



**SELÇUK
ÜNİVERSİTESİ**

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**D VİTAMİNİNİN
YENİDOĞAN HİPERBİLİRUBİNEMİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hikmet AKBULUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Danışman

Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ

KONYA – 2016

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**D VİTAMİNİNİN
YENİDOĞAN HİPERBİLİRUBİNEMİSİ ÜZERİNE ETKİSİ**

Dr. Hikmet AKBULUT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI ve HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Danışman

Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 15102056 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA – 2016

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Hikmet AKBULUT

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Hasibe Artaç

Tezin Adı : D Vitamininin Yenidoğan Hiperbilirubinemisi Üzerine Etkisi

Araştırma Görevlisi Hikmet Akbulut hazırlamış olduğu tezini 26.12.2016 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:

TEZ BAŞARILI ☒

TEZ BAŞARISIZ ()

Jüri

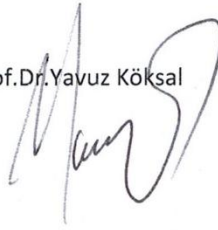
Jüri

Jüri

Prof.Dr.Hasibe Artaç

Prof.Dr.Yavuz Köksal

Doç.Dr.Fatih Şap



Doç. Dr. Fatih ŞAP
N.E.Ü. Meram Tıp Fak. Hast.
Çocuk Kardiyolojisi Uzmanı
Dip. Tes. No: 113212

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi artırmamda büyük destek, ilgi ve yardımını gördüğüm, ayrıca tezimin planlanması ve yürütülmesinin her aşamasında klinik bilgi ve deneyimleriyle beni yönlendiren çok değerli hocam Prof. Dr. Hasibe ARTAÇ’a, eğitimim süresince büyük emekleri olan, insani ve ahlaki değerleriyle örnek edindiğim, asistanları olmaktan gurur duyduğum değerli hocalarıma teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Eğitimim süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelere ve yardımcı personele en içten teşekkürlerimi sunarım. Yaşamımın her anında maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, annem, babam, ablam ve kardeşime, zor anlarımda moral kaynağım olan çok sevdiğim sevgili kızım ve eşime çok teşekkür ederim.

Dr. Hikmet AKBULUT

İÇİNDEKİLER

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI.....	i
ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar	vi
ŞEKİLLER	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D Vitamini özellikleri.....	3
2.2. D Vitamininin kaynağı ve sentezi	3
2.3. D Vitamininin etki mekanizması.....	4
2.4. D Vitamininin metabolizması	5
2.5. D Vitamini düzeyi	5
2.6. Bebeklerde D vitamini.....	6
2.7. Gebelerde D vitamini	9
2.8. Yenidoğan Sarılığı.....	10
2.9. Bilirubin Üretimi	10
2.10. Bilirubin Konjugasyonu ve Atılımı	10
2.11. Enterohepatik Dolaşım	11
2.12. Yenidoğan Sarılığı İçin Risk Faktörleri.....	12
2.13. Yenidoğan Bebeklerde İndirekt Hiperbilirubinemi	12
2.13.1. Fizyolojik sarılık	13
2.13.2. Patolojik sarılık	13
2.13.3. Anne Sütü Sarılığı	13
2.14. Laboratuvar İnceleme	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	16
3.1. Çalışma grubunun tanımlanması	16
3.2. Laboratuvar yöntemleri	17
3.2.1. Tam kan analizi	17
3.2.2. Bilirubin ve Alkalen fosfataz değerleri	17
3.2.3. Serum 25(OH)D vitamini.....	17
3.3. Hastaların gruplandırılması	18
3.4. İstatistiksel analiz	18
3.5. Maddi destek ve Onay	18
4. BULGULAR.....	19

4.1. Hastaların gruplandırılması	19
4.2. Araştırmamıza alınan annelerin genel özellikleri.....	19
4.3. Araştırmamıza alınan bebeklerin genel özellikleri.....	23
4.4. Bebeklerin D vitamini düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki	27
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	31
KAYNAKLAR	36
ÖZET.....	41
SUMMARY	43

SİMGELER VE KISALTMALAR

cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
CO	: Karbon monoksit
COHb	: Karboksi hemoglobin
CYP	: Sitokrom
DBP	: D Vitamini Bağlayıcı Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVR	: D Vitamini Reseptörü
D2	: Ergokalsiferol
D3	: Kolekalsiferol
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
Fe	: Demir
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
G6PD	: Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
HPLC	: High performance liquid chromatography
IFN - α	: İnterferon Alfa
IFN - γ	: İnterferon Gama
MAP	: Mitojen Aktive Protein
MS	: Multipl Skleroz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
PTH	: Parathormon
RANKL	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligand
RES	: Retikuloendotelyal Sistem
RXR	: Retinoik Asit X Reseptörü
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatozus
Th	: Yardımcı T hücre
UDPGT	: Uridildifosfat Glukuronil Transferaz
VDRE	: D vitamini Cevap Elemanı
1,25(OH)2D	: 1,25 Dihidroksivitamin D
25(OH)D	: 25 Hidroksi D Vitamini

TABLÖLAR

Tablo 4.1.1. Çalışma gruplarının tanımlanması	19
Tablo 4.1.2. Grup 1A ve Grup 1B	19
Tablo 4.2.1. Anneye Ait Demografik Özellikler	20
Tablo 4.2.2. Annelerin hastalık durumu	22
Tablo 4.2.3. Annelerin kullandıkları ilaç durumu	23
Tablo 4.2.4. Annelerin beslenme durumu	23
Tablo 4.3.1. Bebeklere ait özellikler.....	24
Tablo 4.3.2. Bebeklere ait özellikler (ortalama±SD).....	27
Tablo 4.4.1. Bebeklerin gruplara göre tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri dağılımları (ortalama±SD)	28
Tablo 4.4.2. Laboratuvar parametreleri (ortalama±SD)	29
Tablo 4.4.3. Annenin gebelik boyunca aldığı D vitamini dozunun gruplar arasındaki dağılımı	30

ŞEKİLLER

Şekil 4.2.1. Annelerin eğitim düzeyi dağılımları	21
Şekil 4.2.2. Annelerin örtünme durumu dağılımları	21
Şekil 4.3.1. Bebeklerin cinsiyet dağılımları	25
Şekil 4.3.2. Bebeklerin beslenme şekli dağılımları.....	25
Şekil 4.3.3. Bebeklerin doğum şekli dağılımları.....	26
Şekil 4.4.1. Gruplar arasındaki total ve indirekt bilirubin düzeyi dağılımları	28
Şekil 4.4.2. Gebelikte alınan D vitamininin bebeklerdeki serum D vitamini üzerine etkisi	30

1. GİRİŞ

İndirekt hiperbilirubinemi; yenidoğan bebeklerde genellikle iyi seyirli giden bir durumdur. Yenidoğan sarılığı olarak da isimlendirilen bu durum yaşamın ilk haftası içerisinde pretermelerde daha fazla olmakla beraber term bebeklerde de sıklıkla görülür (Kültürsay ve ark., 2006). Polisitemi, kan grubu uyumsuzluğu gibi nedenler kolaylıkla ortaya koyulsa da bazen hiperbilirubinemi sebebi tespit edilememektedir. Tedavi almayanlarda nörotoksisiteye bağlı bazı komplikasyonlar gözlenebilir. Bundan dolayı yenidoğan sarılığı olan bebeklerin takip ve tedavisi önemlidir (Kahveci ve ark., 2004).

İndirekt hiperbilirubinemi tedavisinde en çok fototerapi yöntemi kullanılır. Çoğu hastada altta yatan ciddi bir sebep yoksa etkili fototerapi ile tedavide başarı sağlanır (Pediatrics, 2004). Ancak fototerapi ile bronz bebek sendromu, dehidratasyon, ishal, hemoliz ve hipokalsemi gibi yan etkiler görülebilir. Ayrıca laboratuvar ortamında yapılan çalışmalarda fototerapinin DNA üzerinde de negatif etkileri gösterilmiştir (Salih FM., 2001).

Günümüzde yapılan birçok çalışmada D vitamininin kemik dokusu haricinde etkilerinin olduğu ve D vitamini reseptörlerinin başka organ ve dokularda da bulunduğu ortaya koyulmuştur (Cantorna MT., 2006). D vitamini sentezi ciltte güneş ışığı etkisi ile başlar, karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşerek devam eder. İskelet sistemi yanında; kas sistemi, immün sistem, kardiyovasküler sistem üzerine de birçok etkisi vardır. Bu nedenle alımı yeterli miktarlarda olmalıdır (White JH., 2008). Bebeklerde D vitamini elde edilme yolu plasental geçiş, anne sütü ve güneş ışığı yoluyla derideki sentezdir. Yaşamın ilk iki ayında bebeklerin serum 25(OH)D düzeylerinin annelerinkine ilişkili olduğu, sonraki zamanlarda ise güneş ışığının daha belirleyici duruma geçtiği bildirilmektedir (Buğrul ve ark., 2013). Dünya Sağlık Örgütü'ne göre günlük D vitamini ihtiyacı bebekler için 400 ünedir. Hamilelere ve emziren annelere de A sınıfı güçlü kanıtlara dayandırılarak günlük 2000 ünite D vitamini almaları önerilmektedir (Buğrul ve ark., 2013, Misra M. ve ark., 2008).

Karaciğer D vitamini sentezi ve bilirubin metabolizmasında önemli rol oynar. Her ikisi içinde karaciğerde bir hasar olmaması, karaciğerin aktif olarak çalışması gerekliliği bilinmektedir (Salih FM., 2001). Bundan dolayı sentez ya da metabolizma aşamasının herhangi bir yerinde etkileşim olabileceği ve D vitamini eksikliği olan

hastalarda bilirubin yıkımının etkilenebileceği düşünölmektedir (Salih FM., 2001, Mutlu ve ark., 2013)

Bu çalışmada yenidoğan bebeklerdeki indirekt hiperbilirubinemi ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin ortaya konulması, yeterli miktarda ve düşük maliyetli D vitamini tedavisi ile indirekt hiperbilirubineminin azaltılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitamini özellikleri

Vitamin D dört halkalı bir sterol türevi olup, kemik ve mineral metabolizmasında görev alan hormon özellikli yağda eriyen bir vitamindir. Günümüzde yapılan çok sayıda çalışmada D vitamininin kemik dokusu haricinde etkilerinin olduğu ve D vitamini reseptörlerinin başka organ ve dokularda da bulunduğu ortaya konulmuştur (Dusso AS. ve ark., 2005). D vitamini reseptörü (DVR) steroid reseptör ailesinin bir üyesidir (Wagner CL. ve ark., 2008). Otuzdan çok D vitamini metaboliti bildirilmekle birlikte birçoğu inaktif bileşiklerdir (Kruse K., 1995).

2.2. D Vitamininin kaynağı ve sentezi

Vitamin D ‘nin kolekalsiferol (D3 vitamini) ve ergokalsiferol (D2 vitamini) olmak üzere iki kaynağı vardır. Diyetle alınan D2 (bitkisel) ve D3 (hayvansal) vitamini, proksimal ince bağırsaktan emilir. Emilen ergokalsiferol ve kolekalsiferol, kandaki D vitamini bağlayıcı protein (DBP) tarafından karaciğere taşınır (Kochupillai N. 2008).

Diyetle alınan D vitamini en fazla balık, karaciğer ve yumurta sarısında vardır ancak hiçbir besin maddesi günlük D vitaminini karşılayamaz (Dusso AS. ve ark., 2005, Hatun ve ark., 2007). Anne sütünde 10-60 U/L D vitamini vardır (Henderson A. 2005, Wagner CL. ve ark., 2008). Çocukların D vitamini gereksinimini 400 ünite/gün olarak belirlenmiştir (Saner 2010, Ross C. ve ark., 2011, Wagner CL. ve ark., 2008).

Vücutta bulunan D vitaminin %90-95’i güneş ışınları sayesinde sentez edilir ki D vitamininin asıl kaynağı güneş ışığıdır. Ülkenin bulunduğu konum, mevsimler, güneş ışınlarının geldiği açı (Zenith açısı), güneşe maruz kalınan saat ve süre, deri pigmentasyonu, hava kirliliği, koruyucu kremler, giyilen kıyafetler gibi faktörler sentez miktarını belirler. Faktör düzeyi yüksek koruyucu kremler D vitamin sentezini engellemektedir (Özkan ve ark., 2007, Wagner CL. ve ark., 2008).

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol (provitamin D3) kan yoluyla deriye gelip, güneş ışığında bulunan ultraviyole B (290-310 nm dalga boyunda) ile kolekalsiferole dönüştürülür (Hatun ve ark., 2003, Kulie T. ve ark.,

2009). Ayrıca bu dalga boyundaki güneş ışınları lumisterol ve takisterol adı verilen D vitamininin inaktif hale gelmesini sağlar ve güneşe bağlı D vitamin toksisitesini önler (Bikle D., 2009, Holick MF., 2006). D vitamininin deriden sentezlenebilmesi için 18-20 mJ/cm² ultraviyole B (UVB) olması gerekir. Specker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; bebekte 11 ng/ml üzerinde D vitamini düzeyinin sağlanması için bebeklerin alması gereken güneş ışını süresinin belirlenmesinde annenin D vitamini düzeyinin belirleyici olduğu gösterilmiştir. D vitamini düzeyi düşük olan (25(OH)D<35 ng/ml) annelerin bebeklerinin üzerlerinde sadece bez varken 10-30 dakika/hafta; baş açık, gövdeleri giyinik haldeyken 30 dakika-2 saat/hafta arasında güneş ışığı almaları gerektiği söylenmektedir (Specker ve ark., 1992). Annelerin D vitamini düzeyleri normalse, bebeklerin bez varken haftada 10 dakikadan az, giyinik olarak 30 dakika kadar güneş görmeleri yeterlidir (Specker ve ark., 1985,1992).

D vitamini sentezi için saat 11 ile 15 arasında güneşte kalmak en uygun zaman dilimidir (Holick MF., 2003, Wagner CL. ve ark., 2008). Pencere camı arkasına 320 nm'den düşük dalga boyu olan ışınlar geçememektedir ve bu nedenle D vitamin sentezlenememektedir (Kruse K., 1995, Wagner CL. ve ark., 2008).

2.3. D Vitamininin etki mekanizması

Vitamin D'nin reseptör düzeyinde olan etkisi D vitamininin aktif formu 1,25 dihidroksivitamin D (1,25(OH)₂D) sayesinde doğrudan nükleer DVR üzerinden gen transkripsiyonunu düzenleyerek (genomik etki) ya da hücre membranı üzerindeki DVR üzerinden gerçekleşmektedir (genomik olmayan etki). Genomik olmayan etki hücre içi sinyal yolu aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz ve MAP kinaz) etkinleştirerek ya da daha sıklıkla geçici iyonların kalsiyum-klorür transmembran geçişini değiştirmesi ile gerçekleşir (Hatun ve ark., 2003, McGrath J ve ark., 2001). Vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreastaki beta hücreleri ve monositlerde de bu yolla etki oluşturmaktadır (Sözen T., 2011). Dolaşımda aktif olan vitamin D; hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçerek nükleusa ulaşır DVR'ye bağlanır. Sonrasında oluşan bu bileşik retinoik asit X reseptörü (RXR)'ne oradan da DNA'daki vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak tanımlanan bölgeye bağlanarak 1,25(OH)₂D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucu hedef gende DNA transkripsiyonu meydana gelir. D vitamin aktif formunun DNA üzerindeki ve hücresel etkileri bu şekilde açıklanmaktadır (Sözen T., 2011, Holick MF., 2010).

2.4. D Vitamininin metabolizması

Deriden sentezlenen ya da diyetle alınan D2 ve D3 vitaminleri aktif halde değildirler. Dolaşımda bulunan vitamin D, D vitamini bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınıp sitokrom P450, 25-hidroksilaz enzimiyle (CYP27A1) 25(OH)D 'ye dönüşmektedir. 25(OH)D3'ün yarı ömrü 12-19 gündür, vitamin D'nin yarı ömrü en uzun en sabit olan metabolitidir ve serumdaki en iyi göstergesidir (Dawodu A. ve ark., 2003, Hochberg Z. ve ark., 2001).

25(OH)D'nin büyük bir bölümü böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile D vitamininin en aktif şekli olan 1,25(OH)2D 'ye dönüşür. Meme, prostat, kolon ve makrofajlarda da bu dönüşümün olduğu gösterilmiştir ancak gebelik, kronik böbrek yetmezliği, sarkoidoz ve tüberküloz gibi granümatöz hastalıklar, romatizmal hastalıklar gibi durumlar haricinde aktif forma yarar sağlamadığı bildirilmektedir. (Hatun Ş. ve ark., 2003, Holick MF., 2006, Rassi R., 2011).

1-alfa hidroksilaz; vitamin D sentezinde kilit rol oynayan enzimdir. Parathormon, kalsiyum, fosfor ve fibroblast büyüme faktör 23 (FGF 23); 1-alfa hidroksilaz enziminin düzenlenmesinde çok önemli rol oynar. Parathormon, hipofosfatemi ve hipokalsemi, D vitamini artırırken; FGF 23, D vitamini sentezininin azalmasına neden olur. FGF23 kemikten salgılanır, böbrek ve ince barsak hücrelerinde Na-PO4 kotransportuna sebep olur, 1,25(OH)2D sentezlenmesini baskılar ve 24 hidroksilaz enzimini aktifleyerek 1,25(OH)2D'yi inaktif forma dönüştürür (Tietz 5. baskı, 2005).

25-hidroksilaz ve 1-alfa hidroksilaz enzim işlevleri asıl olarak karaciğer ve böbrekte gerçekleştiğinden bu organlardaki yetmezlik tablolarında D vitamini eksikliği oluşabilir. D vitamini karaciğer ve böbrekte 24-hidroksilasyon ile katabolize olur. 24 hidroksilaz enzimi 1-25(OH)2D'ye bağlanıp dokudaki aktif D vitamininin etkisini sınırlar. Ayrıca 1,25(OH)2D vitamini, 24 hidroksilaz salınımını arttırmak suretiyle 1,25(OH)2D vitamininin inaktif hale gelerek safrayla atılmasını sağlar (Prosser DE. ve ark., 2004).

2.5. D Vitamini düzeyi

Vitamin D düzeyi ölçümü için 25(OH)D seviyesi kullanılır. 25(OH)D sirkulatuar formu ve yarı ömrü 1,25(OH)2D'ye göre daha fazla olduğundan D vitamin düzeyi için daha doğru sonuç verir. Çünkü 25(OH)D, vitamin D alımını ve endojen yapımı göstermektedir. Vitamin D yetersizliği olan bir hastada barsaklardan

kalsiyum geri Emilimi azalır ki buna bağlı olarak iyonize kalsiyum seviyesi azalır. Parathormon (PTH) sentez ve salınımı artar (Bouillon R., 2001). Parathormon artışı nedeniyle 1,25(OH)₂D seviyeleri normal veya artmış bulunmaktadır. Ayrıca biyolojik aktif formun serumdaki düzeyi 25(OH)D'ye göre 1000 kat daha düşüktür. Bu sebeplerden dolayı 1,25(OH)₂D ölçümü D vitamini düzeyini gösterme açısından uygun değildir (Bouillon R., 2001, Holick MF.,2006).

Şubat 2016 da yayımlanan uzlaşma raporundan önce D vitamini düzeyinin normal değerleri ile ilgili çeşitli görüşler mevcuttu. Dünya çapında çok düşük değerlerin bildirilmesindeki artış neticesinde yayımlanan uzlaşma raporunda; 25(OH)D₃ düzeyinin 50 nmol/L (20 ng/ml) üzerinde olması yeterlilik, 30-50 nmol/L (12-20 ng/ml) olması yetersizlik, 30 nmol/L (12 ng/ml) altında olması eksiklik olarak tanımlanmıştır (Munns CF. ve ark., 2016). Ancak 25(OH)D₃ düzeylerinin 20-30 ng/ml olması durumunda da parathormon değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiştir ve bu durum göreceli D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmiştir (Gür EB. ve ark., 2014). Hiperkalsemi ve PTH düzeylerinin baskılanması ile birlikte D vitamini düzeylerinin 250 nmol/L (100 ng/ml) üzerinde olması da D vitamini toksisitesi olarak tanımlanmıştır (Munns CF. ve ark., 2016).

2.6. Bebeklerde D vitamini

Bebeklerde anne sütü, plasental geçiş ve güneş ışığı aracılığı ile deride gerçekleşen sentez, D vitamini kaynaklarını oluşturur (Hatun Ş. ve ark., 2005). Doğum sonrası ilk sekiz hafta anne ile bebeğin D vitamin düzeylerinin benzer olduğu, ilerleyen zamanlarda güneş ışığının daha belirleyici olduğu gösterilmiştir (Agarwal N. ve ark., 2010, Alagol F. ve ark., 2000, Chang ET. ve ark., 2005). Kordon kanındaki 25(OH)D₃ düzeyi annenin düzeyinin %50-60'ı kadardır (Chang ET. ve ark., 2005, Chang W. ve ark., 2002). Bu nedenle erken bebeklik dönemindeki D vitamin eksiklik ya da yetersizliği için en önemli risk faktörünün annenin D vitamini düzeyi olduğu düşünülmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre günlük vitamin D ihtiyacı bebekler için 400 ünedir. Anne sütündeki D vitamininin yetersiz olması nedeniyle sadece anne sütü alan bebeklerin günlük 400 ünite D vitamini almaları önerilmektedir. Kanada Pediatri Topluluğu ise bir yaşına kadar tüm çocuklara yaz aylarında günlük 400 ünite, kış aylarında günlük 800 ünite D vitamini almaları hamilelere ve emziren annelere de A sınıfı güçlü kanıtlara dayandırılarak günlük 2000 ünite D vitamini

almalarını önermektedir (World Health Organization (WHO), Geneva 2003). Ayrıca D vitamini eksikliğini engellemek amacıyla kol ve bacakları, 10.00 – 15.00 saatleri arasında haftada iki sefer 5-30 dakika güneşe tutmak tavsiye edilmektedir.

D vitamininin günümüzde kabul gören en önemli fonksiyonu, bağırsak, kemik ve böbrekler üzerinden kalsiyum ve fosforun normal serum düzeylerinin devamlılığını sağlamaktır. Vitamin D olmadan diyetle alınan kalsiyumun sadece %10-15'i, fosforun %60'ı emilebilmektedir.

1,25(OH)2D vitamininin DVR ile etkileşimi neticesinde kalsiyum emilimi %30-40'a, fosfor emilimi %80'e çıkmaktadır (Holick MF., 2007). Osteoblastik ve osteoklastik serinin her ikisinin de farklılaşmasında D vitamininin rolü olduğu bilinmektedir. Vücuttaki kalsiyum seviyesi bağırsaklar, fosfor seviyesi ise böbrekler üzerinden düzenlenmektedir. D vitamini eksikliği ya da barsaklardan yetersiz kalsiyum emilimi neticesinde parathormon etkisiyle kemiklerdeki kalsiyumun salınması sonucu kemik mineralizasyonu bozulmaktadır. Bu süreç devam ettiğinde nutrisyonel rikets meydana gelmektedir. Bütün doğumsal rikets vakalarında anne ve bebekte düşük 25(OH)D seviyesi ve bebekte hipokalsemi gözlenir (Erdeve ve ark., 2007).

Vitamin D reseptörünün vücudumuzda birçok doku ve hücrede (kemik, beyin, prostat, meme, bağırsak, bağışıklık hücreleri) bulunduğu ve bu dokularda 25(OH)D'den aktif olan 1,25(OH)2D'nin sentezlendiği gösterilmiştir. Bu nedenle birçok sistemi etkilediği düşünülmektedir.

Leffelaar ER. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada izlenen 3730 farklı etnik kökene sahip erken gebelik döneminde bakılan D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altında olan annelerin bebeklerinde düşük doğum ağırlığı ile doğma ihtimalinin yüksek olduğu görülmüştür (Leffelaar ER. ve ark., 2010).

İmmün sistem hücrelerinde 1 alfa hidroksilaz enzimi ve DVR nin saptanması ile fetal ve neonatal dönemdeki immün sistem olgunlaşmasında da D vitaminin önemli rolü olduğu düşünülmüş ve birçok çalışma yapılmıştır. D vitamininin Th2 hücrelerini aktive ederek hem in-vivo hem de in-vitro ortamda anti-enflamatuar etkisi olduğu görülmüştür (Bikle D. 2009). 568 bebekle yürütülen bir kohort çalışmasında; bebeğin kord kanındaki vitamin D düzeyi ile mononükleer hücrelerden salınan IFN- γ arasında pozitif, IFN- α arasında ise zayıf ancak önemli negatif bağlantı olduğu görülmüştür (Chi A. ve ark., 2011). D vitamini, Receptor aktivator of nuklear faktor kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmakta, RANKL ise preosteoklastların

olgun osteoklastlara dönüşmesini sağlamaktadır. Bunun neticesinde kemik rezorpsiyonu artmaktadır. 1,25(OH)₂D nükleusta katelisin salınımını artırır (Özkan B. ve Döneray H., 2011, Bikle D., 2009). T lenfositleri etkinleştirerek sitokin salınmasını ve B lenfositleri etkinleştirerek immunoglobulin sentezini arttırmaktadır (Adams JS. ve Hewison M., 2010, Misra M. ve ark., 2008).

D vitamininin 200 kadar geni düzenleyerek hücre büyümesini ve farklılaşmasını kontrol ettiği ve böylece bu hücrelerde meydana gelebilecek malign transformasyonu azalttığı düşünülmektedir (Nagpal S. ve ark., 2005).

Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit, crohn hastalığı, multipl skleroz (MS), Tip 1 Diyabetes Mellitus (DM) gibi otoimmün hastalıklarda D vitamini eksikliği saptanması, D Vitaminin otoimmünite ile ilgili olduğunu göstermektedir. Hyppönen E ve arkadaşlarının değerlendirdikleri 10366 süt çocuğunun 8582 'sinin, 1 yaşına kadar tavsiye edilen miktarda (yaklaşık 2000 Ü/gün) düzenli D vitamini kullanmasını sağlamışlar ve yaklaşık 30 yıl sonra Tip I DM bakımından değerlendirmişlerdir. D vitamini alan bu çocuklarda erişkin dönemde Tip I DM gelişmesinin % 80 oranında azaldığını bildirmişlerdir (Lancet, 2001).

D vitamini düz kaslardaki proliferasyon ve hipertrofiyi kontrol eder ki bu da akciğer gelişimi için D vitamininin önemini ortaya koyar (Weiss ST. ve ark., 2011). Gebelikte alınan D vitamini takviyesinin bebeklerde astım ve hışiltı sıklığını azalttığına bildirilmesiyle D vitamininin intrauterin dönemdeyken akciğer üzerine etkisi olabileceği düşünülmüş ve yapılan çalışmalarda prematüre bebeklerde D vitamini ile respiratuar distres sendromunun ilişkili olduğu görülmüştür (Belderbos ME. ve ark., 2011; Weiss ST. ve ark., 2011; Devereux G. ve ark., 2007). Yine, Yeni Zellanda'da kord kanındaki D vitamini düzeyinin değerlendirildiği bir kohort çalışması neticesinde, 25(OH)D düzeyi 10 ng/ml (25 nmol/L) altındaki bebeklerde, 30 ng/ml (75 nmol/L veya üzerinde) ve üzerinde olan bebeklere göre solunum yolu enfeksiyonlarının 2,04 kat, diğer sistem enfeksiyonlarının 2,36 kat fazla olduğu tespit edilmiştir (Camargo CA Jr. ve ark., 2011).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için hayatın ilk haftasından itibaren beslenme tarzına bakılmaksızın en az 1 yaşına kadar (tercihen 3 yaş) 400 ünite/gün D vitamini verilmesini önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi, 2011).

2.7. Gebelerde D vitamini

Gebelikte annenin aldığı D Vitamini ile kord kanında ölçülen 25(OH)D3 ve kalsiyum düzeyleri arasında yakın bir bağlantı vardır (Parlak M. ve ark., 2015). Gebeliğin erken döneminde D vitamini düzeyinin yüksek olması doğumdaki kemik mineral dansitesini arttırmaktadır (Javaid MK. ve ark., 2006). Avusturalya'dan yapılan Rodda ve arkadaşlarının çalışmasında gebelik boyunca D vitamini desteği verilen 22 annenin 18'inin bebeğinde kord kanında D vitamini düzeyi >50 nmol/L üzerinde saptanmıştır. Diğer üç annenin de D vitaminini düzenli kullanmadığı tespit edilmiştir. Buna karşın D vitamini desteği verilmeyen 23 annenin sadece üçünün bebeğinin kord kanında D vitamini düzeyi >50 nmol/L'dir (Rodda CP. ve ark., 2015, Benson CE. ve ark., 2015). Annenin 1,25(OH)2D3 konsantrasyonu gebeliğin son üç ayında artar. Bu artışın plasentadaki senteze bağlı olduğu düşünülmektedir (Javaid MK. ve ark., 2006).

D vitamini eksikliği ile gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmaların bazılarında anlamlı bir fark bulunamasa da gebeye ait değişkenlerin göz önünde bulundurulduğu bir çalışmada, GDM ile vitamin D eksikliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (Zhang C. ve ark., 2008). Yine yapılan başka bir çalışmada, gestasyonel diyabet ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan olgularda, kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerinde belirgin düşüklük saptanmıştır (Soheilykhah S. ve ark., 2010). Ayrıca gestasyonel diyabeti olan gebelerin üçüncü trimesterde bakılan 25(OH)D seviyesi ile HbA1c seviyesi arasında negatif korelasyon bulunmuştur (Lau SL. ve ark., 2011).

Birçok çalışma, vitamin D eksikliğinin preeklampsisi açısından bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (Merewood A. ve ark., 2009). Yapılan araştırmalar sonucunda preeklampsisi/eklampsisi riskinin, 25(OH)D düzeyinin 10ng/ml altına düştüğü durumlarda arttığı görülmüştür (Baker AM. ve ark., 2010). Ayrıca D vitamini eksikliği saptanan gebelerde sezaryen doğum sıklığının arttığı da gözlenmiştir (Shibata M. ve ark., 2011).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından tüm gebelere 12 haftadan itibaren gebelik boyunca altı ay ve doğumdan sonra altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle günde 1200 ünite D Vitamini desteği verilmesi önerilmektedir (T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi, 2011).

2.8. Yenidoğan Sarılığı

Hiperbilirubinemi; yenidoğan bebeklerde genellikle selim seyir gösteren, hayatın ilk haftası içerisinde hastaneye yatış gerektiren hastalıkların başta gelen nedenleri arasındadır. Bu durum hayatın ilk haftası içerisinde pretermelerde daha fazla olmakla beraber term bebeklerde de sıklıkla görülür (Kültürsay ve ark., 2006). Çoğu zaman geçici bir durum olsa da hemolitik, metabolik, endokrin, enfeksiyon ve karaciğer bozuklukları neticesinde görülebilmektedir. İndirekt (konjuge olmamış) ve direkt (konjuge) hiperbilirubinemi olmak üzere ikiye ayrılır.

2.9. Bilirubin Üretimi

Bilirubin demir protoporfirin (Hem) yıkımı sonucunda meydana gelen bir pigmenttir. Hem içeren proteinler hemoglobin, miyoglobin, sitokrom, katalaz, triptofan pirolaz gibi enzimlerdir. Bu pigmentin % 75'i yaşlanmış eritrositlerin retiküloendotelyal sistem (RES) de yıkılması sonucu oluşur. RES 'de parçalanmış eritrositlerin hemoglobinden ayrılan hem kısmı moleküler oksijen, sitokrom P450, flavoproteinler ve hem oksijenaz 1 enzimleri tarafından parçalanarak tetpirol biliverdine dönüşür. Tepkime neticesinde de demir (Fe) ve karbon monoksit (CO) meydana gelir. Biliverdinin suda erime özelliği vardır ve rahatlıkla karaciğer ve böbrekten atılabilmektedir. Biliverdin; biliverdin redüktaz ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) tepkimeleriyle suda erimeyen bilirubine dönüşür.

Yenidoğan bebeklerde eritrosit kitlesinin büyük olması ve eritrosit yarı ömrünün kısa olması neticesinde bilirubin üretimi daha fazladır. Yetişkinlerde günlük yaklaşık 3-4 mg/kg üretim olurken yenidoğan bebeklerde 6-8 mg/kg bilirubin üretimi meydana gelir ki bu üretim hızı iki hafta içinde yetişkin seviyesine döner (Gartner LM. ve Herschel M., 2001). Bilirubin yapımının fazlalığı, bağlanma ve taşıma etkinliğinin azalması, bilirubinin karaciğerden konjuge edilmesi ve atımının azlığı, enterohepatik emiliminin artması yenidoğan bebeklerde hiperbilirubinemi oluşmasına katkıda bulunan fizyolojik olaylardır.

2.10. Bilirubinin Konjugasyonu ve Atılımı

RES'de oluşan bilirubin albüminle bağlanıp karaciğere gelir. Bir albümin molekülü iki bilirubin molekülü taşıyabilir ve bir gram albüminin 8,5 mg bilirubin bağlama kapasitesi vardır (Çoban A., 2002). Bilirubin serumda; konjuge, konjuge olmamış, serbest ve delta bilirubin olarak bulunmaktadır. Konjuge bilirubin, direkt

bilirubin olarak; albümine bağlı ve serbest olan konjuge olmamış bilirubin, indirekt bilirubin olarak ölçülür. Karaciğere ulaşan albümine bağlanmış bilirubin, hücre yüzeyinde albüminden ayrılır ve hepatositlere geçerek ligandin veya Y protein olarak isimlendirilen reseptöre bağlanıp düz endoplasmik retikuluma taşınır. Hepatositlerdeki bir diğer reseptör olan Z proteininin bilirubin afinitesi zayıftır. Bu proteinlere bağlanan bilirubin hücre dışına çıkamaz. Bilirubinin safra içerisine salgılanması ve vücuttan atılması için daha fazla suda çözünür halde olması gerekmektedir. Bu işlem üridildifosfat glukuronil transferaz (UDPGT) enzimi ile meydana gelir. Yenidoğan bebeklerde UDPGT düzeyi düşüktür ancak doğum sonrası bütün bebeklerde enzim aktivitesi hızlı şekilde artıp birkaç haftada erişkin düzeyi yakalar. Glukuronidle konjugasyon, bilirubin atılımının büyük çoğunluğunu (% 90'ı) oluşturur. Diğer atılım yolları ise glukoz, ksiloz, taurin gibi başka maddelerle konjugasyona uğraması ya da oksidasyon, hidroksilasyon veya indirgenme reaksiyonları neticesinde suda erir hale gelmesidir.

2.11. Enterohepatik Dolaşım

Safra ile bağırsağa geçen konjuge bilirubin; yenidoğanlarda mukozal yüzeylerde bulunan ve ilerleyen dönemlerde bakterilerce meydana getirilen beta glukuronidaz ile enzimatik yolla dekonjuge olurken, duodenum ile jejunumda alkali pH'da nonenzimatik olarak hidrolize edilir. Meydana gelen unkonjuge bilirubin barsaklardan reabsorbe edilir. Bağırsağa geçen konjuge bilirubinin bir kısmı bu şekilde barsaklara döner ve bu döngü enterohepatik dolaşım olarak isimlendirilir. Enterohepatik dolaşım ile karaciğere gelen bilirubinin bir miktarı safra ile bağırsağa atılırken, bir miktarı karaciğerde antioksidan olarak görev yapar ve yıkılır (Piazza AJ. ve Stoll BJ., 2007). Alt bağırsağa gelen bilirubinin çoğunluğu anaerobik bakterilerdeki enzimlerle indirgenir, bilinojenler veya ürobilinojenler olarak isimlendirilen ve rengi olmayan bilirubin ürünleri oluşur. Ürobilinojenler, bağırsaktan geri emilip portal dolaşım ile karaciğere gelirler, büyük kısmı tekrar safra yoluyla bağırsağa atılırlar. Çok az bir miktarı ise sistemik dolaşıma geçip oradan da idrarla dışarı atılır (Tribelli C. ve Ostrow JD., 1990). Yenidoğanlarda hemolizin arttığı durumlarda ya da bağırsak florasının tahribinde bilirubin havadaki moleküler oksijenle oksitlenerek biliverdine dönüşür ve biliverdin yeşil renkli olduğundan dışkı rengi de yeşile döner.

2.12. Yenidoğan Sarılığı İçin Risk Faktörleri

Yenidoğan sarılıklarında anne ve bebekle ilişkili bazı risk faktörleri vardır. Anne ile ilişkili nedenler arasında; ABO kan grubu ya da Rh uygunsuzluğu, anne sütü ile beslenme, annenin kullandığı bazı ilaçlar, etnik köken ve anne hastalıkları varken bebekle ilişkili faktörler; sefal hematoma, deri laserasyonu, müdahaleli doğum gibi doğum travmaları, sulfisoksazol asetil, eritromisin, etilsüksinat, kloromfenikol, novobiosin gibi bazı ilaçlar, doğum sonu çok fazla kilo kaybı, TORCH benzeri enfeksiyonlar, erkek cinsiyet, polisitemi ve prematüritedir. En sık görülen risk faktörleri maternal-fetal kan uyuşmazlığı, prematürite ve sarılık geçirmiş kardeş öyküsüdür (Faruk Alpay, 2004). Genetik faktörlerden en sık görüleni glukoz -6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enzim eksikliğidir. G6PD enzim eksikliği olan yenidoğanlarda daha çok sarılık geliştiği ve fototerapiye daha çok ihtiyaç duydukları gösterilmiştir (WHO Working Group, 1989, Kaplan M. ve ark., 2004).

2.13. Yenidoğan Bebeklerde İndirekt Hiperbilirubinemi

Doğum sonrasında, yenidoğan bebeğin bilirubin metabolizması lipofilik haldeki bilirubinin plasenta vasıtasıyla kandan uzaklaştırıldığı fetal evreden, bilirubinin karaciğerde konjuge edilip hidrofilik hale getirildiği ve safra yolları vasıtasıyla gastrointestinal sisteme ulaştırıldığı erişkin evreye geçer. Yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi yapan birçok neden ortaya koyulmuştur. Hemolitik anemiler, polisitemi, immatürite ya da transfüzyon nedeniyle eritrositlerin kısa ömürlü olması, enterohepatik dolaşımın artması ve hastalıkların karaciğerin metabolize etmesi gereken bilirubin yükünü arttırması; genetik hastalıklar, hipoksiye maruz kalma, enfeksiyon, hipotermi ve tiroid bezi yetersizliğinin transferaz enzimlerinin işlevini azaltması, bazı ilaçlar (vitamin K3, novobiosin) ve alınan farklı maddeler glukuronik asit konjugasyonu için bilirubinle yarışarak veya konjugasyonu durdurarak; doğum ağırlığının düşük olması ve prematürite konjugasyon için gerekli enzimlerin yetersiz çalışmasına ya da hiç çalışmamasına sebep olarak yenidoğanda indirekt hiperbilirubinemi meydana getirebilir (Stoll BJ. ve Kliegman RM., 2003).

İndirekt hiperbilirubinemi bazı ırklarda (Çinli, Japon, Koreli ve Amerika Yerlileri) daha fazla görülmektedir. Aile bireylerinde ciddi hiperbilirubinemi varlığı yenidoğan bebekte indirekt hiperbilirubinemi için risk faktörüdür. Hiperbilirubinemi, sebebe bağlı olarak, doğumdan itibaren yenidoğan döneminde herhangi bir anda meydana gelebilir. Çoğu zaman ilk başta yüz bölgesinde fark edilir, bilirubinin

düzeyi arttıkça karın cildi ve bacaklarda da görülür (Stoll BJ. ve Kliegman RM., 2003).

2.13.1. Fizyolojik sarılık

Umbilikal kordda indirekt bilirubin değeri yaklaşık 1-3 mg/dL'dir ve doğumun ardından 5 mg/dL/gün'den daha düşük bir hızla artar. Yenidoğan bebeğin 2-3. gününde fark edilir ve sarılık meydana gelir. İndirekt bilirubin seviyesi 2-4. günlerde 5-6 mg/dL seviyesinde zirve yapar ve zamanla düşer. Normal şartlarda indirekt bilirubin seviyesi 5-7. günlerde 2 mg/dL'nin altına iner. Term bebeklerde ikinci hafta sonunda indirekt bilirubin değerleri 1mg/dL'nin altında olur. Bu değişikliklerle ilişkili olarak tespit edilen sarılık 'fizyolojik sarılık' olarak isimlendirilir ve genellikle karaciğerdeki geçici bilirubin konjugasyon yetersizliği nedeniyle meydana geldiği düşünülür. Yenidoğan bebeğin fizyolojik sarılığında; sarılık ilk 24-36. saatten sonra başlar, serum total bilirubin seviyesindeki artış 5 mg/dL/gün'ü geçmez. Serum total bilirubin seviyesi term infantlarda 12 mg/dL, prematürelerde ise 15mg/dL'nin altında; serum direkt bilirubin seviyesi 2 mg/dL'nin altında olur. Fizyolojik sarılık genellikle term bebeklerde 1 haftadan, prematüre bebeklerde 2 haftadan az sürer.

2.13.2. Patolojik sarılık

Fizyolojik sarılık için belirtilen zaman ve değerlerin dışında oluşabilecek sarılıklar patolojik hiperbilirubinemi olarak değerlendirilir. Bu bulgular haricinde yenidoğan bebeğin anamnez ve muayenesinde saptanan; ailede hematolojik hastalık, beslenme ve kusma problemleri, aşırı tartı kaybı ve solukluk, letarji, bradikardi, apne, dışkı renginde açıklık ve kernikterus bulguları görüldüğünde patolojik yenidoğan sarılığı akla gelmelidir. Ayrıca fototerapi tedavisi ile bilirubin seviyesinin yetersiz düşüşü veya yükselmesi de patolojik sarılığı akla getirmelidir (Stoll BJ. ve Kliegman RM., 2003).

2.13.3. Anne Sütü Sarılığı

Anne sütü ile beslenen bebeklerin % 2'sinde genellikle 5-7. günden sonra başlayan ve 2-3. haftalarda 10-30 mg/dL'ye ulaşabilen indirekt hiperbilirubinemi görülür. Emzirmenin devamı sağlanırsa zamanla hiperbilirubinemi tablosu geriler ancak üçüncü ayın sonuna kadar düşük seviyelerde devam ederek sonrasında normale döner. Formula mama ile beslenenlerde sadece anne sütü alanlara oranla daha az görülür. Emzirmedeki teknik aksaklıklar ve annenin özellikle ilk gebeliği

gibi durumlarda tecrübesiz olması nedeniyle bebeğin yeteri kadar beslenememesi sonucunda dehidratasyon tablosunun oluşması ya da mekonyum pasajının azalarak bilirubinin intestinal geri emiliminin artmasıyla ilk 24-48 saat içinde görülen fizyolojik sarılık erken başlangıçlı anne sütü sarılığı olarak adlandırılır. Anne sütü birkaç gün kesilerek bebeğe formüla mama verilirse serum bilirubin düzeylerinde hızlı bir düşüş gözlemlenir. Yeniden emzirmeye başlandığında önceki kadar yüksek bilirubin seviyeleri görülmez. Bu dönemde bebeğe gerektiğinde tedavi olarak fototerapi uygulanabilir. Bu bebeklerde başka hastalık bulgusu yoktur. Geç başlangıçlı anne sütü sarılığı ise 3-5. günden sonra ortaya çıkar ve 2-3. haftalarda pik yapar birkaç ay içinde azalarak normale döner. Kilo alımı ve bağırsak fonksiyonları normaldir. Tanı ancak diğer patolojik nedenleri ekarte ederek konur.

Anne sütü sarılığının sebebi net olarak ortaya koyulamasa da bazı teoriler öne sürülmüştür. Anne sütünde olabilen pregnan-3 α , 20 β diol gibi maddelerin ve anne sütündeki serbest yağ asitlerinin UDPGT'yi inhibe ettiği ya da anne sütünün bilirubinin barsak emilimini arttırdığı ve bundan dolayı anne sütü sarılığı meydana geldiği düşünülse de bu teoriler tam olarak kanıtlanamamıştır. (Hamosh M., 1990, Gourley GR. ve Arend RA., 1986, Forsyth JS. ve ark., 1990, Neyzi O. 2002, Dağoğlu T., 2000)

2.14. Laboratuvar İnceleme

Gözle görülür sarılığı olan yenidoğan bebeklerde etiyolojik nedeni ortaya koyabilmek için bakılması gereken ilk parametre total ve direkt bilirubindir. Anamnez, fizik muayene ve bilirubin değerleri ışığında fizyolojik sarılığa uymayan bir durum düşünülüyorsa bir sonraki basamak direkt coombs testi, periferik yayma, hematokrit sayısı, anne ve bebek kan grubu ve retikülosit tayinidir. Bu tetkiklerle tanıya varılamaması, atipik gidişat görülmesi ya da uzamış sarılık durumlarında ileri laboratuvar testleri yapılmalıdır.

Bilirubin ve karbondioksit (CO) üretimi arasında direkt ilişki olduğundan, total bilirubin seviyesinin belirlenmesinde; karboksihemoglobin (COHb), akciğerden CO atılımı ve end-tidal CO düzeyi ile bakılabilir. Yapılan bir çalışmada bilirubin üretimi indeksli olarak end-tidal CO ölçümünün hemoliz ve ciddi hiperbilirubinemi gelişimi tahmininde yüksek değere sahip olduğu bildirilmiştir (Akaba K. ve ark. 1998). Yapılan ölçümlerin değerlendirilmesinde bebeğin yaşı göz önünde bulundurulmalıdır (American Academy Of Pediatrics Clinical Practice Guideline. 2004). Serum direkt

bilirubin düzeyleri 2 mg/dL'den yüksek bulunursa hepatoselüler hastalık ya da biliyer obstruksiyon açısından hızlı şekilde değerlendirilmelidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubunun tanımlanması

Bu çalışmaya Şubat 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Polikliniği'ne başvuran 145 term yenidoğan bebek ve anneleri dahil edildi. Çalışmaya fizik muayenesi neticesinde yenidoğan sarılığı düşünülen ve/veya indirekt hiperbilirubinemi tespit edilen, term (gestasyonel yaşı 37 hafta ve üzeri), daha önceden herhangi bir hastalık tanısı almamış, herhangi bir anomalisi olmayan ve enfeksiyon düşünülmeyen yenidoğan bebekler alındı. 2016 Şubat ayında yayınlanan uzlaşıya bağlı alınarak D vitamini düzeylerine göre hastalar üç gruba ayrıldı (Munns CF. ve ark., 2016). Hasta yakınlarına ayrıntılı bilgilendirme yapılarak çalışmaya katılım onamı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

- 1- Yenidoğan yaşının 4 ile 15 günlük arasında olması
- 2- Term (37 hafta ve üzeri) olması
- 3- Fizik muayenede ikterik görünüm hali
- 4- Laboratuvar tetkiklerinde indirekt hiperbilirubinemi saptanması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- Klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmış enfeksiyon varlığı
- 2- Prematüre doğum
- 3- Doğumsal metabolik ve/veya kardiyak hastalık
- 4- Perinatal Asfiksi
- 5- Polisitemi

Doğum öncesi ve sonrası D vitamini düzeyini etkileyebileceği düşünülen faktörler, annelere anket yapılarak; bir forma kaydedildi. Bu formda çalışmaya alınan yenidoğan bebeklerin cinsiyet, doğum haftası, ağırlığı ve şekli; muayene sırasındaki vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi, beslenme durumu; annelerin yaşı, eğitim durumu, beslenme özellikleri, gebelikte kullandığı ilaçlar, örtünme şekli ve kronik hastalık durumu öğrenildi. Bebeğin ölçümleri bu konuda deneyimli bir hekim tarafından

yapıldı. Çalışma sırasında çocukta kronik bir hastalığın teşhis edilmesi ve ailenin çalışmadan çıkmak istemesi durumlarında bebek ve anneler çalışmadan çıkarıldı.

3.2. Laboratuvar yöntemleri

Araştırmaya katılan bebeklerden rutin tetkikler içinde olan, tam kan analizi için etilendiamin tetraasetik asetat'lı (EDTA) tüplere alınan, yaklaşık 4 ml kan örneğinden artan numuneler ile 25(OH)D vitamini analizi gerçekleştirildi. 25(OH)D vitamini düzeyi bakılması için hemogram laboratuvarından alınarak karbon kağıdına sarılan numuneler güneş ışığından korumalı bir şekilde Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'na ulaştırıldı. Ulaştırılan numuneler biyokimya laboratuvarında plazması ayrılarak aynı gün analiz edildi. Yine rutin tetkikleri değerlendirmek için bakılan biyokimyasal analizler aynı anda alınan numunelerden çalışıldı.

3.2.1. Tam kan analizi

Gönüllülerden alınan EDTA'lı kan örnekleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan CELL-DYN3700SL (USA) cihazında taze numune olarak aynı gün çalışıldı. WBC lazer (optik saçılım) yöntemi ile eritrosit ve trombositler flow sitometrik olarak hemoglobin düzeyi ise spektrofotometrik yöntemle ölçüldü.

3.2.2. Bilirubin ve Alkalen fosfataz değerleri

Gönüllülerden alınan kan örnekleri, jelli 5 mililitrelik tüplere alındı. 30 dakika bekledikten sonra 3000 devirde 5 dakika santirfuj edildi. Serumları ayrıştırılıp aynı gün çalışıldı. Analizler Abott ticari kiti kullanılarak, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında bulunan Abbott Architect C16000 (Japan) cihazında fotometrik yöntemle gerçekleştirildi.

3.2.3. Serum 25(OH)D vitamini

Serum örneklerinde 25(OH)D vitamini düzeyi tayini Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda Likid Kromatografi-Kütle Spektrometri (LC-MS/MS) cihazında izotop molekül tekniği kullanılarak yapıldı. Gönüllülerden EDTA'lı 3 mililitrelik tüplere kan örnekleri alındı. 30 dakika bekledikten sonra 3000 devirde 5 dakika santrifuj edildi. Plazmaları ayrıştırıldı. 250 mikrolitre numune eppendorf tüplere konuldu. Üzerine 100 mikrolitre d6 internal

standart ilave edildi. 20 saniye vortekslendi. 1 mL %100 asetonitril ilave edildi. 13000 devirde 5 dakika santifüj edildi. Üstte kalan süpernatant alınarak cam tüpe aktarılıp azot gazı altında uçuruldu. 200 mikrolitre %50 asetonitril solusyonu ile çözdürülerek Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda bulunan ABSCIEX API 3200 LC-MS/MS (Singapore) cihaza 40 mikrolitre enjekte edilerek analiz edildi. Mobil faz olarak iki mobil faz kullanıldı. Mobil faz A da %0,1 formik asit içeren yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) grade su, mobil faz B de %0,1 formik asit içeren asetonitril kullanıldı. Gradient oluşturulup çalışıldı. Çalışmada Phenomenex Luna C8(50*4,6, 3µmetre) kolon kullanıldı.

3.3. Hastaların gruplandırılması

Şubat 2016'da yayımlanan uzlaşi raporuna paralel olarak 25(OH)D3 düzeyinin 50 nmol/L (20 ng/ml) üzerinde olması yeterlilik, 30-50 nmol/L (12-20 ng/ml) olması yetersizlik, 30 nmol/L (12 ng/ml) altında olması eksiklik olarak tanımlanıp çalışmamızda gruplandırma bu değerler üzerinden yapıldı (Munns CF. ve ark., 2016). Ancak eksiklik olarak tanımlanan 12 ng/ml değeri altında olan hasta sayısı 114 (%83) ile yüksek bir orana sahip olduğundan bu gruptaki hastalarda 5 ng/ml ve altında olması ağır D vitamini eksikliği, 5-12 ng/ml olması hafif D vitamini eksikliği şeklinde tanımlanıp yeniden gruplandırıldı.

3.4. İstatistiksel analiz

Bu araştırmada istatistiksel analizler Windows uyumlu SPSS 2015 paket programı ile yapıldı. Parametrik veriler ortalama $\pm$ standart sapma, parametrik olmayan veriler ortanca (en düşük-en yüksek) değerler şeklinde gösterildi. İkili grup karşılaştırmalarında ortalamalar için student T testi, ortancalar için Mann Whitney U testi kullanıldı. D vitamin düzeyi ile bilirubin değerleri arasındaki korelasyona Spearman korelasyon testi ile bakıldı. Nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar için anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

3.5. Maddi destek ve Onay

Araştırma, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından 20.01.2015 tarihinde onaylanmıştır (22/01/2015-6588). Proje Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no:15102056).

4. BULGULAR

4.1. Hastaların gruplandırılması

Çalışmaya alınan yenidoğanların gruplandırılmasında 25(OH)D3 düzeyi kullanıldı. 25(OH)D3'ün düzeyine göre 30 nmol/L (12 ng/ml) altında olanlar Grup 1; 30-50 nmol/L (12-20 ng/ml) arasında olanlar Grup 2 ve 50 nmol/L (>20 ng/ml) üzerinde olanlar Grup 3 olarak tanımlandı.

Tablo 4.1.1. Çalışma gruplarının tanımlanması

Grup dağılımları	D vitamini düzeyi (ng/ml)	Hasta sayıları (%)
Grup 1	<12	114 (%79)
Grup 2	12-20	23 (%16)
Grup 3	>20	8 (%5)

25(OH)D3'ün düzeyine göre eksiklik olarak tanımlanan 30 nmol/L (12 ng/ml) değeri altında olan hasta sayısının fazla olması nedeniyle bu gruptaki hastalar 5 ng/ml ve daha düşük Grup 1A; 5-12 ng/ml arasında olanlar Grup 1B şeklinde yeniden gruplandırıldı.

Tablo 4.1.2. Grup 1A ve Grup 1B

Grup dağılımları	D vitamini düzeyi (ng/ml)	Hasta sayıları (%)
Grup 1A	≤ 5	66 (%58)
Grup 1B	5-12	48 (%42)

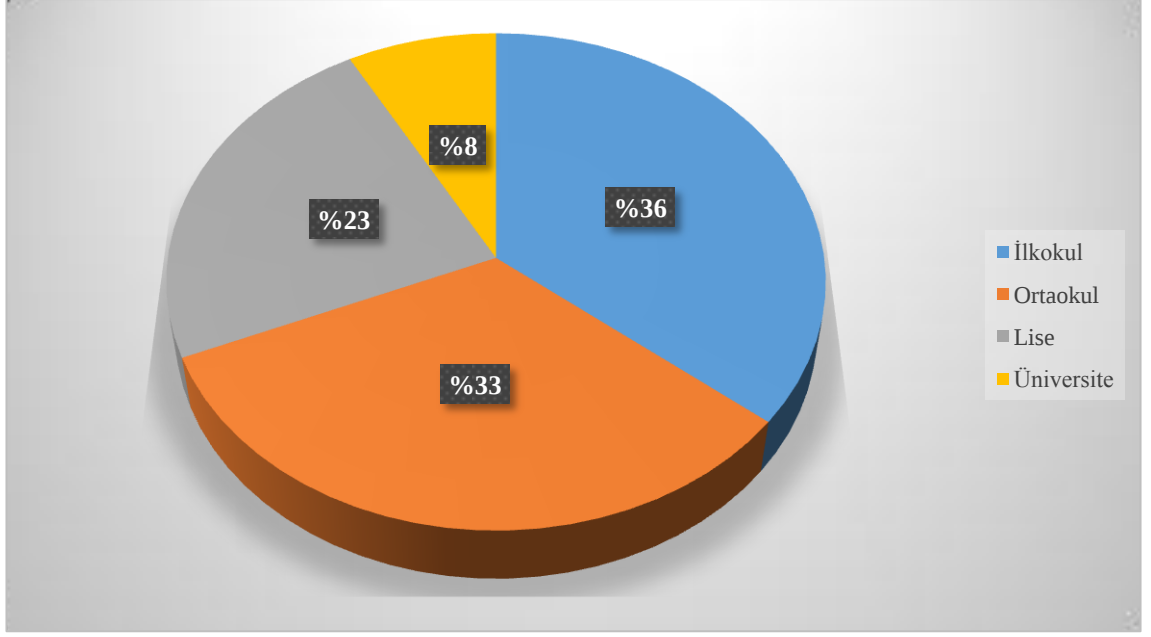
4.2. Araştırmamıza alınan annelerin genel özellikleri

Araştırmamıza katılan annelerin yaş ortalaması ($27,8 \pm 5,4$) yıldır. Anne eğitim durumu (%36'sı ilkokul mezunu, %33'ü ortaokul mezunu, %23'ü lise mezunu, %8'i üniversite mezunu) ve anne giyim durumu (%85 anne başörtülü, %15 anne başörtüsüz) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$).

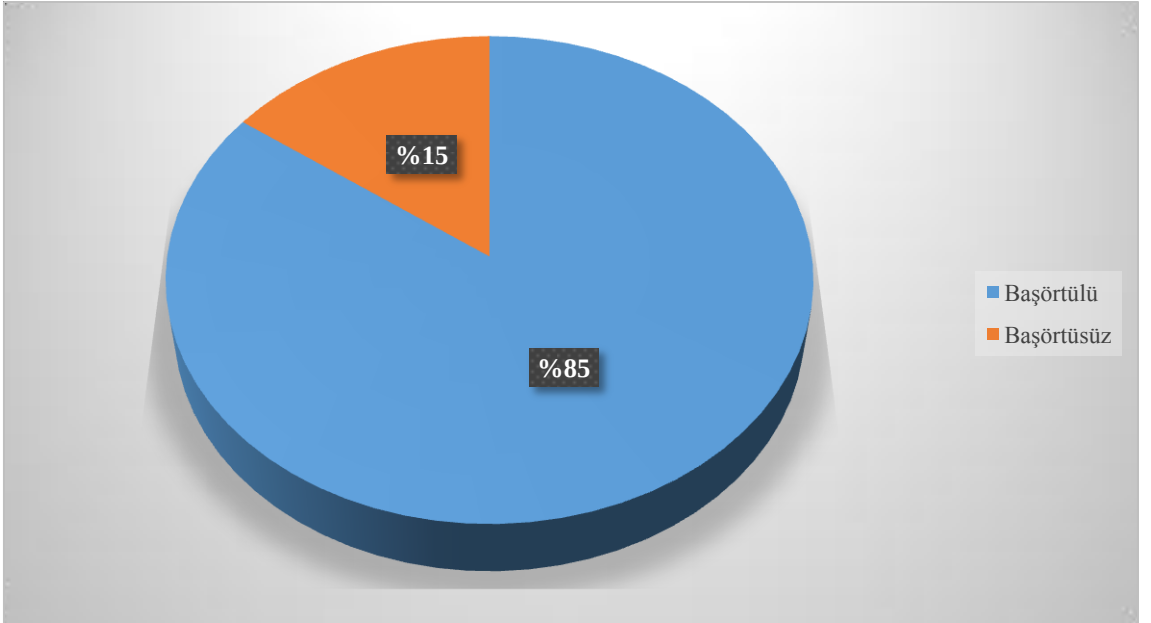
Araştırmamızdaki bebeklerin D vitamini düzeyine bakıldığında annelerin başının açık olmasının anlamlı bir faktör olmadığı tespit edildi (p:0,685). Yine annenin eğitim durumu ve yaşı ile D vitamini düzeyi arasında ilişki bulunamadı (p:0,849). Araştırmamıza dahil olan annelerin demografik özellikleri Tablo 4.2.1’de verilmiştir.

Tablo 4.2.1. Anneye Ait Demografik Özellikler

		GRUPLAR		p değeri
		Grup 1 n:114 (%)	Grup 2 n:23 (%)	
Yaş		27 (16-42)	28 (18-38)	0,949
Eğitim Durumu	İlkokul	41 (%36)	8 (%35)	0,224
	Ortaokul	35 (%31)	10 (%43)	
	Lise	30 (%26)	2 (%9)	
	Üniversite	8 (%7)	3 (%13)	
Giyim durumu	Başörtülü	96 (%84)	21 (%91)	0,526
	Başörtüsüz	18 (%16)	2 (%9)	



Şekil 4.2.1. Annelerin eğitim düzeyi dağılımları



Şekil 4.2.2. Annelerin örtünme durumu dağılımları

Annelerde hastalık varlığı sorgulandığında 137 annenin 121'inde (%88) herhangi bir hastalık anamnezi alınmadı. Araştırmada hipotroidi tanısı olan 6, astım tanılı 2, diyabetes mellitus, gestasyonel diyabetes mellitus, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz eksikliği, Hepatit B, derin ven trombozu, faktör V leiden eksikliği, sistemik lupus eritematozus, talasemi tanılı birer kişi bulunmaktaydı. Annelerin hastalık durumu tablo 4.2.2'de verilmiştir.

Tablo 4.2.2. Annelerin hastalık durumu

	GRUPLAR	
	Grup 1 n:114	Grup 2 n:23
Hastalığı yok	100	21
Hipotroidi	5	1
Diyabetes Mellitus	1	0
Gestasyonel Diyabetes Mellitus	1	0
Glukoz-6-Posfat Dehidrogenaz Eksikliği	1	0
Hepatit B	1	0
Derin Ven Trombozu	1	0
Faktör V Leiden mutasyonu	1	0
Sistemik Lupus Eritamatozus	1	0
Akdeniz Anemisi	1	0
Astım	1	1

Araştırmaya dahil edilen annelerin gebelikte kullandıkları ilaçlar değerlendirildiğinde D vitamini ve demir birlikte kullanımının her iki grupta da (Grup 1: %68; Grup 2: %92) diğer ilaçlara göre belirgin şekilde fazla olduğu görüldü. Annelerin kullandıkları ilaç durumu gruplara göre sınıflandırılarak tablo 4.2.3’de verildi.

Tablo 4.2.3. Annelerin kullandıkları ilaç durumu

	GRUPLAR	
	Grup 1 n:114 (%)	Grup 2 n:23 (%)
Kullanmamış	8(%7)	0(%0)
Sadece D vitamini	6(%5)	1(%4)
Sadece Demir	19(%17)	0(%0)
D vitamini ve Demir	78(%68)	21(%92)
Enoksaparin Sodyum	2(%2)	0(%0)
D vitamini ve Levotiroksin	1(%1)	1(%4)

Tablo 4.2.4’de de görüldüğü gibi araştırmaya katılan annelerin vejeteryan olan bir tanesi haricinde hepsi normal besleniyordu.

Tablo 4.2.4. Annelerin beslenme durumu

	GRUPLAR	
	Grup 1 (n:114)	Grup 2 (n:23)
Normal beslenme	113	23
Vejeteryan beslenme	1	0

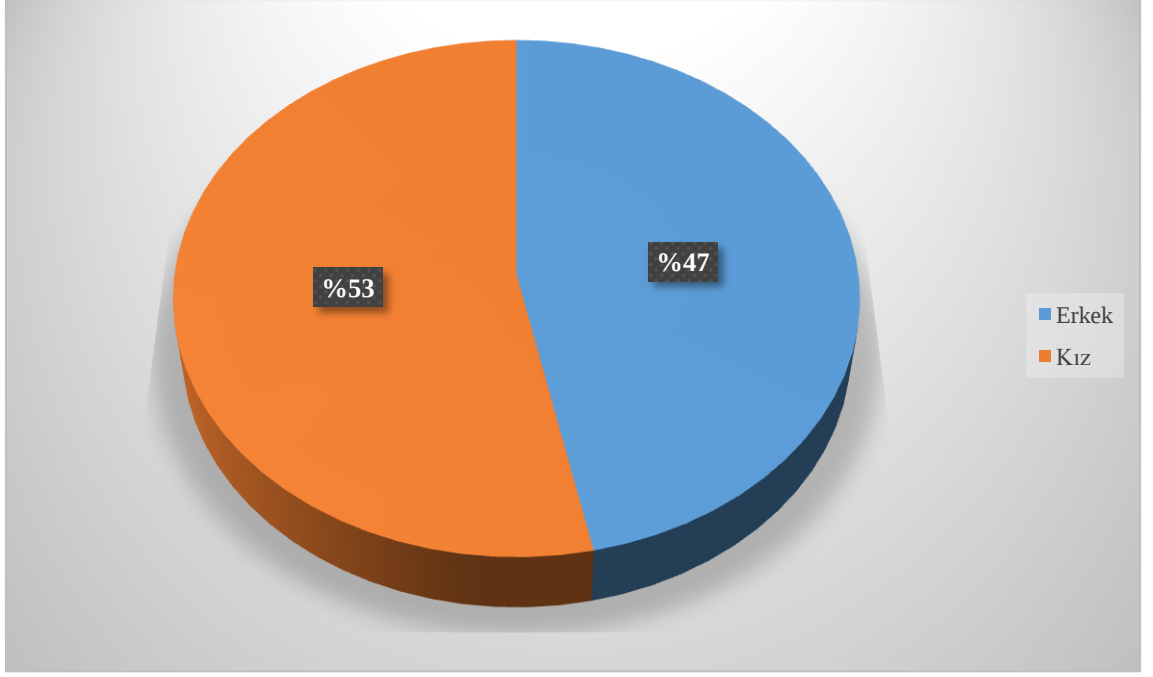
4.3. Araştırmamıza alınan bebeklerin genel özellikleri

Grup 1’de 49 (% 43) erkek, 65 (% 57) kız olmak üzere 114; Grup 2 ’de 15 (%65) erkek, 8 (%35) kız olmak üzere 137 bebeğe ilişkin veriler değerlendirildi. Grup 1’de normal spontan vajinal yolla doğan 68 (%60) sezaryen ile doğan 46(%40) bebek varken Grup 2’de normal spontan vajinal yolla doğan 11 (%48) sezaryen ile

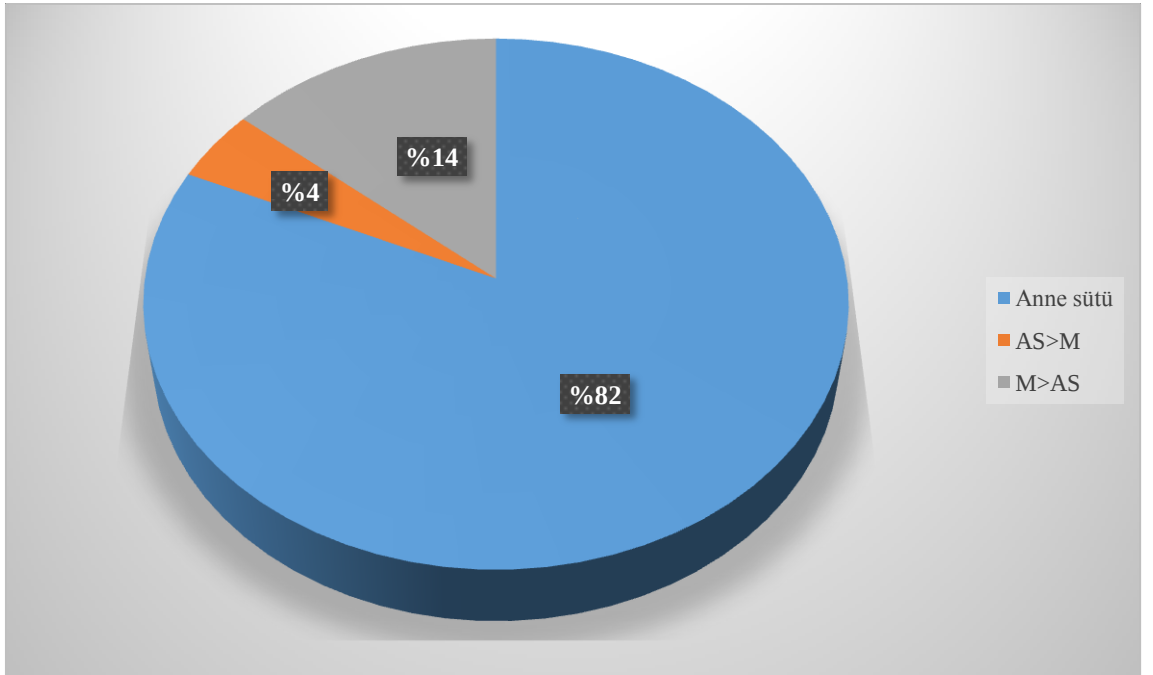
doğan 12 (%52) bebek vardı. Sadece anne sütü ile beslenen 112 (%82), ağırlıklı olarak anne sütü ile beslenen 6 (%4), ağırlıklı olarak mama ile beslenen 19 (%14) bebek varken sadece mama ile beslenen bebek yoktu. Her iki grup arasında erkek-kız dağılım farkı, doğum ve beslenme şekli istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Araştırmamızdaki bebeklere ait bazı demografik özellikler tablo 4.3.1’de verilmiştir.

Tablo 4.3.1. Bebeklere ait özellikler

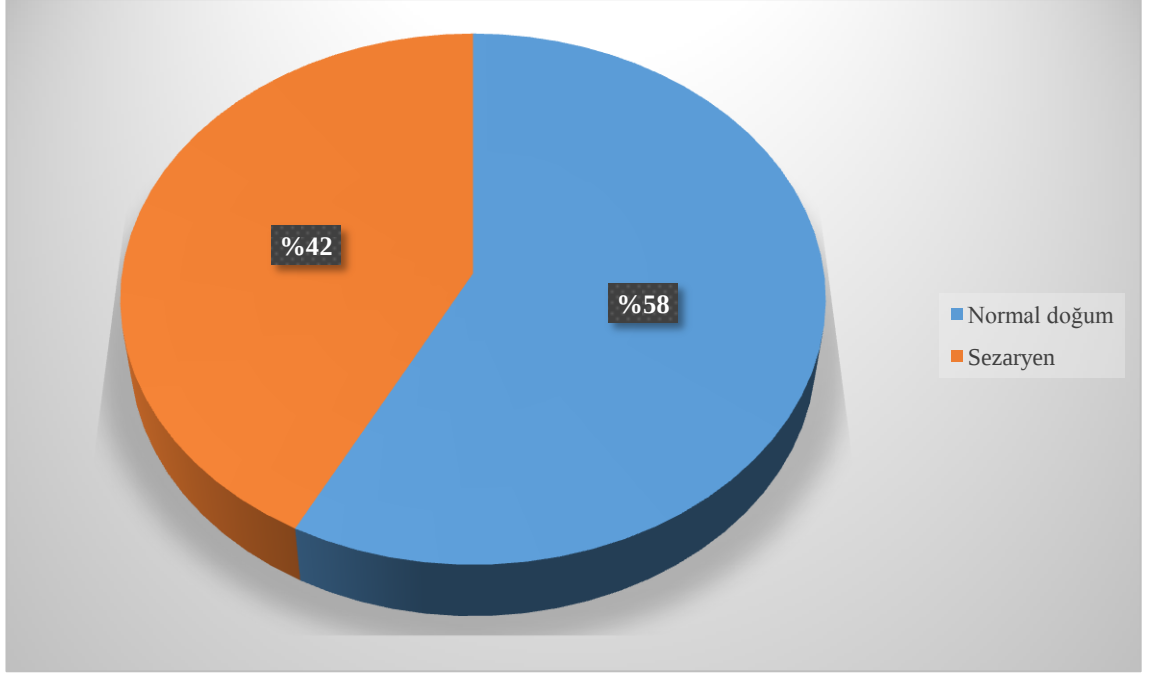
		GRUPLAR		p değeri
		Grup 1 n:114 (%)	Grup 2 n:23 (%)	
Cinsiyet	Erkek	49 (%43)	15 (%65)	0,070
	Kız	65 (%57)	8 (%35)	
Doğum Şekli	Normal doğum	68 (%60)	11 (%48)	0,295
	Sezaryen	46 (%40)	12 (%52)	
Beslenme şekli	Anne sütü (AS)	96 (%84)	16 (%70)	0,064
	Anne sütü > Mama	3 (%3)	3 (%13)	
	Mama > Anne sütü	15 (%13)	4 (%17)	
	Mama (M)	0 (%0)	0 (%0)	



Şekil 4.3.1. Bebeklerin cinsiyet dağılımları



Şekil 4.3.2. Bebeklerin beslenme şekli dağılımları



Şekil 4.3.3. Bebeklerin doğum şekli dağılımları

Grup 1'deki bebeklerin ortalama doğum tartısı 3310 ± 400 gr, muayene esnasındaki ortalama tartısı 3298 ± 428 gr, ortalama boyu 51 cm (46-57 cm), ortalama baş çevresi $34,9 \pm 1,2$ cm, doğum sonrası ortalama yaşı 6 gün (4-15 gün), anne karnında ortalama kalış süresi 272 ± 10 gün, Grup 2'deki bebeklerin ortalama doğum tartısı 3281 ± 468 gr, muayene esnasındaki ortalama tartısı 3333 ± 511 gr, ortalama boyu 52 cm (46-57 cm), ortalama baş çevresi $348 \pm 1,3$ cm, doğum sonrası ortalama yaşı 7 gün (4-15 gün), anne karnında ortalama kalış süresi 271 ± 8 gün olarak saptandı. Her iki grupta ortalama doğum tartısı, muayene esnasındaki ortalama tartı, boy ve baş çevresi, doğum sonrası ortalama yaşı ve anne karnında ortalama kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Grup 1 ve Grup 2'de yer alan bebeklerin gestasyon haftası, postnatal yaşı ve antropometrik ölçümleri Tablo 4.3.2'de gösterildi. Gruplandırılma yapılmaksızın bakıldığında bebeklerin doğum kilosu, muayene esnasındaki kilosu, boyu, postnatal yaşı, cinsiyeti ve doğum şekliyle D vitamini arasında korelasyon bulunmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.3.2. Bebeklere ait özellikler (ortalama±SD)

	GRUPLAR		P değeri
	Grup 1 n:114 (%)	Grup 2 n:23 (%)	
Doğum Kilosu (gr)	3310±400	3281±468	0,759
Muayene esnasındaki kilo (gr)	3298±428	3333±511	0,729
Boy (cm)*	51 (46-57)	52 (46-57)	0,482
Baş çevresi (cm)	34,9±1,2	34,8±1,3	0,648
Postnatal yaş (gün)*	6 (4-15)	7 (4-15)	0,247
Anne karnında kalış süresi (gün)	272±10	271±8	0,894

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (en düşük-en yüksek) değerler gösterilmiştir.

4.4. Bebeklerin D vitamini düzeyleri ile laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki

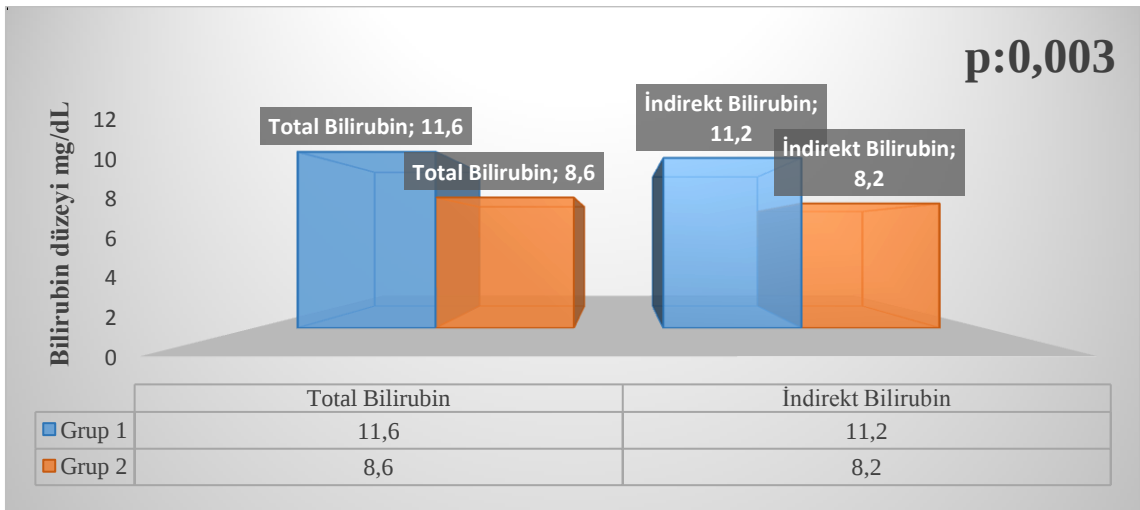
Grup 1 ve Grup 2’de yer alan bebeklerin bakılan laboratuvar parametrelerinden beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, total bilirubin, indirekt bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyi Tablo 4.4.1’de sunuldu. Beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, alkalen fosfataz düzeyi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık bulunmadı. Buna karşılık, Grup 1’de total ve indirekt bilirubin düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken; Grup 2’de total ve indirekt bilirubin düzeylerinin düşük olduğu saptandı (p:0,003).

Gruplar karşılaştırıldığında D vitamini düzeyleri ile total ve indirekt bilirubin arasında korelasyon saptansa da gruplandırılma yapılmaksızın tüm hastalara bakıldığında bilirubin değerleri ile D vitamini arasında korelasyon bulunmadı (p:0,109).

Tablo 4.4.1. Bebeklerin gruplara göre tam kan sayımı ve biyokimyasal parametreleri dağılımları (ortalama±SD)

	GRUPLAR		p değeri
	Grup 1 n:114 (<12 ng/ml)	Grup 2 n:23 (12-20 ng/ml)	
Wbc (K/uL)	11,2±2,8	10,1±2,5	0,088
Hemoglobin (g/dL)	18±2,1	17,1±2,3	0,072
Hematokrit (%)	51,2±6,3	48,5±6,4	0,067
Trombosit sayısı (K/uL)	306,2±87,7	327,5±92,4	0,305
Total bilirubin (mg/dL)	11,6±4,2	8,6±4,9	0,003
İndirekt bilirubin (mg/dL)	11,2±4,2	8,2±5,0	0,003
Alkalen fosfataz (U/L)*	173,5 (94-348)	173,0 (37-271)	0,933

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (en düşük-en yüksek) değerler gösterilmiştir.



Şekil 4.4.1. Gruplar arasındaki total ve indirekt bilirubin düzeyi dağılımları

Grup 1A ve Grup 1B’de yer alan bebeklerin bakılan laboratuvar parametrelerinden beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit yüzdesi,

trombosit sayısı, total bilirubin, indirekt bilirubin ve alkalen fosfataz düzeyi Tablo 4.4.2’de sunuldu.

Beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, bilirubin değerleri ve alkalen fosfataz düzeyi bakımından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Tablo 4.4.2. Laboratuvar parametreleri (ortalama $\pm$ SD)

	GRUPLAR		P değeri
	Grup 1A n:66 (<12 ng/ml)	Grup 1B n:48 ($12-20$ ng/ml)	
Wbc (K/uL)	11,2 $\pm$ 2,4	11,2 $\pm$ 3,3	0,896
Hemoglobin (g/dL)	17,7 $\pm$ 2,1	18,3 $\pm$ 2,1	0,155
Hematokrit (%)	50,6 $\pm$ 6,3	52,1 $\pm$ 6,2	0,195
Trombosit sayısı (K/uL)	314,4 $\pm$ 93,6	294,9 $\pm$ 78,5	0,245
Total bilirubin (mg/dL)	11,7 $\pm$ 4,4	11,5 $\pm$ 4,1	0,758
İndirekt bilirubin (mg/dL)	11,3 $\pm$ 4,4	11,0 $\pm$ 4,0	0,777
Alkalen fosfataz (U/L)*	173,0 (97-348)	174,0 (94-303)	0,603

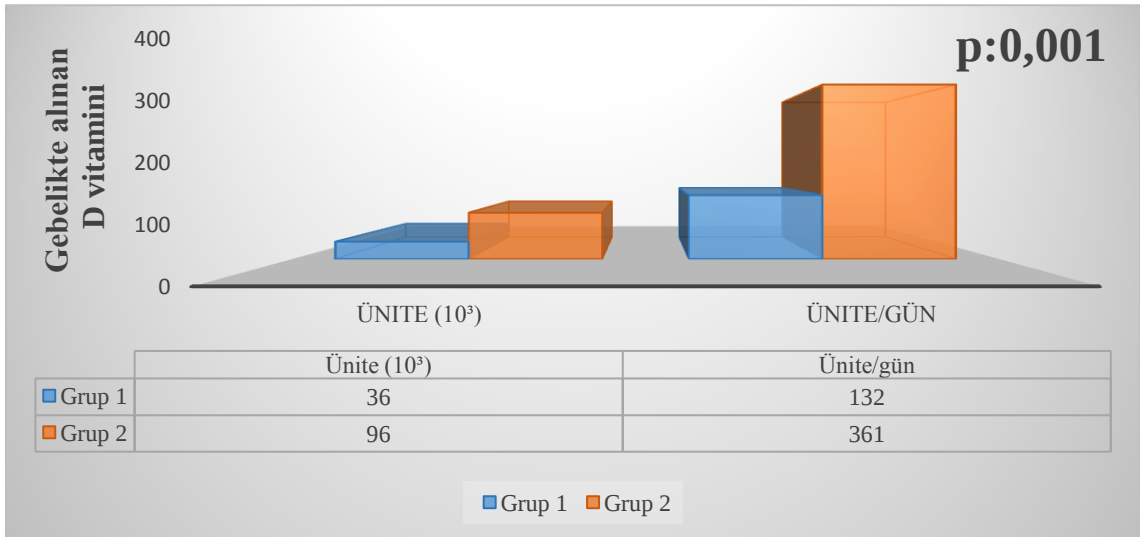
*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (en düşük-en yüksek) değerler gösterilmiştir.

Grup 1’deki 114 annenin aldığı ortanca D vitamini dozu 36.000 ünite (0-324.000 IU) iken; Grup 2’deki 23 annenin aldığı ortanca D vitamini dozu 96.000 ünite (12.000-288.000 IU) bulundu. Anne karnında kalış süresi hesaplanarak elde edilen verilere göre; Grup 1’de annenin aldığı ortanca D vitamini dozu 132 ünite/gün (0-1218 IU); Grup 2’de annenin aldığı ortanca D vitamini dozu 361 ünite/gün (43-1055 IU) idi. Bu değerler göz önüne alınarak annelerin gebelik boyunca aldığı D vitamini dozunun bebekteki D vitamini düzeyine etkisine bakıldığında anlamlı farklılık saptandı ($p:0,001$). Annenin gebelik boyunca aldığı D vitamini dozunun gruplar arasındaki dağılımı tablo 4.4.3 ve şekil 4.4.2’de gösterildi.

Tablo 4.4.3. Annenin gebelik boyunca aldığı D vitamini dozunun gruplar arasındaki dağılımı

D vitamini	GRUPLAR		p değeri
	Grup 1 n:114	Grup 2 n:23	
Ünite (10 ³) (IU)	36 (0-324)	96 (12-288)	0,001
Ünite/gün (IU)	132(0-1218)	361(43-1055)	0,001

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (en düşük-en yüksek) değerler gösterilmiştir.



Şekil 4.4.2. Gebelikte alınan D vitamininin bebeklerdeki serum D vitamini üzerine etkisi

Grup 3’deki hasta sayısı sadece 8 kişi olup bakılan parametrelerin hiçbirinde anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışma, D vitamini ile yenidoğan hiperbilirubinemisi arasındaki ilişkinin saptanmasına ilişkin yapılan en kapsamlı çalışmadır. D vitamini eksikliği ülkemizde önemli bir sağlık sorunudur. Sağlık Bakanlığı'nın 2005 verilerine göre 0-3 yaş arası çocukların %1.67-19'nda 25(OH)D vitamini düzeyi 10 ng/ml altında saptanmıştır (Hatun Ş. ve ark., 2003, T.C. Sağlık Gebelere D Vitamini Destek Programı 2011). Andıran ve arkadaşlarının 54 yenidoğan bebekle yaptığı bir çalışmada bebeklerin % 80'inde D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'nin altında, D vitamini düzeyi ortalamasının ise $7,5 \pm 3,2$ ng/ml olduğunu bildirmişlerdir (Andıran N. ve ark., 2002). Yine Ergur ve arkadaşlarının 174 yenidoğan bebekle yaptığı çalışmada; yenidoğanların % 32,9'unun D vitamini düzeyinin <11 ng/ml, % 64,3'nün 11-25 ng/ml arasında, % 2,9'unun >25 ng/ml olduğunu göstermişlerdir (Ergur AT. ve ark., 2009).

D vitamini eksikliği ülkemizde olduğu gibi dünyanın birçok ülkesinde de önemli bir sağlık sorundur. Zeghoud ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı çalışmada yenidoğan bebeklerin %63,7'sinin doğumdaki D vitamini seviyesini 30 ng/ml altında bulmuşlardır (Zeghoud F. ve ark., 1997). Bowyer ve arkadaşlarının, Avusturalya'da bebeklerin kord kanındaki D vitamini düzeyine baktıkları çalışmada bebeklerin %11'inde D vitamini düzeyi <10 ng/ml, %29'unda ise 10-20 ng/ml olarak saptanmıştır (Bowyer L. ve ark., 2009). İran'dan yapılan Maghbooli ve arkadaşlarının çalışmasında bebeklerin %94'ünde kord kanında bakılan D vitamini düzeyi <14 ng/ml bulunmuştur (Maghbooli Z. ve ark., 2007). Sachan ve arkadaşları Hindistan'da yaptıkları çalışmada yenidoğan bebeklerin ortalama D vitamini düzeyini $8,4 \pm 5,7$ ng/ml bulmuşlar ve % 95,7'sinde D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında olduğunu saptamışlardır (Sachan A. ve ark., 2005).

D vitamini düzeyi hakkında birçok görüş vardır. Eskiden 25(OH)D3 düzeyi 30 ng/ml üzeri normal, <10 ng/ml ağır, 10-20 ng/ml orta, 20-30 ng/ml hafif D vitamini eksikliği olarak tanımlanıyorken, Şubat 2016'da yayımlanan uzlaşi raporuyla 25(OH)D3 düzeyinin 20 ng/ml üzerinde olması yeterlilik, 12-20 ng/ml olması yetersizlik, 12 ng/ml altında olması eksiklik olarak tanımlanmaya başlanmıştır (Munns CF. ve ark., 2016). Bu uzlaşi raporuna rağmen 25(OH)D3 'ün 20-30 ng/ml seviyelerinde PTH değerlerinde yükselme olduğu bildirilmiş ve bu durum göreceli D vitamini eksikliği olarak değerlendirilmiştir (Gür EB. ve ark., 2014).

Araştırmamızdaki yenidoğanların (n:145) D vitamini düzeyi ortalaması $8,08 \pm 5,8$ ng/ml bulundu. Çocukların %83'ünde D vitamini düzeyi 12 ng/ml'nin altında iken; % 17'sinde 12-20 ng/ml arasında saptandı. Çalışmamızda birinci gruptaki 114 annenin aldığı ortalama D vitamini dozu 36.000 ünite; ikinci gruptaki 23 annenin aldığı ortalama D vitamini dozu 96.000 ünite bulundu ve bebeklerdeki D vitamini düzeyi ile anlamlı korelasyon saptandı ($p:0,001$). Yine annelerin aldıkları günlük D vitamini dozu ortancaları birinci grupta 132 ünite/gün; ikinci grupta 361 ünite/gün idi ve bebeklerdeki D vitamini düzeyi ile belirgin korelasyon vardı ($p:0,001$). Her iki grupta da annelerin yetersiz D vitamini desteği aldığı görüldü. Bu değerler göz önüne alınarak çalışmamıza alınan yenidoğan bebeklerdeki D vitamini eksikliğinin fazla olmasının en önemli nedenlerinden birinin annelerin gebelikleri boyunca yetersiz D vitamini alımı ile ilgili olduğu düşünüldü.

Bebeklerdeki D vitamini düzeyi ile annelerin kapalılık durumlarının karşılaştırıldığı çalışmaların hemen hepsinde başörtülü olmanın D vitamini eksikliği için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Halıcıoğlu O ve arkadaşlarının 258 anne ve bebekleriyle İzmir'de yaptıkları bir çalışmada başı kapalı olan anne ve bebeklerinin, başı açık olan anne ve bebeklere göre D vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğunu göstermişlerdir (Halıcıoğlu O. ve ark., 2010). Maghbooli Z ve arkadaşları beş yüzden fazla anne ve bebekleri ile İran'da yaptıkları çalışmada annelerin D vitamini düzeyi ortalamasının $11,1 \pm 8,7$ ng/ml olduğunu göstermişler ve bu annelerin % 66,8'inde D vitamini düzeyini <14 ng/ml saptamışlardır. Ayrıca araştırmadaki annelerin yaklaşık yarısının yeterli D vitamini desteği almasına rağmen D vitamini değerlerinde bu denli düşüklük saptanmasının sebeplerine baktıklarında en önemli sebeplerin güneşe maruz kalma süresinin azlığından ve annelerin kapalı giyim şeklinin olmasından kaynaklandığını bildirmişlerdir (Maghbooli Z. ve ark., 2007). Mukamel ve arkadaşlarının 2001 yılında İsrail'de yaptıkları bir çalışmada nutrisyonel olarak yeterli D vitamini alan 341 annenin doğum sonrası 48-72'inci saatte bakılan D vitamini düzeyi ortalamasının Ortodoks annelerde $13,5 \pm 7,5$ ng/ml; Ortodoks olmayan annelerde $18,6 \pm 9,6$ ng/ml olduğunu göstermişler ve istatistiksel olarak anlamlı olan bu farkın kapalı giyimden kaynaklandığını bildirmişlerdir (Mukamel MN. ve ark., 2001). Bizim çalışmamızda grupları ayırmaksızın bakıldığında annelerin % 85'i başörtülü; %15'i başörtüsüzdü. Bu çalışmaların aksine çalışmamızdaki bebeklerin D vitamini düzeyleri ile annelerin kapalılık durumları karşılaştırıldığında, annelerin kapalılık durumlarının D vitamini düzeyi için anlamlı

bir faktör olmadığı görüldü ($p:0.685$). Bu durumun çalışmamızdaki annelerin birçoğunun başörtülü olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda annelerin eğitim durumu ile D vitamini düzeyi arasındaki ilişki değerlendirildi. Daha önce Pehlivan İ. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada okuryazar olmayan ya da ilkokul mezunu annelerin D vitamini düzeyinin lise ve üstü öğrenim durumu olan annelere kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir (Pehlivan İ. ve ark., 2002). Benzer şekilde Andıran ve arkadaşlarının Ankara’da yaptıkları 54 annenin değerlendirildiği çalışmada eğitimsiz olmanın D vitamini eksikliği için bir risk olduğu rapor edilmiştir (Andıran N. ve ark., 2002). Ergur AT. ve arkadaşlarının 174 anne ile yaptıkları bir çalışmada ise annelerin eğitim durumu ile D vitamini düzeyi arasında ilişki bulunamamıştır (Ergur AT. ve ark., 2009). Bizim çalışmamızda da gruplar arasında ya da gruplandırılmaksızın bakıldığında annelerin eğitim durumu ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda Pehlivan İ. ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma sonucuna benzer şekilde anne yaşı ile D vitamini düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu ($p>0.05$).

Yenidoğan bebeklerin D vitamini düzeyi ile sezaryen ya da normal doğum ile doğum olması arasında herhangi bir ilişki bulunmadı ($p:0,295$). Ayrıca bebeklerin cinsiyetinin de D vitamini düzeyine etki eden bir faktör olmadığı görüldü ($p:0,251$).

D vitamini eksikliği yenidoğan döneminde daha çok annedeki yetersiz D vitamini ve nutrisyonel eksiklikle ilişkiliyken; çocukluk döneminde güneşe maruziyetin az olması ve yetersiz D vitamini desteği almasına bağlı olarak gelişmektedir (Hatun Ş. ve ark., 2005). Halıcıoğlu O ve arkadaşlarının bahar aylarında yaptıkları iki yüzden fazla yenidoğan bebek ve annelerini içeren bir çalışmada, anne D vitamini düzeyi ortalamasını $11,5\pm5,4$ ng/ml, yenidoğan bebeklerin D vitamini düzeyi ortalamasını $11,5\pm6,8$ ng/ml bulmuşlardır (Halıcıoğlu ve ark., 2010). Seth A ve arkadaşları 2-24 hafta arasındaki 180 çocuk ve anneleriyle yürüttükleri bir çalışmada, annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını $10,9\pm5,8$ ng/ml, çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını $11,6\pm8,3$ ng/ml bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada annelerin % 47,8’sinde çocukların ise % 43,2’sinde D vitamini düzeyinin 10 ng/ml altında olduğunu göstermişlerdir. Bu verilerle D vitamini eksikliği olan annelerin çocuklarında D vitamini normal olan annelerin çocuklarına oranla 3,8 kat daha fazla D vitamini eksikliği oluşturacağı rapor edilmiştir (Seth A. ve ark., 2009).

Yapılan çalışmalarda D vitamini eksikliğinin gestasyonel diyabete, preeklampsiye, düşük doğum ağırlığına ve prematüriteye sebep olduğu gösterilmiştir. Yenidoğan bebeklerde ise hipokalsemik konvülsiyon, hipokalsemik dilate kardiyomiyopati, osteomalazi ve çocukluk döneminde rikets gibi belirtilere neden olabileceği bildirilmiştir (Bodnar LM. ve ark., 2014). Ayrıca annelerdeki D vitamini yetersizliğinin fetal büyüme ve gelişme, infantil raşitizm, dental enamel hipoplazi ve konjenital katarakt gibi iyi bilinen etkileri yanında fetal beyin gelişimi, posnatal baş çevresi ve boy uzamasını da etkilediği ileri sürülmektedir (Brunvand L. ve ark., 1996).

Çalışmamızda D vitamini düzeyi ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. D vitamini sentezini ve bilirubin metabolizması basamaklarının önemli bir kısmının karaciğerde gerçekleşmesi nedeniyle bu basamaklardaki herhangi bir etkileşimden dolayı D vitamini eksikliğinin hiperbilirubinemiye yol açabileceği düşünülmektedir. Mutlu M ve arkadaşlarının Türkiye’de 51 yenidoğan bebek ve anneleriyle yaptıkları bir çalışmada D vitamini düzeyleri ile bilirubin değerleri arasındaki ilişki incelenmiş. Bu çalışmada çalışma grubunun bilirubin değeri ortalamaları $19,7 \pm 2,3$ mg/dL, D vitamini düzeyi $10,7 \pm 4,9$ ng/mL iken; kontrol grubunda bilirubin değerleri $6,1 \pm 4,3$ mg/dL, D vitamini düzeyi $15,7 \pm 4,9$ ng/mL olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmiştir (Mutlu M. ve ark., 2013). Çalışmamızda D vitamini değerlerine göre yapılan gruplandırmada; D vitamini düzeyi 12 ng/mL’nin altında olan birinci grupta total bilirubin değeri ortalamaları $11,6 \pm 4,2$ mg/dL, indirekt bilirubin değeri ortalamaları $11,2 \pm 4,2$ mg/dL iken; D vitamini düzeyi 12-20 ng/mL arasında olan ikinci grupta total bilirubin değeri ortalamaları $8,6 \pm 4,9$ mg/dL, indirekt bilirubin değeri ortalamaları $8,2 \pm 5,0$ mg/dL idi ($p:0,003$). Bizim çalışmamızda da D vitamini düzeyleri ile bilirubin değerleri arasında anlamlı ilişki saptandı.

Çalışmamıza alınan yenidoğan bebeklerin birçoğunun D vitamini düzeyi 12 ng/mL’nin altında olması nedeniyle yeniden gruplandırma yapıldı. D vitamini düzeyi 5 ng/mL’nin altında olan Grup 1A’da total bilirubin değeri ortalamaları $11,7 \pm 4,4$ mg/dL, indirekt bilirubin değeri ortalamaları $11,3 \pm 4,4$ mg/dL iken; D vitamini düzeyi 5-12 ng/mL arasında olan Grup 1B’de total bilirubin değeri ortalamaları $11,5 \pm 4,1$ mg/dL, indirekt bilirubin değeri ortalamaları $11,0 \pm 4,0$ mg/dL idi ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Ayrıca çalışmamızda Mutlu M. ve arkadaşlarının yaptığı çalışmayla benzer olarak beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri, hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, alkalen fosfataz düzeyi bakımından Grup 1-2 ve Grup 1A-1B arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0,05$).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından 2011 yılında gebelerin 12. gestasyon haftasından itibaren doğumdan sonra 6. haftaya kadar 1200 ünite/gün vitamin D3 replasmanı alması yönünde genelge yayımlanmıştır (T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi 2011). Bakanlığın önerdiği şekilde gebelerin D vitamini kullanıp kullanmadıkları yönünde net veriler olmadığı için profilaktik verilen D vitamininin hem anne hem de bebekleri için yeterli D vitamini düzeyi sağlayıp sağlanmadığı bilinmemektedir. Özellikle yenidoğan döneminde annenin D vitamini düzeyi bebeğe yansıtacağı için özellikle gebelik döneminde eksiklikler tedavi edilmeli normal düzeylerde D vitamini olanlara ise profilaktik destek verilmelidir. Gebelerin antenatal takiplerinde almaları gereken nutrisyonel D vitamini ve güneşe maruz kalma konusunda önerilerde bulunulmalı ve sıkı takip yapılmalıdır. Bu konuda yapılacak daha geniş kapsamlı araştırmalar ile gebelik döneminde annelere verilmesi gereken D vitamini dozu saptanmalıdır. Sonuç olarak, yenidoğanlarda D vitamini eksikliği önlenabilir ve tedavi edilebilir bir durum olmasına rağmen çok yaygın olduğu ve yenidoğan hiperbilirubinemi ile bağlantısı çalışmamızda gösterilmiştir. Sağlık personelinin bu konuda dikkatli olması, sağlıklı nesiller açısından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Kültürsay ve ark., İndirekt Hiperbilirubinemi/Nedenler ve Tanı. Güncel Pediatri 2006 ; 2 : 21-5
2. Kahveci ve ark., Yenidoğan Dönemindeki Patolojik Sarılıklı Olguların DeĖerlendirilmesi. STED 2004 • cilt 13 • sayı 6• 215
3. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Hyperbilirubinemia. Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. Pediatrics 2004; 114:297-316.
4. Salih FM. Can sunlight replace phototherapy units in the treatment of neonatal jaundice? An in vitro study. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2001;17:272-7.
5. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. Prog Biophys Mol Biol 2006;92:60-4.
6. White JH. Vitamin D signaling, infectious diseases, and regulation of innate immunity. Infect Immun 2008;76:3837-843.
7. F Buğrul, E DevecioĖlu, T zden, G Gkay, B mer. Effect of maternal and infant vitamin D supplementation on vitamin D levels of breastfed infants. The Turkish Journal of Pediatrics 2013; 55: 158-163
8. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg FC, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: Review of current knowledge and recommendations. Pediatrics 2008;122:398-417.
9. M Mutlu, A ayır, Y ayır, B Özkan, Y Aslan. Vitamin D and Hyperbilirubinaemia in Neonates. HK J Paediatr (New Series) 2013;18:77-81
10. Wagner CL, Frank RG, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008; 122: 1142-1152
11. Wagner CL, Taylor SN, Hollis BW. Does Vitamin D make the world go round? Breastfeeding Medicine 2008; 3: 239-250
12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D Expert Panel Meeting (October 11–12, 2001, Atlanta, Georgia) Final Report. www.cdc.gov (erişim tarihi Mart 2011)
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Vitamin D (January 13, 2011) www.cdc.gov (erişim tarihi Mart 2011)
14. Bikle D. Nonclassic action of vitamin D. The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism 2009; 94: 26-34
15. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289: 8-28.
16. Hatun ř, Bereket B, alıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. ocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224-41
17. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest 2006; 116: 2062-2072
18. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006; 81: 353-73
19. Holick MF. Vitamin D deficiency: what a pain it is. Mayo Clin Proc. 2003; 78: 1457- 1459.
20. Holick MF. Vitamin D deficiency. N Engl J Med. 2007 ; 357: 266-281
21. Kruse K. Endocrine Control of Calcium and Bone Metabolism. In “Clinical Paediatric Endocrinology” Ed. Brook CGD, 3th ed, 712-743. Blackwell Science Ltd.Oxford, 1995
22. Kochupillai N. The physiology of vitamin D: current concepts. Indian J Med Res. 2008 Mar; 127: 256-62 Özkan B, Yıldıırım ZK. Rikets. Gncel ocuk Sağlığı. 2007; 5: 34-41
23. Ross C. 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 Metabolism. 2011; 96: 53–58
24. Saner G. Beslenme gereksinimleri. In Pediatri. Neyzi O, Ertuğrul T. eds. 4.Baskı. İstanbul,

- Türkiye: Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 195-210
25. Specker BL, Ho ML, Oestreich A, et al. A prospective study of vitamin D supplementation and rickets in China. *J Pediatr*. 1992; 120: 733-739
 26. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. *J Pediatr* 1985; 107: 372-376.
 27. McGrath J, Feron F, Eyles D. Vitamin D: The neglected neurosteroid. *Trends Neurosci* 2001; 24: 570-571
 28. Sözen T. D hormonu: Güncel gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2011; 42: 14-27.
 29. Holick MF. Vitamin D: Extraskelletal health. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 381-400
 30. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39- 51
 31. Dawodu A, Agarwal M, Hossain M et al. Hypovitaminosis D and vitamin D deficiency in exclusively breast-feeding infants and their mothers in summer: A justification for vitamin D supplementation of breast-feeding infants. *J Pediatr*. 2003; 142: 169-173
 32. Rassi R, Baliki G and Fulheihan GH. Vitamin D status in Middle East and Africa. www.iofbonehealth.org (erişim tarihi Nisan 2011)
 33. Klinik Biyokimya'da Temel İlkeler Tietz 5. baskı, 2005 Sayfa 809-812.
 34. The ABC of vitamin D a primer for physicians Susie Langley. *Medical post*. Toronto: Dec4, 2007. vol43, Iss. Pg. 23, 1pgs.
 35. Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 664-73.
 36. Hatun Ş, Özkan B, Orbak Z, Doneray H, Çizmecioglu F, Toprak D. Vitamin D deficiency in early infancy. *Journal of Nutrition* 2005; 135: 279-282
 37. Agarwal N, Faridi MMA, Aggarwal A, Singh O. Vitamin D status of term exclusively breastfed infants and their mothers from India. *Acta Paediatrica* 2010; 99: 1671- 1674
 38. Alagol F, Shihadeh Y, Boztepe H, Tanakol R, Yarman S, Azizlerli H, Sandalci O. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-17
 39. Chang ET, Smedby KE, Hjalgrim H. et al. Family history of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1466-74
 40. Chang W, Tu C, Pratt S, Chen TH, Shoback D. Extracellular Ca²⁺ sensing receptors modulate matrix production and mineralization in chondrogenic RCJ3.1C5.18 cells. *Endocrinology* 2002; 143: 1467-1474
 41. World Health Organization (WHO) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases report of a joint expert consultation Geneva 2003. (erişim tarihi mart 2011)
 42. T.C. Sağlık Bakanlığı Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi (www.saglik.gov.tr) (erişim tarihi mart 2011)
 43. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In: DeGroot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders, 2001:1009-28.
 44. Gür EB, Turan GA, Tatar S, Gökdoğan A et al. The effect of place of residence and lifestyle on vitamin D deficiency in pregnancy: Comparison of eastern and western parts of Turkey. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2014; 15:149-55.
 45. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker ML, Thacher TD et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets, *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:394-415.
 46. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A et al. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *J Mater Fetal Neonatal Med* 2015; 28: 548-51.
 47. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.
 48. Rodda CP, Benson CE, Vincent AJ et al. Maternal vitamin D supplementation during

- pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol* 2015; 83: 363–68.
49. Pehlivan I, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-20.
 50. Erdeve Ö, Atasay B, Arsan S, et al. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr* 2007;49:301-3
 51. 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. *Br J Nutr* 2010;104:108-17.
 52. Chi A, Wildfire J, McLoughlin R, et al. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth. *Clin Exp Allergy* 2011;41:842-50.
 53. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligand. *Endocr Rev* 2005;26:662-87.
 54. Weiss ST, Litonjua AA. The inutero effects of maternal vitamin D deficiency: how it results in asthma and other chronic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1286-7.
 55. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007;85:853-9.
 56. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127:e1513-20.
 57. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011;127:e180-7.
 58. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R, Virtanen SM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503
 59. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008;3:e3753.
 60. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:524-7.
 61. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011;194:334-7.
 62. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, Segiguchi S, Asano S, Udagawa Y, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab*; 29:615-20, 2011.
 63. Gartner LM, Herschel M. Jaundice and breastfeeding. *Pediatr Clin North (26)*;498:389–39, 2001
 64. Çoban A. Yenidoğanda Sarılık: Pediatri. Neyzi O., Ertuğrul T. (ed) 3.baskı 2002; 402- 421.
 65. Piazza AJ, and Stoll BJ. Digestive System Disorders. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th edition, Saunders, Philadelphia, 102: 753–766, 2007
 66. Tribelli C, Ostrow JD. New concepts in bilirubin chemistry, transport and metabolism. Report of the international bilirubin workshop, April 6-8, 1989, Trieste, Italy. *Hepatology* 11:303-313, 1990
 67. Faruk Alpay. Sarılık. *Türk Neonatoloji Derneği, Neonatoloji*: 559-578; 2004
 68. WHO Working Group. Glucose–6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Bull WHO* 67:601–611, 1989
 69. Kaplan M, Herschel M, Hammerman C, Hoyer JD, and Stevenson DK, Hyperbilirubinemia Among African American, Glucose–6-Phosphate Dehydrogenase-Deficient Neonates. *Pediatrics* 114 : 213–219, 2004
 70. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate – glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochem Mol Biol Int* 46:21-26, 1998
 71. American Academy Of Pediatrics Clinical Practice Guideline. Management of Hyperbilirubinemia in the Newborn Infant 35 or More Weeks of Gestation. Subcommittee on Hyperbilirubinemia *Pediatrics* 114:297–316, 2004

72. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:940-5.
73. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5105-9.
74. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;54:99-119.
75. Adams JS, Hewison M. Update in Vitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010; 95: 471-478
76. T.C. Sağlık Bakanlığı. Bebeklerde D vitamini yetersizliğinin önlenmesi ve kemik sağlığının korunması projesi (www.saglik.gov.tr) (erişim tarihi mart 2011)
77. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47–50.
78. Ergur AT, Berberoğlu M, Atasoy B, Gökler Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Ped Endocrinology* 2009; 1: 266-269
79. Zeghoud F, Vervel C, Guillozo H et al. Subclinical vitamin D deficiency in neonates: definition and response to vitamin D supplements. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 771.
80. Maghbooli, Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR et al. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC Pregnancy Childbirth* 2007; 7: 1.
81. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, Homer C et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 372-7.
82. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Avasthi PK, Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81: 1060-1064
83. 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: 1-6
84. Halıcıoğlu O, Aksit S, Koç F, Akman SA. et al. Vitamin D deficiency in mothers and their neonates in western Turkey. *Annual Congress for European Society Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010)*. October 13-16, 2010, Kuşadası, Turkey
85. Mukamel MN, Weisman Y, Somech R et al. Vitamin D deficiency and insufficiency in Orthodox and non-Orthodox Jewish mothers in Israel. *Isr Med Assoc J.* 2001; 3: 419-421
86. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoglu K, Turker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci* 2002; 32: 237–241.
87. Seth A, Marwaha RS, Singla B, Aneja S, Mehrotra P, Sastry A, Khurana MC, Mani K, Shara B, Tanden N. Vitamin D nutritional status of exclusively breastfed infants and their mothers. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2009; 22: 241-246
88. *Epidemiology.* 2014 Mar; 25:207-14. Maternal vitamin d status and the risk of mild and severe preeclampsia. Bodnar LM1, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, Klebanoff MA, 2014.
89. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996; 45: 27-33.
90. Mutlu M, A Çayır, Y Çayır, B Özkan B, Aslan Y. Vitamin D and Hyperbilirubinaemia in Neonates. *HK J Paediatr (new series)* 2013;18:77-81
91. Dağoğlu T., Ovalı F. İndirekt Hiperbilirubinemi. *Neonatalogi, İstanbul, Nobel Tıp* 2000, 443-460
92. Gourley GR, Arend RA. B-glucuronidase and hyperbilirubinemia in breast-fed and formula-fed babies. *Lancet* 1986;22:644-646.
93. Hamosh M. Breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:145-149.
94. Forsyth JS, Donnet L, Ross PE. A study of the relationship between bile salts, bile salt stimulated lipase and free fatty acids in breast milk: normal infants and those with breast milk jaundice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:205-210.

95. Neyzi O, Ertuğrul T, *Pediatric Cilt1, Nobel Tıp Kitabevi* 2002;402-420
96. Stoll BJ, Kliegman RM. Jaundice and hyperbilirubinemia in the newborn. In: Behrman RE, Jenson HB. editor. *Nelson Textbook of Pediatrics*. Philadelphia, 592-6, 2003

ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

D Vitamininin Yenidoğan Hiperbilirubinemisi Üzerine Etkisi

Dr. Hikmet AKBULUT

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları

Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ/ Konya, 2016

Bu çalışmada, yenidoğan bebeklerdeki indirekt hiperbilirubinemi ile serum D vitamini düzeyi arasındaki ilişkinin ortaya koyulması amaçlandı. Yeterli miktarda ve düşük maliyetli D vitamini tedavisi ile yenidoğan döneminde en sık hastaneye yatış sebepleri arasında olan ve fototerapi tedavisi gerektirebilecek indirekt hiperbilirubineminin azaltılabileceği düşünüldü.

Şubat 2015-Şubat 2016 tarihleri arasında Yenidoğan Polikliniği'ne başvuran yenidoğan sarılığın düşünülen ve/veya indirekt hiperbilirubinemi tespit edilen, 145 yenidoğan çalışmaya dâhil edildi. Hastaların cinsiyet, doğum haftası, ağırlığı ve şekli; muayene sırasındaki vücut ağırlığı, boyu ve baş çevresi, beslenme durumu; annesinin yaşı, eğitim durumu, beslenme özellikleri, gebelikte kullandığı ilaçlar, örtünme şekli, kronik hastalık durumu öğrenilerek oluşturulan formlara kaydedildi. Yenidoğanların D vitamini ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. 25(OH)D vitamin düzeyi <12 ng/ml altında olanlar Grup 1, 12-20 ng/ml arasında olanlar Grup 2, >20 ng/ml üzerinde olanlar Grup 3 olarak tanımlandı. Grup 1 deki hastalardan 5 ng/ml altındakiler Grup 1A, 5 ile 12 ng/ml arasında olanlar Grup 1B olarak ayrıldı.

Araştırmaya katılan annelerin yaş ortalaması, anne eğitim ve giyim durumu açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Yenidoğan bebeklerin 64'ü (% 47) erkek, 73'ü (% 53) kızdı. Her iki grupta ortalama doğum tartısı, muayene esnasındaki ortalama tartısı, ortalama boyu, ortalama baş çevresi, doğum sonrası ortalama yaşı ve anne karnında ortalama kalış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Annelerin gebelik boyunca aldığı D vitamini dozunun bebekteki D vitamini düzeyine etkisine bakıldığında anlamlı farklılık vardı ($p:0,001$). Gruplarda bakılan laboratuvar parametrelerinden beyaz küre sayısı, hemoglobin değeri,

hematokrit yüzdesi, trombosit sayısı, alkalen fosfataz düzeyi bakımından anlamlı fark bulunmadı. Buna karşılık, Grup 1’de total ve indirekt bilirubin düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken; Grup 2’de total ve indirekt bilirubin düzeylerinin düşük olduğu saptandı (p:0,003).

Bu çalışmada D vitamini düzeyi düşük olan yenidoğanlarda sarılık düzeyi yüksek bulundu. Ayrıca annelerin gebelik döneminde aldıkları vitamin D takviyesi ile yenidoğan bebeklerdeki bilirubin değerlerinin arasında negatif korelasyon olduğu gözlemlendi. Ülkemizde annelerde ve çocuklarında D vitamini eksikliği önemli bir sorundur. Çalışmanın sonuçlarına göre Sağlık Bakanlığı’nın yürütmekte olduğu D vitamini desteği programına uyulması ve annelerin düzenli D vitamini almalarının sağlanması gerektiğini düşünüyoruz.

Anahtar sözcükler: D vitamini, hiperbilirubinemi, yenidoğan,

SUMMARY

Effect of Vitamin D on Newborn Hyperbilirubinemia

The aim of the present study was to determine indirect hyperbilirubinemia and serum vitamin D levels relationship in the newborn. Indirect hyperbilirubinemia, among the most frequent hospitalization reasons during the neonatal period requiring phototherapy treatment, was considered to be alleviated via cost effective vitamin D treatment administered in adequate doses.

145 newborn who were referred to the Newborn Policlinic from February 2015 to February 2016, and were diagnosed either with hyperbilirubinemia or indirect hyperbilirubinemia due to neonatal jaundice were included in the present study. Patients' gender, birth week, weight, figure, current body weight, height, and head circumference during the examination, nutritional status, maternal age, maternal education status, nutritional characteristics of the mother, medications used during pregnancy, shape of the veil-scarf, chronic diseases of the mother were asked about and recorded on an earlier designed form. The relationship between neonatal vitamin D and bilirubin levels were investigated in the present study. Hence the participants were divided into two groups as Group 1 with vitamin D levels less than 12 ng/ml according to 25 Hydroxy Vitamin D Test (25(OH)D), and as Group 2 with vitamin D levels between 12-20 ng/ml. In Group 1, infants with vitamin D levels less than 5 ng/ml were categorized as 1A, and between 5 and 12 ng/ml as Group 1B.

There was no statistically significant difference between the groups in terms of average maternal age average, education status and clothing preference ($p>0,05$). Out of the 145 newborn, 64 (47%) of were male and 73 (53%) female. Likewise no statistically significant difference were determined between the groups in terms of average birth weight, weight during examination, height, head circumference, postnatal age, and mean stay in the womb ($p>0,05$). However, there was a significant difference ($p:0,001$) when the impact of vitamin D intake dose during pregnancy was compared with the neonatal vitamin D levels. In terms of the laboratory parameters studied in all groups such as white blood cell count, hemoglobin level, hematocrit percentage, platelet count, alkaline phosphatase level, there was no significant difference. However, whereas the total and indirect bilirubin levels were determined as significantly higher in Group 1 compared to Group 2 ($p:0,003$).

In this study, jaundice levels were determined to be high in neonates with low vitamin D levels. Moreover, a negative correlation was determined between pregnancy vitamin D supplementation and neonatal bilirubin levels. Maternal and neonatal vitamin D deficiency is a major problem in our country. According to the findings of the present study, regular maternal vitamin D

intake is to be facilitated and vitamin D supplement program run by Ministry of Health should be adhered to.

Keywords: Vitamin D, hyperbilirubinemia, newborn