

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDE
BİRİNCİ AYDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
KORD KANI D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice SARIDEMİR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2020**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOK DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLERDE
BİRİNCİ AYDA SERUM D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN
KORD KANI D VİTAMİNİ DÜZEYLERİ İLE
İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hatice SARIDEMİR

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN**

**ESKİŞEHİR
2020**

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Hatice Sarıdemir'e ait "Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Birinci Ayda Serum D Vitamini Düzeylerinin Kord Kanı D Vitamini Düzeyleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Ayşe Nur ECEVİT
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Dr. Öğr. Üyesi Gonca KILIÇ YILDIRIM
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun

Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren tüm hocalarıma, tezimin her aşamasında büyük emek ve katkılarıyla yardımcı olan, değerli tecrübelerinden yararlanma fırsatı bulduğum tez danışman hocam ve Neonatoloji Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ayşe Neslihan TEKİN'e bütün destekleri için teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

SARIDEMİR, H. Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Bebeklerde Birinci Ayda Serum D Vitamini Düzeylerinin Kord Kanı D Vitamini Düzeyleri ile İlişkisinin Değerlendirilmesi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2020. Çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebeklerin hayatta kalma oranlarının artmasıyla gebeliğin son trimesterinde anneden fetusa aktarılan kalsiyum, fosfor ve D vitamini gibi mikrobeyinlerden (vitamin ve mineraller) mahrum kalan yenidoğanın beslenmesi sık tartışılan bir konu olmuştur. Bu tek merkezli prospektif kohort çalışmada, ÇDDA bebeklerin kord kanında ve annelerinin serumunda 25(OH)D₃ düzeyleri saptanarak, postnatal D vitamini desteğinin birinci ayda serum 25(OH)D₃ düzeyleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. 1500 g'ın altında doğan, ortalama gestasyonel yaşı 29⁺³±2⁺² hafta, doğum ağırlığı 1078±295 g, 55 prematüre bebek 30 gün boyunca izlendi. Serum D vitamini annelerin hiçbirinde yeterli düzeyde (>30 ng/ml) olmayıp ortalama 12.10±5.73 ng/ml, bebeklerin kord kanında 16.66±9.62 ng/ml ve 30. gün serumlarında 39.14±12.64 ng/ml bulundu. Kord kanında D vitamini eksikliği (<12 ng/ml) bebeklerin %32.72'sinde, D vitamini yetersizliği (12-20 ng/ml) %38.18'inde ve yeterli D vitamini (>20 ng/ml) %29.09'unda saptandı. Gebelikte D vitamini kullanmanın daha yüksek maternal ve kord kanı D vitamini düzeyleri sağladığı görüldü (p<0.001, p<0.001). 30. gün D vitamini düzeyi bir bebek dışında bebeklerin tümünde >20 ng/ml (yeterli) saptandı. Annelerin serum D vitamini ile kord kanı (p<0.001) ve 30. gün D vitamini düzeyleri (p=0.019), kord kanı ile 30. gün D vitamini düzeyleri (p=0.025) ilişkili bulundu. Yaz aylarında doğan bebeklerin kord kanı D vitamini ortalama değeri (19.58 ng/ml), kış aylarında doğanlardan (13.65 ng/ml) yüksek bulundu (p=0.021). Kord kanı D vitamini düzeyleriyle SGA doğum, NEK, IVK, ROP, BPD ve mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Sonuç olarak maternal ve doğumda bebeklerin D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olduğunu, kord kanı düzeylerinin maternal düzey, gebelikte D vitamini kullanımı ve mevsimle ilişkili olduğunu, ÇDDA bebeklerin kord kanında düşük olan D vitamini düzeylerinin ünitemizde uygulanan postnatal D vitamini desteği ile 30. günde yeterli düzeye ulaşabileceğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: D vitamini, maternal ve kord kanı, ÇDDA, prematüre

ABSTRACT

SARIDEMİR, H. Assessment of the correlation of vitamin D levels of VLBW infants in cord blood and at the first month. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Thesis, Eskişehir, 2020. With the increase in survival rates of very low birth weight (VLBW) infants, nutrition of the newborn who is deprived of micronutrients (vitamins, minerals) such as calcium, phosphorus and vitamin D transferred from mother to fetus in the last trimester of pregnancy has become one of the most debated issues. In this single-center prospective cohort study, 25(OH)D₃ levels were detected in the cord blood and the mothers' serum of VLBW newborns, and it was aimed to evaluate the effect of postnatal vitamin D supplementation on serum 25(OH)D₃ levels in the first month. 55 preterm infants with a mean gestational age of 29^{+3}_{-2} weeks, 1078 ± 295 g of mean birth weight were followed for 30 days. Mean level of vitamin D was 12.10 ± 5.73 ng/ml in the mothers, 16.66 ± 9.62 ng/ml in cord blood and 39.14 ± 12.64 ng/ml in the serum of the babies on the 30 th day of life. None of the mothers had sufficient vitamin D level (>30 ng/ml). Vitamin D deficiency (<12 ng/ml) in cord blood was found in 32.72% of newborns, vitamin D insufficiency (12-20 ng/ml) in 38.18% and vitamin D adequacy (>20 ng/ml) in 29.09%. Use of vitamin D during pregnancy provided higher maternal and cord blood vitamin D levels ($p<0.001$, $p<0.001$). On the 30th day, except one infant, all the newborns had sufficient vitamin D levels (>20 ng/ml). Maternal serum vitamin D levels were correlated with cord blood ($p<0.001$) and 30th day vitamin D levels ($p=0.019$). Cord blood and 30th day of vitamin D levels were also correlated ($p=0.025$). The mean value of cord blood vitamin D in newborns born in summer months was higher than those born in winter (19.58 ng/ml vs 13.65 ng/ml) ($p=0.021$). There was no statistically significant relationship between cord blood vitamin D levels and SGA birth, NEC, IVK, ROP, BPD and mortality. In conclusion, in our study group with VLBW infants we detected high prevalence of vitamin D deficiency both in mothers and their offsprings at birth. Cord blood vitamin D levels are correlated with maternal levels, related with vitamin D use during pregnancy and varied with seasons. It was found that vitamin D level, which was deficient/low at birth, reached normal levels by 1 month of vitamin D supplementation provided in our NICU.

Key Words: vitamin D, maternal and cord blood, VLBW, premature

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması	4
2.2. D Vitamininin Genomik ve Nongenomik Etki Mekanizması	9
2.3. Normal D Vitamini Düzeyleri, D Vitamini Eksikliği/Yetersizliği	13
2.4. Ülkemizde Gebelere Yönelik D Vitamini Politikaları	17
2.5. Gebelikte D Vitamini Metabolizması	18
2.6. Maternal D Vitamini Yetersizliğinin Sonuçları	20
2.7. Maternal Sonuçlar	21
2.7.1. Preeklampsia	22
2.7.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	22
2.7.3. Diğer Sonuçlar	23
2.8. Yenidoğan ve İnfanTil Dönem Sonuçları	23
2.8.1. Konjenital Rikets ve Hipokalsemik Komplikasyonlar	23
2.8.2. Antropometri	24
2.8.3. Prematürite	25
2.8.4. Diğer Sonuçlar	25
2.9. Çocukluk Dönemi Sonuçları	26
2.10. Fetal ve Neonatal Kemik Fizyolojisi	28
2.11. Prematürelerde D Vitamini	29
2.11.1. D Vitamini Eksikliği ve Prematürite Morbiditeleri İlişkisi	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34

	Sayfa
3.1. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması	34
3.2. Kan Örneklerinin Laboratuvar Analizi	35
3.3. İstatistiksel Yöntem	37
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	66
EKLER	
EK-1: Maternal Demografik Özellikler	
EK-2: Bebeklerin Demografik, Antropometrik Özellikleri ve Prematürite Morbiditeleri	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAP	Amerikan Pediatri Akademisi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADDA	Aşırı Düşük Doğum Ağırlıklı
AGA	Appropriate for Gestational Age
BPD	Bronkopulmoner Displazi
BE	Baz Açığı
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
C/S	Sezaryen Doğum
ÇDDA	Çok Düşük Doğum Ağırlıklı
DDA	Düşük Doğum Ağırlıklı
DNA	Deoksiribonükleik Asit
DVBP	D Vitamini Bağlayıcı Proteine
DVR	D Vitamini Reseptör
GDM	Gestasyonel Diabetes Mellitus
GHT	Gestasyonel Hipertansiyon
İUBG	İntrauterin Büyüme Geriliği
İVK	İntraventriküler Kanama
LGA	Large for Gestational Age
MAP K	Mitojenle Aktiflenen Protein Kinaz
miRNA	mikro Ribonükleik asit
NEK	Nekrotizan Enterokolit
PTH	Paratiroid Hormon
PTHrP	Paratiroid Hormon İlişkili Peptit
RAF	Ras Associated Factor
RDS	Respiratuar Distres Sendromu
ROP	Prematüre Retinopatisi
RXR	Retinoik asit X Reseptörü
SGA	Small for Gestational Age
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SVY	Spontan Vajinal Yol
TLR4	Toll-Like Receptor 4

TPN	Total Parenteral Nutrisyon
UVB	Ultraviyole B
VDRE	Vitamin D Response Element
VEGF	Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
YYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. D vitamini sentez basamakları	6
2.2. D vitamini ve PTH'un kalsiyum homeostazı üzerine etkisi.	7
2.3 Gebelikte fetusun kemik sağlığını optimize eden maternal fizyolojik değişiklikler	8
2.4. D vitaminin genomik ve nongenomik etkileri	10
2.5. D vitamininin insan sağlığına katkısı	13
2.6. Gebelikte D vitamini eksikliğinin anne ve bebeklerde olası olumsuz sonuçları	21
2.7. D vitamininin sistemler ve organlar üzerindeki fizyolojik rolleri	27
4.1. Anne, kord ve 30. gün kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz ve D vitamini düzeyleri	42
4.2. Hastaların maternal serum, kord kanı ve 30. gün serum D vitamini düzeylerinin grafiksel dağılımı	43
4.3. Anne, kord ve 30. gün D vitamini eksiklik, yetersizlik, yeterlilik oranları	44
4.4. Hastaların yaz ve kış aylarına göre sayısal dağılımı	46
4.5. Hastaların aylara göre maternal serumda ve kord kanında D vitamini düzeyleri	
Hata! Yer işareti tanımlanmamış.	
4.6. Maternal serumda ve kord kanında yaz-kış D vitamini düzeyleri grafiği	48

TABLOLAR

	Sayfa
2.1. DVR eksprese eden dokular	11
2.2. 1-alfa hidroksilazın böbrek dışı üretim bölgeleri	12
2.3. D vitamini eksikliği/yetersizliği aralıkları	14
2.4. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından kabul edilen çocuklarda serum D vitamini normal düzeyleri	15
2.5. ÇDDA prematüreler için enteral kalsiyum, fosfor ve D vitamini önerileri	16
4.1. Çalışma grubundaki ÇDDA yenidoğanların demografik ve antropometrik özellikleri	39
4.2. Maternal demografik özellikler	40
4.3. Maternal serum ile bebeklerde kord ve 30. gün kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25(OH)D ₃ düzeyleri ortalama değerleri	41
4.4. Maternal serum D vitamini eksikliği/yetersizliği oranları	43
4.5. Kord kanı ve 30. gün serum D vitamini eksikliği/yetersizliği oranları	44
4.6. D vitamini desteği ve anne-kord D vitamini ilişkisi	45
4.7. Kord kanı 25(OH)D ₃ düzeylerine göre gruplandırılan hastaların postnatal sorunlarının D vitamini ile ilişkisi	50

1. GİRİŞ

D vitamini, kalsiyum dengesinin sürdürülmesi ve iskelet sisteminin mineralizasyonu yanında çeşitli patofizyolojik olayların regülasyonunda kritik öneme sahiptir. Tanım olarak "vitaminler", vücut için az miktarda gerekli olan ancak çoğu vücutta üretilmeyen ve bu nedenle günlük diyetle birlikte alınması gereken organik bileşiklerdir. Teknik olarak D vitamini olarak sınıflandırılan moleküler türler gerçek vitamin değildir, çünkü cildin güneş ışığına maruz bırakılmasıyla üretilir. Bununla birlikte, beslenme ve halk sağlığı nedenlerinden dolayı D vitamini resmen bir vitamin olarak sınıflandırılmaya devam edilmektedir (1).

Son yıllarda D vitamini reseptörünün (DVR) ve/veya 1-alfa hidroksilaz enziminin intestinal mukoza, kemik ve böbrek dışında meme, kolon, akciğer, pankreas, prostat, monosit ve makrofaj gibi birçok hücre ve dokuda bulunduğu gösterilmesiyle dikkatler D vitamininin bu dokulardaki etkilerine yönelmiştir. Eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler, bağışıklık sistemi ve glukoz metabolizması üzerinde olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu bildirilmektedir. Aynı zamanda D vitamininin immun modülasyon, renin ve insülin sentezi, miyokardiyal kasılma gibi birçok doku işlevinde rolü olduğu düşünülmektedir (2).

D vitamini eksikliğinin yaratacağı sonuçlar intrauterin yaşamdan itibaren başlamaktadır. Düşük maternal 25 hidroksi D vitamini [$25(\text{OH})\text{D}_3$] düzeyleri, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve erken doğum riski ile fetus ve yenidoğanda önemli sorunlar doğurabilir (3, 4). Maternal, fetal olumsuz etkileri yanında intrauterin yetersiz D vitamini maruziyetinin yenidoğan ve çocukluk döneminde de çeşitli patolojik durumlara yol açabileceğine dair güçlü kanıtlar elde edilmiştir. Maternal D vitamini eksikliği fetal uzun kemik büyümesinde gerilik, yenidoğanda hipokalsemi, postnatal büyümede yetersizlik ile ilişkili bulunmuştur. Araştırmalar, ayrıca düşük D vitamini seviyelerinin yaşamın ilk birkaç ayında artan solunum yolu enfeksiyonu riski ve erken çocukluk döneminde tekrarlayan hırıltı riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5, 6). D vitamininin yaygın biyolojik etkileri göz önüne alındığında, fetal ve postnatal dönemde D vitamini eksikliğinin uzun süreli sonuçları olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (7).

Fetus ve yenidoğanda D vitamini havuzu olan $25(\text{OH})\text{D}_3$ metaboliti, bebek diğer besin kaynaklarından D vitamini alıncaya kadar annenin düzeyine bağlıdır.

25(OH)D₃ kalsitriolün aksine plasentadan geçebilmektedir. Bu geçişin en yoğun olduğu dönem ise üçüncü trimesterdir. D vitaminin hidroksilasyonu intrauterin 24. haftadan itibaren tam olarak işlevseldir ve fetus bu sayede kemik gelişiminin ve büyümenin en hızlı olduğu bu dönemde 1,25 dihidroksi D vitamini [1,25(OH)₂D₃] üretebilir (8). D vitamininin özellikle son trimesterde plasenta yoluyla anneden bebeğe geçtiği göz önünde bulundurulduğunda, maternal D vitamini eksikliği varlığında, erken doğan ve her geçen gün daha çok yaşatılan prematüre bebeklerde D vitamini eksikliği görülme riski oldukça fazladır.

D vitamini eksikliği prematüre osteopenisi ile yakından ilişkilidir. Fetal iskeletteki asıl kalsiyum birikimi üçüncü trimesterde meydana geldiği için erken doğmuş bebeklerde osteopeni ve kırık riski artmıştır (9, 10). Kalsiyum ve fosfor alımını optimize etmek, büyük ölçüde prematüre osteopenisi riskini önleyebilir, ancak yeterli düzeyde D vitamini alımı gerekir (11). <1000 gramın altında doğan preterm bebeklerin yaklaşık %10-20'sinde radyografik olarak tanımlanmış raşitizm bulunur (12).

D vitamini eksikliğinin respiratuar distres sendromu (RDS), nekrotizan enterokolit (NEK), prematüre retinopatisi (ROP), intraventriküler kanama (IVK), bronkopulmoner displazi (BPD) gibi prematürite morbiditeleri ile ilişkisi ulusal ve uluslararası birçok çalışmaya konu olmuştur. İlişkili olarak sonuçlanan çalışmalar olduğu gibi herhangi bir ilişkinin bulunamadığı araştırmalar da mevcuttur. Bu konuda henüz net bir kanıt elde edilememiştir.

D vitamini eksikliğini önlemenin uzun vadede halk sağlığı üzerine etkisi, özellikle bu kritik dönemde, giderek belirginleşmektedir. 25(OH)D₃'ün kan düzeyi alımı ve üretimi yansıtır, bu nedenle sıklıkla vücudun D vitamini depolarını değerlendirmek için kullanılır. Ancak 25(OH)D₃'nin optimal konsantrasyonları bilinmemekte ve normal aralığın tanımlanmasında zorluklar bulunmaktadır.

Son 10 yılda gelişmiş ülkelerde rikets vakalarının artması, D vitamini suplementasyon dozlarının gözden geçirilme ihtiyacı duyulması, D vitamininin kemik dışı etkilerine ilginin yoğunlaşması ile D vitamini ve eksikliği yeniden güncel bir konu haline gelmiştir (13, 14). D vitamini eksikliği ülkemiz gibi güneşten zengin coğrafyaya sahip olan bölgelerde dahi hala önemli bir morbidite nedenidir. Ülkemizde doğurganlık çağındaki kadınlarda ve/veya gebelerde %46-80 oranında D vitamini

eksikliği bildirilmekte ve en önemli risk faktörleri olarak düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim seviyesi ve örtünme gösterilmektedir (15-17).

Preterm bebekler için önerilen günlük D vitamini gereksinimi konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Amerika Birleşik Devletleri'nde çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA) bebekler için önerilen günlük alım miktarı 200-400 IU iken Avrupa Pediatri Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği'nin (ESPHGAN) önerisi 800-1000 IU/gündür (18, 19). Preterm popülasyonda kullanılması gereken D vitamin supplementasyon dozu ise halen araştırmalara konu olmaya devam etmektedir.

Bu çalışmada, ÇDDA prematüre bebeklerin (doğum ağırlığı <1500 gram) kord kanı 25(OH)D₃ vitamin düzeyleri ile birinci ayda serum 25(OH)D₃ vitamin düzeyleri ölçülerek Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitimizde parenteral ve enteral nutrisyonla sağlanan standart D vitamini supplementasyonunun yeterliliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Aynı zamanda kord kanı 25(OH)D₃ vitamin düzeyinin maternal 25(OH)D₃ vitamin düzeyi, mevsimler ve prematürel morbiditeleri ile ilişkisi araştırılmak istenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

D vitamini insan vücudunda sentezlenebilen bir vitamindir, kalsiyum dengesi ve kemik metabolizması üzerinde önemli klinik role sahiptir. Eksikliği ilk olarak 17. yüzyılda Whistler ve Glisson tarafından çocuklarda raşitizm, erişkinlerde ise mineralize kemiğin patolojik kaybı ile osteomalazi tablosuna yol açmasıyla tanımlanmıştır. Günümüzde D vitamini eksikliğine bağlı raşitizm, gün ışığına yeterince maruz kalmayan ve D vitaminini gıdalarla yeterince almayan toplumlar dışında nadir görülmektedir (20, 21). D vitamini, sağlıklı yaşamın sürdürülmesi için gerekliliği tartışılmaz bir vitamindir. Yeterli D vitamini alımı ve serumda optimum D vitamini düzeyinin korunması sadece kemik, kalsiyum ve fosfor metabolizması için değil aynı zamanda genel sağlık ve iyilik hali için de çok önemlidir.

Son yıllarda kalsiyum ve kemik dengesi üzerindeki rolüne ek olarak antiproliferatif, prodiferansiyatif, proapoptotik ve immünomodülatör fonksiyonlar gibi birçok hücre fonksiyonunu düzenlemedeki etkilerinin de anlaşılması, enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, kanserlerin de dahil olduğu birçok kronik hastalıkla ilişkili olduğunun bulunması D vitaminine olan ilgiyi arttırmıştır (22).

2.1. D Vitamini Fizyolojisi ve Metabolizması

D vitamininin deride sentezlenen kolekalsiferol (D₃ vitamini) ve besinlerle alınan ergokalsiferol (D₂ vitamini) olmak üzere iki kaynağı bulunmaktadır (23, 24). D₂ vitamini yağlı balıklarda, balık karaciğerinde, balık yağında, karaciğerde, yumurta sarısında, mantarda, az miktarda da olsa kırmızı et ve peynirde doğal olarak; birçok ülkede ise süt ve süt ürünleri, portakal suyu, kahvaltılık gevrekler ve barlarda, tahıl ürünleri, makarnalar, bebek mamaları ve margarinlerde takviye edilmiş olarak bulunur (25).

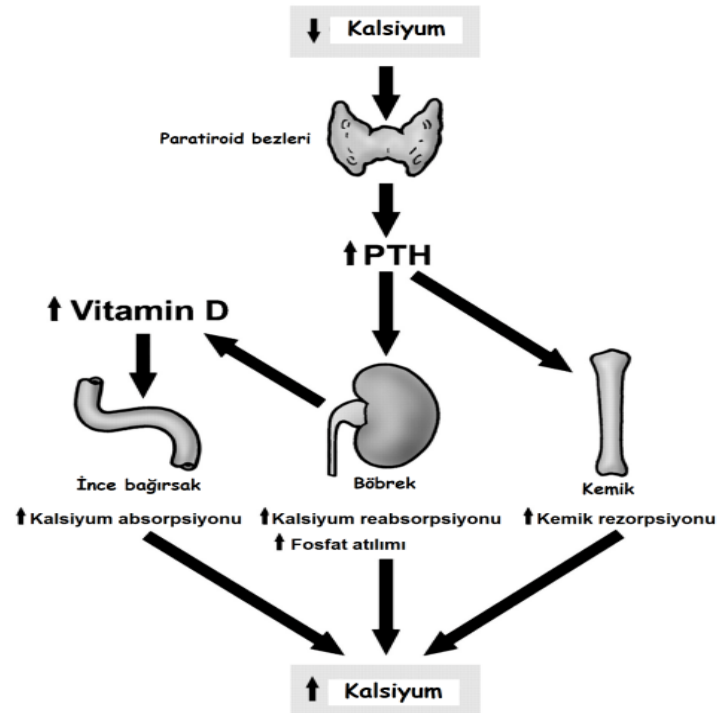
D₂ ve D₃ vitamininin her ikisi de büyük ölçüde aynı yolla metabolize olduklarından dolayı ortak bir isim olan D vitamini olarak adlandırılır. Büyük oranda deride sentezlenen D vitamini için güneş ışığından yeterince yararlanılması halinde takviye almaya gerek yoktur.

7-dehidrokolesterol olarak bilinen pro-vitamin D₃'ün 290-310 nm dalga boyundaki ultraviyole (UV) ışınların etkisiyle non enzimatik fotolizi sonucu önce pre-vitamin D₃ ve sonrasında vitamin D₃ sentezlenir (23, 24). Pro-vitamin D₃'ten pre-

vitamin D₃ sentezi 15 dakika gibi kısa bir süre içinde gerçekleşir. Pre-vitamin D₃'ün vitamin D₃'e dönüşümü ise oldukça yavaş, organizmanın ihtiyacına göre ayarlanarak ısıya duyarlı izomerizasyon yoluyla gerçekleşir. UV ışığa veya solar radyasyona uzun süre maruz kalınması halinde pre-vitamin D₃, vitamin D₃ yerine biyolojik etkisi olmayan lumisterol ve takisterol gibi inaktif fotoliz yan ürünlerine dönüşür, diğer bir ifadeyle deride bir kez pre-vitamin D₃ oluşunca ya vitamin D₃'e ya da inaktif metabolitlere dönüşmekte ve böylece gereksiz D vitamini sentezi önlenmektedir. Bu, canlıyı intoksikasyondan koruyan fizyolojik bir kontrol mekanizmasıdır (23, 26).

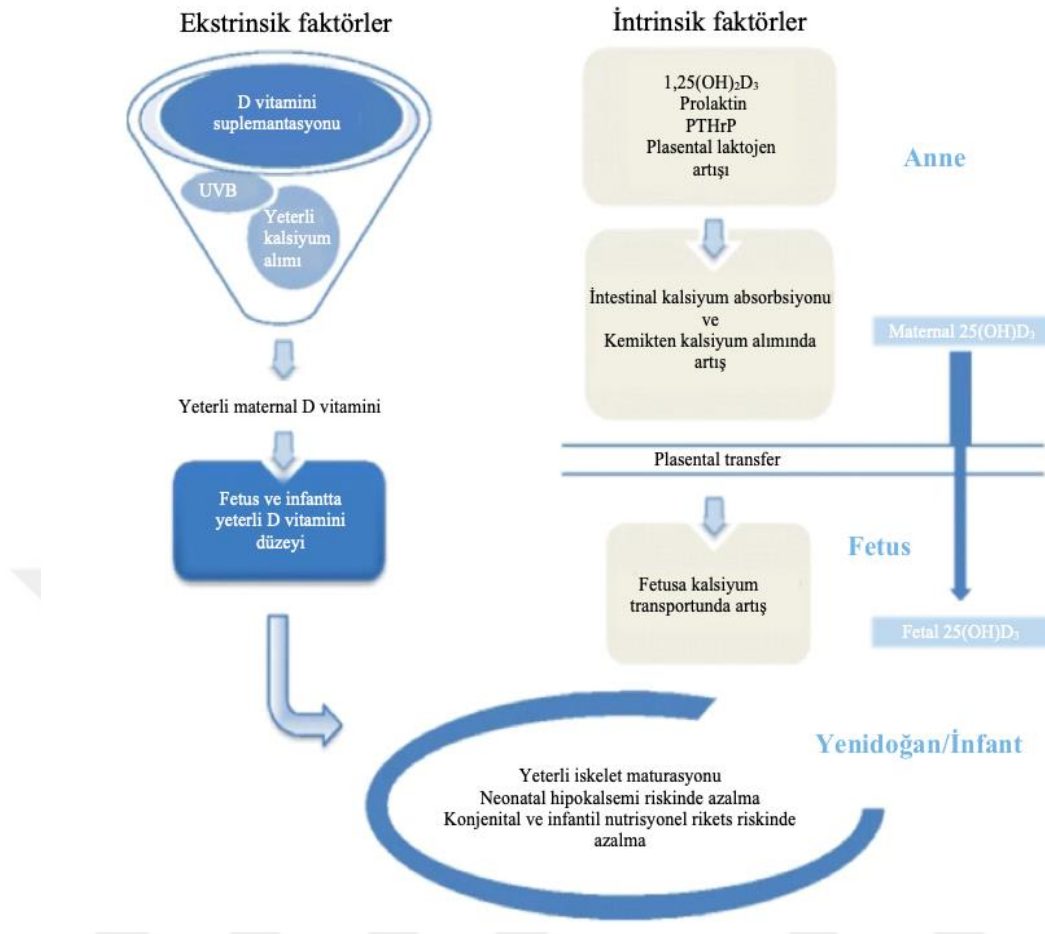
Deride sentezlenen D vitamini, sistemik dolaşıma salınır ve tüm formları D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır. Total serum D vitamininin sadece %1-3'ü serbest formdadır. UV ışığa maruziyetten 24-48 saat sonra serum aktif D vitamini kanda en yüksek düzeye ulaşır ve yarı ömrü 36-72 saattir. Yağda eriyen bir vitamin olan D vitamininin, yağ dokusunda daha sonra kullanılmak üzere depolandığı ve bu özelliği ile yarılanma ömrünün farklı kaynaklarda 3 hafta ile 2 ay arasında değiştiği belirtilmektedir (27-29).

D vitamini, hedef dokudaki reseptörlerde etkili olabilmek için önce karaciğerde sitokrom P450-25-hidroksilaz enzimi (CYP 27A1) ile 25(OH)D₃ vitaminine ve ardından böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi (CYP 27B1) ile 1,25(OH)₂D₃ vitaminine dönüşmelidir. Her iki vitamin de aktif olmakla birlikte 1,25(OH)₂D₃'nin aktifliği 25(OH)D₃'ten birkaç yüz kat fazladır. Ancak serum 25(OH)D₃ düzeyi 1,25(OH)₂D₃'nin bin katıdır ve D vitamini depo düzeyini yansıtır. Dolaşımdaki 1,25(OH)₂D₃ düzeyi böbreklerdeki 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir (24, 30). D vitamini sentez basamakları Şekil 2.1'de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. D vitamini ve PTH'un kalsiyum homeostazı üzerine etkisi.

D vitamininin en önemli fonksiyonlarından biri bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini arttırmasıdır. Bağırsaklardan aktif kalsiyum transportunun, memelilerin bağırsaklarında bulunan kalbindin D9k, bağırsağın fırçamsı kenarında bulunan transmembran proteini ve bazal membran kalsiyum ATPaz (adenozin trifosfataz) gibi moleküllerin aktif D vitamini tarafından uyarılması sonucunda sağlandığı bilinmektedir. Fakat diyetteki kalsiyum miktarının yeterli olduğu durumlarda bağırsaklardan kalsiyum emiliminin aktif D vitaminine bağımlı olarak bahsedilen proteinler üzerinden gerçekleşmediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (32, 33).



UVB: ultraviyole B, PTHrP: paratiroid hormon ilişkili peptit

*Yeterli maternal D vitamini durumu ve fetusa artmış kalsiyum taşınması; yeterli iskelet olgunlaşması, yenidoğan hipokalsemi riskinin azalması, doğuştan ve infantil nutrisyonel rikets riskinin azalması ile sonuçlanır. Maternal 25(OH)D₃ plasentadan geçerek fetal düzeyleri sağlar. Aksine, 1,25(OH)₂D₃ ise plasentayı geçemez.

Şekil 2.3 Gebelikte fetusun kemik sağlığını optimize eden maternal fizyolojik değişiklikler (34).

Diğer yandan 25(OH)D₃'nin 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 1,25(OH)₂D₃'e dönüşümünün yalnızca böbreklere ait bir özellik olmadığına dair birçok çalışma bildirilmiştir. 1-alfa hidroksilaz enzimine ait gen ve DVR geni renal hücreler dışında, deri, prostat, kemik, kolon, akciğer, meme dokusu, monosit ve makrofajlar gibi pek çok doku ve hücrede eksprese olabilmektedir. D vitamininin bu dokularda daha çok intrakrin ve parakrin etkileri olmakta, dolaşımdaki aktif D vitamini düzeylerine gebelik, sarkoidoz, tüberküloz, kronik böbrek yetmezliği, granümatöz hastalıklar gibi özel durumlar dışında katkı sağlamamaktadır. Bu durum aktive

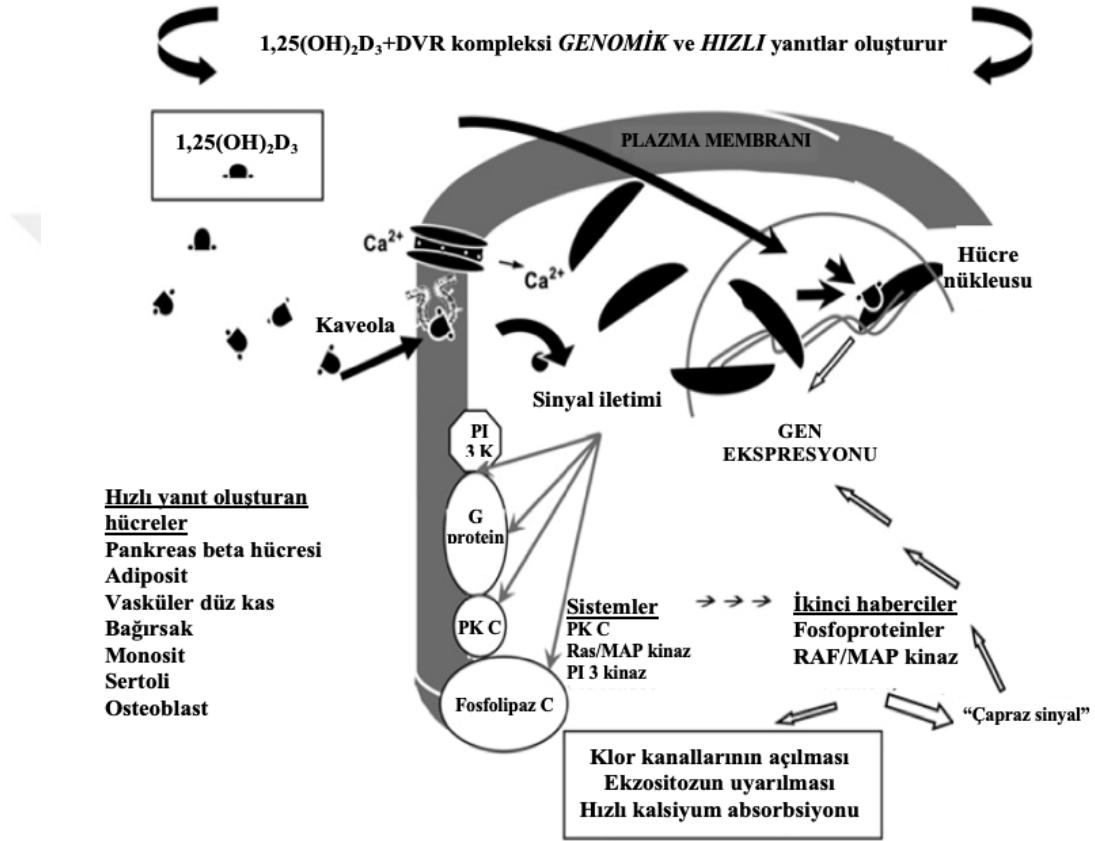
makrofajlarda aktif D vitamini üretilmesi, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granülomatöz hastalıklarda gelişen hiperkalsemi ve hiperkalsiüriyi açıklamaktadır (35, 36).

2.2. D Vitamininin Genomik ve Nongenomik Etki Mekanizması

D vitamininin aktif D vitamini aracılığıyla gerçekleşen reseptör düzeyindeki etkisi genomik ve non genomik olarak iki şekilde gerçekleşir. Genomik etki, diğer steroid hormonlarda olduğu gibi saatler veya günler içinde doğrudan gerçekleşerek nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu regüle eder. Non genomik etki, dakikalar içinde gerçekleşir; kalsiyum, klor gibi iyonların transmembran geçişini değiştirir veya cAMP (siklik adenosin monofosfat), PKA (protein kinaz A), PLC (fosfolipaz C), PI-3 kinaz (fosfatidil inositol-3 kinaz) ve MAP kinaz (mitojenle aktiflenen protein kinaz) gibi hücre içi sinyal yollarını aktive eder. D vitamini ile ilgili yapılan gen ekspresyon çalışmalarının çoğunluğu, aktif D vitamininin doğrudan veya dolaylı olarak total genomun %0.8-5'ini regüle ettiğini vurgulamaktadır. Bu, aktif D vitamininin adezyon, apoptoz, hücre büyümenin düzenlenmesi, deoksiribonükleik asit (DNA) onarımı ve oksidatif stres gibi birçok olaydaki rolünü açıklamaktadır (37).

DVR, tiroid hormonları, steroidler ve retinoik asit reseptörlerini içeren bir nükleer hormon reseptör süper ailesi üyesidir. Aktif D vitamini hedef hücre membranını geçtikten sonra DVR'nin ligand bağlayıcı bölgesine bağlanır. DVR'nin aynı zamanda DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki adet parmaklı çıkıntı ve bu yapıyı bir arada tutan bir çinko atomu vardır. DVR geninin hedef gende eksprese olması için Retinoik asit X Reseptörü (RXR) ile heterodimer oluşturmasının ardından aktif D vitamininin bağlı olduğu bu kompleks, DNA üzerinde bulunan D vitamini cevap elemanı (VDRE, vitamin D response element) olarak adlandırılan bölgeye bağlanır. Sonuçta; 1,25(OH)₂D₃-DVR-RXR-VDRE etkileşimi ile birlikte transkripsiyon gerçekleşir ve bu transkripsiyonel aktivite koaktivatör ve koreseptörlerle denetlenir. Böylece, DVR gen ekspresyonu yoluyla kalsiyum bağlayıcı protein veya osteokalsin gibi gen ürünleri *up* veya *down* regüle edilerek aktif D vitamininin genomik etkisi gerçekleşir. DVR geninde meydana gelen genetik değişiklikler protein sekansını etkiler ve bunun sonucunda kalsiyum metabolizmasının yanında, hücre proliferasyonu, immun fonksiyonlar gibi önemli mekanizmalarda defektler gelişebilir.

Diğer yandan aktif D vitamini nongenomik etkisiyle plazma membran reseptörüne bağlanır, ardından MAP kinaz ve cAMP gibi ikinci habercileri aktive ederek kalsiyum kanalları, vasküler düz kaslar, pankreasın beta hücreleri, bağırsaklar ve monositler üzerinde etkili olur. D vitaminin genomik ve nongenomik etkileri birbirini tamamlar niteliktedir (38-41) (Şekil 2.4).



PI-3 kinaz: fosfatidil inositol-3 kinaz, MAP kinaz: mitojenle aktiflenen protein kinaz, PK C: protein kinaz C, RAF: *Ras associated factor*

*D vitamini reseptörünün fonksiyonu, genomik veya hızlı biyolojik yanıtlara neden olabilir. Bu modelde, 1,25(OH)₂D₃'ün bir şekli, gen transkripsiyonunun düzenlenmesi yoluyla genomik tepkiler üretmek için hücre çekirdeğinde lokalize olan DVR ile etkileşime girerken farklı bir şekli, hızlı yanıtlar üretmek için hücre zarıyla ilişkili DVR'nin ikinci ligandına bağlanır (42). *1,25(OH)₂D₃'ün hücre zarıyla ilişkili DVR'ye bağlanması, fosfolipaz C, protein kinaz C (PK C), G protein veya PI-3 kinaz gibi bir veya birden fazla ikincil yolağın aktivasyonu ile sonuçlanır. *Voltaj kapılı kalsiyum veya klor kanallarının açılması ise osteoblastlarda ekzositozun uyarılması veya belirtilen ikinci habercilerin aktivasyonu dahil olmak üzere bir dizi olası sonuç doğurur. *Bu ikinci habercilerden bazıları, özellikle (*Ras associated factor*) RAF/MAP kinaz, gen ekspresyonunu modüle etmek için çekirdekle çapraz etkileşime girebilir.

Şekil 2.4. D vitaminin genomik ve nongenomik etkileri (43, 44).

Son kırk yılda, DVR'nin varlığının tanımlanmasıyla, D vitamininin vücudun en az 38 dokusunda etkili olduğu öğrenilmiş ve D vitamininin iskelet dışı etkilerine yönelik araştırmalar artmıştır (Tablo 2.1) (45).

Tablo 2.1. DVR eksprese eden dokular.

Yağ doku	Saç	Parotis bezi
Adrenal bez	Bağırsak	Meme
Kemik, osteoblastlar	Kolon	Plasenta
Kıkırdak	Karaciğer	Prostat
Beyin, amigdala	Akciğer	Retina
Beyin, hipotalamus	Lenfositler (B ve T)	Deri
Beyin, glial hücreler	Kas, kalp	Sperm
Beyin, genel	Kas, embriyonik	Mide
Hipofiz	Kas, düz	Testis
Böbrek	Over	Timus
Yumurta kabuğu	Uterus	Tiroid bez
Epididim, seminifer tübüller	Pankreas beta hücresi	Tonsiller, dendritik hücreler
Solungaç (balık)	Paratiroid bez	Yolk sac (kuş)

Bu hedef dokularda, DVR hem insan genomunun yaklaşık %3'ünü etkileyen transkripsiyonel bir faktör olarak hücre çekirdeğinde hem de sinyal iletim yollarının bir modülatörü olarak plazma zarında işlev görür (33, 46).

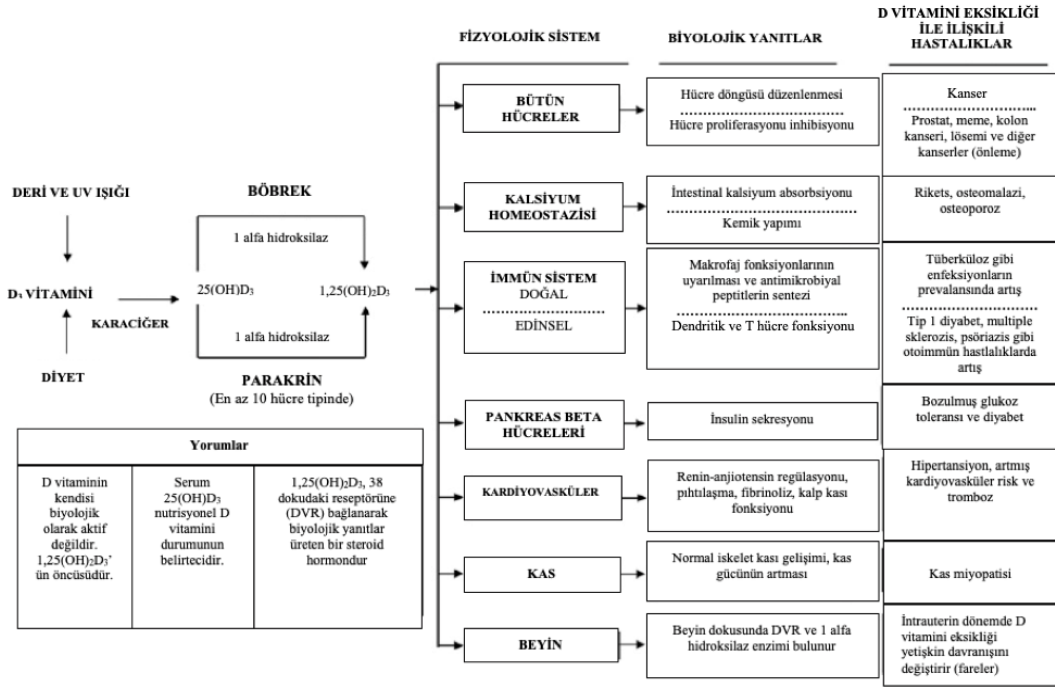
25(OH)D₃'yi 1,25(OH)₂D₃'e dönüştüren 1-alfa hidroksilaz enzimi böbrek proksimal tübülünün yanı sıra birçok dokuda düşük konsantrasyonda bulunur ve parakrin etki için 1,25(OH)₂D₃ üretir; bu dokular Tablo 2.2'de gösterilmiştir (47-49).

Tablo 2.2. 1-alfa hidroksilazın böbrek dışı üretim bölgeleri.

Kolon
Dendritik hücreler
Endotel hücreleri
İnsan beyni (Schwann hücreleri ve oligodendrositler)
Meme
Pankreas adacıkları
Paratiroid bezleri
Plasenta, desidua
Prostat
Deri, keratinosit

Sonuç olarak, DVR ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'nin bağırsak, böbrek, kemik ve paratiroid bezinin dahil olduğu kalsiyum homeostaz sisteminin yanı sıra, doğal veya edinsel bağışıklık sistemi, pankreas, glukoz ve yağ metabolizması, kardiyovasküler, kas ve sinir sistemleri ve hemen hemen tüm hücrelerde hücre döngüsünün kontrolüne bağlı kanser hastalığıyla da ilişkili olduğuna dair kanıtlar ortaya çıkmıştır (43).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ DVR aracılığıyla etki ederek insan sağlığının iyileştirilmesine katkıda bulunan bir dizi olumlu biyolojik sonuca yol açar. Şekil 2.5 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 'ün etki ettiği fizyolojik sistemleri, bu sistemlerin biyolojik yanıtlarını ve her sistem için D vitamini yetersizliğiyle ilişkili hastalık durumlarından bazılarını göstermektedir.



*Sırasıyla sağdaki üç sütun şunları göstermektedir: fizyolojik sistemler (temel D vitamininin metabolizması tarafından desteklenen altı fizyolojik sistemi); biyolojik yanıtlar (altı fizyolojik sistemde 1,25(OH)₂D₃ tarafından üretilen biyolojik yanıt örnekleri); D vitamini eksikliği ile ilgili hastalıklar (her sistem için yetersiz bir D vitamini beslenme durumu ile ilişkilendirilen bazı hastalık durumlarını) tanımlar.

Şekil 2.5. D vitamininin insan sağlığına katkısı (43).

2.3. Normal D Vitamini Düzeyleri, D Vitamini Eksikliği/Yetersizliği

Normal D vitamini düzeyi; rikets ve osteomalazi gelişimini önleyen, diyetteki kalsiyumun bağırsaklardan optimal emilimini sağlayarak, serum PTH'unu normal aralıkta tutabilen serum D vitamini seviyesi anlamına gelir (28, 32, 33, 41, 50, 51).

Vücuttaki D vitamini durumunun en iyi göstergesi dolaşımdaki D vitamininin en büyük kısmı olan serum 25(OH)D₃ düzeyidir. 25(OH)D₃, yağ dokusunda depo halinde bulunan D vitamini ile denge halindedir ve vücudun tüm D vitamini havuzu hakkında en doğru bilgiyi veren parametredir (24, 25, 52-54). Yapılan çalışmalar doğrudan aktif D vitamini formu olan 1,25(OH)₂D₃ ölçülmesinin D vitamininin biyolojik aktivitesini yansıtmayacağını göstermiştir (55).

1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Tıp Enstitüsü Gıda ve Beslenme Kurulu, serum 25(OH)D₃'ünü, D vitamini durumunu tanımlamak için bir belirteç olarak tanımlamıştır (54).

Dünyada pek çok hükümet ve tıp kuruluşu, iyi kalsiyum homeostazını sağlamak ve D vitamini eksikliğini önlemek için gerekli günlük D vitamini alımına ilişkin farklı referanslara sahiptir (54). D vitamininin kan düzeyleri de ülkelerin coğrafi konumu ve çeşitli bireysel faktörlere göre değişmektedir (27, 53). Bu yüzden, serum 25(OH)D₃ düzeyi için normal bir aralık belirlemek oldukça güç ve tartışmalı bir konudur (6, 56, 57). Gerek uluslararası gerekse ulusal literatürde serum 25(OH)D₃ düzeyinin referans değerleri konusunda farklı görüşler bulunmakta, D vitamini eksikliği, yetersizliği ve normal düzeyleri için ülkeler ve kuruluşlar farklı aralıklar belirtmektedir (Tablo 2.3) (25, 52, 58, 59).

Tablo 2.3. D vitamini eksikliği/yetersizliği aralıkları.

Kurum/Ülke	Eksiklik	Yetersizlik (ng/ml)	Normal düzey (ng/ml)	Yüksek (yan etki/toksik) (ng/ml)
Kanada Pediatri Derneği	<10	10-30	30-90	>90
ABD Ulusal Sağlık Enstitüsü	<11	<15	80	-
Pilz ve ark. 2011	<5 (şiddetli eksiklik)	20-29	30-40	150-200
	<20		50-100 (yeterli)	
Birleşik Krallık (NICE)	<10	10-27	28-32	-
Bell DSH.	10-19	20-29	50-80	-
	<10 (şiddetli eksiklik)			
Sağlık Bakanlığı (2005)	<10	<25	100	-
Sağlık Bakanlığı (2011)	<10	10-30	30-100	>100

NICE: National Institute for Health Care Excellence

Ülkemizde Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin normal D vitamini düzeyleri Tablo 2.4'te belirtilmiştir (60).

Tablo 2.4. Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından kabul edilen çocuklarda serum D vitamini normal düzeyleri (60).

	Serum 25(OH)D ₃ düzeyi (ng/ml)
D vitamini eksikliği	<12
D vitamini yetersizliği	12-20
Normal	20-100
D vitamini zehirlenmesi	>100

Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği'nin D vitamini ile ilgili önerileri şu şekildedir:

Çocuklarda serum 25(OH)D₃ düzeyini 20 ng/ml'nin üzerinde tutmak kemik sağlığının korunması ve idamesi için yeterlidir. Bunun için günlük alınması gereken D vitamini miktarı yaşa göre değişmekle birlikte genel olarak günde 400-600 IU civarındadır.

Başta Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) olmak üzere birçok kuruluş D vitamini desteği konusunda önerilerini güncellemiştir. Bu güncel öneriler aşağıda özetlenmiştir (60):

1. Bütün bebeklere en az 1 yaşına kadar 400 IU ve tercihen 3 yaşına kadar 600 IU D vitamini verilmelidir. D vitamini süte katılarak değil doğrudan ağızdan verilmelidir.
2. Annelerde D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olması nedeniyle D vitamini desteğine yaşamın ilk gününden itibaren başlanmalıdır.
3. Prematüre bebekler için de günde 400 IU D vitamini desteği yeterlidir.
4. Gebe kadınlara ve laktasyon dönemindeki kadınlara en az 600 IU/gün, tercihen 1200 IU/gün D vitamini verilmelidir.
5. Bebek ve çocuklarda serum 25(OH)D₃ düzeyinin >20 ng/ml üzerinde tutulması yeterlidir.
6. Normal serum 25(OH)D₃ düzeyinin >30 ng/ml tutulması erişkinler için kabul edilen değerdir. Çocuklarda bu değer üzerine çıkarmak şeklinde bir hedef belirlemeye gerek yoktur.
7. D vitamininin iskelet dışı etkileri konusunda veriler yeterli değildir ve bu olası etkiler için ayrı (ya da daha yüksek) bir serum 25(OH)D₃ eşiği belirlenmesi için

çocukluk çağında yeterli kanıt yoktur. Bu etkiler için yüksek dozda D vitamini verilmesine gerek yoktur.

Türk Neonatoloji Derneği tarafından tüm bebeklere ilk 24 saatte total parenteral nutrisyon (TPN) desteği başlanması ve postnatal 2. günden itibaren yağda ve suda eriyen vitaminleri içeren yenidoğana özel solüsyonlar eklenmesi önerilmektedir. TPN lipid solüsyonu içine günlük 4 ml/kg yağda eriyen vitaminler katılmakta ve 1 ml’de 40 IU D vitamini içermektedir. Türk Neonatoloji Derneği beslenme grubu ÇDDA bebeklere >1500 gram olduktan veya tam enteral beslenmeye geçildikten sonra ağızdan D vitamini desteği başlanmasını ve günlük 400 IU (maksimum 1000 IU/gün) D vitamini verilmesini önermektedir. Avrupa rehberlerinde ise 800-1000 IU/gün D vitamini önerisi bulunmaktadır (61, 62). AAP ülkemizle benzer şekilde 400 IU/gün D vitamini alımını önermektedir (63).

Tablo 2.5. ÇDDA prematürel için enteral kalsiyum, fosfor ve D vitamini önerileri (61).

	Kalsiyum mg/kg/gün	Fosfor mg/kg/gün	D vitamini IU/gün
Tsang ve ark. (2005)	100-220	60-140	150-400
Klein (2002)	150-220	100-130	133-338
Agostoni (ESPGHAN) (2010)	120-140	65-90	800-1000
AAP (2013)	150-220	75-140	200-400

AAP: Amerikan Pediatri Akademisi, ESPGHAN: Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği

Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü yönetiminde Mayıs 2005’te tüm ülkeyi kapsayan “D vitamini Yetersizliğinin önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi” başlatılmıştır (64, 65). Bu proje, tüm bebeklere doğumdan itibaren 400 IU/gün D vitamini verilmesini amaçlamış ve Sağlık Bakanlığı tarafından 12. aya kadar tüm bebeklere ücretsiz olarak dağıtılmıştır (65). 1998 yılında Erzurum’da 3 yaşın altındaki 8.631 çocuğu kapsayan büyük bir örnek grubunda yapılan çalışmada raşitizm sıklığı %6,1 oranında bulunmuşken, bu projenin hayata geçirilmesinin ardından 2008 yılında aynı ilde 39.133 çocukta yapılan bir çalışmada raşitizm sıklığının %0,1’e düştüğü görülmüştür (65). Bu proje ile

yaşamın ilk haftasından itibaren tüm bebeklere en az bir yaşına 400 IU/gün (3 damla/gün) D vitamini desteği verilmesi hedeflenmiştir (66).

ABD Ulusal Bilimler Akademisi ve Ulusal Tıp Enstitüsü tarafından D vitamini desteğinde günlük alınabilecek en yüksek güvenli dozun 2000 IU olması gerektiği belirtilmiştir (27, 53). Günlük 10.000 IU D vitamini alımı doz aşımı, 50.000-150.000 IU ise toksik doz olarak kabul edilmektedir (27, 53, 59, 67). Günlük dozun 10.000 IU'yi aşması durumunda böbrek ve doku hasarına neden olduğu bilinmektedir (67).

Erişkinlerde D vitamininin toksik etkileri olarak kemik demineralizasyonu, özellikle böbrek ve arterlerde hasara yol açan hiperkalsemi, hiperfosfate mi, sitrat düzeyinde artış, hiperkalsiüri, nefrokalsinozis, yumuşak doku kalsifikasyonu, bulantı, kusma, kabızlık, susuzluk hissi, kilo kaybı ve anoreksi, böbrek yetmezliği, ritm bozukluğu görülebilmektedir (25, 27). Ülkemizde çocukluk çağı nda hipervitaminsiz D (yüksek doz D vitamini) durumu ise genellikle dış çıkarmada gecikme nedeniyle bilinçsiz kullanım sonucunda görülmektedir (65).

2.4. Ülkemizde Gebelere Yönelik D Vitamini Politikaları

Maternal D vitamini eksikliği, erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği veya eksikliğiyle sonuçlanan önemli bir sorundur (28, 66). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, ülkemizde gebe veya doğurganlık çağı ndaki kadı nlarda D vitamini eksikliği %46-80 oranında değişmektedir (28, 68). Ergur ve ark.'nın (68) 2009 yılında yayınlanan çalışmalarında gebe kadınların %81,8'inde orta derecede ya da şiddetli D vitamini eksikliği olduğu saptanmıştır. D vitamini eksikliği, çoğunlukla yetersiz alım ve azalmış güneş ışığı maruziyeti gibi nedenlerle ortaya çı kmaktadır (28, 66).

2014 yılında ülkemizin doğusu ile batısının kıyaslandığı ve 24-28. haftalardaki gebelerde D vitamini eksikliğinin araştırıldığı bir çalışmada; vitamin D eksikliği İzmir ilinde %27.8 iken, Erzurum ilinde %76.3 olarak bulunmuştur (69). 2017 yılında yayınlanan ve Erzincan ilinde yapılan bir çalışmada benzer şekilde gebe kadınlar da D vitamini eksikliği prevalansı %86 bulunmuştur (70). Sonuç olarak, ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçları, soğuk ve az güneş alan bölgelerde doğurganlık çağı ndaki kadı nlarda D vitamini eksikliğinin daha fazla görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Annedeki D vitamini eksikliğinin şiddetli olduğu durumlarda bebeklere verilen 400 IU/gün D vitamini ile yenidoğan dönemindeki hipokalsemileri önlemek veya bebeklere ilk hafta içinde D vitamini desteği başlamak mümkün olmayabilir. Dolayısıyla erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin önlenmesi ancak maternal D vitamini düzeylerinin yeterli olmasıyla sağlanabilir. Ülkemizde bebeklerden sonra gebelere yönelik olarak, Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından “Gebelere D Vitamini Destek Programı” konusunda bir genelge yayınlanmış ve 09 Mayıs 2011’den itibaren tüm ülkede uygulanmaya başlanmıştır (71). Bu program kapsamında bütün gebelere 25(OH)D₃ düzeyi bakılmaksızın gebeliğin 12. haftasından itibaren 1200 IU/gün (9 damla) D vitamini desteği başlanması ve doğum sonrası 6 ay boyunca devam edilmesi, böylece her anneye toplam 12 ay boyunca D vitamini desteği sağlanması hedeflenmiştir (71, 72).

Sonuç olarak; gebelik ve emzirme döneminde D vitamini eksikliği, hem anne hem de bebek sağlığını olumsuz yönde etkileyebildiğinden 25(OH)D₃ düzeyinin referans aralığı ve günlük D vitamini alımı konularında tartışmalar sürmektedir. Gebelerin yaşam ve giyim tarzı, cilt rengi, kilosu gibi özelliklerine göre haftada en az üç kez doğrudan güneş ışınlarıyla karşılaşması ve D vitamini eksikliği açısından sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük olan, beslenme bozukluğu olan riskli grupların yakından izlenmesi gerekmektedir. Gebeler D vitamini eksikliği yönünden bilinçlendirilmelidir (72).

2.5. Gebelikte D Vitamini Metabolizması

Hamilelik ve emzirme döneminde fetusun ve anne sütü ile beslenen yenidoğanın gelişimi için anne büyük miktarda kalsiyum sağlamaktadır. Özellikle gebelik ve emzirme döneminde D vitamini yeterliliği, kalsiyum ve kemik metabolizması açısından kritik görünmektedir (73, 74). Bazı çalışmalar, gebelik, fetal gelişim ve emzirme süresince maternal adaptasyonun D vitaminine bağımlı olmaksızın gerekli kalsiyumu sağlayabildiğini göstermektedir. Ancak genel olarak, anne karnındaki fetusun ve doğum sonrası yenidoğanın kemik mineral birikiminin ve kalsiyum gereksinimine uygun maternal yanıtın sağlanabilmesi için gebelik boyunca D vitamini konsantrasyonlarının yeterli olması gerektiği kabul edilmektedir (75).

Serum kalsiyum konsantrasyonları, gebeliğin erken döneminde serum albüminindeki azalmanın bir sonucu olarak düşer. Gebeliğin hemodilüsyonunun fizyolojik bir sonucu olan bu durum gerçek hipokalseminin kanıtı değildir. İyonize kalsiyum konsantrasyonları ise gebelik sırasında değişmez (22, 76).

Gebeliğin özellikle son trimesterinde, fetusun iskelet sisteminin oluşumu için her gün 150 mg/kg'dan fazla (toplamda 25-30 g) kalsiyum plasentadan aktif olarak fetusa aktarılır (77, 78). Gebelik boyunca gerekli olan ekstra kalsiyumun elde edilmesinde primer mekanizma, artmış intestinal kalsiyum emilimidir. Fraksiyonel kalsiyum emilimi gebelik öncesine oranla yaklaşık %35 artmakta, son trimesterde ise %60'a kadar çıkmaktadır (79).

Gebelikte, D vitamini metabolizmasında üç ana adaptasyon mekanizması gerçekleşmektedir:

- 1) Maternal kalsitriolde $[1,25(\text{OH})_2\text{D}_3]$ artış
- 2) Optimal yenidoğan $25(\text{OH})\text{D}_3$ durumu için yeterli maternal $25(\text{OH})\text{D}_3$ varlığı
- 3) Maternal DVBP konsantrasyonlarının artması

Bu değişiklikler hem sistemik dolaşımda hem de plasenta düzeyinde belirgindir ve plasentanın gebelikte D vitamini metabolizmasının ana bölgesi olduğunu düşündürmektedir (76).

D vitamininin depo formu olan $25(\text{OH})\text{D}_3$ 'nin, ratların plasentalarını kolayca geçebildiği gösterilmiştir (78). Kord kanı $25(\text{OH})\text{D}_3$ konsantrasyonlarının maternal serum konsantrasyonundan ortalama %20 düşük olduğunun saptanması insan plasentasından da kolaylıkla geçebildiği sonucunu desteklemektedir (80, 81). Bu nedenle, bebeklerin normal $25(\text{OH})\text{D}_3$ konsantrasyonları ile doğabilmesi için annelerinin D vitamini düzeyleri yeterli olmalıdır. Gebelik süresince maternal serum $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini düzeyleri, takviye olarak alım ve güneş ışığı maruziyeti ile yüksek korelasyon göstermektedir (82). Annede D vitamini yetersizliği varsa fetusa $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini geçişi annenin $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini düzeylerini daha çok düşürebilir (75, 82). Çalışmalar maternal D vitamini eksikliğinin, yenidoğandaki eksikliğin en önemli nedeni olduğunu göstermiştir (68).

Gebelikte ideal $25(\text{OH})\text{D}_3$ vitamini düzeyinin, gebe olmayan yetişkinler için yeterli olduğu düşünülen seviyeden farklı olup olmadığı konusunda çalışma

yapılmamıştır. Gözlemsel çalışmalar, gebelik süresince maternal 25(OH)D₃ vitamini konsantrasyonlarının değişmediğini ya da hafif azaldığını göstermiştir (75).

1,25(OH)₂D₃ vitamini, 25(OH)D₃'ün aksine, plasentaya geçemez ve koyun, rat, fare ve insan fetuslarında konsantrasyonu maternal konsantrasyondan düşüktür (75). Hayvan ve insan verileri, hem bağlı hem de serbest serum 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonlarının gebeliğin ilk üç ayında arttığını, ilk üç aylık dönem sonunda gebe olmayan kadınlara göre iki katına çıktığını ve doğumdan sonra normal değerlere döndüğünü bildirmiştir (76, 83-87). Kısmen ve tam nefrektomi yapılan sıçanları inceleyen hayvan çalışmaları, bu artışın esas olarak DVBP düzeyindeki artışın yanı sıra artan maternal senteze bağlı olduğunu ortaya koymuştur (83). 1,25(OH)₂D₃'ün artan sentezi, maternal böbrek, plasental trofoblastlar ve desidua'daki yüksek 1-alfa hidroksilaz enzim aktivitesi ile bağlantılıdır (83, 85, 87). Fakat bazı hayvan çalışmalarından elde edilen sonuçlar, ekstrarenal kaynakların maternal dolaşımdaki yüksek 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonlarına önemli bir katkı yapmadığını göstermektedir (88, 89).

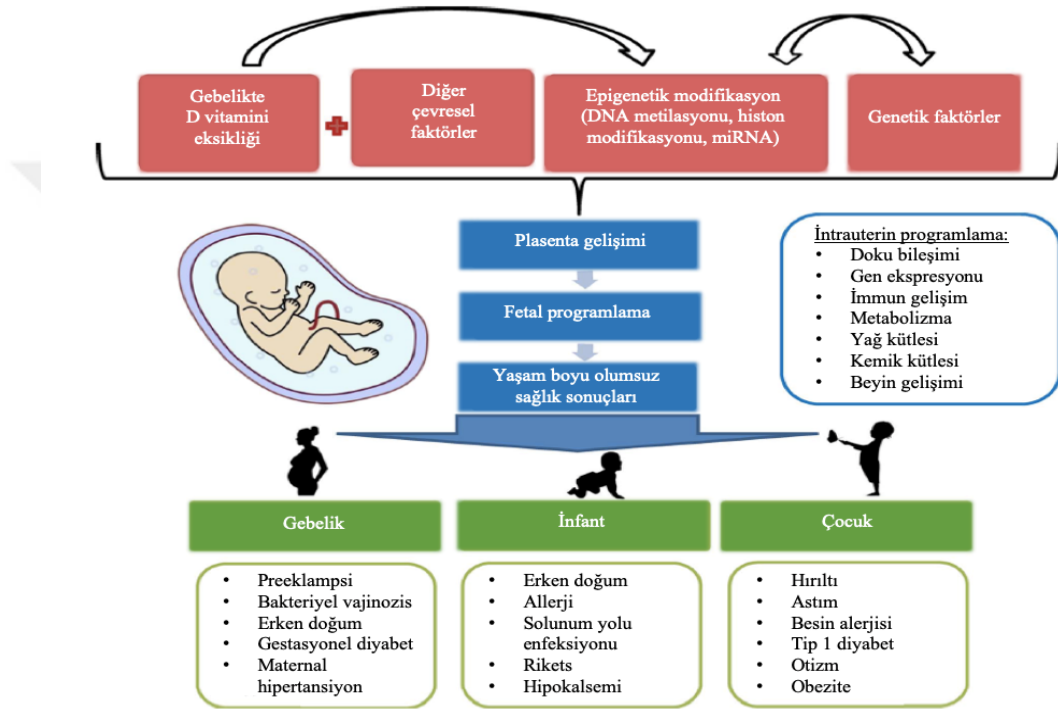
Bazı araştırmacılar ise, intestinal kalsiyum emiliminin, insanlarda ve kemirgenlerde gebeliğin geç döneminde gerçekleşen serbest 1,25(OH)₂D₃ konsantrasyonlarındaki artıştan oldukça önce, hamileliğin erken dönemlerinde iki katına çıktığını belirtmektedir (73, 90). Ayrıca, bağırsak kalsiyum emilimindeki artış, normal gebe fareler ile D vitamini ve DVR eksikliği olan gebe farelerde aynı oranda gözlenir (91-93). Hayvan çalışmaları prolaktin ve plasental laktojenin, 1,25(OH)₂D₃'ten bağımsız olarak intestinal kalsiyum emilimini uyarabildiğini göstermektedir (94, 95). Kısaca bazı hayvan verileri, gebelerde kalsiyum emiliminin artması için 1,25(OH)₂D₃ ve DVR'ye ihtiyaç duyulmadığını gösterse de, D vitamini eksikliği olan gebe kadınlarda bağırsak kalsiyum emilimi konusunda yapılmış klinik çalışma yoktur (75). Bunun yanında, östrodiol, prolaktin, plasental laktojen ve paratiroid hormon ilişkili peptit (PTHrP) gibi kalsiyum düzenleyici etkisi olan diğer hormonların düzeyleri ise gebelikte artmaktadır (75, 82).

2.6. Maternal D Vitamini Yetersizliğinin Sonuçları

Maternal D vitamini yetersizliği sadece anneyi değil, anne karnındaki fetusu ve doğum sonrasında gelişiminin erken ve en kritik döneminde olan bebeği de

etkilemektedir (96). Kord kanında ölçülen fetal D vitamini konsantrasyonları, maternal serum konsantrasyonundan %20 daha düşüktür (97). Bu yüzden fetus ve yenidoğanın 25(OH)D₃ eksikliği maternal serum düzeylerine bağlıdır ve D vitamini yetersiz annelerden doğan bebeklerde D vitamini eksikliği gelişme riski daha yüksektir (98).

Gebelikte D vitamini eksikliğin anne ve bebeklerde olası sonuçları ile ilgili intrauterin programlama Şekil 2.6'da gösterilmiştir (99).



DNA: Deoksiribonükleik asit, miRNA: mikro Ribonükleik asit

Şekil 2.6. Gebelikte D vitamini eksikliğin anne ve bebeklerde olası olumsuz sonuçları (99).

2.7. Maternal Sonuçlar

Gebelik sırasındaki D vitamini durumu ve maternal sonuçları yoğun olarak çalışılmıştır. Gözlemsel çalışmalar gebelikte D vitamini eksikliğin preeklampsi, GDM, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve sezaryen doğum gibi olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğunu öne sürse de, girişimsel çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir (22).

2.7.1. Preeklampsi

Gebeliğin 20. haftasından sonra yeni başlangıçlı gebelik hipertansiyonu ve proteinüri olarak tanımlanan preeklampsinin D vitamini eksikliği olan kadınlarda ortaya çıkma olasılığının arttığı bulunmuştur. D vitamini artışının;

- İmmunomodülatör etki ile proinflatuar cevapta azalma;
- Vasküler yapıyı düzenleyerek elastikiyet ve intima media kalınlığında artma;
- Renin anjiotensin sistemini düzenleyerek kan basıncında azalma;
- Oksidatif strese azalma;

-Vasküler endotelyal büyüme faktörü (*VEGF*) gen transkripsiyonu arttırarak vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon ve proteinüride azalma sağlayarak preeklampsiyi önleyebileceği düşünülmektedir (100).

D vitamini desteği ve preeklampsi ile ilgili sonuçları inceleyen randomize kontrollü çalışmalar çelişkili sonuçlar bildirmiştir. 2017’de yayınlanan bir derlemede, D vitamini desteğinin preeklampsinin önlenmesinde bağımsız bir etki göstermediği belirtilmiştir (100). Neredeyse 1300 kadını içeren beş randomize kontrollü çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirildiği bir inceleme de dahil olmak üzere iki sistematik derleme; kalsiyum takviyesi içeren ve içermeyen günlük D vitamini desteği alan gebelerin 25(OH)D₃ seviyelerinin daha yüksek ve preeklampsi riskinin daha düşük olduğunu vurgulamıştır (22, 101).

2.7.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Maternal D vitamini eksikliğine bağlı GDM riski artışı ile ilgili tutarsız veriler bulunmaktadır. İki kesitsel çalışmada, <12.5 nmol/l seviyeleri ile tanımlanan şiddetli D vitamini eksikliği, GDM’li kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (102, 103). Arnold ve ark. (104) 2015’te Amerika Birleşik Devletleri’nde gebe kadınlar arasında bir vaka kontrol çalışması yapmışlar ve erken gebelikteki D vitamini durumu ile GDM riski arasında ters ilişki olduğunu bildirmişlerdir. D vitamini seviyesinde her 5 ng/ml’lik artış, GDM riskinde %14 oranında azalma ile ilişkili bulunmuştur. D vitamini takviyesinin hamilelik sırasında maternal glukoz metabolizması üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada ise, ikinci trimesterde yüksek doz D vitamini (5000 IU/gün) alımında düşük doza (400 IU/gün) kıyasla oral glukoz toleransı testinde düzelme saptanmamıştır (105). Tüm gözlemsel çalışmalarda olduğu gibi, etnik köken,

genetik, fizyolojik değişkenlik ve obezite gibi çok sayıda karışık faktör ilişkii etkileyebildiğinden nedenselliğı ortaya koymak zordur.

2.7.3. Diğer Sonuçlar

D vitamini eksikliğiyle bağdaştırılan sağlık sorunlarına bir örnek olarak D vitamini eksikliği sebebiyle erken doğum ve uzamış doğum eylemi nedeniyle sezaryen doğum olasılığında artış gösterilebilir. D vitamininin, kas performansında ve miyometrium kasılmasında artışa neden olarak sezaryen doğum riskini azaltabileceğı öne sürülmüştür. Azalmış sezaryen oranları, yakın zamanda yapılan İspanyol ve Asya gözlem çalışmalarında yüksek 25(OH)D₃ seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir (106-108).

Ayrıca düşük prenatal ve perinatal maternal D vitamini konsantrasyonları ile multiple skleroz, kanser, insüline bağımlı diabetes mellitus ve şizofreni arasında ilişkiler bildirilmiştir (108). Ek olarak, 25(OH)D₃ düzeyi ile rekürren gebelik kaybı ve postpartum depresyon arasındaki bağlantı, nedensel bir ilişkiyi destekleyen açık bir kanıt olmadan yakın zamanda incelenmiştir (22).

2.8. Yenidoğan ve İnfantil Dönem Sonuçları

D vitamini yetersizliği, yenidoğanlarda yaygın bir sağlık sorunudur. Kumar P ve ark. (109) tarafından yenidoğan bebeklerde kord kanıyla yapılan bir çalışmada %83 oranında D vitamini yetersizliği saptanmıştır. Ürdün'deki Khuri N, Kore'deki Park S, Çin'deki Xiaodon yenidoğanda D vitamini yetersizliği prevalansı ile ilgili çalışmalarında benzer sonuçlar (sırasıyla %94, %91.7, %84.1) bulmuşlardır (109-111).

2.8.1. Konjenital Rikets ve Hipokalsemik Komplikasyonlar

Yenidoğanın serum 25(OH)D₃ vitamini konsantrasyonlarının temel kaynağı annedir. Yenidoğanda D vitamini yetersizliği ve beslenmeyle ilişkili raşitizm gelişme riskinin belirlenmesinde en önemli gösterge maternal D vitamini durumudur (112). Gebelikte alınan D vitamini takviyesi, bebeğın iskelet gelişimi ve kemik kütlesi ile yakından ilişkilidir. Veriler, gebelik döneminde yeterli maternal D vitamini düzeylerinin intrauterin iskelet mineralizasyonu, kas gelişimi ve iskelet büyümesi üzerine olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (75, 96). Pasco ve ark.'nın (96) çalışmasında kış aylarında doğan bebeklerin radial kemik mineral içeriğı, yazın doğan

bebeklerden daha düşük bulunmuş, bu durumun, annelerin gebelik dönemindeki D vitamini düzeyleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir.

İlk olarak 17. yüzyılda tanımlanan raşitizm, gelişmekte olan kemik dokusunda, epifizler kapanmadan önce meydana gelen mineralizasyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır (9). Yaşamın ilk ayında raşitizm varlığı olarak tanımlanan konjenital raşitizm ise D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmiştir (113, 114). Bebeklerde hipokalsemik nöbetler, artmış kafa içi basıncı, kas zayıflığı ve tetani gibi nörolojik komplikasyonları içeren şiddetli kemik dışı semptomlar olabilir. Ayrıca hipokalsemiye bağlı kalp yetmezliği, aritmi ve ani ölüme yol açan dilate kardiyomiyopati dahil olmak üzere yaşamı tehdit eden bazı komplikasyonlar görülebilir. Girişimsel ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlar, düşük maternal D vitamini düzeyleri ile yüksek alkalin fosfataz, büyük fontanel, büyüme geriliği, kas zayıflığı, iskelet deformiteleri, yenidoğan hipokalsemisi (buna bağlı tetani ve nöbet) gibi sonuçlar arasında ilişki olduğunu bildirmektedir (115-117).

2.8.2. Antropometri

Gebelik sırasında maternal D vitamini desteğinin doğum antropometrisini değiştirebileceğine dair çelişkili kanıtlar vardır (113).

Neredeyse 500 gebe kadında D vitamini takviyesinin rolünü inceleyen üç denemeden elde edilen orta dereceli kanıtlar, gebelik sırasında takviye edilmiş annelerdeki bebeklerde düşük doğum ağırlığı sıklığının, plaseboya kıyasla azaldığını göstermiştir (25). Ayrıca, üçüncü trimesterde annelerde 35.000 IU/hafta D vitamini takviyesinin sonuçlarını inceleyen bir çalışma, Bangladeşli bebeklerde preterm doğum sonrası lineer büyümenin arttığını ortaya koymuştur (118).

Amerika Birleşik Devletleri'nde düşük gelir düzeyine sahip 2251 gebenin dahil edildiği bir çalışmada, <200 IU/gün D vitamini alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı önemli derecede düşük saptanmış, diyetle ve suplementasyonla alınan toplam D vitamini miktarının doğum ağırlığı ile yakından ilişkili olduğu vurgulanmıştır (119). Mannion ve ark.'nın (97) çalışmasında ise gebelerin günlük D vitamini alımında 1 mcg (=40 IU) artışın bebeklerin doğum ağırlığını 11 gram arttırdığı saptanmıştır (120). Avusturalya'da yapılan bir çalışmada, üçüncü trimesterde D vitamini düzeyi düşük olan gebelerin bebeklerinde boy uzunluğu 4.3 mm, gestasyon süresi 0.7 hafta, üst orta

kol ve göğüs kafesi çevresi ile ayak ve diz boyu arasındaki mesafe daha kısa bulunmuştur.

Buna karşılık, gebelikte 800-4000 IU/gün veya 100.000-200.000 IU gibi tek doz rejimlerinin antropometrik değişikliklere yol açmadığını gösteren araştırmalar mevcuttur (121, 122). Yine bazı çalışmalarda gebelik sırasında yapılan D vitamini takviyesinin, kord kanında D vitamini düzeyini yükselttiği fakat çocukta kemik kütlelerini ve antropometrik ölçümleri değiştirmedeği görülmüştür (123, 124).

2.8.3. Prematürite

Son zamanlarda gebelik sırasında vitamin D takviyesinin sonuçlarını inceleyen orta kalitedeki üç randomize kontrollü çalışma, takviye edilmiş gebelerde plasebo alanlara göre preterm doğum riskinin azaldığını bildirmiştir (125-127). Buna karşılık, bazı çalışmalar, D vitamini ve kalsiyum desteği alan gebe kadınlarda erken doğum oranlarının arttığını göstermektedir (25). Çelişkili sonuçların nedenleri belirsizliğini korumakta, bu denemelerin azlığı ve sınırlı kalitesi nedeniyle sonuçların güvenli bir şekilde yorumlanmasındaki zorluklar vurgulanmaktadır.

2.8.4. Diğer Sonuçlar

Gebelikte D vitamini eksikliği ile iskelet dışı sonuçlar arasındaki ilişkiyi inceleyen çok sayıda çalışma bildirilmiş ve gözlemsel çalışmalar solunum yolu enfeksiyonları, bağışıklık ve otizm ile olası bağlantılar bildirmiştir (22).

Beyin gelişimi ve D vitamini arasındaki ilişkiye dair kanıtlar giderek artmaktadır (75). Cui ve ark. (128) ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, D vitamininin gelişmekte olan beyin dokusunda hücre proliferasyonunu düzenlediğini göstermişlerdir.

D vitamini suplementasyonu ile ilgili 5 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, D vitamini desteği yapılan bebeklerde tip 1 diyabetes mellitus gelişme riskinin önemli derecede azaldığı vurgulanmıştır (129).

Gebelik sırasında yüksek doz D vitamini desteğinin, üç yaş altı çocuklarda hırıltı ve astım üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma, olası koruyucu bir etki ortaya koymuş ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamamıştır (130). Yine Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, gebelik boyunca yüksek miktarda D

vitamini alımının erken çocukluk döneminde tekrarlayan hırıltılı solumayı azaltabileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada günlük D vitamini alımı en yüksek ve en düşük olan anneler karşılaştırılmış, D vitamini alımı yüksek (ortalama: 724 IU/gün) olan grupta erken çocukluk döneminde tekrarlayan hırıltılı riski önemli derecede azalmıştır (131). İskoçya’da yapılan benzer bir çalışmada gebelik süresince artmış maternal D vitamini alımının erken çocukluk döneminde hırıltı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (132).

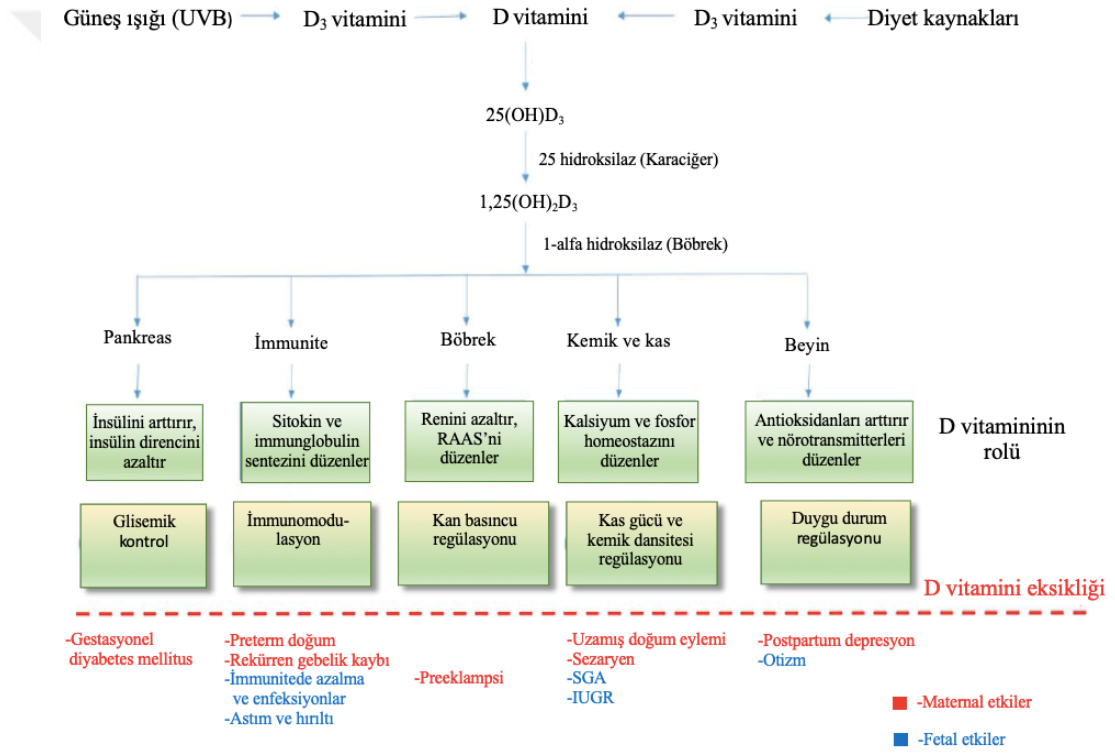
2.9. Çocukluk Dönemi Sonuçları

Erişkinlikte yaşanan osteoporotik kırıkların, intrauterin ve yenidoğan döneminde maruz kalınan çevresel faktörlerle açıklanabileceği düşünülmektedir. Maternal D vitamini düzeylerinin fetusun iskelet büyümesi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla 198 yenidoğanın 9 yaşına kadar takip edildiği bir çalışmada; annelerin gebelik sürecindeki beslenme alışkanlıkları ve D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Gebeliğin son döneminde D vitamini düzeyleri annelerin %31’inde yetersiz, %18’inde eksik ve gebeliğin geç döneminde azalan D vitamini düzeyleri, 9 yaşındaki çocuklarda azalmış toplam kemik mineral içeriğiyle ilişkili bulunmuştur. Bu da, gebelerde özellikle kış mevsiminde yapılan D vitamini desteğinin çocukluk çağında osteoporotik kırıkları azaltabileceği şeklinde yorumlanmıştır (133).

Maternal D vitamini düzeyleri ile çocukluk dönemi antropometrik ölçümleri ve kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan bir çalışmada, 28-32. gestasyon haftasında olan 568 gebenin serum D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve bu gebelerin çocuklarının 5 ve 9.5 yaşlarında antropometrik ölçümleri, serum glukoz ve insülin konsantrasyonları, kan basıncı ve açlık lipid konsantrasyonları değerlendirilmiştir. D vitamini eksikliği bulunan annelerin çocuklarının D vitamini eksikliği olmayan annelerin çocuklarına göre 5 ve 9.5 yaşlarında daha düşük kol kas alanına sahip oldukları görülmüştür. Annelerinde D vitamini eksikliği olan çocukların 9.5 yaşında açlık insülin direnci, D vitamini eksikliği olmayan annelerin çocuklarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır. Sonuç olarak, gebelikte düşük intrauterin D vitamini düzeylerine maruz kalma çocukluk döneminde daha düşük kas kütlesi ve daha yüksek insülin direnciyle ilişkili bulunmuştur (134).

D vitamini, immün sistem ve allerjik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, maternal D vitamini alımıyla beş yaşındaki çocuklarda astım ve allerjik rinit bağlantısı saptamaya yönelik olarak, annelerin D vitamini alımı besin tüketimi anketi ile belirlenmiş; çocuklar astım, allerjik rinit ve atopik egzema açısından değerlendirilmiştir. Kadınların sadece %32'sinin D vitamini desteği aldığı bu çalışmada, gebelikte alınan D vitamini desteğinin astım ve allerjik rinit riskini azalttığı saptanmıştır (135).

D vitamininin sistemler üzerindeki fizyolojik rolleri ve D vitamini eksikliğinin sonuçları Şekil 2.7'de özetlenmiştir.



Şematik diyagram, D vitamininin aktivasyonunu, her biri karaciğer ve böbrekte olmak üzere iki hidroksilasyon aşamasını ve ardından her organdaki D vitamininin normal fizyolojik rolünü tasvir eder. D vitamini eksikliğinin spesifik maternal ve fetal yansımaları noktalı çizginin altında belirtilmiştir.

Şekil 2.7. D vitamininin sistemler ve organlar üzerindeki fizyolojik rolleri (22).

2.10. Fetal ve Neonatal Kemik Fizyolojisi

İskelet gelişimi öncelikle organik kemik matriksinin osteoblastlarca sentezlenmesi ile başlar ve 7-8. haftalarda embriyonik gelişimin sonunda tüm kemiklerin şekilleri oluşur. İkinci aşamada ise kalsiyum ve fosfat kemiklerde birikir ve büyüme gerçekleşir (136). Esas olarak gebeliğin üçüncü trimesterinde oluşan kemik mineralizasyonu için ise 100-200 mg/kg/gün kalsiyum, 50-65 mg/kg/gün fosfor gerekir (137-140).

Preterm bebeklerde ise plasental transferdeki kesinti ve sınırlı mineral tedariği nedeniyle, doğumdan teorik doğuma kadar kemik yoğunluğu iskelet büyümesine kıyasla yetersiz kalır ve doğum sonrası değişiklikler preterm osteopenisiyle birlikte artmış kemik kırılabilirliğine zemin hazırlar (139, 140). Bu yüzden erken doğan bebekler, özellikle 28 haftanın altında doğanlar, osteopeni, osteomalazi, neonatal rikets, metabolik kemik hastalığı açısından risk altındadır (141-143). Metabolik kemik hastalığı, yenidoğan bebeklerde oldukça yaygındır ve insidans, gebelik yaşının artması, doğum ağırlığının azalması ile artar. Ancak yaygın olarak kabul edilmiş tanı ölçütlerinin bulunmaması nedeniyle gerçek insidans hala tartışmalıdır. Klinik tablo, anormal biyokimyadan patolojik kırıklara kadar değişebilir (140).

Doğum sonrası osteomalazi ve osteopeni gelişimi, ekstrauterin yaşama adaptasyona bağlı kemik döngüsünde ve büyümedeki hızlanmaya karşılık yetersiz mineral alımından kaynaklanmaktadır. Bu olay, immatür gastrointestinal sistem ve düşük mineral depoları ile doğan preterm infantlarda daha fazla gözlenir. Bu faktörler, kırık riskine yol açtığından dolayı metabolik kemik hastalığının ciddiyetini artırır. Erken dönem optimal parenteral ve enteral mineral desteği, uygun miktarda D vitamini alımıyla birlikte plazma 25(OH)D₃ düzeylerinin normal aralığa ulaşmasını sağlayarak metabolik kemik hastalığının önlenmesine yardımcı olur. Serum fosfor, alkali fosfataz düzeylerinin ve eş zamanlı üriner mineral ekskresyonunun ölçülmesinin metabolik kemik hastalığının tanınmasında yardımcı olduğu gözlenmiştir. ÇDDA infantlarda osteopeninin derecelendirilmesinde yapılabildiğinde Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri (DEXA), ultrasonografik görüntülemeye göre daha duyarlıdır (140).

Taburcu olduktan sonra, ÇDDA infantların normal mineralizasyon hızını yakaladıkları gözlenir. Düzeltilmiş yaşı 6 aylık olan infantların omurilik ve total kemik mineral dansitesi normal term bebeklerinkine ulaşır ve bu yetiştirme hızı ergenlikte

gözlenen büyüme hızıyla oldukça benzeşir. Daha sonra ortaya çıkan osteoporoz riskinin güçlü bir göstergesi olan prematüre osteopenisi, potansiyel uzun dönem komplikasyonları dışında kendi kendini çözümleyen bir hastalıktır (144).

2.11. Prematürelerde D Vitamini

Prematüre doğum (erken doğum), Dünya Sağlık Örgütü tarafından 20. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasının tamamlanmasından önce doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlanır (145).

Prematüre bebekler aynı zamanda, düşük doğum ağırlığıyla doğmakta ve 2500 gramdan küçük doğan bebekler doğum ağırlığına göre 3 gruba ayrılmaktadır; doğum ağırlığı 1500-2500 gram arasında olan bebekler düşük doğum ağırlıklı (DDA), doğum ağırlığı 1000-1500 gram arasında olan bebekler çok düşük doğum ağırlıklı (ÇDDA), doğum ağırlığı <1000 gram olan bebekler aşırı düşük doğum ağırlıklı (ADDA) bebekler olarak adlandırılmaktadır (146, 147).

Dünya Sağlık Örgütü 184 ülkede prematüre doğum oranının %5-18 aralığında değiştiğini bildirmiştir (145). Ülkemizde de bebeklerin yaklaşık %11'i prematüre doğmaktadır (148). Antenatal bakımda ve neonatal yoğun bakım koşullarında ilerlemelerin sonucunda, özellikle gelişmiş ülkelerde, özellikle ADDA bebekler ve 22-25 gestasyonel haftada doğan prematüre bebeklerin perinatal mortalitesi azalmaktadır (149). Ülkemizde Türk Neonatoloji Derneği Bülteni'nde yayınlanan 2018 mortalitelerine göre doğum ağırlığı <500 gram olan bebeklerde mortalite oranı %67.5, doğum ağırlığı 500-749 gram olan bebeklerde mortalite oranı %51.3 saptanmıştır. Doğum ağırlığının 750 gramdan sonra her 250 gramlık artışında mortalite oranları %19.9, %13, %6.5 olarak azalmaktadır (150). Her yıl yaklaşık 15 milyon çocuğun erken doğduğu ve prematüre bebeklerin hayatta kalma oranları arttıkça postnatal mortalite sorununun yerini postnatal morbiditelerin aldığı bilinmektedir (151, 152).

Prematürite, ayrıca multifaktoriyel ve tam olarak aydınlatılamamış etiyojisi nedeniyle dünya çapında obstetrik bir sorun olmaya devam etmektedir. Gebeliğin normal olarak sürdürülmesi; fetal, plasental ve maternal ilişkide başta antiinflamatuvar ve antimikrobiyal olmak üzere çeşitli faktörlerin etkili koordinasyonunu gerektirir. Spontan preterm doğumların yaklaşık %50'si enfeksiyonlarla ilişkili bulunmuştur (109). Her ne kadar prematüre doğum açısından öncelikle enfeksiyöz nedenler

suçlansa da, D vitamini fetus ve anne arasındaki ilişkinin korunmasında ve gebeliğin sağlıklı olarak sürdürülmesinde önemli role sahiptir (153).

Çalışmalar, D vitaminin gebelik boyunca doğal ve edinilmiş immun yanıtların düzenlenmesinde rol oynadığına işaret etmektedir (33). D vitamininin, sitokinlerin ve nötrofil degranülasyon ürünlerinin üretim ve işlevlerinin düzenlenmesi gibi immünomodülatör ve antiinflamatuvar etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sayede spontan preterm doğum riski açısından koruyucu bir etkiye sahip olabilir (111, 154, 155). Ayrıca miyometriyal kasılma kas hücresi içine kalsiyum salınımına bağlıdır ve bu da yine D vitamini tarafından düzenlenir. D vitamini, miyometriyal sessizliği korumaya yardımcı olarak spontan preterm doğum riskini azaltır (156-158). Aynı zamanda D vitamini yetersizliği, pelvik kas gücünde ve annenin vajinal itme kuvvetinde azalma nedeniyle sezaryen doğum riskini arttırabilir (159).

Bruce H ve ark. (160) 2011 yılında Güney Carolina'da D vitamini ile desteklenen gebe kadınlarda yapılan geniş bir kohort çalışmada, D vitamini yeterliliğinin preterm doğuma karşı koruyucu olabileceğini ortaya koymuştur. Mehrdad Shakiba ve ark. (161) 2009 yılında İran'da yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, D vitamini desteği alan annelerin bebeklerinde düşük prematurite oranını göstermişlerdir.

2016 yılında D vitamini ve prematürite ilişkisini araştıran bir çalışmada, yeterli D vitamini düzeylerinin, D vitamini eksikliği olan gebelere kıyasla erken doğum ve sezaryen riskini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında yeterli miktarda D vitamini desteği alan gebelerin bebeklerinde ortalama doğum ağırlığında anlamlı bir artış ve 1. ve 5. dakika Apgar skorlarında düzelme gözlenmiştir (162).

Preterm doğum, D vitaminin yeterli transplasental transferi için gerekli zamanın kesintiye uğramasına ve fetal D vitamini depolarında yetersizliğe neden olarak D vitamini eksikliği riskini arttırır (163). Aynı zamanda iskelet kalsiyum ve fosfor birikiminin çoğunluğu gebeliğin üçüncü trimesterinde gerçekleştirilir; bu nedenle, prematüre bebeklerin düşük mineral depoları vardır. Ayrıca, kemik mineral birikiminin ve büyümenin hızlandığı aşamada doğarlar. Sonuç olarak erken doğum mineral birikiminde bozukluklar, sık hastalık, uzun süreli hareketsizlik, steroidler ve

diüretikler gibi kemik mineral homeostazını değiştiren ilaçlar ile kombine birçok sorunu beraberinde getirir (164).

Buna karşılık, kadar bazı çalışmalar gestasyonel yaşla birlikte D vitamini konsantrasyonunun arttığını gösterse de, pek çok çalışma doğumda D vitamini depolarının gebelik haftasından ziyade maternal D vitamini durumuyla ilişkili olduğunu desteklemektedir (165-167). D vitamini düzeyleri ile gestasyonel yaş arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yapılan, 150 term ve 150 preterm bebeğin dahil edildiğı bir çalışmada, prematüre yenidoğanlarda D vitamini eksikliği term bebeklerle kıyaslandığında yüksek oranda saptanmış ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (168).

2.11.1. D Vitamini Eksikliği ve Prematürite Morbiditeleri İlişkisi

Maternal D vitamini eksikliği preeklampsi, GDM gibi maternal sorunların yanı sıra fetus ve yenidoğanda erken doğum ve intrauterin büyüme geriliğı riskinde artışla, ayrıca prematürelerde yenidoğan sepsisi, solunum sistemi enfeksiyonları gibi pek çok olumsuz neonatal sonuçla ilişkilendirilmiştir (169-171).

Hayvan deneyleri, D vitamininin pulmoner maturasyonda önemli rol oynadığını ve steroid aktivitesini arttırdığını göstermiştir. Ayrıca, tip II pnömositlerin olgunlaşmasını ve surfaktan sentezini arttırdığı ortaya koyulmuştur. 2013 yılında On Dokuz Mayıs Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan ve 29-35 gestasyonel haftalar arasında doğan 152 prematüre bebeğin dahil edildiğı bir çalışmada D vitamini eksikliğinin RDS için bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmış, RDS ciddi D vitamini eksikliği olan bebeklerde hafif veya orta düzeyde eksikliği olan bebeklere kıyasla daha yaygın bulunmuştur (172).

2013 ve 2017 yılları arasında yapılan retrospektif bir çalışmada prematüre bebeklerin %79.8'inde doğumda D vitamini eksikliği saptanmış ve D vitamini eksikliği RDS, BPD gibi solunum sistemi morbiditeleriyle ilişkilendirilmiştir (173). 2015'te ülkemizde yapılan bir çalışmada <32 gestasyonel haftada doğan 132 bebek prospektif olarak izlenmiş, 100'ünde BPD gelişmiş, BPD grubundaki maternal ve neonatal 25(OH)D₃ düzeyleri BPD olmayan gruba kıyasla anlamlı derecede düşük saptanmıştır (174).

2012 yılında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmaya 36 haftadan küçük doğan 145 bebek dahil edilmiş, NEK gelişen 26 hastanın maternal ve neonatal serumlarında çalışılan D vitamini düzeyleri NEK gelişmeyen gruba kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. D vitaminin NEK gelişimini önleyici etkisinin, antiinflamatuvar etkisi ve VDR'nin bağırsakta apoptozis, hücre çoğalması ve farklılaşması ile ilgili düzenleyici rolüyle açıklanabileceği belirtilmiştir (175). Bu, prematüre bebeklerde maternal/neonatal 25(OH)D₃ düzeyleri ve NEK gelişimi arasında olası bir ilişki saptanan ilk çalışmadır. 2016 yılında Çin'de yapılan bir çalışmada ise 36 haftanın altında doğan 22 NEK olan ve 407 NEK olmayan bebek karşılaştırılmış, NEK grubundaki preterm bebeklerin ve annelerinin 25(OH)D₃ düzeyleri, NEK olmayan gruptan anlamlı derecede düşük bulunmuştur (176). Ayrıca 2018'de yayınlanan yakın tarihli bir araştırmada, *toll-like receptor 4* (TLR4)'ün aktivasyonunun enterositlerde apoptozisin artmasına, uyarılmış otofajiye ve proliferasyonun azalmasına yol açarak NEK patofizyolojisinde rol oynadığı belirtilmiştir. D vitamininin TLR4'ü baskılayarak NEK gelişimini önleyebileceği düşünülmüştür. Aynı çalışmada NEK'li preterm bebekler, sağlıklı bebekler ile karşılaştırılmış ve NEK'li grupta D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (177).

D vitamini eksikliğinin, proinflamatuvar sitokin düzeylerini artırarak oksidatif strese neden olabileceği ve SGA (*small for gestational age*) doğum riskini arttırabileceği düşünülmektedir (178). 2016 yılında GDM'li gebelerde yapılan kohort çalışmasında, D vitamini eksikliği SGA yenidoğan ve yenidoğan hipoglisemisi gibi olumsuz sonuçların görülme sıklığında artışla ilişkilendirilmiştir (179). 2017 yılında yayınlanan ve 13 kohort çalışmasının incelendiği bir meta-analizde D vitamini eksikliğinin SGA riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (178). 2018 yılında Ege Üniversitesi Hastanesi'nde prematüre bebeklerle yapılan bir çalışmada intrauterin büyüme geriliği (IUBG) ile D vitamini eksikliği arasında bir ilişki bulunmuş fakat yenidoğan sepsisi, solunum sıkıntısı, NEK, intraventriküler kanama (IVK) ve mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (180). Tian ve ark.'nın (181) yaptıkları çalışmada, gebelikte maternal serum 25(OH)D₃ konsantrasyonlarının, bebeklerin doğum ağırlığı ve gebelik yaşı ile pozitif ilişkili olduğunu öne sürülmüştür.

ROP gelişiminin en önemli mekanizmaları avasküler retinadan VEGF sekresyonu ve artmış VEGF sekresyonuna bağlı anormal vaskülarizasyondur. D vitamini, retinada reseptörleri olan ve anjiyogenez üzerinde etkili olan bir vitamindir, bu yüzden D vitamini eksikliğinin retinada patolojik anjiyogenezi artırabileceği düşünülmektedir. D vitaminin antianjiyogenik, antiinflamatuvar ve antifibrotik etkisi daha önce pek çok kez araştırılmıştır. Ancak ROP üzerine önleyici bir etkisinin olup olmadığı konusunda yapılmış az sayıda çalışma vardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmaya dahil edilen 97 ÇDDA bebekten 71'inde (%73) ROP gelişmiş ve D vitamini düzeyleri ROP gelişenlerde, gelişmeyenlere oranla daha düşük saptanmıştır. Ayrıca, tedavi gerektiren ROP vakalarının, geliştirmeyenlere göre daha düşük D vitamini düzeyine sahip olduğu ve ROP zon 1'e daha yakın olan bebeklerde D vitamini seviyelerinin daha düşük olduğu görülmüştür. ROP gelişen bebeklerin D vitamini seviyelerinin düşük olmasının karıştırıcı nedenleri olabilir. Bilindiği gibi, 25(OH)D₃ özellikle üçüncü trimesterde, plasenta yoluyla anneden fetüse geçer ve erken doğum, D vitamin eksikliğinin ciddiyetini arttırabilir. Ek olarak, eğer annede D vitamini eksikliği varsa, fetusun D vitamini seviyesi de düşük olabilir (175, 182-186).

D vitamini durumu ile preterm bebeklerin morbiditeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirilirken, ulaşılan sonuçların gebelik yaşı, eğitim, etnik köken ve güneş ışığı maruziyeti gibi kafa karıştırıcı faktörlerden etkilenmiş olabileceği unutulmamalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 1 Temmuz 2018-30 Eylül 2019 tarihleri arasında doğum ağırlığı 1500 gramın altında doğan 62 preterm bebekte tek merkezli prospektif kohort çalışma olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 28.06.2018 tarihli ve 10 nolu kararı ile onay alındıktan sonra başlanmıştır.

3.1. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde 1500 gramın altında doğan, doğum sonrası Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) izlenen, hemen doğum öncesi maternal kan örneği ve kord kanı örneği alınabilmiş, en az 30 gün süreyle YYBÜ'de izlemi sürdürülen ve 30. gün kan örneği alınabilmiş ÇDDA yenidoğanlar tek merkezli prospektif kohort çalışmaya dahil edildi. Doğumu hastanemizde gerçekleşmemiş olanlar, doğum ağırlığı >1500 gram olanlar, kromozomal anomalisi veya ağır konjenital malformasyonu olan bebekler ile yaşamı 30 günden önce sonlanan, kord kanı örneği ve/veya maternal kan örneği alınamayan ve ebeveyn onayı olmayan bebekler çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan bebeklerin maternal demografik özellikleri ve bebek ile ilgili özellikler ayrı ayrı kayıt altına alındı (Ek-1 ve Ek-2). Maternal demografik özellikler olarak annenin yaşı, gravida, parite ve abortus sayıları, gebelikte vitamin desteği, gebelik izleminin düzeni, eşi ile akraba olup olmadığı, mevcut hastalıkları kaydedildi (Ek-1). Bebeklerin ise gestasyonel yaşları, doğum tartıları, doğumdaki boy ve baş çevreleri, Apgar skorları, doğum odasındaki resüsitasyon gereksinimleri, kord kan gazı pH, baz açığı (BE), laktat değerleri, mekanik ventilasyon ve oksijen ihtiyaçları, total parenteral nutrisyon ve tam enteral beslenmeye geçiş süreleri, ayrıca steroid, furosemid, antikonvülzan ve kafein sitrat kullanımı, geçirdikleri sepsis atağı ve aldıkları kan ürünü transfüzyonu sayıları, karaciğer hasarı, NEK, IVK, BPD ve ROP gibi prematürel morbiditeleri, aldıkları D vitamini, kalsiyum ve fosfor destekleri,

birinci aydaki vücut ağırlıkları, boy ve baş çevreleri, hastanede kalış süreleri kaydedildi (Ek-2).

3.2. Kan Örneklerinin Laboratuvar Analizi

Hastanemizde, vücut ağırlıkları 1500 gramın altında doğan ÇDDA bebeklerin umbilikal arterlerinden alınan kord kanı, aynı bebekler 1. aylarını doldurduktan sonra venöz kan ve doğumdan hemen önce annelerinden kan örnekleri (2 ml) polimer jelli serum tüplerine (Ayset Tube®, Adana, Türkiye) alındı. 3000 rpm’de 10 dakika santrifüj edilerek (Yuda® 80-2A) serumları ayrıldı ve elde edilen serumlar analiz edilene kadar -80 °C’de saklandı. Araştırma amacıyla saklanan kan örnekleri Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Laboratuvarı’nda Beckman Coulter® marka cihazda kemilüminesans immunoassay (CIA) yöntemi ile çalışılarak 25(OH)D₃ vitamini sonuçları elde edildi.

Maternal serumda 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin <20 ng/ml olması eksiklik, 20-30 ng/ml olması yetersizlik, 30-100 ng/ml olması yeterlilik olarak belirlendi. Bu değerler pek çok Avrupa rehberinin ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği’nin önerileri dikkate alınarak belirlendi (187, 188).

Çalışmaya alınan ÇDDA bebeklerin 25(OH)D₃ vitamini düzeyleri için Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği tarafından kabul edilen değerler kullanıldı. Buna göre 25(OH)D₃ vitamini düzeyinin <12 ng/ml olması D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml aralığında olması D vitamini yetersizliği, 20-100 ng/ml olması normal, >100 ng/ml olması ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edildi.

Bebeklerin kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri için doğum sonrası ilk 24 saat içinde ve 30. günde rutin çalışılan kan biyokimyasal analiz verileri Hastane Bilgi Yönetim Sistemi’nden (ENLİL HBYS) taranarak kaydedildi. Benzer şekilde annelerin doğum öncesi alınan biyokimya sonuçları değerlendirmeye alındı.

Hastanemizde çalışmanın sürdürüldüğü dönemde 20 yatak kapasitesine sahip YYBÜ’nde ÇDDA preterm bebeklere ilk 24 saat içinde TPN başlanması standart uygulama kapsamında olup halen devam etmektedir. TPN’deki lipid solüsyonu içine günlük 4 ml/kg yağda eriyen vitaminler katılmakta ve 1 ml vitamin solüsyonu 40 IU D vitamini içermektedir. Enteral beslenme günlük toplam alımın %50’sini aştığında ya da postnatal 15. günde (hangisi daha erkense) 400 IU/gün oral D vitamini

takviyesine geçilmektedir. Çalışmamıza dahil edilen tüm bebeklere ilk 24 saat içinde TPN başlanarak ilk günden itibaren en az 160 IU/kg D vitamini desteği almaları sağlandı. Minimal enteral beslenme mümkün olan en kısa sürede başlandı ve tercihen anne sütü kullanıldı. YYBÜ’de yatan ve anne sütüyle beslenen tüm prematüre bebekler 80 ml/kg enteral beslenmeye ulaştığında her 100 ml anne sütüne dört ölçek anne sütü güçlendirici (Aptamil Eoprotein®, İstanbul, Türkiye) eklenerek 200 IU/100 ml, preterm formula ile beslenen bebekler ise 120 IU/100 ml D vitamini içeriğiyle beslendi.

Ayrıca TPN içerisine ilk 24 saatte 60-80 mg/kg/gün kalsiyum ve ilk 72 saat içinde 40-60 mg/kg/gün fosfor eklenerek kalsiyum/fosfor oranı 1.5-1.7 mg/1 mg hedefinde tutuldu. Haftalık olarak kalsiyum ve fosfor düzeylerinin izlemi yapılarak ve gerekli durumlarda TPN içeriği değiştirilerek kalsiyum düzeyinin 7-11 mg/dl, fosfor düzeyinin ise 4-8 mg/dl aralığında olması hedeflendi. Birinci ayda tübüler fosfor reabsorbsiyonu hesaplanarak %85-95 aralığının dışında ise prematüre osteopenisi açısından kalsiyum ve fosfor destekleri ayarlandı (189).

Çalışmamızın primer sonlanım noktası, ÇDDA bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ile ünitemizin standart uygulama protokolüne herhangi bir müdahalede bulunmaksızın 30 günlük olduklarında çalışılan serum D vitamini düzeylerinin ilişkisinin değerlendirilmesi olarak belirlendi. Kord kanı ve 30 günlükken alınan kan örneklerinden çalışılan serum D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki standart D vitamini suplemantasyonunun yeterliliği bakımından değerlendirildi. Ayrıca maternal serum ile kord kanı D vitamini düzeylerinin ilişkisi, kord kanı D vitamini düzeylerinin gestasyonel yaş ve morbiditeler (sepsis, BPD, NEK, IVK, PDA, ROP) ile ilişkisi araştırıldı. ÇDDA bebekler doğum zamanlarının yaz ya da kış dönemine denk gelmesine göre 2 gruba ayrılarak incelendi. Mayıs, Haziran, Temmuz, Ağustos ve Eylül’de doğanlar Grup 1, Ekim, Kasım, Aralık, Ocak, Şubat, Mart ve Nisan aylarında doğan bebekler Grup 2 olarak sınıflandırıldı. Gruplar kord kanı D vitamini düzeyleri ve maternal D vitamini düzeyleri bakımından karşılaştırıldı.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS 21) paket programıyla yapıldı. Nicel değişkenlere ait belirtici istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nitel değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi. Nicel değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Normal dağılan bağımsız iki grup karşılaştırılması t testi, ikiden fazla sayıda grup karşılaştırılması ise tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ile yapıldı. Normal dağılan bağımlı iki grup karşılaştırılması bağımlı örneklerde t testi ile gerçekleştirildi.

Normal dağılmayan bağımsız iki grup karşılaştırılması Mann Whitney U testi, ikiden fazla sayıda grup karşılaştırılması ise Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Normal dağılmayan bağımlı iki grup karşılaştırılması Wilcoxon testi ile gerçekleştirildi.

Nicel değişkenler arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Nitel değişkenler arasındaki ilişki ise Ki Kare analizleriyle belirlendi. Analiz sonuçları $p < 0.05$ olan durumlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

1 Temmuz 2018-30 Eylül 2019 tarihleri arasında doğan ve doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük 62 bebek çalışmaya dahil edildi, 7 bebeğin ilk 30 gün içinde (postnatal 3-15. günler arasında) eksitus olması nedeniyle çalışma 55 olguda sürdürüldü.

Gestasyonel yaşları 24^{+2} - 33^{+6} hafta aralığında değişen olguların ortalama gestasyonel yaşı $29^{+3}\pm 2^{+2}$ hafta idi. Spontan vajinal yolla doğum oranı %5.5 (3/55), sezaryen (C/S) ile doğum oranı %94.5 (52/55), olguların 27'si (%49.1) erkek, 28'i (%50.9) kız idi. En küçüğü 460 gram, en büyüğü 1480 gram doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 1078 ± 295 gram olup 23 bebeğin (%41.8) doğum ağırlığı 1000 gramın altında (ADDA), 32 bebeğin doğum ağırlığı ise (%58.2) 1000-1499 gram aralığında (ÇDDA) saptandı. Doğumda boy uzunlukları ortalama değeri 36.6 ± 3.76 cm, baş çevreleri ortalama değeri 26.8 ± 2.57 cm saptandı (Tablo 4.1).

En genci 21, en yaşlısı 47 yaşında olan annelerin yaş ortalaması 32.02 ± 1.4 yaş, gravida 2.36 ± 1.44 , parite 0.65 ± 0.98 , abortus 0.75 ± 1.05 saptandı. Anne baba arasında akrabalık oranı %5.5 (3/55) idi. Gebelik döneminde 30 (%54.5) anne 500 IU/gün D vitamini içeren multivitamin desteği (Decavit Pronatal®, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) almıştı. 15 (%27.2) annede preeklampsisi olmak üzere 40 (%72.7) annede GDM, gestasyonel hipertansiyon (GHT) gibi gebelik morbiditesi mevcuttu (Tablo 4.2).

Tablo 4.1. Çalışma grubundaki ÇDDA yenidoğanların demografik ve antropometrik özellikleri.

Çalışma grubunun özellikleri	mean±SD	min-maks
	veya n (%)	
Gestasyonel yaş (hafta)	29 ⁺³ ±2 ⁺²	24 ⁺² -33 ⁺⁶
Cinsiyet		
Kız	28 (%50.9)	
Erkek	27 (%49.1)	
Doğum şekli		
SVY	3 (%5.5)	
C/S	52 (%94.5)	
Doğum ağırlığı (gram)	1078±295	460-1480
Doğum boyu (cm)	36.6±3.76	27-43
Doğum baş çevresi (cm)	26.8±2.57	20-32
SGA/AGA/LGA	18/36/1	
Apgar (1. dakika)	5.87±2.22	0-9
Apgar (5. dakika)	8.02±1.50	4-10
Doğum odasında entübasyon	33 (%60)	
Kord kan gazı		
pH	7.32±0.10	7.02-7.70
BE (mmol/L)	5.87±4.90	0.60-23
Laktat (mmol/L)	3.01±2.04	0.50-12

SVY: Spontan vajinal yol, C/S: Sezaryen doğum, SGA: *Small for gestational age*, AGA: *Appropriate for gestational age*, LGA: *Large for gestational age*, BE: Baz açığı

Tablo 4.2. Maternal demografik özellikler.

Maternal özellikler	mean±SD	min-maks
	veya n (%)	
Yaş	32.02±1.4	21-47
Gravida	2.36±1.44	1-7
Parite	0.65±0.98	0-4
Abortus	0.75±1.05	0-5
Gebelikte multivitamin desteği		
Alan (500 IU/gün)	30 (%54.5)	
Almayan	25 (%45.5)	
Gebelik izlemi		
Olan	47 (%85.5)	
Olmayan	8 (%14.5)	
Gebelik morbiditesi (Preeklampsi, GDM, GHT vs.)	40 (%72.7)	
Eşi ile akrabalığı olan	3 (%5.5)	

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, GHT: Gestasyonel hipertansiyon

Maternal serum kalsiyum düzeyi ortalama 8.44 ± 0.84 mg/dl (min 6.31-maks 9.85 mg/dl), serum fosfor düzeyi ortalama 4.25 ± 1.09 mg/dl (min 2.8-maks 6.8 mg/dl), serum alkalen fosfataz düzeyi ortalama 111.83 ± 48.89 U/l (min 53-maks 336 U/l) saptandı. Maternal serum 25(OH)D₃ (D vitamini) düzeyi en düşük 3.42 ng/ml, en yüksek 29.43 ng/ml ortalama 12.10 ± 5.73 ng/ml saptandı.

ÇDDA bebeklerin kord kanı kalsiyum düzeyi ortalama 8.43 ± 0.98 mg/dl (min 6.11-maks 10.47 mg/dl), kord kanı fosfor düzeyi ortalama 5.10 ± 1.53 mg/dl (min 2.6-maks 7.9 mg/dl), kord kanı alkalen fosfataz düzeyi ortalama 199.61 ± 69.50 U/l (min 76-maks 429 U/l) saptandı. Kord kanı 25(OH)D₃ (D vitamini) düzeyi en düşük 4.65 ng/ml, en yüksek 53.50 ng/ml olmak üzere ortalama 16.66 ± 9.62 ng/ml saptandı.

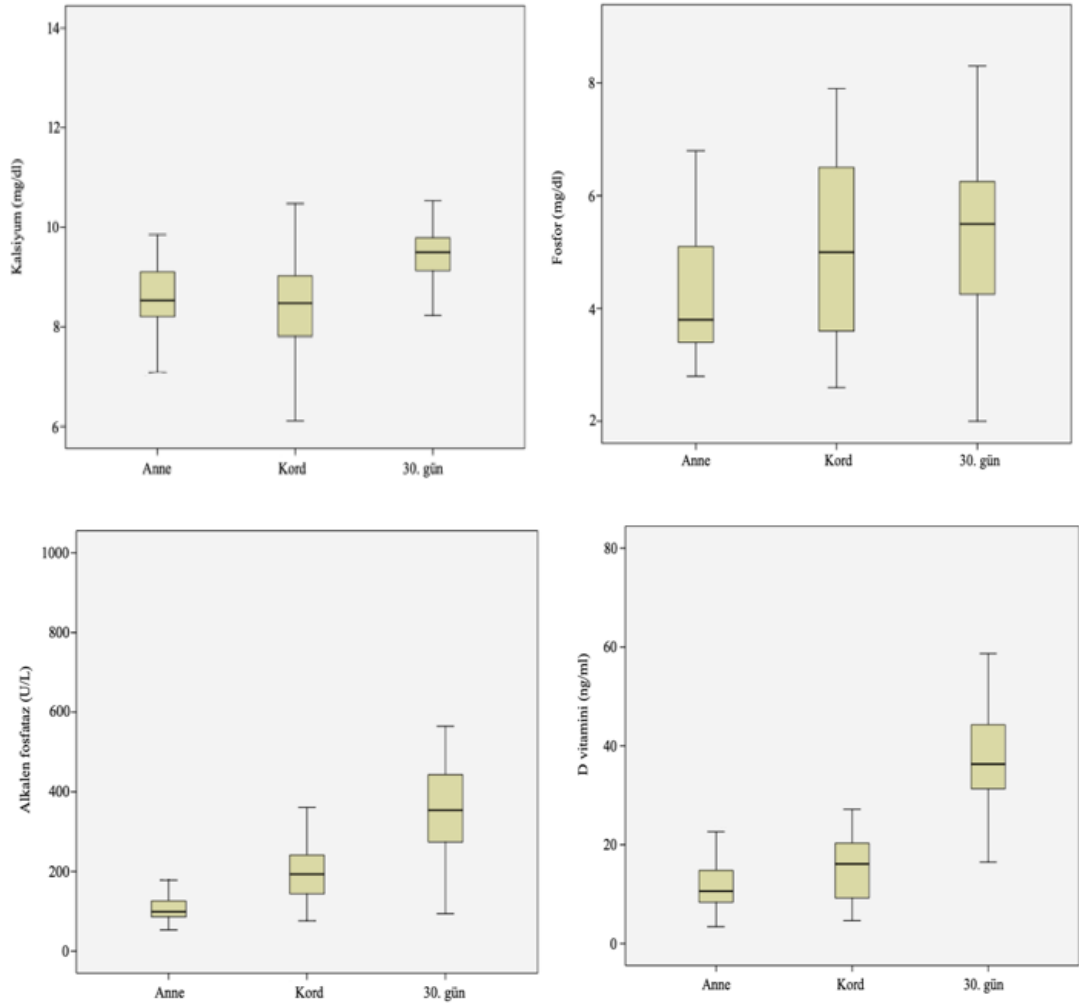
30. gün serum kalsiyum düzeyi ortalama 9.56 ± 0.89 mg/dl (min 7.66-maks 13.86 mg/dl), 30. gün fosfor düzeyi ortalama 5.27 ± 1.45 mg/dl (min 2.0-maks 8.3 mg/dl), 30. gün alkalen fosfataz düzeyi ortalama 371.27 ± 157.85 U/l (min 94-maks 993

U/l), olarak saptandı. 30. gün 25(OH)D₃ (D vitamini) en düşük 16.49 ng/ml, en yüksek 77.97 ng/ml olmak üzere ortalama 39.14±12.64 ng/ml olarak saptandı.

Maternal serum ile bebeklerde kord ve 30. gün kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve D vitamini düzeyleri ortalamaları Tablo 4.3 ve Şekil 4.1’de gösterildi.

Tablo 4.3. Maternal serum ile bebeklerde kord ve 30. gün kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve 25(OH)D₃ düzeyleri ortalama değerleri.

	mean±SD	min-maks
Kalsiyum mg/dl		
Anne	8.44±0.84	6.31-9.85
Kord	8.43±0.98	6.11-10.47
30. gün	9.56±0.89	7.66-13.86
Fosfor mg/dl		
Anne	4.25±1.09	2.8-6.8
Kord	5.10±1.53	2.6-7.9
30. gün	5.27±1.45	2.0-8.3
Alkalen fosfataz U/l		
Anne	111.83±48.89	53-336
Kord	199.61±69.50	76-429
30. gün	371.27±157.85	94-993
25(OH)D ₃ ng/ml		
Anne	12.10±5.73	3.42-29.43
Kord	16.66±9.62	4.65-53.50
30. gün	39.14±12.64	16.49-77.97

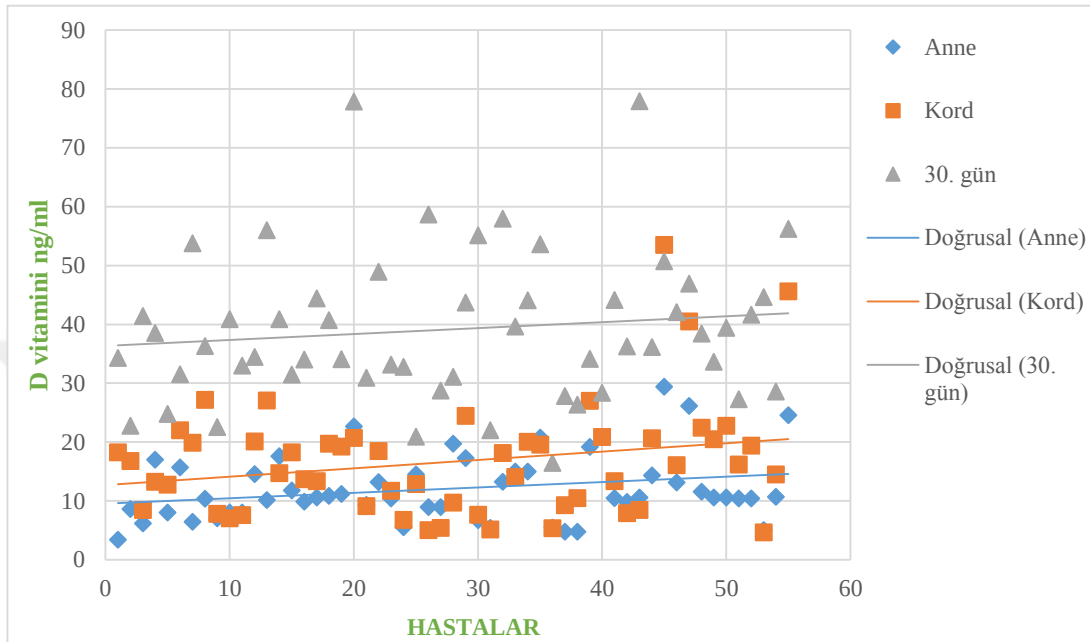


Şekil 4.1. Anne, kord ve 30. gün kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz ve D vitamini düzeyleri.

Annelerin serum fosfor düzeyi ile kord kanı fosfor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($r=0.311$, $p=0.021$) saptanmış olmasına rağmen annelerin kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyleri ile kord kanı sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.151$ ve $p=0.645$). Kord kanı D vitamini düzeyi ile kord kanı kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.093$, $p=0.233$, $p=0.115$).

Annelerin serum D vitamini düzeyi ortalama değeri 12.10 ± 5.73 ng/ml, kord kanı D vitamini düzeyi ortalaması 16.66 ± 9.62 ng/ml, 30. gün D vitamini düzeyi ortalaması 39.14 ± 12.64 ng/ml olarak saptandı. Annenin serum D vitamini ile kord kanı

($r=0.665$, $p<0.001$) ve 30. gün D vitamini düzeyleri ($r=0.316$, $p=0.019$) ve kord kanı ile 30. gün arasında ($r=0.301$, $p=0.025$) istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Hastaların maternal serum, kord kanı ve 30. gün serum D vitamini düzeylerinin grafiksel dağılımı.

Annelerin önemli bir kısmında D vitamini düzeyleri yetersiz olarak saptandı. 49 annede (%89.09) D vitamini düzeyi <20 ng/ml (eksiklik), 6 annede (%10.89) ise 20-30 ng/ml (yetersizlik) ölçüldü. D vitamini düzeyi >30 ng/ml (yeterli) anne yoktu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Maternal serum D vitamini eksikliği/yetersizliği oranları.

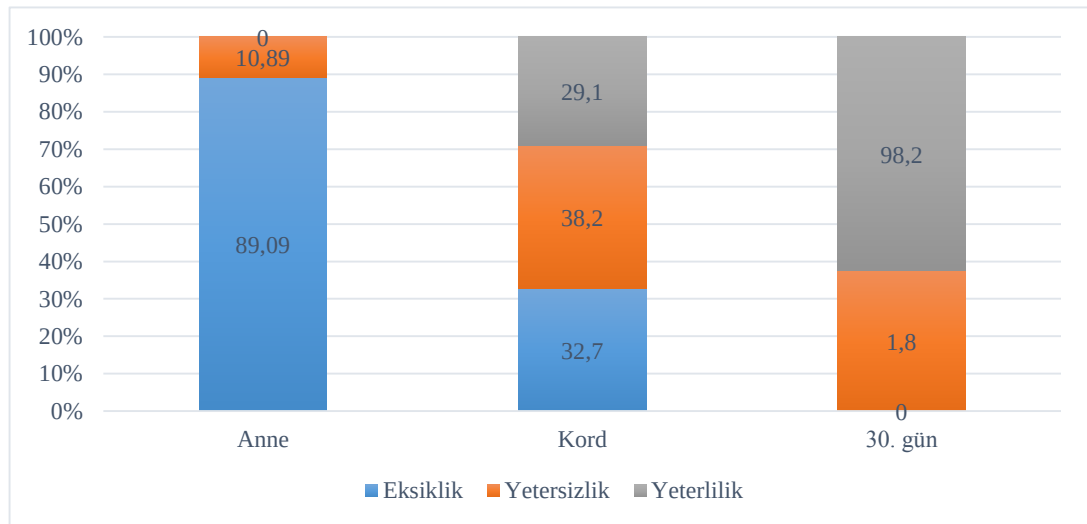
	Anne n (%)
25(OH)D ₃ <20 ng/ml	49 (%89.09)
25(OH)D ₃ 20-30 ng/ml	6 (%10.90)
25(OH)D ₃ >30 ng/ml	0 (%0)

Kord kanında D vitamini eksikliği olarak tanımlanan <12 ng/ml D vitamini düzeyine sahip bebek sayısı 18 (%32.72), D vitamini yetersizliği olarak tanımlanan 12-20 ng/ml D vitamini düzeyine sahip bebek sayısı 21 (%38.18), D vitamini yeterli düzey olarak kabul edilen >20 ng/ml ölçülen bebek sayısı ise 16 (%29.09) idi. 30. gün D vitamini düzeyi 1 bebek hariç bebeklerin tümünde >20 ng/ml olarak saptandı. Sadece 1 bebekte 30. gün D vitamini düzeyi 16.49 ng/ml olarak ölçüldü. 8 bebekte (%14.54) 30. gün D vitamini düzeyi >50 ng/ml saptandı. 30. gün D vitamini düzeyi toksik sınır olan 100 ng/ml'nin üzerinde bebek yoktu (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Kord kanı ve 30. gün serum D vitamini eksikliği/yetersizliği oranları.

	Kord n (%)	30. gün n (%)
25(OH)D ₃ <12 ng/ml	18 (%32.7)	0 (%0)
25(OH)D ₃ 12-20 ng/ml	21 (%38.2)	1 (%1.8)
25(OH)D ₃ >20 ng/ml	16 (%29.1)	54 (%98.2)

Anne, kord ve 30. gün D vitamini eksiklik, yetersizlik, yeterlilik oranları Şekil 4.3'te karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.3. Anne, kord ve 30. gün D vitamini eksiklik, yetersizlik, yeterlilik oranları.

Gebelik döneminde 30 annenin (%54.5) 500 IU/gün D vitamini içeren multivitamin desteği (Decavit Pronatal®, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) aldığı, 25 annenin (%45.5) ise herhangi bir vitamin takviyesi almadığı belirlendi. Maternal serumda ve kord kanında çalışılan D vitamini düzeylerinin gebelik sırasında alınan D vitamini desteği ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$) (Tablo 4.6). Ancak gebelik sırasında alınan D vitamini desteği ile 30. gün D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.353$).

Tablo 4.6. D vitamini desteği ve anne-kord D vitamini ilişkisi.

	D vitamini desteği almayanlar	D vitamini desteği alanlar	P değeri
Anne D vitamini (ng/ml)	8.02 (5.57-10.19)	14.57 (10.85-19.21)	$p<0.001^M$
Kord kanı D vitamini (ng/ml)	9.31 (7.68-13.73)	19.66 (14.73-22.03)	$p<0.001^M$

İstatistiksel verilerin normal dağılıma uymaması nedeniyle sonuçlar medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi.
M: Mann Whitney U

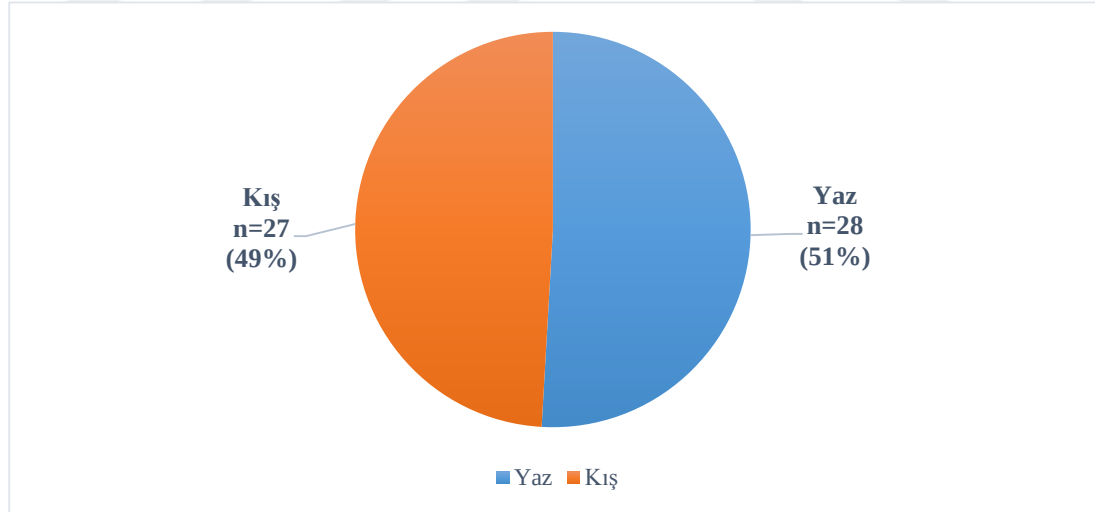
Doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan ADDA 23 bebeğin kord kanında D vitamini ortalama düzeyi 17.00 ± 12.37 ng/ml, 1000-1499 gram arası olan ÇDDA 32 bebeğin kord kanında D vitamini ortalama düzeyi 16.06 ± 7.20 ng/ml saptandı. ADDA ve ÇDDA bebeklerin kord kanı ve 30. gün D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.618$, $p=0.751$). ADDA bebeklerin ortalama gestasyonel haftası $28^{+0}\pm2^{+0}$ hafta, ÇDDA bebeklerin ortalama gestasyonel yaşı $30^{+4}\pm2^{+1}$ hafta idi. Hastalar gestasyonel yaşlarına göre gruplandırıldığında 28 gestasyonel haftadan küçük olan 16 bebeğin kord kanı D vitamini ortalaması 17.89 ± 13.55 ng/ml, 28 gestasyonel haftadan büyük olan 39 bebeğin kord kanı D vitamini ortalaması 16.17 ± 7.64 ng/ml saptandı. 28 gestasyonel haftadan küçük ve büyük bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri arasındaki fark yine anlamlı bulunmadı ($p=0.753$).

Ayrıca bebekler doğum ağırlıklarına ve persentillerine göre gruplandırıldı. 18'i (%32.7) SGA, 36'sı (%65.4) AGA (*appropriate for gestational age*), 1'i (%1.8) LGA (*large for gestational age*) bebek idi. SGA bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri

ortalaması 18.36 ± 12.82 ng/ml, AGA bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ortalaması 16.03 ± 7.73 ng/ml, LGA olan bebeğin kord kanı D vitamini düzeyi ise 9.14 ng/ml idi. SGA ve AGA bebeklerin kord kanı D vitamini ve maternal D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.408$, $p=0.971$). (LGA olan bir bebek analize dahil edilmedi.)

30. gününde D vitamini düzeyi yeterli düzeye ulaşmayan (<20 ng/ml), 27^{+2} haftalık, 845 gram ağırlığında doğan 1 bebeğin maternal D vitamini düzeyi 5.47 ng/ml idi ve anne gebelik sırasında D vitamini desteği almamıştı. Kord kanı D vitamini düzeyi 5.40 ng/ml saptandı. Toplam 6 kez intratrakeal surfaktan uygulanan, tekrarlayan sepsis atakları, çok sayıda kan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı olan, yatışı boyunca diüretik, antikonvülzan ve steroid tedavileri alan, ayrıca NEK şüphesiyle takip edilerek enteral beslenme sorunları yaşayan hastanın 30. gün D vitamini düzeyi 16.49 ng/ml, serum kalsiyum değeri 9.15 mg/dl, fosforu 4.7 mg/dl, alkalen fosfataz değeri 94 U/l saptandı ve 33. gününde eksitus oldu.

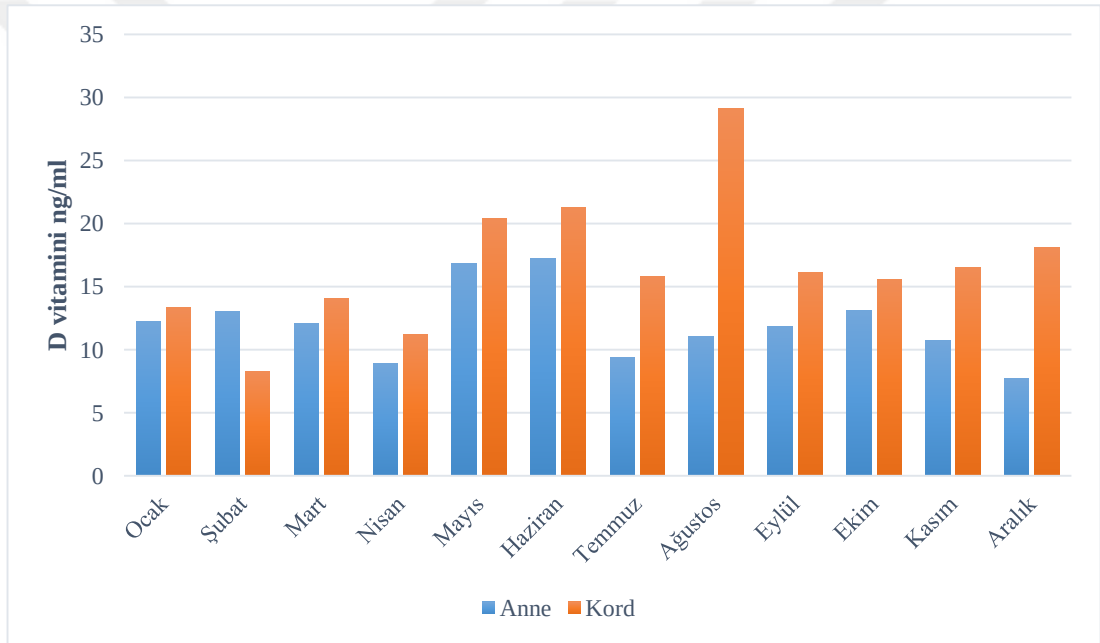
Kış aylarında (Ekim-Nisan) doğan bebeklerin sayısı 27 (%49.1), yaz aylarında (Mayıs-Eylül) doğan bebeklerin sayısı 28 (%50.9) idi (Şekil 4.4).



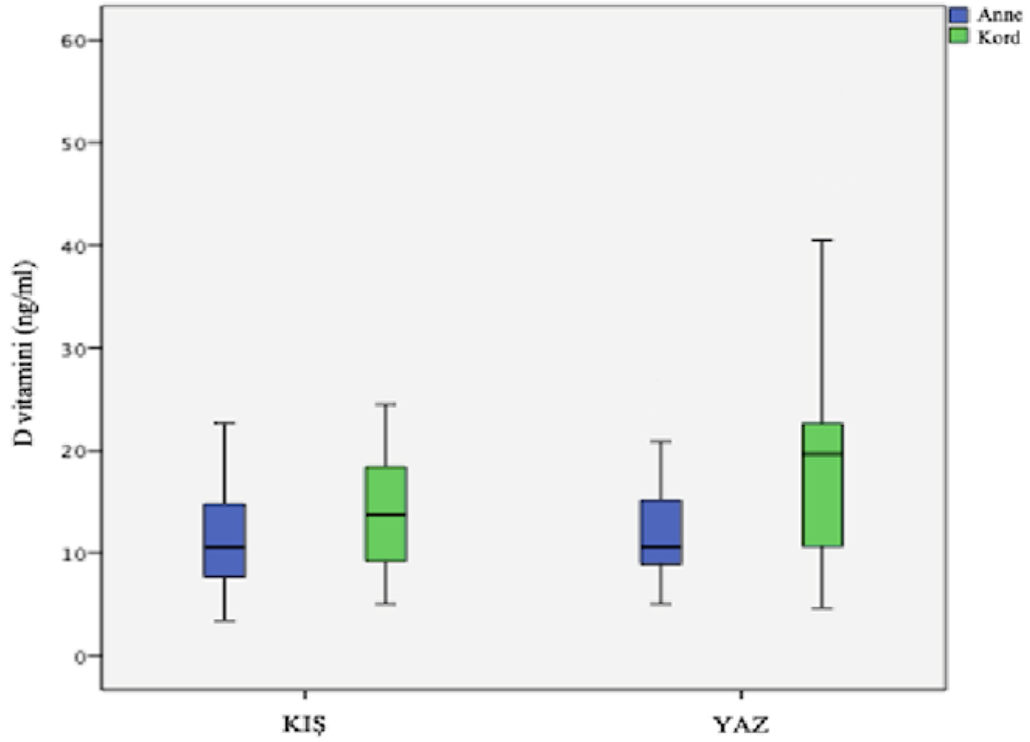
Şekil 4.4. Hastaların yaz ve kış aylarına göre sayısal dağılımı.

Kış aylarında doğan bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ortalaması 13.65 ± 5.69 ng/ml, yaz aylarında doğan bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ortalaması ise 19.58 ± 11.67 ng/ml saptandı. Kord kanı D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir fark mevcuttu ($p=0.021$). Kış aylarında

doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini düzeyi ortalaması 11.33 ± 5.21 ng/ml, yaz aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini düzeyi ortalaması ise 12.84 ± 6.19 ng/ml saptandı. En yüksek maternal D vitamini düzeylerine Mayıs ve Haziran aylarında, en yüksek kord kanı D vitamini düzeylerine ise Mayıs, Haziran ve Ağustos aylarında ulaşıldı (Şekil 4.5). Yaz aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini ortalaması, kış aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini ortalamasından hafif yüksek bulundu fakat maternal serum D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir fark saptanmadı ($p=0.331$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.5. Aylara göre maternal serumda ve kord kanında D vitamini düzeyleri.



Şekildeki kutu grafiğinde yaz-kış maternal serumda ve kord kanında D vitamini düzeyleri medyan, Q1-Q3 değerleri verilmiştir.

Şekil 4.6. Maternal serumda ve kord kanında yaz-kış D vitamini düzeyleri grafiği.

Bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ile postnatal sorunları ve prematürel morbiditeleri arasındaki ilişki araştırıldı. Doğum sırasında entübasyon öyküsü olan bebek sayısı 33 (%60), en az 1 doz surfaktan uygulanan 42 (%76.4), IVK gelişen bebek sayısı 8 (%14.5) saptandı. Grade 3-4 IVK gelişen bebek yoktu. Surfactan ihtiyacı ve IVK ile kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\chi^2=2.213$, $sd=2$, $p=0.351$ ve $\chi^2=3.089$, $sd=2$, $p=0.209$).

NEK varlığı kanıtlanan bebek sayısı 1 (%1.8), NEK şüphesiyle izlenen bebek sayısı 24 (%43.6) idi. NEK varlığı veya şüphesiyle izlenen bebeklerin kord kanı D vitamini ortalaması 13.73 ng/dl, NEK şüphesi olmayan bebeklerin kord kanında D vitamini ortalaması ise 17.52 ng/dl saptandı, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($\chi^2=0.226$, $sd=2$, $p=0.893$).

Bebeklerden 36'sı (%65.5) Evre 1 ROP, 5'i (%9) Evre 2 ROP, 4'ü (%7.2) ise Evre 3 ROP tanısıyla takip edilmiş olup 4'üne (%7.3) anti-VEGF tedavisi uygulandı.

ROP varlığı ve evresiyle kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($x^2=2.547$, $sd=2$, $p=0.305$).

Olguların 15'i (%27.27) hafif, 12'si (%21.81) orta, 3'ü de (%5.45) ağır BPD tanılarıyla izlendi. BPD varlığı ve evresiyle kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($x^2=3.548$, $sd=2$, $p=0.185$).

16 bebeğin (%29) 30. günde hesaplanan tübüler fosfor reabsorbsiyonu değerine göre standart uygulama dışında ek olarak kalsiyum ve fosfor gereksinimi oldu. Kalsiyum ve fosfor desteği ihtiyacı ile kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.855$).

3 bebek (%5.5) postnatal 30. günden sonra eksitus oldu. Mortalite ve kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($x^2=2.348$, $sd=2$, $p=0.375$).

Kord kanı 25(OH)D₃ düzeylerine göre 3 gruba ayrılan hastaların postnatal sorunlarının D vitamini ile ilişkisi Tablo 4.7'de gösterildi.

Tablo 4.7. Kord kanı 25(OH)D₃ düzeylerine göre gruplandırılan hastaların postnatal sorunlarının D vitamini ile ilişkisi.

	Toplam n=55	25(OH)D ₃ <12 ng/ml n=18	25(OH)D ₃ 12-20 ng/ml n=21	25(OH)D ₃ >20 ng/ml n=16	p değeri
Gestasyonel yaş (hafta)	29 ⁺² (27 ⁺³ -31 ⁺³)	28 ⁺⁶ (27 ⁺¹ -32 ⁺²)	30 ⁺¹ (28 ⁺¹ -32 ⁺²)	29 ⁺³ (27 ⁺⁴ -31 ⁺⁰)	0.524 ^W
Doğum ağırlığı (gram)	1078±295	1027±299	1171±275	1013±301	0.186 ^A
30. gün ağırlığı (gram)	1567±436	1522±482	1668±418	1484±404	0.395 ^A
1. dakika Apgar	6 (4-8)	7 (4-8)	7 (5-8)	6 (4-8)	0.514 ^W
5. dakika Apgar	8 (7-9)	9 (8-9)	9 (8-9)	8 (6-9)	0.492 ^W
pH	7.32 (7.26- 7.38)	7.32 (7.26- 7.38)	7.28 (7.26- 7.35)	7.37 (7.29- 7.43)	0.065 ^W
BE (mmol/l)	5.00 (2.3-7.2)	3.9 (2.0-6.4)	5.40 (3.3- 10.6)	4.60 (1.55- 7.25)	0.212 ^W
Laktat (mg/dl)	2.50 (1.80- 3.70)	2.45 (1.80- 2.70)	2.70 (1.80- 4.30)	2.55 (2.05- 2.75)	0.459 ^W
Surfaktan ≥1 doz	42 (%76.3)	14 (%25.4)	14 (%25.4)	14 (%25.4)	0.351 ^K
Kafein kullanım süresi (gün)	47 (35-60)	50 (32-62)	48 (35-61)	43 (40-58)	0.910 ^W
Oksijen ihtiyacı (gün)					
İnvaziv	7 (0-19)	10 (0-25)	3 (0-11)	7 (2-13)	0.384 ^W
Noninvaziv	23 (6-43)	14 (5-26)	6 (3-10)	22 (6-27)	0.058 ^W
Toplam oksijen desteği	39 (22-62)	47 (23-66)	30 (22-54)	38 (28-86)	0.639 ^W
İlk enteral beslenme (gün)	3 (2-5)	3 (2-5)	2 (2-6)	3 (3-5)	0.233 ^W
Tam enteral beslenme (gün)	38 (25-57)	43 (25-64)	37 (29-49)	40 (25-61)	0.776 ^W
Sepsis atak sayısı	4 (2-6)	4 (1-6)	3 (2-5)	4 (3-5)	0.574 ^W
Kültür üreme sayısı	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)	2 (1-2)	0.245 ^W
Sepsis şüphesi sayısı	2 (1-3)	3 (1-5)	2 (1-3)	3 (1-3)	0.690 ^W
Transfüzyon desteği (doz)					
Eritrosit süspansiyonu	2 (0-4)	2 (1-5)	1 (0-2)	2 (1-5)	0.215 ^W
Taze donmuş plazma	0 (0-4)	0 (0-5)	0 (0-1)	3 (0-4)	0.085 ^W

Tablo 4.7. “Devam” Kord kanı 25(OH)D₃ düzeylerine göre gruplandırılan hastaların postnatal sorunlarının D vitamini ile ilişkisi.

	Toplam n=55	25(OH)D ₃ <12 ng/ml n=18	25(OH)D ₃ 12-20 ng/ml n=21	25(OH)D ₃ >20 ng/ml n=16	p değeri
Neonatal hastalıklar (hasta sayısı)					
NEK (tanı/şüph)	25 (%45.4)	9 (%16.3)	9 (%16.3)	7 (%12.7)	0.893 ^K
IVK	8 (%14.5)	3 (%5.4)	1 (%1.8)	4 (%7.2)	0.209 ^K
ROP (≥ Evre 2)	9 (%16.3)	1 (%1.8)	4 (%7.2)	4 (%7.2)	0.305 ^K
BPD	30 (%54.5)	10 (%18.1)	9 (%16.3)	11 (%20)	0.185 ^K
Hastane yatış süresi (gün)	57 (42-87)	67 (38-87)	53 (38-77)	66 (49-101)	0.390
Mortalite (hasta sayısı)	3 (%5.4)	2 (%3.6)	0 (%0.0)	1 (%1.8)	0.375 ^K

*BE: Baz açığı, NEK: Nekrotizan enterokolit, IVK: Intraventricüler kanama, ROP: Prematüre retinopatisi, BPD: Bronkopulmoner displazi, A: One-Way ANOVA, W: Kruskal Wallis, K: Ki kare testi

*Nicel değişkenlere ait belirtici istatistikler ortalama±standart sapma ya da medyan (Q1-Q3) olarak gösterildi. Nitel değişkenler frekans ve yüzde olarak belirtildi.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan bakımında ve yaşam destek programlarında gerçekleşen büyük ilerlemelerle birlikte prematüre doğmuş ve özellikle ADDA bebeklerde hayatta kalma oranları önemli ölçüde artmıştır. 1500 gramdan küçük doğum ağırlıklı bebekler, gebeliğin son trimesterinde anneden fetusa aktarılan besinlerden mahrum kalır ve preterm doğum kemik sağlığı için önemli olan kalsiyum, fosfor ve D vitamini gibi mikrobeseinlerin (vitamin ve minerallerin) eksikliği açısından yenidoğanı yüksek risk altına sokar (140).

Preterm bebeklerin doğum sırasındaki serum D vitamini konsantrasyonları doğrudan annenin D vitamini düzeyi ve dolayısıyla annenin gebelikte aldığı D vitamini takviyesi, güneş ışığı maruziyeti, cilt rengi ve mevsimle ilişkilidir. Obstetrik bakımın standardize edilmiş olmasına rağmen gebelerde ve kord kanında D vitamini eksikliği yaygın olarak (%50-75) gözlenmektedir (190-192).

Bu çalışmada annelerin 49'unda (%89.09) D vitamini eksikliği (<20 ng/ml), 6'sında (%10.90) D vitamini yetersizliği (20-30 ng/ml) saptadık. Gebelik sırasında 55 anneden 30'u (%54.5) D vitamini desteği almış olmasına rağmen hiçbir annede yeterli düzey kabul edilen 30 ng/ml'nin üzerinde D vitamini düzeyi gözlenmedi.

Düşük maternal 25(OH)D₃ düzeylerinin intrauterin büyüme geriliği, preterm doğum, preeklampsi, GDM ve GHT gibi olumsuz sonuçları olabileceği bildirilmektedir (3, 4). Çalışmamızda preterm doğuma eşlik eden gebelik morbiditeleri 15 (%27.2)'i preeklampsi olmak üzere 40 annede GDM, GHT olarak belirlendi, bebeklerin 18'i İUBG sonucu SGA doğmuştu. D vitamini eksikliği ile bu morbiditeler arasında sebep-sonuç ilişkisi kurulabilmenin ancak geniş kapsamlı vaka kontrollü çalışmalar ile mümkün olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda kord kanında D vitamini eksikliği olan (<12 ng/ml) bebeklerin oranı %32.72 (18/55), D vitamini yetersizliği olan (<20 ng/ml) bebeklerin oranı ise %38.18 (21/55) saptandı. D vitamini yeterli (>20 ng/ml) saptanan bebekler tüm grubun %29.09'unu (16/55) oluşturuyordu. Kord kanı düzeyleri, annelerin hemen doğum öncesi alınan serum D vitamini düzeylerinin %137'si; kord kanı D vitamini ortalaması 16.66±9.62 ng/ml, annelerin serum D vitamini ortalaması 12.10±5.73 ng/ml idi. Annelerin serum D vitamini ile kord kanı (r=0.665, p<0.001) arasında ve 30. gün D

vitamini düzeyleri ($r=0.316$, $p=0.019$) arasında literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon mevcuttu.

Ülkemizde yenidoğan D vitamini düzeyleri konusunda çalışmalar sınırlı sayıdadır. Ankara’da 2009 yılında yapılan 70 hastanın dahil edildiği çalışmada annelerin ortalama D vitamini düzeyi 15.9 ng/ml, kord kanında ortalama D vitamini düzeyi 12.7 ng/ml saptanmıştır. Annelerin sadece %18.6’sında ve yenidoğanların %2.9’unda D vitamini normal seviyede bulunmuştur. Term ve preterm bebeklerin D vitamini düzeyleri arasında belirgin fark saptanmamış, anne ve kord kanı sonuçları arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (193). Güven ve ark. (194) tarafından kord kanında D vitamini düzeyinin araştırıldığı çalışmada 101 term yenidoğanın 32’sinde D vitamini eksikliği (<12 ng/ml) saptanmıştır. Ataseven ve ark. (172) tarafından Orta Karadeniz bölgesinden, 29-35 gestasyonel haftalar arasında doğan 152 preterm incelenmiş, bebeklerin %97’sinde D vitamini <20 ng/ml bulunmuştur.

Uluslararası literatür tarandığında maternal ve kord kanı D vitamini düzeylerinin ülkemizdeki sonuçlarla benzer şekilde sıklıkla yetersiz olduğu dikkati çekmektedir. Coğrafi bölgeleri gruplandırarak incelediğimizde yüksek enlemlerde bulunan Kuzey Avrupa ülkeleri gibi güneş ışığından yetersiz faydalanan ülkelerde ve ekvatora daha yakın enlemlerde bulunan fakat gelişmemiş Orta Doğu ülkelerinde de veriler benzerdir.

2002 kışında İran’da yapılan bir çalışmada maternal serum ve kord kanı örneklerinde D vitamini eksikliği (<35 nmol/l= 14 ng/ml) prevalansı sırasıyla %66.8 ve %93.3 saptanmıştır (195). Birleşik Arap Emirlikleri’nde yapılan ve 34 preterm bebeğin incelendiği bir çalışmada, gestasyonel yaşı 31.4 hafta olan bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyleri ortalaması 5.8 ng/ml (14.5 nmol/l), maternal serum D vitamini düzeyleri ortalaması 6.8 ng/ml (17 nmol/l) saptanmıştır. Maternal D vitamini eksikliğin yüksek prevalansı nedeniyle prematüre doğmuş Arap bebeklerin D vitamini eksikliği riskinin tahminlerin çok üzerinde olduğu, ayrıca preterm bebeklerin %44 oranında, ciddi eksiklik kabul edilen <5 ng/ml (12.5 nmol/l) serum D vitamini konsantrasyonları ile doğduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmaya dahil edilen 28 annenin 17’sinin (%60.7) vitamin desteği aldığı, doğum öncesi D vitamini takviyesi alan anneler ile almayan annelerin D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmış ve bu durum ülkede rutin önerilen 200-400 IU/gün takviyenin genellikle

maternal D vitamini seviyesini yükseltmek için yetersiz olmasıyla açıklanmıştır (196). Park ve ark. (167) tarafından ortalama gebelik haftası 33 ± 2 olan 278 Koreli bebekle yapılan çalışmada doğum sonrası ilk saat içinde alınan ortalama serum D vitamini düzeyi Norveç (12.2 ± 5.5 ng/ml) ve Finlandiya (11.7 ± 4.7 ng/ml) dahil olmak üzere Kuzey Avrupa ülkelerindeki bebeklerden dahi düşük saptanarak 10.7 ± 6.4 ng/ml olarak bulunmuştur. Park ve ark.'nın kohortunda yenidoğan bebeklerin % 98.9'unda D vitamini yetersizliği veya eksikliği, %51'inde D vitamini düzeyleri <10 ng/ml bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada D vitamini düzeylerinin gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir. 378 bebeğin dahil edildiği, Almanya'da yapılan bir çalışmada maternal D vitamini ortalaması 22.19 ng/ml, kord kanı D vitamini ortalaması ise 10.95 ng/ml bulunmuş, maternal ve kord kanı D vitamini seviyeleri arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (197). Boston'da Burris ve ark. (198) tarafından yapılan termli ve pretermli içeren çalışmada kord kanında D vitamini düzeyleri bütün bebeklerin %40'ında 30 ng/ml'den, %14.4'ünde 20 ng/ml'den düşük bulunmuştur. Ayrıca 32 haftadan küçük yenidoğanların %25'inde D vitamini düzeyleri <20 ng/ml saptanmış ve bu bebeklerin D vitamini eksikliği açısından daha riskli olduğu vurgulanmıştır.

Fetusun plasenta boyunca D vitamini transferi yapan anne gibi benzersiz bir D vitamini kaynağı vardır. Anneden elde edilen D vitamini, fetusun yanı sıra yenidoğan için de formula gibi diğer diyet kaynaklarından veya takviyelerinden D vitamini alıncaya kadar ana D vitamini kaynağıdır (199, 200). Bu yüzden maternal D vitamini eksikliği sadece anneyi değil fetusu da etkiler, çünkü henüz doğmamış bebeğin D vitamini durumu anneye bağlıdır (201). Çok sayıda araştırmacı bebek ve maternal serum konsantrasyonları arasında güçlü ve pozitif bir ilişki olduğunu, doğum sırasında kord kanındaki D vitamini konsantrasyonlarının, maternal seviyelerin % 68'i ile % 140'ı arasında değiştiğini bildirmişlerdir (121, 202-206). Çalışmamızda annelerin serum D vitamini ile kord kanı D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki literatürle benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Kord kanı düzeyleri, annelerin hemen doğum öncesi alınan serum D vitamini düzeylerinin %137'si idi. Çalışmalar çoğunlukla kord kanı D vitamini düzeylerini maternal serum D vitamini düzeyleriyle benzer (207) ya da maternal düzeylerden düşük (208) bulsa da literatürde çalışmamızla benzer şekilde kord kanı D vitamini düzeylerini maternal düzeylerden %40'a varan

oranlarda yüksek bulan çarpıcı, nadir çalışmalar mevcuttur (206, 209, 210). Ayrıca düşük maternal D vitamini düzeylerinde kord kanıyla aradaki farkın daha da derinleştiğini saptanmıştır (210). Bu ters sonuçları açıklamak için ek çalışmalar yapılması gerekmektedir. Ancak fetal dolaşımdaki 25(OH)D₃ konsantrasyonlarının anne ve fetusun dolaşımındaki DVBP konsantrasyonlarındaki farklılıklar nedeniyle maternal seviyeleri aşabileceği düşünülmektedir (211). Ek olarak numuneleri saklama koşulları ve çalışma tekniklerindeki farklılıkların sonuçlarda değişkenliğe neden olabileceği de bilinmektedir.

Çalışmamızda, literatürle kıyaslandığında kord kanında ortalama D vitamini düzeyi daha yüksek, D vitamini eksikliği ve yetersizliği prevalansı literatürde taranan oranların altında olsa da annelerde ve bağlantılı olarak kord kanında yaygın D vitamini eksikliği ve yetersizliği saptadık.

Park ve ark.'nın çalışmasıyla benzer şekilde, maternal serum ve kord kanı D vitamini düzeyleri ile gebelik yaşı ve doğum ağırlığı arasında ilişki saptamadık.

Gebelikte önerilen vitaminlerle 400 IU/gün maternal takviyenin, kord kanı D vitamini konsantrasyonlarını yeterince yükseltmediği farklı çalışmalarda bildirilmiştir (212). Bu yüzden daha yüksek dozların uygulandığı çalışmalar yapılmıştır. Amerikan Endokrinoloji Derneği, gebe kadınlara en az 600 IU/gün D vitamini önermekte ve >30 ng/ml kan seviyesini korumak için 1500-2000 IU/gün D vitamini gerekebileceğini belirtmektedir (187).

Çalışmamızda annelerin %54.5'i (30/55) gebelik sırasında D vitamini desteği almıştı. Destek alan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 15.57±5.35 ng/ml, destek almayan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 7.94±2.5 ng/ml bulundu. Maternal serumda ve kord kanında çalışılan D vitamini düzeylerinin gebelik sırasında düzenli olarak alınan D vitamini desteği ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla p<0.001 ve p<0.001). Vitamin desteği alan annelerin takip dosyalarından büyük çoğunluğunun yaklaşık 500 IU/gün D vitamini aldığı (Decavit Pronatal®, Koçak Farma, İstanbul, Türkiye) saptandı. Fakat vitamin desteği alan annelerin D vitamini düzeyi ortalamasının 15.57±5.35 ng/ml (<20 ng/ml) olması alınan D vitamini dozunun maternal serumda ve kord kanında yeterli D vitamin düzeylerini sağlamadığını düşündürdü.

Gebelikte ve laktasyon döneminde, annede ve bebekte D vitamini eksikliğini önlemek için gerekli D vitamini desteği dozu konusunda fikir birliği yoktur. Anne ve bebeğin optimal D vitamini alımını yaşanan coğrafi bölgeye ve ırka göre belirlemek için ileri çalışmalar gerekmektedir (201, 213). Pek çok çalışmada, gebe kadınlar dahil olmak üzere tüm bireylerin D vitamini düzeylerinin mümkün olan en erken sürede 40 ng/ml (100 nmol/l) hedef konsantrasyonuna ulaşması ve gebeliğin erken dönemlerinden itibaren bu seviyenin üzerinde tutulması gerektiği belirtilmektedir. Anne ve fetus için kalsiyum ve kemik homeostazının ötesine geçen optimum D vitamini metabolizmasını sağlamak için tüm kadınların gebelikten önce ve gebelik boyunca 4000 IU/gün D vitamini tüketmelerini dahi öneren çalışmalar mevcuttur. Gebelik sırasında en uygun D vitamini takviyesi dozu; DVBP ve DVR'nin genotip farklılıklarına, vücut kitle indeksi, annenin doğum anındaki durumu ve güneş ışığı maruziyeti, yaşanan coğrafi bölge, ırk gibi değişken faktörlere dayanır ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (214).

Yaşanan coğrafi bölge kadar gebeliğin geçirildiği ve doğumun gerçekleştiği mevsimin annelerin ve yenidoğan bebeklerinin D vitamini düzeyleri üzerine etkisi pek çok araştırmaya konu olmakta, annelerde olduğu gibi bebeklerde kord kanı D vitamini konsantrasyonlarının mevsimsel olarak değiştiği bilinmektedir (215). Kord kanı üzerindeki mevsimsel etki, beyazlarda Afro-Amerikan bebeklerde olduğundan daha fazladır (216-218). Bu etnik farklılıklar şaşırtıcı değildir çünkü daha fazla cilt pigmentasyonu olan veya güneş ışığına az maruz kalan anneler gebelik sırasında D vitamini takviyesi alsalar bile, bebekleri daha düşük D vitamini konsantrasyonu ile doğma eğilimindedir (204, 215). Kazemi ve ark. (219) tarafından İran'da yapılan ve 87 term bebeğin incelendiği bir çalışmada kış aylarında kadınların %86'sında, yenidoğanların %75'inde, yaz aylarında ise annelerin %46'sında ve yenidoğanların %35'inde D vitamini eksikliği tespit edilmiştir.

Araştırmalar enlem 40°'ye yükseldiğinde, yaz ve kış arası D vitamini etkili UV radyasyonunun mevsimsel değişkenliğinde önemli fark oluştuğunu ve Aralık-Ocak aylarında bu enlemde neredeyse hiç D vitamini etkili UV radyasyonu olmadığını ortaya koymuştur (220). Çalışmamızın yapıldığı Eskişehir ili 39-40° kuzey enlemlerinde yer almaktadır. Yaz mevsiminde doğan bebeklerin kord kanı D vitamini ortalaması (19.58 ng/ml), kış mevsiminde doğan bebeklerin kord kanı D vitamini

ortalamasına (13.65 ng/ml) kıyasla belirgin derecede yüksek ve kord kanı D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir fark mevcuttu ($p=0.021$).

Annelerin serum D vitamini düzeylerinde istatistiksel anlamlı mevsimsel fark saptanmadı ($p=0.331$) ancak en yüksek maternal D vitamini düzeylerine Mayıs ve Haziran aylarında ulaşıldı.

Terek ve ark. (180) yaşamın ilk gününde, ortalama kalsiyum seviyesini 8.3 ± 0.8 mg/dl ve ortalama fosfor seviyesini 4.6 ± 1.46 mg/dl saptamışlar ve D vitamini eksikliği olan durumlarda, ortalama fosfor seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda benzer şekilde kord kanı kalsiyum ortalaması 8.43 ± 0.98 mg/dl, kord kanı fosfor ortalaması ise 5.10 ± 1.53 mg/dl saptandı ancak kord kanı D vitamini düzeyleriyle kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

Düşük doğum ağırlıklı (DDA) prematüre bebeklerde kord kanında $25(\text{OH})\text{D}_3$ düzeyleri ve oral D vitamini takviyesinin bu düzeyleri nasıl değiştireceği konusunda mevcut bilgiler yetersizdir (63). Birçok çalışma, üçüncü trimesterde annelerde ve yaşamın ilk birkaç günündeki preterm bebeklerde serum D vitamini seviyesini normalleştirmek için D vitamini takviyesinin bireyselleştirilmesi gerektiğini savunmaktadır (221). Güçlendirilmiş anne sütü, rutin olarak önerilen miktarlarda preterm formulalar ve hatta çoğu zaman TPN, ÇDDA bebekler için gerekli D vitaminini sağlamadığından oral D vitamini takviyesi gereklidir.

Erken doğan bebeklere önerilen D vitamini takviyesi dozu, şiddetli D vitamini eksikliğinin sık görülmeyeceği toplumlardan elde edilen verilere dayanmaktadır ve yüksek riskli toplumlardaki bebekler için yetersiz kalmaktadır. Yüksek riskli toplumlarda erken doğan bebeklerin D vitamini durumları hakkındaki mevcut veriler yetersizdir.

Uzun yıllardır preterm bebekler için yüksek dozlarla karşılaştırıldığında, 400 IU/gün D vitamini desteğinin yeterli ve güvenli olduğu savunulmaktadır (222). AAP ve Kanada Pediatri Derneği, pediatrik popülasyonda D vitaminin kemik sağlığı üzerindeki olumlu etkilerine yönelik olarak pretermiler dahil tüm yenidoğan bebekler için 400 IU/gün D vitamini alımını önermektedir (63). Avrupa Çocuk Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Derneği (ESPGHAN) ise yaşamın ilk ayları boyunca günlük 800-1000 IU D vitamini alımı önermektedir (19).

Hindistan'da 2012 yılında yapılan ve başlangıçta ciddi D vitamini eksikliği olan 96 preterm bebeğin (28-34 gestasyonel hafta) dahil edildiği çalışmada 400 IU/gün ve 800 IU/gün D vitamini desteği karşılaştırılmış, postmenstrual 40. hafta ve postnatal 3. ayda yapılan ölçümlerde 400 IU/gün'e kıyasla 800 IU/gün D vitamini desteği alan bebeklerde D vitamini eksikliğinin daha hızlı düzeldiği gösterilmiştir. 800 IU/gün D vitamini desteği alan bir bebekte D vitamininin toksik düzeylere ulaşması nedeniyle yüksek doz D vitamini alan yenidoğanlarda serum D vitamini seviyelerini izlemek gerektiğine dikkat çekilmiştir (223).

İrlanda'da yapılan ve <32 gestasyonel hafta doğan 94 preterm infantın dahil edildiği prospektif bir çalışmada ilk 10 gün boyunca ortalama TPN ile 134 IU/gün D vitamini başlanarak 6 haftanın sonunda ortalama 623 IU/gün D vitamini desteğine ulaşan bebeklerin doğumda 11.5 ng/ml olan D vitamini ortalamaları, postnatal 10. günde 14.4 ng/ml'ye, ortalama 6 haftalık bir takviyeden sonra taburculuk sırasında ise 25.6 ng/ml'ye yükselmiştir (224). Bir başka İrlanda çalışması olan <32 gestasyonel hafta veya <1500 gram doğan 274 bebeğin dahil edildiği geniş bir kohort çalışmada ise, öncelikle günlük 200 IU oral D vitamini desteği verilerek besin içeriğiyle toplamda 400 IU/gün'e ulaşılması hedeflenmiş, enteral beslenmeyi tolere ettikten sonra (ortalama postnatal 18. günde) D vitamini düzeyleri çalışılmıştır. Bazal D vitamini düzeyleri <20 ng/ml olan bebeklerin D vitamini desteği artırılarak 400 IU/gün oral D vitamini ve ek olarak besinsel öğelerin içerdiği miktarda D vitamini ile günlük toplam doz 400 IU'nin üzerine çıkarılmıştır. Düzeltilmiş yaşları 6 haftalık olduklarında (ortalama postnatal 104. günde) %87 oranında >20 ng/ml düzeyine ulaştıkları saptanmıştır (225).

Çalışmamızda tüm bebeklere standart uygulamamız olan TPN ilk 24 saat içinde başlanarak ilk günden itibaren en az 160 IU/kg D vitamini desteği almaları sağlandı ve en geç postnatal 15. günde başlanan 400 IU oral D vitamini desteği anne sütü ve anne sütü destekleyicisi ile sürdürüldü. Bu şekilde günlük D vitamini 400-600 IU arasında sağlanmış oldu. Literatürdeki birçok çalışmadan farklı olarak kord kanında D vitamini eksikliği/yetersizliğine bağlı D vitamini takviyesinde değişiklik yapılmaksızın 30. gün D vitamini düzeyi 1 bebek dışında, 54 bebekte (%98,2) yeterli düzeye (>20 ng/ml) ulaştı. Hiçbir bebekte toksik düzeyde (>100 ng/ml) D vitamini

saptanmadı, 8 bebekte 50 ng/ml sınırının üzerinde idi. Kord kanı ile 30. gün arasında pozitif yönde korelasyon olması literatür ile uyumlu bulundu ($r=0.301$, $p=0.025$).

Ocak 2013'te yapılan bir çalışmada, enteral beslenmeye geçen tüm bebekler için oral D vitamini takviyesi uygulanmış, 186 ÇDDA ve 115 ADDA bebekte seri serum 25(OH)D₃ düzeyleri incelenmiştir. Çalışmada postnatal 4. haftada yapılan ölçümlerde hem ÇDDA hem de ADDA bebeklerin %80 oranında D vitamini yetersizliği veya eksikliği olduğu, 8. ve 12. haftalarda yapılan seri ölçümlerde ÇDDA bebeklerin serum D vitamini seviyesindeki artışın, ADDA bebeklere kıyasla anlamlı derecede hızlı olduğu saptanmıştır (63).

Çalışmamızda doğum ağırlığı 1000 gramın altında olan ADDA 23 bebeğin kord kanında D vitamini düzeyi (17.00 ± 12.37 ng/ml) ile 1000-1499 gram arası olan ÇDDA 32 bebeğin düzeyi (16.06 ± 7.20 ng/ml) arasında fark saptanmadı ($p=0.618$). 30. gün D vitamini düzeyleri de farksız bulundu.

Son yıllarda DVR'nin keşfi D vitamininin iskelet dışı etkilerine ve D vitamini eksikliğiyle ilgili olabilecek morbiditelere olan ilginin artmasına neden olmuştur. Bu yüzden D vitamininin preterm bebeklerde postnatal süreçteki morbiditelerle ilişkili olup olmadığı pek çok kez çalışılmış fakat çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Erken doğmuş bebekler, yalnızca D vitamini ve kalsiyum metabolizmasının iyi bilinen fizyolojik etkileriyle doğrudan ilişkili olan metabolik kemik hastalığı değil, aynı zamanda D vitamini ile ilgili olabilecek solunum ve bağışıklık sistemi işlev bozukluğuyla bağlantılı hastalıklar açısından da risklidir. Düşük seviyelerin erken doğum morbiditelerine katkıda bulunup bulunmadığı henüz bilinmemektedir ve gelecekteki çalışmalarda değerlendirilmelidir.

2019 yılında yayınlanan Uraş ve ark. (226) tarafından yapılan bir çalışmada 36 gestasyonel haftadan büyük 58 yenidoğan değerlendirilmiş, sonuç olarak erken yenidoğan dönemindeki solunum sıkıntısı nedenleriyle kord kanı D vitamini eksikliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak Fettah ve ark. (227) D vitamini düzeyi 15 ng/ml'nin altında olan prematüre bebeklerde RDS riskinde belirgin artış bildirmişlerdir. Benzer şekilde Onwuneme ve ark. (224) tarafından yapılan bir başka çalışmada 32 haftadan küçük 94 bebekte <12 ng/ml D vitamini düzeyleri, artmış oksijen gereksinimi ve solunum desteği ihtiyacıyla anlamlı derecede ilişkili bulunmuştur. 2016 yılında Joung ve ark. (228) tarafından yapılan ve kord kanında %45

oranında D vitamini yetersizliği saptanan 44 preterm bebeğin (<29 hafta) dahil edildiği çalışmada, kord kanı D vitamini düzeyleriyle BPD ve ek olarak prematürite, kültür kanıtlı sepsis, NEK, ROP, IVK, periventriküler lökomalazi ve mortalite arasında ilişki saptanmamıştır.

D vitamininin erken akciğer gelişimi ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli rolleri olduğu düşünüldüğünde, D vitamini durumu ile BPD gelişimi arasındaki ilişki eksikliği, BPD'nin çok faktörlü etiyojisine bağlı olabilir. Ayrıca D vitamini düzeylerine yansımayan D vitamini biyoyararlanımının ve DVR polimorfizminin çelişkili sonuçlara neden olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, Uraş ve ark., Joung ve ark.'nın çalışmalarıyla benzer şekilde kord kanı D vitamini düzeyi ile invaziv ve invaziv olmayan ventilasyon desteği, toplam oksijen alma süresi, RDS ve BPD arasında anlamlı ilişki saptamadık.

Terek ve ark. (180) tarafından 2014 ve 2015 yıllarında Ege Üniversitesi Hastanesi'nde <32 gestasyonel hafta doğan prematüre bebeklerle yapılan çalışmada D vitamini eksikliği ile yenidoğan sepsisi, solunum sıkıntısı, NEK, IVK ve mortalite arasında ilişki saptanmamış fakat gebelik sırasındaki düşük maternal D vitamini düzeylerinin, fetal büyümede gerilik gibi olumsuz durumların riskindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca intrauterin büyüme geriliği olan olguların %60'ında D vitamini düzeyi <20 ng/ml bulunmuştur. Çalışmamızda maternal ve kord kanı D vitamini düzeyleriyle doğum anı antropometrik ölçümleri arasında ilişki bulmadık. Ayrıca kord kanı D vitamini düzeyleri diğer prematürite morbiditeleri (NEK, IVK, SGA, kültür kanıtlı ve şüpheli sepsis sayısı) ve mortalite ile ilişkili bulunmadı.

İlişkili bulunan komorbid durumlar için D vitamini düzeyleriyle ilgili *cut-off* değerler belirlenememiştir. Çalışmalarda tek bir *cut-off* değeri olmaması nedeniyle ölçüm yöntemleri arasındaki farklılığın göz önünde bulundurulması ve D vitamini tayini için standardizasyon çalışmaları yapılmasının gerekliliği ifade edilmektedir (229). Ayrıca 25(OH)D₃ vitamini eksikliği veya yetersizliğinin uygun eşiği ve 25(OH)D₃ seviyelerinin en doğru ölçüm yöntemiyle ilgili hala kabul edilmiş bir fikir birliği yoktur (230). Farklı çalışmalardaki çelişkili sonuçların sebebi net değildir, ancak D vitamini analiz yöntemi, enlem, UV ışığına maruz kalma, yaşam tarzı alışkanlıkları ve genetik polimorfizmler gibi çeşitli faktörleri dışlayarak karşılaştırma yapmak oldukça güçtür. Gelecekteki araştırmalar, standartlaştırılmış bir D vitamini

ölçüm yöntemi kullanarak özellikle erken doğmuş bebeklerde D vitamini durumunu incelemelidir.

Sonuç olarak; preterm bebeklerde kord kanı veya doğum anı serum 25(OH)D₃ düzeylerinin maternal yeterliliğe bağlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, gebelik boyunca düzenli ve yeterli D vitamini takviyesi önem kazanmaktadır. Özellikle riskli toplumlarda takviye dozlarının yeniden gözden geçirilmesi ve tedaviye uyumun arttırılması için gebelere D vitaminin önemi konusunda bilinç kazandırılması gerekmektedir. Çalışmamızda gebelik boyunca tedavi uyumuyla ilgili net bilgi sahibi olmamakla beraber maternal D vitamini kullanımı %54.5 oranında idi. D vitamini alan ve almayan anneler arasında ortalama D vitamini düzeyleri arasındaki fark anlamlı olsa da hiçbir annede yeterli düzeye ulaşmamış olması dikkat çekiciydi. Bu durum ülkemizde 2011 yılında yayınlanan “Gebelere D Vitamini Destek Programı” genelgesinde yer alan “Tüm gebelerin 12. haftadan itibaren 1200 IU/gün D vitamini desteği alarak doğum sonrası 6 ay boyunca devam etmesi” önerisinin önemini desteklemektedir. Gebelikte D vitamini desteği konusunda toplumsal bilinç ve farkındalık arttırılmalıdır (71, 72).

D vitamin düzeyleri düşük olan gebelerin preterm bebeklerinin D vitamin düzeyleri ilk haftalar boyunca izlenmelidir. Düşük D vitamini takviyesi maliyeti göz önüne alındığında, gebelikte ve doğum sonrası süreçte bebekte D vitamini eksikliğinin önüne geçilebilirse, dünya çapında halk sağlığında bazı önemli gelişmelere yol açabilir.

Preterm doğum sonrasındaki morbiditelerin multifaktöriyel etiyojisi göz önüne alındığında, düşük D vitamini seviyelerinin bu bebeklerin yenidoğan döneminde maruz kaldıkları hastalıklara katkıda bulunup bulunmadığının tespit edilmesi zor olabilir. Bu hastalıkların D vitamini düzeyleriyle ilişkisini ve D vitamini takviyesinin gebelikteki yararlarını belirlemek için, belirli gebelik sonuçlarına odaklanan büyük, çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü klinik çalışmalarla daha fazla değerlendirme yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda maternal ve doğumda bebeklerin D vitamini eksikliğinin yüksek oranda olduğunu, kord kanı düzeylerinin maternal düzey, gebelikte D vitamini kullanımı ve mevsimle ilişkili olduğunu saptadık. Çalışmamızın en güçlü yanı, yüksek oranda D vitamini eksikliği veya yetersizliğiyle doğan ÇDDA bebeklerin ünitemizde

uygulanan postnatal D vitamini desteği ile 30. günde yeterli D vitamini düzeylerine ulaşabileceğini göstermiş olmasıdır.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. 1 Temmuz 2018-30 Eylül 2019 tarihleri arasında doğan ve doğum ağırlığı 1500 gramdan küçük 62 bebek çalışmaya dahil edildi, ilk 30 gün içinde (postnatal 3-15. günler arasında) eksitus olan 7 bebeğin çalışma dışı bırakılmasıyla çalışma 55 olgu ile tamamlandı.
2. Olguların 27'si (%49.1) erkek, 28'i (%50.9) kız, ortalama gestasyonel yaşı $29^{+3}\pm 2^{+2}$ hafta, ortalama doğum ağırlığı 1078 ± 295 gram idi.
3. Annelerin yaş ortalaması 32.02 ± 1.4 , D vitamini içeren multivitamin desteği alan anne sayısı 30 (%54.5), 15'inde (%27.2) preeklampsi olmak üzere 40 (%72.7) annede preeklampsi, GDM, GHT gibi ek hastalık mevcuttu.
4. Annelerin serum fosfor düzeyi ile kord kanı fosfor düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon ($r=0.311$, $p=0.021$) saptanmış olmasına rağmen annelerin kalsiyum ve alkalen fosfataz düzeyleri ile kord kanı sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı (sırasıyla $p=0.151$ ve $p=0.645$). Kord kanı D vitamini düzeyi ile kord kanı kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.093$, $p=0.233$, $p=0.115$).
5. Annelerin serum D vitamini ortalaması 12.10 ± 5.73 ng/ml, kord kanı D vitamini ortalaması 16.66 ± 9.62 ng/ml, 30. gün D vitamini ortalaması 39.14 ± 12.64 ng/ml olarak saptandı. Annenin serum D vitamini ile kord kanı ($r=0.665$, $p<0.001$) ve 30. gün D vitamini düzeyleri ($r=0.316$, $p=0.019$) ve kord kanı ile 30. gün arasında ($r=0.301$, $p=0.025$) istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı.
6. Annelerin önemli bir kısmının D vitamini düzeylerinde yetersizlik/eksiklik saptandı. 49 annede (%89.09) D vitamini düzeyi <20 ng/ml (eksiklik), 6 annede (%10.89) ise 20-30 ng/ml (yetersizlik) ölçüldü. D vitamini düzeyi >30 ng/ml (yeterli) anne yoktu. Çalışmamızda literatürle benzer şekilde yaygın maternal D vitamini eksikliği/yetersizliği saptandı.
7. Annelerin gelişmemiş ülkelerle benzer oranda %45.5 (25/55) gebelik sırasında D vitamini içeren multivitamin desteği almadığı, %54.5 (30/55) multivitamin desteği aldığı belirlendi. Maternal serumda ve kord kanında çalışılan D vitamini düzeylerinin gebelik sırasında alınan D vitamini desteği ile istatistiksel olarak anlamlı derecede ilişkili olduğu saptandı ($p<0.001$ ve $p<0.001$). Ancak

multivitamin desteği alan grubun D vitamini düzeylerinin ortalaması 15.57 ± 5.35 ng/ml (maternal D vitamini eksikliği <20 ng/ml) olması düşük doz D vitamini alımının gebelerde ve hekimlerde D vitamini takviyesi ihtiyacının giderildiği yanılığısına neden olabileceğini düşündürdü. Gebelerin D vitamini desteğinin önemine yönelik farkındalığının artırılmasına ve gebelikte D vitamini suplemantasyon dozlarının yeniden gözden geçirilmesine ihtiyaç vardır.

8. Kord kanında D vitamini eksikliği olarak tanımlanan <12 ng/ml D vitamini düzeyine sahip bebek sayısı 18 (%32.72), D vitamini yetersizliği olarak tanımlanan 12-20 ng/ml D vitamini düzeyine sahip bebek sayısı 21 (%38.18), D vitamini yeterli düzey olarak kabul edilen >20 ng/ml ölçülen bebek sayısı ise 16 (%29.09) idi. Kord kanı sonuçlarımız literatürle karşılaştırıldığında; ortalama D vitamini düzeyi literatür çalışmalarının üzerinde, D vitamini eksikliği/yetersizliği prevalansı literatür çalışmalarının altındaydı.
9. 30. gün D vitamini düzeyi 1 bebek hariç bebeklerin tümünde >20 ng/ml olarak saptandı. Sadece 1 bebekte 30. gün D vitamini düzeyi 16.49 ng/ml olarak ölçüldü. Yenidoğan ünitemizde uygulanan standart D vitamini desteği protokolü, kord kanında yüksek oranda mevcut olan eksik/yetersiz D vitamini düzeylerinin 30 günde normal aralığa yükselmesini sağladı. İlk 30 günde yapılan standart D vitamini desteği uygulamalarıyla D vitamini eksikliği oranında %32.7, D vitamini yetersizliği oranında %36.4 azalma, yeterli aralıkta D vitamini oranında %69.1 artış gerçekleştiğini ve doğumda yetersiz bulunan 25(OH)D₃ seviyelerinin düzenli ve uygun dozda takviye ile kolayca giderilebileceğini gösterdik.
10. Bebekler doğum ağırlıklarına (ADDA ve ÇDDA) veya gestasyonel haftalarına (28 gestasyonel haftadan küçük ve büyük) göre gruplandırıldığında kord kanı D vitamini düzeyleri ve 30. günde ulaşılan D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
11. Ayrıca maternal ve kord kanı D vitamini düzeyleri üzerine mevsimsel etki araştırıldı. Kış aylarında (Ekim-Nisan) doğan bebeklerin sayısı 27 (%49.1), yaz aylarında (Mayıs-Eylül) doğan bebeklerin sayısı 28 (%50.9) idi. Kış aylarında doğan bebeklerin kord kanı D vitamini ortalaması 13.65 ± 5.69 ng/ml, yaz aylarında doğan bebeklerin kord kanı D vitamini ortalaması ise 19.58 ± 11.67 ng/ml saptandı. Kord kanı D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir fark

saptandı ($p=0.021$). Kış aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini düzeyi ortalaması 11.33 ± 5.21 ng/ml, yaz aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini düzeyi ortalaması ise 12.84 ± 6.19 ng/ml saptandı. Yaz aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini ortalaması, kış aylarında doğan bebeklerin annelerinin serum D vitamini ortalamasından hafif yüksek bulundu fakat maternal serum D vitamini düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı mevsimsel bir ilişki saptanmadı ($p=0.331$). Çalışmamız yüksek enlemlerde bulunan coğrafi bölgelerde yaşayan gebelerde özellikle kış aylarında D vitamini ihtiyacının arttığını ortaya koydu.

12. Çalışmamızda ek olarak, kord kanı D vitamini düzeylerinin prematüre bebeklerde morbiditeler üzerine etkisi araştırıldı. Ancak mekanik ventilasyon, oksijen, surfaktan ve kan ürünü transfüzyonu ihtiyacı, SGA, BPD, NEK, IVK, ROP gibi yenidoğan morbiditeleriyle kord kanı D vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu durumun, vaka sayısının azlığı veya yenidoğan morbiditelerinin karmaşık ve çok faktörlü etiyolojisi ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bu konuda daha geniş vaka gruplarını içeren ve doz yanıtı randomize klinik çalışmalara gerek vardır.
13. 3 bebek (%5.5) postnatal 30. günden sonra eksitus oldu. Mortalite ve kord kanı D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($\chi^2=2.348$, $sd=2$, $p=0.375$).

KAYNAKLAR

1. Norman AW. 11/2011. Nutritional Aspects of Vitamin D California: University of California, Riverside. <https://vitamind.ucr.edu/about/> [26/12/2019].
2. Abrams SA, Coss-Bu JA, Tiosano D. Vitamin D: effects on childhood health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(3):162-70.
3. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Bmj*. 2013;346:f1169.
4. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(2):439-47.
5. Camargo CA, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics*. 2011;127(1):e180-e7.
6. Barrett H, McElduff AJBp, endocrinology rC, metabolism. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. 2010;24(4):527-39.
7. Holick MF, editor High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clinic Proceedings*; 2006;81(3):353-73.
8. Gomella TL, Cunningham MD, Eyal FG, Tuttle DJ. Neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 2013;1136.
9. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. 2006;116(8):2062-72.
10. Dabezies EJ, Warren PD. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clinical orthopaedics and related research*. 1997(335):233-9.
11. Abrams SA. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1676-e83.
12. Mitchell SM, Rogers SP, Hicks PD, Hawthorne KM, Parker BR, Abrams SA. High frequencies of elevated alkaline phosphatase activity and rickets exist in

extremely low birth weight infants despite current nutritional support. BMC pediatrics. 2009;9(1):47.

13. Welch TR, Bergstrom WH, Tsang RC. Vitamin D–deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. The Journal of pediatrics. 2000;137(2):143-5.
14. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2010;39(2):303-20.
15. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. Anne ve kordon kanında serum 25-hidroksikolekalsiferol değerleri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1981; 24: 207-14.
16. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. Journal of endocrinological investigation. 2000;23(3):173-7.
17. Andıran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. Nutrition. 2002;18(1):47-50.
18. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, Gura KM, Simpser E, Compher C, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36(5):506-23.
19. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli V, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010;50(1):85-91.
20. Dunn PM, C-F, Edition N. Francis Glisson (1597–1677) and the “discovery” of rickets. 1998;78(2):154-5.
21. Holick MF. Calcium, phosphorus and bone metabolism: calcium-regulating hormones. Harrison's principles of internal medicine. 1991:1888-902.

22. Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2018;58(5):755-69.
23. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt SJS. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. *Science*. 1981;211(4482):590-3.
24. Guyton A, Hall J. Paratiroid Hormonu, Kalsitonin, Kalsiyum ve Fosfat Mekanizması, D vitamini, Kemik ve Dişler. Çağlayan Yeğen B. *Tıbbi Fizyoloji*. 11 th ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2007. s.978-94.
25. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;(1):1-124.
26. Bikle D. Vitamin D: an ancient hormone. *Experimental dermatology*. 2011;20(1):7-13.
27. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB. The role of vitamin D in cancer prevention. *American journal of public health*. 2006;96(2):252-61.
28. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46:224-41.
29. Pettifor JM. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1725-9.
30. Dary O, Hurrell R. Switzerland World Health Organization, Food, Nations AOotU. Guidelines on food fortification with micronutrients. 2006;1-376.
31. Özkan B, Döneray HD. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54(2):99-119.
32. Weisman Y. Non-classic unexpected functions of vitamin D. *Pediatric endocrinology reviews*. 2010;8(2):103-7.
33. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF.

- Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*. 2008;29(6):726-76.
34. Fiscoletti M, Stewart P, Munns C. The importance of vitamin D in maternal and child health: a global perspective. *Public health reviews*. 2017;38(1):19.
 35. Hochberg Z. Rickets--past and present. Introduction. *Endocrine development*. 2003;6(1):1-13.
 36. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):26-34.
 37. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Progress in biophysics and molecular biology*. 2006;92(1):60-4.
 38. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;87(4):1080-6.
 39. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(1):26-34.
 40. Özkan B. Nutritional rickets. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. 2010;2(4):137-43.
 41. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2006;92(1):4-8.
 42. Bouillon R, Verstuyf A, Mathieu C, Van Cromphaut S, Masuyama R, Dehaes P. Vitamin D resistance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;20(4):627-45.
 43. Norman AW, Bouillon R. Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future. *Experimental Biology and Medicine*. 2010;235(9):1034-45.
 44. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol–vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal*. 2009;2(75):re4-re.
 45. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in

- the vitamin D endocrine system. *Endocrine reviews*. 1995;16(2):200-57.
46. Norman AW. Vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology*. 2006;147(12):5542-8.
 47. Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):491-9.
 48. Townsend K, Evans KN, Campbell MJ, Colston KW, Adams JS, Hewison M. Biological actions of extra-renal 25-hydroxyvitamin D-1 α -hydroxylase and implications for chemoprevention and treatment. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2005;97(1-2):103-9.
 49. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*. 2004;11(5):263-71.
 50. Wasserman RH. Vitamin D and the intestinal absorption of calcium: a view and overview. *Vitamin D: Elsevier*; 2005;411-28.
 51. Benn BS, Ajibade D, Porta A, Dhawan P, Hediger M, Peng J-B. Active intestinal calcium transport in the absence of transient receptor potential vanilloid type 6 and calbindin-D9k. *Endocrinology*. 2008;149(6):3196-205.
 52. Tietz NW, Ash KO. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Clinical Chemistry-Washington. 1995;41(10):1548-48.
 53. Wei MY, Giovannucci EL. Vitamin D and multiple health outcomes in the Harvard cohorts. *Molecular nutrition & food research*. 2010;54(8):1114-26.
 54. Intakes IoMSCotSEoDR. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride. National Academies Press (US); 1997. s.1-448.
 55. Tsiaras WG, Weinstock MA. Factors influencing vitamin D status. *Acta dermato-venereologica*. 2011;91(2):115-24.
 56. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the

- Institute of Medicine: what clinicians need to know. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(1):53-8.
57. Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D: where do we go from here? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(10):2987-96.
 58. Pilz S, Tomaschitz A, Marz W, Drechsler C, Ritz E, Zittermann A. Vitamin D, cardiovascular disease and mortality. Clinical endocrinology. 2011;75(5):575-84.
 59. Nations F, Inuit, Health MHCJPC. Canadian Paediatric Society, "Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants,". 2007;12(7):583-9.
 60. Özkan DB. 18/01/2019. D Vitamini: Çoğu Zarar ? Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği. http://www.cocukendokrindiyabet.org/uzman_gorusleri/65 [24/12/2019].
 61. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. 09.04.2018. Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenmesi Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_rehber_2018.pdf [25/12/2019].
 62. Acunaş B, Baş AY, Uslu S. 09/04/2018. Yüksek Riskli Bebek İzlem Rehberi 2018 Güncellemesi. Türk Neonatoloji Derneği. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2018/01/yuksek_riskli_bebek_izlem_rehberi.pdf [25/12/2019].
 63. Munshi UK, Graziano PD, Meunier K, Ludke J, Rios A. Serum 25 hydroxy vitamin D levels in very low birth weight infants receiving oral vitamin D supplementation. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2018;66(4):676-9.
 64. Hatun S, Bereket A, Özkan B, Çoskun T, Köse R, Çalıkoğlu A. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. Archives of disease in childhood. 2007;92(4):373-4.

65. Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatrica*. 2011;100(9):1195-9.
66. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 29/04/2005. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi. T.C. Sağlık Bakanlığı. http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/bebek_dvit_yet_kemik_kor_projesi.pdf [24/11/2019].
67. Catharine RA, Christine LT, Ann LY, Heather BDV. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine of The National Academies. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/> [26/11/2019].
68. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2009;1(6):266-9.
69. Gür EB, Turan GA, Tatar S, Gökdoğan A, Karadeniz M, Çelik G. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2014;15(3):149-55.
70. Mertoğlu C, Günay M, Kulhan M. Gebelikte, gestasyonel diyabette ve üreme çağı kadınlarında D vitamini düzeyi. *Van Tıp Dergisi*. 2017;24(4):328-32.
71. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 19/12/2012. Gebelere D Vitamini Destek Programı. T.C. Sağlık Bakanlığı. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html> [24/11/2019].
72. Açıkgöz A, Günay T, Uçku R. Gebelikte D Vitamini Gereksinimi ve Desteklenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*. 2013;12(5):597-608.
73. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocrine reviews*. 1997;18(6):832-72.
74. Kovacs CS, Fuleihan. GE H. Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2006;35(1):21-51.

75. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):520-8.
76. Karras SN, Wagner CL, Castracane VD. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018;86:112-23.
77. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(6):1740-7.
78. Haddad JG, Boisseau V, Avioli LV. Placental transfer of vitamin D₃ and 25-hydroxycholecalciferol in the rat. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1971;77(6):908-15.
79. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *The American journal of clinical nutrition*. 2006;84(2):350-3.
80. Wieland P, Fischer J, Trechsel U, Roth H, Vetter K, Schneider H. Perinatal parathyroid hormone, vitamin D metabolites, and calcitonin in man. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1980;239(5):385-90.
81. Fleischman AR, Rosen JF, Cole J, Smith CM, Deluca HF. Maternal and fetal serum 1, 25-dihydroxyvitamin D levels at term. *Journal of Pediatrics*. 1980;97(4):640-2.
82. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical hypotheses*. 2010;74(1):71-5.
83. Kovacs CS. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: insights from animal models and clinical studies. *Annual review of nutrition*. 2012;32:97-123.
84. Bikle D, Gee E, Halloran B, Haddad JG. Free 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subjects with liver disease. *The Journal of clinical investigation*. 1984;74(6):1966-71.

85. Kumar R, Cohen W, Silva P, Epstein F. Elevated 1, 25-dihydroxyvitamin D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *The Journal of clinical investigation*. 1979;63(2):342-4.
86. Lund B, Selnes A. Plasma 1, 25-dihydroxyvitamin D levels in pregnancy and lactation. *Acta endocrinologica*. 1979;92(2):330-5.
87. Steichen JJ, Tsang RC, Gratton TL, Hamstra A, DeLuca HF. Vitamin D homeostasis in the perinatal period: 1, 25-dihydroxyvitamin D in maternal, cord, and neonatal blood. *New England Journal of Medicine*. 1980;302(6):315-9.
88. Delvin E, Gilbert M, Pere M, Garel J. In vivo metabolism of calcitriol in the pregnant rabbit doe. *Journal of developmental physiology*. 1988;10(5):451-9.
89. Paulson SK, Ford KK, Langman CB. Pregnancy does not alter the metabolic clearance of 1, 25-dihydroxyvitamin D in rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 1990;258(1):158-62.
90. Kovacs CS. Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2001;86(6):2344-8.
91. Halloran BP, DeLuca HF. Calcium transport in small intestine during pregnancy and lactation. *The American journal of physiology*. 1980;239(1):64-8.
92. Brommage R, Baxter DC, Gierke LW. Vitamin D-independent intestinal calcium and phosphorus absorption during reproduction. *The American journal of physiology*. 1990;259(4 Pt 1):631-8.
93. Kovacs CS, Woodland ML, Fudge NJ, Friel JK. Metabolism. The vitamin D receptor is not required for fetal mineral homeostasis or for the regulation of placental calcium transfer in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. 2005;289(1):133-44.
94. Pahuja DN, DeLuca HF. Stimulation of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization by prolactin in vitamin D-deficient rats. *Science*. 1981;214(4524):1038-9.

95. Mainoya JR. Effects of bovine growth hormone, human placental lactogen and ovine prolactin on intestinal fluid and ion transport in the rat. *Endocrinology*. 1975;96(5):1165-70.
96. Pasco JA, Wark JD, Carlin JB, Ponsonby AL, Vuillermin PJ, Morley R. Maternal vitamin D in pregnancy may influence not only offspring bone mass but other aspects of musculoskeletal health and adiposity. *Medical hypotheses*. 2008;71(2):266-9.
97. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(3):906-12.
98. Hollis BW, Pittard WBJ. *Metabolism*. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1984;59(4):652-7.
99. Lockau L, Atkinson SA. Vitamin D's role in health and disease: How does the present inform our understanding of the past? *International journal of paleopathology*. 2018;23:6-14.
100. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*. 2017;17(1):231.
101. De-Regil LM, Palacios C, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016(1).
102. Bener A, Al-Hamaq AO, Saleh NM. Association between vitamin D insufficiency and adverse pregnancy outcome: global comparisons. *International journal of women's health*. 2013;5:523-31.
103. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*. 2008;24(1):27-32.
104. Arnold DL, Enquobahrie DA, Qiu C, Huang J, Grote N, VanderStoep A. Early pregnancy maternal vitamin D concentrations and risk of gestational diabetes

- mellitus. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2015;29(3):200-10.
105. Yap C, Cheung NW, Gunton JE, Athayde N, Munns CF, Duke A. Vitamin D supplementation and the effects on glucose metabolism during pregnancy: a randomized controlled trial. *Diabetes care*. 2014;37(7):1837-44.
 106. Rodriguez A, García-Esteban R, Basterretxea M, Lertxundi A, Rodríguez-Bernal C, Iniguez C. Associations of maternal circulating 25-hydroxyvitamin D3 concentration with pregnancy and birth outcomes. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(12):1695-704.
 107. Sebastian A, Vijayaselvi R, Nandeibam Y, Natarajan M, Paul TV, Antonisamy B. A case control study to evaluate the association between primary cesarean section for dystocia and vitamin D deficiency. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2015;9(9):QC05-QC08.
 108. Gernand AD, Klebanoff MA, Simhan HN, Bodnar LM. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate. *Journal of Perinatology*. 2015;35(1):23-28.
 109. Klein LL, Gibbs RS, Clinics G. Infection and preterm birth. *Obstetrics Gynecology Clinics of North America*. 2005;32(3):397-410.
 110. Liu N, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2012;523(1):37-47.
 111. Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science*. 2006;311(5768):1770-3.
 112. Thandrayen K, Pettifor JM. Clinics M. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2010;39(2):303-20.
 113. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*. 2016;85(2):83-106.
 114. Ward L, Glorieux F, Pettifor J, Juppner H. Pediatric bone: biology and disease.

The spectrum of pediatric osteoporosis. 2 nd ed. Academic Press. 2003. s.401-31.

115. Kalra P, Das V, Agarwal A, Kumar M, Ramesh V, Bhatia E. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal mineral homeostasis and anthropometry of the newborn and infant. *British Journal of Nutrition*. 2012;108(6):1052-8.
116. Delvin E, Salle B, Glorieux F, Adeleine P, David L. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *The Journal of pediatrics*. 1986;109(2):328-34.
117. Brooke O, Brown I, Bone C, Carter N, Cleeve H, Maxwell J. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *British medical journal*. 1980;280(6216):751-4.
118. Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(6):1605-11.
119. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early human development*. 2009;85(4):231-4.
120. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ*. 2006;174(9):1273-7.
121. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau J, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstetrics and gynecology*. 1986;68(3):300-4.
122. Morales E, Rodriguez A, Valvi D, Iniguez C, Esplugues A, Vioque J. Deficit of vitamin D in pregnancy and growth and overweight in the offspring. *International Journal of Obesity*. 2015;39(1):61-68.
123. Yang N, Wang L, Li Z, Chen S, Li N, Ye R. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on neonatal vitamin D and calcium

- concentrations: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition research*. 2015;35(7):547-56.
124. Vaziri F, Dabbaghmanesh MH, Samsami A, Nasiri S, Shirazi PT. Vitamin D supplementation during pregnancy on infant anthropometric measurements and bone mass of mother-infant pairs: A randomized placebo clinical trial. *Early human development*. 2016;103:61-8.
 125. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. *The Journal of nutrition*. 2013;143(9):1432-8.
 126. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome. *Clinical endocrinology*. 2015;83(4):536-41.
 127. Grant CC, Stewart AW, Scragg R, Milne T, Rowden J, Ekeroma A. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration. *Pediatrics*. 2014;133(1):e143-e53.
 128. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, Mackay-Sim A, Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *International journal of developmental neuroscience*. 2007;25(4):227-32.
 129. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood*. 2008;93(6):512-7.
 130. Litonjua AA, Carey VJ, Laranjo N, Harshfield BJ, McElrath TF, O'Connor GT. Effect of prenatal supplementation with vitamin D on asthma or recurrent wheezing in offspring by age 3 years: the VDAART randomized clinical trial. *Jama*. 2016;315(4):362-70.
 131. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):788-95.

132. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LC, McNeill G, Martindale S. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(3):853-9.
133. Javaid M, Crozier S, Harvey N, Gale C, Dennison E, Boucher B. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *The Lancet*. 2006;367(9504):36-43.
134. Krishnaveni GV, Veena SR, Winder NR, Hill JC, Noonan K, Boucher BJ. Maternal vitamin D status during pregnancy and body composition and cardiovascular risk markers in Indian children: the Mysore Parthenon Study-. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(3):628-35.
135. Erkkola M, Kaila M, Nwaru B, Kronberg-Kippilä C, Ahonen S, Nevalainen J. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clinical & Experimental Allergy*. 2009;39(6):875-82.
136. Salle B, Rauch F, Travers R, Bouvier R, Glorieux F. Human fetal bone development: histomorphometric evaluation of the proximal femoral metaphysis. *Bone*. 2002;30(6):823-8.
137. Sparks JW. Human intrauterine growth and nutrient accretion. *Seminars in perinatology. Research Nebraska*. 1984;8(2):74-93.
138. Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud J-C, Salle BL, Senterre J. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clinics in perinatology*. 2000;27(1):147-70.
139. Rigo J, De Curtis M. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *Neonatal-Perinatal medicine: disease of the fetus and infant*. 2006;8:1492-523.
140. Pieltain C, de Halleux V, Senterre T, Rigo J. Prematurity and bone health. *Nutrition and Growth*. 2013;106:181-8.
141. Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta paediatrica*. 2007;96(7):969-74.

142. Land C, Schoenau E. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(1):107-18.
143. Rigo J. Neonatal osteopenia and bone mineralization. *Human health sciences: Endocrinology, metabolism & nutricion*. 2008;6(4).
144. Fewtrell MS. Does early nutrition program later bone health in preterm infants? *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(6):1870-3.
145. World Health Organization. 19.02.2017. Preterm Birth. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> [26.12.2019].
146. Çiçek N, Vitrinel A, Cömert S, Erdağ G, Aksoy F, Akın Y. Prematüre bebeklerin izlem sonuçları. *Türk Pediatri Arşivi*. 2005;40(1):33-8.
147. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, WB Saunders. 2004;9(6):429-35.
148. Eras Z, Bingöler Pekcici E, Atay G. Prematüre bebeklerin mortalite ve morbidite sonuçları. *Bakırköy Tıp Dergisi*. 2011;7(3):85-88.
149. Stephens BE, Vohr BR. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatric Clinics*. 2009;56(3):631-46.
150. Ömer E. 03/2019. Türkiye’deki Yenidoğan Merkezlerinde Mortalite. *Türk Neonatoloji Derneği*. <http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2019/03/Neonatoloji-say%C4%B1-31-Bask.pdf> [26.12.2019].
151. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
152. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *Bmj*. 2008;336(7655):1221-3.

153. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2006;11(5):317-26.
154. Nizet V, Ohtake T, Lauth X, Trowbridge J, Rudisill J, Dorschner RA. Innate antimicrobial peptide protects the skin from invasive bacterial infection. *Nature*. 2001;414(6862):454-57.
155. Chesney RW. Vitamin D and The Magic Mountain: the anti-infectious role of the vitamin. *The Journal of pediatrics*. 2010;156(5):698-703.
156. Liu N, Kaplan A, Low J, Nguyen L, Liu G, Equils O. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biology of reproduction*. 2009;80(3):398-406.
157. Delorme A, Danan J, Acker M, Ripoché M, Mathieu H. In Rat Uterus 17 β -Estradiol Stimulates a Calcium-Binding Protein Similar to the Duodenal Vitamin D-Dependent Calcium-Binding Protein. *Endocrinology*. 1983;113(4):1340-7.
158. Tribe RM. Regulation of human myometrial contractility during pregnancy and labour: are calcium homeostatic pathways important? *Experimental Physiology*. 2001;86(2):247-54.
159. Salvesen KÅ, Mørkved SJB. Randomised controlled trial of pelvic floor muscle training during pregnancy. *Bmj*. 2004;329(7462):378-80.
160. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Cook CR, Warner G. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(2):137: e1-e13.
161. Shakiba M, Iranmanesh MR. Vitamin D requirement in pregnancy to prevent deficiency in neonates: a randomised trial. *Singapore Med J*. 2013;54(5):285-8.
162. Singh J, Hariharan C, Bhaumik D. Role of vitamin D in reducing the risk of preterm labour. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2015;4(1):86-93.

163. Greer F. Fat-soluble vitamin supplements for enterally fed preterm infants. *Neonatal Network*. 2001;20(5):7-11.
164. Bishop N, Fewtrell M, Harvey NC. Metabolic bone disease in the neonatal period and its later sequelae. Academic Press. 2012. s.655-77.
165. Chan GM, Tsang RC, Chen I-W, DeLuca HF, Steichen JJ. The effect of 1, 25 (OH) 2 vitamin D3 supplementation in premature infants. *The Journal of pediatrics*. 1978;93(1):91-6.
166. Gray TK, Lowe W, Lester GE. Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D. *Endocrine reviews*. 1981;2(3):264-74.
167. Park S-H, Lee G-M, Moon J-E, Kim H-M. Severe vitamin D deficiency in preterm infants: maternal and neonatal clinical features. *Korean journal of pediatrics*. 2015;58(11):427-33.
168. Gurmeet S, Gursharn S, Harnoorjit K, Supriya M. Vitamin D levels in preterm and term neonates at birth. *International Journal of Contemporary Pediatrics*. 2017;4(1):48-52.
169. Shin YH, Yu J, Kim KW, Ahn K, Hong S-A, Lee E. Association between cord blood 25-hydroxyvitamin D concentrations and respiratory tract infections in the first 6 months of age in a Korean population: a birth cohort study (COCOA). *Korean journal of pediatrics*. 2013;56(10):439-45.
170. Wei S-Q, Qi H-P, Luo Z-C, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(9):889-99.
171. Wei SQ. Vitamin D and pregnancy outcomes. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2014;26(6):438-47.
172. Ataseven F, Aygun C, Okuyucu A, Bedir A, Kucuk Y, Kucukoduk S. Is vitamin d deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *International Journal for Vitamin Nutrition Research*. 2013;83(4):232-7.
173. Kim I, Kim SS, Song JI, Yoon SH, Park GY, Lee Y-W. Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight

- infants. *Korean Journal of Pediatrics*. 2019;62(5):166-72.
174. Cetinkaya M, Cekmez F, Erener-Ercan T, Buyukkale G, Demirhan A, Aydemir G. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *Journal of Perinatology*. 2015;35(10):813-17.
 175. Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, Babayiğit A, Cebeci B, Semerci S. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *Journal of Perinatology*. 2017;37(6):673-78.
 176. Yang L-R, Li H, Zhang T, Zhao R-C. Relationship between vitamin D deficiency and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Zhongguo dang dai er ke za zhi=Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2018;20(3):178-83.
 177. Shi Y, Liu T, Zhao X, Yao L, Hou A, Fu J. Vitamin D ameliorates neonatal necrotizing enterocolitis via suppressing TLR4 in a murine model. *Pediatric research*. 2018;83(5):1024-30.
 178. Chen Y, Zhu B, Wu X, Li S, Tao F. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ open*. 2017;7(8):1-9.
 179. Weinert LS, Reichelt AJ, Schmitt LR, Boff R, Oppermann MLR, Camargo JL. Vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in gestational diabetes. *PloS one*. 2016;11(10):1-11.
 180. Terek D, Özcan G, Ergin F, Köroğlu ÖA, Yalaz M, Akisu M. Vitamin D Deficiency in Premature Infants and Its Effects on Neonatal Prognosis. *The Journal of Pediatric Research*. 2018;5(1):37-41.
 181. Tian Y, Holzman C, Siega-Riz AM, Williams MA, Dole N, Enquobahrie DA. Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations during Pregnancy and Infant Birthweight for Gestational Age: a Three-Cohort Study. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2016;30(2):124-33.
 182. Iseki K, Tatsuta M, Uehara H, Iishi H, Yano H, Sakai N, et al. Inhibition of angiogenesis as a mechanism for inhibition by α -hydroxyvitamin D₃ and 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ of colon carcinogenesis induced by azoxymethane in Wistar rats. *International journal of cancer*. 1999;81(5):730-3.

183. Mangge H, Weghuber D, Prassl R, Haara A, Schnedl W, T Postolache T, et al. The role of vitamin D in atherosclerosis inflammation revisited: more a bystander than a player? *Current vascular pharmacology*. 2015;13(3):392-8.
184. Firrincieli D, Braescu T, Housset C, Chignard N. Illuminating liver fibrosis with vitamin D. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 2014;38(1):5-8.
185. Kaur H, Donaghue KC, Chan AK, Benitez-Aguirre P, Hing S, Lloyd M, et al. Vitamin D deficiency is associated with retinopathy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2011;34(6):1400-2.
186. Parekh N. Protective role of vitamin d against age-related macular degeneration: a hypothesis. *Topics in Clinical Nutrition*. 2010;25(4):290-301.
187. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
188. Yavuz DG. 10/2018. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu Ankara. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. http://temd.org.tr/admin/uploads/tbl_kilavuz/METABOLIK_KH_BOOK_web.pdf [25/12/2019].
189. İnce Z, Yıldızdaş HY, Demirel N. 2016. Yenidoğanda Sıvı ve Elektrolit Dengesi Rehberi. Türk Neonatoloji Derneği. http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/sivi_elektrolit_dengesi.pdf [26/12/2019].
190. Pieltain C, Vervoort A, Senterre T, Rigo J. Intérêt de la consommation de produit laitier et de la supplémentation en vitamine D au cours de la croissance. *Journal du Pédiatre Belge*. 2009;11(3):24-7.
191. Prentice A. Milk intake, calcium and vitamin D in pregnancy and lactation: effects on maternal, fetal and infant bone in low-and high-income countries. *Milk and Milk Products in Human Nutrition*. Karger Publishers. 2011. s.1-15.
192. Harvey NC, Javaid K, Bishop N, Kennedy S, Papageorgiou AT, Fraser R.

- Mavidos Maternal Vitamin D Osteoporosis Study: study protocol for a randomized controlled trial. The Mavidos Study Group. *Trials*. 2012;13(1):1-9.
193. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*. 2009;1(6):266-69.
 194. Güven A, Ecevit A, Tarcın A, Tarcın A, Özbek N. Yenidoğan bebeklerde kordon kanı vitamin D düzeyleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54:55-61.
 195. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC pregnancy and childbirth*. 2007;7(1):1-6.
 196. Dawodu A, Nath R. High prevalence of moderately severe vitamin D deficiency in preterm infants. *Pediatrics International*. 2011;53(2):207-10.
 197. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy*. 2013;68(2):220-8.
 198. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P, Litonjua AA, Weiss ST. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatric research*. 2014;75(1-1):75-80.
 199. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):529-33.
 200. Greer FR, Zachman RD. Neonatal vitamin metabolism: Fat soluble. *Principles of Perinatal—Neonatal Metabolism*: Springer, New York. 1998. s.943-75.
 201. Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *The American journal of clinical nutrition*. 2000;71(5):1317-24.
 202. Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1, 25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord

- serum after vitamin D2 supplementation in human pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*. 1984;40(5):1057-63.
203. Bouillon R, Van Baelen H, De Moor P. 25-hydroxyvitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1977;45(4):679-84.
 204. Lee JM, Smith JR, Philipp BL, Chen TC, Mathieu J, Holick MF. Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants. *Clinical pediatrics*. 2007;46(1):42-4.
 205. Hollis t BW, Pittard III WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1984;59(4):652-7.
 206. Wierzejska R, Jarosz M, Sawicki W, Bachanek M, Siuba-Strzelińska M. Vitamin D concentration in maternal and umbilical cord blood by season. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(10):1121.
 207. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Pediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(1):53-60.
 208. Godang K, Frøslie KF, Henriksen T, Qvigstad E, Bollerslev J. Seasonal variation in maternal and umbilical cord 25 (OH) vitamin D and their associations with neonatal adiposity. *European journal of endocrinology*. 2014;170(4):609-17.
 209. Dovnik A, Mujezinović F, Treiber M, Balon BP, Gorenjak M, Maver U, et al. Seasonal variations of vitamin D concentrations in pregnant women and neonates in Slovenia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;181(2014):6-9.
 210. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcified tissue international*. 2006;78(6):337-42.
 211. Gray TK, Lowe W, Lester GE. Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal

- metabolism of vitamin D. *Endocrine reviews*. 1981;2(3):264-74.
212. Cockburn F, Belton N, Purvis R, Giles M, Brown J, Turner T. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *British medical journal*. 1980;281(6232):11-4.
 213. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;79(5):717-26.
 214. Wagner CL, Hollis BW. The Implications of vitamin D status during pregnancy on mother and her developing child. *Frontiers in endocrinology*. 2018;9:500.
 215. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of nutrition*. 2007;137(2):447-52.
 216. Verity C, Burman D, Beadle P, Holton J, Morris A. Seasonal changes in perinatal vitamin D metabolism: maternal and cord blood biochemistry in normal pregnancies. *Archives of disease in childhood*. 1981;56(12):943-8.
 217. Greer FR, Marshall S. Bone mineral content, serum vitamin D metabolite concentrations, and ultraviolet B light exposure in infants fed human milk with and without vitamin D₂ supplements. *The Journal of pediatrics*. 1989;114(2):204-12.
 218. Basile L, Taylor S, Wagner C, Quinones L, Hollis B. Neonatal vitamin D status at birth at latitude 32° 72': evidence of deficiency. *Journal of Perinatology*. 2007;27(9):568-71.
 219. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *Journal of women's health*. 2009;18(6):835-9.
 220. Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis. *Molecular aspects of medicine*. 2008;29(6):453-61.
 221. Panda M, McIntosh J, Chaudhari T, Kent A. Do Maternal Vitamin D Levels

- Influence Vitamin D Levels in Preterm Neonates? International journal of pediatrics. 2019;2019:1-7.
222. Robinson MJ, Merrett AL, Tetlow V, Compston JE. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in preterm infants receiving oral vitamin D supplements. Archives of disease in childhood. 1981;56(2):144-5.
 223. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Pratap OT, Jain V, Gupta N. Trial of daily vitamin D supplementation in preterm infants. Pediatrics. 2014;133(3):e628-e34.
 224. Onwuneme C, Martin F, McCarthy R, Carroll A, Segurado R, Murphy J. The association of vitamin D status with acute respiratory morbidity in preterm infants. The Journal of pediatrics. 2015;166(5):1175-80.
 225. McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, Uduma O, Murray BF, Brady JJ. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. British Journal of Nutrition. 2013;110(1):156-63.
 226. Uraş N. Öner MY. Say B. Yenidoğanlarda Doğum Sonrası Solunum Sıkıntısı ile D Vitamini Eksikliği Arasındaki İlişki. İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları Dergisi. 2019;9(1):23-8.
 227. Fettah ND, Zenciroğlu A, Dilli D, Beken S, Okumuş N. Is higher 25-hydroxyvitamin D level preventive for respiratory distress syndrome in preterm infants? Journal of Perinatology. 2015;32(03):247-50.
 228. Joung KE, Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Michael Z, Tabatabai P. Vitamin D and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Journal of Perinatology. 2016;36(10):878.
 229. van den Ouweland JM, Beijers AM, Demacker PN, van Daal H. Measurement of 25-OH-vitamin D in human serum using liquid chromatography tandem-mass spectrometry with comparison to radioimmunoassay and automated immunoassay. Journal of Chromatography B. 2010;878(15-16):1163-8.
 230. De La Hunty A, Wallace AM, Gibson S, Viljakainen H, Lamberg-Allardt C, Ashwell M. UK Food Standards Agency Workshop Consensus Report: the choice of method for measuring 25-hydroxyvitamin D to estimate vitamin D

status for the UK National Diet and Nutrition Survey. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(4):612-9.



