T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN BAŞINDA ÖLÇÜLEN D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İLK TRİMESTER ABORTLARIYLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Dr. Elif KARALAR BARUTÇU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

T. C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GEBELİĞİN BAŞINDA ÖLÇÜLEN D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN İLK TRİMESTER ABORTLARIYLA İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ahmet Birtan BORAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR ..... **ii**

KISALTMALAR ..... **iii**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**

ÖZET ..... **vi**

ABSTRACT ..... **viii**

1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1. D VİTAMİNİ 2

2.1.1. Kaynakları, Emilimi, Klinik Rolü ve Metabolizması *2*

2.1.2. D vitamini Yetersizliği, Eksikliği ve Tedavisi *6*

2.2. GEBELİKTE D VİTAMİNİ 7

2.3. ABORTUSLAR 8

2.3.1. Abortus Terminolojisi *8*

2.3.2. İnsidansı *10*

2.3.3. Gebelik Kayıplarında Risk Faktörleri *10*

2.3.4. Semptomlar, Klinik Bulgular ve Tanı *11*

2.3.5. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları *13*

3. GEREÇ VE YÖNTEM **15**

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI 15

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ 15

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ 15

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ 15

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI 16

3.6. VERİLERİN ANALİZİ 16

3.7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ 17

3.8. ETİK KURUL İZNİ 17

4.BULGULAR **18**

5. TARTIŞMA **24**

6. SONUÇLAR **28**

7. KAYNAKÇA **29**

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, sevgi dolu hali, tarzı ve duruşuyla her gördüğümde bana mutluluk veren ve örnek olan kıymetli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Ahmet Birtan Boran'a

Başta eğitim şefimiz destekçimiz değerli hocam Doç. Dr. Nil ATAKUL'a; harika enerjisini çevresine de dağıtan Doç. Dr. Emre Sinan GÜNGÖR'e; çok şey öğrendiğim birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım Doç. Dr. Gülşah İLHAN'a; cerrah diyince akıllara gelen ilk isim, değerli abim klinik şefimiz Op. Dr. Mehmet Murat ÇAKIR'a; çok güldüren, çok öğreten efsane Op. Dr. Doruk Cevdi KATLAN'a; bu 4 yılda yollarımızın kesiştiği tüm eğitim kadromuza ve uzmanlarımıza

Birlikte çalışmanın bir şans olduğu, her konuda örnek aldığım ve bana hem hoca hem abla olan sevgili Doç. Dr. Işık KABAN'a

Hem güzel hem zor zamanlarımızı aynı çatı altında yaşadığımız asistan doktor arkadaşlarıma, dostlarıma

İş hayatında başarı ve mutluluğun bir ekip işi olduğunu bilen ve ekip gibi hissettiren tüm ebe, hemşire, yardımcı sağlık personeli mesai arkadaşlarıma

Bir çocuğa verilecek en iyi hediyenin, onun her koşulda ayakta durmasını sağlayacak bir eğitim olduğunu bilen ve bunun için tüm imkanları ve desteklerini sunan, sevgileriyle zorluklara dayanma ve devam etme gücü veren canım aileme

Ve uzmanlığa giden bu yolda her günüme şahit olarak bana önce hekimliğe dair birçok şeyi, çalışkanlığı, sonra sevmeyi, sevilmeyi, yuva kurmayı öğreten; hayat yolumuzun da her anında yan yana olmayı dilediğim sevgili hayat arkadaşım Op. Dr. Fatih BARUTÇU'ya

Sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif KARALAR BARUTÇU

KISALTMALAR

CM: Santimetre

CPD: Baş Pelvis Uygunsuzluğu

CYP: Sitokrom

EPL: Erken Gebelik Kaybı

FGF: Fibroblast Büyüme Reseptörü

GS: Gestasyonel Kese

HOXA: Homebox A Kümesi

IU: İnternasyonel Ünite

IVF: İn Vitro Fertilizasyon

KG: Kilogram

M^2: Metrekare

MG: Miligram

ML: Mililitre

NAM: Ulusal Tıp Akademisi

NG: Nanogram

NHANES: Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması

NK: Doğal Öldürücü Hücreler

ORT: Ortalama

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PTH: Parathormon

RİA: Rahim İçi Araç

SBÜ: Sağlık Bilimleri Üniversitesi

SD: Standart Sapma

SGA: Gebelik Yaşına Göre Küçük

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TC: Türkiye Cumhuriyeti

TH: Yardımcı T Hücreler

USG: Ultrasound Görüntüleme

VDR: Vitamin D Reseptörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

YS: Yolk Kesesi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Vaka Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri 18
Tablo 2: Kontrol Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri 19
Tablo 3: Vaka ve Kontrol Gruplarının Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması..... 20
Tablo 4: Vaka Grubunda Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite ile Gebelik Sonucu İlişkisi..... 20
Tablo 5: Vaka Grubunda Eğitim Düzeyi ile Gebelik Sonucu İlişkisi..... 21
Tablo 6: Tüm Popülasyonda Eğitim Düzeyi ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki 21
Tablo 7: Geçmiş Gebelikte Abort Öyküsü ile Mevcut Gebeliğin Sonucu Arasındaki İlişki 22
Tablo 8: Sigara Kullanımının Abort ile İlişkisi..... 22

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: D vitamininin hepatik ve renal reaksiyonlar ile aktivasyonu 2
Şekil 2: Hemodinamik açıdan stabil hastalarda 20. gebelik haftasından önce vajinal kanamanın değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısı 12
Şekil 3: ASRM MAC2021 Müllerian anomali klasifikasyonu 14

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmada amacımız gebeliğin ilk haftalarında D vitamini yetersizliği veya eksikliği tespit edilip D vitamini tedavisi başlanan hastaların ilk trimester abort oranları ile D vitamini düzeyleri halihazırda normal olan hastaların ilk trimester abort oranlarını kıyaslamaktır.

YÖNTEM: 10 Şubat 2024-22 Mart 2024 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 18 – 45 yaş aralığında, D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan 100 gebe hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve gebelik haftası aralığında olan D vitamini düzeyleri normal olan 100 hasta olmak üzere toplamda 200 hasta seçildi. Son 1 yılda D vitamini kullananlar, komorbid hastalığı olanlar, IVF veya çoğul gebelikler çalışma dışında bırakıldı. D vitamini 30 ng/mL altında olanlara 600 IU/gün dozda D vitamini replasmanı başlandı. Katılımcıların demografik özellikleri ve gebelik hikayeleri kaydedildi. Hastalar izleme alınarak gebeliklerinin 12. Haftalarındaki gebelik sonuçları kaydedildi.

BULGULAR: Gebeliğin başında D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında olan hastaların abort oranı 30 ng/mL'nin üstünde olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. ($P < 0,05$) Gebeliğin başında D vitamini eksikliği varlığında replasman yapılsa dahi abortus oranları hala yüksektir. Obezite ve sigara tüketimi ilk trimester abortlarıyla ilişkilidir ve her ikisi de abort riskini artırmaktadır. Eğitim düzeyi ile ilk trimester abortları ve D vitamini düzeyi arasında bir ilişki bulunmamıştır.

SONUÇ: Çalışmamızda gebelik başladıktan sonra verilen D vitamini takviyesi abort oranlarını azaltmamıştır. Bu bilgiler ışığında D vitamini eksikliği için risk faktörü taşıyan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde D vitamini düzeyi ölçülüp varsa eksikliği gidermek ilk trimester gebelik kayıplarını önlemeye yardımcı olabilir. Her eğitim düzeyindeki kadına ayrıntılı şekilde gebelikte beslenme ve yaşam tarzı önerileri verilerek vitamin alımının ve dermal sentezinin artırılması, obezitenin ve sigara tüketiminin azaltılması gebelik sonuçlarını olumlu etkileyecektir.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, abort, ilk trimester gebelik kaybı

ABSTRACT

PURPOSE: Our aim in this study is to compare the first trimester abortion rates of patients who were diagnosed with vitamin D insufficiency or deficiency in the first weeks of pregnancy and started vitamin D treatment with the first trimester abortion rates of patients whose vitamin D levels were already normal.

METHOD: 100 pregnant patients with vitamin D deficiency or insufficiency, between the ages of 18 and 45, who applied to the Istanbul Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Clinic between 10 February 2024 and 22 March 2024, and 100 pregnant patients with vitamin D deficiency or insufficiency as a control group. A total of 200 patients were selected, 100 of whom had normal vitamin levels. Those who used vitamin D in the last year, those with comorbid diseases, IVF or multiple pregnancies were excluded from the study. Vitamin D replacement was started at a dose of 600 IU/day for those with vitamin D levels below 30 ng/mL. Demographic characteristics and pregnancy stories of the participants were recorded. The patients were monitored and their pregnancy results at the 12th week of their pregnancy were recorded.

RESULTS: The abortion rate of patients with vitamin D levels below 30 ng/mL at the beginning of pregnancy was found to be statistically significantly higher than those with vitamin D levels above 30 ng/mL. ($P < 0.05$) Even if vitamin D deficiency is replaced at the beginning of pregnancy, abortion rates are still high. Obesity and smoking are associated with first trimester abortions, and both increase the risk of abortion. There was no relationship between education level and first trimester abortions and vitamin D levels.

CONCLUSION: In our study, vitamin D supplementation given after pregnancy began did not reduce abortion rates. In light of this information, measuring vitamin D levels in the preconception period in women with risk factors for vitamin D deficiency and correcting the deficiency, if any, may help prevent first trimester pregnancy losses. By giving detailed nutritional and lifestyle recommendations

during pregnancy to women of all educational levels, increasing vitamin intake and dermal synthesis, reducing obesity and cigarette consumption will positively affect pregnancy outcomes.

Key Words: Vitamin D, abortion, first trimester pregnancy loss

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik kaybı erken gebelikte en sık görülen komplikasyondur (1). 550 gebe ile yapılan bir çalışmada abort insidansı %12 bulunmuştur (2). Klinik olarak tanınan spontan düşükler de dahil olmak üzere implantasyon sonrası toplam erken gebelik kaybı % 31'dir (3). Bunların bir kısmının altında önlenebilir sebepler yatmaktadır ve bunlardan biri D vitamini eksikliğidir.

D vitamini eksikliği ve yetersizliği, gebeler ve hamileliği planlayanlarda artmış riskin bilindiği önemli bir küresel sağlık sorunudur. Türkiye'de gebelikte D vitamini eksikliği prevalansı; zamana bakılmaksızın %83, mevsimsel dönem göz önüne alındığında ise güneşli dönemde %73 iken az güneşli dönemde %90 olarak bulunmuştur (4). Yaygın olarak anne ve yenidoğan kemik hastalığı ile ilişkili olmasına rağmen; abortus, preeklampsi, gestasyonel diyabetes mellitus ve erken doğum dahil olmak üzere majör obstetrik komplikasyonlar gelişen kadınlarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği daha sık görülmektedir. Tekrarlayan abort yaşayan birçok hastada D vitamini eksikliği gösterilmiştir (5). D vitamini eksikliği endometriozis, polikistik over sendromu, myoma uteri gibi infertilite veya gebelik kaybı yaratabilen durumlarla da ilişkili bulunmuştur (6).

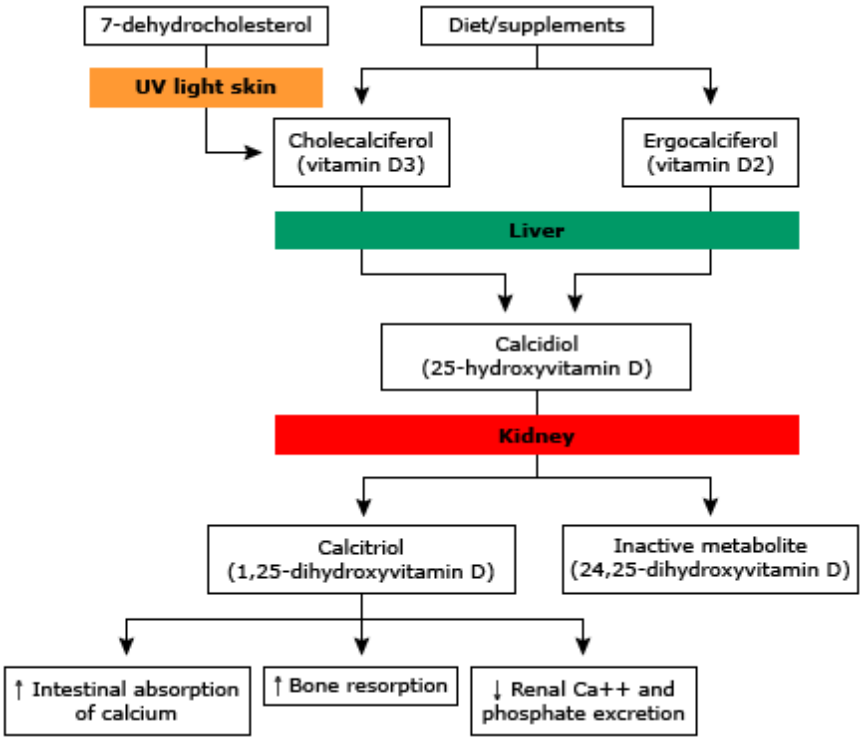
D vitamini takviyesi güvenli ve iyi tolere edilen bir tedavidir. Literatürde, D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan gebelere ilk trimesterde başlanan D vitamini tedavisinin ilk trimester abortlarına olan etkisini araştıran çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Bu çalışmada amacımız gebeliğin ilk haftalarında D vitamini yetersizliği veya eksikliği tespit edilip D vitamini tedavisi başlanan hastaların ilk trimester abort oranlarını, D vitamini düzeyleri normal olan hastaların ilk trimester abort oranlarıyla kıyaslamaktır. Bu konunun göze çarpan güncel ilgisi ve mevcut kısıtlı veriler göz önüne alındığında, bu çalışma klinik yönetime rehberlik etmeye yardımcı olacak değerli bilgiler sunabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D VİTAMİNİ

2.1.1. Kaynakları, Emilimi, Klinik Rolü ve Metabolizması

D vitamini yağda çözünür ve çoğu gıdada doğal olarak bulunmaz. D vitaminin ana kaynağı ciltte gerçekleşen sentez olaylarıdır. Besinlerle alınan veya dermiste sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve birtakım enzimatik reaksiyonlar sonucunda aktif metabolitlerine dönüşür (Şekil 1). D vitamini enzimatik olarak karaciğerde D vitamininin dolaşımdaki ana formu olan 25-hidroksivitamin D'ye (25[OH]D) ve daha sonra böbrekte D vitamininin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D'ye dönüştürülür (7).



Şekil 1: D vitamininin hepatik ve renal reaksiyonlar ile aktivasyonu (7)

Güneş ışığındaki ultraviyole ışınlarına maruziyet esnasında ciltte 7-dehidrokolesterol nonenzimatik olarak previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D3 sıcaklığa bağlı bir yeniden düzenlemeyle D3 vitaminine (kolekalsiferol) dönüşür (şekil 1). Bu dönüşüm oldukça verimlidir ve kolların ve yüzün kısa bir süre güneşle

temasının 200 IU D vitamini oral alımına eşdeğer olduğu tahmin edilmektedir (8). Buradaki güneşlenme süresi cilt tipi, coğrafi konum, mevsim, saat gibi faktörlere bağlı olarak kişiden kişiye göre değişmektedir (9) (10).

Diyetle alınan D vitamini miçel formasyonuna dahil olarak enterositler tarafından emilir ve sonrasında şilomikronlar halinde paketlenir. Yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar düşük serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) seviyeleri ile ilişkilidir. (11) (12) (13).

D vitamini ve metabolitleri, kemik metabolizmasında ve kalsiyum dengesinde dolayısıyla birçok hücresel faaliyette önemli rollere sahiptir. En önemli biyolojik etkileri enterosit diferansiyasyonunu ve kalsiyumun intestinal emilimini uyarmaktır. Diğer etkiler arasında bağırsaktan fosfat emiliminin uyarılması, paratiroid bezinden parathormon (PTH) salınımının supresyonu, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve osteoklast aktivasyonu yaparak kemik rezorbsiyonunu artırmak sayılabilir (Şekil 1).

Şiddetli D vitamini eksikliğine bağlı gelişen, çocukluk çağında raşitizm ve hem çocuklar hem erişkin popülasyonda gelişebilen osteomalazi, günümüzde sık görülmemekle birlikte sebepleri; güneş maruziyetinin ileri derecede az olması, işlenmiş gıdalardaki düşük besin ve vitamin değerleri, emilim bozukluğu sendromları olabilir. Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis, kısa bağırsak sendromu ve kolestatik karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar düşük serum 25-hidroksivitamin D (25[OH]D) seviyeleri ile ilişkilidir (11) (12).

Yapılan çalışmalar bunlara ek olarak D vitamini eksikliği; kas gücünde kayıp, osteoporoz, immün defansın bozulması, hipertansiyon, kalp krizi, depresyon, anksiyete gibi durumlarla ilişkilendirilmiştir (14) (15) (16).

Serum 25(OH)D seviyeleri düşük tespit edilen subklinik D vitamini eksikliği ise toplumda oldukça yaygındır. 2005 ile 2006 yılları arasında yapılan Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Araştırması'nda (NHANES), 20 yaş üzerindeki bireylerin % 41,6'sında 25(OH)D düzeyleri 20 ng/mL'den düşük tespit edilmiştir (17).

D vitamini (kalsiferol); dört halkalı kolesterol iskeletine sahip, lipidlerde çözünebilen bir grup molekülü ifade eder. 25-hidroksivitamin D (kalsidiol, 25[OH]D), D vitamininin dolaşımdaki majör formudur. Yarı ömrü 14-21 gündür (18). Kemik ve bağırsakta aktiftir ancak D vitamininin en aktif formu olan kalsitriolün %1'inden daha az efektiftir. 1,25-dihidroksivitamin D yani kalsitriolün yarı ömrü yaklaşık 4-6 saattir. 1,25-dihidroksivitamin D, hedef dokulardaki hücre içi reseptörlerine bağlanır ve gen transkripsiyonunu regüle eder (19).

Nükleuslu hücrelerin nerdeyse tamamında fonksiyon gören tek vitamin D reseptörü VDR olarak isimlendirilmiştir. Bu reseptör, sınıf II steroid hormon reseptör ailesinin üyedir ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakından ilişkilidir (20).

Besinlerle alınan veya dermiste sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir ve birtakım enzimatik reaksiyonlar sonucunda aktif metabolitlerine dönüşür (Şekil 1).

Hepatik — Diyetle alınan D vitamini miçel formasyonuna dahil olarak enterositler tarafından emilir ve sonrasında şilomikronlar halinde paketlenir ve karaciğere gider; burada diyetsel ve endojen olarak sentezlenen D3 vitamini metabolize edilir. Hepatik enzim 25-hidroksilaz, D vitamini molekülünün 25. pozisyonuna bir hidroksil grubu yerleştirir ve bunun sonucunda 25-hidroksivitamin D (25[OH]D, kalsidiol) oluşur (Şekil 1). 25-hidroksivitamin D2'nin D vitamini bağlayıcı protein afinitesi 25-hidroksivitamin D3'e göre daha düşüktür. Bu nedenle, 25-hidroksivitamin D2'nin yarı ömrü, 25-hidroksivitamin D3'ten daha kısadır ve tedavide kullanılması halinde etkisi 25-hidroksivitamin D3'e göre daha az olacaktır (21).

Böbrek — Karaciğerde üretilen 25-hidroksivitamin D2 ve D3 dolaşıma geçer ve yine D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak böbreğe gider. Bu proteinin D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlanma bölgesi vardır ve taşınma sırasında dolaşımda bulunan tüm bağlanma bölgelerinin sadece %3-5'ine D vitamini bağlanmış haldedir. Dolayısıyla bu bağlayıcı protein, nefrotik sendromda olduğu gibi

idrarla ciddi miktarda kaybedilmediği sürece D vitamini metabolizmasında hız sınırlayıcı değildir (22).

Vitamin D bağlayıcı proteinle kompleks oluşturmuş olan 25(OH)D renal tübülde reseptör aracılı endositoz ile hücre içine alınır (23). Bu süreçte koopere çalışan en az iki protein yer alır: Cubilin ve Megalin (24). Renal proksimal tübülde eksprese edilen Cubilin ve Megalin, hücre dışı ligandların alımını kolaylaştıran çoklu ligand reseptörleridir. Bu proteinlerden herhangi birinin eksikliği idrarda 25(OH)D atılımının artmasına ve en azından deneysel modellerde 1,25-dihidroksivitamin D eksikliğine ve kemik hastalığına neden olur (25).

Endositozla hücre içine alınan kompleks ayrışır ve bağlayıcı protein ile 25(OH)D serbestleşir. Renal tübüler hücrelerde bulunan P450 enzim grubunda yer alan 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) sayesinde 25(OH)D daha da hidroksile olur ve vitaminin en aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D veya inaktif bir formu olan 24,25-dihidroksivitamin D üretilir (Şekil 1) (26). Her iki enzim de P450 sisteminin üyeleridir (27).

1-alfa-hidroksilaz enzimi ayrıca gastrointestinal sistem, deri, vasküler sistem, meme epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi böbrek dışı dokularda da eksprese edilir (28).

Plazma 1,25-dihidroksivitamin D seviyesi hem 25(OH)D'nin varlığını hem de böbrek enzimleri 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilazın aktivitelerini gösterir. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi başlıca aşağıdaki faktörler tarafından regüle edilmektedir (29)

- PTH,
- Serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonları,
- Fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF23).

Çoğunlukla plazma kalsiyum konsantrasyonunun azalmasına bağlı olarak artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, enzimin uyarılmasına sebep olarak 1,25 dihidroksivitamin D üretimini arttırır (30). 1,25-dihidroksivitamin D ise PTH'nin

sentezini ve salgılanmasını inhibe ederek 1,25-dihidroksivitamin D üretiminin negatif feedback düzenlemesini sağlar. 1,25-dihidroksivitamin D sentezi aynı zamanda hücre yüzeyindeki D vitamini reseptörleri (VDR'ler) tarafından da modülasyona uğrar; bu reseptörlerin downregülasyonu, D vitamini aktivitesinin regülasyonunda önemli bir role sahip olabilir (31).

FGF23, renal proksimal tübüldeki 1-alfa-hidroksilaz aktivitesini kısıtlar ve aynı anda 24-alfa-hidroksilaz ekspresyonunu ve inaktif 24,25-dihidroksivitamin D üretimini stimüle ederek renal 1,25-dihidroksivitamin D üretimini inhibe eder (32). 1,25-dihidroksivitamin D, bir fosfatürik hormon olan FGF23'ü uyarır ve bir feedback döngüsü oluşturur. FGF23, fosfatın renal reabsorbsiyonunu azaltır. Böylelikle 1,25-dihidroksivitamin D tarafından indüklenen artmış gastrointestinal fosfat reabsorbsiyonunu azaltarak fosfat homeostazisini korur (33).

Hem 1,25-dihidroksivitamin D hem de 25(OH)D, 24-hidroksilaz tarafından hidroksilasyon yoluyla kısmen parçalanır (34). 24-hidroksilaz geninin aktivitesi, kendi inaktivasyonunu stimüle eden 1,25-dihidroksivitamin D ile arttırılır ve PTH ile de azaltılarak daha aktif hormonun oluşmasına izin verilir (35).

2.1.2. D vitamini Yetersizliği, Eksikliği ve Tedavisi

Kan 25(OH)D düzeyi, D vitamini düzeyinin en iyi biyobelirtecidir çünkü endojen ve diyet kaynaklarından toplam yararlanımı yansıtır ve yeterince uzun bir yarı ömre sahiptir. D vitamini durumunu değerlendirmek için kan 25(OH)D düzeylerinde farklı sınır noktaları önerilip kullanılmaktadır; eksiklik (<10 ile <30 ng/mL), yetersizlik (<20 ile <32 ng/mL), yeterlilik (≥20 ile ≥32 ng/mL) ve optimum (>30 ila >40 ng/mL) olmak üzere çeşitli sınıflandırmalar mevcuttur. Bununla birlikte, Tıp Enstitüsü'nün Kalsiyum ve D vitamini için Diyet Referans Alımları Komitesi tarafından vurgulandığı gibi, kan 25(OH)D seviyelerinin klinik yorumu için herhangi bir fikir birliği ve kanıta dayalı kılavuz mevcut değildir (36).

T.C. Sağlık Bakanlığı vitamin D düzeyleri konusunda 2011 yılında yayınladığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberinde vitamin D

düzeylerinin 30 ng/mL'nin altında olmasını yetersizlik, 10 ng/mL'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir (37).

D vitamini yetersizliği veya eksikliği olan hastaların çoğu asemptomatiktir. Uzun süreli şiddetli eksiklik tablosunda kalsiyum ve fosforun bağırsak emşilimi azalacağından hipokalsemi meydana gelir. Bu da sekonder hiperparatiroidizm ve fosfatüriye, kemiklerin rezorbsiyonuna ve raşitizm ve osteomalaziye yol açar. Bu kendisini kemiklerde ağrı ve hassasiyet, kas zayıflığı, fraktür, yürüme güçlüğü şeklinde gösterebilir (38).

Tedavide kullanılan D vitamini preperatlarının yaygın olarak bulunan iki formu vardır; kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini). Replasman sonrasında serum 25(OH)D konsantrasyonlarını değerlendiren 7 randomize çalışmanın meta-analizinde kolekalsiferol, serum 25(OH)D'yi ergokalsiferole göre daha etkili şekilde yükseltmektedir (Serum 25[OH]D'deki ortalama fark 6 ng/mL) [15.23 nmol/L]) (39). Günlük replasman için genel popülasyonda standart bir doz belirlenmemiş olmakla beraber rutin takviye için 2010 Tıp Enstitüsü (IOM, şu anda Ulusal Tıp Akademisi [NAM]) hamilelik ve emzirme dönemi de dahil olmak üzere tüm üreme çağındaki kadınlar için günlük 600 IU D vitamini takviyesi önermiştir (40).

2.2. GEBELİKTE D VİTAMİNİ

Maternal D vitamini eksikliği ile olumsuz gebelik sonuçları arasında çeşitli ilişkiler vardır. Örneğin 31 çalışmanın meta-analizinde, D vitamini eksikliği, daha yüksek gestasyonel diyabet, preeklampsi ve SGA riski ile ilişkilendirilmiştir (41).

Ayrıca şiddetli D vitamini eksikliğinde gelişen osteomalazisi olan gebelerde sezaryen ile doğum gerektirebilecek CPD görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir (42).

Gebeliğin başında sitokinlerin salınmasıyla D vitamini reseptörleri upregüle olur ve CYP27B1 artar. 1,25-dihidroksikolekalsiferol, embriyo implantasyonu ve fertilitede rol oynayan HOXA10'u regüle eder (43). D vitamininin immün modülatör etkileri ile implantasyonda ve fertilitede önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.

Gebeliğin ilk döneminde D vitamini trofoblastlarda üretilir. İlerleyen haftalarda ise fetal 25-hidroksivitamin D3'ün aktif 1,25-dihidroksikolekalsiferole çevirildiği majör ekstrarenal bölge plasentadır (44). Ayrıca D vitamininin lokal antiinflamatuar yanıtları etkilediği ve endometrial desidualizasyonu stimüle ettiği göstermiştir (45).

2.3. ABORTUSLAR

Tarihi tanımlama ile abortus 500 g altı veya 20. Haftadan önce konseptus materyalinin tahliyesini ifade etmektedir (46). Ultrason görüntülemesi ve laboratuvar tetkiklerinin günümüz koşullarında ilerlemesiyle çok daha sık ve kolay tanı almaktadır.

2.3.1. Abortus Terminolojisi

● **Anembriyonik gebelik:** Yolk sac veya embriyo içermeyen bir gebelik kesesi oluşması ile seyreden ve yaşamla bağdaşmayan bir gebeliktir. (47) Bu tanım, oluşmuş ancak rezorbe olmuş embriyosu olan gestasyonel keseyi de ifade eder. Anembriyonik gebelik tanısı en yüksek tanısal kesinlikle şu durumlarda konulabilir: (48)

• GS ≥25 mm iken transvajinal ultrasonografide embriyo görülmemesi

• Seri transvajinal ultrasonografi muayenelerinde embriyo görülmemesi

• GS görüldükten ≥14 gün sonraki muayenede halen YS veya embriyo görülmemesi

• GS ve YS görüldükten ≥11 gün sonraki muayenede halen embriyo görülmemesi

● **İlk trimester (Erken) gebelik kaybı (EPL):** Terminoloji konusunda bir konsensus olmamamakla beraber, ilk trimester veya erken gebelik kaybı (EPL), çeşitli ulusal kuruluşlar tarafından 12. gebelik haftasına kadar sonlanan veya yaşamla hiç bağdaşmayan intrauterin gebelik olarak tanımlanmaktadır (49). Bu terim anembriyonik gebelikleri ve kardiyak atımı olmayan embriyo veya fetüsün olduğu gebelikleri içerir.

Embriyonik ölüm: 10 hafta altındaki gebeliklerde embriyonik kardiyak aktivitenin olmamasını ifade eder. Embriyo boyutu ≥7 mm olan bir gebelikte kardiyak aktivite olmadığında tanı en yüksek oranda doğrudur.

Fetal ölüm: 10 hafta ve üzeri gebeliklerde fetal kardiyak aktivitenin olmamasını ifade eder.

● **Düşük:** Bir anket çalışmasında hastaların gebelik kaybını ifade etmek için tercih ettiği terminolojidir (50).

● **Rekürren gebelik kaybı:** İki ve üzeri sayıda gebeliğin spontan kaybı olarak tanımlanır.

● **İkinci trimester gebelik kaybı:** Gebeliğin 13-20 haftaları arasında gerçekleşen gebelik kaybıdır. 20 hafta ve üzeri gebeliklerin kaybına ise ölü doğum veya fetal ölüm denir.

● **Septik abort:** Uterin enfeksiyon ile komplike olan tüm abortusları ifade eder.

● **Ölü doğum veya fetal ölüm:** 20. Gebelik haftası itibarı ile gerçekleşen veya 350 gram üzeri fetüslerin ölümünü tanımlar.

● **Nonspesifik terminoloji**

İnkomplet abortus: Gebelik ürününün tam olarak atılamadığı abortustur. Uterin kavitede hala fetüs veya ekleri bulunur.

Komplet abortus: fetüs ve ekleri tamamen spontan olarak atılmıştır.

Abortus insipiens: Kaçınılmaz düşük anlamına gelir ve internal servikal os açıktır. Azalmış amniyon sıvısı ve karın ağrısı eşlik edebilir.

Missed abortus: Gebelik kaybı gerçekleşmiştir ancak hastalar asemptomatiktir.

Abortus imminens: "Düşük tehlikesi" anlamında kullanılan bir terimdir. Kanama meydana gelir ancak intrauterin fetüs veya embriyo canlıdır. İnternal servikal os kapalıdır (51).

2.3.2. İnsidansı

550 gebe ile yapılan bir çalışmada katılımcıların %21'inin 20. gebelik haftasından önce kanama şikâyeti olduğu ve kanaması olanların %67'sinin abortusla sonuçlandığı bildirilmiştir. 2 katılımcı da kanama olmaksızın gebelik kaybı yaşamıştır. Bu tüm katılımcıların %12'sine tekabül etmektedir (2).

İlk trimester gebelik kayıplarını inceleyen 400 katılımcılı bir başka çalışma da ilk gebelikte vajinal kanaması olan gebelerin %12'sinde erken gebelik kaybı bildirilmiştir (52).

221 sağlıklı kadını sikluslarının başından itibaren gebelik oluşuncaya dek takip eden bir çalışma klinik olarak tanınan spontan düşükler de dahil olmak üzere implantasyon sonrası toplam erken gebelik kaybını % 31 olarak bildirmiştir (3).

2.3.3. Gebelik Kayıplarında Risk Faktörleri

İleri anne yaşı ile fetal kromozomal anomaliler arasındaki güçlü ilişki anne yaşını majör risk faktörü haline getirmektedir. Anne yaşının 35'ten ileri olması gebelik kayıplarını artırır (53) (54). Baba yaşının da majör olmasa da bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (55).

Hastanın daha önce gebelik kaybı öyküsü olması ve hastanın annesinin gebelik kaybı öyküsü olması kalıtsal bileşenleri düşündürmekte ve riski artırmaktadır (48) (56).

Enfeksiyonlar, diyabet, obezite, hiper/hipotiroidizm, RIA ile devam eden gebeliklerde de riskin arttığı bildirilmiştir (57) (58) (59) (60).

Sigara, alkol ve uyuşturucu madde kullanımı abortusun da aralarında olduğu birçok gebelik komplikasyonuna neden olmaktadır. Ve bu riskler tüketim dozuyla doğru orantılıdır (61) (62).

Subkoryonik kanama veya hematom, özellikle GS hacminin % 25 ve üzerini oluşturuyorsa gebelik kaybı riskinin artmasıyla ilişkilidir (63).

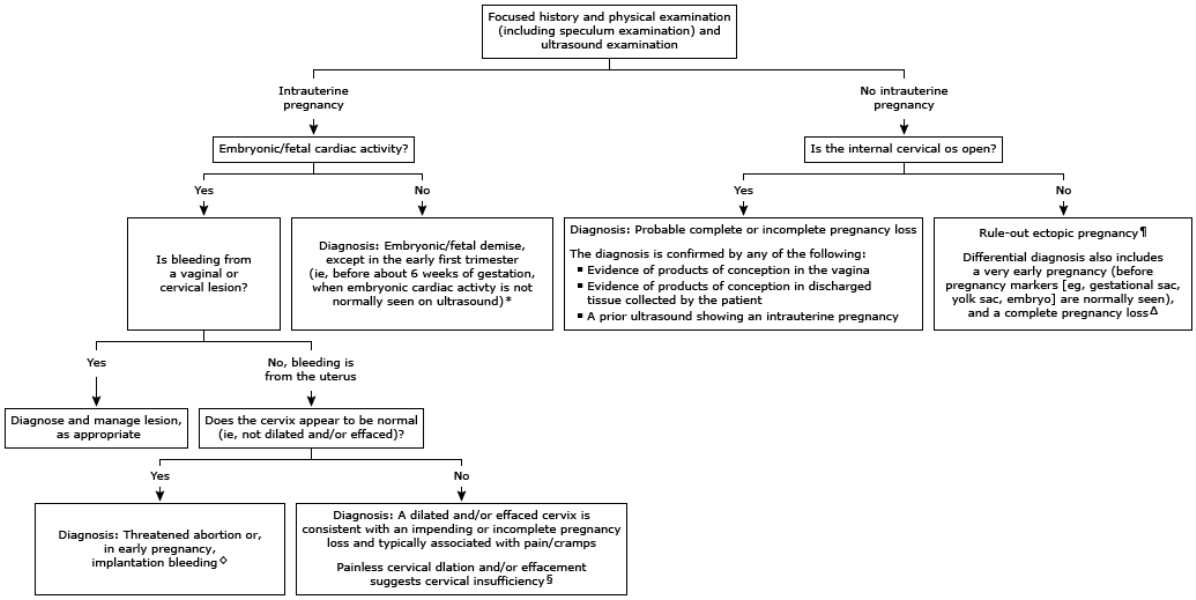
2.3.4. Semptomlar, Klinik Bulgular ve Tanı

Gebelik kaybı olan kişilerde en sık görülen semptomlar komplike olmayan kanama ve ağrıdır, bunlara göğüslerde hassasiyetin azalması ve/veya mide bulantısı ve kusma gibi gebelik belirtilerinin kaybı veya azalması eşlik edebilir. Bu semptomların ektopik gebelik, mol gebelik gibi diğer nedenleri dışlanmalıdır.

Ağrı genellikle kramp şeklindedir. Devamlı veya aralıklı, şiddetli veya hafif olabilir. Kanamalar genellikle nonkomplikedir ve pıhtı ve parça düşürme şeklindedir. Kanamanın milktarı gebelik yaşına göre değişebilir.

Hospitalizasyonu gerektirecek kadar ciddi kanama riski yaklaşık %1'dir (64). Özellikle gebelik kaybı ile hastaneye başvuru veya tanı arasında uzun zaman geçen abortuslarda enfeksiyon gelişebilir. Spontan veya cerrahi müdahale sonrası görülebilir. Bu durumda hastalar karın ağrısı, uterin hassasiyet, kötü kokulu vajinal akıntı, ateş, taşikardi, hipotansiyon gibi semptom ve bulgularla prezente olur (65).

Sağlık hizmetine erişimi kısıtlı olan hastalar, adölesanlar, perimenapozal dönemdeki hastalar ve adet düzensizliği yaşayan ve gebe olabileceğini daha geç fark eden hastalar komplikasyon açısından daha riskli grupta yer almaktadır (66).



Şekil 2: Hemodinamik açıdan stabil hastalarda 20. gebelik haftasından önce vajinal kanamanın değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısı (67)

Tanıda en değerli yöntem ultrasondur. Daha önce görülen bir gebelik kesesinin sonraki başvuruda görülmemesi veya daha önce görülmüş olan fetal kardiyak aktivitenin görülmemesi gebelik kaybı tanısını koydurur. Ayrıca anembriyonik gebelik tanı kriterlerine uyan bulgular da gebelik kaybı olarak değerlendirilir.

Komplet abortlarda konservatif yaklaşımla hasta takip edilir. Ektopik gebelik dışlanması açısından seri Beta-HCG ölçümü yapılmalıdır.

İnkomplet abortlarda ya da anembriyonik gebeliklerde ise medikal tedavi, cerrahi veya konservatif yaklaşım uygulanır. Özellikle ilk trimester abortlarında haftada 1 vizit olacak şekilde konservatif yöntem kullanılabilir ve %70-80 etkili olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (68). Konservatif yaklaşımda 4 haftalık takipte gebelik materyali kaybolmamışsa medikal veya cerrahi yöntemle tahliye sağlanmalıdır.

Septik abortlarda ise geniş spektrumlu antibiyoterapi başlanmalı, sepsis bulguları veya çoklu organ yetmezliği var ise bunlara yönelik tedavi yapılmalıdır. Hastada peritonit geliştiği düşünülüyorsa görüntüleme yöntemlerinde hava varlığı

tespit edildiğinde laparotomi yapılmalı, uterus nekrotik izlenirse histerektomi yapılmalıdır (69).

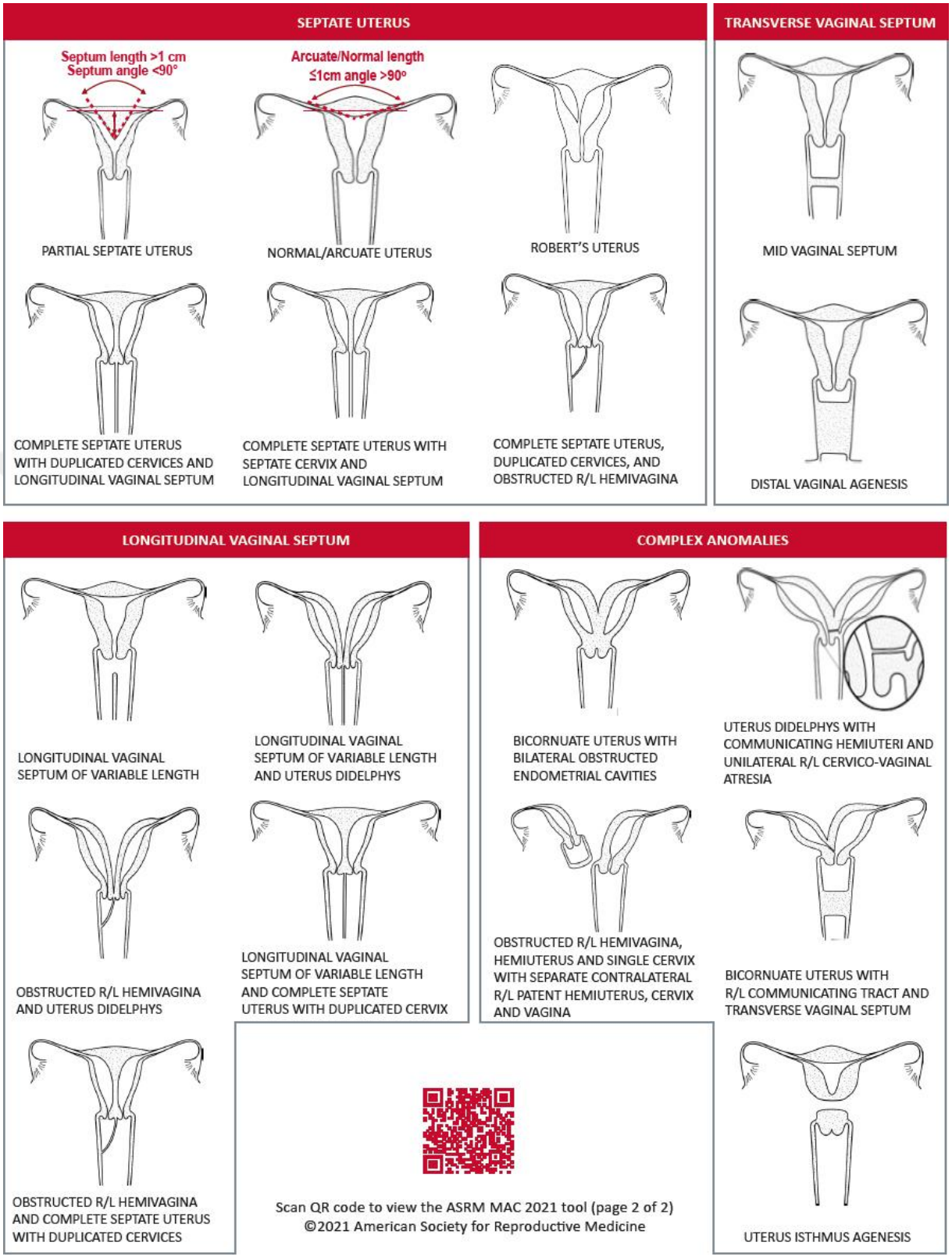
2.3.5. Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Tekrarlayan gebelik kayıpları veya habitüel abortuslar iki şekilde tanımlanmaktadır:

● USG veya histopatolojik inceleme ile doğrulanan abortusla sonuçlanmış iki veya daha fazla gebelik (70),

● İntrauterin olma şartı aranmayan ardışık 3 gebelik kaybı (71) (72).

Tekrarlayan gebelik kayıplarının %50'sinde neden tespit edilememektedir. Tespit edilebilen altta yatan nedenler ve risk faktörlerinden bazıları şu şekilde sayılabilir: önceki gebelik kaybı, ileri anne yaşı, paritenin artması (73), uterin faktörler (konjenital anomaliler [şekil 3], leiomyom, adenomyozis, endometrial polipler, sineşiler, servikal yetmezlik, bozulmuş endometrial reseptivite) (74) (75) (76) (77), antifosfolipid sendromu (78), endokrin bozukluklar (diyabetes mellitus (79), PCOS (80), tiroid fonksiyon bozuklukları (81)) genetik faktörler (anöploidi, mozaisizm, translokasyon, inversiyon, delesyon) (82).



Şekil 3: ASRM MAC2021 Müllerian anomali klasifikasyonu (83)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmamızda 10 Şubat 2024 – 22 Mart 2024 tarihleri arasında, T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde polikliniklerine gebeliğinin ilk 8 haftasında kontrol amacıyla başvurmuş, bilinen bir hastalığı olmayan gebe hastaların verileri etik kurul ve ilgili kurum izinleri doğrultusunda prospektif olarak değerlendirilmiştir.

3.2. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Çalışmamızın evreni 10 Şubat 2024-22 Mart 2024 tarihleri arasında İstanbul Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 18 – 45 yaş aralığında, D vitamini eksikliği veya yetersizliği olan 100 gebe hasta ve kontrol grubu olarak benzer yaş ve gebelik haftası aralığında olan D vitamini düzeyleri normal olan 100 hasta seçilmiş ve toplamda 200 hasta olarak belirlenmiştir.

3.3. ARAŞTIRMANIN TİPİ VE DEĞİŞKENLERİ

Çalışma prospektif vaka kontrol çalışmasıdır. Araştırma kapsamı dahilinde 10 Şubat 2024 – 22 Mart 2024 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuru yapmış olan vaka ve kontrol grubundaki hastaların yaş, boy, kilo, VKİ gibi tanımlayıcı özellikleri ile gravida, parite, geçmiş gebeliklerindeki abort hikayesi, paternal yaş, eğitim durumu, sigara tüketim durumu ve miktarı ileriye yönelik not edilmiştir. Başvuru anında alınan kanda serum D vitamin düzeyleri kaydedilmiştir. D vitamini 30 ng/mL altında gelen hastalara 600 IU/gün dozda olmak üzere peroral D vitamini tedavisi başlanmış ve bu hastaların gebeliklerinin ilk 12 haftadaki seyri abort açısından takip edilmiştir.

3.4. ARAŞTIRMAYA DAHİL ETME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Çalışma grubu olarak; bilinen komorbiditesi olmayan, 18 – 45 yaş aralığında, kliniğimize ilk başvurusunu gebeliğinin ilk 8 haftasında yapmış olan D vitamini

eksikliği veya yetersizliği olan gebe hastalar ve kontrol grubu olarak; bilinen komorbiditesi olmayan, 18-45 yaş aralığında, kliniğimize ilk başvurusunu gebeliğinin ilk 8 haftasında yapmış olan D vitamini düzeyi normal ölçülen gebe hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

18 – 45 yaş aralığı dışındaki hastalar, kliniğimize ilk başvurusunu gebeliğinin 8. haftası bittikten sonra yapmış olan hastalar, son 1 yıl içerisinde vitamin D eksikliğine yönelik tedavi alan hastalar, çoğul gebelikler, IVF gebelikler, hematolojik, otoimmun veya herhangi bir kronik hastalık öyküsü olan hastalar hariç tutulmuştur.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI VE VERİ TOPLAMA ARACI

Çalışmada veri aracı olarak anamnez bilgileri, muayene ve laboratuvar bulguları kayıt altına alınmış ve bu hasta kayıtlarından yararlanılmıştır. Hasta kayıtlarından çalışma kapsamına girmeyen veriler ayıklanarak veri tabanına aktarılmış ve sonrasında '.sav' (SPSS) uzantılı dosya haline getirilerek analizler bu dosya üzerinden gerçekleştirilmiştir.

3.6. VERİLERİN ANALİZİ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 23.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanılmıştır. Gruplar arasında anlamlı farklılığın sebebi araştırılırken, Benferroni çoklu karşılaştırma testinden faydalanılmıştır. Kategorik değişkenler sunulurken değişkenlerin frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır ve karşılaştırılırken Ki-Kare Testi veya Fisher's Exact Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Pearson Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. İki ya da daha çok nicel değişken arasındaki ilişkiyi ölçmek için Lojistik Regresyon Analizi kullanılmıştır. Niteliksel/Sıralı verilerde ise Gamma Korelasyon katsayısından faydalanılmıştır. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir.

3.7. ARAŞTIRMA İNSAN GÜCÜ VE BÜTÇESİ

Çalışma; tez sahibi araştırma görevlisi tarafından ilgili öğretim üyesi danışmanlığında planlanmış, hasta verilerine etik kurul onayının ardından erişilmiş, analizleri yapılmış ve rapor haline getirilmiştir.

Çalışmada laboratuvarda D vitamini düzeyleri çalışılmış ve araştırma bütçesi TUEK tarafından onaylanmıştır. Çalışmada oluşan ek kırtasiye giderleri ise ilgili tez sahibi araştırma görevlisi tarafından karşılanmıştır.

3.8. ETİK KURUL İZNİ

Çalışmamız için T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.02.2024 tarih ve 2024-02-07 numaralı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmamızın verileri yalnızca bilimsel araştırma amacıyla kullanılmış ve hastalara ait kişisel tanımlayıcı veriler gerek araştırma raporunda gerekse üçüncü şahıs ve kurumlarla paylaşılmamıştır.

4.BULGULAR

Çalışmamızda incelenen hastalar gebeliğinin ilk 8 haftasında S.B.Ü. İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniklerine kontrol amaçlı başvuru yapmış hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyanlar seçilerek takibe alınıp, poliklinik kontrolüne çağırıldı ve alınan anamnez, yapılan muayene ve laboratuvar sonuçlarından edinilen bilgiler ışığında değerlendirildi.

Çalışmaya, vaka grubu olarak bilinen komorbiditesi olmayan, 18 – 45 yaş aralığında, kliniğimize ilk başvurusunu gebeliğinin ilk 8 haftasında yapmış, D vitamini düzeyi <30 ng/mL olan 100 hasta; kontrol grubu olarak bilinen komorbiditesi olmayan, 18 – 45 yaş aralığında, kliniğimize ilk başvurusunu gebeliğinin ilk 8 haftasında yapmış olan ve D vitamini düzeyi ≥30 ng/mL ölçülen 100 hasta olmak üzere toplam 200 gebe dahil edilmiştir.

Aşağıdaki tablolar, çalışmadaki vaka ve kontrol grubunun demografik istatistiklerini göstermektedir:

Tablo 1: Vaka Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri

	Minimum	Maksimum	Ort.	SD
Anne Yaşı	18	45	29,59	7,011
Baba Yaşı	18	51	31,92	7,603
Gravida	1	7	2,56	1,424
Parite	0	5	1,36	1,267
Abort	0	2	,20	,471
Boy (cm)	146	177	161,44	6,376
Ağırlık (kg)	49	103	73,93	10,407
VKİ (kg/m^2)	19,1	36,6	28,380	3,7964
Sigara kullanımı (paket/yıl)	0	15	,70	2,245
D vitamini düzeyi (ng/mL)	7	29	18,76	5,637

Vaka grubundaki gebelerin yaşı 18 – 45 arasında ve ortalama anne yaşı 29,59 ± 7 yıl hesaplanmıştır. Gebelerin eşlerinin yaşlarını ifade eden baba yaşı 18 – 51

arasında değişmekte olup ortalama baba yaşı 31,92 ± 7,6 bulunmuştur. Gravida 1 ve 7 arasında olup ortalaması 2,56 ± 1,4 hesaplanmıştır. Parite 0 ile 5 arasında değişmekte ve ortalaması 1,36 ± 1,2 bulunmuştur. Önceki gebeliğinde abort hikayesi incelendiğinde en az abort hikayesi olan 0 en fazla abort hikayesi olan 2 olmak üzere ortalama düşük sayısı 0,20 ± 0,471 hesaplanmıştır. En kısa boylu hasta 146 cm en uzun boylu hasta 177 cm olmak üzere boy ortalaması 161,44 ± 6,376 cm'dir. En zayıf hasta 49 kg en kilolu hasta 103 kg olmak üzere ağırlık ortalaması 73,93 ± 10,407 kg bulunmuştur. VKİ; 19,1 ila 36,6 arasında değişmekte olup ortalama VKİ 28,38 ± 3,7964 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubunda sigara tüketimi 0 ile 15 paket/yıl arasında değişmekte olup ortalama tüketim 0,70 ± 2,245 paket/yıldır. D vitamini düzeyleri 7 ng/mL'den 29 ng/mL'ye kadar değişmektedir. Ortalama D vitamini düzeyi 18,76±5,637 ng/mL hesaplanmıştır.

Tablo 2: Kontrol Grubunun Tanımlayıcı İstatistikleri

	Minimum	Maximum	Ort.	SD
Anne Yaşı	18	41	28,84	5,640
Baba Yaşı	19	44	31,19	6,023
Gravida	1	7	2,46	1,431
Parite	0	5	1,23	1,221
Abort	0	2	,23	,566
Boy (cm)	147	175	160,61	6,415
Ağırlık (kg)	49	107	71,44	10,308
VKİ (kg/m^2)	17,8	38,8	27,720	3,8359
Sigara kullanımı (paket/yıl)	0	10	,49	1,772
D vitamini düzeyi (ng/mL)	26	66	40,96	6,718

Kontrol grubundaki gebelerin yaşı 18 – 41 arasında ve ortalama anne yaşı 28,84 ± 5,6 yıl hesaplanmıştır. Gebelerin eşlerinin yaşlarını ifade eden baba yaşı 19 – 44 arasında değişmekte olup ortalama baba yaşı 31,19 ± 6 bulunmuştur. Gravida 1 ve 7 arasında olup ortalaması 2,56 ± 2,46 hesaplanmıştır. Parite 0 ile 5 arasında değişmekte ve ortalaması 1,23 ± 1,22 bulunmuştur. Önceki gebeliğinde abort hikayesi incelendiğinde en az abort hikayesi olan 0 en fazla abort hikayesi olan 2 olmak üzere ortalama düşük sayısı 0,23 ± 0,566 hesaplanmıştır. En kısa boylu hasta

147 cm en uzun boylu hasta 175 cm olmak üzere boy ortalaması 160,61 ± 6,41 cm'dir. En zayıf hasta 49 kg en kilolu hasta 107 kg olmak üzere ağırlık ortalaması 71,44 ± 10,3 kg bulunmuştur. VKİ 17,8-38,8 arasında değişmekte olup ortalama VKİ 27,72 ± 3,83 kg/m^2 olarak hesaplanmıştır. Vaka grubunda sigara tüketimi 0 ile 10 paket/yıl arasında değişmekte olup ortalama tüketim 0,49 ± 1,77 paket/yıldır. D vitamini düzeyleri 26 ng/mL'den 66 ng/mL'ye kadar değişmektedir. Ortalama D vitamini düzeyi 40,96 ± 6,71 ng/mL hesaplanmıştır.

Tablo 3: Vaka ve Kontrol Gruplarının Gebelik Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Vaka Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Abort	23	12	0,041
Gebelik Devamı	77	88	
Toplam	100	100	

*Ki-Kare Testi

Kontrol grubunda 100 gebelikten 88'i devam ederken, 12'si abortla sonuçlanmış; vaka grubunda ise 100 gebelikten 77'si devam etmiş 23'ü abortla sonuçlanmıştır. Gebeliğin başında D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında olan hastaların abort oranı 30 ng/mL'nin üstünde olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (P <0,05).

Tablo 4: Vaka Grubunda Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite ile Gebelik Sonucu İlişkisi

	Obez	Obez Olmayan	P değeri
Gebelik Devam	28	49	0,037
Abort	14	9	
Toplam	42	58	100

*Ki-Kare Testi

Vücut kitle indeksi (VKİ) sınıflamasına göre VKİ >30 kg/m^2 olan obez hastalar ile BMI<30 kg/m^2 olup obez olmayan hastaların gebelik sonuçlarını karşılaştırdığımızda obez olmayan 58 gebeden 49'unun gebeliği devam ederken 9'u abortus ile sonuçlanmıştır. Obez olan 42 gebeden 28'inin gebeliği devam ederken, 14'ü abort ile sonuçlanmıştır ve iki grup arasında gebelik sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (P <0,05).

Tablo 5: Vaka Grubunda Eğitim Düzeyi ile Gebelik Sonucu İlişkisi

	Gebelik Devam Ediyor	Abort ile Sonuçlanmış	P değeri
Eğitimsiz	5	2	0,238
İlköğretim	11	0	
Lise	41	14	
Lisans	20	7	
Toplam	77	23	100

*Fisher's Exact Test

Eğitimsiz grupta 7 gebelikten 5'i devam etmiş, 2'si abortla sonuçlanmış; ilköğretim grubunda 11 gebeliğin tamamı devam etmiş; lise mezunu grupta 55 gebelikten 41'i devam etmiş, 14'ü abortla sonuçlanmış; lisans grubunda 27 gebelikten 20'si devam etmiş, 7'si abortla sonuçlanmıştır.

Eğitim düzeyine göre gebeliğin devam etme veya abortla sonuçlanma durumu incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0,238).

Tablo 6: Tüm Popülasyonda Eğitim Düzeyi ile D Vitamini Düzeyi Arasındaki İlişki

	D Vitamini Düzeyi (ng/mL)					
	Hasta Sayısı	Ortalama	SD	Minimum	Maximum	P değeri
Eğitimsiz	10	26,80	10,840	15	46	0,550
İlköğretim	24	31,79	12,731	9	50	
Lise	107	29,04	12,196	8	57	
Lisans	59	31,08	13,995	7	66	
Total	200	29,86	12,731	7	66	

*One-Way ANOVA Testi

Eğitimsiz grubun ortalama D vitamini düzeyi 26,80 ± 10,840 ng/mL, ilköğretim grubunun ortalama D vitamini düzeyi 31,79 ± 12,731 ng/mL, lise grubunun ortalama D vitamini düzeyi 29,04 ± 196 ng/mL, lisans grubunun ortalama D vitamini düzeyi 31,08 ± 13,995 ng/mL, tüm grupların ortalama D vitamini düzeyi 29,86 ± 12,731 ng/mL hesaplanmıştır.

Bu istatistikler, eğitim seviyesine göre D vitamini düzeylerinde bir varyasyon olduğunu göstermekle beraber eğitim seviyesinin yüksekliği ile D vitamini düzeyi arasında doğrusal bir ilişki tespit edilmemiştir.

One-Way ANOVA testi analizinde eğitim seviyelerine göre D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (P=0,550)

Tablo 7: Geçmiş Gebelikte Abort Öyküsü ile Mevcut Gebeliğin Sonucu Arasındaki İlişki

	Abort öyküsü (+)	Abort Öyküsü (-)	P değeri
Gebelik Devam Ediyor	24	136	0,253
Abort	9	31	
Toplam	33	167	200

*Ki-Kare Testi

Daha önce düşük yapmamış olan 167 kişiden 136'sının gebeliği devam ederken, 31'i abort etmiş; daha önce düşük yapmış olan 33 kişiden 24'ünün gebeliği devam ederken, 9'u abort etmiştir.

Sonuçlar Ki-Kare testi ile analiz edildiğinde daha önce düşük yapmış olmanın mevcut gebelik sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur (P=0,253).

Tablo 8: Sigara Kullanımının Abort ile İlişkisi

	Sigara Tüketimi (+)	Sigara Tüketimi (-)	P değeri
Gebelik Devam Ediyor	10	150	0,001
Abort	10	30	
Toplam	20	180	200

*Fisher’s Exact Test

Sigara içmeyen 180 hastadan 150'sinin gebeliği devam ederken, 30'u abort ile sonuçlanmış; sigara içen 20 kişiden 10'unun gebeliği devam ederken, 10'u abort ile sonuçlanmıştır ve yapılan analizde sigara içen katılımcılar ile içmeyenler arasında abort etme olasılığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (P <0,05).

Paket/yıl cinsinden sigara tüketim miktarı ile gebelik sonucu arasındaki ilişki Lojistik Regresyon analizi ile karşılaştırıldığında sigara değişkeni modelde

anlamlı bulunmuş ($p<0,05$) ve Exp(B) değeri 1.299 hesaplanmıştır. Bu da sigara tüketimindeki her 1 birim artışın abort riskini 1.299 kat artırdığını gösterir. 95% güven aralığı 1.105 ile 1.528 arasındadır, bu da risk artışının istatistiksel olarak anlamlı olduğunu teyit eder.

5. TARTIŞMA

İlk trimester gebelik kayıpları sık karşılaşılan gebelik sonuçlarından biridir ve birtakım önlenebilir sebepleri vardır. Önlenebilir sebeplerin tespit edilip düzeltilmesi hem sağlıklı ve mutlu bir gebelik sağlayarak sağlıklı toplumun temellerine katkı sağlayabilir hem de sağlık sisteminin yükünü hafifletebilir.

Bu değiştirilebilir faktörlerden bir tanesi de toplumda oldukça sık görülen D vitamini eksikliğidir. Burkay Yakar ve Mehmet Onur Kaya yaptıkları meta analizde Türkiye'de gebelikte D vitamini eksikliği prevalansını; zamana bakılmaksızın %83, mevsimsel dönem göz önüne alındığında ise güneşli dönemde %73 iken az güneşli dönemde %90 olarak bulmuşlardır (4).

D vitamini, bağışıklık fonksiyonu ve D vitamini reseptörü (VDR) yoluyla hormon salgılanması gibi temel biyolojik etkilerin önemli bir modülatörüdür. Periferik NK seviyeleri, NK sitotoksisitesi ve Th1/Th2 oranları dahil olmak üzere hücresel bağışıklık sistemlerinde değişikliklere neden olarak gebelik kayıplarının arttığı düşünülmektedir (84) (85). Tüm bunlar endometrial reseptiviteyi ve plasentasyonu etkileyerek erken dönem gebelik kayıplarına veya devam eden gebeliklerde erken doğum riski, fetal büyüme gelişme geriliği, preeklampsi gibi birçok soruna sebep olmaktadır. Tekrar eden abortus hikâyesine sahip birçok hastada D vitamini eksikliği gösterilmiştir (5). D vitamini eksikliği endometriozis, polikistik over sendromu, myoma uteri gibi infertilite veya gebelik kaybı yaratabilen durumlarla da ilişkili bulunmuştur (6). Ayrıca D vitamini düzeyi düşük olan kadınların otoimmün bozukluklara daha duyarlı olduğu bildirilmiştir (86).

Çalışmamızda D vitamininin; gebeliğin başında ölçülen düzeylerinin ilk trimester abortlarına olan etkisini inceledik. Rutin takviye için 2010 Tıp Enstitüsü (IOM, şu anda Ulusal Tıp Akademisi [NAM]) hamilelik ve emzirme dönemi de dahil olmak üzere tüm üreme çağındaki kadınlar için günlük 600 IU D vitamini takviyesi önermiştir (40). Biz de bu doğrultuda D vitamini eksikliği olan gebelere 600 IU/gün D vitamini replasmanı başlayarak ilk trimester gebelik sonuçlarını izledik.

Andersen ve arkadaşları 1683 gebe ile yaptıkları çalışmada D vitamini eksikliğinin ilk trimester abortlarını artırdığını, ikinci trimester abortlarını etkilemediğini göstermişlerdir (87). Tamblyn ve arkadaşları da 4 randomize kontrollü ve 6 gözlemsel çalışmayı inceledikleri meta analizde D vitamini eksikliğini abortus ile ilişkili olduğunu, gebelik öncesi D vitamini eksikliğine yönelik tedavinin gebelik kaybına karşı koruma sağlayıp sağlamadığının bilinmediğini öne sürmüşlerdir (88).

Çalışmamamızda gebeliğin başında D vitamini düzeyi 30 ng/mL'nin altında olan hastaların abort oranı 30 ng/mL'nin üstünde olanlara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (P <0,05) Gebeliğin başında D vitamini eksikliği varlığında replasman yapılsa dahi abortus oranları hala yüksektir. Bu nedenle maliyet etkinlik göz önüne alındığında özellikle D vitamini eksikliği açısından risk faktörü bulunan hastalarda D vitamini düzeyleri prekonsepsiyonel dönemde ölçülüp eksiklik varsa tedavi edilmelidir.

Lashen ve arkadaşları 1644 obez ve 3288 normal kilodaki gebede yaptığı vaka kontrol çalışmasında obezitenin ilk trimester abortlarını ve tekrarlayan düşükleri artırdığını göstermişlerdir (89). Biz de çalışmamızda vaka grubunda vücut kitle indeksi (VKİ) sınıflamasına göre VKİ >30 kg/m2 olan obez hastalar ile VKİ <30 kg/m2 olup obez olmayan hastaların gebelik sonuçlarını karşılaştırdığımızda iki grup arasında gebelik sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk (P <0,05) ve obez hastaların abort oranının daha yüksek olduğunu tespit ettik. Buna karşın Turner ve arkadaşları 1200 gebe kadında yaptıkları prospektif gözlemsel çalışmada düşük yapan ve yapmayan kadınlar arasında vücut kompozisyon parametrelerinde ve BMI değerlerinde anlamlı farklılık bulmamışlardır (90). Bizim karşılaştırdığımız grupta obeziteye ek olarak D vitamini eksikliği bulunduğundan dolayı ek risk faktörü teşkil ederek obezitede abort oranını artırıyor olabilir.

Maconochie ve arkadaşları, gebeliği ilk trimester abortuyla sonuçlanan 603 kadın ve gebeliği 12 haftadan uzun süren 6116 kadın ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında eğitim düzeyi, sosyoekonomik koşullar ve hamilelikte çalışma durumu ile ilk trimester abortları arasında bir ilişki bulmamışlardır (91). Biz de buna paralel

olarak çalışmamızda eğitim düzeyine göre gebeliğin devam etme veya abortla sonuçlanma durumunu incelediğimizde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulmadık. (P=0,238).

Ayrıca eğitim durumunun vitamin D seviyesi ile ilişkisini inceledik: Eğitimsiz grubun ortalama D vitamini düzeyinin 26,80 ± 10,840 ng/mL, ilköğretim mezunu grubun ortalama D vitamini düzeyinin 31,79 ± 12,731 ng/mL, lise mezunu grubun ortalama D vitamini düzeyinin 29,04 ± 196 ng/mL, lisans mezunu grubun ortalama D vitamini düzeyinin 31,08 ± 13,995 ng/mL, tüm grupların ortalama D vitamini düzeyi 29,86 ± 12,731 ng/mL olduğunu gördük. Bu istatistikler, eğitim seviyesine göre D vitamini düzeylerinde bir varyasyon olduğunu gösterse de eğitim seviyesinin yüksekliği ile D vitamini düzeyi arasında doğrusal bir ilişki ortaya koymamıştır ve eğitim seviyelerine göre D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (P=0,550). Eğitim düzeyi arttıkça sağlık bilincinin ve takviye kullanımının artması beklenir. Bununla birlikte ülkemiz kültürel özellikleri dikkate alındığında yine eğitim seviyesinin artmasıyla birlikte çalışma hayatına katılımın artması, kapalı ortamda uzun çalışma saatleri ve kış saati uygulaması sonucunda güneş maruziyetinin azalması, güneş koruyucu kullanımının artması gibi sebeplerle D vitamini eksikliği eğitim düzeyi yüksek bireylerde de önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir.

Norveç'te 2009-2013 yılları arasında 421201 kadının gebelik sonuçlarının incelendiği bir çalışmada Magnus ve arkadaşları geçmişinde abort öyküsü olan kadınlarının abort riskinin daha yüksek olduğunu ve bu riskin geçmişte yaşanan gebelik kaybı sayısıyla birlikte arttığını göstermişlerdir (92). Andrea ve arkadaşları 31565 anne-kız çifti ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında; abort yaşayan kızların, düşük geçmişi olan bir anneden doğmuş olma ihtimali %11 daha fazla bulunmuş, tekrarlayan abort yaşayan kızların düşük geçmişi olan bir anneden doğmuş olma ihtimali ise daha da yüksek bulunmuştur (93). Bizim çalışmamızda ise düşük yapmış olmanın mevcut gebelik sonuçları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. (P=0,253) Bunun sebebi çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybına sebep olabilecek komorbid hastalıklar, endokrin hastalıklar, IVF gebelikler gibi durumların hariç tutulması olabilir.

Pineles ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları 98 makaleyi dahil ettikleri meta analizde sigara tüketiminin abort riskini artırdığını ve tüketim miktarı arttıkça riskin daha da arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışma pasif içiciliğin de abort riskini %11 artırdığını göstermiştir (94). Bizim çalışmamızda da sigara tüketimindeki 1 birim artışın abort riskini 1.299 kat artırdığı bulunmuştur ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıdır.

6. SONUÇLAR

D vitamini eksikliği dünyada ve ülkemizde oldukça yaygın görülen bir sorundur. Maternal D vitamini eksikliği ile olumsuz gebelik sonuçları arasında çeşitli ilişkiler vardır. D vitamini eksikliği, daha yüksek gestasyonel diyabet, preeklampsi ve SGA riski ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca şiddetli D vitamini eksikliğinde gelişen osteomalazisi olan gebelerde sezaryen ile doğum gerektirebilecek CPD görülme sıklığının arttığı tespit edilmiştir. D vitamini eksikliğinin preterm doğum ve fetal kemik gelişimi üzerine olan etkisi ise halen tartışma konusudur. Bunların yanısıra D vitamini eksikliği endometriozis, polikistik over sendromu, myoma uteri gibi infertilite veya gebelik kaybı yaratabilen durumlarla da ilişkili bulunmuştur.

Tüm bunlara rağmen mevcut çalışmalar gebelerde veya prekonsepsiyonel danışmanlık alan hastalarda rutin D vitamini düzeyi ölçümünü maliyet etkin bulmamaktadır. Çalışmamızda gebelik başladıktan sonra verilen D vitamini takviyesi abort oranlarını azaltmamıştır. Bu bilgiler ışığında D vitamini eksikliği için risk faktörü taşıyan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde D vitamini düzeyi ölçülüp varsa eksikliği gidermek ilk trimester gebelik kayıplarını önlemeye yardımcı olabilir. Ülkemizde gebelerde %90'lara varan D vitamini eksikliği ve bunun maternal fetal etkileri düşünüldüğünde prekonsepsiyonel dönemde D vitamini replasmanı ve gebelik sonuçlarını inceleyen daha geniş kapsamlı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamini eksikliği her eğitim düzeyindeki kadını ciddi derece etkilemektedir. Obezite ve sigara tüketimi ilk trimester gebelik kayıplarıyla ilişkilidir. Bu bulgular bize iyi ve kapsamlı bir gebelikte beslenme ve yaşam tarzı danışmanlığının; diyetle vitamin alımının desteklenmesi, D vitamininin dermal sentezinin artırılması, obeziteyle mücadele, tütün ürünlerinin kullanımının önlenmesine katkı sağlayarak ilk trimester gebelik kayıplarında azalmaya ve gebelik sonuçlarında iyileşmeye yardımcı olacağını göstermektedir.

7. KAYNAKÇA

1. Pregnancy loss (miscarriage): Terminology, risk factors, and etiology. *uptodate.* [Çevrimiçi] https://www.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-terminology-risk-factors-and-etiology?search=pregnancy%20loss&topicRef=5442&source=see_link#H1380130289.

2. *Incidence and outcome of bleeding before the 20th week of pregnancy: prospective study from general practice* . 1, C Everett. 1997.

3. *Incidence of early loss of pregnancy.* A J Wilcox 1, C R Weinberg, J F O'Connor, D D Baird, J P Schlatterer, R E Canfield, E G Armstrong, B C Nisula. 1988.

4. *Vitamin D deficiency during pregnancy in Turkey and the effect of the sunlight: a systematic review and meta-analysis.* Burkay Yakar, Mehmet Onur Kaya. 2021.

5. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. [Çevrimiçi] 2014. https://academic.oup.com/humrep/article/29/2/208/625581.

6. *Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis.* Jennifer A Tamblyn 1, Nicole SP Pilarski 2, Alexandra D Markland 3, Ella J Marson 3, Adam Devall 4, Martin Hewison 5, Rachel K Morris 6, Arri Coomarasamy 7. 2022.

7. Sassan Pazirandeh, MDDavid L. Burns, MD. Overview of vitamin D. [Çevrimiçi] Eylül 2023. https://sso.uptodate.com/contents/overview-of-vitamin-d?search=vitamin%20d&source=search_result&selectedTitle=5%7E147&usage_type=default&display_rank=4.

8. *Vitamin D--solar rays, the Milky Way, or both?* . Haddad, J G. 1992.

9. *Estimated equivalency of vitamin D production from natural sun exposure versus oral vitamin D supplementation across seasons at two US latitudes.* Vitaly Terushkin 1, Anna Bender, Estee L Psaty, Ola Engelsen, Steven Q Wang, Allan C Halpern. 2010.

10. *Low vitamin D status despite abundant sun exposure.* N Binkley 1, R Novotny, D Krueger, T Kawahara, Y G Daida, G Lensmeyer, B W Hollis, M K Drezner. 2007.

11. *Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease.* Compston, J E. 1986.

12. *A survey of vitamin D deficiency in gastrointestinal and liver disorders.* J B Dibble, P Sheridan, M S Losowsky. 1984.

13. *Vitamin D deficiency.* 1, Michael F Holick. 2007.

14. —.1, Michael F Holick. 2007.

15. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis.* Rebecca E S Anglin 1, Zainab Samaan, Stephen D Walter, Sarah D McDonald. 2013.

16. *Clinical practice. Vitamin D insufficiency.* 1, Clifford J Rosen. 2011.

17. *Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults.* Kimberly Y Z Forrest 1, Wendy L Stuhldreher. 2011.

18. A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Heather B. Del National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/. *DRI DIETARY REFERENCE INTAKES CALCIUM VITAMIN D.* Washington, D.C. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. https://doi.org/10.17226/13050. : NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES, 2011.

19. *Vitamin D-mediated gene expression.* K E Lowe 1, A C Maiyar, A W Norman. 1992.

20. *Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.* 1, Hector F DeLuca. 2004.

21. *Evaluation of ergocalciferol or cholecalciferol dosing, 1,600 IU daily or 50,000 IU monthly in older adults.* N Binkley 1, D Gemar, J Engelke, R Gangnon, R Ramamurthy, D Krueger, M K Drezner. 2011.

22. *Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome.* 1, N D Vaziri. 1993.

23. *An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3.* A Nykjaer 1, D Dragun, D Walther, H Vorum, C Jacobsen, J Herz, F Melsen, E I Christensen, T E Willnow. 1999.

24. *An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3.* A Nykjaer 1, D Dragun, D Walther, H Vorum, C Jacobsen, J Herz, F Melsen, E I Christensen, T E Willnow. 1999.

25. *Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3).* A Nykjaer 1, J C Fyfe, R Kozyraki, J R Leheste, C Jacobsen, M S Nielsen, P J Verroust, M Aminoff, A de la Chapelle, S K Moestrup, R Ray, J Gliemann, T E Willnow, E I Christensen. 2001.

26. *Expression of 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in the human kidney.* D Zehnder 1, R Bland, E A Walker, A R Bradwell, A J Howie, M Hewison, P M Stewart. 1999.

27. *25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis.* K Takeyama 1, S Kitanaka, T Sato, M Kobori, J Yanagisawa, S Kato. 1997.

28. *Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 24-hydroxylated D3 enhance human osteoblast differentiation and mineralization.* M van Driel 1, M Koedam, C J Buurman, M Roelse, F Weyts, H Chiba, A G Uitterlinden, H A P Pols, J P T M van Leeuwen. 2006.

29. *25-Hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis.* K Takeyama 1, S Kitanaka, T Sato, M Kobori, J Yanagisawa, S Kato. 1997.

30. *Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men.* A A Portale 1, B P Halloran, R C Morris Jr. 1989.

31. *A possible role of vitamin D receptors in regulating vitamin D activation in the kidney.* K Iida 1, T Shinki, A Yamaguchi, H F DeLuca, K Kurokawa, T Suda. 1995.

32. *Reciprocal control of 1,25-dihydroxyvitamin D and FGF23 formation involving the FGF23/Klotho system.* Dominique Prié 1, Gérard Friedlander. 2010.

33. *Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D.* Shiguang Liu 1, Wen Tang, Jianping Zhou, Jason R Stubbs, Qiang Luo, Min Pi, L Darryl Quarles. 2006.

34. *Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D3) 24-hydroxylase gene.* C Zierold 1, H M Darwish, H F DeLuca. 1994.

35. —.C Zierold 1, H M Darwish, H F DeLuca. 1994.

36. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. *google books.* [Çevrimiçi] 2011. https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=ZsMPp6I59VwC&oi=fnd&pg=PR1&dq=IOM+(2011)+Dietary+Reference+Intakes+for+Calcium+and+Vitamin+D.+Washington,+DC:+National+Academy+of+Sciences+Press.&ots=Bj7ap85ci5&sig=ObHJ_wtwCniFAsPllC4zBhRXYVE&redir_esc=y#v=o.

38. *The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D, parathormone and bone mineral density in Indian population.* M K Garg 1, N Tandon, R K Marwaha, A S Menon, N Mahalle. 2014.

39. *Comparison of vitamin D2 and vitamin D3 supplementation in raising serum 25-hydroxyvitamin D status: a systematic review and meta-analysis* . Laura Tripkovic 1, Helen Lambert, Kathryn Hart, Colin P Smith, Giselda Bucca, Simon Penson, Gemma Chope, Elina Hyppönen, Jacqueline Berry, Reinhold Vieth, Susan Lanham-New. 2012.

40. Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D. [Çevrimiçi] http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-Calcium-and-Vitamin-D.

41. *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies.* Fariba Aghajafari 1, Tharsiya Nagulesapillai, Paul E Ronksley, Suzanne C Tough, Maeve O'Beirne, Doreen M Rabi. 2013.

42. *Severe osteomalacia presenting as numerous fractures in late pregnancy.* A G Radhika 1, M Goel, G Radhakrishnan, S Arora, K Guleria. 2007.

43. *Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells.* Hongling Du 1, Gaurang S Daftary, Sasmira I Lalwani, Hugh S Taylor. 2005.

44. *1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D3 and 24,25-dihydroxyvitamin D3 in vitro synthesis by human decidua and placenta.* Y Weisman, A Harell, S Edelstein, M David, Z Spirer, A Golander. 1979.

45. *Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts.* Lorenza Díaz 1, Nancy Noyola-Martínez, David Barrera, Guillermo Hernández, Euclides Avila, Ali Halhali, Fernando Larrea. 2009.

46. *Management of Spontaneous Abortion.* CRAIG P. GRIEBEL, M.D et al. basım yeri bilinmiyor : American Family Physician, 2005.

47. *Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester.* Peter M Doubilet 1, Carol B Benson, Tom Bourne, Michael Blaivas, Pregnancy, Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine ve Kurt T Barnhart, Beryl R Benace. 2013.

48. *First trimester bleeding evaluation.* Vikram Dogra 1, Raj Mohan Paspulati, Shweta Bhatt. 2005.

49. *ACOG Practice Bulletin No. 200 Summary: Early Pregnancy Loss.* 2018.

50. *The Language of First-Trimester Nonviable Pregnancy: Patient-Reported Preferences and Clarity.* Elizabeth G Clement 1, Sarah Horvath, Arden McAllister, Nathanael C Koelper, Mary D Sammel, Courtney A Schreiber. 2019.

51. Pregnancy loss (miscarriage): Terminology, risk factors, and etiology. *UpToDate.* [Çevrimiçi] 2024. https://sso.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-terminology-risk-factors-and-etiology?source=history_widget#H1365483668.

52. *Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy.* Reem Hasan 1, Donna D Baird, Amy H Herring, Andrew F Olshan, Michele L Jonsson Funk, Katherine E Hartmann. 2010.

53. *Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.* Maria C Magnus 1 2 3, Allen J Wilcox 1 4, Nils-Halvdan Morken 1 5 6, Clarice R Weinberg 7, Siri E Håberg 1. 2019.

54. *Maternal age and fetal loss: population based register linkage study.* A M Nybo Andersen 1, J Wohlfahrt, P Christens, J Olsen, M Melbye. 2000.

55. *Influence of paternal age on the risk of spontaneous abortion.* Rémy Slama 1, Jean Bouyer, Gayle Windham, Laura Fenster, Axel Werwatz, Shanna H Swan. 2005.
56. *Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort.* Andrea M F Woolner 1, Edwin Amalraj Raja 2, Siladitya Bhattacharya 3, Peter Danielian 4, Soh Bhattacharya 3. 2020.
57. *Outcome of intrauterine pregnancies with intrauterine device in place and effects of device location on prognosis.* A Seval Ozgu-Erdinc 1, Ufuk Goker Tasdemir 2, Dilek Uygur 3, Ayla Aktulay 3, Nicel Tasdemir 4, H Cavidan Gulerman 3. 2014.
58. *Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Spyridoula Maraka 1 2, Naykky M Singh Ospina 1 2, Derek T O'Keeffe 1, Ana E Espinosa De Ycaza 1, Michael R Gionfriddo 2 3, Patricia J Erwin 4, Charles C Coddington 3rd 5, Marius N Stan 1, M Hassan Murad 2 6, Victor M Montori 1 2. 2016.
59. *Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence.* Mostafa Metwally 1, Kee J Ong, William L Ledger, Tin Chiu Li. 2008.
60. *The role of infection in miscarriage.* Sevi Giakoumelou 1, Nick Wheelhouse 2, Kate Cuschieri 3, Gary Entrican 4, Sarah E M Howie 5, Andrew W Horne 6. 2016.
61. *Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage.* Lyndsay Ammon Avalos 1, Sarah C M Roberts, Lee Ann Kaskutas, Gladys Block, De-Kun Li. 2014.
62. *Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion.* R B Ness 1, J A Grisso, N Hirschinger, N Markovic, L M Shaw, N L Day, J Kline. 1999.
63. *Subchorionic hematoma: a review.* M Pearlstone 1, L Baxi. 2013.
64. *A comparison of medical management with misoprostol and surgical management for early pregnancy failure.* Jun Zhang 1, Jerry M Gilles, Kurt Barnhart, Mitchell D Creinin, Carolyn Westhoff, Margaret M Frederick ve Trial, National Institute of Child Health Human Development (NICHD) Management of Early Pregnancy Failure. 2005.
65. *The infectious origins of stillbirth.* Robert L Goldenberg 1, Cortney Thompson. 2003.

66. *Treatment patterns for early pregnancy failure in Michigan* . Vanessa K Dalton 1, Lisa H Harris, Sarah J Clark, Lisa Cohn, Ken Guire, A Mark Fendrick. 2009.

67. Hemodinamik açıdan stabil hastalarda 20. gebelik haftasından önce vajinal kanamanın değerlendirilmesi ve ayırıcı tanısı. [Çevrimiçi] https://sso.uptodate.com/contents/pregnancy-loss-miscarriage-clinical-presentations-diagnosis-and-initial-evaluation?search=miscarriage&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1.

68. *Outcome of expectant management of spontaneous first trimester miscarriage: observational study.* Ciro Luise 1, Karen Jermy, Caroline May, Gillian Costello, William P Collins, Thomas H Bourne. 2002.

69. *Septic Abortion.* Phillip G. Stubblefield MD, David A. Grimes MD. 1994, The New England Journal of Medicine.

70. *Recurrent miscarriage.* 1, G M Stirrat. 1990.

71. Recurrent pregnancy loss: Definition and etiology. [Çevrimiçi] Şubat 2024. https://sso.uptodate.com/contents/recurrent-pregnancy-loss-definition-and-etiology?search=miscarriage&topicRef=5436&source=see_link#H4.

72. *Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage.* Eric Jauniaux 1, Roy G Farquharson, Ole B Christiansen, Niek Exalto. 2006.

73. *Recurrent miscarriage.* 1, G M Stirrat. 1990.

74. *The septate uterus: a review of management and reproductive outcome.* H A Homer 1, T C Li, I D Cooke. 2000.

75. *Causes of fetal wastage.* 1, Joe Leigh Simpson. 2007.

76. *Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis.* Grace Younes 1, Togas Tulandi 2. 2017.

77. *Assessment of endometrial receptivity.* 1, Bruce A Lessey. 2011.

78. *Contemporary issues for spontaneous abortion. Does recurrent abortion exist?* 1, R H Reindollar. 2000.

79. *Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers.* E Miller, J W Hare, J P Cloherty, P J Dunn, R E Gleason, J S Soeldner, J L Kitzmiller. 1981.

80. *Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin.* Charles J Glueck 1, Ping Wang, Naila Goldenberg, Luann Sieve-Smith. 2002.

81. *Thyroid autoimmunity and the risk of miscarriage* . Alex Stagnaro-Green 1, Daniel Glinoer. 2004.

82. *Genetics of recurrent pregnancy loss.* Sony Sierra 1, Mary Stephenson. 2006.

83. ASRM Müllerian Anomalies Classification (MAC2021). [Çevrimiçi] 2021. https://connect.asrm.org/education/asrm-mac-2021?ssopc=1.

84. *Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss.* Sung Ki Lee 1, Baeg Ju Na, Jee Yun Kim, Sung Eun Hur, Millina Lee, Alice Gilman-Sachs, Joanne Kwak-Kim. 2013.

85. *Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy.* Holly B Ford, Danny J Schust. 2009.

86. *Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity.* Kuniaki Ota 1, Svetlana Dambaeva, Ae-Ra Han, Kenneth Beaman, Alice Gilman-Sachs, Joanne Kwak-Kim. 2014.

87. *Vitamin D insufficiency is associated with increased risk of first-trimester miscarriage in the Odense Child Cohort1.* Andersen LB, Jørgensen JS, Jensen TK, Dalgård C, Barington T, Nielsen J,. 2015.

88. *Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis.* Jennifer A Tamblyn 1, Nicole S P Pilarski 2, Alexandra D Markland 3, Ella J Marson 3, Adam Devall 4, Martin Hewison 5, Rachel K Morris 6, Arri Coomarasamy 7. 2022.

89. *Obesity is associated with increased risk of first trimester and recurrent miscarriage: matched case-control study.* H Lashen 1, K Fear, D W Sturdee. 2004.

90. *Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study.* N Maconochie 1, P Doyle, S Prior, R Simmons. 2007.

91. *Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study.* Maria C Magnus 1 2 3, Allen J Wilcox 1 4, Nils-Halvdan Morken 1 5 6, Clarice R Weinberg 7, Siri E Håberg 1. 2019.

92. *Inherited susceptibility to miscarriage: a nested case-control study of 31,565 women from an intergenerational cohort.* Andrea M F Woolner 1, Edwin Amalraj Raja 2, Siladitya Bhattacharya 3, Peter Danielian 4, Soh Bhattacharya 3. 2019.

93. *Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy.* Beth L Pineles, Edward Park, Jonathan M Samet. 2014.

94. *Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference.* Andrea Giustina 1, Robert A Adler 2, Neil Binkley 3, Roger Bouillon 4, Peter R Ebeling 5, Marise Lazaretti-Castro 6, Claudio Marcocci 7, Rene Rizzoli 8, Christopher T Sempos 9, John P Bilezikian 10. 2019.

95. *ACOG Practice Bulletin No. 135: Second-trimester abortion.* 2013.

96. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi. *saglik.gov.tr.* [Çevrimiçi] 2011. https://www.saglik.gov.tr/TR-11161/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html.

97. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. [Çevrimiçi] 2011. https://scholar.google.com/scholar?q=IOM+(2011)+Dietary+Reference+Intakes+for+Calcium+and+Vitamin+D.+Washington,+DC:+National+Academy+of+Sciences+Press..

98. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. [Çevrimiçi] 2011. https://scholar.google.com/scholar?q=IOM+(2011)+Dietary+Reference+Intakes+for+Calcium+and+Vitamin+D.+Washington,+DC:+National+Academy+of+Sciences+Press..

99. *Body Mass Index and spontaneous miscarriage.* Michael J Turner 1, Chro Fattah, Norah O'Connor, Nadine Farah, Mairead Kennelly, Bernard Stuart. 2010.