

## Gaziantep İl Merkezindeki Gebe Kadınlarda A Vitamin ve $\beta$ -Karoten Düzeyleri\*

Dr. Şahin KILINÇER<sup>1</sup>, Dr. İclal MERAM<sup>1</sup>, Dr. Ali İhsan BOZKURT<sup>2</sup>,

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya<sup>1</sup> ve Halk Sağlığı<sup>2</sup> Anabilim Dalları,  
GAZİANTEP

- ✓ A vitamini birçok fonksiyonu yanında antioksidan, büyüme ve hücre proliferasyonunda etkisi olan bir vitamindir. Gebelerde A vitamini eksikliğinin hem anne hem de fütüsün sağlığını tehdit etmesi nedeniyle Gaziantep merkezinde yaşayan bir grup gebe kadında A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyini ölçmek amaçlanmıştır.

Gaziantep il merkezindeki 13 sağlık ocağına gelen 14-44 yaşları arasındaki gebeler çalışmaya alınmıştır. Sistemik hastalığı olanlar ile ilaç ve sigara kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 355 gebe kadının plazma A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyi Neeld-Pearson metodu kullanılarak fotometrik olarak ölçülmüştür.

Gebelerin ortalama plazma A vitamini konsantrasyonu  $32.80 \pm 12.80$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ ,  $\beta$ -karoten konsantrasyonu ise  $96.52 \pm 35.64$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  olarak bulunmuştur. Gebelik süresi ile A vitamini konsantrasyonu arasında negatif korelasyon saptanmıştır ( $p < 0.05$ ,  $r = -0.11$ ).  $\beta$ -karotenin konsantrasyonunun ise gebelik süresiyle bir ilişkisi bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Çalışmamızda gebelik döneminde annenin beslenmesi fütüsün büyüme ve gelişmesi üzerine etkili olduğu bilinen A vitamini. Gaziantep il merkezinde yaşayan gebelerin yeterli miktarda alamadığı sonucuna varılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** A vitamini,  $\beta$ -karoten, gebelik

- ✓ **Plasma Vitamin A and  $\beta$ -Caroten Levels in Pregnant Women Living in Gaziantep**

Vitamin A has many physiological functions including the participation of growth, cell proliferation and acts as an antioxidant. Since vitamin A deficiency affects the mother and fetus health, we investigated the levels of vitamin A and  $\beta$ -caroten in pregnant women living in Gaziantep.

Plasma vitamin A and  $\beta$ -caroten levels of 355 pregnant women between the ages of 14-44 were determined spectrophotometrically by Neeld Pearson method.

Mean plasma vitamin A and  $\beta$ -caroten levels were  $32.80 \pm 12.80$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , and  $96.52 \pm 35.64$   $\mu\text{g}/\text{dl}$ , respectively. Vitamin A level was decreased in third trimester. However, we could not find any difference in  $\beta$ -caroten level. There was a negative correlation between duration of pregnancy and vitamin A level ( $r = -0.11$ ,  $p < 0.05$ ). Although  $\beta$ -caroten level was within normal limits, consumption of vitamin A in pregnant women living in Gaziantep was not adequate. This difference may be because of the different sources of vitamin A and  $\beta$ -caroten.

**Key words:** Vitamin A,  $\beta$ -caroten, pregnancy

### GİRİŞ

Vitaminler, özel hücresel fonksiyonların yerine getirilmesinde vücudun eser miktarlarda gereksinim duyduğu organik bileşiklerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda antiok-

sidan, antikanserojen etkilerinin tespit edilmesi ve koroner kalp hastalığı gibi kronik hastalıkların önlenmesinde fonksiyonlarının olduğunun ortaya çıkması önemlerini arttırmıştır<sup>(1-3)</sup>.

\* 18. International Congress of Biochemistry and Molecular Biology (Beyond the Genome) Birmingham-England 2000'de bildiri olarak sunulmuştur.

Bitkisel besinler içinde, A vitamininin prekürsörleri olan karotenoid pigmentler bulunur. Karotenoidler içinde en fazla bulunan ve en aktif olanı  $\beta$ -karotendir (provitamin A). Bu maddenin A vitamininin prekürsörü olma özelliği yanında, biyolojik yönden önemli diğer iki özelliği, lipid antioksidanı olması ve serbest oksijen radikallerini nötralize edebilmesidir<sup>(4,5)</sup>.  $\beta$ -karoten, lipofilik bir antioksidandır. Hücre membranlarını lipid peroksidasyonuna karşı korur.  $\beta$ -karoten, aynı zamanda singlet oksijen temizleyicisi olarak da görev görür<sup>(6)</sup>. A vitamini  $\beta$ -iyonon halkasından oluşup en önemli formu retinoldür (A<sub>1</sub> vitamini). Retinol, izopren birimlerinden oluşan, doymamış bir alifatik zincirin ucunda  $\beta$ -iyonon halkası içeren bir alkoldür. A vitamininin başlıca fonksiyonları; epitel dokusunun normal farklılaşması, mukus sekresyonu, normal üreme için gerekli olan spermatogenezin desteklenmesi ve fetüsün rezorbsiyonunun engellenmesidir<sup>(6)</sup>. Bu fonksiyonlarının yanı sıra antioksidan etki ile, büyüme ve hücre proliferasyonundaki etkisi gebelikte giderek önem kazanmaktadır. Gebelik döneminde annenin beslenmesi, fütüsün büyüme ve gelişmesi üzerine etkisi olduğu gibi, doğum sonrası dönemde süt üretme yeteneğini de etkilemektedir<sup>(7,8)</sup>. Gebelerde A vitamini eksikliğinin hem anne hem de fütüsün sağlığını tehdit ettiğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır<sup>(9-11)</sup>.

Vitamin ihtiyacının coğrafik bölgeler arasında farklılık göstermesi, yaşam şekli ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak değişmesi nedeniyle her toplumda gebelerin vitamin durumlarının değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla, Gaziantep'te oturan ve 13 değişik sağlık ocağı tarafından takip edilen toplam 355 gebenin plazma A vitamini ve  $\beta$ -karoten konsantrasyonu ölçülmüştür.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Gaziantep il merkezinde bulunan 18

sağlık ocağından 13'ünde nüfuslarıyla orantılı olarak her ocaktan en az bir sağlık evi bölgesi alınmak üzere toplam 22 sağlık evi bölgesi seçildi. Gebe kadınlardan plazma vitamin düzeyini etkileyecek önemli ve sistemik hastalığı olanlar ile ilaç kullananlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Yaşları 14-44 (25.6±5.3) yıl arasında olan 355 gebe kadından A vitamini ve  $\beta$ -karoten çalışması için venöz kan alınmıştır. Bir grup gebede (n=71) hem I. hem de III. trimesterde kan alınarak toplam 426 örnekte A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyleri ölçülmüştür. Her gebe kadından heparinli tüplere alınan 10 ml kan, kapaklı kutularda ışıktan korunarak aynı gün en geç 2 saat içinde laboratuvara ulaştırılmıştır. Alınan kanlar, 2500 devir/dk da 5 dk santrifüj edilerek, A vitamini ve  $\beta$ -karoten için 1'er ml plazmaları ayrılıp -20 °C'da saklanmıştır. Neeld-Pearson metodu kullanılarak 1 ay içinde spektrofotometrik olarak ölçülmüştür. Hazırlanan plazma havuzu ile yaptığımız stabilizasyon çalışmasında A vitamini ve  $\beta$ -karotenin -20 °C'da 45 gün stabil kaldığı tespit edilmiştir. Bu metod, trifloroasetik asit ile organik çözücünden elde edilen bileşiklerin konjuge çift bağları arasında oluşan reaksiyonla meydana gelen mavi rengin 620 nm'de ölçümü ilkesine dayanır. Yapılan ölçümde karotenlerin katkısıyla oluşan rengin hesaba katılarak düzeltilmesi gerekmektedir<sup>(5)</sup>. 1 ml plazma 2 ml %95'lik etanolla karıştırılır. Bu karışıma 3 ml petrol eteri eklenip, karışım 10 dk 2500 devir/dk da 10 dk santrifüj edilir. Üstteki kısımdan 2 ml alınıp 450 nm de petrol eter körüne karşı okunur. Böylece karotenoidler ölçülür. Daha sonra azot gazı yardımıyla 50 °C'deki su banyosunda kalan karışım sıvı kalmayınca kadar buharlaştırılır. Buharlaşan tüplerin üzerine önce 0.1 ml kloroform eklenip karıştırılır, sonra 1 ml trifloroasetik asit konur ve en kısa sürede spektrofotometrik olarak oku-

nur. Her iki okuma sonrası absorban değerleri çevirme faktörü yardımıyla yapılan hesaplamalar sonucunda A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyi  $\mu\text{g}/\text{dl}$  cinsinden hesaplanır<sup>(5)</sup>.

Tüm gebelerin trimesterler arası değerlerinin karşılaştırılmasında evren oranı önemlilik testi, gebeliğinin başlangıcı ve son döneminde takip edilen aynı kişilerin dönemlere göre ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında ise bağımlı gruplarda iki eş arasındaki farkın önemlilik testi kullanılarak SPSS programında istatistiksel olarak değerlendirilmiştir<sup>(12)</sup>.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 426 gebe plazmasının ortalama A vitamini konsantrasyonu ( $X \pm SD$ )  $32.80 \pm 12.80 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 31.59-34.02) olarak bulunmuştur. Bulunan ortalama konsantrasyonların gebelik trimesterlerine göre dağılımı Tablo I'de verilmiştir. Buna göre I. trimesterde  $34.7 \pm 12.3 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 32.27-37.26), II. trimesterde  $34.5 \pm 13.3 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 31.30-37.81), olan ortalama plazma konsantrasyonu, III. trimesterde  $31.6 \pm 12.8 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 30.12-33.23 )'ye düşmüştür ( $p < 0.05$ ). Gebelerin ortalama plazma  $\beta$ -karoten konsantrasyonu  $96.52 \pm 35.64 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 93.23-100.02) olarak bulunmuştur. Gebelik trimesterlerine göre ortalamaların dağılımı Tablo I'de verilmiştir. Buna göre I. trimesterde  $91.8 \pm 32.2 \mu\text{g}/\text{dl}$  (85.27-98.32) olan ortalama plazma  $\beta$ -karoten konsantrasyonu

II. trimesterde  $100.5 \pm 33.9 \mu\text{g}/\text{dl}$  (92.00-108.97), III. trimesterde ise  $97.4 \pm 37.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  (GA: 92.97-101.95) dir. Gebelerin A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeylerinin dağılımının gösterildiği grafikte A vitamin düzeyinin giderek azaldığı gözlenmektedir (Grafik).

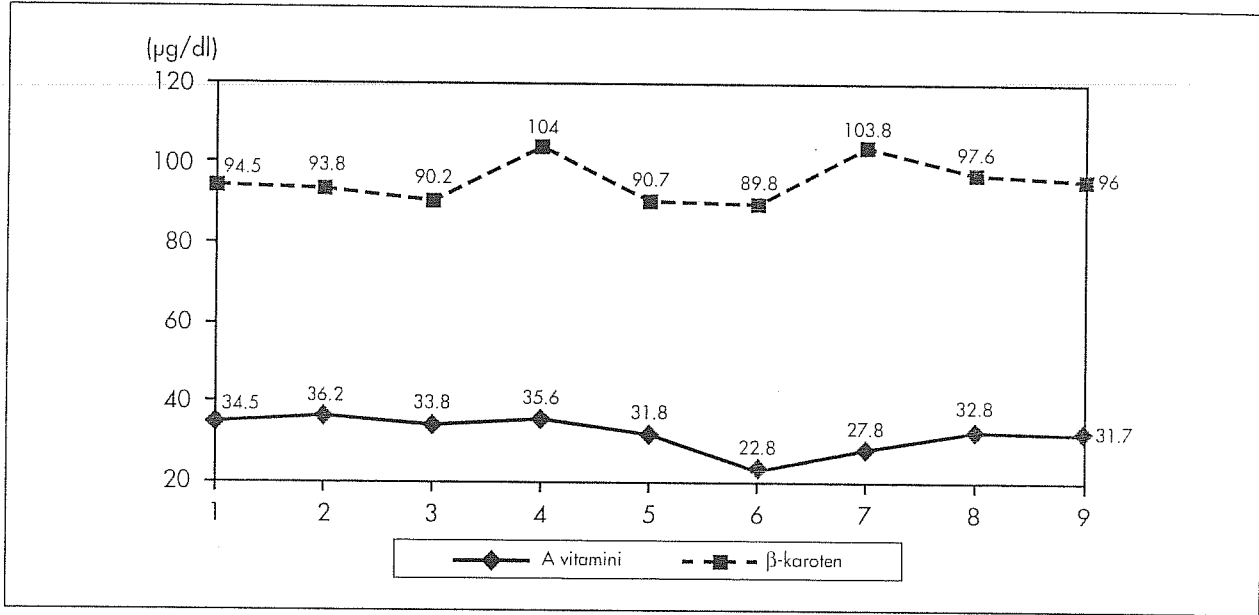
Gebelerin plazma A vitamini düzeylerinin gruplandırılmasında I. trimesterdeki gebelerin %65.9'unun plazma A vitamini düzeyinin normal sınırlarda iken bu oranın, II. trimesterde %57.8'e III. trimesterde ise %49.4'e düştüğü görülmektedir (Tablo II). Trimesterler arasında birbirlerine göre fark saptanmazken, I. ve III. trimester düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ( $p < 0.001$ ). Gebelerin plazma  $\beta$ -karoten düzeylerinin gruplandırılmasında, plazma  $\beta$ -karoten düzeyi normal bulunan gebelerin oranı I. trimesterde %88.7, II. trimesterde %90.6, III. trimesterde ise %87.9 olarak bulunmuştur (Tablo II). Trimesterler arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ). 71 gebenin ilk trimesterde ortalama  $\beta$ -karoten konsantrasyonu  $95.53 \pm 31.15 \mu\text{g}/\text{dl}$  iken son trimesterde  $83.32 \pm 31.49 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'ye düşmüştür (Tablo III). Bu düşüş istatistiki açıdan anlamlı bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

Gebe kadınların 71'i hem gebeliğinin ilk hemde III. trimesterinde izlenerek plazma A vitamini konsantrasyonları tespit edilmiştir. Bu gebelerin ilk trimesterde  $37.1 \pm 12.3 \mu\text{g}/\text{dl}$  olan ortalama plazma konsantrasyonları III. trimesterde  $29.6 \pm 9.6 \mu\text{g}/\text{dl}$ 'ye düşmüştür

Tablo I. Gebelik Dönemlerine Göre Plazma A Vitamini ve  $\beta$ -Karoten Düzeyleri.

	1. Trimester (n=97) ( $X \pm SD$ )	2. Trimester (n=64) ( $X \pm SD$ )	3. Trimester (n=265) ( $X \pm SD$ )	Genel (n=426) ( $X \pm SD$ )
Plazma A Vitamini düzeyi* ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$34.7 \pm 12.3$	$34.5 \pm 13.3$	$31.6 \pm 12.8$	$32.8 \pm 12.8$
Plazma $\beta$ -karoten düzeyi ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	$91.8 \pm 32.2$	$100.5 \pm 33.9$	$94.7 \pm 37.1$	$96.52 \pm 35.6$

\*1 ve 3. Trimester arası fark  $p < 0.05$

Grafik. Gebelik aylarına göre gebelerin plazma A vitamini ve  $\beta$ -karoten düzeyleri.Tablo II. Gebelerde Plazma A Vitamini ve  $\beta$ -karoten Düzeylerinin Gebelik Normal Değerlerine Göre Değerlendirmesi.

		1. Trimester		2. Trimester		3. Trimester		Genel	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Plazma A vitamini düzeyi*	Düşük	11	11.3*	10	15.6	51	19.3*	72	16.9
	Sınırdaki	23	23.7	17	26.6	83	31.3	122	28.6
	Normal	63	65.0	37	57.8	131	49.4	232	54.5
	Toplam	97	100.0	64	100.0	265	100.0	426	100.0
Plazma $\beta$ -karoten düzeyi	Düşük	11	11.3	6	9.4	32	12.1	49	11.5
	Normal	86	88.7	58	90.6	233	87.9	377	88.5
	Toplam	97	100.0	64	100.0	265	100.0	426	100.0

\* 1 ve 3. trimester arası fark  $p < 0.001$ Tablo III. Gebeliğinin 1. ve 3. Trimesterlerinde İzlenen Gebelerin Plazma A Vitamini ve  $\beta$ -karoten Düzeyleri (n=71).

	1. Trimester (X $\pm$ SD)	3. Trimester (X $\pm$ SD)	P
Plazma A Vitamini düzeyi (µg/dl)	37.1 $\pm$ 12.3	29.6 $\pm$ 9.6	$p < 0.001$
Plazma $\beta$ -karoten düzeyi (µg/dl)	95.53 $\pm$ 31.15	83.32 $\pm$ 31.79	$p > 0.05$

(Tablo III). Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Gebelik süresi ile A vitamini konsantrasyonu arasında negatif bir ilişki olup bu ilişki istatistiki açıdan anlamlı bulunmuştur ( $p > 0.05$ ,  $r = -0.11$ ).

### TARTIŞMA

Gebelik döneminde A vitamini ve  $\beta$ -karoten gereksiniminin karşılanamaması, trofoblastik hastalıkların daha sık görülmesine, enfeksiyonlarda artışa, preeklampsi ve eklampsi insidansının artışına, fötüsde gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığına, doğum sonrası bebekte gastroşisis gibi kongenital malformasyonların görülme sıklığının ve gebelerin bulantı, kusma ve diare gibi şikayetlerinin artmasına sebep olabilmektedir<sup>(13-17)</sup>. Bununla beraber yüksek doz A vitamini alımı akut ve kronik toksisite yanında, gebelerde teratojenik etki gösterebilir<sup>(10,11)</sup>.

Plazma ortalama A vitamini konsantrasyonundaki düşüş, bebek ve anne sağlığına etkisi düşünüldüğünde giderek önem kazanmaktadır. Rio de Janeiro'da, Japonya'da, İspanya'da ve Kanada'da değişik sosyal gruplar arasında yapılan çalışmalarda gebelerin A vitamini eksikliği için risk taşıdıkları sonucuna varılmıştır<sup>(18-21)</sup>. Ülkemizde sadece İstanbul ve Kocaeli il merkezlerinde çalışmalar yapılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir<sup>(7)</sup>. Bu çalışmalarla çelişen yayınlar da vardır: Macaristan'da yapılan bir çalışmada, gebelerin günlük A vitamini alımının bu ülke için önerilen miktarın üzerinde olduğu, Amerika'daki çalışmada, gebeliğin A vitamini düzeyini etkilemediği ve bir başka yayında ise endüstriyel toplumlarda A vitamini eksikliğinin nadir olduğu ve teratojenik etkisinden dolayı rutin suplemantasyonunun önerilmemesi gerektiği vurgulanmaktadır<sup>(22-24)</sup>.

Plazma ortalama  $\beta$ -karoten konsantrasyonunun literatürle uyumuna baktığımızda bu

konuda sadece III. trimesterde yapılan çalışma bulunmuştur<sup>(25)</sup>.

Çalışmamızda I. trimesterdeki gebelerin %65.98'i normal aralıkta iken bu oranın III. trimesterde %49.43'e düştüğü görülmüştür. A vitamini yağda eriyen vitamin olup; vücutta depo edilebilmektedir<sup>(5,16)</sup>. Bu nedenle yetersiz alımda bile plazmada eksikliğinin oluşması için, depo edilen miktarına bağlı olarak belirli bir sürenin geçmesi gerekmektedir. Eğer yetersiz alm varsa, ilk etapta depo edilen A vitamini kullanılacağından A vitamini eksikliği tespit edilemeyecektir. Bizim çalışmamızda düşük bulunmasının nedeni III. trimesterde depoların tükenmesinin yanısıra bölgesel beslenme alışkanlığı ve paraziter hastalıkların bu bölgede sıkça görülmesi olabilir. Fötüs, A vitamini son trimesterde depolamaya başlar<sup>(6,16)</sup>. Bu nedenle erken doğumda ve annenin bu vitamini çok az alması sonucu yetersiz depo nedeniyle yeni doğanda eksiklik belirtileri görülebilir<sup>(5)</sup>. Hem fötal depolamanın başlaması hem de A vitamini yetersiz alınması sonucu A vitamini III. trimesterde daha da önem kazanmaktadır<sup>(18)</sup>.

Bu vitamin düzeyinin III. Trimesterde, I. trimestere göre anlamlı düşük çıkmasının nedenleri, yetersiz alımla beraber depoların tükenmesi yanısıra A vitamini kullanımının da artması olabilir. Hücre proliferasyonunda, büyümede ve hematopoezde rol aldığı bilinen A vitamini düşük olduğu anemili hastalarda demir preparatlarıyla tedaviye yeterli yanıt alınmadığını bildiren çalışmalar vardır<sup>(14,16,26)</sup>. Literatürde gebeliğin başlangıcı ve son döneminin A vitamini düzeylerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanılmamıştır.

$\beta$ -karotenin düzeyinin azalmasına rağmen anlamlı bulunamaması A vitamini konsantrasyonunun azalması sonucu  $\beta$ -karoteni retinale dönüştüren karoten dioksijenaz en-

ziminin aktivitesinin artmasına bağlı olabilir<sup>(27)</sup>. Ayrıca  $\beta$ -karoten ve A vitamininin besinsel kaynaklarının farklı olmasına bu bölgedeki beslenme alışkanlığı da etken olmuş olabilir.

Deneyisel çalışmalarda, A vitamininden yoksun bırakılan kobaylarda tat tomurcuklarının keratinizasyonu nedeniyle önceleri iştah azalması, kemik büyümesinde yavaşlama ve sonuçta ölüm geliştiği görülmüştür<sup>(1,9)</sup>. Gebe sıçanlara yüksek dozda A vitamini verilmesi, yavrularında değişik deformitelere yol açmaktadır. İnsanlarda, teratojenik etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. Bununla beraber gebelere günde 6000 Ü üzerinde A vitamini verilmesi önerilmektedir<sup>(15)</sup>.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, A vitamininin kanseri önleyici etkisinin olduğuna dair pek çok yayın bulunup nasıl bir etkiyle bunu gerçekleştirdiği henüz bilinmemektedir<sup>(8,9)</sup>.

Ülkemizde vitaminler ve diğer besin maddeleri için günlük miktarlar, henüz etraflı bir biçimde saptanamamıştır. Günlük miktarın saptanması ülke düzeyinde çok kapsamlı bir inceleme gerektirmektedir. Örnekleme yapılarak bireylerin günlük kalori alımı, günlük diyet içindeki çeşitli besin türlerinin miktarı, bu miktarlara uyan vitamin içerikleri, serum vitamin düzeyleri ve bireylerin sağlık durumları gibi nedenler incelenmelidir<sup>(11)</sup>.

Bizim çalışmamızda Gaziantep yöresindeki gebe kadınların A vitaminini yeterli düzeyde alamadıkları saptanmıştır. Bunun nedeni; yöre kadınlarının kapalı toplum yapısına sahip olması nedeniyle gebelikleri süresince yeterli beslenememeleri ve kontrollerini düzenli yaptırmamaları, alınan anamnezlerinden anlaşıldığı üzere sık ve çok doğum yapmaları olabilir. Gebe takibinin sağlık ocaklarında düzenli olarak yapılması, bu kadınlara beslenmenin önemini anlatılması ve baba adaylarının da beslenme ve aile planlaması konusunda bilinçlen-

dirilmesinin gelecek nesillerin sağlıkla yetiştirilebilmesinde önemli olacağı görüşündeyiz.

Geliş tarihi : 13.07.2001

Yayına kabul tarihi : 03.12.2001

Yazışma adresi:

Dr. Şahin KILINÇER

Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

Biyokimya Anabilim Dalı

GAZİANTEP

### KAYNAKLAR

1. Champe PC, Harvey RA. Biyokimya (2. Baskı). Çevirenler: Tokullugil, Dirican M, Ulukaya E. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 1997; 319-342.
2. Cayvela MM. Oxygen Free Radicals and Human Discas. Biochemie 1995; 77: 147-161.
3. Delattre J, Rousselot DB. Oxidative Stress Free Radicals and Aging. Biotech lab. International 1998; March-april: 21-23.
4. Brewster MA. Vitamins. In: Clinical Chemistry (3 rd ed). Kaplan LA, Pesce AJ (ed). USA. Mosby-year book, 1996; 760-793.
5. Mc Cormick DB, Green HL. Vitamins. In: Tietz Textbook of Clinical Chemistry (3 rd ed). Burtis CA, Ashwood ER (ed). Chapter 29. Philadelphia. WB Saunders Company, 1999; 999-1029.
6. Yavuzer S. Serbest Oksijen Radikallerine Karşı Savunma Sistemleri (Antioksidan Savunma). TTB Tıpta Temel Bilimler Kolu Sonbahar Okulu. Kızılcahamam, 1993; 7-17.
7. Açkurt F, Löker M, Welherilt H. Pre ve Postnatal Dönemdeki Annelerin Besin Düzeylerinin Değerlendirilmesi. Beslenme ve Diyet Dergisi. Nutr and Diet 1996; 25: 5-15.
8. Yevm KJ, Ferland G, Patry J, et al. Relationship of plasma carotenoids retinol and tocopherols in mothers and newborn infants. J Am Coll Nutr 1998; 17: 442-447.
9. Torfs CP, Lam PK, Schaffer DM, et al. Association between mothers nutrient intake and their offspring's risk of gastroschisis. Teratology 1998; 58: 241-250.

10. Zhang C, Williams MA, Sanchez SE, et al. Plasma concentrations of carotenoids, retinol, and tocopherols in preeclamptic and normotensive pregnant women. *Am J Epidemiol* 2001; 15: 153: 572-580.
11. Kayaalp SO. Tıbbi Farmakoloji, Vitaminler. Cilt 2, bölüm 11. 8. baskı. Ankara. Hacettepe Taş Kitapçılık, 1998: 1529-1563.
12. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V. Bioistatistik Kitabı. 3. baskı. Ankara. Hatiboğlu Yayınevi, 1990:60-80.
13. Parazzini F, Vecchia CL, Mangili G, et al. Dietary factors and risk of trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 158: 93-100.
14. Daniel LR, Chew BP, Tanaha TS, et al.  $\beta$ -carotene and vitamin A effects on bovine phagocyte function invitro during the perpartum period. *J Dairy Sci* 1991; 74: 124-131.
15. Gülmezoğlu AM, Hofmeyr GJ, Osthuisen MMJ. Antioxidant in the treatment of severe preeklampsia an explanatory randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 689-696.
16. Friedrich W. Vitamin and its Provitamins. In: Gruster W (ed) *Vitamins*. Newyork, Mosby, 1988: 64-139.
17. Christian P, Schulze K, Stoltzfus RJ, et al. Hyporetinolemia, illness symptoms and acuta phase protein respance in pregnant women with and without night blindness. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 1237-1243.
18. Trugo NM. Micronutrient regulation in pregnant and lactating women from Rio de Jeneiro. *Arch Lanoam Nutr* 1997;47: 30-34.
19. Ocampo MB, Moriya K. A comparative study of nutrition and health of mothers in Japan and the Philippines. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1997; 28: 645-656.
20. Goadel JC, Mosv TK, Pabst HF. Perinatal vitamin A (retinal) status of northern Canadian mothers and their infants. *Biol Neonate* 1996; 69: 133-139.
21. Ortega KM, Andres P, Martinaz RM. Vitamin A status during the third trimester of pregnancy in Spanish women: Influence on concentrations of vitamin A in breast milk. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 564-568.
22. Antal M, Regöly MA, Varsany H, et al. Nutritional survey of pregnant women in hungary. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67: 115-122.
23. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE et al. Serum concentrations of zinc, folate, vitamin A and E and proteins and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997; 165: 63-70.
24. Jendryczko A, Drozd M. Plasma retinal, b-karotene and vitamin E levels in relation to the future risk of preeclampsia. *Zentralbl Gynacol* 1989; 111: 1121-1123.
25. Chaxla PK, Pari R. Impact of nutrional supplements on hematological Profile of pregnant women. *Indian Pediatr* 1995; 32: 976-980.
26. Villard L, Bates CJ. Caroten dioxygenase (EC 1.33.11.21.) Activity in rat intestine: Effects of vitamin A deficiency a of pregnancy. *Br J Nutr* 1986; 56: 115-122.