



Araştırma/Research

Hiperemesis gravidarum etiopatogenezinde vitamin D eksikliğinin rolü var mı ?

What is the role of vitamin D deficiency in the pathogenesis of hyperemesis gravidarum?

Tuğba Gürbüz¹, Nur Dokuzeylül Güngör²

¹ Medikal Park Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği,

² Medikal Park Göztepe Hastanesi Tüp bebek Kliniği,

Çalışmamızın herhangi bir yerde yayımlanmadığını veya bu amaçla değerlendirmede olmadığını beyan ederiz. Söz konusu makalenin tüm yazarlarca okunduğunu ve onaylandığını beyan ederiz. Maklemiz 2362 kelimedenden oluşmaktadır.

Saygılarımızla

Yazışmadan Sorumlu Yazar

Tuğba Gürbüz

Medikal Park Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniği ,

Tel : +90 0532 328 35 23

Email: drtgurbuz@hotmail.com

DOI:10.30569/adiyamansaglik.408555

Geliş Tarihi: 21.03.2018

Kabul Tarihi: 28.03.2018

Özet

Amaç: Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmamızda D vitamini eksikliğinin, spesifik olarak, gebeliğin bulantı-kusması ve hiperemesis gravidarum (HG) tablosu üzerindeki etkilerini araştırdık.

Gereç ve Yöntemler: Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasına; Medikal Park Göztepe Hastane'si Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2017–Aralık 2017 yılı içerisinde, ilk trimesterde başvurmuş HG'lu 50 gebe (olgu grubu) ile yaş ve gebelik haftası ile eşleştirilmiş 50 sağlıklı gebe (kontrol grubu) dahil edildi. Bu çalışmada, HG tablosunun özelliklerini taşıyan ilk trimester gebelerinin, ilk trimesterde rutin olarak baktırdıkları D vitamini düzeyleri incelenmiş ve olgu-kontrol grupları arasında D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı ortaya konmaya çalışılmıştır.

Bulgular: Olgu ve kontrol grupları arasında D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu ($p<0,037$). Olgu grubunda ortalama D vitamini düzeyi 15,85 ng/ml, kontrol grubunda ortalama vitamin D düzeyi 19,64 ng/ml olarak saptandı. İstatistiksel olarak olgu- kontrol gruplarında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,398$). Olgu- kontrol grupları arasında gebelik haftası açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0,481$).

Sonuç: Çalışmamızda 25 hidroksi vitamin D seviyeleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. Düşük 25 hidroksi vitamin D düzeylerinin HG patogenezinde etkin bir rol oynadığını düşünmekteyiz. İlk trimesterde hatta gebelik öncesi dönemde D vitamini eksikliği saptanan gebelerde, D vitamini desteği ile HG sıklığının azaltılabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Hiperemesis gravidarum, gebeliğin bulantı kusması, vitamin D

Summary

Objectives: Therefore in this study, we investigated the relationship between hyperemesis gravidarum and vitamin D deficiency.

Materials and methods: This is a retrospective case control study which was held in the Medical Park Goztepe Hospital, Obstetrics and Gyneacology Clinic between 1st of January and 31th of December 2017. The study group consists of 50 women experience with newly-onset nausea and vomitting in the first trimester of pregnancy and the control group consists of 50 healthy pregnant women at the same age group. Therefore, in the current study, we tested the hypothesis that suggests women with hyperemesis gravidarum have lower 25-hydroxyvitamin D levels compared to controls.

Results: The mean 25-hydroxy vitamin D levels was significantly different between two groups (15,85ng/ml vs 19,64ng/ml; $p<0.037$).

Conclusion: We found that there was a correlation between vitamin D deficiency and hyperemesis gravidarum. Therefore, it might be speculated that, vitamin D level may play a critical role in controlling inflammatory status associated with hyperemesis gravidarum. We believe that vitamin D supplementation and HG frequency can be reduced in pregnancies in which D vitamin deficiency is detected in the first trimester or even in the pre-pregnancy period.

Keywords: Hyperemesis gravidarum, vitamin D deficiency, pregnancy

Giriş

Gebelikte bulantı kusma yakınması çoğu kez son adet tarihinden itibaren 5. haftada başlar ve 8-12. haftalarda zirveye ulaşır. Daha sonra kendiliğinden azalarak 16. haftaya gelmeden kaybolur (1, 2).

Gebeliğe bağlı kusma tüm gebeliklerin %35-91'inde görülmektedir (3). HG gebeliklerin yaklaşık %0,3-2'sinde görülür ve gebeliğin ilk yarısında en sık hastaneye başvuru nedenlerindedir (4).

Gebelerde, ciddi olarak yaşam kalitesi bozukluğuna neden olan HG için kesin tanı kriterleri yoktur. Tanısı konulurken öncelikle bulantı ve kusmaya sebep olabilecek diğer nedenler dışlanmalıdır. Pek çok birliktelik tanımlanmış olmakla beraber etiyolojisi henüz net değildir. Kompleks ve multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (5). İleri sürülen teoriler arasında enfektif, hormonal, anatomik ve psikolojik nedenler bulunmaktadır. Ancak hiçbirinin tüm kadınlara uygulanabilirliği gösterilememiştir (6).

Gelişmiş ülkelerde ve kentsel bölgelerde yaşayanlarda daha sık görülmektedir. Yine genç gebeler ve primigravid kadınlarda yaşlı multipar hastalardan daha sık izlenmektedir (7, 8). Östrojen bazlı tedavi alanlar, hareket bozukluğu olanlar, migreni olanlarda gebeliğe bağlı bulantı-kusma daha sık izlenmektedir. Tat duyusu gelişmiş olanlarda daha sık görülürken anosmik kadınlarda daha nadirdir (9).

HG tanısı, ilerleyici kusma ve katı-sıvı gıdaları tolere edememe öyküsüne ek olarak ketonürinin varlığı baz alınarak konmaktadır. Kusma öyküsü bir skora ek olarak kullanılarak derecelendirilebilir. Bu sistem 'pregnancy unique quantification of emesis (PUQE)' skora ek olarak kullanılmaktadır. Bu sistem 'pregnancy unique quantification of emesis (PUQE)' skora ek olarak kullanılmaktadır. Bu sistem sadece son 12 saati sorguladığı için yerine tüm birinci trimesteri kapsayan 'modifiye' PUQE skorası getirilmiştir (11,12).

Türk gebe popülasyonunda da vitamin D yetmezliği sık görülen bir sağlık problemidir. Son yapılan çalışmalarda farklı bölgelerde %82'lere varan yüksek vitamin D yetmezliği insidansı saptanmıştır (13).

Tüm gebelerin D vitamini yetmezliği açısından rutin taranması henüz önerilmemektedir. Fakat yetmezlik açısından yüksek riskli olan popülasyonlarda rutin taramanın faydalı olabileceği düşünülmektedir. Gebelikte yetmezlik saptandığında, ACOG tarafından günlük 1000-2000 IU vitamin D replasmanı önerilmektedir (14). Yetmezlik olmadığında ise tahmini günlük ihtiyaç ve diyetle alınması önerilen miktar sırasıyla 400 ve 600 IU ve günlük tolere edilebilir üst alım sınırı 4000 IU dir (15, 16).

D vitamini ile genel anlamda tüm immun-aracılı hastalıklar arasında yakın ilişki vardır. Gastrik inflamasyon ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir. T hücrelerinin vitamin D reseptörü (VDR) taşıdığı ve bu hücrelerin D vitamininin direkt ve indirekt hedefleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin, T-hücre aracılı hastalıkların gelişimini suprese ettiği de gösterilmiştir (17,18). VDR defekti oluşturulan T hücrelerinin, daha fazla IL-17 ve IFN-gama salgılayıp daha hızlı proliferasyon gösterdiği ve daha şiddetli bir gastrik inflamasyon tablosu oluşturduğu gösterilmiştir (19). Çalışmamızda, deneysel olarak oluşturulan vitamin D eksikliğinde gastrik inflamasyonun artıyor olması verisinden yola çıkılarak, vitamin D eksikliği ile gebelikte görülen bulantı-kusma şikayetleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu retrospektif olgu-kontrol çalışmasına Bahçeşehir Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastane'si Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Ocak 2017 –Aralık 2017 yılı içerisinde, ilk trimesterde başvurmuş HG'lu 50 gebe (olgu grubu) ile yaş ve gebelik haftası ile eşleştirilmiş 50 sağlıklı gebe (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışma retrospektif gözlemsel arşiv taraması ve tek merkezli olarak planlanmıştır. Arşiv dosya taraması için Bahçeşehir

Üniversitesi Medikal Park Göztepe Hastane Kompleksi'nden (2017/13006 sayılı) akademik etik kurul onay kararı alınmıştır.

Olgu grubuna HG tablosunun özelliklerini taşıyan ilk trimester gebeler alınmıştır. HG tablosunun ağırlığı modifiye PUQE skorlama sistemi ile derecelendirilmiştir. Çalışma ve kontrol gruplarına IVF gebelik, ikiz gebelik, gastrointestinal sistem ve tiroid rahatsızlığı, pregestasyonel diabet, sistemik hastalık, inflamatuvar barsak hastalığı, gastrit, ek vitamin ve mineral desteği alma öyküsü olan gebeler alınmadı.

Vitamin D düzeyleri; 30 ng/ ml üzerinde olanlar yeterli, 10-30 ng/ml arasında olanlar eksiklik, 10 ng/ ml altında olanlar şiddetli eksiklik grubu olarak tanımlandı (20). Gebelik izleminde rutin pratikte D vitamini düzeyi ölçümü yapılmamaktadır. Ülkemizde 2011 yılından bu yana Sağlık bakanlığı tarafından gebelere 12. Gebelik haftasından sonra D vitamini destek programı uygulaması yapılmaktadır. Aile sağlığı merkezleri gebe izleminde, ilk başvuruda D vitamini düzeyi bakılmaktadır. Çalışmamızda 25 hidroksivitamin D düzeyleri aile sağlığı merkezlerinde bakılan ve bize getirilmiş sonuçlardan derlendi.

İstatistiksel olarak olgu kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p < 0,398$). Kontrol grubunda ortalama gebelik haftası 7,32 hafta iken olgu grubunda ortalama gebelik haftası 7,14 hafta olarak bulundu. Olgu- kontrol grupları arasında gebelik haftası ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p > 0,481$).

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmadaki verilerin analizi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versiyon 17.0 for Windows palet programında yapıldı. Her iki grup için de örneklem sayısı 30'un üzerinde seçildiği için parametrik bir test olan Bağımsız Örneklem T-Testi uygulanmadan önce, çalışmada bağımlı değişken olan hastaların ortalama D Vitamini düzeyinin dağılımı normal

dağılım olarak varsayıldı. Yine aynı şekilde, olgu ve kontrol gruplarındaki yaş ve gebelik süresi ortalamalarının dağılımını normal dağılım olarak varsayıldı.

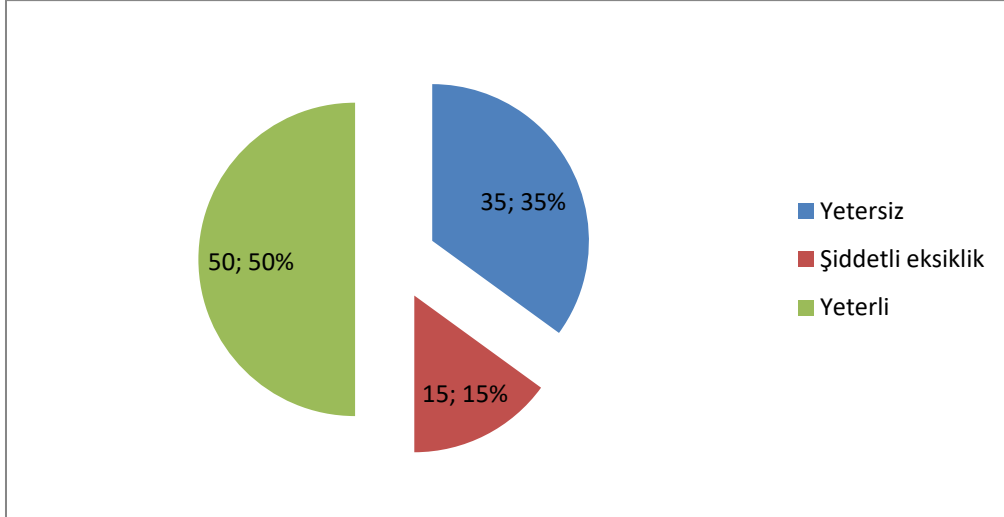
Sürekli değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun dağılıp dağılmadığı Kolmogorov Smirnov testiyle varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırıldı. Elde edilen sonuçlar $p<0,05$ ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Olgu ve kontrol grupları arasında D vitamini seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı bulundu (**Tablo 1**). Olgu grubunda ortalama D vitamini düzeyi 15,85 ng/ml, kontrol grubunda ortalama vitamin D düzeyi 19,64 ng/ml olarak saptandı ($p<0,037$). Kontrol grubunda yaş ortalaması 29,72 yıl iken olgu grubunda hastaların yaş ortalaması 30,46 yıl olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak olgu ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,398$). Kontrol grubunda ortalama gebelik haftası 7,32 hafta iken olgu grubunda ortalama gebelik haftası 7,14 hafta idi. Olgu- kontrol grupları arasında gebelik haftası ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>,481$).

Tablo 1: Kontrol ve Olgu Grubu- Yaş, Gebelik Süresi ve D Vitamini Düzeyi Dağılımları

	Kontrol Grubu [n=50] Ortalama ± Std. Dev	Olgu Grubu [n=50] Ortalama ± Std. Dev	P değeri [p value]
Yaş [yıl]	29,72±4,38	30,49±4,32	0,398
Gebelik süresi[hafta]	7,32±1,36	7,14±1,17	0,481
D Vitamini Düzeyi (ng/ ml)	19,64±10,6	15,84±6,85	0,037



Şekil 1: Gebelerin Vitamin D düzeylerine göre dağılımı

Tartışma

Ülkemizde 2011 yılından bu yana gebelere Sağlık bakanlığı tarafından D Vitamini Destek Programı Uygulaması yapılmaktadır. Bu program çerçevesinde 12. Gebelik haftasını geçmiş tüm gebelere D vitamini desteğinin 1200 IU/d olarak başlanması ve doğumdan sonraki laktasyon sürecinde de 6 ay süre ile devam edilmesi önerilmektedir. Ancak gebeliğin özellikle ilk trimesterini yoğun olarak komplike eden bulantı-kusma ve hiperemezis tabloları asıl etkilerini 12. hafta öncesinde göstermektedir.

Çalışmamızda D vitamini eksikliğinin, spesifik olarak, gebeliğin bulantı-kusması ve HG tablolarındaki etkileri üzerinde çalışıldı.

Vitamin D eksikliğinin uzun dönem sonuçları henüz aydınlatılamamıştır. Bu konuda ülkemizde ve dünya çapında yapılmış olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında D vitamini yetmezliği ile gebelik komplikasyonları ve fetal gelişim arasında anlamlı ilişki gösterilmişken, bir kısmında anlamlı ilişki saptanmamıştır (17, 18). Bu konuda ileri düzey çalışmalara gerek duyulmaktadır

Günümüzde plasentanın endokrin bir organ olduğu bilinmektedir. Plazmada ölçülen 25 hidroksi D vitamini kemikte, plasentada ve böbrek tübülüslerinde var olan enzim sayesinde (1 alfa hidroksilaz) 1 nolu pozisyonundan hidroksilasyona uğrar ve 1,25 dihidroksi D vitaminine dönüşür. 1 alfa hidroksilaz pek çok dokuda bulunmaktadır. Trofoblastlarda ve çok daha yoğun olarak desiduada da bulunduğu saptanmıştır (21).

Yine yapılan çalışmalarda 1,25 dihidroksi D vitaminin sinsisyotrofoblastlarda plasental peptidlerini, invitro HCG sekresyonunu ve Vitamin D hidroksilaz gen ekspresyonunu artırdığı görülmüştür (22). Plasental gelişmenin (implantasyon, sitokin yapımı ve anne bebek immün etkileşimi) immünregulasyonunda da etkilidir (21).

Gastrik inflamasyon ile vitamin D düzeyi arasındaki ilişki gösterilmiştir. T hücrelerinin vitamin D reseptörü (VDR) taşıdığı ve bu hücrelerin D vitamininin direkt ve indirekt hedefleri olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak D vitamininin aktif formu olan 1,25 (OH)₂ D'nin, T-hücre aracılı hastalıkların gelişimini suprese ettiği de gösterilmiştir (17, 18).

VDR defekti oluşturulan T hücrelerinin, daha fazla IL-17 ve IFN-gama salgılayıp daha hızlı proliferasyon olduğu ve daha şiddetli bir gastrik inflamasyon tablosu oluşturduğu gösterilmiştir (19).

Vitamin D eksikliğinde gastrik inflamasyonun artıyor olması verisinden yola çıkılarak, artan gastrik inflamasyon gebelerde artmış bulantı-kusma semptomlarına sebebiyet veriyor olabilir ve vitamin D eksikliğinin şiddeti arttıkça buna bağlı olarak gastrik inflamasyon ve semptomların şiddeti de artıyor olabilir. Bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir. Bu çalışmalarla da mevcut veri desteklendiği takdirde, özellikle ilk trimesterde önemli bir sorun olan HG tablosunda, vitamin D düzeylerine bakılarak vitamin D desteği yapılabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç

Çalışmamızda 25 hidroksi vitamin D seviyeleri olgu grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak düşük saptandı. Düşük 25 hidroksi vitamin D düzeylerinin HG patogenezinde etkin bir rol oynadığını düşünmekteyiz. İlk trimesterde hatta prekosepsiyonel dönemde D vitamini eksikliği saptanan gebelerde, D vitamini desteği ile HG sıklığının azaltılabileceği kanaatindeyiz. Verilerimizin daha geniş hasta gruplarında yapılacak ileriye dönük çalışmalarla desteklenmesi, D vitamini desteğinin daha erken dönemde başlanmasına yer açacaktır

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman: Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

REFERANSLAR

1. Hod M, Orvieto R, Kaplan B, Friedman S, Ovadia J. Hyperemesis gravidarum: a review. J Reprod Med 1994;39:605-12.
2. Kallen B. Hyperemesis during pregnancy and delivery outcome: a registry study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 26: 291-302.
3. Bailit JL. Hyperemesis gravidarum: epidemiologic findings from a large cohort. Am J Obstet Gynecol.2005;193:811-4.
4. Adams MM, Harlass FE, Sarno AP, Read JA, Rawlings JS. Antenatal hospitalization among enlisted servicewomen, Obstet Gynecol.1994;84:35-9.
5. Gazmararian JA, Petersen R, Jamieson DJ, Schild L, Adams MM, Deshpande AD et al. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. Obstet Gynecol.2002;100:94- 100.
6. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. J Popul Ther Clin Pharmacol 2013;20:171-83.
7. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N, et al. Hyperemesis gravidarum, a literature review. Hum Reprod . 2005; 11:527-39.
8. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. BMC Pregnancy Childbirth 2009;2;9:26.

9. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66:612-6.
10. Heinrichs L. Linking olfaction with nausea and vomiting of pregnancy, recurrent abortion, hyperemesis gravidarum, and migraine headache. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:215-9.
11. Koren G, Boskovic R, Hard M et al. Motherisk-PUQE [pregnancy-unique quantification of emesis and nausea] scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186: 228–31.
12. Lacasse A, Rey E, Ferreira E et al. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea [PUQE]scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198: 71–7.
13. Ergur, A.T., Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2009;1-6: 266-9.
14. Gur, G. Abaci A, Köksoy AY, Anik A, Catli G, Kışlal FM, Akin KO, Andiran N. Incidence of maternal vitamin D deficiency in a region of Ankara, Turkey. *Turk J Med Sci* 2014;44:616-23.
15. Practice, A.C.o.O. Vitamin D Screening and supplementation during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 2011;118:197-8.
16. Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy of Sciences 2011.
17. Cantorna MT. Vitamin D, multiple sclerosis and inflammatory bowel disease. *Arch Biochem Biophys* 2012; 523:103–6.
18. Zella JB, McCary LC, DeLuca HF. Oral administration of 1,25- dihydroxyvitaminD3 completely protects NOD mice from insulin- dependent diabetes mellitus. *Arch Biochem Biophys* 2003;417:77–80.
19. Bruce D, Yu S, Ooi JH, Cantorna MT. Converging pathways lead to overproduction of IL-17 in the absence of vitamin D signaling. *Int Immunol* 2011;23:519–28.
20. Michael F, Holick NC, Binkley HA, Bischoff-Ferrari M, Gordon DA, Hanley RP. Heaney M. Hassan Murad M. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2011;96:1911–30.
21. JS Shin, MY Choi, MS Longtine, DM Nelson . Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010 ;1:15.
22. Fernández-Alonso AM1, Valdera-Simbrón CJ, Fiol-Ruiz G, Rodríguez-Sánchez F, Chedraui P, Pérez-López FR. First trimester serum levels of 25-hydroxyvitamin D, free β -human chorionic gonadotropin, and pregnancy-associated plasma protein A in Spanish women. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27:1061-4.