kruskal-Wallis ANOVA ve devamında ikili karşılaştırmalar için Mann-Whitney testleri ile analiz edildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu ve ki-kare testi ile analiz edildi. Çoklu testler için anlamlılık değerleri Bonferroni düzeltmesi ile ayarlanmıştır. Nitel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Olguların yaş, gravida, parite, BKI ve doğum şekillerini içeren maternal özellikleri Tablo 1' de verildi. Kontrol (PE'siz), PE ve şiddetli PE gruplarının ortanca yaş, gravida ve parite değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). PE ve şiddetli PE gruplarının ortanca BKI değerleri, PE'siz grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$); PE ve ağır PE gruplarının ortanca BKI değerleri benzerdi ($p > 0.05$). PE grubunun sezaryen doğum oranı, PE'siz grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Şiddetli PE grubundaki sezaryen oranı ise diğer gruplara göre daha yüksek tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 1. Kontrol, preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarının maternal özellikleri.

Değişkenler	Kontrol (n=99)	Preeklampsi (n=107)	Ağır preeklampsi (n=84)	p
Yaş	28(24-32) ^a	29 (24-34) ^a	27 (23-32) ^a	0.167
Gravide	2 (2-3) ^a	2 (2-4) ^a	2 (1-4) ^a	0.99
Parite	1 (1-2) ^a	1 (0-2) ^a	1 (0-2) ^a	0.566
BKI	23.1(22-6.1) ^a	25 (22.2-29) ^b	25 (23-29) ^b	0.003*
Doğum şekli				
Vajinal	98 (%99)	67 (%62.6)	33 (%39.3)	
Sezaryen	1 (%1) ^a	40 (%37.4) ^b	51 (%60.7) ^c	0.001*

* $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Veriler median (min-maks) olarak ifade edildi.

BKI (beden kitle indeksi).

a,b,c İstatistiksel olarak benzer olan gruplar aynı harf, farklı olan gruplar değişik harf kullanılarak işaretlendi.

PE annelerin yenidoğanlarının doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skoru değerleri kontrol grubundakilere göre anlamlı olarak düşük izlendi ($p < 0.05$). Şiddetli PE grubunun yenidoğanlarının doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skoru değerleri PE'siz ve PE gruptakilere göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). Kontrol, PE ve ağır PE gruplarının yenidoğan özellikleri Tablo 2' de verildi. Şiddetli PE annelerin yenidoğanlarının YYBÜ'ne kabul oranı PE'siz ve PE gruptakilere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). PE grubunun yenidoğanlarının YYBÜ'ne kabul oranı PE'siz grubundakilere göre yüksek bulundu ama bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$).

Tablo 2. Kontrol, preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarının yenidoğan özellikleri.

Değişkenler	Kontrol (n=99)	Preeklampsi (n=107)	Ağır preeklampsi (n=84)	p
APGAR skoru	9(9-9) ^a	9(8-9) ^b	8(8-9) ^c	0.001*
YYBÜ kabulü (%)	7 (%7.1) ^a	15 (%14) ^a	30 (%35.7) ^b	0.001*
Doğum ağırlığı (gr)	3200 (2900-3450) ^a	2950 (2700-3250) ^b	2415 (1420-3137) ^c	0.001*
Doğum Haftası (hafta)	39 (31-42) ^a	37 (32-39) ^b	34 (30.25-37) ^c	0.001*

* $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Veriler median (min-maks) olarak ifade edildi.

YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi,

APGAR: Appearance, Pulse, Grimace, Activity, Respiration test.

a,b,c : İstatistiksel olarak benzer olan gruplar aynı harf, farklı olan gruplar değişik harf kullanılarak işaretlendi.

PE grubunun medyan serum vitamin D değeri, PE'siz gruba göre anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Şiddetli PE grubunun medyan serum vitamin D değeri PE'siz ve PE gruplarından anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$). Kontrol,

PE ve şiddetli preeklampsi gruplarının medyan serum vitamin D değerleri Şekil 1’de verildi. PE’siz grubun ortanca serum vitamin B12 değeri, PE ve şiddetli PE gruplarından anlamlı olarak yüksek ($p < 0.05$); PE ve şiddetli PE gruplarının medyan serum vitamin B12 değerleri benzer bulundu ($p > 0.05$). Kontrol, PE ve şiddetli PE gruplarının medyan serum vitamin B12 değerleri Şekil 2’de verildi. PE’siz grubun ortanca serum ferritin değeri, PE ve şiddetli PE gruplarından anlamlı olarak düşüktü ($p < 0.05$); PE ve şiddetli PE gruplarının ortanca serum ferritin değerleri benzer bulundu ($p > 0.05$). Kontrol, PE ve şiddetli PE gruplarının medyan serum ferritin değerleri Şekil 3’de verildi. Kontrol, PE ve şiddetli PE gruplarının vitamin D, B12 ve ferritin düzeyleri Tablo 3’de verildi. Tüm grupların D vitamini düzeylerini istatistiksel olarak birbirlerinden anlamlı olarak farklı bulunurken ($p < 0.05$) en düşük D vitamini düzeyi şiddetli PE grubunda belirlendi. D vitamini düzeyi ile PE şiddeti arasında negatif ilişki olduğu saptandı. Vitamin B12 düzeyi PE ve şiddetli PE grubunda anlamlı farklılık yaratmazken ($p > 0.05$), PE’siz grupta diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek izlendi ($p < 0.05$). Ferritin düzeyleri PE’siz grupta diğer iki gruptan anlamlı olarak düşük izlenirken ($p < 0.05$), PE ve şiddetli PE grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Ferritin değerinin 15 ($\mu\text{g/L}$)’dan düşük olması demir eksikliği anemisi lehine bulgulardandır.

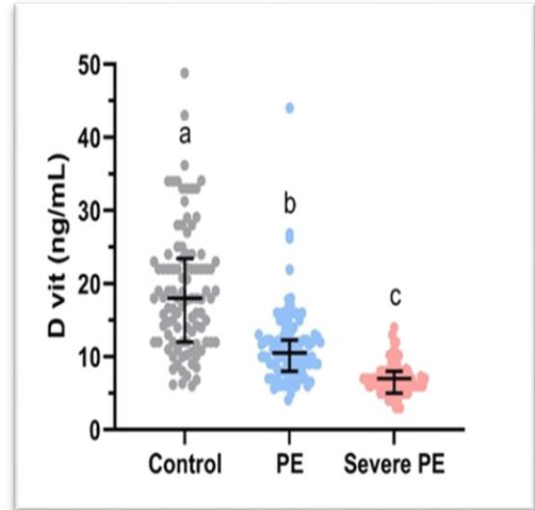
Tablo 3. Kontrol, preeklampsi ve ağır preeklampsi gruplarının Vitamin D, Vitamin B12 ve Ferritin düzeyleri.

Değişkenler	Kontrol (n=99)	Preeklampsi (n=107)	Ağır preeklampsi (n=84)	p
Vitamin D	18 (12-23.43) ^a	10.50 (8-12.33) ^b	7 (5-8) ^c	0.001*
Vitamin B12	331 (235-422) ^a	220 (188-258) ^b	225 (180.50-289.75) ^b	0.001*
Ferritin	7.23 (5-10.44) ^a	14 (12-18) ^b	13.3 (12-16) ^b	0.001*

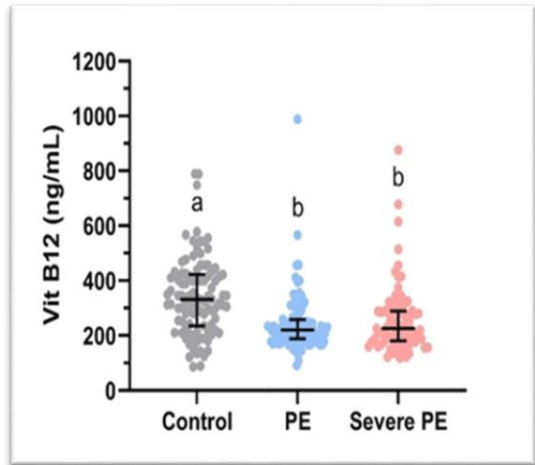
* $p < 0.05$ olan değerler anlamlı kabul edildi.

Veriler median (min-maks) olarak ifade edildi.

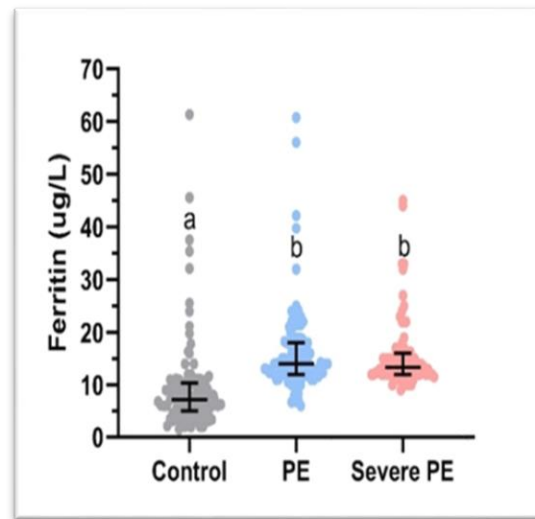
a,b,c: İstatistiksel olarak benzer olan gruplar aynı harf, farklı olan gruplar değişik harf kullanılarak işaretlendi.



Şekil 1. Kontrol, preeklampsi (PE) ve şiddetli preeklampsi gruplarının Serum D vit değerleri.



Şekil 2. Kontrol, preeklampsi (PE) ve şiddetli preeklampsi gruplarının serum vit B12 değerleri.



Şekil 3. Kontrol, preeklampsi (PE) ve şiddetli preeklampsi gruplarının serum ferritin değerleri.

TARTIŞMA

Çalışmamızda ilk trimester vitamin B12, D ve ferritin düzeylerini araştırarak PE'li hastalar ile sağlıklı gebeler arasındaki farklılıkları belirlemeye çalıştık. PE grubunun ortalama BKI değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. PE grubunda BKI yüksekliği literatürdeki çalışmalarla uyumludur. Yapılan bir çalışmada gebelik öncesi dönemde normal BKI'ye sahip (18.5-24.9 kg/m²) kadınlarda PE riski %3, hafif şişman (25.0-29.9 kg/m²) ve şişman (30.0-39.9 kg/m²) kadınlarda bu oran %7-12 civarındadır.¹² PE grubunda doğumdaki gebelik haftası, doğum ağırlığı ve Apgar skoru değerleri PE'siz gruba göre düşük izlendi. Bu değerlerin PE şiddetiyle orantılı olarak azaldığı tespit edildi. Bebek doğum ağırlığı ve Apgar skorunun sağlıklı gebelere göre düşük olması PE'ye bağlı fetal gelişim geriliğine ve PE'li gebelerin doğum haftaları daha küçük olmasına bağlandı.

PE grubunun vitamin D düzeyi PE'siz gruba göre düşüktü. Vitamin D düzeyinin PE şiddetiyle orantılı olarak azaldığı tespit edildi. Bu sonuç literatürdeki birçok sonuç ile benzerlik gösterdi. Bir çalışmada PE'li gebelerde erken dönemde vitamin D düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğu, 50 nmol/lit'lik azalmanın preeklampsi riskini iki kat artırdığını ve vitamin D eksikliği ile PE arasında güçlü, ters bir ilişki olduğu belirtmiştir.¹³ Diğer bir çalışmada midgestasyonel dönemde D vitaminin 10 ng/ml'nin altındaki düzeylerinde PE ve eklampsi riskinin arttığı ifade edilmiştir.¹⁴ Vitamin D eksikliği ve plasentasyon arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, vasküler patolojilerin oluşumunda D vitaminin önemli bir rol üstlendiği ifade edilmiş ve PE oluşumunda sFlt-1'in, VEGF ekspresyonuyla olan ilişkisinin ehemmiyeti belirtilmiştir. Vitamin D desteğinin potansiyel olarak antianjiyojenik faktör seviyelerini, gen transkripsiyonu aracılığıyla azalttığını ileri sürülmüştür.¹⁵ Başka bir çalışma gebelik öncesi dönemde ve gebelik boyunca verilen düşük doz D vitamini takviyesi kan basıncını düşürmede ve plasental VEGF ve Flt-1 düzeylerini normalleştirmede yararlı olmuş, bunun PE şiddetini azaltmada etkisi olduğu sonucu tespit edilmiştir.¹⁶ Literatürde D vitamin eksikliği ile PE arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁷⁻¹⁹ Yapılan bir metaanalizde sunulan kanıtlar gebelik sırasında düşük D vitamin konsantrasyonunun artmış PE ve prematürite

riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir ancak bu ilişki çalışmanın metodolojik tasarımına ve dikkate alınan değişkenlerine bağlıdır.²⁰ Bir vaka kontrol çalışmasında ilk trimesterde PE ile vitamin D yetersizliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Bununla beraber üçüncü trimesterde ve hem birinci hem de üçüncü trimesterde D vitamini yeterliliği olan kadınlarda PE riski önemli ölçüde daha düşük tespit edilmiştir.²¹ Maternal vitamin D eksikliği fetüsü kısa ve uzun dönemlerde etkilemektedir. Yapılan bir metaanalizde maternal vitamin D eksikliği, infantın antropometrik sonuçları ve preterm doğum ile ilişkilendirilmiş olup eksikliğinde gestasyonel yaşa göre küçük bebek (SGA), preterm doğum ve olumsuz nörogelişimsel sonuçların görülme riski arttığı tespit edilmiştir.²²

PE olmayan grubunun B12 düzeyi PE'li gruba göre yüksekti. PE şiddetiyle B12 düzeyleri arasında fark saptanmadı. Gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler nedeniyle sağlıklı gebe kadınlarda homosistein ve B12 vitamini düzeylerinin gebe olmayan sağlıklı kadınlara göre daha düşük olması dikkat çekicidir.²³ Literatürde B12 vitamin eksikliği ile PE arasında farklı sonuçlar gösteren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar PE'li kadınlarda vitamin B12 düzeylerinin asemptomatik gebe kadınlara göre daha düşük olduğunu göstermiştir.^{24,25} Bazıları ise PE'li kadınlarda artan B12 vitamin düzeylerini bildirmiştir.^{26,27} Metilasyon reaksiyonlarında folik asit ve B12 vitaminlerinin önemli rol olup homosisteinin metabolizmasını değiştirebilir.²⁸ B12 vitamini, metiyonin sentetaz veya MTHFR gibi enzimlerin rol oynadığı kimyasal reaksiyonlarda metil gruplarının transferinde önemli bir kofaktördür.²⁹ B12 vitamini eksikliği varsa veya metiyonin sentetaz veya MTHFR gibi enzimler mutasyona uğramışsa, homosisteinin metabolitlerine dönüşümü işlevsizleşir ve homosistein birikmesine neden olabilir. Sonuç olarak homosistein konsantrasyonlarındaki artış, oksidatif stresin artmasına ve endotel hasarına yol açacaktır.³⁰ Homosistein ve PE arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışmada ilk trimesterdeki yüksek homosistein seviyesinin gebeliğin ilerleyen dönemlerindeki hastalığın başlangıcına işaret ettiğini, PE başlangıcından sonra artan homosistein seviyesinin ise hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.³¹ Perulu bir popülasyonda vaka-kontrol çalışması yürütülmüş ve düşük B12 vitamini seviyelerinin preeklampsi riskini artırmadığı bulunmuştur.³² Prospektif başka bir çalışmada

PE'li kadınlar ile kontrol grubu arasında B12 vitamini konsantrasyonlarında fark bulunmadı.³³ B12 düzeyi ve PE ilişkisini inceleyen bir metaanalizde preeklampsili kadınların, normotansif hamile kadınlara göre önemli ölçüde daha düşük B12 vitamini konsantrasyonlarına sahip olduğu bulunmuştur.³⁴ Bir kohort çalışmasında perikonsepsiyonel dönemde folik asit içeren multivitamin desteği verilmesinin PE riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir.³⁵

PE olmayan grubunun ferritin düzeyi PE'li gruba göre düşüktü tespit edildi. Bir çalışmada, PE'li gebelerde serum demiri ve ferritinin önemli ölçüde arttığı sonucuna varıldı.³⁶ PE ve şiddetli PE gruplarında, PE'siz gruba göre ferritin değer ortalaması daha yüksek olmasının hemokonsantrasyona bağlı olduğu düşünüldü. Yapılan başka bir çalışmada PE'li gebelerde yüksek ferritin düzeyi izlenmiş ve ferritin düzeyinin artması düşük doğum ağırlığı, SGA gibi olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkilendirilmiş.³⁷ Bir kohort çalışmasında prekonsepsiyon döneminde yüksek ferritin konsantrasyonunun preterm eylem gibi bazı olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir.³⁸

Hastalara gebelik boyunca özel bir diyet önerisinde bulunulmamış olması, gebelikte toplamda kaç kilo aldıkları bilmemesi, diğer vitamin değerlerinin özellikle homosistein bakılmamış olması, hasta sayısının görece az olması çalışmamızın eksik yönlerini oluşturmaktadır. Gruplar arasındaki demografik benzerlikler ve serum toplama sırasında grupların benzer gebelik haftasında olması çalışmanın güçlü yönleri arasındadır.

Sonuç olarak PE için risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve erken teşhis çok önemlidir. İlk trimesterde vitamin D ve B12 düşüklüğü, ferritin yüksekliği preeklampsi öngörüsünde faydalı olabilir. Hastalara perikonsepsiyonel dönemden itibaren gebelik süresince beslenmesine dikkat etmesini ve bu dönemde gerekli hastalarda multivitamin desteğinin verilmesinin uygun olacaktır. Özellikle D vitamini, B12 ve demir desteğinin PE'de perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltacak basit ama etkili bir yaklaşım olduğunu düşünmekteyiz. PE ile mikro besin düzeyleri arasındaki ilişkiyi daha iyi anlayabilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar Beyannamesi

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışmasının olmadığını beyan etmektedirler.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyanı

Ana fikir/Planlama: SG, SAC, CSC. Veri toplama/İşleme: MG, SEC, SAC, CSC. Veri analizi ve yorumlama: ISC, SG, SAC. Literatür taraması: MG, SEC, SG, CSC, ISC. Yazım: SG. Gözden geçirme ve düzeltme: SG, MG, SEC, ISC, CSC. Danışmanlık: ISC, SAC.

KAYNAKÇA

1. Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, Magee LA, De Groot CJM, Hofmeyr GJ. Pre-eclampsia. *Lancet*. 2016;387(10022):999-1011.
2. Başol G, Uzun ND, Uzun F, Kale A, Terzi H. Retrospective analysis of the preeclampsia cases delivered in our clinic between 2013 and 2017. *Perinatal Journal*. 2018;26(3):135-140.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists; Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013;122(5):1122-1231.
4. Roberts JM, Cooper DW. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. *Lancet*. 2001;357(9249):53-56.
5. Weel CI, Romão-Veiga M, Matias ML ve ark. Increased expression of NLRP3 inflammasome in placentas from pregnant women with severe preeclampsia. *J Reprod Immunol*. 2017;123:40-47.
6. Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG Int J Obstet Gy*. 2002;109(7):784-791.
7. Van der Molen EF, Verbruggen B, Novakova I, Eskes TKAB, Monnens LAH, Blom HJ. Hyperhomocysteinaemia and other thrombotic risk factors in women with placental vasculopathy. *BJOG Int J Obstet Gy*. 2000;107(6):785-791.
8. Ulular EN. Serum ferritin levels in preterm labor and preterm rupture of membranes. *Selcuk Tıp Derg*. 2013;29(4):157-160.
9. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080-1086.
10. Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(2):471-478.
11. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010;74(1):71-75.
12. Stone CD, Diallo O, Shyken J, Leet T. The combined effect of maternal smoking and obesity on the risk of preeclampsia. *J Perinat Med*. 2007;35(1):28-31.
13. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts RW. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3517-3522.
14. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):5105-5109.
15. Elizabeth VS, Lori C, Wei W, Gehris J, Carol LW. Maternal vitamin D sufficiency and reduced placental gene

- expression in angiogenic biomarkers related to comorbidities of pregnancy. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:273-279.
16. Nema J, Sundrani D, Joshi S. Prenatal vitamin D supplementation reduces blood pressure and improves placental angiogenesis in an animal model of preeclampsia. *Food Funct.* 2020;11(12):10413-10422.
 17. Lee CL, Ng KB, Wu LL, Cheah FC, Othman H, Ismail NAM. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2017;31(3):1-8.
 18. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita ATN. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol.* 2014;31(6):541-546.
 19. Azar M, Basu Arpita, Jenkins AJ ve ark. Serum carotenoids and fat-soluble vitamins in women with type 1 diabetes and preeclampsia: a longitudinal study. *Diabetes Care.* 2011;34(6):1258-1264.
 20. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery* 2020;87:102707.
 21. Benachi A, Baptiste A, Taieb J ve ark. Relationship between vitamin D status in pregnancy and the risk for preeclampsia: A nested case-control study. *Clin Nutr.* 2020;39(2):440-446.
 22. Tous M, Villalobos M, Iglesias L, Fernández-Barrés S, Arijia V. Vitamin D status during pregnancy and offspring outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur. J. Clin Nutr.* 2020;74(1):36-53.
 23. Onalan R, Onalan G, Gunenc Z, Karabulut E. Combining 2nd-trimester maternal serum homocysteine levels and uterine artery Doppler for prediction of preeclampsia and isolated intrauterine growth restriction. *Gynecol Obstet Invest.* 2006;61(3):142-148.
 24. Acilmis YG, Dikensoy E, Kutlar AI ve ark. 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.
 25. Park H, Kim YJ, Ha EH, Kim KN, Chang N. The risk of folate and vitamin B12 deficiencies associated with hyperhomocysteinemia among pregnant women. *Am J Perinatol.* 2004;21(8):469-475.
 26. Herrmann W, Isber S, Obeid R, Herrmann M, Jouma M. Concentrations of homocysteine, related metabolites and asymmetric dimethylarginine in preeclamptic women with poor nutritional status. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43(10):1139-1146.
 27. Lopez-Quesada E, Vilaseca MA, Lailla JM. Plasma total homocysteine in uncomplicated pregnancy and in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol.* 2003;108(1):45-49.
 28. Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DC, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med.* 1993;86(11):703-708.
 29. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem.* 2012;23(8):853-859.
 30. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan K. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol.* 2005;105(2):411-425.
 31. Masoura S, Kalogiannidis IA, Gitas G ve ark. Biomarkers in pre-eclampsia: a novel approach to early detection of the disease. *J. Obstet. Gynaecol.* 2012;32(7):609-616.
 32. Sanchez SE, Zhang C, Rene Malinow MR, Ware-Jauregui S, Larrabure G, Williams MA. Plasma folate, vitamin B12 and homocyst(e)ine concentrations in preeclamptic and normotensive Peruvian women. *Am J Epidemiol.* 2001;153(5):474-480.
 33. Makedos G, Papanicolaou A, Hitoglou A ve ark. Homocysteine, folic acid and B12 serum levels in pregnancy complicated with preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;275(2):121-124.
 34. Mardali F, Fatahi S, Alinaghizadeh M, ve ark. Association between abnormal maternal serum levels of vitamin B12 and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* 2021;79(5):518-528.
 35. Bodnar LM, Tang G, Ness RB, Harger G, Roberts JM. Periconceptional multivitamin use reduces the risk of preeclampsia. *Am. J. Epidemiol.* 2006;164(5):470-477.
 36. Maitra S, Mukthapuram A, Huligol G, Sreelatha G, Vishwanath H. Increased serum ferritin and iron levels in preeclampsia. *IOSR J. Biotechnol. Biochem.* 2019;5(2):50-52.
 37. Silva JVF, Ferreira RC, Tenório MB ve ark. Hyperferritinemia worsens the perinatal outcomes of conceptions of pregnancies with preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2020;19:233-238.
 38. Ray JG, Berger H, Park AL. Population-based study of serum ferritin in early pregnancy and adverse perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2020;34(6):706-712.