مقایسه سطح هموسیستئین خون در زنان باردار مبتلا به کندگی زودرس جفت نسبت به افراد حامله طبیعی

دکتر ملیحه عرب[1*]، دکتر صغری ربیعی[2]، دکتر شمسی پیله‌وری[3]

۱. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران، تهران، ایران
۲. دانشیار گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. متخصص زنان و زایمان

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۱ **تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۸۸/۶/۲۴

خلاصه

مقدمه: خونریزی سه‌ماهه سوم به علت جداشدن زودرس جفت در ۰/۵تا ۱ درصد بارداری‌های اتفاق می‌افتد و عامل ۱۰تا ۱۵ درصد موارد مرگ و میر جنینی و مادریِ حول و حوش زایمان است. علت آن در اکثر موارد ناشناخته است. یکی از عواملی که به عنوان عامل خطر جدا شدن زودرس جفت مطرح می باشد هموسیستئین بالای خون است. هدف این بررسی مقایسه سطح هموسیستئینِ زنان مبتلا به جداشدن زودرس جفت با گروه شاهد آن هاست.

روش کار: این مطالعه مورد شاهدی، بر روی ۵۲ نفر زنان باردار سه ماهه سوم که بر مبنای علایم بالینی و مشاهده جفت، تشخیص جداشدن زودرس جفت داشتند (گروه مورد) و ۵۲ نفر زن باردار بدون مسأله طبی (گروه شاهد) انجام شده است. هموسیستئین‌خون به‌دنبال هشت ساعت ناشتایی در دو گروه با کیت Axis R Homocystein ELA ساخت شرکت IBL در آزمایشگاه مشترک اندازه‌گیری و مقایسه گردید. تجزیه و تحلیل داده ها با آزمون های آماری t و مجذور کای انجام شد.

یافته ها: دو گروه از نظر سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان اختلاف معنی‌داری نداشتند. میانگین سطح هموسیستئین در گروه مورد ۲/۷± ۶/۸ و در گروه شاهد ۲/۲± ۵/۵ میکرومول در لیتر بود که اختلاف این دو مقدار معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۳).

نتیجه‌گیری: میانگین هموسیستئین گروه جداشدن زودرس جفت بیش تر از گروه شاهد بوده است. این مسأله می تواند در تحقیقات آینده کاربرد روش های مختلف از جمله اسیدفولیک را در کاهش سطح هموسیستئین و جداشدن زودرس جفت از نظر بالینی مطرح نماید.

کلمات کلیدی: سه ماهه سوم بارداری؛ اسید فولیک؛ بیماری های جفت؛ هیپرهموسیستئینمی

* **نویسنده مسؤول مکاتبات:** دکتر ملیحه عرب؛ تهران، میدان امام حسین (ع)، بلوار مدنی (نظام آباد سابق)، بیمارستان امام حسین (ع)، بخش زنان؛ **تلفن:** ۰۹۱۲۱۵۹۳۲۷۷؛ **پست الکترونیک:** drmarab@yahoo.com

مقدمه

خونریزی سه ماهه سوم بارداری در ۴ الی ۵ درصد موارد رخ می‌دهد. این خونریزی‌ها با افزایش خطر زایمان زودرس و مرگ و میر جنین همراه است (۱).

جدا شدن زودرس جفت از محل اتصال به رحم قبل از زایمان یکی از علل خونریزی سه‌ماهه سوم است (۲). جدا شدن زودرس جفت در ۱-۰/۵ درصد بارداری‌ها اتفاق می‌افتد و عامل ۱۵-۱۰درصد از مرگ و میر حول و حوش زایمان (پری ناتال) است (۲و۳).

عوارض مادری جدا شدن زودرس جفت شامل انعقاد داخل عروقی منتشر، نارسایی کلیه و نکروز ایسکمیک ارگان‌هایی مانند کبد، آدرنال و هیپوفیز می‌باشد(۶-۲). علت جداشدگی زودرس جفت در اکثر موارد ناشناخته می‌باشد (۷). عوامل زمینه‌ساز این پدیده شامل اختلالات فشارخون طی حاملگی، نمایش‌های غیرطبیعی، پلی‌هیدرآمنیوس، محدودیت رشد داخل رحم، سن بالای مادر، ضربه، سیگار، الکل، کوکایین، کوتاهی بندناف، کاهش ناگهانی حجم رحم، میوم پشت جفت، آمنیوسنتز، سابقه مرگ جنین، سابقه سقط، تعداد زایمان بالا، پارگی زودرس پرده‌ها، کوریوآمنیونیت و شاخص توده بدنی (BMI) پایین مادر می‌باشد (۱۵-۸).

طی دهه گذشته عوامل خطرساز جدیدی در ارتباط با جدا شدن زودرس جفت شناسایی شده‌اند. از جمله این موارد می توان به کمبود پروتئین C و S و آنتی‌ترومبین III، جهش متیلن تتراسید و فولات ردوکتاز و هیپرهموسیستئینمی اشاره نمود. هموسیستئین از متابولیسم متیونین به‌وجود می‌آید. کمبود یکی از چند آنزیم دخالت کننده در متابولیسم متیونین، کمبود غذایی اسید فولیک، ویتامین B_{12} و ویتامین B_6 ممکن است سبب افزایش میزان هموسیستئین شوند (۲).افزایش سطح هموسیستئین موجب تخریب آندوتلیوم و بروز ترومبوز در ورید و صدمه به شریان‌های مارپیچی تأمین‌کننده جریان خون جفت و در نتیجه جدا شدن زودرس جفت می‌شود. افزایش سطح هموسیستئین ناشتا در بیماران مبتلا به جداشدگی و انفارکتوس جفتی و سایر عوارض سوء حاملگی مشاهده شده است (۱۸-۱۶). در حاملگی طبیعی میانگین غلظت این ماده کاهش می‌یابد (۲). آستانه افزایش هموسیستئین ناشتا در یک بررسی بالای ۱۲ mmol/U عنوان شده است (۲و۱۹). مصرف فولات و پیریدوکسین (ویتامین B_6) سطح هموسیستئین را به‌طور مؤثری کاهش می‌دهد (۲۵-۲۰).

این که آیا افزایش هموسیستئین یافته ثابتی همراه با جداشدگی زودرس جفت می باشد مورد توجه این مطالعه قرار گرفته است. چرا که در جهت یافتن راه‌های پیشگیری یا کاهش بروز جدا شدن زودرس جفت، به‌عبارتی پیدا کردن ارتباط بین سطح هموسیستئین ناشتا و جداشدن زودرس جفت، می‌توان اثر تجویز اسید فولیک را بر کاهش سطح هموسیستئین در کاهش احتمال جداشدگی زودرس جفت نیز از نظر بالینی مطرح نمود. این بررسی در نظر دارد که سطح هموسیستئین خون در زنان باردار مبتلا به کندگی زودرس جفت را نسبت به افراد حامله طبیعی بررسی نماید.

روش کار

تحقیق حاضر با کسب موافقت کمیته پژوهش و اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان و به صورت طرح مصوب این دانشگاه انجام شد.

نمونه گیری در این مطالعه‌ی مورد شاهدی به روش در دسترس از افراد مراجعه کننده تا تکمیل حجم نمونه صورت گرفت. حجم نمونه با α= ٪۵ و β = ٪۲۰، ۱۰۴ نفر (۵۲ نفر در گروه مورد و ۵۲ نفر در گروه شاهد) محاسبه شد. خانم‌های باردار سه‌ماهه سوم مراجعه کننده به بیمارستان فاطمیه همدان که در بدو ورود یا طی بستری علایم بالینی جداشدن زودرس جفت شامل خونریزی، درد شدید، تندرنس رحمی و افزایش تون رحمی را داشتند و با بررسی جفت پس از زایمان نیز این تشخیص تأیید گردید به تعداد ۵۲ نفر به‌صورت متوالی از تاریخ مهرماه ۱۳۸۵ وارد گروه مورد شدند. اولین مراجعه‌کننده ی بعدی پس از هر فرد گروه مورد که فاقد علایم فوق بود تا ۵۲ نفر متوالی درگروه

شاهد قرار می‌گرفت.

خانم‌های باردار با سابقه فشارخون از جمله پره‌اکلامپسی، نارسایی کلیه، کم‌کاری تیروییید، سن حاملگی کم تر از ۲۸ هفته، سن بالای ۳۵ سال مادر، افراد سیگاری، مصرف‌کننده‌های داروهایی مثل متوتروکسات، ضد تشنج‌ها و ایزونیازید، از مطالعه خارج می شدند. پس از توضیح طرح برای افراد، رضایت‌نامه کتبی اخذ و افراد نمونه وارد مطالعه می‌شدند. جمع آوری اطلاعات افراد از طریق پرسشنامه که توسط فرد واحدی پر می شد صورت می گرفت. بعد از اطمینان از ناشتا بودن افراد به مدت حداقل هشت ساعت اخیر، بین ۳-۱/۵ میلی‌لیتر خون وریدی از آن ها گرفته می‌شد. نمونه‌ها روی یخ قرار می‌گرفت و طی کم تر از یک ساعت سانتریفوژ شده و سرم جدا شده در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره می‌شد. سپس با استفاده از کیت Axis R Homocysteine EIA ساخت شرکت IBL آزمایش در آزمایشگاه بیمارستان فاطمیه انجام می‌شد. تجزیه و تحلیل داده‌های مطالعه توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۰ و با آزمون آماری t و مجذور کای انجام گردید. سطح معنی‌داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

ابتدا دو گروه مورد و شاهد از نظر سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان مورد بررسی قرار گرفتند. بین دو گروه در این موارد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول ۱). میانگین سن حاملگی در گروه مورد ۲/۶۲ ± ۳۷/۹۸ و در گروه شاهد ۱/۹ ± ۳۹/۰۹ (p= ۰/۳) بوده است.

جدول۱-: مقایسه سن و سوابق بارداری دو گروه مورد و شاهد تحت بررسی در بیمارستان فاطمیه همدان سال ۸۶- ۱۳۸۵

شاخص	گروه جدا شدن جفت Mean± SD	گروه شاهد Mean± SD	P- value*
سن	۲۵/۴ ± ۴/۸	۲۴/۸ ± ۴/۹	۰/۸۵
تعداد حاملگی	۱/۷ ± ۱	۱/۸ ± ۱/۳	۰/۷۳
تعداد زایمان	۰/۶ ± ۰/۹	۰/۶ ± ۱/۲	۰/۷۹

t- test *

سطح هموسیستئین در گروه مورد بین ۱۴/۸-۳/۴ و در گروه شاهد ۱۵/۳-۱/۴ میکرومول در لیتر بود. در گروه مورد چهار نفر (۷/۷٪) هموسیستئین بالای ۱۲ و در گروه شاهد فقط یک نفر (۱/۹٪) هموسیستئین بالای ۱۲ داشت. میانگین غلظت هموسیستئین در گروه مورد ۲/۷۳± ۶/۸۳ و در گروه شاهد ۲/۲۳ ± ۵/۵۹ بود. اختلاف دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود (p=۰/۰۱۳). افراد هر دو گروه مولتی ویتامین حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در اوایل بارداری مصرف می‌کردند.

بحث

هموسیستئین بالای خون به عنوان عامل خطر جداشدن زودرس جفت مطرح می باشد و در این مطالعه سطح هموسیستئین زنان حامله ای که بر مبنای علایم بالینی و مشاهده جفت، تشخیص جداشدن زودرس جفت را داشتند با گروه شاهد مقایسه کردیم و میانگین غلظت هموسیستئین در گروه مورد ۶/۸۳ و درگروه شاهد ۵/۵۹ میکرو مول و از نظر آماری معنی‌دار بود.

هیپرهموسیستئینمی همراهی با افزایش ۳-۲ برابر خطر مسمومیت حاملگی، جداشدن زودرس جفت و تاخیر رشد داخل رحمی دارد (۲۶). طی یک بررسی، لوپز و همکاران سطح هموسیستئین بیش تر از ۱۲ میکرومول در لیتر را به عنوان هیپرهموسیستئینمی در نظر گرفتند (۲). در مطالعه حاضر۷/۷٪ افراد مبتلا به جداشدن زودرس جفت سطح هموسیستئین بالای ۱۲ داشتند. این که در بررسی حاضر اکثریت گروه مبتلا به جداشدن زودرس جفت هموسیستئین کم تر از ۱۲ داشته‌اند می‌تواند به علل مختلفی از جمله مصرف اسید فولیک در اوایل بارداری در هر دو گروه مورد و شاهد باشد. چه بسا در مطالعات دیگر بتوان هموسیستئین خون افراد باردار را قبل از مصرف مکمل ها اندازه گیری و سپس آن ها را پیگیری کرد و یا بررسی را در افرادی که به عللی مکمل مصرف نکرده اند تکرار کرد. از طرفی عادات معمول رژیم غذایی نیز می تواند در میزان هموسیستئین خون دخیل باشد (۲۷). برای مثال در بعضی جوامع مانند پاکستان سطح هموسیستئین افراد بالغ به طور متوسط ۱۷ میلی مول بوده است (۲۸).

در عـین حـال در بررسـی حاضـر میـانگین غلظـت هموسیستئین در گروه مورد ۲/۷۳ ± ۶/۸۳ و در گـروه شاهد ۲/۲۳ ± ۵/۵۹ و اختلاف معنی دار بوده است. در این بررسی افراد دارای سابقه فشارخون، پره اکلامپسی، بیماری های زمینه ای، سن بالای مادر، مصرف سیگار و داروها از مطالعه خارج شدند. از نظر سـن مـادر، تعـداد حاملگی و تعداد زایمان نیز اختلافی بین دو گروه نبـود. هر دو گروه مولتی ویتامین حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک مصرف می‌کردند. در یک مطالعه در دانمارک در ۲۴٪ افـراد بـا سـابقه مـرگ داخـل رحمـی، جداشـدن زودرس جفـت و تـأخیر رشـد داخـل رحمـی هیپرهموسیستئینمی دیده شده است (۴).

در مطالعـه دیگـری توسـط گـوجین و همکـاران در ارتباط با جداشدن زودرس جفت، خانم‌هـای مبـتلا بـه جداشدن زودرس جفـت کـه اولـین حـاملگی را تجربـه می‌کردند نسبت به خانم‌هـای بـا سـابقه زایمـان قبلـی بدون عارضه سطح هموسیستئین بالاتری داشتند (۲۹). در این مطالعه نیز بیش از نیمی از افراد دارای جداشدن زودرس جفت که سطح هموسیستئین بالاتری داشـتند اولین بار حاملگی را تجربه می‌کردند.

در مطالعـات متعـدد و در کتـب مرجـع سـطح هموسیستئین در طی دوران بـارداری طبیعـی کـاهش می‌یابد، به طوری که در مطالعه‌ای توسط پاورز کـاهش در سه‌ماهه اول بارداری نسبت به قبل و بعد از بـارداری بارزتر عنوان شـده اسـت. در مطالعـه دیگـری، کـاهش ۶۰-۳۰٪ سطح هموسیسـتئین در طـی دوران بـارداری نسبت به غیر بارداری ذکر شده و بیش ترین کاهش در سه ماهه دوم عنوان شده است (۳۰).

در مطالعـه دیگـری در مـورد تغییـرات سـطح هموسیستئین در هر سـه ماهـه بـارداری، بـیش تـرین کاهش را در سن حاملگی ۲۸-۲۰ هفته ذکر کـرده کـه حدود ۴/۳ میکرومول در لیتر بـوده و در هفتـه ۴۲-۳۶ متوسط سطح هموسیستئین ۵/۵ بـوده اسـت (۳۱). در بررسی حاضر میانگین سن حاملگی خانم‌های بـاردار در گروه مورد و شاهد به ترتیب ۳۸ و ۳۹ هفته و لذا بیش از ۳۶ هفته بوده است. در گروه شاهد بررسی حاضر نیز متوسط سطح هموسیستئین ۵/۵۹ بوده است.

کمبود ویتـامین‌هـا و افـزایش سـطح هموسیسـتئین به‌تنهایی یـا همـراه بـا هـم بـه عنـوان عامـل خطـر در بیماری‌های عروقی مامایی در نظـر گرفتـه شـده اسـت (۳۲). در مطالعـه‌ای کـه FDA انتشـار داده اسـت در افرادی که رژیـم غـذایی غنـی‌شـده بـا فـولات مصـرف می‌کردند به میـزان معنـی‌داری سـطح هموسیسـتئین پایین‌تری داشتند و غلظت هموسیستئین بالا از ۱۸/۷٪ به ۹/۸٪ کاهش پیدا کرده بود (۳۳).

در ارتباط با دوز لازم برای کاهش هموسیسـتئین در مطالعه‌ای روی افراد یائسه در مورد تأثیر اسیدفولیک در کـاهش سـطح هموسیسـتئین دوز ۵۰۰ تـا ۵۰۰۰ میکروگرم اسیدفولیک اثـر مشـابهی در کـاهش سـطح هموسیسـتئین داشـته اسـت (۳۴و ۳۵). سـطح هموسیستئین رابطه معکوسی با میزان فولات دارد و بـا مصرف فولات بالغ بر۴۰۰ میکروگرم در روز، بـه سـطح پایه ثابتی می‌رسد (۳۶و۳۷).

در مطالعه دیگری در مورد غلظت هموسیسـتئین در خـانم‌هـای بـاردار و غیربـاردار بـا دریافـت فـولات کنتـرل‌شـده، میـزان ۴۰۰ میکروگـرم در روز در طـی دو ماه بررسی جهت ثابـت نگـه‌داشـتن هموسیسـتئین در حد ۱/۴± ۵/۴ میکرومـول کـافی بـوده اسـت (۳۸). در بررسـی حاضـر زنـان بـاردار هـر دو گـروه ۴۰۰ میکروگرم در روز اسیدفولیک مصرف می‌کردند. بـا ایـن حـال میـانگین غلظـت هموسیسـتئین در گـروه مـورد به‌طور معنی‌داری نسـبت بـه گـروه شـاهد بـالاتر بـود. چه‌بسا که در زنان بـاردارِ در خطـر جـداشـدن زودرس جفت، به میزان اسیدفولیک بیش تر یا به مدت درمـان بـیش تـری نیـاز باشـد. در مطالعـات، آسـتانه سـطح هموسیستئین که خطر جداشـدن جفـت را بـه‌حـداقل برساند نیـز وجـود نـدارد کـه ایـن مهـم مـی توانـد در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

دوز لازم اسیدفولیک برای بـه‌حـداقل رسـانیدن سـطح هموسیستئین نیز نیاز به بررسی بیش تر دارد. چـه بسـا در مطالعات آینده نگر دیگری بتوان هموسیستئین خـون افراد باردار را قبل از مصرف مکمل‌ها اندازه‌گیری و آن ها را به دو گروه پرخطر و کم‌خطـر تقسـیم کـرده و سـپس سطح هموسیستئین و عاقبت حـاملگی را بررسـی کـرد.

نتیجه‌گیری

میانگین هموسیستئین گروه مورد (جداشدن زودرس جفت) بیش تر از گروه شاهد بوده است. لذا کاهش دادن سطح هموسیستئین خون افراد پرخطر از نظر جداشدن زودرس جفت با استفاده از اسیدفولیک و ویتامین ب می‌تواند به عنوان اقدام مؤثر بالینی مطرح و با کارآزمایی‌های بعدی تأیید شود.

تشکر و قدردانی

از جناب آقای مهندس خسرو مانی کاشانی به خاطر راهنمایی های ارزنده آماری قدردانی می شود. از پرسنل محترم آزمایشگاه بیمارستان فاطمیه همدان و به خصوص سرکار خانم نجفی مسؤول آزمایشگاه به خاطر همکاری در انجام صحیح آزمایشات سپاسگزاری می شود.

منابع

1. Anath CV, Savitz DA, BowesJr WA, Luther ER. Influence of hypertensive disorders and cigarette smoking on placental abruption and uterine bleeding during pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:572-8.
2. Cunningham FG, Macdonald PC, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrup LC, Hankins GDV, et al. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: Appleton & Lange; 2005. p.746-1078.
3. Ananth CV, smulian JC, Strinvas N, Getahun D, Salihu HM. Risk of infant mortality among twins in relation to placental abruption contribution of preterm birth and restricted fetal growth. Twin Res Hum Genet 2005;8:524-31.
4. Gaufberg SV, Abruption placenta. [online webpage] 2001 Mar [cited 2003 Jul 15]; [24 screens]. Available from URL: http://www.emedicine.com/emerg/topic12.htm.
5. Hubbard JL, Hosmer SB. Couvelaire uterus. J Am Osteopath Assoc 1997; 97(9):536-7.
6. Rasmussen S, Irgens LM, Bergsjo P, Dalaka K. The occurrence of placental abruption in Norway 1967-1991. Acta Obstet Gynecol Scand 1996;75(3):222-8.
7. Ananth CV, Getahun D, peltier MR, Smulian JC. Placental abruption in term and preterm gestations: evidence for heterogeneity in clinical pathways. Obstet Gynecol 2006;107:785-92.
8. Scott JR, Gibbs RS, Kaylan BY, Haney AF. Danforth's obstetrics and gynecology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003. p.635-52.
9. Toivonen S, Heinonen S, Anttile M, Kosma VM, Saarikoski S. Reproductive risk factors, Doppler findings, and outcome of affected births in placental abruption. Am J Perinatol 2002;19(8):451-60.
10. Sheiner E, Shoham- Vardi I, Hallak M, Hadar A, Gortzak- Uzan L, Katz M, et al. Placental abruption in term pregnancies: clinical significance and obstetric risk factors. J Matern Fetal Neonatal Med 2003;13(1); 45- 9.
11. Abu- Heiji A, al Chalabi H, el Iloubani N. Abruptio placentae risk factors and perinatal outcome. J Obstet Gynecol Res 1998;24(2):141- 4.
12. Williams MA, Leiberman E, Mittendorf R, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors for abruption placentae. Am J Epidemiol 1991;134(9):965-72.
13. Ananth CV, Oyelese Y, Yeo L, Pradhan A, Vintzileos AM. Placental abruption in the United States, 1979 through 2001: temporal trends and potential determinants. Am J Obstet Gynecol 2005;192:191-8.
14. Ananth CV, Oyelese Y, Srinivas N, Yeo L, Vintzileos AM. Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption. Obstet Gynecol 2004;104:71-7.
15. Getahun D, Oyelese Y, Salihu HM, Ananth CV. Previous cesarean delivery and risks of placenta previa and placental abruption. Obstet Gynecol 2006;107:771-8.
16. Eskes Tk. Clotting disorders and placental abruption: homocystein risk factor. Eur Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 95(2):206-12.
17. Hernandez –Diaz S, Wu XF, Hayes C. Methylenetetrahy-drofolate reductase polymorphisms and risk of gestational hypertension. Epidemiology 2005;16:628-34.
18. Glanville T, Yates Z, Ovadia L, Walker JJ, Lucock M, Simpson NA. Fetal folate C677T methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and low birth weight. J Obstet Gynaecol 2006;26:11-4.
19. Kaul S, Zader AA, Shah PK. Homocysteine hypothesis for atherothrombotic cardiovascular diseases not validated. J Am Coll Cardiol 2006;48:914-23.

20. Ciaecio M, Bivona G, Bellia ch. Therapeutical approach to plasma homocystein and cardiovascular risk reduction. Ther Clinical Risk Manag 2008;4(1):219-24.
21. Anand P, Awasthi Sh, Mahdi A, Tiwari M, Agarwal GG. Serum homocysteine in Indian adolescents. Indian J Pediatr 2009;16:150-3.
22. Gillum RF. Distribution of total serum homocysteine and its association with parental history and cardiovascular risk factors at ages 12-16 years: the third national health and nutrition examination survey. Ann Epidemiol 2004;14:229-33.
23. Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I, et al. The hordaland homocysteine study: a community- based of homocysteine, its determinants and associations with disease. J Nutr 2006;136:1731S-1740S.
24. Ananth CV, Elsasser D, kinzler WL, Peltier MR, Getahun D, Leclerc D, et al. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocystein s-methyltransferase genes: risk of placental abruption. Mol Genet Metab 2007;91(1):104-10.
25. Kartal Durmaziar SP, Akgul A, Eskioglu F. Hyperhomocysteinemia in patients with stasis dermatitis and ulcer ; A novel finding with important therapeutic implications. J Dermatol Treat 2009;1:1-4.
26. Steegers-Theunissen RP, Van Iersel CA, Peer PG, Nelen WL, Steegers EA. Hyperhomocysteinemia, pregnancy complications, and the timing of investigation. Obstet Gynecol 2004;104:336-43.
27. Karakula H, Opolska A, Kowal A, Domanski M, Plotka A, Perzynski J. Does diet affect our mood? The significance of folic acid and homocystiein. Pol Merkur Lekarski 2009;26(152):136-41.
28. Igbal MP, Lindbiad BS, Mehboobali N, Yusuf FA, Khan AH, Igbal SP. Folic acid and vitamin B6 deficiencies related hyperhomocysteinemia in apparently healthy Pakistani adults: is mass micronutrient supplementation indicated in this population? J Coll Physicians Surg Pak 2009;19(5):308-12.
29. Goddijn- wessel TA, Wouters MG, Van de Molen EF, Spuijbroe Steegers- Theunissen RP, Blom HJ, Boers GH, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;66(1):23-9.
30. Velzing- Aarts FV, Holm PI, Fokkema MR, VaA der Dijs FP, Ueland PM, Muskiet FA. Plasma coline and betaine and their relation to plasma homocysteine in normal pregnancy. Am J Clin Nutr 2005;81(6):1383-9.
31. Walker Mc, Smith GN, Perkins SL, Keely EJ, Garner PR. Changes in homocysteine levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180(3 pt 1):660-4.
32. Eskes Tk. Homocysteine and human reproduction. Clin Exp Obstet Gynecol 2000;27(3-4):157-67.
33. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 1999;340:1449.
34. De Leo V, La Marca A, Morgante G, Ciani F, Zammarchi E, Setacci C. Low- dose folic acid supplementation reduces plasma levels of the cardiovascular risk factor homocysteine in post-menoposal women. Am J Obstet Gynecol 2000;183(4):945-7.
35. Villa P, Perri C, Suriano R, Cucinelli F, Panunzi S, Ranieri M, et al. L- folic acid supplementation in healthy postmenopausal women: effect on homocysteine and glycolipid metabolism. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(8):4622- 9.
36. Selhub J, Jqcaues PF, Wilson PW. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. JAMA 1999;270:2693.
37. Ubbink JR, Vermaak WJ, van der Merwe A. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 2000;57:47.
38. Bonnette RE, Caudill MA, Boddie AM, Huston AD, Kauwell GP, Bailey LB. Plasma homocyst(e)ine concentrations in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intake. Obstet Gynecol 1998;92(2):167-70.