



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI
HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ
VİTAMİN D VE 8-HİDROKSİ-2-
DEOKSİGUANOSİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat HASÜS

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ö. BALAT

TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI

Dr. Öğr. Üyesi S. SUCU

Eylül-2019

T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

**TEKRALAYAN GEBELİK KAYBI
HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ
VİTAMİN D VE 8-HİDROKSİ-2-
DEOKSİGUANOSİN SEVİYELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Serhat HASÜS

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ö. BALAT**

**TEZ DANIŞMAN YARDIMCISI
Dr. Öğr. Üyesi S. SUCU**

Eylül-2019

**Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından
TF.UT.19.07 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ ONAY SAYFASI

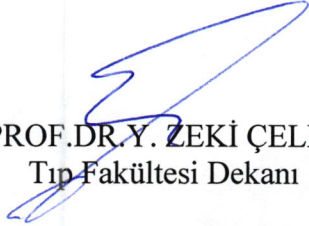
**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI OLAN HASTALARDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN-D VE
8-HİDROKSİ-2-DEOKSİGUANOSİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR. SERHAT HASÜS

18.09.2019

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı


PROF.DR.Y. ZEKİ ÇELEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

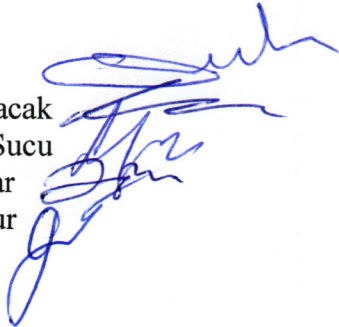

PROF.DR.M. GÜROL UĞUR
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

PROF.DR. ÖZCAN BALAT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr. Özcan Balat
2. Doç.Dr.S. Murat Bakacak
3. Öğr.Gör.Dr. Seyhun Sucu
4. Prof.Dr.A. İrfan Kutlar
5. Prof.Dr.M. Gürol Uğur



I- ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum uzmanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca yardımlarını , her türlü bilgi ve tecrübesini benden esirgemeyen , sayın hocalarım Prof . Dr. Ö. Balat'a ve Dr . Öğr. Üyesi S.Sucu'ya saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Bilgi ve tecrübeleri ile uzman olmamda emekleri olan sayın hocalarım Prof. Dr.A.İ.Kutlar'a , Prof.Dr. M. Gürol Uğur 'a , Doç.Dr. Hüseyin Çağlayan Özcan'a , Dr. Öğr. Üyesi N.Bayramoğlu Tepe'ye ve Dr. Öğr. Üyesi Özge Kömürcü Karuserci'ye saygılarımı sunar, sonsuz teşekkür ederim.

Asistanlık döneminde ailemden çok kendileri ile vakit geçirdiğim sürekli birlikte çalıştığımız hem de tezimin hazırlanmasında katkıları olan 4 sene boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma ve birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin biyokimyasal çalışmalarında katkılarından dolayı Dr.Öğr. Üyesi Mustafa Örkmez'e teşekkür ederim.

Zor şartlar altında beni büyüten , okutan ve bugünlere gelmemde çok büyük katkıları olan çok sevdiğim kıymetli annem Belkıs Hasüs'e ve çok yakın zamanda rahmetli olan babam İbrahim Hasüs'e, babam öldükten sonra bana hem abilik hem babalık yapan çok kıymetli abim Ahmet Hasüs ve biricik kız kardesim Özge Hasüs'e sonsuz teşekkür ederim.

SERHAT HASÜS

GAZİANTEP 2019

II- İÇİNDEKİLER

I-ÖNSÖZ	II
II-İÇİNDEKİLER	III
III-ÖZET	V
IV-ABSTRACT	VI
V-KISALTMALAR	VII
VI-TABLO LİSTESİ	IX
VII-ŞEKİL LİSTESİ	X
1 - GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 - GENEL BİLGİLER	2
2.1 Abortuslar	2
2.2 Abortuslarda Sınıflama	3
2.2.1 Oluş zamanlarına göre	3
2.2.2 Oluş şekillerine göre	3
2.2.3 Tamamlanma şekline göre	4
2.2.4 Klinik seyrine göre	4
2.3 Abortuslarda Semptom Ve Bulgular	5
2.4 Abortuslarda Tanısal Yaklaşım	6
2.5 Abortuslarda Tedavi	7
2.6 Tekrarlayan Gebelik Kaybı(Habituel Abortuslar)	7
2.7. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin	11

2.7.1 Oksidatif Stress ve Reaktif Oksijen Türleri	11
2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri	12
2.7.3. DNA Hasarı, Nedenleri ve Önemi	13
2.7.4. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Oluşum Mekanizması	14
2.7.5. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Oluşum Nedenleri	17
2.7.6. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Düzeylerinin Klinik Önemi	17
2.8. D Vitamini	18
2.8.1. D Vitamin Sentezi, Etki Mekanizması ve Metabolizması	18
2.8.2. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi	21
2.8.3. D Vitamin Düzeyini Etkileyen Faktörler	22
2.8.4. Günlük D Vitamin Gereksinimleri	23
2.8.5. D Vitaminin Etkileri	24
2.8.5.1. İskelet Sistemine Etkileri	26
2.8.5.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri	27
3 - GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Hasta Seçimi	28
3.2 Kan Örneği	28
3.3 İstatistiksel Analiz	29
4 – BULGULAR	30
5 – TARTIŞMA	39
6 – SONUÇLAR	43
7 – KAYNAKLAR	44

III- ÖZET

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI HASTALARINDA SERUM 25-HİDROKSİ VİTAMİN D VE 8-HİDROKSİ- 2-DEOKSİGUANOSİN SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Serhat HASÜS, Uzmanlık Tezi

Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.

Prof. Dr. Özcan BALAT , EYLÜL 2019, 63 sayfa

Amaç: Bu çalışmamızın amacı tekrarlayan gebelik kaybı hastaların serumunda 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeylerine bakarak erken tanıdaki etkisini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmada tekrarlayan gebelik kaybı hastaların serumundan 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin düzeyleri karşılaştırıldı . Çalışmada Aralık 2018 ile Mayıs 2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine başvuran 30 TKG hastası ile herhangi bir medikal problemi ve gebelik kaybı olmayan 30 kadın araştırıldı . İstatistiksel analizler Mann Whitney-U test, Shaphiro Wilk testi ve Kıkare testi kullanılarak gerçekleştirildi . P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında tekrarlayan gebelik kaybı olan hasta gruptan alınan serumlarda bakılan 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2- deoksiguanozin düzeyleri anlamlı bulunmadı.

Sonuç: Hastaların serumda bakılan 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2- deoksiguanozin düzeyleri ile tekrarlayan gebelik kaybı hastaların tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır . Hastalarda D vitamini eksikliği ve yetersizliği çok yaygın görülmesinden dolayı anlamlı sonuç çıkmamıştır

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan gebelik kaybı , 25-hidroksi vitamin D, 8-Hidroksi-2-Deoksiguanozin

IV- ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM 25-HYDROXY VITAMIN D AND 8- HYDROXY-2-DEOXYGUANOSINE LEVELS IN RECURRENT PREGNANCY LOSS PATIENTS

**Dr. S.HASÜS, Expertise Thesis,
Department of Obstetrics and Gynecology,
Prof. Dr. Özcan BALAT , SEPTEMBER 2019, 63 pages**

Objective: The aim of this study is to determine effects of 25-hydroxyvitamin D and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in the serum of recurrent pregnancy loss for early diagnosis.

Material and Methods: In this study, the levels of 25-hydroxyvitamin D and 8- hydroxy-2-deoxyguanosine are compared in patients with recurrent pregnancy loss and healthy women. In this study, 30 TGKs who administered to Gaziantep University Medical Faculty Şahinbey Training and Research Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic between the dates of December 2018 and May 2019 and 30 healthy women without any medical problems and any pregnancy loss were observed. Statistical analyzes were performed by using Mann Whitney- U test, Shaphiro Wilk test and Kikare test. P value <0.05 was considered significant.

Findings: The levels of 25-hydroxy vitamin D and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in serum from patients with recurrent pregnancy loss were not significant when compared with the control group.

Conclusion: 25-hydroxy vitamin D and 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in serum are predictive of recurrent pregnancy loss and are not suitable for early diagnosis. Vitamins D deficiency and inadequacy are common in patient and there was no significant result .

Keywords: Recurrent pregnancy loss, 25-hydroxyvitamin D , 8-hydroxy-2- deoxyguanosine

V- KISALTMALAR

TGK	: Tekrarlayan gebelik kaybı
APC	: Aktive Protein C
APAS	: Anti Fosfolipid Antikor Sendromu
H2O2	: Hidrojen peroksid
ATA	: Anti-tiroid antikorları
25-OH D	: 25-hidroksi vitamin D
1,25-OH D	: 1,25 dihidroksi vitamin D
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
UVB	: Ultraviyole-B
DVBP	: D vitamini bağlayıcı protein
DVR	: D vitamini reseptör
8OH-2dG	: 8-hidroksi-2-deoksiguanozin
HbA1C	: Hemoglobin A1C
HCG	: Human Chorionic Gonadotrophin
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HSG	: Histerosalpingografi
IFN	: İnterferon
IL	: İnterleukin
IVF	: İn Vitro Fertilizasyon
PTH	: Paratiroid hormonu
LH	: Luteinizan Hormon
G	: Guanin
T	: Timin
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
MTHFR	: Metilen Tetrahydrofolat Reductase
Gr	: Gram
NK	: Natural Killer
PCOS	: Polycystic Ovary Syndrom
Kg	: Kilogram
PRL	: Prolaktin
Cm	: Santimetre

SLE	: Systemik Lupus Erithematozus
MI	: Mililitre
L	: Litre
Ng	: Nanogram
Mg	: Mikrogram
IU	: International Unit (uluslararası ünite)
Nmol	: Nanomol
TSH	: Tiroid Stimulating Hormon
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
BMI	: Vücut Kitle İndeksi
IOM	: Institute of Medicine
DIC	: Dissemine Intravascular Coagulation
CRL	: Crown-rump length
AFS	: American Fertility Society
PAI	: Plazminogen Activator inhibitor
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit dismutaz
GST	: Glutasyon-S-transferaz.
GSH- P	: Glutasyon peroksidaz.
ALP	: Alkalen fosfataz
CAT	: Glutasyon redüktaz, katalaz
PKA	: Protein kinaz A
PLC	: Fosfolipaz-C
PI-3	: Fosfotidilinositol 3 kinaz
MAP	: Mitojen aktive protein
Ca	: Kalsiyum
Pi	: Fosfat
ACA	: Antikardiolipin
AKLA	: Antikoagulan lupus antikorları
Fe-NTA	: Demir nitrilotriasetat
cAMP	: Siklik AMP

VI- TABLO LİSTESİ

Tablo-1: Önerilen günlük Vit D düzeyleri	24
Tablo-2: Genel tanımlayıcı istatistikleri	30
Tablo-3: Tüm çalışmaya katılan kadınların demografik olarak istatistiksel analizleri	31
Tablo-4: Hasta ve kontrol grubunda Vit D ve 8OH-2dG düzeyleri karşılaştırılması	32
Tablo-5: Hasta ve kontrol grubu arasındaki demografik farklılıkların istatistiksel çalışması	33
Tablo-6: Hasta grubunda 8OH-2dG ile Yaş / BMI / Vit D arasındaki korelasyonu	34
Tablo-7: Kontrol grubunda beslenmenin Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	34
Tablo-8: Hasta grubunda beslenmenin Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	35
Tablo-9: Kontrol grubunda gelir durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	35
Tablo-10: Kontrol grubunda çoklu karşılaştırmalar Vit D	36
Tablo-11: Hasta grubunda gelir durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	36
Tablo-12: Hasta grubunda çoklu karşılaştırmalar Vit D	37
Tablo-13: Kontrol grubunda iş durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	37
Tablo-14: Hasta grubunda iş durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi	38

VII- ŞEKİL LİSTESİ

Şekil-1: 8-hidroksi-2 –deoksiguanozin	14
Şekil-2: Oksijen radikalleri ile 8OH-2dG oluşumu	15
Şekil-3: Ortak DNA lezyonları 2,6-diamino-4hidroksi-5-formamidopirimidin ve 8OH-2dG'in oluşum mekanizması	16
Şekil-4: D vitamini metabolizması	20
Şekil-5: D vitamini sentezi, metabolizması ve hedef dokuları	25



1- GİRİŞ VE AMAÇ

Tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) birbirini izleyen iki veya daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır. Gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur ve klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin yaklaşık %15'ini etkilemektedir. (1)

TGK olan çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli ve sürekli bir nedeni vardır. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir . Bir kez spontan gebelik kaybı %20, iki kez ardarda spontan gebelik kaybı %4, üç kez ard arda spontan gebelik kaybı ise %0,8 oranında gerçekleşmektedir.(2) Araştırmacılar üst üste iki kez düşük yapmış k adınlarında, çiftlerin tanısız araştırmalarının yapılması görüşündedirler . Böylece hasta üçüncü bir travmaya maruz kalmadan önce , önlenilecek nedenler hakkında daha erken bilgi sahibi olunabilir . Buna karşılık TGK olan çiftlerin yaklaşık %75'inde stresli ve pahalı bir araştırmaya gidilmeden sağlıklı bir gebelik elde edilebilmektedir ancak bu oran artan yaş ve önceki düşüklerin sayısı ile azalmaktadır. (3)

D vitamini yapısal olarak östrojen, testosteron, progesteron ve diğer tüm steroid hormonl ara benzerlik gösteren bir vitamindir. Steroid yapı ve fonksiyonundan dolayı, D vitamini biyokimyasal mekanizmalarda yer alan öncül hücrelerde önemli bir rolü bulunmaktadır. (4,5)

8OH-2dG serbest radikaller aracılığı ve doğrudan fotodinamiyle oluş an, oksidatif olarak hasara uğramış bir DNA ürünü olup serum , idrar ve diğer materyalde bulunabilmektedir .Reaktif oksijen türleri DNA'da en fazla bozukluğu guanozin biriminde oluşturmakla birlikte 100'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşumun a yol açmaktadır .8OH-2dG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı işaretidir. (6,84-87)

Bu çalışmamızda TGK olarak , iki ve daha fazla sayıda 20. gebelik haftasından önce gebelik kaybı olan kadınlar ele alınmıştır. TGK hastalarında ve gebelik kaybı olmayan kadınlarda serum 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerinin karşılaştırılarak TGK ile ilişkisini belirlemek ve bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak, bu kadınların yakın takip altına alınmasını sağlamaktır

2- GENEL BİLGİLER

2.1. Abortuslar

Bir gebelik kaybının abortus olarak adlandırılabilmesi için ovulasyon sonrası en az ne kadarlık bir süre geçmesi konusunda bir görüş birliği yoktur .(7) Araştırmacılar canlı bir fetüsün kaybedilmesi ile missed abortus ya da blighted ovumun ayırt edilmesi gerektiğini belirtmektedirler . (8,9,10)

1977 yılında World Health Organisation (WHO), gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik sürecini kriter olarak bir abortus tanımı getirmiştir .Bu tanıma göre ; 20. gebelik haftasından önce , 500 gramdan daha az embriyo veya fetus ve eklerinin , tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması olayına abortus denilmektedir. (11)

Klinik olarak fark edilen yani ultrasonografi ile kalp atımının saptandığı gebeliklerde abortus oranı %15 dir.(12,13) Bu abortusların % 62'si 12.gebelik haftasından, % 75'i ise 16. gebelik haftasından önce olmaktadır. Normal karyotip olan gebeliklerin % 10'u abortusla sonuçlanırken; kromozomal bozukluk olan gebeliklerin hemen hepsi, 10. haftadan önce olmak üzere abortusla sonuçlanır. (14,15) Gebeliklerin %30-60'ı ilk 12 haftada çeşitli nedenlerle abortusla sonuçlanmaktadır ve tüm kayıpların en az yarısı fark edilmemektedir. (16)

Yapılan birçok çalışma abortus riskinin geçmişteki jinekolojik hikaye ile değiştiğini göstermiştir. (13,17-19) Önceki gebeliği abortusla sonlanan bayanlarda bir sonraki gebelikteki abortus riski yüksektir . Ayrıca yaş ile abortus riski artmaktadır . (% 19-24) (17) . 30 yaşından önce risk % 7- 15, 30-34 yaşında % 8-21 iken 35-39 yaşlarda % 17-28, 40 yaş ve üzerinde ise bu %34-52'ye çıkmaktadır.(20-24) 40 yaş üzerinde bu oran %52 olup görüldüğü gibi ileri anne yaşı riski artırmaktadır. (24-26)

Ayrıca gebelik kayıp riski progresif olarak gebelik kesesi görüldükten sonra (% 12), yolk kesesi izlenirse (%8) ve embriyonik baş -makat mesafesi arttıkça (>5 mm'de % 7, 6-10 mm'de % 3, >10mm'de % 1'in altında) azalmaktadır. (27)

Abortus tehlikesi olan kadınlarda da embriyonik kalp aktivitesinin izlenmesi iyi prognostik faktördür, fakat anormal sonografik bulgular (düşük veya geç oluşan kalp aktivitesi , fetal boyutun gebelik haftası ile uyumsuzluğu , subkoryonik hematoma varsa kayıp insidansı yüksek olacaktır. (28-29)

Sonuç olarak embriyonik kalp aktivitesinin prognostik değeri ileri anne yaşı ile azalmaktadır . 35 yaş ve altı kadınlarda bir sonraki kayıp oranı % 5'in altında iken 36–39 yaş arısında yaklaşık % 10 ve 40 yaş ve üzerinde % 29'dur. O halde belirleyici değeri daha önceki jinekolojik hikâye , klinik şartlar ve yaşa göre değişmektedir. (30)

2.2.Abortuslarda Sınıflama

2.2.1.Oluş zamanlarına göre

1) **Subklinik abortus (Belirlenemeyen abortus):** Olay fekdasyondan hemen sonraki günlerde gerçekleşir, kadın gebe kaldığını fark etmez. Sonuçta, ya zamanında bir menstrüel kanama veya birkaç gün geciken bir menstrüel kanama ile gebelik sonlanır.

2) **Erken abortus:** 12. gebelik haftasına kadar oluşan abortuslardır. Düşüklerin % 80 den fazlası ilk 12 haftada olmaktadır . Bunların en az yarısının nedeni kromozomal anomalilerdir . Bundan sonra abortus oranlarında hızlı bir düşüş olur. (31)

3) **Geç abortus:** 13–20 haftalar arasında oluşan abortuslardır.

2.2.2.Oluş şekillerine göre

1) **Spontan abortuslar:** Mekanik ya da farmakolojik müdahale ve zorlama olmadan gebeliğin 20. gebelik haftasından önce sonlanmasıdır . Klinik olarak saptanmış gebeliği olan 20 yaşından küçük bayanlarda abortus oranı % 12 iken, 40 yaşın üzerindeki bayanlarda bu oran %26 dır. (32)

2) Zorlanmış (provake) abortuslar: Kendi aralarında ikiye ayrılır.

a) Medikal abortus (Terapötik abortus): Tıbbi endikasyonlar nedeniyle gebeliğin sonlandırılmasıdır. Maternal ağır sistemik hastalıklar , böbrek hastalıkları, kalp hastalıkları, gebelik psikozu, sarılık, kanser veya fetusda anomali tespit edilmişse , gebelikte teratojenik ilaç kullanılmışsa, özellikle ilk üç ayda intrauterin enfeksiyon geçirilmişse , genetik hastalık tespit edilmişse, pelvise aşırı radyasyon uygulanmışsa , fenilketonuri-galaktozemi gibi doğuştan metabolik hastalıklar durumunda medikal abortus yaptırılır.

b) İstemli (Kriminal, Elektif) Abortuslar: Ortada anne ve fetus açısından hiçbir tıbbi sorun yokken, istenmeyen bir gebelik olgusunun 20. gebelik haftasından önce sonlandırılmasıdır . Ülkemizde 1983 yılında çıkarılmış 2827 sayılı nüfus planlamasına dair kanunu ile 10. gebelik haftasına kadar olan gebelikler istenmediği takdirde yasal tahliye yapılabilir . (33)

2.2.3. Tamamlanma şekline göre

1) Komplet abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dışına atılmasıdır . Tedavide uterin kavite keskin küretle kontrol edilmeli ve boşaltılmalıdır.

2) İnkomples abortuslar: Embriyo veya fetus ve eklerinin bir kısmının uterus kavitesi dışına atılıp, bir kısmının ise kavitede kaldığı durumdur. Doku kaybı ile birlikte vaginal kanama ve ağrılı uterus krampları vardır. Tedavi uterin kavitenin boşaltılmasıdır. (25)

2.2.4. Klinik seyrine göre

Klinik seyrine göre abortuslar beş grupta incelenir;

- 1-Abortus imminens (Düşük tehdidi)
- 2-Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük)
- 3-Missed abortuslar (Ölü düşük)
- 4-Septik abortuslar
- 5-Habituel abortuslar

1)Abortus imminens: 20. gebelik haftasından önce vajinal kanama olması şeklinde tanımlanır . Muayenede servikal os kapalıdır ve uterin kaviteden kanama olduğu görülür . Servikal hareketlerde ve adneksiyal bölgede hassasiyet yoktur. Doku kaybı ya da membran rüptürü yoktur. (11)

2)Abortus incipiens: Abortusun önlenemezliği , servikal dilatasyon varlığında membranların gros rüptürü ile kendini gösterir. Bu koşullarda abortus hemen hemen kesindir.

3)Missed abortus: İntrauterin fetal viabilite kaybının olduğu ancak diğer abortus tiplerinde görülen kanama , servikal dilatasyon gibi bulguların olmadığı durumdur . Ultrasonografide fetal viabilite saptanmaz ve takiplerde Human Chorionic Gonadotrophin (HCG) artmaz. Tedavi uterin kavitenin keskin küretle boşaltılmasıdır. (34)

4)Septik abortuslar: Genellikle kontamine cisimle düşük yaptırma girişimi sonucunda ortaya çıkar. Endometrit olağan bir sonuçtur ancak parametrit , peritonit, endokardit ve septisemi de oluşabilir. Ajan patojen çoğu kez E .coli, diğer enterik gr (-) bakterilerdir. Yerleşmiş bir septik abortus tablosunda ciddi hipotansiyon, oligüri, anüri, hemoliz, DIC(Dissemine Intravascular Coagulation), paradoksik hipotermi ve lökopeni görülebilir . Tedavide temel prensip ; uterusu boşaltmak ve şokla mücadele etmek, agresif olarak parenteral antibiyotik tedavisine başlamaktır.

5)Tekrarlayan gebelik kaybı (Habituel abortuslar): Tekrarlayan gebelik kaybı veya habituel abortus ; arka arkaya 2 veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. (1,2)

2.3. Abortuslarda Semptom Ve Bulgular

Spontan abortus olgularında oldukça sık görülen 2 semptom vardır:

1-Vajinal kanama: Çoğu kez sekonder bir amenoreyi takip eden bir kanamadır . Kanamaya, anemi veya preşok tablosu semptomları (halsizlik, bitkinlik, baş dönmesi vb.) eşlik edebilir.

2-Pelvik ağrı: Uterus kontraksiyonlarından ve servikal dilatasyondan kaynaklanır.

Bu semptomlara enfeksiyon eklenirse pis kokulu kanlı vaginal akıntı, 38C ve üzerinde vücut ısısı, koagülasyon bozukluğuna bağlı mukoza ve deride peteşial kanamalar olabilir.

2.4. Abortuslarda Tanısal Yaklaşım

Spontan abortuslar kliniğe hafiften şiddetliye , aralıklıdan sürekliliye kadar değişen kanama profili, karın ve kasık ağrısı ile başvurur . Anamnezde olgunun son adet tarihi, daha önceki adet düzeni ve daha önce yapılan tetkikler, muayene ve görüntüleme bulguları muhakkak sorgulanmalıdır. Fizik muayenede vital bulgular ve genel sağlık durumu değerlendirilir

Kanamamanın değerlendirilmesi: İlk trimesterde kanama ile gelen olguda : öncelikle olguda kanamanın jinekolojik mi yoksa jinekolojik olmayan (servikal, vaginal ve uterin patolojiler) bir nedene mi bağlı olduğu ayırt edilmelidir . Takibinde yapılacak ultrasonografik inceleme ile ektopik gebelik, normal gebelik ve molar gebelik ayrımları rahatlıkla yapılabilmektedir. Ultrasonografinin yetersiz olduğu olgularda kandaki HCG düzeylerinin ölçümü normal ve anormal gebeliklerin tesbitinde önemli değer taşımaktadır . Serum HCG değeri 1800 mIU/ml üzerinde olan ve transvaginal ultrasonografide kavitede gebelik kesesi saptanmayan olgularda ektopik gebelik yönünde araştırma yapılmalıdır . (35) Tek bir değer tanı koydurmazken ardışık ölçümler gebeliğin viabilitesi hakkında bizleri aydınlatacaktır. Bu olgularda mutlaka kan sayımı, kan gurubu ve Rh tayini yapılmalıdır. (36)

Transvaginal ultrasound %90–100 sensitif ve %80–90 spesifiktir.(37) Missed abortus olgularında ultrasonografik ve doppler inceleme ile tanı konur . Olgularda gebelikle ilgili belirtiler gerilemiştir.

Canlı bir gebelikte progesteron düzeyi 25 ng/ml üzerinde, HCG artışı 48 saatte % 66 oranının üzerinde ve normal sonografik bulgular mevcuttur . Progesteron düzeyi 5 ng/ml altında , ultrason bulguları canlı olmayan gebelik yönünde ve HCG değerleri plato çiziyor veya azalıyorsa canlı olmayan bir gebelik mevcuttur.

Progesteron değerleri 5–25 ng/ml arasında, HCG düzeyleri belirsiz ve ultrasonografik bulgular şüpheli ise kesin olmayan bulgulardan bahsediyoruzdur . Bu olgularda 1 hafta sonra ultrasonografi tekrarlanmalı ve HCG düzeyleri 2 veya 3 günde bir yapılmalıdır. Canlı gebeliği olan olgular kanamasız 1 haftaya kadar abortus tehdidi olarak kabul edilir. (38)

Değerlendirmede ultrasonografi:

Transvaginal ultrasonografide yaklaşık 5.haftaya kadar sonografik olarak bulgu olmazken 5. haftadan sonra kese izlenir. Bu haftada yolc sac ve embriyoner pol izlenmez, kese boştur.

Sıklıkla ektopik gebelikteki pseudosacla karışabilir . 5.haftadan sonra yolc sac görüntülenmesiyle ektopik gebelik ekarte edilir. 6. haftalarda embriyoner pol izlenir. Şüpheli durumlarda laboratuvar bulguları ile tanı desteklenir, progesteron ve HCG ölçümleri yapılır.

Ultrasonografik tanı aşağıdaki kriterlere göre yapılmaktadır:

- 1.Missed abortus, CRL'si(Crown-rump length) 5 mm'den büyük olan embriyolarda fetal kardiyak aktivitenin olmaması,
- 2.Anembriyonik gebelik, kese çapının abdominal yoldan 25mm'den, vaginal yolla 18mm'den fazla ölçülmesine rağmen fetal polün izlenmemesidir. (39)

2.5. Abortuslarda Tedavi

Spontan abortusda tedavi klinik seyrine göre belirlenir; Abortus imminenste hasta yatak istirahatine alınır ve gözlenir . Kanama devam ediyorsa hospitalize edilir . Progesteron tedavisinin etkinliği tartışmalıdır. Ultrasonografik inceleme ile fetal viabilite takip edilir.

Abortus incipienste, inkomplet abortusta , missed abortusta ve septik abortusta uterin kavite hemen boşaltılmalıdır . Oksitosin infüzyonu ile birlikte suction küretaj kullanılır. Komplet abortus durumunda hasta kanama açısından takip edilmeli ve her ne tip olursa olsun tüm abortus ve küretaj materyali patolojik olarak incelenmeli ve mol veya koryokarsinoma ekarte edilmeli. (40)

2.6. Tekrarlayan Gebelik Kaybı (Habituel Abortuslar)

Tekrarlayan gebelik kayıplarının etyolojik faktörlerine bakacak olursak:

- 1) Genetik nedenler
- 2) Anatomik nedenler
- 3) Endokrinolojik nedenler
- 4) Enfeksiyöz nedenler
- 5) Çevresel nedenler
- 6) Kalıtsal trombofililer
- 7) İmmünolojik nedenlerdir.

1-Genetik Nedenler: Spontan abortusların çoğu embriyo ve fetusteki anormal kromozomlardan kaynaklanmaktadır. En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir (kromozom 13–16, 21 veya 22). Daha sonra monozomi X (45X0) ve poliploidiler gelmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olanların % 4-8'inde, çiftlerden biri veya diğerinde fetusta kromozomal dengesizliğe neden olabilecek kromozomal anormallikler mevcuttur.(43,44) En sık görülen anormallikler dengeli translokasyonlar (Resiprokal, Robertsonian), cinsiyet kromozom mosaizmi , kromozomal inversiyonlardır. Abortus materyalinde yapılacak olan karyotip analizi sonucu gebelik kaybının sebepleri olan anöploidi , eşlerden birinde translokasyon varlığını veya genetik olmayan bir nedeni açıklayabilir.

2-Anatomik nedenler: Gebelik kaybı riskini artıran anatomik nedenler; konjenital uterin malformasyonlar, uterin leiomyomlar ve intrauterin adezyonlardır. Uterusun incelenmesinde temel yöntemler; histerosalpingografi (HSG), transvaginal ultrasonografi ve sonohisterografidir. Magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ve endoskopi (histeroskopi ve laparoskopi), basit yöntemlerle belirlenen anomalilerin daha iyi tanımlanması için kullanılmaktadır.

Konjenital uterin malformasyonlar: Mevcut verilere göre major uterin anomali görülme sıklığı yaklaşık % 2 olup tekrarlayan gebelik kaybı olanlarda bu oran 3 kat fazla (% 6-7) görülmektedir. (45,46) Müller kanalı anomalileri AFS'nin (American Fertility Society) 1988 yılında yaptığı sınıflamaya göre tanımlandı.

Buna göre:

Klas I: Agenezi ve/veya hipoplazi

KlasII: Unikorn uterus

KlasIII: Uterus didelfis

KlasIV: Uterus bikornis

KlasV: Uterus septus

KlasVI: Uterus arkuatus

KlasVII: DES ile ilişkili. (40)

Unikorn Uterus, mülleryen kanallardan birinin gelişim yetersizliği sonucu oluşmaktadır. Bu kadınlarda gebelik sonuçları genellikle kötüdür, gebeliklerin yaklaşık yarısı düşükle sonuçlanmaktadır. (47)

Uterus Didelfis, müller kanallarının tam olarak birleşmemesi sonucu oluşur . İki serviks ve iki uterus mevcuttur . Uterus didelfisli kadınların gebeliklerinin yaklaşık % 40'ı spontan abortusla sonuçlanmaktadır. (47)

Uterus Bikornis , fundus seviyesinde mülleryen kanalların yetersiz birleşmesi sonucu oluşur . Birleşik alt segmenti olan 2 ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornu uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı % 30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı % 40 bulunmuştur. (47)

Uterus Septus , normalde birleşmesi gereken 2 uterusu ayıran orta hat septumun yetersiz rezorbsiyonu sonucu oluşur . Uterin septum, en sık görülen uterin gelişim anomalisidir ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların % 80-90'ını oluşturmaktadır . Bu anomali aynı zamanda kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olan en sık anomalidir. (48)

Birçok çalışmadan elde edilen veriler , uterin septumu olan kadınlarda gebelik kayıp oranının %85 olduğunu göstermektedir. (47)

Uterin Leiomyomlar : Myomların tekrarlayan gebelik kayıplarındaki mekanizmalarının tümü bölgesel kan akımının yetersizliğine bağlanmıştır. (49)

Gebelik ve implantasyon oranları gibi gebelik sonuçları ; submukoz myomlarda kötü , fakat 5-7 cm.'in altındaki subseröz veya intramural myomlardan etkilenmemektedir .(50,51) Myomlar uterin kaviteyi doldurmadığı veya kavitede şekil bozukluğu yapmadığı sürece myoma bağlı diğer spesifik semptomlar yoksa, cerrahi gereklilik yoktur.

İntrauterin Adezyonlar : Endometriumu yeterince zedeleyen herhangi bir olay intrauterin adezyonlara neden olabilir . En sık görülen küretaj nedenin spontan abortuslar olduğu düşünülürse intrauterin adezyonlar önce gebelik kayıpları sonrası oluşurken daha sonra tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olmaktadır . (52) İntrauterin adezyonlardaki tekrarlayan gebelik kayıplarının mekanizması azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliği neden olabilecek inflamasyondur. (53)

3-Endokrinolojik Nedenler: Gebelik kayıp riskini artıran endokrinolojik nedenler, tiroid hastalıkları, diabet, polikistik over sendromu (PCOS) ve luteal faz defektleridir. Subklinik hipotiroidizmin benign olarak kabul edilmemesi gerektiğini ve tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda tiroid stimulating hormon (TSH) taramasını da içeren erken incelemenin gerekliliğini belirtmektedir. (54)

Metabolik kontrolü iyi olan diabetik kadınlardaki gebelik kayıp riski diabetik olmayan kadınlardan farklı değildir fakat ilk trimesterde yüksek kan glikoz ve hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) düzeyleri abortus riskini artırmaktadır. (55,56)

Ovulasyondan gebeliğin 7-9. haftalarına kadar geçen süredeki erken gebeliğin devamı korpus luteumdan progesteron üretimine bağlıdır . Luteal faz yetmezliği ve luteal faz defektleri belli başlı luteal fonksiyonların uygunsuzluğu ile özellikle potansiyel implantasyon bölgelerindeki endometriyum gelişiminin yetersiz veya uygunsuz olması sonucunda kötü obstetrik sonuçlara yol açmaktadır. PCOS'lu kadınlarda hiperinsülinemi ve artmış plazminogen activator inhibitor (PAI) aktivite düzeylerinin, artmış gebelik kayıp sıklığına (% 30-50) neden olduğu belirtilmiştir. (57)

4-Enfeksiyöz Nedenler: Erken gebelik kayıplarının nedeni olarak servikovaginal enfeksiyonların olasılığını bildiren veriler yetersizdir . Tekrarlayan gebelik kayıp nedeni olarak Chlamidya trachomatis, Ureaplasma ve Mycoplasma bildirilmiştir. Ayrıca Toxoplasma gondii , Listeria Monocytogenes, Herpesvirüs ve Citomegalovirüs de neden olarak bildirilmiştir. (58)

5-Çevresel Faktörler: Sigara, alkol ve aşırı kahve tüketimi , gebelik kaybına hazırlayıcı çevresel faktörler olarak bilinmektedir . İlk trimesterde günde 10 adetten fazla sigara içenlerde abortus riskinin 1,4 kat arttığı gösterilmiştir. (59) Düşük doz alkol alanlar , haftada 7 kadehten fazla şarap içenler ve alkolikler üzerinde yapılan çalışmalarda abortus riskin in arttığı saptanmıştır . (60) Anestetik gazlar , perkloretilen (kuru temizleme solventi) ve diğer organik çözücüler ve ağır metallere maruz kalmak gebelik kayıp nedenleri olarak bildirilmiştir.

6-Kalıtsal trombofililer: Basit olarak patolojik tromboz, pıhtılaşma faktörleri , antikoagülan proteinler (protein C , protein S , antitrombin III) ve fibrinolitik mekanizmalar arasındaki dengesizliği gösteren koagülasyon ve fibrinolizis arasındaki uyumsuzluk sonucu oluşmaktadır.

Normal gebelik; faktör 5, 7, 8, 10 ve fibrinojen düzeylerinin arttığı , protein S seviyesinin azaldığı, aktive protein C'ye karşı direncin arttığı , PAI konsantrasyonunun arttığı ve trombosit agregasyonuna eğilimin arttığı hiperkoagülabl bir durumdur . Birçok genetik mutasyon kalıtsal olarak tromboza eğilimi arttırmaktadır . Bunlar protein C eksikliği , protein S eksikliği , antitrombin III eksikliği , aktive protein C rezistansı, protrombin G20210 mutasyonu, metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enziminin 667 ve 1298 mutasyonudur. Kalıtsal trombofililerden en sık görüleni Faktör V Leiden mutasyonudur . (61,133) İkinci sıklıkta görülen mutasyon protrombin G 20210 geninin etkilenmesidir . Mutasyon homozigot ya da heterozigot olabilir . Üçüncü sıklıkta görülen diğer mutasyon MTHFR enzimini kodlayan geni etkilemektedir . Burada tromboz için bilinen bir risk faktörü olan hiperhomosistinemiye eğilim olmaktadır . Hiperhomosistinemide ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık, arteriyel ve venöz tromboz, nöral tüp defekti ve tekrarlayan gebelik kaybı riski artar.

7-İmmünolojik nedenler: İmmunolojik nedenler otoimmün ve alloimmün olarak ikiye ayrılır.

1- Otoimmün bozukluklar: Otoimmün bozukluklarda [sistemik lupus eritematozus (SLE) ve antifosfolipit antikor sendromu (APAS) gibi] kişinin özel bir bölümüne karşı immün yanıt oluşmaktadır. SLE gebelik kayıplarıyla ilişkilidir . SLE’li kadınlarda görülen fetal ölümlerin hemen hepsi antifosfolipit antikorlarla ilişkilidir . Bu antikorlar fetal distres ve ölüme en duyarlı göstergelerdir.(62) APAS spesifik klinik ve laboratuvar özellikleri olan otoimmün hastalıktır ve bu özelliklerden tanı koyabilmek için en az bir tanesi gerekir. Klinik tanı kriterleri tromboembolik olayları ve gebelik kaybını (10 haftadan küçük 3 veya daha fazla kayıplar , 10. haftadan sonraki fetal ölüm , ciddi preeklampsi veya plasental yetersizlik nedeni ile 34. haftadan küçük prematür doğum) içerir. Gebelik varlığında ya da yokluğunda yapılan iki laboratuvar tanı kriteri vardır . Birincisi lupus antikoagülan, ikincisi ise orta veya yüksek seviyelerdeki antikardiyolipin antikorların (IgG veya IgM) gösterilmesidir. Anormal laboratuvar bulguları en az 6 hafta ara ile 2 kez gösterilmelidir. (63)

2- Alloimmün bozukluklar: Alloimmün bozukluklarda fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immün yanıt oluşmaktadır . Bu yanıtlar ; maternal sitotoksik antikorlar , natural killer hücre fonksiyon ve dağılımlarındaki anormallikler şeklinde oluşmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının nedenleri arasında en yeni görüş maternal -fetal yüzdeki lokal immün fonksiyonlardaki düzensizliktir. Bu immün fonksiyonlar erken gebelik desiduasındaki büyük granüler lenfositlerin varlığı hormonal değişimler ve trofoblast invazyonuyla düzenlenmektedir. (64)

2.7. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin

2.7.1. Oksidatif Stress ve Reaktif Oksijen Türleri

Canlı organizmalarda , normal metabolizma esnasında veya patolojik yolla oluşan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması “oksidatif stres” olarak adlandırılır. (68)

Oksidatif stres, vücudun antioksidan savunması ile hücrelerin lipid tabakasında peroksidasyona neden olan serbest radikal üretimi arasındaki dengesizliktir.(69) Oksidatif stres günümüzde birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynamaktadır . Oksidatif stres sıklıkla protein, lipid ,karbonhidrat ve DNA metabolizması üzerindeki toksik etkilerinden dolayı hastalıklara sebep olduğu düşünülmektedir. (70)

Lipitlerin üzerine etkileri olduğunda membran akışkanlığında azalma ve permeabilitede değişikliğe yol açarlar . Lipitler üzerindeki bu hasara lipit peroksidasyonu denir. Monosakkaritlerin otooksidasyonu neticesinde hidrojen peroksid (H_2O_2), peroksitler ve okzaldehitler oluşur . DNA üzerine serbest radikal (özellikle hidroksil) saldırısı gerçekleşirse sarmal ayrılması, yıkımı ile baz ve deoksiriboz fragmantasyonu sonucunda sitotoksitate , mutasyon ve malign değişim potansiyeline sebebiyet verir. (71)

Serbest radikaller dış orbitallerinde eşlenmemiş elektron içeren kısa ömürlü , oldukça kararsız ve etkin moleküller olarak tanımlanır . Bu moleküller gen instabilitesi , yaşlanma, dejeneratif hastalıklar ve kanser gibi oluşumlarda rol oynamaktadır . Oksijenden oluşan radikaller , metabolizmadaki en önemli serbest radikallerdir . Yaşayan hücrelerde hem endojen hem de ekzojen reaksiyonlarda devamlı reaktif oksijen türleri (ROT) oluşur.(72) ROT aşırı miktarda üretildiğinde veya antioksidan savunma sistemleri yetersiz kaldığında zincirleme tepkimelerle hücre hasarı veya ölümü gerçekleşebilir. (73)

Biyolojik sistemdeki ROT' lar; hidroksil radikalleri ($OH\bullet$), süperoksit anyonu(O_2^-), singlet O_2 , H_2O_2 ve hipoklorik asit (HOCl) ile nitrik oksit ve peroksil radikali (ROO) oksidatif streste rol oynayan en önemli serbest radikallerdir. (74,75)

2.7.2. Antioksidan Savunma Sistemleri

Hücre ve organ sistemlerini ROT' lara karşı koruyabilmek için organizma karmaşık bir sistem geliştirmiştir. Bu sistem endojen ve eksojen orjinli , etkileşimli ve birlikte çalışan çeşitli bileşenler içerir. (76) Antioksidan moleküller endojen ve eksojen kaynaklı yapılardır . Oksidan moleküllerin neden olduğu hasarı hem hücre içi hem de hücre dışı savunma ile etkisiz hale getirirler.

Hücre dışı savunmada ; albümin, bilirubin, transferin, seruloplazmin gibi çeşitli moleküller bulunmaktadır. Ayrıca süpürücü antioksidanlar da denilen vitamin C (Askorbik asit), karoten (Vitamin A ön maddesi), vitamin E (α -Tokoferol), ürik asit , flavanoidler ve ko -enzim Q gibi maddelerde bulunmaktadır . Asıl antioksidan savunmayı sağlayanlar hücre içi serbest radikal toplayıcı enzimlerdir. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon-S-transferaz (GST), glutatyon peroksidaz (GSH- Px),glutatyon redüktaz, katalaz (CAT) ve mitokondrial sitokrom oksidazdır. Bu enzimlerin fonksiyonları için bakır, çinko ve selenyum gibi eser elementler gereklidir. (77)

Birincil antioksidanlar olarak adlandırılan bu enzimler; serbest radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu engellemektedir . Hücre dışı savunmayı yapan ikincil antioksidanlar ise ; direk reaksiyona girerek onları daha az zararlı ve daha kararlı türevlerine dönüştürürler. (71,78)

2.7.3. DNA Hasarı, Nedenleri ve Önemi

Radyasyon ve kimyasallar gibi dış faktörler DNA'nın kimyasal ve fiziksel yapısında değişikliklere sebep olabilir. Bu değişiklikler replikasyonu ve transkripsiyonu durdurabilir ve bu nedenle mutasyonlar oluşturabilir veya ölümcül olabilir.

Genetik materyalin moleküler bütünlüğünde endojen veya ekzojen faktörlerin etkisiyle meydana gelen tüm değişiklikler "DNA hasarı" olarak adlandırılır. DNA'da oluşan başlıca hasarlar; kromatin yapısının bozulması , DNA bazlarının oksidasyonu , yanlış eşleşmesi ve tubulin polimerizasyonunun baskılanması , bazların kimyasal olarak değişmesi , kromatin yapısındaki anomaliler, DNA zincirinin kırılması , DNA-DNA ve DNA - protein çaprazlaşmaları , DNA da mutasyonlar gibi bir takım yapısal bozulmalardır. (79,80)

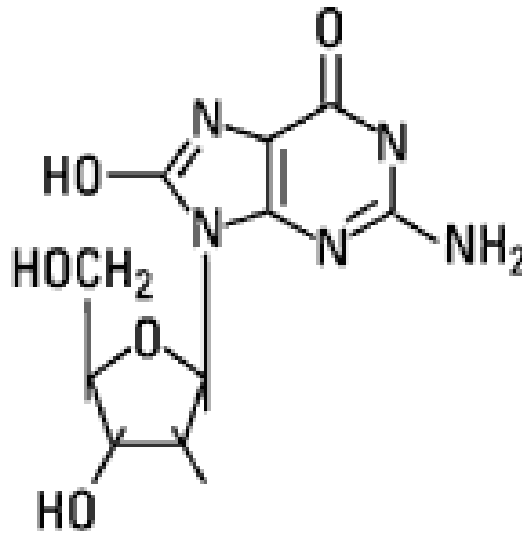
İnsan vücudundaki hücreler , hücrel enerji üretiminin doğal ürünleri olarak çevredeki kimyasal ajanlarla ortaya çıkan reaktif oksijen türleri (ROT) tarafından sürekli saldırıya uğrar . Bununla birlikte, inflamatuvar hastalıklar da, patofizyolojik mekanizmanın parçası olarak ROT üretirler. (81)

Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri de, 8-oksiguanin içeren çeşitli lezyonlar oluşturur. Bu tip hasar kendiliğinden gelişebileceği gibi farklı iç ve dış etkenlere bağlı da gelişebilir. Çevresel faktörler gibi ekzojen ve DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücrel olaylar sırasında da endojen olarak genomik DNA'nın bütünlüğünde değişikliklere sebep verebilir. (79,80)

Oksidatif stresin , mutagenesis ve karsinogenesis ile seyredebilen DNA hasarını indüklediği bilinmektedir. (82) Normal aerobik solunumun yan ürünleri olan aktif oksijen türleri , süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikalleri (OH), oksidatif hasarlara ve bunların sonucunda çeşitli hastalıklara neden olurlar . Oksidatif stresin , farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve ş eker modifikasyonları , tek ve çift zincir kırıkları , abazik bölgeler , DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir . (79,83-85)

2.7.4. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin ve Oluşum Mekanizması

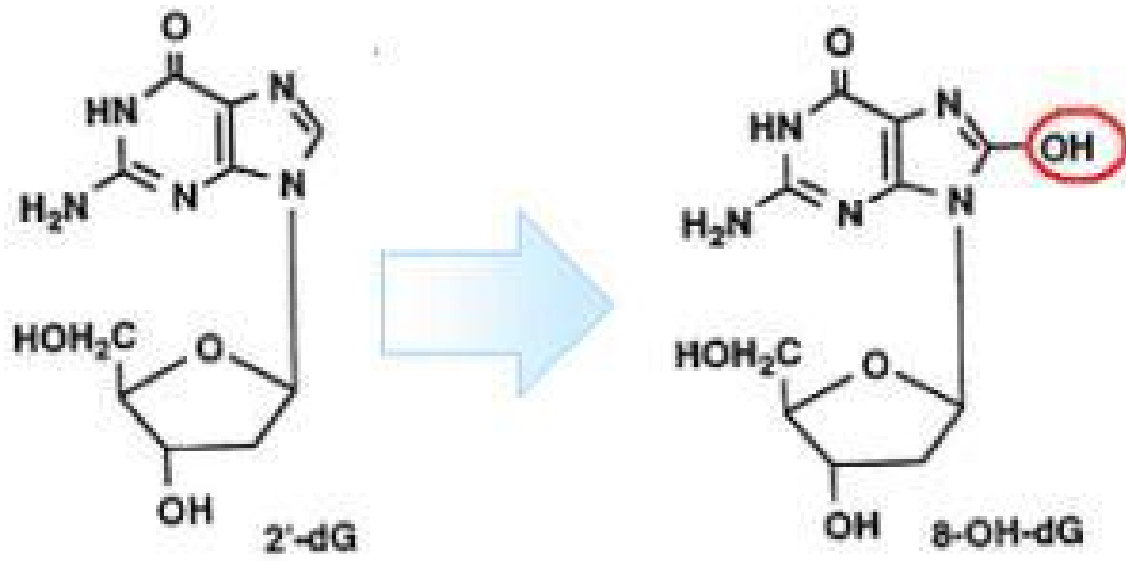
Reaktif oksijen türleri DNA'da 100'den fazla oksidatif baz hasar ürününün oluşumuna neden olmakla birlikte, en sık bozukluk guanozin biriminde gözlenmektedir. 8OH-2dG oldukça duyarlı ve en sık karşılaşılan oksidatif DNA hasarı göstergesidir (Şekil 1). 8OH-2dG, adenin ile yanlış eşleşir ve yüksek sıklıkta G-T transversiyonuna neden olur. (79,84-87)



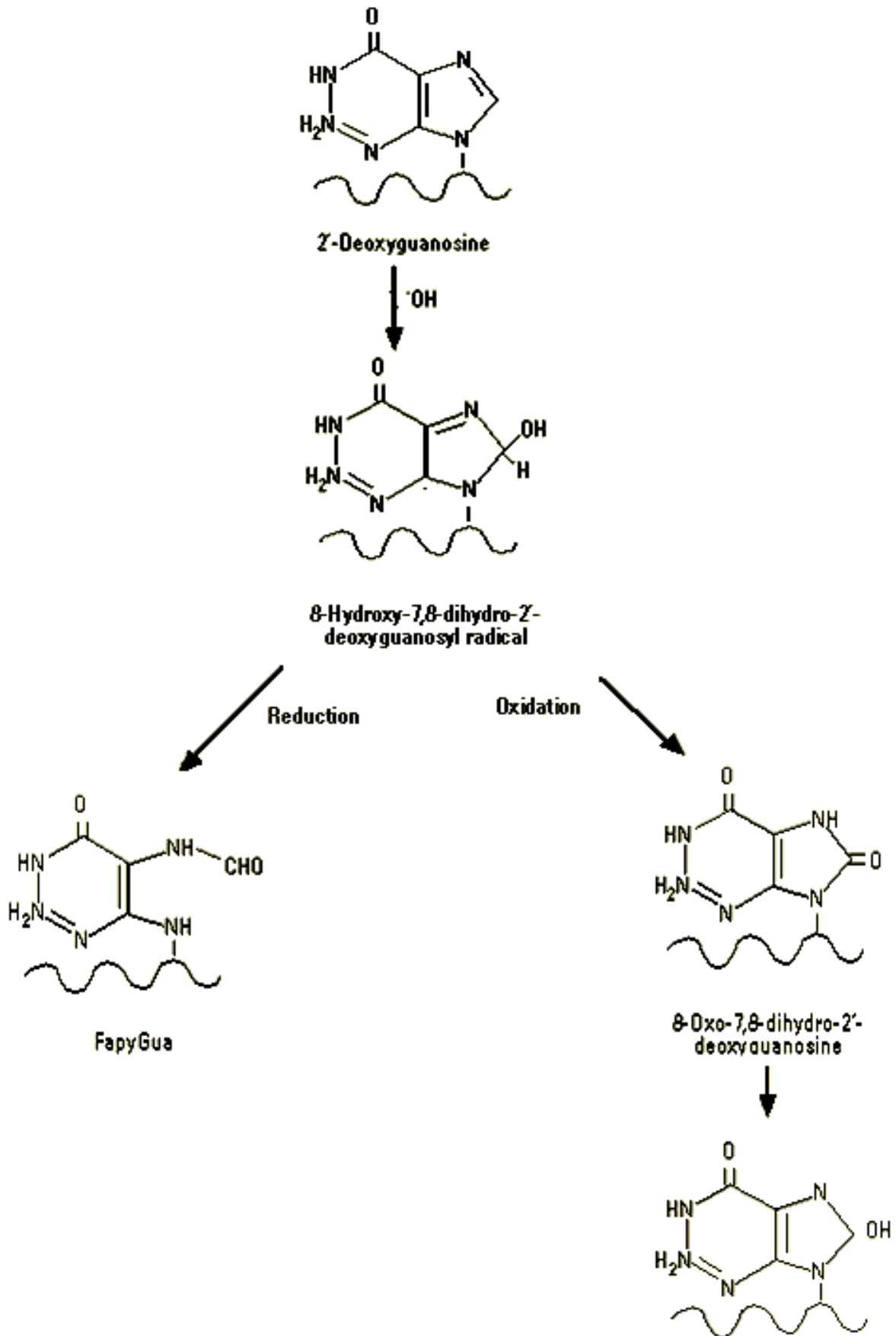
Şekil 1. 8-hidroksi-2-deoksiguanosin.

8OH-2dG modifiye bir bazdır. Guanin, DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip olan ve oksidasyona en yatkın olan bazdır . Oksidatif yıkım sonucu deoksi guanozin oluşur, deoksiguanosin (dG) dört doğal nükleotid içinde en kolay okside olandır.

Belirlenen bölgelerde lezyonlar içeren oligonükleotidlerin biyokimyasal , biyofiziksel ve biyolojik incelenmesi, DNA lezyonlarının etkileri için bir moleküler temel oluşturmaktadır . (89,90) Guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşur. (Şekil 2,Şekil 3).



Şekil 2. Oksijen radikalleri ile 8OH-2dG oluşumu. (88)



Şekil 3. Ortak DNA lezyonları 2,6-diamino-4-hidroksi-5-formamidopirimidin (FapyGua) ve (8OH-2dG)'in oluşum mekanizması.(91)

2.7.5. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Oluşum Nedenleri

8OH-2dG oksidatif stres ve oksidatif DNA hasarının bir göstergesi olarak önemi artmaktadır. DNA ekzojen ve endojen kaynaklı oksidanlardan gelen oksidatif hasara maruz kalmaktadır. Oksidatif hasara yol açabilen her tür maddenin DNA hasarına ve dolayısı ile 8OH-2dG oluşumunda rol oynaması beklenen bir durumdur . Bilinmektedir ki çeşitli kimyasal maddeler 8OH-2dG düzeyinde artışa neden olmaktadır . Etil alkol, 3- metil alkol-4 dimetilaminoazobenzen, demir nitilotriasetat (Fe-NTA), asbestos gibi kimyasal maddelerin yapılan deneylerden sonra , yemek borusu, karaciğer, böbrek ve akciğerde , 8OH-2dG düzeylerinde artış olduğu gözlemlendi . Karsinogenezisin oluşum mekanizmalarından biri de doku DNA'sında 8OH-2dG oluşumundan kaynaklandığı düşünülmektedir. (88)

Ek olarak sigara , kadmiyum, dizel gibi hergün maruz kaldığımız kimyasal maddelerin deneysel olarak uygulandığı çalışmalarda da 8OH-2dG düzeyini arttırdığı bildirilmiştir. (88)

2.7.6. 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin Düzeylerinin Klinik Önemi

DNA'nın kimyasal bütünlüğünü korumak, genetik bilgi taşınması nedeniyle çok önemlidir. DNA biyopolimerler ile reaksiyona giren endojen ve eksojen etkenlere maruz kalmaktadır. DNA hasarı, yaşlanma ve kanser gibi pek çok farklı hastalıkların oluşmasında sebeptir .(89) Kolon kanseri , diyabet, hipertansiyon, alzheimer hastalarında , 8OH-2dG düzeylerinde belirgin artış olduğu saptanmıştır. (92-93)

DNA oksidasyonu bir ölçüsü olarak 8OH-2dG ortaya çıkışı , genellikle şeker hastalığı , kalp damar hastalıkları ve kanserde sıklıkla gözlemlendiği üzere oksidatif DNA hasarının takibinde yeni bir metod olmuştur . Guanin, molekülün 8. pozisyonuna bir hidroksil grubunun katılmasıyla oksidasyona en meyilli nükleik asittir . 8OH-2dG artışı nedenleri arasında ateroskleroz ve hiperglisemi de vardır. (94)

Süperoksit anyon ve nitrik oksit gibi ROT , antioksidan sistemlerini etkisiz hale getirirler ve vücutta oksidatif stres gelişmesi ne neden olurlar . ROT'un başlıca hücresel hedefleri , membran lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve karbonhidratlardır.

Oksidatif stresin çeşitli hastalıkların ve yaşlanma sürecinin gelişmesinde önemli bir rol oynadığı bililmektedir. 8OH-2dG, DNA reaktif oksijen türleriyle yıkımlandığı zaman meydana gelir. 8OH-2dG insan ve hayvanlarda idrar, serum ve dokuda belirlenebilir ve oksidatif stresin en hassas biomarkırlarından biridir. Ayrıca dokudaki 8OH-2dG düzeyleri de, organlardaki oksidatif stresi gösterir. (94-96)

Oksidatif stres ve oksidatif DNA hasarının bir belirteci olan 8OH-2dG'in miktarı arttıkça idrarla da atıldığı bilinmektedir. Okside DNA devamlı onarılır ve okside bazlar idrarla devamlı olarak atılır. Üriner 8OH-2dG ölçümü oksidatif hasarın bir indikatörü olarak yol gösterebilir. (97,98)

Tip-1 diyabeti olan hastalarda, tanı alındığında yapılan idrardaki 8OH-2dG ölçümü baz alınarak, artan oksidatif stres ve veziküler komplikasyon riskinin hesaplanabileceği bildirilmiştir.(99) Diyabetik hastalardaki idrar 8OH-2dG seviyesi sağlıklı nesnelere idrarından daha yüksek bulunmuştur. 8OH-2dG'in idrarla atılımı, mikroalbuminüri ile birlikte dir. (100)

2.8. D Vitamini

D vitamini antiproliferatif, immünomodülatör, prodiferansiyatif ve proapoptotik fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur. (101,102)

2.8.1. D Vitamin Sentezi, Etki Mekanizması ve Metabolizması

D vitamini steroid yapıda bir hormon olup vücutta kalsiyum ve fosfor metabolizmasında rol oynamaktadır. Gıdalarla alınan ergokalsiferol (D2) ve deride sentezlenen kolekalsiferol (D3) olan iki kaynağı vardır ve ortak yolda metabolizmaları ilerlediği için D vitamini olarak anılırlar. Epidermiste 290-315 nm dalga boyundaki ışınlar 7-dehidrokolesterolün (provitamin D3) nonenzimatik fotolizasyonu ile önce previtamin D3'e sonra da ısıya duyarlı izomerizasyon ile vitamin D3 oluşur.

Güneşin ultraviyole -B (UVB) ışınlarının katkısıyla D vitamininin %90-95'i bu yolla üretilmektedir. Güneş ışığından yeterli düzeyde faydalanmanın ayrıca D vitaminini almalarına gerek yoktur. Deride previtamin D3 oluşunca, vitamin D3 veya nötr şekil olan takisterol ve lumisterol gibi yan ürünlere dönüşür. Bu mekanizma kişiyi vitamin D fazlalığından korur.

Sentez edilen D vitamininin çoğunluğu serumda D vitamini bağlayıcı protein (DVBP) ile taşınmakta iken %1-3 'lük bölümü serbest halde olarak dolaşımda bulunmaktadır.

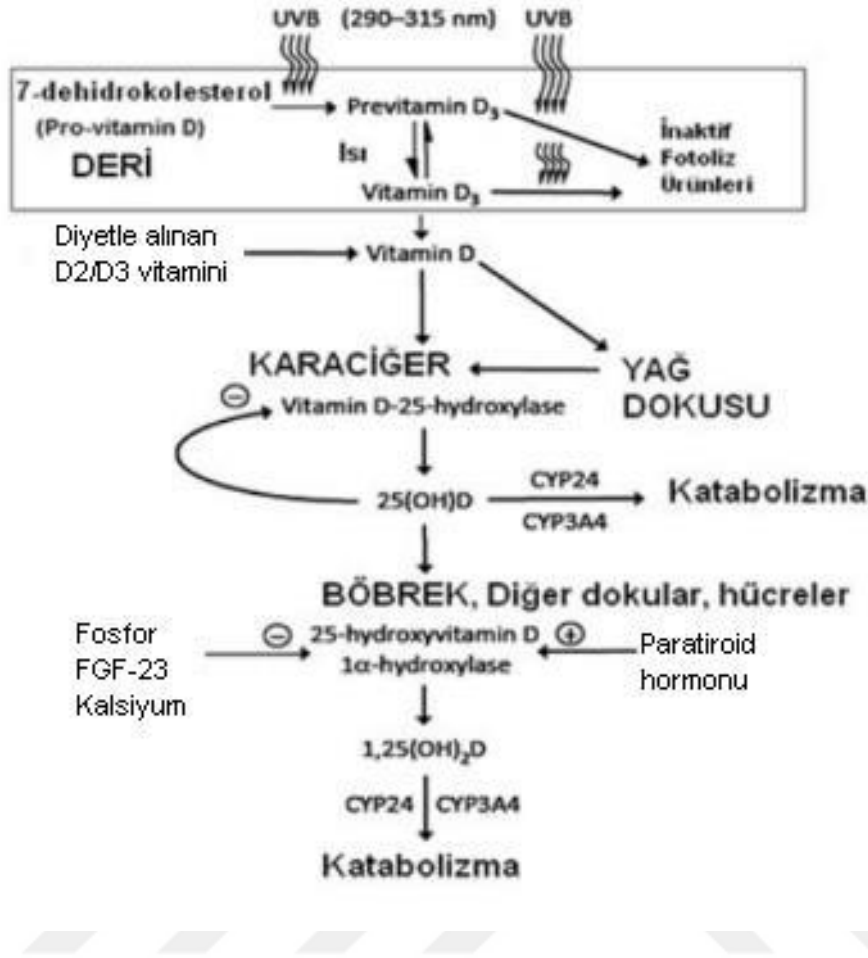
Hedef doku reseptörlerine D vitamininin etki edebilmesi için karaciğerde sitokrom p 450-25 hidroksilaz (CYP27A1) ile 25-OH D daha sonrasında böbrekte 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) ile 1,25-OH D (1,25 dihidroksi vitamin D-aktif vitamin D)'ye dönüşmesi gerekmektedir.

Yağda eriyen vitaminlerden olan D vitamini yağ dokusunda depolanmaktadır . Bu sayede yarı ömrü çok daha uzun olmaktadır. 25- hidroksilaz enzimi D vitamini sentezindeki en önemli enzimlerdendir ve dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmını 25-OH D oluşturur.

Aktif vitamin D'nin yarılanma ömrü yaklaşık 3,5-21 saat arası değişmektedir . DVBP olmayan farelerde serum kalsiyum, parathormon (PTH) değerleri normal olmasına rağmen , dolaşımdaki 25-OH D ve 1,25- OH D'nin düzeyleri düşük bulunmuştur.

Bu durum DVBP'nin hücre içine girerek hedef organ etkisi gösterecek olan 1,25-OH D düzeyleri hakkında tam bilgi veremediği ni göstermektedir. Bu sebepten D vitamini hakkında en iyi bilgi veren parametre yarılanma ömrü 15-20 gün olan 25-OH D düzeyleridir.

Şekil 4'de D vitamininin metabolizması gösterilmiştir (101).



Şekil 4. D vitamini metabolizması (101)

1-alfa hidroksilaz ve D vitamini reseptör (DVR) geni renal hücre haricinde deri, prostat, akciğer, meme, paratiroid, kemik doku, kolon, monosit ve makrofajlarda da mevcuttur. Üretilen D vitamininin intakrin veya parakrin faktör ile etki gösterdiği ve sarkoidoz, granülamatöz hastalık, gebelik, tüberküloz, kronik böbrek yetmezliği gibi durumlar haricinde dolaşımdaki aktif D vitamin düzeylerini etkilemediği söylenmektedir.

Aktif D vitamini, hücre çekirdeğinde bulunan DVR ile ilgili hücre içindeki etkisini gerçekleştirmektedir. DVR; tiroid hormon, retinoik asit, steroid hormon reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir.

Reseptör düzeylerindeki etki direkt olarak gen transkripsiyonunun regüle edildiği, saatler veya günler içinde gerçekleşen genomik etki ile veya dakikalar içinde gerçekleşen iyonların membran geçişini değiştiren (kalsiyum, klor) ya da hücre içi iletim yollarını siklik AMP (cAMP), protein kinaz A (PKA), fosfolipaz-C (PLC), fosfatidilinositol 3 (PI-3) kinaz, mitojen aktive protein (MAP) kinaz aktive eden nongenomik yol ile olmaktadır.

DVR geninde protein sekansındaki değişiklikler sonucunda kalsiyum metabolizması yanısıra , hücre proliferasyonu ve immün fonksiyonların etkileneceği değişiklikler ortaya çıkabilir. (101,102)

Aktif vitamin D'nin total genomun %0,8-5'ini regüle ettiği anlatılarak , D vitamininin hücre büyümesi, farklılaşması, transport, apoptozu, adezyon ve oksidatif stres gibi pek çok olayda görev alması açıklanmaktadır (106). Aktif D vitamininin ana görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırmak ve PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor homeostazisini sağlayarak kemik mineral dansitesini en optimal düzeyde tutmaktır. D vitamini eksikliğinde kalsiyum emilimi %10-15 civarlarında iken, D vitamini varlığında bu oran %30-80'ler arasında olmaktadır. (103,105)

2.8.2. D Vitamin Durumunun Değerlendirilmesi

Normal D vitamini düzeyi; rikets, osteomalazi gibi hastalıkları engelleyen , alınan kalsiyumun optimal şekilde emilimini sağlayarak serum PTH düzeylerini normal aralıkta tutan değer olarak bilinmektedir. Çocukluk çağında D vitamini eksikliği için kesin belirlenmiş bir 25-OH D düzeyleri henüz bilinmemektedir.

D vitamini eksikliğinde bağırsaklardan kalsiyum emilimi azaldığında serum PTH düzeylerinde artış olup, PTH 1-alfa hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25-OH D düzeylerini yükseltir ve vücuttaki kalsiyum dengesini kemiklerden mobilize edilerek sağlamaya çalışmaktadır . Bundan dolayı serum PTH düzeylerinin yükselmesine neden olmayacak en düşük D vitamini düzeyleri eksiklik için eşik kabul edilmektedir. (101-105)

Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği tarafından ise 25-OH D düzeyleri; < 15 ng/ml (<37,5 nmol/L) ise eksiklik, 15-20 ng/ml (37,5-50 nmol/L) yetersizlik, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli kabul edilmiştir. (109)

Institute of Medicine (IOM) komitesi tarafından kalsiyum ve D vitamini alımı konusunda 2011 yılında yayınlanan uzlaşma raporunda 20 ng/ml'nin üzerindeki 25- OH D düzeylerini tüm bireyler açısından kemik sağlığı için yeterli kabul etmiştir. (110)

British Pediatric and Adolescent Bone Group tarafından 2012 yılında yayınlanan çalışmada D vitamininin iskelet sistemi üzerine olan etkisine değinilerek , 25-OH D düzeyleri <10 ng/ml (25 nmol/L) olduğunda kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25-OH D; <10 ng/ml (25 nmol/L) ise eksik D vitamini, 10- 20 ng / ml (25-50 nmol/L) ise yetersiz D vitamini, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak sınıflandırılmıştır. (111)

Endocrine Society tarafından 2016 yılında yayınlanan son uzlaşma raporuna göre ise 25-OH D düzeyleri; < 12 ng/ml (30 nmol/L) ise D vitamini eksikliği , 12-20 ng/ml (30- 50 nmol/L) ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak belirlenmiştir. (112)

Ömür yıldız ve arkadaşlarının Türkiye’de yapmış oldukları Kış aylarında gebelerde anne -bebek D vitamini korelasyonu adlı çalışmada annelerin D vitamini ortalamasını $11,5 \pm 5,9$ ng/mL, kordon kanında ise $10,9 \pm 5,9$ buldular. (113)

2.8.3. D Vitamin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Ultraviyole-B ışınları D vitamini sentezi için en önemli bileşendir. Ozon tabakasını etkileyen ve UVB ışınlarının etkisinin azaldığı herhangi bir durumda (aerosoller, hava kirliliği, nitrojen artıkları vb) vitamin D sentezi de önemli ölçüde azalır. D vitamini sentezi için en önemli çevresel faktör mevsimdir.

UVB ışınlarının dünyaya ulaştığı açı (zenith açısı) dikleştikçe güneş ışınları oblikleşir . Bu nedenle 35 derece kuzey enlemin üzerinde kalan ülkelerde güneş ışınları D vitamini sentezi için yeterli olmamaktadır.

Güneş ışınlarının yeryüzüne en yoğun ulaştığı zaman havanın açık olduğu yaz aylarında gün ortasıdır. Kış ayları sentezin en az görüldüğü aylardır . Güneşlenme zamanı , süresi, güneşe maruz kalan deri yüzeyi de D vitamini sentez miktarı için değerlidir . Koyu renkli giysiler ve giyinme tipi UVB’nin deriye ulaşmasını engelleyerek deriden D vitamini sentezini azaltır .

Koyu tenli olan kişilerde melanin pigmenti UVB fotonlarını absorbe edebilmek için provitamin D3 ile yarışa girdiği için koyu tenli olanların aynı miktarda D vitamini sentez edebilmeleri için 10 kat kadar daha uzun süre güneşte kalmaları gerekmektedir . Koruma faktörlü kremler UVB ışınlarını yüksek oranda absorbe ederek D vitamin sentezini engeller . Kistik fibrozis, çölyak hastalığı, kısa barsak sendromu, inflamatuvar barsak hastalığı , karaciğer hastalığı gibi biyoyararlanımın düştüğü durumlarda D vitamini eksikliği görülmektedir.

Bu faktörler dışında prematürite , uzun süre anne sütü verilmesi, besinlerle yetersiz D vitamini alınması, obezite, gebelik ve laktasyon dönemleri, D vitamini metabolizmasını artıran ilaç kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungal ilaçlar), granümatöz hastalıklar, böbrek hastalıkları da vitamin D düzeylerini etkilemektedir. (101-105)

Türkiye’de yapılan bir çalışmaya göre D vitamin eksikliği prevalansı %8-61 olarak bulunmuştur. Dünyada farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı pediatrik yaş grubunda %7-68 oranında vitamin D eksikliği, %19-61 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir. (111)

Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda vitamin D yetersizliğinin Tip 1 ve Tip 2 DM, multiple skleroz, romatoid artrit , inflamatuvar barsak hastalığı ve 16 farklı kanser ile ilişkisi bildirilmiştir . Ancak araştırmalar daha çok vitamin D eksikliği olan bölgelerde ilişki gösterirken , vitamin D düzeylerinin normal olduğu yerlerde kanser gelişimi üzerine etkisi belirsizdir . Özellikle buzdağının görünmeyen kısmı olan subklinik D vitamini yetersizliği (PTH eşik değerin üstünde , D vitamini yetersizlik dozunda) sıklığı artmaktadır. (103-106)

2.8.4. Günlük D Vitamin Gereksinimleri

Vücudumuzda bulunan D vitaminin %90-95’i güneş ışınlarının etkisi ile sentez edilmektedir . Bu sebepten D vitamini sentezinde temel kaynak güneş ışığıdır.

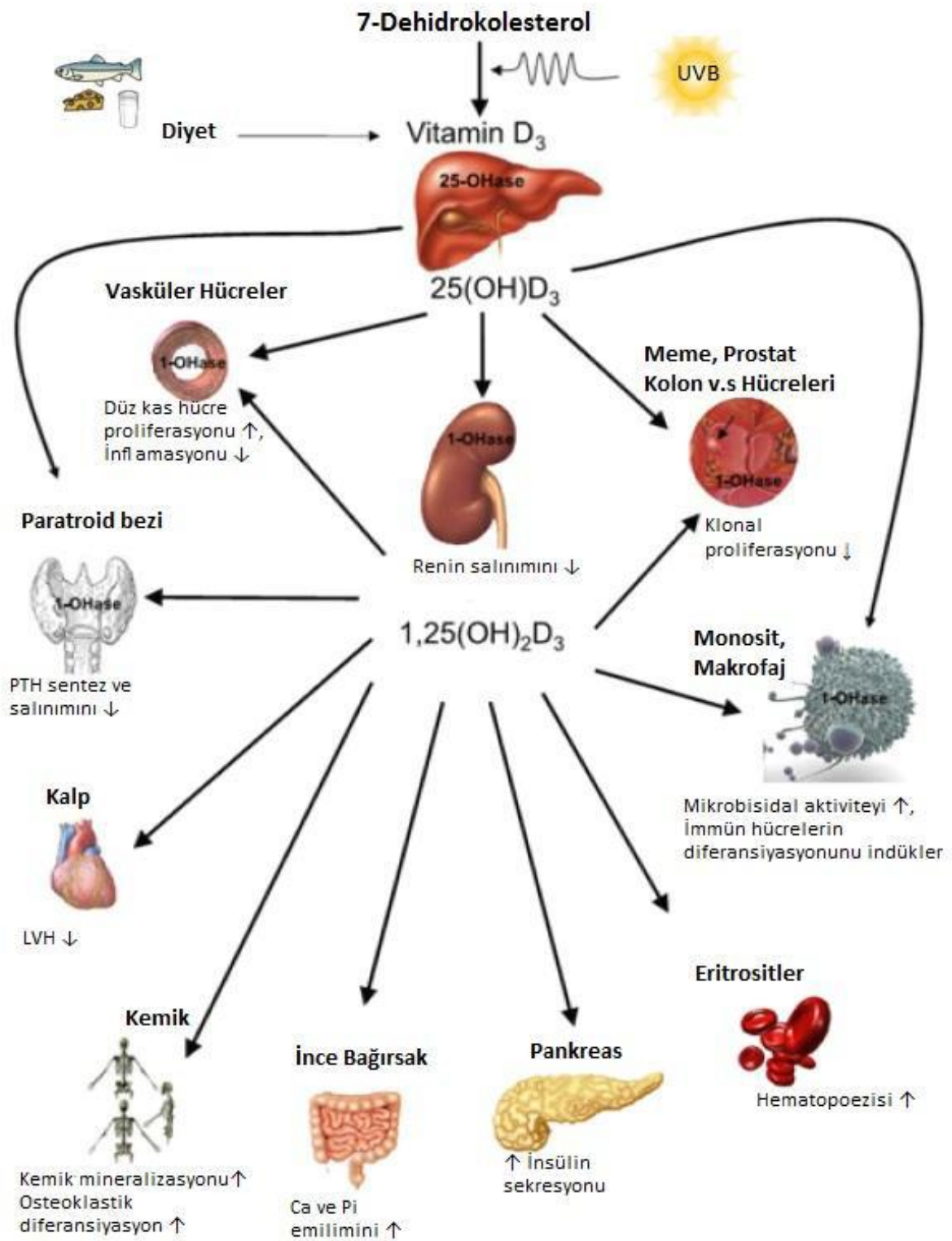
Diyetle alınması gereken günlük D vitamini gereksinimi bireyin bulunduğu coğrafyaya , hava kirliliğine, güneşlenme durumuna , güneşlenme saatine , ten rengine , genetik yapıya , beslenme durumuna, yaşam tarzına , açık havadaki giysi durumuna bağlı olarak değişebilmektedir . (103,113,114) D vitamini eksikliğini önlemek için , Institute of Medicine (IOM) ve Endocrine Society’ye göre , günlük alınması önerilen D vitamini düzeyleri aşağıdaki Tablo 1’de listelenmiştir (1µg = 40IU). (107,116)

Tablo 1: Önerilen günlük vit D düzeyleri

	IOM önerileri (günlük)	Endocrine Society önerileri (günlük) (D vitamini eksikliği riski olanlar için)
0-12 ay	400 IU (10 µg)	400-1000 IU
1 – 18 yaş	400 IU (10 µg)	600-1000 IU
19-70 yaş	400 IU (10 µg)	1500-2000 IU
Gebelik 14-18 yaş	400 IU (10 µg)	600-1000 IU
Gebelik 19-50 yaş	400 IU (10 µg)	1500-2000 IU
Laktasyon 14-18 yaş	400 IU (10 µg)	600-1000 IU
Laktasyon 19-50 yaş	400 IU (10 µg)	1500-2000 IU

2.8.5. D Vitaminin Etkileri

D vitamininin etkileri genel olarak iki başlık altında toplanabilir. Şekil 5 'de iskelet sistemine olan etkileri ve iskelet sistemi dışındaki etkileri gösterilmiştir. (117)



Şekil 5: D vitamini sentezi, metabolizması ve hedef dokuları.(117)

2.8.5.1. İskelet Sistemine Etkileri

D vitamini olmadan diyetle alınan Ca'nın sadece %10-15'i, Pi'nin %60'ı emilmektedir. Aktif D vitamininin, DVR ile etkileşimi sonucu Ca Emilimi %30-40'a, Pi Emilimi %80'e çıkmaktadır.(118-119) D Vitamininin osteoblastik ve osteoklastik hücre tiplerinin farklılaşmasında rolü vardır.

Organizmada D vitamini düzeyi kritik bir düzeyin altına indiğinde veya bağırsaklardan Ca Emilimi yetersiz olduğunda PTH düzeyi artmakta (sekonder hiperparatiroidizm), PTH etkisiyle 1-alfa hidroksilaz enzimi aktiflenmekte ve 1,25(OH) D düzeyi yükselmektedir. Bu durumda D vitamininin kemiklerden Ca salınımını artırıcı etkisi devreye girmektedir.

Organizma için serum Ca düzeyi daha önemli olduğundan , artmış 1,25(OH) D ve PTH'nın ortak etkisiyle, bu kez kemiklerden Ca salınımı artarak serum Ca düzeyi normal aralıkta tutulmaya çalışılmakta ve bu süreç boyunca kemiklerin mineralizasyonu daha fazla bozulmaktadır . İşte nutrisyonel raşitizm şekli D vitamini veya Ca yetersizliği sonucu organizmanın Ca dengesinin barsak Emilimi yerine, kemiklerden Ca salınımı ile sağlandığı bu süreç sonunda gelişmektedir.

Yetersiz Ca alımı veya Ca Emilimini bozan beslenme şekli nedeniyle oluşan negatif Ca bilançosunun serum 25(OH)D düzeyi normal olan çocuklarda raşitizme neden olması ve raşitizm bulgularının yalnızca yeterli Ca verilmesi ile düzelmesi raşitizm gelişimi için D vitamini yetersizliğinin şart olmadığını göstermektedir. (103)

PTH normal veya düşük serum Pi düzeyi ile sonuçlanan fosfatüriye sebep olurken kemikte preosteoklastları olgun osteoklastlara dönüştüren osteoblastları da aktifler , kemikte bir denge sağlamaya çalışmaktadır. Osteoklastlar kemikte mineralize kollajen matriksi çözündürür , osteopeni ve osteoporoza sebep olur ve kırık oluşma riskini arttırmaktadır.

Bütün bu nedenlerle, organizma açısından en ideal durum, serum 25(OH)D düzeyinin, PTH yükselmesine neden olmayacak bir değerde bulunması ve alınan Ca miktarının yeterli olmasıdır . Aksi durumda artmış PTH ve yükselen serum 1,25(OH) D düzeyi nedeniyle kemik yapım /yıkımı (turnover) artmakta ve bu süreç kemik sağlığını olumsuz etkileyebilmektedir.

Raşitizm gelişmesini tamamlamamış kemik dokusunda mineralizasyon yetersizliğine bağlıdır ve bu durumdan hem kemik yapımı hem de kemik sağlamlığı etkilenir . Osteomalazi epifizler kapandıktan sonra , eskimiş kemik dokusunun tamamı ri sırasındaki mineralizasyon yetersizliği ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır. (103,124,125)

Laboratuvar Tanısı

Hipokalsemi, hipofosfatemisi, artmış ALP ve artmış PTH düzeyi osteomalazinin klasik laboratuvar bulgularıdır.(124,125) Etiyolojiye ve osteomalazinin derecesine göre serum değerleri değişebilir. Osteomalazi şüphesi olan hastalarda serum Ca²⁺, Pi, PTH, alkalen fosfataz (ALP), kreatinin ve 25(OH) vitamin D düzeyi ölçümü yapılmalıdır.

2.8.5.2. İskelet Sistemi Dışı Etkileri

Yapılan çalışmalar D vitamininin kemik doku dışında birçok işlevi olduğunu göstermektedir . D vitamininin böbrek dışında sentez edildiğine dair ilk bulgular , 1980'li yıllarda hiperkalsemisi olan sarkoidoz ve tüberkülozlu olgularda uygun olmayan bir şekilde aktif D vitamini yüksekliği saptanması sonucunda bildirilmiştir . Ardından bu özelliğin deri , meme, kolon, bağışıklık hücreleri, prostat, akciğer, beyin gibi dokularında da olduğu bulunmuş ve bu dokuların , D vitaminin aktif formu olan 1,25(OH) D vitaminine yanıt verdiği gösterilmiştir. (117,126-129)

3- GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamıza 01.12.2018-01.31.5.2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine TGK nedeniyle başvuran 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak sağlıklı gebelikleri olan 30 kadın dahil edildi. Hastaların tamamının detaylı anamnezleri, demografik verileri kaydedildi ve prospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm gebelerden hasta bilgilendirilmiş onam formu alındı. Gaziantep Üniversitesi Etik Kurulu'nun 10.10.2018 tarih ve 2018/251 sayılı onayı ile çalışma yapılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalarda kronik hastalıklar (akut ve kronik karaciğer hastalıkları, hipotiroidi, hipertiroidi, Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitus, kronik hipertansiyon, konnektif doku hastalıkları), sigara ve alkol kullananlar ve serumda bulunan enzimlerin düzeylerini etkileyebilecek ilaç kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya katılan hastalar dan detaylı bir anamnez alındı. Hastaların özgeçmişleri, soy geçmişleri, demografik özellikleri ve gebe kaldıkları dönemlerde düşük öyküsü net olarak sorgulandı ve kayıtları tutuldu.

3.2 Kan Örneği

Hasta ve kontrol grubundan serum analizi için ön kol antekübital venden alkollü pamuk ile silindikten sonra yaklaşık 5 cc periferik kan alındı ve jelli tüpe konuldu. Alınan örneklerin oda ısısında pıhtılaşması beklendikten sonra en geç 15 dakika içerisinde 4000 dv/dk'de 10 dk santrifüj edildi. Ependorf tüplere konularak -80 santigrat dercede muhafaza edildi. Hemolizli ya da lipemik görünümlü serumlar incelemeye alınmadı.

Alınan örnekler, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında çalışıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel Yöntem:

Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shaphiro Wilk testi ile test edilmiştir. Normal dağılan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Student t testi, normal dağılmayan değişkenlerin iki grupta karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Normal dağılmayan değişkenlerin üç grupta karşılaştırılmasında Kruskall Wallis ve All pairwise testleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman rank korelasyon katsayısı ile, kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler Kikare testi ile test edilmiştir.

Analizlerde SPSS 22.0 Windows versiyonu paket programı kullanılmıştır. $P < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir.

4- BULGULAR

Çalışmamıza 1/12/2018 ile 31/05/2019 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine TGK nedeniyle başvuran 30 hasta dahil edildi . Kontrol grubu olarak gebelik kaybı öyküsü olmayan 30 sağlıklı kadın dahil edildi.

Tablo 2: Genel tanımlayıcı istatistikler

	N	Minimum	Maximum	Ortalama
YAŞ	60	19,00	39,00	29,27±6,05
BMI	60	17,96	37,78	27,07±4,44
25-OH VİT D	60	0,01	46,63	8,33±6,64
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	60	5,06	1484,88	327,75±500,24

Çalışmamıza katılan kadınlar en yüksek gebe kalma yaş aralığı düşünülerek 18-39 yaş arası alınmıştır. Çalışmaya katılan kadınların beden kitle endeksi 17 ile 38 aralığında olup belirli bir aralık belirlenmemiştir. Vitamin D ve 8OH-2dG düzeyleri ise geniş bir sonuç aralığında çıkmıştır.

Tablo 3: Tüm çalışmaya katılan kadınların demografik olarak istatistiksel analizleri

		N	%
MEZUNİYET	Yok	3	5,0
	İlkokul	3	5,0
	Ortaokul	19	31,7
	Lise	22	36,7
	Üniversite	13	21,7
BESLENME	Yetersiz	29	48,3
	Yeterli	31	51,7
GELİR DURUMU	Düşük	23	38,3
	Orta	30	50,0
	Yüksek	7	11,7
iŞ DURUMU	Çalışmıyor	45	75,0
	Çalışıyor	15	25,0

Çalışmaya katılan kadınlar genel olarak ortalama düzeyde okur/yazarlık beslenme durumu ve gelir durumuna sahip olup bununla birlikte yüksek oranda herhangi bir işte çalışmayan kadınlardan oluşmaktadır.

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunda Vit D ve 8OH-2dG düzeyleri karşılaştırılması

		N	Ortalama	P
YAŞ	Hasta	30	29,5667±5,599	0,695
	Kontrol	30	28,9667±6,552	
BMI	Hasta	30	27,8500±5,415	0,179
	Kontrol	30	26,2953±3,088	
25-OH VİT D	Hasta	30	9,1417±7,726	0,412
	Kontrol	30	7,5107±5,338	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Hasta	30	255,3007±474,766	0,035*
	Kontrol	30	400,2010±522,342	

P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda yapılan analizde kontrol grubuna göre anlamlı derecede 8OH-2dG degeri anlamlı oranda düşük bulunmuştur.(P:0,035) D vitamininde hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubu arasındaki demografik farklılıkların istatistiksel çalışması

		Kontrol (n=30)		Hasta (n=30)		P
		N	%	N	%	
MEZUNİYET	Yok	2	6,7	1	3,3	0,002
	İlkokul	3	10,0	0	0,0	
	Ortaokul	12	40,0	7	23,3	
	Lise	4	13,3	18	60,0	
	Üniversite	9	30,0	4	13,3	
BESLENME	Yetersiz	12	40,0	17	56,7	0,196
	Yeterli	18	60,0	13	43,3	
GELİR DURUMU	Düşük	13	43,3	10	33,3	0,585
	Orta	13	43,3	17	56,7	
	Yüksek	4	13,3	3	10,0	
İŞ DURUMU	Çalışmıyor	18	60,0	27	90,0	0,007
	Çalışıyor	12	40,0	3	10,0	

P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Yapılan çalışmada hasta ve kontrol grubu arasında okur /yazarlık olarak anlamlı bir fark çıkmıştır. Kontrol grubunda üniversite mezunları oranı daha yüksektir.(P:0,002) Yine aynı çalışmada iş durumu olarak anlamlı fark çıkmıştır. Kontrol grubunda çalışma oranları istatistiksel olarak daha yüksek çıkmıştır. (P:0,007)

Tablo 6 : Hasta grubunda 8OH-2dG ile Yaş / Bmı / Vit D arasındaki korelasyonu

		8-OH -2 Deoksiguanosin
YAŞ	r	-0,074
	P	0,697
	N	30
BMI	r	0,005
	P	0,980
	N	30
25-OH VİT D	r	-0,259
	P	0,167
	N	30

P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda 8OH-2dG ile Vit D , Bmı ve Yaş arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır.

Tablo 7: Kontrol grubunda beslenmenin Vit D ve 8 OH-2dG düzeylerine etkisi

	Beslenme	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Yeterli	18	9,8422±5,080	0,001
	Yetersiz	12	4,0133±3,608	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Yeterli	18	375,8891±513,474	0,983
	Yetersiz	12	436,6688±556,259	

Kontrol grubu , P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubunda beslenmesi yeterli olan kadınlarda vit D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkmış olup beslenmesi yeterli olanlarda 8OH-2dG seviyeleri arasında anlamlı sonuç çıkmamıştır. (P:0,001)

Tablo 8: Hasta grubunda beslenmenin Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi

	Beslenme	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Yeterli	13	10,5462±11,426	0,805
	Yetersiz	17	8,0676±2,731	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Yeterli	13	417,3977±575,232	0,702
	Yetersiz	17	131,3442±350,285	

Hasta grubu, P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda beslenmesi yeterli olan kadınlarda istatistiksel olarak vit D ve 8OH-2dG seviyelerinde anlamlı sonuç çıkmamıştır.

Tablo 9: Kontrol grubunda gelir durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi

	Gelir durumu	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Düşük	13	4,8492±3,915	0,006
	Orta	13	8,1238±5,262	
	Yüksek	4	14,1675±3,467	
	Total	30	7,5107±5,338	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Düşük	13	411,5215±568,782	0,901
	Orta	13	359,3422±471,206	
	Yüksek	4	496,2005±659,695	
	Total	30	400,2010±522,342	

Kontrol grubu, P < 0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Vit D bakımından gelir düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur($P=0,006$). Bu sonuca göre çoklu karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo 10: Kontrol grubunda çoklu karşılaştırmalar Vit D

Sample 1-Sample 2	P
Düşük-Orta	0,099
Düşük-Yüksek	0,002
Orta-Yüksek	0,044

Kontrol grubu , $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Vit D düzeyleri bakımından gelir düzeyi yüksek olan kadınlar gelir düzeyi orta ve düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($P=0,044$, $P=0,002$), orta ve düşük olanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P=0,099$).

Tablo 11:Hasta grubunda gelir durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi

	Gelir durumu	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Düşük	10	7,7940±1,814	0,020
	Orta	17	7,1159±3,049	
	Yüksek	3	25,1133±18,704	
	Total	30	9,1417±7,726	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Düşük	10	105,1052±189,752	0,193
	Orta	17	376,5338±592,069	
	Yüksek	3	68,9653±110,239	
	Total	30	255,3007±474,766	

Hasta grubu , $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Vit D bakımından gelir düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmuştur.($P=0,020$) bu sonuca göre çoklu karşılaştırma yapılmıştır.

Tablo 12 : Hasta grubunda çoklu karşılaştırmalar Vit D

Sample 1-Sample 2	P
Düşük-Orta	0,567
Düşük-Yüksek	0,005
Orta-Yüksek	0,021

Hasta grubu , $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda vit D düzeyleri bakımından gelir düzeyi yüksek kadınlar gelir düzeyi orta ve düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P=0,021$, $P=0,005$)

Tablo 13: Kontrol grubunda iş durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi

	İş durumu	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Çalışıyor	12	9,7017±6,847	0,146
	Çalışmıyor	18	6,0500±3,555	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Çalışıyor	12	380,3657±487,638	0,491
	Çalışmıyor	18	413,4245±557,770	

Kontrol grubu , $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Kontrol grubunda vit D bakımından çalışan kadınlar ile çalışmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P=0,146$).

Tablo 14: Hasta grubunda iş durumunun Vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisi

	İş durumu	N	Ortalama	P
25-OH VİT D	Çalışıyor	3	23,1233±20,872	0,086
	Çalışmıyor	27	7,5881±2,831	
8-OH -2 DEOKSİGUANOSİN	Çalışıyor	3	95,9437±95,829	0,948
	Çalışmıyor	27	273,0071±497,442	

Hasta grubu , $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Hasta grubunda vit D düzeyleri bakımından çalışan kadınlar ile çalışmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($P=0,086$).

5- TARTIŞMA

TGK gebeliğin sık görülen bir komplikasyonudur ve tüm gebeliklerin %15'ini etkilemektedir. TGK olan çiftlerin bir kısmında gebeliklerini kaybetmenin belli, sürekli bir nedeni vardır. Tedavi edilebilen olası faktörlerin dikkatli incelemesinin yapılması gereklidir.

TGK'da iki önemli unsur mevcuttur . Birincisi vakaların yarısında nedenin açıklanamaması , ikincisi ve daha önemlisi tedavi ile gebelik şansının artırılabilmesidir .(65) Açıklanabilen TGK olgularında antikardiolipin (ACA) ya da antikoagulan lupus antikorları (AKLA) içeren antifosfolipid sendromu (APAS) birinci ya da ikinci trimester TGK olan kadınların yaklaşık 15%'ini etkilemektedir. (2)

Açıklanamayan TGK'nın tanısı olası nedenler dışlanarak konur . Dışlanması gereken en önemli faktörlerden biri uterin anomaliler ve myomlardır . Geniş prospektif bir çalışmada uterin anomali sıklığı ilk trimesterde gebelik kaybı olan hastalarda %23.8 bulunurken, reproduktif gidiş ile ilgili olmayan nedenler ile ultrason yapılan hastalarda bu oran %5.3 olarak bulunmuştur .(66) Tedavisi yapılmamış uterin anomalilerin gebelik sonuçları üzerine etkisinin değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada bu kadınların yüksek preterm doğum ve düşük yapma olasılığı olduğu ve term doğum olasılığının sadece %50 kadar olduğu sonucu bildirmektedir. (67)

Düşüklere neden olan en önemli uterin anomali uterin septumdur . Prost ve Hill'in yaptığı bir çalışmada uterin septumu olan kadınlarda spontan abortus oranı %65 olarak bildirilmiştir .(47) Myomlar yerleşim yerleri ve endometrium ile ilişkilerine bağlı olarak düşüklere neden olabilirler . Yapılan bir çalışmada sadece submukozal ya da intrakaviter olanların azalmış implantasyon oranları ve artmış düşük oranları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. (3)

Bu çalışmamızın amacı TGK hastaları ile daha önceki gebeliklerinde kayıplı yaşamayan kadınlarda serum 25-hidroksi vitamin D ve 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyelerinin karşılaştırılarak TGK ile ilişkisini belirlemek ve bu sayede riskli hasta grubunu saptayarak , bu kadınların yakın takibe alınmasını ve tekrar gebelik kaybı yaşamalarını önleyebilmektir.

Süperoksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif oksijen türleri de, 8-oksiguanozin içeren çeşitli lezyonlar oluşturur. Bu tip hasar kendiliğinden gelişebileceği gibi farklı iç ve dış etkenlere bağlı da gelişebilir. Çevresel faktörler gibi ekzojen ve DNA replikasyonu ve DNA rekombinasyonu gibi hücresel olaylar sırasında da endojen olarak genomik DNA'nın bütünlüğünde değişikliklere sebep verebilir. (79,80)

Oksidatif stresin , mutagenesis ve karsinogenesis ile seyredilebilen DNA hasarını indüklediği bilinmektedir. Normal aerobik solunumun yan ürünleri olan aktif oksijen türleri , süperoksit radikalleri, hidrojen peroksit (H₂O₂) ve hidroksil radikalleri (OH), oksidatif hasarlara ve bunların sonucunda çeşitli hastalıklara neden olurlar . Oksidatif stresin , farklı mekanizmalar ile DNA üzerinde baz ve şeker modifikasyonları, tek ve çift zincir kırıkları , abazik bölgeler , DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım lezyonlara neden olarak hasara yol açtığı bilinmektedir. (79,83-85)

DNA'nın kimyasal bütünlüğünü korumak, genetik bilgi taşınması nedeniyle çok önemlidir. DNA biyopolimerler ile reaksiyona giren endojen ve eksojen etkenlere maruz kalmaktadır . DNA hasarı, yaşlanma ve kanser gibi pek çok farklı hastalıkların oluşmasında sebeptir . Kolon kanseri, diyabet, hipertansiyon, alzheimer hastalarında, 8OH-2dG düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. (92,93)

DNA oksidasyonu bir ölçüsü olarak 8OH-2dG ortaya çıkışı , genellikle şeker hastalığı , kalp damar hastalıkları ve kanserde sıklıkla gözlemlendiği üzere oksidatif DNA hasarının takibinde yeni bir metod olmuştur. Guanin, molekülün 8.pozisyonuna bir hidroksil grubunun katılmasıyla oksidasyona en meyilli nükleik asittir . 8OH-2dG artışı nedenleri arasında ateroskleroz ve hiperglisemi de vardır. (94)

D vitamini antiproliferatif, prodiferansiyatif, immünomodülatör ve proapoptotik fonksiyonlar gibi kemik dokusu dışı etkilerinin anlaşılması bu hormonun farklı yönleri ile yeniden büyüteç altına alınmasına neden olmuştur. (101,102)

Aktif D vitamin'inin total genomun %0,8-5'ini regüle ettiği i anlatılarak , D vitaminin hücre büyümesi, farklılaşması, transportu, apoptoz, adezyon ve oksidatif stres gibi pek çok olayda görev alması açıklanmaktadır. (106)

Aktif D vitaminin ana görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini artırmak ve PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum ve fosfor homeostazisini sağlayarak kemik mineral dansitesini en optimal düzeyde tutmaktır . D vitamini eksikliğinde kalsiyum emilimi %10-15 civarlarında iken, D vitamini varlığında bu oran %30-80'ler arasında olmaktadır.(103,105)

Endocrine Society tarafından 2016 yılında yayınlanan raporuna göre ise 25-OH D düzeyleri ; <12 ng/ml (30 nmol/L) ise D vitamini eksikliği , 12-20 ng/ml (30- 50 nmol/L) ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini düzeyi olarak belirlenmiştir. (112)

ABD Hastalıkları Kontrol Merkezi (Centers for Disease Control and Prevention CDC) tarafından belirtilen D vitamini düzeyleri ise 12 µg/L altında eksiklik, 12-20 µg/L arasında yetersizlik, ≥20 µg/L üzerini ise yeterli olarak kabul etmektedir. (130)

T.C Sağlık Bakanlığı vitamin D düzeyleri konusunda 2011 yılında yayınladığı genelgede 30 µg/L'nin altında olmasını yetersizlik, 10 µg/L'nin altında olmasını eksiklik olarak kabul etmektedir. (131)

Türkiye'de yapılan bir çalışmaya göre vitamin D eksikliği prevalansı %8-61 olarak bulunmuştur. Dünyada farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda sağlıklı pediatrik yaş grubunda %7-68 oranında vitamin D eksikliği, %19-61 oranında vitamin D yetersizliği tespit edilmiştir. (111)

Yaptığımız çalışmada TGK olan hasta grubunda 25-hidroksi vit D değeri 9,1417±7,72669 ng/ml iken kontrol grubundaki kadınlarda ise 7,5107±5,33896 ng/ml ve P:0,412 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun 25-hidroksi vit D değeri kontrol grubuna göre anlamlı bulunmamıştır.

Yaptığımız çalışmada TGK olan hasta grubunda 8-hidroksi-2-deoksiguanozin seviyesi 255,3007±474,76676 ng/ml iken kontrol grubundaki kadınlarda ise 400,2010±522,34276 ng/ml ve P:0,035 olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun 8-hidroksi-2-deoksiguanozin değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Takagi Y. ve arkadaşlarının Temmuz 2003'te yaptığı çalışmada 23 sağlıklı, 13 preeklampitik, 17 IUGR ve 11 preeklampsi + IUGR olan gebede plasental dokuda 8-OH-2dG, Tiroredoksin ve Redox faktör-1 sağlıklı gebelere göre; preeklampsi, IUGR, preeklampsi + IUGR gruplarında daha yüksek bulunmuştur. (132)

Bizim çalışmamızda hasta grubunda 8OH-2dG ile vit -D arasındaki korelasyona baktığımız zaman P:0,167 olarak bulunmuştur ve anlamlı bir ilişki çıkmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda yeterli düzeyde beslenmesi olan kadınlarda vit D seviyeleri 10,5462 ±11,42638 ng/ml iken kontrol grubunda 9,8422±5,08054 ng/ml olarak gelmiştir .Kontrol grubunda yeterli düzeyde beslenmesi olan kadınlarda vit D düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. (P: 0,001)

Çalışmamızda hasta grubunda yeterli düzeyde beslenmesi olan kadınlarda 8OH-2dG seviyeleri 417,3977 ±575,23236 ng/ml iken kontrol grubunda 375,8891± 513,47437 ng/ml olarak gelmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında yeterli düzeyde beslenmesi olan kadınların 8OH-2dG seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunda gelir durumunun vit-D düzeylerine etkisine baktığımız zaman gelir düzeyi yüksek olan kadınlarda gelir düzeyi orta ve düşük olanlara göre vit D düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur($P=0,044$, $P=0,002$).Hasta grubunda ise gelir durumunun vit-D düzeylerine etkisine baktığımız zaman vit D düzeyleri bakımından gelir düzeyi yüksek kadınlar gelir düzeyi orta ve düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($P=0,021$, $P=0,005$)

Çalışmamızda son olarak çalışma durumunun TGK' lı ve sağlıklı kadınlarda vit D ve 8OH-2dG düzeylerine etkisine baktığımız zaman anlamlı fark saptanmamıştır.

Bütün bu çalışmaların ışığında ; TGK öyküsü olan hastalarda şu anda yapılan tarama testlerinin TGK nedenlerini açıklanmasında yetersiz kaldığı açıktır. İmplantasyon ve plasentasyon blastokistin maternal dokuya yerleşmesi sırasında iç içe geçmiş süreçlerdir.

Bu süreçte birçok moleküler olay gerçekleşmekte ve henüz açıklanamamış bir çok mekanizma olduğu düşünülmektedir .Tanı ve tedavi metodu olarak yüzlerce marker ve tedavi protokolü önerilmiş fakat tamamen tedavi edilebilen ve sağlıklı gebelik geçiren hasta sayısı henüz istenilen ölçüde değildir.

Bizim çalışmamızda TGK' lı kadınlarda serum 8-OH-2dG'in ölçülmesinin TGK öngörüsü veya erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır .Kontrol grubunda 8OH-2dG düzeyleri beklenilenin tersine daha yüksek bulunmuştur.

D vitamini eksikliği her kadında bir çok morbiditenin sebebi olabilmektedir . D vitamini antiproliferatif, prodiferansiyatif, immünomodülatör ve proapoptotik fonksiyonları olması nedeni ile TGK olan kadınlarda bir marker olarak kullanılabilir miyiz yönündeki sorularımızın cevabı vit D ölçülmesinin TGK öngörüsü veya erken tanısında uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır.

Ülkemizde ve çalışmamıza katılan kadınlarda da genel olarak vit D yetersizliği/eksikliği olduğu için çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark çıkmamıştır.

6- SONUÇLAR

Çalışmamız sonucunda tekrarlayan gebelik kaybı tanısı almış hastalar ile gebelik kaybı öyküsü olmayan kadınlardan alınan kanda 8-hidroksi-2-Deoksiguanosin ve 25-hidroksi vitamin D düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı son uç bulunmamıştır.8OH-2dG düzeyleri beklenenin tersine gebelik kaybı olmayan kadınlarda daha yüksek çıkmıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunda beslenmesi yeterli olan kadınlarda vit D düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı çıkmış olup beslenmesi yeterli olanlarda 8OH-2dG seviyeleri arasında anlamlı sonuç çıkmamıştır. Hasta grubunda beslenmesi yeterli olan kadınlarda ise istatistiksel olarak vit D ve 8OH-2dG seviyelerinde anlamlı sonuç çıkmamıştır

Çalışmamızda vit D düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubunda gelir düzeyi yüksek olan kadınlar gelir düzeyi orta ve düşük olanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur, orta ve düşük olanlar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya katılan kadınların ortalama vitamin D değeri hasta grubunda $9,1417 \pm 7,72669$ ng/ml, kontrol grubunda ise $7,5107 \pm 5,33896$ ng/ml bulundu. Her iki grup içinde bir kısmında vitamin D eksikliği ve geri kalan kadınlarda vitamin D yetersizliği tanısını koyabiliriz. Bu konuda kadınları hangi besinleri tüketmeleri yönünde detaylı bilgilendirmeliyiz hem de almaları gereken takviye vitaminler konusunda daha kararlı olarak reçetelerimize yazmalı ve kullanıp kullanmadıklarını kontrol etmeliyiz.

Yaptığımız bu çalışma neticesinde TGK hastalarında 8OH-2dG'in ölçülmesinin öngörü ve erken tanıda uygun yöntem olmadığı anlaşılmaktadır . Çalışmamızda 8-OH-2dG degeri gebelik kaybı yaşamayan kadınlarda TGK olan kadınlara göre yüksek çıkmış olup bizim beklendiğimiz sonuca zıt olarak gelmiştir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları sıklıkla hastaları strese sokan ve doktorları hayal kırıklığına uğratan klinik bir durumdur . Etyolojisi çok farklı olmakla birlikte vakaların sadece %50'sinde saptanabilir bir neden bulunabilmektedir.TGK'ın altında yatan nedenleri ortaya çıkarmaya yönelik ileri çalışmalara ihti yaç duyulmaktadır.TGK olan hastalardaki etyopatogenezin saptanması yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve tekrarlayan gebelik kaybı oranının düşürülebilmesine olanak sağlayacaktır

7- KAYNAKLAR

1. Ford HB, Schust DJ. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy. *Rev Obstet Gynecol.* 2009; 2(2):76-832
2. Ingrid Pabinger: Thrombophilia and its impact on pregnancy. *Thrombosis Research* 2009; 123:16-213
3. Duckitt K, Qureshi. A. Recurrent miscarriage. *Am Fam Physician.* 2008 Oct 15;78(8):977-8.
4. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic outlook. *Indian Journal of Endocrinology And Metabolism*, 2013;17 1, 76.
5. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol.* 2018 Nov;80(5):e13022.
6. Turner PC, Mc Lannan AG, Bates AD, White MRH. *Moleküler Biyoloji.* 2. baskıdan çeviri, çeviri editörü: 2004, Prof. Dr. M. Konuk, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
7. Clark DA, Lea RG, Podor T, Daya S, Banwatt D, Harley C. Cytokines determining the success or failure of pregnancy. *Ann NY Acad Sci* 1991; 626:524–536.
8. Clark DA, Chauat G. What do we know about spontaneous abortion mechanisms? *Am J Reprod Immunol* 1989; 19:28–37.
9. Clark DA. Are there immune abortions? *Res Immunol*, 1990; 141:202–207.
10. Carp HJA, Toder V, Machiach S, Nebel L, Serr M. Recurrent miscarriage: A review of current concepts, immune mechanisms and results of treatment. *Obstet Gynecol Survey*, 1990; 45:657–669.
11. Kişnişci HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürgan T, Önderoğlu LS. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Güneş Kitabevi, 1996
12. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. in: Beard RW, sharp F, early pregnancy loss: mechanisms and treatment. New York Springer-Verlag, 1988:917.
13. Warburton D, Fraser FS. Spontaneous abortion rate in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964;16:1.
14. Jacobs PA, Hassold TJ. Chromosomal abnormalities: origin and etiology in abortions and live births, In: Vogel F, Sperling K, eds. *Human Genetics*, Springer- Verlag, Berlin, 1987, 233–244

15. Quenby S, Vince G, Farquharson R, Aplin J. Recurrent miscarriage: a defect in nature's quality control? *Hum Reprod* 2002; 17:1959.
16. Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women, *Fertil Steril* 1982; 38:447–453.
17. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion, *Br Med J* 1989; 299:541.
18. Stirrat GM, Recurrent miscarriage. II: Clinical associations, causes, and management, *Lancet* 1990; 336:728,
19. Bulletti C, Flamigni C, Giacomucci E. Reproductive failure due to spontaneous abortion and recurrent miscarriage, *Hum Reprod Update* 1996; 2:118.
20. Maroilus BG. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Seminars Reprod Endocrinol* 1991; 9:165.
21. Stein ZA. A woman's age: childbearing and childrearing. *Am J Epidemiol* 1985; 121:327.
22. Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy. *Hum Genet* 1985; 70:11.
23. Warburton D, Kline J, Stein Z, Strobino B. Cytogenetic abnormalities in spontaneous abortions of recognized conceptions, In: Porter IH, ed. *Perinatal Genetics: Diagnosis and Treatment* 1986;65Academic Pres, New York, 133.
24. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: Population based register linkage study. *Br Med J* 2000; 320:1708.
25. Wilcox AJ, Weiberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *New Engl J Med* 1988; 319:189.
26. Warburton D. Reproductive loss: how much is preventable? *New Engl J Med* 1987; 316:158.
27. Goldstein SR. Embryonic death in early pregnancy: a new look at the first trimester. *Obstet Gynecol* 1994; 84:294.
28. Tannirandom Y, Sangssawang S, Manotaya S, Uerpairojkit B, Samritpradit P, Charoenvidhya D. Fetal loss in threatened abortion after embryonic/fetal heart activity. *Int J Gynaecol Obstet* 2003; 81:263.
29. Nagy S, Bush M, Stone J, Lapinski RH, Gardo S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:94.
30. Deaton JL, Honoré GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Hum Reprod* 1997; 12:2820.

31. Harlap S , Shiono PH: Alcohol,smoking,and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 2:173,1980.
32. Harlap S ,Shiono PH, Ramcharan S: A life table of spontaneous abortions and the effects of age, parity and other variables:human Embryonic and fetal death. Academic pres,1980;p 145.
33. Atasü T. Şahmay S. *Jinekoloji* 2. baskı 37:533-545.2001
34. Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous abortions. *Teratology*, 1995; 12:11-16.
35. Deutchman M, Eisinger S, Kelber M. First trimester pregnancy complications. In: ALSO: Advanced Life Support in Obstetrics course syllabus. 4th ed. Leawood, Kan. American Academy Of Family Physicians; p. 1-27, 2000.
36. Wong SF, Lam MH, Ho LC. Transvaginal sonography in detection of retained products of conception after first trimester spontaneous abortion. *J Clin Ultrasound*; 2002; 30:428-32.
37. Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1989; 129:806-15.
38. Scroggins KM, Smucker WD, Krishen AE. Spontaneous pregnancy loss: Evaluation, management, and foolow-up counseling. *Prim care* 2000; 27:153-67.
39. Filly RA. Ultrasound evaluation during the first trimester. In: Callen PW, 3rd ed. Philadelphia:WB. Saunders Co; 1994. p.63
40. Beksaç M.S., Demir N, Koç A, Yüksel A. *Obstetrik. Maternal-Fetal Tıp & Perinatoloji* ,2001
41. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod* 2003; 18:1724.
42. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage:a case-control study. *Hum Reprod* 2002; 17:446.
43. Tulppala M, Palosou T, Ramsay T, Miettinen A, Salonen R, Ylilorkala O. A prospective study of 63 couples with a history of recurrent spontaneous abortions: contributing factors and outcome of subsequent pregnancies. *Hum Reprod* 1993; 8:7640.
44. Portnoi M-F, Joye N, van den Akker J, Morlier G, Taillemite JL. Karyotypes of 1142 couples with recurrent abortion, *Obstet Gynecol* 1988; 72:310.

45. Salim R, Regan L, Woelfer B, Backos M, Jurkovic D. A comparative study of the morphology of congenital uterin anomalies in women with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003; 18:162.
46. Clifford K, Rai R, Watson H, Regan L. An informative protocol for the investigation of recurrent miscarriage: preliminary experience of 500 consecutive cases. *Human Reprod* 1994; 9:1328.
47. Propst AM, Hill JA. 3rd, Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341.
48. Homer HA, Li TC, Cooke ID. The septat uterus: a rewiev of management and reproductive outcome. *Fertil Steril* 2000; 73:1.
49. Vollenhoven BJ, Lawrence AS, Healy DL. Uterin fibroids: a clinical rewiev. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:285.
50. Jun SH, Ginsburg ES, Racowsky C, Wisw LA, Hornstein ND. Uterine leiomyomas and their effect on in vitro fertilization outcome: a retrospective study. *J Asist Reprod Genet* 2001; 18:139.
51. Surrey ES, Leitz AK, Schoolcraft WB. Impact of intramural leiomyomata in patients with a normal endometrial cavity on in vitro fertilization- embryo transfer cycle outcome. *Fertil Steril* 2001; 75:405.
52. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril* 1982; 37:593.
53. Patton PE, Novy MJ. Reproductive potential of the anomalous uterus. *Semin Reprod Endocrinol* 1988; 6:217.
54. Abalovic M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O. Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12:63.
55. Mills JE, Simpson JL, Driscoll SG. Incidence of spontaneous abortion among normal women and insulin- dependent diabetic women whose pregnancies were identified within 21 days of conception. *New England J Med* 1988; 319:1617.
56. Greene MF. Spontaneous abortions and major malformations in women with diabetes mellitus. *Semin Reprod Endocrinol* 1999; 17:127.
57. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility, and miscarriage. *Lancet* 1990; 336:1141.
58. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on connection and miscarriage in the first trimester: cohort study. *Br Med J* 1999; 319:220.

59. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: Relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998; 8:520-6.
60. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol* 1995; 30:195-201.
61. Kabukçu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The frequency of Factor V Leiden and concomitance of Factor V Leiden with Prothrombin G20210A mutation and Methylene Tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007; 13:166.
62. Ogasawara M, Aoki K, Hayashi Y. A prospective study on pregnancy risk of antiphospholipid antibodies in association with systemic lupus erythematosus. *J Reprod Immunol* 1995; 28:159.
63. Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol* 2002; 55:163.
64. Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC. Endometrial T, B, and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile and pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156:4027.
65. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D, Sieve-Smith L, Wang P. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil Steril* 2001; 75: 46-52.
66. Salim R, Regan L, Woelfer B, et al: A comparative study of the morphology of congenital uterine anomalies in woman with and without a history of recurrent first trimester miscarriage. *Hum Reprod* 2003;18:162-166
67. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, et al: Clinical implication of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update* 2001;7:161- 174.
68. McCord JM. Human disease, free radicals, and the oxidant/antioxidant balance. *Clinical biochemistry*. 1993 ;26: 351-357.
69. Mercan U. Toksikolojide Serbest Radikallerin Önemi. *YYU Vet Fak Derg*. 2004;15(1- 2) :91-96.
70. Gergerlioglu HS, Savas HA, Bulbul F, Selek S, Uz E, Yumru M. Changes in nitric oxide level and superoxide dismutase activity during antimanic treatment. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2007;31:697-702.
71. Erenel G, Erbaş D, Arıcıoğlu A. Serbest radikaller ve antioksidan sistemler. *Gazi Medical Journal*. 1992; 3: 243-250.

72. Emerce E. DNA onarım enzimi OGG1 SER326CYS polimorfizmi ile akciğer kanseri ilişkisinin Türk popülasyonunda araştırılması ve oksidatif hasarın biyogöstergesi 8-OHdG ölçümü . ankara: Gazi ÜniversitesiSağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, Yüksek Lisans Tezi, Ankara 2007.
73. Stadtman ER. Protein oxidation and aging. *Science* 1992; 257: 1220-1224
74. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. *Turk J Biochem.* 2006;31: 41–45.
75. Bulut M: İki uçlu bozukluk hastalarında elektrokonvulsif ve ilaç tedavileri esnasında oksidatif parametrelerdeki değişiklikler, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi; 2009.
76. Percival M. Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 98 :1-4.
77. Halliwell B. Antioxidant characterization. Methodology and mechanism. *Biochemical pharmacology.* 1995; 49: 1341-8.
78. Ermiş B . İki Uçlu Bozukluk Hastalarında Oksidatif Metabolizmanın ve Oksidatif DNA Hasarının İncelenmesi, Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.
79. Turner PC, Mc Lannan AG , Bates AD, White MRH . *Moleküler Biyoloji* . 2. baskıdan çeviri, çeviri editörü: 2004, Prof. Dr. M. Konuk, Nobel Yayın Dağıtım, Ankara.
80. Kulaksız G, Sancar A. Nükleotid eksizyonu onarımı ve kanser. *Turk J Biochem,*2007; 32:04-111.
81. Halliwell B. Oxidative stress, nutrition and health. Experimental strategies for optimization of nutritional antioxidant intake in humans. *Free Radic Res,* 1996; 25: 57–74.
82. Matos HR, Capelozzi VL, Gomes OF, Di Mascio P , Medeiros MHG. Lycopene İnhibits DNA damage and liver necrosis in rats treated with ferric nitrilotriacetate. *Arch Biochem Biophys,* 2001; 396: 171–177.
83. Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine source, significance and supplements. *Free Radic Res,* 2000; 32: 381–397.
84. Dizdaroglu M. Facts about the artifacts in the measurement of oxidative DNA base damage by gas chromatography-mass spectrometry. *Free Radic Res,* 1998; 29: 551-563.
85. Williams GM, Jeffrey AM. Oxidative DNA damage: Endogenous and chemically induced. *Regul Toxicol Pharmacol,* 2000; 32: 283-292.

86. De Martinis BS, De Lourdes-Pires Bianchi M. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by hplc with electrochemical detection. *Pharmacol Res*, 2002; 46 : 129-131.
87. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: Mechanism, mutation and disease. *FASEB J*, 2003; 17: 1195-1214.
88. Kasai H. Serial review: oxidative DNA damage and repair: Chemistry-based studies on oxidative DNA damage: formation, repair, and mutagenesis. *Free Radical Biol Med*, 2002; 33: 450-456.
89. Greenberg MM: In vitro and in vivo effects of oxidative damage to deoxyguanosine. *Biochem Soc Trans*, 2004; 32: 46–50.
90. Mc Dorman KS, Pachkowski BF, Nakamura J, Wolf DC, Swenberg JA. Oxidative DNA damage from potassium bromate exposure in long-evans rats is not enhanced by a mixture of drinking water disinfection by-products. *Chem Biol Interact*, 2005; 152: 107-117.
91. Cadet J, Berger M, Morin B, Raoul S, Wagner JR. Oxidative damage to DNA. In: *Analysis of Free Radicals in Biological Systems* (Favier AE, Cadet J, Kalyanaraman B, Fontecave M, Pierre J-L, eds). Boston, MA: Birkhauser Verlag, 1995; 51-64.
92. Kasai H. A new automated method to analyze urinary 8-hydroxydeoxyguanosine by a high-performance liquid chromatography-electrochemical detector system. *J Radiat Res*, 2003; 44: 185-189.
93. Nakano M, Kawanishi Y, Kamohara S, Uchida Y, Shiota M, Inatomi Y, Komori T, Miyazawa K, Gondo K, Yamasawa I. Oxidative DNA damage (8-hydroxydeoxyguanosine) and body iron status: a study on 2507 healthy people. *Free Radic Biol Med*, 2003; 35: 826-832.
94. Prabhakar S, Starnes J, Shi S, Lonis B, Tran R. Diabetic nephropathy is associated with oxidative stress and decreased renal nitric oxide production. *J Am Soc Nephrol*, 2007; 18: 2945-2952.
95. Kasai H, Crain PF, Kuchino Y, Nishimura S, Ootsuyama A, Tanooka H: Formation of 8-hydroxyguanine moiety in cellular DNA by agents producing oxygen radicals and evidence for its repair. *Carcinogenesis*, 1986; 7: 1849-1851.
96. Tsukahara H. Biomarkers for oxidative stress: clinical application in pediatric medicine. *Curr Med Chem*, 2007; 14: 339-351.

97. Shigenaga MK, Gimeno CJ, Ames BN. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a biological marker of in vivo oxidative DNA damage. *Proc Natl Acad Sci*, 1989; 86: 9697- 9701.
98. Chiou CC, Chang PY, Chan EC, Wu TL, Tsao KC, Wu JT. Urinary 8- hydroxydeoxyguanosine and its analogs as DNA marker of oxidative stress: development of an ELISA and easurement in both bladder and prostate cancers. *Clin Chim Acta*, 2003; 334: 87-94.
99. Hatat I, Kaji M, Hirano S, Shigematsu Y, Tsukahara H, Mayumi M. Urinary oxidative stress markers in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Int*, 2006; 48: 58–61.
100. Tsukahara H, Sekine K, Uchiyama M, Kawakami H, Hata I, Todoroki Y, Hiraoka M, Kaji M, Yorifuji T, Momoi T, Yoshihara K, Beppu M, Mayumi M. Formation of advanced glycosylation end products and oxidative stress in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Res*, 2003; 4: 419–424.
101. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri . *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 99-119.
102. Özkan B. In: Cinaz P. editör. *Temel Çocuk Endokrinoloji*, 2014; 541-561.
103. Hatun Ş, Bereket A. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets . *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003; 46: 224-241.
104. Demiral M , Başar S , Kirel B . Endokrin Polikliniğine Başvuran Çocuklarda D Vitamini Düzeyleri.*Güncel Pediatri Dergisi* 2016;14:60-66.
105. Özkan B. Rikets. *Güncel Pediatri Dergisi* 2006; 14: 34-41.
106. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: Multiple Sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 60-64.
107. Holick MF, Binkley NC, Bischoff, Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:1911–1930.
108. Holick MF. Vitamin D: Extraskeletal health. *Rheum Dis Clin North Am* 2012; 38:141-160.
109. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği , tanı, tedavi ve korunma . Saka N, Akçay T (eds). *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş* 2014; 183-189.
110. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK et al. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 53–58.

111. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 565-576.
112. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 394-415
113. Ömür Yıldız, Ayfer Aydoğdu Çolak, Işıl Çoker, Hakan Türkön. Vitamin D korrelation between mother and baby during pregnancy in the winter. *Turkish Journal of Biochemistry– Turk J Biochem* 2012; 37: 146–149.
114. Grant WB, Holick MF. Benefits and requirements of vitamin D for optimal health: a review. *Altern. Med. Rev.* 2005 Jun;10:94–111.
115. Holick MF. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann. Epidemiol.* 2009 ;19:73–8.
116. Bender DA, Mayes PA. Vitamins & Minerals. In: Murray R, Rodwell V, Bender D, Botham KM, Weil PA, Kennelly PJ, editors. *Harper’s Illus. Biochem.* 26th ed. {McGraw-Hill} Medical; 2009; 481–497.
117. Valdivielso JM, Cannata-Andía J, Coll B, Fernández E. A new role for vitamin D receptor activation in chronic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009 ;297:1502–1509.
118. Holick MF, Simhan HN, Caritis SN, Bouillon R, Norman AW. Vitamin D Deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2007 19;357:266–281.
119. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004;80:1689–1696.
120. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J. Clin. Invest.* 2006; 116: 2062–2072.
121. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin. Proc.* 2006;81:353–373.
122. Barrett KE, Ganong WF. *Ganong’s review of medical physiology.* New York: {McGraw-Hill} Medical; 2010.
123. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2010 ;9:941–955.
124. Sözen T, Gündoğdu S. *Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği;* 2012; 19–26.

125. Melmed S, Williams RH. Williams textbook of endocrinology. Philadelphia, Elsevier/Saunders; 2011.
126. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010; 39: 381–400.
127. Jones G. Expanding role for vitamin D in chronic kidney disease: importance of blood 25- OH-D levels and extra-renal 1alpha-hydroxylase in the classical and nonclassical actions of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D. *Semin. Dial.* 2007; 20: 316-324.
128. Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW, Tseng CC, Chen TC, Holt PR, et al. 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignant colon tissue. *Lancet.* 2001 26; 357:1673–1674.
129. Cross HS, Bareis P, Hofer H, Bischof MG, Bajna E, Kriwanek S, et al. 25-Hydroxyvitamin D(3)-1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids.* 2001; 66: 287–292.
130. Looker AC, Johnson CL, Lacher DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. NCHS Data Brief. {US} Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. 2011; 59: 1–8.
131. Gebelere D Vitamini Destek Programı [Internet]. T.C. SAĞLIK Bakanl. 2011. Available from: <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>
132. Yasushi Takagi · Toshio Nikaido · Toshihiko Toki · Naoko Kita · Makoto Kanai Takashi Ashida · Satoshi Ohira · Ikuo Konishi Levels of oxidative stress and redoxrelated molecules in the placenta in preeclampsia and fetal growth restriction
133. Reddy RRN, Mutreja D, Moorchung N, Mukhopadhyay I. Recurrent pregnancy loss: can factor V Leiden mutations be a cause. *Obstet Gynecol Sci.* 2019 May;62(3):179-182.