



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GAZİOSMANPAŞA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**PREEKLAMPSİ VE EKLAMPSİ İLE KOMPLİKE OLAN
GEBELER İLE SAĞLIKLI GEBELERDEKİ MATERNAL
SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Merve Demir Özkan

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Süleyman Salman

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2023

I. TEŞEKKÜR

Asistanlığım boyunca deneyimleri, yol göstericiliği ve katkıları ile bugünlere ulaşmama vesile olan değerli klinik şefim ve tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman Salman'a,

Başta tez çalışmam olmak üzere eğitim hayatımda desteklerini esirgemeyen Op. Dr. Elif Yıldız'a,

Uzmanlık sürecime katkısı olan tüm uzmanlarım, birlikte zor, yorucu ancak keyifli geçirdiğimiz bu yıllarda yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve personellerimize,

Bu dönemde ve her zaman yanımda olan, ihtiyaç duyduğum güven ve pozitif enerjiyi aşıl原因an değerli eşim Hasan Görkem Özkan'a, yanımda oldukları için minik çocuklarım Çınar ve Güneş'e,

Desteğini hep hissettiğim sevgili kardeşim Irmak'a, her anlamda başarıya ulaşmama en büyük katkıyı sağlayan annem ve babama,

Teşekkür ederim.

Dr. Merve Demir Özkan

İstanbul, 2023

II. İÇİNDEKİLER

I. TEŞEKKÜR	3
II. İÇİNDEKİLER	4
III. KISALTMALAR LİSTESİ	6
IV. TABLO LİSTESİ	7
V. ŞEKİL LİSTESİ	8
VI. ÖZET	9
VII. ABSTRACT	10
1. GİRİŞ ve AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER	12
2.1. PREEKLAMPSİ	12
2.2. D VİTAMİNİ	20
2.2.1. D vitamini ve biyoaktivasyonu	20
2.2.2. Renal CYP27B1 ve CYP24A1 Düzenlemesi	23
2.2.3. Plasental CYP27B1 Düzenlemesi	25
2.2.4. D vitamin bağlayıcı protein	25
2.2.5. D Vitamini Reseptörü	25
2.2.6. D vitamini durumunun sınıflandırılması	26
2.3. GEBELİK ve D VİTAMİNİ	27
2.3.1. Gebelikte D vitamini eksikliği prevalansı	27
2.3.2. D vitamini eksikliğinin maternal etkileri	28
2.3.3. Gestasyonel D vitamini eksikliğinin fetal ve yenidoğan etkileri	28
2.3.4. Vitamin D ve Preeklampsi	30
3. GEREÇ ve YÖNTEM	35
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇ	52

7. KAYNAKLAR	53
8. ÖZGEÇMİŞ.....	63
9. EKLER.....	64
EK 1: GAZİOSMANPAŞA Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu Etik Onayı	64
EK 2: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı Akademik Kurulu Tez Onayı	68
EK 3: HASTA TAKİP FORMU	75



III. KISALTMALAR LİSTESİ

1,25(OH)2D3	: 1,25-dihidroksivitamin D3
24,25(OH)2D3	: 24,25-dihidroksivitamin D3
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
25(OH)D3	: 25-hidroksivitamin D3
CYP	: Sitokrom P-450 enzimi
DBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DKB	: Diyastolik kan basıncı
FGF	: Fibroblast growth factor
KB	: Kan basıncı
PIGF	: Placental growth factor
PTH	: Parathormon
sENG	: Soluble endoglin
sFlt-1	: Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SKB	: Sistolik kan basıncı
STAT5	: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 5 aktivatörü
TA	: Tansiyon arteriyel
VD	: Vitamin D
VDR	: Vitamin D reseptörü
VEGF	: Vasküler endotelyal growth factor
VKİ	: Vücut kütle indeksi

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. American College Of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) preeklampsi kriterleri	13
Tablo 2. Şiddetli belirtilerle preeklampsi	14
Tablo 3. Preeklampsi için düzeltilmemiş relatif riskler	16
Tablo 4. Vitamin D ve preeklampsi	24
Tablo 5. Kadınların sosyodemografik bulguları	39
Tablo 6. Preeklampsi grubunun karakteristikleri	41
Tablo 7. Gruplar arasında 25(OH)D vitamin eksiklik ve yetersizlik sıklıkları	42
Tablo 8. Preeklampsi grubundaki kadınlarda bazı durum ve komplikasyonlar varlığında D vitamin düzeylerinin karşılaştırılması	44
Tablo 9. Preeklampsi grubundaki kadınlarda bazı durum ve komplikasyonlar varlığında vitamin D eksiklik ve normal vitamin D düzey sıklıkları	45

V. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi	18
Şekil 2. D vitamini için metabolik yol	22
Şekil 3. VDR'nin işlevsel alanlarını gösteren kristal yapısı	25
Şekil 4. Serum 25(OH) D vitamini ile sistolik ve diyastolik kan basıncı basit dağılımları ve korelasyonel analizi	42



VI. ÖZET

Amaç: Maternal D vitamini eksikliği preeklampsi riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiş olmasına karşın, literatürde bazı tartışmalı sonuçlar vardır. Bu çalışma D vitamini eksikliği ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılmıştır.

Gereç-Yöntem: Vaka kontrol tasarımıdaki bu araştırma, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek merkezde gerçekleştirilmiştir. Tekil gebeliği olan ve bilinen herhangi bir tıbbi rahatsızlığı olmayan preeklampstik kadınlar ile benzer yaş grubundaki sağlıklı gebe kadınlar araştırmaya dahil edildi. İki grubun serum D vitamini konsantrasyonları ve eksiklik/yetersizlik sıklıkları karşılaştırıldı. Ayrıca hafif ve şiddetli preeklampsili ve preeklampsinin çeşitli komplikasyonları olan veya olmayan kadınların D vitamini düzeylerini karşılaştırıldı.

Bulgular: Kadınların %62,9'unda vitamin D eksikliği, %11'inde vitamin D yetersizliği vardı. Ortalama vitamin D düzeyleri preeklampsi grubunda (10.2 ± 7.82 ng/ml), kontrol grubundan (14.69 ± 9.10 ng/ml) anlamlı düşüktü ($p=0.009$). Eksik, yetersiz ve yeterli vitamin D sıklıkları gruplar arasında benzerdi. Preeklampsi grubunda 20 ng/ml'dan düşük 25(OH)D vitamin seviyesi kontrol grubundaki 20 ng/ml'dan düşük 25(OH)D vitamin seviyesinden anlamlı yüksekti. Hafif-orta preeklampsisi olan kadınlar ile şiddetli preeklampsisi olan kadınlar arasında vitamin D düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (10.13 ± 7.91 ve 10.42 ± 8.03 ; $p=0.773$). D vitamini konsantrasyonu sistolik ($r = -0.408$; $p < 0.001$) ve diyastolik kan basıncı ($r = -0.389$; $p = 0.001$) ile negatif korelasyon gösterdi.

Sonuç: Gebe kadınlar arasında yüksek D vitamini eksikliği prevalansı vardır. Preeklampsili kadınlar, normal kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük D vitamini seviyesine sahiptir. Hastalığın ciddiyeti D vitamini düzeyi ile ilişkili değildir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, Preeklampsi, Vitamin D

VII. ABSTRACT

Aim: Although maternal vitamin D deficiency has been associated with an increased risk of preeclampsia, there are some controversial results in the literature. This study was conducted to evaluate the relationship between vitamin D deficiency and preeclampsia.

Materials and Methods: This research in case-control design was carried out in a single center at Istanbul Health Sciences University Gaziosmanpaşa Training and Research Hospital. Preeclamptic women with a singleton pregnancy and without any known medical disorder and healthy pregnant women in the same age group were included in the study. Serum vitamin D concentrations and deficiency/insufficiency frequencies of the two groups were compared. In addition, vitamin D levels of women with mild and severe preeclampsia and those with or without various complications of preeclampsia were compared.

Results: 62.9% of the women had vitamin D deficiency and 11% had vitamin D insufficiency. Mean vitamin levels were significantly lower in the preeclampsia group (10.2 ± 7.82 ng/ml) than the control group (14.69 ± 9.10 ng/ml) ($p= 0.009$). The frequencies of deficient, insufficient and adequate vitamin D were similar between the groups. In the preeclampsia group, lower than 20 ng/ml 25(OH) vitamin D level was significantly higher than in the control group. There was no significant difference in vitamin D levels between women with mild to moderate preeclampsia and women with severe preeclampsia (10.13 ± 7.91 vs 10.42 ± 8.03 ; $p= 0.773$). Vitamin D concentration was negatively correlated with systolic ($r = -0.408$; $p < 0.001$) and diastolic blood pressure ($r = -0.389$; $p = 0.001$).

Conclusion: There is a high prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women. Women with preeclampsia have significantly lower levels of vitamin D compared to normotensive women. The severity of the disease was not associated with vitamin D level.

Keywords: Pre-Eclampsia, Pregnancy, Vitamin D

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Preeklampsi, gebeliklerin yaklaşık %2-10'unu etkileyen, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize gebeliğe özgü bir sendromdur ve dünya çapında maternal ve fetal morbidite ve mortalitenin başlıca nedenlerindedir (1). Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlayan hipertansiyon ve proteinüri veya diğer uç organ hasarının varlığı olarak tanımlanırken eklampsi, preeklampsili bir kadında grand mal nöbetlerin gelişmesi olarak tanımlanır (2).

Spiral arterlerin yeniden şekillenmesi, plasental oksijenasyon, redoks ve maternal-fetal arayüzde immün tolerans ve anjiyojenik ve antianjiyojenik faktörlerin dengesi dahil olmak üzere çeşitli genetik, anjiyojenik, yapısal ve metabolik yollar preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (3). D vitamininin immünomodülatör özelliklerinin tanınmasıyla birlikte, bu sekosteroid hormonun normal plasentasyondaki rolü son araştırmalara konu olmuştur. D vitamini reseptörleri ve 1 α hidroksilaz hem desidua hem de trofoblast hücrelerinde eksprese edilir ve D vitamininin plasentasyondaki rolüne dair bir kanıt teşkil eder (4).

Farklı ülkelerden bildirilen çalışmalarda gebelerde D vitamini eksikliği prevalansı %4-60 olarak bildirilmiştir (5). Ülkemizde gerçekleştirilen erken çalışmalar gebe kadınlarda D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu (6–10) göstermektedir. Bu çalışmalar ülke çapında başlatılan gebeler için D vitamini destek programının (11) öncesine ait olsa da destek programının başlatılmasından sonra da gebe kadınlar ve bebeklerinde D vitamini eksikliği hala ciddi bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmektedir (12).

Bazı çalışmalar D vitamini eksikliği ile preeklampsi ve diğer olumsuz gebelik sonuçları arasında ilişki olduğunu göstermiştir (13–22). Güneş açısından zengin bir ülke olan ülkemizde VDD ile preeklampsi arasındaki ilişkiye ilişkin literatür yetersizdir. Preeklampsi Türkiye'deki anne ölümlerinin yaklaşık %14'üne sebep olduğundan (23), D vitamini eksikliği ile olası bir ilişki basit, güvenilir, erişilebilir ve ekonomik bir önleyici tedbir sağlayabilir. Bu nedenle, bu çalışma D vitamini eksikliği prevalansını ve bunun preeklampsi ve hastalık şiddeti ile ilişkisini araştırmak için gerçekleştirilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PREEKLAMPSİ

Preeklampsinin (PE) yılda en az 42.000 anne ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir (24). Preeklampsisi ile ilgili her bir mortalite için en az 50–100 kadında da önemli bir morbidite gelişmektedir (25). Düşük ve orta gelirli ülkeler, yüksek gelirli ülkelere göre yetersiz kaynaklara, yeterli obstetrik bakım ve aile planlaması hizmetlerine daha az erişime sahip olması nedeniyle en yüksek majör komplikasyon yüküne sahiptir (26).

Preeklampsisi eklamptik nöbet, nefes darlığı, şiddetli epigastrik ağrı ve masif plasenta dekolmanı ile teşhis edilebildiği gibi asemptomatik hipertansiyon ile bir antenatal kontrol sırasında da teşhis edilebilir (27). Klinik sonuçların iyileştirilmesine yönelik güncel yaklaşımlar, önleme, hızlı tanı ve bakımın kademelendirilmesine odaklanmaktadır. Gebeliğin erken döneminde ise ana dayanak, anne ve fetüs sonuçlarını optimize etmek için planlanmış doğum zamanlamasıyla bekleme tedavisidir (27).

2.1.1. Teşhis ve klinik tanım

Preeklampsisi, çoklu organ sistemlerini tutan ilerleyici bir gebelik hastalığıdır. Klinik tanım, basit hipertansiyon ve proteinüriden, hastalığın neden olduğu karmaşık çoklu organ sistem tutulumunu içeren daha geniş bir sınıflandırmaya doğru zaman içinde gelişmiştir. Gestasyonel hipertansiyon tanısı 20 gebelik haftasının üzerinde, daha önce kan basıncı (KB) normal olan bir kadında 4 saat ara ile yapılan ölçümlerde sistolik kan basıncının (SKB) 140 mmHg ve üzerinde, diyastolik kan basıncının (DKB) 90 mmHg ve üzerinde (veya her ikisi) olması durumunda konulmaktadır (Tablo 1) (28).

Tablo 1. American College Of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) preeklampsi kriterleri (28)

Kan basıncı

- Daha önce tansiyonu normal olan bir kadında gebeliğin 20. haftasından sonra en az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncı 140 mm Hg veya daha fazla veya diyastolik kan basıncı 90 mm Hg veya daha fazla olması
- 160 mm Hg veya daha fazla sistolik kan basıncı veya 110 mm Hg veya daha fazla diyastolik kan basıncı.*

ve

Proteinüri

- 24 saatlik idrar toplamada 300 mg veya daha fazla veya
- 0.3 mg/dL veya daha fazla protein/kreatinin oranı veya
- 2+ protein**

veya

Proteinüri yokluğunda, aşağıdakilerden herhangi birinin yeni başlangıcı ile birlikte yeni başlayan hipertansiyon:

- *Trombositopeni:* Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'den az
- *Böbrek yetmezliği:* Serum kreatinin konsantrasyonlarının 1.1 mg/dL 'den yüksek olması veya başka böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması
- *Bozulmuş karaciğer fonksiyonu:* Karaciğer transaminazlarının kan konsantrasyonları normal konsantrasyonun iki katına yükselir
- *Akciğer ödemi*
- İlaça yanıt vermeyen ve alternatif tanılar veya görsel semptomlarla açıklanamayan yeni başlayan baş ağrısı

*Şiddetli hipertansiyon, zamanında antihipertansif tedaviyi kolaylaştırmak için kısa bir aralık (dakika) içinde doğrulanabilir.

**yalnızca diğer nicel yöntemler mevcut değilse kullanılır

Preeklampsinin organları etkilemesi ile şiddetli baş ağrısı, görme bozuklukları veya eklampitik nöbetler (beyin); epigastrik ağrı veya anormal karaciğer fonksiyon testleri (karaciğer); anormal renal fonksiyon testleri veya proteinüri (böbrekler); hemoliz, trombositopeni veya koagülopati (hematolojik sistem); düşük oksijen

doygunluğu veya pulmoner ödem (akciğerler); fetal büyüme kısıtlaması (plasenta) görülebilmektedir (27).

Şiddetli kan basıncı aralığına (sistolik kan basıncı 160 mm Hg veya daha yüksek veya diyastolik kan basıncı 110 mm Hg veya daha yüksek) sahip gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlara, “ciddi özelliklere sahip PE / şiddetli PE teşhisi konulmaktadır (28). Bu ciddi kan basıncı aralıkları veya Tablo 2’de bildirilen ciddi özelliklerden herhangi biri, hastalık ve ölüm riskini arttırmaktadır.

Tablo 2. Şiddetli belirtilerle preeklampsi (28)

-
- En az 4 saat arayla iki kez sistolik kan basıncının 160 mm Hg veya daha fazla olması veya diyastolik kan basıncının 110 mm Hg veya daha fazla olması*
 - Trombositopeni ($< 100 \times 10^9/L$)
 - Alternatif teşhislerle açıklanamayan ve karaciğer enzimlerinin anormal derecede yüksek kan konsantrasyonları (normal üst sınır konsantrasyonlarının iki katından daha fazla) veya ilaçlara yanıt vermeyen şiddetli, kalıcı sağ üst kadranda veya epigastrik ağrı ile gösterilen bozulmuş karaciğer fonksiyonu
 - Böbrek yetmezliği (serum kreatinin konsantrasyonu >1.1 mg/dL veya diğer bir böbrek hastalığı yokluğunda serum kreatinin konsantrasyonunun iki katına çıkması)
 - Akciğer ödemi
 - Yeni başlayan, ilaca yanıt vermeyen ve alternatif tanımlarla açıklanamayan baş ağrısı
 - Görsel bozukluklar

**antihipertansif tedaviye bu saatten önce başlanmadığı sürece*

Gebelik, altta yatan hipertansiyon nedeniyle komplike hale geldiğinde, yeni başlayan proteinüri veya maternal uç organ disfonksiyonu geliştiğinde “*superempoze preeklampsi*” tanısı konulur. Geç tanı konduğunda veya gebeliğin başlangıcında önceden hipertansiyon ve böbrek hastalığı olan kadınlarda teşhiste zorluklar ortaya çıkabilmektedir.

Kan basıncı ideal olarak oturur pozisyonda, üst kolda kalp hizasında ve doğru büyüklükte manşet olacak şekilde ölçülmelidir. Oskültasyon cihazları yaygın olarak kullanılsa ve güvenilir olsa da, gebelik ve preeklampsi için kalibre edilmiş, onaylanmış otomatik bir cihaz da kullanılabilir (29,30).

Preeklampsili kadınların çoğunda proteinüri tespit edilebilir. Proteinüriyi tespit etmek için 24 saatlik idrar toplama altın standart olmasına rağmen, toplamak külfetlidir ve hatalı olabilmektedir. 30 mg/mol veya daha fazla bir spot protein/kreatinin oranı veya 8 mg/mol'den daha yüksek bir albümin/kreatinin oranı, klinik olarak anlamlı proteinüriyi teşhis etmek için hızlı ve güvenilir alternatiflerdir ve artık birçok kılavuz tanımına dahil edilmiştir (31,32). 24 saatlik idrar toplamanın artık sadece doğum sonrası böbrek araştırmalarını gerektirebilecek nefrotik proteinüriyi teşhis etmek için gerekli olduğu düşünülmektedir. Laboratuvar tahmininin bulunmadığı ortamlarda, 2+ veya daha yüksek bir okuma gösteren bir idrar ölçüm çubuğu, klinik olarak anlamlı proteinüriyi güçlü bir şekilde düşündürür (33). Uluslararası kılavuzların çoğu, preeklampsinin ciddi özelliklerinin tanımlanabileceğini kabul eder ve belirli semptom ve bulguların ortaya çıkmasının ya doğumu düşündürmesi gerektiğini ya da güvenlik ve yoğun gözetim için hastaneye yatışı gerektirmesini önerir.

2.1.1.1. Risk faktörleri

Preeklampsi için klinik risk faktörleri Tablo 3'te özetlenmiştir (34), en yüksek risk faktörleri preeklampsi öyküsü (riskte 8 kat artış) ve kronik hipertansiyon (riskte 5 kat artış) öyküsüdür. Preterm preeklampsi öyküsü, preeklampsi geliştirme açısından en büyük riski taşır; kadınların yaklaşık %25-30'unda tekrarlayan hastalık görülür (35). Önceki gebelikte fetal büyüme geriliği, ölü doğum ve plasental ablasyon gibi obstetrik komplikasyonlar da plasenta disfonksiyonuna bağlı klinik fenotiplerin potansiyel olarak paylaşılan patofizyolojisini yansıtan preeklampsi riskinde artışa neden olur (27).

Preeklampsi gelişimi için bazı risk faktörleri, gebelik öncesi modifikasyonla diğerlerine göre daha fazla düzeltiler olabilir; kilo verme, yardımcı üreme teknolojilerinde çoklu gebeliklerden kaçınma, anne yaşıyla ilişkili olumsuz gebelik sonuçlarına ilişkin toplumsal farkındalığı artırma ve kronik tıbbi durumlar.

Tablo 3. Preeklampsi için düzeltilmemiş relatif riskler (azalan risk sırasına göre)

	Birleştirilmiş düzeltilmemiş relatif risk (%95 GA)	Düzeltilmemiş relatif risk (%95 GA)
Preeklampsi öyküsü	8.4 (7.1–9.9)	7.19 (5.85–8.83)
Kronik hipertansiyon	5.1 (4.0–6.5)	
Pregestasyonel diyabet	3.7 (3.1–4.3)	3.56 (2.54–4.99)
Anne yaşı <17		2.98 (0.39–22.76)
		2.93 (2.04–4.21) ikiz ise
Çoğul gebelik	2.9 (2.6–3.1)	2.83 (1.25–6.40) üçüz ise
Preeklampsi için aile öyküsü		2.90 (1.70–4.93)
Antifosfolipid sendromu	2.8 (1.8–4.3)	9.72 (4.34–21.75)
Gebelik öncesi VKİ >30 kg/m ²	2.8 (2.6–3.1)	
Sistemik lupus eritematozus	2.5 (1.0–6.3)	
Ölü doğum öyküsü	2.4 (1.7–3.4)	
Nulliparite	2.1 (1.9–2.4)	2.91 (1.28–6.61)
Ablasyo plasenta öyküsü	2.0 (1.4–2.7)	
Yardımcı üreme teknikleri	1.8 (1.6–2.1)	
Kronik böbrek hastalığı	1.8 (1.5–2.1)	
		1.68 (1.23–2.29)
Anne yaşı >40	1.5 (1.2–2.0)	primiparöz ise 1.96 (1.34–2.87) multiparöz ise
Fetal büyüme kısıtlılığı	1.4 (0.6–3.0)	
Anne yaşı >35	1.2 (1.1–1.3)	

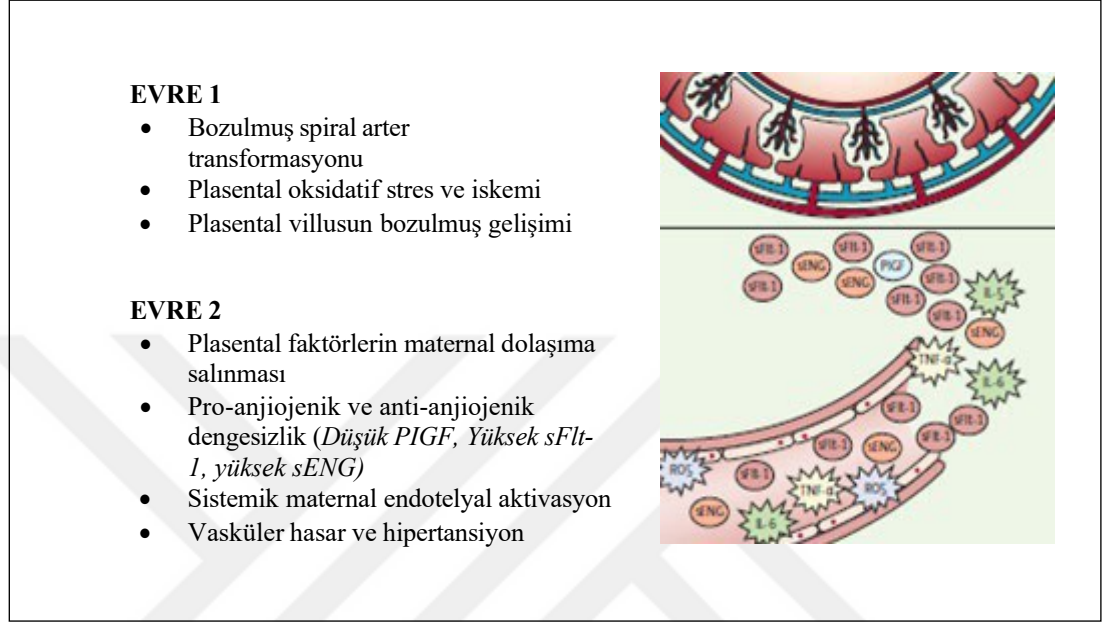
VKİ: Vücut kütle indeksi

2.1.2.2. Preeklampsinin patogenezi

Normal erken gebelikte plasenta, gebelik boyunca besin ve oksijen değişimi için en uygun koşulları oluşturarak yerel uterin damar sistemini yeniden şekillendirir. Ekstravillöz plasental trofoblast hücreleri, uterusun miyometriyumunun iç üçte birlik kısmından göç eder ve düz kası maternal spiral arteriyollerden çıkarır (36), damarların uçlarını daralmaz hale getirir. Sonuç olarak, spiral arteriollerin terminal kısmı tamamen açık kalır ve net sonuç, maternal-fetal arayüzde yüksek kapasitans, düşük dirençli bir sistemdir. Maternal-fetal arayüz, implantasyon bölgesine bol miktarda kan akışını teşvik ederek anneden fetüse verimli besin alışverişine izin verir. Preeklampsi gelişen bazı kadınlarda bozulmuş spiral arteriyol yeniden şekillenmesi görülür (37) ve bu durum genellikle hastalık fetal büyüme kısıtlaması olan erken doğumla sonuçlanan hastalarda görülür. Sonuç olarak düşük perfüzyon, yüksek hız ve çalkantılı kan akışı (zayıf şekilde yeniden biçimlendirilmiş spiral arteriyollerden yayılan) plasental iskemiye ve oksidatif strese neden olur, plasental villusa zarar verir ve anne karnında anormal anjiyojenik protein seviyelerine yol açar (38). Maternal kan beslemesinin bu patolojisi, yeniden maternal vasküler malperfüzyon olarak adlandırılmıştır (39) ve histolojik olarak azalmış plasenta boyutu, enfarktüs, plasental villusun anormal gelişimi ve maternal desidual spiral arteriyollerin dönüşümünün azlığı ile karakterize edilir. Maternal vasküler malperfüzyon hastalığının histolojik şiddeti, preeklampsinin maternal-fetal belirtilerinin klinik ciddiyeti ile ilişkilidir ve doğumdaki gebelik yaşı ile ters orantılıdır (40,41).

Zayıf plasenta implantasyonuna ve ardından gelen maternal vasküler malperfüzyon hastalığına yol açan kaskadı tetikleyen “sentinel upstream” olayı tam olarak aydınlatılmamış olsa da, potansiyel olarak en büyük katkı sağlayan anne ve baba antijenleri arasındaki immünolojik uyumsuzluktur (38). İmmun sistem, ekstravillöz trofoblast hücreleri ile konakçı desidua arasındaki normal ve patolojik etkileşimlerde aktif bir role sahiptir ve erken ilk trimesterde meydana gelen anormal hücrel etkileşimler, preeklampsi gelişme riskini artırabilir (42). Gebelik ikinci trimesterde devam ederken, hastalıklı plasenta vasküler inflamasyona, endotel disfonksiyonuna ve maternal vasküler hasara neden olan yüksek miktarlarda anti-anjiyojenik faktörleri aşamalı olarak salgılar (38). Bu değişmiş anjiyojenik profilin net

sonucu, hipertansiyonun klinik tezahürü ve çoklu organ hasarıdır. İlk olarak 1993'te önerilen (43), sistemik endotel disfonksiyonu ve ciddi maternal organ hasarının izlediği zayıf erken plasental gelişimin bu iki aşamalı paradigması, preeklampsinin patogenezi için çerçevelemek için etkili bir modeldir (Şekil 1).



PIGF: Placental growth factor sFlt-1: Soluble fms-like tyrosine kinase-1 sENG: soluble endoglin

Şekil 1. Preeklampsi patofizyolojisi (27)

Preeklampitik plasenta tarafından fazla salgılanan ve endotel disfonksiyonuna katkıda bulunabilecek birçok aday faktör bildirilmiştir: proinflamatuvar sitokinler, eksozomlar ve hücre dışı veziküller; ve çözümlü fms benzeri tirozin kinaz-1 (sFlt1) ve çözümlü endoglin gibi antianjiyojenik moleküller (27). Bu plasenta türevli faktörler, tromboksan, proinflamatuvar sitokinler ve muhtemelen sFlt-1'in kendisi gibi disfonksiyonu kötüleştiren diğer faktörlerin lokal endotelial salınımını teşvik etmek için maternal vasküler endotel üzerinde etki edebilir.

Bu olay, pro-anjiyojenik plasental büyüme faktörü (PIGF) salınımının baskılanması ile birleştirilir. sFlt-1, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) fonksiyonel reseptör bağlama alanına bağlanan ve vazorelaksasyonu sürdürmek için VEGF'nin arteriyolar kan damarlarını kaplayan endotelial hücrelere sinyal gönderme yeteneğini nötralize eden bir anti-anjiyojenik proteindir. sFlt-1'in VEGF'ye bağlanması preeklampsiyi tetikleyen birincil patojenik olay olmasa da, sFlt-1'in

başlıca hastalık sürücüsü olduğunu gösteren birçok özelliği vardır. Örneğin, yüksek sFlt-1 konsantrasyonları preeklampsinin klinik başlangıcından haftalar önce ve preeklampsi sırasında görülür; sFlt-1'in anti-anjiyojenik olduğu göz önüne alındığında, patojenik bir rol biyolojik olarak makuldür; ve sFlt-1'in hayvanlara uygulanması, klinik hastalığın özelliklerini fenotipe edebilir. Genom çapında bir ilişkilendirme çalışması, tüm fetal genom boyunca preeklampsi ile önemli ölçüde ilişkili olan tek gen varyantının, kromozom 1348 üzerindeki FLT1 geninin (kodlar sFlt-1) yakınındaki bir lokus olduğunu bulmuştur (trizomi 1349 ile komplike olan gebeliklerde preeklampsi riskinin artmasıyla uyumlu olarak)(27).

İki aşamalı paradigma, preeklampsi için birçok risk faktörünü açıklar. Zayıf plasenta implantasyonu, fetal büyüme geriliğinin neden sıklıkla preeklampsi ile birlikte olduğunu açıklar. İmmünolojik tutulum, doğurmamışlığın bir risk faktörü olmasının varsayılan nedenidir. Artan plasenta kütlesi, ikizlerin ve gestasyonel trofoblastik hastalığın neden preeklampsi için risk faktörleri olduğunu açıklayabilir. 40 yaşından büyük, obez, diyabet hastası veya kronik hipertansiyonu olan kadınların önceden var olan endotel disfonksiyonu olması muhtemeldir ve bu da onları preeklampsi geliştirmeye daha duyarlı hale getirir (27).

Daha yakın zamanlarda, iki aşamalı hipotezin değiştirilmiş bir versiyonu geliştirilmiştir; bu, gebelikteki normal inflamatuvar değişikliklerle birlikte maternal yapısal faktörlerin (genetik, obezite, diyet, komorbid hastalık), azalmış plasental perfüzyonun katkısı olsun ya da olmasın, doğrudan endotel disfonksiyonuna yol açabileceğini önermektedir (44,45).

2.2. D VİTAMİNİ

D vitamininin hormonal olarak aktif formu olan D3 vitamini meme, kolon, prostat kanserlerinin progresyonlarının inhibisyonu etkileri, kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkileri; multiple skleroz ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi otoimmün hastalıklara karşı koruyucu etkilerinin de dahil olduğu iskelet dışı etkilerinin gösterilmesi ile artan bir ilgi odağı olmuştur (46).

2.2.1. D vitamini ve biyoaktivasyonu

D vitamininin derideki sentezi, D vitamininin en önemli kaynağıdır ve mevsim ve enlemlere bağlı olarak ultraviyole ışınlarının yoğunluğuna bağlıdır. Güneş ışınları ile deride 7-dehidrokolesterol ve preD3 vitamini üretilir. D vitamininin doğal formu olan D3 vitamini (kolekalsiferol), deride 7-dehidrokolestolden sentez edilir. D vitamini diyetle de alınabilir. Bununla birlikte, D vitamini yalnızca birkaç gıdada bulunur (güçlendirilmiş süt ürünleri ve balık yağlarını içerir). D3 vitamininin kendisi biyolojik olarak aktif değildir. D vitamini, kanda D vitamini bağlayıcı protein (DBP; serumdaki D vitamini ve metabolitlerini bağlayan) tarafından karaciğere taşınır. Karaciğerde D vitamini, 25-hidroksivitamin D3 [25(OH)D3] üretmek için hidroksillenir. 25(OH)D3, D vitamininin dolaşımdaki başlıca formudur. Serumdaki konsantrasyonu, D vitamini durumunun en güvenilir biyobelirteçlerinden biri olarak kabul edilir (46). Karaciğerde 25 hidroksilasyon için CYP27A1 ve CYP2D25 dahil olmak üzere birçok sitokrom P-450 enzimi (CYP), sorumlu enzim için aday olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte CYP2R1 mutasyonu olanlarda vitamin D eksikliği ve vitamin D bağımlı raşitizm semptomları görülmesi nedeni ile CYP2R1 vitamin D'nin anahtar 25-hidroksilazı olduğu önerilmiştir (46).

25(OH)D3, DBP ile böbreğe taşınır ve glomerulus tarafından filtre edilir. Böbrekte 600 kDa'lık bir transmembran proteini ve düşük yoğunluklu lipoprotein reseptör süper ailesinin bir üyesi olan megalin DBP için bir hücre yüzeyi reseptörü olarak görev yapar ve endositoz ile tübüler epitel hücrelerine 25(OH)D alımını sağlar. Proksimal tübülde DBP için ikinci bir yüzey reseptörü olan Cubulin, DBP ve 25(OH)D3 (337) komplekslerini endositozu için megalin ile birleşir. Ek olarak, bir sitoplazmik adaptör proteini olan “disabled 2” (Dab 2), megalinin sitoplazmik

kuyruğuna bağlanarak DBP/25(OH)D3'ün hücresele alımı için megalin ile birlikte çalışır (46).

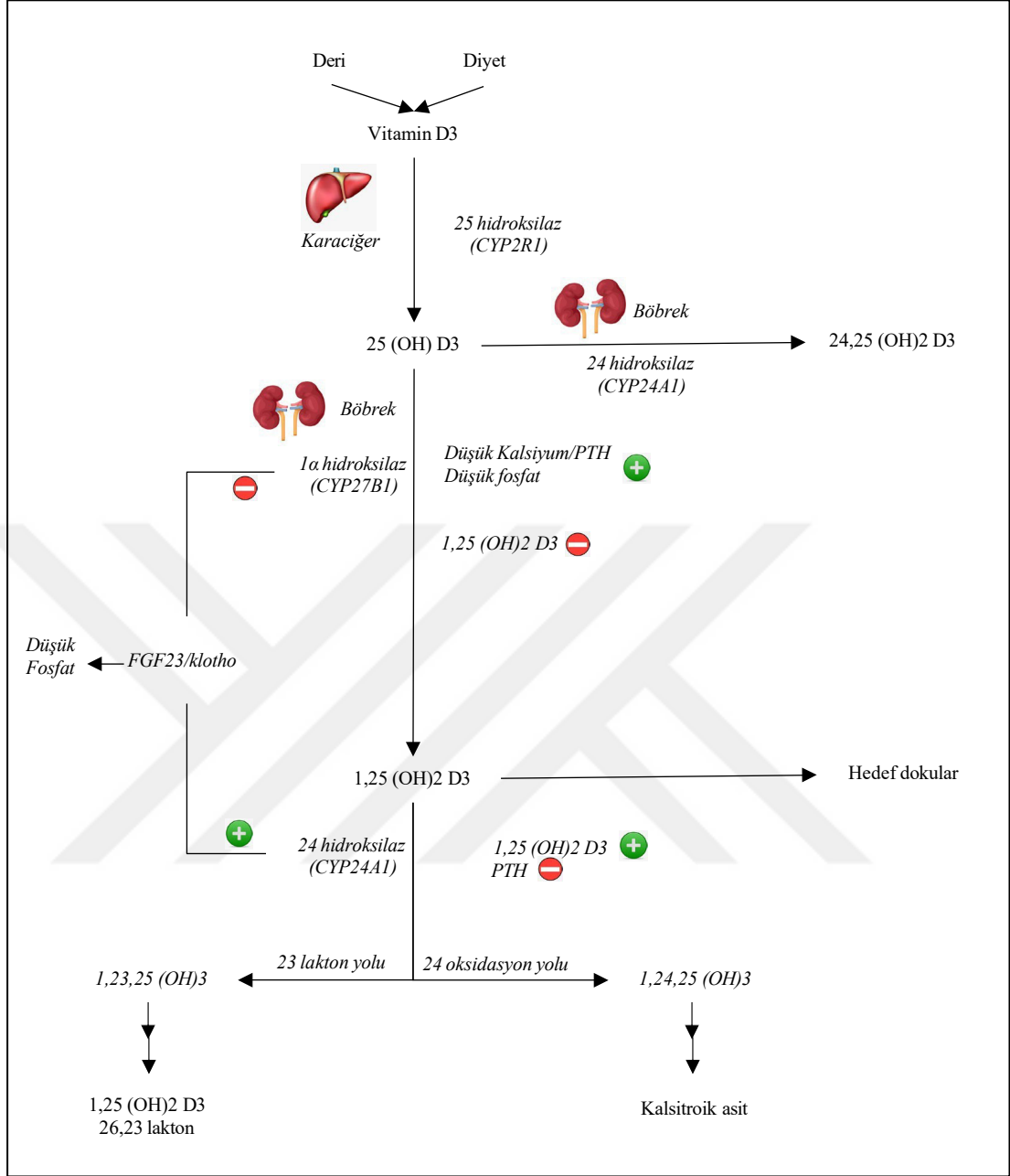
Proksimal renal túbülde, 25(OH)D3, A halkasının karbon 1 pozisyonunda hidroksillenir, bu da vitamin D'nin fonksiyonel, hormonal biyolojik etkilerinin çoğunda görevli olarak aktif formu olan 1,25(OH)2D3 oluşumu ile sonuçlanır.

25(OH)D3'ü 1,25(OH)2D3'e metabolize eden renal 25(OH)D 1 α hidroksilaz (mitokondriyal CYP27B1), bir sitokrom P-450, bir ferredoksin ve bir ferredoksin redüktaz içerir ve ağırlıklı olarak böbrek (proksimal düz túbüller) ve dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 konsantrasyonlarına katkıda bulunur (46)

CYP27B1'i ilgilendiren mutasyonlar, normal D vitamini alımına rağmen D vitamini bağımlı tip 1 (psödovitamin D eksikliği raşitizm)'e neden olur (46). Sağlıklı hayvanlarda ve insanlarda CYP27B1'in sadece böbrekte ve gebelik sırasında plasentada eksprese edildiği öne sürölmüştür (47). Bbreğe ek olarak, CYP27B1'in bir dizi ekstrarenal bölgede bulunabildiği de bildirilmiştir. Sarkoidozlu hastalarda CYP27B1'in ekstrarenal üretimi gösterilmiştir. Makrofajlar, bu hastalarda hiperkalsemi ve hiperkalsiüri ile sonuçlanan ekstrarenal 1,25(OH)2D3 üretiminin kaynağı olarak tanımlanmıştır. Crohn hastalığı olan hastalarda da ek olarak hiperkalsemi tanımlanmıştır (46). Crohn hastalığındaki hiperkalsemiden Crohn granöломunun aktive makrofajlarının sorumlu olduğu öne sürölmüştür. Renal CYP27B1'den farklı olarak makrofajlar tarafından üretilen CYP27B1, yüksek 1,25(OH)2D3 tarafından baskılanmaz, ancak bağışıklık uyarıcıları (interferon-y ve lipopolisakkarit) tarafından up-regüle edilir. Ek olarak, paratiroid bezinde ve bir dizi başka dokuda CYP27B1 ekspresyonu kaydedilmiştir. Bununla birlikte, normal fizyolojik koşullar altında böbrek ve plasenta dışındaki bölgelerde in vivo olarak CYP27B1 aktivitesinin fonksiyonel bir etkisinin olup olmadığı henüz belirlenmemiştir (46).

Böbrekte, CYP27B1 tarafından 1,25(OH)2D3'e dönüştürölmesinin yanı sıra, 25(OH)D3, C-24'te bir mitokondriyal i zar sitokrom P- 450 enzimi olan CYP24A1 tarafından hidroksilasyon yoluyla 24,25(OH)2D3'e dönüştürülebilir (48). Bu enzim sadece 25(OH)D3'ü değil, aynı zamanda 1,25(OH)2D3'ü de hidroksile edebilir (şekil

2). CYP24A1, 1,25(OH)2D3'ün atılım için hedeflenen 24-hidroksillenmiş ürünlere dönüşümünü katalize ederek veya 24,25(OH)2D3 üreterek, böylece 1-hidroksilasyon için mevcut 25(OH)D3 havuzunu azaltarak, dolaşımdaki 1,25(OH)2D3 yükseldiğinde 1,25(OH)2D3 miktarını sınırlar. CYP24A1 ayrıca, 1,25(OH)2D3 substratından 1,25(OH)2D3-26, 23 lakton oluşumu ve 25(OH)D3'ten 25(OH)D3-26,23 lakton oluşumu ile sonuçlanan C23 oksidasyon yolunu katalize edebilir (48). CYP24A1, vitamin D reseptörü (VDR) içeren tüm hücrelerde bulunur. Bu nedenle, 1,25(OH)2D3'ün dolaşımdaki konsantrasyonlarını düzenlemeye ek olarak, CYP24A1, hücre içindeki 1,25(OH)2D3 seviyelerini de modüle ederek uygun bir hücresel yanıtı neden olabilir. CYP24A1 mutasyonları sadece çocuklarda değil erişkin hastalarda da tanımlanmıştır (46). Bu hastalar hiperkalsemi, hiperkalsiüri ve tekrarlayan nefrolitiazis ile karakterizedir. Erişkinlerdeki bulgular, özellikle D vitamini takviyesi alan hastalarda, uzun süredir devam eden hiperkalsemi ve böbrek taşlarıyla ilişkili hiperkalsiüri tanısında CYP24A1 mutasyonlarının göz önünde bulundurulması gerektiğini düşündürmektedir.



Şekil 2. D vitamini için metabolik yol. CYP2R1, önemli bir D vitamini 25-hidroksilaz olarak tanımlanmıştır. PTH, FGF23/klotho ve 1,25(OH)2D3, 1,25(OH)2D3'ün optimal seviyelerinin düzenlenmesinde kilit rol oynar (46).

2.2.2. Renal CYP27B1 ve CYP24A1 Düzenlemesi

CYP27B1 ve CYP24A1 sıkı kontrol altındadır. Böbrekte 1,25(OH)2D3 sentezinin uyarılmasına aracılık eden birincil sinyal, hipokalsemiden kaynaklanan yüksek parathormondur (PTH) (46,49). 1,25(OH)2D3 ise paratiroid bezindeki PTH

üretimini doğrudan PTH geninin transkripsiyon düzeyinde ve dolaylı olarak serum kalsiyum düzeylerini artırarak ve kalsiyum algılayıcı reseptör ekspresyonunu ve transkripsiyonunu yukarı doğru düzenleyerek baskılar (46). 1,25(OH)2D3, CYP27B1'i inhibe ederek kendi üretimini düzenler (Şekil 2). CYP24A1 1,25(OH)2D3 tarafından uyarır ve düşük kalsiyum ve PTH tarafından inhibe edilir (46).

Kalsiyum, PTH ve D3'e ek olarak, renal fosfat atılımını destekleyen fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23) de vitamin D metabolizmasının önemli bir fizyolojik düzenleyicisidir. Otokrin/parakrin tarzda hareket eden diğer FGF'lerin aksine, bir endokrin faktör olarak görev yapan bir proteindir (50). 1,25(OH)2D3 ve serum fosfatındaki yükselmeler bağımsız olarak FGF23 üretimini uyarır. Böbreğin distal tübülünde yüksek oranda eksprese edilen bir transmembran proteini olan α Klotho, FGF23 için zorunlu bir koreseptör görevi görür. FGF23 ve α klotho birlikte CYP27B1 ekspresyonunu baskılar ve CYP24A1'i indükler, böylece sentezi inhibe eder ve 1,25(OH)2D3 katabolizmasını destekler (Şekil 2) (50). FGF23 veya α klotho eksikliği, hiperfosfatemi, artan 1,25(OH)2D3 sentezi, ektopik kalsifikasyon ve erken yaşlanma (ateroskleroz, cilt atrofisi ve osteoporoz dahil) dahil olmak üzere benzer fenotipler sergiler (46). Yüksek FGF23, tümör kaynaklı osteomalazinin ve X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm ve otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm (46) dahil olmak üzere çeşitli kalıtsal hipofosfatemik bozuklukların nedensel bir faktörüdür. FGF23, kronik böbrek hastalığında da artmaktadır.

Kalsitoninin memeli böbreğinde CYP27B1'i düzenlediği rapor edilmiştir. Kalsitonin, yüksek kalsiyum koşullarında osteoklastları küçülterek kan kalsiyumunu azaltma rolüne ek olarak, normokalsemik koşullar altında renal CYP27B1'i uyardığı bildirilmiştir (46). Laktasyon sırasında kalsitonin seviyeleri ve D3 seviyeleri yükseldiğinden, erken çalışmalar kalsitoninin CYP27B1'i stimüle etme rolü olabileceğini ve laktasyon sırasında kalsiyum ihtiyacı arttığında artan plazma D3 ve artan bağırsak kalsiyum emilimine neden olabileceğini öne sürmüştür (46). Kalsitonine ek olarak, emzirme döneminde de yükselen prolaktinin renal CYP27B1'yi uyardığı bildirilmiştir. Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 5 aktivatörü (STAT5) ile birlikte prolaktinin renal CYP27B1 transkripsiyonu üzerinde doğrudan etkisi gözlenmiştir (51). Bu bulgular, prolaktin ve kalsitoninin, yenidoğan için artan bir

kalsiyum gereksinimi olduğunda emzirme sırasında D vitamini tarafından düzenlenen kalsiyum homeostazının modölatörleri olarak hareket edebileceğini göstermektedir.

2.2.3. Plasental CYP27B1 Düzenlemesi

Böbreğin yanı sıra, plasenta da 25(OH)D3'ün 1,25(OH)2D3'e dönüşümü için önemli bir bölgedir. Plasentada CYP27B1 hem fetal trofoblastlarda hem de maternal desidua (52) eksprese edilir. CYP27B1 mRNA'nın plasental ekspresyonu gebeliğin erken döneminde başlar ve ilk trimesterde en yüksektir (52). Son çalışmalar, plasentada 1,25(OH)2D3 sentezinin, enfeksiyona karşı plasenta yanıtını kontrol etmede önemli bir rol oynayabileceğini ileri sürmüştür. Bir antimikrobiyal peptid olan katelisin ekspresyonu da trofoblastlarda ve desidual hücrelerde 1,25(OH)2D3'e yanıt olarak artar, ayrıca 1,25(OH)2D3'ün plasentadaki bağışıklık tepkilerinin düzenleyicisi olarak önemini gösterir (53). Birlikte bu bulgular, plasental CYP27B1'in erken fetoplasental yaşam sırasında hem edinilmiş hem de doğuştan gelen bağışıklık tepkilerinin otokrin/parakrin düzenleyicisi olarak önemini ortaya koymaktadır.

2.2.4. D Vitamin Bağlayıcı Protein

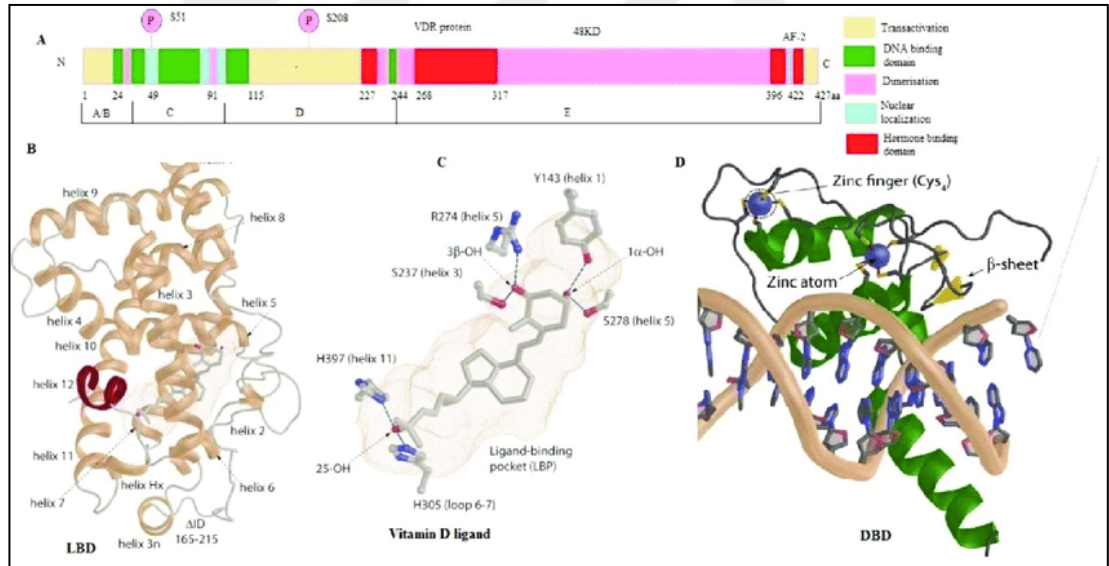
D vitamin bağlayıcı protein, serumdaki tüm D vitamini metabolitleri için bağlayıcı bir protein olarak işlev görse de, DBP ayrıca aktin sekestre eder, yağ asitlerini bağlayabilir ve nötrofil alımında önemli bir rolü olan kemotaktik bir faktör olarak işlev görebilir (46). 25(OH)D3'e göre 1,25(OH)2D3 için 20 kat daha az afinitesi vardır. DBP'nin yüksek oranda polimorfiktir ve fonksiyonunu etkilediği gösterilen ve yaygın olarak tanınan üç varyantı (GC1F, GC1S, GC2) vardır. DBP amino asit dizisinde ortaya çıkan varyasyonlar, DBP'nin D vitamini ligandları için bağlanma afinitesini değiştiriyor gibi görünmektedir; Gc1F, D vitamini metabolitleri için en yüksek afiniteye ve Gc2 en düşük afiniteye sahiptir. Bu polimorfizmlerin yaygınlığı ırk grupları arasında farklılık göstermektedir (46).

2.2.5. D Vitamini Reseptörü

1,25(OH)2D3'ün biyolojik etkilerine VDR aracılık eder. VDR, retinoik asit, tiroid hormonu, seks hormonları ve adrenal steroidler için reseptörleri içeren steroid reseptör ailesine aittir (46). İnsan ve fare VDR genleri sırasıyla 12 ve 15

kromozomlarında lokalizedir. VDR proteini D vitamini hedef genlerinin (54) aktivasyonu için RXR ile zorunlu bir heterodimer olarak işlev görür.

VDR'nin iki çekirdek fonksiyonel alanı, yüksek oranda korunmuş NH₂-terminal DNA bağlanma alanı (DBD) ve daha değişken COOH-terminali ligand bağlanma alanıdır (LBD). 1,25(OH)₂D₃ bağlanması, hedef genlerin transkripsiyonu için gerekli olan RXR ve çekirdek düzenleyici kompleksler ile etkileşimi kolaylaştıran bir konformasyonel değişikliği indükler. DBD ve LBD, bir menteşe bölgesi aracılığıyla bağlanır. Çalışmalardan elde edilen bulgular, gen ekspresyonunun VDR aracılı düzenlenmesinde LBD ve DBD arasında işbirlikçi ve allosterik etkileri göstermektedir. Ek olarak yapı, menteşe bölgesinin tüm kompleksi stabilize edebileceğini ve böylece LBD'nin konumlandırılmasını kolaylaştırarak H12 alanını kor düzenleyicilerin alımı için erişilebilir hale getirdiğini ortaya koymaktadır (46) (Şekil 3).



Şekil 3. VDR'nin işlevsel alanlarını gösteren kristal yapısı. (A) VDR alanlarının şematik gösterimi (B) 12 alfa sarmalı içeren VDR'nin LBD'si. (C) D vitamininin hormon bağlama cebindeki bağlanma modu. (D) D Vitamininin DBD'si. İki çinko atomu mavi renkle temsil edilirken, beta tabakaları sarı renkle temsil edilir (55).

2.2.6. D Vitamini Durumunun Sınıflandırılması

D vitamini durumu genellikle plazma 25(OH)D düzeyi ölçülerek tahmin edilir. Sağlıklı açık hava çalışanlarında (çiftçiler gibi) gözlemlenen 44–70 ng/mL'lik

25(OH)D konsantrasyonlarının kanıtı, raşitizmi ve osteomalaziye önlediği bildirilen seviyelerin çok üzerinde olan optimal bir sağlıklı seviye olduğunu göstermektedir (56).

D vitamini seviyeleri ile bağırsak kalsiyum emilimi, maksimum PTH baskılanması, kemik kırılmasının önlenmesi ve kemik döngüsü arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar sonucunda gebe olmayan yetişkinlerde D vitamini durumu için yeterlilik düzeylerini gösteren değerler önerilmiştir. Institute of Medicine 50 nmol/L'nin (>20 ng/ml) üzerinde 25(OH)D seviyelerini yeterli kabul etmektedir. 30 ile 50 nmol/L (12-20 ng/ml) arasındaki bir seviye yetersiz, 30 nmol/L'den (<12 ng/ml) düşük ise eksiklik olarak kabul edilir (57).

2.3.GEBELİK VE D VİTAMİNİ

2.3.1. Gebelikte D Vitamini Eksikliği Prevalansı

Gebelikte D vitamini eksikliği dünya çapında bir salgındır; araştırmalar, ikamet edilen ülkeye ve yerel giyim geleneklerine bağlı olarak %18-84 arasında değişen bir yaygınlık bildirmiştir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde D vitamini eksikliğini gebeler kadınlarda %5-50'sinde meydana geldiği tahmin edilmektedir (59). Afro-Amerikan kadınları, artan cilt pigmentasyonu ve düşük diyet alımı nedeniyle diğer kadınlara kıyasla çok daha yüksek D vitamini eksikliği riskine sahiptir. Bodnar ve ark. 200 beyaz ve 200 siyahi gebeler kadında ve yenidoğanların kordon kanında D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansını bildirmişlerdir. Afrikalı Amerikalı gebeler kadınlarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği sırasıyla %29.2 ve %54.1 oranında görülürken, beyaz gebeler kadınlarda bu oran %5 ve %42.1'dir. İlginç bir şekilde, çalışma katılımcılarının %90'ı doğum öncesi vitaminleri aldıklarını bildirmiştir (60). Ülkemizde gebelikte D vitamini eksikliği ile ilişkili çalışmaların bir meta-analizinde 66 çalışma incelenmiş, 14 tanesi değerlendirmeye alınmıştır. Zamana bakılmaksızın gebelikte D vitamini eksikliği prevalansı %83, mevsimsel dönem değerlendirildiğinde güneşli dönemde %73, güneşin az olduğu dönemde %90 olduğu rapor edilmiştir (61). Ülkemizde gerçekleştirilen bir başka meta-analizde (n= 111.582, 40 çalışma) D vitamini eksikliği prevalansının genel popülasyon için %63 (%95 güven aralığı [CI]: 58.9-66.6) olduğu tahmin edilmiştir. Bu sıklıklar bebeklerde %86.6 (%95 GA: 70.2-94.6), gebelerde %76 (%95 GA: 65.2-84.3), çocuklarda %39.8 (%95 GA: 38-41.6),

yetişkinlerde %63.5 (%95 GA: 58.8-67.9) olarak rapor edilmiştir. Cinsiyete göre değerlendirmede ise kadınlarda %64,7 (%95 GA: 57.5-71.2) ve erkeklerde %39.5 (%95 GA: 31.0-48.7) olarak belirlendi (62).

2.3.2. D Vitamini Eksikliğinin Maternal Etkileri

Önceki çalışmalar, preeklampsili kadınların normotansif gebe kontrol deneklerine kıyasla daha düşük idrar kalsiyum atılımına, daha düşük iyonize kalsiyum seviyelerine, daha yüksek PTH seviyelerine ve daha düşük 1,25 (OH)₂ D seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (58). Düşük plazma kalsiyum seviyeleri, artan renal renin ve PTH seviyeleri gibi hipertansiyon ile ilişkili birkaç yaygın mekanizmayı indükler (58). Aktif D vitamini sentezinin azalmasına neden olan plasenta kusurlarının, kalsiyum düzeylerinin düşmesine katkıda bulunarak bu hastalığın gelişiminde önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir (63).

Düşük kalsiyum düzeylerinin, belki de D vitamini aracılığıyla, nihayetinde preeklampsinin gelişmesine yol açtığı varsayılmaktadır. Bununla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadınların kalsiyum eksikliği açısından risk altında olmadığı bilinmektedir (58). Amerika Birleşik Devletleri'nde yürütülen “Preeklampsisi Önleme için Kalsiyum Çalışması”, kalsiyum takviyesi ile preeklampsisi gelişme riskinde azalma göstermedi. Uluslararası bir çalışma, düşük kalsiyum alımı (<600 mg/gün) olan kadınlara kalsiyum takviyesi yaptı ve preeklampsisi oranında azalma olmadığını, ancak hastalığın şiddetinde azalma olduğunu gösterdi (64). Yukarıda belirtilen çalışmaların sonuçlarına göre, kalsiyum ve D vitamininin preeklampsinin gelişimi ve şiddetinde oynadığı kesin rol hala belirsizdir. Kalsiyum takviyesinin, D vitamini takviyesinin veya her ikisinin de bu hastalığın insidansını azaltıp azaltamayacağını daha fazla aydınlatmak için geniş girişimsel araştırmalara ihtiyaç vardır.

2.3.3. Gestasyonel D Vitamini Eksikliğinin Fetal Ve Yenidoğan Etkileri

Bebek boyutu: Birkaç çalışma, bebek büyüklüğü ile D vitamini durumu arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. İran'da yapılan bir çalışmada İranlı gebe kadınlar, önerilen diyet kalsiyum ve D vitamini alan annelerin bebeklerinde doğumda daha yüksek ortalama doğum uzunluğu bulunmuştur. Önerilen dozlarda kalsiyum ve vitamin alan annelerin yeni doğan bebeklerinde düşük doğum ağırlığı insidansı önemli

ölçüde daha düşüktü (65). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki genel olarak sağlıklı gebe kadınlarda anne beslenmesinin ve büyümesinin etkilerinin prospektif bir analizi olan “Camden” çalışmasında 2251 gebe kadında, toplam D vitamini alımı, gebelik süresine göre ayarlandığında bebek doğum ağırlığının önemli bir belirleyicisiydi. Enerji alımı, diğer besinler (kalsiyum, demir, folat, protein, çinko) ve diğer potansiyel etkin değişkenler için veri düzeltmelerinden sonra, doğum ağırlığı ile D vitamini alımı arasında önemli bir doğrudan eğilim devam etti. Ek olarak, D vitamini alımı <200 IU/gün olan gebe kadınların bebeklerinin doğum ağırlıkları, D vitamini alımı 200 IU/gün veya üzerinde olan kadınların bebeklerinin doğum ağırlıklarından ortalama 60 gr düşüktü (66).

Büyük hasta örnekleriyle yapılan son araştırmalar, hem süt tüketiminin hem de D vitamini alımının bebek boyutunun belirleyicileri olduğunu göstermektedir. Bir çalışma, anne tarafından günde tüketilen her bir bardak süt için, bebek doğum ağırlığında 41 g'lık bir artış olduğunu ve günlük D vitamini alımının her mikrogramının 11 g'lık bir doğum ağırlığı artışıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (67). Hollanda'dan 50.000'den fazla kadın üzerinde yapılan bir araştırma, önemli miktarda süt içen (günde ≥ 6 bardak) kadınların gebelik yaşına göre iri bebek sahibi olma ihtimalinin 1.59 olduğunu gösterdi. Tersine, gebelikleri sırasında süt tüketmeyen kadınların gebelik yaşına göre küçük bebek sahibi olma riski önemli ölçüde arttı (68). Bununla birlikte, sütün gestasyonel bebek büyüklüğü üzerindeki etkileri için birden fazla karıştırıcı faktör söz konusu olabilir.

İskelet gelişimi: D vitamininin fetal ve bebek iskelet gelişimi için önemi uzun zamandır bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin neden olduğu fetal zayıf iskelet mineralizasyonu, yeni doğan bebeklerde konjenital raşitizm, kraniotabes veya osteopeni olarak ortaya çıkabilir. Konjenital raşitizm nadirdir ve tipik olarak yalnızca şiddetli D vitamini eksikliği ve osteomalazisi olan annelerden doğan bebeklerde görülür (58). Zamanında doğmuş bebeklerde, bozulmuş fetal kemik ossifikasyonu, maternal D vitamini eksikliği ile ilişkilidir (59). İlginç bir şekilde, gebeliğin sonlarında annelerde azalan 25(OH)D konsantrasyonları, 9 yaşındaki çocuklarında tüm vücut ve lomber-omurga kemik-mineral içeriğinin azalmasıyla ilişkilendirildi (69). Maternal D vitamini eksikliği, zamanında doğmuş bebeklerde kraniyotabes veya daha büyük

fontanellele ilişkilendirilmiştir, bu da kafatasının bozulmuş ossifikasyonu ile tutarlıdır; ancak bu bulgular tartışmalıdır (58).

2.3.4. Vitamin D ve Preeklampsi

Hipovitaminoz D, preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir (70). Preeklampsinin patogenezi bir dizi biyolojik süreci içerirken, D vitamini düzeylerinin bu süreçleri nasıl etkileyebileceğini öne süren birkaç hipotez vardır (Tablo 4). Bunlar, D vitamininin preeklampside proinflamatuvar yanıtları modüle etmedeki ve oksidatif stresi azaltmadaki rolünü, VEGF ve gen modülasyonu yoluyla anjiyogenezi teşvik etmeyi ve renin-anjiyotensin sistemi (RAS) yoluyla kan basıncını düşürmeyi içerir (71).

Tablo 4. Vitamin D ve preeklampsi (71)

Preeklampsi evresi	Preeklampsi karakteristiği	↑ Vitamin D
Evre 1	İnflamasyon ilişkili anormal plasental implantasyon	↓ Proinflamatuvar cevaba yatkınlık
Evre 2	Vasküler endotelyal disfonksiyon	↑ Plasenta istilası ve normal implantasyon ile ilişkili genlerin düzenlenmesi ↑ Vasküler yapı, elastikiyet ve intima-media kalınlığı

1,25 (OH)D₃ aynı kökenli nükleer reseptörüne bağlanır ve esas olarak bağırsakta kalsiyum emilimi ile ilgili gen ekspresyonunu modüle eder. 1,25 (OH)D₃ aynı zamanda, makrofajlar, endotelyum, prostat dokusu ve keratinositler gibi D vitamini reseptörünü eksprese eden çeşitli böbrek dışı dokular tarafından in situ sentezlendiğinde, plazma zarındaki reseptörlere bağlanarak hızlı bir etki yolu ile bağışıklık fonksiyonunu modüle edebilir (72).

D vitamini durumu, dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D ölçümü ile belirlenir. Institute of Medicine tarafından tanımlanan 25(OH)D seviyeleri 50 nmol/L'nin

üzerinde olduğunda D vitamini yeterli kabul edilir. 30 ile 50 nmol/L arasındaki bir seviye yetersiz, 30 nmol/L'den düşük ise eksik olarak kabul edilir (57). Son on yılda, maternal D vitamini yetersizliği ve eksikliği giderek artan bir şekilde bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Yetersizlik, zayıf fetal ve bebek kemik mineralizasyonu, yenidoğanlarda hipokalsemi ve raşitizm dahil olmak üzere olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (71). Bir dizi prospektif gözlemsel çalışma, gelişmekte olan ve gelişmiş ülkelerde gebelik sırasında yüksek bir hipovitaminöz D prevalansı göstermiştir (73). D vitamini durumunu etkileyen risk faktörleri arasında mevsim, günün saati, enlem, giyim ve ten rengi yer alır (74). D vitamini eksikliği, çeşitli etnik popülasyonlardaki gebe kadınlar arasında yaygın olarak bulunur (75–78). Amerika Birleşik Devletleri'nde doğurganlık çağındaki Afro-Amerikan kadınların D vitamini eksikliği açısından özellikle yüksek risk altında olduğu bulunmuştur (70). Cildin minimum düzeyde maruz kaldığı giysiler, artan kentleşme, cilt pigmentasyonu ve vejeteryan diyetlerinin tümünün dünya çapında bir D vitamini eksikliği salgınına katkıda bulunduğuna inanılmaktadır (71). Gebelik süresince, gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, D vitamini düzeylerinde düşüş, artış veya değişiklik olmamasıyla, gebeliğin farklı trimesterlerinde serum 25(OH)D düzeylerinin konsantrasyonu hakkında farklı veriler göstermektedir (71).

D vitamini ve sonraki ürünlerindeki bir eksikliğin PE etiyolojisinde rol oynayabileceği olasıdır. Fetal-maternal arayüzdeki insan desidual hücreleri, 1 alfa-hidroksilaz (CYP72B1) aracılığıyla aktif 1,25(OH)2D'yi sentezler (71,79). Fetal implantasyon için uterus duvarını istila etmekten sorumlu olan sinsityal trofoblastlar, D vitamini reseptörü (VDR), D vitamini bağlayıcı protein (VDBP), 25-hidroksilaz ve 24-hidroksilaza ek olarak aktif CYP27B1'i de eksprese eder. Bu proteinlerin metabolik homeostazının, kontrollere kıyasla preeklampsili gebeliklerde plasenta dokusunda önemli ölçüde değiştiği gösterilmiştir (80). İnsan ekstrasvillöz trofoblastlarının 1,25(OH)2D veya 25(OH)D ile in vitro tedavi edildiği bir çalışmada, tedavi edilmemiş kontrollerle karşılaştırıldığında hücre kültürlerine ekstrasvillöz trofoblast invazyonunda anlamlı bir artış gözlemlenmiştir ($p < 0.01$) (79). Ek olarak D vitamini, kalsiyum homeostazı yoluyla kan basıncını etkileyerek ve/veya inflamasyonu ve bağışıklığı modüle ederek preeklampitik durumların patolojisinde muhtemelen önemli bir rol oynar (71).

2.3.4.1.D vitamininin bir anti-inflamatuar ajan ve immün modülatör olarak rolü

D vitamininin bir immün modülatör olarak preeklampside önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (81). Anti-anjiyojenik faktörlerin kan dolaşımına salınmasını ve hipertansiyonu modüle etmesini önleyerek plasentaya uygun bir maternal immün yanıt oluşturmaya yardımcı olabilir (81). Örneğin, 1,25(OH)2D, sitokin ekspresyon profilini değiştirerek ve γ -interferon ve interlökin-2 üretimini azaltarak T hücreleri reseptörünün indüklediği T hücreleri proliferasyonunu baskılar (82). D3, doğumdan sonra toplanan ve kalsitriol varlığında kültürlenmiş preeklamptik kadınların plasentalarından alınan trofoblastik preparatlardaki proinflamatuar sitokinleri, tümör nekroz faktörü- α ve IL6 sekresyonlarını D3 yokluğunda kültürlenmiş preeklamptik plasentalara kıyasla down regüle etmiştir ($p < 0.05$) (83). 100 normotansif ve 100 preeklamptik kadın üzerinde yapılan bir çalışmada hem plazma D vitamini eksikliği (OR 4.2, %95 GA: 1.4–12.8, $p=0.04$) hem de interlökin-6 yüksekliği (OR 4.4, %95 GA: 1.8–10.8, $p < 0.01$) bağımsız olarak preeklampsisi ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, plazma D vitamini eksikliği ile interlökin-6 yükselmesi arasında bir ilişki görülmemiştir (84).

1,25(OH)2D'nin, insan plasentasında proinflamatuar sitokinlerin ekspresyonu üzerinde inhibe edici bir etkiye sahip olan IL-10'un düzenlenmesinde yer aldığından da şüphelenilmektedir. Örneğin 1,25(OH)2D, preeklampside artan plasental Th1-sitokinlerin ekspresyonunu inhibe etmek için IL-10'un anti-inflamatuar etkilerini tek başına üstlenebilir. Barerra ve arkadaşları, kalsitriolün, kültürlenmiş insan trofoblastlarında normal, doğal ve deneysel inflammatuar koşullar altında IL-10'u down-regüle ettiğini gösterdiler (85). Kalsitriolün ayrıca TNF- α ve IL-6 ekspresyonunu azalttığı da gösterilmiştir (83).

Anti-anjiyojenik faktörlerin salınımının down-regüle edilmesine ek olarak, D vitamininin muhtemelen VEGF ekspresyonunu ve pro-matriks metalloproteinaz (pro-MMP-2) aktivitesini artırarak endotelial progenitör hücrelerde anjiyogenezini desteklediği gösterilmiştir (86). MMP'ler, preeklampsisi ile ilişkili vasküler disfonksiyonun patogeneğinde yer almaktadır (87,88). 1,25(OH)2D'nin vasküler endotel hücrelerinde sentezlendiğine ve vasküler düz kas hücreleri proliferasyonunu

indüklediğine dair kanıtlar vardır (71). Brodowski ve arkadaşları, endotelial progenitör hücrelerde 1,25(OH)2D takviyesinin, preeklampside görülen endotel disfonksiyonunu tersine çevirdiğini göstermiştir (89). Cardus ve arkadaşları, 1,25(OH)2D'nin vasküler düz kas hücresi proliferasyonu üzerindeki etkisine artan VEGF ekspresyonunun aracılık ettiğini bulmuşlardır (90). Bozulmuş anjiyogenezin D vitamini eksikliği ile preeklampsisi arasındaki ilişkiyi açıkladığı hipotezini güçlü bir şekilde desteklemek için şu anda yeterli veri yoktur.

2.3.4.2.D vitamini ve kan basıncı düzenlemesi

Plazma 1,25(OH)2D ve plazma renin aktivitesi arasında ters bir ilişki gözlenmiştir. RAS, kan basıncının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Normal gebelik sırasında RAS, dolaşımdaki renin, anjiyotensinojen ve anjiyotensin II düzeylerinde bir artış olacak şekilde uyarılır (91). Preeklampside dolaşımdaki serum anjiyotensin I, anjiyotensin II ve aldosteron, normotansif kadınlara kıyasla daha düşükken, plazma aktif renin seviyeleri ve sistemik kan basıncını artırmak için reseptör sinyalini uyan Anjiyotensin II tip 1 reseptörüne yönelik otoantikörler daha yüksektir (92). Bu bulgular, preeklampside RAS'ı içeren bir hemodinamik düzensizliği düşündürür. D vitamini metabolitleri, D vitamini reseptörüne bağımlı bir yolla renin gen transkripsiyonunu baskılayabilir (93) veya Anjiyotensin II tip I reseptörüne giden otoantikörleri azaltabilir (92). Bir çalışmada oral vitamin D2 (270 IU/gün) ve vitamin D3 (15 IU/gün) ve ANG II tip 1 reseptör otoantikörleri verilen sıçanlarda ANG II tip 1 reseptör otoantikörleri infüze edilen ancak vitamin D2 veya D3 almayan sıçanlara kıyasla ortalama arteriyel kan basıncını düşürdüğü gösterilmiştir (VD2: 105 +/-2, VD3: 109 +/- 2, kontrol: 121 +/- 4) (92).

Plazma 1,25(OH)2D seviyeleri ile kan basıncı ve plazma 1,25(OH)2D seviyeleri ve esansiyel hipertansiyon arasında ters bir ilişki vardır (71). In vitro ve in vivo çalışmalar, vasküler düz kas ve kalp kasında kalsitriol için reseptörler bulmuştur. Fareler üzerinde yapılan bir araştırma, omurilik ve beyin sapının kan basıncı regülasyonu ile ilişkili bölgelerinde kalsitriol için reseptörler bulmuştur (71).

2.3.4.3.Kalsiyum homeostazında D vitamini ve D vitamini reseptörünün rolü

Kalsiyum takviyesinin gebeliğe bağılı hipertansif bozukluklar üzerindeki etkileri iyi karakterize edilmiştir. 15.730 kadını içeren 13 randomize çalışmanın bir Cochrane meta-analizi, günde en az 1 g kalsiyum takviyesinin ortalama PE riskini yaklaşık yarı yarıya azalttığını buldu (göreceli risk: 0.45, %95 GA: 0.31-0.65) (94). Düşük kalsiyum seviyeleri, paratiroid hormonunu (PTH) veya renin salınımını uyararak hipertansiyona yol açabilir, bu da vasküler düz kasta artan hücre içi kalsiyum nedeniyle vazokonstriksiyona neden olur (95). Daha fazla kalsiyum emilimi geç gebelikte serum 1,25(OH)2D konsantrasyonları ile pozitif ilişkilidir (71). Bu metabolitin yüksek konsantrasyonu, serum PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe ederek, kalsiyumun aktif bağırsak emilimini destekler.

Kalsiyum yeterliliğinin D vitamini yeterliliğinden bağımsız olarak oluşabileceği de gözlenmiştir. VDR “null” mutasyonu ve raşitizmi olan dişi fareler üzerinde yapılan bir çalışmada, kalsiyum ve tüm vücut mineral içeriğinin bağırsak emilimi, gebelik öncesi farelere kıyasla önemli ölçüde azaldı ($0.381 \pm 0.026 - 0.529 \pm 0.023$, $p < 0.001$). Gebelik sırasında, 1,25(OH)2D seviyeleri her iki grupta da ikiye katlandı ve VDR'si olmayan fareler, başlangıca göre kemik mineral içeriğinin %158'ini kazandı. Gebeliğin 16.5. gününde, VDR'si olmayan farelerde bağırsak kalsiyum emilimi, gebe olmayan farelere eşdeğerdi, ancak gebe farelerin seviyelerine ulaşmadı (96).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulu ve İstanbul Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 08/06/2022 tarih ve 67 nolu toplantı kararı (EK1) ve Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Dekanlığı Akademik Kurulu'ndan 31/01/2023 tarih ve 11/23 nolu karar ile (EK2) alınan gerekli onaylar sonrası gerçekleştirilmiştir.

3.1.ARAŞTIRMANIN TASARIMI, MERKEZİ VE SÜRESİ

Bu vaka-kontrol çalışması İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiş ve etik kurulu onayından itibaren altı ayda tamamlanmıştır.

3.2.ARAŞTIRMA AMAÇLARI

Bu çalışma, Türkiye'nin İstanbul kentindeki Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran ve preeklampsi tanısı konan gebe kadınlarda serum D vitamini düzeylerini bir kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçlamıştır.

3.3.EVREN VE ÖRNEKLEM

Araştırma evrenini İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran gebe kadınlar teşkil etmiştir. Bu evrenden preeklampsi tanısı alan kadınlar benzer demografik özellikteki sağlıklı gebe kadınlar ile karşılaştırılmıştır. Preeklampsi/eklampsi geçiren ve hipertansiyon ile komplike olmamış gebelerdeki maternal serum D vitamini düzeyinin (düşük ve normal) karşılaştırmasında 0.4 (orta) etki büyüklüğü için %80 güç ve %5 tip I hata toplam 69 kadına ulaşılması planlanmıştır. Gruplar 1:1 oranında değerlendirildiğinden her gruba 35 kadının alınması uygun bulunmuştur. Hesaplama G*Power 3.1.9.7 programında yapılmıştır.

3.4.ARAŞTIRMA KRİTERLERİ

Her iki grubun katılımcıları birer birer eşleştirildi.

3.4.1. Dahil Edilme Kriterleri

- 18-45 yaş arası gebeler
- 21-40 gestasyon haftası arası gebelik (son adet tarihi, erken gebelik ultrasonografik ölçümlere göre)
- Preeklampsi/eklampsi, superpoze kronik/gestasyonel hipertansiyonu olan gebeler
- Kontrol grubu için: aynı kriterleri taşıyan preeklampsi/eklampsi, superpoze kronik/gestasyonel hipertansiyonu olmayan sağlıklı gebe kadın kadınlar

3.4.2. Dahil Edilmeme ve Dışlanma Kriterleri

- Katılıma isteksizlik
- Böbrek hastalığı
- Malabsorbsiyon sendromları
- D vitamini toksisitesi
- Metastatik kanserler,
- Hipo ve hipertiroidi,
- Sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit
- Kalp hastalığı
- Pregestasyonel/gestasyonel diyabet tanısı
- Vasküler hasarla giden metabolik hastalık
- Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik
- Sigara, alkol, uyuşturucu madde kullanımı

3.5. VERİ TOPLAMA ARAÇLARI

Veriler, bir demografik bilgi anketi ve gestasyonel yaş, gebelik sayısı, kronik hastalık öyküsü, preeklampsi öyküsü ve aile üyelerinde preeklampsi öyküsünü içeren araştırmacı tarafından yapılmış bir kontrol listesi kullanılarak toplandı (EK 3).

3.6. ARAŞTIRMA İŞLEYİŞİ

İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran gebe kadınlar

araştırma kriterleri açısından değerlendirildi. Kriterlere uyumlu olan kadınlara çalışma hakkında yazılı ve sözlü bilgilendirme yapıldı. Çalışma ve kontrol grubuna dahil edilen gebe kadınların demografik ve obstetrik bilgileri kaydedildi, kan basıncı ölçümleri ve vücut kütle indeksi (VKİ) hesaplaması için boy ve vücut ağırlığı ölçümleri yapıldı. Daha sonra kadınlardan periferik venöz kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde hemogram, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), kreatinin düzeyleri ölçüldü. Son olarak, ELISA testi ile serum D vitamini seviyeleri ölçüldü. Tam idrar tetkiki için idrar örnekleri alındı.

Kan basıncının değerlendirilmesi: Amerikan Kalp Derneği Yüksek Tansiyon Araştırmaları Konseyi önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (97). Ölçüm öncesinde kadınlar ayrı bir odada yeterli süre dinlendirildi. Kadınlar, sırtı destekli, bacakları çaprazlanmamış ve üst kolu açıkta rahat bir şekilde oturtuldu. Kadınların kolu kalp hizasında desteklendi. Manşet mesanesi üst kolun çevresine hastanın kol çevresinin yüzde 80'ini veya daha fazlasını çevreleyecek şekilde yerleştirildi. Antekubital fossada (manşetin distalinde) brakial arter üzerine bir stetoskop yerleştirildi ve radyal nabzın artık palpe edilemediği noktanın 20 ila 30 mm Hg yukarısına kadar şişirildi. Sistolik kan basıncının olduğundan az, diyastolik kan basıncının olduğundan fazla tahmin edilmesini önlemek için kaf saniyede yaklaşık 2 mmHg hızında yavaşça söndürüldü. İlk ve son duyulan sesler sırasıyla sistolik ve diyastolik basınç olarak kaydedildi. Ölçümler en yakın 2 mm Hg'ye göre verildi. İşlem sırasında kadınların ve ölçüm alan kişilerin konuşmaması istendi. Tansiyon arteriyeli (TA) yüksek tespit edilen gebe kadınların ikinci ölçümleri 4 saat sonra aynı metod ile tekrarlandı. Yine yüksek olan gebe kadınların TA değerlerinin ilk ve ikinci ölçümlerinin ortalamaları nihai TA ölçümleri olarak kaydedildi.

Proteinüri: İdrar örneğinde 2+ ve üzeri protein varlığı proteinüri olarak değerlendirildi (33).

Laboratuar değerleri: AST ve ALT normal değer aralıkları sırası ile 8-48 U/L ve 7-55 U/L olarak alındı. Kreatinin: 0.59-1.04 mg/dL normal sınırlar olarak alındı. Serum 25(OH)D düzeyi D vitamini eksikliği (< 30 nmol/L, <12 ng/ml), D vitamini eksikliği (30–50 nmol/L, 12-20 ng/ml) ve yeterli D vitamini (\geq 50 nmol/L, \geq 20 ng/ml) olarak sınıflandırıldı (98).

Vücut kütle indeksi: VKİ değerleri kadınların vücut ağırlıklarının (kg), boylarının karesine (m²) bölünmesi ile elde edildi ve zayıf (BMI ≤ 18.5, kg/m²), normal (BMI = 18.6–25.0 kg/m²), fazla kilolu (BMI = 25.1–30.0 kg/m²) ve obez (BMI ≥ 30.1 kg/m²) olarak kategorize edildi (99).

Preeklampsi tanısı: Uluslararası klavuzların önerileri çerçevesinde konuldu (28,31,100–102); proteinüri ile birlikte yeni başlayan hipertansiyon veya 20 haftalık gebelikten sonra son organ disfonksiyonu veya her ikisi:

- Gestasyonel hipertansiyon: ≥140 mm Hg veya diyastolik kan basıncı ≥90 mm Hg veya her ikisi)
- Proteinüri
- Maternal organ disfonksiyonu: akut böbrek hasarı (kreatinin ≥90 µmol/L [1 mg/dL]), sağ üst kadranda veya epigastrik karın ağrısı olan veya olmayan karaciğer tutulumu (yüksek alanin aminotransferaz veya aspartat aminotransferaz >40 IU/L), Nörolojik komplikasyonlar (örneğin, eklampsi, mental durum değişikliği, körlük, felç, klonus, şiddetli baş ağrıları veya kalıcı görsel skotomlar), Hematolojik komplikasyonlar (örn. trombosit sayısı µL başına <150000 trombosit, yaygın damar içi pıhtılaşma veya hemoliz), Uteroplazental işlev bozukluğu (örneğin, fetal büyüme kısıtlaması, anormal umbilikal arter Doppler dalga formu analizi veya ölü doğum).

Şiddetli kan basıncı aralığına (sistolik kan basıncı 160 mm Hg veya daha yüksek veya diyastolik kan basıncı 110 mm Hg veya daha yüksek) sahip gestasyonel hipertansiyonu olan kadınlara, “*ciddi özelliklere sahip preeklampsi / şiddetli preeklampsi*” teşhisi konuldu (28).

Gebelik haftası ve “term gebelik” tanımı sınıflaması: “The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine” önerileri doğrultusunda gerçekleştirildi (103):

- <37 hafta preterm gebelik
- 37-38 hafta-6 gün erken term gebelik

- 39-40 hafta-6 gün tam term gebelik
- 42 hafta ve üzeri postterm gebelik

Gestasyonel yaşa göre düşük doğum tartısı (SGA): Doğum ağırlığı gestasyonel haftaya göre 10.persantilin altında olan bebeklere SGA tanısı kondu (104).

3.7.İSTATİSTİK İŞLEMLER

İstatistiksel analiz SPSS programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler için birim sayısı (N), yüzde (%), ortalama (min-max) değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılım sınaması kolmogorov smirnov testi ile yapıldı. Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verildi. Kategorik değişkenler arası ilişkiler için ki-kare analizi yapıldı. Risk faktörleri normal dağılım sergileyen sürekli bağımsız değişkenlerde iki grup karşılaştırılması için bağımsız örneklem t-testi ve normal dağılım varsayımını gerçekleştirilmeyen değişkenlerde bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney-U testi kullanıldı. 25(OH)VD seviyeleri sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki korelasyonel analize Spearman korelasyon analizi ile gerçekleştirildi. $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.8.ÇIKAR ÇATIŞMASI VE FİNANSAL DESTEK

Araştırmanın planlanması, uygulanması, verilerin değerlendirilmesi ve yazılması sürecinde herhangi bir kurum, kuruluş, kişi veya kişiler ile herhangi bir çıkar ilişkisi bulunmamaktadır. Bu araştırma için herhangi bir kişi, kurum veya kuruluştan finansal destek alınmamıştır.

4. BULGULAR

Tablo 5. Kadınların sosyodemografik bulguları

Özellik	Ort. \pm SS	n (%)
Yaş		
18-24		23 (32.9)
25-34	29.0 \pm 7.10	28 (40.0)
25-44		19 (27.1)
Gravida		
Primigravid	2.8 \pm 1.9	21 (30)
Multigravid		49 (70)
Parite		
Nullipar		1 (1.4)
Primipar	2.01 \pm 1.27	30 (42.9)
Multipar		39 (55.7)
Abortus		
0		39 (55.7)
1	0.75 \pm 1.04	16 (22.9)
2		10 (14.3)
≥ 3		5 (7.1)
Yaşayan çocuk sayısı		
1		32 (45.7)
2	1.94 \pm 1.19	22 (31.4)
3		9 (12.9)
≥ 4		7 (10.0)
Vücut kütle indeksi		
Normal (17.9-24.9 kg/m ²)	27.46 \pm 4.10	23 (32.9)
Aşırı kilolu (25-29.9 kg/m ²)		27 (38.6)
Obez (≥ 30 kg/m ²)		20 (28.6)

Ort: ortalama, SS: standart sapma

Tablo 5 çalışmada yer alan kadınların sosyodemografik özelliklerini göstermektedir. Çalışma preeklampsi ve kontrol gruplarında 35'şer kadın ile tamamlandı. Preeklampsi grubunda yaş ortalaması 28.82 ± 7.53 , kontrol grubunda 29.17 ± 6.75 idi ($p= 0.842$). Gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayıları preeklampsi ve kontrol grubunda sırası ile 2.82 ± 2.09 vs 2.77 ± 1.73 ; 2.02 ± 1.33 vs 2.00 ± 1.23 ; 0.74 ± 1.06 vs 0.77 ± 1.03 ; 1.94 ± 1.30 vs 1.94 ± 1.08 olup gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (sırası ile $p= 0.700, 0.921, 0.825, 0.588$). Vücut kütle indeksi ortalaması preeklampsi grubunda 27.02 ± 4.16 , kontrol grubunda 27.89 ± 4.05 kg/m^2 idi ve gruplar benzerdi ($p= 0.337$). Preeklampsi grubunda ortalama gebelik haftası 36.51 ± 2.57 , kontrol grubunda 36.62 ± 2.46 idi ($p= 0.902$). Tüm kadınlar aynı şehirde ikamet etmekteydi.

Tüm çalışma popülasyonunda VD ortalaması 12.44 ± 8.72 , minimum ve maksimum değerler sırası ile 3.0 ve 37.70 idi. VD eksiklik sıklığı %62.9 ($n= 44$), yetersizlik sıklığı %11 ($n= 15.7$) idi. Yeterli VD seviyesine sahip kadın sıklığı %21.4 ($n= 15$) idi.

Preeklampsi grubunda ortalama SKB ve DKB sırası ile 154.85 ± 25.82 mmHg ve 93.85 ± 13.72 mmHg, kontrol grubunda ise 105.71 ± 9.48 mmHg ve 68.85 ± 8.66 mmHg ($p < 0.001$) idi.

AST ortalamaları preeklampsi ve kontrol gruplarında sırası ile 33.97 ± 37.26 ve 23.37 ± 6.47 ($p= 0.07$), ALT ortalamaları 27.6 ± 34.61 ve 16.42 ± 6.11 ($p= 0.168$), trombosit sayı ortalamaları 193.11 ± 67.11 ve 208.65 ± 47.07 idi ($p= 0.266$) ve gruplar arasında fark yoktu.

Preeklampsi grubunda sekiz kadında şiddetli preeklampsi mevcuttu (preeklampsi grubunun %22.8'i), eklampsi görülmedi. Preeklampsi grubuna ilişkin bazı bulgular Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Preeklampsi grubunun karakteristikleri

Özellik	% (n)
AST ortalaması	33.97 ± 37.26
ALT ortalaması	27.6 ± 34.61
AST-ALT yükseklik sıklığı	%22.9 (8)
Trombosit sayı ortalaması	193.11 ± 67.11
Trombositopeni sıklığı	%25.7 (9)
Proteinüri	
<i>Yok</i>	%45.7 (16)
<i>Eser</i>	%5.7 (2)
1+	%17.1 (6)
2+	%14.3 (5)
3+	%17.1 (6)
MgSO ₄ kullanım sıklığı	%60 (21)
Şiddetli PE sıklığı	%22.8 (8)

Ortalama VD düzeyleri preeklampsi grubunda (10.2 ± 7.82 ng/ml), kontrol grubundan (14.69 ± 9.10 ng/ml) anlamlı düşüktü ($p= 0.009$). Eksik, yetersiz ve yeterli VD sıklıkları gruplar arasında benzer olmasına karşın <20 ng/ml 25(OH)D vitamin seviyesi preeklampsi grubunda kontrol grubundan anlamlı yüksekti (Tablo 7).

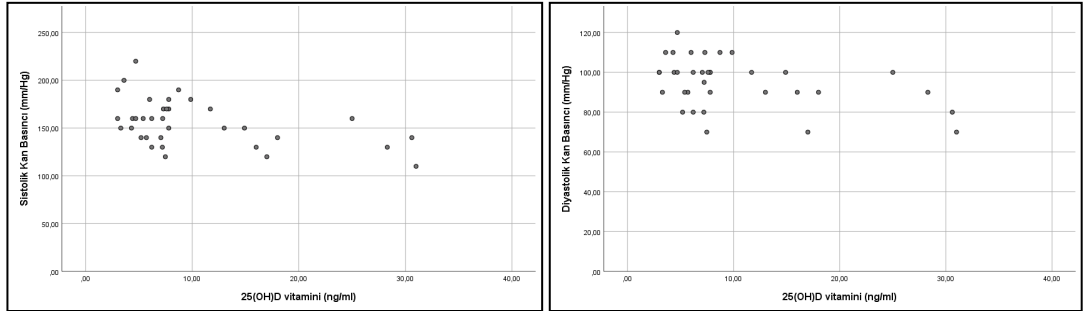
Hafif-orta preeklampsisi olan kadınlar ile şiddetli preeklampsisi olan kadınlar arasında VD düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu (10.13 ± 7.91 ve 10.42 ± 8.03 ; $p= 0.773$; $Z: 115.50$, *Mann Whitney U Test*); <20 ng/ml 25 (OH)D vitamin sıklığı hafif-orta preeklampsi ile şiddetli preeklampsi kadınlar arasında benzerdi (Tablo 6).

Tablo 7. Gruplar arasında 25(OH)D vitamin eksiklik ve yetersizlik sıklıkları

Gruplar	25(OH)D (ng/ml)			p değeri
	Eksiklik (<12 ng/ml)	Yetersizlik (12-19 ng/ml)	Yeterli (≥ 20 ng/ml)	
	% (n)	% (n)	% (n)	
Kontrol grubu	%51.4 (18)	%17.1 (6)	31.4 (15)	0.094
PE grubu	%74.3 (26)	%14.3 (5)	11.4 (4)	
		Eksiklik ve Yetersizlik (<20 ng/ml)	Yeterli (≥ 20 ng/ml)	p değeri
		% (n)	% (n)	
Kontrol grubu	68.6 (24)		31.4 (15)	0.041
Preeklampsi grubu	88.6 (31)		11.4 (4)	
Hafif preeklampsi	88.9 (24)		11.1 (3)	0.914*
Şiddetli preeklampsi	87.5 (7)		12.5 (1)	

*Pearson ki-kare, *Fischer exact test*

D vitamini konsantrasyonu hem sistolik ($r = -0.408$; $p < 0.001$) hem de diyastolik kan basıncı ($r = -0.389$; $p = 0.001$) ile negatif korelasyon gösterdi (Şekil 4).



Şekil 4. Serum 25(OH) D vitamini ile sistolik ve diyastolik kan basıncı basit dağılımları ve korelasyonel analizi

Preterm, erken term ve term gebelik sıklığı gruplarda aynı idi (sırası ile %40, %45.7, %5). Vitamin D ile doğum haftası arasında korelasyon yoktu ($r = -0.031$, $p = 0.796$).

Yenidoğanların doğum tartı ortalamaları preeklampsi grubunda 2911 ± 714.84 gr, kontrol grubunda 2982.71 ± 624.56 gr olup gruplar benzerdi (Z: 635.50, p= 0.778). Bununla birlikte preeklampsi grubunda 4 yenidoğan (%11.4) SGA iken, kontrol grubunda SGA yenidoğan görülmedi (χ^2 : 4.242, p= 0.114). Doğum tartısı ile VD arasında anlamlı bir korelasyon yoktu (r= 0.134, p= 0.270)

Preeklampsi grubunda sezaryen sıklığı %74.3 (n= 26), kontrol grubundan %51.4 (n= 35) anlamlı yüksekti (χ^2 : 3.916, p= 0.04).

Preeklampsi grubunda yer alan kadınlarda bazı komplikasyonlar ve durumlara göre VD düzeyleri ve yetersizlik/eksiklik sıklık karşılaştırılması Tablo 8 ve Tablo 9'da verilmiştir; preeklampsi grubundaki kadınlarda vajinal doğum ile sezaryen doğum yapanlar arasında, karaciğer enzim yüksekliği olanlar ile olmayanlar arasında, trombositopenisi olanlar ile olmayanlar arasında, preterm doğum yapanlar ile term doğum yapanlar arasında, MgSO₄ gereksinimi olanlar ile olmayanlar arasında, SGA yenidoğanı olanlar ile olmayanlar arasında VD ortalamaları ve yetersiz/eksik VD sıklıkları benzerdi.

Tablo 8. Preeklampsi grubundaki kadınlarda bazı durum ve komplikasyonlar varlığında D vitamini düzeylerinin karşılaştırılması

Durum / Komplikasyon	Vitamin D	p
Preeklampsi şiddeti		
<i>Hafif</i>	10.13 ± 7.91	0.773
<i>Şiddetli</i>	10.42 ± 8.03	
Doğum şekli		
<i>Vajinal doğum</i>	7.90 ± 4.06	0.540
<i>Sezaryen</i>	10.99 ± 8.68	
AST-ALT yüksekliği		
<i>yok</i>	8.82 ± 6.54	0.143
<i>var</i>	14.85 ± 10.30	
Trombositopeni varlığı		
<i>yok</i>	9.50 ± 7.54	0.469
<i>var</i>	12.20 ± 8.71	
Preterm doğum		
<i>yok</i>	10.35 ± 8.44	0.987
<i>var</i>	9.97 ± 7.08	
MgSO ₄ kullanımı		
<i>yok</i>	13.50 ± 9.54	0.071
<i>var</i>	7.99 ± 5.65	
SGA		
<i>yok</i>	10.42 ± 8.13	0.783
<i>var</i>	8.44 ± 5.14	

Tablo 9. Preeklampsi grubundaki kadınlarda bazı durum ve komplikasyonlar varlığında vitamin D eksiklik/yetersizlik ve normal vitamin D düzey sıklıkları

	Vitamin D <20 ng/ml	Vitamin D ≥20 ng/ml	p
Preeklampsi şiddeti			
<i>Hafif</i>	24 (88.9)	3 (11.1)	0.914
<i>Şiddetli</i>	7 (87.5)	1 (12.5)	
Doğum şekli			
<i>Vajinal doğum</i>	9 (100)	0 (-)	0.553
<i>Sezaryen</i>	22 (84.6)	4 (15.4)	
AST-ALT yüksekliği			
<i>yok</i>	25 (92.6)	2 (7.4)	0.218
<i>var</i>	6 (75)	2 (25)	
Trombositopeni varlığı			
<i>yok</i>	23 (88.5)	3 (11.5)	0.972
<i>var</i>	8 (88.9)	1 (11.1)	
Preterm doğum			
<i>yok</i>	18 (85.7)	3 (14.3)	0.635
<i>var</i>	13 (92.9)	1 (7.1)	
MgSO4 kullanımı			
<i>yok</i>	11 (78.6)	3 (21.4)	0.279
<i>var</i>	20 (95.2)	1 (4.8)	
SGA			
<i>yok</i>	27 (87.1)	4 (12.9)	0.445
<i>var</i>	4 (100)	0 (-)	

5. TARTIŞMA

Preeklampsi maternal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir ve bu durum Dünya Sağlık Örgütü'nün güncel bir sistematik analizinde de tekrar gösterilmiştir (24). Son araştırmalar, preeklampsinin patogenezinde D vitamini eksikliğinin bazı rollerine işaret etmiştir. Gelişmiş ülkelerden çok sayıda çalışma varken, ülkemizde D vitamini eksikliği ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır.

Her şeyden önce, çalışmamız gebe kadınlar arasında yüksek D vitamini eksikliği prevalansı gösterdi. Tüm çalışma popülasyonu dikkate alındığında yeterli D vitamin seviyesine sahip kadın sıklığı sadece %15.7 idi. Eksiklik ve yetersizlik sıklıkları ise sırası ile %64.3 ve %20 idi ve bu yüksek sıklıklar endişe verici gözükmektedir. Gebe kadınlar arasında VD eksiklik ve yetersizliğinin ardında güneş ışınlarına yeterli maruziyetin sağlanamaması, besinlerin D vitamin ile takviye edilmemesi ve TC. Sağlık Bakanlığı tarafından da önerilen antenatal D vitamin kullanımının pratikte yaygınlaştırılmaması, bilgi ve farkındalık eksikliği olabilir. Anne-çocuk sağlığı kapsamında konuya ilişkin sağlık çalışanları arasında ve toplumsal planda farkındalık projelerinin gündeme getirilmesinin gerekliliği görülmektedir.

Tutarsız eksiklik ve yetersizlik tanımları nedeniyle çalışmalar arasında doğrudan karşılaştırmalar mümkün olmasa da, mevcut çalışma da dahil olmak üzere, D vitamini eksikliği olan kadınlar arasında yüksek preeklampsi prevalansı görülmektedir. Bu bulgu pek çok sistematik meta-analiz ile de gösterilmiştir (13–17) ve gebelik sırasında Vitamin D takviyesinin preeklampsi oranında azalma ile ilişkili olduğunu gösteren önceki gözlemsel çalışmalar ve meta-analizler tarafından da desteklenmiştir (18). Literatürde yer alan çalışmalarda VD eksikliği tanısında 15, 20, 30 ng/ml gibi farklı sınır değerleri alındığı görülmektedir. Bazı biyobelirteçler dizisine dayanarak, 20 ng/ml'lik minimum serum konsantrasyonunun arzu edilir olduğu kabul edilmiştir. Bu nedenle, eksiklik artık serum düzeyi 20 ng/ml olarak tanımlanmaktadır ve bu çalışmada da sınır değer olarak kullanılmıştır (105).

Çalışmamızda VD düzeyleri ile preeklampsi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Preeklamptik kadınlarda VD eksiklik ve yetersizliği sağlıklı gebe

kadınlardan anlamlı daha yüksek ve serum 25(OH) VD seviyeleri anlamlı düşüktü. Preeklampitik kadınlar arasındaki düşük serum konsantrasyonu, hastalığın patogeneğinde D vitamini eksikliğinin altta yatan rolüne işaret edebilir. Kontrol grubundaki kadınların benzer yaşta olmaları, benzer gebelik, doğum, düşük sayısına sahip olmaları, sigara kullanmıyor olmaları, önceden preeklampsi öykülerinin olmaması, aynı coğrafi bölgeden olmaları ve preeklampitik kadınlar ile aynı zaman diliminde değerlendirilmeleri dolayısıyla preeklampsiye etki edebilecek diğer birçok faktörün etkisini ortadan kaldırmıştır. Bu bulgumuz dünyanın pek çok coğrafi bölgesinde gerçekleştirilen benzer çalışmalar ile uyumlu gözükmekte ve preeklampitik kadınlarda VD seviyelerinin sağlıklı gebe kadınlara göre anlamlı düşük olduğunu göstermektedir. Sadin ve ark., İran'lı kadınlar arasında gerçekleştirdikleri çalışmalarında preeklampitik kadınlarda VD eksiklik sıklığını %60 olarak bildirmiştir. Buna karşı aynı sıklık kontrol grubunda %10'dur. Benzer miktarlarda VD takviyesi almalarına karşılık serum 25(OH)D konsantrasyonunun preeklampitik kadınlarda anlamlı düşük olduğunu rapor etmişlerdir (10.09 ± 6.66 ve sırasıyla 15.73 ± 5.85 ng/ml, $p= 0.002$) (106). Türkiye'den bir çalışmada Bakacak ve ark., D vitamini düzeylerinin hem preeklampitik hem de eklampitik hastalarda sağlıklı normotansif gebelere göre daha düşük olduğunu göstermiştir ($p < 0.001$) (107). Gholami ve ark., sağlıklı gebe kadınlarda serum D vitamini düzey ortalamasının preeklampsi kadınlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir (sırası ile 19.06 ± 7.48 ve 16.60 ± 5.87 , $p < 0.01$) (108). Richard ve ark., preeklampitik kadınlarda medyan D vitamini düzeyinin kontrol grubundan daha düşük olduğunu bildirmiştir (sırası ile 21.7, çeyrekler arası aralık-IQR = 19.2 – 24.1 ng/ml ve 28.5, IQR = 24.9 – 31.4 ng/ml; $p < 0.001$) (109). Gözlemsel çalışmaların sistematik incelemeleri, VD eksikliği olan kadınların (20 ng/mL eşik noktasında) preeklampsi geliştirme olasılığının da daha yüksek olduğunu göstermiştir (13–16). 2022 yılında yayınlanan ve VD sınır değerini ayrı ayrı < 20 ng/mL ve 30 ng/mL olarak değerlendiren ve erken ve orta gebelik dönemindeki kadınları inceleyen güncel bir meta-analiz de 30 ng/mL'den yüksek VD düzeylerinin preeklampsi riskinde azalma ile ilişkili olduğunu göstermiş ve kadınların erken ve orta gebelikte VD takviyesinden ≥ 30 ng/mL bir düzeye kadar fayda sağlayabileceğini bildirmiştir (17). Sözü edilen meta-analiz sonuçları önceki gözlemsel çalışmalar ve bir meta-analiz tarafından da desteklenmiştir (18). Yirmi üç

çalışmanın analiz edildiği yine güncel bir meta-analiz 25(OH)D seviyelerini, preeklampsi riski ile anlamlı şekilde ilişkili olarak rapor etmiştir (sabit ve rastgele $p < 0.001$); D vitamini eksikliği [25 (OHD) < 20 ng/ml] preeklampsi riski ile anlamlı şekilde ilişkilidir (sabit $p < 0.0001$; rastgele $p = 0.0029$; sabit odds oranı= 1.33; rastgele odds oranı= 1.54). Ayrıca bu meta-analiz ROC eğrisi sonuçlarına göre, 10.60 ve 20.05 ng/ml'lik iki eşik değer vermiştir (14). Literatürde preeklampsi ile VD ilişkisini inceleyen bu çalışmalar haricinde farklı tasarımlarda pek çok çalışma yer almakta ve bu ilişkiyi desteklemektedir (4,70,110–116). Her ne kadar çalışmalar arasında tasarım, VD eksiklik/yetersizlik tanısı, VD için örnek alınma zamanı, preeklampsi tanısı gibi konularda farklılıklar olsa da tüm bu sonuçlar VD'nin preeklampsi ile ilişkisine işaret etmektedir ve bu çalışma bulguları ülkemiz kadınları arasında da bu ilişkiyi teyit etmektedir.

Vitamin D ile preeklampsi arasındaki bu ilişkiye dair bazı mekanizmalar öne sürülmüştür; artan VD düzeyleri insan ekstrasvillöz trofoblastlarının invazyonunu iyileştirmekte ve bu nedenle VD preeklampitik hastalığın gelişimi üzerinde önleyici bir etki gösterebilmektedir (79); VD endotel onarımı ve anjiyogenezde rol oynamaktadır (89,117,118), endotelial ve vasküler sağlıkla ilgili adipokinlerin sentezini modüle etmektedir (119) ve eksikliği endotel disfonksiyonu ve vasküler sağlık bozukluğu için nispeten çok sayıda risk faktörü ile ilişkilidir (90); VD eksikliği kardiyovasküler hastalıklar ve arteriyel hipertansiyon patogeneziyle ilişkilidir (120,121), D vitamini kan basıncı seviyeleri (122) ile ters orantılı olan kalsiyum homeostazının korunmasına yardımcı olabilir veya vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu doğrudan baskılayabilir (123); ayrıca D vitamini, renin biyosentezinin güçlü bir endokrin baskılayıcısı olabilir ve kan basıncı kontrolünde kritik bir rol oynayan renin-anjiyotensin sistemini düzenleyebilir (123); son olarak immünomodülatör özellikleri preeklampsi gelişme riskini azaltabilir (117,123,124).

Vitamin D preeklampsi ilişkisinde diğer bir başlık hastalığın şiddeti ile VD arasında ilişki olup olmadığıdır. Singla ve ark. eklampsi prodrom belirtileri olan veya eklampsi gelişen kadınların tamamında VD seviyesinin < 20 ng/ml olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışma popülasyonlarının çoğunluğunda D vitamini eksikliği olduğu için kesin bir sonuca varmak mümkün değildir. İmmünomodülatör özellikleri eklampsi olan veya olmayan kadınlar arasındaki ortalama serum VD seviyeleri önemli

ölçüde farklı değildi (4). Bu çalışmada da hafif ve şiddetli preeklampsisi olan kadınlar arasında VD seviyelerinde ve yetersizlik/eksiklik sıklıklarında anlamlı bir farklılık gözükmemiştir. Bu veriler D vitamininin önleyici rolü olduğunu ve preeklampsi bir kez ortaya çıktığında, seyri değiştirmede veya şiddeti kontrol etmede etkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Hastalık başladıktan sonra kadının kendi sistemi, oksidatif stres düzeyi, inflamatuvar mediyatörler, vasküler endotel hasarı, immün yanıtlar vb. seyri belirlemektedir. Diğer yandan farklı bir bulgu olarak ülkemizde gerçekleştirilen bir çalışma hafif preeklampside D vitamini seviyesini ortalama 10.99 ± 2.91 vermiş ve şiddetli preeklampsi ve HELLP sendromlu hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmiştir (125). Bu farklı sonuçlar preeklamptik hastalığın şiddetinde VD'nin rolüne odaklanan geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Vitamin D ve preeklampsi arasındaki tartışmanın bir boyutunu da literatürde bu ilişkiye dair kanıt olmadığını bildiren bazı çalışmalar teşkil etmektedir. Ancak bu çalışmaların çoğu gözlemseldir ve tanı veya doğum sırasındaki ölçümün aksine preeklampsi tanısından önce maternal D vitamini konsantrasyonunu ölçmüştür. 2014 yılında gerçekleştirilen bir kohort çalışması, 16.4–36.9 gebelik haftasındaki kadınlarda düşük plazma 25(OH)D konsantrasyonu (<25 nmol/L) ile preeklampsi arasında bir ilişki bulamamıştır (aOR = 0.60 %95 CI:0.14–2.56) (126). 2012'de Wei ve arkadaşları, preeklampsinin önlenmesi için vitamin C ve E takviyesinin randomize, plasebo kontrollü bir çalışmasında, tekil gebeliği olan 697 nullipar kadında D vitamini durumunu ve preeklampsi riskini geriye dönük olarak analiz etti. Sigara kullanımı kontrol edildikten sonra çalışma, ilk trimesterde (ortalama 11 hafta) D vitamini eksikliğinin artmış preeklampsi riski ile anlamlı şekilde ilişkili olmadığını gösterdi (aOR = 1.24 %95 GA: 0.58-2.67; p = 0.58) (110). Tekil gebeliği olan kadınlarla yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, preeklampsili 100 gebe kadın, 39-40. haftalarda doğum yapan 200 sağlıklı kontrolle eşleştirildi. 25(OH)D seviyeleri, çoklu belirteç taraması için gebeliğin 15 ila 21. haftaları arasında alınan depolanmış kan örneklerinden değerlendirildi. Eş değişkenler için düzeltme yapıldıktan sonra, D vitamini yetersizliği ve eksikliği preeklampsi anlamlı şekilde ilişkili değildi (aOR = 1.1 %95 GA: 0.6–2.0; aOR = 1.4 %95 GA: 0.7–3.0, sırasıyla) (127). İspanya'da bir ayakta tedavi kliniğine başvuran 466 gebe kadın üzerinde yapılan kesitsel bir

çalışmada, serum 25(OH)D gebeliğin 11 ila 14. haftaları arasında ölçülmüştür. Preeklampsi vakalarında 49.9 nmol/L'den düşük maternal 25(OH)D veya 49.9 ve 74.9 nmol/L arasında 25(OH)D ile takip sırasında belirlenen gestasyonel hipertansiyon arasında ilişki bulunmadı (128). Vitamin D ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi destekleyen ve bu ilişkiye dair kanıt olmadığını bildiren çalışmaların tartışmalı sonuçları değerlendirildiğinde ve güncel meta-analizler de dikkate alındığında bugünkü bilgilerimiz ve kanıtlar ışığında VD eksikliğinin preeklampitik hastalık için bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir ve özellikle gebe kadınlarda antenatal monitörizasyon ve desteğinin önemini desteklemektedir. Tartışmalı sonuçların aydınlığa kavuşturulmasında ulusların kendi popülasyonları içerisinde çok merkezli, büyük örneklemlili ulusal çalışmalara yer verilmesinin gerekli ve isabetli olduğu ve ulusal bir yönetim algoritmasının oluşturulmasında faydalı olabileceği görülmektedir. Diğer yandan preeklampitik hastalığın şiddeti ile VD arasındaki ilişkiyi inceleyen ve VD'nin bu hastalıktaki rolünü inceleyen hücresel ve dokusal düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Güncel çalışmanın bazı sınırlamaları vardır. Öncelikle en iyi kanıt düzeyine sahip randomize kontrollü bir çalışma olmaması sonuçların dikkatle ve literatür havuzu ile birlikte değerlendirilmesini gerekli kılmaktadır. Tek merkezli olması nedeni ile bölgesel özellikler göz ardı edilemez ve sonuçlar genellenemez. Eklampitik vaka içermemesi ve şiddetli preeklampsi vaka sayısının azlığı hastalığın şiddeti ile VD seviyeleri arasında kesin bir ilişki analizi için yetersizdir. Diğer yandan ülkemiz kadınları arasında gerçekleştirilen çalışmalardan birisi olması ulusal bilgi havuzu için önemlidir ve bölgesel bazı kanıtların literatüre eklenmesine olanak sağlamıştır.

6. SONUÇ

Gebe kadınlar arasında vitamin D eksikliği yaygındır. Jinekolojik, obstetrik ve çocukluk çağı sorun ve bozukluklarında vitamin D'nin bildirilen olası rolleri dikkate alındığında, anne-çocuk sağlığının geliştirilmesi ve komplikasyonların önlenmesinde vitamin D eksikliği ile ilişkili bilgilendirme, farkındalık, destek projelerinin gerekliliği görülmektedir. Bu önlem ulusal sağlık giderlerinin azaltılması kapsamında da önemlidir. Diğer risk faktörleri kontrol altına alındığında preeklampatik kadınlarda vitamin D düzeyleri sağlıklı normotansif gebe kadınlardan düşük görülmekte, bu da vitamin D'nin preeklampsi gelişimindeki olası rolüne işaret etmektedir. Tartışmalı bazı literatür bulguları da dikkate alındığında, konu kapsamında geniş örneklemlilerde ulusal kapsamda çalışmaların tartışmalı bulguların aydınlatılmasında gerekli olduğu görülmektedir. Sonraki çalışmalarda preeklampsi patolojisinde vitamin D'nin rollerine ilişkin mekanizmaların aydınlatılması ve preeklampatik hastalığın şiddeti ile ilişkisinin hedeflenmesi de öneriler arasında yer almaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. Roberts CL, Ford JB, Algert CS, Antonsen S, Chalmers J, Cnattingius S, et al. Population-based trends in pregnancy hypertension and pre-eclampsia: an international comparative study. *BMJ Open* [Internet]. 2011 Jan 1;1(1):e000101. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/1/1/e000101.abstract>
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2013 Nov;122(5):1122–31.
3. Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA. Pre-eclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol*. 2019 May;15(5):275–89.
4. Singla R, Gurung P, Aggarwal N, Dutta U, Kochhar R. Relationship between preeclampsia and vitamin D deficiency: a case control study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015 Jun;291(6):1247–51.
5. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:138–45.
6. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest*. 2000 Mar;23(3):173–7.
7. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökçalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr*. 2003;45(4):315–20.
8. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2009;1(6):266–9.
9. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jan;26(1):53–60.
10. Gür G, Abacı A, Köksoy AY, Anık A, Catli G, Kışlal FM, et al. Incidence of maternal vitamin D deficiency in a region of Ankara, Turkey: a preliminary study. *Turkish J Med Sci*. 2014;44(4):616–23.
11. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi [Internet]. 2011 [cited 2022 Jan 10]. Available from: <https://www.saglik.gov.tr/TR,11161/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html>
12. Özdemir AA, Ercan Gündemir Y, Küçük M, Yıldırım Sarıcı D, Elgörmüş Y, Çağ Y, et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Mar;10(1):44–50.
13. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, León-Ríos XA, Rivero-Blanco T, Pérez-Castillo IM. Vitamin D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery*. 2020 Aug;87:102707.

14. Akbari S, Khodadadi B, Ahmadi SAY, Abbaszadeh S, Shahsavari F. Association of vitamin D level and vitamin D deficiency with risk of preeclampsia: A systematic review and updated meta-analysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Apr;57(2):241–7.
15. Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2013;63(4):331–40.
16. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Aug;98(8):3165–73.
17. Hu K-L, Zhang C-X, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2022 Feb;14(5).
18. Fogacci S, Fogacci F, Banach M, Michos ED, Hernandez A V, Lip GYH, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Clin Nutr*. 2020 Jun;39(6):1742–52.
19. Fu Z-M, Ma Z-Z, Liu G-J, Wang L-L, Guo Y. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia. *J Formos Med Assoc*. 2018 Jan;117(1):6–13.
20. Khaing W, Vallibhakara SA-O, Tantrakul V, Vallibhakara O, Rattanasiri S, McEvoy M, et al. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Nutrients*. 2017 Oct;9(10).
21. Oh C, Keats EC, Bhutta ZA. Vitamin and Mineral Supplementation During Pregnancy on Maternal, Birth, Child Health and Development Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2020 Feb 14;12(2):491. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32075071>
22. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane database Syst Rev*. 2019 Jul;7(7):CD008873.
23. Engin-Üstün Y, Sanisoğlu S, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Çelen Ş, et al. Changing trends in the Turkish maternal deaths, with a focus on direct and indirect causes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2019 Mar;234:21–5.
24. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller A-B, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014 Jun;2(6):e323-33.
25. World Health Organization. Maternal Mortality: 1990 to 2015. Estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division [Internet]. World Health Organization. 2015 [cited 2022 Dec 9]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/194254/9789241565141_eng.pdf;jsessionid=1E270B18F6504133FD42B302C58B6EA0?sequence=1
26. Moodley J, Soma-Pillay P, Buchmann E, Pattinson RC. Hypertensive disorders in pregnancy: 2019 National guideline. *S Afr Med J*. 2019 Sep;109(9):12723.
27. Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. *Lancet* [Internet]. 2021 Jul 24;398(10297):341–54. Available from: <https://doi.org/10.1016/S0140->

28. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. *Obstet Gynecol.* 2020 Jun;135(6):e237–60.
29. O'Brien E, Atkins N, Stergiou G, Karpettas N, Parati G, Asmar R, et al. European Society of Hypertension International Protocol revision 2010 for the validation of blood pressure measuring devices in adults. *Blood Press Monit.* 2010 Feb;15(1):23–38.
30. Brown MA, Roberts L, Davis G, Mangos G. Can we use the Omron T9P automated blood pressure monitor in pregnancy? *Hypertens pregnancy.* 2011;30(2):188–93.
31. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2019 [cited 2022 Dec 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546004/>
32. Côté A-M, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 2008 May;336(7651):1003–6.
33. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997 Oct;104(10):1159–64.
34. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ.* 2016 Apr;353:i1753.
35. Gaugler-Senden IPM, Berends AL, de Groot CJM, Steegers EAP. Severe, very early onset preeclampsia: subsequent pregnancies and future parental cardiovascular health. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008 Oct;140(2):171–7.
36. Ernst LM. Maternal vascular malperfusion of the placental bed. *APMIS.* 2018 Jul;126(7):551–60.
37. Wright E, Audette MC, Ye XY, Keating S, Hoffman B, Lye SJ, et al. Maternal Vascular Malperfusion and Adverse Perinatal Outcomes in Low-Risk Nulliparous Women. *Obstet Gynecol.* 2017 Nov;130(5):1112–20.
38. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar;124(7):1094–112.
39. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, Balmus NCM, Boyd TK, Brundler M-A, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016 Jul;140(7):698–713.
40. Stevens DU, Al-Nasiry S, Bulten J, Spaanderman MEA. Decidual vasculopathy in preeclampsia: lesion characteristics relate to disease severity and perinatal outcome. *Placenta.* 2013 Sep;34(9):805–9.
41. Weiner E, Feldstein O, Tamayev L, Grinstein E, Barber E, Bar J, et al. Placental histopathological lesions in correlation with neonatal outcome in preeclampsia with and without severe features. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Apr;12:6–10.

42. Faas MM, De Vos P. Innate immune cells in the placental bed in healthy pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2018 Sep;69:125–33.
43. Roberts JM, Redman CW. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet (London, England)*. 1993 Jun;341(8858):1447–51.
44. Roberts JM, Hubel CA. The two stage model of preeclampsia: variations on the theme. *Placenta*. 2009 Mar;30 Suppl A(Suppl A):S32-7.
45. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173–92.
46. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 Dec 17;96(1):365–408. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2015>
47. DeLuca HF. Evolution of our understanding of vitamin D. *Nutr Rev*. 2008 Oct;66(10 Suppl 2):S73-87.
48. Jones G, Prosser DE, Kaufmann M. 25-Hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (CYP24A1): its important role in the degradation of vitamin D. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul;523(1):9–18.
49. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):491S-499S.
50. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, Moe OW. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:503–33.
51. Ajibade D V, Dhawan P, Fechner AJ, Meyer MB, Pike JW, Christakos S. Evidence for a role of prolactin in calcium homeostasis: regulation of intestinal transient receptor potential vanilloid type 6, intestinal calcium absorption, and the 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha hydroxylase gene by prolactin. *Endocrinology*. 2010 Jul;151(7):2974–84.
52. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol*. 2002 Jul;161(1):105–14.
53. Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biol Reprod*. 2009 Mar;80(3):398–406.
54. Pike JW, Meyer MB. The vitamin D receptor: new paradigms for the regulation of gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D(3). *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 Jun;39(2):255–69, table of contents.
55. Vitamin D, Its Receptor Gene Polymorphism and Breast Cancer [Internet]. Scientific Figure on ResearchGate. Available from: https://www.researchgate.net/figure/The-crystal-structure-of-VDR-showing-its-functional-domains-34-A-Schematic_fig1_317151129
56. Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitamin D3 and 25-

- hydroxyvitamin D in humans: An important tool to define adequate nutritional vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007 Mar;103(3–5):631–4.
57. Medicine I of. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Valle HB Del, editors. Washington, DC: The National Academies Press; 2011. Available from: <https://www.nap.edu/catalog/13050/dietary-reference-intakes-for-calcium-and-vitamin-d>
 58. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 May;202(5):429.e1-9.
 59. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2005 Mar;172(6):757–61.
 60. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007 Feb;137(2):447–52.
 61. Yakar B, Kaya MO. Vitamin D deficiency during pregnancy in Turkey and the effect of the sunlight: a systematic review and meta-analysis. 2021;46(2):129–35. Available from: <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0059>
 62. Alpdemir M, Alpdemir M. Vitamin D deficiency status in Turkey: A meta-analysis. *Int J Med Lab.* 2019 Oct 1;
 63. Seely EW. Calcitropic hormones in preeclampsia: a renewal of interest. Vol. 92, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* United States; 2007. p. 3402–3.
 64. Villar J, Abdel-Aleem H, Merialdi M, Mathai M, Ali MM, Zavaleta N, et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Mar;194(3):639–49.
 65. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Madani F, Mir E, Larijani B. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 2006 Oct;22(10):585–9.
 66. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev.* 2009 Apr;85(4):231–4.
 67. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can.* 2006 Apr;174(9):1273–7.
 68. Olsen SF, Halldorsson TI, Willett WC, Knudsen VK, Gillman MW, Mikkelsen TB, et al. Milk consumption during pregnancy is associated with increased infant size at birth: prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2007 Oct;86(4):1104–10.
 69. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet (London, England).* 2006 Jan;367(9504):36–43.
 70. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal

vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2007/05/29. 2007 Sep;92(9):3517–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17535985>

71. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul;17(1):231.
72. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Oct;203(4):366.e1-6.
73. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr*. 2005 May;81(5):1060–4.
74. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004 Dec;80(6 Suppl):1678S-88S.
75. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJC, Verhoeven I, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006 Aug;84(2):350–9.
76. Datta S, Alfaham M, Davies DP, Dunstan F, Woodhead S, Evans J, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population--an interventional study. *BJOG*. 2002 Aug;109(8):905–8.
77. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev*. 2010 Aug;68(8):465–77.
78. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG*. 2010 Dec;117(13):1593–8.
79. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, et al. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta*. 2015 Apr;36(4):403–9.
80. Ma R, Gu Y, Zhao S, Sun J, Groome LJ, Wang Y. Expressions of vitamin D metabolic components VDBP, CYP2R1, CYP27B1, CYP24A1, and VDR in placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012 Oct;303(7):E928-35.
81. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012 Jul;26 Suppl 1(0 1):75–90.
82. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)*. 2010 May;88(5):441–50.
83. Noyola-Martínez N, Díaz L, Avila E, Halhali A, Larrea F, Barrera D. Calcitriol downregulates TNF- α and IL-6 expression in cultured placental cells from preeclamptic women. *Cytokine*. 2013 Jan;61(1):245–50.
84. Xu L, Lee M, Jeyabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and

- IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Feb;210(2):149.e1-7.
85. Barrera D, Noyola-Martínez N, Avila E, Halhali A, Larrea F, Díaz L. Calcitriol inhibits interleukin-10 expression in cultured human trophoblasts under normal and inflammatory conditions. *Cytokine*. 2012 Mar;57(3):316–21.
 86. Grundmann M, Haidar M, Placzko S, Niendorf R, Darashchonak N, Hubel CA, et al. Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2012 Nov;303(9):C954-62.
 87. Merchant SJ, Narumiya H, Zhang Y, Guilbert LJ, Davidge ST. The effects of preeclampsia and oxygen environment on endothelial release of matrix metalloproteinase-2. *Hypertens pregnancy*. 2004;23(1):47–60.
 88. Sankaralingam S, Arenas IA, Lalu MM, Davidge ST. Preeclampsia: current understanding of the molecular basis of vascular dysfunction. *Expert Rev Mol Med*. 2006 Jan;8(3):1–20.
 89. Brodowski L, Burlakov J, Myerski AC, von Kaisenberg CS, Grundmann M, Hubel CA, et al. Vitamin D prevents endothelial progenitor cell dysfunction induced by sera from women with preeclampsia or conditioned media from hypoxic placenta. *PLoS One*. 2014;9(6):e98527.
 90. Cardús A, Parisi E, Gallego C, Aldea M, Fernández E, Valdivielso JM. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway. *Kidney Int*. 2006 Apr;69(8):1377–84.
 91. Irani RA, Xia Y. The functional role of the renin-angiotensin system in pregnancy and preeclampsia. *Placenta*. 2008 Sep;29(9):763–71.
 92. Faulkner JL, Amaral LM, Cornelius DC, Cunningham MW, Ibrahim T, Heep A, et al. Vitamin D supplementation reduces some AT1-AA-induced downstream targets implicated in preeclampsia including hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Jan;312(1):R125–31.
 93. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004 May;89–90(1–5):387–92.
 94. Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah AN, Duley L, Torloni MR. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane database Syst Rev*. 2014 Jun;(6):CD001059.
 95. Hofmeyr GJ, Duley L, Atallah A. Dietary calcium supplementation for prevention of pre-eclampsia and related problems: a systematic review and commentary. *BJOG*. 2007 Aug;114(8):933–43.
 96. Fudge NJ, Kovacs CS. Pregnancy up-regulates intestinal calcium absorption and skeletal mineralization independently of the vitamin D receptor. *Endocrinology*. 2010 Mar;151(3):886–95.
 97. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Hypertension* [Internet]. 2005 Jan 1;45(1):142–61. Available from: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000150859.47929.8e>

98. Ross A, Manson J, Abrams S, Aloia J, Brannon P, Clinton S, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):53–8.
99. Doherty DA, Magann EF, Francis J, Morrison JC, Newnham JP. Pre-pregnancy body mass index and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2006 Dec;95(3):242–7.
100. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* 2018 Jul;72(1):24–43.
101. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahan LP, Morton M, North RA, et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015 Oct;55(5):e1-29.
102. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *J Obstet Gynaecol Canada JOGC = J d'obstetrique Gynecol du Canada JOGC.* 2014 May;36(5):416–41.
103. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. *JAMA.* 2013 Jun;309(23):2445–6.
104. Wu Q, Zhang H-Y, Zhang L, Xu Y-Q, Sun J, Gao N-N, et al. A New Birthweight Reference by Gestational Age: A Population Study Based on the Generalized Additive Model for Location, Scale, and Shape Method. *Front Pediatr.* 2022;10:810203.
105. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911–30.
106. Sadin B, Pourghassem Gargari B, Pourteymour Fard Tabrizi F. Vitamin D Status in Preeclamptic and Non-preeclamptic Pregnant Women: A Case-Control Study in the North West of Iran. *Heal Promot Perspect.* 2015;5(3):183–90.
107. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Köstü B, Avci F, Kılınc M, et al. Comparison of Vitamin D levels in cases with preeclampsia, eclampsia and healthy pregnant women. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16280–6.
108. Gholami H, Fayazi S, Shirshakan M, Motamed N, Tofighi S. Comparison of Serum level of Vitamin D in Pregnant Women with Preeclampsia and a Control Group in Ayatollah Mousavi Hospital in Zanjan TT -. *jogcr [Internet].* 2022 Jul 1;7(4):335–40. Available from: <http://jogcr.com/article-1-462-en.html>
109. Richard K, Marcelline B, Jean-Pierre E, Pierrot L, Prosper K, Jean-Baptiste K. Vitamin D Status and the Determinants of Preeclampsia in Pregnant Women in Goma (Democratic Republic of the Congo). *Open J Obstet Gynecol.* 2020;10(6):820–35.
110. Wei SQ, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia. *BJOG.* 2012 Jun;119(7):832–9.

111. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*. 2009 Sep;20(5):720–6.
112. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr*. 2013 Sep;98(3):787–93.
113. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest J-C, Armson BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2015 Apr;212(4):511.e1-7.
114. Ullah MI, Koch CA, Tamanna S, Rouf S, Shamsuddin L. Vitamin D deficiency and the risk of preeclampsia and eclampsia in Bangladesh. *Horm Metab Res = Horm und Stoffwechselforsch = Horm Metab*. 2013 Sep;45(9):682–7.
115. Pena HR, de Lima MC, Brandt KG, de Antunes MMC, da Silva GAP. Influence of preeclampsia and gestational obesity in maternal and newborn levels of vitamin D. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 May;15:112.
116. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. 2010 Oct;56(4):758–63.
117. Poniedziałek-Czajkowska E, Mierzyński R. Could Vitamin D Be Effective in Prevention of Preeclampsia? Vol. 13, *Nutrients*. 2021.
118. Schröder-Heurich B, von Hardenberg S, Brodowski L, Kipke B, Meyer N, Borns K, et al. Vitamin D improves endothelial barrier integrity and counteracts inflammatory effects on endothelial progenitor cells. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2019 Aug;33(8):9142–53.
119. Dinca M, Serban M-C, Sahebkar A, Mikhailidis DP, Toth PP, Martin SS, et al. Does vitamin D supplementation alter plasma adipokines concentrations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016 May;107:360–71.
120. Pilz S, Tomaschitz A, Ritz E, Pieber TR. Vitamin D status and arterial hypertension: a systematic review. *Nat Rev Cardiol*. 2009 Oct;6(10):621–30.
121. Wimalawansa SJ. Vitamin D and cardiovascular diseases: Causality. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018 Jan;175:29–43.
122. Samimi M, Kashi M, Foroozanfard F, Karamali M, Bahmani F, Asemi Z, et al. The effects of vitamin D plus calcium supplementation on metabolic profiles, biomarkers of inflammation, oxidative stress and pregnancy outcomes in pregnant women at risk for pre-eclampsia. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc*. 2016 Aug;29(4):505–15.
123. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Investig*. 2004 Jul;11(5):263–71.
124. Piccinni MP, Scaletti C, Maggi E, Romagnani S. Role of hormone-controlled Th1- and Th2-type cytokines in successful pregnancy. *J Neuroimmunol*. 2000 Sep;109(1):30–3.
125. DuyguDemiröz Aslan Mediha KübraCeylan, Fatma FerdaVerit K. Does Vitamin D Status Alter the Severity of Preeclampsia? A Single-Center Case-Control Study.

Journal. 2022;4(3):328–32.

126. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E, et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol.* 2014 May;24(5):399-403.e1.
127. Wetta LA, Biggio JR, Cliver S, Abramovici A, Barnes S, Tita ATN. Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia? *Am J Perinatol.* 2014 Jun;31(6):541–6.
128. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D₃ status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet Off organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2012 Jan;116(1):6–9.

