

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

دکتر ملیحه عرب^{۱*}، دکتر صغری ربیعی^۲، دکتر شمسی پبله‌وری^۳

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 پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۶/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۱/۱

خلاصه

مقدمه: خونریزی سه‌ماهه سوم به علت جدا شدن زودرس جفت در ۵ تا ۱ درصد بارداری‌های اتفاق می‌افتد و عامل ۱۰ تا ۱۵ درصد موارد مرگ و میر جنینی و مادری 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 می‌باشد هموسیستئین بالای خون است. هدف این بررسی مقایسه سطح هموسیستئین زنان مبتلا به جدا شدن زودرس جفت با گروه شاهد آن هاست.

روش کار: این مطالعه مورد شاهده، بر روی ۵۲ نفر زنان باردار سه ماهه سوم که بر مبنای علائم بالینی و مشاهده جفت، تشخیص جدا شدن زودرس جفت داشتند (گروه مورد) و ۵۲ نفر زن باردار بدون مسأله طبی (گروه شاهد) انجام شده است. هموسیستئین خون 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 داده‌ها با آزمون‌های آماری t و مجذور کای انجام شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن، تعداد حاملگی و تعداد زایمان اختلاف معنی‌داری نداشتند. میانگین سطح هموسیستئین در گروه مورد $6/8 \pm 2/7$ و در گروه شاهد $5/5 \pm 2/2$ میکرومول در لیتر بود که اختلاف این دو مقدار معنی‌دار بود ($p=0/013$).

نتیجه‌گیری: میانگین هموسیستئین گروه جدا شدن زودرس جفت بیش‌تر از گروه شاهد بوده است. این مسأله می‌تواند در تحقیقات آینده کاربرد روش‌های مختلف از جمله اسیدفولیک را در کاهش سطح هموسیستئین و جدا شدن زودرس جفت از نظر بالینی مطرح نماید.

کلمات کلیدی: سه ماهه سوم بارداری؛ اسید فولیک؛ بیماری‌های 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 ۱۵-۱۰ درصد از مرگ و میر حول و حوش زایمان (پری ناتال) است (۳و۲). عوارض مادری جدا شدن زودرس جفت شامل انعقاد داخل عروقی منتشر، نارسایی کلیه و نکرور ایسکمیک ارگان‌هایی مانند کبد، آدرنال و هیپوفیز می‌باشد (۴-۲). 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، کوکائین، کوتاهی بندناف، کاهش ناگهانی حجم رحم، میوم پشت جفت، آمنیوسنتز، سابقه مرگ جنین، سابقه سقط، تعداد زایمان بالا، پارگی زودرس پرده‌ها، کوریوآمینیوت و شاخص توده بدنی (BMI) پایین مادر می‌باشد (۸-۱۵).

طی دهه گذشته عوامل خطر ساز جدیدی در ارتباط با جدا شدن زودرس جفت شناسایی شده‌اند. از جمله این موارد می‌توان به کمبود پروتئین C و S و آنتی‌ترومبین ۱، ۲، جهش متیلن تتراسید و فولات ردوکتاز و هیپرهموسیستئینمی اشاره نمود. هموسیستئین از متابولیسم متیونین به وجود می‌آید. کمبود یکی از چند آنزیم دخالت کننده در متابولیسم متیونین، کمبود غذایی اسید فولیک، ویتامین B₁₂ و ویتامین B₆ ممکن است سبب افزایش میزان هموسیستئین شوند (۲). افزایش سطح هموسیستئین موجب تخریب آندوتلیوم و بروز ترومبوز در ورید و صدمه به شریان‌های مارپیچی تأمین کننده 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 (۱۹و۲). مصرف فولات و پیریدوکسین (ویتامین B₆) سطح هموسیستئین را به‌طور مؤثری کاهش می‌دهد (۲۵-۲۰).

این که آیا افزایش هموسیستئین یافته ثابتی همراه با جداشدگی زودرس جفت می‌باشد مورد توجه این مطالعه قرار گرفته است. چرا که در جهت یافتن راه‌های پیشگیری یا کاهش بروز جدا شدن زودرس جفت، به عبارتی 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 کندی 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 مطالعه ی مورد شاهدهی به روش در دسترس از افراد مراجعه کننده تا تکمیل حجم نمونه صورت گرفت. حجم نمونه با ۵٪ = و 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، تندر نس رحمی و افزایش تون رحمی را داشتند و با بررسی جفت پس از زایمان نیز این تشخیص تأیید گردید به تعداد ۵۲ نفر به صورت متوالی از تاریخ مهرماه ۱۳۸۵ وارد گروه مورد شدند. اولین مراجعه کننده ی بعدی پس از هر فرد گروه مورد که فاقد علایم فوق بود تا ۵۲ نفر متوالی در گروه

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 $۶/۸۳ \pm ۲/۷۳$ و در گروه شاهد $۵/۵۹ \pm ۲/۲۳$ 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 جدا شدن زودرس جفت مطرح می‌باشد و در این مطالعه سطح هموسیستئین زنان حامله ای که بر مبنای علایم بالینی و مشاهده جفت، تشخیص جدا شدن زودرس جفت را داشتند با گروه شاهد مقایسه کردیم و میانگین غلظت هموسیستئین در گروه مورد $۶/۸۳$ و در گروه شاهد $۵/۵۹$ میکرو مول و از نظر آماری معنی‌دار بود.

هیپره‌موسیستئینی همراهی با افزایش ۲-۳ برابر خطر مسمومیت حاملگی، جدا شدن 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 هیپره‌موسیستئینی در نظر گرفتند (۲). در مطالعه حاضر ۷/۷٪ افراد مبتلا به جدا شدن زودرس جفت سطح هموسیستئین بالای ۱۲ داشتند. این که در بررسی حاضر اکثریت گروه مبتلا به جدا شدن 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 مکمل‌ها اندازه گیری و سپس آن‌ها 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 می‌تواند 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).

شاهد قرار می‌گرفت.

خانم‌های باردار با سابقه فشارخون از جمله پره‌اکلامپسی، نارسایی کلیه، کم‌کاری تیروئید، سن حاملگی کم تر از ۲۸ هفته، سن بالای ۳۵ سال مادر، افراد سیگاری، مصرف‌کننده‌های داروهای مثل متوتروکسات، ضد تشنج‌ها و ایزونیازید، از مطالعه خارج می‌شدند. پس از توضیح طرح برای افراد، رضایت‌نامه کتبی اخذ و افراد نمونه وارد مطالعه می‌شدند. جمع‌آوری اطلاعات افراد از طریق پرسشنامه که توسط فرد واحدی پر می‌شد صورت می‌گرفت. بعد از اطمینان از نداشتن بودن افراد به مدت حداقل هشت ساعت اخیر، بین ۳-۱/۵ میلی‌لیتر خون وریدی از آن‌ها 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 $۳۷/۹۸ \pm ۲/۶۲$ و در گروه شاهد $۳۹/۰۹ \pm ۱/۹$ ($p=۰/۳$) بوده است.

جدول ۱- مقایسه سن و سوابق بارداری دو گروه مورد و شاهد تحت بررسی در بیمارستان فاطمیه همدان سال ۸۶-۱۳۸۵

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

t- test Å

سطح هموسیستئین در گروه مورد بین ۱۴/۸-۳/۴ و در گروه شاهد ۱۵/۳-۱/۴ میکرومول در لیتر بود.

کمبود ویتامین‌ها و افزایش سطح هموسیستئین به‌تنهایی یا همراه با هم به عنوان عامل خطر در بیماری‌های عروقی مامایی در نظر گرفته شده است (۳۲). در مطالعه‌ای که FDA انتشار داده است در افرادی که رژیم غذایی غنی‌شده با فولات مصرف می‌کردند به میزان معنی‌داری سطح هموسیستئین پایین‌تری داشتند و غلظت هموسیستئین بالا از ۱۸/۷٪ به ۹/۸٪ کاهش پیدا کرده بود (۳۳).

در ارتباط با دوز لازم برای کاهش هموسیستئین در مطالعه‌ای روی افراد یائسه در مورد تأثیر اسیدفولیک در کاهش سطح هموسیستئین دوز ۵۰۰ تا ۵۰۰۰ میکروگرم اسیدفولیک اثر مشابهی در کاهش سطح هموسیستئین داشته است (۳۴ و ۳۵). سطح هموسیستئین رابطه معکوسی با میزان فولات دارد و با مصرف فولات بالغ بر ۴۰۰ میکروگرم در روز، به سطح پایه ثابتی می‌رسد (۳۶ و ۳۷).

در مطالعه دیگری در مورد غلظت هموسیستئین در خانم‌های باردار و غیرباردار با دریافت فولات کنترل‌شده، میزان ۴۰۰ میکروگرم در روز در طی دو ماه بررسی جهت ثابت نگه‌داشتن هموسیستئین در حد $5/4 \pm 1/4$ میکرومول کافی بوده است (۳۸). در بررسی حاضر زنان باردار هر دو گروه ۴۰۰ میکروگرم در روز اسیدفولیک مصرف می‌کردند. با این حال میانگین غلظت هموسیستئین در گروه مورد به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه شاهد بالاتر بود. چه‌بسا که در زنان باردار در خطر جداشدن زودرس جفت، به میزان اسیدفولیک بیش‌تر یا به مدت درمان بیش‌تری نیاز باشد. در مطالعات، آستانه سطح هموسیستئین که خطر جداشدن جفت را به‌حد اقل برساند نیز وجود ندارد که این مهم می‌تواند در مطالعات آینده مورد توجه قرار گیرد.

دوز لازم اسیدفولیک برای به‌حد اقل رسانیدن سطح هموسیستئین نیز نیاز به بررسی بیش‌تر دارد. چه‌بسا در مطالعات آینده نگر دیگری بتوان هموسیستئین خون افراد باردار را قبل از مصرف مکمل‌ها اندازه‌گیری و آن‌ها را به دو گروه پرخطر و کم‌خطر تقسیم کرده و سپس سطح هموسیستئین و عاقبت حاملگی را بررسی کرد.

در عین حال در بررسی حاضر میانگین غلظت هموسیستئین در گروه مورد $2/73 \pm 6/83$ و در گروه شاهد $2/23 \pm 5/59$ و اختلاف معنی‌دار بوده است. در این بررسی افراد دارای سابقه فشارخون، پره اکلامپسی، بیماری‌های زمینه‌ای، سن بالای مادر، مصرف سیگار و داروها از مطالعه خارج شدند. از نظر سن مادر، تعداد حاملگی و تعداد زایمان نیز اختلافی بین دو گروه نبود. هر دو گروه مولتی ویتامین حاوی ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک مصرف می‌کردند. در یک مطالعه در دانمارک در ۲۴٪ افراد با سابقه مرگ داخل رحمی، جداشدن زودرس جفت و تأخیر رشد داخل رحمی هیپرهموسیستئینی دیده شده است (۴).

در مطالعه دیگری توسط گوجین و همکاران در ارتباط با جداشدن زودرس جفت، خانم‌های مبتلا به جداشدن زودرس جفت که اولین حاملگی را تجربه می‌کردند نسبت به خانم‌های با سابقه زایمان قبلی بدون عارضه سطح هموسیستئین بالاتری داشتند (۲۹). در این مطالعه نیز بیش از نیمی از افراد دارای جداشدن زودرس جفت که سطح هموسیستئین بالاتری داشتند اولین بار حاملگی را تجربه می‌کردند.

در مطالعات متعدد و در کتب مرجع سطح هموسیستئین در طی دوران بارداری طبیعی کاهش می‌یابد، به طوری که در مطالعه‌ای توسط پاورز کاهش در سه‌ماهه اول بارداری نسبت به قبل و بعد از بارداری بارزتر عنوان شده است. در مطالعه دیگری، کاهش ۶۰-۳۰٪ سطح هموسیستئین در طی دوران بارداری نسبت به غیر بارداری ذکر شده و بیش‌ترین کاهش در سه ماهه دوم عنوان شده است (۳۰).

در مطالعه دیگری در مورد تغییرات سطح هموسیستئین در هر سه ماهه بارداری، بیش‌ترین کاهش را در سن حاملگی ۲۸-۲۰ هفته ذکر کرده که حدود $4/3$ میکرومول در لیتر بوده و در هفته ۴۲-۳۶ متوسط سطح هموسیستئین $5/5$ بوده است (۳۱). در بررسی حاضر میانگین سن حاملگی خانم‌های باردار 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 $5/59$ بوده است.

نتیجه گیری

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 می تواند به عنوان اقدام مؤثر بالینی مطرح و با کارآزمایی های 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, Bowes Jr 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, Gilstrap 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. Gauferg 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, Bergsjø 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, Anttila 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. Abruption placenta 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 placenta. *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. Methylene tetrahydrofolate 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 homocystein. *Pol Merkur Lekarski* 2009;26(152):136-41.
28. Iqbal MP, Lindbiad BS, Mehboobali N, Yusuf FA, Khan AH, Iqbal 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 Dijns 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-menopausal 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.