



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELERDE SERUM FERRİTİN, 25 (OH) VİTAMİN D,
FOLİK ASİT, B12 VİTAMİN DEĞERLERİNİN
1. TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARINDAKİ ROLÜ**

Dr. Berkay Soyupak

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL

EĞİTİM VE ARASTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GEBELERDE SERUM FERRİTİN, 25 (OH) VİTAMİN D,
FOLİK ASİT, B12 VİTAMİN DEĞERLERİNİN
1. TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARINDAKİ ROLÜ**

Dr. Berkay Soyupak

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev Atış Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

ÖNSÖZ

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sonsuz enerjisi ve bilgisi ile hepimizi aydınlatan çok sevgili Prof. Dr. Alev Aydın hocama, sayın Doç. Dr. Hüseyin Kıyak'a, sayın Doç. Dr. Orhan Şahin'e, sevgili Op. Dr. Sibel Gülova hocama; hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima tecrübeleri ile bizi aydınlatan ve eğitimime çok büyük katkılar sağlayan sevgili Doç. Dr. Cengiz Andan'a, Op. Dr. Erdal Girgin'e, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Erhan Toy'a, Op. Dr. Meriç Kabakçı'ya, Op. Dr. Fitnat Selçuki'ye, Op. Dr. Savaş Gündoğan'a, Op. Dr. Betül Koç'a, Op. Dr. Kübra Canbolat'a; Tezime vermiş olduğu destekten ötürü çok kıymetli Op. Dr. Gül Özel Doğan'a ve tabi ki aynı mesleği yapmaktan dolayı çok büyük onur duyduğum ve mesleğe dair pek çok şey öğrendiğim Op. Dr. Sadık Gündüz'e, Op. Dr. Zuat Acar abime; Bana mesleğe dair çok şey öğretmiş olan sevgili kıdemlilerime; birlikte çalıştığım, çalışkan, emektar bütün asistan arkadaşlarıma; Birlikte çalıştığım doğumhane, servis, poliklinik, acil hemşirelerine, çalışkan tıbbi sekreterlerimize; Her zaman ameliyathanede tüm mevcudiyeti ile yanımızda olan, yetenekli, çalışkan, özverili çok sevgili ameliyathane hemşire ve personel ekibine, Ve elbetteki daima desteğini, sevgisini, şefkatini, iyiliğini hissettiğim, bu zamanlara gelmemdeki en büyük emek sahibi, en büyük destekçim olan ve gururlandırmaktan dolayı onur duyduğum iki muhteşem insana, kelimelerle ifade edemeyeceğim sonsuz yoğun hislerle, sevgili babama ve canımın içi anneme,

Her zaman desteğini ve sevgisini yanımda hissettiğim çok sevgili eşim Şeyma Soyupak'a teşekkür ederim.

Dr. Berkay Soyupak

İstanbul -2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar	v
ŞEKİLLER.....	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ABORTUS	3
2.1.1. Abortusların Sınıflandırılması.....	3
2.1.1.1. Oluş şekillerine göre:	3
2.1.1.2. Oluş zamanlarına göre:	4
2.1.1.3. Klinik seyrine göre:	4
2.1.2. Patogenez	6
2.1.3. İnsidans.....	7
2.1.4. Risk Faktörleri.....	7
2.1.5. Etiyoloji.....	9
2.1.6. Klinik Semptomlar	9
2.1.7. Teşhis	10
2.2. D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE VÜCUTTAKİ	
ETKİLERİ.....	12
2.2.1. D Vitamini Eksikliği	14
2.2.2. Gebelikte D Vitamini	15
2.3. HOMOSİSTEİN, FOLİK ASİT, B12 VİTAMİN METABOLİZMASI VE	
GEBELİKLE İLİŞKİSİ.....	16
2.3.1. Folik Asit Eksikliği	20
2.3.2. Vitamin B12 Eksikliği.....	20
2.4. ANEMİ VE DÜŞÜK İLİŞKİSİ.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	24
3.1. İSTATİSTİK METOT	25

4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	33
6. SONUÇ	44
7. KAYNAKLAR	45



KISALTMALAR

25(OH)D Vitamini	: 25 Hidroksi Vitamin D
1,25(OH)D Vitamini	: 1,25 Hidroksi Vitamin D
Vitamin D2	: Ergokalsiferol
Vitamin D3	: Kolekalsiferol
1α(OH)	: 1 alfa hidroksilaz



TABLÖLER

Tablo 1: Gebelikte Anemi Sebepleri	21
Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı	27
Tablo 3: Biyokimyasal Bulgular	28
Tablo 4: Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi	29
Tablo 5: Abortus subgruplarının analizi	30
Tablo 6: Abortus tanı grupları biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi	31



ŞEKİLLER

Şekil 1: D Vitamini Metabolizması	14
Şekil 2: Homosisteinin Metabolik Yolları	18
Şekil 3: Metilasyon Siklusu	19



ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı, serum 25-hidroksi vitamin D3 [25(OH)D], ferritin, folik asit, B12 vitamin seviyelerinin birinci trimester gebelik kayıplarındaki rolünü araştırmak.

YÖNTEM: Çalışmaya 01.04. 2023 ile 01.07.2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 5-14 gestasyonel haftaları arasında bulunan abortus (düşük) tanısı konulan 88 gebeyle yine aynı gestasyonel haftalarda polikliniğimize başvuran sağlıklı 88 gebenin sonuçları karşılaştırıldı. Tüm gebelerin demografik ve gebelik özellikleri kaydedildi. Çalışma ve kontrol grubundan benzer haftalarda alınan serum örneklerinde Ferritin, B12 vitamin, Folik Asit ve 25 hidroksi vitamin D3 [25(OH)D] düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Serum parametreleri, kontrol grubu ve abortus (düşük) grubunda karşılaştırıldığında; Abort (düşük) tanısı konulan hastaların ortalama Vitamin B12 düzeyi ve Vitamin B12 <197 ng/L oranı, ortalama Folik Asit düzeyi, ortalama Ferritin düzeyi ve Ferritin <13 ug/L oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu ($p=0,019$ $p=0,020$ $p<0,001$ $p<0,001$ $p=0,023$). Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendiğinde Vitamin B12 ve Ferritin düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptandı ($p=0,043$ $p=0,020$). Missed Abort (gecikmiş düşük) olanların ferritin ortalaması Spontan Abort (ani düşük) olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,017$).

SONUÇ: Birinci trimester gebelik kayıpları dünyada önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Etiyolojisinde birçok neden olması sebebiyle karışık bir durumdur. Değiştirilebilir nedenler arasında 25-Hidroksi Vitamin D, B12 vitamin, Folik Asit, Ferritin dolayısıyla anemi değerleri önem kazanmaktadır. Çalışma sonucunda abort (düşük) grubunda bulduğumuz düşük B12 vitamin, Folik asit, ferritin seviyeleri bunu desteklemektedir. Gebelik öncesi bu değerlerin seviyesinin kontrol edilip düşük görülenlerin takviyesi ile düşük sıklığının azaltılabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Abortus, Ferritin, 25-hidroksi Vitamin D, Vitamin B12, Folik Asit

ABSTRACT

OBJECTIVES: The aim of this study was to investigate the role of serum 25-hydroxy vitamin D3 [25(OH)D], ferritin, folic acid and vitamin B12 levels in first trimester pregnancy loss.

METHODS: The results of 88 pregnant women between 5-14 gestational weeks who were determined to have abortion and 88 healthy pregnant women between same gestational weeks who applied to our T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 01.04.2023 and 01.07.2023 were compared. Demographic and pregnancy characteristics of all pregnant women were recorded. Ferritin, Vitamin B12, Folic Acid and 25 hydroxy vitamin D3 [25(OH)D] levels were measured in serum samples obtained from the abortion and control groups at similar weeks.

RESULTS: When serum parameters were compared in the control group and abortion group; mean Vitamin B12 level and Vitamin B12 <197 ng/L ratio, mean Folic Acid level, mean Ferritin level and Ferritin <13 ug/L ratio were found to be statistically significantly lower in patients diagnosed with abortion ($p=0.019$ $p=0.020$ $p<0.001$ $p<0.001$ $p=0.023$). When the effects on abortion were analyzed by multivariate Logistic Regression Analysis, Vitamin B12 and Ferritin levels within normal limits were found to be protective factors ($p=0,043$ $p=0,020$). The mean ferritin level in patients with Missed Abortion was statistically significantly lower than in patients with Spontaneous Abortion ($p=0,017$).

CONCLUSION: First trimester pregnancy loss continues to be a major problem worldwide. It is a complex condition as there are many causes in its etiology. Among the modifiable causes, 25-Hydroxy Vitamin D, Vitamin B12, Folic Acid, Ferritin and thus anemia values gain importance. The low levels of vitamin B12, folic acid and ferritin found in the abortion group support this. It is thought that the frequency of miscarriage can be reduced by checking the levels of these values before pregnancy and supplementing the low levels.

KEY WORDS: Abortion, Ferritin, 25-hydroxy Vitamin D, Vitamin B12, Folic Aci

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Düşük veya spontan düşük olarak da adlandırılan gebelik kaybı, genellikle 20. gebelik haftasına kadar yaşayamayan intrauterin gebelik olarak tanımlanır. İlk trimesterde (yani 12+6 gebelik haftasına kadar) ortaya çıkan erken gebelik kaybı en sık görülen tiptir. Erken gebelik kaybı yaygındır ve tüm klinik olarak tanınan gebeliklerin %10'unda görülür. Birinci trimester veya erken gebelik kaybı (EPL) konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, birkaç ulusal kuruluş tarafından ilk trimesterde (son adet döneminden itibaren 12 6/7 haftaya kadar) nonviable, intrauterin bir gebelik olarak tanımlanmaktadır. Gebelik kaybı yaşayan bireyler, acil tedavi gerektiren durumlar açısından değerlendirilerek, bekleme, ilaç tedavisi ve cerrahi tedavi gibi farklı tedavi seçenekleri konusunda bilgilendirilirler.

Anemi ve spontan abort (ani düşük) arasındaki olası bir ilişkinin altında yatan biyolojik mekanizmalar, düşük bağışıklık seviyesine bağlı olarak enfeksiyona duyarlılığın artması veya anemiye eşlik eden baş ağrısı, yorgunluk, taşikardi, taşipne gibi dolaylı olarak vücudun işleyişini etkileyebilen çoklu semptom ve bulguları içerebilir (1). Serum ferritin seviyeleri, gebelikte kemik iliği demir depoları ile çok iyi ilişkilidir ve gebelikte demir eksikliği anemisinin teşhisi için serum transferrin saturasyonu veya eritrosit protoporfirin tayininden daha spesifik ve hassastır (2).

Serum 25 (OH)D değeri, bir bireyin D vitamini durumunun en iyi göstergesidir. 1,25 dihidroksi vitamin D3 (1,25(OH)2D3), kalsiyum homeostazını sürdürme ve kemik mineralizasyonunu desteklemede iyi bilinen, yağda çözünen bir hormondur. Ayrıca, D3 vitamini hücre proliferasyonunu düzenlemede, farklılaşma ve doğuştan gelen ve bağışıklık cevabını modüle etmede önemli rollere sahiptir (3). D vitamininin immünomodülatör ve antiinflamatuvar özellikleri ile D vitamini gebeliğin ilk üç ayında gebelik kaybının önlenmesinde potansiyel bir role sahip olabilir (3).

Folat, gelişmekte olan fetüs için kritik olan DNA, RNA ve proteinlerin biyosentezinde doğrudan yer aldığı için son derece önemlidir. Folat gereksinimi, gebe olmayan kadınlara kıyasla hamilelik sırasında önemli ölçüde artar (4). Folat ve B12 vitamin, folat-metiyonin döngüsündeki diğer birçok enzimle birlikte, homosisteinin metionine yeniden metilasyonunda çok önemli bir rol oynar (4). Folat eksikliğine ek olarak, folat metabolizmasının defektif olduğu hiperhomosisteinemi ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) ve

vitamin B12 eksikliğinde nöral tüp defektleri konjenital anormallikler, plasenta dekolmanı, kalp defektleri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Gebelik sırasında hiperhomosisteinemi fetal gelişimi bozan kusurlu koryonik villüs vaskülerizasyonu ile ilişkilidir (4).

Bu çalışmadaki amaç, birinci trimester gebelik kayıplarında, kronik hastalığı olmayan gebelerdeki serum ferritin, 25(OH)D, folik asit, B12 vitamin değerleriyle, birinci trimesterde sağlıklı gebeliği olan hastalardan alınan aynı kan değerlerinin karşılaştırılarak risk değerlendirmesi yapmak.

Bir diğer amacımız; ilerde birinci trimester kayıplarını önlemek için 25(OH)D vitamin, folik asit, B12 vitamin, Demir replasmanının gerekliliğini belirlemek.

1. GENEL BİLGİLER

2.1. ABORTUS

Abortus (düşük), gebeliğin 20. haftaya kadar olan kaybını veya herhangi bir gebelik haftası için gebeliğin sonlandırılmasını ifade eder. Erken gebelik kaybı, gebeliğin ilk 12 hafta 6/7 gününde fetal kalp aktivitesi olmayan, boş bir gebelik kesesi veya embriyo/fetus içeren gebelik kesesi ile birlikte olan canlı olmayan intrauterin gebelik olarak tanımlanır (5). İlk trimesterde, düşük, spontan abort (ani düşük) ve erken gebelik kaybı terimleri birbirinin yerine kullanılır ve literatürde terimler konusunda bir fikir birliği yoktur. Erken gebelik kaybı yaygın bir durumdur ve klinik olarak tanınan tüm gebeliklerin %10'unda meydana gelir. Gebelik kaybının tüm vakalarının yaklaşık %80'i ilk trimester içinde gerçekleşir.

2.1.1. Abortusların Sınıflandırılması

2.1.1.1. Oluş şekillerine göre:

Abortuslar oluş şekillerine göre üçe ayrılır.

1) Spontan abortuslar :

Dışarıdan girişim veya müdahale edilmeksizin oluşan abortuslara (düşüklere) denir. Bu grupta abortus imminens, komplet abortus, inkomplet abortus ve missed abortus bulunmaktadır. Bu abort (düşük) şekillerinden herhangi biri enfeksiyon ile komplike olursa buna da septik abort denilmektedir.

2) İndüklenmiş abortuslar: Bu grup kendi içinde 2 alt gruba ayrılır.

a) İstemli (kriminal) abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. Gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır.

b) Terapötik abortuslar: Bir gebelik olgusu annenin veya fetüsün sağlığını tehdit ederek her ikisine de olumsuz etkiler yaparak seyir gösteriyorsa ,bu tür olguların 20. Gebelik haftasından önce zorunlu bir şekilde sonlandırılmasıdır.

3) Tekrarlayan gebelik kaybı: İki veya daha fazla düşük yapmak olarak tanımlanır.

2.1.1.2. Oluş zamanlarına göre:

Abortuslar oluş zamanlarına göre üçe ayrılırlar.

1) Subklinik abortus: Klinik olarak tespit edilemeyen, sadece biyokimyasal olarak gebeliğin mevcudiyeti bilinen olgulardaki, zamanında ya da birkaç gün geciken menstrüel kanama ile oluşan abortuslar (düşükler) olarak tanımlanır.

2) Erken abortuslar: Gebeliğin ilk 12 haftasının sonuna kadar oluşan abortuslar olarak tanımlanır.

3) Geç abortuslar: 13. Gebelik haftası ve 20 gebelik haftasına kadar ki olan süre arasında oluşan abortuslar olarak tanımlanır.

2.1.1.3. Klinik seyrine göre:

Abortuslar klinik seyirlerine göre yediye ayrılırlar.

1) Abortus imminens (düşük tehdidi):

Düşük tehdidinin tanısı, gebeliğin ilk 20 haftasında kapalı servikal os'tan kanlı vajinal akıntı veya kanama görülmesiyle koyulur. Erken gebelikteki kanama ,bazı kadınların beklenen adet tarihinde görülen implantasyon kanamasından ayrılmalıdır. Kadınların yaklaşık dörtte birinde, gebeliğin erken dönemlerinde birkaç gün veya hafta devam eden, klinik açıdan anlamlı kanama görülür. Gebelik kayıplarında ,öncelikle kanama başlar ve saatler, günler sonra başlayan kramp tarzı karın ağrısı bunu takip eder. Alt-orta hatta belirgin, ritmik kramplar, pelvik bası hissiyle birlikte persistan bel ağrısı veya orta hatta hafif suprapubik rahatsızlık olabilir. Öte yandan kanama, gebelik kaybı için en yüksek öngörüye sahip risk faktörüdür. Toplamda gebelikleri yarısı kayıpla sonuçlanır, ancak fetal kardiyak aktivite gözlendiğinde bu risk ciddi şekilde azalmaktadır. Gebelik kaybı izlenmeyenlerde ilerleyen dönemlerde plasenta previa, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, IUGR, fetal ve neonatal ölüm riski artmıştır (6).

2) Abortus insipiens (kaçınılmaz düşük):

20. gebelik haftasından önce viabilitesi devam eden fetüsün bulunduğu, kanama ve servikal açıklığın olduğu klinik abortus (düşük) olarak tanımlanır. Bazen

konsepsiyon ürünü servikal os hizasında gelmiş olabilir. Kanama, kramp veya ateş varlığında ise, düşük kaçınılmaz olarak kabul edilir ve gebelik sonlandırılır (6).

3) Missed (gecikmiş) abort:

20. gebelik haftası öncesi, intrauterin fetal ölümün olduğu fakat kanama ve servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı, fetusun uterus dışına atılmadığı durumdur (6).

4) Komplet abort:

Fetus ve eklerinin total olarak uterus ve serviksten dışarı atıldığı klinik durumdur. Şiddetli kanama kramp ve parça düşürme öyküsü yaygındır. Önemli olarak , muayene sırasında servikal os kapalıdır. Komplet abortusun karakteristik bulguları, gebelik kesesinin izlenmediği minimal kalınlıkta endometrium dokusudur. Belirsiz olgularda, seri serum B-hCG ölçümleri tanıya yardımcı olur. Komplet abortusta, B-hCG düzeyleri hızla düşer (6).

5) İnkomples abort:

20. gebelik haftasından önce, plasentanın kısmen veya tamamen ayrılmasını izleyen kanama ve servikal os'un açılması inkomples abortus olarak adlandırılır. Fetus ve plasenta bütün olarak uterus içinde durabilir veya kısmen açılan serviksten dışarı atılabilir. 10.gebelik haftasından önce, fetüs ve plasenta genellikle birlikte atılırken, bu haftadan sonra ayrı ayrı atılır (6).

6) Septik abort:

Kriminal septik abortusa bağlı korkunç enfeksiyonlar ve maternal ölümler, istemli abortusun (düşüğün) yasalaştırılmasıyla ciddi şekilde azalmıştır. Ancak halen , düşük tehdidi veya inkomples abortusu olan kadınların %1-2'sinde, pelvik enfeksiyon ve sepsis sendromu gelişebilmektedir. Cerrahi veya tıbbi elektif abortuslar da bazen ciddi, hatta ölümcül enfeksiyonlarla komplike olabilmektedir. Organizmalar, miyometrial dokulara invaze olabilir ve parametrit, peritonit, septisemi ve nadiren endokardit sebebi olabilir. En kaygı uyandırıcı tablolar ise, nekrotizan enfeksiyonlar ve grup A streptokoların -S.piyogenez- neden olduğu toksik şok sendromudur. Klinik

enfeksiyonun tedavisi hızla geniş spektrumlu antibiyotik başlanması esasına dayanmaktadır. Ardından, içeride kalmış gebelik ürünleri veya parçaları varsa, vakum küretaj uygulanmalıdır. Birçok kadın bu tedaviye 1-2 gün içinde yanıt verir ve afebril hale gelince taburcu edilebilir. Çok az sayıda kadında, ağır sepsis sendromu, akut respiratuar distres sendromuna, akut böbrek yetmezliğine veya dissemine intervasküler koagülopatiyeye yol açabilir. Bu olgularda yoğun bakım desteği esastır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği (2011b), cerrahi boşaltmadan 1 saat önce 100mg oral, işlem sonrası ise 200mg oral doksisisiklin verilmesini önermektedir (6).

7) Anembriyonik gebelik:

Anembriyonik gebelik yolk kesesi veya embriyo içermeyen, canlı olmayan bir gebeliği tanımlar. Embriyo var olmuş olabilir ancak sonradan rezorbe olmuş olan gebelikleri de kapsar.

Anembriyonik gebelik tanısı :

- 1) Ortalama kesesi çapı ≥ 25 mm olan bir gebelik kesesinde endovajinal taramada embriyo görülmediğinde veya
- 2) Yolk kesesi bulunan gebelik kesesini gösteren taramadan ≥ 11 gün sonra embriyo görülmediğinde anembriyonik gebelik tanısı kesinlik kazanır.
- 3) Yolk kesesi veya embriyo olmayan gebelik kesesini gösteren taramadan ≥ 2 hafta sonra embriyo görülmediğinde anembriyonik gebelik tanısı kesinlik kazanır.

2.1.2. Patogenezi

Spontan gebelik kayıplarının %80'den fazlası, gebeliğin ilk 12 haftası içinde gerçekleşir. İlk trimester kayıplarında, neredeyse her zaman, embriyo veya fetüsün ölümünü, gebelik ürününün spontan atılımı takip eder. Ölüm, desidua bazalis'e kanama ile birliktedir. Bunu, uterus kontraksiyonlarını uyaran ve atılıma yol açan komşu dokularda nekroz izler. Bütünlüğü bozulmamış bir gebelik kesesi sıklıkla sıvı ile doludur, embriyo ya da fetüs içerebilir veya içermeyebilir. Bu nedenle, erken gebelik kayıplarında nedenin saptanmasında anahtar nokta, fetal ölüm sebebinin belirlenmesidir (6).

2.1.3. İnsidans

İlk trimester de erken gebelik kaybının insidansı, %31 kadar yüksek olarak tahmin edilmiştir, ancak klinik olarak tanınan gebeliklerde meydana gelen kayıplar dikkate alındığında bu oran yaklaşık %10'a düşer (7). İkinci trimester kaybının, 20 haftaya kadar olan gebeliklerdeki insidansı %1'den daha azdır (8).

2.1.4. Risk Faktörleri

Düşük riski için önemli demografik risk faktörleri kadın yaşı, kadın vücut kitle indeksi (BMI), kadın etnik kökeni ve erkek yaşıdır. Özellikle 35 yaş üzeri fetal kromozomal anomaliler ile alakalı olduğu için en önemli risk faktörüdür (9). 421.000'den fazla gebeliğin yer aldığı ulusal bir prospektif kohort çalışmasında, düşük riski (İstemli düşükler dışında tutularak) en düşük % 10 olarak 25 ila 29 yaş arasındaki kişilerde ve en yüksek %57 olarak 45 yaş ve üzeri kişilerde görüldü (9) Kadınların BMI'si 25 kg/m2'den büyük olması, siyah kadın etnik kökeni ve erkek yaşının 40 yaşından büyük olması da düşük riskinin artmasıyla ilişkilidir. Önceki gebelik kaybı, anne yaşıyla bağımsız olarak, sonraki gebelik kaybı riskini artırır. İlk gebelikte, düşük riski yüzde 11 ila 13 arasındadır (17). Bir düşüktükten sonra, bu oran biraz yükselerek yüzde 14 ila 21 arasına çıkar. İki veya üç düşüktükten sonra ise sırasıyla yüzde 24 ila 29 ve yüzde 31 ila 33 arasındadır. Yukardaki 421.000'den fazla gebelikten oluşan prospektif kohort çalışmasında, anne yaşıyla düzeltilerek, önceki gebeliği düşükle sonuçlanan kişilerde düşük riski artmıştır (9). Maternal Endokrinopatiler, kardiyovasküler hastalık ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli nedenler, gebelik kaybı ile ilişkilidir ve annenin hastalık durumuna bağlı olarak anne ölümlerine neden olabilir (10). Nadir olsa da kötü kontrol edilen diabetes mellitus erken (ve geç) gebelik kaybı ile ilişkilidir. Birçok çalışma, gebeliğin erken dönemlerinde yüksek hemoglobin A1C değerlerinin (özellikle %8'in üzerindeki değerlerin) düşük sıklığının ve doğumsal malformasyonların artışıyla ilişkilendirildiğini göstermiştir (18). Polikistik over sendromu (PCOS) olan kadınlarda düşük oranı, genel obstetrik popülasyondaki temel orana (yüzde 10 ila 20) kıyasla yüzde 20 ila 40 arasında olabilir (19). Bu hastalarda gebelik kaybının mekanizması bilinmemekle birlikte, yüksek serum luteinizan hormon (LH) seviyeleri, yüksek testosteron ve androstenedion konsantrasyonları (endometriyumu olumsuz etkileyebilir) veya insülin direnci ile ilişkili olabilir. Bazı

alışmalar yüksek serum tiroid antikor konsantrasyonlarının, tiroid olanlarda dahil düşük riski ile ilişkilendirilmiş (20). Bakteriyel, protozoal ve viral enfeksiyon ajanları, düşük riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir; ancak tam mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (11). Tedavi edilmemiş sifiliz, fetal kayıp ve ölü doğum riskinde %21'lik bir artışa neden olur (12). Enfeksiyon olmayan hamile bireylerle karşılaştırıldığında, maternal viral enfeksiyonlar parvovirus B19 için neredeyse %8, Zika virüsü için neredeyse %6 ve sitomegalovirüs için %2.5 fetal kayıp oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. Tip 1 ve Tip 2 diyabetin erken gebelik üzerindeki etkileri aşırı olabilir ve hatta ölümcül fetal anomali veya gebelik kaybına yol açabilir. Obezite, Tip 1 veya Tip 2 diyabete göre gebelik kaybı ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir. 2008 yılında yapılan 16 çalışmanın bir meta-analizi, spontan veya yardımcı döllenme sonrası 20 haftaya kadar olan gebelik kaybında vücut kitle indeksi 25'in üzerinde olan kişilerde yaklaşık %70 artmış bir olasılık olduğunu gösterdi (düzeltilmiş OR 1.67, %95 CI 1.25-2.25) (13). Hem hipertiroidizm (tiroid hormon fazlalığı) hem de hipotiroidizm (tiroid hormon eksikliği), gebelik kaybı riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (14). Hem akut hem de kronik stres, gebelik kaybı riskini artırabilir. Kalıtsal trombofilinin, düşük, fetal ölüm, fetal büyüme kısıtlılığı ve plasenta ayrılması gibi çoğu olumsuz gebelik sonucu için büyük bir risk faktörü olmadığı düşünülmektedir. Eğer kalıtsal trombofili ile bu olumsuz gebelik sonuçları arasında bir ilişki varsa, bu olasılıkla sınırlı ve yüksek riskli popülasyonlarda görülebilir. Bazı retrospektif alışmalar, FVL heterozigotluğu (ve muhtemelen prothrombin G20210A heterozigotluğu ve protein C veya S eksikliği) ile 10 haftadan sonraki fetal kayıp arasında sınırlı bir bağlantı olduğunu ve özellikle 20 haftadan sonra tekrarlamayan kayıplar için geçerli olduğunu öne sürdü. Birçok otoimmün hastalığın gebelik sonuçlarına etkisi azdır, ancak antifosfolipid sendromu (APS), gebelik kaybının tanı kriteri olarak kullanıldığı tek immün hastalıktır. Anne yaşı ve tıbbi komorbiditeler kontrol edildikten sonra, gebe kalmadan önce baba tarafından sahip olunan tıbbi durumlar, gebelik kaybı riskini sınırlı bir şekilde artırabilir. İlaç kullanımının ve madde kullanımının gebelik kaybı riski üzerindeki rolü, etken maddeye, doza ve maruz kalma zamanlamasına bağlı olarak değiştiği için değerlendirmesi zor olabilir. Birçok tedavi edici ilaç gebelikte teratojenik olarak kabul edilir ve bazı teratojenik etkiler de gebelik kaybı riskini artırabilir. Genel olarak, sigara

içme, kafein ve alkol tüketimi, doza bağlı olarak gebelik kaybı riskini artırdığı görünmektedir.

2.1.5. Etiyoloji

1) Kromozomal anormallikler

Gebelik kaybının herhangi bir gebelik haftasında yaygın olan etiyojiler arasında kromozomal anormallikler, maternal anatomik anormallikler ve travma bulunur. Kromozomal anormallikler, anöploidi (kromozom sayısında anormallik), kısmi delesyon veya duplikasyon dahil olmak üzere, 20 haftadan önceki gebelik kayıplarının %70'ine kadarında bulunur. Bununla birlikte, yaygınlık gebelik haftasına göre değişiklik gösterebilir.

20 haftadan önce gebelik kaybı yaşayan 80 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, kromozomal mikroyarray analizi sonucunda genetik anormallikler şu oranlarda rapor edilmiştir: 6 haftadan küçük gebeliklerde %9'u, 6 haftadan 9 hafta 7 güne kadar olan embriyoların %69'u ve 10. haftadan 19 hafta 7 güne kadar olan fetüslerin %33'ü (15).

2) Maternal anatomik anormallikler

Anatomik anomaliler, uterin leiomyomlar (miyomlar), polipler, yapışıklıklar veya septalar gibi, büyüklükleri ve gelişmekte olan gebelikle ilişkili olarak konumlarına bağlı olarak gebelik kaybı ile ilişkilendirilebilir. Çeşitli tiplerde tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan 104 kadının incelendiği bir çalışmada, kayba muhtemelen katkıda bulunan en yaygın yapısal teşhisler, intrauterin yapışıklıklar (%15), fibroidler (%14), uterin septum (%3) ve endometrial polipler (%2) olarak belirlendi (16).

2.1.6. Klinik Semptomlar

Gebelik sırasında kanama yaygındır. Gebelik kaybıyla birlikte vajinal kanama miktarı önemli ölçüde değişebilir, özellikle gebelik yaşına göre farklılık gösterir ve hastalar genellikle pıhtılar veya parça düşürme öyküsünü verir. Genel olarak, kanama miktarı veya hastanın kendisi tarafından bildirilen parça düşürme, genellikle pelvik ultrasonografi gibi daha ileri değerlendirme yapılmadan gebelik kaybını teyit etmek

için yeterli değildir. 550 hamile bireyin yer aldığı bir gözlemsel çalışmada, 117'si (%21) 20. haftadan önce kanama yaşadı ve bu gruptaki 67'si (%12) gebelik kaybı ile sonuçlandı (21). Gebelik kaybıyla birlikte ortaya çıkan ağrı genellikle kasımlı bir karaktere sahiptir ve hafiften şiddetliye kadar değişebilir. Ağrı sürekli veya aralıklı olabilir ve genellikle vajinal kanama ile birliktedir. Gebelik kaybı ile ilişkili en yaygın komplikasyonlar kanama ve enfeksiyondur. Bu komplikasyonlar ciddi olabilir ve bazen acil müdahale gerektirebilir. Gebelik kaybı olan hastalarda vajinal kanama yaygın olsa da şiddetli kanamanın başlaması kan transfüzyonu ve cerrahi müdahale gerektirebilir. Enfeksiyonun belirtileri ve semptomları arasında karın veya pelvik ağrı, uterus hassasiyeti, kötü kokulu akıntı ve/veya ateş, taşikardi veya hipotansiyon gibi sistemik enfeksiyon belirtileri bulunur. Gebelik kaybı ile intrauterin enfeksiyon insidansı, gebelik yaşı arttıkça artar. İlk 12 haftada yaklaşık olarak %15 iken, 12 ile 24 hafta arasında kayıplarda bu oran %66'ya kadar çıkabilir (22).

2.1.7. Teşhis

Bir intrauterin gebelik ultrason ile tespit edildikten sonra, gebelik kaybı tanısı, rutin olarak veya belirtiler nedeniyle yapılan herhangi bir sonraki ultrasonda intrauterin gebelik veya önceden görülen kalp aktivitesinin kaybının olmaması durumunda konulur. Trans vajinal ultrason kullanıldığında, gestasyonel kese 4.5-5. haftalarda, yolc sac 5. Haftada, kardiyak aktivite 5.5-6 haftalarda, baş-popo mesafesi 6. Haftada görülebilir. Gebelik kaybının teşhisinde bulgular şunlar olabilir:

- 1) Baş-popo mesafesi ≥ 7 mm ve kalp atışının olmaması
- 2) Ortalama kese çapının ≥ 25 mm ve embriyonun gözükmemesi
- 3) Yolk sacın olmadığı bir gestasyon kesesini gösteren bir taramadan ≥ 2 hafta sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması.
- 4) Yolk kesesi olan bir gestasyon kesesini gösteren bir taramadan ≥ 11 gün sonra kalp atışı olan embriyonun olmaması.

2.1.8. Abortusun Yönetimi

Gebelik kaybı için üç yönetim seçeneği vardır: bekle-gör, ilaç kullanımı ve cerrahi yönetim.

1) Bekle-Gör yönetimi

Hastanın gebelik dokusunun kendiliğinden atılmasını beklemesini içerir. Hastalar başlangıçta bekle-gör yönetimini tercih edebilir ve ardından gebelik belirli bir süre içinde atılmazsa veya kanama, enfeksiyon veya diğer komplikasyonlar gelişirse cerrahi veya ilaç yönetimine geçebilir. Hastalar, bekle-gör yönetimini tercih etmeleri halinde yoğun vajinal kanama ve/veya uterus kasılmaları yaşayabilecekleri konusunda bilgilendirilirler (23). Hastalar ayrıca, daha az invaziv bir yaklaşım tercih etseler bile, gebelik ürünlerinin tam atılmaması, enfeksiyon, kanama veya hemodinamik bozukluk belirtileri gibi durumlarda hala cerrahi uterin aspirasyonun gerekebileceğini anlamalıdır. Bekle-gör yönetimi, birinci trimesterde yaklaşık olarak %70 ila %80 oranında etkilidir. Birinci trimesterde bekle-gör yönetimi yaklaşık dört hafta geçmesine rağmen gebelik atılmamışsa, ilaç veya cerrahi yönetimin düşünülmesini önermektedir.

2) İlaç yönetimi

İlaç yönetimi genellikle hastanın uterin içeriğin atılmasını sağlamak için 24-48 saat boyunca ilaç almasını içerir. İlaç yönetimi yaklaşımı, hastalara gebelik dokusunun atılma zamanı üzerinde daha fazla kontrol sağlar, yüksek etkilidir ve genellikle cerrahi müdahale gerektirmez (24). Misoprostol, bir prostaglandin E1 analogu olarak çalışır ve uterusu kasılarak gebelik dokusunun atılmasını sağlar. İlaç yönetiminin genel riskleri arasında cerrahi müdahale gerektirecek doku kalması (%8 ila %9), kan transfüzyonu (%2) ve pelvik enfeksiyon (yüzde 1'den az) bulunur (25).

3) Cerrahi yönetimi

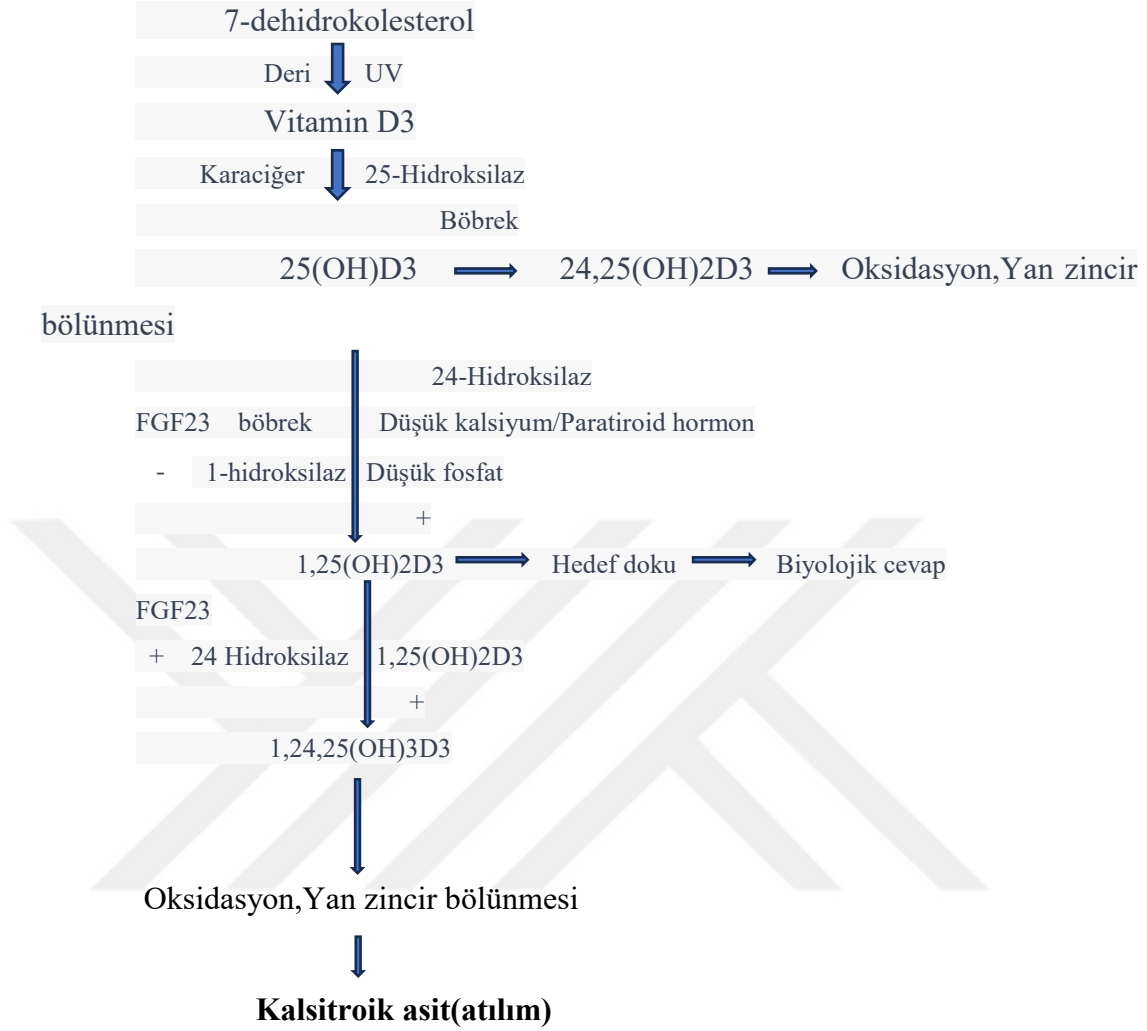
Uterusun vakum aspirasyonu ile cerrahi yönetim, manuel veya elektrikli vakum aspirasyon sistemleri kullanılarak gerçekleştirilir. Cerrahi yönetim, öngörülebilir, yüksek etkilidir ve düşüğün temizlenmesini sağlar (26). Bu prosedür genellikle sağlık hizmeti sunulan bir tesis içinde gerçekleştirilir ve ağrı kesici ilaçlar uygulanabilir. Tamamlanması genellikle 15 dakikadan kısa sürer. Hafif veya hiç sedasyon almayan bireyler için iyileşme süreci 20 ila 30 dakika kadar hızlı olabilir. Hastalar belirli bir tarih ve saat için randevu alabilirler. Etkinliği neredeyse %100'dür. Cerrahi yönetimin riskleri genellikle işleme bağlı risklerdir ve yetersiz boşaltma,

yaralanma (örneğin, servikal yırtılma, uterus perforasyonu), kanama, enfeksiyon ve intrauterin yapışıklık oluşumu gibi durumları içerir.

1.2. D VİTAMİNİ SENTEZİ, METABOLİZMASI VE VÜCUTTAKİ ETKİLERİ

Vitamin D veya kalsiferol, çoğunlukla güneş ışığına maruz kalan deride sentezlenen ve daha az miktarda diyet yoluyla alınan yağda çözünen bir vitamindir. Dermal sentez, Vitamin D'nin başlıca doğal kaynağıdır, ancak üretim cilt tipi, enlem, mevsim, günün saati, maruz kalan vücut bölgesi, maruz kalma süresi, kirlilik ve yaş gibi faktörlere bağlı olarak değişir (27). Güneşin ultraviyole ışınlarına maruz kalma sırasında, 7-dehidrokolesterol Vitamin D₃'e (kolekalsiferol) dönüşür (45). Bitkilerde ise Vitamin D₂ (ergokalsiferol), ergosterolün radyasyonu ile üretilir. İnsanlar Vitamin D₃ ve Vitamin D₂'yi metabolize edebilir, ancak Vitamin D₂ daha az etkilidir. Vitamin D, genellikle vitamin D bağlayıcı protein (VDBP) ile birleşir, ancak aynı zamanda serum albümini ve lipoproteinleri ile de karaciğere taşınır. Karaciğerde, Vitamin D, mitokondriyal 25-hidroksilaz enziminin etkisiyle ilk enzimatik dönüşümü geçirir ve 25-hidroksivitamin D veya 25(OH)D (kalsidiol) olarak adlandırılan, D vitaminin dolaşımdaki ana formunu oluşturur. İkinci enzimatik dönüşüm büyük ölçüde böbrekte gerçekleşir ve 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) ve 24 α -hidroksilaz (CYP24) enzimleri tarafından 1,25-dihidroksivitamin D veya 1,25(OH)₂D (kalsitriol) olarak adlandırılan, Vitamin D'nin aktif metabolitini oluşturur (28). 1,25(OH)₂D'nin etkileri, hedef dokularda gen transkripsiyonunu düzenleyen bir çekirdek reseptör olan vitamin D reseptörüne bağlanmasıyla gerçekleşir. Vitamin D Reseptörü, yalnızca kalsiyum fosfat düzenlemesinde rol alan organlarda değil, aynı zamanda mononükleer hücreler, endometrial stroma, vasküler endotel hücreleri, pankreatik β -hücreler, keratinositler ve sinir dokusu gibi diğer dokularda ve hücrelerde de bulunur (29). Aktif formdaki Vitamin D'nin, kalsiyum ve fosfat dengesinin düzenlenmesi ve kemik metabolizmasında klasik bir rol oynadığı gösterilmiştir (30). Bu kritik fonksiyonun ötesinde, Vitamin D'nin son zamanlarda, hormon salgısının düzenlenmesi, bağışıklık fonksiyonu, hücre farklılaşması ve hücre çoğalması gibi yollarla bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığı bulunmuştur (31). Vitamin D, doğal bağışıklık yanıtlarında ve adaptif bağışıklık yanıtlarında yer alarak, ilkinin desteklerken

ikincisini baskılar. Doğal bağışıklık, farklı dokuların ve organların monositleri, makrofajları ve epitelyal hücreleri içeren Toll benzeri reseptörlerin (TLR) aktivasyonunu içerir ve makrofajların hücre içi bakterilerle karşılaşma yeteneğini artırır (32). Adaptif bağışıklık sisteminde, Vitamin D, Th1 hücrelerinin aktivitesini azaltarak interferon gama (INF- γ), interleukin (IL) 2, IL-12 ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) üretimini azaltırken, Th2 hücrelerinin aktivitesini artırarak IL-4, 5, 6, 9, 10, 13 üretimini artırır (33). Vitamin D ayrıca Th17 hücrelerinde inhibe edici etkiye sahiptir ve Treg hücrelerinde uyarıcı etkiye sahiptir. Bu etkiler, forkhead box protein 3 (Foxp3) adı verilen bir faktörün düzenlenmesi yoluyla gerçekleşir. Foxp3, bu hücrelerin farklılaşması ve çoğalmasını destekleyen bir faktördür (34). Vitamin D aynı zamanda B hücre proliferasyonunu, plazma hücresi farklılaşmasını ve immünglobulin üretimini düşürür (35). Klinik Uygulama Kılavuzlarına göre, eksiklik 25-hidroksivitamin D serum düzeylerinin 20 ng/mL'nin altında olduğu durumu ifade ederken, yetersizlik ise 21 ile 29 ng/mL arasındaki düzeyleri ifade eder (41).



Şekil 1: D Vitamini Metabolizması

2.2.1. D Vitamini Eksikliği

Vitamin D, büyük ölçüde güçlendirilmiş süt veya meyve suyu, balık yağları ve diyet takviyeleri tüketerek elde edilen yağda çözünen bir vitamindir. Aynı zamanda ciltte güneş ışığına maruz kalma ile endojen olarak üretilir. Prevalans %40 ile %100 arasında değişmekte olup en yüksek prevalanslara Kuzey Asya ve Ortadoğu bölgelerinde rastlanmaktadır. Ülkemizde de D vitamini eksikliği yaygın olarak görülmektedir. Ciltte vitamin üretimi cilt rengi, güneş koruyucusu kullanımı, güneşe maruz kalınan saatler, mevsim, enlem, boylam ve hava kirliliğine bağlı olarak değişmektedir. Güneş ışınlarının dünyaya ulaştığı açı olan Zenith açısı D vitamini sentezinde etkilidir. Sabah erken ve öğleden sonra geç saatlerde ve kış

aylarında Zenith açısındaki artış UVB ışınlarının ozon tabakasında daha uzun bir yol kat etmesine ve büyük oranda emilmesine yol açar. Bu durum yaz aylarında, ekvator veya dünyanın kuzey ya da güney kesimleri gibi günün büyük kısmında güneş gören bölgelerinde, vitamin D3 sentezinin neden saat 10:00 ile 15:00 saatleri arasında olduğunu da açıklar. Hava kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde UVB ışınlarının çok az bir kısmı yeryüzüne ulaşır. Ayrıca faktör düzeyi 15 ve üzeri olan güneş koruyucular ile cam ve tül arkasından güneşe maruziyet de D vitamini sentezini engeller (72).

D vitamini düzeyi, prohormon 25 (OH)D ölçümüne dayanmaktadır. Serumda D vitaminin en stabil ve fazla bulunan metaboliti olan 25 (OH)D'nin 3 haftalık yarı ömrünün olması, D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olmasına neden olmaktadır. D vitamini yetersizliği serum 25 OHD düzeyinin 10 ng/ml'nin (2,496 ile çarpılarak nmol/L'ye çevrilebilir) altında olması olarak kabul edilir. Son zamanlarda, serum 25(OH)D'nin subopimal düzeylerini tanımlamak için D vitamini eksikliği terimi kullanılmaktadır. Optimal D vitamini düzeyi için 30 ng/ml cutoff değeri olarak alınmaktadır (71).ACOG(American College of Obstetric and Gynecology)'e göre serum 25(OH) D vitamini değerinin 20 ng/mL'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanırken, 32 ng/dL'nin altında olmasını D vitamini yetersizliği olarak tanımlar.

Biz kendi çalışmamızda D vitamini cut off değer ve tanımlarını; <12 ise D vitamini eksikliği, 12-20 arasında D vitamini yetersizliği, >20 ise yeterli D vitamini seviyesi olarak belirledik.

2.2.2. Gebelikte D Vitamini

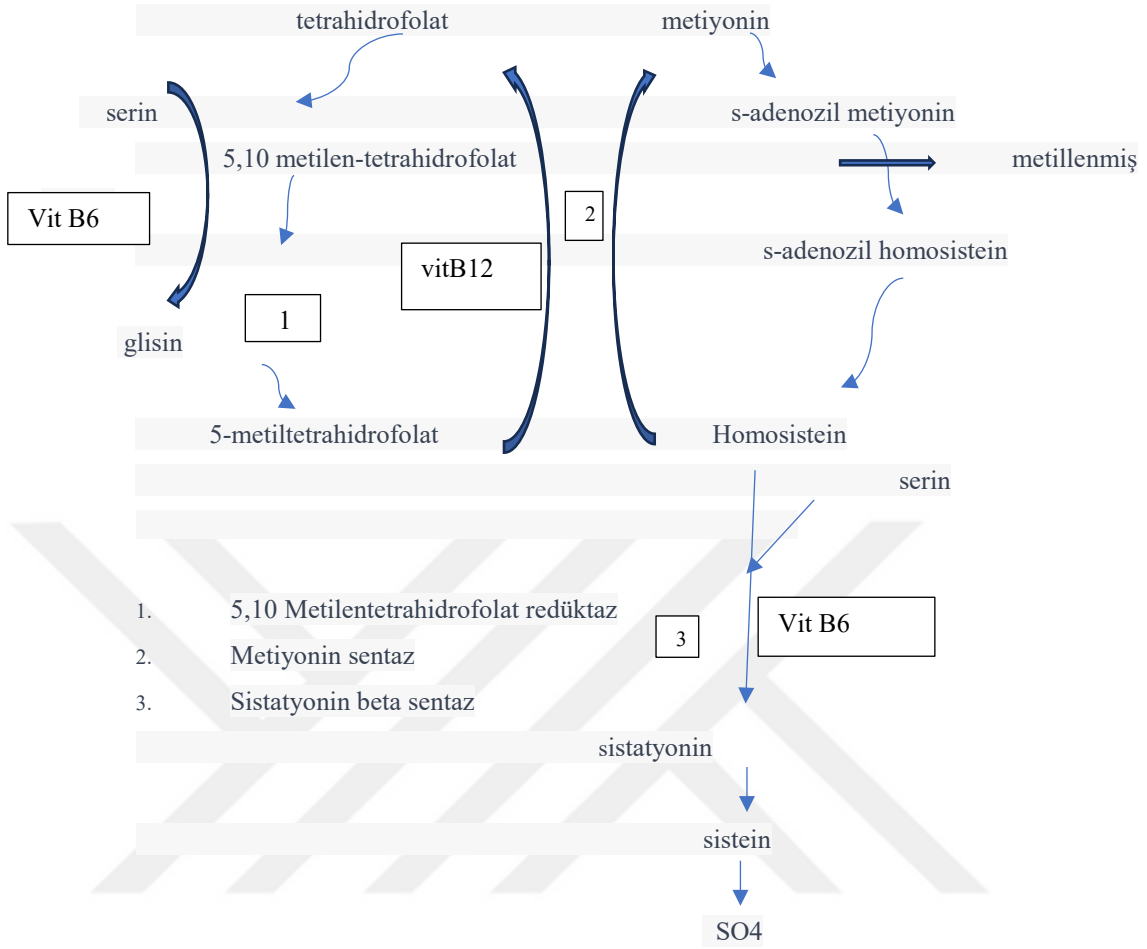
Gebelikte 1,25(OH)2D'de fizyolojik bir artış vardır. Annenin kanındaki 25 (OH) D, plasentayı geçer ve fetüste Vitamin D'nin ana kaynağını temsil eder. Bu geçişler sistematik dolaşımında ve plasentada gerçekleşir ve plasentanın gebelikte Vitamin D metabolizmasının önemli bir noktası olduğunu düşündürür (36).1 α (OH)az enzimi, gebeliğin erken dönemlerinden itibaren hem fetal trofoblast hücrelerinde hem de maternal desidua hücrelerinde salgılanır (43). 1 α (OH)az enzimi sentezi, üçüncü trimester hücrelerine kıyasla birinci trimester desidua hücrelerinde 8 kat daha yüksektir (44). Bu durum D vitamininin erken gebelikte önemli bir rol oynadığına işaret etmektedir. Normal gebelik sürecinde, anne adaptif bağışıklık sistemi

baskılanırken, doğal bağışıklık sistemi nispeten uyarılır. Anne-fetus arasındaki bu değişiklik, bağışıklık toleransı oluşturmada ve fetal reddi önlemede yararlıdır (37). Normal gebelik immün yanıtta tip 1'den tip 2'ye doğru bir kayma ile karakterizedir. Vitamin D'nin maternal-fetus ara yüzünde immün düzenlemeye katkıda bulunabileceği, desidualizasyon ve implantasyon için yeterli düzeyde enflamatuvar yanıtın oluşmasında rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Birçok çalışma, insan deciduasında, plasental dokularda ve endometriumda Vitamin D Reseptörü, Vitamin D metabolizması enzimleri ve Vitamin D Bağlayıcı Protein 'in bulunduğunu göstermiştir (38). D vitamini, erken gebelikte implantasyon sürecinde rol oynayan homeobox genleri (HOXA10) aktive ettiği gösterilmiştir (40). D vitamini, implantasyon sırasında immün düzenleyici olarak işlev görebileceği ve üreme kapasitesinde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmüştür. Erken gebelikte, trofoblastlar D vitamini üretir ve buna yanıt verir ve bazı araştırmacılar D vitamininin yerel antienflamatuvar yanıtları etkilediğini ve başarılı gebelik için desidualizasyonu indüklediğini göstermişlerdir. CD4+T hücrelerinde vitamin D'nin doğrudan hedefleri, hücrelerin aktivasyon ve farklılaşma durumuna bağlıdır. 1,25(OH)2D3, Th17 hücrelerinde inhibe edici bir etkiye sahiptir ve Treg hücrelerinin aktivasyonuna katkıda bulunur, ayrıca Foxp3'ün artışını regüle ederek Treg hücrelerinin uyarıcı etkisini arttırabilir (42). Dünya genelinde, Vitamin D eksikliği gebelerin ve yeni doğanların yarısından fazlasında bulunmaktadır. Vitamin D eksikliği preeklampsi, gestasyonel diyabet, fetal büyüme kısıtlaması, maternal enfeksiyonlar ve prematüre doğum gibi bazı olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (39).

2.3. HOMOSİSTEİN, FOLİK ASİT, B12 VİTAMİN METABOLİZMASI VE GEBELİKLE İLİŞKİSİ

Folik asit, biyolojik olarak aktif form olmayan folatın oksitlenmiş formunu ifade eder. Folik asit stabildir ve bu nedenle vitamin takviyeleri ve güçlendirilmiş gıdalarda tercih edilen formülasyondur. Folik asit, gastrointestinal sistemden kolaylıkla emilir, burada indirgenir ve metillenir ve 5 metiltetrahidrofolat [5-metilTHF] formunu oluşturur. Bu şekilde kana geçer. Folatın dolaşımdaki formu 5-metil-THF'dir ve bu form, hücrelere in vivo olarak sunulan formudur. 5-metilTHF bir

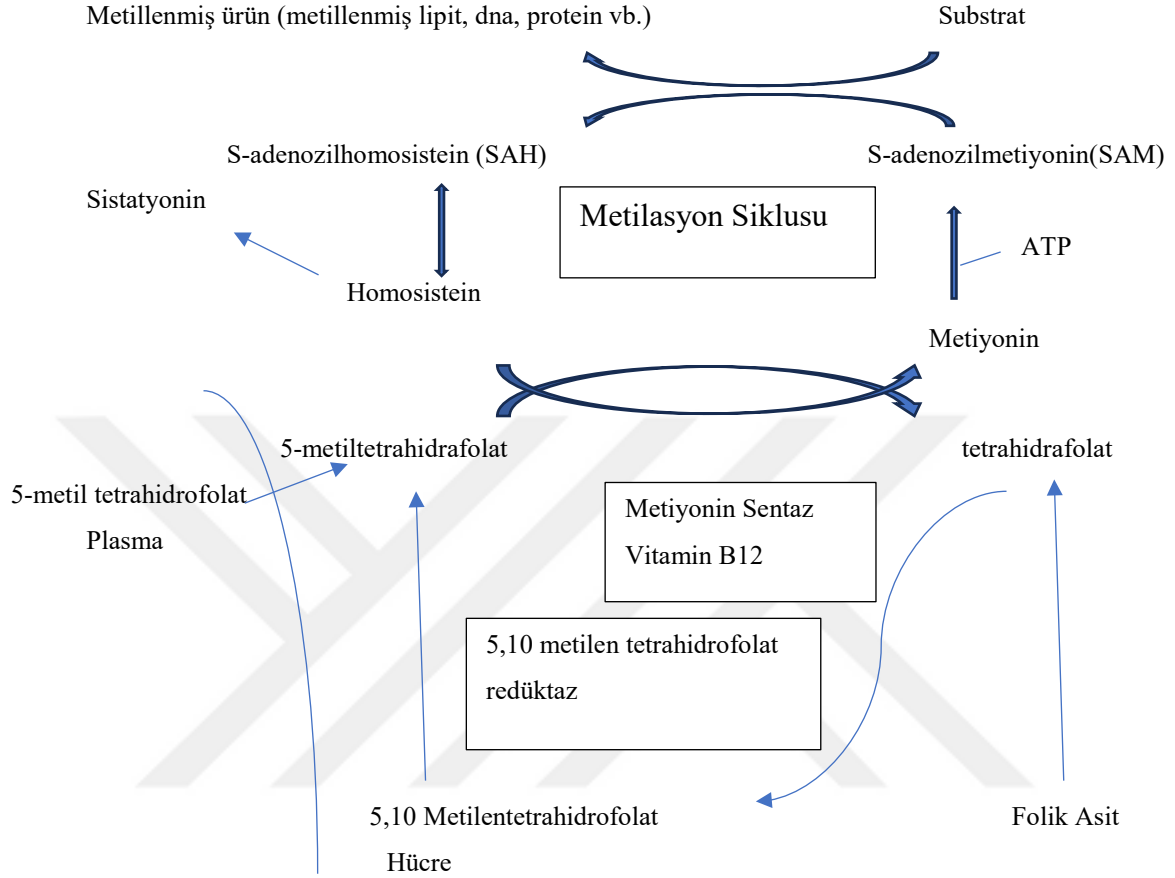
hücreye girdiğinde, hücre içinde kalıcılığını sağlamak için metil grubunu kaybetmelidir. Temel olarak, 5-metilTHF, homosistein ile birleşerek metiyonin ve THF oluşturur. Bu, enzim metiyonin sentaz tarafından katalizlenen karmaşık bir reaksiyondur ve metil grubunun transfer edilmesi için folatın metil grubunu taşıyan bir kofaktör ve enzimin bir kofaktörü olan vitamin B12 gerektirir. Hücre içine girdikten sonra, folat iki metabolik döngüde yer alır: biri DNA sentezini içeren döngü, diğeri metilasyon reaksiyonları için metil gruplarının sağlanmasını içeren döngüdür (46). Genel olarak, folatlar bir karbon alıcısı ve vericisi olarak işlev görür. Homosistein seviyeleri, metiyonin sentaz, metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), sistationin beta-sentaz ve (sadece karaciğerde) betain metiltransferazın verimli çalışmasıyla korunur. Bu ilk üç enzim, vitaminlere ya kofaktör olarak ya da substrat olarak ihtiyaç duyar. Folat, metiyonin sentaz ve MTHFR için bir substrattır. Metiyonin sentaz kofaktör olarak B12 vitaminine ihtiyaç duyar ve sistationin için B6 vitamini (riboflavin) gereklidir. Bu nedenle, ideal düşük plazma homosistein seviyeleri, bu enzimlerin verimli çalışmasının yanı sıra yeterli vitamin durumuna da bağlıdır. Homosistein metabolizması, ilgili enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmlerden de etkilenir ve bunlardan MTHFR'nin termolabil (677C!T) varyantı en iyi tanımlanmış polimorfizmdir (47). Bazı bireyler genetik olarak nöral tüp defektlerine yatkındır ve bu genetik yatkınlık, yeterli miktarda folik asit alımıyla aşılabılır. Kükürt amino asidi olan homosistein, folat metabolizmasında esas bir ara üründür ve hem DNA hem de metilasyon döngülerinde merkezi bir rol oynar.



Şekil 2: Homosisteinin metabolik yolları

Homosistein, hücre sistemlerinde endotel hücre fonksiyonlarına, pıhtılaşma mekanizmalarına ve vasküler düz kaslara özellikle zarar veren yüksek reaktif ve toksik bir moleküldür (48). Homosistein, protein sentezi için kullanılmayan, ancak insan fizyolojisinde iki önemli metabolik yolun birleşim noktasında yer alan tiyol (SH) içeren bir amino asittir (49). İlk olarak, homosistein, püridoksin (B6 vitamini) varlığı, enzim sistationin beta sentaz(CBS) tarafından katalizlenen geri dönüşümsüz bir sülfürasyon reaksiyonunda amino asit serin ile birleştirilebilir ve sistationin oluşturur. Bu sistationin daha sonra indirgenerek sistein oluşturulur, bu da sülfür içeren bileşikleri atabilmek için imkân sağlar. Alternatif olarak, homosistein metionin sentaz enzimi tarafından, kobalamin(B12 vitamin) varlığında folik asit yolundan metil gruplarını alarak, esansiyel amino asit metiyonini tekrar oluşturmak için geri dönüşebilir bir şekilde metillenebilir. Bu şekilde, yaşayan organizmanın devam eden

hücresel aktivitesi için hayati öneme sahip olan ileri metilasyon süreçlerine olanak sağlar.



Şekil 3: Metilasyon siklusu

Görüleceği gibi, B6 vitamini, B12 vitamin ve folik asit eksikliğinde veya düşük konsantrasyonlarında, homosistein konsantrasyonları yükselir. Benzer şekilde, homosistein metabolizmasını kontrol eden enzimler inaktif hale getirildiğinde veya daha az etkili hale getirildiğinde, homosistein konsantrasyonları tekrar artar. Daha önce de belirtildiği gibi, normalde gebelikte plazma homosistein konsantrasyonları düşer. Bu düşüşten sorumlu mekanizmalar arasında gebelikte birlikte artan glomerüler filtrasyon hızı, plazma hacmindeki artış ve buna bağlı olarak kanın seyrelmesi ve homosisteinin fetüs tarafından artan alımı olduğu öne sürülen faktörler yer alır. Folat, DNA, RNA ve proteinlerin biyosentezinde doğrudan yer aldığından, gelişmekte olan fetüs için son derece önemlidir (50). Folat ve B12 vitamin, folat-metiyonin döngüsündeki birçok diğer

enzimle birlikte, homosisteinin metiyonine yeniden metillenmesinde kritik bir rol oynar. Metiyon daha sonra çeşitli metilasyon reaksiyonları için evrensel bir metil verici olan S-adenozilmetiyonine (SAM) dönüştürülür (51). Folat eksikliğine ek olarak, hiperhomosisteinemi ($\geq 10 \mu\text{mol/L}$) ve B12 vitamin eksikliği gibi bozulmuş folat metabolizmasının diğer göstergelerinin de nöral tüp defektleri, doğuştan anomaliler, plasenta ayrılması ve kalp defektleri riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (52). Hiperhomosisteinemi gebelik sırasında normal fetal oluşumu bozan defektif koryonik villus vaskülarizasyonu ile ilişkilidir (53).

2.3.1. Folik Asit Eksikliği

Besinlerde doğal olarak oluşan ve suda çözünen bir organik bileşen olan folat (B9), B grubu vitaminleri arasında yer alır. Folik asit ise folatın sentetik şeklidir. Folik asit metabolizmada aktif hale gelebilmesi için C vitamini (askorbik asit) ve NADPH ile tetrahidrofolik asite (THFA) indirgenmesi gerekir. İnsanlar da esansiyel olarak alınan folik asitin %70 den fazlası ince bağırsaklardan emilir. Folik asit az da olsa karaciğerde depolanır. Folik asitin yapısı 3 parçadan oluştuğundan ısının verdiği tesir ile basit bir şekilde parçalanır. Bu yüzden yüksek ısıda pişirme ile yemeklerdeki folik asit miktarı yüksek ölçüde kaybolur. Hamilelik süresince folik asit alımı her gün 400 mcg olarak tavsiye edilir ve eğer gerektiği kadar folik asit alınmazsa anemi hastalığı ortaya çıkar. Eğer hamile kalınması düşünülüyorsa kalınmadan birkaç ay önce folik asite başlanması önerilir. Genellikle, serum folat seviyeleri $<2 \text{ ng/mL}$ eksik kabul edilirken, $>4 \text{ ng/mL}$ seviyeleri normal olarak kabul edilir (73).

Biz kendi çalışmamızda Folik asit cut off değer ve tanımlarını; $3,89\text{-}26,8 \text{ ug/L}$ olarak belirledik.

2.3.2. Vitamin B12 Eksikliği

Başlıca diyet kaynakları kırmızı et, tavuk, balık, kabuklu deniz ürünleri, süt, yoğurt, yumurta, peynir ve karaciğerdir. Diyetteki yetersizlik, emilim ve metabolizmadaki bozukluklar (intrinsik faktör eksikliği, gastrit, çölyak, crohn, gastrik rezeksiyon gibi) ve bazı ilaçların (proton pompa inhibitörleri ve metformin) kullanımı sonucunda B12 vitamin eksikliği görülebilmektedir. Dünya Sağlık Örgütü ve Gıda ve Tarım Örgütü tarafından gebelikte önerilen B12 vitamin referans alım düzeyi 2.6

mcg/gündür (74). Vitamin B12'nin yiyecekten emilmesi için iki şeyin gerçekleşmesi gerekir. İlk olarak, mide asidi vitamin B12'yi yiyeceğinden ayırır. Sonra, vitamin B12, mide tarafından üretilen bir protein olan intrinsik faktör ile birleşir. Bu sayede vitamin B12 sindirim sistemi tarafından emilebilir hale gelir. Yaklaşık olarak %1.5 ila %15 arasındaki insanlarda B12 vitamin eksikliği bulunmaktadır. B12 vitamin seviyesi 300 pg/mL'nin üzerinde olanlar normal kabul edilir. 200 ila 300 pg/mL arasında olan hastalar sınırda kabul edilir ve teşhis için daha fazla enzimatik test yapılması faydalı olabilir. Vitamin B12 seviyesi 200 pg/mL'nin altında olan hastalar eksik kabul edilir (75).

Biz kendi çalışmamızda B12 vitamin cut off değeri ve tanımlarını; 197-771 ng/L olarak belirledik.

2.4. ANEMİ VE DÜŞÜK İLİŞKİSİ

Anemi için öykü, fizik muayene, hematolojik değerlendirme (tam kan sayımı ve indeksler) önemlidir. Bu bulgulara dayanarak serumda ferritin, transferrin, demir ve demir bağlama kapasitesi, folat gibi tahliller istenebilir. Anemi, gebelikte sık görülen bir durumdur. Gebelik sırasında anemi yaygınlığı, Amerika Birleşik Devletleri'nde %5,4'ten gelişmekte olan ülkelerde %80'den fazlasına kadar değişebilir (54). Dünya Sağlık Örgütü, anemiyi gebelik dışındaki kadınlarda 120 g/L'den düşük hemoglobin seviyesi olarak tanımlamaktadır. Gebelik sırasında ise gebelik anemisi, gebeliğin gerçekleştiği plazma hacminin artışına bağlı olarak Hb konsantrasyonunun 110 g/L'nin altında, ikinci ve üçüncü trimesterde 105 g/L'nin altında ve doğum sonrasında 100 g/L'nin altında olması şeklinde tanımlanmaktadır (55).

Tablo 1: Gebelikte anemi sebepleri

Kazanılmış	Hereditör
Demir eksikliği anemisi ve B12 vitamini, folat eksikliği anemisi	Talasemiler
Akut kan kaybına bağlı anemi	Orak hücre anemisi
İnflamasyon ve malignite ilişkili anemi	Diğer hemoglobinopatiler
Megaloblastik anemi	Hemolitik anemiler
Hemolitik anemi	
Aplastik ya da hipoplastik anemi	

Bir dereceye kadar, gebelik sırasında Hb konsantrasyonunda bir azalma, normal fizyolojik değişikliklerin bir sonucudur. Gebelik sırasında plazma hacmi yaklaşık %50 oranında artar (56). Plazma hacmindeki artış, gebeliğin 6. haftasından itibaren başlayan ve gebeliğin 32. haftasında doruğa ulaşan bir süreçtir. Bu artış, hormonlar aracılığıyla oluşan damar genişlemesi ve ardından renin-angiotensin-aldosteron sisteminin aktive olmasıyla ilişkilendirilir (57). Gebelik sırasında, östrojen üretimi ile anjiyotensinojen yükselir ve artmış vazopressin salınımıyla birlikte tuz ve su tutulumuna neden olur (58). Gebelik sırasında kırmızı kan hücresi (RBC) kütlesi de artar, ancak plazma hacmiyle karşılaştırıldığında daha az oranda artar. RBC kütlesindeki artış, dolaşımdaki progesteron ve plasental laktogen yanıt olarak artmış eritropoietin seviyesinden kaynaklanır (59). RBC kütlesiyle karşılaştırıldığında plazma hacmindeki orantısız artış, Hb ve hematokrit düzeylerinde bir azalmaya yol açar ve bu azalma ikinci trimesterden doğuma kadar daha belirgin hale gelir (60). Önceki çalışmalar, özellikle şiddetli anemisi olan anne adaylarında düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum ve gebelik yaşıyla uyumsuz küçük bebek doğumu riskinin artabileceğini göstermiştir (1). Annenin yüksek Hemoglobin ve spontan abort (ani düşük) arasındaki ilişkisinin patofizyolojisi zor açıklanabilir, ancak büyük olasılıkla hiperviskozitenin bilinen zararlı etkileriyle açıklanabilir. Yüksek Hb konsantrasyonları kan viskozitesini artırabilir, bunun sonucunda mikrosirkülasyon bozulabilir ve plasental kan akışı azalabilir. Bu durum doğrudan besin taşımasının bozulması veya kronik hipoksiye yanıt olarak salınan fetal kortikosteroidlerin etkisiyle dolaylı olarak fetal büyümeyi olumsuz etkileyebilir (61). Daha yakın zamanlarda elde edilen kanıtlar, artan kan viskozitesi ve azalan oksijen seviyelerinin oksidatif stres, vasküler endotel hasarı, damar büzülmesi ve plasental iskemiye yol açabileceğini ima etmektedir (62). Yüksek hematokrit seviyesi sadece prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı ve perinatal ölümle değil, aynı zamanda maternal hipertansiyonla da ilişkili olabilir (67). Hb konsantrasyonu demir düzeyleri ile çok yakından ilişkilidir ve dünya genelindeki anemi vakalarının neredeyse yarısı demir eksikliğinden kaynaklanmaktadır (63). Gebelikte 30 µg/L'den düşük ferritin konsantrasyonu, demir eksikliği tanısı için belirleyicidir (64). Biz kendi çalışmamızda Ferritin cut off değer ve tanımlarını; 13-150 ug/L olarak belirledik. Demir eksikliğine bağlı olarak oluşan hipoksi, fetus tarafından kortizol üretiminin artmasına neden olabilir. Bu durum,

prematüre doğuma yol açabilen bir tepkiyi başlatabilir (65). Ayrıca, demir eksikliği, demirin enzimatik antioksidan mekanizmasının bir parçası olması nedeniyle oksidatif stresi artırır. Bu oksidatif stres, erken gebelikte bile plasentanın gelişimini olumsuz etkileyebilir (66). Anne Hb konsantrasyonu 70 g/l'nin altına düştüğünde, hamile kadınlar yüksek çıkışlı kalp yetmezliği riski altında olur ve kalp kası dahil olmak üzere dokuların oksijenlenmesinde azalma yaşarlar. Bu durum, anne ve fetus üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir ve gebeliğin sona ermesine yol açabilir (1). Anemi ile SA arasındaki olası ilişkiyi açıklayan biyolojik mekanizmalar, düşük bağışıklık nedeniyle enfeksiyona artan duyarlılığı veya baş ağrısı, yorgunluk, taşikardi, taşipne gibi anemiye eşlik eden çoklu belirti ve bulguların hamilelik durumunu dolaylı olarak etkileyebilmesini içerebilir (1). Gebelikte anemi ile düşük arasındaki ilişkinin fizyopatolojisi tam olarak anlaşılamamış olsa da demir eksikliğinin hipoksi, oksidatif stres ve artmış enfeksiyonlarla ilişkisi nedeniyle önemli bir rol oynayabileceği görülmektedir (65). Gebelikte ortalama demir ihtiyacı 1000 mg'dır. Diyetle bulunması gereken demir miktarı 30mg/gün'dür. Gebelik sırasında serum ferritin seviyesi yaklaşık olarak 32. haftaya kadar azalır, bu da demir depolarının giderek tükenmesini yansıtır. Demir plasentanın üzerinden aktif transport ile fetuse taşınır (68). Sonuç olarak, anne de demir eksikliği olabilirken, bebek doğumda demir eksikliği yaşamaz. Ancak, demir düzeyi yeterli olan annelerin bebekleriyle karşılaştırıldığında, demir eksikliği olan annelerin bebeklerinde daha düşük kordon kanı ferritin düzeyleri ve ilerleyen dönemlerde demir eksikliği riski daha yüksek olabilir (69). Demir eksikliğiyle sıklıkla ilişkili olan mikrositozun, gebelik sırasında MCV genellikle hafifçe yükseldiği için görülmeyebilir. Gebelikte serum ferritin düzeyi kemik iliği demir depolarını gösterir ve gebelikte demir eksikliği anemisini teşhis etmek için serum transferrin doygunluğu veya eritrosit protoporfirin tespiti gibi yöntemlere göre daha spesifik ve duyarlıdır (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif vaka-kontrol çalışmasında 01.04. 2023 ile 01.07.2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran, 5-14 gestasyonel haftaları arasında 176 gebe dahil edildi. Düşük yaptığı saptanan 88 gebe çalışma grubuna, aynı gestasyonel haftalarda polikliniğimize başvuran sağlıklı 88 gebe ise kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya 18-40 yaş arası kronik hastalığı olmayan, tekiz gebeliği olan, ek ilaç olarak B12 vitamin, Demir ilacı, 25(OH)D Vitamini kullanmayan, serumda B12 vitamin, Folik Asit, 25(OH)D Vitamini, Ferritin testlerini yaptırmış gebeler dahil edildi.

Etik kurul onayı, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 21 Şubat 2023 tarih ve 2243 karar numarası ile alındı ve çalışmamız Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

Katılımcılara ayrıntılı bir şekilde çalışmanın amacı, yönetimi ve amaçları sözel olarak anlatıldıktan sonra, çalışmaya katılmayı kabul edenlerin 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu' (EK-2) imzalarıyla yazılı onamları alındı.

Her iki grup demografik özellikler olan yaş, sigara, alkol, akraba evliliği, kronik hastalıklar açısından sorgulandı, olgu rapor formuna kaydedildi.

Bu hastaların gebelik haftası son adet tarihine göre hesaplanarak kaydedilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilenler spontan abort (ani düşük) ve missed abortus (düşük) tanıları olarak ikiye ayrıldı. Spontan abort (ani düşük) grubunu kanama ile başvurmuş komplet veya inkomplet şeklinde abortus (düşük) tanısı konulan hastalar oluşturmuştur. Missed abortus grubunu ise gestasyonel kesenin 25mm den büyük olup fetal imajın izlenmediği anembriyonik gebelikler ve/veya 7mm'nin üzerinde fetal imajın görülüp fetal kalp aktivitesinin olmadığı hastalar oluşturmuştur. Ultrasonografik inceleme SIEMENS marka ve ACUSON X300 model cihaz ile bütün hastalara aynı hekim tarafından yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubunun Hemogram, Kan grubu, INR, Vitamin B12, Ferritin, 25(OH) D Vitamini ve Folik Asit düzeylerini değerlendirmek amacıyla 8 saat açlıktan sonra sabah venöz kanları vakumlu jelli tüplere alındı. Numunelerdeki

Vitamin B12 düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile ölçüldü. Referans aralığı 197-771 ng/L olarak alındı. 25(OH)D düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile ölçüldü. Referans aralığı <12ug/L d vitamini eksikliği, 12-20ug/L arası d vitamini yetersizliği, >20 ug/L yeterli/normal olarak alındı. Folik asit düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile ölçüldü. Referans aralığı 3,89-26,8 ug/L olarak alındı. Ferritin düzeyleri ROCHE COBAS 8000 markalı cihazda kemilüminesans emisyon tekniği ile ölçüldü. Referans aralığı 13-150 ug/L olarak alındı.

Çalışmadan dışlama kriterleri

- Kliniğimize gebelik takibi açısından interne edilen ve polikliniğimize başvuran abort (düşük) veya kalp atımı pozitif olarak tespit edilen 18 yaş altı ve 40 yaş üstü gebeler
- Gebeliğinin 5-14 haftaları arasında serumda B12 vitamin, Folik Asit, Ferritin ve 25(OH)D testlerini yaptırmamış gebeler
- Hastane elektronik dosya sisteminden bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılamayan hastalar
- Tiroid, paratiroid, Böbrek hastalığı, Tip1 ve Tip 2 Diyabetes Mellitus, Otoimmün hastalığı ve Tansiyon ile ilgili kronik hastalığı olan kadınlar
- Ek ilaç olarak B12 vitamin, Demir ilacı, 25(OH)D Vitamini kullanan gebeler
- Çoğul gebeliği bulunan hastalar
- 5-14 gestasyonel haftalar dışında gebelik kaybı yaşayan veya fetal kalp atımı pozitif olduğu tespit edilen gebeler

3.1. İSTATİSTİK METOT

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, median olarak verildi. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanmadığından Mann Whitney U Testi ile yapıldı. Gruplarda oranlar Ki Kare testi ile karşılaştırılacak. Risk etkileri

Lojistik Regresyon Analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışma 01.04. 2023 ile 01.07.2023 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran toplam 176 kadın üzerinde yapılmıştır. Katılımcıların yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte olup, abortusların (düşüklerin) yaş ortalaması $31,9 \pm 6,4$, Sağlıklı gebelerin yaş ortalaması $31,5 \pm 5,7$ olarak saptanmıştır.

Tablo 2: Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Çalışma	Kontrol	
	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
Yaş	$31,9 \pm 6,4$ 20-47 (32)	$31,5 \pm 5,7$ 20-47 (30)	0,501*
Gravida	$2,69 \pm 1,68$ 1-9 (2)	$1,98 \pm 1,09$ 1-5 (2)	0,005*
Parite	$1,13 \pm 1,07$ 0-4 (1)	$0,75 \pm 0,90$ 0-3 (0,5)	0,017*
Abortion	$0,45 \pm 0,98$ 0-6 (0)	$0,15 \pm 0,47$ 0-3 (0)	0,014*
Kuretaj	$0,11 \pm 0,69$ 0-6 (0)	$0,08 \pm 0,41$ 0-3 (0)	0,997*
SAT	$8,16 \pm 2,45$ 5-14 (7)	$11,82 \pm 1,12$ 6-13 (12)	<0,001*
	$2,34 \pm 1,96$ 0-6 (2)	$2,99 \pm 2,12$ 0-6 (3)	0,040*
Sigara n (%)	2 (2,3)	0	0,497 [#]
Alkol n (%)	0	0	-
Akraba Evliliği n (%)	5 (5,7)	0	0,059 [#]
Kronik Hastalık n (%)	0	-	
RH Uygunsuzluğu n (%)	15 (17,0)	14 (15,9)	0,839 [#]
Tanı	Missed Abort	70 (79,5)	
	Spontan Abort	18 (20,5)	

*Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Çalışmaya katılan olguların gruplara göre yaş dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışma grubunun gravida, parite, abortus ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, SAT ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,005$ $p=0,017$ $p=0,014$ $p<0,001$).

Çalışma grubunun kontrol grubuna göre SAT ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0,001$).

Her iki grubun küretaj ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Her iki grup arasında sigara, akraba evliliği, Rh uygunsuzluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Çalışmamıza katılan gebelerin hiçbirinde alkol kullanımı ve kronik hastalık yoktur.

Tablo 3: Biyokimyasal Bulgular

		Çalışma	Kontrol	
		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
Hemoglobin		11,7±1,1 7,7-14,8 (11,8)	11,9±0,9 8,1-13,6 (11,95)	0,318*
Hemoglobin n (%)	<11,5 g/L	31 (35,2)	25 (28,4)	0,332 [#]
	11,5-15,5 g/L	57 (64,8)	63 (71,6)	
INR		1,03±0,10 0,90-1,60 (1,01)	1,02±0,07 0,90-1,18 (1,00)	0,693*
INR n (%)	0,8-1,25	86 (97,7)	88 (100)	0,497 [#]
	>1,25	2 (2,3)	0 (0,0)	
Vitamin B12		279,7±136,9 100-756 (254,5)	314,5±125,4 100-741 (292,5)	0,019*
Vitamin B12 n (%)	<197 ng/L	27 (30,7)	14 (15,9)	0,020 [#]
	197-771 ng/L	61 (69,3)	74 (84,1)	
Folik Asit		11,1±5,1 2,87-20 (10,3)	14,6±5,5 2,93-20 (16,9)	<0,001*
Folik Asit n (%)	<3,89 ug/L	2 (2,3)	2 (2,3)	1,000 [#]
	3,89-26,8 ug/L	86 (97,7)	86 (97,7)	
25-OH vitamin D		12,6±11,4 3-80,5 (8,98)	12,7±7,6 3-44 (10,95)	0,215*
25-OH	<12ug/L eksiklik	56 (63,6)	46 (52,3)	0,096 [#]

vitamin D	12-20ug/L yetersizlik	19 (21,6)	32 (36,4)	
	>20 ug/L yeterli/normal	13 (14,8)	10 (11,4)	
Ferritin		29,4±34,4 3,4-247,6 (19,64)	40,1±35,1 5,5-259 (34,1)	<0,001*
Ferritin	<13 ug/L	25 (28,4)	12 (13,6)	0,023 [#]
	13-150 ug/L	61 (69,3)	75 (85,2)	
	>150 ug/L	2 (2,3)	1 (1,1)	

*Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Çalışma grubunun Vitamin B12 düzeyi, Vitamin B12 <197 ng/L oranı, Folik Asit düzeyi, Ferritin düzeyi, Ferritin <13 ug/L oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,019 p=0,020 p<0,001 p<0,001 p=0,023).

Her iki grup arasında Hemogloblin ortalaması, Hemogloblin <11,5 g/L oranı , INR ortalaması, INR >1,25 oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p>0,05).

Her iki grup arasında Folik Asit <3,89 ug/L oranı, 25(OH) D vitamini düzeyi, 25(OH) D vitamini <12ug/L eksiklik oranı, 25(OH) D vitamini 12-20 ug/L yetersizlik oranı, 25(OH) D vitamini >20 ug/L yeterli/normal oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır(p>0,05).

Tablo 4: Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi

	p	OR	95% CI	
Vitamin B12 (Ref:<197 ng/L) 197-771 ng/L	0,043	0,451	0,208	0,977
Folik Asit (Ref:<3,89 ug/L) 3,89-26,8 ug/L	0,563	1,989	0,193	20,515
25-OH vitamin D (Ref:<12ug/L)	0,150			
12-20ug/L arası d vitamini yetersizliği	0,079	0,525	0,255	1,079
>20 ug/L yeterli/normal	0,695	1,213	0,461	3,189
Ferritin (Ref:<13 ug/L)	0,062			
13-150 ug/L	0,020	0,395	0,180	0,865
>150 ug/L	0,889	0,827	0,057	11,947

Hosmer and Lemeshow Test Chi-square p=0,785 Cox & Snell R Square: 0,084

Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendiğinde Vitamin B12 ve Ferritin düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptandı (p=0,043 p=0,020).

Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendiğinde Folik Asit ve 25(OH) D vitaminin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 5: Abortus subgruplarının analizi

	Missed Abort	Spontan Abort	
	Ort. $\pm$ SD Min-Maks (Median)	Ort. $\pm$ SD Min-Maks (Median)	p
Yaş	31,9 $\pm$ 6,1 21-47 (32)	31,8 $\pm$ 7,4 20-43 (31)	0,901*
Gravida	2,7 $\pm$ 1,7 1-9 (2)	2,8 $\pm$ 1,6 1-7 (3)	0,718*
Parite	1,1 $\pm$ 1,1 0-4 (1)	1,1 $\pm$ 1,1 0-3 (1)	0,987*
Abortion	0,4 $\pm$ 0,8 0-3 (0)	0,5 $\pm$ 1,5 0-6 (0)	0,433*
Küretaj	0,1 $\pm$ 0,7 0-6 (0)	0,2 $\pm$ 0,5 0-2 (0)	0,140*
SAT	8,2 $\pm$ 2,4 5-14 (7,5)	7,9 $\pm$ 2,8 5-14 (7)	0,337*
	2,4 $\pm$ 2,0 0-6 (2)	2,1 $\pm$ 1,9 0-6 (1,5)	0,512*
Sigara n (%)	2 (2,9)	0	1,000 [#]
Alkol n (%)	0	0	-
Akraba Evliliği n (%)	3 (4,3)	2 (11,1)	0,270 [#]
Kronik Hastalık n (%)	0	0	
RH Uygunsuzluğu n (%)	14 (10,0)	1 (5,6)	0,289 [#]

*Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Abortus subgruplarında Yaş, Gravida, Parite, Abortion, Küretaj, SAT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$).

Abortus subgruplarında Sigara, Akraba evliliği, RH uygunsuzluğu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Abortus subgruplarında alkol kullanımı ve kronik hastalık yoktu.

Tablo 6: Abortus tanı grupları biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi

		Missed Abort	Spontan Abort	
		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
Hemoglobin		11,8±1,1 9,2-14,8 (11,9)	11,4±1,3 7,7-13,1 (11,4)	0,180*
Hemoglobin n (%)	<11,5 g/L	22 (31,4)	9 (50,0)	0,141 [#]
	11,5-15,5 g/L	48 (68,6)	9 (50,0)	
INR		1,04±0,10 0,90-1,60 (1,01)	1,01±0,06 0,92-1,14 (1,01)	0,468*
INR n (%)	0,8-1,25	68 (97,1)	18 (100)	1,000 [#]
	>1,25	2 (2,9)	0 (0,0)	
Vitamin B12		281,9±143,4 100-756 (254,5)	271,3±110,7 147-525 (250,5)	0,996*
Vitamin B12 n (%)	<197 ng/L	21 (30,0)	6 (33,3)	0,784 [#]
	197-771 ng/L	49 (70,0)	12 (66,7)	
Folik Asit		11,1±5,2 3,6-20 (10,3)	10,8±5,0 2,87-20 (11,1)	0,909*
Folik Asit n (%)	<3,89 ug/L	1 (1,4)	1 (5,6)	369 [#]
	3,89-26,8 ug/L	69 (98,6)	17 (94,4)	
25-OH vitamin D		11,8±8,5 3-45,8 (8,98)	15,7±18,9 4,65-80,5 (9,28)	0,780*
25-OH vitamin D	<12ug/L eksiklik	45 (64,3)	11 (61,1)	0,744 [#]
	12-20ug/L yetersizlik	14 (20,0)	5 (27,8)	
	>20 ug/L yeterli/normal	11 (15,7)	2 (11,1)	
Ferritin		25,2±30,4 3,38-247,6 (17,4)	46,1±43,9 10,1-157 (27,9)	0,017*
Ferritin	<13 ug/L	23 (32,9)	2 (11,1)	0,109 [#]
	13-150 ug/L	46 (65,7)	15 (83,3)	
	>150 ug/L	1 (1,4)	1 (5,6)	

*Mann Whitney U Testi [#]Ki Kare Testi

Missed Abort tanısı konulanların ferritin düzeyi Spontan Abort(ani düşük) tanısı konulan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p=0,017$).

Missed abort ve Spontan abort(ani düşük) grupları arasında Hemoglobin düzeyi, Hemoglobin $<11,5$ g/L oranı, INR düzeyi, INR $>1,25$ oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Missed abort ve Spontan abort (ani düşük) grupları arasında B12 vitamin düzeyi, B12 vitamin <197 ng/L oranı, B12 vitamin 197-771 ng/L oranı, Folik asit düzeyi, Folik Asit $<3,89$ ug/L oranı, 25(OH) D vitamini düzeyi, 25(OH) D vitamini <12 ug/L eksiklik oranı, 25(OH) D vitamini 12-20 ug/L yetersizlik oranı, 25(OH) D vitamini >20 ug/L yeterli/normal oranı, Ferritin <13 ug/L oranı, Ferritin 13-150 ug/L oranı, Ferritin >150 ug/L oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA

1.Trimester gebelik kayıpları dünya üzerinde en sık görülen obstetrik bir komplikasyondur. Maternal mortalite ve morbidite oranlarının düşük olmasına rağmen , düşük yapan hasta ve ailesi için psikolojik olarak yıkıcıdır. Etiyolojisinde birçok faktör olması sebebiyle çoğu kadın sebebini öğrenmek ve bir daha bu üzücü durumu yaşamak istememektedir.

1.Trimester gebelik kaybı, sebepleri ve patofizyolojisine bakıldığında değiştirilebilir etmenlere sahiptir. Biz de bu çalışmamızda 1.Trimester kayıplarının önüne geçmek için serumda 25(OH) D vitamini, B12 Vitamin, Folik Asit ve Ferritin değerlerinin önemini araştırmak istedik.

Gebelikte abortus (düşük) patogenezinde bu değerler ile risk grubundaki hastaları belirleyebilmek ve 25(OH)D Vitamini, B12 Vitamin, Folik Asit, Demir suplementasyonunun önemini araştırıp bulduğumuz sonuçlarla ileride yapılacak çalışmalara ışık tutmayı planladık.

Folat ve B12 vitamin, folat-metiyonin döngüsündeki birçok diğer enzimle birlikte, homosisteinin metiyonine tekrardan metillenmesinde kritik bir rol oynar. Folat, DNA, RNA ve proteinlerin biyosentezinde doğrudan yer aldığından, gelişmekte olan fetus için son derece elzemdir. Folat eksikliğine ek olarak, hiperhomosisteinemi ve B12 vitamin eksikliği gibi kusurlu folat metabolizmasının nöral tüp defektleri, konjenital anormallikler, plasenta dekolmanı ve kalp defektleri riskini arttırdığı bilinmekte. Hiperhomosisteinemi gebelik sırasında normal fetal oluşumu bozan defektif koryonik villus vaskülarizasyonu ile ilişkilendirilir.

Bizim çalışmamızda Abortus (düşük) tanısı konulan gebelerin Vitamin B12 düzeyi, Vitamin B12 <197 ng/L oranı, Folik Asit düzeyi sağlıklı hastalara göre anlamlı düşük saptanmıştır($p<0,05$).

Yine çalışmamızda abortus (düşük) tanısı konulan hastaların Folik Asit <3,89 ug/L oranı sağlıklı hastalara göre anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ayrıca abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendiğinde Vitamin B12 serum düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu olarak saptandı. Folik asit serum düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptanmadı.

Bala ve arkadaşları, 83 erken gebelik kaybı yaşayan hastayla, 70 fetal kalp atımı pozitif birinci trimester gebeyi karşılaştırmış ve Folik asit eksikliği, erken gebelik kaybı riskiyle ilişkilendirilmemiş, bununla birlikte, düşük vitamin B12 seviyeleri ve yüksek homosisteinemi, bu çalışmada erken gebelik kaybı için önemli bireysel risk faktörleri olarak belirlenmiştir (4). Hindistan'da yapılan bu çalışma bizim çalışmamızla serum vitamin B12 düzeyi açısından koreledir. Folik asitin bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasının sebebi onların çalışma ve tez grubundaki gebelerin rutin folik asit takviyesi almış olması olabilir. Çünkü her iki grupta folik asit düzeyleri normal aralıkta hatta düşük yapan grubun daha yüksek olduğu görülmüş.

Hübner ve arkadaşları, 43 tekrarlayan erken gebelik kaybı yaşayan hastayla, 32 sağlıklı gebeyi karşılaştırmış ve tekrarlayan düşük yapan hastalarda B12 vitamin kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede azalmış görülmüş (ortalama konsantrasyon 197'ye karşı 300 pg/mL, $p=0,004$) (76). Suriye'de yapılan bu çalışmada B12 vitamini düzeyi bizim çalışmamızla benzer sonuçlanmıştır. Folik asit değerlerinin de karşılaştırıldığı çalışmada tekrarlayan erken gebelik kaybı yaşayan grubun folik asit değerleri yüksek bulunmuş. Bunu sebebi çalışmaya katılan gebelerin rutin folik asit takviyesi almış olması olabilir.

Sütterling ve arkadaşları, 29 etiyolojisi bilinmeyen tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan kadınla, 29 sağlıklı nulligravide kadını karşılaştırmıştır. Her iki grubun Folik asit ve B12 vitamin serum konsantrasyonları arasında anlamlı fark gözlenmemiş (77). Almanya'da yapılan bu çalışmada kontrol ve çalışma grubunun hasta sayısının az olması, sosyoekonomik ve beslenme alışkanlığının çalışmamızdaki gebelerimizden farklı olması istatistiksel olarak bizimkinden farklı çıkmasının sebebi olabilir.

Ronnenberg ve arkadaşları, 21-34 yaş arasında 100 günün altında gestasyonel gebelik haftasından önce abortus tanısı konulan 49 hastayla, sağlıklı doğum yapan 409 gebeyi karşılaştırmış. Serum homosistein, vitamin B12 ve folik asit durumu spontan abort (ani düşük) riski ile ilişkili bulunmamış. Gebelik öncesi folat ve B (6) vitamini durumunun yetersiz olması, özellikle de birlikte ortaya çıktıklarında, spontan düşük riskini artırabilir olarak gözlenmiş (78). Bizim çalışmamız da folik asit düzeyinin normal aralıkta olması koruyucu faktör olarak saptanmamıştı. Çin'de yapılan bu çalışmadaki gebelerin beslenme düzeylerinin incelenmemesi çalışma sonucunun bizimkinden farklı olmasının sebebi olabilir.

George ve arkadaşları, 6-12 gebelik haftalarında gebelik kaybı yaşayan 468 kadını, 921 sağlıklı gebeliği karşılaştırmış. Düşük plazma folat düzeyler erken spontan düşük riskinde artış ile ilişkilendirilmiş (79). Bu'da bizim çalışmamızdaki istatistik sonucuyla koreledir. İsveç'te yapılan bu çalışmada kontrol ve çalışma gruplarında toplamda %5 folik asit takviyesi kullanımı mevcutmuş bu yüzden bu takviyenin etkisi net olarak araştırılamamış. Bizim çalışmamızdaki grupların ikisinde folik asit takviyesi kullanımı mevcuttu.

Abd Al-Badri ve arkadaşları, gebe olmayan 100 kadını iki gruba ayırmış, Grup 1'de 50 tekrarlayan düşük öyküsü olanlar, kontrol Grubu 2'de ise 50 iyi obstetrik öyküsü olanlar yer almış. Serum total homosistein yüksekliği, B12 vitamin ve folat düzeyleri düşüklüğü nedeni bilinmeyen tekrarlayan gebelik kaybı yaşayanlarda anlamlı bulunmuş (80). Bizimkiyle korele olan bu çalışmanın hasta popülasyonunun Iraktan olması ve beslenme düzeylerinin bilinmemesi çalışmanın zayıflığı olarak değerlendirilebilir.

Sikora ve arkadaşları, gebe olmayan tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan 30 kadını, gebe olmayıp obstetrik kaybı olmayan 20 kadını karşılaştırmış. Abort (düşük) sayısının artmasıyla birlikte ortalama homosistein konsantrasyonları artmış ve ortalama folik asit konsantrasyonları düşük olarak görülmüş. Abort (düşük) öyküsü olan grupta serum ortalama B12 vitamin konsantrasyonu kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşük görülmüş (81). Polonya'da yapılan bu çalışma yine bizim çalışmamıza benzer olarak sonuçlanmış.

Reznikoff ve arkadaşları, gebe olmayan tekrarlayan erken gebelik kaybı öyküsü olan 110 kadını, bir veya daha fazla doğumu olup abort öyküsü olmayan 96 kadını karşılaştırmış. Tekrarlayan erken gebelik yaşayan kadınlardan B12 vitamin takviyesi alan 5 kadından 4'ü sorunsuz bir gebelik geçirmiş. Bu çalışmaz erken gebelik kaybı yaşayan kadınların B12 vitamin düzeylerinin araştırılmasının önemini göstermektedir. Gruplar arasında folik asit ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (82). Her iki grubunda folik asit takviyesi almamış olması bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasına sebep olmuş olabilir.

Cavallé-Busquets ve arkadaşları, 12. gestasyonel haftadan önce 544 gebenin serumunda açlık homosistein, plazma folat, B12 vitamin bakmış ve sonrasında abort (düşük) tanısı konulanlar karşılaştırılmış. Yüksek serum homosistein düzeyleri düşük

yapma riskini 2 katından fazla arttırdığı bulunmuş. Gebeliğin başında düşük konsantrasyonlarda folat seviyesine sahip olmanın düşük riskini arttırdığı bulunmuş ama abortus (düşük) ile B12 vitamin arasında istatistiksel anlamlı bir sonuç bulunmamış (83). Çalışmada tüm gebelere folik asit takviyesi önerilmiş, abort tanısı koyulmuş olanlarda folik asit kullanımının daha az olduğu ve yaş ortalamasının daha yüksek olduğu görülmüş. Bizim çalışmamızda B12 vitamin seviyesinin normal sınırlarda olması koruyucuyken, folik asit seviyelerinin normal sınırlarda olması koruyucu olmamıştı. Yine de çalışma grubumuz kontrol grubuna göre daha düşük serum folik asit konsantrasyonlarına sahiptir.

Creus ve arkadaşları, tekrarlayan gebelik kaybı yaşayan 60 kadınla, sağlıklı en az bir sağlıklı doğumu olup gebelik kaybı yaşamamış 30 kadını karşılaştırmış. Çalışılan iki grup arasında ne plazma Homosistein düzeyleri, folat ve B12 vitamin serum düzeyleri ne de homozigot ve heterozigot MTHFR gen mutasyonu prevalansı açısından anlamlı bir fark gözlenmemiş (84). İspanya’da yapılan bu çalışmada her iki grupta 6 ay boyunca ek bir takviye almamıştır. Sonuçların anlamsız çıkmasının sebebinin Akdeniz diyetinin bol folik asit içeriyor olması olabilir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu değildir.

Hoffman ve arkadaşları, birinci trimesterde gebelik kaybı yaşayan 13 kadınla, sağlıklı birinci trimester gebeliği olan 15 kadın karşılaştırılmış. Her iki grup arasında homosistein ve folik asit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış (85). Amerika’da yapılan bu pilot çalışma bizim çalışmamızla korele değildir. Bunun sebebi örneklem büyüklüğünün bu çalışmada az alınmış olması olabilir.

Puri ve arkadaşları, açıklanmamış tekrarlayan erken gebelik kaybı yaşayan 107 kadınla, 2 veya daha fazla sağlıklı doğumu olup abort (düşük) öyküsü olmayan 343 kadını karşılaştırmış. Hiperhomosisteinemi ve vitamin B12 eksikliği tekrarlayan gebelik kaybı için önemli risk faktörleri olarak bulunmuş (86). Hindistan’da yapılan bu çalışmada toplumun çoğunluğu vejetaryen olduğu için folik asit eksikliği görülme oranı düşüktür ama B12 vitamin eksikliği düşük et tüketimine bağlı önemli bir sorundur. Ayrıca çalışmada takviye alanlar not edilmediği için sonuçların bizim sonucumuzla serum folik asit düşüklüğünün önemi açısından uyumsuz çıkmasını beklemek yanlış olmaz.

D vitamini eksikliği (düşük serum 25-hidroksivitamin D (25(OH)D) seviyeleri), gebe kadınlar ve gebelik planlayanların yüksek risk altında olduğu önemli bir küresel sağlık sorunudur. Geleneksel olarak maternal ve yenidoğan kemik hastalığı ile ilişkili olsa da D vitamini eksikliği preeklampsi, gestasyonel diyabet ve erken doğum gibi majör reproduktif ve obstetrik komplikasyonlar geliştiren kadınlarda daha yaygındır. Müslüman ülke kültürlerinde yer alan kapalı giyim tarzı 25(OH)D vitamin yetersizliği açısından yüksek risk faktörü olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda da başörtüsü takan kadınlardaki 25(OH)D vitamin yetersizliğinin başörtüsü takmayanlara göre daha fazla olduğu belirlenmiştir (106). Özellikle 'hijab (tesettür)' giyen kadınların 25(OH)D yetersizliği açısından batılı giyim tarzını uygulayan kadınlara göre 1.5 kat daha fazla risk altında olduğu gösterilmiştir (107). Literatür incelendiğinde, ayrıca kapalı giyinme tarzına sahip hamile kadınlarda da 25(OH)D yetersizliğinin daha fazla olduğu görülmüştür (108).

D vitamininin gebelik ve abortustaki rolü, gebeliğin erken dönemlerinde maternal desidua ve fetal trofoblastta D vitamini aktive edici enzim CYP27B1'in ekspresyonu ile desteklenmektedir (87). Çalışmalar plasentanın hem 25(OH)D hem de aktif 1,25-dihidroksivitamin D birikimi için kilit bir doku olduğunu göstermiş. Trofoblast invazyonu, plasental arterlerin remodelingi ve immun hücrelerin fonksiyonları üzerine önemli etkileri olduğu görülmüş. Bu süreçler abortus (düşük) durumunda bozulmuştur. Anormal endometrial reseptivite ve düzensiz plasantasyon konsepsiyonun başlangıcında erkenden gösterilmiş. Bu nedenle, düşük serum 25(OH)D seviyesinin, plasental 1,25(OH)2D'deki eşzamanlı bir azalma ve buna bağlı plasental düzensizlik yoluyla düşük yapma patofizyolojisine katkıda bulunma ihtimali vardır. D vitamini, T helper (Th) 1/Th2 ve regülatör T hücresi/Th17 oranını belirli bir ölçüde değiştirir, ayrıca doğal öldürücü hücrelerin aktivitesini ve sitokinlerin üretimini etkileyerek tekrarlayan gebelik kayıplarının insidansını azaltır. D vitamininin, Antifosfolipit sendromlu tekrarlayan gebelik kaybı vakalarında anti-β2 glikoprotein ve doku faktörü ekspresyon düzeylerini azaltarak antifosfolipid sendromu oluşumunu önleyebileceği bildirilmiştir. Ayrıca tekrarlayan gebelik kaybı olup otoimmün tiroid hastalığı olan olgularda D vitamini ile tiroid peroksidaz antikor düzeyleri arasında ters bir ilişkide vardır (100).

Bizim çalışmamızda her iki grup arasında 25(OH) D vitamini düzeyi, 25(OH) D vitamini <12ug/L eksiklik oranı, 25(OH) D vitamini 12-20 ug/L yetersizlik oranı, 25(OH) D vitamini >20 ug/L yeterli/normal oranı istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır($p>0,05$).

Thiele ve arkadaşlarının yaptığı Kuzeybatı Pasifik'teki sağlıklı beyaz kadınlar arasında maternal serum 25-Hidroksivitamin D durumu spontan düşük açısından istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (88). Çalışmanın kuzey pasifikteki ülkelerde yapılmış olması ve kıyafet giyimi gibi bireysel faktörlere dikkat etmemiş olması bu çalışmanın sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamızda hasta popülasyonumuzun Türkiye'den olması diğer çalışmaya göre enlem olarak daha güneyde yer almasına rağmen kapalı bir giyime sahip toplum olmamız benzer istatistiki sonuçlara sebep vermiş gibi görünüyor.

Christoph ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci trimesterdeki şiddetli D vitamini yetmezliğinin gebelikteki etkilerini araştırmış ve abortus (düşük) ile ilişkili bulunmamış (90). İsviçre'de yapılan çalışmada toplumun %40-50 oranında 25(OH)D vitamini eksikliği olması bilinen bir durumdur. Bu çalışmada katılımcılardan üç kişiden birisi ağır 25(OH)D vitamin yetmezliğine sahiptir. Bizim çalışmamızda her iki grupta 25(OH)D vitamin eksikliği ve yetersizliği oranı yüksek olduğu için anlamlı fark görülmemiş gibi duruyor.

Flood-Nichols ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 235 gebe dahil edilmiş, birinci trimesterde 25(OH)D vitamin yetersizliğinin olumsuz gebelik sonuçlarını araştırmış. Bu çalışma popülasyonunda D vitamini eksikliği abortus (düşük) dahil olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili bulunmamış (91). Kuzey Amerika'da yapılan çalışmada gebelerin ilaç alımları takip edilmemiş ve büyük çoğunluğunun serum 25(OH)D vitamini değerleri düşük veya yetersiz bulunmuş. Bu sebeple düşük ile ilişki kurulamamış olabilir. Bu da bizim çalışmamızın sonucuyla benzerdir.

Subramanian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 362 kadın gebelik öncesi 25(OH)D vitamini durumu açısından değerlendirilmiş. 20. gebelik haftasına kadar olan gebelik kayıpları abortus (düşük) olarak değerlendirilmiş. Gebelik öncesi D vitamini düzeyleri, doğal yollarla gebe kalan bu kadın popülasyonunda düşükle ilişkili görülmemiş (93). Amerika'da yapılan bu çalışmada gebelerin çoğunluğunda serum

25(OH)D vitamini değerleri yeterli bulunmuş. Bu çalışmanın abort(duşuk) ile ilişkisini sınırlandıran bir durum olduğu için sonuçları bizimkiyle benzer sonuçlanmış olabilir.

Amegah ve arkadaşlarının yaptığı 18 çalışmanın olduğu sistematik bir inceleme ve meta-analizinde spontan duşuk ve l doğumla ilgili olarak, mevcut kanıtlar duşuk D vitamini seviyeleri ile bir ilişki olmadığını göstermiş (97). alışmalar arasında heterojenite izlenmemekte olup, duşuk yapan grubun 25(OH)D vitamin değerleri sağlıklı doğumu olanlardan az olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bizim alışmamızda olduğu gibi hem çalışma hem kontrol grubunun ortalama 25(OH)D vitamini değerleri D vitamin yetmezliği sınırının altında olması çalışma sonuçlarımızın benzer olmasına sebep olmuş olabilir.

Andersen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum 25(OH)D vitamin konsantrasyonunun ilk trimester duşukları arasında bir ilişki olduğunu göstermiş (89). Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü ve mevsimsel değişkeni hesaba katması güçlü yanlarındandır. Vitamin takviyelerinin takip edilmemesi güçsüz yanı olarak değerlendirilebilir. Çalışma grubunun çoğunluğunun 25(OH)D vitamin değerleri yetmezlik sınırının altındadır buna rağmen anlamlı sonuç vermesi bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmıştır.

Mumford ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelik öncesi ve 8. Gebelik haftasına kadar olan kadınların serum 25(OH)D vitamini seviyeleri bakılmış. Gebelik ncesi yeterli 25(OH)D vitamin gebelik ve canlı doğum olasılığının artmasıyla ilişkilendirilmiş. Gebe kalmadan önce artmış D vitamini konsantrasyonları, gebeliğin erken dönemlerinde olmasa da gebelik kaybının azalmasıyla ilişkilendirilmiş (92). Örneklem büyüklüğü ve çoğu hastanın vitamin takviyesi alması çalışmanın güçlü yanları olarak değerlendirilebilir. Çalışmadaki kadınların serum 25(OH)D vitamin değerleri yüksek olduğu için duşuk değerlerin olduğu başka bir popülasyonda sonuçlar farklı çıkabilir. Bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasının sebebi bu olabilir.

Hou ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erken gebelik kayıplarındaki duşuk 25(OH)D vitamin düzeylerini araştırmışlar. Toplamda 120 kadın çalışmaya dahil edilmiş. Sonuçlar gebelik kaybı ile duşuk D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi doğrulamış. Başarısız klinik gebelik öyküsü olan doğurganlık çağındaki kadınlar arasında serum D vitamini düzeylerinin azalması, gebelik kaybı için artmış riske zemin hazırlayabilir olarak görülmüş (3). Çin’de yapılan bu çalışmanın yaş ortalaması ve

farklı popülasyonda olması bizim çalışmamızdan farklı sonuçlanmasına sebep olmuş olabilir.

Radzinsky ve arkadaşları çalışmasında 178 hastanın dahil edildiği, düşükte risk faktörü olarak 25(OH)D vitamini yetersizliğini araştırmışlar. Gebeliğin ilk üç ayında düşük yapan hastalarda, kontrol grubundakilere kıyasla daha sık D vitamini yetersizliği ve 25(OH)D <20 ng/ml oranının daha yüksek olduğunu tespit etmişler (94). Çalışmada son üç ayda vitamin takviyesi alanlar dışlanmıştır. Rusya’da yapılan çalışmanın sonuçlarının bizimkinden farklı olmasının sebebi toplumsal ve bireysel farklılıklar olabilir.

Ji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı olan 215 kadınla, bir veya daha fazla sağlıklı doğumu olan 77 kadını karşılaştırmış. Tekrarlayan gebelik kaybı olan grupta 25(OH) vitamini düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş (95). Çin’de yapılan bu çalışmada kontrol grubunun yetmezlik sınırının altında kalmasına rağmen tekrarlayan gebelik kaybı olan grubun daha düşük olması sonucu anlamlı kılmıştır. Bizim çalışmamızdan farklı popülasyon olması da sonucu etkilemiş olabilir. Çünkü bizim çalışmamızın da kontrol grubunun yetmezlik ve eksiklik oranı yüksekti.

Zhang ve arkadaşlarının yaptığı maternal 25(OH)D vitamini düzeyinin spontan gebelik kaybı riski üzerindeki etkisinin meta-analizi çalışmasında, düşük serum 25(OH)D düzeyinin spontan gebelik kaybıyla anlamlı ilişkisi bulunamamış. Alt grup analizinde, aşırı düşük 25(OH)D düzeyi (<20 ng/mL) ilk trimesterde artmış spontan gebelik kaybı riski ile ilişkilendirilmiş (96). Birçok çalışmanın değerlendirildiği meta-analizde, serum 25(OH)D vitamin değerlerini ölçmek için kullanılan farklı yöntemler sonucu etkilemiş olabilir. Bizim çalışmamız da d vitamini yetmezlik ve eksikliği açısından anlamlı fark bulunmamıştı.

Ota ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 25(OH)D vitamin eksikliği hücrel bağışıklığı ve otoimmüniteyi artırarak tekrarlayan gebelik kayıpları için bir risk faktörü olabilir mi diye araştırmışlar. Tekrarlayan gebelik kaybı olan 133 kadının 70’inde normal 25(OH)D Vitamini düzeyi(>30 ng/ml) ve 63’ünde düşük 25(OH)D Vitamini(<30 ng/ml) varmış. Özetle tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda yüksek bir oranda D vitamini eksikliği görülmüş (98). Amerika’da yapılan bu çalışmada rutin D vitamini takviyesi alanlar dışlanmamıştır. Bizim çalışmamız aksini göstermiştir.

Bunun sebebi toplumsal beslenme, giyinme ve bireysel güneşe maruz kalma süreleri olabilir.

Kasımın yaptığı çalışmada Iraklı kadınlarda serum 25(OH)D vitamini seviyeleri ile spontan abort (ani düşük) arasındaki ilişki araştırılmış. Çalışma grubunu abort (ani düşük) tanısı konulan 40 kadın, kontrol grubunu abort öyküsü olmayan gebe 40 kadın oluşturmuş. Çalışmada spontan abort tanısı konulan kadınların %95'inde yeterli D vitamini bulunmamaktaymış ve bu eksiklikten muzdarip olanların en büyük yüzdesi 30-34 yaş grubundaymış. Özetle düşük 25(OH)D düzeyi ilk trimesterde abortus (düşük) ile ilişkilendirilmiş (99). Abort grubunun serum 25(OH)D vitamin eksiklik oranının yüksek olması ve kontrol grubunun yetmezlik oranının yüksek olması çalışmayı anlamlı kılmış olabilir. Bizim çalışmamızda ilişki kurulamamıştı.

Anemi, anne ölümleri, ölü doğum, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, gebelik yaşına göre küçük doğum ve diğer gebelik komplikasyonları dahil olmak üzere birçok komplikasyon ile ilişkilendirilmiştir. Aneminin en sık sebeplerinden birisi demir eksikliğidir. Ferritin, demiri depolama ve işleyiş dışı demiri toksik olmayan halde tutma görevi olan bir proteindir. Plazma ferritin konsantrasyonu vücut demir depolarını yansıtmaktadır. Ferritin aynı zamanda bir akut faz reaktanıdır ve demirden bağımsız olarak inflamatuvar sitokin ve oksidatif stres sentezi artmaktadır. Demir plasental ve fetal gelişim için gereklidir. Şiddetli demir eksikliği erken doğum riskinde artış, fetal kayıp gibi olumsuz gebelik sonuçlarına sebep olabilir. Placenta ve fetüsün büyümesine ek olarak maternal kırmızı kan hücrelerinin kompartımanında genişlemesi için gereklidir (105).

Bizim çalışmamızda abortus (düşük) tanısı konulan hastaların Ferritin düzeyi, Ferritin <13 ug/L oranı Sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü. Her iki grup arasında Hemoglobin düzeyi, Hemoglobin <11,5 g/L oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Abortusa etkileri çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi ile incelendiğinde Ferritin düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptandı. Missed Abort tanısı konulanların ferritin düzeyi Spontan Abort (ani düşük) tanısı konulan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı.

Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Çin'in kırsal kesiminde 3.9 milyondan fazla kadın üzerinde yapılan kohord çalışmasında gebelik öncesi hemoglobin

konsantrasyonu ile spontan abort (ani düşük) riski arasındaki ilişki araştırılmış. Şiddetli anemi ve gebelik öncesi yüksek Hb konsantrasyonu artmış SA riski ile ilişkilendirilmiş (1). Bu çalışmanın örneklem büyüklüğü güçlü yanıdır ama gebelikten 6 ay önce alınan serum değerleri kullanılmış ve demir takviyesi alanlar not edilmemiştir bu da güçsüz yanlarıdır. Biz çalışmamızda demir takviyesi alanları dahil etmemiştik, ayrıca hem hemoglobin hem ferritin değerlerini gebeyken gördüğümüz için daha gerçekçi sonuçlar elde etmiş olabiliriz. Bizim çalışmamızda serum hemoglobin değeri açısından anlamlı fark bulunmamış ama serum ferritin değeri açısından anlamlı fark bulunmuştu.

Díaz-López ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, gebeliğin erken dönemlerinde anemi ve yüksek Hb konsantrasyonlarının düşük yapma riskinde artışla ilişkili olduğunu göstermiş. Maternal Hb'nin 110 ila 140 g/L arasında olması, düşük riskini azaltmak için potansiyel bir hedefi temsil edebilirmiş (101). Batı Akdeniz’de yapılan bu çalışmadaki kadınların yaş ortalamasının genç olması, abort sayısının az olması, çoğunun hemoglobin değerlerinin normal aralıkta olması güçsüz yanları olabilir. Ferritin bu çalışmada değerlendirilmemiş olup anemilerin sebebi bilinmemektedir. Bizim çalışmamızda serum ferritin değeri çalışma grubunda kontrol grubuna göre düşük çıkmasına rağmen hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştı.

Abeyseena ve arkadaşları 817 gebeyi doğuma kadar takip etmişler. Hemoglobinin değerlerinin gebelik sonuçlarına etkisi araştırılmış. Gebelik sonuçları düşük, maternal morbiditeler, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı ve gebelik yaşına göre küçük bebekler açısından tanımlanmış. Gebelik sırasında aneminin gebelik üzerine olumsuz etkileri istatistiksel olarak anlamlı görülmemiş (102). Sri Lanka’da yapılan bu çalışmada ülke sağlık sisteminde tüm gebelere vitamin, demir takviyesi öneriliyormuş ve çalışmaya dahil gebelerin ilaç kullanımı varmış. Bizim çalışmamızla benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Çalışma ayrıca düşük demir depolarının serum hemoglobin düzeyi normal olsa bile olumsuz sağlık sonuçlarıyla ilişkili olabileceğini belirtmiş.

Buzyan ve arkadaşlarının yaptığı 421 gebe kadını içeren vaka kontrol çalışmasında düşük ve fetal ölüm dahil olmak üzere hafif aneminin fetal kayıp riskine karşı koruyucu rolü olduğu gösterilmiş (103). Rusya’daki bu çalışmada anemi görülen gebeler demir takviyesi ile tedavi edilmiştir. Bizim çalışmamızda takviye alanlar dahil

edilmemişti ve ferritinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak değerlendirilmiştir.

Sairoz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 80 spontan abort (ani düşük) tanısı konulan kadınla ile 100 tane sağlıklı gebeliği olan kadını serum çinko, bakır, magnezyum ve demir değerleri açısından karşılaştırmış. Spontan abort (ani düşük) grubunda bakır, demir, çinko ve magnezyum değerleri anlamlı derecede düşük ölçülmüş (104). Bu çalışma serum ferritin ve hemoglobin değerlerini değerlendirmemiş olsa da serum demirinin abortus (düşük) grubunda düşük olması çalışmamızı destekleyebilecek bir bulgudur.

Guo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk trimesterde spontan düşük yapan kadınlarda, hepsidin, serum demiri ve ferritin konsantrasyonlarının tümü, ilk trimesterdeki sağlıklı gebelikle karşılaştırıldığında artmış olarak bulunmuş (105). Maternal demirin plasentadan fetüse taşınması tek yönlü olduğundan, spontan abortusun maternal plazmada demir birikimine yol açması mümkündür çünkü maternal demir artık plasenta yoluyla fetüse taşınmamaktadır. Sonuç olarak, maternal plazmada artan demir konsantrasyonlarına yanıt olarak homeostatik düzenleyici sistemler tarafından hepsidin konsantrasyonları artırılmış olabilir. Bu da çalışmanın farklı bir mekanizmayla bizimkinden farklı çıkmasını açıklayabilir.

Literatür ile karşılaştırıldığında, çalışma verilerimizi destekleyen başka çalışmalar mevcut olmakla beraber; birinci trimester gebelik kaybı ile Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve 25(OH)D vitamini arasında ilişkinin gösterilmediği çalışmalar da mevcuttur ve bu sebeple literatüre katkı sağlayacak daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Çalışmamızın bir sınırlaması olarak, gebelerin ülkenin hangi bölgesinden gelmiş olduğu, güneş ışığına maruziyet durumları ve sosyodemografik durumlarına bağlı olarak beslenme alışkanlıkları net olarak ayrıştırılamamış olup, yapılacak diğer çalışmalarda; bu sosyodemografik veriler aydınlatılarak çalışmanın güvenilirliği daha yüksek seviyeye çıkartılabilir. Daha geniş örneklem gruplarında yapılacak çalışmalar ve meta analizler, birinci trimester gebelik kaybı ile Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin ve 25(OH)D vitamini arasındaki ilişkinin net olarak ortaya konmasına yardımcı olabilir.

6. SONUÇ

Birinci trimester gebelik kayıpları gebe kalan kadınların yaşadığı üzücü ve sık olan gebeliğin komplikasyonlarından. Kliniğimizde yapmış olduğumuz prospektif vaka kontrol çalışmasında; sağlıklı gebeler ve abortus (düşük) tanısı konulan 176 gebenin serum B12 vitamin, Folik Asit, Ferritin ve 25(OH)D vitamini seviyeleri arasındaki ilişkiyi inceledik. Abortus (düşük) tanısı konulan hastaların Vitamin B12 düzeyi, Vitamin B12 <197 ng/L oranı, Folik Asit düzeyi, Ferritin düzeyi, Ferritin <13 ug/L oranı Sağlıklı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Vitamin B12 ve Ferritin düzeyinin normal sınırlarda olması koruyucu faktör olarak saptandı. 25(OH)D vitamini ile her iki grup arasında anlamlı ilişki kurulamadı. Elde etmiş olduğumuz sonuçlara istinaden; gebelik öncesi kadınların serum Vitamin B12, Folik Asit, Ferritin düzeylerinin takviye ile desteklenmesi abortus (düşük) riskini azaltılabileceğini düşündürmektedir. Her ne kadar bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyen literatürde pek çok çalışma mevcut olsa da bizim çalışmamızın aksi yönde sonuçlar saptanmış birtakım başka çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeptendir ki, incelemiş olduğumuz bu konu, hala araştırılmaya ve literatüre katkı sağlanmaya muhtaç vaziyettedir. Bizim yaptığımız çalışmanın amaçlarından biri de ileride yapılacak olan çalışmalara ışık tutmak idi. İleride yapılacak çalışmalar ile birinci trimester kayıpları ile serum Ferritin, Vitamin B12, Folik Asit ve 25(OH)D vitamini seviyesi arasındaki ilişki desteklenirse; bu çalışmaların, umut vaat eden maternal ve fetal sonuçlar ile kliniğe olumlu yansımaları olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

1. Xu Q, Yang Y, Liu F, Wang L, Wang Q, Shen H, Xu Z, Zhang Y, Yan D, He Y, Zhang Y, Zhang H, Peng Z, Ma X. Preconception Hb concentration with risk of spontaneous abortion: a population-based cohort study in over 3.9 million women across rural China. *Public Health Nutr.* 2020 Nov;23(16):2963-2972. doi: 10.1017/S1368980019003811. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32131921; PMCID: PMC10200661.
2. Williams M D, Wheby M S, ANEMIA IN PREGNANCY, *THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA*, 1992 May;76(3):631-47.
3. Hou W, Yan XT, Bai CM, Zhang XW, Hui LY, Yu XW. Decreased serum vitamin D levels in early spontaneous pregnancy loss. *Eur J Clin Nutr.* 2016 Sep;70(9):1004-8. doi: 10.1038/ejcn.2016.83. Epub 2016 May 25. PMID: 27222154; PMCID: PMC5023787.
4. Bala R, Verma R, Verma P, Singh V, Yadav N, Rajender S, Agrawal N R, Singh K, Hyperhomocysteinemia and low vitamin B12 are associated with the risk of early pregnancy loss: A clinical study and meta-analyses, *NUTRITION RESEARCH*, 2021 Jul;91:57-66.
5. National Institute for Health and Clinical Excellence . Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. NICE Clinical Guideline 154 . Manchester (UK) : NICE ; 2012 . Available at: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg154/resources/guidance-ectopic-pregnancy-and-miscarriage-pdf> . Retrieved January 20, 2015. (Level III)
6. Cunningham F G, Leveno K J, Bloom S L, Spong C Y, Dashe J S, Hoffman B L, Casey B M, Sheffield J S, 2016, ' Williams Obstetrik', (Dr. Gökhan Yıldırım), Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, Türkiye, 354-357
7. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC , Incidence of early loss of pregnancy, *N Engl J Med.* 1988;319(4):189.
8. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T , Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population, *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(1):240.
9. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, Weinberg CR, Håberg SE , Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study, *BMJ.* 2019;364:l869. Epub 2019 Mar 20.
10. Magnus MC, Morken NH, Wensaas KA, Wilcox AJ, Håberg SE , Risk of miscarriage in women with chronic diseases in Norway: A registry linkage study, *PLoS Med.* 2021;18(5):e1003603. Epub 2021 May 10.
11. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW , The role of infection in miscarriage, *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):116. Epub 2015 Sep 19.
12. Gomez GB, Kamb ML, Newman LM, Mark J, Broutet N, Hawkes SJ , Untreated maternal syphilis and adverse outcomes of pregnancy: a systematic review and meta-analysis, *Bull World Health Organ.* 2013;91(3):217. Epub 2013 Jan 17.

13. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC , Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence, *Fertil Steril*. 2008;90(3):714.
14. Maraka S, Ospina NM, O'Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, Coddington CC 3rd, Stan MN, Murad MH, Montori VM, Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Thyroid*. 2016;26(4):580. Epub 2016 Mar 3.
15. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW, Silver RM , Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss, *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(1):89
16. Young BK , A multidisciplinary approach to pregnancy loss: the pregnancy loss prevention center, *J Perinat Med*. 2018;47(1):41
17. Stirrat GM, Recurrent miscarriage, *Lancet*. 1990;336(8716):673.
18. Miller E, Hare JW, Cloherty JP, Dunn PJ, Gleason RE, Soeldner JS, Kitzmiller JL , Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers, *N Engl J Med*. 1981;304(22):1331.
19. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L, Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin, *Hum Reprod*. 2002;17(11):2858.
20. Stagnaro-Green A, Glinoe D, Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2004;18(2):167
21. Everett C , Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice, *BMJ*. 1997;315(7099):32.
22. Giakoumelou S, Wheelhouse N, Cuschieri K, Entrican G, Howie SE, Horne AW, The role of infection in miscarriage, *Hum Reprod Update*. 2016;22(1):116. Epub 2015 Sep 19
23. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology ,ACOG Practice Bulletin No. 200: Early Pregnancy Loss, *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):e197.
24. Shorter JM, Atrio JM, Schreiber CA , Management of early pregnancy loss, with a focus on patient centered care, *Semin Perinatol*. 2019;43(2):84. Epub 2018 Dec 20.
25. Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, Sonalkar S, Ratcliffe SJ, Barnhart KT , Mifepristone Pretreatment for the Medical Management of Early Pregnancy Loss, *N Engl J Med*. 2018;378(23):2161
26. Shorter JM, Atrio JM, Schreiber CA , Management of early pregnancy loss, with a focus on patient centered care, *Semin Perinatol*. 2019;43(2):84. Epub 2018 Dec 20.
27. Terushkin V, Bender A, Psaty EL, Engelsens O, Wang SQ, Halpern AC. Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(6):929e1-9 29e9.
28. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(2):243-253.

29. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2004;80(6 Suppl):1689S-1696S.
30. Holick MF. Vitamin D and bone health. *J Nutr.* 1996;126(4 Suppl):1159S-1164S.
31. Brannon PM. Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc.* 2012;71(2):205-212.
32. White JH. Vitamin D as an inducer of cathelicidin antimicrobial peptide expression: past, present and future. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;121(1–2):234-238.
33. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison M. Impact of vitamin D on immune function: Lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014;5(April):1-16.
34. Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Ødum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. *Nat Immunol.* 2010;11(4):344-349.
35. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(5):441-450.
36. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism.* 2017; pii: S0026-0495(17)30275-5.
37. Liu NQ, Kaplan AT, Lagishetty V, et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation. *J Immunol.* 2011;186(10):5968-5974.
38. Mulligan M, Felton S, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(5):429e1-429e9.
39. 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;98(8):3165-3173.
40. Daftary GS, Taylor HS. Implantation in the human: the role of HOX genes. *Semin Reprod Med.* 2000;18:311-320.
41. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-1930.
42. Kryczek I, Wu K, Zhao E, et al. IL-17+ Regulatory T cells in the microenvironments of chronic inflammation and cancer. *J Immunol.* 2011;186:4388.
43. Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol.* 2002;161:105–14.
44. Evans KN, Nguyen L, Chan J, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod.*
45. Christakos S, Ajibade D V, Dhawan P, Fechner A J, Mady L J, Vitamin D: Metabolism, *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010 Jun;39(2):243-53
46. Daly s, Cotter A, Molloy A E, Scott J, Homocystein and Folic Acid: Implications for Pregnancy, *Semin Vasc Med.* 2005 May;5(2):190-200.

47. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methyl-ene-tetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10:111–113
48. Weir DG, Scott JM. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular and related disease: nutritional implications. *Nutrition Research Reviews* 1998;11:311–338
49. Hague W M, Homocysteine and pregnancy, *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2003 Jun;17(3):459-69.
50. Antony AC. In utero physiology: role of folic acid in nutrient delivery and fetal development. *Am J Clin Nutr* 2007;85:598S–603S.
51. Anderson OS, Sant KE, Dolinoy DC. Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation. *J Nutr Biochem* 2012;23:853–9.
52. Raziel A, Friedler S, Schachter M, Ron-El R, Kornberg Y, Sela BA. Hypercoagulable thrombophilic defects and hyperhomocysteinemia in patients with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2001;45:65–71.
53. Nelen WJDM, Blom HJ, Steegers EAP, den Heijer M, Thomas CMG, Eskes TKAB. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000;95:519–24.
54. Bencaiova G, Burkhardt T, Breyman C. Anemia—prevalence and risk factors in pregnancy. *Eur J Intern Med*. 2012;23:529–533.
55. Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156:588–600.
56. Blackburn S. Chapter 8. Hematologic and hemostatic systems. In: *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology*. 4th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2013:216–246.
57. Blackburn S. Chapter 8. Hematologic and hemostatic systems. In: *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology*. 4th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2013:216–246.
58. Sanghavi M, Rutherford JD. Cardiovascular physiology of pregnancy. *Circulation*. 2014;130:1003–1008.
59. Blackburn S. Chapter 8. Hematologic and hemostatic systems. In: *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology*. 4th ed. London, United Kingdom: Elsevier; 2013:216–246.
60. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, United States: McGraw-Hill Education; 2008.
61. Yip R (2000) Significance of an abnormally low or high hemoglobin concentration during pregnancy: Special consideration of iron nutrition. *Am J Clin Nutr* 72, 272S–279S.
62. Kim-Shapiro DB, Schechter AN & Gladwin MT (2006) Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26, 697–705.
63. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM et al. (2013) Global, regional, and national trends in haemoglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995-2011: A systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* 1, e16–e25.

64. Pavord S, Myers B, Robinson S, et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol*. 2012;156:588–600.
65. Allen L.H. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J. Nutr*. 2001;131:581S589S.doi: 10.1093/jn/131.2.581S.
66. Yoo J.-H., Maeng H.-Y., Sun Y.-K., Kim Y.-A., Park D.-W., Park T.S., Lee S.T., Choi J.-R. Oxidative status in iron-deficiency anemia. *J. Clin. Lab. Anal*. 2009;23:319–323. doi: 10.1002/jcla.20335.
67. Murphy JE, O'Riordan I, Newcombe RG, et al: Relation of haemoglobin levels in first and second trimester to outcome of pregnancy. *Lancet* 1:992, 1986
68. Bentley OP: Iron metabolism and anaemia in pregnancy. *Clin Haematol* 14:613, 1985
69. Puolakka J: Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppi* 95:1-63, 1980
70. Romslo I, Haram K, Sagen N, et al: Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation, and erythrocyte protoporphyrin determinations. *Br J Obstet Gynaecol* 90:101, 1983
71. hydroxyvitamin D: nested case-control study and randomised clinical trial. *Br J Psychiatry* 2012;201:360.
72. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: A Global perspective. *Mayo Clin Proc* 2013 July; 88(7):720–55.
73. Green R, Datta Mitra A. Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):297-317.
74. World Health Organization/Food and Agriculture Organization (WHO/FAO) Vitamin and mineral requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO expert consultation, 2004. Erişim Adresi: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42716>
75. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2022 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
76. Hübner U., Alwan A., Jouma M., Tabbaa M., Schorr H, Herrmann W. Low serum vitamin B12 is associated with recurrent pregnancy loss in Syrian women. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(9):1265-9.
77. Sütterlin M. , Bussen S. , Ruppert D. , Steck T. Serum levels of folate and cobalamin in women with recurrent spontaneous abortion *Hum Reprod*. 1997 Oct;12(10):2292-6.
78. Ronnenberg A G , Goldman M B , Chen D, Aitken I W , Willett W C , Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B(6) status and clinical spontaneous abortion in Chinese woman *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100(1):107-13.
79. George L, Mills JL, Johansson ALV, et al. Plasma Folate Levels and Risk of Spontaneous Abortion. *JAMA*. 2002;288(15):1867–1873. doi:10.1001/jama.288.15.1867

80. Abd Al-Badri HJ, Abdul-Hassan M. Serum total homocysteine level in Iraqi woman with unexplained recurrent Miscarriage. *J Pak Med Assoc.* 2019 Aug;69(Suppl 3)(8):S26-S30. PMID: 31603872.
81. Sikora J, Magnucki J, Zietek J, Kobielska L, Partyka R, Kokocinska D, Białas A. Homocysteine, folic acid and vitamin B12 concentration in patients with recurrent miscarriages. *Neuro Endocrinol Lett.* 2007 Aug;28(4):507-12. PMID: 17693963.
82. Reznikoff-Etiévant MF, Zittoun J, Vaylet C, Pernet P, Milliez J. Low Vitamin B(12) level as a risk factor for very early recurrent abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002 Sep 10;104(2):156-9. doi: 10.1016/s0301-2115(02)00100-8. PMID: 12206930.
83. Cavallé-Busquets P, Inglès-Puig M, Fernandez-Ballart JD, Haro-Barceló J, Rojas-Gómez A, Ramos-Rodriguez C, Ballesteros M, Meyer K, Ueland PM, Murphy MM. Moderately elevated first trimester fasting plasma total homocysteine is associated with increased probability of miscarriage. The Reus-Tarragona Birth Cohort Study. *Biochimie.* 2020 Jun;173:62-67. doi: 10.1016/j.biochi.2020.01.008. Epub 2020 Jan 18. PMID: 31962182.
84. Creus M, Deulofeu R, Peñarrubia J, Carmona F, Balasch J. Plasma homocysteine and vitamin B12 serum levels, red blood cell folate concentrations, C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation and risk of recurrent miscarriage: a case-control study in Spain. *Clin Chem Lab Med.* 2013 Mar 1;51(3):693-9. doi: 10.1515/cclm-2012-0452. PMID: 23095199.
85. Hoffman ML, Scoccia B, Kurczynski TW, Shulman LP, Gao W. Abnormal folate metabolism as a risk factor for first-trimester spontaneous abortion. *J Reprod Med.* 2008 Mar;53(3):207-12. PMID: 18441727.
86. Puri M, Kaur L, Walia GK, Mukhopadhyay R, Sachdeva MP, Trivedi SS, Ghosh PK, Saraswathy KN. MTHFR C677T polymorphism, folate, vitamin B12 and homocysteine in recurrent pregnancy losses: a case control study among North Indian women. *J Perinat Med.* 2013 Sep 1;41(5):549-54. doi: 10.1515/jpm-2012-0252. PMID: 23612630.
87. Zehnder D, Evans K.N, Kilby M.D, Bulmer J.N, Innes B.A, Stewart P.M. et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol.* 2002; 161: 105-114
88. Thiele D.K, Erickson E.N, Snowden J.M. High prevalence of maternal serum 25-hydroxyvitamin D deficiency is not associated with poor birth outcomes among healthy white women in the Pacific Northwest. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2019; 48: 163-175
89. Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK, Dalgård C, Barington T, Nielsen J, Beck-Nielsen SS, Husby S, Abrahamsen B, Lamont RF, Christesen HT. Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort. *Am J Clin Nutr.* 2015 Sep;102(3):633-8. doi: 10.3945/ajcn.114.103655. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26178723.
90. Christoph P, Challande P, Raio L, Surbek D. High prevalence of severe vitamin D deficiency during the first trimester in pregnant women in Switzerland and its potential contributions to adverse outcomes in the pregnancy. *Swiss Med Wkly.* 2020 May 28;150:w20238. doi: 10.4414/smw.2020.20238. PMID: 32502277.

91. Flood-Nichols SK, Tinnemore D, Huang RR, Napolitano PG, Ippolito DL. Vitamin D deficiency in early pregnancy. *PLoS One*. 2015 Apr 21;10(4):e0123763. doi: 10.1371/journal.pone.0123763. PMID: 25898021; PMCID: PMC4405493.
92. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigbo UR, Perkins NJ, Galai N, Silver RM, Sjaarda LA, Plowden TC, Schisterman EF. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):725-732. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0. Epub 2018 May 31. PMID: 29859909; PMCID: PMC6109429.
93. Subramanian A, Steiner AZ, Weinberg CR, Doss GL, Jukic AMZ. Preconception vitamin D and miscarriage in a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2022 Sep 30;37(10):2465-2473. doi: 10.1093/humrep/deac155. PMID: 35834313; PMCID: PMC9527460.
94. Radzinsky VE, Ramazanova FU, Khamoshina MB, Azova MM, Orazov MR, Orazmuradov AA. Vitamin D insufficiency as a risk factor for reproductive losses in miscarriage. *Gynecol Endocrinol*. 2021;37(sup1):8-12. doi: 10.1080/09513590.2021.2006451. PMID: 34937516.
95. Ji J, Zhai H, Zhou H, Song S, Mor G, Liao A. The role and mechanism of vitamin D-mediated regulation of Treg/Th17 balance in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2019 Jun;81(6):e13112. doi: 10.1111/aji.13112. Epub 2019 Apr 18. PMID: 30903715.
96. Zhang H, Huang Z, Xiao L, Jiang X, Chen D, Wei Y. Meta-analysis of the effect of the maternal vitamin D level on the risk of spontaneous pregnancy loss. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017 Sep;138(3):242-249. doi: 10.1002/ijgo.12209. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28500757.
97. Amegah AK, Klevor MK, Wagner CL. Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2017 Mar 17;12(3):e0173605. doi: 10.1371/journal.pone.0173605. PMID: 28306725; PMCID: PMC5357015.
98. Ota K, Dambaeva S, Han AR, Beaman K, Gilman-Sachs A, Kwak-Kim J. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod*. 2014 Feb;29(2):208-19. doi: 10.1093/humrep/det424. Epub 2013 Nov 24. PMID: 24277747.
99. Kasim SF. The relationship between vitamin D and spontaneous abortion among Iraqi women. *J Med Life*. 2022 Jun;15(6):757-761. doi: 10.25122/jml-2021-0266. PMID: 35928352; PMCID: PMC9321502.
100. Zhao H, Wei X, Yang X. A novel update on vitamin D in recurrent pregnancy loss (Review). *Mol Med Rep*. 2021 May;23(5):382. doi: 10.3892/mmr.2021.12021. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33760145; PMCID: PMC7986007.
101. Díaz-López A, Ribot B, Basora J, Arija V. High and Low Haemoglobin Levels in Early Pregnancy Are Associated to a Higher Risk of Miscarriage: A Population-Based Cohort Study. *Nutrients*. 2021 May 8;13(5):1578. doi: 10.3390/nu13051578. PMID: 34066873; PMCID: PMC8151332.

102. Abeysena C, Jayawardana P, de A Seneviratne R. Maternal haemoglobin level at booking visit and its effect on adverse pregnancy outcome. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Oct;50(5):423-7. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01220.x. Epub 2010 Sep 1. PMID: 21039374.
103. Buzyan LO. Mild anemia as a protective factor against pregnancy loss. *Int J Risk Saf Med*. 2015;27 Suppl 1:S7-8. doi: 10.3233/JRS-150668. PMID: 26639719.
104. Sairoz, Prabhu K, Poojari VG, Shetty S, Rao M, Kamath A. Maternal Serum Zinc, Copper, Magnesium, and Iron in Spontaneous Abortions. *Indian J Clin Biochem*. 2023 Jan;38(1):128-131. doi: 10.1007/s12291-022-01043-x. Epub 2022 May 3. PMID: 36684499; PMCID: PMC9852411.
105. Guo Y, Zhang N, Zhang D, Ren Q, Ganz T, Liu S, Nemeth E. Iron homeostasis in pregnancy and spontaneous abortion. *Am J Hematol*. 2019 Feb;94(2):184-188. doi: 10.1002/ajh.25341. Epub 2018 Nov 26. PMID: 30394565; PMCID: PMC6687303.
106. Al-Graiw, M. H., Draid, M. M., Zaidi, A. M., & Al-Griw, H. H. (2020). Serum vitamin D levels and associated risk factors among libyan females living in Tripoli, Libya: A cross-sectional study. *Libyan Journal of Medical Sciences*, 4(4), 169.
107. Shefin, S. M., Qureshi, N. K., Nessa, A., & Latif, Z. A. (2018). Vitamin D status among Bangladeshi adult Muslim females having Diabetes and using hijab. *BIRDEM Medical Journal*, 8(3), 203-209.
108. Erol M., Yigit O., Kucuk S.H., & Gayret B. (2015). Vitamin D deficiency in children and Adolescents in Bağcılar, Istanbul. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 7, 134–9.