

T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU

ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI

EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ŞEF: Prof. Dr. Erdal KAYA

**25 HİDROKSİVİTAMİN D DÜZEYİNİN
AĞIR VE HAFİF PREEKLAMPSİLİ
HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim BOSTANCI

İSTANBUL-2013

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KLİNİK ŞEF: Prof. Dr. Erdal KAYA

**25 HİDROKSİVİTAMİN D DÜZEYİNİN
AĞIR VE HAFİF PREEKLAMPSİLİ
HASTALARDA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Evrim BOSTANCI

İSTANBUL-2013

ÖNSÖZ

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ndeki uzmanlık eğitimim sürecindeengin bilgi ve tecrübelerini bana aktaran, her başım sıkıştığında arkamda olduğunu bildiğim değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ayşe GÜRBÜZ' e çok teşekkür ederim. Aynı şekilde bütün bildiklerini camiamızda az görünür şekilde can-ı gönülden bizimle paylaşan kıymetli hocam Doç. Dr. Murat APİ' ye sonsuz teşekkürü borç bilirim.Sonsuz sabırla sil baştan hergün yanlışlarımızı düzelten sevgili abim Op. Dr. Mesut POLAT'a teşekkür ederim. Aynı duygularla Doç. Dr. Selçuk AYAS' a, Op. Dr. Erdal ESKİÇIRAK' a, Op. Dr. Semra KAYATAŞ' a, Op. Dr. Kenan SOFUOĞLU' na teşekkürü borç bilirim. Çalışmama başlarken beni yönlendiren ve hem çalışmam hem de asistanlık sürem boyunca destek olan canım ağabeylerim Op. Dr. Resul ARISOY ve Op. Dr. Emre ERDOĞDU' na en derin ve sonsuz şükranlarımı sunarım.

Bana ikinci bir kız kardeş olan, tüm kaprislerimi, gücenmelerimi kaldıran sevgili eş kıdemim Dr. Ayşen Gürbüz'e teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca eğitimime katkısı olan tüm şef yardımcısı ve uzmanlarımıza, beraber çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve bütün klinik personeline teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel verilerini hazırlamakta bana yardımcı olan çok kıymetli abim Op. Dr. Resul ARISOY 'a yeniden teşekkür ederim.

Gösterdikleri büyük özveri ve destek ile beni bugünlere getiren çok değerli aileme sonsuz teşekkür ve sevgilerimi sunarım. Tüm asistanlık süresince bütün kaprislerime dayanan nişanlımada teşekkür ederim.

Dr. Evrim BOSTANCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ	III
ŞEKİL LİSTESİ	IV
KISALTMA LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	15
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	44
4. BULGULAR	46
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	55
7. KAYNAKLAR.....	56

TABLO LİSTESİ

Tablo no	Sayfa no
Tablo 1. Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları	27
Tablo 2. Serum 25 OH Vit.D konsantrasyonları, sağlık ve hastalık	39
Tablo 3. Vitamin D eksikliği nedenleri.....	40
Tablo 4. Grupların demografik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo 5. Preeklampsi belirteçleri ve 25 OH Vit. D seviyesi arasındaki ilişki.....	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no	Sayfa no
Şekil 1. Plasenta kökenli, maternal kaynaklı hipertansiyon ve proteinuri gibi klinik bulguların eşliketmesi ile meydana gelen hastalıklar.....	16
Şekil 2. Preeklampside maternal ve fetal risk faktörleri.....	20
Şekil 3. Steroid hormon (kortizol), Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D3 (kolekalsiferol)'ün moleküler yapıları.....	28
Şekil 4. Vitamin D3 ve Vitamin D2'nin moleküler yapıları.....	29
Şekil 5. Ciltte 7 DHC'den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi.....	30
Şekil 6. Vitamin D'nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi.....	32
Şekil 7. Vitamin D eksikliğinin major nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar.....	39
Şekil 8. Vitamin D eksikliğinin major nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar.....	39
Şekil 9. Preeklampsi grubunda 25 OH Vit. D düzey dağılımı.....	48
Şekil 10. Kontrol grubunda 25 OH Vit. D seviyesi dağılımı.....	49
Şekil 11. Preeklampsi grubunda 25 OH Vit.D ile albümin arasındaki ilişki.....	51
Şekil 12. Kontrol grubunda 25 OH Vit. D düzeyi ile gebelik haftası arasındaki ilişki.....	52

KISALTMALAR

Vitamin D Reseptörü : VDR

Vitamin D Bağlayıcı Protein: DBP

7-dehidrokolesterol: 7 DHC

Renin anjiyotensin sistemi: RAS

25 OH Vit. D: 25 OH Vitamin D

1,25-OH₂D: 1,25 dihidroksi D vitamini

25-OHD₂: 25 hidroksi D₂ vitamini (ergokalsiferol)

25-OHD₃ : 25 hidroksi D₃ vitamini (kolekalsiferol)

ALP: Alkalen fosfataz

Ca⁺²: Kalsiyum

DBP: D vitamini bağlayan protein

DNA: Deoksiribo nükleik asit

Mg: Magnezyum

Na: Sodyum

P: Fosfor

PTH: Parathormon

RNA: Ribo nükleik asit

χ^2 : Ki kare

SS: Standart sapma

ÖZET

Amaç: Gebeliğin üçüncü trimesterinde maternal serum 25-hidroksivitamin D düzeylerinin ağır,hafif preeklampsili hastalarda karşılaştırmak.

Materyal-Metod: Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi 'nde preeklampsisi tanısıyla takip edilen, gebeliğinin üçüncü trimesterında 77 olgu dahil edildi. Kontrol grubu olarak preeklampsisi tanısı konulan hastaların ortalama gebelik haftaları hesaplanarak; benzer gebelik haftalarındaki 180 olgunun kanları alınarak saklandı. Gebelik süresince gebeliği komplike olmayan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Verilerin analizi SPSS for Windows 20 paket programında yapıldı, $p<0.05$ için sonuçlar anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen preeklampsisi saptanan grupta ortalama 25 OH Vit. D düzeyi seviyesi $8,19\pm 6,45$ ng/ml, kontrol grubunda $14,93\pm 11,99$ ng/ml olarak saptandı ($p<0,001$). 77 preeklampsisi olgusunun; hafif preeklampsisi saptanan 25 sinde ortalama 25 OH Vit. D düzeyi $11,3 \pm 7,2$ ng/ml; ağır preeklampsisi saptanan 52' inde ortalama 25 OH Vit. D düzeyi $6,7 \pm 5,5$ ng/ml olarak tespit edildi ($p=0,021$). Ağır preeklampsisi grubunda ortalama 25 OH Vit. D seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Fakat hafif preeklampsisi grubunda ortalama 25 OH Vit. D seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,112$).

Sonuç: Çalışmamızda gebeliğin üçüncü trimesterindeki maternal 25-hidroksivitamin D düzeyleri açısından kontrol grubu ile ağır preeklampsisi grubu arasında anlamlı farklılık saptanmıştır.

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study is to examine the association of maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in third trimester of pregnancy with severe and mild preeclampsia.

Methods: The subjects were pregnant who hospitalized with a diagnosis of pre-eclampsia in Zeynep Kamil Training and Research Hospital, Ministry of Health of the Republic of Turkey. 77 cases were included in the third trimester of pregnancy. 180 patients taking the blood is stored as the control group. These patients get similar to the ages of gestation of pre-eclampsia by calculating the mean gestational age of patients diagnosed with. During pregnancy, patients with uncomplicated pregnancies were included in the study as a control group. The analysis of data was done in SPSS for Windows 20 programme, $p < 0.05$ was accepted statistically significant.

Results: We found statistically significant difference in maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentration in last trimester between pregnancies complicated with preeclampsia (8.19 ± 6.45 ng / ml) and normal pregnancies (14.93 ± 11.99 ng / ml) ($p < 0,001$). Mild preeclampsia was identified in 25 pregnancies and severe preeclampsia was identified in 52 pregnancies. The average level of 25-hydroxyvitamin D concentration were $11,3 \pm 7,2$ ng/ml at pregnancies with mild preeclampsia and $6,7 \pm 5,5$ ng/ml at pregnancies with severe preeclampsia ($p = 0,021$). In addition, pregnancies who developed severe preeclampsia had significantly lower mean level of 25-hydroxyvitamin D concentration compared with normal pregnancies ($p < 0,001$). No significant difference was determined between the control group and mild preeclampsia group ($p = 0,112$).

Conclusion: In our study, statistically significant difference in maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentration in last trimester between pregnancies complicated with severe preeclampsia and normal pregnancies.

GİRİŞ

Preeklampsi; plasental kökenli maternal hastalıklardandır ve gebeliğin ikinci yarısından itibaren ortaya çıkar. Gebeliklerin yaklaşık % 7-10' nunda görülen preeklampsi;maternal ve perinatal mortaliteye sebep olan ciddi bir gebelik dönemi hastalığıdır (1-10). Preeklampsinin fetal bulguları, intrauterin gelişme geriliği ve amniyotik sıvıda azalmadır (1). Maternal bulguları ise, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, bunu takip eden proteinüri ve ödemdir (1-10).

Preeklampsi American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)' un 2002 konsesyonuna göre öncesinde normal kan basıncı olan bir gebede, 20. gebelik haftasından sonra hipertansiyon ($>140/90$ mm Hg) ve proteinüri (30 mg/ dl,300 mg/L/24 saat) saptanması olarak tanımlanmaktadır (3).

Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar tanı kriterlerine göre 5 alt grupta toplanmıştır. Bunlar gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, süperempoze preeklampsi, preeklampsi ve eklampsidir (11-17). Preeklampsi kendi içinde hafif ve ağır olarak ikiye ayrılır. Ağır preeklampside, kan basıncı ölçümlerinin $\geq 160/110$ mmHg olması, 24 saatlik idrarda $\geq +3$ proteinüri saptanması, oligüri, görme bozuklukları, pulmoner ödem, epigastrik ağrı, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, fetal büyüme geriliği gözlenir. Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampsi olarak adlandırılır. Eski çağlarda preeklampsi ve eklampsinin gebelik dönemine ait bir hastalık olduğu bilinmiyordu. Vaquez ve Nobecart' ın preeklampside hipertansiyonu keşfetmesi ile preeklampsi semptomları belirlenmeye başladı (12,18).

Preeklampsi için tanımlanan yüksek risk faktörleri; ilk gebelik, ileri anne yaşı, önceki gebeliklerde preeklampsi öyküsü, obezite, hipertansiyon, diabetes gibi hastalıklara sahip olmak, Afrikan-Amerikan ırkından olmak şeklinde belirlenmiştir (19-22).

Yapılan çalışmalara rağmen preeklampsinin etiyolojisi hala bilinmemektedir. Ancak trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıktığı için maternal ve fetal/plasental kökenli olduğu bilinmektedir. Myometriumdaki arterlerin trofoblast invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım, bunun sonucunda da preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği gözlenmektedir (23).

Preeklampsinin tanı kriterleri belirlenmiş ve sınıflandırılmış olmasına rağmen etiyolojisi ve patofizyolojisi hala açık değildir. Preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayan 2 temel mekanizma belirlenmiştir. Bunlar spiral arterlerdeki yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücre hasarıdır (24,25). Preeklampsinin etiopatogenezinde, plasentasyonda maternal vasküler cevapta yetersizlik düşünülmektedir (26). Normal gebelikte, büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için elastik müküler arterler çaplarını arttırıp yüksek akımlı düşük rezistans sistemine geçerler, preeklampside ise bu durum gerçekleşmez (27). Preeklampsideki endotel hücre hasarını hangi faktörün başlattığı henüz netlik kazanmamıştır. Ancak endotel hücre hasarına neden olan faktörler arasında oksidatif stres ve inflamatuvar cevap suçlanmaktadır. İnflamatuvar sitokinlerin uyarısı ile endotel hücrelerdeki çeşitli moleküllerin gen ekspresyonu artar (5). Oksidatif stres, lipid peroksidasyonunu, protein ve DNA hasarını indüklemektedir (28-31). Son yapılan çalışmalarda preeklampsinin altında yatan sebepler arasında genetik ve immün faktörler önemli bir yer tutmaktadır (5,6). Preeklampsi insidansı ırk, bölge ve ülkelere göre değişmekle beraber tüm gebeliklerin yaklaşık %7-10' u civarındadır (32-37). Etnik kökene bağlı olarak farklılık göstermekte olan preeklampsi insidansı, siyahi kadınlarda %5.2, İspanyol asıllı kadınlarda %4, yerli Amerikan kadınlarda %3.9, beyaz kadınlarda %3.8, Asyalı kadınlarda ise %3.5' tur (38). Preeklampsi tanısı konur konmaz en kesin tedavi yöntemi doğumdur. Doğuma karar verirken hastalığın ağırlık derecesi, maternal/fetal durum, gebelik yaşı, doğum eyleminin varlığı göz önünde bulundurulur (39-43). Preeklampsi ailesel yatkınlık ile genetiğin de desteklediği multifaktoriyel bir sendromdur. Sağlıklı bir gebelik, annenin normal savunma mekanizmasına sahip olmasına bağlıdır (44-47).

Preeklampsi genetiği ile ilgili aile çalışmaları, ikiz çalışmaları, segregasyon analizi, linkaj analizi, asosiyasyon çalışmaları ve aday genlerin belirlenmesi, fetal genotipin katkısı, paternal genotipin katkısı, epigenetik mekanizmalar gibi çalışmalar üzerine yoğunlaşmıştır (64).

Ca²⁺, P ve kemik metabolizmasının en önemli fizyolojik düzenleyicilerinden birisi olan vitamin D, serum Ca²⁺ seviyesinin düzenlenmesinde paratiroid hormon (PTH) ile sinerjik etki göstermekte ve kemik mineralizasyonuna katkıda bulunmaktadır (65).

Vitamin D kemik, barsak, böbrek ve paratiroid bezler üzerine gösterdiği fizyolojik etkilerle Ca²⁺ ve P metabolizmasını düzenler. Aktif vitamin D'nin sentezi, metabolik kontrol altında, karaciğer ve böbrekte ardışık hidrosilasyonlarla olur; daha sonra kanla Ca²⁺ homeostazının düzenlendiği hedef dokulara taşınır (67).

Deride yapılan D₃ vitamini bir α 1 globülin olan Vitamin D Bağlayıcı Protein'e (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır (67,89). DBP düzeyleri karaciğer hastalığında ve nefrotik sendromda azalır, gebelik ve östrojen alımında artar, fakat vitamin D yetersizliği ya da fazlalığı durumlarından etkilenmez. Gebelik DBP düzeylerini arttırarak, metabolitlerinin DBP' e bağlanmalarını etkileyerek ve 1,25 OH vit. D₂ üretimini arttırarak, hem total hem de serbest konsantrasyonların artmasına neden olur (75). 25 OH vit. D₂ vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serum 25 OH vit. D₂ düzeyleri hem 25(OH)D₂ hem de 25(OH)D₃'ün ikisini birden yansıtmaktadır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir.

Vitamin D'nin sağlıklı kemik gelişimi yanı sıra, birçok kanser tipinin, otoimmün, kardiyovasküler ve enfeksiyon hastalıkların önlenmesinde gerekli olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (69,70,71,72).

Preeklampsinin öngörülmesinde anlamlı olabilecek pek çok belirteç araştırılmış, maternal Ca^{+2} ve 25 OH vit D düzeylerinin gebelik trimesterleri boyunca değişimleri bir çok araştırmada anlamlı bulunmuştur (53).

Bu tez çalışmasında preeklampsi ile 25 OH vit D arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmada ağır veya hafif preeklampsili ve normal gebelerden alınan kanlardan 25 OH D vitamin düzeyi saptanmıştır. 25 OH D vitamin düzeyleri açısından normal popülasyonla, preeklampsi hastaları arasında ve ağır ve hafif preeklampsi hastalarında fark olup olmadığı saptanmaya çalışılmıştır.



2. GENEL BİLGİ

Plasental Orjinli Maternal Hastalıklar

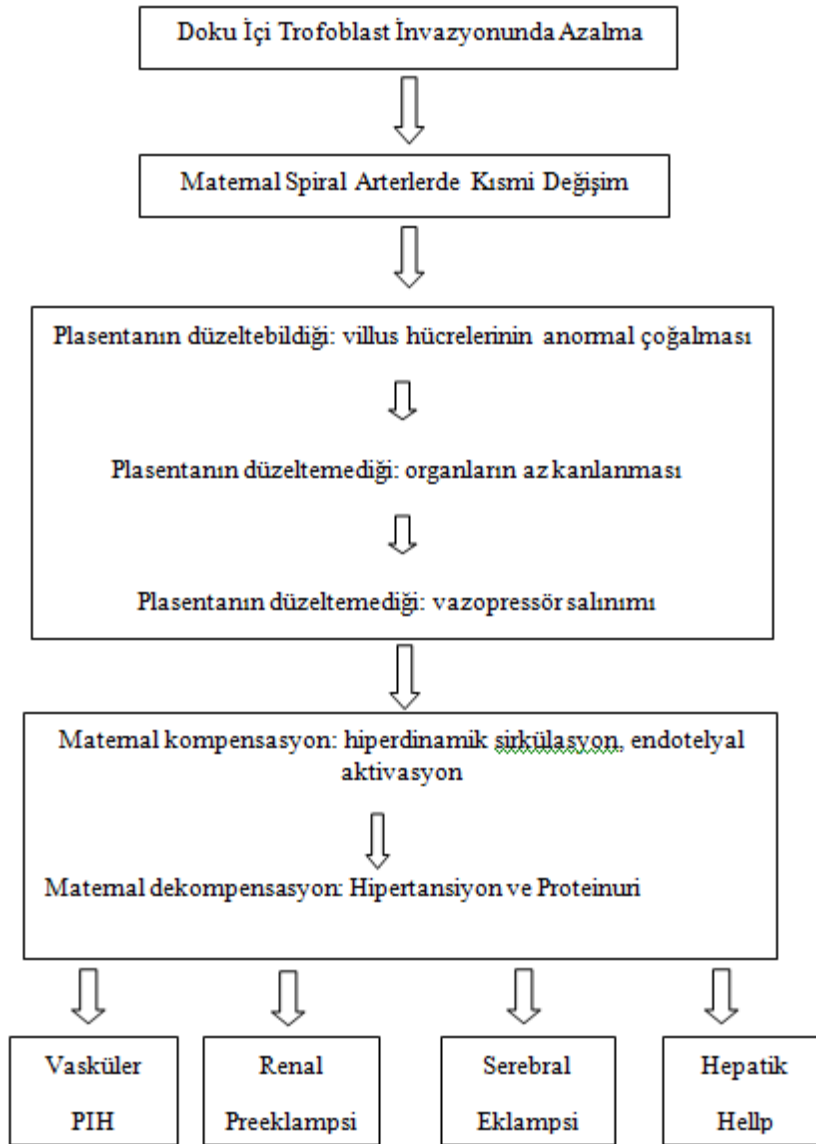
Plasenta anneyle bebek arasındaki besin, oksijen ve diğer maddelerin alışverişini sağlayan yapıdır. Plasenta, yeni hücre gruplarının yani dokuların oluşması için gerekli olan besinleri ve oksijeni fetüse taşıırken, atık maddeleri ayırarak annenin vücuduna gönderir. Normal gebelikte plasentaya maternal kan akımını sağlayan spiral arterlerde hayati önem taşıyan değişiklikler olur. Bunlara ‘‘gebeliğin fizyolojik değişiklikleri’’ denir (1,2). Plasenta oluşurken ekstravillöz trofoblastlar interstisiyel ve intravasküler invazyon yaparlar, bu invaze trofoblast hücrelerinin damara gömülmüş endotel hücrelerine dönüşmesinin (damardaki trofoblast duvara dahil olarak vasküler endotele penetre olur) etkisiyle damar duvar değişiklikleri ortaya çıkar. Desiduayı besleyen spiral arterlerin damar duvarındaki düz kas ve elastik lifleri fibrinoid bir materyalle yer değiştirirler. Bu vasküler değişikliklerle çok sayıda spiral arteriol intervillöz mesafede, genişlemiş, birbirleriyle irtibatlı olan, çeperleri kavisli, huni şekilli damarlar haline gelir. Vasküler düz kasın yokluğunda bu damarlar vazoaaktif ajanlara kontraksiyonla cevapveremez ve kan akımı artar (1-6). Bu endovasküler invazyon myometriumdaki da devam eder ve myometriyumun iç 1/3 tabakasındaki spiral arterler de benzer değişikliğe uğrayarak artmış uteroplental akıma katkıda bulunur. Preeklampside desiduadaki damarlar orijinal yapılarını kısmen korur, düz kas ve elastik lifler kaybolmaz, bu nedenle gereken bu değişiklikleri gösteremediği için dolaşım yetersiz olur, plasentasyon yüzeysel ve yetersizdir. Bu histopatolojik değişiklikler plasenta yatak biyopsilerinde gösterilmiştir (7). Bu değişmemiş damarların bazıları akut ateroskleroz gösterir, damar obstruksiyonları ve infarktüsler görülebilir (8). Normal gebelikte olması gereken myometriumdaki spiral arterlerdeki mükemmel ve elastik yapı kaybı görülmez, bu damarlar düz kaslarını koruyarak hormonal etkiye yanıtız kalır, gereken

değişiklikleri göstermezler. Sonuç olarak uteroplasental dolaşım yetersizliği ortaya çıkar.

Plasenta kökenli maternal hastalıklar, plasentada meydana gelen bozukluğun yanısıra, eşlik eden klinik bulgulara göre farklı gruplara ayrılırlar. Maternal kaynaklı olan hipertansiyon ve proteinuri gibi klinik bulguların eşlik etmesi ile şekillenen hastalıklar 4 alt grupta toplanır (1) (Şekil 1).

Şekil 1: Plasenta kökenli, maternal kaynaklı hipertansiyon ve proteinuri gibi klinik bulguların eşliktmesi ile meydana gelen hastalıklar (1).

(PIH: Gebeliğe bağlı hipertansiyon)



Gebeliğe bağlı hipertansiyon bir multiorgan hastalığıdır ve semptomlar bu tutulumlara bağlı olur. Preeklampside böbrek tutulumu (proteinüri); eklampside santral sinir sistemi tutulumu (nöbetler); HELLP sendromunda hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükseklik ve trombosit sayısında azalma ön plandadır (9).

PIH (Gebeliğe Bağlı Hipertansiyon)

Gebelikte görülen hipertansiyondur. Önceden hipertansiyonu olmayan ve ilk 20 haftalık takiplerde tansiyon değerleri normal seyreden anne adaylarında saptanan tansiyon yüksekliğinde, gebeliğin neden olduğu hipertansiyon tanısı konur (10).

HELLP

Preeklamsi ile beraber veya proteinüri ve hipertansiyon olmadan da %20 oranında izlenir. Hastalığın teğhis kriterleri hemoliz, karaciğer enzimlerinde artış, trombositopeni olarak belirlenmiştir (9,11).

PREEKLAMPSİ

2002 yılında ACOG' un çalışma raporlarına göre yaptıkları tanımlama ve sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (3). Bu rapora göre, gebelikten önce normotensif olan bir kadının gebeliğinin 20. haftasından sonra hipertansiyon ve eşlik eden proteinuri gibi klinik bulguları taşması ile görülen gebeliğe özgü bir hastalıktır (3). Gebeliğe bağlı hipertansif hastalıklar tanı kriterlerine göre 5 alt grupta toplanmıştır.

1. Gestasyonel Hipertansiyon: Geçici veya gebeliğin indüklediği hipertansiyondur (PIH). Normal kan basıncına sahip bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (sistolik kan basıncı ≥ 140 mm-Hg ve diastolik kan basıncı ≥ 90 mm-Hg), proteinurisi olmayan olgulardır (13).

2. Kronik Hipertansiyon: Gebelikten önce kan basıncının 140/90 mm-Hg' nın üzerinde olduğu, gebeliğin 20. haftasından sonra tansiyonun bu değerlerin de üzerine çıkması ve doğumdan 6 hafta sonrasına kadar bu şekilde seyretmesidir (13).

3. Kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi (Süperempoze preeklampsi): Kronik hipertansiyon tanısı konmuş bir gebede 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının yükselmesi ve buna proteinüri durumunun eklenmesidir. Kronik hipertansif bir gebede preeklampsi gelişmesi, gebe için önemli bir tehlikedir. Kronik hipertansif gebelerin %25 ve fazlasında kronik hipertansiyon zemininde gelişen preeklampsi görülür (14). Kronik hipertansiyonu olan gebeler, tipik olarak 24. gebelik haftasından sonra daha da kötüleşir ve kronik hipertansiyon olmadan preeklampsi gelişen gebelere göre daha ağır bir tablo sergileyebilirler (15).

4. Preeklampsi: Preeklampsi gebeliğe özgü olarak, çoğunlukla ilk gebeliği olan kadınlarda ve 20. haftadan sonra ortaya çıkmaktadır. Genel olarak preeklampsi tanı kriterleri şunlardır: (16)

- 20. gebelik haftasından sonra daha önce normal kan basıncına sahip kadınlarda, sistolik kan basıncının 140 mm-Hg ve üzeri ve/veya diastolik kan basıncının 90 mm-Hg ve üzerinde ölçülmesi.
- 24 saatlik idrarda protein atımının 300 mg ve üzerinde olması.
- Tek başına bir tanı kriteri olmamakla birlikte diğer klinik bulgulara eşlik eden ödem.

Preeklampside hipertansiyon, olguların erken ve kesin bulgusudur (17). Proteinüri glomerüler hasarın göstergesi olup 24 saatlik idrarda 300 mg ve üstü protein saptanması, 6 saatlik ara ile alınan en az 2 idrar örneğinde +1 fazla protein olması patolojik proteinüri tanısı için yeterli bulunmaktadır (16). Ödem; serum kolloid onkotik basıncının düşmesi ve kapiller permeabilitenin artmasıyla oluşmaktadır. Ödem normal gebe kadınlarda da görüldüğü için günümüzde tanı kriteri olmaktan çıkmıştır (15).

Preeklampsi kendi içinde hafif ve ağır grup olarak ikiye ayrılır. Ağır preeklampside, kan basıncı ölçümlerinin 160/110mmHg veya üzerinde olması, 24 saatlik idrarda 5 gr veya üzerinde (+3 veya üzerinde) proteinuri saptanması, oligüri, görme bozuklukları, pulmoner ödem, epigastrik ağrı, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, fetal büyüme geriliği gözlenir. Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampitik olarak adlandırılır (16).

5. Eklampsi: Gebelik ya da lohusalık sırasında preeklampsi kriterlerini taşıyan hastalarda nörolojik hasar olmadan gelişen havale veya koma durumu eklampsidir. Preeklampsinin klasik üçlüsü olan hipertansiyon, proteinuri ve ödem, hastaların % 50' sinde görülmektedir. Baş ağrısı, görme bozukluğu eklampitik nöbetlerin gelişmesi açısından alarm semptomlarıdır (17).

Preeklampsinin Tarihçesi

Eski çağlarda preeklampsi ve eklampsinin gebelik dönemine ait bir hastalık olduğu bilinmiyordu. 18. yüzyılın sonlarından 19. yüzyılın başlarına doğru preeklampsive eklampsi semptomları belirlenmeye başlandı. Eklampsi ve epilepsi konvülsiyon (nöbet) durumundan dolayı karıştırılıyordu. Ancak 1739' da Bossier de Sauvages epilepsinin kronik bir hastalık olduğunu, eklampsinin ise sadece hamilelikte meydana gelen akut nöbetlere sahip olduğunu belirlemiştir (12,18). 1843' te Robert Johns bu hastalıkta baş ağrısı, geçici görme kaybı, midede şiddetli ağrı ve vücutta ödem olduğunu tespit etti (12). Vaquez ve Nobecart preeklampside hipertansiyonu keşfetti (18). 20. yüzyılda preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon, proteinuri ve ödem gibi klinik bulgulara sahip bir hastalık olarak sınıflandırıldı. 2000 yılında NHBPEP (National High Blood Pressure Education Program)' nin çalışmaları sonucunda elde edilen preeklampsi tanı kriterleri ve sınıflandırma kabul edildi.

Preeklampsinin etiyolojisi hala tam olarak açık olmamakla birlikte tarih boyunca hastalığın etiyolojisi, tanı kriterleri ile ilgili elde edilen bilimsel gerçekler preeklampsinin anlaşılmasına geniş bir perspektif sunmuştur (12).

Preeklampside Risk Faktörleri

Preeklampsia hamilelikte görülen, maternal ve fetal komplikasyonların artışı ile bağlantılı bir sendromdur (19). İleri anne yaşı, düşük sosyo-ekonomik düzey ve Afrikalı, Amerikalı ırktan olmak preeklampside risk faktörleri arasında yer almaktadır (20). Afrikalı-Amerikan ırkta kronik hipertansiyon prevalansı da yüksektir. Bu yüzden preeklampsia meydana gelme olasılığı etnik köken ile de ilişkilidir şeklinde yorumlanabilir (20). Nullipar kadınların preeklampsia açısından yüksek riske sahip oldukları saptanmıştır (21). Sağlıklı nullipar kadınlarda preeklampsia gelişimini etkileyen faktörler; ileri anne yaşı (>35), ırk, sosyo-ekonomik düzey, eş değişimi, kan grubu, Rh faktörü, önceki düşük öyküleri, hamilelik esnasında sigara ve alkol kullanımı, vücut kitle indeksi, ilk gebeliklerindeki sistolik ve diastolik kan basıncı, gebelik sırasında özellikle de 3. trimestirdaki kilo artışı ve gestasyonel diabet varlığı olarak saptandı (19). Birden fazla çocuğu olan kadın, eş değiştirdiğinde preeklampsia yakalanma riski artar. Paternal antijenlere karşı immünolojik reaksiyon gelişmesi bu risk artışının sebebi olabilir. Preeklampsia için maternal ve fetal risk faktörleri şekil 2' de özetlenmiştir (19, 22).

Preeklampsinin Etiyolojisi

Bu alanda yapılan pek çok çalışmaya rağmen preeklampsinin etiyolojisi hala bilinmemektedir. Ancak trofoblastik dokunun varlığında ortaya çıktığı için maternal ve fetal/plasental kökenli olduğu bilinmektedir. Myometriumdaki arterlerin trofoblast tarafından invazyonunda problem olan gebeliklerde azalmış plasental akım, bunun sonucunda da preeklampsia ve intrauterin gelişme geriliği gözlenmektedir (23). Preeklampsinin etiyolojisinde kabul gören 4 hipotez mevcuttur.

1. Plasental iskemi: Artmış trofoblast göçü ve sınırın dışına çıkışı endotelial hücre disfonksiyonuna sebep olmaktadır. Bu hipoteze göre preeklampsideki zayıf plasantasyon, fetal genlerin aktivitesi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar sinyallere maternal gen ürünlerinin doğal yollarla immün cevap geliştirmesi sonucu ortaya çıkar (24).

Şekil 2. Preeklampside maternal ve fetal risk faktörleri (19,22).

Maternal
İlk gebelik
Daha önce preeklampsi öyküsünün varlığı
30-40 yaş grubu
Preeklampsi-eklampsi aile öyküsünün varlığı
Vücut Kitle İndeksi
Partner değişimi
Afrikalı-Amerikalı ırkından olmak
Düşük sosyo ekonomik yapı
Nulliparite
Kan grubu ve Rh faktörü
Kalıtım
Obezite
Diabetes mellitus
Kronik hipertansiyon
Bağ dokusu hastalıkları
Renal hastalıklar
Fetal
Çoğul gebelik
Plasental hidrops

2. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve albuminin toksisite önleyici

aktivitesi: Preeklampside hastalık başlamadan önce serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki seviyesi gebelikte artan enerji ihtiyacını karşılayabilmek için 15-20 haftalıkken artar. Plazma albumin seviyesi, preeklampsi kadınlarda normal gebelere göre daha düşük seviyededir. Adipoz dokudan fazladan yağ asitlerinin karaciğere taşınması sonucu albuminin antitoksik aktivitesi azalır ve bu durumda endotelial hasara sebep olur (24).

3. İmmün uyumsuzluk: Gebeliğin oluşması ve güvenle sürmesi maternal bir immün tepkinin doğmasını gerekli kılmaktadır. İmmünolojik yanlış adaptasyon sonucu desidual lökositler ve sitotrofoblast hücreleri arasındaki etkileşim yetersizleşir, bunun sonucunda da normal trofoblast invazyonu ve gelişimi tehlikeye girer (24).

4. Genetik Yatkınlık: Maternal ve fetal genom gelişimde farklı roller üstlenir. Paternal kalıtımda normal trofoblastik gelişim için gereklidir (24).

Preeklampsinin Patofizyolojisi

Yıllardır yapılan araştırmalara rağmen preeklampsinin patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bunun nedenleri arasında, hiçbir hayvan modelinin insandaki preeklampsiyi tam olarak karşılayamaması, yetersiz trofoblast invazyonuna kanıt olarak ilk trimester doku materyalinin elde edilememesi, altta yatan temel patolojiye annenin vermiş olduğu reaksiyonun her vakada farklı ortaya çıkması sayılabilir. Bununla birlikte gelişiminde maternal, plasental ve paternal triadın hepsinin birden rol aldığı ve multifaktoriyel bir hastalık olduğu bulunmuştur. Önceden mevcut olan hipertansiyon, mikrovasküler hastalıklar, endokrinolojik ve koagülatif bozukluklar preeklampsi gelişimine zemin hazırlasa da, preeklampsinin açık bir tanı testi olmaması, başlangıcının ve gelişiminin tahmin edilememesi bu alanda yapılan çalışmaları zorlaştırmıştır. Preeklampsi patofizyolojisinde rol oynayan 2 temel mekanizma belirlenmiştir. Bunlar spiral arterlerdeki yetersiz endovasküler sitotrofoblast invazyonu ve endotel hücre hasarıdır (24,25).

Preeklampsinin etiyopatogenezinde, plasentasyonda maternal vasküler cevapta yetersizlik düşünülmektedir. Plasentasyonda maternal vasküler cevap spiral arterlerin trofoblastik dokular tarafından endovasküler invazyonu ile oluşur. Böylece spiral arterler uteroplazental arterlere dönüşür. Bu dönüşüm iki evrede gerçekleşir. Birinci evre ilk trimesterde görülür ve spiral arterlerin desidual segmentinde trofoblastik invazyon oluşur. İkinci evre ise 14. gebelik haftasında başlar ve 16-18. gebelik

haftasında sonlanır. Bu durum vasküler basıncın düşmesine ve yüksek kan akımına sebep olur (26). Vasküler değişiklikler intervillöz aralıktan myometriyumun üçte birlik iç kısmına kadar uzanır. Büyüyen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak için elastik müsküler arterler çaplarını arttırıp, yüksek akımlı düşük rezistans sistemine geçerler. Preeklampside bu olaylar gerçekleşmez, meydana gelen durum "akut ateros" olarak adlandırılır (27).

Vazoaktif peptidlerin anormal yıkımına bağlı olarak, dolaşımdaki prostasiklin azalır ve tromboksan, endotelin-1, fibronektin ve trombomodulinin seviyeleri artar (27). Pek çok vasküler hastalıkta olduğu gibi preeklampside de nötrofil ve trombosit aktivasyonu artmıştır. Tüm bu bulgular da preeklampside artmış inflamatuvar yanıtı bağlı endotel hücre hasarının olduğunu dndrtmektedir. Yapılan son çalışmalarda preeklampside endotelinin dilatasyon fonksiyonunun azaldığı gösterilmiştir. Endotel hücre aktivasyonuna bağlı vasküler permeabilite artmakta ve preeklampsi bulgularından birisi olan dem oluşmaktadır. Endotelyal hasarını hangi faktörün başlattığı henüz netlik kazanmamıştır. Ancak ilk olarak plasental faktörlere bağlı olarak plasental kan dolaşımının azaldığı ve bunu takiben salınan biyokimyasal moleküllerin endotel hücre hasarına neden olduğu gr yaygındır (28).

Preeklampitik gebelerin kanında normalden fazla sitotrofoblast hücrelerine rastlanmıştır. Yapılan in vitro çalışmalarda bunların nötrofilleri aktive ederek inflamatuvar yanıtı ve endotel hücre hasarına neden olduğu gösterilmiştir (29). Endotel hücre hasarına neden olan faktörler arasında oksidatif stres de suçlanmaktadır. Plasental hipoksi ve reoksijenizasyon nedeniyle oluşan oksidatif stres plasental sitokin sentezini, nötrofil aktivasyonunu, lipid peroksidasyonunu, protein ve DNA hasarını indüklemektedir (29,30). Serbest radikaller trofoblastlarda apoptozisde artışa yol açar. Preeklampitik gebelerin plasentalarında da apoptozisde artış olduğu gösterilmiştir (30).

Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksektir (76,77). Preeklampsinin kalıtım modelinin çok farklılık gösterdiği tesbit edilmiştir. Preeklampsinin fenotipi mendeliyan, tek

genli dominant kalıtım ve multifaktoriyel kalıtıma sahip olabileceği ortaya konmuştur (64).

Paternal genler plasentasyonda da anahtar rol oynar, fetüste meydana gelen trofoblast hareketliliğinde ve plasentasyondaki anormallikler paternal kökenlidir (90,91). Annesi preeklampsili olan bir annenin çocuğunun preeklampsili bir doğum gerçekleştirme riski; annesi preeklampsili olmayan bir çocuğa göre 2,5 kat daha fazladır. Annesi preeklampsili olan bir annenin çocuğunun ise babası preeklampsili bir doğumdan meydana gelmiş bir babanın çocuğuna göre, preeklamptik bir doğuma neden olma riski 2 kat daha fazladır (90).

Son yapılan metaanaliz çalışmaları, sigara içmenin preeklampsi gelişimini engellemede önemli rolü olduğunu göstermiştir. Nikotin, nitrik oksit üretimini arttırarak serbest radikalleri etkisiz hale getirir (42).

Preeklampsi gelişiminde rol alan başlıca olaylardan birisi de hipertansiyondur. kalp debisi (kalbin bir dakikada aorta pompaladığı kan miktarıdır) ve periferik damar direnci kan basıncını etkileyen faktörlerdir. Normal gebelerde kalp debisi 1. trimesterde gebe olmayan kadınlara göre %30-50 oranında artar sonra artış durur ve gebeliğin sonuna kadar aynı seviyede kalır. Normal gebelerde periferik damar direnci %25 azalırken, preeklamptiklerde artar. Periferik damar direncindeki bu artış yüksek tansiyonun ana nedeni olarak gösterilmektedir. Artmış damar direncine; angiotensin II, katekolaminler, vasopressin gibi endojen hormonlara karşı damar seviyesindeki değişikliklerin neden olabileceği düşünölmektedir (31).

Preeklampsi için önerilen birkaç mekanizmadan biri de, ‘‘fetüs annenin sağlayabileceğinden daha fazla kan dolaşımına ihtiyaç duyar, bu durum da annede hipertansiyona neden olur’’ şeklindedir. Diğer potansiyel mekanizmalar ise genomik imprinting, gestasyonel süre ya da anne ve fetal genom arasında uyumsuzluğu (Rh uyuşmazlığı) içerir. Bu yüzden maternal ve fetal genetik etkileşim hamilelikte pek çok komplikasyon ve hastalık için kritik olarak değerlendirilir (88).

İnsidans, Prevelans, Mortalite ve Morbidite

Gebelikte preeklampsi sıklığı %7-10 oranında görülmekte olup halen maternal ve fetal önemli morbidite ve mortalite nedenidir (32,33). Son yıllarda hipertansif gebeliklerdeki perinatal mortalite oranının %10' un altında olduğu bildirilmektedir (34). Maternal mortalite gelişmiş ülkelerde de sorun olmaya devam etmekte, ABD de maternal mortalitenin %17' si gebeliğin hipertansif hastalıklarından kaynaklanmaktadır (33,35). Fetal mortalite oranı, gelişmekte olan ülkelerde, gelişmiş ülkelerle karşılaştırıldığında preeklampside 3 kat, eklampside ise 4,5 kat yüksektir (39).

Eklampsi insidansı gelişmiş ülkelerde 1:2000, gelişmekte olan ülkelerde ise 1:100-1:1700 olarak bildirilmiştir (37).

Gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıkların oranı yaşanan coğrafyaya göre değişiklik göstermektedir. Yapılan bir çalışmada nem oranında artış ve hava sıcaklığında düşüş ile eklampsi oranının arttığı, ayrıca eklampsiden dolayı da ölü doğum oranının relatif nem oranı ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (33).

İlk gebeliğinde hafif preeklampsi geçiren kadının ikinci gebeliğinde preeklampsi riski %5-7, hiç doğum yapmamış bir kadında ise %2' dir. İlk gebeliğinde ağır preeklampsi geçiren bir kadının ikinci gebeliğinde ki risk %60-80' dir (40).

Preeklampsi insidansı son yıllarda artış göstermiştir. Nedenleri arasında dünya genelinde artan obezitede, ileri yaştaki anne sayısında ve çoğul gebelik sıklığındaki artış sayılabilir. Kalp krizi, felç, trombofili, böbrek ve karaciğer yetmezliği gibi hastalıkların hepsi preeklampsi ve eklampsi ile ilişkili olup bu hastalıklardan etkilenmiş kadınlar mutlaka yoğun bakıma gereksinim duyarlar (39).

Preeklampsinin Tedavisi

Etiyolojisi ve patofizyolojisi net olarak belli olmadığı için etkin bir tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Preeklampsi tanısı konur konmaz kesin tedavi doğumdur. Doğuma karar verirken hastalığın ağırlık derecesi, maternal ve fetal durum, gebelik yaşı, doğum eyleminin varlığı göz önünde bulundurulur. Düşük doz aspirin ve Ca²⁺ uygulamasının preeklampsinin önlenmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Preeklampside 33-34 gebelik haftasında doğum planlanabilir (41).

Magnezyum eklampsi tedavisinde kullanılan primer bir ilaçtır. Lipid peroksidasyonunu önleyerek, endotel hücreleri üzerinde koruyucu etki yapar (43).

Vitamin D

Vitaminler, besinlerle veya ek olarak dışarıdan alınması zorunlu besin öğeleri olarak tanımlanmasına rağmen; vitamin D bir dokuda üretilerek kan dolaşımına verilmesi, diğer dokular üzerinde etki göstermesi ve bu etkisinin feedback mekanizmalarla düzenlenmesi nedeniyle vitaminden çok steroid yapılı bir hormon olarak değerlendirilir (66).

Vitamin D eksikliği infant ve çocuklarda defektif kemik formasyonu ile karakterize olan riketse yol açar (68). Erişkinlerde ise osteoporozu tetikler ve şiddetlendirir, ayrıca ağırlı bir kemik hastalığı olan osteomalaziye yol açmaktadır (69).

Vitamin D Kaynakları

Gerçekte bir prohormon olan vitamin D' yi insanlar yiyeceklerden, diyet desteklerinden ve deriden güneş ışığına maruziyetle 7-dehidrokolesterolden (7 DHC) endojen sentezle sağlarlar (73). Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan vitamin D'nin % 90-95' i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentezlenir. Özellikle takviye edilmedikçe besinlerle alınan vitamin D' nin büyük bir önemi yoktur. Bu nedenle güneş ışığı temel kaynaktır ve yeterince faydalanılırsa ilave vitamin D almaya gerek yoktur (66, 74).

Vitamin D (kalsiferol) terimi iki sekosteroidde isaret eder: vitamin D2 (ergokalsiferol) ve vitamin D3 (kolekalsiferol). İkisi de, doğal olarak oluşan sterol prekürsörlerinin fotolizisinden oluşur. Vitamin D3, deride yüksek konsantrasyonda bulunan kolesterolün bir prekürsörü olan 7 DHC' den üretilir (75). İnsan vücudunda sadece vitamin D3 sentezlenir. Bitkisel kökenli vitamin D2 ultraviyole (UV) ışınları aracılığı ile yapraklarda sentezlenir (78, 79).

Yiyecekler ve diyet desteklerinde vitamin D kolekalsiferol veya ergokalsiferol şeklinde bulunabilir (73). Somon, uskumru, sardalya, ton balığı gibi yağlı balık türleri; yumurta sarısı, süt, brokoli, yeşil soğan, maydanoz, su teresi vitamin D yönünden zengindir. Hiçbir gıda maddesi günlük ihtiyacı karşılayacak kadar vitamin D içermez. Enönemli kaynak güneş ışınları etkisi ile deride sentezlenen vitamin D'dir (66). Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları tablo 1' de verilmiştir (70).

Vitamin D Sentez ve Metabolizması

Vitamin D; diyetle alınabilmesi (vitamin D2 veya D3 olarak) veya deri, karaciğer ve böbrekteki tepkimeleri gerektiren bir olayla kolesterol öncüllerinden sentez edilebilmesi yönünden özgün bir maddedir (80). Vitamin D yapısal olarak steroid hormonlara benzemektedir. Steroidlerde B halkası kapalıyken, vitamin D' de bu halka açıktır (66). VitaminD başlıca iki formdan meydana gelir; bitkilerde bulunan ergosterolden oluşan ergokalsiferol (vitamin D2) ve ciltte UVB ışınlarına maruziyet sonucu 7 DHC' den oluşan kolekalsiferol (vitamin D3) (şekil 3) (66, 72, 79).

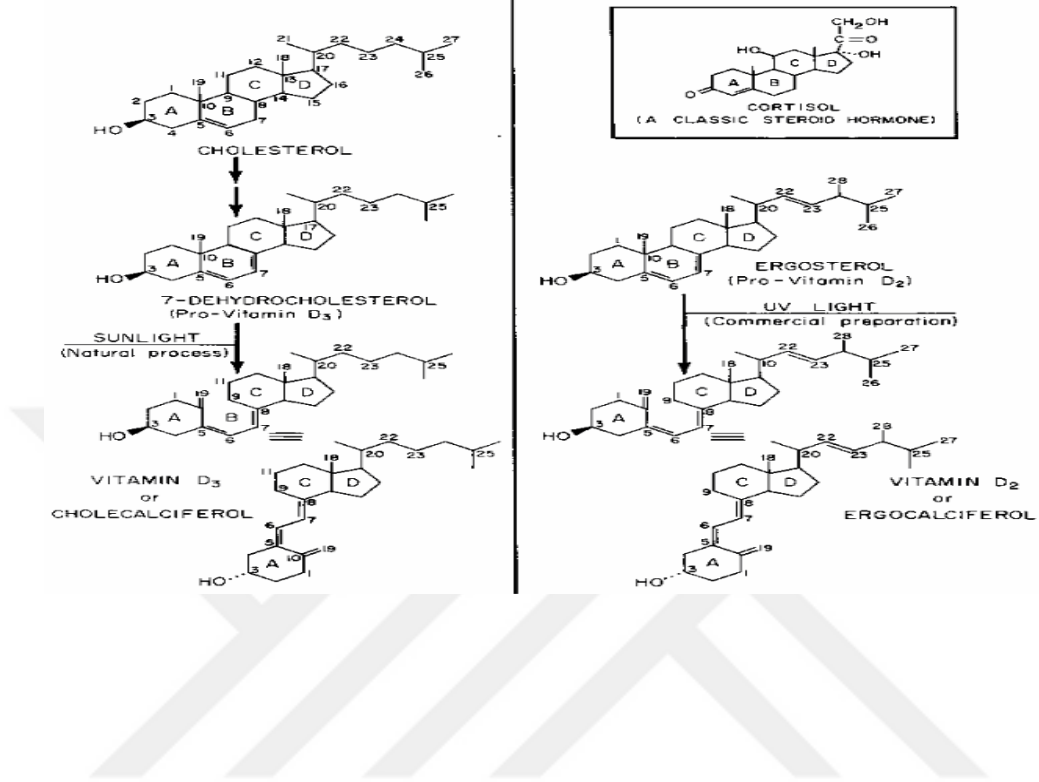
Tablo 1. Bazı besinlerin içerdiği vitamin D miktarları

Kaynak	Yaklaşık Vitamin D içeriği*
Zenginleştirilmiş kaynaklar	
Mısır gevreği	100 IU/her porsiyon
Süt	100 IU/240 ml
Portakal suyu	100 IU/240 ml
Zenginleştirilmemiş besin kaynakları	
Anne sütü**	20 IU/L
Balık Yağı	400 IU/bir çay kasığı
Yumurta sarısı	20 IU
Uskumru (konserve)	250 IU/100 gr
Somon (konserve)	300-600 IU/100 gr
Somon (taze, çiftlik)	100-250 IU/100 gr
Somon (taze, doğal)	600-1000 IU/100 gr
Sardalye (konserve)	300 IU/100 gr
Ton (konserve)	230 IU/100 gr

*Esas olarak vitamin D3, yumurta sarısı hariç (D2 veya D3)

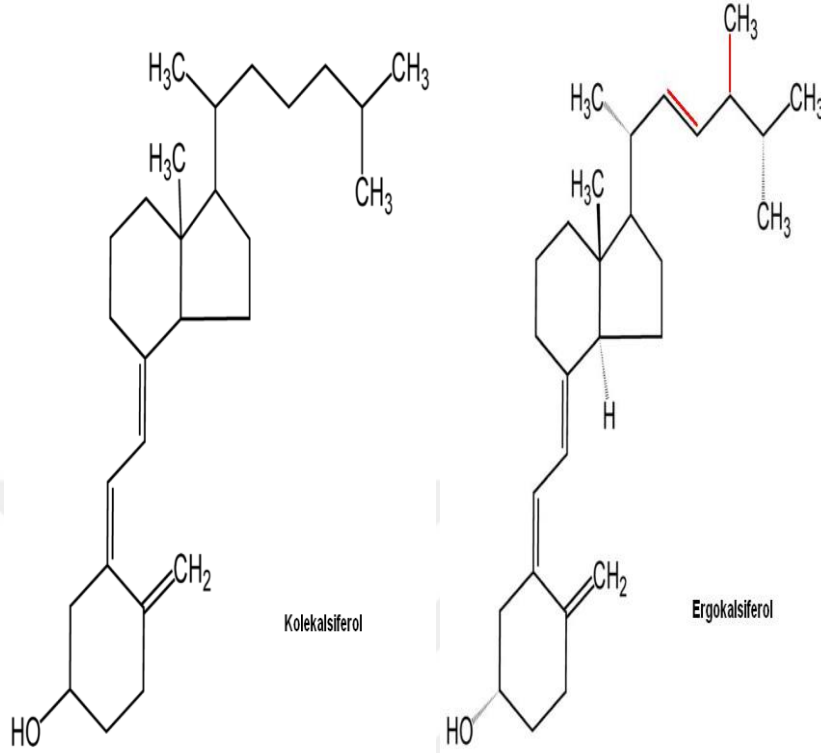
** Vitamin D eksikliği olmadığı düşünülen laktasyondaki kadınlar

Şekil 3. Steroid hormon (kortizol), Vitamin D2 (ergokalsiferol) ve Vitamin D3 (kolekalsiferol)' ün moleküler yapıları.



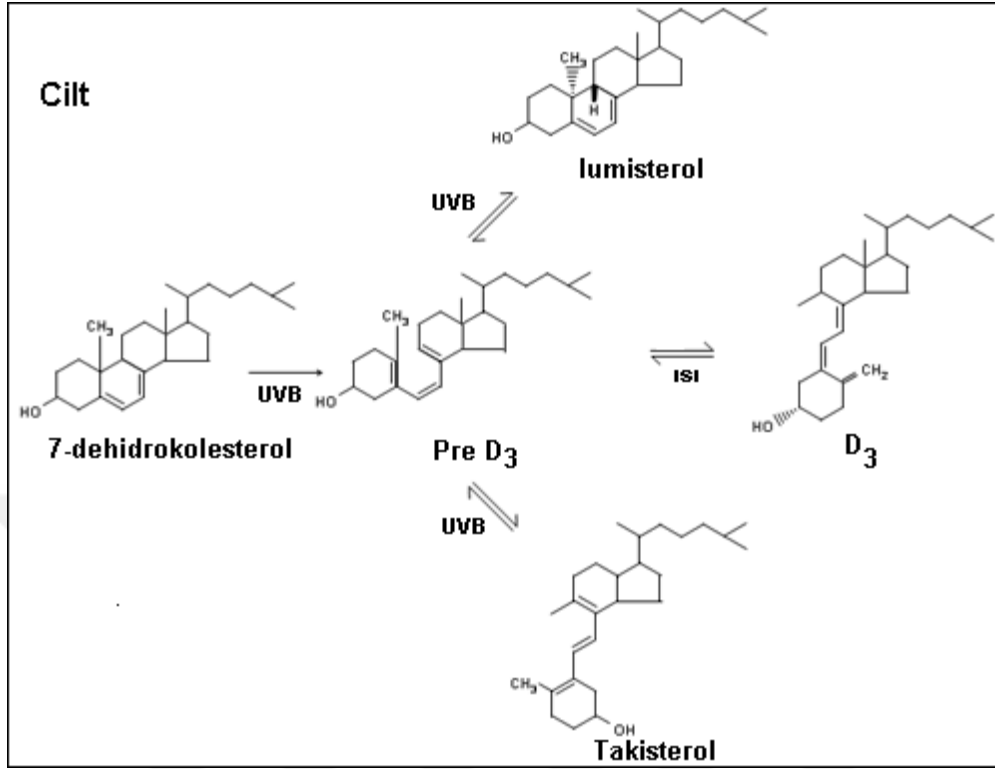
Vitamin D2 ve D3 yan zincirlerinde değişiklikler göstermektedir: Vitamin D2, 24. karbonunda bir metil grubu taşır ve 22. ve 23. karbonlar arasında çift bağ bulunur (şekil 4). Bu özellikler, vitamin D3 ile karşılaştırıldığında, vitamin D2' nin metabolizmasını farklılaştırır. Bununla beraber her ikisi de 25 OH vitamin D (25 OH vit D) ve 1,25 dihidroksi vitamin D (1,25 OH 2D)' ye dönüşür (75).

Şekil 4. Vitamin D3 ve Vitamin D2' nin moleküler yapıları



Karaciğerde sentez edilen kolesterol burada 7 DHC' ye çevildikten sonra periferik kana geçerek derinin Malpighi tabakasına gelir. Güneşle temas sürecinde yüksek enerjili mor ötesi ışınlar (dalga boyu 290-315nm) epidermisi geçer ve 7 DHC' deki çift bağlar tarafından absorbe olur, bunun sonucunda, inaktif provitamin D3 (7 DHC) provitamin D3' e dönüşür. Biyolojik olarak inert bir madde olan provitamin D3, termal izomerizasyon ile daha stabil bir izomere dönüşmektedir. Bu süreç 2-3 gün sürmektedir ve bunun için mor ötesi ışınlarına gerek yoktur (67, 88). Bir süre daha fotolize uğramaya devam eden provitaminD3' ten biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi bir takım inaktif fotoliz yan ürünleri meydana gelir (72, 74, 79). Bir kere deride provitamin D3 oluştuğu zaman ya vitaminD3' e ya da inaktif metabolitlere dönüşüm olmaktadır (şekil 5). Bu durum gereksiz vitamin D sentezini önleyerek canlıyı vitamin D intoksikasyonundan koruyan fizyolojik bir control mekanizmasıdır (66, 74).

Şekil 5. Ciltte 7 DHC'den vitamin D3 ve inaktif yan ürünlerin sentezi



Oluşan kolekalsiferol miktarı bulunulan enleme, güneş ışığındaki mevsimsel değişimlere (ultraviyole ışınlarının miktarı ile doğru orantılıdır), güneş ışınlarının yeryüzüne geldiği açıya (Zenith açısı), hava kirliliği düzeyine, deriye sürülen koruyucu kremlere, giyinme tipine, ciltteki pigmentasyon miktarına (pigmentasyon miktarı ile ters orantılıdır) ve başka diğer faktörlere bağlıdır (65, 66). Diğer yandan güneşlenme ile deriden optimal vitamin D sentezi yapılabilmesi için güneş ışınlarının atmosfere ulaşma açısı kadar, güneşlenme süresi ve güneşe maruz bırakılan deri yüzeyinin boyutları da önemlidir. Deriden vitamin D sentezi için sınır değer olarak her bir cm² başına 18-20 mJ UVB ışını gerekmektedir. Bu eşik değere 40° kuzey enleminde yerleşmiş olan ülkelerde kış aylarında ulaşılamamaktadır.

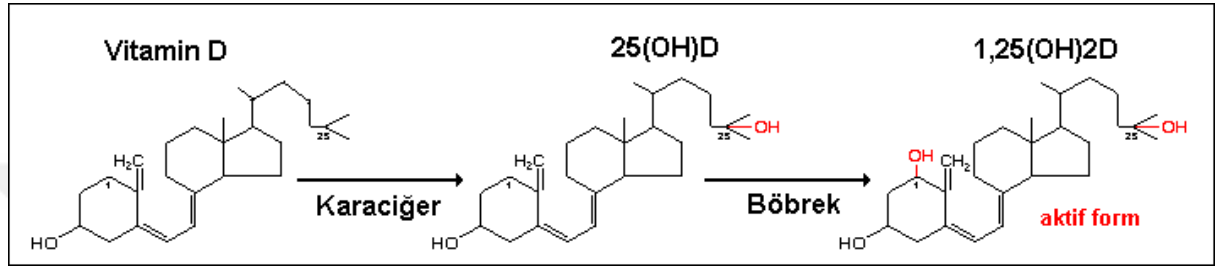
Deriden vitamin D₃ sentezini etkileyen faktörlerden bir diğeri ise melanin pigmentidir. Melanin, doğal bir filtre olup özellikle vitamin D₃ sentezlettiren UV ışınlarını absorbe eder (74). Deri pigmenti melanin, provitamin D₃' le güneş ışığı için yarışır. Bu nedenle koyu tenlilerin aynı miktarda vitamin D sentezi için daha uzun süre (10 kat daha uzun) güneşe maruz kalmaları gerekmektedir (74).

Deride yapılan D3 vitamini bir α 1 globülin olan Vitamin D Bağlayıcı Protein' e (DBP) bağlanarak karaciğere taşınır (67, 89). Diyetle bitkisel besinlerden alınan vitamin D2 ve hayvansal besinlerden alınan vitamin D3 ince barsaklardan absorbe edilir. Bu olay, besinsel lipidlerin absorpsiyonunda olduğu gibi safra asitlerinin varlığını gerektirir. Vitamin D3 daha çabuk ve daha hızlı absorbe edilir. Karaciğer ve safra hastalıklarında, ayrıca steatore durumunda bu vitaminlerin absorpsiyonu azalır (92). Emilim sonrası vitamin doğrudan şilomikronlara bağlanır ve başlangıçta lenfatik yolla taşınır. Bu da aynı şekilde DBP ile karaciğere taşınır (66, 74, 92). Vitamin D' nin tüm formları serumda DBP veya diğer adı ile transkalsiferine (% 85-88) ve albumine (% 12-15) bağlanmakta ve genel dolaşıma katılarak karaciğere gelmektedir (65, 66, 75). DBP, vitamin D metabolitlerine karşı yüksek afiniteye sahiptir. Normal durumlarda yaklaşık olarak 25 OH vit. D ve 24, 25 OH vit. D' nin % 0,03' ü ve 1,25 OH vit. D' nin % 0,4' ü serbesttir (75, 92). Yani DBP, 25 OH vit. D ve 24,25 OH vit. D' yi, 1,25 OH vit. D' yi bağladığından 30 kat daha fazla affinite ile bağlar. DBP' nin konsantrasyonu vitamin D metabolitlerinin total konsantrasyonundan yaklaşık 50 kat daha fazladır. DBP düzeyleri karaciğer hastalığında ve nefrotik sendromda azalır, gebelik ve östrojen alımında artar, fakat vitamin D yetersizliği ya da fazlalığı durumlarından etkilenmez. Gebelik DBP düzeylerini arttırarak, metabolitlerinin DBP' e bağlanmalarını etkileyerek ve 1,25 OH vit. D üretimini arttırarak, hem total hem de serbest konsantrasyonların artmasına neden olur. Vitamin D metabolitleri DBP' e aynı bölgeden bağlanmaktadır ve bu bölgenin bir metabolitle doyumluğa ulaşması diğer metabolitlerin bağlanamamasına neden olur. Bu vitamin D toksisitesinde önemli bir noktadır, çünkü bu durumda yüksek konsantrasyonda olan 25 OH vit. D genelde normal düzeyde olan 1,25 OH vit. D' yi yerinden eder ve 1,25 OH vit. D' nin kandaki serbest ve aktif konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bu fenomen kısmen de olsa 1,25 OH vit. D düzeyleri normal olan hastalarda vitamin D intoksikasyonuna işaret eden hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi açıklamaktadır (75).

Vitamin D2 ve D3 biyolojik olarak aktif değildir. Biyolojik aktivitelerini gösterebilmeleri için metabolik olarak değişikliğe uğrarlar. Yani iki hidroksilasyon

reaksiyonu ile aktif vitamin D şekline çevrilirler (93, 94). Kalsitriolün kolekalsiferolden oluşması karaciğerde başlar ve yolun düzenlendiği organ olan böbrekte biter (şekil 6) (80).

Şekil 6. Vitamin D' nin karaciğer ve böbrekte hidroksillenerek aktif formuna dönüşmesi



Vitamin D' nin hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmesi için önce karaciğerde 25 hidroksilaz enzimi (CYP27A1, CYPA4, CYP2R1, CYP2 olarak da bilinir) ile 25 OH vit. D ve sonra böbrekte 1 alfa hidroksilaz enzimi (CYP27B1) ile 1,25 OH vit. D' ye dönüşmesi gerekir. 25 hidroksilaz enzimi multifonksiyonel bir enzim olup, duodenum, adrenal bezler, akciğer dokusu ve makrofajlarda da eksprese olmaktadır. Dolaşımdaki vitamin D' nin en büyük kısmı 25 OH vit. D olup, kas ve yağ dokusunda depolanmış vitamin D ile bir denge halindedir (74). Bu madde kalsidiol olarak da bilinir. Vitamin D' nin hepatik 25-hidroksilasyonu, ürünün feedback mekanizması ile düzenlenir (67, 89). Fakat bu düzenleme sıkı değildir. Diyetle alım ya da endojen vitamin D sentez artışı, serum 25 OH vit. D düzeylerini yükseltir (67). Vitamin D eksikliğinde 25 hidroksilaz için substrat az olduğu için 25 OH vit. D düzeyleri düşüktür. Vitamin D intoksikasyonunda ise 25 hidroksilaz üzerine feedback inhibisyon kaybolduğu için 25 OH vit. D düzeyleri yüksektir (75).

25 OH vit. D vücudun tüm vitamin D havuzu hakkında en iyi bilgi veren parametredir. Serum 25 OH vit. D düzeyleri hem 25(OH)D2 hem de 25(OH)D3' ün ikisini birden yansıtmaktadır. Normal serum konsantrasyonu 8-80 ng/ml (20-200 nmol/L) arasında değişir. Serumdaki yarı ömrü 21 gündür (67, 89).

Vitamin D' nin dolaşımdaki temel metaboliti olan 25 OH vit. D, DBP ile böbreğe taşınmaktadır (65). 25 OH vit. D zayıf bir agonisttir ve tam biyolojik etkinlik için hidroksilasyon ile değişikliğe uğratılması zorunludur (92). Etkili bir bileşik olmayan 25 OH vit. D böbreklerde, halka yapısının 1. karbon atomunda bir hidroksilasyona daha uğrayarak aktif biyolojik ürün olan 1,25 OH vit. D' ye dönüşmektedir. Bu tepkime, proksimal tübül hücrelerinin mitokondrilerinde bulunan ve kompleks bir monooksijenaz sistemi olan 1 α hidroksilaz ile katalizlenmektedir (65). Bu basamak sıkı sıkıya düzenlenmeye tabi olup aktif hormonun üretilmesinde hız sınırlayıcı basamaktır (80). Bu enzim aynı zamanda osteoklast, cilt, kolon, beyin ve makrorajları içeren çeşitli ekstrarenal yapılarda bulunur (81). Fizyolojik olarak 25 OH vit. D hidroksilasyonunun büyük kısmı böbrek proksimal tubuluslarında olur (67). Ca⁺² ve P homeostazında sorumlu vitamin D' nin biyolojik olarak en aktif şekli 1,25 OH vit. D' dir. Bu madde kalsitriol olarak da bilinir (69). Serum 1,25 OH vit. D konsantrasyonu 20-50 pg/ml (50–125 pmol/L)' dir ve serum yarı ömrü yaklaşık 15 saattir (95,96). 25 OH vit. D konsantrasyonu 1,25 OH vit. D' nin yaklaşık 1000 katı kadar iken 1,25 OH vit. D etki yönünden 25 OH vit. D' den 100 kat daha güçlüdür (72, 80, 93).

Hormonun üretimini düzenleyen temel faktörler, serum Ca⁺² ve P düzeyleri ile PTH ve kalsitrioldür. Enzimatik aktivitenin artısına yol açan Ca⁺² dan fakir beslenme ve hipokalsemi, serum 1,25 OH vit. D düzeyini arttırmaktadır. Bu etki için hipokalsemiye yanıt olarak açığa çıkan PTH' ya gereksinim bulunmaktadır. Ayrıca hipofosfatemi ve P dan fakir beslenme, 1 α -hidroksilaz aktivitesini daha zayıf bir şekilde uyarmaktadır (65). Östrojen, prolaktin ve büyüme hormonu 1,25 OH vit. D üretimini arttıran diğer faktörlerdir (67). Kendi etkinliğinin önemli düzenleyicisi olan kalsitriolün yüksek düzeyleri, renal 1 α -hidroksilaz aktivitesini kısıtlayarak 24-hidroksilazın uyarılmasına ve inaktif ürün olan 24, 25-dihidroksi vitamin D [24,25(OH)₂D] oluşumuna yol açmaktadır (65).

Vitamin D Katabolizması

Vitamin D' nin katabolize olma yolu hem karaciğer hem böbrekte 24-hidroksilasyondur. 24, 25(OH)₂D daha polardır. Hızlı olarak böbrekten atılır. 1,25 OH vit. D ise 24-hidroksilasyonla "kalsitroik aside" dönüşür ve safra yolu ile atılır (66)

Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler

Vitamin D kuzey yarımkürede yaz sonu en yüksek seviyelerde bulunurken, kış sonu en düşük seviyelerde bulunmaktadır. Ancak ekvatora yaklaştıkça daha fazla mor ötesi ışınları yeryüzüne ulaşmakta ve yıl içinde daha fazla vitamin D sentezlenmektedir (97).

Atmosferin özellikleride vitamin D seviyesini etkiler. Bunlardan ozon tabakası en önemlisi olup, UVB dalgalarının en önemli emicisidir. Tropikal bölgelerde minimum seviyede bulunurken, kutuplarda maksimum miktarlardabulunmaktadır (97).

Melanin UVB ışının absorpsiyonunda çok fazla etkilidir ve bu nedenle artmış cilt pigmentasyonu vitamin D₃ sentezini belirgin şekilde azaltır (71).

Koruma faktörü 8 olan bir güneş kremi ile cildin previtamin D₃ üretimi % 95' in üzerinde azalır, 15 koruma faktörlü bir güneş kremi uygulanması cildin UVB ışınlarının % 99' unu absorbe eder ve vitamin D₃ üretimini % 99 azaltır (71, 72).

Yaşla vitamin D prekürsörü olan 7 DHC' nin azalması nedeniyle cildin vitamin D₃ üretim kapasitesi yaşlanma ile azalır (71).

Vitamin D eksikliği obezite ile ilişkilidir. Obez çocuk ve erişkinlerde 25 OH vit. D seviyelerinin 30 ng/ml üzerinde olmasını sağlamak için normal kilolu bireylere göre en az iki misli vitamin D miktarı gerekir (65).

Vitamin D' nin Etki Mekanizması

Böbrek ve plasenta tarafından üretilen 1,25 OH vit. D, vitamin D' nin tek önemli metabolitidir ve diğer metabolitlerinin potansiyel rolleri belirlenememiştir. 1,25 OH vit. D DBP' e bağlanarak farklı hedef dokulara taşınır, burada serbest formu hücrelerce alınarak spesifik bir nükleer transport proteine taşınır. Vitamin D Reseptörü (VDR), steroidretinoid-tiroid hormon-vitamin D transkripsiyon düzenleyici faktörlerin nükleer reseptör süperfamilyasındandır. VDR' nin retinoik asit X reseptörü (RXR) ile etkileşerek oluşturduğu heterodimerik kompleks (RXR-VDR) vitamin D cevap elementleri (VDRE) denilen spesifik DNA sekanslarına bağlanır. 1,25 OH vit. D reseptöre bağlandıktan sonra oluşturduğu yapısal değişiklik, hedef genlerin transkripsiyonunu uyaran çeşitli transkripsiyonel koaktivatörlerin ortama toplanmasını sağlar. Aktive olmuş VDR, barsaklarda Ca⁺² bağlayıcı protein sentezini uyarır, kemikte ise osteokalsin, osteopontin ve alkalen fosfataz üretimini uyarır (67).

1,25 OH vit. D' nin hedef dokularda non-nükleer etkileri de olabilir; 1,25 OH vit. D Ca⁺² un ekstraselüler alandan intraselüler alana taşınmasını artırır. Ayrıca intraselüler Ca⁺² havuzlarından Ca⁺² mobilize edebilir ve fosfatidilinositol metabolizmasını artırır. Barsaklarda 1,25 OH vit. D' nin net etkisi ince barsak lümeninden dolaşıma Ca⁺² ve P transportunu uyarmaktır. 1,25 OH vit. D' nin kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkisi, PTH' nin etkisi ile sinerjistikdir. 1,25 OH vit. D' nin renal Ca⁺² ve P tutulumunda rolü halen belli değildir (67). 1,25 OH vit. D reseptörleri bu hormon için klasik hedef organlar olarak bilinmeyen cilt, meme, hipofiz, paratiroidler, pankreas beta hücreleri, gonadlar, beyin, iskelet kası, dolaşımdaki monositler ile aktive T ve B lenfositlerinde de bulunmaktadır (72, 67). Bu hücrelerdeki fizyolojik fonksiyonu hala keşfedilmeyi beklemektedir. 1,25 OH vit. D keratinositlerin ve fibroblastların proliferasyonunu inhibe eder, keratinositlerin terminal diferansiyasyonunu uyarır, monositlerin interlökin IL1 üretmesini ve makrofaj ve osteoklast benzeri hücelere diferansiyasyonunu indükler. Ayrıca, PTH üretimini inhibe eder ve yine T ve B hücrelerinden sırasıyla IL2 ve immunoglobulin üretimini inhibe eder. Ayrıca meme karsinomları, melanomlar ve promyeloblastlardan kaynaklananları da içeren çeşitli tümör hücreleri de 1,25 OH

vit. D reseptörlerine sahiptir. 1,25 OH vit. D reseptörü olan tümör hücre serileri, hormona proliferasyon hızını azaltarak ve diferansiyasyonu artırarak cevap verirler. Kalsitriol lösemi tedavisinde faydalı değilse de, kalsitriolün ve analogu olan kalsipotrienin antiproliferatif etkileri psöriazis tedavisinde kullanımlarına temel oluşturmaktadır (67).

Vitamin D'nin Biyolojik Etkileri

1,25 OH vit. D' nin temel etkisi kemik mineralizasyonunun oluşması ve devamlılığı için gereken serum Ca²⁺ ve P düzeylerini düzenlemektir (93). Yürütülen çalışmalar vitamin D'nin hücre farklılaşması, proliferasyon inhibisyonu ve immün modülasyonu da içine alan çok önemli biyolojik etkileri olduğunu ortaya koymuştur (66).

Vitamin D, Ca²⁺ değerlerini normal sınırlarda tutmak için barsak, kemik ve böbreklerde üç farklı mekanizma ile etki eder. Barsaklarda 1,25 OH vit. D' nin net etkisi; ince barsak lümeninden dolaşıma Ca²⁺ ve P transportunu uyarmaktır (67, 89). 1,25 OH vit. D duodenumda Ca²⁺, ileumda ise P absorpsiyonunu sağlar (93). Vitamin D yokluğunda ince barsaktan diyetdeki Ca²⁺' un emilimi % 10-15' dir. Vitamin D yeterli bireylerde ise Ca²⁺ emilimi ortalama % 30' dur ve bu oran büyüme, laktasyon, gebelik esnasında % 80' e kadar çıkar (72). Kemik remodellingini stimüle eden 1,25 OH vit. D osteoblast aracılığı ile osteoklastları aktive ederek kemik dokunun düzenli olarak mineralizasyonunu sağlar (92). Kalsitriol kemik dokusunda Ca²⁺ bağlayıcı bir protein olan ve 49 amino asitten oluşan osteokalsin isimli proteinin yapımını uyarmaktadır. Osteokalsin hidroksiapatit oluşumunun etkili bir kısıtlayıcısı olduğundan, kemiğin aşırı mineralizasyonunu önleyebilmektedir (65). Böbreklerde kalsitriol, Ca²⁺ ve P' un renal atılımlarını kısıtlayıcı bir etki göstermektedir (65).

Düşük vitamin D seviyeleri kanserler, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve enfeksiyöz hastalıklar gibi birçok hastalığın artmış riskiyle ilişkilendirilmektedir (şekil 8) (70, 71, 72). Ortalama 528 IU/gün dozunda vitamin D alımıyla 5,7 yılın üzerinde bütün mortalite nedenleri riskinde % 7 azalma olduğu gösterilmiştir (98).

Suboptimal vitamin D seviyelerinin kardiyovasküler hastalık riskinde artışla ilişkili olduğu bildirilmektedir (70).

Yaşamın erken döneminde vitamin D' ye maruziyetle tip 1 diabet gelişimi arasında bir bağlantı bildirilmektedir. İnfantlarda artmış vitamin D alımıyla tip 1 DM gelişim riskinin azaltılabileceğini gösteren bazı kanıtlar vardır. Düşük vitamin D seviyeleri Ca²⁺ ile tip 2 diabet veya metabolik sendrom arasında nispeten tutarlı ilişki saptanmıştır (81).

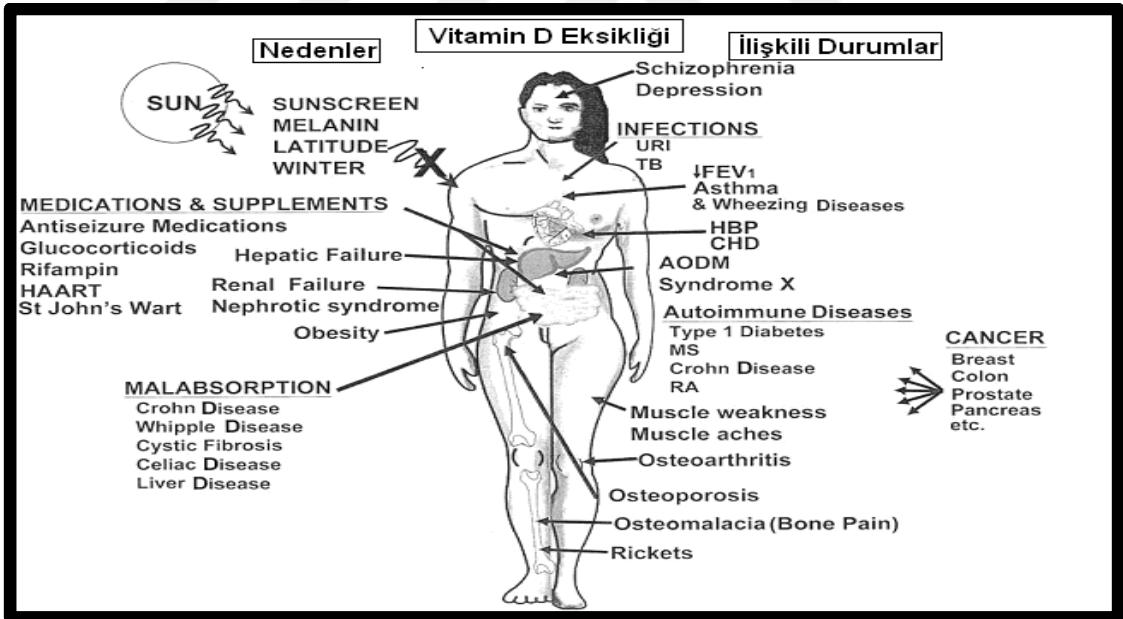
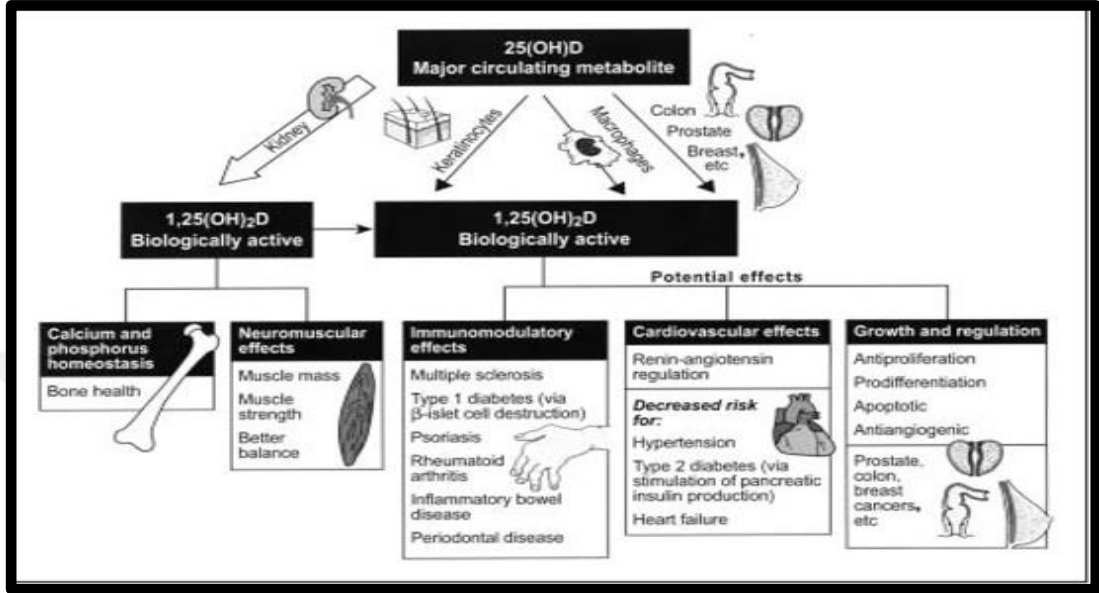
Vitamin D Eksikliği

Dolaşımdaki 25 OH vit. D konsantrasyonu ciltteki sentez ve diyetle alımın kombine katkısını yansıtır. Vitamin D seviyesi tespitinde serum 25 OH vit. D ölçümü en güvenilir olanıdır. Biyolojik olarak en aktif vitamin D metaboliti olan 1,25 OH vit. D' nin bu amaçla kullanılmamasının birkaç sebebi vardır. Bunlar;

- 1,25 OH vit. D' nin plazma seviyeleri sekonder hiperparatiroidizme bağlı hafif-ortaosteomalazide normal veya yüksek olabilir.
- Plazma 25 OH vit. D seviyeleri 1,25 OH vit. D seviyelerinden 1000 kat daha fazladır.
- Kemik hücrelerini de içeren birçok periferel doku dolaşımdaki 25 OH vit. D' yi 1,25 OH vit. D' ye dönüştürme kapasitesine sahiptir ve böylece bölgesel ihtiyaçlar karşılanır (99).

Sağlıklı popülasyondaki serum 25 OH vit. D' nin optimal seviyesi konusunda fikir birliği bulunmamaktadır. Çoğu uzman serum vitamin D seviyesinin 20 ng/ml' nin altında olmasını eksiklik olarak kabul eder (81). Serum 25 OH vit. D seviyesinin 10 ng/ml' nin altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-20 ng/ml arası (25-50 nmol/L) yetersizlik, 20-30 ng/ml arası (50-75 nmol/L) yeterli, >30 ng/ml (>75 nmol/L) ise optimal olarak tanımlanabildiği gibi (Tablo 2); serum 25 OH vit. D seviyesi 10 ng/ml altı (<25 nmol/L) eksiklik, 10-30 ng/ml arası (25-75 nmol/L) yetersizlik, 30 ng/ml ve üzeri (75 nmol/L) yeterlilik olarak da tanımlanabilmektedir (56).

Şekil 7 ve 8. Vitamin D eksikliğinin major nedenleri ve ilişkili olduğu durumlar



Vitamin D' nin sağlığa yararlı etkileri için dolaşımdaki 25 OH vit. D seviyesinin 30 ng/ml (75 nmol/L) üzerinde olması gerekir (71, 81, 56, 63).

Tablo 2. Serum 25 OH vit. D konsantrasyonları, sağlık ve hastalık (63)

Serum 25 OH vit. D konsantrasyonu*	Vitamin D durumu	Belirti	Tedavi
<25 nmol/L (<10 ng/ml)	Eksiklik	Rikets, osteomalazi	Yüksek doz kalsiferol
25-50 nmol/L (10-20 ng/ml)	Yetersizlik	Hastalık riskiyle ilişkili	Vitamin D desteği
50-75 nmol/L (20-30 ng/ml)	Yeterli	Sağlıklı	Yasam tarzı tavsiyeleri
>75 nmol/L (>30 ng/ml)	Optimal	Sağlıklı	Öneri yok

(*nmol/L' yi ng/ml' ye çevirmek için 2,5' e bölünür.)

Tablo 3. Vitamin D eksikliği nedenleri(81)

Nedenler	Örnekler
Ciltte azalmış sentez	Güneş koruyucu, cilt pigmentasyonu, mevsim, enlem, günün zamanı, yaşlanma, cilt grefti
Azalmış absorbsiyon	Kistik fibrozis, Çölyak, Whipple, Crohn hastalığı, gastrik bypass, kolesterol absorbsiyonunu azaltan medikasyonlar
Artmış sekestrasyon	Obezite
Artmış katabolizma	Antikonvülzan, glukokortikoid, aktivitesi, yüksek antiretroviral tedavi ve bazı immünsüpresanlar, emzirme
25 OH vit. D sentezinin azalması	Karaciğer yetmezliği
25 OH vit. D' nin artmış üriner kaybı	Nefrotik proteinüri
1,25 OH vit. D sentezinin azalması	Kronik böbrek yetmezliği
Genetik hastalıklar	Raşitizme neden olan genetik mutasyonlar, Vitamin D direnci
Edinilmiş hastalıklar	Tümörün indüklediği osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, sarkoidoz, tüberküloz gibi granülomatoz hastalıklar ve bazı lenfomalar

Vitamin D Eksikliğinin Önlenmesi ve Tedavisi

Kollar ve bacakların haftada iki kez 10:00-15:00 saatleri arasında 5-30 dakika güneşe maruz bırakılması vitamin D eksikliğinin önlenmesinde yeterli olabilir (81). Güneşe maruziyet vitamin D' nin günlük tavsiye edilen miktarının % 90-100' ünü sağlayabilir. Minimal kızarıklığa neden olan güneşe maruziyetle 600-1000 IU vitamin D sağlanabilir. Günümüzde sağlıklı bireylerde vitamin D eksikliğini önlemek için önerilen yeterli alım infantlarda, çocuklarda ve 51 yaş altı erişkinlerde 200 IU, 51-70 yaş arası 400 IU ve 70 yaşın üzerindeki bireylerde 600 IU' dir (70, 71, 81). Vitamin D eksikliği olanlarda 25 OH vit. D seviyelerini düzeltmek için 8 hafta süreyle haftada 50.000 IU oral kalsiferol uygun bir tedavidir. Replasmandan sonra serum seviyelerini kontrol için optimal zaman tam tanımlanmamıştır, fakat ulaşılmak istenen minimum seviye 30 ng/ml' dir. Serum 25 OH vit. D seviyeleri tedavinin tamamlanmasından sonra tekrar ölçülmeli, değerler minimum seviyeye ulaşmamış veya aşılammış ise kalsiferol ikinci kez 8 hafta süreyle verilmelidir (70, 63). Serum 25 OH vit. D seviyeleri hala yükselmemişse en muhtemel neden tedaviye uyumsuzluk veya malabsorbsiyondur. Eğer malabsorbsiyon düşünülüyorsa gastroenterolog ile konsültasyon düşünülmelidir. Vitamin D seviyeleri düzeldikten sonra kolekalsiferolün devam dozu diyetle veya destekle hergün 800-1000 IU olmalıdır (70).

GEBELİK VE D VİTAMİNİ

Gebelikte gelişen fetusa yeterli Ca^{+2} ve P' u sağlamak amacıyla bazı adaptasyonlar gelişir. Gebelik fizyolojik hiperkalsiürik bir dönemdir. Preeklampsi ve gebeliğin indüklediği hipertansiyonda ise paratiroid hormonu etkilerinden bağımsız olarak hipokalsiüri mevcuttur (62). Preeklampitik gebeler erken gebelik haftalarından itibaren idrarda daha az Ca^{+2} atılımına sahiptirler (58). Hatta hastalığın şiddeti arttıkça idrarda Ca^{+2} eksresyonu daha da azalmaktadır (59).

Normal ve preeklampitik gebeliklerdeki vasküler ve hücrel Ca^{+2} ' a bakıldığında önemli farklılıklar görülmektedir. Normal gebelikte artan hücre içi iyonize Ca^{+2} ' la beraber, eritrosit ve trombosit hücre içi Ca^{+2} seviyelerinde de artış

görülürken aynı zamanda endotel hücre içi Ca^{+2} da artar. Bu artış nitrik oksit ve prostasiklin gibi vazodilatör maddelerin üretimini sağlar. Preeklampside diyetle alınan, plazma ve vasküler hücre Ca^{+2} arasındaki dengedeki bozulma sonucu prokoagülasyon, azalmış vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon ve vasküler rezistans gelişebileceği düşünülmektedir (4).

Preeklampsinin önlenmesinde diyetle Ca^{+2} alımının artırılması çok uzun yıllardır çalışılmakta olan bir konu olup, randomize kontrollü yapılan birçok araştırmada Ca^{+2} desteğinin hastalık insidansını azalttığı belirtilmektedir (50).

Anne ve bebekte, gebelik sırasında D vitamin metabolizmasına ait bilgiler halen kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında 1,25 OH vit. D düzeylerinin anne kanında artarken, fetusta azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın 24-25(OH) $2D$ fetal dokularda birikmekte, anne kanında ise düzeyleri azalmaktadır (82). Anne kanında 1,25 OH vit. D düzeyleri 2. trimesterde %50-100, 3. trimesterde %100 artış görülür. Gebelik döneminde D vitamin bağlayıcı proteinlerde de artış görülmektedir. Ancak 3. trimesterde 1,25 OH vit. D düzeylerinin artışı bağlayıcı protein artışından bağımsız serbest formun artışı şeklindedir. PTH, 25 OH vit.D' nin 1,25 OH vit. D' ye dönüşümünü böbreklerde hidrosilasyonu arttırarak sağlamaktadır. Ancak, gebelikte PTH artışı gösterilememiştir; bu nedenle de 1,25 OH vit. D artışının plasental kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir (83).

Fetusta vitamin D ve metabolitlerinin kaynağı, metabolizması ve fizyolojik rolü ile ilgili çalışmalar gittikçe artmaktadır. Son çalışmalar fetoplasental üniteye bağımsız bir vitamin D metabolizması olduğu üzerine odaklanmıştır (83). İnsan desiduası, plasentası ve rat plasenta ve böbreğinde 1,25 OH vit. D ve 24-25(OH) $2D$ ' nin sentez edildiği gösterilmiştir (84, 85). Amniyon sıvısında D vitamin ve metabolitlerinin tayini fetoplasental D vitamin metabolizması hakkında fikir verir. Lazebnik ve ark. yaptığı bir çalışmada term yenidoğan 25 OH vit. D düzeylerinin %5-10' u, 1,25 OH vit. D düzeylerinin %10' u ve 24-25(OH) $2D$ düzeylerinin %5-10' u amniyon sıvısında saptanmıştır. Gebelik sonunda 25 OH vit. D, 24-25(OH) $2D$ düzeylerinin azaldığı ve 1,25 OH vit. D düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Nedeninin son trimesterde fetusun Ca^{+2} gereksiniminin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada desidua ve plasentanın da 1,25 OH vit. D ve 24-25(OH)₂D' nin kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır (86).

Fetal karaciğer ve böbreğin vitamin D metabolit havuzuna katkıda bulunup bulunmadığı açık değildir. Ancak deneysel çalışmalarda fetal böbreğin de metabolitleri sentez ettiği gösterilmiştir (84).

Fetal iskelet kalsifikasyonu 8. haftada başlar. Yenidoğanda 30 gr Ca, 17 gr P birikimi söz konusudur (87). Gebelik sırasında fetus D vitamin depolarını oluşturur. Yapılan çalışmalar D vitamini ve metabolitlerinin plaseenta yoluyla geçtiğini göstermektedir (6). Yenidoğanın son trimesterde depolarını oluşturması sayesinde ilk dönemlerde yetersiz güneş ışığı alınsa bile şiddetli D vitamin yetersizliğinden korunur. Ancak, yapılan çalışmalarda doğum sonrası yenidoğanlarda D vitamini, normal D vitamin düzeyine sahip annelerde bile ilk 8 hafta içerisinde düşük olarak bulunmuştur. Bu nedenle doğumdan itibaren D vitamin desteği verilmelidir (20).

Tez çalışmamızda, gebeliğin üçüncü trimesterindeki maternal kan plazma 25 OH Vit. D değerlerinin preeklampsi gelişimi ile ilişkilerinin araştırılması, ağır ve hafif preeklampsili hastalarda D vitamin düzeyleri açısından farklılık olup olmadığını saptamayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 01.10.12-31.01.13 tarihleri arasında; preeklampsi tanısıyla takip edilen, tekil canlı gebeliği olan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan gebeliğinin üçüncü trimesterında 77 olgu dâhil edildi. Kontrol grubu olarak preklampsi tanısı konulan hastaların ortalama gebelik haftaları hesaplanarak; benzer gebelik haftalarındaki, tekiz canlı gebeliği olan, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan nonkomplike 180 olgunun kanları alınarak saklandı. Gebelik süresince gebeliği komplike olmayan olgular kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edildi. D vitamini preparatı kullananlar, erken membran rüptürü gelişenler, preterm doğum eylemi tehdidi ve preterm doğum yapanlar, plasenta previa, fetusta yapısal veya karyotip anomalisi saptananlar, 18 yaşından küçük olanlar, sistemik hastalığı olanlar, çoğul gebelikler çalışma dışı bırakıldı. Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi imzalandı, tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onamları alındı.

Olguların demografik verileri, vücut kitle indeksi (VKİ), eğitim durumu, mesleği, eşlik eden hastalıkları, kullandığı ilaçlar, sigara kullanımı, gravida ve parite sayısı, yaşı, preeklampsi hikâyesi sorgulandı ve kayıt edildi. Olguların tümünde kan üre azotu (BUN), kreatinin (Cr), serum albumin (Alb), Alanin aminotransferaz (SGOT), Aspartat aminotransferaz (SGPT), Laktat Dehidrojenaz (LDH), Ürik asit (ÜA), hemoglobin (Hb), hemotoktit (Hct), trombosit (Plt), spot idrarda protein/kreatinin oranı (UPr/UCr), değerlerine bakıldı. Gebelerin 15 dakikalık istirahattin ardından sağ koldan kan basınçları ölçülerek kaydedildi. Ek olarak 24 saatlik idrarda protein düzeyi ölçüldü. Preeklampsi tanısı koyulurken ACOG' un 2002 kriterleri göz önüne alındı. Buna göre; daha önce normal kan basınçları olan, 20 hafta ve üzeri gebeliği olan hastalarda, sistolik kan basınçları 140 mm Hg ve üzeri, diyastolik kan basınçları 90 mm Hg ve üzeri değerler (6 saat arayla ölçülmüş en az 2 değer); 24 saatlik idrarda 0,3 g ve üzeri proteinüri veya idrar dipstik testinde 1+ ve üzeri değerler preeklampsi olarak kabul edildi (3).

Preeklampsi saptanan olgular ACOG kriterlerine göre ağır ve hafif olarak ikiye ayrıldı. Ağır preeklampsi kriterleri, kan basıncı ölçümlerinin ≥ 160

mmHg/110mmHg olması, 24 saatlik idrarda $\geq +3$ proteinuri saptanması, oligüri, görme bozuklukları, pulmoner ödem, epigastrik ağrı, karaciğer fonksiyonlarının bozulması, trombositopeni, fetal büyüme geriliği saptanması olarak kabul edildi (3). Bu bulguların dışında kalan hastalar hafif preeklampitik olarak kabul edildi.

Preeklampsi ve kontrol grubundan plazma 25 OH vitamin D düzeylerini ölçmek için kan örneği alındı. Serum 25 OH vit. D seviyeleri Shimadzu LC 20AD/T serisi (Kyoto, Japan) HPLC cihazında kromatografik yöntemle ölçüldü. EDTA' lı tüplere alınan kanlar ilk yarım saat içinde güneş görmeyecek şekilde laboratuara ulaştırılıp 3000 rpm' de 5 dakika santrifüj edildi. Daha sonra plazmaları ayrıldı ve -80°C ' de saklandı. Teste başlamadan önce kalibratör Level 1 ve Level 2 sonuçları değerlendirildi. Değerler belirtilen güvenilirlik aralığında ise örnekler çalışıldı. Sonuçlar ng/ml cinsinden ölçüldü. Buna göre serum 25 OH vit. D seviyesi <10 ng/ml eksiklik, $10-29$ ng/ml arası yetersizlik, ≥ 30 ng/ml yeterli olarak tanımlandı (63).

Doğum sonrası hastaların bebek doğum ağırlıkları, doğum şekli ve komplikasyon gelişip gelişmediği, bebeğin cinsiyeti hakkında dosyalardan bilgi elde edildi.

Hasta verileri SPSS 20 paket programı ile (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) analiz edildi. Tanımlayıcı istatistiksel analizler (ortalama, standart sapma) ve regresyon analizi yapıldı. Parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov Smirnov test ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren parametrelerin karşılaştırılmasında Independent-Samples T test; normal dağılım göstermeyen parametrelerin karşılaştırılmasında da Mann Withney U test kullanılarak istatistiksel analizler yapıldı. Oneway Anova ve Post Hoc-Test (Tukey' s HSD) kullanıldı. Varyansların homojenliği levene test ile değerlendirildi. Sonuçlar %95' lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza toplam 257 olgu dâhil edildi. 77 olguya preeklampsi tanısı koyuldu. Preeklampsi saptanan grubun yaş ortalaması $29,5\pm 5,72$; kontrol grubunun yaş ortalaması $27,82\pm 5,94$ olarak saptandı. Preeklampsi grubunda venöz kan örneklerinin alındığı ortalama gebelik haftası $33,34\pm 3,13$; kontrol grubunda ise $33,66\pm 2,22$ olarak tespit edildi. Preeklampsi grubu ile kontrol grubu arasında yaş, parite, VKİ ve venöz kanın alındığı gebelik haftası açısından anlamlı farklılık tespit edilmedi. (Tablo-4)

Preeklampsi saptanan grupta ortalama 25 OH Vit. D düzeyi seviyesi $8,19\pm 6,45$ ng/ml, kontrol grubunda $14,93\pm 11,99$ ng/ml olarak saptandı ($p<0,001$). Preeklampsi grubunda 25 OH Vit. D düzeyi olguların $76/77(\%98,7)$ ' sinde <30 ng/ml, $71/77(\%92,2)$ ' sinde <20 ng/ml, $54/77(\%70,1)$ ' sinde <10 ng/ml saptandı (Şekil 9). Kontrol grubunda 25 OH Vit. D seviyesi olguların $23/180(\%12,7)$ ' ninde >30 ng/ml saptandı. Olguların $157/180(\%87,2)$ ' inde D vitamin eksikliği saptandı. 137 olguda D vitamin düzeyi <20 ng/ml iken; 77 olguda <10 ng/ml tespit edildi (Şekil 10).

Tablo-4 grupların demografik özellikleri ve gebelik sonuçları açısından karşılaştırılması.

	Gruplar	N	Ortalama	Standart sapma	Standart hata payı	P
Yaş	Preeklampsi	77	29,25	5,72	0,65	0,09
	Kontrol	180	27,88	5,94	0,44	
Parite	Preeklampsi	77	1,06	1,13	0,13	0,64
	Kontrol	180	1,14	1,18	0,09	
VKİ	Preeklampsi	77	32,45	5,48	0,62	0,65
	Kontrol	180	31,13	4,42	0,33	
Venöz kanın alındığı gebelik haftası	Preeklampsi	77	33,34	3,13	0,36	0,4
	Kontrol	180	33,66	2,22	0,17	
25 OH Vit. D	Preeklampsi	77	8,19	6,45	0,74	<0,001
	Kontrol	180	14,93	11,99	0,89	
Doğum Haftası	Preeklampsi	77	35,19	1,92	0,22	<0,001
	Kontrol	180	38,53	1,24	0,09	
Doğum Ağırlığı	Preeklampsi	77	2678	631	115	<0,001
	Kontrol	180	3349	423	30	

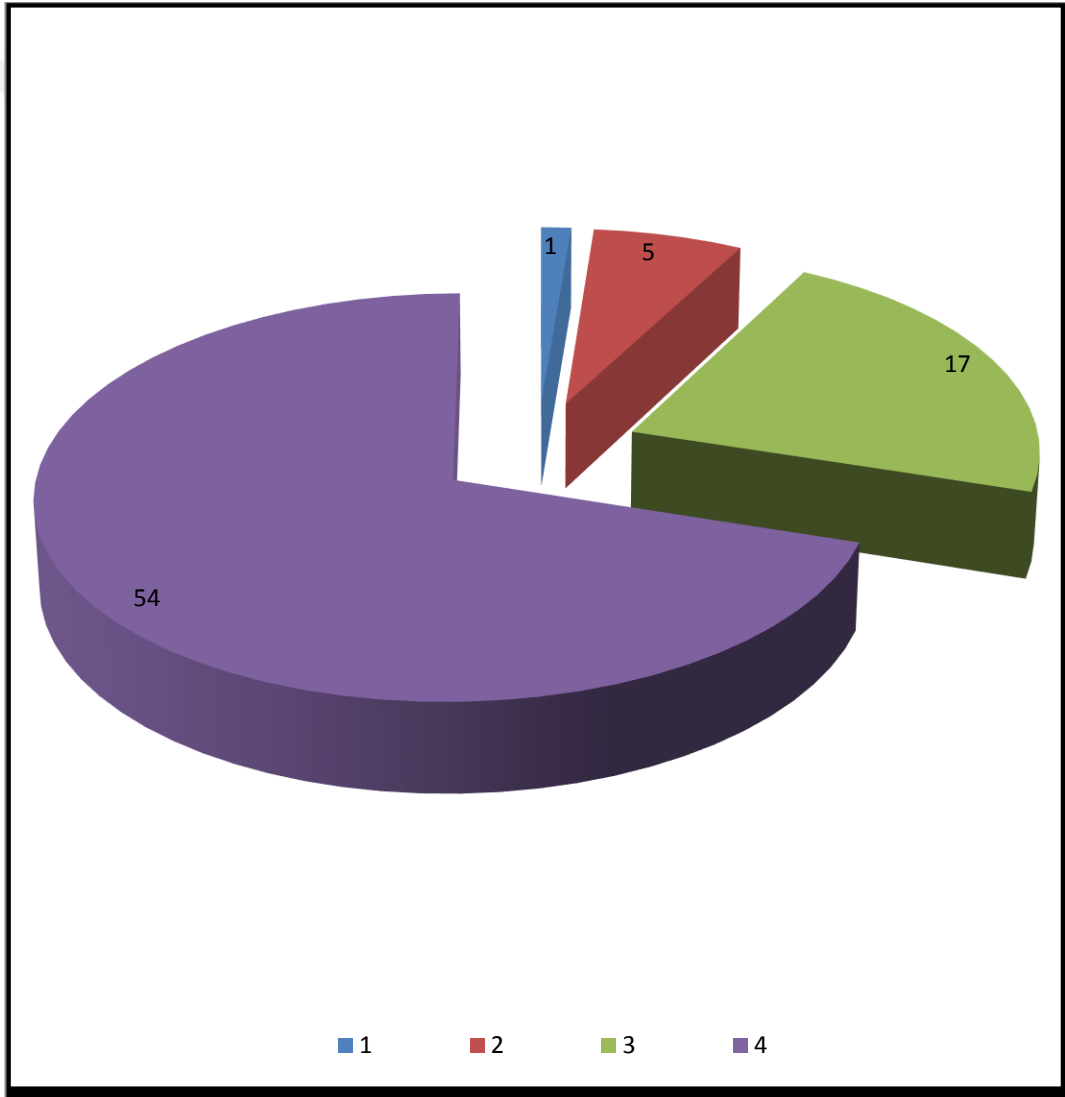
Şekil 9. Preeklampsi grubunda 25 OH Vit. D düzeyi;

1(mavi) numara: 1 olguda >30 ng/mlüsti;

2 (kırmızı) numara: 5 olguda 20-30ng/ml,

3 (yeşil) numara: 17 olguda 10-20ng/ml,

4 (mor) numara: 54 olguda <10 ng/mlolarak saptandı.



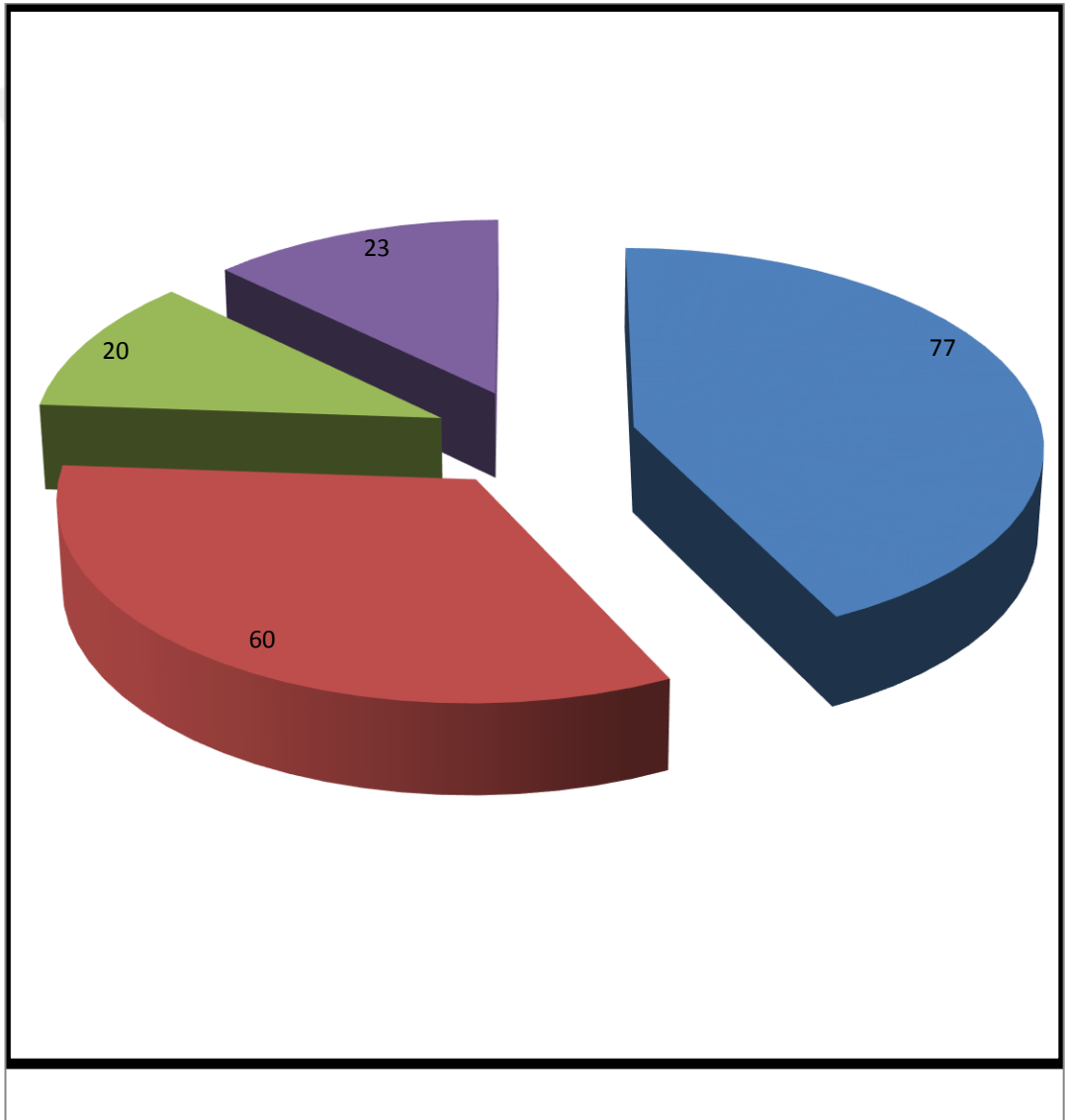
Şekil 10. Kontrol grubunda 25 OH Vit. D seviyesi;

Mavi grup: 77 olguda <10 ng/ml,

Kırmızı grup: 60 olguda 10-20 ng/ml,

Yeşil grup: 20 olguda 20-30ng/ml,

Mor grup: 23 olguda >30 ng/ml saptandı.



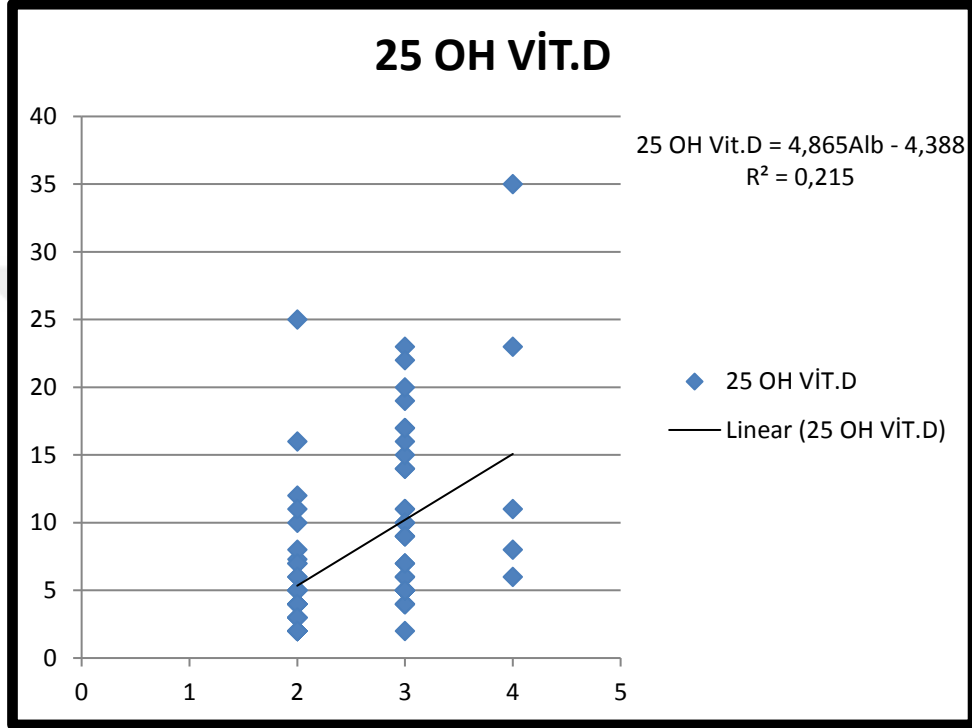
77 preeklampsi olgusunun; hafif preeklampsi saptanan 25 sinde ortalama 25 OH Vit. D düzeyi $11,3 \pm 7,2$ ng/ml; ağır preeklampsi saptanan 52' inde ortalama 25 OH Vit. D düzeyi $6,7 \pm 5,5$ ng/ml olarak tespit edildi ($p=0,021$). Ağır preeklampsi grubunda ortalama 25 OH Vit. D seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı fark saptandı ($p<0,001$). Fakat hafif preeklampsi grubunda ortalama 25 OH Vit. D seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı ($p=0,112$).

Preeklampsi belirteçleri ve 25 OH Vit. D seviyesi arasındaki ilişki regresyon analizi yapıldığında, BUN, Cr, AST, ALT, LDH, Hct, Hb, Plt ile 25 OH vit. D seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ÜA, Alb, 24 saatlik idrar proteini, spot protein/kreatinin oranı ile 25 OH Vit. D seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p=0,008$, $p<0,001$, $p=0,019$, $p=0,008$). En fazla ilişki ise Alb ile 25 OH Vit. D seviyeleri arasında saptandı (person korelasyon katsayısı (r)= $0,46$; $p<0,001$) (Tablo 5) (Şekil 11).

Tablo 5. Preeklampsi belirteçleri ve 25 OH Vit. D seviyesi arasındaki ilişki

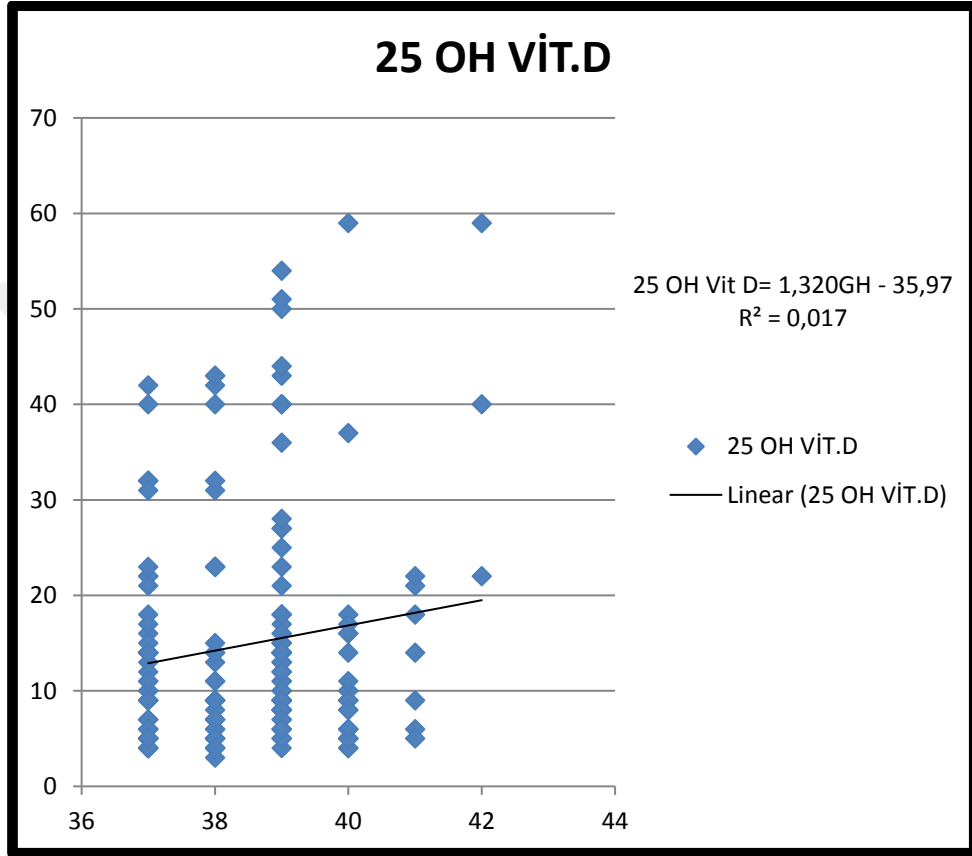
	Ortalama	Standart sapma	P	R
25 OH vitamin D	8,19	6,447	-	-
BUN	11,51	5,188	0,2	-0,1
Cr	0,660	0,2166	0,48	-0,006
AST	39,52	78,623	0,23	-0,08
ALT	29,95	55,524	0,29	-0,06
LDH	305,03	237,421	0,17	-0,108
Hct	32,68	4,444	0,12	0,14
Hb	10,60	1,462	0,29	0,06
Plt	223,03	89,560	0,13	0,23
ÜA	2,0581	2,48211	0,008	-0,27
Alb	2,58	0,615	<0,001	0,46
24 Saatlik İdrar Proteini	2117,90	2040,568	0,019	-0,24
24 Saatlik İdrar Miktarı	2790,91	1031,087	0,68	0,17
Spot Protein	159,13	237,893	0,003	-0,31
Spot Kreatinin	69,45	48,922	0,017	-0,24
Spot Protein Kreatinin Oranı	2,0581	2,48211	0,008	-0,28

Şekil 11. Preeklampsi grubunda 25 OH Vit.D ile albümin arasındaki ilişki.



Kontrol grubunda 25 OH Vitamin D düzeyi ile maternal yaş, VKİ ve gebelik sonuçları arasındaki ilişki incelendiğinde; D vit düzeyi ile maternal yaş, VKİ ve bebek doğum ağırlığı arasında ile anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Fakat D vit düzeyi ile doğum haftası arasında pozitif zayıf korelasyon saptandı ($R=0,134$ $P=0,037$) (Şekil 12).

Şekil 12. Kontrol grubunda 25 OH Vit. D düzeyi ile gebelik haftası (GH) arasındaki ilişki.



TARTIŞMA

Preeklampsi sıklığı %7-10 arasında olup; obstetrik alandaki gelişmelere rağmen maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Preeklampsinin patofizyolojisi halen tam olarak ortaya konulmamakla beraber; hastalığın sıklığını azaltmak ve önlemek amacıyla çalışmalar yapılmış fakat etkinlikleri tam olarak gösterilememiştir.

25 OH Vit. D' nin preeklampsi ile ilişkisi güncel konulardan olup çok sayıda çalışma mevcuttur. Ewans ve ark. çalışmalarında D vitamininin implantasyon için gerekli olan anjiogenezis ve trofoblast invazyon mekanizması ile bağlantılı olduğunu göstermişler, buna bağlı olarak D vitamininin preeklampsi patofizyolojisinde önemli olabileceğini bildirmişlerdir (45). Jablonski KL ve ark. 2011' deki çalışmalarında D vitamini eksikliğinin inflamasyon ve vasküler endotelial disfonksiyonla bağlantılı olduğunu tespit etmişlerdir. Endotel hücrelerindeki interlökin-6 ekspresyonunun 25 OH Vit. D düzeyleri ile ters ilişkili olduğunu; maternal D vitamini eksikliğinin, proinflamatuvar yanıtı arttırarak, endotel disfonksiyona neden olduğunu bunun da preeklampsiye zemin hazırladığını bildirmişlerdir (36).

Çalışmamıza; ekim- ocak ayları arasında, üçüncü trimesterde 77 preeklampsi ve 180 normal olgu dâhil edilmiş olup; preeklampsi saptanan grupta ortalama 25 OH Vit. D düzeyi seviyesi $8,19 \pm 6,45$ ng/ml, kontrol grubunda $14,93 \pm 11,99$ ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Ağır preeklampsi grubunda ortalama 25 OH Vit. D seviyesi hem hafif preeklampsia hemde kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptandı ($p < 0,05$). Fakat hafif preeklampsia grubu ortalama 25 OH Vit. D seviyesi daha düşük olmasına rağmen kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Preeklampsi grubunda 25 OH Vit. D düzeyi olguların %98,7' sinde < 30 ng/ml, %92,2' sinde < 20 ng/ml, %70,1' inde < 10 ng/ml olarak saptandı. Kontrol grubunda 25 OH Vit. D seviyesi olguların %12,7' sinde > 30 ng/ml saptandı. Olguların %87,2' sinde D vitamini eksikliği saptandı. %76,1' inde D vitamini düzeyi < 20 ng/ml iken; %42,8' inde < 10 ng/ml olarak tespit edildi.

Robinson J ve ark. çalışmalarında 50 erken gelişen ağır preeklampsi (<34 haftadan önce) ve 100 normal olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. Olguların serum 25 OH vitamin D düzeylerine, ağır preeklampsi tanısı koyulduğunda bakılmıştır. Kontrol grubunda da benzer haftalar seçilmiştir. Serum 25 OH vitamin D düzeyleri için cut-off değerleri: normal >32 ng/ml, yetersizlik <20 ng/mL, eksiklik <10ng/ml olarak kabul edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında erken ağır preeklampsi gelişen olguların serum 25 OH vitamin D düzeyleri bariz şekilde düşük saptanmıştır (18 vs 32 ng/ml; p< 0,001) (52).

Wei ve ark.yaptıkları çalışmada 2 yıllık süreçte 32 preeklampsi ve 665 normal olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. Olguların serum 25 OH vitamin D düzeylerine, her iki grupta da 12-18 ve 24-26 gebelik haftalarında bakılmıştır. Serum 25 OH vitamin D düzeyleri için cut-off değerleri eksiklik <10ng/ml olarak kabul edilmiştir. Geç midtrimesterde (24-26. GH) 25 OH Vit.D düzey düşüklüğünün preeklampsi ile ilişkisinin anlamlı olduğunu (48.9 ± 16.8 nmol/l karşılık 57.0 ± 19.1 nmol/l, P=0.03), erken gebelik haftasındaki (12-18 GH) 25 OH Vit. D düzey düşüklüğünün preeklampsi ile ilişkisinin anlamlı olmadığını saptamışlardır (51.1 ± 14.8 nmol/l karşılık 56.0 ± 19.1 nmol/l, P=0.16) (49).

Bodnar ve ark. 2007 yılındaki çalışmalarında 4 yıllık süreçte <22 gebelik haftasındaki 49 preeklampsi ve 216 normal olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. <22 gebelik haftasında serum 25 OH vitamin D düzeylerinin <37,5 nmol/litre olduğu gebelerde, preeklampsi riskinin beş kat arttığını saptamışlardır (adjusted OR, 5.0; 95%CI, 1.7–14.1). Aynı haftalarda serum 25 OH vitamin D düzeylerinin <50-nmol/litre olduğu gebelerde, preeklampsi riskinin iki kat arttığını tespit etmişlerdir (adjusted OR, 2.4; 95%CI, 1.1–5.4) (51).

Baker ve ark. 2010 yılındaki çalışmalarında 4 yıl süresince 43 ağır preeklampsi tanısı alan ve 198 normal olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. Olguların serum örneklerinin alındığı ortalama gebelik haftası 17 olarak hesaplanmıştır. Midgestasyonel dönemde 25 OH vitamin D düzeyi <50 nmol/litre olduğu gebelerde,

25 OH vitamin D düzeyinin >75 nmol/litre olan grupla karşılaştırıldığında ağır preeklampsi riskinin dört kat arttığını tespit etmişlerdir (OR, 3.63; 95% CI, 1.52–8.65) (53).

Azar ve ark. 2011 yılındaki çalışmalarında preeklampitik ve gestasyonel diabetli 23 ve normal 20 olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. Olguların serum 25 OH Vit.D düzeyleri her üç trimesterde ölçülmüştür. Serum 25 OH vitamin D düzeyleri için cut-off değerleri: normal >30 ng/ml, yetersizlik ≥ 20 ng/mL, eksiklik <15 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Her üç trimesterde da ölçülen 25 OH Vit.D düzeyleri açısından preeklampsi ve gestasyonel diabet birlikteliği olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (46). Fakat bu durumun çalışmadaki olgu sayısının az olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Powe ve ark. çalışmalarında 39 preeklampsi ve 131 normal olguyu çalışmaya dâhil etmişlerdir. Olguların serum örneklerinin alındığı ortalama gebelik haftası 11,2 olarak hesaplanmıştır. 1. Trimester ölçülen 25 OH Vit. D düzeyleri açısından preeklampsi ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (27.4±1.9 ng/mL karşılık 28.8±0.80 ng/mL; P=0.435) (57).

Çalışmamızda ÜA, Alb, 24 saatlik idrar proteini, spot protein/kreatinin oranı ile serum 25 OH Vit. D seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla p=0,008, p<0,001, p=0,019, p=0,008). En fazla ilişki ise Alb ile 25 OH D Vit. D seviyeleri arasında saptandı (r=0,46; p<0,001). Literatürde bu konuda henüz yapılmış bir çalışma olmamasına rağmen, preeklampsi markerları arasında sayılabilecek bu belirteçler ile serum 25 OH Vit. D seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanması, serum 25 OH Vit. D seviyelerinin preeklampsi ile ilişkisini doğrular niteliktedir.

Çalışmamızda preeklampsi grubunda venöz kan örneklerinin alındığı ortalama gebelik haftası $33,34 \pm 3,13$; kontrol grubunda ise $33,66 \pm 2,22$ olarak tespit edildi. Çalışmamızda 25 OH Vit. D düzeylerine üçüncü trimesterde inceledik. Roberts J ve ark. çalışmalarında; preeklampsinin 2 evrede gelişen bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir. Buna göre; birinci evrede intervillöz alanda maternal vaskulogenezdeki remodellingte hata olmakta, böylece plasental perfüzyon bozulmakta, toksinler salınmaktadır. Toksinler ikinci evrede endotel disfonksiyona neden olmaktadır. Bu olay sonucunda da preeklampsi ortaya çıkmaktadır (54). Bizim bulgularımızda da 25 OH Vit.D düzeyleri açısından kontrol ve preeklampsi grupları arasında anlamlı farklılık tespit edildi ($p < 0,001$). Buda bize preeklampsinin ikinci evresinde D vitaminin etkili olabileceğini düşündürdü.

Marya ve ark. yaptıkları randomize kontrollü çalışmada 20-24. gebelik haftasındaki 400 gebeye günlük 1200 IU vitamin D ve Ca^{+2} desteği verilmiştir. Vitamin D ve Ca^{+2} desteği kan basıncında belirgin düşmeye neden olsada ($P = 0,001$); (preeklampsi insidansı kontrol grubuna göre daha az olmasına rağmen) preeklampsi ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (6 karşılık 9%) (48). Haugen ve ark. Norveç de 23.423 nullipar kadında yaptıkları prospektif kohort çalışmasında; her gün 15-20 mikrogram D vitamin desteği alan gebelerde, almayanlara göre preeklampsi gelişiminin %27 daha az olduğu tespit etmişlerdir (OR = 0.73, 95% CI 0.58–0.92) (55). Çalışmamızdaki olguların hiçbiri gebeliği boyunca ya da gebeliğinden önceki dönemde Ca^{+2} ve vitamin D desteği almamaktaydı.

Çalışmamız ekim, kasım, aralık ve ocak aylarında yapıldığından hem kontrol hem de preeklampsi grubunda serum 25 OH vitamin D düzeyleri preeklampsi grubunda 76/77(%98,7)'sinde < 30 ng/ml, 71/77 (%92,2)'sinde < 20 ng/ml, 54/77 (%70,1)'sinde < 10 ng/ml; kontrol grubunda 25 OH Vit. D seviyesi olguların 23/180(%12,7)'ninde > 30 ng/ml saptandı. Olguların 157/180 (%87,2)'inde D vitamin eksikliği saptandı. 137 olguda D vitamin düzeyi < 20 ng/ml iken; 77 olguda < 10 ng/ml tespit edildi. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki serum 25 OH vitamin D düzeylerinin pik yaptığı, güneşli yaz mevsiminde preeklampsi insidansı en alt

seviyelere inerken; en yüksek insidans D vitamini sentezinin sınırlı olduğu kış mevsiminde görölmektedir(60, 61).

Sonuç olarak; çalışmamızda son trimesterde düşük 25 OH vitamin D düzeyinin preeklampsi gelişimi ile anlamlı bir ilişki içerisinde olduğu gösterilmiş olup; özellikle düşük 25 OH vitamin D düzeyinin ağır preeklampsi riskini arttırdığı ve tedavisi ile bu riskin azalabileceği düşünülmektedir.



KAYNAKLAR

1. Eva ML, Smets A, Allerdien VA, Attie TJI, Go B, John MG, Van VB, Cees BM, Oudejans A. Novel biomarkers in preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*, 2006; 364: 22 – 32
2. Brosens JJ, Pijnenborg R, Brosens IA. The myometrial junctional zone spiral arteries in normal and abnormal pregnancies. *Am J Obst Gynecol* 2002; 187: 16– 23.
3. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 77, 67-75.
4. Adamova, Z., Ozkan, S., Raouf A.K., 2009. Vascular and cellular calcium in normal and hypertensive pregnancy. *Curr.Clin.Pharmacol.* 4, 172- 190
5. Pazarbaşı A, Kasap M, Güzel AI, Kasap H, Onbaşıoğlu M, Ozbakir B, Demirkazik A, Ozgünen FT, Gürtunç E. Polymorphisms in the tumor necrosis factor-alpha gene in Turkish women with pre-eclampsia and eclampsia. *Acta Med Okayama.* 2007;61(3):153-60.
6. Hoogenboezem T, Degenhart HJ, Muinck Keizer-Schrama et al. Vitamin D metabolism in breastfed infants and their mothers. *Pediatric Research* 1983;623-628.
7. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, van Assche A, McFadyen IR. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Brit J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 669–74.
8. Alexander BT, Bennett WA, Khalil RA, Granger JP. Preeclampsia: linking placental ischemia with cardiovascular–renal dysfunction. *News Physiol Sci.* 2001;16:282– 6.
9. Ökten F, Şen S. Gebelikte hipertansif hastalıklar, pre-eklampsi, eklampsi veHELLP sendromu'nda obstetrik anestezi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*, 2002; 55(1): 73-84
10. Gebelikte Hipertansiyon ve Preeklampsi Erişim: (<http://www.gebelik.org/dosyalar/preeklampsi.html>) 2012. Erişim Tarihi: 19.06.2012

11. Mandy J. Bell, A Historical Overview of Preeclampsia-Eclampsia. *Journal of Obstetric Gynecology Neonatal Nurs.*2010; 39(5): 510–518.
12. Sibai N, Caritis SN. Prevention of pre-eclampsia with low dose aspirin in healthy nulliparaus pregnant women.*Eng J. Med*, 1993; 329: 1213
- 13.Şen C, Madazlı R, Ocak V. Gebelikte Hipertansiyon/Tanım ve Sınıflandırma. *Perinatoloji Dergisi.* 1993; 1: 7-10,
14. Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, Caritis S, et al. Risk factors for preeclampsia, abruptio placenta, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *N Eng J Med*1998; 339-667.
15. Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al. Hypertensive Disorders in Pregnancy. Williams Obstetrics. 21th. Ed. *Appleton & Lange.*2001 ; 567-618.67
16. Schroeder BM. Practice Bulletin Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. *Am Fam Physician.* 2002; 66(2): 330-331
17. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright Jr JT, Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure.*Hypertension.*2003; 42: 1206-1252
18. Chesley LC. Hypertensive disorders in pregnancy. *NY: Appleton-Century- Crofts.* 1978.
19. Sibai BM, Ewell M, Levine RJ, Klebanoff MA, Esterlitz J, Catalano PM, Goldenberg RL, Joffe G. Risk factors associated with nulliparous women preeclampsia in healthy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.*1997; 5(177): 1003-1010
20. Greer FR, Searcy JE, Levuin RS, et al. Bone mineral content and serum 25OHD concentrations in breast-fed infants with and without supplemental vitamin D. *J Pediatr* 1981;98:696-701.
21. Sibai BM, Gordon T, Thorn E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women: a prospective multicenter study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;172: 642-8.

22. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, Catalan PM, Morris CD. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. *Obstetric Gynecology* 2000; 95: 24.
23. Dennis EJ, Mc Farland KF, Hester LL. The Preeclampsia- eclampsia Syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 4th. Ed. Philadelphia. 1982; 455-474.
24. Dekker G, Sukcharoen N. Etiology of Preeclampsia. *J Med Assoc Thai*. 2004; 87(3): S96-103
25. Hairong Xu, Shatenstein B, Luo ZC, Wei S, Fraser W. Role of nutrition in the risk of preeclampsia. *Nutrition in clinic*. 2009; 67(11): 639-657
26. Leduc L , Weeler JM, Kirshon B. Coagulation profile in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1992; 79: 8 -14
27. Zhou Y, Damsky CH, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts. *J Clin Invest*. 1997; 99(9): 2152–2164
28. Lucilla P. Endothelial dysfunction in pre-eclampsia. *Pharmacological reports*. 2006; 58: 69-74
29. Redman CWG, Sargent IL. The pathogenesis of pre-eclampsia. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29:518-22
30. Zusterzeel PL, Rutten H , Roelofs HM, Peters WH, Steegers EA. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic woman as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001; 22: 213-219
31. Peterson H. Genetic studies of pre-eclampsia. Stockholm, Sweden, 2010.
32. Gary C, Norman FG, Kenneth JL, Larry CG, John CH, Katharine DW. *Williams Obstetrics*, 21 th. Ed. 2001; 567-618.
33. Özdemir İ, Kemik Gül Ö, Yücel O. Preeklampsi, Eklampsi ve HELLP Sendromunda Maternal Morbidite ve Mortalite Nedenleri. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi*. 2003; 3: 5-9.68
34. Sibai BM. Preeclampsia-Eclampsia. *Current Problems in Obstetrics and Gynecology and Fertility*. 1990; 13: 1-45.

35. Ray JG, Burrows RF, Burrows EA, Vermeulen MJ. Mos Hip: McMaster outcome study of hypertension in pregnancy. *Early Hum Dev.* 2001; 64: 129-143
36. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, Walker AE, Seals DR. 25-hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension* 2011;57:63–9.
37. Douglas KA, Redman CWG. Eclampsia in the United Kingdom. *Br Med J* 1994; 309: 1395.
38. Caughey A, Aaron B, Naomi E, A Eugene, Gabriel J. Maternal Ethnicity, Paternal Ethnicity, and Parental Ethnic Discordance: Predictors of Preeclampsia. *Obstetrics Gynecology.*2005; 1(106): 156-161.
39. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatal.*2009; 33:130-137.
40. Lain KY, Roberts JM. Contemporary Concepts of the Pathogenesis and Management of Preeclampsia. *Jama.*2002; 287: 31-83.
41. Sağkan O. Gebelikte Hipertansiyon. *Turkiye Klinikleri J Cardiology.*1996; 4: 9-165.
42. Van Pampus MG, Aarnoudse JG. Long-Term outcomes after preeclampsia. *Clinical Obstetrics and Gynecology.*2005; 48(2) : 489-494.
43. Futagami S, Tatsuguchi A, Hiratsuka A, Shindo T, Horie A, Hamamoto T, Ueki N, Kusunoki M, Miyake K, Gudis K, Tsukui T, Sakamoto C. Monocyte chemoattractant protein 1 and CD40 ligation have a synergistic effect on vascular endothelial growth factor production through cyclooxygenase 2 upregulation in gastric cancer. *J Gastroenterol.*2008; 43: 216-224.
44. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease. *Nephrol Dial Transplant.*1995; 10: 775-786.
45. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig* 2004;11:263–71.
46. Azar M, Basu A, Jenkins AJ, Nankervis AJ, Hanssen KF, Scholz H, et al. Serum carotenoids and fat-soluble vitamins in women with type 1 diabetes and preeclampsia: a longitudinal study. *DiabetesCare* 2011;34:1258–64.

47. Robert V, Descotes HJ. Immunotoxicology, Pathology and Therapeutic Applications Cytokines in Human Health. France. 2007; 113-135
48. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin D supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987;24:38–42.
49. Dr Wei SQ, Audibert F, Hidioglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, Luo ZC, Fraser WD. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG* 2012;119:832–839.
50. Courtney, R., William, C.M., Baha, M.S., 2003. Hypertensive states of pregnancy. In: Alan H. DeCherney, Lauren Nathan. Current obstetrics and gynecology diagnosis and treatment. Ninth edition. U.S.A.: Mc Graw Hill Companies. 345
51. Bodnar, L.M., Catov, J.M., Simhan, H.N., Holick, M.F., Powers, R.W., Roberts, R.W., 2007. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3517-3522
52. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25 hydroxyvitamin D levels in early-onset severe pre-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:366.
53. 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 pre-eclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105–9.
54. Roberts J. Pre-eclampsia a two-stage disorder: what is the linkage? Are there directed fetal/placental signals? In: Lyall F, Belfort M. Preeclampsia: Etiology and Clinical Practice. New York: Cambridge University Press; 2007. pp. 183–94.
55. Haugen, M., Brantsaeter, A.L., Trogestad, L., Alexander, J., Roth, C., Magnus, P., Meltzer, H.M., 2009. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women epidemiology. 20, 720-726
56. Dawson-Hughes B. Serum 25-hydroxyvitamin D and functional outcomes in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):537-540.
57. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent pre-eclampsia. *Hypertension* 2010;56:758–63.

58. Bilgin, T., Kutlu, Ö., Kimya, Y., Küçükkömürcü, Ş., Uncu, G., 2000. Urine calcium excretion in preeclampsia. *Türkiye Klinikleri J. Gynecol. Obst.* 10, 29-32
59. Şahin, H.G., Şahin, H.A., Zeteroğlu, Ş., Sürücü, R., Güvercinci, M., 2002. Urinary calcium excretion in preeclampsia and eclampsia. *Türkiye Klinikleri J. Gynecol. Obst.* 12, 221-227
60. Bodnar LM, Catov JM, Roberts JM 2007 Racial/ethnic differences in the monthly variation of preeclampsia incidence. *Am J Obstet Gynecol* 196:e1–e5
61. Magnus P, Eskild A 2001 Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG* 108:1116–1119
62. Frenkel, Y., Barkai, G., Mashiach, S., Dolev, E., Zimlichman, R., Weiss, M., 1991. Hypocalciuria of preeclampsia is independent of parathyroid hormone level. *Obstet. Gynecol.* 77, 689-691
63. Pearce SH, Cheetham TD. Diagnosis and management of vitamin D deficiency. *BMJ* 2010; 340:142-147.
64. Ward K and Lindheimer MD. Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy. Chapter 4 Genetic Factors in the Etiology of Preeclampsia/Eclampsia. 3th. Ed. 2009; 51-61.
65. Ersöz B. Ca²⁺ ve fosfor metabolizmasını düzenleyen hormonlar. In: Onat T, Emerk K, Sözmén EY, Eds. *İnsan Biyokimyası* Ankara: Palme Yayıncılık, 2002:467-472.
66. Atas A, Çakmak A, Soran M. D Vitamin Metabolizması ve Rikets Hastalığı. *Bakırköy Tıp Dergisi* 2008; 4:1-7.
67. Holick MF, Krane SM. Kemik ve mineral metabolizmasına giriş. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Eds. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri* (Çeviri editörü: Sağlık Y). 15. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2004:2192-2205.58
68. Lamberg-Allardt CJ, Viljakainen HT. 25-Hydroxyvitamin D and functional outcomes in adolescents. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):534-536.
69. Hollick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancer and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6):1678-1688.

70. Bordelon P, Ghetu MV, Langan R. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician* 2009; 80(8):841-846.
71. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(4):30-36.
72. Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:362-371.
73. Brannon PM, Yetley EA, Bailey RL, Picciano MF. Overview of the conference "Vitamin D and Health in the 21st Century: an Update". *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):483-490.
74. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri* 2007; 5(1):34-41.
75. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolik kemik hastalıkları. In: Gardner DG, Shoback D, Eds. *Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji* (Çeviri editörü: Arslan M). 8. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2009:281-345.
76. Artunç B. Preeklampsi patolojisinde paternal etki. Uzmanlık tezi, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, 2009.
77. Ros HSS, Lichtenstein P, Lipworth L, Cnattingius S. Genetic effects on the liability of developing of preeclampsia and gestational hypertension. *Am J Med Genet*, 2000; 91: 256-60.
78. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689-1696.
79. P´erez-L´opez FR. Vitamin D and its implications for musculoskeletal health in women: An update. *Maturitas* 2007; 58(2):117-137.
80. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Kolesterolün emilmesi, sentezi, metabolizması ve yazgısı. In: Smith C, Marks AD, Lieberman M, Eds. *Marks Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım* (Çeviri editörleri: Erden Đnal M, Atik U, Aksoy N, Hasimi A). 2. Baskı, Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 2007:619-613.
81. Kulie T, Groff A, Redmer J, Hounshell J, Schrager S. Vitamin D: An Evidence-Based Review. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(6):698-706.
82. Kumar R, Cohen WR, Silva P. Elevated 1,25 OH vit. D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979;63:342.

- 83.**Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat: placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res* 1978;9:292
- 84.** Weisman Y, Harell A, Edelstein S et al. 1,25 OH vit. D 3 invitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281:317.
- 85.** Tanaka Y, Halloran B, Schnoes HK et al. In vitro production of 1,25 OH vit. D 3 by rat placental tissue. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76:5033
- 86.**Lazebnik R, Eisenberg Z, Lazebnik N et al. Vitamin D metabolites in amniotic fluid: *J Clin Endocrinol Metabolism* 1982;632-634.
- 87.** Ziegler EE, O'Donnel AM, Nelson SE et al. Body composition of reference fetus. *Growth* 1976;40:329-341.
- 88.** Parimi N, Tromp G, Kuivaniemi H, Nien JK, Gomez R, Romero R, Goddard KA. Analytical approaches to detect maternal/fetal genotype incompatibilities that increase risk of pre-eclampsia. *BMC Med Genet.*2008; 3; 9-60.
- 89.**Uysal AR. D vitamini. In: İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akalın S, Süleymanlar G, Eds. *İç Hastalıkları 2.* Baskı, Ankara: Günes Kitabevi, 2003:2457-2459.
- 90.** EsplinMS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, Varner MW. Paternal and Maternal Components of the Predisposition to Preeclampsia *N Engl J Med.* 2001; 344:867-872.
- 91.** Takimoto E, Ishida J, Sugiyama F, Horiguchi H, Murakami K, Fukamizu A. Hypertension induced in pregnant mice by placental renin and maternal angiotensinogen. *Science.*1996; 274: 8-995.
- 92.**Tanakol R. Ca⁺² , fosfor ve kemik metabolizması: Ca⁺² metabolizmasını regüle eden hormonlar. In: Sencer E, Ed. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları* Nobel Tıp Kitabevleri, 2001:557-593.
- 93.**McCormick DB, Klee GG. Vitaminler. In: Burtis CA, Ashwood ER, Eds. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler* (Çeviri editörü: Aslan D). 5. Baskı, Ankara: Palme Yayıncılık, 2005:543-567.
- 94.**Dirican M. Vitaminler. In: Champe PC, Harvey RA, Eds. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden Biyokimya* (Çeviri editörleri: Tokullugil A, Dirican M, Ulukaya E). 2.Baskı, İstanbul: Nobel TıpKitabevleri, 1997:319-342.

- 95.** Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):582-586.
- 96.** Norman A. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2):491-499.
- 97.** Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E. Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81(6):1287-1290.
- 98.** Holick MF. Most are D-deficient. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(4):1092-1093.
- 99.** Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(3):265-281.