



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**İLK TRİMESTER GEBELİK KAYIPLARINDA MATERNAL
SERUM 25-HİDROKSİVİTAMİN D3 (KALSİTRİOL) DÜZEYİ**

Dr. Alev ESERCAN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Tayfun GÜNGÖR

ANKARA

2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, yorulmadan, sıkılmadan bize cerrahiyi öğreten ve sevdiren, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum ve meslek hayatım boyunca birlikte çalışmanın gururunu taşıyacağım değerli hocam Prof. Dr. Tayfun Güngör'e, sayın başhekimimiz Doç. Dr. Salim Erkaya'ya, saygıdeğer eğitim görevlilerimize, başasistanlarımıza, uzmanlarımıza ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösteren asistanlık boyunca aynı çalışma ortamını ve dostluklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize ayrıca teşekkür ederim.

Onlarsız hiçbir şeyi başaramayacağımı düşündüğüm, beni her zaman destekleyen aileme sabır, ilgi ve destek için teşekkür ederim.

Dr Alev Esercan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	v
TABLolar	vi
1. GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Gebelik kaybı için risk faktörleri:	2
2.2. Etiyoloji	5
2.2.1. Fötal faktörler	5
2.2.2. Maternal faktörler	6
2.3. Klinik Presentasyon	6
2.3.1. Semptomlar	7
2.3.2. Spontan abortus şüphesinde değerlendirme	7
2.3.3. Normal seyirli gebelik tanısının konulması	8
2.3.4. Sağlıksız gebeliğin potansiyel belirteçleri	9
2.4. Laboratuvar değerlendirmesi	10
2.5. Tanı	11
2.6. Ayırıcı tanı- Klasik semptom vajinal kanama ve pelvik ağrıdır	11
2.7. Tanı sonrası sınıflama	12
2.8. D Vitamini	16
2.8.1. Vitamin D tarihçesi	17
2.8.2. Vitamin D biyosentezi	18
2.8.3. Ciltte D vitamini sentezini etkileyen faktörler	20
2.8.4. Vitamin D 'nin görevleri	21
2.8.5. Vitamin D ve Hastalıklar	23
2.8.6. Vitamin D ile ilgili tartışmalar	28
3.MATERYAL METOD	30
3.1 Yöntem	30
3.1.1. Örneklem büyüklüğü hesaplanması	31
3.1.2.Hasta takibinin sonuçları	31
3.1.3.Vitamin D analizi	32

3.2. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	34
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	49
ÖZET	50
ABSTRACT	51
KAYNAKLAR	52



KISALTMALAR

hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
USG	: Ultrasonografi
CRL	: Baş popo uzunluğu
Vitamin D2	: Ergokalsiferol
Vitamin D3	: Kolekalsiferol
25 (OH)D3	: 25-hidroksivitamin D3; Kalsitriol
1,25(OH)D3	: 1,25 hidroksivitamin D3
UV	: Ultraviole ışığı
UV-A	: Ultraviole A ışığı
UV-B	: Ultraviole B ışığı
GATA	: DNA'da GATA sekansına bağlanan transkripsiyon faktörleri
INF	: İnterferon
TNF	: Tümör nekroz faktörü
Th1	: T yardımcı hücresi 1
Th2	: T yardımcı hücresi 2
IL-2	: İnterlökin 2
IL-12	: İnterlökin 12
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VDR	: Vitamin D reseptörü

ŞEKİLLER

Şekil 2.1.	Vitamin D2 ve D3'ün kimyasal yapısı	19
Şekil 2.2.	Vitamin D sentezinin metabolik yolları	19
Şekil 2.3.	Işık dalga boylarındaki biyolojik etkiler	20
Şekil 2.4.	Vitamin D'nin ciltteki immunomodulatör etkileri	22
Şekil 2.5.	Vitamin D eksikliğinin kadın yaşamındaki etkileri	28
Şekil 3.6.	Çalışmaya dâhil edilen hastaların seyri	32
Şekil 4.7.	Sigara içme durumu	36
Şekil 4.8.	Gebelik takibinin sonucuna göre D vitamini düzeyleri	37
Şekil 4.9.	Gebelik kaybında D vitamini testi için ROC eğrisi	38



TABLULAR

Tablo 2.1.	Erken gebelikteki kanama veya ağrının ayırıcı tanısı	11
Tablo 2.2.	Antifosfolipid sendromu tanı kriterleri	15
Tablo 2.3.	Vitamin D ‘den zengin besinler	17
Tablo 2.4.	Amerikan Tıp Enstitüsü’ne göre yaş ve cinsiyete göre günlük kalsiyum ve vitamin D ihtiyacı	29
Tablo 4.5.	Bireylerin belirtilen değişken değerlerine ait tanımlayıcı istatistikleri	34
Tablo 4.6.	Gebelik takibi sonuçları	34
Tablo 4.7.	Çalışma gruplarına göre ait tanımlayıcı istatistikler	35
Tablo 4.8.	Çalışma gruplarına göre D vitamini düzeyleri	36
Tablo 4.9.	Gebelik takibinin sonucu ile D vitamini seviyeleri ilişkisi	37
Tablo 4.10.	Gebelik takibinin sonucu ile D vitamini yetersizliği ilişkisi	38
Tablo 4.11.	ROC eğrisinde eğri altında kalan alan ve p değeri	39
Tablo 4.12.	Gebelik kaybında D vitamininin cut-off değeri	39

1. GİRİŞ

Spontan abortus veya düşük, klinik olarak fark edilmiş gebeliklerin 20.gestasyon haftasından önceki kaybı olarak tanımlanmıştır (1, 2). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 'nün tanımına göre 500 gram veya altında kilodaki embryo veya fetüsün atılmasıdır. Trans vajinal USG'de intrauterin gestasyonel kese mevcudiyeti olan fakat embriyoda kalp atımının olmadığı ve net olarak gebelik kaybı belirtisi olmayan gebeliklere ise viabilitesi belli olmayan intrauterin gebelik denir (3).

Spontan abortus erken gebeliğin en sık komplikasyonudur (1). Gestasyonel hafta arttıkça sıklığı azalır. Spontan abortusun (düşük) 20. haftaya kadar fark edilmiş gebeliklerdeki insidansı %8 den 20 'ye kadar değişmektedir. Oysaki daha önce bir çocuğu olan kadınlarda insidans daha düşüktür (%5)(4, 5). Kromozomal ve yapısal olarak normal fötuslarda 15. Hafta sonrasında spontan abortus riski düşük olup (%0,6) maternal yaş ve ırka göre çeşitlilik göstermektedir (6).

Fark edilmeyen veya subklinik gebeliklerde ise düşük daha da sıktır ve tüm gebeliklerin %13-26 'sı kadardır (4-6),(7-9). Erken gebelik kayıplarının gebelik testlerinin günlük takibinin yapılmadan fark edilmesi zordur. Bir çalışmada 6 hafta öncesindeki gebelik kayıplarındaki kadınların kanamalarına bakıldığında gebelik kaybı sonucunda oluşan ortalama kanama zamanı ortalama menstrüasyon süresinden 0,4 gün daha uzun ve kanama miktarının hafif olduğu saptanmıştır (10).

Çeşitli çalışmalar sonucunda, idrarda günlük bakılan insan hCG takibiyle implantasyon sonrası toplam gebelik kaybı %31 olup, kayıpların %70 'i (tüm gebeliklerin %22 'sinde) gebeliğin klinik teşhisinden önce olmaktadır (5).

Başka bir çalışmada 20-34 yaş arası, infertilite faktörü olmayan ve çocuk sahibi olmak isteyen 518 nulliparda idrarda günlük hCG bakılmış (6), 586 konsepsiyondan %26 'sı preklinik kayıp, %8 'i klinik olarak kayıp ve %64'ü canlı doğumla, geri kalan %2 'lik kısım ise indüklenmiş abortus, ektopik gebelik, molar gebelik ve ölü doğum olarak sonuçlanmıştır. Eğer implantasyon öncesi kayıplar da göz önüne alınırsa fertilize oositlerin yaklaşık olarak %50 'si canlı doğumla sonuçlanmamaktadır (11).

Bu çalışmada ilk trimester gebelik kayıplarında vitamin D düzeylerinin gebelik kaybı yaşamayan bireylerinkine göre karşılaştırılması hedeflenmektedir.

2.GENEL BİLGİLER

Gebelik kayıplarında en iyi ilişki kurulan risk faktörleri ileri maternal yaş, daha önce abortus öyküsü ve maternal sigara kullanımınıdır.

2.1. Gebelik kaybı için risk faktörleri:

1) Maternal yaş: Sağlıklı kadınlarda ileri maternal yaş spontan gebelik kaybı için en önemli risk faktörüdür. Maternal yaşın gebelik sonuçlarına olan etkisi 1 milyondan fazla gebelikle yapılan derlemeyle gösterilmiştir (12). Spontan abortusun tüm oranı %11 iken 20-30 yaş arasında %9-17; 35 yaşında %20; 40 yaşında %40; 45 yaşında %80 olarak bulunmuştur (12).

2) Spontan abortus öyküsü: Önceki obstetrik öykü ilerideki gebelik sonucunu belirleyen önemli bir belirteçdir. Bir sonraki gebelikteki abortus riski bir abortus sonrası %20, iki abortus sonrası %28, 3 veya daha fazla abortus sonrası %43 oranındadır (13). İlk gebelikte veya daha önceki gebeliği sağlıklı olanlarda %5 oranında abortus görülür.

3) Gebelik sayısı: Bazı çalışmalarda gebelik sayısı (gravida) arttıkça abortus riskinin arttığı gösterilirken (14, 15), bazılarında gösterilememiştir (16-18). Bu ilişki, muhtemelen kompansatuar reproduktif davranışa (gebelik kaybı daha çok konsepsiyon denemesine neden olup gravida da artış yapmıştır) veya gebelikler arasındaki sürenin kısalmasına bağlı olabilir.

4) Ovulasyonla implantasyon arası sürenin uzaması: Erken kayıplar gecikmiş implantasyonla ilişkilidir (ovulasyonla implantasyon arası süre >10 gün olması çoğunlukla yaşlı ovumun fertilizasyonundan, gecikmiş tubal taşınma veya anormal uterin reseptiviteden kaynaklanmaktadır).

5) Konsepsiyon süresinde uzama: Gözlemsel çalışmalarda gebelik elde etme süresi uzadığında abortus riski artmaktadır (19, 20).

6) İlaçlar veya maddeler

a) Sigara: Fazla miktarda (günde 10 sigaradan fazla) sigara içimi gebelik kaybı riskini artırır (rölatif risk 1.2-3.4) (21-25). Diğer risk faktörleri elendiğinde ve kromozomal olarak normal fetüsler ele alındığında ilişki daha da kuvvetlenmektedir (26-28). Mekanizma bilinmemekle beraber sigaranın antimetabolik ve vazokonstriktif etkileriyle ilişkili olabilir. Paternal sigara içimi de gebelik kaybı riskini artırmaktadır (29). Sigara içiminin bırakılması tavsiye edilmelidir.

b) Alkol: Gözlemsel çalışmaların hepsinde olmasa da çoğunda orta-çok fazla miktarlarda alkol tüketimiyle spontan abortus riskinde artış görülmüştür (30-34). Bir çalışmada gebeliğin ilk 12 haftasında haftada 3 defadan daha çok alkol alımında abortus riskinde artış saptanmıştır (30).

Gebelik planlayan kadınların alkol almaması önerilmekle beraber, alkolün teratojen olduğu bilinmekte ve gebeliğin herhangi bir dönemi için güvenilir bir alkol seviyesi bulunmamaktadır.

c) Kokain: Preterm doğumla ilişkilidir olup ayrıca spontan abortus riskini de artırmaktadır (25). Bir çalışmada spontan abortus yapan 400 kadın ve 22. gebelik haftasına ulaşan kontrol grubu olarak 570 kişi karşılaştırıldığında alınan saç örneklerindeki kokain varlığı demografik ve diğer ilaç kullanımları elendiğinde tek başına spontan abortus için bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (OR 1.4; %95 CI 1.0-2.1) (25).

d) Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar: Asetaminofen dışı steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçların konsepsiyon zamanına yakın kullanılması abortus riskini artırır (35). Muhtemel mekanizma, implantasyonda rol oynayan prostaglandinlerin inhibisyonuna neden olarak anormal implantasyona ve gebelik başarısızlığına yol açmalarıdır (36, 37). Yeterli kanıt olmamakla birlikte gebe kalmaya çalışan kadınlara bu ilaçların kullanımını kısıtlamak gerekirse sadece asetaminofen kullanımı önerilebilir.

e) Kafein: Sistemik derlemelere göre kafein alımı çok yüksek düzeylerde olmadığı sürece (1000 mg,10 kupa /8-10 saatte) spontan abortus riskini artırmaz. Fakat yapılan çalışmaların standardizasyonu olmadığı için (kupa ölçüsü, kafein metabolizmasındaki farklılıklar, fetal ölüm zamanları) muhtemel risk, fazla alımla ve maternal metabolizma ve klirensle ilişkilidir.

7) Diğer faktörler

a) Düşük folat düzeyi: İyi tasarlanmış, popülasyon temelli, vaka –kontrol çalışmalarında düşük folat düzeylerinde (≤ 2.19 ng/ml, (4,9 nmol/L)) 6-12. gestasyon haftalarında fetal karyotip anormal de olursa spontan abortus riskinde artış olur. Fetal karyotipi normal fakat düşük veya yüksek folat seviyesine sahip gebeliklerde sonuçlar kötü değildir. Her ne kadar düşük folat seviyesi anöploidi riskini artırırsa da ve abortus ilişkisi araştırılsa da bazı araştırmacılar metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) ve metionin sentetaz (MTRR) genlerindeki maternal polimorfizmin mayotik ayrılmama riskini artırdığını bulmuşlardır.

b) Vitamin destekleri: Abortusu önlediğine dair kanıt yoktur (38). Hiperhomosisteinemide folat takviyesinin her ne kadar işe yarayabileceği düşünülse de abortus riskini azalttığına dair kanıt yoktur (39). Yine de nöral tüp defektini önleme amacıyla her gebeye rutin olarak folat kullanımı önerilmektedir.

c) Aşırı maternal kilo: Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin (VKİ) 18.5 altı veya 25 kg/m² üzeri olması infertilite ve spontan abortusla ilişkili bulunmuştur (40-43).

d) Ateş: 100 °F (37,8 °C) ve üzerindeki vücut ısısında abortus riski artabilir fakat sadece iki büyük çalışma sonuçları tartışmalıdır. Bir çalışmada 28 hafta üzerinde doğum yapan kadınlarla (kontrol grubu), abortusla sonuçlanan öploid ve anöploidik gebelikler incelendiğinde ateşin anöploidi nedeni yerine öploidik karyotipe sahip gebeliklerde abortusla ilişkili olduğu düşünülmüştür (44). Sonuçlar da kontrol grubuna göre abortus grubunda daha çok öploidik gebelikler saptanmıştır (%18 ‘e %7). Ayrıca abortus riski febril atağın yakın zamanda olmasına bağlı olup eğer febril atak aynı ayda olursa 6 kat, önceki ayda 3,3, iki ya da daha fazla ay öncesinde olmuşsa öploid bir karyotipte abortus riski 1,4 kat olarak saptanmıştır.

Başka bir çalışmada 24.000 Danimarkalı kadınla gebeliğin ilk 16 haftasında anket yapılmış olup; febril atak sıklığı, vücut ısısındaki en yüksek değer, ateş süresi ve atak sırasındaki gestasyonel hafta sorgulanmıştır (45). Ateş katılımcıların %18,5 ‘inde görülmüştür. Ateşle veya herhangi bir vücut ısısı artış atağıyla ilk ikinci veya üçüncü trimester fetal ölüm arasında ilişki saptanamamıştır. Yine de ilk trimester düşüklerinin oranının %2,3 gibi az bir oranda olması bazı spontan abortusların çalışmaya dâhil edilmediğini gösterirken ateş değerlendirmesini de değiştirmiş olabilir.

e) **Çölyak hastalığı:** Tedavi almamış çölyak hastalığında spontan abortus riski yüksektir.

2.2. Etiyoloji

Spontan abortusun en sık nedeni embryodaki kromozomal anomaliler veya teratojen maruziyetidir. Çoğunlukla bireysel olarak spontan abortusun nedenini saptamak güçtür. Abortusların üçte biri 8 hafta ve altında olur ve embryo ve yolk sak izlenmezken, geri kalan kısmında embryo bulunur ve yaklaşık yarısı anormal, dismorfik veya aşırı maseredir (46).

2.2.1. Fötal faktörler

a) **Kromozomal anomaliler:** Abortusların yaklaşık %50 'sinde mevcuttur. Çoğunu anöploidi oluşturmakla birlikte yapısal anomaliler ve mozaisizm de az bir kısmını oluşturur.

Erken evrede olan abortuslarda sitogenetik defektlerin insidansı daha sıktır. Boş keseye sahip gebeliklerde % 90 oranında anormal fötal karyotip varken bu oran 8-11 haftada %50, 16-19 hafta arasında %30 oranındadır (47). Erken gebelik kayıplarındaki kromozomal anomali tipleri ve prevalansları %41 oranında kromozomal anomali saptanan 8841 spontan abortusla yapılan bir derlemede belirtilmiştir(48).

En sık saptanan kromozomal bozukluklar:

- a) Otozomal trizomiler-% 52
- b) Monozomi X-%19
- c) Poliploidiler-% 22
- d) Diğer-%7 oranındadır.

Trizomi 16 en sık görülen otozomal trizomi olup her zaman letaldir. Embryodaki kromozomal anomalilerin çoğu de novo olarak oluşmaktadır. Nadiren, anomali ebeveynlerin birinden dengeli translokasyonla aktarılır.

Konvensiyonel sitogenetik analizle tespit edilemeyen küçük delesyonlar, duplikasyonlar ve nokta mutasyonları gibi genetik anomaliler spontan abortusların bilinmeyen bir oranında yer alır.

b) Kongenital Anomaliler- Kromozomal veya diğer genetik anomaliler sonucunda oluşabilir. Maternal hastalıklar (kontROLSÜZ glisemik düzeyli diabetes mellitus) ilaçlar (izoretionin), fiziksel stres, kimyasallar (civa) da neden olabilir.

c) Travma: Koryonik villüs örnekleme ve amniosentez gibi invazif intrauterin prosedürler veya travma abortus riskini artırır. Buna karşın, erken gebelikte uterus maternal abdomene künt travmadan genellikle korunmaktadır (49).

2.2.2. Maternal faktörler

a) Uterin yapısal faktörler: Gebelik kaybı çevreye bağlı olabilir. Örneğin kongenital veya akkiz uterin anomalilerde (uterin septum, submukozal leiomyom, intrauterin adhezyon) implantasyon ve gelişme etkilenebilir (50).

Birkaç çalışmada reproduktif sonuçları etkileyen tek uterin anomali septat uterusdur. Septumun çıkarılması doğum oranını artırır ve infertil kadınlarda spontan konsepsiyon oranını yükseltir.

b) Maternal hastalık- Listeria monocytogenes, toxoplasma gondii, sitomegalovirus, lenfositik koryomenenjit virüsü gibi enfeksiyonlarda letal fetal veya plasental enfeksiyona sekonder abortus olabilir.

Tiroid disfonksiyonu, Cushing sendromu, polikistik over sendromu da çevresel etkenlerdir. Erken gebeliğin başarısında önemli olan progesteron olarak düşünülse de ve korpus luteum kaybının erken gebelik kaybına neden olabileceği düşünülse de sonuçlar tartışmalıdır. İyi planlanmış çalışmalarda luteal fazın ortasındaki maternal progesteron seviyeleri karşılaştırıldığında abortusla sonuçlanan ve devam eden gebelikler arasında fark bulunamamıştır.

Kalıtsal veya akkiz trombofililer ve immun sistem anomalileri (sistemik lupus eritamosis, antifosfolipid sendromu gb.) immünolojik rejeksiyon veya plasental hasar araştırılmaktadır.

c) Açıklanamayan- Sağlıklı kadınlardaki kromozomal ve yapısal normal embryo /fetüslerin abortus nedenleri bilinmemektedir. Bir çalışmada 200'den fazla fark edilmemiş abortus materyaline embryoskopi, embryo biyopsisi ve karyotip yapıldığında normal karyotipli fetüslerin %18'inde büyük yapısal anomaliler saptanmıştır (51).

2.3. Klinik Presentasyon

Spontan abortus genellikle vajinal kanama, pelvik ağrı veya asemptomatik hastada insidental olarak ile bulgu verir. Bazı kadınlarda gebelik önceden tanı almadan spontan abortus olarak ortaya çıkar. Daha çok vajinal kanama ile birlikte seyreder ve hasta açısından menstrüasyon olarak yorumlanır.

2.3.1. Semptomlar

Spontan abortusun tipik semptomu vajinal kanama veya pelvik ağrıdır. Gebede pelvik ağrı veya kanama değerlendirilmelidir. Azalmış fetal hareket spontan abortusun nadir bir bulgusudur çünkü çoğunlukla fetal hareketler başlamadan abortuslar gerçekleşir.

1)Vajinal kanama: Spontan abortus kanaması kahverengi lekelenmeden masif vajinal kanamaya kadar çeşitlilik göstermektedir. Kanama miktarı spontan abortus olacağını tahmin ettirmez. İlk trimesterde vajinal kanama sık olup gebelerin %20-40 'ında görülmektedir (52). Kanama olsa bile gebelik normal olarak devam edebilir. Örneğin 4000'den fazla gebede yapılan prospektif bir çalışmada ilk trimester vajinal kanaması olanların %12'si abortusla sonuçlanırken, kanaması olmayan gebelerin %13'ü abortus yapmıştır (53). 7-11 hafta arası fetal kardiyak aktivite mevcutsa %90-96 oranında gebelik devam etmekte ve gebeliğin devamı gestasyonel hafta arttıkça artmaktadır.

Vajinal kanama bazen fetal dokunun geçişiyle sonuçlanır ki materyal solid yapıdadır ve fetal dokunun kan pıhtısıyla birlikte beyaz bir kitle olarak atılması gerçekleşir. Fetal doku atılımı genellikle şiddetli krampla gerçekleşir.

2)Pelvik ağrı- Spontan abortusta ağrı tipik olarak kramp veya künt tarzda olabileceği gibi aralıklı veya sabit bir ağrı da olabilir.

3)USG'de insidental bulgu- Spontan abortus el dopplerinde veya pelvik USG'de fetal kalp atımının olmaması ile saptanır.

2.3.2. Spontan abortus şüphesinde değerlendirme

1) Öykü: USG'ye veya menstrüel öyküye dayanarak gestasyonel yaş hesaplanmalıdır.

2) Fizik Muayene:

a) **El doppleri:** İlk trimesterin sonuna doğru fetal kardiyak aktivite için kullanılabilir. Daha önce var olan kardiyak aktivitenin kaybolması ile fark edilmeyen abortustan şüphelenilir. Yine de, el dopplerinin yanlış pozisyonu yanlış değerlendirmeye neden olabileceği için pelvik USG ile tanının değerlendirilmesi gereklidir.

b) **Pelvik muayene:** Tam bir pelvik değerlendirme yapılmalıdır. Spekulum takılarak kanamanın uterus kaynaklı olduğu (serviksten veya vajenden gelmediği) ve kanama miktarı ortaya konmalıdır. Böylece spontan abortusun durumu sınıflandırılarak yaklaşıma karar verilir.

Bimanuel pelvik muayene ile uterus büyüklüğü, batın muayenesi ile de eğer gebelik 12 hafta üzeri ise değerlendirilir. Normal gebelikte uterus büyüklüğü gestasyonel hafta ile uyumludur. Uterus çoğul gebelik veya uterin leiomyom nedeniyle büyümüş olabilir. Gestasyonel haftaya göre daha küçük uterus saptanırsa spontan abortustan şüphelenilir.

Pürülan servikal akıntı veya uterin hassasiyet; febril, hastalıklı görünüm varlığında septik abortustan şüphelenilir.

c) **Pelvik USG-** Spontan abortus şüphesinde en kullanışlı tanı yöntemidir(54). En önemli bulgu, 5.5-6 hafta arasında saptanan fetal kardiyak aktivitedir. Ayrıca gestasyonel kesenin boyutu ve sınırları da önemlidir.

2.3.3. Normal seyirli gebelik tanısının konulması

a) **Gestasyonel kese:** Embriyolojik gelişimde önce gestasyonel kese büyür, yolk sak ortaya çıkar sonra embryo görülür. Sağlıksız gebelik tanımı yolk sak veya embriyonun gestasyonel kesenin büyüme eşiğiyle ilişkilidir. Kullanılacak eşik değerinin spesifitesi yüksek olmalı çünkü spontan abortusun yalancı pozitif tanısıyla normal gebeliğe de zarar verilebilir. Bazı çalışmalarda gestasyonel kese > 8mm iken yolk sak yokluğunda veya gestasyonel kese > 16 mm iken embriyonun yokluğu anormal bir gebeliği göstermektedir(55, 56). Yine de sekiz gözlemsel çalışmanın sistematik derlemesi ve geniş prospektif bir çalışmada minimum eşiğin gestasyonel kese ≥ 25 mm iken yolk sac veya embriyonun görülmemesi olarak belirlemişlerdir (sağlıksız gebeliklerin %95 spesifiteyle yakalanması için) (57). Amerikan Radyoloji Koleji ve Birleşik Krallık Obstetrisyen ve Jinekolog Koleji'ne göre gestasyonel kese

≥ 25 mm iken yolk sak veya embriyonun görülmemesi sağlıklı gebelik kriteridir (58-60).

b) Fötal kardiyak aktivite: Canlı gebeliğin göstergesidir. Herhangi bir CRL'de kardiyak aktivite olmaması anormallik olduğunu gösterir. Sekiz gözlemsel çalışmanın sistematik derlemesinde sağlıklı gebelik tanısının %100 spesifiteyle konulabilmesi için CRL $>5-6$ mm ve kardiyak aktivitenin negatif olması gerekmektedir (59). Fakat ölçümlerde bireysel farklılıklar olabileceğinden CRL ≥ 7 mm sağlıklı gebelik kriteridir (58-60).

Fötal kalp atımının olması abortus olmayacağını garantilemez. 36 yaş altında 5-6. haftada fötal kardiyak aktivite tespitinde abortus riski %4.5 'dir. Fakat bu risk 36-39 yaş arası %10'a, 40 yaş ve üzerinde %29 'a yükselir (61). Tekrarlayan gebelik kayıplarında kalp atımı saptansa bile spontan gebelik kaybı %22 kadar yüksektir (62).

c) Fötal büyüme hızı: Ölçüm yapan kişiler arasındaki farklılıklar nedeniyle net bir sonuca varılamamıştır (63).

2.3.4. Sağlıklı gebeliğin potansiyel belirteçleri

Aşağıdaki USG bulguları gebelik kaybını öngörebilir. Eğer bu bulgulardan birisi varsa ortalama 1 hafta içerisinde USG tekrarlanmalıdır. Birden fazla bulguda abortus riski birkaç kat artmaktadır (64).

a) Anormal gestasyonel kese: Embriyoya göre daha küçük veya daha büyük gestasyonel kese varlığı spontan abortus riskini artırır. Eğer ortalama kese çapı ve CRL arasındaki fark 5mmden azsa küçük keseden bahsedilir. Küçük bir seride 16 hastadan 15'inde (%94) normal embriyonik kalp hızları olduğu halde küçük kese mevcudiyeti nedeniyle abortus gerçekleşmiştir. Normal kese boyutlarına sahip olanların ise sadece %8 'inde abortus olmuştur (65).

Kötü gebelik sonuçlarıyla ayrıca ilişkili diğer bulgular; düzensiz gestasyonel kese sınırları, desidual reaksiyon kalınlığı <2 mm, çift desidual halka bulgusunun yokluğu, koryodesidual reaksiyonun ekodansitesinde azalma ve uterusu aşağı yerleşimde kese yeridir (66).

b) Anormal yolk sak: Gestasyon haftasına göre büyük, düzensiz, kese içerisinde serbest yüzen ve kalsifiye olabilir. Bir çalışmada ortalama menstrüel yaşa

göre 2 standart sapmadan geniş yolk sak çapında %65 sensitivite, %97 spesifite, %71 pozitif prediktif değer, %95 negatif prediktif değerle gebelik kaybı bulunmuştur.

c) Yavaş kalp atım hızı: 6-7. Haftada 100 atım/dk altındaki embriyonik kalp hızı normal seyreden erken gebeliklere göre yavaştır. Bir çalışmada 100 atım /dk olan kalp atımlarında 531 embriyodaki survi oranı %62 olarak bulunmuş olup bu seviyenin üzerindeki kalp atımında %92 survi mevcuttur. Daha düşük embriyonik kalp atımlarında gebelik kayıp oranları daha yüksektir, 6-8 hafta arasında kalp atımı 70 atım/dk altında survi sıfır olarak bulunmuştur. Embriyoların 6-7. haftalar arasındaki kalp atımları anormal olarak yavaşsa 8.haftada atım hızı yükselse bile hala gebelik kaybı için artmış riske sahiptirler. Eğer yavaş kalp atımı bulunmuşsa bir hafta içinde tekrar bakılmalıdır.

d) Subkoryonik hematoma: Subkoryonik hematoma veya hemoraji, gestasyonel kese volümününün %25 ve daha fazlasını içeriyorsa spontan abortus için risk faktörüdür. Yedi tane karşılaştırmalı çalışmanın meta-analizinde subkoryonik hematomu olanlarda olmayanlara göre spontan abortus riski artmıştır(%18 'e %9 olarak; OR 2.18, 95% CI 1.29–3.68)(66). Ayrıca plasental ayrılma riski (%4 'e karşılık %1 olarak OR 5.71, 95% CI 3.91–8.33) ve preterm prematür membran rüptürü de artmıştır (%4'e karşılık %2 olarak; OR 1.64, 95% CI 1.22–2.21). Erken doğum ve ölü doğumdaki artmış risk vajinal kanama varlığına bağlıdır.

Gebelik sonuçları hematomun yerine bağlıdır. Örneğin retroplasental hematomlar marjinal hematomlara göre daha kötü sonuçlar yaratırlar. Gebelik sonucunu esas belirleyen subkoryonik hematomun boyutu değil yeridir. Hematomun büyüklüğü ve kötü sonuçların ilişkisi kanıtlanamamıştır (55).

Subkoryonik hematoma yaklaşımı ekspektan tedavidir. Subkoryonik hematomda yatak istirahatinin gebelik kaybını engellediğine dair yetersiz kanıt vardır. Bazı klinisyenler bir iki hafta sonra fetal viabilite için ve hematomun boyutunda değişimin değerlendirilmesi amacıyla tekrar USG ile bakarlar. Subkoryonik hematoma akkiz veya kalıtsal trombofili açısından araştırma gerektiren bir endikasyon değildir.

2.4. Laboratuvar değerlendirmesi

hCG: Tek bir hCG değeri spontan abortus tanısı için yeterli değildir fakat ilk alınan değer USG bulguları tanı koydurucu değilse veya ektopik gebelikten şüpheleniyorsa yararlı olabilir.

Başarısız gebeliklerde, iki gün arayla serumda hCG bakıldığında düşüş izlenir. İlk hCG düzeyi 500 IU/L ise hCG deki düşüşün %21'den fazla olması abortus için güçlü bir belirteçtir(56). Serum hCG'si 5000 IU/L düzeyinde iken, %35 'den fazla düşüş abortus lehinedir. Yine de laboratuvarlar arasında farklılıklar olabilir.

Diğer testler- Serum progesteronu <5 ng/mL viabl olmayan bir gebeliği göstermekle beraber klinikte abortus tanısında kullanılmaz.

2.5. Tanı

Gestasyon kesesi ≥ 25 mm olmasına rağmen yolk sak veya embryo, CRL ≥ 7 mm olmasına rağmen kardiyak aktivite yoksa tanı koydurucudur. Bu sınırlardan daha küçükse bir iki hafta içerisinde USG yenilenmelidir.

Bu kriterlere uymayan gebelikler için 2013 yılında USG Radyoloji Topluluğu (SRU), sağlıklı gebelik tanımına ek kriterler eklemişlerdir. Buna göre;

a) Pelvik USG'e göre gestasyonel kesede yolk sac ve embryo ve kalp atımı ≥ 2 hafta takibe rağmen görünmemişse,

b) Yolk sak'ı mevcut olmasına rağmen ≥ 11 gün takibe rağmen embryodaki kalp atımı gözlenemiyorsa abortus tanısı koyulabilir.

Embryo görünümü olan ve CRL <7 mm olan fakat kalp atımı izlenmeyen gebe yaklaşımı net değildir. Bazı vakalarda bir iki hafta USG tekrarlanabilir. Kalp atımı hala yoksa spontan abortus tanısı konulur.

Çoğul gebelik ihtimali her zaman göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda hCG düzeyleri düzensizlik gösterebilir, tekil gebeliklerden farklı seyredebilir. Çoğul gebeliklerde bir ya da daha fazla fetüs kaybı olabilir.

2.6. Ayırıcı tanı- Klasik semptom vajinal kanama ve pelvik ağrıdır

Tablo 2.1. Erken gebelikteki kanama veya ağrının ayırıcı tanısı

Fizyolojik (ör: implantasyona bağlı)
Ektopik gebelik
Gestasyonel trofoblastik hastalık

Servikal, vajinal veya uterin patoloji
--

Subkoryonik hematoma

Uterus dışı kanamalar fizik muayene ile tespit edilir. Servikal kanser taraması da mutlaka yapılmalıdır. Kanamanın nedeni bulunmuş olsa bile ilk trimester kanamada mutlaka trans vajinal USG ile değerlendirme yapılmalıdır. İntrauterin gebelik görülemediyse ektopik gebelikten şüphelenilmeli ve seri USG ve hCG takibi yapılmalıdır. hCG değeri gestasyon haftasına göre daha yüksekse gestasyonel trofoblastik hastalıktan şüphe edilmelidir.

2.7. Tanı sonrası sınıflama

Değerlendirme aşamasında ve spontan abortus tanısı konulduktan sonra abortus, konsepsiyon ürünlerinin yerine, servikal dilatasyon derecesine göre değerlendirilir. Pelvik USG buna yardımcı olur. Abortus sınıflandırması bize klinik yaklaşımda fayda sağlamaktadır.

a) Düşük tehlikesi (abortus imminens) — Spontan abortus tanı kriterlerini durum sağlamamakta fakat vajinal kanama mevcut olup servikal kanal kapalıdır(57). Bu kanamanın nedeni çoğunlukla tanımlanamaz, sıklıkla plasentanın kenardan ayrılması neden olarak gösterilebilir.

Düşük 'tehlikesi' tanımı uygundur çünkü erken gebelikteki vajinal kanama her zaman gebelik kaybıyla sonuçlanmamaktadır.

İlk trimester kanama gebeliğin daha sonrası için kötü sonuçlarla birliktedir. Sistemik bir derlemede ilk trimester kanama ve kötü sonuçlar (düşük, preterm doğum, prematür membran rüptürü, büyüme kısıtlılığı ve antepartum kanama) ile ilişkili bulunmuştur(57). Kanama miktarı fazlaysa veya ikinci trimesterde hala kanama devam ediyorsa prognoz kötüdür(58, 59, 67). Örnek olarak geniş çaplı bir prospektif çalışmada kanamasız, hafif ve ağır kanamalı ilk trimester gebeliklerde preterm doğum sıklıkları sırasıyla %6, %9 ve %13,8 olarak bulunmuştur. 24 hafta öncesinde spontan kayıp oranı sırasıyla %0.4, %1 ve %2'dir(67). Bu gebeliklerin 10-14. haftalar arasında kardiyak aktiviteleri saptanmıştır. Böylelikle çok erken kanamaya bağlı gebelik kayıpları ekarte edilmiştir. Bunu takiben 800.000 kadında yapılan başka bir çalışmada ilk trimester kanama varlığında ikinci gebelikte de tekrar olabileceği saptanmıştır.

b) Fark edilmeyen düşük -Bu terim kapalı servikal osla birlikte olan semptomlu veya semptomsuz spontan abortusa verilen tanıdır. Erken gebelik belirtileri hisseden bir kadında (bulantı, meme hassasiyeti gb) semptomların kaybolması hatta artık gebe gibi hissetmemektir.

c) Boş kese — Boş gestasyonel keseli gebelikte embriyonik gelişim çok erken evrede bozulmuştur veya durmuştur. Bu gebelik anembryonik gebelik veya boş ovum olarak da tanımlanır fakat boş ovum tanımı pek tercih edilmemektedir (62).

Boş kese gebeliği demek için gestasyonel kese çapının 25 mm üzerinde olması ve embriyonik dokunun (yolk sac veya embryo) olmaması gerekir (48).

Boş kese gebeliklerinde kromozomal anomali insidansı koryonik villinin erken hidatiform dejenerasyonuna muhtemel olarak yüksektir (63). Her ne kadar bazı görüşler bu gebeliklerin molar gebelik olduğunu söyleseler de (64), boş kese gebeliklerinde maternal ve paternal genetik yapı varken mollerde paternal kaynak vardır(65).

Boş kese gebeliği fark edilmeyen, önlenemez, inkomplet veya komplet abortus olarak gelebilir.

c) Önlenemez düşük — Hastanın vajinal kanamasının, kramp tarzında pelvik ağrısının olması ve serviksin dilate olmasıyla oluşur. Konsepsiyon ürünleri internal servikal osta hissedilebilir veya görülebilir.

d) İnkomplet ve komplet düşük — Tanıma göre vajinal kanama ve ağrının bazen eşlik etmesidir. Serviks dilatedir ve konsepsiyon ürünleri servikal kanalda muayenede fark edilir. Komplet abortus da konsepsiyon ürünleri tamamen uterus ve serviks dışına atılmıştır, serviks kapanmıştır, uterus küçük ve kontraktedir; vajinal kanama ve ağrı hafiflemiş veya kaybolmuş olabilir.

Abortus 12 hafta öncesinde olmuşsa çoğunlukla uterus dışına tamamen atılmıştır, dolayısıyla komplettir. Bu durumlarda uterus küçük ve kontraktedir ve minimal vajinal kanama ve hafif kramp kalmıştır.

12.hafta sonrasında membranlar çoğunlukla rüptüredir fetüs atılmıştır fakat önemli miktarda plasental doku kalmıştır bu da inkomplet abortusa yol açmaktadır. Bu durumda uterus boyutu gestasyonel haftaya göre küçüktür fakat iyi kontrakte değildir. Kanama miktarı değişkendir ama hipovolemik şoka sokacak kadar fazla olabilir. Ağrılı kramplar /kontraksiyonlar çoğunlukla olabilir.

Pelvik USG ile konsepsiyon ürünü kalıp kalmadığı değerlendirilir.

e) Septik abortus — Spontan abortusun intrauterin enfeksiyonla komplike olmasıdır. Spontan abortus yapanlarda nadir olmakla birlikte indüklenmiş abortuslarda sıktır. Septik abortusun bulgu ve belirtilerini fark edebilmek önemlidir çünkü bu durum ciddi olabilir ve hayatı tehdit edebilir.

Septik abortusun sık klinik bulguları ateş, titreme, kırgınlık, karın ağrısı, vajinal kanama ve akıntıdır. Fizik muayenede taşikardi, takipne, alt abdomende hassasiyet, hassas uterus ve dilate serviks bulunur.

Enfeksiyon genellikle *Staphylococcus aureus*, gram negatif basiller veya bazı gram pozitif koklara bağlı olabilir. Mikst enfeksiyonlar, anaerobik organizmalar ve mantarlar ayrıca eşlik edebilir. Enfeksiyon yayılarak salpenjit, generalize peritonit ve septisemiye neden olabilir.

f) Tekrarlayan gebelik kayıpları-Son adet tarihine göre 20 hafta altında 3 veya daha fazla gebelik kaybına rekürren gebelik kaybı veya habituel abortus denir. Sporadik gebelik kaybı göz önüne alındığında insidansının 300 gebelikte 1 olması gerekirken gerçek insidansın %1-2 olduğu epidemiyolojik çalışmalarla bulunmuştur (68). İki gebelik kaybindan sonra %30 oranında abortus riski, 3 kayıptan sonra %33 risk olmaktadır. Bu yüzden yaşayan çocuğu olmayanlarda 2 kayıptan sonra araştırma yapılması önerilmekle birlikte fetal kardiyak aktivite görüldükten sonra kayıp olanlarda, 35 yaş üstü kadınlarda veya gebe kalamayan çiftlerde daha da erken araştırılabilir.

Kabul edilen az sayıda etiyoloji bulunmaktadır. Parental kromozomal anomaliler, tedavi almamış hipotiroidizm, kontrolsüz diabetes mellitus, bazı uterin anomaliler ve antifosfolipid antikor sendromu bunlar arasında sayılabilir. Diğer muhtemel etiyolojiler arasında endokrin bozukluklar, kalıtsal veya akkiz trombofililer, immünolojik anomaliler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler sayılabilir. Ama vakaların yarısında etiyoloji açıklanamamıştır.

Risk faktörleri:

1)Genetik-Yaklaşık %2-4 oranında parental dengeli yapısal kromozomal düzenlemeler en sık olarak da dengeli resiprokal veya robertsonian translokasyonları sayılabilir. Ek olarak kromozomal inversiyonlar, insersiyonlar ve mozaisizmler de ilişkili olabileceği gibi kistik fibrozis veya orak hücreli anemi gibi tek gen defektleri nadiren ilişkilidir

Parental karyotip bakılmalı, kromozomal anomali saptanırsa genetik danışma istenmelidir. Tanıya bağlı olarak preimplantasyon genetik tanı in vitro fertilizasyon yönteminde yapılabilir.

2)Anatomik-%10-15 sıklığında görülürken endometrium damarlanmasını bozarak, anormal ve yetersiz plasentasyona nedendirler. Kongenital uterin anomaliler, intrauterin adhezyonlar, fibroidler veya polipler sayılabilir. Her ne kadar ikinci trimester kayıplar veya preterm doğumlarla ilişkili olsalar da tekrarlı gebelik kaybında da rol oynarlar. Uterin septum %76 oranında spontan gebelik kaybına neden olan en sık nedendir (69). Unikornu, didelfis ve bikornu uterus daha az oranda riski artırır (69). Arkuat uterusun rolü tartışmalıdır.5 cm'den büyük intramural fibroidler veya herhangi bir boyuttaki submukozal fibroidler erken gebelik kaybı yapabilir (70).

3)Endokrin nedenler- Luteal faz defekti, polikistik over sendromu, diabetes mellitus, tiroid bozukluğu ve hiperprolaktinemi %17-20 oranında nedendirler (68).

4)Enfeksiyöz nedenler- *Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii*, rubella, herpes simplex virus (HSV), kızamık, sitomegalovirüs ve koksakivirüsler sporadik spontan gebelik kayıp nedenidir. Rekürren kayıpların etiyojisinde rolleri net olmasa da insidansları %0.5-5 oranındadır (71).

5)İmmunolojik- Fetusun genetik olarak anneye özdeş olmamasından dolayı gebelik boyunca fetusun atılmasını önleyecek immünolojik olayların olması gereklidir. En az 10 mekanizma öne sürülmüştür. İmmünolojik mekanizmalar sporadik ve rekürren gebelik kaybına neden olabilir. Ama buna yönelik araştırma veya tedavi ortaya konulmamıştır. Fakat paternal lökosit immunizasyonu, intravenöz immün globülin, 3.kısım donör hücre immunizasyonu ve trofoblast membran infüzyonları canlı doğum oranlarını etkilememiştir (72).

Antifosfolipid sendromu denilen otoimmün hastalıkta rekürren gebelik kaybı ve kötü obstetrik sonuçlar ilişkili bulunmuştur. Ayrıca bu bir akkiz trombofilidir. Toplumda %3-5 oranında görülmektedir. En az 1 klinik ve 1 laboratuvar kriteriyle tanı konulur (73).

Tablo 2.2. Antifosfolipid sendromu tanı kriterleri

Klinik
1 veya daha fazla kanıtlanmış vasküler tromboz atağı (venöz, arteriyel veya küçük damar)

10 hafta altında 3 veya daha fazla gebelik kaybı, 1 veya daha fazla 10 hafta üzeri fetüs ölümü
En az 1 defa 34 hafta altında şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle doğum
Laboratuvar (12 haftadan fazla aralıklarla, en az 2 kez tekrarlanmalı)
Antikardiolipin antikörlerinin (IgG veya IgM) orta yüksek seviyelerde plazma düzeyinde pozitifliği
Lupus antikoagülan düzeyinde pozitif plazma düzeyi

Antifosfolipid sendromundaki rekürren gebelik kaybı mekanizması net değildir.

6) Trombotik etiyolojiler- Kalıtsal ve kalıtsal/akkiz trombofililer sıklıdır ve beyaz ırkta %15 oranında kalıtsal olarak trombofil mutasyonu mevcuttur (74). En sık faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu ve metilen tetrahidrofolat redüktaz gen (MTHFR) mutasyonları görülmektedir. Bu sık mutasyonlar hafif trombotik riskle ilişkilidir hatta MTHFR homozigot mutasyonunun vasküler hastalıkla ilişkisi tartışmalıdır (75). Buna karşın anti trombin ve protein S gibi daha ciddi trombofilik eksiklikler ise toplumda daha nadirdir.

Tekrarlayan gebelik kaybı ve kalıtsal trombofililerde bozulmuş plasental gelişim ve venöz ve veya arteriyel trombozların yaptığı bozulmuş fonksiyonla düşüğe neden olabilir. Çalışmalara göre maternal kanın intervillöz aralığa akma zamanı 10 haftada olduğu için trombofililer ve gebelik ilişkisi 10 haftadan sonradır.

7) Çevresel etkenler- Sporadik ve tekrarlı gebelik kayıplarıyla ilişkili olarak organik çözücüler, ilaçlar, iyonize radyasyon ve toksinler belirtilmekle birlikte çalışmalar güçlü kanıtlar bulamamışlardır; çoğunlukla retrospektif çalışmalar mevcuttur ve ek çevresel etkenler ayrılamamaktadır (71).

Haftada 3'ten fazla alkol alımının gebelik kaybında artışa neden olduğu bulunmuştur (odds ratio [OR] 2.3). Sigaranın riski artırması nikotinin güçlü bir vazokonstriktör olması ve uterin ve plasental kan akımını azaltmasından ileri gelir. Yine de buna karşıt çalışmalar da mevcuttur (22). Yine de kafein, alkol ve nikotin alımının tekrarlayan gebelik kaybındaki ilişkisi sporadik kayıplara göre daha zayıftır.

8) Açıklanamayan nedenler- %50 hastada kesin tanı konulamamaktadır.

2.8. D Vitamini

D vitamini 'güneş ışığı' vitamini olarak da bilinse de aslında vitamin denilen, besinlerden küçük miktarlarda alınan vücut için gerekli organik bileşikler gibi

adlandırılmamalıdır. Canlılar güneş ışığıyla sentez edebildikleri için aslında gerçek bir hormondur(76). Güneş ışığıyla vitamin D elde edilse de dengeli ve sağlıklı diyetle de gereklidir. Ne yazık ki çok az besinde vitamin D olmakla birlikte pek azı da tüketilmektedir. Bu yüzden vitamin D eksikliği sıktır. Ayrıca sağlıksız olarak tabir edilen yaşam tarzıyla risk oluşmaktadır. Göçlerle beraber koyu renkli cilt rengindekiler yüksek rakımlarda yaşarken, açık renklilerin ekvatora yakın yerlerde yaşamasıyla cilt kanseri riski artmıştır. Ekolojik çalışmalara göre bazı kanser tipleri, inflamatuvar barsak hastalığı, multipl skleroz, romatoid artrit, tip 1 diyabet ve osteoporoz kuzey bölgelerde daha sık görülürken güney bölgelerde daha azdır (77). Böylelikle vitamin D eksikliğinin hastalıklara yol açabileceği düşünülmüştür.

Tablo 2.3. Vitamin D ‘den zengin besinler (78)

Besin	IU/porsiyon
Somon balığı (100 gr)	360
Sardalya balığı (yağlı)(100 gr)	500
Ton balığı (yağlı) (100 gr)	238
Tam, yağsız, vitamin D ile zenginleştirilmiş süt	115-124
Portakal suyu vitamin D ile zenginleştirilmiş	100
Margarin (5 ml)	60
Vitamin D ile zenginleştirilmiş tahıllar	40
Yumurta	25
Peynir (28 gr)	6-12

2.8.1. Vitamin D tarihçesi

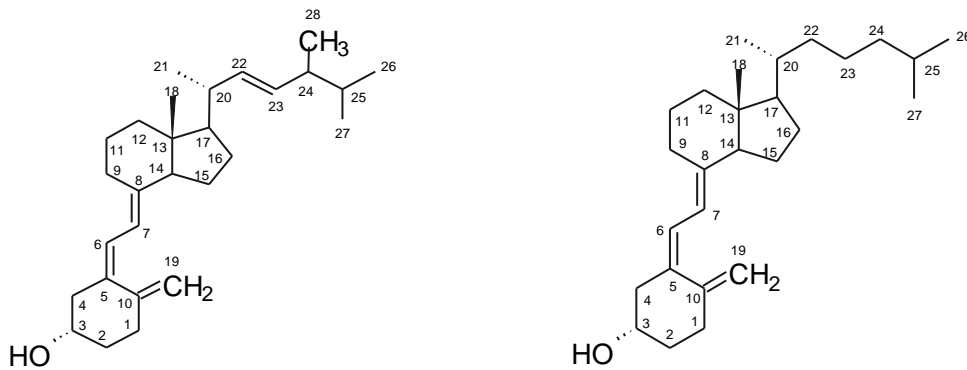
500 milyon yıl önce okyanuslardaki fitoplankton ve zooplanktonların güneş ışığı maruziyetinde D vitamini ürettikleri saptanmıştır (79). Kuzey Avrupa’daki sanayileşme devrimi ile insanların sağlığında güneş ışığının önemi ortaya çıkmıştır. İnsanlar şehirlere göç etmiş, daha kirli havada ve kalabalık ortamlarda yaşamaya başlamışlar ve besin kaynaklarını tüketmişlerdir. Glissen, DeBoot ve Whistler büyüme kısıtlılığının ve iskelet deformitelerinin Kuzey Avrupa şehirlerinde yaşayan çocuklarda görüldüğünü ilk raporlayan bilim adamlarıdır (77). 1921 ‘de McCollum raşitizmi önleyen maddenin yağlarda olduğunu bulmuşlardır.

Vitaminlerden dördüncü olarak vitamin D bulunmuştur. 1930'dan beri Avrupa ve Amerika'da besin ürünleri vitamin D ile güçlendirilmektedir. Yine de İkinci Dünya Savaşı sonrasında bu işlemin denetimindeki hatalar dolayısıyla fazla miktarlarda vitamin D alımı olmuştur (80). Bu yüzden vitamin D ile zenginleştirilmiş besinler Avrupa'da yasaklanmış olup günümüzde sadece İspanya'da az besin çeşidinde mevcuttur.

2.8.2. Vitamin D biyosentezi

Vitamin D yapı ve köken olarak birbirinden farklı olan D2 ve D3 vitaminlerini içerir. Vitamin D2 veya ergokalsiferol, bitkilerde ultraviyole ışınlarıyla ergosterol steroidinden sentezlenir.

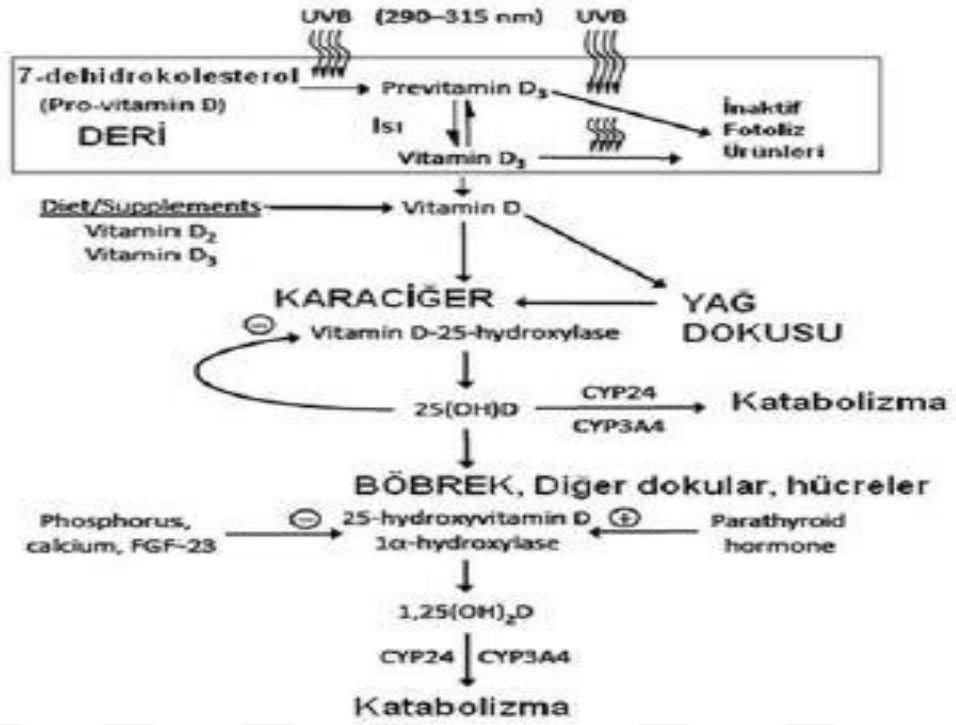
Vitamin D3 ise veya kolekalsiferol, ciltte UV-B ve UV-A ışınlarının emilmesiyle oluşur. Güneş ışığı maruziyetiyle 7-dihidrokoolesterol (provitamin D3) UV ışınlarını emer ve previtamin D3 'e dönüşür. Bu ilk basamaktır. Previtamin D3 lumisterol ve taşisterol gibi diğer yapılara da dönüşebilir. Vitamin D3 'ün foton emişiyle 5,6-transvitamin D3 ve suprasterol 1 ve 2 oluşur. Vitamin D3 ekstrasellüler alana salınır ve vitamin D bağlayıcı proteinle karaciğere taşınmak üzere kana karışır. Karaciğerde hidroksilasyonla seri reaksiyonlarla 25-hidroksivitamin D3 veya 25(OH)D3 'e (kalsitriol) dönüşür. İkinci bir hidroksilasyon 24-hidroksilaz ile olarak 24,25(OH)D3 oluşur. Kalsitriol vitamin D3'ün dolaşımdaki esas yapısıdır. Böbrekte 1-hidroksilaz ile hidroksillenerek daha aktif form olan 1,25hidroksivitamin D3 (1,25(OH)D3) 'e dönüşür (Şekil 2.1.). Bu aktif formların hepsi kalsiyum, fosfor, paratiroid hormon ve magnezyum ile düzenlenir.



Vitamin D2

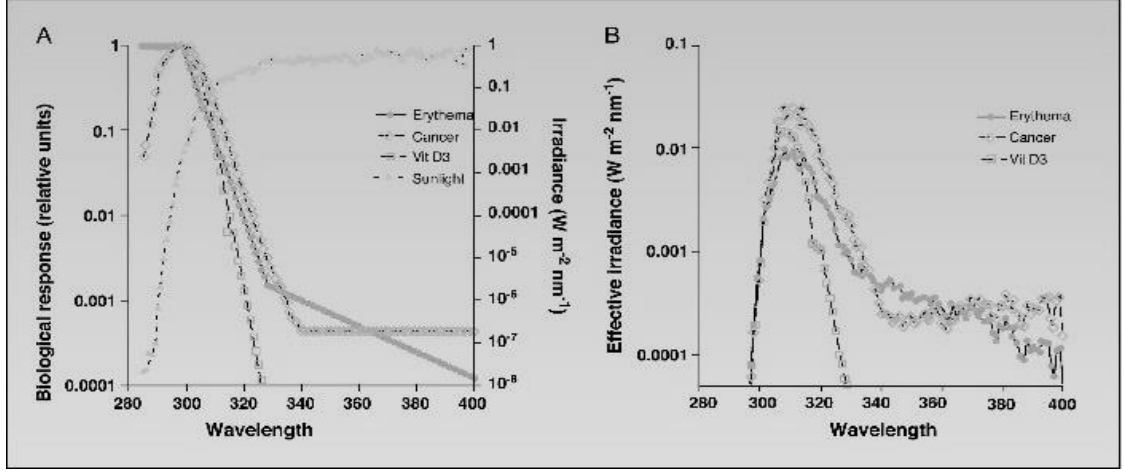
Vitamin D3

Şekil 2.1. Vitamin D2 ve D3'ün kimyasal yapısı (81)



Şekil 2.2. Vitamin D sentezinin metabolik yolları (82)

En etkili UV ışını, previtamin D3 için 295 ve 330nm arasındadır. Yine de bu spektral bandda güneşin indüklediği eritem, skuamöz hücre karsinomu, DNA hasarları oluşmaktadır. Provitamin D3 'ün yeterli düzeyi için zararlı düzeyde güneş ışını gerekli olduğundan güneş ışığından hep korunmanın da D3 açısından yetersizlik yaratabileceği görülmüştür (Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Işık dalga boylarındaki biyolojik etkiler A) Eritem, melanom dışı cilt kanseri ve vitamin D3 oluşumunun öğle vakitlerindeki solar ışın spektrumuna göre dağılımı B) etkili spektrumun 3 biyolojik etkisi (81)

2.8.3. Ciltte D vitamini sentezini etkileyen faktörler

1)Güneş ışığına günlük maruziyet- Vitamin D üretimi en fazla günün öğle saatlerinde olurken öğleden sonra kademeli olarak azalır. Bu farklılıklar meridyen açısına bağlı olmakla birlikte sabah ve akşam karanlığında UV-B 'ya ait kısa dalga boyunun yerküreye daha az ulaşması nedeniyle vitamin D üretiminde tamamen önemli etki ortadan kaybolmuş olur. Yapılan bir çalışmada yaz aylarında (haziran-ağustos) el, kol ve yüzün sadece 5 dakika maruziyeti standart 1000 IU doz vitamin D üretimini sağlarken, 20 dakika maruziyette minimal eritem dozu oluşmaktadır.

2)Güneş ışığındaki mevsimsel değişimler: Güneş ışığı yıl içerisinde sadece miktar olarak değil kalite olarak da değişir. İspanya'da yapılan araştırmada ocak-mart öğle vaktinde yaz aylarındaki miktarda vitamin D üretebilmek için 4 kat daha fazla süre güneş maruziyeti gerekmektedir.

3)Yaşanılan Enlem: Güneş ışığının düşük açılarda gelmesiyle UV-B spektrumun en enerjili kısmında azalma olur ki bu da vitamin D'nin dönüşümünü azaltır. 51° enlem üzerinde 'vitamin D kışı' denilen bir olay soğuk aylarda tanımlanmıştır(83). Tanım olarak, UV-B'nin minimum değerleriyle vitamin D üretiminin sağlıklı seviyenin altında olmasıdır. Yaz mevsiminde yüksek rakımlarda UV ışığının vitamin D üretim süresi kısadır ve güneş yanığı riski fazladır. Fakat 400

çalışmanın meta analizinde 25(OH)D3 seviyeleri ve enlem derecesi arasında ilişki bulunamamıştır (84). Avrupa’da menopoiz sonrası hastalarda da yapılan çalışmada da benzer sonuçlar vardır.

4)Cilt tipi: Vitamin D’nin sağlıklı seviyelere ulaşması için gereken doz cilt tipine bağlıdır. Daha koyu cilt tiplerinde daha fazla güneş ışığı gerekmektedir. Bu yüzden yüksek rakımlarda güneş ışığı az olduğundan cilt tipiyle ters orantı vardır. Çünkü melanin pigmenti aktif fotonlar için vitamin D üretimi için yarışmaktadır.

Bu yüzden, göçlere bağlı olarak yapılan çalışmalarda güneş ışığı maruziyetinin cilt tipinden daha önemli olduğu bulunmuştur. Değişkenlerin fazla olması nedeniyle cilt kanserini artırmadan optimum vitamin D düzeyi için gereken tek ve evrensel şartlar belli değildir.

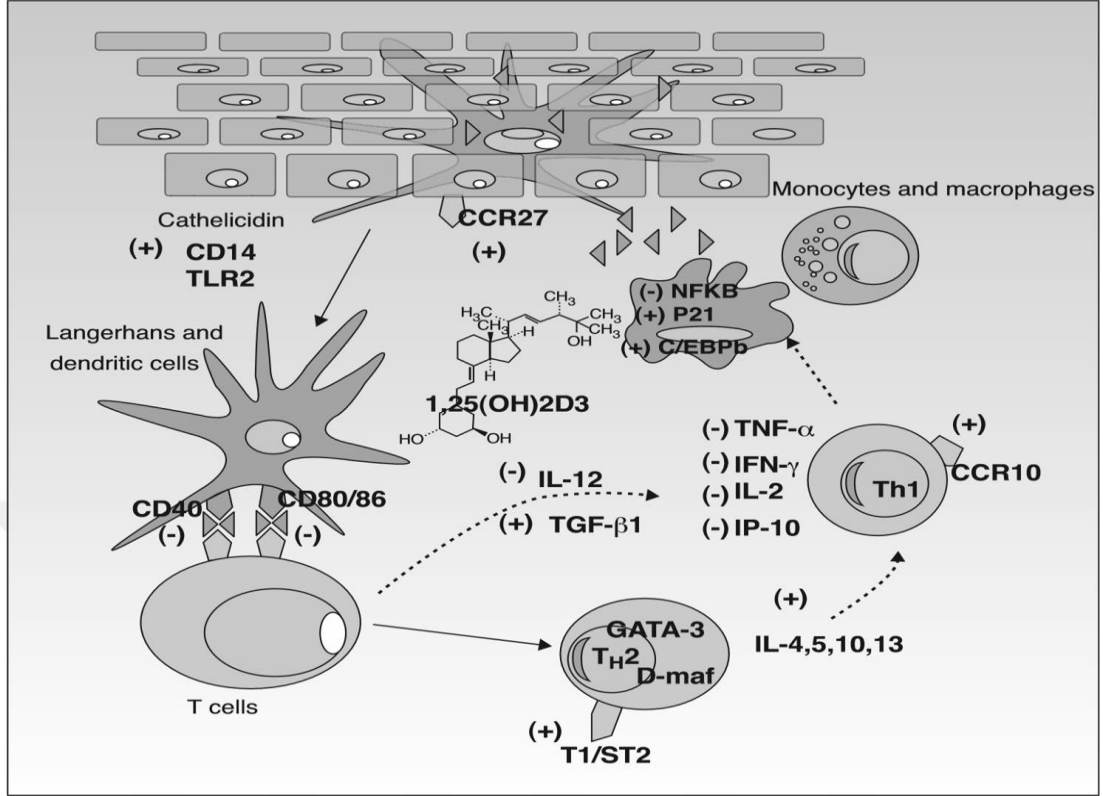
5)Çevresel faktörler

Ozon tabakası: UV-B ışığının yerküre yüzeyine düşmesi atmosferdeki gaz düzeyine bağlı olup dalga boyunu etkilemektedir. Ozon tabakasındaki delikler veya ozonun mevsimsel kaybıyla ciltte vitamin D dönüşümünü etkilemektedir. Ozon tabakası incelendiğinde 295 nm altındaki dalga boylarında vitamin D dönüşümü azalmaktadır. Fakat bu dalga boylarında fazla derecede karsinogenik bulunmuştur. The Montreal Protokolüne göre ozon tabakası iyileşmekte ve enlemlerde iklimsel değişikliklere göre eskiden olan fark kapanmaktadır. Bu yüzden doğal ışığa olan maruziyet artırılmalı ve vitamin D bilinci yerleşmelidir.

2.8.4. Vitamin D ‘nin görevleri

Vitamin D3 ‘ün vücutta kalsiyum fosfor dengesini ve immün cevabının düzenlenmesinde rol oynar. Kazanılmış immün sistemdeki çoğu hücrede vitamin D reseptör ekspresyonunun bulunmasıyla, 1,25(OH) D3 ‘ün T hücre proliferasyonunu, sitokin sekresyonunu ve hücre siklus progresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir(85). Vitamin D3, transforme edici büyüme faktörü Th1 hücrelerin proinflamatuvar etkisini baskımlarken; GATA aktive olup T hücrelerini direkt olarak düzenler. Ayrıca indirekt olarak dentritik hücreler dâhil antijen sunan hücreleri de inhibe eder. Interlökin 2 ve 12, IFN, TNF’yi de azaltarak Th1 hücreyel immüniteyi engellemiş olur. Ayrıca Th2 yolundaki birçok interlökin gen promoterlarını da aktive eder (86). Ayrıca

1,25(OH)D3 düzenleyici T hücrelerinin indüksiyonunda ve dendritik hücreleri dâhil antijen sunan hücrelerin yüzey reseptörlerinin sunulmasını sağlar (85).



Şekil 2.4. Vitamin D'nin ciltteki immunomodulator etkileri. IFN, interferon; IL, interlökin; IP-10, interferon-gama---indüklenmiş protein-10; NFκB, nükleer faktör kappa B; TGF, transforme edici büyüme faktörü, TLR, toll'a benzer reseptör (87)

İmmünolojik etkisini hücre reseptörlerine bağlanarak gösterir (88), böylece transkripsiyon faktörleri aktive olarak; antijen sunan hücreler ve dendritik hücreler inhibe olur, IL-2,IL-12, TNF ve IFN azalır, transforme edici büyüme faktörü aktive olarak Th1 hücrelerinin proinflamatuvar etkisi baskılanır. GATA-3 ve c-maf genleri aktive olur. Th2 sistem sitokinlerinin (IL-4, IL-5, IL-13) sentezi tetiklenir ve IL-10 artarak Th1 hücreleri inhibe olur.

Bu immünolojik etkiyle dengeler bozulur ve yolak Th2 yoluna kayar böylelikle humoral immün yanıt, anti-inflamatuvar olaylar ve immün supresyon sağlanmış olur (89). Bazı otoimmün hastalıklarda vitamin D3 kullanımı ile Th2 yolağı artırılmaya çalışılmaktadır. Aktif vitamin D deride üretildiğinde, cildin doğal ve kazanılmış immün cevabında etkili olur ve güneş hasarına karşı inflamatuvar cevabı da düzenler (90). UV ışınlarının yaptığı ciltteki hücre hasarına karşı intrinsik cevapta vitamin D önemli bir rol oynamaktadır (91). İnsan keratinositlerinde yapılan

deneysel çalışmalarda kalsitriolün fotoprotektif etkisi gösterilmiş olup UV ile oluşan ürünlerden biri olan pirimidin dimerlerinin üretimini engellediği gösterilmiştir. Vitamin D antimikrobiyal peptitlerin regülasyonunda etkilidir ve kathelisidin ve defensin B4'ün indüksiyonunu kısmen sağlar. Enfeksiyon veya yara toll-like reseptör (TLR)'yi keratinositlerde ve monositlerde aktive ettiğinde CYP27B1 'nin ekspresyonu 25(OH)D3 tarafından başlatılarak kathelisidin ve defensin oluşmuş olur (92). TLR2'nin ekspresyonu IFN-ile artırılır, IL-4 ile azaltılır ve IL-17 'den etkilenmez.

2.8.5. Vitamin D ve Hastalıklar

Birkaç yıla kadar vitamin D 'kemik vitamini' olarak görülürken yakın zamanda kanser, metabolik sendrom, enfeksiyonlar, metabolik ve nörolojik hastalıklar hatta ağrı gibi konularda etkileri bulunmuştur. Fakat eksikliği yetersizlikten ayıracak bir cut-off seviyesini bireysel farklılıklar ve kalsiyum alımıyla ilişkisinden dolayı belirlemek zordur. Bazı yazarlar eksikliği 10 ng/ml altı olarak, yetersizliği de 10-20 ng/ml olarak saptamışlardır (93).

2.8.5.1. Vitamin D ve kemik metabolizması

Vitamin D serum kalsiyum seviyelerini korurken bunu 3 yolla yapar: İlk olarak barsaktan kalsiyum emilimini sağlayan proteinleri indükleyen tek hormon olarak, ikinci olarak kalsiyum alımı olmadığında osteoklastogenez yaparak kemikten depoları boşaltarak ve paratiroid hormonla beraber renal tübüllerden kalsiyumun geri alımını sağlayarak yapar. Klinik açıdan osteoporoz için vitamin D eksikliği majör risk faktörüdür.

2.8.5.2. Vitamin D ve otoimmün hastalıklar

a) Multipl skleroz (MS): Epidemiyolojik çalışmalara göre vitamin D eksikliği ve MS gelişme riski arasında ilişki bulunmuştur. MS atakları ilkbahar ve kışın artış göstermekle birlikte bu da UV ışınları ve vitamin D düzeylerindeki düşüşe bağlıdır. Yapılan bir çalışmada vitamin D düzeyi yeterli olanlarda %40 daha az MS görülmüştür. Ayrıca vitamin D takviyesiyle remisyonadaki hastalarda relapsı önlediği saptanmıştır. Vitamin D ile ilgili en güçlü kanıtlar farelerde deneysel

ensefalomyelit modelinden gelir; 1,25(OH)D₃ verilmesini takiben hastalığın çıkışı ve progresyonu engellenmiştir (94).

b) Vitamin D ve Diabetes Mellitus: İnsidansta da mevsimsel farklılıklar gözlenmiştir. 4 yıllık prospektif 51 bölgede yapılan çok merkezli çalışmada UV-B ışınları ve tip 1 diabetes mellitus insidansı arasında ters ilişki saptanmıştır. Vitamin D desteği en azından 2000 IU günlük vitamin D desteğiyle çocukluktan başladığında diyabeti engellediği, 30 yıla kadar izleme birlikte saptanmıştır. Fakat tedavideki yeri tartışmalıdır.

c) Vitamin D ve psoriasis: 1990 yılında, Morimoto ve arkadaşları kontrol grubuna göre düşük seviyede vitamin D bulamaları da düşük seviyede vitamin D grubunda daha ciddi psoriasisle rastlanmıştır. Antimikrobiyal peptitlerin (defensin, katalisidin) ve psoriasis aktivitesi arasındaki ilişkide bu proinflatuar aktivitenin vitamin D analogları ve UV ışınları ile inhibe olduğu saptanmıştır.

d) Diğer otoimmün hastalıklar: Deneysel hayvan artrit modellerinde 1,25(OH)D₃ ile tedavinin erken dönem romatoid artritte progresyonu engellediği gösterilmiştir. Sistemik lupus eritematozusta düşük seviyede 25(OH)D₃ saptanmıştır. Düşük seviyelerin olması hastalığın patofizyolojisinden, hastaların anti-vitamin D antikoru geliştirmesinden veya hastalık nedeni güneşten uzak kalmayla olabilir. Vitamin D takviyesi önerilebilir.

2.8.5.3. Vitamin D ve enfeksiyonlar

Vitamin D, toll-like reseptör yoluyla immüniteyi aktive ettiğinden çeşitli enfeksiyonlarda bakılmıştır. Vitamin D takviyesiyle insan monositlerinde antimikrobiyal peptit olan katalisidinde aşırı ekspresyon olur. Buna benzer olarak Mycobacterium tuberculosis ile enfekte makrofajlara 1,25(OH)D₃ eklenmesiyle viabl basil sayısında azalma saptanmıştır. Bu gözlemler ayrıca diğer bulgularla da uyumludur. Yoğun bakım ünitesinde sepsis tanısıyla yatanlarda sepsis olmayanlara göre katalisidin ve vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada katalisidin mesajcı RNA'sı Afrikan-Amerikalılara göre beyaz ırka göre daha düşük bulunmuştur. 25(OH)D₃ takviyesiyle sepsis ihtimali her iki grupta da eşitlenmiştir. Üst solunum yolu enfeksiyonlarında, astım ve kronik akciğer hastalığı olanlarda vitamin D düzeyi düşük olanlarda enfeksiyona bağlı olarak geçirilen süre daha uzun olarak bulunmuştur. Sistemik derlemelerde vitamin D türevlerinin enfeksiyonların

tedavisi ve önlenmesinde bakıldığında, tüberküloz, influenza ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılabilir fakat daha fazla kanıt ihtiyacı vardır.

2.8.5.4. Vitamin D ve kardiyovasküler hastalık

a) Hipertansiyon

Vitamin D renin-anjiyotensin sistemi üzerinden kan basıncını kontrol eder ve muhtemelen primer hiperparatiroidizmi önleyerek ve kalsiyum metabolizması ile kontrolü sağlar. Vitamin D reseptörü olmayan farelerde 1,25(OH)D₃ takviyesiyle renin geni ekspresyonu baskılanmıştır. Ayrıca hipertansiyon kaptopril veya 1,25(OH)D₃ ile durdurulmuştur.

Bu etki hipertansiyonlu hastalarda görülmüş olup normal tansiyon düzeylerinde etkili değildir. Yapılan çalışmalarda hasta sayısı az olduğundan tartışmalıdır.

b) Konjestif kalp yetmezliği

Hastaların %75'inde vitamin D eksikliği saptanmıştır. Ayrıca konjestif kalp yetmezliğinde kış aylarında mortalite artmaktadır. Vitamin D reseptörleri kardiomyosit, vasküler düz kas, endotel hücrelerde bulunur ve inflamasyon, hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlar. Yapılan çalışmalara göre risk faktörleri arasında vitamin D eksikliği saptansa da tedavi ile istenilen başarı sağlanamamıştır.

2.8.5.5. Vitamin D ve kanser

Muhtemel mekanizma vitamin D'nin hücre büyümesi, farklılaşması, ölümü ve anjiyogenezle ilgilidir. Karsinogenezdeki rolü vitamin D düzeylerine, vitamin D polimorfizmine ve diyetdeki alıma bağlıdır. Çalışmalarda minimum 25(OH)D₃ düzeyi 30- 35 ng/mL (75- 87.5 nmol/ L) referans kabul edilerek maksimum etki için belirlenmiştir. 4 meta-analizde meme ve kolorektal kanserde koruyucu etki bulunmuş fakat melanom ve prostat kanserinde bulunamamıştır. Amerika'da 1500 IU/gün vitamin D alımıyla erkeklerde kanser mortalitesinin %30 azaldığı saptanmıştır. Vitamin D reseptörünü kodlayan gen 12q13 kromozomal bölgesinde bulunur ve genin çok fazla varyantının olmasıyla reseptör fonksiyonu değişebilir. En çok çalışılan varyant ekzon 2'deki FokI restriksiyon kısmıdır (F/f). Bu varyantla gen transkripsiyon başlangıç kodunu değiştirerek daha kısa vitamin D proteini oluşur, daha aktif bir yapı meydana gelir. 2 meta-analize göre daha az aktif f varyantında

melanom ve meme kanser riski daha çok olup bunun prostat ve kolorektal kansere etkisi bulunamamıştır.

2.8.5.6. Vitamin D ve reproduktif sonuçlar

a) Polikistik over sendromu (PKOS): Reproduktif yaşın en sık endokrin hastalıklarından biri olup, genetik komponenti güçlüdür. Overyan disfonksiyonla karakterize, klinik bulgularında obezite, artmış insülin rezistansı ve kompensatuar hiperinsülinemi, oligo/anovulasyon ve infertilitenin bulunduğu bir sendromdur. PKOS' lu hastalarda vitamin D durumunun bakıldığı çalışmalarda vitamin D düzeyi ve insülin rezistansı, VKİ, bel-kalça oranı, trigliseritler, total testosteron ve DHEAS gibi metabolik risk faktörleri arasında negatif korelasyon mevcutken insülin sensitivitesi arasında pozitif korelasyon mevcuttur. PKOS'ta vitamin D metabolizmasındaki gen varyantları nadir olsa da metabolik ve endokrin parametrelerle VDR ve vitamin D düzeylerindeki varyantları arasında ilişki saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda orta miktarda örneklem büyüklüğü olsa da VDR polimorfizmi ve PKOS ve insülin rezistansı gelişimi arasında ilişki saptanmıştır. VDR Apa-1 ve Fok-1 gen polimorfizimleri 162 PKOS'lu kadında yapılan çalışmada saptanmıştır. Vitamin D takviyesi veya vitamin D3 analoglarının verilmesiyle insülin sekresyonu, lipid profili, menstrüel siklus, foliküler gelişim, açlık ve uyarılmış glukoz ve C-peptit düzeylerinde iyileşme görülmüştür. Fakat çoğu çalışmada örneklem sayısı az ve çalışma kurgusu çok heterojendir.

b) Vitamin D ve gebeliğin hipertansif hastalığı

Gebeliğin hipertansif hastalığı ve özellikle preeklampsi, maternal vitamin D seviyesinin en çok çalışıldığı konulardan biridir. Preeklampsinin mevsimsel paterni vitamin D ve güneş ışığının önemini gösteriyor olabilir çünkü insidans kışın fazla yazın azdır. Preeklampsili kadınlarda normotansif gebe kadınlara göre dolaşımda daha az 25(OH)D3 düzeyleri saptanmıştır.

c) Vitamin D ve gestasyonel diabetes mellitus

Gestasyonel diyabet (GDM) vitamin D eksikliğinde daha sık görülmekle birlikte anne ve çocukları için uzun dönem sonuçları mevcuttur. İleriki dönemlerde görülen tip 2 diyabetle birlikte sonraki nesillerde de obezite ve diyabet görülmektedir. Vitamin D polimorfizimleri, insülin salınımı ve glukoz toleransının korunması gibi metabolik mekanizmalarla ilişkilidir. CYP27B1 gen polimorfizmi ile

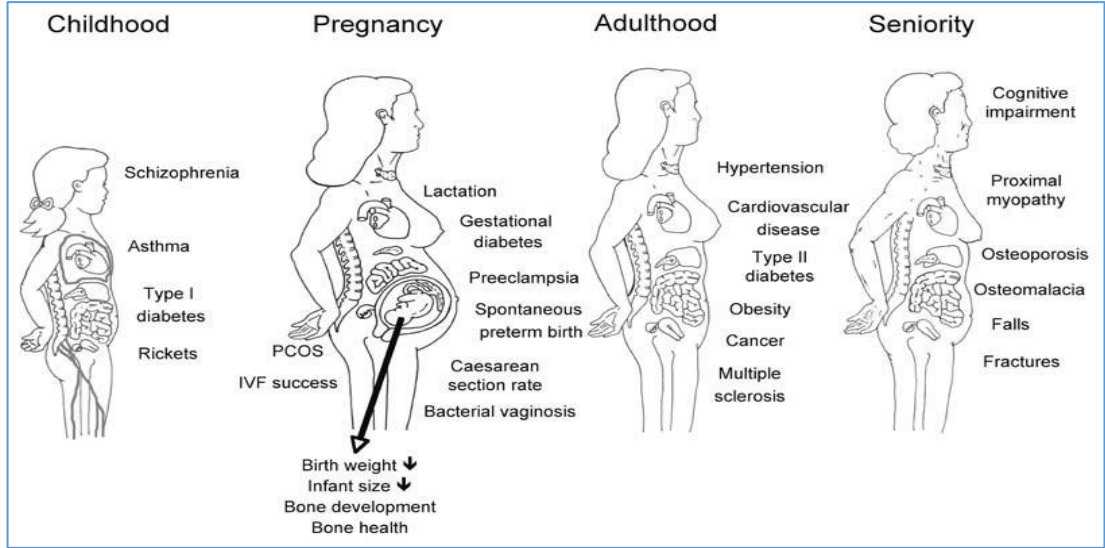
GDM hastalarında 25(OH)D₃ düzeyleri değişkenlik göstermektedir. Sadece gözlemsel çalışmalarda GDM ve maternal vitamin D durumu arasındaki ilişkiye bakılabilmiştir. Vaka kontrollü bir çalışmada 16.haftada 25(OH) D₃ <50 nmol/l ise 2,7 kat GDM gelişme riski mevcuttur. Oral glukoz tolerans testi zamanında bakılan 25(OH)D₃ ve insülin sensitivitesi arasında ilişki saptanmıştır. Yakın zamandaki başka bir çalışmada 2.trimesterdeki ciddi vitamin D eksikliğinde (25(OH) D₃ <37.5 nmol/l) normoglisemik gebe kadınlara göre GDM görülme riski artmıştır.

d) Vitamin D ve doğum şekli

Merewood ve ark. larının yaptığı çalışmada primer sezaryen kesisi ve vitamin D seviyeleri arasında ters ilişki olduğu 253 kadında gösterilmiştir. Vitamin D düzeyi ciddi eksik olan kadınlarda, düzeyi<37.5 nmol/l olanlarda 37.5 nmol/l veya üzerindeki değerlere göre sezaryen oranı dört kat daha fazla bulunmuştur. Daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

e) Vitamin D ve spontan preterm doğum

Spontan preterm doğum 37 hafta öncesinde olmaktadır. Patofizyolojik olarak intrauterin enfeksiyon ve inflamasyon dahil olmak üzere birçok neden bulunmaktadır. Bakteriyel vajinoz varlığı sebeplerden biri olup anaerobik bakterilerin artmasıyla vajinal floranın normal dengesinin bozularak inflamatuvar sitokinlerin, prostaglandinlerin ve fosfolipaz A₂ 'nin salınmasıyla oluşur. Bodnar ve ark. ları maternal vitamin D durumu ve erken gebelikte bakteriyel vajinoz arasında lineer olarak ters ilişkili doz cevabının olduğunu göstermişlerdir. 3523 kadında yapılan bir çalışmada Hensel ve ark.ları (OH)D₃ seviyesinin 75 nmol/l altında olmasıyla bakteriyel vajinoz arasında ilişki saptamışlardır (108). Afrikan Amerikan adolesanlarında yapılan kesitsel bir çalışmada 25(OH)D₃ seviyesinin 50 nmol/L altında olmasıyla bakteriyel vajinoz arasında ilişki bulunmuştur (109).



Şekil 2.5. Vitamin D eksikliğinin kadın yaşamındaki etkileri (87)

2.8.6. Vitamin D ile ilgili tartışmalar

Sistemik derlemede dolaşımdaki 25(OH)D₃, vitamin D seviyesini göstermede yeterlidir (95). Araştırmacılar insanlar için optimal kan seviyesini, tüm yaş grupları için düzeyleri veya takviye için gerekli olan eşik değeri tanımlayamamışlardır. Farklı coğrafik bölgelerdeki vitamin D seviyelerindeki değişiklikler ve ölçümdeki farklılıklar buna neden olmuştur.

Herhangi bir kişide 25(OH)D₃ 'ün serum düzeyi güneş ışığı maruziyeti ile bile olsa 60 ng/ml'yi geçmemelidir. Optimal olarak 25(OH)D₃'ün dolaşımdaki düzeyinin 30- 35 ng/dl (75 nmol/L) düzeyinde olması yeterlidir. Fakat 2011'de yayımlanan Tıp Enstitüsü yayınına göre daha düşük düzeyler yeterlidir (96). Kanıta dayalı bakıldığında 16 ng/ml (40 nmol/L) seviyesi popülasyonun yarısının ihtiyacını karşılarken, 20 ng/ml (50 nmol/L) seviyesi ise popülasyonun %97,5 'ini karşılar. Yüksek değerlerdeki fayda hakkında bilgi yetersiz olup bu sonuçlar genellikle kronik yüksek düzeyler nedeniyledir. 50 ng/ml (125 nmol/L) seviyelerindeki vitamin D yan etkiler açısından klinisyeni uyarmalıdır.

Güneşlenme ve yanıklarda cevap doz bağımlı olup devamında ciltte su toplaması başlayabilir. DNA'da güneş ürünleri oluştuğunda cevap lineer olarak artar. Previtamin D₃ oluşurken UV ışınlarının küçük dozlarından lineer artışla plato değere ulaşırken 1 minimum eritem dozuna kadar artış gösterir. Plato oluşuktan sonra daha fazla ışında previtamin D₃ inaktif ürünler olan lumisterol ve taşisterole dönüşür. Bu

yüzden eritem olana kadar previtamin D3 ‘ü daha fazla üretilir. Epidemiyolojik çalışmaların çoğuna göre Honolulu, Güney Arizona, Güney Florida gibi güneşli alanlarda popülasyonun %70’inin vitamin D düzeyi 30 ng/ml altında bulunmuştur (97). Bu sonuçla uyumlu olarak 394 çalışmanın meta analizinde enlem derecesinin vitamin 25(OH)D3 seviyelerini etkilemediği saptanmıştır.

Tablo 2.4.Amerikan Tıp Enstitüsü’ne göre yaş ve cinsiyete göre günlük kalsiyum ve vitamin D ihtiyacı K, Kadın; E, erkek; TEM, tavsiye edilen miktar; Ca, kalsiyum; Vit D, vitamin D; ÜL, yan etkilerin görüldüğü üst limit (98).

Yaş ve cinsiyet	Ca TEM (mg/d)	Ca ÜL (mg/d)	Vit D TEM (IU/g)	25(OH)D (ng/mL)
1-3 y (E ve K)	700	2500	600	20
4-8 y (E ve K)	1000	2500	600	20
9-13 y (E ve K)	1300	3000	600	20
14-18 y (E ve K)	1300	3000	600	20
19-30 y (E ve K)	1000	2500	600	20
31-50 y (E ve K)	1000	2500	600	20
51-70 y (E)	1000	2000	600	20
51-70 y (K)	1200	2000	600	20
71 y (E ve K)	1200	2000	800	20
<i>Gebe ve emziren</i>				
14-18 y	1300	3000	600	20
19-50 y	1000	2500	600	20
0-6 ay (E ve K)	200	1500	400	20
6-12 ay (E ve K)	260	1500	400	20

3.MATERYAL METOD

Çalışmamız, fötal kalp atımı pozitif olan ilk trimester gebeliklerin bu haftadaki vitamin D seviyelerinin ilk trimester gebelik kayıplarına olan ilişkisini prospektif olarak araştırmak amacı ile planlandı.

Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Başkanlığı'ndan onay alındı. Çalışmaya 01.12.2014- 01.03.2014 tarihleri arası Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine gebeliğin ilk muayenesi için başvuran, tekiz, fötal kalp atımı pozitif olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. 18 yaş altı ve 35 yaş üzerindeki hastalar, tekrarlayan abortus öyküsü olan, yardımcı üreme teknikleri kullanılmış gebelikler, tiroit bozuklukları, trombofili öyküsü, diabetes mellitus, antifosfolipid sendromu tanılı hastalar ve vitamin D takviyesi kullananlar çalışmaya dâhil edilmedi.

3.1 Yöntem

Katılan gebelerin hepsine çalışma hakkında bilgi verilerek aydınlatılmış sözlü onam alındı. Tüm olguların pelvik ve fizik muayeneleri yapılarak yaş, obstetrik öykü, özgeçmiş, soy geçmiş durumları kaydedildi. Hastaların kilo ve boyları ölçüldü ve kaydedildi.

Gebelik haftası son adet tarihine ve USG için Toshiba Aplio 500 7,5 Mhz lik vajinal prob ile yapılan biyometrik ölçümler hesaplandı. Fötal kalp atımı pozitif olan ve çalışma kriterlerine uyan hastalardan bir adet EDTA'sız biyokimya tüpüne vacutainer ile antekübital venden steril Őartlarda 2 ml sabah açlık kan rneği alınıp 4000 rpm olarak 10 dakika santrifüj edildikten sonra serum örnekleri çalışılana dek Zekai Tahir Burak Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'ndaki -80 ° derecedeki buzdolabında saklandı.

Hastalar Zekai Tahir Burak Hastanesi otomasyon sistemi kullanılarak 12.gebelik haftalarına kadar takip edildi. 12.gebelik haftasına kadar pelvik ağrı ve vajinal kanaması olmayan grup normal sağlıklı grup olarak tanımlandı. Pelvik ağrı, vajinal kanaması olan fakat servikal osu kapalı olan ve gebeliği canlı olarak devam eden grup abortus imminens grubuna dâhil edildi. 12.haftaya kadar olan süreçte daha önce pozitif olan fötal kalp atımı negatifleşen veya vajinal kanama ile gebelik materyali tam olarak veya kısmen atılan hastalar gebelik kaybı grubuna alındı.

3.1.1. Örneklem büyüklüğü hesaplanması

Spontan abortusun bu yaş grubundaki oranının yapılan çalışmalarda %9-17 (ortalama %13) arasında olması sebebiyle;

$n = t^2 * p * q / d^2$ formülü kullanılarak,

n: örneğe alınacak birey sayısı

t: belirli serbestlik derecesinde ve belirli güven düzeyinde teorik t değeri (t tablosundan bulunur)

p: incelenen olayın görülüş sıklığı (olasılığı)

q: incelenen olayın görülmemiş sıklığı (1-p)

d: olayın görülüş sıklığına göre yapılmak istenen \pm sapma miktarı

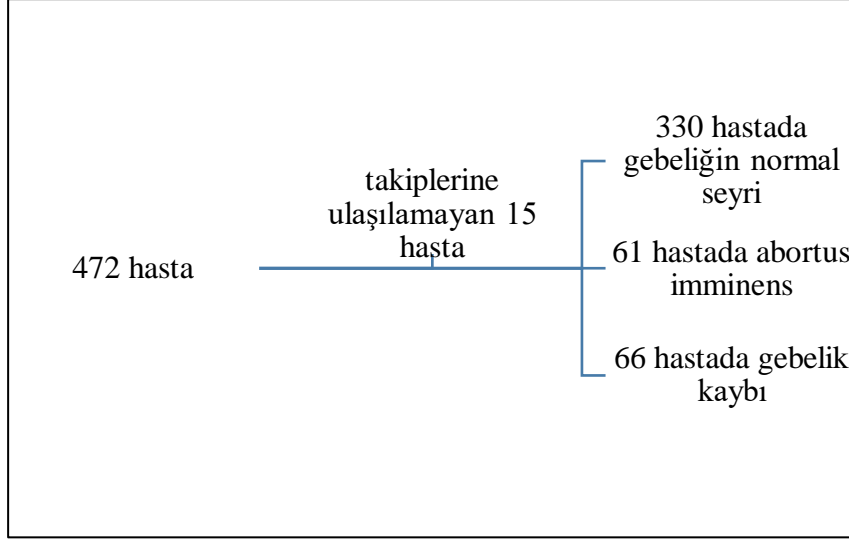
Verilerimizi tekrar yazacak olursak;

p: 0.13, q: 0.87 (1-0.13=0.87), t: 1.96 ($\alpha = 0.05$ de ∞ serbestlik derecesinde teorik t değeri tablodan bulunmuştur.), d:0.05 (\pm % 5 sapma istediğimiz için), $n = (1.96)^2 * (0.13 * 0.87) / (0.05)^2 = 173$

173 hasta seçilirse elde edeceğimiz oran %95 olasılıkla %8-%18 arasında olur.

3.1.2.Hasta takibinin sonuçları

Toplamda ilk gebelik muayenesi için gelen fetal kalp atımı pozitif olan ve çalışma kriterlerine uyan 472 hasta çalışmaya dâhil edildi. Takiplerde 15 hastanın gebelik sonuçlarına ulaşamadı. 66 hasta takiplerde gebelik kaybı grubuna dâhil olurken, 61 hasta abortus imminens grubunda yer aldı. Geri kalan 330 hasta normal seyirli gebelik grubunda kalırken bu gruptan diğer grupların demografik özelliklerine göre randomizasyon ile 63 hasta seçildi (Şekil 3.6.).



Şekil 3.6. Çalışmaya dâhil edilen hastaların seyri

3.1.3. Vitamin D analizi

Seçilen hastaların kan örneklerinden Zekai Tahir Burak Hastanesi Biyokimya laboratuvarında 25-hidroksivitamin D düzeyleri Elecsys 2010 oto analizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) electrochemiluminescent immunoassay (ECLIA) yöntemi ile orijinal reaktifler (05894913, Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak çalışıldı. Sonuçlar ng/ml olarak hesaplandı. (1 ng/ml, 2.496 nmo/L'e eş değerdir.) Bu yöntemle 2-96 ng/ml arasındaki 25(OH)D düzeyleri saptanabilirken, 30 ng/ml üzeri yeterli, 20-29.99 ng/ml yetersiz ve <20 ng/ml eksik 25(OH)D3 düzeyi olarak tanımlanmıştır.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 16.0 (IBM Corp. Released 2007. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 16.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Araştırmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram eğrisi, Q-Q plot testi, Kolmogorov –Smirnov testleri, ortanca ve ortalama değerleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösterdiği belirlenen değişkenler için parametrik testler (t testi) kullanıldı. Kesikli değişken olan gravida, parite için tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range- IQR) kullanıldı. Araştırma kapsamında elde edilen gebeliğin

takibindeki sonuç, sigara içme durumu gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Gebeliğin seyrine göre olan gruplar yaş, VKİ, gravida açısından farklılık bağımsız t-testi ile değerlendirildi. Sigara kullanımı ile gebelik sonucu arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi. D vitamini ile gruplar arasındaki ilişki Kruskal-Wallis ile incelendi. D vitamini seviyeleri kategorize edilerek ki-kare testiyle gruplar arasındaki ilişki değerlendirildi. D vitamini seviyeleri ile yaş, gravida, VKİ, menstrüel hafta, CRL ve USG'e göre biyometrik hafta değerleri arasındaki ilişki Spierman's korelasyon testi ile değerlendirildi. D vitamini seviyesi için gebelik kaybı sonucu açısından ROC eğrisi ile sensitivite ve spesifite değerleri bulunarak uygun cut-off değer belirlendi.



4. BULGULAR

Çalışmaya 63 normal seyirli gebelik, 66 intrauterin gebelik kaybı ve 61 abortus imminens ile başlanırken, D vitamini düzeylerinin abortus imminens grubunda ve intrauterin gebelik kaybı grubunda birer adet hasta olmak üzere toplam 2 hastada kit ile değerlendirilememesi yüzünden 2 hasta çalışma dışına alınmıştır.

Toplam 188 çalışmaya alınmış olup, çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 25.73 ± 4.16 yıl (ortanca (ÇAG)= 26 (16)) olarak elde edilmiştir. Bireylerin ortalama gravidası 1.55 ± 0.76 gebelikti (ortanca (ÇAG)= 1 (4)). Bireylerin vücut kitle indeksinin ortalaması 24.96 ± 3.82 kg/m² idi.

Tablo 4.5. Bireylerin belirtilen değişken değerlerine ait tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Minimum; Maksimum	Ortanca (ÇAG)
Yaş(yıl)	18.0; 34.0	26 (16.0)
Gravida	1.0; 5.0	1 (4.0)
Parite	0.0; 3.0	0.0 (3.0)
Boy (cm)	148.0; 178.0	160.0 (30.0)
Kilo (kg)	46.0; 107.0	65.0 (61.0)
VKİ (kg/m ²)	17.0;42.0	24.4(24.0)

Çalışmaya alınan toplamda 472 hastanın takiplerinde 65 tanesi (%13'ü) intrauterin gebelik kaybı olmuştur. Hastaların gebelik takiplerinin sonuçları tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Gebelik takibi sonuçları

Gebelik takibi sonucu	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal seyir	63	33.5
Abortus imminens	60	31.9
İntrauterin exitus	65	34.6
Total	188	100

Normal seyirli grupta yaş ortalaması 26.58 ± 4.01 iken, abortus imminens grubunda 26.58 ± 4.15 , intrauterin exitus grubunda 24.12 ± 3.89 yıldı. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

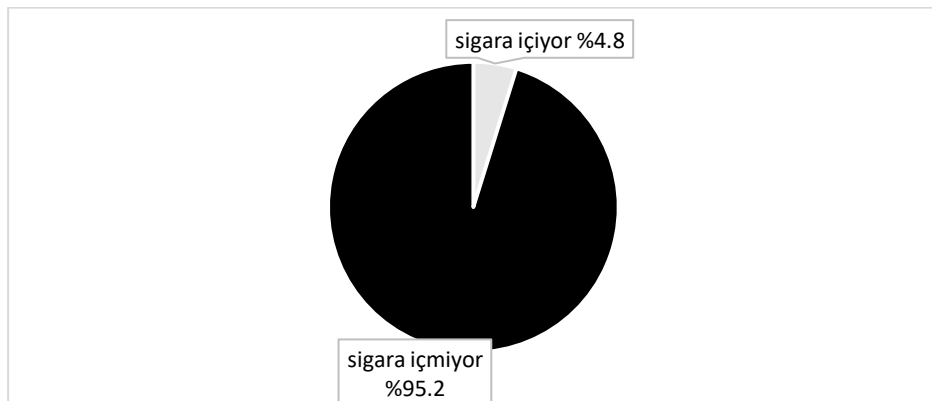
Normal seyirli grupta gravida ortalaması 1.57 ± 0.75 iken, abortus imminens grubunda 1.7 ± 0.8 , intrauterin exitus grubunda 1.41 ± 0.72 gebelikti. Gruplar arasında gravida açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Normal seyirli grupta vücut kitle indeksi ortalaması 25.09 ± 3.42 iken, abortus imminens grubunda 24.82 ± 3.52 , intrauterin exitus grubunda 24.96 ± 4.46 kg/m^2 idi. Gruplar arasında vücut kitle indeksi açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Tablo 4.7. Çalışma gruplarına göre ait tanımlayıcı istatistikler

Çalışma grubu	Normal seyir		Abortus imminens		İntrauterin exitus	
	Ortalama	Min-max	Ortalama	Min-max	Ortalama	Min-max
Yaş (yıl)	26.58 ± 4.01	19-34	26.58 ± 4.15	18-34	24.12 ± 3.89	18-33
Gravida (gebelik)	1.57 ± 0.75	1-3	1.7 ± 0.8	1-4	1.41 ± 0.7	1-5
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	25.09 ± 3.42	18-33	24.82 ± 3.52	17-32	24.96 ± 4.46	19-42

Bireylerin 9 'u (%4.8'i) sigara kullanırken, çalışma gruplarına göre bakıldığında normal seyirli grupta 2, abortus imminenste 3, intrauterin exitus grubunda 4 kişi sigara içmekteydi. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).



Şekil 4.7.Sigara içme durumu

Bireylerin çalışmaya alındıkları zamandaki son adet tarihine göre hesaplanmış menstrüel haftaları ortalaması normal seyirli grupta 7.5 ± 0.96 , abortus imminens grubunda 8 ± 1.46 , intrauterin exitus grubunda 7.7 ± 0.97 haftaydı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

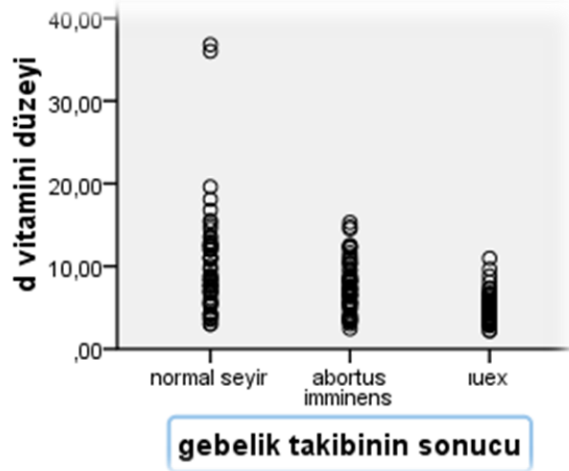
Bireylerin çalışmaya alındıkları zamanda USG'ye göre ölçülmüş CRL değerleri normal seyirli grupta 13.03 ± 5.03 , abortus imminens grubunda 15.59 ± 7.18 , intrauterin exitus grubunda 12.23 ± 6.68 mm olarak ölçüldü. Gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Bireyler örtünme durumuna göre değerlendirildiğinde normal seyirli grupta 22 kişi (%34), abortus imminens grubunda 18 kişi (%30) ve intrauterin exitus grubunda 21 kişi (%32) örtülüydü. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Çalışmaya alınan bireylerin ortalama D vitamini düzeyi 7.45 ± 4.64 ng/ml olarak ölçülmüştür. Çalışma gruplarına göre bakıldığında, normal seyirli grupta 10.04 ± 6.19 , abortus imminens grubunda 7.60 ± 3.13 , intrauterin exitus grubunda 4.8 ± 1.73 ng/ml olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.8. Çalışma gruplarına göre D vitamini düzeyleri

Çalışma grubu	Normal seyir		Abortus imminens		İntrauterin exitus	
	Ortalama	Min-max	Ortalama	Min-max	Ortalama	Min-max
Dvitamini düzeyi (ng/ml)	10.04 ± 6.19	3-36	7.60 ± 3.13	2-15	4.8 ± 1.73	2-10



Şekil 4.8. Gebelik takibinin sonucuna göre D vitamini düzeyleri

D vitamini seviyesi bakımından normal seyirli gebelik, abortus imminens ve intrauterin exitus grubu arasında farklılığın olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildi. İntrauterin exitus grubundaki serum vitamin D düzeyi normal seyirli gebelik ve abortus imminens grubundan anlamlı olarak düşük bulundu. (p: 0,01)

Yaş, gravida, kilo ve vücut kitle indeksi değerlerinin D vitamini ile ilişkisi Kruskal-Wallis testi ile değerlendirildiğinde bireyler yaş, kilo ve vücut kitle indekslerine göre ayrıldığında D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (p>0.05).

D vitamini düzeyleri çalışılan kite göre düzeyel olarak sınıflanıp; <20 ng/ml yetersizlik, 20-29.99 ng/ml eksik düzey ve >30 ng/ml düzeyi normal olarak kabul edildiğinde ve D vitamini seviyeleri tekrar kategorize edildiğinde,

Tablo 4.9. Gebelik takibinin sonucu ile D vitamini seviyeleri ilişkisi

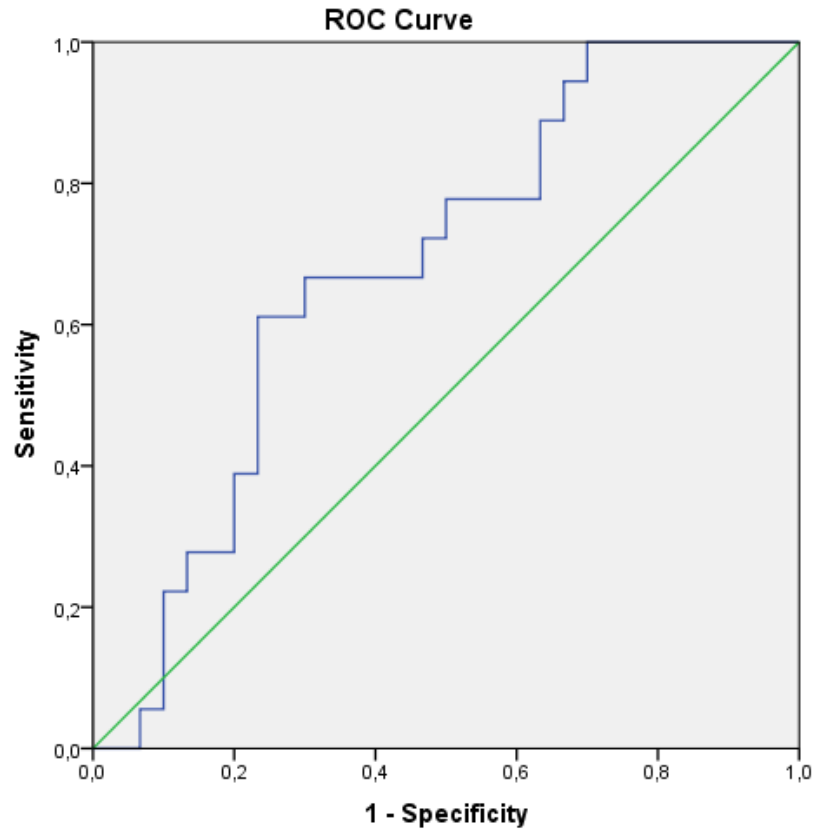
D vitamini düzeyine göre(ng/ml)	Gebelik takibinin sonucu (n)			Toplam
	Normal seyir	Abortus imminens	İntrauterin exitus	
Yetersiz (<20)	56	48	57	161
Eksiklik (20-29.99)	5	8	7	20
Yeterli (>30)	2	4	1	7

Değerlendirmede bazı bölmelerdeki birey sayısı 5 'in altında olduğundan D vitamini düzeyleri <20 ng/ml ve 20 ng/ml ve üzeri olarak tekrar sınıflanıp gebelik takip sonuçlarına göre tekrar değerlendirildiğinde;

Tablo 4.10. Gebelik takibinin sonucu ile D vitamini yetersizliği ilişkisi

D vitamini düzeyine göre(ng/ml)	Gebelik takibinin sonucu (n)			Toplam
	Normal seyir	Abortus imminens	İntrauterin exitus	
(<20)	56	48	57	161
20 ve >20	7	12	8	27

Bu D vitamini seviyeleriyle gebelik sonuçları arasında anlamlı ilişki saptanamamıştır($p>0.05$).



Şekil 4.9. Gebelik kaybında D vitamini testi için ROC eğrisi

Tablo 4.11. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan ve p değeri

Area	P	Güven Aralığı	
		Alt Sınır	Üst Sınır
0,817	0,000*	0,757	0,877

Uygulanan ROC eğrisi analizi sonucunda vitamin D düzeyinin normal seyirli gebeler ile intrauterin exitusla sonuçlanan hastalarını ayırmak için kullanılabilir bir tanı değeri olduğu tespit edilmiştir (Area:0,817, p<0,05).

Tablo 4.12. Gebelik kaybında D vitamininin cut-off değeri

Cut-Off	Sensivite	Spesifisite
6,78	0,892	0,644
6,87	0,908	0,644
6,96	0,908	0,630

Vitamin D düzeyi için kullanılabilir cut-off değerleri tabloda verilmiştir. Buna göre 6,87 ng/ml cut-off noktası için sensivite 0,908 spesifisite 0,644 olarak tespit edilmiştir. Kullanılabilir diğer cut-off noktaları için sensivite ve spesifisite değerleri de tabloda verilmiştir.

5.TARTIŞMA

Vitamin D, kemik hastalıkları dışında da diğer hastalıklarla da ilişkileri bulunduğca medikal birçok alanda araştırmaların yeni konuları arasına girmiştir.

Vitamin D'nin kadınlardaki seviyeleri değişkenlik göstermekle birlikte Koreli kadınlarda ilk trimester medyan Vitamin D düzeyi 9.22 ng/ml olup bunun muhtemelen düşük vitamin D alımıyla ilgili olduğu düşünölmektedir(98).Amerika'daki 13-44 yaş arasındaki tüm kadınlardaki serum 25(OH)D3 düzeyi 23ng/ml (%95 güven aralığında; 22-24) olarak saptanmıştır. Gebe olanlarda olmayanlara göre serum 25(OH)D3 düzeyleri daha yüksek bulunmuştur. Emzirenlerde gebe olmayanlarla benzer düzeyde olup ilk trimesterde üçüncü trimestere göre 25(OH)D3 düzeyleri daha düşük olduğu saptanmıştır. İşpanyol olmayan beyaz kadınlarda üçüncü trimesterde İşpanyol veya İşpanyol olmayan siyah kadınlara göre ortalama 37 ng/ml seviyesiyle en yüksek düzeyler saptanmıştır. Gebelerde trimester arttıkça herhangi bir vitamin D takviyesi alımında artış saptanmıştır (99). Gazi Üniversitesi tarafından 2011 yılında yürütölen, 6-17 aylık çocuklarda ve annelerinde D vitamini düzeyini belirleme çalışmasında annelerin %81,7'sinin D vitamini düzeyi 20 ng/mL altında bulunmuştur. Annelerin yaşlarına, eğitim durumuna ve gelir durumuna göre D vitamini düzeyi arasında fark saptanmamıştır (100).Bizim çalışmamızda da D vitamininin ortalama düzeyi 7,45 ng/ml olup gebelerin %85,6 'sının vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında olup, yetersizlik seviyesinde bulunmuştur. Diğer çalışmalarda da olduğu gibi yaşa göre vitamin D düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bir çalışmada genç yaş, düşük sosyoekonomik durum, gebelik ve geç trimester vitamin D takviyesi kullanmama da tek başına bağımsız faktörler olarak bulunmuştur (97). Çalışmamızda ise ilk trimester değerleri bakılmış olup herhangi bir vitamin D takviyesi kullananlar çalışmaya alınmamıştır. Bu yüzden vitamin D seviyelerinin bizim çalışmamızda da düşük olmasını hem alım yetersizliği hem de herhangi bir takviye kullanılmaması olduğunu düşünmekteyiz.

Vitamin D takviyesinin optimal dozunu ırk/etnisite, güneş işiği maruziyeti, diyetle alım, emilim ve metabolizma gibi çeşitli faktörler etkilemektedir. Yapılan çalışmada üçüncü trimesterdeki serum 25(OH)D3 düzeylerindeki yükseklik şaşırtmıştır. Muhtemelen uzun süre vitamin D desteği alınmasıyla gebelikteki

değerlerde yükselme izlenmiştir. Bu bilgiye göre 25(OH)D düzeyleri gebelik öncesinde de takviyeye başlamakla sağlanabilir.

Yapılan çalışmalarda risk altındaki ırklarda, kuzey enlemlerinde yaşayan, kış mevsiminde olan yüksek riskli kadınlarda, 400 IU günlük alımla maternal veya kordon kanında 25(OH)D₃ düzeylerini yükseltmede yetersiz kaldığı saptanmıştır. Amerika'daki vitamin D takviyelerindeki 200-400 IU günlük doz çoğu kadın ve yeni doğanları için yetersiz kalabilmektedir. Ek olarak gebelik öncesinde bu takviyeye başlamak daha uygun olmaktadır (97). Lamb ve ark. larının yaptığı çalışmada da 400 IU/gün vitamin D takviyesinin gebelik boyunca verilmesine rağmen yetersiz kaldığı ve istenen vitamin D seviyesine ulaştırmadığını saptamışlardır (101).

Her ne kadar yazın güneş ışığı vitamin D'nin en güçlü kaynağı olsa da kuzey enlemlerde (40°N) özel desteklerin veya güçlendirilmiş besinlerin önemi artmaktadır. Diyet önerilerinde çoğu Avrupa ülkesinde, Amerika'da ve dünyada yer almaktadır(102, 103). 25(OH)D₃ düzeyini 75-110 nmol/l de tutabilmek ve optimal yararları görmek için günlük 1,800-4,000 IU dozda alınmalıdır (104). Serum 25(OH)D₃ düzeyleri ≥ 50 nmol/l önerilmekle birlikte bu düzeyle Amerika popülasyonunun %97,5 gereksinimini karşılamakla birlikte < 30 nmol/l düzeylerinde vitamin D'ye bağlı rikets de artmış risk görülmektedir (103). Supra fizyolojik toksik düzeyler ise 150 nmol/l üzerindeki düzeylerde (105). Çalışmamızda optimal düzeyde vitamin D seviyesine (≥ 20 ng/ml /50 nmol/L) sahip gebe oranı % 14,4 'dür.

Vitamin D'nin kemik hastalıkları ile ilişkisi dışında reproduktif dönem ve gebelik sonuçlarıyla da ilişkileri saptanmıştır. İnsandaki doğal konsepsiyonun ve doğum oranlarının mevsimsel dağılımı olduğu gösterilmiş olup kuzeydeki ülkelerde yaz mevsiminde güneş ışığındaki artışla birlikte konsepsiyon oranları tepe noktasına ulaşmaktadır (106). Deneysel çalışmalar overin de 1,25(OH) D₃ 'ün hedef organları arasında olduğu gösterilmiş olup vitamin D₃'ün aktif metabolitinin ovaryen aktiviteyi düzenlediği ihtimalini artırmaktadır (104). Deneysel 25(OH)D₃ düzeyi eksik olan dişi ratlarda fertilite ve reproduktif kapasite azalmıştır. Vitamin D reseptörü kaldırılmış farelerde hipergonadotropik hipogonadizm, overde, testiste ve epididimde azalmış aromataz aktivitesi, uterin hipoplazi, folikülogenezde bozulma, sperm sayılarında azalma, azalmış sperm motilitesi ve testiste histolojik anomaliler saptanmıştır (107). 1 alfa hidroksilazın yok edilmesiyle dişi farelerde anormal ovaryen folikül gelişimi, uterin hipoplazi ve infertilite izlenmiştir. Fakat serum

kalsiyum ve fosfor seviyeleri normalize edildiğinde 1 alfa hidroksilazı olmayan farelerde bu defektlerde düzelme saptanmıştır. Bazı yazarlar ise infertilitenin direkt olarak vitamin D eksikliğinden değil, kalsiyum ve fosforun indirekt etkisiyle oluştuğunu düşünmektedirler (108). Fakat bu konuyla ilgili çalışmalar nadirdir. Çalışmamızda hastaların infertilite sorunları olmamıştır ve yardımcı üreme teknikleri kullanılarak yapılan gebelikler çalışmaya alınmamıştır.

Yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliğinin Asya dışı ırklarda yardımcı üreme teknikleriyle denemelerde düşük gebelik oranlarına neden olduğu saptanmıştır. Vitamin D eksikliği ovaryen stimülasyon parametreleriyle veya embryo morfolojisiyle ilişkili bulunmamıştır, muhtemelen bu etki endometriumdan kaynaklanmaktadır (109). İlk yapılan çalışmada artmış serum 1,25(OH) D₃ düzeylerinde gonadotropinle indüklenmiş sıklularda artan östradiol düzeyiyle ilişkili bulunmuştur (110). Ozkan ve ark. larının yaptığı çalışmada foliküler sıvıdaki vitamin D seviyesiyle gebelik oranlarında ve implantasyon oranlarında artış saptanmış olup IVF sıklularda başarı için tek başına bağımsız faktör olarak bulunmuştur. Çalışmamızdaki vitamin D düzeyleri ile gebelik kaybı ilişkisi bu sonuçlarla ilgili olabilir.

Vitamin D'nin nötrofil degranülasyon ürünleri ve sitokinlerin üretim ve fonksiyonundaki düzenleme ile immuno modülatör ve anti inflamatuvar etkileri olduğu düşünülüyor. İmmün sistemdeki çeşitli hücrelerde vitamin D reseptörü mevcuttur ve hücreler vitamin D ile modifiye edilirler (111). Her ne kadar vitamin D kazanılmış immün sistemi bastırmakla görevli olsa da doğal immün yanıtı da artırmaktadır. Hücrel immünitede IL-1,6 ve TNF gibi inflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır. İnsan desidual hücrelerinde aktif 1,25(OH)D₃ sentezlenmektedir. Bu yüzden çoğu çalışmada vitamin D'nin gestasyonda fetal-maternal karşılaşmada kazanılmış ve doğal immün yanıtta görevli olduğunu gösteren çalışmalar vardır (112-114). Myometrial kontraktilite de kalsiyum salınımına bağlıdır ve bu da vitamin D ile düzenlenir.

İnsan plasentası vitamin D sinyalleri için VDR, RXR, CYP27B1 ve CYP24A1 gibi gereken her şeyi sentezler. Weisman ve ark. ları insan plasenta ve desidual dokuların 1,25(OH)D₃ ve 24,25(OH)D₃ sentezlediğini bulmuşlardır (115). Bu bulguları destekleyecek şekilde kültür edilmiş insan primer sinsityotrofoblastları ve desidual hücreleri 1,25(OH)D₃ üretirler ve aktif formu kültür ortamına salgırlar. 1,25(OH)D₃ 'ün artmış miktarıyla insan sitotrofoblastları ve sinsityotrofoblastlarında

CYP27B1'nin transkripsiyonu azalmış olurken, CYP24A1 'nin transkripsiyonu artar (116). VDR antagonistleri 1,25 (OH)D3'ün indüklediği CYP24A1 düzeylerini azaltır. İnsulin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) fetal büyümede anahtar regülatördür ve kültür edilmiş plasental hücrelerde 25(OH)D3 'ün hidroksilasyonunu sağlar(117). 1,25(OH)D3 granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör 2 (GMCSF-2), TNF-a, IL-6'yı inhibe ederken cAMP'yı artırır. Vitamin D tedavisiyle, muhtemelen cAMP düzeylerindeki artış nedeniyle enfeksiyon oranlarında azalma, hücre ölümünde azalma saptanmıştır (118). Bu bulgu vitamin D takviyesinin gebelik sırasında enfeksiyonu azalttığını destekler. Tekrarlayan abortuslarda enfeksiyonun etkisi kanıtlanmamış olsa da abortuslarda enfeksiyon mekanizması etkin olabilir.

Gebelik sırasında vitamin D ve kalsiyum metabolizması değişmektedir. Kalsiyum anneden fetusa plasenta yoluyla geçmektedir. Sıçanlarda, plasenta 25(OH)D3 ve 24,25(OH)D3 'ü geçirirken 1,25(OH)D3'ü geçirmez (119). İnsanlarda transplasental taşıma çalışılmamış olsa da vitamin D'nin anneden fetusa geçişi 1,25(OH)D3 'ün maternal dolaşımında fetusa göre daha fazla olmasıyla kolaylaştırılır (120). Gebelikte böbrekte 1,25(OH)₃D sentezi artmaktadır. Yine de çalışmamızda gebelerde vitamin D düzeyleri yetersiz bulunmuştur. İnsanda transplasental geçiş çalışılmamıştır ve D vitamini zaten yetersiz miktarda olan gebelerde fetusteki seviyenin düzeyi de tartışmalıdır.

Gebelik için optimal serum düzeyleri ve alınması gereken miktar bilinmemektedir (103, 104). Her ne kadar 400, 800 ve 1,600 IU' lük dozlar az olsa da ve gebede vitamin D seviyesine etkisi çok az olsa da (121); yeni yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 12-16. haftada 4,000 IU/gün dozunda başlanan vitamin D güvenli olarak bulunmuştur ve ırktan bağımsız olarak annede ve yeni doğanda yeterli düzeye ulaşmayı başarmıştır (122). Çalışmamızda her ne kadar vitamin takviyesi kullananlar çalışmaya alınmasa da ülkemizde gebelik için önerilen preparatlarda 500IU'lük dozlar mevcut olup bu dozun gebeler için ne kadar yeterli olduğu da tartışmalıdır.

Abortus imminenslerde yapılan bir çalışmada proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar belirteçler incelendiğinde; abortus imminenslerde ve sonrasında abortusla sonuçlananlarda normal gebelere göre monositlerdeki tümör nekroz faktörü ve dolaşımdaki TNF, IFN, IL-10, IL-6 ve TNF-R1 seviyelerinde azalma saptanırken, TNF/IL-10, IFN/IL-10 ve TNF/IL-6 oranlarında yükseklik tespit edilmiştir. Preterm eylemdeki Th1 tipindeki immün cevap abortusla sonuçlanan abortus imminenste de

artmış olarak saptanmıştır (123). Çalışmamızda da abortus imminens grubunda normal seyirli gruba göre D vitamini düzeyleri daha düşük saptanmış olup bu düşük düzeyin bu immünolojik mekanizmayla etkidiği düşünülebilir.

İnsanda vitamin D'nin trans plasental geçişi bilinmemekle birlikte insan plasenta ve desiduasındaki lokal vitamin D sentezi, hidroksilasyon enzimlerinin varlığı, ve vitamin D reseptörünün bulunmasıyla bu hormonun reproduktif fonksiyondaki önemi anlaşılmıştır (124). Son yapılan çalışmalarda vitamin D reseptörünün sıçan endometriumunda östrus siklusunda saptanmasıyla bu desteklenmiştir. Her ne kadar yerel etkisiyle öne çıksa da çeşitli çalışmalarda güçlü bir immuno regülatör molekül olması nedeniyle fetomaternal alanda birçok çalışma yapılmıştır. 1,25(OH)2D3, IL-12 'yi inhibe eder ve dendritik hücrelerde IL-10 'un salınımını artırır. Bu etkilerle sitokin profili TH2 fenotipine kaymaktadır (125). Muhtemel vitamin D mekanizması lokal etkilidir. Bunun gösterilmesi için endometriumdan örnek alınarak doku ve enzim çalışmalarına ihtiyaç vardır. Bu konuyla ilgili Thota ve ark. larının yaptığı bir çalışmada uterin düz kas hücreleri inflamatuvar bir ortamda kültür edildiğinde monositlerle olan kültürde, vitamin D tedavisi verildiğinde IL-1b, -6,-13, TNF α , konneksin-43, prostaglandin reseptöründe, oksitosin, östrojen reseptör a, progesteron reseptör A/B oranında, sitozoldeki p-IkBa ve NFkB-p65 'in nükleer fraksiyonunda azalma saptanmıştır. Bu sonuçlar vitamin D'nin inflamasyonu ve inflamasyonun indüklediği belirteçleri, uterin düz kastaki kontraksiyonla ilişkili faktörleri NFkB yolağıyla azalttığı göstermektedir (126). Vitamin D tedavisinin desidual doğal öldürücü hücrelerde sitokinlerin sentezini azalttığı gösterilerek enfeksiyonun tetiklediği inflamasyonu da azalttığı gösterilmiştir (127).

Düşük progesteron A/B oranı progesterona yüksek affinite demek olup uterin sessizliği sağlamakta görevlidir (128). Thota ve ark. larının yaptığı çalışmada vitamin D tedavisiyle progesteron reseptör A/B oranı azalmıştır. Ayrıca monositlerle kültür edilmiş uterin düz kas hücrelerinde östrojen ve progesteron reseptör A/B'de de azalma olarak uterin sessizliğin sağlandığı ve gebeliğin devamında önemli rolü oynadığı görülmüştür (112). Vitamin D'nin makrofajlarda NFkB aktivitesini de azalttığı böylece NFkB ile aktive olan inflamasyonu inhibe ettiği ve gestasyon sırasında myometrial sessizliği sağladığı görülmüştür (114). Bu mekanizmalar hem abortus imminensteki hem de gebelik kaybındaki vitamin D'nin etkisini açıklamaktadır. Etki lokal mekanizmalarla sağlanmaktadır.

Çalışmalarda vitamin D düzeyleri piyasadaki ELISA, RIA, EIA yöntemleriyle veya altın standart olan HPLC yöntemiyle bakılmıştır. Bu yöntemler karşılaştırıldığında HPLC/mass spektrometrinin kolorimetrik yöntemlerden daha iyi olduğu, diğer yöntemler arasında ölçümsel farklılıklar olduğu saptanmıştır (129). Bu sonuçlara göre eksiklik tanımı yapmak yerine yerel olarak popülasyonların referans değerlerinin yeniden düzenlenmesi gerekmektedir. Çoğu çalışma yeterli düzey için sınırlar belirlemiştir. Eksiklik için 5 ila 20 ng/ml; yetersizlik için 15 ila 20; yeterli düzey için 20'den veya 32 ng/ml değerlerini sınır alan çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızdaki vitamin D düzeyleri diğer çalışmalardaki referans değerlerine göre değerlendirildiğinde ve kıyaslamalar buna göre yapıldığında gebelik kaybı ile ilişki saptanamamıştır. Fakat değerler tek tek bakıldığında hesaplanan cut-off sonucuna göre gebelik kaybında artış saptanmıştır. Örneğin çalışmaya alınan bireylerin ortalama D vitamini düzeyi 7.45 ± 4.64 ng/ml olarak ölçülmüştür. Çalışma gruplarına göre bakıldığında, normal seyirli grupta 10.04 ± 6.19 , abortus imminens grubunda 7.60 ± 3.13 , intrauterin exitus grubunda 4.8 ± 1.73 ng/ml olarak ölçülmüştür. Bu düzeyler gruplara arasında anlamlıdır. Normal gebelik grubundan intrauterin exitus grubuna doğru gidildiğinde vitamin D düzeyleri azalmaktadır. Fakat 20 ng/ml yetersizlik değeri göz önüne alındığında hastaların %85,6 'sı bu düzeyin altında kaldığı için farklılıklar anlamlı bulunamamıştır. Bu da testler arasındaki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda 6,87 ng/ml cut-off noktası için sensivite 0,908 spesifisite 0,644 olarak tespit edilmiştir. Eğri altında kalan alan 0,817 olup bu ROC eğrisi açısından iyi bir test olarak değerlendirilmiştir. Kullanılabilecek diğer cut-off noktaları için sensivite ve spesifisite değerleri de tabloda referans değerleri popülasyonlara göre tekrar yapılandırılmalıdır. Cut-off değerleri gebelere, trimestere ve popülasyonlara göre belirlenmelidir. Çalışmamızın sonuçları kullanılan yöntemle bağlı olabilir, altın standart olan HPLC/mass spektrometrisi ile doğrulanması gerekebilir.

Vitamin D düzeylerinin normal seviyesi beyaz kadınlarda siyah ırka göre iki kat daha fazla bulunmuştur (50-60 mmol/L'e 20-30 mmol/L, sırasıyla). Ciltten emilim vitamin D'nin temel kaynağı olup UV-B ışınları kaskatı başlatmak için gereklidir. Melanin koyu renk ciltlerde daha çok bulunmakla birlikte UV-B'i geçirmediğinden çok koyu ciltlerde emilim azalmıştır (130). Çalışmamızda vitamin D düzeyleri genel olarak benzer bulunmuş olup bu da popülasyonun aynı ırktan olmasından dolayı olabilir.

Kültürel ve dini inançlar nedeniyle ciltten maruziyet kısıtlanarak düşük vitamin D seviyelerine neden olunabilir. Grover Morley ve ark. larının yaptığı çalışmada Avustralya'nın Viktorya bölgesinde örtülü bayanlarda yapılan çalışmada her ne kadar Avustralya' da güneş ışığı yeterli olsa da kadınların %91 'inde vitamin D seviyesi 9 ng/ml'nin altında saptanmıştır (131). Çalışmamızda gebelerin örtünme durumuna göre bakıldığında gruplar arasında fark saptanmamıştır.

Günümüzde vitamin D takviyesinin etki ve güvenilirliği limitlidir. Çoğu çalışma farklı etnik gruplarda yapılmış olup sonuçları tutarsızlık göstermektedir (132). Her ne kadar bu konuda Cochrane derlemesi olsa da 1998 'den beri yenilenmemiş olup, takviyeyi desteklememektedir (133). Bunun yanı sıra yeni doğan ve çocuk sağlığına maternal vitamin D'nin etkisi bilinmemektedir. Yakın zamandaki bir çalışmada maternal vitamin D'nin 30 ng/ml'ün üzerindeki değerlerinde çocukta atopik hastalık görülme riskinin arttığı gözlenmiştir (134).

Vitamin D'nin erken gebelikteki düşük değerlerinin kötü gebelik sonuçlarla ilişkili olduğu sonucunu gösteren yeterli kanıt bulunmamaktadır. Çalışmamızda ise erken gebelik kayıplarıyla vitamin D eksikliği arasında ilişki saptanmış olup sonuçlar farklı popülasyondan dolayı olabilir. Diaz ve ark. larının yaptığı bir çalışmada kalsitriolün TNF-a'nın indüklediği proinflamatuvar sitokinleri, IL-6, interferon gamayı (IFN-g) inhibe ederek preterm doğum ve abortusu engellediği saptanmıştır (135).

Yeni yayınlara göre endometrium ve desiduanın sitokin paterni östros siklusu ve gebelikteki farklı dönemlerdeki fazlardaki endometrial ve desidual dendritik hücrelerdeki farklı subtipler ve sıklıklarla düzenlenmektedir (129).

Abortuslar için çok farklı teoriler olsa da, gebeliğin iyi bilinen Th1/Th2 paradigması düşünüldüğünde Th1 baskınlığı gebelik kaybıyla ilişkili iken,Th2 sitokinlerinin de fazlalığı da abortusla ilişkili bulunmuştur (135). Gebelikte Th1 sitokinleri; plasental trofoblastik büyümeyi inhibe ederek (136), embriyonik ve fetal gelişimle etkileşerek (137), immunotropik sitokinleri bloke ederek (138) ve fetomaternal yüzeyde trombotik ve inflamatuvar olayları başlatarak abortusa neden olur. Bu yüzden proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini kontrol edebilen ajanlar abortusu engellemede ilgi konusu olmuştur. Vitamin D ve analoglarının Th1 sitokinlerini azalttığı ve bu patolojiyle giden hastalıkların tedavisinde etkili olduğu bilinmektedir (139). Buna dayanarak Bubanovic (140) vitamin D 'yi açıklanamayan rekürren spontan abortuslu (ARSA) hastalarda yeni bir immuno modülatör ajan

olarak araştırmıştır. Her ne kadar vitamin D'nin IL-12, IFN-g, IL-1 ve IL-6'yı azalttığı bilirse de (141), ARSA'lı hastalarda etkisi gsterilememiştir.

Fare oştrus sikluslarında vitamin D reseptörünün endometrial epitel hücrelerinde, endometrial stromal hücrelerde, endometrial makrofajlarda ve desidual hücrelerdeki varlığı tespit edilmiştir ve gebelikte artışı saptanmıştır (142). Aynı patern insan endometrial hücrelerinde de saptanmıştır. Endometrial stromal hücreler yüksek seviyelerde vitamin D reseptörü (VDR) ve 1 alfa hidroksilaz enzimi taşırlar. Desidual hücreler VDR agonistlerinin hedef yeri olup desidual hücre fenotipini değiştirerek Th2 sitokinlerinin üretimiyle toleransı artırmaktadırlar. Toleranslı desidual hücrelerin kısa süreli olarak VDR agonistleriyle tetiklenmesiyle CD25 β FOXP3 β düzenleyici T hücreleri (Treg) oluşarak transplantasyondaki toleransa benzer durum oluşmaktadır (142).

ARSA'lı hastalarda vitamin D tedavisiyle IL-6 üretiminde azalma saptanmış olup bunun da fetomaternal yüzeyde TH17 ile immuno modülasyonla yaptığı saptanmıştır. IL-6 regülatör T hücrelerinin gelişimini bloke eden anahtar sitokin olup gebeliğin normal olarak sürmesini pozitif olarak sağlayan T hücre alt ürünüdür (143). Evans ve ark. larının yaptığı çalışmada 1,25(OH)2D3 purifiye uterin doğal öldürücü hücrelerle proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokin üretimini azaltır (144).

Interlökin-8 bir nötrofil kemotaktik faktör olup üremeye negatif ve pozitif etkileri vardır. Artmış düzeyleri ARSA'lı hastaların konsepsiyon ürünlerinde saptanmıştır (145). Aynı zamanda IL-8 fetomaternal yüzeyde üretilir ve konsepsiyonun sonuna doğru miktarında artış olur. Abortus mekanizmasında rol oynuyor olabilir.

Abortus etiyolojisinde %50 oranında kromozomal anomaliler yer almakta olup erken gebelik kayıplarında fötal kalp atımı tespit edilmeden olan abortuslarda bu oran %41 'lerdedir. Çalışmamızda fötal kalp atımı başlangıçta pozitif olan gebelikler alındığından kromozomal anomali etiyolojisi ekarte edilmiştir. Fakat yine de abortus materyallerinden karyotip bakılmadığından net bir sonuç yoktur. Kontrolsüz glisemik değerli diabetes mellitus, Cushing sendromu, PKOS gibi maternal nedenlerden dolayı oluşan abortuslar bu hastalar çalışmaya dahil edilmediğinden ekarte edilmiştir. Uterin septum gibi muhtemel uterin anomaliler bilinmemekle birlikte civa gibi kimyasal maruziyetleri de bilinmemektedir. Abortus etiyolojisindeki açıklanamayan grupta immünolojik etki düşünölmekte olup vitamin D mekanizması muhtemel bu yolaktan etki ediyor olabilir.

Vitamin D'nin diyetle alım önerisi literatürdeki yazarların önerilerine göre 400IU günden 2000-4000 IU güne kadar değişmektedir. 600 IU /günden 800 IU'e bile yükseltmenin güvenilir olup olmadığı ve etkileri net değildir. Çoğu çalışmada hedef 25(OH)D3 düzeyini 30 ng/ml olarak tutmak hedef gösterilerek günlük 1000IU alınması, eksiklik mevcutsa 2000IU /günlük alım önerilmektedir. Kadın ve erkek için günlük maksimum düzey 4000 IU olarak belirtilmiş olup, 10.000 IU/günlük alımlarda da bazı durumlarda güvenli bulunmuştur. Destekleyen çalışma olmadan haftalık, aylık veya yıllık yüksek dozlar önerilmemektedir. Aşırı düşük seviyelerde (<10 ng/ml) günlük daha yüksek dozlar gerekmektedir. Hangi seviyenin, tedavi dozunun yeterli olduğu kanıtlanamamıştır.



6. SONUÇ

Vitamin D eksikliği halen sağlık çalışanları ve halk için eskiden beri var olan bir problemdir. Yenidoğan, ocuklar, gebe ve menopoz sonrası kadınlar risk altındadır. İnsanlardaki çoğu sonuç hayvan ve laboratuvar çalışmalarının sonuçları olduğundan neden sonuç ilişkisini göstermemektedir. İyi düzenlenmiş klinik çalışmalar az ve elde edilen bilgiler kısıtlıdır. alışmalar sonucundaki farklılıklar sadece metodolojiden değil genetik, etnik ve ırktaki farklılıklardan, enlemsel ve mevsimsel farklılıklardan da kaynaklanmaktadır. Vitamin D eksikliği genellikle klinikte fark edilmez fakat laboratuvar ölümleri kolaydır ve tedavisi de ucuzdur. Oral takviye en iyi tolere edilendir ve en efektif yoldur. Fakat reproduktif dönemde vitamin D'nin etkisinin optimal düzeyi belli değildir. Özellikle reproduktif dönemde ve gebede anne ve bebek için maksimum yarar için en uygun düzeyi ve prekonsepsiyonel başlangıç ve uygun dozu belirlemek hala önemli bir konudur. Yüksek kalitede geniş ölçekli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Vitamin D eksikliği ile risklerin deneysel sonuçlarının doğrulanmasıyla halk sağlığına yönelik uygulamalara geçilebilir.

ÖZET

Çalışmamızda fötal kalp atımı pozitif olan ilk trimester gebeliklerin bu haftadaki vitamin D seviyelerinin ilk trimester gebelik kayıplarına olan ilişkisini prospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi gebe polikliniğine gebeliğin ilk muayenesi için başvuran, tekiz, fötal kalp atımı pozitif olan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Çalışmaya 63 normal seyirli gebelik, 65 intrauterin gebelik kaybı ve 60 abortus imminens dâhil edilerek toplamda 188 hastanın vitamin D düzeyleri incelenerek yaş, gravida, vücut kitle indeksine göre değerlendirildi.

Gruplar arasında yaş, VKİ, gravida açısından fark bulunmazken, hastaların D vitamini ortalaması $7,45 \pm 4,64$ (2-36) ng/ml olarak saptanırken, normal seyirli grupta $10,04 \pm 6,19$, abortus imminens grubunda $7,60 \pm 3,13$, intrauterin exitus grubunda $4,8 \pm 1,73$ ng/ml olarak ölçülmüştür. Vitamin D düzeyleri normal seyirli gruptan intrauterin exitus grubuna doğru gidildikçe azalmakta olup intrauterin exitus grubunda en düşüktür. Fark anlamlı olarak saptanmıştır (p:0,01). Vitamin D düzeyinin intrauterin exitus grubu için ROC eğrisinde 6,87 ng/ml cut-off noktası için sensitivite 0,908 spesifisite 0,644 olarak tespit edilmiştir (Area:0,817, p<0,05).

Sonuç olarak hastaların çoğunda vitamin D düzeyleri düşük olmakla birlikte intrauterin exitus grubunda diğer gruplara göre anlamlı olarak daha düşüktür. Yetersizlik düzeylerinin yeniden gözden geçirilmesine, çalışılan testlerin kalibrasyonuna ve daha geniş popülasyonlarda tekrarlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Aim of this study is to evaluate the effect of vitamin D level in first trimester pregnancy loss prospectively.

Patients who admitted to Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Women Health and Educational and Research Hospital outpatient clinic of obstetrics with single, live fetus for first evaluation of pregnancy were included the study. 63 normal pregnancy, 65 intrauterine exitus and 60 abortus imminens out of 188 patients included this study and vitamin D levels were examined according to age, gravida and body mass index.

There was no difference according to age, body mass index and gravida between groups. Mean level of vitamin D was $7,45 \pm 4,64$ (2-36) ng/ml. Mean vitamin D level was $10,04 \pm 6,19$, $7,60 \pm 3,13$, $4,8 \pm 1,73$ ng/ml in normal pregnancy, abortus imminens and intrauterine exitus group respectively. As vitamin D levels decreased gradually from normal pregnancy group to intrauterine exitus group, the least level was found in exitus group. According to vitamin D levels significant difference was found between groups ($p:0,01$). For intrauterine exitus vitamin D cut-off level was detected as 6,87 ng/ml with 90% sensitivity and 64% specificity by ROC curve (Area:0,817, $p < 0,05$).

In conclusion, all of patients had low levels of vitamin D and intrauterine exitus group had the lowest. Evaluation of levels of vitamin D, calibration of test kit and multi-center population studies should be studied.

KAYNAKLAR

1. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000 Oct;14(5):839-54.
2. Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Bailliere's best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2000 Oct;14(5):855-65.
3. Doubilet PM, Benson CB, Bourne T, Blaivas M, Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of M, Exclusion of a Viable Intrauterine P, et al. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. *The New England journal of medicine*. 2013 Oct 10;369(15):1443-51.
4. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1988 Jul 28;319(4):189-94.
5. Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. *Fertility and sterility*. 2003 Mar;79(3):577-84.
6. Wyatt PR, Owolabi T, Meier C, Huang T. Age-specific risk of fetal loss observed in a second trimester serum screening population. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005 Jan;192(1):240-6. 1.
7. Promislow JH, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Bleeding following pregnancy loss before 6 weeks' gestation. *Human reproduction*. 2007 Mar;22(3):853-7.
8. Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*. 2006 Aug 12;368(9535):601-11.
9. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *Bmj*. 2000 Jun 24;320(7251):1708-12.
10. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *Bmj*. 1989 Aug 26;299(6698):541-5.

11. Osborn JF, Cattaruzza MS, Spinelli A. Risk of spontaneous abortion in Italy, 1978-1995, and the effect of maternal age, gravidity, marital status, and education. *American journal of epidemiology*. 2000 Jan 1;151(1):98-105.
12. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Risk factors for spontaneous abortion: a case-control study in France. *Human reproduction*. 1991 Oct;6(9):1332-7.
13. Wilcox AJ, Gladen BC. Spontaneous abortion: the role of heterogeneous risk and selective fertility. *Early human development*. 1982 Nov;7(2):165-78.
14. Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. *The New England journal of medicine*. 1999 Jun 10;340(23):1796-9.
15. Axmon A, Hagmar L. Time to pregnancy and pregnancy outcome. *Fertility and sterility*. 2005 Oct;84(4):966-74.
16. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Annals of epidemiology*. 1998 Nov;8(8):520-6.
17. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *American journal of public health*. 1992 Jan;82(1):85-7.
18. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *The New England journal of medicine*. 1999 Feb 4;340(5):333-9.
19. Venners SA, Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, et al. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *American journal of epidemiology*. 2004 May 15;159(10):993-1001.
20. Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1997 Sep;8(5):509-14.
21. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertility and sterility*. 2003 Feb;79(2):330-9.

22. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2003 Feb;82(2):182-8.
23. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol and alcoholism*. 2002 Jan-Feb;37(1):87-92.
24. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Bmj*. 2003 Aug 16;327(7411):368.
25. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Bmj*. 2001 Feb 3;322(7281):266-70.
26. Phillips CA, Poyser NL. Studies on the involvement of prostaglandins in implantation in the rat. *Journal of reproduction and fertility*. 1981 May;62(1):73-81.
27. George L, Mills JL, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, et al. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *Jama*. 2002 Oct 16;288(15):1867-73.
28. Rumbold A, Middleton P, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005 (2):CD004073.
29. Krabbendam I, Dekker GA. Pregnancy outcome in patients with a history of recurrent spontaneous miscarriages and documented thrombophilias. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2004;57(3):127-31.
30. Helgstrand S, Andersen AM. Maternal underweight and the risk of spontaneous abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2005 Dec;84(12):1197-201.
31. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2007 Feb;114(2):170-86.
32. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive biomedicine online*. 2006 May;12(5):542-51.

33. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Human reproduction*. 2010 May;25(5):1123-6.
34. Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Fever during pregnancy and spontaneous abortion. *American journal of epidemiology*. 1985 Jun;121(6):832-42.
35. Levy B, Sigurjonsson S, Pettersen B, Maisenbacher MK, Hall MP, Demko Z, et al. Genomic imbalance in products of conception: single-nucleotide polymorphism chromosomal microarray analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):202-9.
36. Romero ST, Geiersbach KB, Paxton CN, Rose NC, Schisterman EF, Branch DW, et al. Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015 Jan;45(1):89-94.
37. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1982;61(2):157-62.
38. Tomazevic T, Ban-Frangez H, Virant-Klun I, Verdenik I, Pozlep B, Vrtacnik-Bokal E. Septate, subseptate and arcuate uterus decrease pregnancy and live birth rates in IVF/ICSI. *Reproductive biomedicine online*. 2010 Nov;21(5):700-5.
39. Jamieson DJ, Kourtis AP, Bell M, Rasmussen SA. Lymphocytic choriomeningitis virus: an emerging obstetric pathogen? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006 Jun;194(6):1532-6.
40. Vitzthum VJ, Spielvogel H, Thornburg J, West B. A prospective study of early pregnancy loss in humans. *Fertility and sterility*. 2006 Aug;86(2):373-9.
41. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human reproduction*. 2003 Aug;18(8):1724-32.
42. Jurkovic D, Overton C, Bender-Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *Bmj*. 2013;346:f3676.
43. Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *American journal of epidemiology*. 1989 Apr;129(4):806-15.

44. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Annals of epidemiology*. 2010 Jul;20(7):524-31.
45. Deaton JL, Honore GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Human reproduction*. 1997 Dec;12(12):2820-3.
46. Dighe M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2008 Jul-Aug;36(6):352-66.
47. Tongsong T, Wanapirak C, Srisomboon J, Sirichotiyakul S, Polsrisuthikul T, Pongsatha S. Transvaginal ultrasound in threatened abortions with empty gestational sacs. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1994 Sep;46(3):297-301.
48. Abdallah Y, Daemen A, Kirk E, Pexsters A, Naji O, Stalder C, et al. Limitations of current definitions of miscarriage using mean gestational sac diameter and crown-rump length measurements: a multicenter observational study. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011 Nov;38(5):497-502.
49. Jeve Y, Rana R, Bhide A, Thangaratinam S. Accuracy of first-trimester ultrasound in the diagnosis of early embryonic demise: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2011 Nov;38(5):489-96.
50. www.acr.org/~media/ACR/Documents/AppCriteria/Diagnostic/FirstTrimesterBleedingpdf
51. Acharya G, Morgan H. First-trimester, three-dimensional transvaginal ultrasound volumetry in normal pregnancies and spontaneous miscarriages. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2002 Jun;19(6):575-9.
52. Doubilet PM, Benson CB, Chow JS. Long-term prognosis of pregnancies complicated by slow embryonic heart rates in the early first trimester. *Journal*

- of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine. 1999 Aug;18(8):537-41.
53. Doubilet PM, Benson CB. Outcome of first-trimester pregnancies with slow embryonic heart rate at 6-7 weeks gestation and normal heart rate by 8 weeks at US. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):643-6.
 54. Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, Macones G, Odibo AO. Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: do they differ? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Jun;204(6):508 e1-7.
 55. Bennett GL, Bromley B, Lieberman E, Benacerraf BR. Subchorionic hemorrhage in first-trimester pregnancies: prediction of pregnancy outcome with sonography. *Radiology*. 1996 Sep;200(3):803-6.
 56. Barnhart KT. Clinical practice. Ectopic pregnancy. *The New England journal of medicine*. 2009 Jul 23;361(4):379-87.
 57. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwari A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010 Feb;117(3):245-57.
 58. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *American journal of epidemiology*. 2004 Jul 15;160(2):118-25.
 59. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J, Hummel AC, Shaunik A, Barnhart KT. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstetrics and gynecology*. 2005 Nov;106(5 Pt 1):993-9.
 60. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2010 May;115(5):935-44.
 61. Pearlstone M, Baxi L. Subchorionic hematoma: a review. *Obstetrical & gynecological survey*. 1993 Feb;48(2):65-8.
 62. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N, Pregnancy ESIGfE. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Human reproduction*. 2005 Nov;20(11):3008-11.

63. Minelli E, Buchi C, Granata P, Meroni E, Righi R, Portentosio P, et al. Cytogenetic findings in echographically defined blighted ovum abortions. *Annales de genetique*. 1993;36(2):107-10.
64. Slim R, Mehio A. The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease. *Clinical genetics*. 2007 Jan;71(1):25-34.
65. Trabetti E, Galavotti R, Zanini L, Zardini E, Zatti N, Bernardi F, et al. The parental origin of hydatidiform moles and blighted ova: molecular probing with hypervariable DNA polymorphisms. *Molecular and cellular probes*. 1993 Aug;7(4):325-9.
66. Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2011 May;117(5):1205-12.
67. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2004 Mar;190(3):745-50.
68. Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples. *Fertility and sterility*. 1996 Jul;66(1):24-9.
69. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *Journal of women's health*. 2004 Jan-Feb;13(1):33-9.
70. Bajekal N, Li TC. Fibroids, infertility and pregnancy wastage. *Human reproduction update*. 2000 Nov-Dec;6(6):614-20.
71. Fox-Lee L SDIBJ. Recurrent pregnancy loss. *Berek and Novak's Gynecology*. 2007:1277-322.
72. Porter TF, LaCoursiere Y, Scott JR. Immunotherapy for recurrent miscarriage. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006 (2):CD000112.
73. Derksen RH, de Groot PG. The obstetric antiphospholipid syndrome. *Journal of reproductive immunology*. 2008 Jan;77(1):41-50.
74. Greer IA. Thrombophilia: implications for pregnancy outcome. *Thrombosis research*. 2003 Jan 25;109(2-3):73-81.
75. Lane DA, Grant PJ. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease. *Blood*. 2000 Mar 1;95(5):1517-32.

76. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008 Aug;88(2):491S-9S.
77. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry*. 2003 Feb 1;88(2):296-307.
78. www.uptodate.com/firsttrimesterpregnancyloss
79. Holick MF. Evolution and function of vitamin D. Recent results in cancer research *Fortschritte der Krebsforschung Progres dans les recherches sur le cancer*. 2003;164:3-28.
80. Bauer JM, Freyberg RH. Vitamin D intoxication with metastatic calcification. *Journal of the American Medical Association*. 1946 Apr 27;130:1208-15.
81. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta*. 2010 Dec;31(12):1027-34.
82. Z. H. Rickets-past and present. . In: Hochberg Z (ed) *Vitamin D and Rickets* 2003;6:1-13.
83. Webb AR, Engelsen O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. *Photochemistry and photobiology*. 2006 Nov-Dec;82(6):1697-703.
84. Hagenau T, Vest R, Gissel TN, Poulsen CS, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic meta-regression analysis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2009 Jan;20(1):133-40.
85. Schaubert J GRSJ, Gallo R. The vitamin D pathway: a new targetfor control of the skin's immune response? . *Exp Dermatol*. 2008;17:633-9.
86. Mathieu C VEE, Decallonne B, Guilietti A, Gysemans C, Bouillon R, et al. Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D3 as modulators in the immune system. . *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90:449-52.
87. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa JM, Figueroa FL, Romani de Gabriel J, Nagore E. [Vitamin D: evidence and controversies]. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2011 Oct;102(8):572-88. PubMed PMID: 21620350. La vitamina D: evidencias y controversias.

88. Hewison M FL, Hughes S, Evans K, Bland R,, Eliopoulos A ea. Differential regulation of vitamin D receptor and its ligand in human monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol.* 2003;170:5382-90.
89. Adorini L GN, Penna G. Pharmacological induction of tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells. . *Semin Immunol.* 2004;16:127-341.
90. De Haes P GM, Verstuyl A, De Clercq P, Vandewalle M, Degreef H, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 and analogues protect primary human keratinocytes against UVB-induced DNA damage *J Photochem Photobiol B.* 2005;78:141-8.
91. Gupta R DK, Deo SS, Holliday CJ, Slater M, Halliday GM, et al. . Photoprotection by 1,25 dihydroxyvitamin D3 is associated with an increase in p53 and a decrease in nitric oxide products. *J Invest Dermatol.* 2007;127:707-15.
92. Thacher TD CB. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clinic proceedings.* 2011;86:50-60.
93. Bischoff-Ferrari HA SA, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. . Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. . *Osteoporos Int.* 2010;21:1121-32.
94. Mohr S GC, Gorham E, Garland F. The association between ultraviolet B irradiance, vitamin D status and incidence rates of type 1 diabetes in 51 regions worldwide.. *Diabetologia.* 2008;51:1391-8.
95. Ross AC MJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. . *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:53-8.
96. Grant W MJ, Reichrath J. Comment on "the effects on human health from stratospheric ozone depletion and its interactions with climate change" by M. Norval, A.P. Cullen, F.R. de Gruijl, J. Longstreth, Y. Takizawa, R.M. Lucas, F.P. Noonan and J. C. van der Leun. . *Photochem Photobiol Sci.* 2007;6:912-15.
97. Hagenau T VR, Gissel T, Poulsen C, Erlandsen M, Mosekilde L, et al. Global vitamin D levels in relation to age, gender, skin pigmentation and latitude: an ecologic metaregression analysis. *Osteoporos Int.* 2009;20:133-40.
98. Park S, Yoon HK, Ryu HM, Han YJ, Lee SW, Park BK, et al. Maternal vitamin D deficiency in early pregnancy is not associated with gestational

- diabetes mellitus development or pregnancy outcomes in Korean pregnant women in a prospective study. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2014;60(4):269-75.
99. Ginde AA, Sullivan AF, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Vitamin D insufficiency in pregnant and nonpregnant women of childbearing age in the United States. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010 May;202(5):436 e1-8.
 100. Cinaz P ASva. Türkiye’de 6-17 Aylık Çocuklarda ve Annelerinde Hemoglobin Ferritin D -Vitamini Düzeyi ve Demir Eksikliği Anemisi Durum Belirleme. 2011.
 101. Tiffany Blake-Lamb CZ, Jennifer Stuart, Scott Weiss,, Janet Rich-Edwards LW-H, Thomas McElrath. 25 (OH) vitamin D levels do not change between the first and third trimesters with the standard prenatal vitamin dose of 400 IU of vitamin D
 102. Lanham-New SA BJ, Miles LM, Ashwell M, Berry JL, Boucher BJ,, Cashman KD CC, Darling AL, Francis RM, Fraser WD, de Groot CP, Hypponen E KM, Lamberg-Allardt C, Macdonald HM, Martineau AR,, Masud T MA, Nowson C, Prentice A, Stone EM, Reddy S, Vieth R, Williams CM. Proceedings of the rank forum on vitamin d *Br J Nutr* 2011.105(1):144-56.
 103. Ross AC MJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-, Arvizu RA GJ, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. . *J Clin Endocrinol Metab* 2011.96(1):53-8.
 104. D B-FHV. what is an adequate vitamin D level and how much supplementation is necessary? *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009.23(6):789-95.
 105. MF H. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007.357(3):266-81.
 106. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Human reproduction*. 1992 Jul;7(6):735-45. PubMed PMID: 1323571.
 107. Kinuta K TH, Moriwake T, Aya K, Kato S, Seino Y. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology*. 2000;141(4):1317-24.

108. Sun W XH, Ji J, Zhou X, Goltzman D, Miao D. Defective female reproductive function in 1,25(OH)₂D-deficient mice results from indirect effect mediated by extracellular calcium and/or phosphorus. . *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010;299(6):928-35.
109. B. Rudick SAI, F. Stanczyk, K. Chung, R. Paulson, K. Bendikson. CHARACTERIZING THE ROLE OF VITAMIN D LEVELS ON IVF OUTCOMES: STIMULATION, EMBRYO, OR ENDOMETRIUM? . 2010;94(No. 4, Supplement).
110. Potashnik G LE, Levitas E, Itskovitz J, Albutiano S, Yankowitz N, Sonin Y, Levy J, Glezerman M, Shany S. The relationship between endogenous oestradiol and vitamin D₃ metabolites in serum and follicular fluid during ovarian stimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer. . *Human reproduction*. 1992;7(10):1357-60.
111. Muller K, Diamant M, Bendtzen K. Inhibition of production and function of interleukin-6 by 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Immunology letters*. 1991 May;28(2):115-20.
112. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D, Hernandez G, Avila E, Halhali A, et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *Journal of reproductive immunology*. 2009 Jul;81(1):17-24.
113. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006 Mar 24;311(5768):1770-3.
114. Liu N, Kaplan AT, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biology of reproduction*. 2009 Mar;80(3):398-406.
115. Weisman Y HA, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander A. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D₃ and 24,25-dihydroxyvitamin D₃ in vitro synthesis by human decidua and placenta *Nature*. 1979;281.
116. Avila E DL, Barrera D, Halhali A, Méndez I, González L, et al. Regulation of vitamin D hydroxylases gene expression by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and cyclic AMP in cultured human syncytiotrophoblasts *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2007.

117. Halhali A DL, Sánchez I, Garabédian M, Bourges H, Larrea F. Effects of IGFI on 1,25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis by human placenta in culture Molecular human reproduction. 1999;5:771.
118. Liu N KA, Low J, Nguyen L, Liu GY, Equils O, et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway J Clin Endocrinol Metab 2011;92.
119. Noff D ES. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat. Placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. . Horm Res 1978;9:292.
120. Kovacs CS KH. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. . Endocr Rev 1997;18:832.
121. Yu CK, Sykes L, Sethi M, Teoh TG, Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy. Clinical endocrinology. 2009 May;70(5):685-90.
122. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 2011 Oct;26(10):2341-57.
123. Jean Calleja-Agius SM, Arnold R. Pizzey; Eric Jauniaux. Pro- and antiinflammatory cytokines in threatened miscarriages.
124. Pospeschova K RV, Stejskalova L, Vrzal R, Pospisilova N, Jamborova G, et al. Expression and activity of vitamin D receptor in the human placenta and in choriocarcinoma BeWo and JEG-3 cell lines Molecular and cellular endocrinology. 2009;299:178-87.
125. van Etten E MC. Immunoregulation by 1,25dihydroxyvitamin D₃: basic concepts The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2005;97:93-101.
126. Thota C, Laknaur A, Farmer T, Ladson G, Al-Hendy A, Ismail N. Vitamin D regulates contractile profile in human uterine myometrial cells via NF-kappaB pathway. American journal of obstetrics and gynecology. 2014 Apr;210(4):347 e1- e10.

127. Evans KN NL, Chan J, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25dihydroxyvitamin D₃ on cytokine production by human decidual cells. . *Biology of reproduction*. 2006;75:816-22.
128. Merlino A WT, Erdonmez T, et al. Nuclear progesterone receptor expression in the human fetal membranes and decidua at term before and after labor *Reproductive sciences*. 2009;16:357-63.
129. Snellman G MH, Gedeborg R, et al. Determining vitamin D status: a comparison between commercially available assays *PloS one*. 2010.
130. Holick MF CT. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87.
131. Holmes VA BM, Alexander HD, McFaul P, Wallace JM. Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study *Br J Nutr* 2009. 2009;102:876-81.
132. Brooke OG BI, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth *British medical journal*. 1980;280:751-4.
133. Mahomed K GA. . Vitamin D supplementation in pregnancy *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000.
134. Gale CR RS, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes *European journal of clinical nutrition*. 2008;62:68-77.
135. Saito S NA, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy. . *American journal of reproductive immunology*. 2010;63:601-10.
136. Pandey MK RR, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2005;272:95-108.
137. Haimovici F HJ, Anderson DJ. The effects of soluble products of activated lymphocytes and macrophages on blastocysts implantation events in vitro *Biology of reproduction*. 1991;44:69-75.
138. Ain R CL, Soares MJ. Gestation stagedependent intrauterine trophoblast cell invasion in the rat and mouse: novel endocrine phenotype and regulation. *Dev Biol* 2003;260:176-90.
139. Adorini L PG. Control of autoimmune diseasesby the vitamin D endocrine system *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008;4:404-12.
140. I B. 1alpha,25-dihydroxy-vitamin-D₃ asnew immunotherapy in treatment of recurrent spontaneous abortion *Medical hypotheses*. 2004;63:250-3.

141. Inoue M MT, Nishibu A, Iwatsuki K, Kaneko F. Regulatory effects of 1alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 on inflammatory responses in psoriasis. *Eur J Dermatol.* 1998;81:16-20.
142. Shahbazi M J-TM, Zareie M, Salek-Moghaddam A, Akhondi MM, Bahmanpoor M, et al. Expression profiling of vitamin D receptor in placenta, decidua and ovary of pregnant mice Placenta. 2011.
143. Saito S NA, Shima T, Ito M. Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy *American journal of reproductive immunology.* 2010;63:601-10.
144. Evans KN NL, Chan J, Innes BA, Bulmer JN, Kilby MD, et al. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells *Biology of reproduction.* 2006;75:816-22.
145. Florio P CP, Arcuri F, Petraglia F. High levels of intrauterine corticotrophin-releasing hormone, urocortin, tryptase, and interleukin-8 in spontaneous abortions *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2003;88:5580-1.