

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE BULANTI-KUSMA ŞİKAYETLERİ İLE
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİ İSTATİSTİKSEL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.MİNE DAĞGEZ KELEŞOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERİH BAYRAM**

ANKARA

Ocak, 2016

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GEBELERDE BULANTI-KUSMA ŞİKAYETLERİ İLE
D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İSTATİSTİKSEL OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.MİNE DAĞGEZ KELEŞOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERİH BAYRAM**

ANKARA

Ocak, 2016

ÖNSÖZ

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana emeği geçen tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Merih BAYRAM'a, değerli tecrübe ve bilgilerini hiçbir zaman esirgemeyen, mesleki eğitimime katkıları olan tüm saygı değer hocalarıma, her konuda bana destek ve yardımcı olan sevgili anne ve babama; eşim Dr.Yiğit KELEŞOĞLU ve değerli çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

GEBELERDE BULANTI-KUSMA ŞİKAYETLERİ İLE VİTAMİN D DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN İSTATİSTİKSEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Bulanti-kusma semptomları ve buna dehidratasyon ve ketonürinin eşlik ettiği daha ileri formu olan hiperemesis gravidarum tablosu gebelikte, özellikle gebeliğin ilk trimesterinde son derece sık görülmektedir. Semptomlar özellikle 5-10. haftalar arasında başlamakta, genellikle de 20. gebelik haftası öncesinde gerilemektedir. Ancak bazı gebeliklerde bu semptomlar doğuma kadar devam edebilmektedir. Bu durum gebelerde kalıcı olabilecek bazı sistemik problemlere yol açabileceği gibi, gebeler ve ailelerinin hayatları üzerinde de ciddi sosyal, ekonomik ve psikolojik etkiler oluşturabilmektedir. Hastane başvurularında da önemli bir yer tutmaktadır. Vitamin D, diyetle alınabilen ancak temelde ultraviyole ışınları etkisi altında ciltten sentezlenebilen, yağda çözünen bir vitamindir. Vücutta pek çok sistem üzerinde etkisi olduğu gösterilmiş olmakla beraber, Vitamin D'nin immun fonksiyonlar ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri son zamanların gözde araştırma konularından biridir. Sık görülen bazı immun aracılı ve inflamatuvar hastalıkta vitamin D eksikliğinin ve vitamin D reseptör defektinin rolü gösterilmiştir. Bu hastalıklardan biri de inflamatuvar bağırsak hastalıklarıdır. Yapılan çalışmalarda, deneysel olarak oluşturulan VDR defekti sonrasında oluşturulan inflamatuvar bağırsak hastalığı tablosu daha şiddetli olmaktadır. Bu etkinin, vitamin D reseptörü taşıdıkları gösterilmiş olan T hücrelerinin, deneysel olarak oluşturulan VDR defekti durumunda, daha fazla IL-17 ve IFN-gama salgılayarak daha hızlı proliferasyon oldukları ve bu yolla daha şiddetli bir gastrik inflamasyon tablosu oluşturdukları gösterilmiştir. Bu çalışmada, kliniğimize başvuran, gebelikle başlayan bulanti-kusma semptomları bulunan ve hiperemesis gravidarum tablosunun özelliklerini taşıyan ilk trimester gebelerin plazma vitamin D düzeyleri araştırılmış ve düşük vitamin D düzeyleri ile şiddetli bulanti-kusma ve hiperemesis gravidarum tabloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Obstetrik Polikliniğine Haziran 2015- Kasım 2015 tarihleri arasında başvuran, gebelikle birlikte başlayan bulanti-kusma semptomları tarifleyen ilk trimesterdeki toplam 200 gebe çalışmaya dahil edildi. Bulanti- kusma semptomlarının şiddeti

PUQE (Pregnancy Unique Qualification of Emesis) Skorlama Sistemi kullanılarak derecelendirildi ve plazma vitamin D düzeylerine bakıldı. Vitamin D düzeyi üzerine etkisi olduğu literatürde yapılmış pek çok çalışma ile gösterilmiş olan ten rengi ve giyim şekli gibi parametrelerle PUQE skorları arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı da araştırıldı. Buna göre hafif PUQE skorlarına sahip olan grupta ortalama vitamin D düzeyi 19,45 ng/ml iken, orta ve şiddetli PUQE skorlarına sahip olan grupta ortalama vitamin D düzeyi 13,36 ng/ml olarak saptanmıştır. Giyim şekli , ten rengi ve vitamin D düzeyleri ile ortalama PUQE skorları arasındaki ilişkiye bakıldığında da anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. Buna göre açık giyimlilerde ortalama PUQE skoru 6,9 iken kapalı giyimlilerde 9,0 ; beyaz tenlilerde 7.1 iken esmerlerde 8.7 olarak saptanmıştır. Şiddetli vitamin D eksikliği olan grupta ortalama PUQE skoru 9.7 iken , normal vitamin D düzeylerine sahip olan grupta ortalama PUQE skoru 6.1 olarak bulunmuştur.

Mevcut bulgular göz önüne alındığında, düşük vitamin D düzeyi ile yüksek PUQE skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Aynı prensiple, vitamin D eksikliğine yol açtığı gösterilmiş olan esmer cilt tipi ve kapalı giyim gibi faktörlerin de yüksek PUQE skorları ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu verilerden yola çıkarak, gebeliğin bulantı – kusması ve hiperemesis gravidarum tabloları ile komplike olan gebeliklerde, ülkemizde şu an önerilmekte olan 12. gebelik haftası sonrası rutin vitamin D destek programına ek olarak, daha erken haftalarda vitamin D düzeyi bakılması ve eksiklik saptananlarda daha erken dönemde vitamin D replasmanı önerilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar sözcükler: Hiperemesis gravidarum, Gebeliğin bulantı-kusması, PUQE Skorlama Sistemi, Vitamin D

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN VITAMIN D LEVELS

AND THE NAUSEA AND VOMITTING OF PREGNANCY

Nausea and vomiting, and the more severe form of these symptoms resulting in dehydration and ketonuria, hyperemesis gravidarum, is seen commonly and typically in the first trimester of the pregnancy. Symptoms typically start between the 5. and 10. weeks of gestation and the majority of cases resolves by 20. weeks. However, some of them continues to experience these symptoms throughout the pregnancy. The physical and psychological burden of these symptoms is high as the condition in many cases not only necessitates hospital admission for treatment but can result in long-term sequelae including multiple organ systems and affects women's work, social and family life as well as their general well-being. It also plays a significant role in the first trimester hospital admissions. Vitamin D is a fat-soluble vitamin that can be synthesized in the skin when exposed to ultraviolet rays or obtained from dietary intake. It has been shown that vitamin D has numerous effects on multiple organ systems, but the effects of vitamin D levels on immune system and on the inflammatory response is recently a popular subject of investigation. There is evidence for a link between vitamin D availability and the prevalence of immune mediated diseases in general and IBD in particular. In addition, experimental models of IBD are more severe in vitamin D receptor (VDR) and vitamin D deficient models. Vitamin D is likely an environmental factor that affects the development of IBD. T cells have been shown to express the VDR, and T cells are both direct and indirect targets of vitamin D. Development of experimental VDR defect causes T cells to express more IL-17 and IFN-gamma and proliferate more rapidly in a mixed lymphocyte reaction and so as a result, it induces more severe gastric inflammation. In this study, we aimed to reveal the relationship between low vitamin D levels and the severe nausea and vomiting of pregnancy and the hyperemesis gravidarum cases.

200 patients in the first trimester, who referred to the Gazi University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, the Obstetrics Outpatient Clinic between 1st of June and 30th of November 2015 ; who experiences newly-on set nausea and vomiting in pregnancy are admitted to the study. The history of vomiting was quantified with a scoring system, the 'Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) Scoring System. Maternal serum vitamin D levels are obtained. Some other risk factors that has been shown to be effective on the vitamin D levels, such as skin type and dressing codes, has also been evaluated in terms of having a significant relationship with the higher PUQE scores. The mean vitamin D level was 19,45 and 13,36 ng/ml in the lower

and the moderate-higher PUQE score groups, respectively. The dressing codes, skin type and the vitamin D levels are consistent with the average PUQE scores. The average PUQE scores of the women who has covered- dressing habits and veiling habits was 9,0 since it's 6,9 for the opposite group. The fair-skinned group has an average score of 7.1 since it's 8.7 for the darker-skinned population. The average PUQE scores of the vitamin-D deficient group and the normal group was 9.7 and 6.1, respectively.

In the light of this recent information, the lower vitamin D levels and the higher PUQE scores has been shown to have a statistically significant relationship. In the same manner, we can also say that, the risk factors that has been shown to be related with the vitamin D deficiency in the several previous studies, such as covered-dressing habits and the darker-skin types, also has a significant relationship with the higher PUQE scores. Therefore, along with the presently recommended routine vitamin D supplementation programme of the government to all pregnancies above the 12th week of gestation, we suggest to make a study on the level of vitamin D and start the supplementation of vitamin D earlier in the pregnancies that are severely complicated with the NVP and the HG.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, Nausea and vomiting of pregnancy, PUQE Scoring System, Vitamin D

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	viii
TABLolar.....	ix
ŞEKİLLER	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.Gebelikte Bulantı-kusma ve Hiperemesis Gravidarum.....	2
2.1.1. Etiyoloji	3
2.1.1.1.Enfeksiyon.....	3
2.1.2.Tiroid hastalığı ve hiperemesis	5
2.1.3. Hiperemesis gravidarumun tanısı.....	6
2.2. Vitamin D	8
2.2.1. Vitamin D- Kalsiyum ilişkisi	8
2.3. Maternal Vitamin D Eksikliği	10
2.3.1 Maternal Vitamin D Eksikliğinin Tanımı	10
2.3.2. Maternal Vitamin D Eksikliği Önemi-Prevalansı	11
2.3.3 Vitamin D Eksikliği Risk Faktörleri	12
2.4. Vitamin D Eksikliğinin Maternal Etkileri	13
2.4.1. Vitamin D- GDM ilişkisi	13
2.4.2 Vitamin D-Preeklampsia ilişkisi:	16
2.4.3. Vitamin D-Sezaryen ilişkisi:	17
2.4.4. Vitamin D- Diğer ilişkiler:	18
2.5.Maternal Vitamin D Eksikliğinin Fetal Etkileri:	18
2.5.1. SGA ilişkisi:	19
2.5.2.Longitudinal Büyüme ilişkisi:	20
2.5.3 Diğer ilişkiler:	20
2.6.Maternal Vitamin D-Kordon Kanı Vitamin D ilişkisi	21

2.7. Türkiye’de gebelik ve D vitamini	22
2.8. D vitamini toksisitesi.....	23
2.9. D vitamini ve gastro-intestinal inflamasyon ilişkisi.....	24
3. MATERYAL VE METOD	26
3.1. Hasta Seçimi.....	26
3.2. Analiz:	31
3.3. İstatistiksel Yöntemler:.....	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	51
6. KAYNAKLAR.....	59
7.EKLER	79
Ek- 1 : Etik Kurul Onam Raporu.....	79

KISALTMALAR

25(OH)D	: 25- hidroksivitamin D
PUQE	: Pregnancy Unique Qualification of Emesis
NVP	: Nausea and Vomitting of Pregnancy
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
SGA	: Gebelik haftasına göre küçük bebek
Tip 2 DM	: Tip 2 diabetes mellitus
BMI	: Beden kitle indeksi
PTH	: Parathormon
PTHrP	: Parathormon Related Peptide
TSH	: Tiroid Stimulan Hormon
T4	: Tiroksin Hormonu
VDR	: Vitamin D Reseptörü
hCG	: Human Koryonik Gonadotropin
HG	: Hiperemezis Gravidarum

TABLÖLAR

Tablo 1: PUQE Skörlama Sistemi

Tablo 2: Modifiye PUQE Skörlama Sistemi

Tablo 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Modifiye PUQE Skörlama Sistemi'ne göre puanlama ve skörlaması

Tablo 4 : Modifiye PUQE Skörlama Sistemine göre NVP/HG'un Sınıflandırılması

Tablo 5 : Fitzpatrick Cilt Tipi Skörlama Sistemi

Tablo 6 : Vitamin D düzeylerine göre hastaların sınıflandırılması

Tablo 7. Olguların giyim şekli, ten rengi, vitamin D ve PUQE yönünden frekans dağılımları

Tablo 8. Olguların yaş, PUQE ve vitamin D düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tablo 9. PUQE Skoru şiddetine göre olguların vitamin D düzeyleri

Tablo 10 : Olguların PUQE Skoru şiddetine göre yaş, giyim şekli, ten rengi ve vitamin D düzeylerinin dağılımı

Tablo 11 : Olguların giyim şekli, ten rengi ve vitamin D ölçümlerine göre PUQE skörları

ŞEKİLLER

Şekil 1 : Hastaların Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

Şekil 2 : Çalışmaya katılan gebelerin giyim şekillerine göre dağılımı

Şekil 3 : Çalışmaya katılan gebelerin cilt tiplerine göre dağılımı

Şekil 4 : PUQE skorlama sistemine göre hastaların dağılımı

Şekil 5 : Olguların ortalama yaş, PUQE skoru ve vitamin D düzeylerinin grafiksel olarak gösterilmesi

Şekil 6 : Vitamin D düzeyi – PUQE skoru ilişkisi

Şekil 7 : Hafif ve Orta-Şiddetli NVP/HG ile giyim şekli ilişkisi

Şekil 8 : Hafif ve orta- şiddetli PUQE skorlarının cilt tiplerine göre dağılımı

Şekil 9 : Hafif ve Orta-Şiddetli PUQE skorlarının Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

Şekil 10 : Giyim şekilleri - PUQE skoru ilişkisi

Şekil 11 : Ten rengi – PUQE skoru ilişkisi

Şekil 12 : Vitamin D düzeyleri – PUQE skoru ilişkisi

1.GİRİŞ

Bulantı-kusma şikayetleri normal gebeliklerinin %80'e varan yüksek bir oranında görülmektedir. Dehidratasyon ve ketonürinin eşlik ettiği daha ileri formu olan hiperemesis gravidarum tablosu ise %1.5'e varan bir kısmını etkilemektedir. Bu durum çok daha şiddetli, engelleyici ve potansiyel olarak hayati riskleri bulunan bir tablodur. Tedavi çoğu kez intravenöz sıvı desteği,antiemetik tedavi ve komplikasyonları önlemek amacı ile vitamin eksikliklerinin kapatılması gibi destek tedavileri şeklinde olmaktadır.

Hiperemesis gravidarum tablosu gebeler üzerinde ciddi sosyal, psikolojik ve ekonomik etkiler ile sonuçlanmaktadır ve obstetri pratiğinde de ciddi yer tutmaktadır. Tedavisinde şu anda kullanılmakta olan yöntemler ve medikasyonların güvenilirliği hakkında iyi veriler olmakla beraber, etkinlik ve güvenlik konusundaki çalışmalar yetersizdir. Etiyolojiye yönelik yapılmış çalışmalar ise son derece kısıtlıdır ve yapılmış olan az sayıda çalışma enfeksiyonel, anatomik ve hormonal gibi çeşitli etiyolojileri öne sürmektedir. Ancak var olan görüş multifaktöryel olabileceği yönündedir.

Hiperemesis gravidarum destek tedavisinde çeşitli vitamin ve bitkisel

desteklerin faydalı olduğuna yönelik çalışmalar mevcuttur. Günümüze kadar yapılmış olan hiçbir çalışmada ise, gastrik inflamasyon ile birlikteliği gösterilmiş olan D vitaminine yönelik araştırma yapılmamıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Gebelikte Bulantı-kusma ve Hiperemesis Gravidarum

Hiperemesis gravidarum, tipik olarak gebeliğin birinci trimesterında görülen, dehidratasyon ve ketonüri ile sonuçlanan ve hastaneye yatışı ve intravenöz sıvı tedavisini gerektirecek kadar şiddetli bulantı ve kusma olarak tanımlanabilir. Tanısı konulurken öncelikle bulantı ve kusmaya sebep olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır (1). Erken gebelikte gebelerin %80'e varan bir kısmı bulantı veya kusma şikayetlerini deneyimlemektedir, ancak tabloya ketonüri ve dehidratasyonun eşlik ettiği hiperemesis gravidarum yalnızca %0.3- 1.5'ini etkilemektedir (2-4). Semptomlar genellikle 5-10. haftalarda başlamakta ve büyük bir kısmı 20. haftadan önce zmlenmektedir. Ancak gebelerin yaklaşık %10'u tüm gebelikleri boyunca kusmaya devam etmektedir. Hastaneye başvuru oranları 8. Hafta ve sonrasında giderek azalmaktadır (5).

Hiperemesis gravidarumun fiziksel ve psikolojik sonuçları son derece önemlidir. Sadece hastaneye başvuruların ve yatışların büyük bir kısmını oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda hepatik,nörolojik ve renal hasarlara sebep

olarak uzun dönemli sekeller bırakabilir; kadınların iş, sosyal ve aile yaşantılarında ve genel iyilik hallerinde de ciddi olumsuz etkiler oluşturabilir (6,8). Bu durumda aydınlatılmamış çok fazla alan bulunmaktadır ve tedavi stratejileri genel anlamda, semptomları rahatlatmak ve komplikasyonları önleme amacı ile birlikte destek tedavileri şeklindedir.

2.1.1. Etiyoloji

Pek çok birliktelik tanımlanmış olmakla beraber etiyojisi henüz net değildir. Kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (1). Önerilen teoriler arasında enfektif, hormonal, anatomik ve psikolojik nedenler bulunmaktadır. Ancak hiçbirinin tüm kadınlara uygulanabilirliği gösterilememiştir. Bu durum da multipl etiyojilerin mevcut olabileceğini düşündürmekte ve bu da yönetimi daha da zorlaştırmaktadır.

2.1.1.1. Enfeksiyon

Pek çok çalışmada, normal gebe kontrol gruplarına kıyasla hiperemesis gravidarumlu gebelerde çok daha yüksek *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) insidansı saptanmıştır. Yapılan 11 geniş kapsamlı çalışmanın 8'inde belirgin olarak artmış *H. pylori* enfeksiyon oranı saptanmış ve kolonizasyonun şiddeti arttıkça, semptomların şiddetinin de artıyor olduğu gösterilmiştir (9). Enfeksiyonun , uzamış kusmaya bağlı bozulmuş gastrik mukoza nedeni ile, hiperemesis gravidarumun sebebi değil sonucu olabileceği yönünde de görüşler mevcuttur. Küçük vaka serilerinde, *H. pylori* tedavisinin semptomlarda azalmaya sebep

olduğu gösterilmiştir (10-11). Ancak , yapılmış randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır ve gebelikte hangi tedavilerin optimal olduğu açık değildir (9).

2.1.1.2. Anatomik ve fizyolojik

Üst gastrointestinal yolun distansiyonuna ve dolayısıyla da kusmaya sebep olan aşırı sıvı sekresyonu da hiperemesis gravidarumun bir diğer nedeni olabilir. Buna ek olarak, seks steroidleri gastrik ve ince bağırsak boşalma sürelerini uzatarak kusmanın artmasına sebep oluyor da olabilir. Ancak bu hormonların düzeyleri gebelik boyunca yüksek iken, hiperemesis gravidarum tablosunun neden özellikle ilk trimesterde görüldüğü net olarak bilinmemektedir. (12)

2.1.1.3. Hormonal

En çok üzerinde durulan etiyoloji human koryonik gonadotropin (hCG)'dir. 1990 yılından bu yana yapılmış olan 15 prospektif karşılaştırmalı çalışmanın 11 tanesi, kontrol gruplarına göre hiperemesis gravidarum hastalarında belirgin olarak daha yüksek serum hCG düzeylerini göstermiştir (1). Bu veriyi destekleyen bir diğer nokta da hiperemesis insidansının özellikle trofoblastların hCG üretiminin en aktif olduğu dönemde artıyor olması ve çoğul gebelikler ile molar gebeliklerde de hiperemesis tablolarının çok daha şiddetli oluyor olmasıdır (13-15). Ancak, hCG seviyelerinin düşüşe geçmesine rağmen bazı gebeliklerde gebelik süresi boyunca şikayetlerin devam ediyor olması bu teorinin açıklayamadığı bir noktadır. Farklı kadınlarda farklı hCG isoform

patternleri olabilir veya hCG' ye yanıtta bireysel varyasyonlar olabilir.

Östradiol, progesteron, leptin, kortizol, ACTH, büyüme hormonu ve prolaktin de olası etiyolojik faktörler arasında araştırılmış fakat hiçbir çalışmada net bir nedensel ilişki kurulamamıştır (1).

2.1.2.Tiroid hastalığı ve hiperemezis

HG ile anormal tiroid fonksiyon testleri arasında güçlü bir birliktelik vardır. Normal bir gebelikte tiroid aktivitesindeki fizyolojik değişikliklere (iyot metabolizmasındaki değişiklikler, serum tiroid binding proteinleri ve maternal guatr gelişimi)ek olarak, tirodi bezinin fizyolojik stimülasyonu erken gebelikte sıktır. Bunun hCG ile tiroid stimulan hormon (TSH) arasındaki yapısal benzerlik ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu şekilde hCG tiroid aktivitesini stimule ediyor olabilir. Yapılan 15 prospektif karşılaştırmalı çalışmanın 11'inde, HG hastalarında asemptomatik kontrol gruplarına göre belirgin olarak daha yüksek T4 seviyeleri olduğu gösterilmiştir (1).

HG'lu 67 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, %66'sında biyokimyasal hipertiroidizm (artmış serbest tiroksin, baskılanmış TSH) olduğu saptanmıştır. Bu tablo genellikle kendi kendini sınırlayan ve gebeliğin 18. haftası itibarı ile kendiliğinden gerileyen bir tablodur (16).

Biyokimyasal hipertiroidizmi ve hiperemesis gravidarumu bulunan 44 hastayı içeren başka bir çalışmada ise, hastaların 5'inde klinik hipertiroidi saptanmış; geri kalan 39 hastada ise klinik olarak ötiroid biyokimyasal hipertiroidi saptanmıştır. Bu 39 hastada hormon profili 19. haftada normale dönmüştür. 5 hastanın ileri araştırma sonuçları Graves hastalığı olarak sonuçlanmış ve tedavi gerekmiştir (17).

Hem tiroksin hem de TSH seviyelerinin erken gebelikte hiperemesis gravidarum tablosunun şiddeti ve elektrolit seviyeleri ile ilişkisi olduğu gösterilmiştir (18,19).

2.1.3. Hiperemesis gravidarumun tanısı

Hiperemesis gravidarum tanısı, ilerleyici kusma ve katı-sıvı gıdaları tolere edememe öyküsüne ek olarak ketonürinin varlığı baz alınarak konmaktadır. Kusma öyküsü bir skora sistemi kullanılarak derecelendirilebilir. Bu sistem 'pregnancy unique quantification of emesis(PUQE)' skora sistemidir (20). (Tablo 1). Bu sorgulamada hastanın son 12 saat içinde kaç defa kusma epizodu geçirdiği, kaç saat süre ile bulantı hissettiği ve kaç defa öğürme atakları olduğu sorgulanarak minimum 3 maksimum 15 arasında derecelendirilir. 6 ve altındaki değerler hafif HG, 7-12 orta HG, 13 ve üstü ise şiddetli HG olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sistemin hastalığın klinik sonuçları ile korele olduğu gösterilmiştir (21).

Pregnancy Unique Quantification of Emesis (PUQE) Score.

Circle the answer that suit the best your situation for the last 12 hours.				
1. In the last 12 hours, for how long have you felt nauseated or sick to your stomach?				
Not at all (1)	≤1 h (2)	2-3 h (3)	4-6 h (4)	>6 h (5)
2. In the last 12 hours, have you vomited or thrown up?				
≤7 times (5)	5-6 times (4)	3-4 times (3)	1-2 times (2)	I did not throw up (1)
3. In the last 12 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up?				
None (1)	1-2 times (2)	3-4 times (3)	5-6 times (4)	≥7 times (5)

Total score (sum of replies to 1, 2, and 3): mild NVP, ≤6; moderate NVP, 7-12; severe NVP, ≥13.
(From Koren G, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, Navioz Y, Einarson A. Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2002;186:5228-31. With permission).

Tablo1: PUQE Skorlama Sistemi

Ancak bu sistem sadece son 12 saati sorguladığı için yerine tüm birinci trimesteri kaplayan ‘modifiye’ PUQE skorlaması getirilmiştir (22). (Tablo 2). Bu modifiye skorlama sistemi hayat kalitesi skorları (12- aşamalı Kısa Hayat araştırması) ile iyi korelasyon göstermektedir (22).

Modified PUQE score.

1. On average in a day, for how long do you feel nauseated or sick to your stomach?				
Not at all (1)	≤1 h (2)	2-3 h (3)	4-6 h (4)	>6 h (5)
2. On average in a day, how many times do you vomit or thrown up?				
≤7 times (5)	5-6 times (4)	3-4 times (3)	1-2 times (2)	I did not throw up (1)
3. On average in a day, how many times do you have retching or dry heaves without bringing anything up?				
None (1)	1-2 times (2)	3-4 times (3)	5-6 times (4)	≥7 times (5)

Total score (sum of replies to 1, 2, and 3): mild NVP, ≤6; moderate NVP, 7-12; severe NVP, ≥13.
(From Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008 Jan;198(1):71.e1-7. With permission).

Tablo 2: Modifiye PUQE Skorlama Sistemi

Hiperemesis gravidarum tanısı konulurken, bulantı kusmaya sebep olabilecek üriner sistem enfeksiyonu, gastrointestinal enfeksiyonlar , pankreatit ve diğer hastalıklar(örn.: Diyabet, Addison hastalığı) gibi olası etiyolojiler de mutlaka dışlanmalıdır.

Kusmanın süresi komplikasyon risklerini ön görme anlamında önemlidir; özellikle tiamin eksikliği sonucu gelişen Wernicke Ensefalopatisi çok önemlidir ve semptomların başlangıcından 3 hafta sonrasında geliştiği bildirilmektedir (23).

2.2. Vitamin D

2.2.1. Vitamin D- Kalsiyum İlişkisi

Aktif biyolojik form olan 1,25- dihidroksi vitamin D, etkisini D vitamininin hedef organları olan barsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde gösterir. 1,25- dihidroksi vitamin D, barsaklarda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (calbindin) ve kalsiyum kanallarının sentezini gerçekleştirir ve böylece kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D eksikliğinde, intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu azalır. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri düşer. Parathormon sentezi stimüle olur (24).

Böbreklerde 1,25- dihidroksi vitamin D' nin sentezi PTH, kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre düzenlenir. D vitamini metabolitlerine, 24-hidroksilaz enzimi ile ayrılır. Kalsitriol aside dönüştürülür ve vücuttan uzaklaştırılır (25,29).

2.2.2. Gebelikte Vitamin D ve Kalsiyum Metabolizması

Gebelikte maternal vitamin D ve kalsiyum metabolizmasında; fetal kemik, mineral ihtiyacını karşılamak amacıyla önemli değişiklikler olur. İlk trimesterde, fetal iskelet 2-3 mg/gün kalsiyum biriktirir (30). Gebe vücudu erken gebelikte, fetal gereksinimleri karşılamak için kalsiyum absorpsiyonunu artırır ve son trimesterde bu durum maksimum düzeye gelir (31, 32). Gebelik boyunca serum iyonize kalsiyumun stabil kalması; intestinal absorpsiyonun artırılması ve üriner kalsiyum atılımının artırılması şeklinde bir denge kurularak sağlanır. Bazı küçük çalışmalar; 1,25- dihidroksi vitamin D düzeylerinin erken gebelik dönemlerinde gebelik öncesi değerlere göre iki kat arttığını göstermiştir, maksimum değerlere 3. trimesterde ulaşır ve normal değerlere laktasyonda döner (32-34). 1,25- dihidroksi vitamin D' nin sentezindeki artış, maternal böbreklerdeki 1- α -hidroksilasyondaki ivmelenmeye ve olasılıkla artmış plasental ve desidual 1- α -hidroksilaz aktivitesine bağlıdır (35-37).

Plasental kalsiyum transferi ve aktif vitamin D sentezi için potansiyel sinyal parathormon ilişkili peptiddir (PTHrP). PTHrP de PTH reseptörleri üzerinden etkisini gösterir; özellikle de PTH-1 reseptörleri yoluyla etki göstermektedir. PTH-2 reseptörleri üzerinde ise etkisizdir. PTHrP, fetal paratiroid glandlardan ve plasentadan üretilir ve aktif vitamin D'nin plasental sentezini artırır (38). PTHrP maternal dolaşıma geçebilir. Böbrek ve kemikte bulunan PTH-1 reseptörleri yoluyla 1,25- dihidroksi vitamin D'nin etkisini artırır ve gebede kalsiyum ve parathormon düzeylerini regüle eder (24). 30 gr kalsiyum

içeren fetal iskeletin, kalsiyumunun çoğu gebeliğin 3.trimesterinde depolanmaktadır (24).

Gebelikte aktive kalsiyum homeostazını ve vitamin D sentezini regüle eden diğer mekanizmalar prolaktin, plasental laktojen, kalsitonin, osteoprotegrin ve östrojendir. Östrojen eksikliğinde PTH düzeyleri baskılanmaktadır. PTHrP düzeyleri buna cevaben artış gösterir ve PTH-1 reseptörleri üzerinden etki ederek PTH ile benzer etkiyi oluşturur. Böylece üriner kalsiyum geri Emilimi ve kemik resorpsiyonu ile kalsiyum Emilimi sağlanmış olur (39,40).

2.3. Maternal Vitamin D Eksikliği

2.3.1 Maternal Vitamin D Eksikliğinin Tanımı

Vitamin D düzeyi plazma 25 (OH) D düzeyi ölçülerek tahmin edilmektedir. Bu ölçüm vitamin D eksikliğini; endojen vitamin sentezini ve vitamin D takviyesini en iyi gösteren biyomarkerdir.

Vitamin D'nin yeterli seviyelerinin cut-off değerlerini tanımlamak için kullanılan çalışmaların çoğunda farklılıklar vardır. Vitamin D eksikliği tanımlanmasında 12.5 – 50 nmol/l aralığı; yetersizliğinde 37.5 – 80 nmol/l aralığı, yeterli tanımında 50 ya da 80 nmol/l'den büyük olma aralığı çalışmalarda mevcuttur (41). 2010 yılında Amerika Tıp Enstitüsü raporunda; vitamin D

eksikliği 25 (OH) D düzeyini 20 ng/ml (50nmol/l) altında olarak tanımladı. Endokrin Derneği tarafından oluşturulan yeni öneri cut-off değerin 30ng/ml (75nmol/l) olması yönündedir (42).

Bazı uzmanlar vitamin D aktivitesinin; PTH, kalsiyum absorpsiyonu ve kemik mineral aktivitesi belirteçlerine bakarak; vitamin D eksikliğinin düzeyini 25 (OH) D düzeyinin 32 ng/ml (80nmol/l) altında olması olarak tanımlamıştır (43). Çoğu görüş yeterli vitamin D düzeyinin; kemik problemlerinden kaçınmak için en az 20 ng/ml (50nmol/l) olması yönündedir (44-46). Gebelikte optimal vitamin D düzeyleri belirlenmemiştir ve araştırma alanı olmaya devam etmektedir (47).

2.3.2. Maternal Vitamin D Eksikliği Önemi-Prevalansı

Vitamin D eksikliği dünyada yaygın bir sağlık problemidir (44-48). Vitamin D düzeyleri Ortadoğu'da bazı ülkelerde , Amerika , Hindistan , Japonya , Avustralya gibi çeşitli ülkelerde tüm yaş gruplarında düşük bulunmuştur (49). Amerika Birleşik Devletleri'nde vitamin D eksikliği gebe kadınlarda %5-50 olarak tahmin edilmektedir (50, 51). Yapılan bir çalışmada, Kuzey Amerika'da ikamet eden siyah ve beyaz tenli kadınlarda gebelikte vitamin D eksikliği yaklaşık olarak sırası ile ; %29 ve %5 olarak bulunmuştur. Ayrıca vitamin D yetersizliği oranı siyah ırk gebelerde %54, beyazlarda %47'dir (52) . Afrikalı-Amerikan adolesan gebelerde (53) , Asya ırkından olan gebelerde (54) , İran'lı gebelerde (55) , koyu tenli gebelerde (56) , Hindistanlı gebelerde (57) , Hollandalı batılı olmayan gebelerde (58) ve Pakistan, Türkiye ve Somali'li gebelerde (59) benzer

sonuçlar bulunmuştur. Son zamanlarda, beyaz tenli gebelerde yapılan çalışmalarda; Birleşik Krallık'ta (60) ve İrlanda'da (61) vitamin D eksikliğinin yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir.

2.3.3 Vitamin D Eksikliği Risk Faktörleri

Yeterli vitamin D sentezi çeşitli faktörlere bağlıdır. En önemlilerinden biri; güneş (ultraviyole) ışınlarının epidermisten geçişinin olmasıdır. Uzun süre kapalı ortamlarda kalma ve yaygın güneş koruyucu kullanımı; daha az vitamin D üretimine neden olmuştur. Hangi enlemde ve yılın hangi sezonunda olduğuna bağlı olarak ultraviyole ışınlarının miktarı ve kalitesi değişir. Ciltte vitamin D üretimi, kasımdan marta kadar $>42^{\circ}$ N (Boston) enlemlerinde azalmaktadır (62) .

Vitamin D üretimini azaltan diğer faktörler; yaşlanma, koyu tenli olma, kapalı giyim, obezite, vejeteryan olma, malabsorbsiyona neden olacak hastalığa (kistik fibrozis, kolestatik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kısa barsak sendromu vb.) sahip olmaktır (24) . Mevsimsel değişim gebelikte vitamin D eksikliği riskini arttırmaktadır. Kış aylarında yaz ayları ile kıyaslanınca daha yüksek prevalansta vitamin D eksikliği görülmektedir (63) .

2.4. Vitamin D Eksikliğinin Maternal Etkileri

2.4.1. Vitamin D- GDM İlişkisi

Gestasyonel diabetes mellitus(GDM) ve bozulmuş glukoz toleransı maternal, fetal ve neonatal iyilik halini etkiler. Amerika'da GDM gebeliklerin %14' ünü komplike eder ve insidansı gittikçe artmaktadır (64) . Gebelerde GDM, artmış sezaryen riski ve tip 2 DM gelişme riski ile ilişkilidir. GDM' li gebelerin fetuslarında, makrozomi, doğum travması, respiratuar distres sendromu, sarılık ve hipoglisemi riski mevcuttur (65) . GDM nedenleri, araştırmaya açık bir alandır. GDM'nin potansiyel bir nedeni olan, D vitamini eksikliğine ilgi artmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D eksikliği ve tip 2 DM riski arasında (66, 67) ayrıca, obezite ile GDM (68,69) ve vitamin D eksikliği (44, 70, 71) arasında tutarlı ilişkiler gösterilmiştir. Buna rağmen, vitamin D eksikliğinin, annede GDM gelişmesindeki riske etkileri belirsizliğini korumaktadır (72) .

D vitamini ve GDM arasındaki moleküler ve hücreseİ ilişkiler, kısmen araştırılmıştır. Vitamin D, doğrudan pankreatik β hücrelerini etkiler . İntra-sellüler kalsiyumu, insülin rezistansını arttırarak regüle eder; glukozun hedef dokulara transportunu kolaylaştırır. Vitamin D ayrıca, diabette insülin direnci ile ilgili sistemik inflamasyonu azaltır (73).

Vitamin D ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki 2007-2011 arasında 7 gözlemsel çalışma ile araştırılmıştır. Farklı ülke ve etnisiteden 2146 kadın alınmıştır ve bunların 433'ü GDM'dir. Maternal beden kitle indeksi (BMI), yaş ve etnisite ayarlanmış; serum 25(OH)D ve GDM insidansı arasında anlamlı ters ilişki bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar arasında heterojeniteler (metodolojik faktörler, sezonsal farklılıklar gibi) vardır. Ayrıca bu çalışmalarda kan örnekleme farklı trimesterlerde yapılmıştır (74). 2013'te bu sonuçlar sistematik reviewlerle konfirme edilmiştir (75,76). Çalışmalar; gözlemsel niteliktedir ve bulgular çatışmaktadır. Buna rağmen vitamin D düzeyi ve GDM arasında ters ilişki olduğu desteklenmektedir. 22000 den fazla gebede, 25(OH)D düzeyi ve olumsuz sonuçları inceleyen gözlemsel çalışmada; vitamin D eksikliği ve GDM 'yi içeren maternal ve neonatal sonuçlar arasında ilişki gösterilmiştir ve bu en kapsamlı review'dür (76). Bu reviewde heterojenite yoktur, karıştırıcı faktörler ayarlanmıştır. 11 ülkeden farklı etnisitede 25 (OH)D düzeyleri geniş yelpazede olan gebeler ele alınmıştır. Bu gebelerin bulguları genellenebilir. Vitamin D düzeylerini yeterli seviyeye getirecek, günlük D vitamini alımı yarar sağlayabilir ve bu randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir(77).

Sonradan; vitamin D ve GDM ilişkisi üzerine 5065 gebeden oluşan 7 gözlemsel çalışma daha yayınlanmıştır(78-83). Kore, Çin, İran, ve Arap Ülkeleri'nde gebelerde vitamin D eksikliği yüksek prevalanstadır ve GDM ile anlamlı ilişki vardır. Vitamin D eksikliğin CYP24A1(vitamin D'nin katabolik

enzimi)'in yüksek plasental ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(78). Çalışmaların bir kısmında, vitamin D-GDM arasında ters doz-yanıt ilişkisi olduğu ortaya çıkmıştır. Bu ilişki optimal vitamin D düzeyinin ve GDM'li gebelerde D vitamini takviyesi eklenmesinin belirlenmesine katkı sağlayabilir(84).

GDM'li Kanada'lı kadınlar; normal glukoz toleranslı ve düşük serum antiinflamatuvar ve metabolik reglaturan (adiponektin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1)gibi) düzeyi olan kadınlarla karşılaştırılınca yüksek vitamin D eksikliği insidansına sahiptir. Bu ilişki kord kanında da bulunmuştur(79). Vitamin D eksikliği'nin yaygın görüldüğü Türkiye'de, GDM sadece vitamin D eksikliği ile ilişkili değil, aynı zamanda PTH yüksekliği ile de ilişkili bulunmuştur. Hem vitamin D ve hem de PTH, ekstrasellüler kalsiyum homeostazının sağlanmasında sorumludur ve sekonder hiperparatiroidizmin diabetes mellitus riskini arttırdığı öne sürülmüştür (82).

Birçok çalışmada vitamin D eksikliği ve GDM arasında ilişki saptanırken karşıt görüşte olan çalışmalar da mevcuttur. Prospektif bir çalışmada, birinci trimester 25(OH)D düzeyi ve sonra GDM gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (85). Diğer bir çalışmada; 25(OH)D düzeyi ve GDM arasında ilişki saptanmamış, fakat 25(OH)D düzeyi ve 100gr glukoz tolerans testinden yarım saat sonra bakılan glukoz konsantrasyonlarında ters ilişki saptanmıştır (86).

2.4.2 Vitamin D-Preeklampsia İlişkisi:

Preeklampsia; gebeliklerin %2-8'ini komplike eden, 20. gebelik haftasından sonra yüksek kan basıncı ve proteinüri ile giden gebeliğe özgü multisistemik bir hastalıktır. Preeklampsia; maternal ve perinatal mortalite ve morbiditeye major katkıda bulunur (akut ve kronik dönemde) (87-89).

Son zamanlarda; epidemiyolojik çalışmalar gebelikteki düşük vitamin D düzeyi ve preeklampsia insidansı arasında ilişki göstermiş ve vitamin D eksikliğinin preeklampsia için risk faktörü olduğunu desteklemiştir (52,90). Ancak altta yatan mekanizma net değildir. Vitamin D eksikliği; inflamasyon bağımlı vasküler endotelial disfonksiyon ile ilişkilidir (91). Preeklampsia gebenin maternal vasküler sistemindeki patofizyolojik olay; endotel hücresindeki hasar veya disfonksiyon gibi görünmektedir (92,93). Preeklampside endotelial disfonksiyon kavramı; anjiogenik bozukluk durumunun bulunması (94,95) ve endotelial adezyon moleküllerinin düzeyinin maternal kanda artması (96,97) ile desteklenir. Vitamin D'nin preeklampsia riskini değiştirmesi üzerindeki mekanizması aydınlatılamamıştır. Son zamanlardaki in vitro çalışmalar; vitamin D'nin anjiogenezi iyileştirdiğini (98) ve endotelial hücrelerde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ettiğini (99) göstermektedir. Ancak bu bilgi in vivo olarak çalışılamamıştır.

Bazı gözlemsel çalışmalar; düşük vitamin D düzeyli kadınlar arasında preeklamps riski bildirmiştir (52,90,100,101). Ancak, bazı diğer çalışmalar; özellikle yüksek riskli alt gruplarda, bu ilişkiyi onaylamamıştır (102-105). 2013 yılında yayınlanan gözlemsel çalışmaların meta analizinde; vitamin D eksikliği ve preeklamps insidansı arasında bir ilişki gösterilmiş ama karıştırıcı faktörlerce ayarlanmış çalışmalarda bu ilişki anlamlı olarak saptanmamıştır (76).

2.4.3. Vitamin D-Sezaryen İlişkisi:

Vitamin D eksikliği ile sezaryen doğum arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. Yapılan çalışmalarda; gebelerdeki ırk, yaş, eğitim düzeyi, sigorta durumu ve alkol kullanımı dışlandıktan sonra, vitamin D eksikliği olan gebelerdeki sezaryen doğum riskinin, vitamin D seviyesi normal olan gebelerdekine göre 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Gebelik dönemindeki serum kalsiyum seviyesi ile erken doğum arasında ilişki mevcuttur. Vitamin D eksikliği ile oluşan düşük kalsiyum seviyeleri, gebelerde kas ve iskelet sisteminde zayıflığa sebebiyet vererek erken doğumlara neden olabilmektedir. Bazı otörlerce; vitamin D eksikliği olan kadınlar arasında; artmış sezaryen oranları raporlanırken (106,107) başka çalışmalar bu sonucun maternal vitamin D düzeylerinden bağımsız olduğunu öne sürmektedir (102,108).

2.4.4. Vitamin D- Diğer İlişkiler:

Vitamin D eksikliği gebelikte bakteriyel vaginozis insidansında artış ile ilişkili bulunmuştur (109) ve bu ilişki son zamanlarda sistematik bir review ile desteklenmiştir (76). Bakteriyel vaginozis insidansı; prematür membran rüptürü, preterm doğum, erken eylem, postpartum endometrit (110) ve preklinik gebelik kaybı gibi olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (111).

Vitamin D düzeyi ve postpartum depresyon durumunu araştıran yeni çalışmalar mevcuttur (112-114). Toplum tabanlı prospektif-kohort bir çalışmada; düşük vitamin D düzeyleri ile yüksek Edinburgh Postnatal Depresyon Skalası arasında, vitamin D düzeyleri düşük olanlarda yüksek olanlara göre postnatal depresyon semptomları daha yüksek oranda raporlanmıştır (113). Tersine, bir vaka-kontrol çalışmasında 605 postpartum depresyonda olan kadında 25(OH)D düzeyleri ölçülmüş, 875 geç gebelik dönemindeki kadına göre anlamlı fark saptanmamıştır (114).

2.5. Maternal Vitamin D Eksikliğinin Fetal Etkileri:

Fetus; maternal kalsiyum ve 25(OH)D depolarına bağlıdır. Bu nedenle, vitamin D eksikliği olan gebelerin bebeklerinde yansıması vardır (115,116). Yenidoğanda vitamin D plazma seviyeleri maternal düzeyin yaklaşık olarak %60-70' ine karşılık gelir (117) ancak bazı çalışmalar daha düşük seviyeler rapor

etmiştir (118). Bir Kanada çalışmasında; gebeliğinde vitamin D replasmanı alan, kadınlardan doğan yenidoğanlarda; vitamin D eksikliği (kord kanı vitamin D düzeyi <11 ng/ml olarak tanımlandı.) prevalansı %46' dır (119).

2.5.1. SGA İlişkisi:

Gözlemsel bazı çalışmalarda; SGA insidansı vitamin D düzeyleri ile ilişkilendirilmiştir (76,120-124). Prospektif kohort bir çalışmada, ikinci trimester vitamin D düzeyleri 10 ng/ml altında olan gebelerde, 3 kat artmış SGA riski tespit edilmiştir ancak istatistiki olarak anlamlı değildir (123). 3000'den fazla gebenin katıldığı bir diğer multi-etnik kohort çalışmada; 13 haftalık gebelikte vitamin D eksikliği, düşük doğum ağırlığı ve artmış SGA riski ile ilişkilendirilmiştir (122). 2000'in üzerinde doğumda yapılan Birleşik Devletler çalışmasında; 26. gebelik haftasından önce 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml üzerinde olanlar; yüksek doğum ağırlığı, büyük baş çevresi ve yarıya inmiş SGA riski ile ilişkili bulunmuştur (124). Tersine, diğer bazı gözlemsel çalışmalar; vitamin D eksikliği ile doğum kilosu ve boyu ilişkisini göstermemiştir (125,126). Yine de 2013 yılında derlenen bir meta analizde; vitamin D eksikliği ve SGA'lı doğum riski arasındaki ilişki güçlendirilmiştir (76).

2.5.2.Longitudinal Büyüme İlişkisi:

Longitudinal büyüme ve çocukluktaki kemik mineralizasyonu gestasyonel vitamin D eksikliğinden etkilenebilir (116,125,127,128). Yapılan çalışmalarda, fetal dönemde, vitamin D'nin femoral büyüme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (116,127). Doğumda, vitamin D düzeyi düşük kadınlardan doğan infantlarda uzun kemik boyu, daha kısa olarak bulunmuştur (125). Ancak bu sonuçlar evrensel değildir, bazı çalışmalar bu sonuçlarla aynı fikirde değildir (126,128). Kemik yoğunluğu; vitamin D düzeyi düşük olan kadınların yenidoğanlarında daha düşük raporlanmıştır (129), fakat iyi tasarlanmış yeni bir prospektif çalışmada, aralarında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (130). Bu nedenle; yenidoğan kemik sağlığı üzerine, anne vitamin D gerçek etkisi hala çalışma aşamasındadır.

2.5.3 Diğer İlişkiler:

Çocuklardaki solunumsal hastalıklarda, maternal vitamin D' nin rolü çalışılmaktadır. Respiratuar sinsityal virus tarafından oluşan alt solunum yolu enfeksiyonu (131) ve herhangi bir hikayeden oluşan solunum yolu enfeksiyonu riski; kord kanında düşük vitamin D düzeyi ile ilişkilidir (132). Annelerinde gebelikte yüksek vitamin D alımı olan ve kord kanında vitamin D düzeyi yüksek olan çocuklarda tekrarlayan wheezing riski daha düşük görünmektedir. Ancak astım ile olan ilişkisi belirsizdir (126,132). Egzema (126), besin alerjisi (133) gibi diğer atopik durumların riski, maternal vitamin D düzeyleri ile pozitif ilişkili olabilir. 231 infantta yaşamın ilk bir yılı esnasında yapılan bir çalışmada, kord

kanı vitamin D düzeyi 20ng/ml altında olanlar arasında, egzema riski daha yüksek bulunmuştur (134).

Çocuklarda tip 1 DM riski ve vitamin D eksikliği arasındaki ilişki çelişkilidir. Yeni bir vaka-kontrol çalışmasında gestasyonel vitamin D düzeyleri düşük olan kadınların çocuklarında iki kat artmış tip 1 DM riski gelişmiştir (135). Tersine, bir Fin çalışmasında çocuklarında tip 1 DM gelişen ve gelişmeyen kadınların vitamin D düzeyleri arasında fark saptanmamıştır (136).

2.6.Maternal Vitamin D-Kordon Kanı Vitamin D İlişkisi

Gebeliğin sonunda ölçülen maternal 25(OH)D düzeyi, kord kanında ölçülen 25(OH)D düzeyi için güçlü bir prediktördür. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada, doğum eylemi sırasında 123 gebeden ve bebekten kord kanı alınmış, anne ve bebek 25(OH)D düzeyleri arasında güçlü korelasyon saptanmıştır (137). Maternal obezite, kord kanı 25(OH)D düzeyi ile ters ilişkilidir. Geç gebelik döneminde vitamin D düzeyleri aynı olan gebelerde, obez annelerden doğan bebeklerin kord kanı 25(OH)D düzeyleri zayıf annelerden doğanlarınkine göre daha düşüktür. Bu durum, obezitede vitamin D biyoyararlanımının azalması teorisi ile açıklanmıştır (138).

2.7.Türkiye’de gebelik ve D vitamini

Türk gebe popülasyonunda da vitamin D yetmezliği sık görülen bir sağlık problemidir. Son yapılan çalışmalarda farklı bölgelerde %82'lere varan yüksek vitamin D yetmezliği insidansı saptanmıştır (139,140). Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda yapılan, ilk prenatal vizitleri için başvuran 12 gebelik haftası altındaki 148 gebe üzerinde yapılan çalışmada 20 ng/ml üzeri yeterli , 10-20 ng/ml arası yetmezlik, 10 ng/ml ve altı şiddetli yetmezlik kabul edildiğinde , 148 hastadan sadece 50 tanesinde normal (%33,8) , 89 'unda (%60.1) D vitamini yetmezliği , 9'unda(%6.1) da şiddetli yetmezlik saptanmıştır. (Türkiye Maternal Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Perinatal Tıp Kongresi'nde poster sunumu, Nisan 2015)

Tüm gebelerin D vitamini yetmezliği açısından rutin taranması henüz önerilmemektedir. Fakat yetmezlik açısından yüksek riskli olan popülasyonlarda rutin taramanın faydalı olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte yetmezlik saptandığında, ACOG tarafından günlük 1000-2000 IU vitamin D replasmanı önerilmektedir(141). Yetmezlik olmadığında ise tahmini günlük ihtiyaç ve diyetle alınması önerilen miktar sırasıyla 400 ve 600 IU/d'dir ve günlük tolere edilebilir üst alım sınırı 4000 IU/d'dir (142). Önerilen günlük alım miktarı bölgeden bölgeye, o bölgenin iklim koşulları, hava kirliliği ve hastaların güneşe çıkma ve giyim alışkanlıklarına göre değişkenlik gösterebilmektedir.

Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü'nün 2011 yılında yayımladığı bir genelge doğrultusunda gebelere D Vitamini Destek Programı Uygulaması başlatılmıştır. Bu program çerçevesinde 12. gebelik haftasını geçmiş tüm gebelere D vitamini desteğinin 1200 IU/gün olarak başlanması ve doğumdan sonraki laktasyon sürecinde de 6 ay süre ile devam edilmesi önerilmektedir. (TC SAĞLIK BAKANLIĞI ANNE-ÇOCUK SAĞLIĞI ve AİLE PLANLAMASI GENEL MÜDÜRLÜĞÜ GEBELERE D VİTAMİNİ DESTEK PROGRAMI REHBERİ)

2.8. D vitamini toksisitesi

D vitamini fazlalığında hiperkalsemi (kalsiyum düzeyinin 10.5 mg/dl ve üstü olması) ve hiperkalsiüri (kalsiyumun üriner atılımının kanlarda 250mg/gün'ü geçmesi) gelişebilir ki bunlar da renal ve üriner sistem taşları ile yakından ilişkilidir(Heaney 2008). Yetişkinlerde toksisite genellikle 10.000 IU/gün (250mikrogr/gün) ve üstü dozlarda görülmektedir(Institute of Medicine 2010). 7.5 mg(300.000 IU) D vitamini içeren tek-doz destek ürünleri zararlı olabileceği için önerilmemelidir.

1969 yılında Friedman ve Ornoy, 1979'da Chan ve 1987'de Ariyuki'nin

ratlar üzerinde yapmış olduğu çeşitli çalışmalarda , D vitamininin-indüklediğı teratojenite ve yeni gelen nesildeki yan etki potansiyeline yönelik (örn.: büyüme geriliğı, gecikmiş ossifikasyon kraniofasyal hipoplazi) bazı önermelerde bulunulmuştur. Fakat bu bulguların insanlar için de kabul edilmesinin önünde mantıklı engeller mevcuttur; şöyle ki bu deneylerde fetal etkilerin görülmesi için günde 200.000 IU(5mg) ve üstü D vitamini devam dozunun annenin sindirim sisteminden emilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak, annenin serum D vitamini normal sınırlar içindeyken, fetusta D vitamini metabolitlerinin normal sınırların üzerinde görülmesinin olası olmadığı Roth ve arkadaşlarının 2011’de yapmış olduğu çalışmalarda gösterilmiştir(National Institute of Health, NIH, 2011 verilerinden alınmıştır).

2.9. D vitamini ve gastro-intestinal inflamasyon ilişkisi

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları(IBH), genetik ile çevresel faktörlerin kompleks bir ilişki içinde bulunduğu immun-aracılı hastalıklardır. Bu hastalığın gelişmesinde etkisi olan çevresel faktörlerin başında ise normal bakteriyel flora ve muhtemelen D vitamini gelmektedir (143).

D vitamini ile genel anlamda tüm immun-aracılı hastalıklar arasında yakın ilişki olduğu gibi, aynı yakın ilişki inflamatuvar bağırsak hastalıkları ile arasında da

mevcuttur. Ek olarak, deneysel IBH modellerinde, D vitamini eksikliği veya reseptör defekti varlığında, tablonun çok daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (144).

T hücrelerinin vitamin D reseptörü(VDR) taşıdığı ve bu hücrelerin D vitamininin direkt ve indirekt hedefleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak D vitamininin aktif formu olan 1,25(OH)₂ D'nin, T-hücre aracılı hastalıkların gelişimini suprese ettiği de gösterilmiştir(örn: IBH, multiple sklerozis, tip 1 diabet gibi) (145,146). VDR defekti olan T hücrelerinin, daha fazla IL-17 ve IFN-gama salgılayıp daha hızlı proliferasyon olarak daha şiddetli bir gastrik inflamasyon tablosu oluşturduğu gösterilmiştir (147).

Gebelerin yaklaşık %80'ini gebeliğin özellikle ilk trimesterında yoğun olarak etkileyen ve hastaneye başvuruların ve hastanede takiplerin büyük bir yüzdesini oluşturan, bunun sonucu olarak ciddi bir psikolojik, sosyal ve ekonomik yükü bulunan emezis ve hiperemesis gravidarum tanısı ile, yine yapılan çalışmalarda Türkiye'de gebelerin yaklaşık %80'inde saptanmış olan D vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığı hiç sorgulanmamıştır. D vitamini eksikliğin yapılan deneylerde gastrik inflamasyonda artış ile anlamlı bir birlikteliği bulunmaktadır. Yapılması planlanan çalışmada, merkezimize başvuran 12 hafta altı gebelerde izlenen emezis ve hiperemesis gravidarum semptomları ile vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişkinin bulunup bulunmadığının ortaya konması

amaçlanmaktadır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Haziran 2015- Kasım 2015 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran, birinci trimesterde olan 200 gebe dahil edildi. Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca, 25901600-23 sayı numaralı karar ile onay verildi.

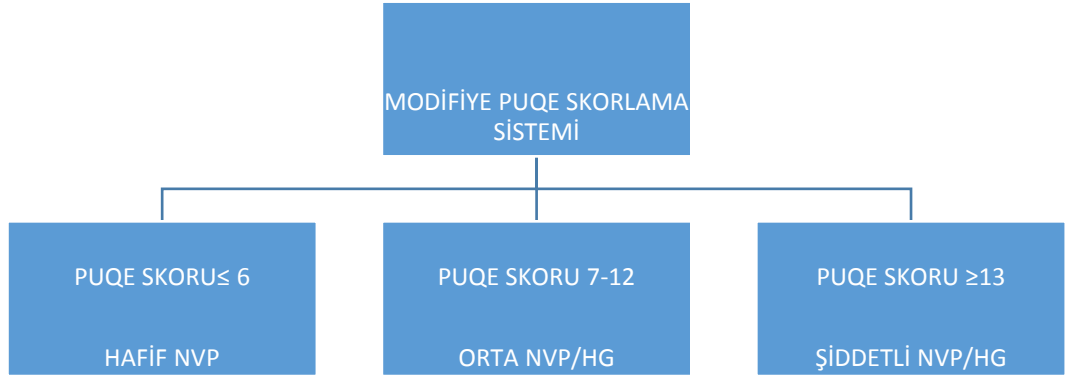
Çalışmada hastalardan onam formu aracılığı ile onam alındı. Anamnezleri anket formu aracılığı ile sorgulandı. Anket formunda; hastaların yaşı, gebelik haftası, kaçınıcı gebeliği olduğu, ek hastalık varlığı, ek vitamin desteği kullanıp-kullanmadığı, giyim alışkanlıkları, gebelik öncesinde bulantı-kusma şikayetlerinin olup olmadığı, gebeliğin kaçınıcı haftasından itibaren bulantı-kusma şikayetlerinin başladığı sorgulandı. Gebelerin günde yaklaşık kaç saat bulantı hissettiği, günde kaç defa öğürme hissi olduğu ve günde ortalama kaç defa kusma şikayetlerinin olduğu sorgulandı ve Modifiye PUQE Skorlama Sistemine göre puanlama ve skorlama yapıldı (Tablo 3). Sonrasında hastaların toplam PUQE skorları belirlendi.

GÜNDE YAKLAŞIK KAÇ SAAT BOYUNCA BULANTI HİSSEDİYORSUNUZ? Hiç : 1 puan 1sa : 2 puan 2-3sa : 3puan 4-6sa : 4 puan >6sa : 5 puan
GÜNDE ORTALAMA KAÇ DEFA ÖĞÜRME HİSSİ OLUYOR? Hiç : 1 puan 1-2 defa : 2 puan 3-4 defa : 3 puan 5-6 defa : 4 puan >6 : 5 puan
GÜNDE ORT.KAÇ DEFA KUSMANIZ OLUYOR? Hiç : 1 puan 1-2 defa : 2 puan 3-4 defa : 3 puan 5-6 defa : 4 puan >6 : 5 puan
MODİFİYE PUQE SKORU 6 ve altı: hafif 7-12: orta 13 ve üzeri: şiddetli hiperemesis gravidarum

Tablo 3: Çalışmaya Katılan Hastaların Modifiye PUQE Skarlama

Sistemi'ne göre puanlama ve skarlamaşı

PUQE skoru 6 ve altında olanlar normal ve hafif NVP grubunu, 7 ve üstü olanlar ise orta ve şiddetli NVP/ hiperemesis gravidarum grubunu oluşturdu. Çalışmada orta ve şiddetli NVP grupları, hastaların klinikleri ve tedavi modalitelerindeki benzerlikleri nedeni ile tek bir grup olarak ele alındı.



Tablo 4 : Modifiye PUQE Skorlama Sistemine göre NVP/HG’un Sınıflandırılması

Karaciğer, böbrek hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıkları ile enteropatiye neden olabilecek hastalıklara sahip olan gebeler ve önceden diabetes mellitus tanısı olan hastalar çalışmadan dışlandı.

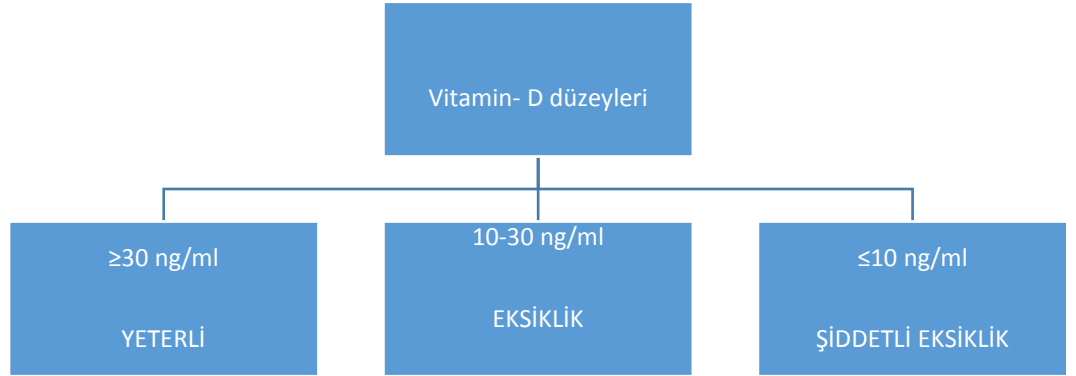
Hastaların cilt tipi; Fitzpatrick skorlamasına göre, kolay kızaran ve açık tenli, sarışın kişilere cilt tipi I, buğday tenli, orta açık cilt tipli kişilere cilt tipi II, orta koyu,esmer tenli kişilere cilt tipi III, numaraları verilerek; belirlendi. Fitzpatrick cilt tipi skorlama sisteminde yer alan IV, V ve VI numaralı cilt tipleri sınıflamada kullanılmadı.

Skin Type	Fitzpatrick Skin Type	Common Nationalities
1	Very fair- always burns in the sun and never tans	Celtic
2	Fair- burns in the sun and tans with great difficulty	Scandinavian
3	Fair- burns but tans gradually	Caucasian
4	Medium- Hardly ever burns and tans with ease	Mediterranean, Hispanic and some Asian
5	Light Brown- Rarely burns and tans profusely	Pakistani & Indian
6	Dark Brown- never burns in the sun and is deeply pigmented	African

Tablo 5 : Fitzpatrick Cilt Tipi Skorlama Sistemi, Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine 6th Edition (May 23, 2003)

Giyim alışkanlıklarına göre hastalar açık ve kapalı olarak 2 gruba ayrıldı.

Vitamin D düzeyleri; 30 ng/ ml üzerinde olanlar yeterli, 30-10 ng/ml arasında olanlar eksiklik, 10 ng/ ml altında olanlar şiddetli eksiklik grubu olarak tanımlandı.



Tablo 6 : Vitamin D düzeylerine göre hastaların sınıflandırılması, J Clin Endocrinol Metab, July 2011, 96(7) 1911–1930

Çoğul gebelikler, yardımcı üreme tekniklerinden faydalanılmış olan Gebelikler, bilinen gastrointestinal hastalık tanısı (gastrik ülser, ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi) bulunan ve/veya gebelik öncesinde de bulantı-kusma semptomları gösteren gebeler; çalışma esnasında gebelere D vitamini desteği verilmeyeceğinden, vitamin D kullanımı için kesin endikasyonu olan gebeler çalışmanın dışında bırakıldı.

3.2. Analiz:

Merkezimize başvuran 12. Gebelik haftası altındaki tanımlanmış kriterleri karşılayan tüm gebelerden, antekubital venden alınan 5 cc kan materyali alınarak EDTA'lı tüpler içerisinde muhafaza edildi. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarına çalışılmak üzere günlük gönderildi. 3800 RPM hızda 5 dakika süre ile santrifüj edilerek plazma ayrıştırıldı. Plazma vitamin D düzeyleri LC-MS/MS yöntemi kullanılarak THERMO- SCIENTIFIC ULTIMATE 3000 cihazı ile ölçüldü. Veriler, çalışma için oluşturulmuş olan olgu takip formuna işlendi.

VERİLERİN KAYDEDİLDİĞİ OLGU TAKİP FORMU

KATILIMCILARIN ÖZELLİKLERİ	BULGULAR
GEBE ADI-SOYADI	
YAŞI	
GÜNDE YAKLAŞIK KAÇ SAAT BOYUNCA BULANTI HİSSEDİYORSUNUZ? (hiç/1sa/2-3sa/4-6sa/>6sa)	
GÜNDE ORTALAMA KAÇ DEFA ÖĞÜRME HİSSİ OLUYOR? (0/1-2defa/3-4defa/5-6defa/>6)	
GÜNDE ORT.KAÇ DEFA KUSMANIZ OLUYOR? (0/1-2defa/ 3-4 defa/ 5-6 defa/>6)	
MODİFİYE PUQE SKORU	
GİYİM (açık/kapalı)	
TEN RENGİ (beyaz tenli- Tip I/ Kumral- Tip II/Esmer- Tip III)	
VİT D Düzeyi	

3.3. İstatistiksel Yöntemler:

Verilerin analizi SPSS for Windows 17.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum-maksimum) biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterildi.

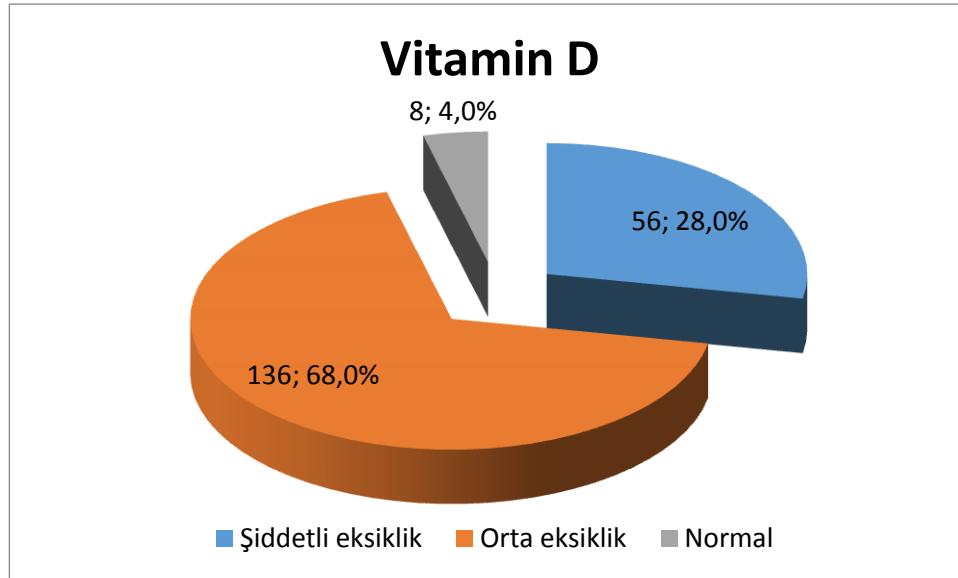
Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle değerlendirildi. Gruplar arasında medyan değerler yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Mann Whitney U testiyle ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Kruskal Wallis testiyle incelendi. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde Conover'in çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) tespit edildi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare testiyle değerlendirildi. PUQE ile sırasıyla; yaş ve vitamin D ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 12. gebelik haftasının altında uygun kriterleri kapsayan toplam 200 gebe dahil edilmiştir. Katılan gebelerin yaş ortalaması 28,51 olarak saptandı ve katılımcıların yaşları 18-42 arasında değişmekteydi.

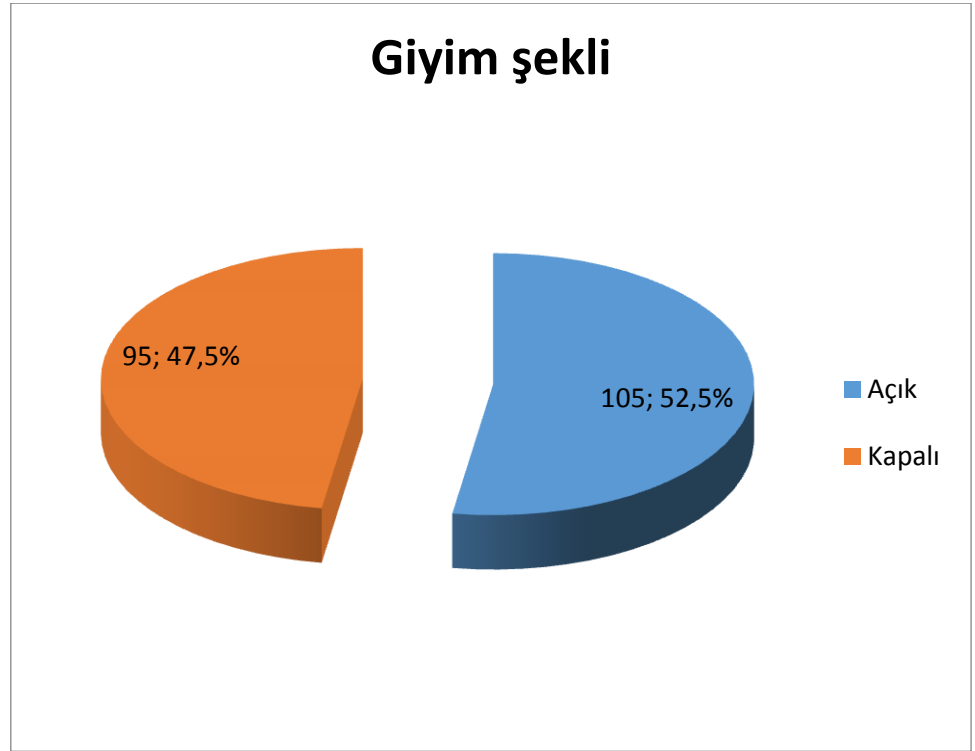
Çalışmaya D vitamini düzeyi normal olan (> 30 ng/ml) 8, yetersiz olan 136 (10-30 ng/ml) , şiddetli eksik olan (<10 ng/ml) 56 gebe dahil edilmiştir. Şekil 1’de çalışmaya katılan gebelerin vitamin D düzeylerine göre dağılımı görülmektedir.



Şekil 1 : Hastaların Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

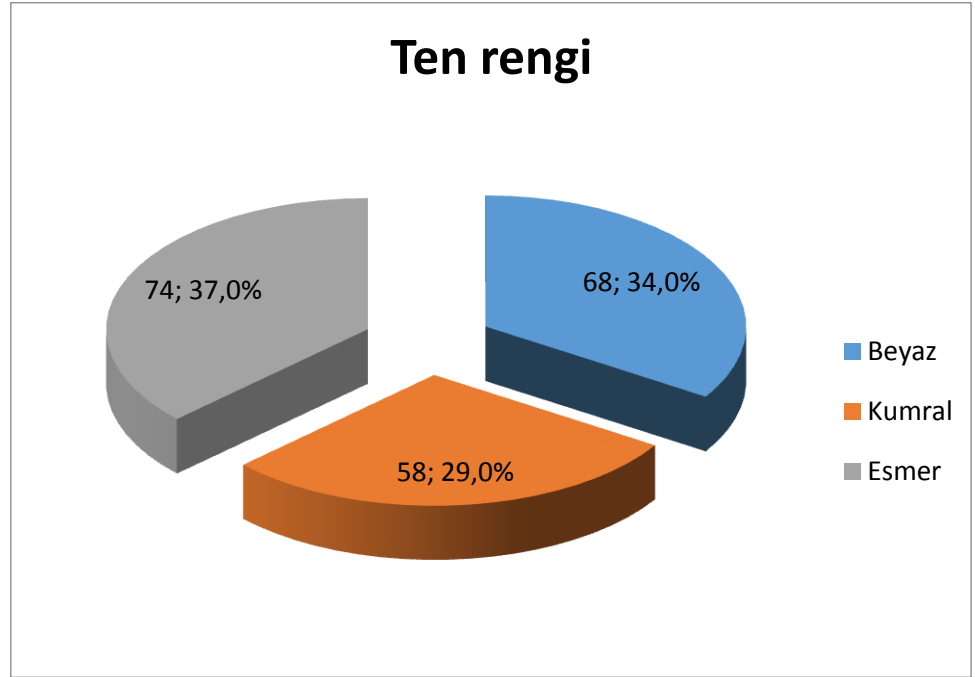
Çalışmaya katılan 200 gebeden 105'i açık, 95'i kapalı giyinmekteydi.

Şekil 2'de hastaların giyim şekillerine göre dağılımları gösterilmiştir.



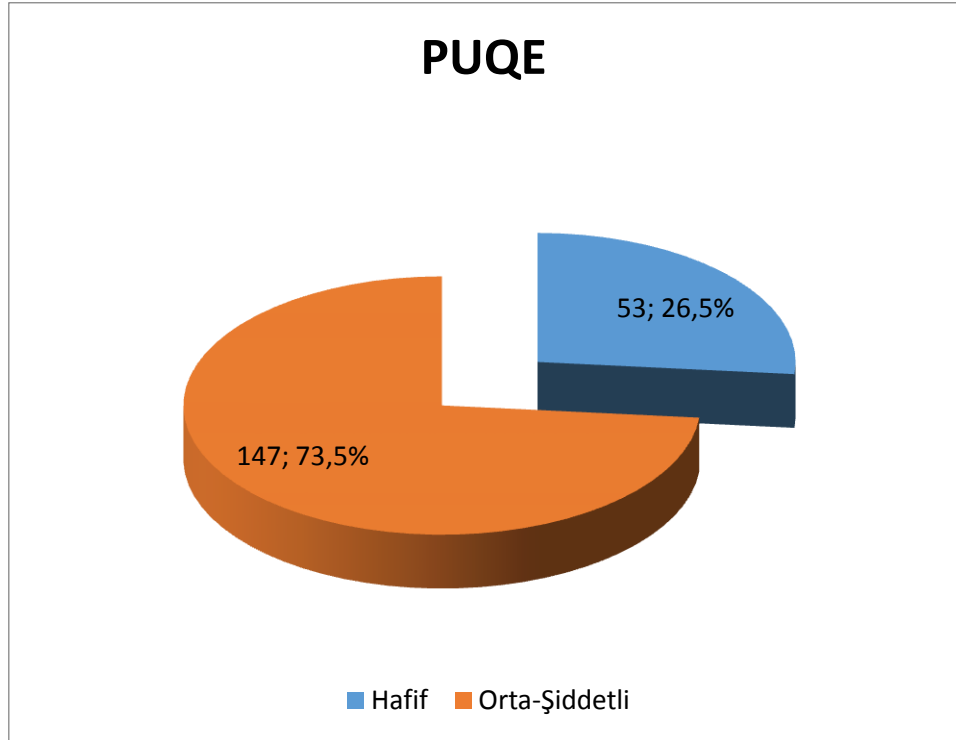
Şekil 2 : Çalışmaya katılan gebelerin giyim şekillerine göre dağılımı

Fitzpatrick cilt tipi skorlamasına göre cilt tipleri sınıflandırıldığında gebelerin 68'i beyaz tenli yani tip I, 58'i kumral yani tip II, 74'ü ise esmer yani tip III cilt tipine sahipti. Çalışmaya katılan gebelerin cilt tiplerine göre dağılımı şekil 3'te gösterilmektedir.



Şekil 3 : Çalışmaya katılan gebelerin cilt tiplerine göre dağılımı

PUQE skorlama sistemine göre 53 gebe 7'nin altında puan alarak hafif bulantı-kusma grubuna, 147'si ise 7 nin üzerinde puan alarak orta ve şiddetli bulantı -kusma grubuna girmiştir. Yani çalışmaya katılan gebelerin %26,5'i düşük PUQE skorlarına sahipken, %73,5'i orta ve şiddetli PUQE skorlarına sahipti. Şekil 4'te bunların dağılımı görülmektedir.



Şekil 4 : PUQE skorlama sistemine göre hastaların dağılımı

Tablo 7’de genel olarak olguların giyim şekli, ten rengi, vitamin D ve PUQE yönünden frekans dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 7. Olguların giyim şekli, ten rengi, vitamin D ve PUQE yönünden frekans dağılımları

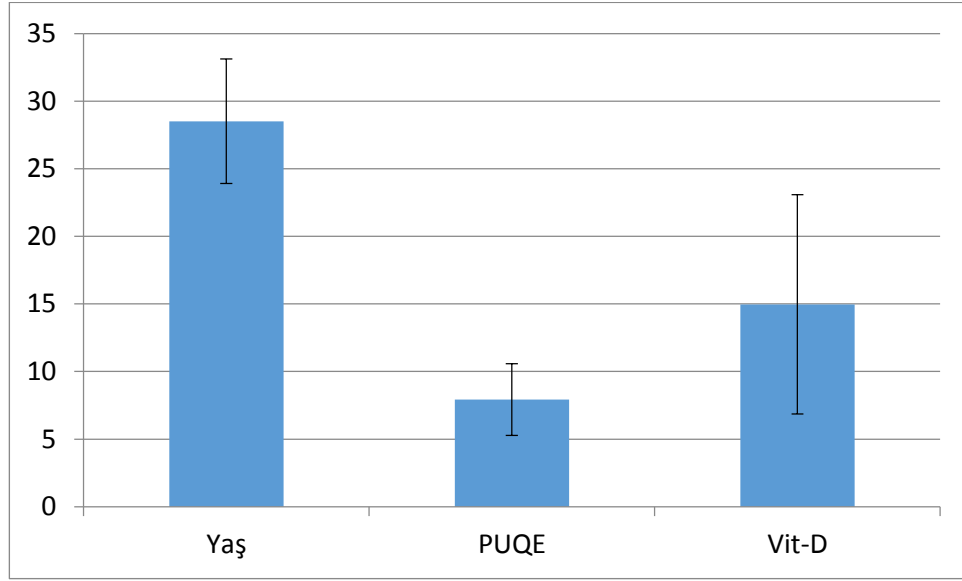
Değişkenler	Sayı	Yüzde
Giyim		
Açık	105	52,5
Kapalı	95	47,5
Ten rengi		
Beyaz	68	34,0
Kumral	58	29,0
Esmer	74	37,0
Vit-D		
Şiddetli eksik	56	28,0
Orta	136	68,0
Normal	8	4,0
PUQE		
Hafif	53	26,5
Orta-şiddetli	147	73,5

Tablo 8’de olguların yaş, PUQE ve vitamin D düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler verilmiştir.

Tablo 8. Olguların yaş, PUQE ve vitamin D düzeylerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min-Max
Yaş	28,51	4,61	29	18-42
PUQE	7,93	2,65	7,5	3-13
Vit-D	14,97	8,11	13,98	1,98-54,36

Çalışmaya katılan gebelerin ortalama yaşının 28.51, ortalama PUQE evrelerinin 7.93 ve ortalama D vitamini düzeylerinin 14.97 olduğu saptanmıştır. Çalışmaya katılan gebeler arasında yaş açısından en küçük 18, en büyük yaş 42; PUQE evrelemesine göre en düşük puan 3 en yüksek 13, D vitamini düzeylerine göre de en düşük değer 1.98 en yüksek değer 54.36 olarak saptanmıştır.



Şekil 5 : Olguların ortalama yaş, PUQE skoru ve vitamin D düzeylerinin grafiksel olarak gösterilmesi

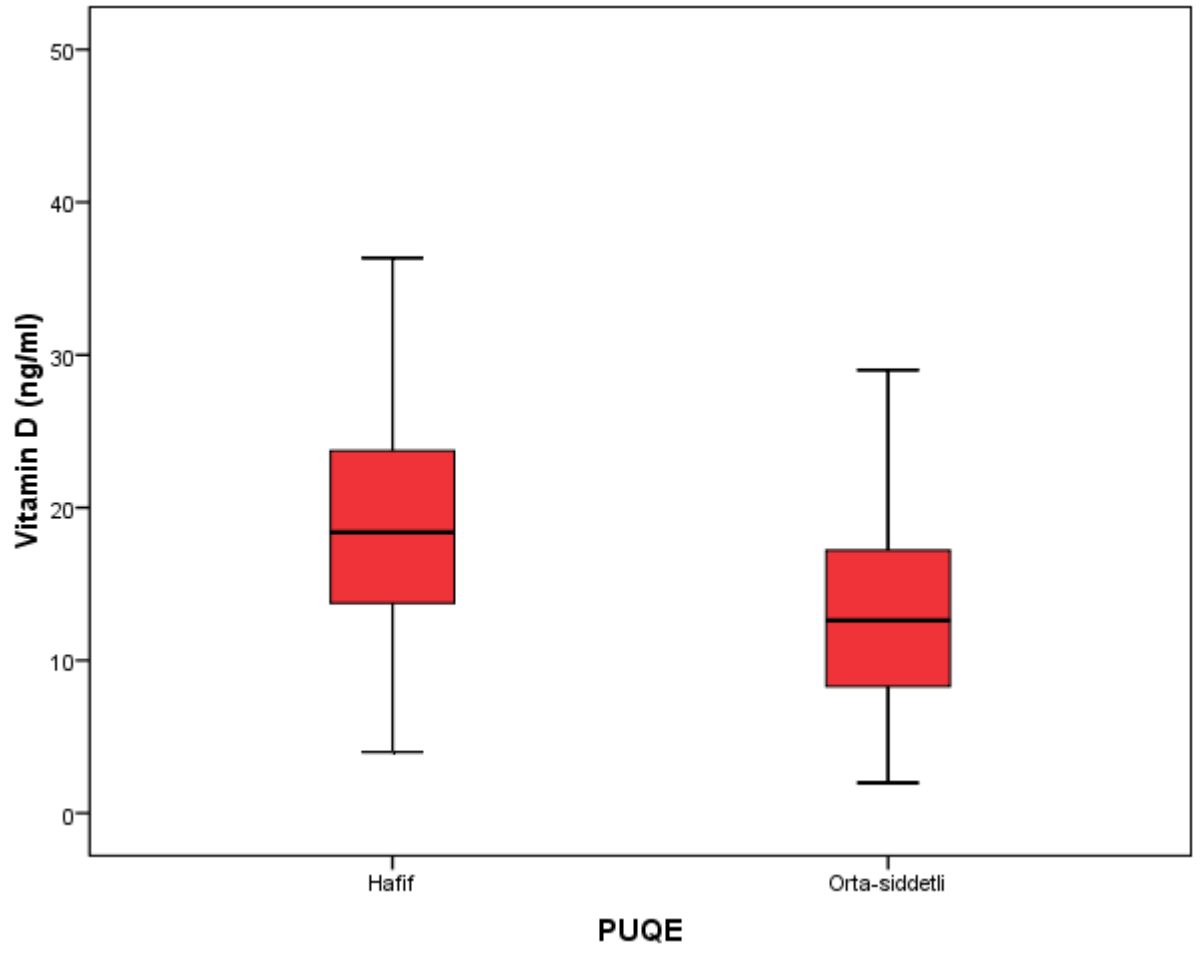
Tablo 9' da PUQE şiddetine göre olguların vitamin D düzeyleri yönünden yapılan karşılaştırma sonucu yer almaktadır. Hafif gruba göre Orta-şiddetli grubun medyan Vitamin D düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p<0,001$). (bkz Şekil 6).

Tablo 9. PUQE Skoru şiddetine göre olguların vitamin D düzeyleri

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min-Max	p-değeri †
PUQE					<0,001
Hafif	19,45	8,46	18,38	4,00-46,90	
Orta-şiddetli	13,36	7,37	12,62	1,98-54,36	

† Mann Whitney U testi.

Tablo 9’da görüldüğü gibi; PUQE evrelemesine göre hafif bulantı-kusma grubundaki hastalarda ortalama D vitamini düzeyi 19,45 iken PUQE evrelemesine göre 7-12 puan ve 13 puan ve üstünü kapsayan orta ve şiddetli bulantı-kusma grubunda ortalama D vitamini düzeyi 13,35 olarak belirlenmiştir. Orta ve şiddetli bulantı-kusması olanlarda D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu ve bulguların istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır.



Şekil 6 : Vitamin D düzeyi – PUQE skoru ilişkisi

Tablo 10'da çalışmaya katılan gebelerin PUQE şiddetine göre yaş, giyim şekli, ten rengi ve vitamin D düzeylerinin dağılımı gösterilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı bulunan sonuçlara ait p-değerleri koyu puntolarla ifade edilmiştir.

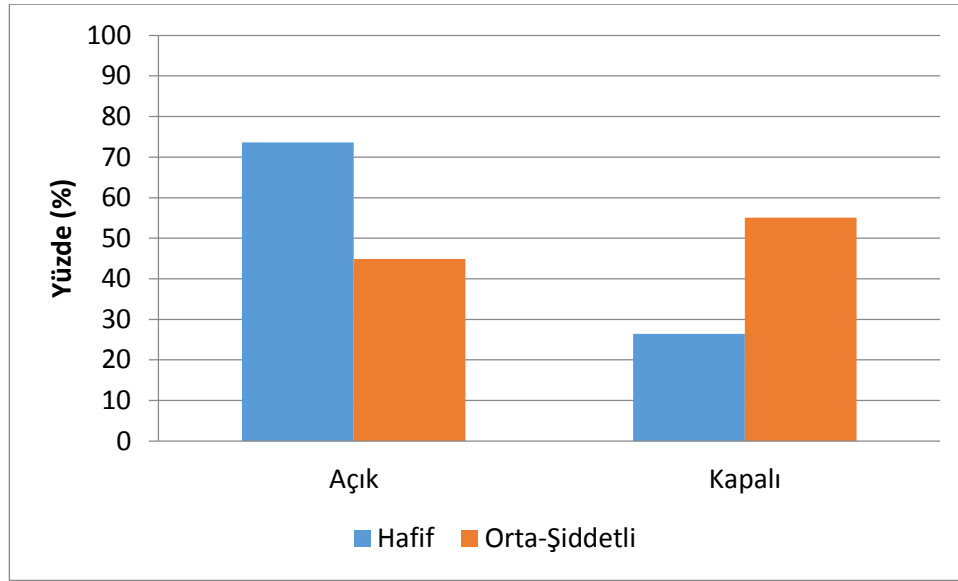
Tablo 10 : Olguların PUQE Skoru şiddetine göre yaş, giyim şekli, ten rengi ve vitamin D düzeylerinin dağılımı

Değişkenler	Hafif (n=53)	Orta-Şiddetli (n=147)	p-değeri
Yaş	29,1±4,2	28,3±4,7	0,254†
Giyim			<0,001‡
Açık	39 (%73,6)	66 (%44,9)	
Kapalı	14 (%26,4)	81 (%55,1)	
Ten rengi			0,007‡
Beyaz	26 (%49,0)	42 (%28,6)	
Kumral	16 (%30,2)	42 (%28,6)	
Esmer	11 (%20,8)	63 (%42,8)	
Vit-D			<0,001‡
Şiddetli eksik	5 (%9,4)	51 (%34,7)	
Orta	43 (%81,2)	93 (%63,3)	
Normal	5 (%9,4)	3 (%2,0)	

† Student's t testi, ‡ Pearson'un Ki-Kare testi.

Tablo 10'da görüldüğü gibi, çalışmaya katılan açık giyimli 105 gebeden 66'sı yani %62.9'u PUQE skoru orta-şiddetli grupta iken kapalı giyimli 95 gebeden 81'i yani %85.3'ü bu gruptadır. Hafif gruba göre Orta-şiddetli grupta

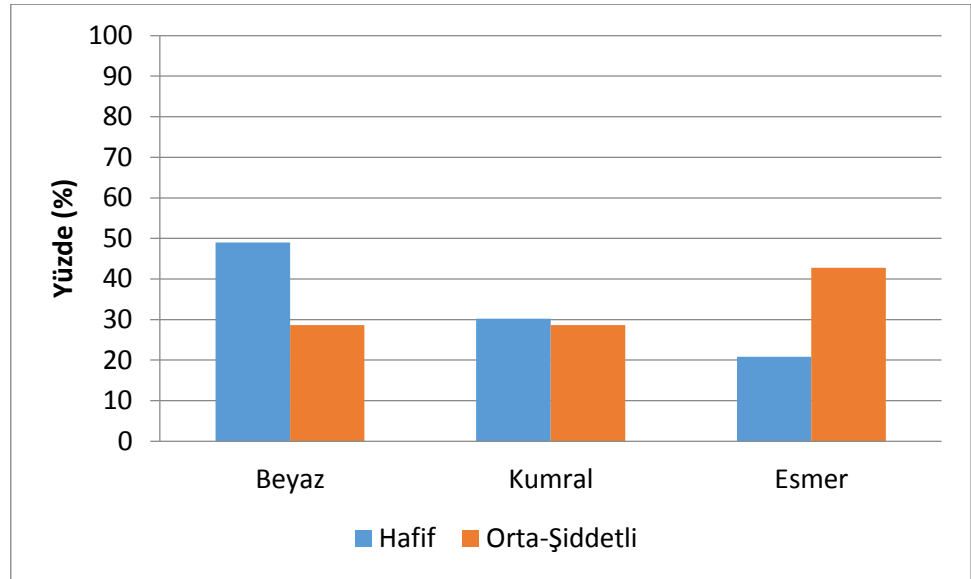
açık giyinenlerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, kapalı giyinenlerin oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Ki-Kare Testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada, kapalı giyinenlerde PUQE skorunun daha yüksek olduğu saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.0001$) (bkz Şekil 7).



Şekil 7 : Hafif ve Orta-Şiddetli NVP/HG ile giyim şekli ilişkisi

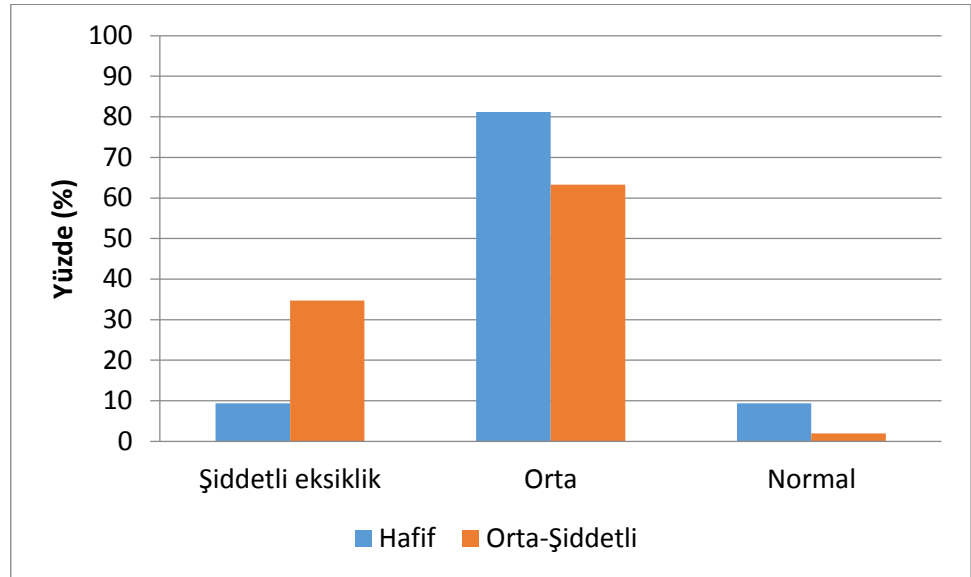
Hafif grup ile orta-şiddetli grup arasında yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,254$).

Hafif gruba göre Orta-şiddetli grupta beyaz tenli olanların oranı istatistiksel anlamlı olarak daha düşük, esmer tenli olanların oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,007$). Gruplar arasında kumral olanların oranı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (bkz Şekil 8).



Şekil 8 : Hafif ve orta- şiddetli PUQE skorlarının cilt tiplerine göre dağılımı

Hafif gruba göre Orta-şiddetli grupta Vitamin D düzeyi yönünden şiddetli eksiklik görülenlerin oranı istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek, orta şiddetli eksiklik olanların ve normal seyredenlerin oranı ise istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0,001$) (bkz Şekil 9).



Şekil 9 : Hafif ve Orta-Şiddetli PUQE skorlarının Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

Fitzpatrick skorlaması kullanılarak yapılan sınıflamaya göre katılan gebelerin 68'i tip I, 58'i tip II ve 84'ü de tip III cilt yapısına sahipti. Tip I cilt yapısına sahip olanların 26'sı yani %38.2'sinde hafif, 42'si yani %61.8'inde ise orta-şiddetli PUQE skorları saptanmıştır. Orta şiddetli PUQE skoru tip II cilt

yapısında olanların %72.4'ünde saptanmıştır. Tip III cilt yapısına sahip olan 74 gebeden ise %85.1'inde orta ve şiddetli PUQE skorları saptanmıştır ve bu verilere göre; tip III cilt yapısında yani orta-koyu ve esmer tenli gebelerde, PUQE skorları daha yüksektir ve istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.007$).

D vitamini düzeyleri çalışmaya katılan gebelerin 56'sında şiddetli eksik Gruptadır (vit D <10 ng/ml). Bunlardan 5'i yani %8.9'u hafif, 51'i yani %91.1'i orta-şiddetli PUQE puanına sahiptir. D vitamini şiddetli eksik olan grupta PUQE skoru daha yüksektir ve bu istatistiksel olarak anlamlıdır($p<0.0001$).

Tablo 11'de olguların giyim şekli, ten rengi ve vitamin D ölçümlerine göre PUQE skorları değerlendirilmiştir.

Tablo 11 : Olguların giyim şekli, ten rengi ve vitamin D ölçümlerine göre PUQE skorları

	Ortalama	Std.Sapma	Medyan	Min-Max	p-değeri
Giyim					<0,001†
Açık	6,9	2,32	7,0	3,0-13,0	
Kapalı	9,0	2,57	9,0	3,0-13,0	
Ten rengi					<0,001‡
Beyaz ^a	7,1	2,55	7,0	3,0-13,0	
Kumral ^b	7,9	2,60	7,0	3,0-13,0	
Esmer ^{a,b}	8,7	2,59	9,0	3,0-13,0	
Vit-D					<0,001‡
Şiddetli eksik c,d	9,7	2,55	10,0	3,0-13,0	
Orta ^c	7,3	2,37	7,0	3,0-13,0	
Normal ^d	6,1	2,03	6,0	3,0-13,0	

† Mann Whitney U testi, ‡ Kruskal Wallis testi,

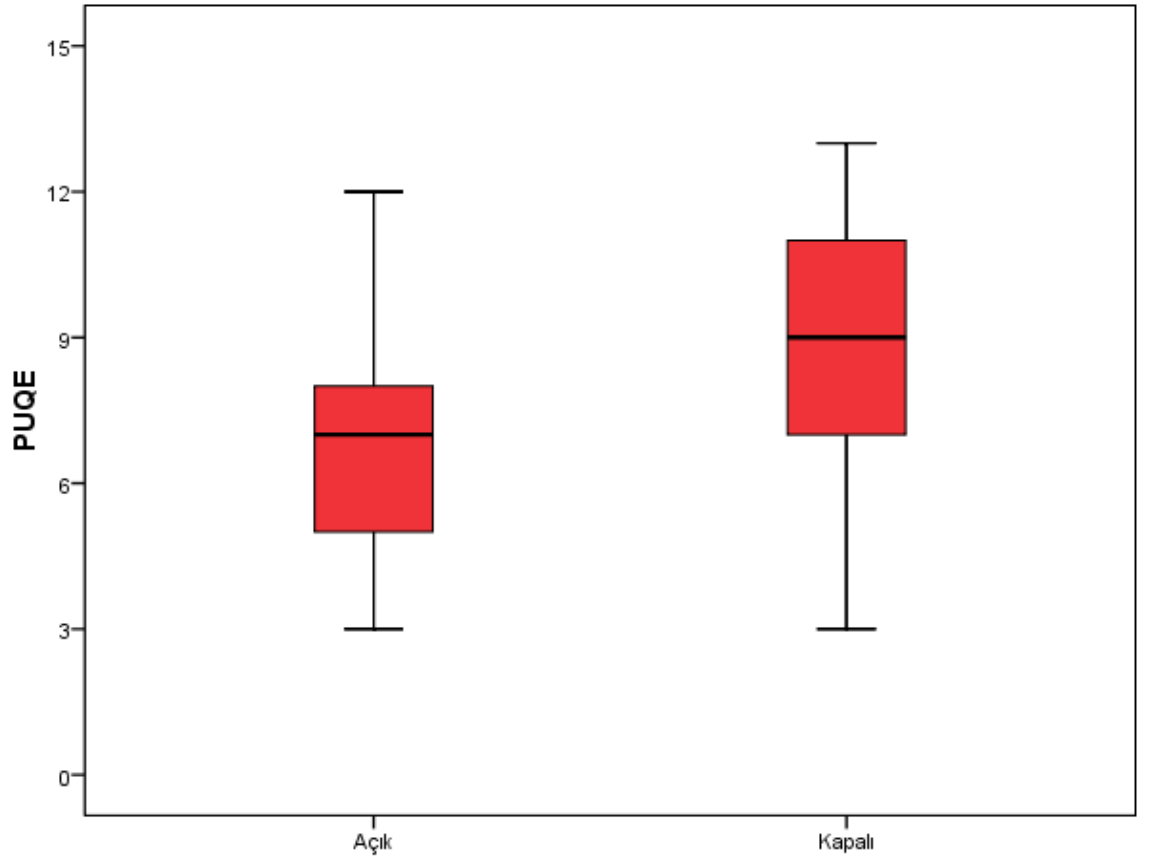
a: Beyaz tenli grupla esmer grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$),

b: Kumral tenli grupla esmer grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,041$),

c: Şiddetli eksiklik grubu ile orta şiddetli eksiklik grubu arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$),

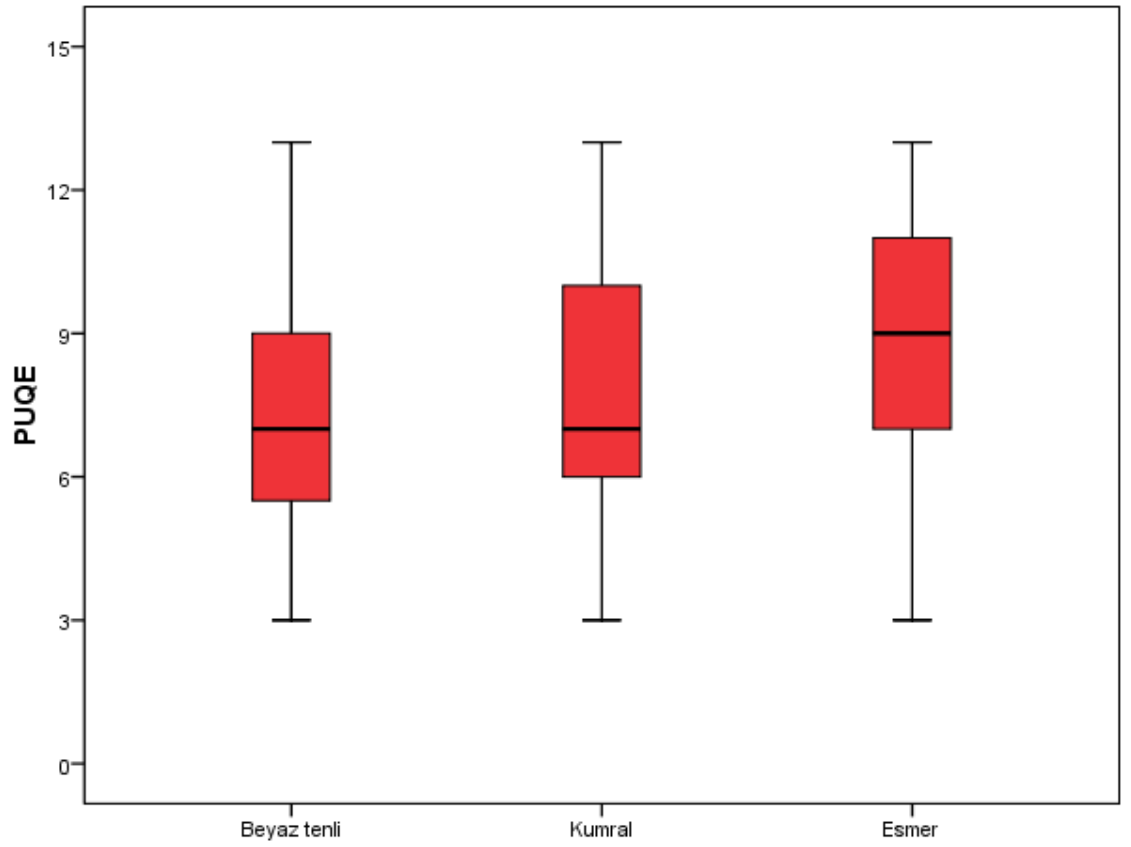
d: Şiddetli eksiklik grubu ile normal grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,001$).

Açık giyinen gruba göre kapalı giyinen grubun medyan PUQE skoru düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (bkz Şekil 10).



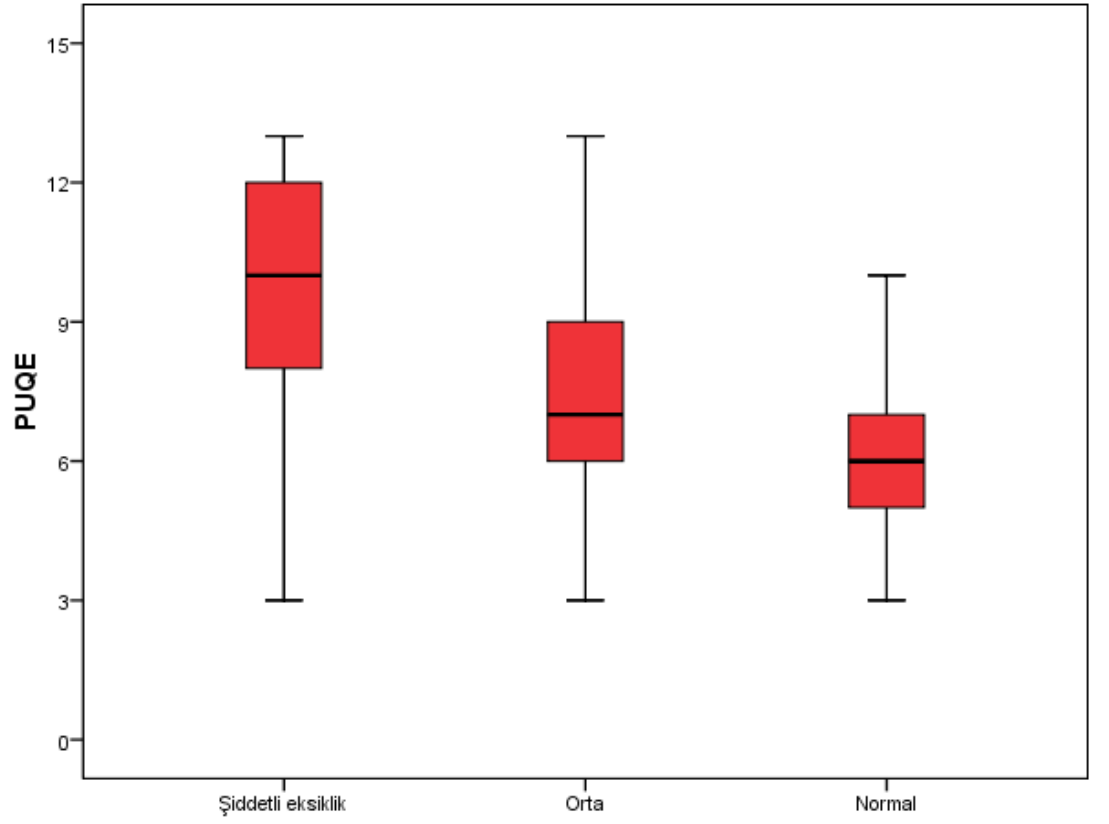
Şekil 10 : Giyim şekilleri - PUQE skoru ilişkisi

Ten rengine göre medyan PUQE skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$) Beyaz ve kumral tenli gruplara göre esmer tenli grubun medyan PUQE skoru düzeyi istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,001$ ve $p = 0,041$). Beyaz ve kumral grupları arasında ise PUQE skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,124$) (bkz Şekil 11).



Şekil 11 : Ten rengi – PUQE skoru ilişkisi

Vitamin D düzeyine göre de medyan PUQE skoru düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim olup ($p < 0,001$) şiddetli eksiklik görülen gruba göre orta ve normal olan gruplarda medyan PUQE skoru istatistiksel anlamlı olarak daha düşüktü ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). Orta ve normal gruplar arasında ise PUQE skoru açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,148$) (bkz Şekil 12).



Şekil 12 : Vitamin D düzeyleri – PUQE skoru ilişkisi

Yaş ile PUQE skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon görülmedi ($r=-0,128$ ve $p=0,071$). Buna karşın, Vitamin D düzeyi arttıkça PUQE skorunun azalmakta olduğu saptanmıştır ($r=-0,492$ ve $p<0,001$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

D vitamini yetersizliği ve şiddetli eksikliği dünya çapında ve Türkiye’de hem genel popülasyonda hem de gebelerde yüksek prevalansta görülmektedir. Sınırlı güneş ışığı maruziyeti ve /veya azalmış vitamin D alımının buna sebebiyet verebileceğini düşünmekteyiz. Ancak ülkemizin güneş ışığından faydalanan bir ülke olmasına rağmen yine de bu kadar yüksek prevelanslarda görülüyor olması bu veriyi desteklememektedir. Bu noktada etkili olan faktörün, gebelerin giyim tarzları, güneşe çıkma ve egzersiz alışkanlıkları olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, gebelerde D vitamini yetersizliği %96, eksikliği %28 olarak saptandı. Çalışmamıza katılan gebelerin sadece %4’ünde normal D vitamini düzeyleri saptanmıştır. Vitamin D eksikliği, çalışmalarda değişik prevalanslarda görülmektedir. Bunda farklı kültürlerin, farklı giyim tarzlarının ve yaşanan enlemin etkisi büyüktür. Türkiye güneşli bir ülke olmasına rağmen vitamin D eksikliği ve yetersizliği yüksek oranda görülmektedir. Bunda yaşam ve giyim tarzı faktörlerinin etkisi bulunmaktadır. Çalışmamızda %47.5 (n=95) kapalı giyimli %52.5 (n=105) açık giyimli gebe vardı. Biberoğlu ve ark.’nın yaptığı 2015 yılında yaptıkları çalışmada kapalı giyimli kişilerde D vitamini düzeyi açık olanlara göre anlamlı olarak daha azdı ($p<0,05$) (TEZ ÇALIŞMASI). Parıldar ve ark.’nın yaptığı çalışmada da kapalı giyimli gebelerde vitamin D düzeyi anlamlı olarak düşük çıkmıştır (124).

Vitamin D eksikliğinin uzun dönem sonuçları henüz aydınlatılamamıştır.

Bu konuda ülkemizde ve dünya çapında yapılmış olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında D vitamini yetmezliği ile gebelik komplikasyonları ve fetal gelişim arasında anlamlı ilişki gösterilmişken, bir kısmında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu konuda ileri düzey çalışmalara gerek duyulmaktadır.

Çalışmamızda ise D vitamini eksikliğinin, spesifik olarak, gebeliğin bulantı-kusması ve hiperemesis gravidarum tablolarındaki etkileri üzerinde çalışılmıştır. Bu konuda yapılmış başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Bulantı-kusma şikayetleri normal gebeliklerinin %80'e varan yüksek bir oranında görülmektedir. Dehidratasyon ve ketonürinin eşlik ettiği daha ileri formu olan hiperemesis gravidarum tablosu ise %1.5'e varan bir kısmını etkilemektedir. Gebelikte görülen bulantı-kusma ve hiperemesis gravidarum tabloları gebeler için pek çok anlamda kısıtlayıcı olmakta ve yaşamlarını büyük ölçüde etkilemektedir. Hem gebeler, hem de aileleri üzerinde ciddi sosyal, psikolojik ve ekonomik etkiler oluşturmaktadır. Bu şikayetle yapılan hastane başvuruları da ilk trimester başvuru nedenlerinin önemli bir yüzdesini oluşturmakta, teşhis ve tedavi süreciyle obstetri pratiğinde çok önemli bir yer tutmaktadır

Çalışmamıza katılan gebelerdeki bulantı-kusma semptomlarını sınıflamak amacı ile modifiye PUQE (pregnancy unique qualification of emesis) skorlaması kullanılmıştır. Bu skarlama sistemine göre de gebeler; hafif hiperemezis ve orta ve şiddetli hiperemezis grubu olarak iki gruba ayrılmıştır. Orta ve şiddetli hiperemezis grupları, mevcut klinik ve tedavi modalitelerindeki benzerlikleri nedeni ile tek bir grup halinde ele alınmıştır. Buna göre, çalışmaya katılan 200 gebenin %26.5'i (n= 53) hafif, %73.5'i (n=147) orta-şiddetli PUQE skoruna sahipti. Hafif PUQE skoruna sahip olan grupta ortalama D vitamini düzeyi 19.45 ng/ml iken, orta ve şiddetli PUQE skoruna sahip olanlarda ortalama D vitamini düzeyi 13.35 ng/ml olarak saptandı ki bunun da istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p < 0,001$). Gastrik inflamasyon ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir. T hücrelerinin vitamin D reseptörü (VDR) taşıdığı ve bu hücrelerin D vitamininin direkt ve indirekt hedefleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin, T-hücre aracılı hastalıkların gelişimini suprese ettiği de gösterilmiştir (145,146). VDR defekti oluşturulan T hücrelerinin, daha fazla IL-17 ve IFN-gama salgılayıp daha hızlı proliferasyon olduğu ve daha şiddetli bir gastrik inflamasyon tablosu oluşturduğu gösterilmiştir (147). Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan VDR defektinde ve Vitamin D eksikliğinde gastrik inflamasyonun artıyor olması verisinden yola çıkılarak, vitamin D eksikliği ile gebelikte görülen bulantı-kusma şikayetleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Sonuçlarda da yüksek PUQE skorları ile düşük vitamin D düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bunun, vitamin D düzeyi azaldıkça artan gastrik inflamasyona bağlı olarak oluştuğunu

düşünmekteyiz. Artan gastrik inflamasyon gebelerde artmış bulantı-kusma semptomlarına sebebiyet veriyor olabilir, ve vitamin D eksikliğinin şiddeti arttıkça buna bağlı olarak gastrik inflamasyon ve semptomların şiddeti de artıyor olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmalarla da mevcut veri desteklendiği takdirde, özellikle ilk trimesterde önemli bir sorun olan hiperemesis gravidarum tablosunda, vitamin D düzeylerine bakılarak vitamin D desteği yapılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda benzer klinik prezentasyonları ve tedavi modaliteleri nedeni ile orta ve yüksek PUQE skoruna sahip olanları tek bir grup olarak ele almış olmamız, sonuçların bu yönde çıkmasına etkide bulunmuş olabilir.

Yapmış olduğumuz analizler sonucunda, açık giyimli gebe grubunda orta-şiddetli PUQE skoru %62.9 olarak saptanırken, kapalı giyim grubunda ise bu oran %85.3 olarak saptanmıştır. Yani kapalı giyimli gebelerde yüksek PUQE skorları istatistiksel olarak daha yüksek oranda görülmektedir($p<0.0001$). Bu durumun, vitamin D düzeylerinin giyim tarzından etkileniyor olmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Belirtildiği gibi kapalı giyimlilerde vitamin D düzeyleri belirgin olarak daha düşük saptanmıştır. Bu durum yapılmış olan pek çok çalışmada gösterilmiştir (124). D vitaminin en önemli kaynağı ciltten yapılan sentezidir. Vitamin D, fotokimyasal yolla ciltte 7-dehidroksikolesterolden sentezlenmektedir. Kapalı giyimli grupta da düşük güneş ışığı maruziyeti nedeni ile vitamin D sentezi

azalmakta, buna bağlı olarak vitamin D eksikliği daha yüksek oranda görülmektedir. Gastrik inflamasyonda artış mekanizması ile de bu hastalarda daha yüksek PUQE skorlarının tespit edildiğini düşünmekteyiz.

Vitamin D eksikliği için koyu tenli olmak bir risk faktörüdür. Nicolaidou ve ark.'nın yaptığı çalışmada, daha koyu tenli gebelerde vitamin D düzeyi açık tenli olanlara göre daha düşük bulunmuştur ($p=0.023$) (148). Bodnar ve ark.'nın 2007 yılında yaptığı çalışmada da; koyu tenli kişiler D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli grupta bulunmuştur (149). Çalışmamıza katılan, gebelikle başlayan bulantı-kusma şikayetleri olan hastaların da %37'si ($n=74$) Fitzpatrick skora sistemine göre tip III yani koyu-esmer cilt yapısında sahiptir ve bu hastaların %85.1'inde ($n=63$) orta-yüksek PUQE skorları saptanmıştır. İstatistiksel olarak, koyu tenli gebelerde yüksek PUQE skorları daha yüksek oranda görülmektedir ($p<0.0001$). Koyu ciltlilerde ciltte daha fazla melanin bulunmaktadır ve ortamda var olan melanin, 7-dehidroksikolesterolle ultravioleto fotonları için yarışmakta ve vitamin D sentezini engellemektedir (150). Bu nedenle koyu-cilt yapısına sahip olan bireylerde açık-cilt tipinde olanlara göre, vitamin D eksikliği daha sık görülmektedir. Çünkü, koyu-ciltlilerde vitamin D sentezi için daha fazla güneş işığına ihtiyaç vardır ve özellikle düşük güneş işığı seviyesine sahip olan bölgelerde bu durum daha belirgin olmaktadır (151). Çalışmamızda göstermiş olduğumuz, cilt tipi ile PUQE skorları arasındaki anlamlı ilişki, vitamin D ile gastrik inflamasyon ve buna bağlı gelişen bulantı-kusma semptomlarında artış hipotezimizi de desteklemektedir. Koyu cilt yapısına sahip

olanlarda, melaninin güneş ışığını absorbe etmesi nedeni ile vitamin D sentezi azalmaktadır, buna bağlı gelişen vitamin D eksikliği de gastrik inflamasyonda artış etkisi sonucunda daha yüksek PUQE skorlarına sebep oluyor olabilir.

Cilt tiplerini kendi arasında karşılaştırdığımızda da anlamlı verilere ulaştık. Cilt tipi kategorileri arasında PUQE skarlama sistemi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Fitzpatrick cilt tipi skarlama sistemine göre tip III cilt yapısına sahip olanlarda daha yüksek PUQE skorları saptanmıştır. Tip II cilt yapısına sahip olanlarda Tip I'e göre 1,6 kat, Tip III'de ise Tip I'e göre göre 3,5 kat daha fazla bulantı-kusma şikayetleri ve dolayısıyla daha yüksek PUQE skorları saptanmıştır. Tip I ile Tip II arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, Tip III'teki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır.

Yapılan deneysel çalışmalarda vitamin D yetmezliği ve vitamin D reseptör defektleri ile artmış gastrik inflamasyon arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (147). Bu verilerden yola çıkarak yapmış olduğumuz çalışmamıza katılan, ilk trimester gebelikleri ile başlayan bulantı-kusma şikayeti tarifleyen ve PUQE skarlama sistemine göre hafif ve orta-şiddetli olarak 2 gruba ayırdığımız 200 gebeden, normal D vitamini düzeylerine sahip olanların %37.5'inde (n=3) , D vitamini yetmezliği olanların %68.4'ünde (n=93) ve şiddetli D vitamini eksikliği olanların ise %91.1'inde (n=51) orta -şiddetli PUQE skorları

saptanmıştır. İstatistiksel olarak da, şiddetli D vitamini eksikliği olanlarda daha yüksek PUQE skorları saptanmaktadır ($p<0.0001$). Bu sonuçlara ulaşmamızda, vitamin D'nin inflamatuvar süreçler üzerindeki etkisinin rolü olduğunu düşünmekteyiz. Vitamin D eksikliğinde oluşan artmış inflamatuvar cevap ve bu mekanizma ile oluşan artmış gastrik inflamasyonun etkisi sonucunda gebelikte bulantı-kusma şikayetleri bu hastalarda daha fazla oranda ve daha şiddetli olarak görülüyor olabilir. Literatürde bu konu ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır.

Sonuç olarak; vitamin D eksikliği dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın görülen bir durumdur. Vitamin D eksikliğinin risk faktörleri bilinmektedir. Vitamin D eksikliği sonucunda ortaya çıkabilecek maternal komplikasyonlar hala araştırılmaktadır. Ülkemizde 2011 yılından bu yana Gebelere D Vitamini Destek Programı Uygulaması yapılmaktadır. Bu program çerçevesinde 12. Gebelik haftasını geçmiş tüm gebelere D vitamini desteğinin 1200 IU/d olarak başlanması ve doğumdan sonraki laktasyon sürecinde de 6 ay süre ile devam edilmesi önerilmektedir. Ancak gebeliğin özellikle ilk trimesterini yoğun olarak komplike eden bulantı-kusma ve hiperemesis tabloları asıl etkilerini 12. hafta öncesinde göstermektedir.

D vitamini eksikliği ile hiperemesis gravidarum tablosu arasında anlamlı ilişki gösterildiği takdirde, D vitamini desteğine 12. gebelik haftası öncesinde en erken ve en uygun zamanda başlanması yönünde ileri çalışmalar yapılabilecektir. Çalışmamızda yüksek PUQE skorları ile şiddetli D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki saptanmış olmakla birlikte, bu verileri destekleyen daha ileri çalışmalar yapılması desteğin daha erken dönemde başlanmasına yer açacaktır.

6. KAYNAKLAR

1. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, et al. *Hyperemesis gravidarum, a literature review*. *Hum Reprod Update*. 2005 Sep–Oct;11(5):527–539.
2. Bashiri A, Neumann L, Maymon E et al. *Hyperemesis gravidarum: epidemiologic features, complications and outcome*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995 Dec; 63(2): 135–138.
3. Bailit JL. *Hyperemesis gravidarium: epidemiologic findings from a large cohort*. *Am J Obstet Gynecol* 2005 Sep; 193(3 Pt 1): 811–814.
4. Tsang IS, Katz VL & Wells SD. *Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum*. *Int J Gynaecol Obstet* 1996 Dec; 55(3): 231–235.
5. Fell DB, Dodds L, Joseph KS et al. *Risk factors for hyperemesis gravidarum requiring hospital admission during pregnancy*. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 277–284.
6. Gadsby R, Barnie-Adshead AM & Jagger C. *A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy*. *Br J Gen Pract* 1993 Jun; 43(371): 245–248.

7. Attard CL, Kohli MA, Coleman S et al. *The burden of illness of severe nausea and vomiting of pregnancy in the United States*. Am J Obstet Gynecol 2002 May; 186(5 Suppl. Understanding): S220–S227.

8. Poursharif B, Korst LM, Fejzo MS et al. *The psychosocial burden of hyperemesis gravidarum*. Perinatol 2008 Mar; 28(3): 176–181. Epub 2007 Dec 6.

9. Golberg D, Szilagyi A & Graves L. *Hyperemesis gravidarum and Helicobacter pylori infection: a systematic review*. Obstet Gynecol 2007 Sep; 110(3): 695–703.

10. El Younis CM, Abulafia O & Sherer DM. *Rapid marked response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin*. Am J Perinatol 1998; 15: 533–534.

11. Jacoby EB & Porter KB. *Helicobacter pylori infection and persistent hyperemesis gravidarum*. Am J Perinatol 1999; 16: 85–88.

12. Maes BD, Spitz B, Ghooos YF et al. *Gastric emptying in hyperemesis gravidarum and non-dyspeptic pregnancy*. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 237–243.
13. Kallen B. *Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 291–302.
14. Basso O & Olsen J. *Sex ratio and twinning in women with hyperemesis or pre-eclampsia*. Epidemiology 2001 Nov; 12(6): 747–749.
15. Felemban AA, Bakri YN, Alkharif HA et al. *Complete molar pregnancy. Clinical trends at King Fahad Hospital, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia*. J Reprod Med 1998; 43: 11–13.
16. Goodwin TM, Montoro M & Mestman JH. *Transient hyperthyroidism and hyperemesis gravidarum: clinical aspects*. Am J Obstet Gynecol 1992; 167: 648–652.
17. Tan JY, Loh KC, Yeo GS et al. *Transient hyperthyroidism of hyperemesis gravidarum*. BJOG 2002 Jun; 109(6): 683–688.

18. Tsuruta E, Tada H, Tamaki H et al. *Pathogenic role of asialo human chorionic gonadotropin in gestational thyrotoxicosis*. J Clin Endocrinol Metab 1995; 80: 350–355.
19. Kimura M, Amino N, Tamaki H et al. *Gestational thyrotoxicosis and hyperemesis gravidarum: possible role of hCG with higher stimulating activity*. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 345–350.
20. Koren G, Boskovic R, Hard M et al. *Motherisk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 2002 May; 186(5 Suppl. Understanding): S228–S231.
21. Koren G, Piwko C, Ahn E et al. *Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores*. J Obstet Gynaecol 2005 Apr; 25(3): 241– 244.
22. Lacasse A, Rey E, Ferreira E et al. *Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE)scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol 2008 Jan; 198(1): 71. e1–7.

23. Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M et al. *Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature*. *Obstet Gynecol Surv* 2006 Apr; 61(4): 255–268.24.
24. Mulligan, M.L., et al., *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation*. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. **202**(5): p. 429 e1-9.
25. Powe, C.E., et al., *First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia*. *Hypertension*, 2010. **56**(4): p. 758-63.
26. Savvidou, M.D., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels at 11(+0) -13(+6) weeks in pregnant women with diabetes mellitus and in those with macrosomic neonates*. *BJOG*, 2011. **118**(8): p. 951-5.
27. Bodnar, L.M., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women*. *J Nutr*, 2010. **140**(5): p. 999-1006.
28. Leffelaar, E.R., T.G. Vrijkotte, and M. van Eijsden, *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort*. *Br J Nutr*, 2010. **104**(1): p. 108-17.
29. Merewood, A., et al., *Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. **94**(3): p. 940-5.

30. Weinert, L.S. and S.P. Silveiro, *Maternal-Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review*. Matern Child Health J, 2014.
31. Practice, A.C.o.O., *ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 197-8.
32. Dawodu, A. and C.L. Wagner, *Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective*. Arch Dis Child, 2007. **92**(9): p. 737-40.
33. van der Meer, I.M., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(2): p. 350-3; quiz 468-9.
34. Bassir, M., et al., *Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study*. Acta Paediatr, 2001. **90**(5): p. 577-9.
35. Sachan, A., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(5): p. 1060-4.
36. Holick, M.F., *Vitamin D and bone health*. J Nutr, 1996. **126**(4 Suppl): p. 1159S-64S.
37. Parlak, M., et al., *Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2014(0): p. 1-12.
38. Halicioglu, O., et al., *Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey*. Paediatr Perinat Epidemiol, 2012. **26**(1): p. 53-60.
39. Brannon, P.M., *Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth*. Proc Nutr Soc, 2012. **71**(2): p. 205-12.

40. Grundmann, M. and F. von Versen-Hoynck, *Vitamin D - roles in women's reproductive health?* Reprod Biol Endocrinol, 2011. **9**: p. 146.
41. Shin, J.S., et al., *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta.* Placenta, 2010. **31**(12): p. 1027-34.
42. Bodnar, L.M., et al., *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3517-22.
43. Baker, A.M., et al., *A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia.* J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 5105-9.
44. Powe, C.E., et al., *First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia.* Hypertension, 2010. **56**(4): p. 758-63.
45. Savvidou, M.D., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels at 11(+0) -13(+6) weeks in pregnant women with diabetes mellitus and in those with macrosomic neonates.* BJOG, 2011. **118**(8): p. 951-5.
46. Bodnar, L.M., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women.* J Nutr, 2010. **140**(5): p. 999-1006.
47. Leffelaar, E.R., T.G. Vrijkotte, and M. van Eijsden, *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort.* Br J Nutr, 2010. **104**(1): p. 108-17.
48. Merewood, A., et al., *Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section.* J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 940-5.

49. Dunlop, A.L., et al., *Maternal micronutrient status and preterm versus term birth for black and white US women*. Reprod Sci, 2012. **19**(9): p. 939-48.
50. Burris, H.H., et al., *Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 2012. **207**(3): p. 182 e1-8.
51. Maghbooli, Z., et al., *Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy*. Diabetes Metab Res Rev, 2008. **24**(1): p. 27-32.
52. Makgoba, M., et al., *First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34**(5): p. 1091-3.
53. Taufield, P.A., et al., *Hypocalciuria in preeclampsia*. N Engl J Med, 1987. **316**(12): p. 715-8.
54. Abrams, S.A., *In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin D*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(2): p. 604S-607S.
55. Ritchie, L.D., et al., *A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses*. Am J Clin Nutr, 1998. **67**(4): p. 693-701.
56. Cross, N.A., et al., *Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study*. Am J Clin Nutr, 1995. **61**(3): p. 514-23.
57. Bikle, D.D., et al., *Free 1,25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease*. J Clin Invest, 1984. **74**(6): p. 1966-71.

58. Wilson, S.G., et al., *Serum free 1,25-dihydroxyvitamin D and the free 1,25-dihydroxyvitamin D index during a longitudinal study of human pregnancy and lactation*. Clin Endocrinol (Oxf), 1990. **32**(5): p. 613-22.
59. Turner, M., et al., *Does the maternal kidney contribute to the increased circulating 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations during pregnancy?* Miner Electrolyte Metab, 1988. **14**(4): p. 246-52.
60. Gray, T.K., W. Lowe, and G.E. Lester, *Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D*. Endocr Rev, 1981. **2**(3): p. 264-74.
61. Hewison, M., et al., *Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase*. Mol Cell Endocrinol, 2004. **215**(1-2): p. 31-8.
62. Barlet, J.P., M.J. Davicco, and V. Coxam, *Synthetic parathyroid hormone-related peptide (1-34) fragment stimulates placental calcium transfer in ewes*. J Endocrinol, 1990. **127**(1): p. 33-7.
63. Kovacs, C.S., *Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies*. Am J Clin Nutr, 2008. **88**(2): p. 520S-528S.
64. Baksi, S.N. and A.D. Kenny, *Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail*. Biochem Pharmacol, 1978. **27**(24): p. 2765-8.
65. Nassar, N., et al., *Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(3): p. 208 e1-7.

66. Holick, M.F., et al., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1153-8.
67. Hollis, B.W. and C.L. Wagner, *Normal serum vitamin D levels*. N Engl J Med, 2005. **352**(5): p. 515-6; author reply 515-6.
68. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 266-81.
69. Bouillon, R., A.W. Norman, and P. Lips, *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1980-1; author reply 1981-2.
70. *Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants*. Paediatr Child Health, 2007. **12**(7): p. 583-98.
71. Bandeira, F., et al., *Vitamin D deficiency: A global perspective*. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2006. **50**(4): p. 640-6.
72. De-Regil, L.M., et al., *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **2**: p. CD008873.
73. Lee, J.M., et al., *Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants*. Clin Pediatr (Phila), 2007. **46**(1): p. 42-4.
74. Hillman, L.S. and J.G. Haddad, *Perinatal vitamin D metabolism. III. Factors influencing late gestational human serum 25-hydroxyvitamin D*. Am J Obstet Gynecol, 1976. **125**(2): p. 196-200.
75. Davis, L.M., et al., *Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2010. **23**(1): p. 45-52.

76. Alfaham, M., et al., *Vitamin D deficiency: a concern in pregnant Asian women*. Br J Nutr, 1995. **73**(6): p. 881-7.
77. Kazemi, A., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population*. J Womens Health (Larchmt), 2009. **18**(6): p. 835-9.
78. Grover, S.R. and R. Morley, *Vitamin D deficiency in veiled or dark-skinned pregnant women*. Med J Aust, 2001. **175**(5): p. 251-2.
79. Madar, A.A., L.C. Stene, and H.E. Meyer, *Vitamin D status among immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway*. Br J Nutr, 2009. **101**(7): p. 1052-8.
80. Holmes, V.A., et al., *Vitamin D deficiency and insufficiency in pregnant women: a longitudinal study*. Br J Nutr, 2009. **102**(6): p. 876-81.
81. O'Riordan, M.N., et al., *Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy*. Ir Med J, 2008. **101**(8): p. 240, 242-3.
82. Webb, A.R., L. Kline, and M.F. Holick, *Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(2): p. 373-8.
83. Sloka, S., et al., *Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador*. J Obstet Gynaecol Can, 2009. **31**(4): p. 313-21.
84. Jovanovic, L. and D.J. Pettitt, *Gestational diabetes mellitus*. JAMA, 2001. **286**(20): p. 2516-8.

85. Kjos, S.L. and T.A. Buchanan, *Gestational diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1749-56.
86. Pittas, A.G., et al., *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2017-29.
87. Ozfirat, Z. and T.A. Chowdhury, *Vitamin D deficiency and type 2 diabetes*. Postgrad Med J, 2010. **86**(1011): p. 18-25; quiz 24.
88. Chu, S.Y., et al., *Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 2070-6.
89. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. JAMA, 1997. **278**(13): p. 1078-83.
90. Parikh, S.J., et al., *The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1196-9.
91. Cheng, S., et al., *Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study*. Diabetes, 2010. **59**(1): p. 242-8.
92. Alvarez, J.A. and A. Ashraf, *Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis*. Int J Endocrinol, 2010. **2010**: p. 351385.
93. Poel, Y.H., et al., *Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Intern Med, 2012. **23**(5): p. 465-9.
94. Wei, S.Q., et al., *Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(9): p. 889-99.

95. Aghajafari, F., et al., *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2013. **346**: p. f1169.
96. Martineau, A.R. and K. Khan, *Maternal vitamin D insufficiency is associated with adverse pregnancy and neonatal outcomes*. Evid Based Med, 2014. **19**(1): p. e4.
97. Cho, G.J., et al., *Vitamin D deficiency in gestational diabetes mellitus and the role of the placenta*. Am J Obstet Gynecol, 2013. **209**(6): p. 560 e1-8.
98. McManus, R., et al., *Maternal, umbilical arterial and umbilical venous 25-hydroxyvitamin D and adipocytokine concentrations in pregnancies with and without gestational diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(5): p. 635-41.
99. Tomedi, L.E., H.N. Simhan, and L.M. Bodnar, *Early-pregnancy maternal vitamin D status and maternal hyperglycaemia*. Diabet Med, 2013. **30**(9): p. 1033-9.
100. Whitelaw, D.C., et al., *Associations of circulating calcium and 25-hydroxyvitamin D with glucose metabolism in pregnancy: a cross-sectional study in European and South Asian women*. J Clin Endocrinol Metab, 2014. **99**(3): p. 938-46.
101. Zuhur, S.S., et al., *The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency*. Clinics (Sao Paulo), 2013. **68**(5): p. 658-64.

102. Lacroix, M., et al., *Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus*. Acta Diabetol, 2014. **51**(4): p. 609-16.
103. Dodds L, G.Y., Woolcott C, *Vitamin D status in early pregnancy and development of gestational diabetes*. Can J Diabetes, 2013

p. S80–S81.
104. Farrant, H.J., et al., *Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size*. Eur J Clin Nutr, 2009. **63**(5): p. 646-52.
105. Steegers, E.A., et al., *Pre-eclampsia*. Lancet, 2010. **376**(9741): p. 631-44.
106. Sibai, B., G. Dekker, and M. Kupferminc, *Pre-eclampsia*. Lancet, 2005. **365**(9461): p. 785-99.
107. James, J.L., G.S. Whitley, and J.E. Cartwright, *Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces*. J Pathol, 2010. **221**(4): p. 363-78.
108. Wei, S.Q., et al., *Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia*. BJOG, 2012. **119**(7): p. 832-9.
109. Jablonski, K.L., et al., *25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults*. Hypertension, 2011. **57**(1): p. 63-9.
110. Roberts, J.M., et al., *Preeclampsia: an endothelial cell disorder*. Am J Obstet Gynecol, 1989. **161**(5): p. 1200-4.

111. Redman, C.W., G.P. Sacks, and I.L. Sargent, *Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 1999. **180**(2 Pt 1): p. 499-506.
112. Maynard, S., F.H. Epstein, and S.A. Karumanchi, *Preeclampsia and angiogenic imbalance*. Annu Rev Med, 2008. **59**: p. 61-78.
113. Maynard, S.E. and S.A. Karumanchi, *Angiogenic factors and preeclampsia*. Semin Nephrol, 2011. **31**(1): p. 33-46.
114. Lyall, F., et al., *The cell adhesion molecule, VCAM-1, is selectively elevated in serum in pre-eclampsia: does this indicate the mechanism of leucocyte activation?* Br J Obstet Gynaecol, 1994. **101**(6): p. 485-7.
115. Haller, H., et al., *Endothelial adhesion molecules and leukocyte integrins in preeclamptic patients*. Hypertension, 1997. **29**(1 Pt 2): p. 291-6.
116. Grundmann, M., et al., *Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells*. Am J Physiol Cell Physiol, 2012. **303**(9): p. C954-62.
117. Kudo, K., et al., *1alpha,25-Dihydroxyvitamin D(3) inhibits vascular cellular adhesion molecule-1 expression and interleukin-8 production in human coronary arterial endothelial cells*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2012. **132**(3-5): p. 290-4.
118. Robinson, C.J., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **203**(4): p. 366 e1-6.
119. Fernandez-Alonso, A.M., et al., *First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D(3) status and pregnancy outcome*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. **116**(1): p. 6-9.

120. Azar, M., et al., *Serum carotenoids and fat-soluble vitamins in women with type 1 diabetes and preeclampsia: a longitudinal study*. Diabetes Care, 2011. **34**(6): p. 1258-64.
121. Shand, A.W., et al., *Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia*. BJOG, 2010. **117**(13): p. 1593-8.
122. Scholl, T.O., X. Chen, and P. Stein, *Maternal vitamin D status and delivery by cesarean*. Nutrients, 2012. **4**(4): p. 319-30.
123. Fernandez-Alonso, A.M., et al., *First trimester serum levels of 25-hydroxyvitamin D, free beta-human chorionic gonadotropin, and pregnancy-associated plasma protein A in Spanish women*. Gynecol Endocrinol, 2011. **27**(12): p. 1061-4.
124. Hensel, K.J., et al., *Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(1): p. 41 e1-9.
125. Martin, D.H., *The microbiota of the vagina and its influence on women's health and disease*. Am J Med Sci, 2012. **343**(1): p. 2-9.
126. Gur, E.B., et al., *Mid-pregnancy vitamin D levels and postpartum depression*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014. **179**: p. 110-6.
127. Robinson, M., et al., *Low maternal serum vitamin D during pregnancy and the risk for postpartum depression symptoms*. Arch Womens Ment Health, 2014. **17**(3): p. 213-9.
128. Nielsen, N.O., et al., *Vitamin D status during pregnancy and the risk of subsequent postpartum depression: a case-control study*. PLoS One, 2013. **8**(11): p. e80686.

129. Principi, N., et al., *Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant*. Eur J Nutr, 2013. **52**(3): p. 859-67.
130. Walsh, J.M., et al., *Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth?* Fertil Steril, 2013. **99**(1): p. 206-11.
131. Waiters, B., J.C. Godel, and T.K. Basu, *Perinatal vitamin D and calcium status of northern Canadian mothers and their newborn infants*. J Am Coll Nutr, 1999. **18**(2): p. 122-6.
132. Brooke, O.G., et al., *Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth*. Br Med J, 1980. **280**(6216): p. 751-4.
133. Basile, L.A., et al., *Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32 degrees 72': evidence of deficiency*. J Perinatol, 2007. **27**(9): p. 568-71.
134. Robinson, C.J., et al., *Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(6): p. 556 e1-4.
135. Burris, H.H., et al., *Plasma 25-hydroxyvitamin D during pregnancy and small-for-gestational age in black and white infants*. Ann Epidemiol, 2012. **22**(8): p. 581-6.
136. Gernand, A.D., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(1): p. 398-404.
137. Morley, R., et al., *Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(3): p. 906-12.
138. Gale, C.R., et al., *Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes*. Eur J Clin Nutr, 2008. **62**(1): p. 68-77.

139. Ergur, A.T., et al., *Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2009. **1**(6): p. 266-9.
140. Gur, G., et al., *Incidence of maternal vitamin D deficiency in a region of Ankara, Turkey: a preliminary study*. Turk J Med Sci, 2014. **44**(4): p. 616-23.
141. Practice, A.C.o.O., *ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2011. **118**(1): p. 197-8.
142. Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, *Dietary reference intakes for calcium and vitamin D*. In: National Academy of Sciences; 2011. Washington DC
143. Lupp C, Robertson ML, Wickham ME, Sekirov I, Champion OL, Gaynor EC, nFinlay BB: *Host- Mediated Inflammation Disrupts the Intestinal Microbiota and Promotes the Overgrowth of Enterobacteriaceae*. Cell Host and Microbe 2007, 2:119–129.
144. Froicu M, Weaver V, Wynn TA, McDowell MA, Welsh JE, Cantorna MT: *A crucial role for the vitamin D receptor in experimental inflammatory bowel diseases*. Mol Endocrinol 2003, 17(12):2386–2392.
145. Cantorna MT: *Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel*

disease. Arch Biochem Biophys 2012, 523(1):103–106.

146. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF: *Oral administration of 1,25-dihydroxyvitaminD3 completely protects NOD mice from insulin-dependent diabetes mellitus*. Arch Biochem Biophys 2003, 417(1):77–80.

147. Bruce D, Yu S, Ooi JH, Cantorna MT: *Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling*. Int Immunol 2011, 23(8):519–528.

148. Nicolaidou, P., et al., *Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece*. Calcif Tissue Int, 2006. **78**(6): p. 337-42.

149. Bodnar, L.M., et al., *High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates*. J Nutr, 2007. **137**(2): p. 447-52.

150. Matsuoka LY, Worstman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW (1991) Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. Arch Dermatol 127:536 538 2
151. Lo C, Paris P, Holick M (1986) Indian and Pakistani immigrants have the same capacity as Caucasians to produce vitamin D in response to ultraviolet irradiation. Am J Clin Nutr 44:683 685

7.EKLER

Ek- 1 : Etik Kurul Onam Raporu



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı: 25901600-23
Konu: Toplantı Kararları

12/01/2016

Sayın

Prof. Dr. Merih Bayram
Proje Yürütücüsü

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28 Aralık 2015 tarihinde yapmış olduğu toplantı kararları ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof. Dr. İ. Onur ÖZEN
Dekan Yardımcısı

EK-1 Etik Kurul kararı

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

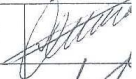
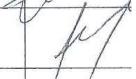
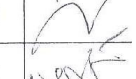
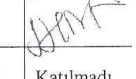
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
	TELEFON	0312 202 69 58
	FAKS	0312 202 46 73
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 12 hafta altı gebelerdeki bulantı-kusma şikayetleri ile Vitamin D düzeyleri arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Merih BAYRAM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Kadın Hast. ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Kan, idrar, doku, radyolojik görüntü gibi biyokimya, mikrobiyoloji, patoloji ve radyolojik kolleksiyon materyalleriyle veya rutin muayene tetkik tahlil ve tedavi işlemleri sırasında (önceden) elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar- Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Ver.No	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	11.12.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	11.12.2015	1	Türkçe ☒	İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐			
	DİĞER	☐			

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: [8]	Toplantı tarihi: 28.12.2015
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klini Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.	

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI				Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik (13.04.2013), İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:				Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza	
Prof.Dr.Sezai ŞAŞMAZ BAŞKAN	Deri ve Zührevi Hast. AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.Zeki YILDIRIM BAŞKAN YARD.	Göğüs Hast. AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Doç.Dr.Tolga Reşat AYDOS RAPORTÖR	Tıbbi Farmakoloji A.D.	B.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		
Prof.Dr.İrfan KARAGÖZ ÜYE	Biyomedikal Kalibrasyon ve Araşt. Merkezi Müdürü	G.Ü.M.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐		

Prof.Dr.Öznur Leman BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Rukiye Filiz KARADAĞ ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etiği AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç.Dr.Mine Esin OCAKTAN ÜYE	Halk Sağlığı AD.	A.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Nuriye ÖZDEMİR ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Y.B.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Murat AKIN ÜYE	Genel Cerrahi A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Mustafa ARSLAN ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Tugba HIRFANOĞLU ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Av.Arzu BUZKIRAN KAYA ÜYE	Avukat	G.Ü.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Özlem BOĞOÇLU ÜYE	Sivil Temsilci	G.Ü	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma