

T.C.

MUĞLA SITKI KOÇMAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**MİADINDA KOMPLİKE OLMAYAN GEBELERDE D VİTAMİNİ
DÜZEYİNİN ULTRASONDA FETUSUN FEMUR
UZUNLUĞU/ABDOMİNAL ÇEVRE ORANINA (FL/AC) ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. BEGÜM AKTAŞ ÇİFTÇİ

TEZ DANIŞMANI

DR. ÖĞR. ÜYESİ MELİKE NUR AKIN

MUĞLA

2022

TEŞEKKÜR

Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca üzerimde çok emeği geçen Ürojinekoloji alanında bize yol gösterici olan, asistanı olmaktan gurur duyduğum hocamız Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. A.Akın Sivaslıoğlu başta olmak üzere, asistanlık sürecindeki emeklerinden ötürü Doç.Dr.Burcu Kasap, Doç.Dr.Eren Akbaba, Doç.Dr.Kemal Güngördük, Öğr.Gör.Dr.Burak Sezgin, Öğr.Gör.Dr.Fatih Pirinççi'ye, tez danışmanım Dr.Öğr.Üyesi Melike Nur Akın'a ve tez yazım sürecindeki destekleri için Op.Dr.Ferdi Kıncı ve Biyokimya Anabilim Dalı'nda Dr.Öğr.Üyesi Ercan Saruhan'a, bugünlere gelmemde büyük emekleri olan annem Aysun Aktaş ve babam Yüksel Aktaş'a , zorlu asistanlık sürecinde hep yanımda olan sevgili eşim Dr. Ali Çiftçi'ye teşekkür ederim.

Dr.Begüm Aktaş Çiftçi

ÖZET

D vitamini eksikliği tüm dünyayı etkileyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. D vitamini yetersizliği Türkiye’de % 47 gibi yüksek bir seviyede saptanmıştır⁽¹⁾. Düşük D vitamini seviyelerine sahip anneler ve bu annelerin bebekleri ile birçok hastalığın ilişkisi mevcuttur^(2, 3).

D vitamini insan vücudunda sentezlenebilen tek vitamindir. Hedef doku reseptörlerine D vitamininin etki edebilmesi için karaciğerde sitokrom p450-25 hidroksilaz (CYP27A1) ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)’ye daha sonrasında böbrekte 1-alfa hidroksilaz (CYP27B1) ile 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) ’ye dönüşmesi gerekmektedir. 1,25(OH)₂D, D vitamininin hedef organları olan barsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde etkisini gösterir. Aktif D vitaminin temel görevi barsaklardan kalsiyum (Ca) ve fosfor (P) emilimini artırmak ve parathormon (PTH) ile birlikte organizmanın Ca ve P homeostazisini sağlayarak kemik mineral dansitesini en optimal düzeyde tutmaktır.

Gebelik döneminde D vitamini ve kalsiyum metabolizması açısından optimal maternal durum korunurken, fetüste mineralize yapıların artmış gereksinimi karşılanmaya çalışılır. Maternal D vitamini durumu yenidoğan dönemindeki fetal depolar için çok önemlidir. Bu özellikle fetal kemik büyümesinin zirveye ulaştığı 3. trimesterde daha önemli hale gelmektedir.

Biz çalışmamıza 23/06/2021-03/03/2022 tarihleri arasında Muğla Eğitim Araştırma Hastanesinde 37 hafta ve üzeri haftalarda doğum yapan gestasyonel diabetes mellitus (GDM), preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, kronik hipertansiyon, tip 2 diabet, kollajen doku hastalığı, sigara kullanımı, kolestaz, kronik böbrek yetmezliği, kronik hastalık öyküsü olmayan gebeleri dahil ettik. Gebelerin özgeçmişi, soygeçmişi, D vitamini takviyesi alıp almadıkları sorgulandı ve doğum öncesi ultrasonografik ölçümleri yapıldı. Çalışma için gebelere kullanmakta olduklarının haricinde bir D vitamini takviyesi yapılmadı ve bu çalışma amaçlı doğum şekli ve zamanı değişmedi. Maternal serum 25(OH)D seviyelerine göre hastalar 20 ng/ml cut-off değer kabul edilerek 2 gruba ayrıldı ve serum değeri > 20 ng/ml olanlar normovitamin grubu, < 20 ng/ml olanlar hipovitamin grubu olarak

kabul edildi. Biz çalışmamızda komplike olmayan term gebelerdeki maternal serum 25(OH)D düzeyinin fetal femur uzunluğu/abdominal çevre (FL/AC) oranına etkisini araştırdık. Literatürdeki maternal serum 25(OH)D düzeyi ile fetal biyometri sonuçlarını karşılaştıran çalışmalar çelişkilidir. Biz çalışmamızda komplike olmayan term gebelerdeki maternal serum 25(OH)D düzeyi ile fetal biyometri ve doğum sonuçları ile bir ilişki saptamadık fakat maternal ve paternal boy ile femur uzunluğu (FL) ve FL/AC oranı arasında zayıf pozitif korelasyon saptadık.

Anahtar Kelimeler: 25-hidroksivitamin-D, Femur uzunluğu, Kalsiyum, FL/AC



ABSTRACT

Vitamin D deficiency is an important public health problem affecting the whole world. Vitamin D insufficiency was detected at a high level of 47% in Turkey. Many diseases are associated with mothers with low vitamin D levels and their babies.

Vitamin D is the only vitamin that can be synthesized in the human body. In order for vitamin D to affect target tissue receptors, it must be converted to 25(OH)D by cytochrome p450-25 hydroxylase in the liver and then to 1,25(OH)₂D by 1-alpha hydroxylase in the kidney. 1,25(OH)₂D exerts its effect on the target organs of vitamin D, namely the intestine, bone, kidney and parathyroid glands. The main task of active vitamin D is to increase the absorption of calcium and phosphorus from the intestines and to keep the bone mineral density at the optimal level by providing calcium and phosphorus homeostasis of the organism together with PTH.

While maintaining the optimal maternal condition in terms of vitamin D and calcium metabolism during pregnancy, the increased requirement of mineralized structures in the fetus is tried to be met. Maternal vitamin D status is very important for fetal stores in the neonatal period. This becomes especially important in the third trimester, when fetal bone growth reaches its peak.

We included pregnant women with no history of substance use, cholestasis, chronic kidney failure, gestational diabetes mellitus (GDM), preeclampsia, fetal growth restriction, chronic hypertension, type 2 diabetes, collagen tissue disease, smoking or other chronic illness to our research who gave birth at 37 weeks and above in Muğla Research Hospital between 23/06/2021-03/03/2022. The pregnant women's history, family history, whether they took vitamin D supplements were questioned, and prenatal ultrasonographic measurements were made. For the study, no vitamin D supplement was given to the pregnant women other than the ones they were using, and the mode and time of delivery for this study did not change. According to maternal serum 25(OH)D levels, the patients were divided into 2 groups, with a cut-off value of 20 ng/ml, and those with serum values > 20 ng/ml were considered the normovitamin group, and those with < 20 ng/ml were considered

the hypovitamin group. In our study, we investigated the effect of maternal serum 25(OH)D level on fetal femur length/abdominal circumference (FL/AC) ratio in uncomplicated term pregnancies. Studies comparing maternal serum 25(OH)D level and fetal biometry results in the literature are contradictory. In our study, we did not find a relationship between maternal serum 25(OH)D level and fetal biometry and delivery outcomes in uncomplicated term pregnancies, but we found a weak positive correlation between maternal and paternal height, femur length (FL) and FL/AC ratio.

Key words: 25-hydroxyvitamin-D, Femur length, Calcium, FL/AC

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	x
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması	2
2.2. Gebelikte D Vitamini ve Ca Fizyolojisi	3
2.3. Gebelik Sırasında Dolaşımdaki Mineraller ve Kalsiotropik Hormonlardaki Değişiklikler.....	4
2.4. İntestinal Kalsiyum Emiliminin Düzenlenmesi	5
2.5. Kemik Döngüsünde Mineral Metabolizması	6
2.6. D Vitamini ve Ca Eksikliğinin Etkileri	6
2.7. D vitamini ve Ca Eksikliğinin Gebelik Sürecine ve Fetüse Etkileri	7
2.8. Vitamin D ve Fetal Gelişim	8
2.9. D Vitamini Değerlendirilmesi	10
2.9.1. D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörler.....	10
2.9.2. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi	10
2.9.3. D Vitamini Takviyesi	11
2.10. Fetal Biyometri	12
2.10.1. Fetal Ultrason Parametreleri.....	13

2.10.2. Fetusun Büyümesini Bozan Durumlar	15
3.MATERYAL VE METOD.....	18
3.1. Çalışma Popülasyonu	18
3.2.Dışlama Kriterleri	18
3.3.Ultrasonografik Ölçümler	18
3.4. Yenidoğan Parametreleri	18
3.5. Laboratuvar Değerlendirmesi	19
3.6. İstatistiksel Analiz	19
4.BULGULAR	21
4.1. Demografik Veriler	21
4.2. Ultrasonografik Ölçümler	22
4.3. Doğum Sonuçlarının Değerlendirilmesi	23
5.TARTIŞMA	27
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	32
7. KAYNAKLAR	33

SİMGELER ve KISALTMALAR

AC: Abdominal Çevre

BMI: Body Mass Index

BPD: Biparietal Çap

Ca: Kalsiyum

C/S: Sezaryen

EFW: Tahmini Fetal Ağırlık

FL: Femur

FL/AC: Femur Uzunluğu/Abdominal Çevre

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HC: Baş Çevresi

IU: International Unit (uluslararası ünite)

Magnezyum: Mg

mg: Miligram

ng/ml: Nanogram/mililitre

nmol/l: Nanomol/litre

P: Fosfor

PTH: Parathormon

SGA: Gebelik haftasına göre küçük bebek

USG: Ultrason

UVB: Ultraviyole-B

VDR: Vitamin D Reseptörü

25(OH)D: 25-hidroksivitamin D

1,25(OH)₂D: 1,25 dihidroksivitamin D

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1 : D Vitamini Metabolizması

Şekil 2 : Materno-fetal D vitamini transferi

Şekil 3 : Fetal Kemik Gelişimi

Şekil 4: Ultrasonda BPD Ölçümü

Şekil 5: Ultrasonda FL Ölçümü

Şekil 6: Ultrasonda AC Ölçümü

Şekil 7 : Maternal D vitamini seviyesinin FL/AC oranı ile ilişkisi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Demografik Verileri

Tablo 2: Ultrasonografik Ölçümler

Tablo 3: Doğum Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Tablo 4: Maternal 25(OH)D Düzeyi ile Fetal Biyometri Karşılaştırılması

Tablo 5: Maternal 25(OH)D Vitamini Düzeyi İle Doğum Sonuçlarının Karşılaştırılması

Tablo 6: Yenidoğan Boy Ve Kilosu İle Anne Gravide Ve Paritesinin Karşılaştırılması

Tablo 7: Ultrasonda Ölçülen FL ve FL/AC Oranı İle Maternal ve Paternal Boyun Karşılaştırılması

1.GİRİŞ

Gebelikte maternal D vitamini düzeyi, anne ve fetuste birçok sağlık sonucu ile ilişkilendirilmiştir. GDM, preeklampsi, doğum şekli ve zamanlaması dahil olmak üzere obstetrik sonuçlar ve komplikasyonlar hakkında çok sayıda gözlemsel çalışma rapor edilmiştir⁽⁴⁾. D vitamin eksikliği olan gebe farelerin yavrularında ventriküllerde genişleme, nöronal büyüme faktörlerinde azalma, nörotransmitter oluşumunu sağlayan gen aktivitelerinde düşüklük olduğu bildirilmiştir⁽⁵⁾. Gebelik sırasındaki D vitamin yetersizliğinin organogeneziste bozukluklara neden olduğu anlaşıldıktan sonra gebelikte D vitamini alımı önerilmeye başlanmıştır^(6, 7).

D vitamininin en önemli iki formu; kolekalsiferol (Vitamin D3) ve ergokalsiferol (Vitamin D2)'dir. Vitamin D3 insan vücudunda üretilebilir fakat vitamin D2 üretilemez ve besinler ile dışarıdan alınır. Çoğunluğu, 7-dehidrokolesterolü pre-vitamin D3'e dönüştürmek için ultraviyole B (UVB) radyasyonunun etkisiyle cilt içinde endojen olarak oluşur.

D vitamininin, fetal kemik gelişimi başta olmak üzere gebelikte çok sayıda rolü vardır⁽⁸⁻¹⁰⁾. İskelet sisteminin en temel bileşeni olan kalsiyum homeostazını düzenler. Aktif D vitamini metabolitinin böbrek üretimi, gebelikte ilk trimesterde önemli ölçüde artar. Bu da fetusta yeterli Ca düzeylerini sağlamak için maternal sistemde daha yüksek barsak Ca emilimine neden olur

Aktif D vitaminin temel işlevi PTH ile birlikte ince bağırsaklardan Ca ve P emilimini sağlayarak vücudun Ca/P dengesini düzenlemektir⁽¹¹⁾. D vitamininin ayrıca immünomodülasyon ve hücrel çoğalma ve farklılaşma ile ilgili olduğu bilinmektedir⁽¹²⁾. Gebelik döneminde annelerin gelişmekte olan fetusa büyük miktarlarda kalsiyum aktarması gerekir. Fetal mineral ihtiyacı Ca, magnezyum (Mg) ve P'u aktif olarak taşıyan plasenta tarafından karşılanır.

Biz bu çalışmamızda, maternal 25(OH)D düzeyinin fetal biyometrik ölçümler ile fetal gelişim üzerine etkilerini indirek olarak ve yenidoğan doğum sonuçları üzerine etkilerini ise direk olarak ölçmeyi amaçladık.

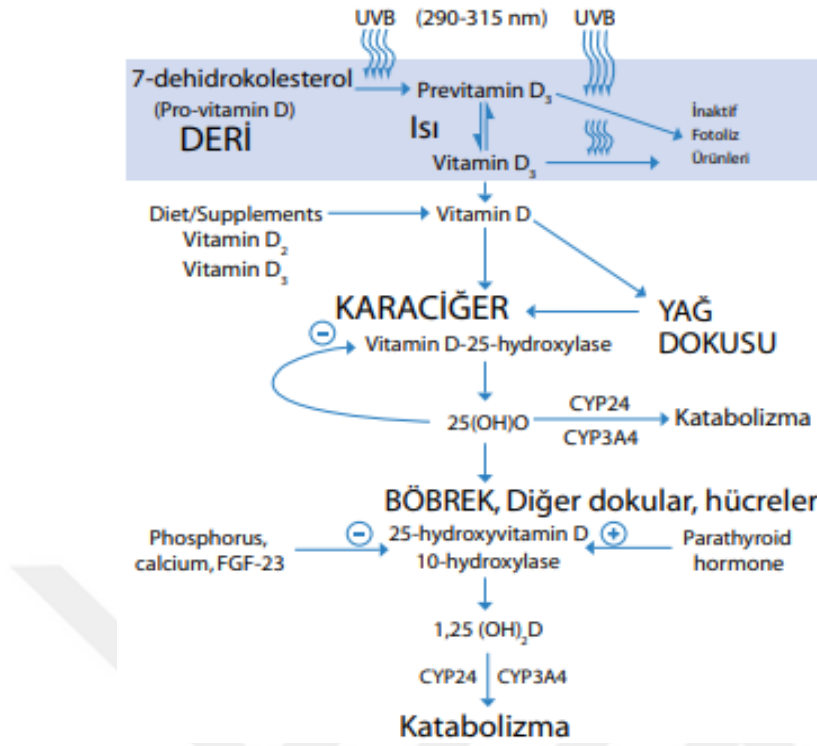
2.GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

D vitamini, esas olarak güneş maruziyeti ile elde edilen yağda çözünen bir vitamindir. Besinlerle alınan D vitamini bağırsakta emilir veya güneş ışığı ile derideki prekürsörlerinden D vitamini sentezlenir. Sentezlenen D vitamini plazmada α -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır⁽¹³⁾. Aktive olabilmek için vücutta 2 hidroksilasyon reaksiyonuna girer⁽¹⁴⁾. İlk olarak, D vitamini karaciğerde 25(OH)D'ye dönüştürülür. İkinci reaksiyon ise böbrekte meydana gelir, çünkü 25(OH)D hidroksile edilerek aktif 1,25(OH)₂D'ye dönüştürülür^(15, 16). Bu, biyolojik olarak vitamin D'nin en aktif şeklidir. Aktif D vitamininin yarılanma ömrü yaklaşık 3,5-21 saat arasında değişmektedir. 25(OH)D'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 2-3 haftadır.

D vitamininin hormon formu olan kalsitriol veya 1,25(OH)₂D, çocuk ve yetişkinlerde Ca ve P metabolizmasını düzenlemede anahtar rol oynamaktadır. Ca ve P'un barsak emilimini artırır, her ikisinin de renal tübüler yeniden emilimini artırır ve yeni kemik oluşumu için gerekli minerali sağlar. Kalsitriol olmadığında osteomalazi ve raşitizm gelişir⁽¹⁷⁾. Gebelik sırasında, kadın fizyolojisi günlük ihtiyacını karşılarken, gelişmekte olan fetüse önemli miktarda Ca ve P sağlamaya adapte olur⁽¹⁸⁾. Ayrıca fetus, mineralleri plasenta boyunca aktif olarak taşır ve hızla gelişen iskeletini mineralize etmek için yüksek serum mineral konsantrasyonlarını korur⁽¹⁷⁾.

D vitamini durumu, dolaşımda oldukça uzun bir yarı ömre sahip olan 25(OH)D'nin serum konsantrasyonu ölçülerek değerlendirilebilir⁽¹⁶⁾. Vitamin D eksikliğinde, intestinal Ca ve P absorpsiyonu azalır, serum iyonize Ca düzeyleri düşer, PTH sentezi stimüle olur⁽¹⁹⁾. Düşük serum iyonize Ca⁺⁺, PTH salınımını uyarır, böbreğin distal tübülünde renal Ca geri emilimini artırır, proksimal tübül P geri emilimini azaltır ve 1,25(OH)₂D sentezini artırır. D vitamini, metabolitlerine 24-hidroksilaz enzimi ile ayrılır. Kalsitriol aside dönüştürülür ve vücuttan uzaklaştırılır⁽²⁰⁾. D vitamini metabolizması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1 : D Vitamini Metabolizması⁽²¹⁾

2.2. Gebelikte D Vitamini ve Ca Fizyolojisi

Vitamin D yakın geçmişe kadar vücutta Ca ve P düzeylerini regüle eden, kemik mineralizasyonundaki önemli rolü ile bilinen bir prohormon olarak bilinmekteydi^(19, 22). Günümüzde vitamin D reseptörlerinin pek çok farklı hücre çeşidinde bulunduğu ve biyolojik etkilerinin mineral metabolizması kontrolünün çok ötesinde olduğu anlaşılmıştır. Vitamin D; plasental implantasyon, immün fonksiyonlar, inflamatuvar yanıt ve glikoz homeostazı üzerine de etkilidir⁽¹³⁾

Fetus, vitamin D ihtiyacını anneden plasental geçiş yolu ile sağlar⁽²³⁾. Yenidoğan kord kanı 25(OH)D düzeyi anne kanı ile koreledir⁽²⁴⁾. Yenidoğandaki D vitamini plazma seviyeleri, bazı çalışmalarda daha düşük değerler bildirmesine rağmen⁽²⁵⁾, anne seviyelerinin yaklaşık %60-70'ine karşılık gelmektedir. Fetus 25(OH)D için tamamen anneye bağımlı olduğundan, gebelikte maternal 25(OH)D seviyesi önemli bir husustur.

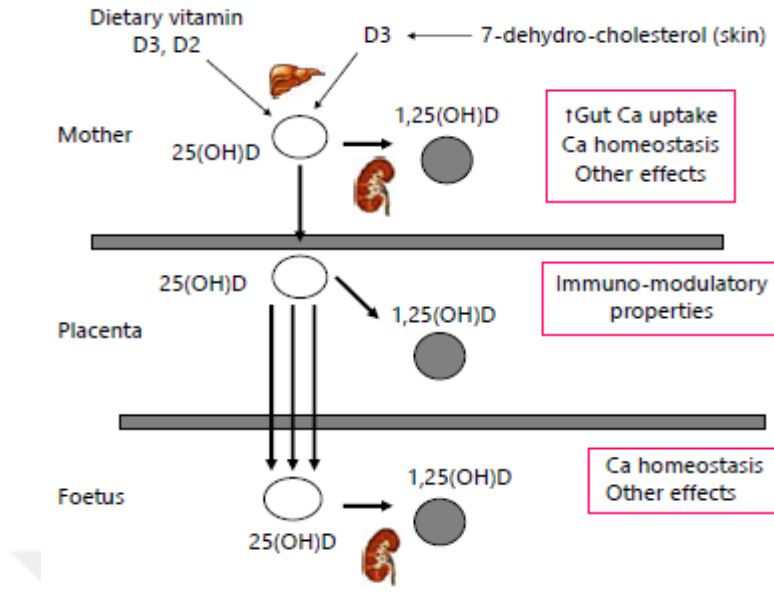
Gebelik sırasında, Ca ve P metabolizmasında özellikle 3. trimesterde, fetal iskelet içinde Ca birikimine izin veren önemli değişiklikler meydana gelir. Serbest $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ gebeliğin erken dönemine göre 3. trimesterde artar⁽⁴⁾. Yapılan çalışmalarda serum kalsitriolün 2 ile 3 kat arttığı ve 3. trimesterde en yüksek seviyelerine ulaştığı bulunmuştur⁽²⁶⁻²⁸⁾

Toplam serum Ca miktarı; iyonize (serbest), kompleks (bikarbonat ve sitrat ile) ve albümine bağlı fraksiyonlardan oluşur⁽²⁹⁾. Gebelikte meydana gelen intravasküler sıvı artışı ve hemodilüsyon nedeniyle serum albümin ve hemoglobin değerleri düşer, doğuma kadar albümin düzeyi düşük kalır. Albümin miktarındaki bu azalma, total serum Ca seviyesinin normalin çok altına düşmesine neden olur, ancak bu fizyolojik olarak önemsizdir⁽²⁹⁾. Fizyolojik olarak önemli olan iyonize Ca miktarıdır. Yapılan çalışmalarda albümine göre düzeltilmiş Ca ve iyonize Ca seviyelerinin gebelik boyunca değişmediği gösterilmiştir^(28, 30).

2.3. Gebelik Sırasında Dolaşımdaki Mineraller ve Kalsiotropik Hormonlardaki Değişiklikler

Normal bir gebelikte, serum Ca seviyesi %5-10 azalırken, serum P ve Mg seviyesi değişmeden kalır⁽¹⁸⁾. Gebelik dönemi dışında günlük olarak intestinal sisteme giren 1000 miligram (mg) Ca'un 200 mg'lık bir kısmı absorbe edilir. Bu miktar, gebelik ilerledikçe kademeli olarak artar ve üçüncü trimesterde yaklaşık 400 mg/gün'e ulaşır. Kalsiyum absorpsiyonundaki bu artışa $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aracılık eder⁽³¹⁾.

Yenidoğan D vitamini rezervleri $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin, gebeliğin ilk aylarında plasenta aracılığı ile anneden fetusa geçmesiyle başlar. $25(\text{OH})\text{D}$ plasentayı kolayca geçer ve fetal böbrekler tarafından $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'ye aktive edilir. D vitamininin aktif formu $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ plasentayı geçemez. Anne serumunda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeylerinin artışı çoğunlukla böbrekte meydana gelirken⁽³²⁾, fetal serumda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeylerinin artması muhtemelen plasenta dokularında ve fetusun kendisinde meydana gelen sentezle ilgilidir⁽³⁾. Böbreklerde $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ sentezi ise; PTH, Ca ve P düzeylerine göre düzenlenir⁽¹³⁾. Materno-fetal D vitamini transferi Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2: Materno-fetal D vitamini transferi⁽³³⁾

2.4. İntestinal Kalsiyum Emiliminin Düzenlenmesi

Ca'un fraksiyonel barsak emilimi normalde alımın yaklaşık %25'idir⁽³⁴⁾. Bu sürdürülürse, gebeler fetüse günde 300 mg Ca sağlamak için 3. trimesterde günde fazladan 1200 mg Ca'a ihtiyaç duyacaktır⁽³⁵⁾. Stabil Ca izotoplarını (48ca, 44ca, 42ca) kullanan çalışmalar ve diğer metabolik denge çalışmaları gebelerde Ca'un fraksiyonel emiliminin 2 katına çıktığını göstermiştir^(26, 27). Hayvan modellerinde gebelik sırasında Ca, P ve Mg'un fraksiyonel barsak emiliminin de ikiye katlandığı gösterilmiştir⁽²⁶⁾. İlk trimesterde intestinal Ca absorpsiyonu artmasına rağmen fetal Ca ihtiyacının pik yapması 3. trimesterde olur. Bunun, gebelik ve laktasyon döneminde Ca ihtiyacının artmasından önce anne iskeletinin Ca depolamasına izin verdiği düşünülmektedir⁽²⁹⁾. Artan barsak emilimi, gelişmekte olan fetüsün mineral gereksinimlerini karşılamak için birincil maternal adaptasyondur⁽³⁵⁾. Termde fetal iskeletteki çoğu Ca'un gebelik sırasında annenin diyetinden emildiği gösterilmektedir⁽²⁶⁾.

2.5. Kemik Döngüsünde Mineral Metabolizması

Anne iskeletinden mineral Emilimi, fetüs içi potansiyel bir kaynaktır. Ca alımı kendisinin ve bebeğinin ihtiyaçları için yetersiz olan bir gebede sekonder hiperparatiroidizm ve iskelet rezorpsiyonu indüklenenecektir⁽³⁵⁾. Ancak yeterli Ca tüketen gebelerde iskeletten mineral kaybının çok az olduğu görülmektedir.

D vitamini hem osteoblast hem osteoklast aktivitesi üzerine etkilidir. Normal 25(OH)D seviyeleri 1 alfa hidroksilazı aktive ederek 1,25(OH)₂D yapımını artırır. 1,25(OH)₂D etkisiyle bağırsaklardan emilen Ca'un da yardımıyla osteoblastik aktivite artar ve kemik mineralizasyonu gerçekleşir. Vücutta Ca veya 25(OH)D seviyeleri normalin altına indiğinde artan PTH etkisiyle ortaya çıkan 1 alfa hidroksilaz aktivitesi sonucu oluşan 1,25(OH)₂D bu sefer osteoklastik aktiviteyi artırarak kana Ca salınımını sağlamaya çalışmaktadır. Ca tüketimi yetersiz olan kadınlarda daha fazla kemik mineral yoğunluğu kaybı beklenir. Bununla paralel olarak gebelerin, geç gebelikte ve lohusalıkta spontan vertebral kompresyon kırıkları ile başvurduğu nadir vakalar arasında çok düşük Ca alımı bulunmuştur⁽³⁶⁾. Erken gebelikten veya gebeliğin ortalarından itibaren artan kemik rezorpsiyonunu destekleyecek şekilde yıkım belirteçlerinin idrarda (deoksipiridinolin, piridinolin ve hidrokspirolin) ve kanda (c-telopeptit) arttığı gösterilmiştir⁽¹⁸⁾.

2.6. D Vitamini ve Ca Eksikliğinin Etkileri

Vitamin D eksikliği özellikle bebekler, çocuklar, ergenler, yetişkinler ve yaşlılar arasında yüksek prevalansa sahip dünya çapında yaygın bir sağlık sorunudur⁽³⁷⁾. 25 nanomol/litre (nmol/l)'nin altındaki 25(OH)D değerleri, artan raşitizm ve osteomalazi riski ile ilişkilidir⁽³⁸⁾. Yetersizliği diyabet, çeşitli kanser türleri, kalp hastalıkları, obezite, otoimmün hastalıklar, hipertansiyon ve immünite ile ilişkilendirilmiştir⁽³⁹⁾. Annedeki D vitamini yetersizliğinin annede preeklampsi riskini arttırdığı, fetüste ise beyin gelişimini, baş çevresi ve boy büyümelerini olumsuz etkileyebileceği, infantil rikets, neonatal hipokalsemi, konjenital katarakt gibi hastalıklara yol açabileceği düşünülmektedir⁽⁴⁰⁾. Aktif D vitamini hücre içinde bulunan D vitamini reseptörlerine (VDR) bağlanarak etkilerini gösterir.

Vücuttaki D vitamini seviyeleri mevsimlere bağlı değişkenlik gösterir. Vitamin D eksikliği belirtileri, D vitamini seviyelerinin en düşük seviyelerine ulaştığı kış mevsiminde daha yaygındır⁽⁴¹⁾.

2.7. D vitamini ve Ca Eksikliğinin Gebelik Sürecine ve Fetüse Etkileri

D vitamini eksikliği, dünya çapında hem genel popülasyonda hem de gebelerde yaygın bir durumdur. Yapılan klinik çalışmalarda, gebelikte D vitamini eksikliği prevalansı etnik ve coğrafi parametrelere bağlı olarak dünya çapında %20 ile %84 arasındadır. Gebelik sırasında, D vitamininin etkileri hala değerlendirilmektedir ancak fetal iskelet gelişimi için gerekli olduğu düşünülmektedir⁽²²⁾. Gebelik sırasında, fetal iskelet gelişimi için maternal Ca depolarının mobilizasyonu gereklidir⁽²²⁾. Bu artan maternal kemik mobilizasyonu ve en azından kısmen 1,25(OH)₂D'nin aracılık ettiği barsakta artan Ca emilimi gibi çeşitli fizyolojik adaptasyonlara yol açar⁽²²⁾.

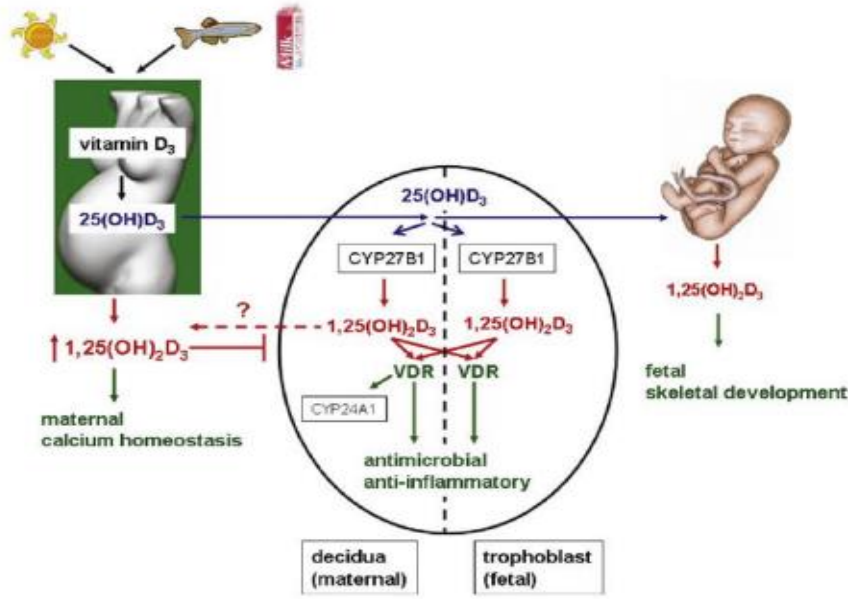
Vitamin D eksikliğinin; erken doğum, iskelet, bağışıklık ve solunum sistemlerini etkileyen olumsuz fetal sonuçlar dahil olmak üzere çok çeşitli klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren artmış kanıtlar vardır⁽⁴⁾. Gebelikte vitamin D eksikliğinin preeklampsi, hipertansiyon, sezaryen (C/S), GDM vb. risklerde artış ile de ilişkili olduğu bulunmuştur^(42, 43). Gebelik sırasında yetersiz D vitamini alımının düşük doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur⁽⁴⁴⁾. Maternal D vitamini durumu ile doğum sonrası büyüme arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, anneleri gebelik sırasında D vitamini takviyesi alan çocukların, yaşamın ilk yılında önemli ölçüde daha yüksek ağırlıkları bildirilmiştir⁽⁴⁵⁾. Yakın zamanda yapılan bir araştırma, erken gebelikte D vitamini düzeyleri ≤ 29.9 nmol/l (12 ng/ml) olan annelerden doğan bebeklerin, D vitamini düzeyleri ≥ 50 nmol/l (20 ng/ml) olan annelerden doğan bebeklere kıyasla önemli ölçüde daha düşük doğum ağırlığına sahip olduğu ve gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlığı olma riskinin arttığını göstermiştir⁽⁴⁵⁾. 3000'den fazla gebeliği kapsayan birçok farklı etnik gruptan oluşan bir kohort çalışmasında 13. gebelik haftasında saptanan D vitamini eksikliği, düşük doğum

ağırlığı ve artan gebelik haftasına göre küçük bebek (SGA) riski ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁵⁾.

Çocuklukta longitudinal büyüme ve kemik mineralizasyonu da gestasyonel D vitamini seviyesinden etkilenebilir. Fetal dönemde, D vitamini femoral büyüme ile ilişkili görünmektedir^(46, 47). D vitamini düzeyi düşük gebelerden doğan bebeklerin doğumda, uzun kemik uzunluğunun azaldığı bulunmuştur⁽⁴⁸⁾. Ancak literatürde kesin olarak kabul edilmiş bir durum değildir ve bazı araştırmalar bu sonuçlara katılmamaktadır^(49, 50). Ayrıca klinik olarak, neonatal hipokalsemi nöbetlere neden olabilir ve kafatasının yumuşaması ve incilmesi (kraniotabes) ve nadiren dilate kardiyomiopati ile ilişkilendirilmiştir⁽⁴⁾.

2.8. Vitamin D ve Fetal Gelişim

Mineral ve kemik homeostazı, fetüste yetişkinlere göre farklı şekilde düzenlenir. İskelet oluşumu embriyoda başlasa da, kemik oluşumu ve mineralizasyonun hızlanması fetal gelişim sırasında⁽⁵¹⁾. Gebelik sürecinde, ortalama büyüklükte bir fetüs, iskelet mineralizasyonu ve diğer fizyolojik süreçler için 30 gr Ca, 20 gr P ve 0,8 gr Mg'a ihtiyaç duyar⁽²⁶⁾. Fetüsler, 3. trimesterde mineral içeriğinin yaklaşık %80'ini biriktirir. Fetal kemik gelişiminde genetik ve hormonal faktörlerin rolü mevcuttur⁽⁵²⁾. Fetal kemik gelişimi, maternal Ca, Mg, kafein, alkol alımı, sigara kullanımı gibi diğer faktörlerden de etkilenebilir⁽⁵³⁻⁵⁵⁾. Fetal kemik gelişimindeki süreç Şekil 3'te gösterilmiştir.



ŞEKİL 3⁽⁵⁶⁾: Fetal Kemik Gelişimi

Maternal D vitamini düzeyleri ile femur hacmi, kemik mineral içeriği ve tibial kesit alanı gibi neonatal kemik gelişimi arasında korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur⁽⁵⁷⁾.

Maternal D vitamini yetersizliği, anne ve bebek üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir. Uygun kemik gelişimini sağlamak için optimal ve minimum D vitamini seviyeleri çok tartışılan bir konudur⁽⁵²⁾. Bazı uzmanlar <20ng/ml konsantrasyonlarının çok düşük ve güvensiz olduğunu iddia ederken, diğerleri raşitizm riskinin <10 ng/ml konsantrasyonlarla ilişkili olduğunu öne sürmektedir⁽⁵⁸⁾.

Gebelikte anne serum 25(OH)D konsantrasyonları ile ultrason (USG)'da ölçülen fetal femur hacmi ve proksimal metafiz çapı birbiri ile ilişkilendirilmiştir. 357 gebe ile yapılan bir çalışmada; anne boyu, yağ dokusu ve serum D vitamininin femur boyutunun bağımsız belirleyicileri olduğu gösterilmiştir⁽⁵⁹⁾. Annedeki D vitamini düzeyinin, gebeliğin 19. haftasına kadar erken bir tarihte fetal kemik sağlığında önemli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir⁽³³⁾.

Doğum sonrası maternal kan Ca' u %20-30 oranında düşer ve bunu takip eden 24 saat içinde yetişkin seviyelerine yükselir⁽⁵¹⁾. Bebeklerde kemik kütlesini etkileyebilecek maternal D vitamini düzeylerini, takviye için uygun zamanı ve bu etkinin yaşam boyu devam edip etmediğini bilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.9. D Vitamini Değerlendirilmesi

2.9.1. D Vitamini Düzeyini Etkileyen Faktörler

Mevsimsel etkenler, D vitamini sentezi için en önemli çevresel faktördür. Kış ayları sentezin en az görüldüğü aylardır. Güneşlenme zamanı, süresi, güneşe maruz kalan deri yüzeyi de D vitamini sentez miktarı için değerlidir⁽⁶⁰⁾. Koyu renkli giysiler ve giyinme şekli (UVB)'nin deriye ulaşmasını engelleyerek deriden D vitamini sentezinin azalmasına sebep olur. Koyu tenli olan kişilerde melanin pigmenti UVB fotonlarını absorbe edebilmek için provitamin D3 ile yarışa girdiği için koyu tenli olanların aynı miktarda D vitamini sentez edebilmeleri için 10 kat kadar daha uzun süre güneşte kalmaları gerekmektedir⁽⁶⁰⁾. UVB ışınlarını yüksek oranda absorbe eden koruma faktörlü kremler D vitamin sentezini engeller.

Kısa barsak sendromu, çölyak hastalığı, kistik fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı, karaciğer hastalığı gibi biyoyararlanımın düştüğü durumlar da D vitamini eksikliğine neden olur. Ayrıca; prematürite, uzun süre anne sütü verilmesi, besinlerle yetersiz D vitamini alınması, obezite, gebelik ve laktasyon dönemleri, D vitamini metabolizmasını artıran ilaç kullanımı (antiepileptikler, steroidler, antifungal ilaçlar), granümatöz hastalıklar, böbrek hastalıkları da vitamin D düzeylerini etkilemektedir^(21, 61, 62).

2.9.2. D Vitamini Düzeyinin Değerlendirilmesi

Normal D vitamini düzeyi; rikets, osteomalazi gibi hastalıkları engelleyen, alınan Ca'un optimal şekilde emilimini sağlayan, serum PTH düzeylerini normal aralıkta tutan değer olarak bilinmektedir. Serum PTH düzeylerinin yükselmesine

neden olmayacak en düşük D vitamini düzeyleri eksiklik için eşik kabul edilmektedir^(21, 61, 62).

Endocrine Society 2011 yılında vitamin D eksikliğini tanımlamak için eşik değeri <20 ng/ml (<50 nmol/L) olarak belirlemiş, 21-29 ng/ml (52,5-72,5 nmol/L) arasını yetersizlik, >30 ng/ml (>75 nmol/L) düzeylerini ise optimal düzey olarak kabul etmiştir^(63, 64). Amerikan Çocuk Endokrinoloji Birliği tarafından ise 25(OH)D düzeyleri; <15 ng/ml (<37,5 nmol/L) ise eksiklik, 15-20 ng/ml (37,5-50 nmol/L) yetersizlik, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli kabul edilmiştir⁽⁶⁵⁾. Kalsiyum ve D vitamini alımı konusunda 'Institute of Medicine' (IOM) komitesi tarafından, 2011 yılında yayınlanan uzlaşi raporunda 20 ng/ml'nin üzerindeki 25(OH)D düzeyleri tüm bireyler açısından kemik sağlığı için yeterli kabul edilmiştir.⁽⁶⁶⁾

2012 yılında 'British Paediatric and Adolescent Bone Group' tarafından yayınlanan çalışmada D vitamininin iskelet sistemi üzerine olan etkisine değinilerek, 25(OH)D düzeyleri <10 ng/ml (25 nmol/L) olduğunda kemik mineralizasyonunun bozulduğu bildirilmiş ve 25(OH)D <10 ng/ml (25 nmol/L) ise eksik D vitamini, 10-20 ng/ml (25-50 nmol/L) ise yetersiz D vitamini, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini şeklinde değerlendirilerek bir sınıflandırma yapılmıştır^(60, 67).

2016 yılında 'Endocrine Society' tarafından yayınlanan uzlaşi raporuna göre ise 25(OH)D düzeyleri; <12 ng/ml (30 nmol/L) ise D vitamini eksikliği, 12-20 ng/ml (30-50 nmol/L) ise D vitamini yetersizliği, >20 ng/ml (>50 nmol/L) ise yeterli D vitamini olarak belirlenmiştir⁽⁶⁸⁾.

2.9.3. D Vitamini Takviyesi

2011 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan genelge ile gebelere ve emziren annelere D vitamini desteği verilmesine dair bir program oluşturulmuştur⁽⁵⁶⁾. Bu programa göre gebeliğin 12. haftasından doğumdan sonraki 6. ayın bitimine kadar günlük tek doz alınmak üzere 1200 International Unit (uluslararası ünite) (IU) (9 damla) D vitamini kullanımı önerilmiştir⁽⁶⁹⁾

Bir dizi ulusal ve uluslararası kılavuzlar, vitamin D eksikliği ve yeterlilik için eşik değerler konusunda önemli tartışmalar olsa da, gebelik sırasında D vitamini takviyesi önermekte veya eksiklik ve yeterliliğinin tanımlanması konusunda rehberlik önermektedir^(70, 71). ACOG ise, gebelikte yetmezlik saptandığında günlük 1000-2000 IU vitamin D replasmanı önerilmektedir. Yetmezlik olmadığında ise tahmini günlük ihtiyaç ve diyetle alınması önerilen miktar sırasıyla 400 ve 600 IU'dur ve günlük tolere edilebilir üst alım sınırı 4000 IU'dur⁽⁷²⁾.

D vitamini desteği başlanan anneler hiperkalsemi bulguları (iştahsızlık, bulantı, kabızlık, poliüri, polidipsi vb.) hakkında bilgilendirilmelidir.

2.10. Fetal Biyometri

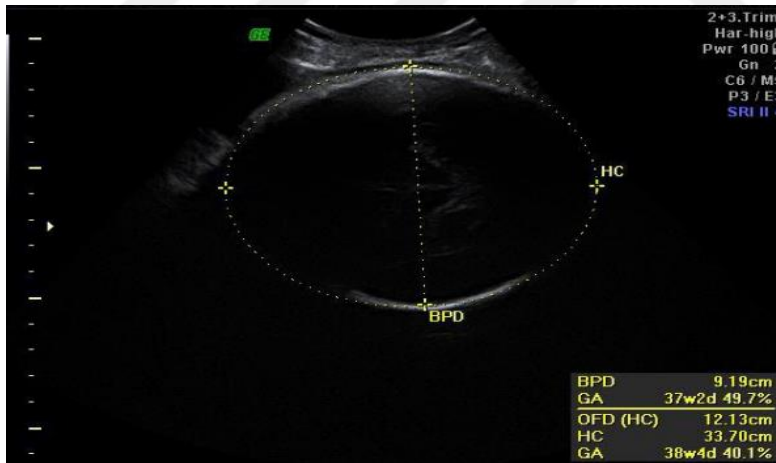
Gebelikte ultrasonografik değerlendirme; gebeliğin belirlenmesi, gebelik yaşının tahmini, fetal gelişimin değerlendirilmesi ve gelişim anormalliklerinin takibi gibi birçok endikasyonla yapılmaktadır. Fetal büyüme ve gelişim anormalliklerinin tanı ve değerlendirilmesi için uygun bir fetal biyometri yapmak şarttır. Antenatal dönemde indirekt olarak fetal gelişimin ve büyümenin değerlendirilmesinde fetusun ultrasonografik ölçümleri kullanılmaktadır. Fetal biyometrinin temel amacı, kabaca her gestasyonel hafta için ortalama, alt, üst ve arada yer alan değerlerden oluşan normal değerlerin saptanmasıdır. Bunlar da gestasyonel haftası kesin doğru olan popülasyonda yer alan olguların ölçümü ile elde edilir.

12. gebelik haftasından sonra bipariyetal çap (BPD) ölçülebilir hale gelir ve 14-20 haftalar arasında güvenilirdir. Fetal uzun kemik ölçümleri ise 14-16. haftalardan itibaren mümkün hale gelir. Eğer 2 veya 3. trimesterde ise multiple biyometrik parametreler BPD, baş çevresi (HC), abdominal çevre (AC), FL tek parametreden daha fazla değerlidir.

2.10.1. Fetal Ultrason Parametreleri

Gebelik yaşı tayini için klasik olarak 3 ölçüm yapılır; BPD, FL ve AC. Son yıllarda, rutin olarak baş çevresi (HC) ölçümü de önerilmektedir. Yaklaşık olarak 2. trimesterde, ortalama değerlerden 2 haftalık sapmalar (+/- 2 standart deviasyon) anormal kabul edilir. 3. trimesterde bu fark 3 haftaya kadar çıkabilir.

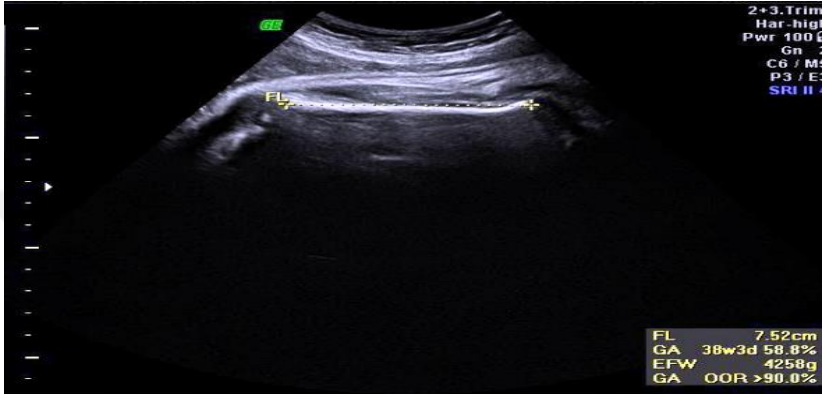
BPD; transvers kesitte, talamus ve kavum septum pellucidum düzeyinde ölçülür. Kesitlerde serebellum görülmemelidir. Ölçüm yakındaki parietal kemiğin dışından, uzaktaki kemiğin iç yüzüne kadar ve falksa tam dik olarak yapılmalıdır. Kemik yapı simetrik olmalı, distorsiyon ve oblik kesitler önlenmelidir. Son haftalarda BPD ölçümü, özellikle baş prezentasyonunda zor olabilir. Dolikosefali durumunda BPD düşük çıkabileceği için, baş çevresi ölçümü dikkate alınmalıdır. Baş çevresi de BPD ile aynı kesitte ve kemiklerin dışından ölçülür. BPD ölçümü Şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. Ultrasonda BPD Ölçümü

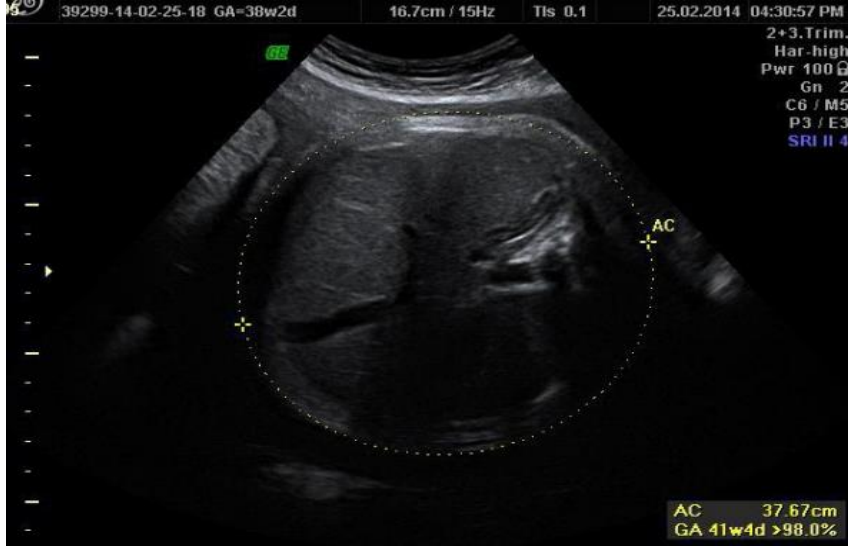
FL ölçerken femurun ses dalgalarına tam dik olmasına dikkat edilmeli ve distal epifiz ölçüme dahil edilmemelidir. Ortalama FL uzunluğu etnik gruplar arasında farklılık gösterir. Türk ırkından olan fetüslerde, FL ölçümünün, uluslararası

normogramlara göre, çok az da olsa düşük olabileceği akılda tutulmalıdır. 15–20. gebelik haftasında kısalmış FL belirlenmesi, özellikle izole bir bulgu olarak spesifik olmasa da, fetal Down sendromu olasılığının artmasıyla ilişkili bir belirteçtir. FL ölçümü 2. trimester ve sonrasında gestasyonel hafta tahmininde en önemli ve doğru sonucu vermektedir. FL ölçümü Şekil 5’te gösterilmiştir.



Şekil 5: Ultrasonda FL Ölçümü

AC; mide ve umbilikal ven düzeyinde, transvers kesitte ve cilt dışından ölçülür. Kotlar uzun aksları boyunca ve simetrik olmalıdır. Pratik olarak, kalp 4 odacık incelemesi için uygun pozisyondan kaudale hafif kaydırıldığında, AC ölçümü için ideal kesite ulaşılabilir. Bu kesitte kalp ve böbrekler görüntüye girmemelidir. AC tek başına bir ölçüm olarak fetal kilo ile en iyi korelasyon gösteren parametredir. Bu yüzden gestasyonel hafta tahmininde en az doğruluğu olan parametredir. AC intrauterin gelişme geriliği açısından en hassas parametredir. AC ölçümü Şekil 6’da gösterilmiştir.



Şekil 6: Ultrasonda AC ölçümü

EFW; ideal olarak HC, FL ve AC ölçümlerinden hesaplanır. %15'e varabilen hata payları söz konusu olabilir. Azalmış ağırlık intrauterin gelişme geriliği, artmış ağırlık maternal diabetes açısından takip gerektirebilir. Fetal adipoz dokudaki varyasyonlar, karın duvarı defektleri, iskelet displazileri, ağır hidrosefali, mikrosefali gibi biyometrik ölçümleri azaltan veya artıran fetal anomaliler doğru fetal ağırlığı yansıtmayabilir.

2.10.2. Fetusun Büyümesini Bozan Durumlar

İntrauterin gelişme geriliği nedenleri maternal, fetal ve plasental olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır.

Maternal vasküler hastalıklar ile ilişkili herhangi bir kronik hastalık ve/veya ilişkili hipertansif hastalıklar intrauterin gelişme geriliği veya SGA nedenleri arasındadır. Edinilmiş trombofili ve antifosfolipid sendromu gibi kanama bozuklukları da intrauterin gelişme geriliği ile ilişkili bulunmuştur. Sigara, alkol, kokain ve narkotik benzeri ilaç ve madde kullanımı SGA ile ilişkilidir. Maternal kötü beslenme ve SGA arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Doğum tartısı üzerine en

anlamli etki son trimesterde tam açlık durumunda olmaktadır. 26. gebelik haftasından önce protein alımında aşıırı azalma olması SGA ile ilişkili bulunmuştur. Ciddi kalori kısıtlaması (600-900 kcal/gün) da doğum ağırlığında az da olsa azalmalara neden olabilmektedir. oğul gebeliklerde intrauterin gelişme geriliği sık karşılaşılan bir durumdur. İlaç maruziyeti de gelişme geriliği ile ilişkili bulunmuştur ve antineoplastik ilaçlar (r: siklofosfamid), antiepileptik ilaçlar (r: valproik asit) ve antitrombotik ilaçlar (r: varfarin) gibi belli bazı ilaçların kullanımının gelişme geriliğinde artışa neden olduğu tespit edilmiştir. Malaria (sıtma), tüm dünyada, intrauterin gelişme geriliği yapan enfeksiyonların önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Sitomegalovirüs, rubella, toksoplazma, varicella zoster ve sifiliz gelişme geriliği yaptığı bilinen diğer enfeksiyon hastalıkları arasındadır.

Trizomi 13 veya 18 fetal gelişme geriliği yaptığı bilinen kromozomal hastalıklar arasındadır. Yapısal malformasyonların birçok tipinde de gelişme geriliği riski bulunmaktadır.

Ablasyo plasenta, infarktüs, circumvallate şekil, hemanjioma, koriyoanjioma gibi bazı plasental hastalıklar ve valamantz veya marjinal kord insersiyonu gibi bazı umbilikal kordon anomalileri ile gelişme geriliği arasında anlamli bir bağlantı mevcuttur.

Makrozomi, doğum ağırlığı 4000 g'dan fazla olan fetuslar için kullanılan bir terimdir. Gebe kalmadan önceki maternal kilo, boy, vct kütle indeksi ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında anlamli bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Obezite de makrozomi prevalansında artışa yol açmaktadır. Fetal ağırlık tahmini, makrozomik fetuslarda ortaya çıkan maternal ve fetal komplikasyonların önlenmesinde çok değerlidir. Bu sebeple bu fetuslar için geliştirilen birçok tahmini fetal ağırlık formülü bulunmaktadır.

FL/AC oranı, fetal büyüme geriliğinin tanımlanması için sıklıkla uygulanan morfometrik bir orandır. FL/AC oranı plasental yetersizlikle ilişkili ve asimetrik tipte intrauterin gelişim geriliği tespit edilmesinde kullanılmaktadır. İlk olarak Hadlock ve arkadaşları⁽⁷³⁾ tarafından, gebeliğin ikinci yarısı boyunca 22 ± 2 'lik normal bir aralıkla, gebelik yaşından bağımsız bir indeks olarak rapor edilmiştir. FL/AC oranının, iskelet displazilerinin değerlendirilmesi ve makrozomi varlığının

belirlenmesi dahil olmak üzere birçok klinik süreçte faydalı olduğu kanıtlanmıştır^(74, 75).



3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışma prospektif ve tek merkezli olarak yapıldı. Muğla Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 23/06/2021-03/03/2022 tarihleri arasında polikliniğimizde takip edilen 37. hafta ve üzerinde, 18-40 yaş arası, kontrole gelen ve doğumunu gerçekleştirdiğimiz gebeler çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya başlanmadan önce Muğla Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 23.06.2021 tarihli ve 13/v sayılı kararı ile onay alınmıştır. Çalışmaya katılan tüm gebelerden bilgilendirilmiş onam formu alındı. Çalışmaya toplam 109 hasta dahil edildi. Çalışmaya katılan gebelerden ayrıntılı anamnez alındı. Hastaların özgeçmiş, soygeçmiş ve demografik özellikleri sorgulandı. Gebelerin yaşı, gravide, parite, abortus sayıları, maternal ve paternal boy, kilo, BMI, , gebelerin D vitamini desteği alıp almadıkları sorgulandı.

3.2.Dışlama Kriterleri

GDM, preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı, kronik hipertansiyon, tip 2 diabetes, kollajen doku hastalığı, sigara kullanımı, kolestaz, kronik böbrek yetmezliği, kronik hastalık öyküsü olan gebeler çalışma dışında tutuldu.

3.3.Ultrasonografik Ölçümler

Çalışmaya katılan hastalara ultrasonografik olarak BPD, AC, FL, EFW ölçümleri yapıldı ve FL/AC oranına bakıldı. Ölçümlerin tamamı Mindray DC-60 markalı ultrason cihazı ile tek bir doktor tarafından yapıldı (Dr. Begüm Aktaş Çiftçi).

3.4. Yenidoğan Parametreleri

Çalışma nedeniyle doğum şeklinde değişiklik yapılmadı. Doğum sonrası bebeğin boy, kilo, baş çevresi, cinsiyeti, 1. ve 5. dk APGAR skorları ve yenidoğan

yoğun bakıma yatış ihtiyacı olup olmadığına bakıldı. Bebeklerin kilosu doğum salonumuzda bulunan yenidoğan tartısında ölçüldü. Boy ve baş çevresi doğum salonumuzda çalışan ebeler tarafından mezure ile ölçülerek kayıt edildi. APGAR skorları ve yenidoğan yoğun bakım ihtiyacına bütün doğumlara eşlik eden pediatri bölümü uzmanlık öğrencileri tarafından, yenidoğan uzmanlarına danışılarak karar verilmiştir.

3.5. Laboratuvar Değerlendirmesi

Çalışmaya katılan gebelerden 1 (bir) adet katkısız düz tüpe yaklaşık 5 ml kan alındıktan sonra 10 dakika 2000 xg'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örneklerinde vitamin D düzeyleri elektrokemilüminesans immünassay (eclia) yöntemiyle cobas 8000 (c702) immunoassay analizöründe çalışıldı (roche diagnostics gmbh; mannheim, germany). 25(OH)D testi, eş zamanlı tek adımlık bir immüno enzimatik testtir. Serum örneği anti-vitamin D antikoruyla kaplı paramanyetik partiküllerin bulunduğu reaksiyon küvetine eklenir. İnsan serumundaki vitamin D antikora bağlanır. Reaksiyon küvetinde inkübasyondan sonra katı faza bağlı materyaller manyetik alanda tutulur, bağlı olmayan materyaller yıkanıp temizlenir. Daha sonra, kemilüminesan substrat küvete eklenir ve bu reaksiyon ile üretilen ışık bir luminometre ile ölçülür. Işık üretimi, serum örneğindeki insülin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Vitamin D miktarı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Kitin ölçüm aralığı 3.00-70.0 ng/ml'dir. 20 ng/ml cut-off değer kabul edildi ve gebeler D vitamini eksikliği olan ve olmayan şeklinde 2 gruba ayrıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel hesaplamalar SPSS (versiyon 22.0) programında yapılmıştır. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini bulmak için Shapiro-Wilk testi kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler ise medyan (minimum-maksimum) şeklinde gösterilmiştir. Değişkenler arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile

gösterilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıkların değerlendirilmesinde Independent Samples T testi kullanılmıştır. Tüm testler için istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya dahil edilen 109 hastanın D vitamini açısından 22'si normovitamin, 87'si hipovitamin grubundadır. Çalışmaya katılan 109 hastanın yaş ortalaması $26,59 \pm 5,41$ idi. Normovitamin grubunda yaş ortalaması $25,91 \pm 5,08$, hipovitamin grubunda ise $26,76 \pm 5,5$ idi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin BMI'leri tüm çalışma grubu için $28,7 \pm 4,50$ kg/m², normovitamin grubu için $26,86 \pm 2,99$ kg/m², hipovitamin grubu için $29,16 \pm 4,71$ kg/m² olarak saptanmıştır.

Çalışmaya katılan 109 hastanın gestasyonel hafta ortalaması $39,06 \pm 1,09$ hafta idi. Normovitamin grubunda gestasyonel hafta ortalaması $39,03 \pm 1,08$ hafta, hipovitamin grubunda ise $39,07 \pm 1,1$ hafta idi. Çalışmaya dahil olan 109 hastanın gravide ortalaması $2,03 \pm 1,4$ idi. Normovitamin grubunda $1,73 \pm 1,24$, hipovitamin grubunda ise $2,1 \pm 1,43$ idi. Çalışmadaki 109 hastanın parite ortalaması $0,76 \pm 1,11$ idi. Normovitamin grubunda $0,55 \pm 0,91$, hipovitamin grubunda ise $0,82 \pm 1,15$ idi. Çalışmaya katılan 109 hastanın abortus ortalaması $0,27 \pm 0,67$ idi. Normovitamin grubunda abortus ortalaması $0,18 \pm 0,5$, hipovitamin grubunda ise $0,29 \pm 0,71$ idi .

Çalışmaya dahil edilen baba BMI'leri tüm çalışma grubu için $26,0 \pm 4,08$ kg/m², normovitamin grubu için $27,5 \pm 4,34$ kg/m², hipovitamin grubu için $25,6 \pm 3,93$ kg/m² saptanmıştır.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların Demografik Verileri				
	Tüm Grup (n=109)	Normovitamin (n=22)	Hipovitamin (n=87)	p değeri
Yaş (yıl)	26,59±5,41	25,91±5,08	26,76±5,50	0,513
Gebelik Haftası (hafta)	39,06±1,09	39,03±1,08	39,07±1,10	0,885
Gravide (n)	2,03±1,40	1,73±1,24	2,1±1,43	0,264
Parite (n)	0,76±1,11	0,55±0,91	0,82±1,15	0,310
Abortus (n)	0,27±0,67	0,18±0,50	0,29±0,71	0,515
Anne BMI (kg/m ²)	28,70±4,50	26,86±2,99	29,16±4,71	0,032
Baba BMI (kg/m ²)	26,0±4,08	27,58±4,34	25,60±3,93	0,042

4.2. Ultrasonografik Ölçümler

BPD ölçümleri; tüm çalışma grubu için 93±4 mm, normovitamin grubu için 92±4 mm, hipovitamin grubu için 93±4 mm saptanmıştır. AC ölçümleri; tüm çalışma grubu için 341±14 mm, normovitamin grubu için 339±13 mm, hipovitamin grubu için 341±14 mm olarak saptanmıştır. FL ölçümleri; tüm çalışma grubu için 73±3 mm, normovitamin grubu için 73±3 mm, hipovitamin grubu için 74±3 mm olarak saptanmıştır.

FL/AC oranı; tüm çalışma grubu için 0,22±0,01, normovitamin grubu için 0,21±0,01, hipovitamin grubu için 0,22±0,01 olarak saptanmıştır.

EFW ölçümleri tüm çalışma grubu için 3369,17±331,82 gr, normovitamin grubu için 3304,09±315,704 gr, hipovitamin grubu için 3385,62±335,531 gr olarak saptanmıştır.

Hastaların ultrasonografik ölçümleri tablo 2 de belirtilmiştir.

Tablo 2: Ultrasonografik Ölçümler				
	Tüm Grup (n=109)	Normovitamin (n=22)	Hipovitamin (n=87)	p değeri
BPD (mm)	93±4	92±4	93±4	0,437
AC (mm)	341±14	339±13	341±14	0,605
FL (mm)	73±3	73±3	74±3	0,258
FL/AC	0,22±0,01	0,21±0,01	0,22±0,01	0,503
EFW (gr)	3369,17±331,82	3304,09±315,704	3385,62±335,531	0,305

4.3. Doğum Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamızda doğumu gerçekleştiren bebeklerin yenidoğan boy ortalamaları tüm grup için $50,37 \pm 1,56$ cm, normovitamin grubu için $50,77 \pm 2,15$ cm, hipovitamin grubu için $50,26 \pm 1,36$ cm idi.

Çalışmamızda doğumu gerçekleştiren bebeklerin yenidoğan doğum ağırlığı ortalamaları tüm grup için $3262,25 \pm 393,66$ gr, normovitamin grubu için $3281,36 \pm 362,91$ gr, hipovitamin grubu için $3257,41 \pm 402,91$ gr idi.

Çalışmamızda doğumu gerçekleştiren bebeklerin yenidoğan baş çevresi ortalamaları tüm grup için $34,61 \pm 0,98$ cm, normovitamin grubu için $34,86 \pm 0,99$ cm, hipovitamin grubu için $34,55 \pm 0,974$ cm idi.

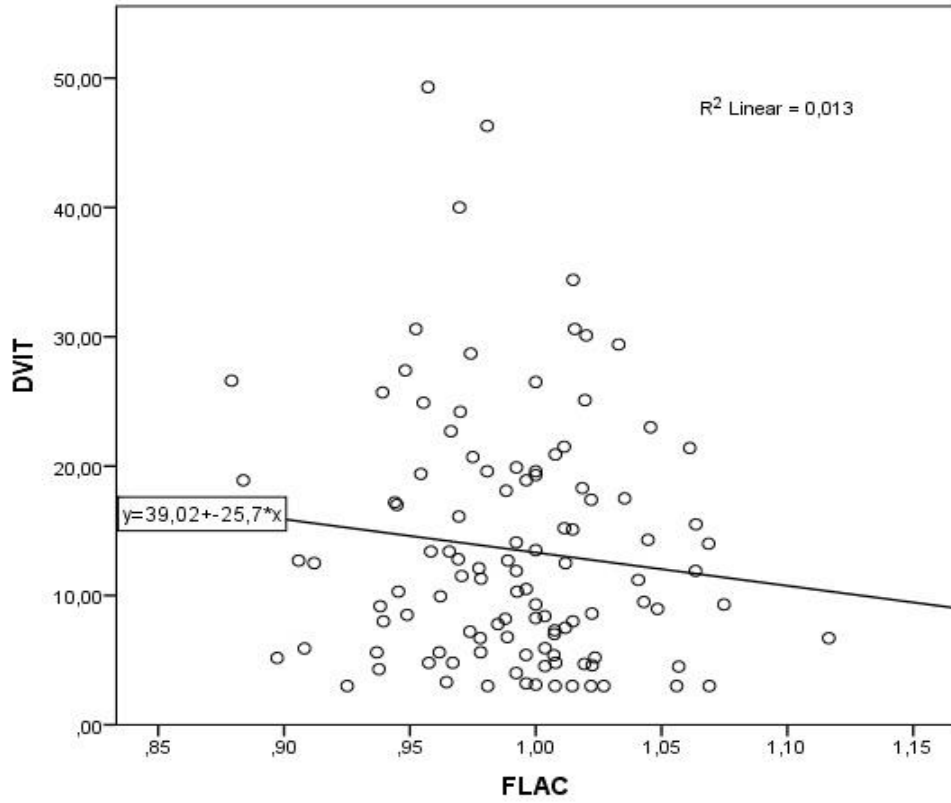
Çalışmamızda doğumu gerçekleştiren bebeklerin 1.dk APGAR skoru ortalamaları tüm grup için $8,65 \pm 0,843$, normovitamin grubu için $8,91 \pm 0,811$, hipovitamin grubu için $8,59 \pm 0,843$ idi. 5.dk APGAR skoru ortalamaları tüm grup için $9,83 \pm 0,397$, normovitamin grubu için $9,82 \pm 0,395$, hipovitamin grubu için $9,84 \pm 0,40$ idi.

Doğum sonuçlarının değerlendirilmesi Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: Doğum Sonuçlarının Değerlendirilmesi				
	Tüm Grup (n=109)	Normovitamin (n=22)	Hipovitamin (n=87)	p değeri
Bebek Boy (cm)	50,37±1,56	50,77±2,15	50,26±1,36 idi.	0,174
Bebek Kilo (gr)	3262,25±393,66	3281,36±362,91	3257,41±402,91	0,800
Bebek Baş Çevresi (cm)	34,61±0,98	34,86±0,99	34,55±0,974	0,184
APGAR 1.dk	8,65±0,843	8,91±0,811	8,59±0,843	0,109
APGAR 5. dk	9,83±0,397	9,82±0,395	9,84±0,40	0,827

Maternal 25(OH)D düzeyi ile fetal biyometri ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$). Bu ölçümler Tablo 4’te ve FL/AC oranı ile karşılaştırılması Şekil 7’de gösterilmiştir.

Tablo 4: Maternal 25(OH)D Düzeyi ile Fetal Biyometri Karşılaştırılması										
	BPD		AC		FL		FL/AC		EFW	
Maternal 25(OH)D Düzeyi	R	p	R	p	R	p	R	p	R	p
	-0,061	0,526	-0,057	0,556	-0,162	0,092	-0,113	0,241	-0,117	0,225



Şekil 7 : Maternal D vitamini düzeyi ile FL/AC ilişkisi

Maternal 25(OH)D düzeyi ile yenidoğan boy, ağırlık ve baş çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$). Bu ölçümler Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5: Maternal 25(OH)D Düzeyi ile Doğum Sonuçlarının Karşılaştırılması						
Maternal 25(OH)D	Yenidoğan Boyu		Yenidoğan Ağırlığı		Yenidoğan Baş Çevresi	
	R	p	R	p	R	p
	0,113	0,241	-0,039	0,688	0,123	0,201

Maternal gravide ve parite sayısı ile yenidoğan boyu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olup ($p > 0.05$), ağırlık açısından istatistiksel olarak

anlamli korelasyon saptanmifstir ($p<0.05$). Yenidoğan doğum ağırlığı ile maternal gravide ve parite arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmifstir. Bu olđımler Tablo 6'te belirtilmiştir (sırası ile R :0,247, 0,257).

Tablo 6: Yenidoğan Boy ve Kilosu ile Anne Gravide ve Paritesinin Karşılaştırılması				
	Anne Gravide		Anne Parite	
Yenidoğan Boy	R	p	R	p
	0,092	0,339	0,056	0,562
Yenidoğan Kilo	0,247	0,010	0,257	0,007

Maternal ve paternal boy ile ultrasonografik FL olđımı ve FL/AC oranı arasında istatistiksel olarak anlamli fark saptanmifstir ($p:0,009, 0,003, 0,002, 0,009$). Maternal boy ile ultrasonografik FL olđımı ve FL/AC oranı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmifstir (sırası ile $r:0,249, 0,282$). Paternal boy ile ultrasonografik FL olđımı ve FL/AC oranı arasında zayıf pozitif korelasyon saptanmifstir. (sırası ile $r:0,297, 0,250$). Bu olđımler Tablo 7'de belirtilmiştir.

Tablo 7: Ultrasonda Olđülen FL ve FL/AC Oranı İle Maternal ve Paternal Boyun Karşılaştırılması				
	Maternal Boy		Paternal Boy	
FL	R	p	R	p
	0,249	0,009	0,297	0,002
FL/AC	0,282	0,003	0,250	0,009

5. TARTIŞMA

Gebelik sırasındaki maternal 25(OH)D konsantrasyonu, fetal kemik oluşumu ve mineralizasyonunu hızlandırarak fetal gelişime katkı sağlamaktadır. Bu durum, fetüsün doğum boyu ve ağırlığı başta olmak üzere doğum sonuçlarını etkilemek ile birlikte doğum sonrası 1. yıl sonuçlarını etkilediğini belirten yayınlar mevcuttur. Biz çalışmamızda, maternal 25(OH)D seviyesine göre hipovitamin ve normovitamin grupları arasında fetal USG biyometrik bulguları ve doğum sonuçları açısından anlamlı fark saptamadık.

Hashemipour ve ark.'nın 130 gebe kadını dahil ettiği çalışmada bir gruba günlük 200 mg Ca ve 400 ünite D3 vitamini içeren multivitamin, diğer gruba ise bu ilaçlara ek olarak 8 hafta boyunca 50.000 U/hf vitamin D3 verilmiştir. Hashemipour ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubunun yaş ortalaması 27.6 ± 4.6 yıl, ek D vitamini verilen grubun yaş ortalaması ise 26.9 ± 4.7 yıl olarak saptanmıştır⁽⁷⁶⁾. Roth ve ark.'nın 3. trimesterdeki 148 gebeyi dahil ettiği çalışmada bir gruba ek vitamin takviyesi yapılmamış olup diğer gruba 35.000 IU/hf dozunda vitamin D3 verilmiştir. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yaş ortalaması kontrol grubunda 22.5 ± 3.5 yıl, D vitamini verilen grupta 22.6 ± 5.5 yıl olarak saptanmıştır⁽⁷⁷⁾. Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmaya 208 sağlıklı gebe dahil edilmiştir. Hastaların %89.3'ü gebelik boyunca diyet desteği, %20'si D vitamini preparatı desteği almıştır. Bu çalışmada maternal yaş ortalaması 28.3 ± 5.8 yıl olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada 94 term gebenin serum D vitamini değerleri ve beslenme alışkanlıkları ile doğum sonuçlarını karşılaştırmıştır. Maternal yaş ortalaması 29.9 ± 4.3 yıl olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamıza 18-40 yaş arası 109 term gebe dahil edilmiş olup yaş ortalamaları 26.59 ± 5.41 yıl olarak saptanmıştır. Normovitamin grubunun yaş ortalaması 25.91 ± 5.08 yıl, hipovitamin grubunun yaş ortalaması 26.76 ± 5.50 yıl olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın yaş grupları değerlendirildiğinde sonuçlar Hashemipour ve ark.'nın çalışmasının sonuçları ile benzerlik göstermektedir.

Hashemipour ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal BMI kontrol grubunda 24.5 ± 2.4 kg/m², ek D vitamini verilen grupta ise 24.5 ± 2.5 kg/m² olarak saptanmıştır⁽⁷⁶⁾. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal BMI kontrol grubunda 22.9 ± 3.4 kg/m², D vitamini verilen grupta 23.2 ± 3.2 kg/m² olarak saptanmıştır⁽⁷⁷⁾.

Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada gebelik öncesi maternal BMI 22.9 ± 3.7 kg/m² olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Biz çalışmamızda term gebelerin BMI'lerini değerlendirdik. Maternal BMI tüm gruplarda 28.7 ± 4.5 kg/m², normovitamin grubunda 26.8 ± 2.9 kg/m², hipovitamin grubunda 29.16 ± 4.71 kg/m² olarak saptanmıştır. Bizim çalışma grubundaki gebelerin BMI ortalamasının diğer çalışmalara göre belirgin olarak artmış olduğu izlenmiştir.

Hashemipour ve ark.'nın serum maternal D vitamini seviyesi 30 ng/ml cut-off değeri alındıktan sonra kontrol grubunun %3 normovitaminöz, ek vitamin verilen grubun ise tamamının normovitaminöz olduğu saptanmıştır ve maternal kandaki D vitamini düzeyi kontrol grubunda 15.9 ± 6.6 ng/ml, ek D vitamini verilen grupta ise 47.8 ± 11.1 ng/ml olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır⁽⁷⁶⁾. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada kontrol grubunda maternal 25(OH)D vitamini seviyesi 38.3 ± 18.1 nmol/L, D vitamini verilen grupta 134.9 ± 30.6 nmol/L olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır⁽⁷⁷⁾. Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal D vitamini konsantrasyonu 15.01 ± 51.65 ng/ml olarak saptanmıştır. Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal D vitamini konsantrasyonu 19.5 ± 7.8 ng/ml olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Lee ve ark.'nın 275 gebeyi değerlendirdiği çalışmada 25(OH)D vitamini seviyeleri 12-14. Hafta arasında 12.97 ± 5.93 ng/ml, 20-22 hafta arasında 19.12 ± 9.82 ng/ml, 32-34 hafta arasında ise 19.60 ± 9.98 ng/ml olarak saptanmıştır⁽⁷⁸⁾. Bizim çalışmamızda maternal 25(OH)D konsantrasyonu ortalaması tüm çalışma grubunda 13.5 ± 9.5 ng/ml, normovitamin grubunda 28.6 ± 7.7 ng/ml, hipovitamin grubunda 9.7 ± 5.1 ng/ml olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamız metodolojik olarak Wierzejska ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir fakat bizim çalışmamızdaki gebelerin serum D vitamini seviyesi bu çalışmaya göre belirgin seviyede düşük izlenmiştir.

Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada maternal D vitamini eksikliği (25(OH)D <20ng/ml) %93.5 olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Lee ve ark nın yaptığı çalışmada 1. trimester serum D vitamini değerlendirmesine göre hipovitamin sıklığı %88.9 idi⁽⁷⁸⁾. Bizim çalışmamızda ise maternal 25(OH)D seviyesi <20 ng/mL altında olanlar %79.8, >20 ng/ml üzerinde olanlar %20.1 olarak saptanmıştır.

Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada fetal femur uzunluğu 73.7 ± 4.1 mm olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada FL kontrol grubunda 9.8 ± 0.4 cm, D vitamini verilen grupta 9.9 ± 0.3 cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir⁽⁷⁷⁾. Vafaei ve ark.'nın yaptığı çalışmada düşük doz (1000 IU/gün) D vitamini verilen gebeler ile D vitamini verilmeyen gebelere 13. hafta, 18. Hafta ve 34.hafta ultrasonografisi yapılmıştır. FL değerleri karşılaştırıldığında ilk trimesterde gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiş olup 2. ve 3. trimesterde ve trimesterler arası uzunluk farkı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir. Aynı çalışmada humerus uzunlukları değerlendirildiğinde hem 2. hem de 3. trimesterde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir⁽⁷⁹⁾. Bizim çalışmamızda fetal femur uzunluğu tüm çalışma grubu için 73 ± 3 mm, normovitamin grubu için 73 ± 3 mm, hipovitamin grubu için 74 ± 3 mm bulunmuştur. Bu fark gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca çalışmamızda humerus uzunluğu değerlendirilmesi yapılmamıştır. Bu çalışmamızın bir kısıtlılığıdır.

Yıldırım ve ark.'nın yaptığı çalışmada 268 gebeye 2. trimester ultrasonografi değerlendirilmesi yapılmıştır. Gebeler 12 ng/ml 25(OH)D cut-off değerine göre hipovitamin ve normovitamin grubu olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre BPD, FL, AC, EFW, lateral ventrikül, sisterne magna, serebellum, nazal bone ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir⁽⁸⁰⁾. Lee ve ark.'nın yaptığı çalışmada 20 ng/ml cut-off 25(OH)D değerine göre hipovitamin ve normovitamin gruplarının fetal BPD (20-22 hafta ve 30-32 hafta arasında yapılan ölçümler) ölçümü dışında diğer fetal biyometrik ölçümler ile ilişkisi saptanmamıştır⁽⁷⁸⁾. Biz çalışmamızda BPD, AC, FL, EFW değerlendirmesinde bulunduk. Çalışmamızda BPD değeri tüm çalışma grubunda 93 ± 4 mm, normovitamin grubu BPD 92 ± 4 mm, hipovitamin BPD ölçümü 93 ± 4 mm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğum haftası incelendiğinde doğum haftası ortalaması kontrol grubunda 38.5 ± 2.1 hafta, D vitamini verilen grupta 38.4 ± 1.7 hafta olarak saptanmıştır⁽⁷⁷⁾. Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğum haftası ortalaması 39.8 ± 1.2 hafta olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Wierzejska ve ark.'nın

yaptığı çalışmada doğum haftası ortalaması 39.4 ± 1.0 hafta olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamızda tüm çalışma grubunun doğum haftası ortalamaları 39.0 ± 1.0 hafta, normovitamin grubunda 39.0 ± 1.0 hafta, hipovitamin grubunda 39.0 ± 1.1 hafta olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızın doğum haftası sonuçları Wierzejska ve ark.'nın sonuçları ile benzerlik göstermektedir. Ayrıca normovitamin ve hipovitamin grubunda doğum haftaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir.

Hashemipour ve ark.'nın çalışmasında yenidoğan doğum ağırlığı kontrol grubunda 3258.8 ± 328.2 gr ve ek D vitamini verilen grupta 3429.0 ± 351.9 gr olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır⁽⁷⁶⁾. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan doğum ağırlığı kontrol grubunda 2.8 ± 0.4 kg, D vitamini verilen grupta 2.9 ± 0.4 kg olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir⁽⁷⁷⁾. Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan doğum ağırlığı 3.3 ± 0.4 kg olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Bu çalışmada maternal D vitamini konsantrasyonu ile yenidoğan ağırlığı, baş çevresi arasında korelasyon saptanmamıştır ($p > 0.05$)⁽¹⁰⁾ Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan doğum ağırlığı 3515 ± 500 gr olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Song ve ark.'nın yaptığı çalışmada 70 adet sağlıklı nullipar gebenin serum 25(OH)D seviyeleri değerlendirilmiştir. Bu hastalar maternal 25(OH)D düzeylerine göre < 25 nmol/L ve > 25 nmol/L olarak 2 gruba ayrılmıştır. Bu çalışmada yenidoğan doğum ağırlığı hipovitamin grubunda 3386.1 ± 66.0 gr ve normovitamin grubunda 3633.1 ± 74.3 gr olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır⁽⁸¹⁾. Bizim çalışmamızda tüm grup yenidoğan doğum ağırlığı ortalaması $3262,2 \pm 393,6$ gr, normovitamin grubunda $3281,3 \pm 362,9$ gr ve hipovitamin grubunda $3257,4 \pm 402,9$ gr olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki yenidoğan doğum ağırlığı ortalamaları Hashemipour ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda maternal D vitamini konsantrasyonu ile yenidoğan doğum ağırlığı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Hashemipour ve ark.'nın çalışmasında kontrol grubunda yenidoğan boyu 48.2 ± 1.7 cm, ek vitamin verilen grupta ise 49.0 ± 1.6 cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır⁽⁷⁶⁾. Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan boyu

kontrol grubunda 48.0 ± 2.0 cm, D vitamini verilen grupta 48.4 ± 1.9 cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir⁽⁷⁷⁾. Wierzejska ve ark'nın yaptığı çalışmada yenidoğan boy ortalaması 55.4 ± 2.7 cm olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamızda yenidoğan boyu ortalaması tüm çalışma grubu için 50.3 ± 1.5 cm, normovitamin grubu için 50.7 ± 2.1 cm, hipovitamin grubu için 50.2 ± 1.3 cm olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamız Hashemipour ve ark.'nın çalışmasındaki değerler ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda maternal D vitamini konsantrasyonu ile yenidoğan boyu karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Roth ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan baş çevresi kontrol grubunda 33.0 ± 1.5 cm, D vitamini verilen grupta 33.0 ± 1.5 cm olarak saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir⁽⁷⁷⁾. Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan baş çevresi ortalaması 34.6 ± 1.3 cm olarak saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan baş çevresi ortalaması 34.8 ± 1.4 cm olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamızda yenidoğan baş çevresi ortalaması tüm grup için 34.6 ± 0.9 cm, normovitamin grubu için 34.8 ± 0.9 cm, hipovitamin grubu için 34.5 ± 0.9 cm olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızdaki yenidoğan baş çevresi değerleri Shor ve ark.'nın ve Wierzejska ve ark.'nın çalışması ile benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda maternal 25(OH)D değerleri ile yenidoğan baş çevresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Shor ve ark.'nın yaptığı çalışmada yenidoğan 1. dk APGAR skoru %95.2'si 9'un üzerinde 5. dk APGAR skorunda ise %98.6'sı 9'un üzerinde saptanmıştır⁽¹⁰⁾. Wierzejska ve ark.'nın yaptığı çalışmada APGAR skoru 9.9 ± 0.1 olarak saptanmıştır⁽⁵²⁾. Bizim çalışmamızda 1.dk APGAR skoru ortalaması tüm çalışma grubu için 8.6 ± 0.8 , normovitamin grubu için 8.9 ± 0.8 , hipovitamin grubu için 8.5 ± 0.8 ; 5. dk APGAR skoru tüm çalışma grubu için 9.8 ± 0.3 , normovitamin grubu için 9.8 ± 0.3 , hipovitamin grubu için 9.8 ± 0.4 olarak saptanmıştır.

Yukarıda belirttiğimiz bilgilerin yanında biz çalışmamızda, literatürden farklı olarak AC ve FL/AC oranları değerlendirmesinde bulunduk. Maternal serum D vitamini düzeyi ile ultrasonografik AC ölçümü ve FL/AC oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Literatürde 3. trimester maternal D vitamini düzeyi ile ultrasonografik FL/AC oranını karşılaştıran çalışmaya rastlamadık. Fetal kemik büyümesinin 3. trimesterde zirveye ulaşması nedeniyle çalışmamıza 37. hafta ve üzeri gebeleri dahil ettik. Komplike olmayan gebeleri dahil ederek de fetal ağırlığı etkileyebilecek diğer risk faktörlerini ekarte etmeyi amaçladık ve fetal AC' ye göre FL uzunluğuna etkisini gözlemledik.

Maternal D vitamini seviyesi değerlendirildiğinde hipovitamin ve normovitamin grupları arasında fetal ultrasonografi parametreleri ve doğum sonuçları arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışmamızın pandemi şartları altında yapılması ve gebelerin bu sürecin çoğunu evde güneşe direkt maruz kalmadan geçirmeleri nedeniyle maternal D vitamini seviyelerinin düşük olduğunu düşünmekteyiz. Bu sonuçlar tek ırk ve tek merkezdeki gebeler ile çalışılmış olması nedeniyle evrensel sonuçlara uyarlanamaz konu hakkında farklı ırklardan, farklı bölgelerde ve farklı hastanelerde yapılmış randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç mevcuttur.

REFERANSLAR

1. Öğüş E, Sürer H, Kilinç AŞ, FıDancı V, Yılmaz G, Dindar N, et al. D Vitamini düzeylerinin aylara, cinsiyete ve yaşa göre değerlendirilmesi. Ankara Medical Journal. 2015;15(1):1-5.
2. Ponsonby AL, Lucas RM, Lewis S, Halliday J. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspring health. Nutrients. 2010;2(3):389-407.
3. Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology. 2007;23(1):13-24.
4. Curtis EM, Moon RJ, Harvey NC, Cooper C. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy. British medical bulletin. 2018;126(1):57-77.
5. Féron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental Vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. Brain research bulletin. 2005;65(2):141-8.
6. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high-dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. The American journal of clinical nutrition. 2004;80(6 Suppl):1752s-8s.
7. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics. 2008;122(5):1142-52.
8. ElSORI DH, Hammoud MS. Vitamin D deficiency in mothers, neonates and children. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2018;175:195-9.
9. Vranken L, Emonts P, Bruyère O, Cavalier E. [Vitamin D deficiency during pregnancy : what's the local situation ?]. Revue medicale de Liege. 2018;73(1):10-6.
10. Shor DB, Barzel J, Tauber E, Amital H. The effects of maternal vitamin D on neonatal growth parameters. European journal of pediatrics. 2015;174(9):1169-74.
11. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2011;54:87-98.
12. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. Clinical reviews in allergy & immunology. 2013;45(2):256-66.
13. Keskinsoy Dbp, Bayram Dm. Maternal D Vitamin Düzeyinin Trimesterler Arası Değişimi, D Vitamini Eksikliğinde Görülen Obstetrik Ve Neonatal Sonuçlar; Uzmanlık Tezi; Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019

14. Yıldırım M, Desdicioglu R, İpek A, Kara H, Dauletkazin G, Avşar AFY. Serum Vitamin D Concentrations Among Pregnant Women and Its Influence on the Fetal Anthropometric Measurements. *Ankara Medical Journal*. 2016;16(2).
15. DRI. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board, Dietary Reference Intakes: energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. The National Academy Washington; 2005.
16. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88(2):582S-6S.
17. Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2021;44(4):643-59.
18. Kovacs CS. Maternal mineral and bone metabolism during pregnancy, lactation, and post-weaning recovery. *Physiological reviews*. 2016;96(2):449-547.
19. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(5):429. e1-. e9.
20. Holick MF. Vitamin D and bone health. *The Journal of nutrition*. 1996;126(suppl_4):1159S-64S.
21. Özkan B, Döneray HD. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2011;54(2):99-119.
22. Weinert LS, Silveiro SP. Maternal–Fetal Impact of Vitamin D Deficiency: A Critical Review. *Maternal and Child Health Journal*. 2015;19(1):94-101.
23. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2015;28(5):548-51.
24. 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. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(1):53-60.
25. Brooke OG, Brown IR, Bone CD, Carter ND, Cleeve HJ, Maxwell JD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *British medical journal*. 1980;280(6216):751-4.
26. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiological reviews*. 2016;96(2):449-547.
27. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *The American journal of clinical nutrition*. 1998;67(4):693-701.

28. Seki K, Makimura N, Mitsui C, Hirata J, Nagata I. Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy: a longitudinal study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1991;164(5 Pt 1):1248-52.
29. Topaloğlu Ö, Şahin B, Şahin İ. Gebelikte ve Laktasyonda Mineral Metabolizması ve Hipoparatiroidizm. *Kocaeli Tıp Dergisi*. 2021;10(Supp: 2):194-204.
30. Dahlman T, Sjöberg HE, Bucht E. Calcium homeostasis in normal pregnancy and puerperium. A longitudinal study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1994;73(5):393-8.
31. Topaloğlu Ö, Şahin B, Şahin İ. Mineral Metabolism And Hypoparathyroidism in Pregnancy And Lactation. *Kocaeli Medical Journal*. 2021;10(Supp: 2):194-204.
32. Kaludjerovic J, Vieth R. Relationship between vitamin D during perinatal development and health. *Journal of midwifery & women's health*. 2010;55(6):550-60.
33. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Annals of nutrition & metabolism*. 2018;72(3):179-92.
34. Hunt CD, Johnson LK. Calcium requirements: new estimations for men and women by cross-sectional statistical analyses of calcium balance data from metabolic studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(4):1054-63.
35. Ryan BA, Kovacs CS. Maternal and fetal vitamin D and their roles in mineral homeostasis and fetal bone development. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):643-59.
36. Kovacs CS, Ralston SH. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2015;26(9):2223-41.
37. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;144:138-45.
38. Hyppönen E, Boucher BJ. Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach in National policy. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(3):309-14.
39. 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.
40. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev*. 1996;45(1-2):27-33.
41. O’Riordan M, Kiely M, Higgins J, Cashman K. Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy. *Ir Med J*. 2008;101(8):240-2.

42. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92(9):3517-22.
43. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, Van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS one*. 2008;3(11):e3753.
44. 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.
45. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *British Journal of Nutrition*. 2010;104(1):108-17.
46. Ioannou C, Javaid M, Mahon P, Yaqub M, Harvey N, Godfrey K, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(11):E2070-E7.
47. Walsh JM, Kilbane M, McGowan CA, McKenna MJ, McAuliffe FM. Pregnancy in dark winters: implications for fetal bone growth? *Fertility and sterility*. 2013;99(1):206-11.
48. 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.
49. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *European journal of clinical nutrition*. 2008;62(1):68-77.
50. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *Cmaj*. 2005;172(6):757-61.
51. Kovacs CS. Bone metabolism in the fetus and neonate. *Pediatric Nephrology*. 2014;29(5):793-803.
52. Wierzejska R, Jarosz M, Bachanek M, Sawicki W. Gestational vitamin D concentration and other risk factors versus fetal femur length. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2020;33(12):2012-6.
53. Namgung R, Tsang RC. Bone in the pregnant mother and newborn at birth. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2003;333(1):1-11.
54. Galthen-Sørensen M, Andersen LB, Sperling L, Christesen HT. Maternal 25-hydroxyvitamin D level and fetal bone growth assessed by ultrasound: a systematic review. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2014;44(6):633-40.

55. Goodfellow LR, Earl S, Cooper C, Harvey NC. Maternal diet, behaviour and offspring skeletal health. *International journal of environmental research and public health*. 2010;7(4):1760-72.
56. Akaltun A. Term gebe annelerin kanında ve yenidoğan bebeklerin kordon kanında D vitamini düzeyleri; Uzmanlık Tezi; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2019.
57. Curtis EM, Moon RJ, Dennison EM, Harvey NC. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Current osteoporosis reports*. 2014;12(2):194-204.
58. Prentice A, Jarjou LM, Goldberg GR, Bennett J, Cole TJ, Schoenmakers I. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and birthweight, growth and bone mineral accretion of Gambian infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2009;98(8):1360-2.
59. Ioannou C, Javaid MK, Mahon P, Yaqub MK, Harvey NC, Godfrey KM, et al. The effect of maternal vitamin D concentration on fetal bone. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(11):E2070-7.
60. Sevinçler E. İntrauterin gelişme geriliği hastalarında serum 25-hidroksi vitamin-D ve 8-hidroksi-2-deoksiguanosin seviyelerinin araştırılması; Uzmanlık Tezi; Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2018.
61. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2003;46(3):224-41.
62. Demiral M, Sirmagül B, Kirel B. Endokrin polikliniğine başvuran çocuklarda D vitamini düzeyleri. *Güncel Pediatri*. 2016;14(2):60-6.
63. 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 and metabolism*. 2011;96(7):1911-30.
64. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2012;38(1):141-60.
65. Özkan B, Karagüzel G. Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanı, tedavi ve korunma Saka N, Akçay T (eds) *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaş, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri*. 2014:183-9.
66. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2011;96(1):53-8.
67. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA, Jr., et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *European journal of pediatrics*. 2015;174(5):565-76.

68. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2016;101(2):394-415.
69. Bakanlığı TCS. Gebelere D Vitamini Destek Programı: [http://www.saglik.gov.tr](http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html). TR/belge/1-12656/gebelere-d-vitamini-destek-programi. html 1 Ocak; 2011.
70. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: An open-label randomized controlled trial. *Clinical Endocrinology*. 2015;83(3):363-8.
71. Maugeri A, Barchitta M, Blanco I, Agodi A. Effects of vitamin D supplementation during pregnancy on birth size: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2019;11(2):442.
72. ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2011;118(1):197-8.
73. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Roecker E, Park SK. A date-independent predictor of intrauterine growth retardation: femur length/abdominal circumference ratio. *AJR American journal of roentgenology*. 1983;141(5):979-84.
74. Ramus RM, Martin LB, Twickler DM. Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1998;179(5):1348-52.
75. Nelson DB, Dashe JS, McIntire DD, Twickler DM. Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2014;33(6):1085-90.
76. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;172:15-9.
77. 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.e3.
78. Lee DH, Ryu HM, Han YJ, Lee SW, Park SY, Yim CH, et al. Effects of Serum 25-hydroxy-vitamin D and Fetal Bone Growth during Pregnancy. *Journal of bone metabolism*. 2015;22(3):127-33.
79. Vafaei H, Asadi N, Kasraeian M, Shahraki HR, Bazrafshan K, Namazi N. Positive effect of low dose vitamin D supplementation on growth of fetal bones: A randomized prospective study. *Bone*. 2019;122:136-42.

80. Yıldırım M, Desdicioğlu R, İpek A, Kara H, Dauletkazin G, Avşar AFY. Serum Vitamin D Concentrations Among Pregnant Women and Its Influence on the Fetal Anthropometric Measurements Gebe Kadınlarda Serum D Vitamin Konsantrasyon Düzeyi ve Bunun Fetal Antropometrik Ölçümler Üzerine Etkisi; Ankara Medial Journal; 2016

81. Song SJ, Si S, Liu J, Chen X, Zhou L, Jia G, et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. Public health nutrition. 2013;16(4):687-92.

