

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI

**Sosyal Pediatri Programı
DOKTORA TEZİ**

ANKARA

2022

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI

**Sosyal Pediatri Programı
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK**

**ANKARA
2022**

TC.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ
Öğrenci: Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI
Danışman: Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK

Bu çalışma 28/07/2022 tarihinde, jürimiz tarafından “Sosyal Pediatri Programı”nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Sıddıka Songül YALÇIN
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Adem AYDIN
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Anabilim Dalı, Sosyal Pediatri Bilim Dalı/Çocuk
Nörolojisi Bilim Dalı

Üye: Prof. Dr. İnci Nur SALTİK
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Çocuk Gastroenteroloji Bilim Dalı

Üye: Prof. Dr. Sinem AKGÜL
Hacettepe Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Ergen Sağlığı Bilim Dalı

Üye: Doç. Dr. Beril AYDIN
Başkent Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim
Dalı, Sosyal Pediatri Ünitesi

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

08 Ağustos 2022

Prof. Dr. Müge YEMİŞÇİ ÖZKAN
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan **“Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”** kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- o Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren .. ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- o Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir.

28/07/2022

Dr. Fatma Pınar TABANLI

1 “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) *Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.*
- (2) *Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.*
- (3) *Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir*
** Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.*

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Uzm Dr. Fatma Pınar TABANLI

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimine başladığım ilk günden beri hem sosyal pediatri alanında hem de hayatın her alanındaki farklı bilgileriyle kendime çok şey katmamı sağlayan ve kendisinden her zaman birşeyler öğrenmeye devam edeceğim değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK'e,

Doktora eğitimim boyunca akademik alanda yenilikleri takip etmemi sağlayan, yol gösteren, bilgisini her koşulda bize aktaran değerli hocam Prof. Dr. Sıddıka Songül Yalçın'a,

Sosyal Pediatri Kliniğinde bize destek olan hemşire, sekreter ve personellerine, Katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Doktora eğitimim ve projem süresince birlikte çalışma ve paylaşma imkanı bulduğum tüm hekim arkadaşlarıma,

Çok değerli aileme,

Desteğini yanı başımda hissettiğim sevgili eşime,

Varlıkları ile hayatımı güzelleştiren evlatlarıma,

Teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Tabanlı FP. Kord kanında Bisfenol A ve vitamin D düzeyleri arasındaki ilişki. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sosyal Pediatri Programı Doktora Tezi, Ankara, 2022. Günlük hayatta çok yaygın karşılaşılan bir endokrin bozucu olan Bisfenol A'nın (BPA) insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinden birinin de vitamin D (vitD) metabolizması üzerinde olduğunu gösteren çalışmalar vardır. BPA, plasental bariyeri geçebilme özelliğine sahiptir; maternal ve fetal serumda, insan plasentasında, kord kanında ve amniyotik sıvıda tespit edilmiştir. Kord kanında BPA varlığı prenatal dönemde bebeğin etkilendiğinin bir göstergesidir. Son yıllarda yenidoğan bebeklerde vitamin D eksikliği de sıklıkla bildirilmektedir. BPA ve vitD arasındaki negatif ilişki, erişkin yaş grubundaki çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmada yenidoğan bebeklerde BPA etkilenimi ile birlikte vitamin D düzeyleri arasında bir ilişki olup olamayacağı araştırılmak istenmiştir. Çalışmaya Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi'ne başvurmuş olan ve çalışmaya onam veren 98 anne-bebek çifti alındı. Annelere anket formları verildi, prenatal BPA maruziyetini artıran olası faktörler sorgulandı, ayrıca bebeğin doğum kilosu, doğum boyu, gebelik haftası, annenin yaşı, gebelik sayısı, doğum öncesi ve sonrası kilo ve boyları dosyalarından kaydedildi.. Gebelik süresi ortalama $39,1 \pm 1$ hafta, doğum ağırlığı ortalama $3292 \text{ gr} \pm 434 \text{ gr}$ idi. Alınan 98 kord kanında serum BPA, 1,25(OH)2D ve 25(OH)D düzeyleri çalışıldı. Vakaların kord kanı median 25(OH)D düzeyi: $14,87 \text{ ng/mL}$ ($3,94-69,09 \text{ ng/mL}$), IQR:11,25; median 1,25(OH)2D düzeyi: $53,3 \text{ pg/dL}$, IQR:56,17 idi. Vakaların %76,5'inde vitD eksikliği ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$), %8'inde ağır vitD eksikliği ($25(\text{OH})\text{D} \leq 5 \text{ ng/mL}$) vardı. Gebelik süresinde vitamin D ya da içeren bir preparat kullanımının vitamin D eksikliği ve 1,25(OH)2D tertiline etkisi olmadığı ($p=0,573$, $p=0,859$) ancak 25(OH)D'nin 1,25(OH)2D'ye dönüşümü üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olduğu görüldü. ($p=0,002$) Gebelik sırası 3 ve daha fazla ($p=0,015$), doğum şekli CS ($p=0,035$), anne yaşı 30 ve üzerinde ($p=0,012$), doğumda annede anemi var ise ($p=0,002$) 1,25(OH)2D düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu. Kord kanlarının %72,4'ünde BPA saptanabilir düzeyde bulundu, median BPA düzeyi: $1,57 \text{ ng/mL}$ ($0,06-17,6 \text{ ng/mL}$), IQR:4,05 idi. Kord kanı BPA düzeyleri ile annenin gebelikte olası BPA temas öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Gebelik süresi arttıkça ($p=0,006$), gebelik sırası 3'ten az ise ($p=0,008$) ve VKI'ne göre kilo alımı beklenenden az ya da fazla ise ($p=0,016$) BPA'nın anlamlı seviyede daha fazla saptandığı görüldü. BPA tertili ile vitamin D eksikliği ve 1,25(OH)2D tertili arasında ilişki saptanmadı. ($p=0,824$; $p=0,871$) Yine BPA'nın 1 ng/mL 'nin üzerinde olması ile vitamin D eksikliği ve 1,25(OH)2D tertili arasında ilişki saptanmadı. ($p=0,836$; $p=0,136$) Yenidoğan bebeklerde BPA'nın vitD ile ilişkisi bu çok sınırlı sayıda vakada gösterilemese de bu konuda çok daha fazla sayıdaki anne bebek çiftlerinde yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Kord kanı, Bisfenol A, vitamin D, Endokrin bozucu kimyasal

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir. THD-2020-18332

ABSTRACT

Tabanlı FP. The relationship between Bisphenol A and vitamin D in cord blood. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences, Social Pediatrics Program, Doctora Thesis, Ankara, 2022.

Bisphenol A (BPA) is a very common endocrine disruptor in daily life, lately some studies showed one of its negative effects on human health is on vitamin D metabolism. BPA can cross the placental barrier and it has been detected in maternal and fetal serum, human placenta, cord blood and amniotic fluid . The presence of BPA in the cord blood is an indication that the baby is affected in the prenatal period. In our country, BPA is commonly detected in cord blood in some studies. In recent years, vitamin D deficiency is frequently reported in newborn babies. The negative relationship between BPA and vitD has been shown in in the adult studies. Therefore, in our study, we aimed to investigate the relationship between BPA exposure and vitD levels in newborn babies. 98 mother-infant couples who applied to Ankara Etlik Zübeyde Hanım Gynecology Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Service and gave consent to the study were included in the study. Questionnaire forms were given to the mothers. Prenatal possible BPA exposure were questioned; and the baby's birth weight, birth length, gestational week, mother's age, number of pregnancies, pre-postnatal weight and height were recorded from their files. Mean gestational week was $39,1 \pm 1$ weeks, mean birth weight was $3292 \text{ g} \pm 434$ grams. In the cord blood of the cases, the median 25(OH)D level was 14.87 ng/mL ($3.94\text{-}69.09 \text{ ng/mL}$), IQR: 11,25; median 1,25(OH)2D level was 53.3 pg/dL , IQR: 56.17. Vitamin D deficiency ($25(\text{OH})\text{D} < 20 \text{ ng/mL}$) in 76,5% and severe vitD deficiency ($25(\text{OH})\text{D} \leq 5 \text{ ng/mL}$) in 8% of the cases. Using a vitamin D/containing preparation during pregnancy did not have an effect on vitamin D deficiency and 1,25(OH)2D tertile ($p=0.573$, $p=0.859$), but it has a statistically significant effect on the conversion rate of 25(OH)D to 1,25(OH)2D ($p=0.002$). If gravida is 3 or more ($p=0.015$), if the type of birth is CS ($p=0.035$), if maternal age is 30 and over ($p=0.012$) and if the mother has anemia at birth ($p=0.002$) it was found statistically significant to be below the 1,25(OH)2D 3rd tertile. BPA was detectable in 72.4% of cord blood; median BPA level was 1.57 ng/mL ($0.06\text{-}17.6 \text{ ng/mL}$), IQR: 4.05. There was no significant relationship between cord blood BPA levels and the mother's possible BPA exposure history during pregnancy. If the gestational week increases ($p=0.006$), the pregnancy is the first or second pregnancy ($p=0.008$) and the weight gain is less/more than expected in pregnancy according to BMI ($p=0.016$), detection of BPA above 1 ng/mL was found to be statistically significant. No correlation was found between BPA tertile and vitamin D deficiency and 1,25(OH)2D tertile. ($p=0.824$; $p=0.871$) Also, no correlation was found between BPA levels above 1 ng/mL and vitamin D deficiency or 1,25(OH)2D tertile. ($p=0.836$; $p=0.136$). The relationship between the cord blood BPA and vitD levels could not be demonstrated in this very limited number of cases. More studies on larger number of mother infant pairs are needed to show if maternal BPA exposure have decreasing effect on newborn VitD levels.

Keywords: cord blood, Bisphenol A, vitamin D, Endocrine Disrupting Chemicals

This study was supported by Hacettepe University Scientific Research Projects Unit. THD-2020-18332

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iii
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xv
TABLOLAR	xvi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vitamin D	2
2.1.1. Vitamin D Tarihçesi	2
2.1.2. Vitamin D kaynakları	2
2.1.3. Vitamin D metabolizması	4
2.1.4. RANKL/RANK/OPG sinyal sistemi	5
2.1.5. Vitamin D transportu	5
2.1.6. Vitamin D İnaktivasyonu	7
2.1.7. 25(OH)D ve 1,25(OH)2D İlişkisinin Değerlendirilmesi	8
2.1.8. Vitamin D Eksikliği	10
2.1.9. Gebelik ve Emzirme Döneminde Vitamin D	14
2.1.10. Fetus ve İnfantlarda Vitamin D	15
2.1.11. Anne Sütünde Vitamin D	16
2.1.12. Vitamin D ve Hastalıklar	17
2.1.13. Vitamin D Suplementasyonu	19
2.2. Bisfenol A	20
2.2.1. Bisfenol A (BPA) yapısı ve tarihçesi	21
2.2.2. BPA ile Temas Yolları ve BPA Metabolizması	22
2.2.3. Bisfenol A Maruziyet Limitleri	24
2.2.4. Bisfenol A, Östrojen ve Dietilstilbesterol	24

2.2.5. BPA ve İnsan Sağlığı	26
2.2.6. BPA ve Obesite	28
2.2.7. BPA, Epigenetik Mekanizmalar ve Fetus	29
2.3. Vitamin D ve BPA İlişkisi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma Grubu	33
3.2. Laboratuvar Analizi	34
3.2.1. Bisfenol A Düzeyi Ölçümü	34
3.2.2. 25 Hidroksi Vitamin D ölçümü	35
3.2.3. 1,25 Dihidroksi Vitamin D Ölçümü	35
3.3. Parametrelerin Sınıflandırılması	36
3.4. Veri Analizi	38
3.5. Etik Kurul Onayı	38
4. BULGULAR	39
4.1. Anne-Bebek Çiftlerinin Özellikleri	39
4.2. BPA ile Temas Öyküsü	40
4.3. Kord Kanında Vitamin D ve BPA Düzeyleri	43
4.3.1. Kord kanı 25(OH)D düzeyleri	43
4.3.2. Kord Kanı 1,25(OH)2D Düzeyleri	44
4.3.3. Kord kanı vitD düzeylerinin değerlendirilmesi	44
4.3.4. Kord Kanı BPA Düzeyleri	50
4.4. Kord Kanı BPA Düzeyleri Ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi	56
5. TARTIŞMA	62
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	76
7. KAYNAKLAR	78
8. EKLER	
EK-1. Etik Kurul Onayı	
EK-2. Kord Kanında Bisfenol A ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki	
EK-3. Bisfenol A ile Temas Öyküsü Anket Formu	
EK-4. Gebelikte Vitamin D Anket Formu	
EK-5. Orjinallik Ekran Çıktısı	

EK-6. Dijital Makbuz

9. ÖZGEÇMİŞ



SİMGELER VE KISALTMALAR

1,25(OH)2D	1,25 Dihidroksi Vitamin D
25(OH)D	25 Hidroksi Vitamin D
AGA	Appropriate For Gestational Age
BMI	Body Mass Index
BPA	Bisfenol A
Ca	Kalsiyum
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CU	Conventional Units
CV	Varyasyon Katsayısı
CYP24A1	25 hydroxyvitamin-D-24 hidroksilaz
CYP27B1	25(OH)D-1 α -hidroksilaz
CYP2R1	25-hidroksilaz
DDA	Düşük Doğum Ağırlığı
DEHB	Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu
DES	Dietilstilbesterol
DHCR7	7-dehidrokolesterol
DM	Diabetes Mellitus
EBK	Endokrin Bozucu Kimyasallar
EDC	Endocrine Disrupting Chemicals
EFSA	European Food Safety Authority
ER	Estrogen receptor
ERR- γ	Estrogen Related Receptor
ESPE	European Society For Paediatric Endocrinology
ESPGHAN	European Society For Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GC	Grup-spesifik Komponent
HT	Hipertansiyon
IQR	Interquantile range
IU	International Units
İBH	İnflamatuar Barsak Hastalığı
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KV	Kardiyo Vasküler
KY	Kalp Yetmezliği
LGA	Large For Gestational Age
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
LOD	Limit of Detection
LOQ	Limit of Quantification
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NOAEL	No Observed Adverse Effect Limit
OPG	Osteoprotegerin
OUAS	Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu
PCOS	Poli Kistik Over Sendromu
PFAA	Perfloroalkil asitler
PPAR- γ	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma
PTH	Parathormon
PTHrP	PTH-related peptid
RANK	Receptor of RANKL
RANKL	Receptor activator of NF- κ B ligand
SD	Standart Deviasyon
SGA	Small For Gestational Age
SI	International Units
TBBPA	Tetrabromobisfenol A
TCBPA	Tetraklorobisfenol A
TDI	Tolerable Daily Intake
TR	Tiroid hormon Reseptörü
TSH	Tiroid Stimulan Hormon
UDP	Üridin difosfoglukronat
UGT	Üridin difosfoglukronat glukronil transferaz
VDBP	Vitamin D Bağlayıcı Protein
VDR	Vitamin D Reseptörü
VitD	Vitamin D
VitD2	Vitamin D2

VitD3	Vitamin D3
VKI	Vücut Kitle İndeksi
WHO	Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	Yoğun Bakım Ünitesi
YDYBÜ	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi



ŞEKİLLER

Şekil		Sayfa
2.1.	Vitamin D2 ve vitamin D3 yapısı	3
2.2	“Serbest, total, albumine bağlı ve VDBP’e bağlı 25(OH)D (22)”	6
2.3.	Bisfenol A 2, 2'-bis (4-hidroksifenil) propan Kimyasal formül: (CH ₃) ₂ C(C ₆ H ₄ OH) ₂ C ₁₅ H ₁₆ O ₂ Moleküler ağırlığı: 228Da	21
2.4.	Endokrin bozucuların gebe ve fetüse transfer yolları (50).	22
2.5.	Estradiol bisfenol A ve dietilstilbesterol yapısı	25
4.1.	Kord kanı 25(OH)D dağılımı	44
4.2.	Vitamin D eksiklik düzeylerine göre BPA median değerleri	56
4.3.	BPA tertillerine göre (25(OH)D) median değerleri	57

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Besinlerin vitamin D içeriği	3
2.2. Dünyada vitamin D sınıflandırmaları	12
2.3. Vitamin D eksikliğinin evrelerine göre biyokimyasal değişimler	13
2.4. ABD'li yetişkinler arasında İdrar BPA konsantrasyonlarında IQR artışı ile ilişkili Toplam 25(OH)D'deki yüzde değişim	31
3.1. Tekil gebeliklerde önerilen kilo alımı (CDC)	37
4.1. Anne-bebek çiftinin özellikleri, n=98	40
4.2. Annenin gebelikte şüpheli BPA temas kaynakları	41
4.3. Kord kanında BPA tespit edilen ve edilemeyen vakalar arasında gebelikte olası maruz kalma öyküsü	42
4.4. Kord kanında BPA ve vitamin D düzeyleri	43
4.5. Kord kanında Vitamin D düzeylerinin (25(OH)D, 1,25(OH)2D ve 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı) değerlendirilmesi	47
4.6. Kord kanı BPA düzeyleri ve BPA ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesi	52
4.7. BPA ve Vitamin D korelasyonlar tablosu	57
4.8. Cinsiyete göre BPA ve 25(OH)D ilişkisinin değerlendirilmesi	58
4.9. Vitamin D ve BPA ilişkisinin değerlendirilmesi	59
4.10. 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı medianı ve 1,25(OH)2D medianına göre lojistik regresyon analizi	60
5.1. ABD'li yetişkinler arasında İdrar BPA konsantrasyonlarında IQR artışı ile ilişkili toplam 25(OH)D'deki yüzde değişim (%95 GA)	65
5.2. Kord kanında BPA düzeyinin değerlendirildiği yayınlar	71
5.3. BPA ve vitamin D ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar	73

1. GİRİŞ

Yenidoğan döneminde vitamin D eksikliği çok yaygın görülmektedir. Son yıllarda endokrin bozucu olduğu bilinen çevresel kirleticilere maruz kalmanın da vitamin D düzeyini etkilediği gösterilmiştir. Endokrin bozucu kimyasal kirleticilerin (organoklorin pestisidler, DDT, DDE, beta heksaklorohekzan) Vitamin D eksikliği ile ilişkisi olduğu, bunun dışında özellikle Bisfenol A (BPA) ve fitalat gibi plastikleştirici maddelerin de dolaşımdaki vitamin D düzeyi ile negatif bir ilişkisi olduğu yapılan in vitro çalışmalar, hayvan deneyleri ve bazı insan çalışmalarında gösterilmiştir (1).

Aktif Vitamin D metabolitinin klasik seks hormonlarının yapısına benzediği, seks steroidleri ve tiroid hormon reseptörleri ile aynı süperfamilyadaki nükleer reseptörlere benzer yapıda reseptörlerinin olduğu gösterildiğinden beri, BPA'nın vitamin D aksını etkileyebileceği hipotezi geliştirilmiştir. Bisfenol A (BPA) konjugatları nüfusun büyük çoğunluğunun (%91–99) idrarında gösterilmiştir. Etkilenim yollarından biri de plasenta yoluyla bebeğe geçiş şeklindedir. İnsan ve hayvan deneylerinde endokrin bozucu özelliği nedeniyle BPA'nın özellikle gelişmekte olan fetus ve yenidoğanlarda tüm yaşamı etkileyebilecek gelişimsel sorunlara yol açabildiği gösterilmiştir (2). Benzer şekilde, prenatal vitamin D eksikliğinin de, fetal programlama üzerinde olası etkileri konusunda kaygılar bulunmaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebeklerde vitamin D ve BPA ilişkisinin çok daha önemli olabileceği düşünülmektedir (3,4).

Gebelerde ve emziren annelerde vitamin D eksikliği yüksek prevalansa sahiptir (3,4). Vitamin D yeterli olan annelerden doğan bebeklerde bile vitamin D suplementasyonu yapılmadığı takdirde postnatal sekizinci haftadan sonra vitamin D yetersizliği geliştiği düşünülecek olursa, vitamin D yetersizliği olan bir anneden doğan bebekte bu tablo çok daha hızlı gelişecektir (5).

Literatüre bakıldığında bebeklerde vitamin D düzeyi ile Bisfenol A düzeyi ilişkisini değerlendiren bir çalışma yoktur. Bu çalışmanın amacı kısıtlı sayıdaki çalışmalarla erişkinlerde gösterilmiş olan BPA ve vitamin D arasındaki negatif ilişkinin, vitamin D eksikliği için en önemli risk grubu olan, maturasyonu, hücresel gelişimi devam etmekte olan, eksikliğinde yaşam boyu etkiler bırakabilme açısından yüksek risk grubu olan yenidoğan bebeklerde de olup olmadığının araştırılmak istenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

Vitamin D (vitD) kemik ve kalsiyum (Ca) homeostazının devamlılığında kritik role sahip olan steroid yapısında bir prohormondur. Aslında bu bilgi 100 yıl kadar öncesinde bulunmuş olsa da, vitamin D son yıllarda güncel bir araştırma konusu olmuştur. Günümüzde biliniyor ki vitamin D, kompleks ve çok adımlı bir metabolizmaya sahip olup iskelet dışında birçok hedef dokuda hormonal değişiklikler yapmaktadır (6,7).

2.1.1. Vitamin D Tarihçesi

Güneş ışığının insan sağlığı üzerindeki önemi ilk kez Antik Yunan'da (MÖ 460) Hipokrat tarafından tanımlanmıştır. “Kuzey yarımkürede en fazla gün ışığı alan bir tepenin güney yüzünün yaşanabilecek en sağlıklı yer olduğuna inandığını dile getirmiştir” (8). Aslında vitamin D'nin modern hikayesi 1800'lerin ortalarında başlamıştır(9). Hipokrat'tan yaklaşık 2000 yılı aşkın bir süre sonra Sniadecki, 1922'de Polonya'daki çiftliklerde yaşayan çocukların, Varşova şehrinde yaşayan ve hastalık insidansının yüksek olduğu çocukların aksine raşitizm geliştirmediğini fark etmiştir (8). Şehirdeki çocukların, kırsal bölgedeki çocuklardan daha fazla rikets olduğu fark edilmesinden yaklaşık 50 yıl sonra, Palm güneşli iklim bölgelerinde büyüyen çocuklarda rikets görülmediğini raporlamıştır (9).

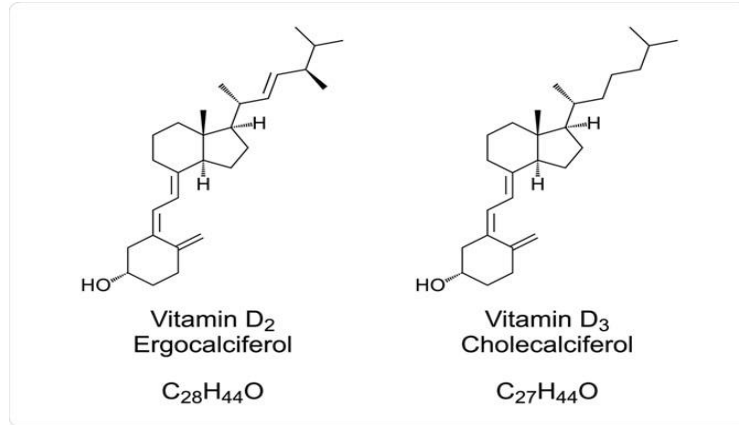
McCollum'un vitamin D'yi, Windaus'un vitamin D prekürsörlerini izole etmesi 1929 Fizyoloji alanında Nobel Ödülü kazandıran adım olmuştur (9).

2.1.2. Vitamin D kaynakları

Besinler ve vitamin D

Vitamin D (Kalsiferol), yağlı balıklar (özellikle morina balığı), yumurta sarısı, mantarlar gibi bazı gıdalarda doğal olarak bulunan, bir grup yağda çözünen seko-steroller içerir. Fizyolojik olarak iki ana form vitamin D vardır (10) :

- Vitamin D2 (ergokalsiferol)
- Vitamin D3 (kolekalsiferol)



Şekil 2.1. Vitamin D2 ve vitamin D3 yapısı

Vitamin D2 (ergokalsiferol) bitkilerde üretilen, Vitamin D3 (kolekalsiferol) ise hayvansal besinlerle alınan vitamin D kaynağıdır (6,11). Besinlerle alınan vitamin D2 (vitD2) ve vitamin D3 (vitD3) her ikisi de biyolojik olarak inaktiftir (6).

Tablo 2.1. Besinlerin vitamin D içeriği (12)

Besin	Vitamin D (IU)	Yüzde Günlük İhtiyaç (Gİ)*
Morina karaciğer yağı, 1 yemek kaşığı	1360	170
Somon, pişmiş, 170 gram	570	71
Mantar, baz, çiğ, UV ışığına maruz kalmış, ½ fincan	366	46
Omlet, 1 büyük yumurta**	44	6
Karaciğer, sığır eti, kızarmış, 170 gram	42	5
Peynir, çedar, 85 gram	17	2
Elma, muz, havuç, brokoli	-	-
Pirinç, ayçiçeği	-	-

*Günlük İhtiyaç (Gİ)= Yetişkinler için FDA önerisi 800 IU/gün

**Vitamin D yumurta sarısındadır

Ciltte vitamin D sentezi

Besinlerle alınan dışında asıl vitamin D kaynağı ciltte sentezlenmesidir. Vücuttaki vitamin D kaynağının %90'ı UVB ile sağlanır (13). Cilt halen bilinen majör vitamin D kaynağıdır (6).

7-dehidrokolesterol (DHCR7, provitamin D3) Ultraviyole B (UVB) ışımına maruz kalımı takiben previtamin D3'e (prekalsiferol) dönüşür (14). Previtamin D3, vitamin D bağlayıcı proteine (VDBP) bağlanır, VDBP bağlı vitamin karaciğer tarafından hızlıca alınır ve hidroksile edilir (15). DHCR7, vitamin D'nin ciltte

sentezlenmesinin regülasyonunda ilk basamaktır. Genetik polimorfizm, yaş, coğrafik lokasyon ve kültürel özellikler, UVB dozu, giyim özellikleri gibi faktörler de bu sentezi kontrol eder (6).

2.1.3. Vitamin D metabolizması

Vitamin D₂ (vitD₂) ve vitamin D₃ (vitD₃) şilomikronlarla barsakta emilir, lenfatik sisteme ardından da venöz sisteme geçer. Ciltte sentezlenen ya da diyetle alınan vitamin D biyolojik olarak inerttir (15,16). Vitamin D aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye (Kalsitriol) dönüşebilmek için 2 hidroksilasyon adımı geçirir. İlk hidroksilasyon, C25 pozisyonundan olur (6,13). İlk hidroksilasyon basamağı, primer olarak karaciğerde vitamin D-25-hidroksilaz (25-OHase) = (CYP2R1) enzimatik reaksiyonu ile gerçekleşir. Böbreklerde 25(OH)D-1 α -OHase (CYP27B1) enzimatik reaksiyonu ile ikinci hidroksilasyon basamağı sonucu biyolojik aktif form olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşür (7).

Birçok enzim 25 hidroksilaz aktivitesini etkiler, ancak majör rol alan CYP2R1 karaciğerde görev alır. CYP2R1 hepatositlerin mikrosomal p450 fraksiyonunda yer alır. İnsan CYP2R1 geni kromozom 11p15.2 (15,5 kb) üzerindedir ve 501 aminoasit proteini kodlayan 5 yüksek korumalı eksonu vardır (6). CYP2R1'in vitD₃ ve VitD₂'yi hidroksile edebildiği, ikisi karşılaştırıldığında VitD₃'e daha yüksek afinitesi olduğu Shinkyo ve ark. çalışmasında bir maya hücresinde gösterilmiştir (17).

“Böbrekte filtre edilen VDBP'e bağlı olan 25(OH)D, proksimal tübüllerdeki megalin/cubulin reseptörleri tarafından endositozla alınır. Vitamin D'nin hücreye girişinin sağlandığı cep, hidrofobik membran alanına bakmaktadır. Reabsorbe edilen intrasellüler 25(OH)D'nin son hidroksilasyonunun çoğunluğu böbreklerde yapılır ve 25(OH)-1 α -hidroksilaz (CYP27B1) ile biyolojik aktif formu olan 1,25(OH)₂D'ye dönüşümü olur.”

Primer olarak hidroksilasyon karaciğerde olsa da alvelolar makrofajlar, osteoblastlar, lenf nodları, plasenta, kolon ve meme gibi otokrin, parakrin etkili birçok dokuda hidroksilasyon yapılabilmektedir (7). Epidermisin keratinositleri ve saç foliküllerinin aktif hormon olan 1,25(OH)₂D üretimini sağlayan hidroksilazları eksprese ettiği, vitamin D reseptörlerinin (VDR) keratinositlerde de mevcut olduğu gösterilmiştir (6).

Vitamin D vücutta yeterli olsa bile, diyetle kalsiyum alımı vücudun kalsiyum ihtiyaçlarını karşılamak için yetersiz olduğunda, 1,25(OH)₂D, osteoklast öncü kök hücreleri harekete geçiren ve olgunlaşmalarını sağlayan RANKL (receptor activator of NFκB ligand) ekspresyonunu uyarır (18). Osteoklastlar , kemik kalsiyum rezorbsiyonunu artırır ve kan kalsiyum seviyesinin fizyolojik sınırlarda tutar. Vitamin D'nin iskelet mineralizasyonunda direkt rolü olmasa da; serum Ca ve PO₄ düzeylerinin normal aralıkta tutulmasını sağlayarak indirekt bir etki göstermiş olur (19,20).

2.1.4. RANKL/RANK/OPG sinyal sistemi

1900'lü yılların sonuna doğru RANKL/RANK/OPG (osteoprotegerin) sinyalizasyon sistemi tanımlanmıştır.

OPG: TNFR (tümör nekroz faktör reseptör) süper ailesinin bir üyesidir. OPG'nin 1.ve 4.bölgeleri osteoklastogenezi inhibe edici aktiviteye sahiptir. OPG osteoklastların yaptığı kemik yıkımını inhibe eder, hipokalsemik ve antiresorbtif etkilidir. OPG; RANKL'a bağlanarak RANK'a bağlanmasını engeller.

RANKL: TNF ligand ailesinin bir üyesidir. Osteoblastlarda ve birçok dokuda sentezlenir. RANKL, matur osteoklastların yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü olan RANK 'a bağlanarak bu hücreleri uyarır.

RANK: bir transmembran proteindir. Proosteoklastlara RANKL bağlanmasını sağlayan reseptördür. Osteoklastogenez ve kalsiyum metabolizmasını kontrol eder (21).

2.1.5. Vitamin D transportu

İnsan serumunda majör sirküle olan vitamin D: 25(OH)D'dir, yarı ömrü 2-3 hafta kadardır. Stabilitesini VDBP'e olan güçlü afinitesine borçludur (11).

Vitamin D transportu:

- %85-90 VDBP (vitamin D bağlayıcı protein) ile yapılır (yüksek afiniteli)
- %10-15 albumin ile taşınır (düşük afiniteli) (6)

Figure 1. Vitamin D free and bioavailable: 25-OH free vitamin D, bioavailable, and total. Union of 25-OH vitamin D to albumin and DBP (vitamin D carrier protein)



Şekil 2.2 “Serbest, total, albumine bağlı ve VDBP’e bağlı 25(OH)D (22)”

Vitamin D Bağlayıcı Protein (VDBP)

VBDP ilk keşfedildiğinde Grup-spesifik Komponent (GC) olarak tanımlanmıştır. Karaciğerde sentezlenen multifonksiyonel bir proteindir. Dördüncü kromozomda yer alan VBDP, albuminoid ailesinin (albümin, α -fetoprotein, afamin) genetik olarak en eski üyesidir. Vitamin D ve tüm metabolitleri bu spesifik vitamin bağlayıcı proteine bağlanır. VBDP tüm vitamin D metabolitleri için tek bir bağlanma bölgesi içerir. (15) En yüksek afiniteye sahip olan 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D’dir (6,15). VBDP;

- Fetus ve yenidoğanda düşük konsantrasyondadır
- Östrojenlere maruz kalınca serum konsantrasyonu artar
- Karaciğer hastalıkları, Nefrotik Sendrom, malnutrisyon, akut travma gibi durumlarda serum konsantrasyonu azalır.

VBDP fetal yaşamın erken dönemlerinden itibaren eksprese edilmekle birlikte, doğumda düşük seviyelerdedir. Seks hormonları VBDP konsantrasyonunu regüle eder, özellikle östrojen VBDP seviyesini artırır (15).

Vitamin D Reseptörü (VDR)

Vitamin D, etkisini nükleer bir reseptör olan Vitamin D Reseptörü ile yapar (16). 1,25(OH)₂D, VDR’ye bağlanarak birçok gen transkripsiyonunu başlatır ya da

suprese eder (11,16). VDR'ye bağlanması VDR'nin retinoid X reseptör (RXR) ile heterodimerizasyonunu tetikler. Heterodimer nukleusa transloke olur ve gen transkripsiyonlarını düzenler. Ayrıca 1,25(OH)₂D, 25 hidroksi vitamin-D-24 hidroksilaz' (25(OH)D-24-OHase=CYP24R) ekspresyonunu artırarak 25(OH)D'ye metabolize olmasına da sebep olur (11).

VDR 12.kromozomda yer alır, 9 ekzonu vardır. 50.000 Dalton ağırlığında tek aminoasit zincirinden oluşan bir polipeptiddir. Kemik metabolizması (barsak, kemik, kıkırdak, böbrek) ve diğer iskelet dışı fonksiyonları (kalp, immun sistem, adipoz doku ve diğer) 30'dan fazla dokuda eksprese edilmektedir.

VDR, glukokortikoidler, mineralokortikoidler, seks hormonları, tiroid hormonu ve A vitamini metabolitleri veya retinoidleri için reseptörleri içeren oldukça geniş bir nükleer hormon reseptörleri ailesinin bir üyesidir (7).

Birçok geni ve epigenetik modülasyonu kontrol eder.

VDR ile aktive olan majör sinyal yolları:

- Hücre proliferasyonu
- Hücre sinyalizasyonu
- Antioksidan etki
- Kalsiyum sinyal mekanizması
- Epigenetik komponentler

VDR 50'den fazla nükleer proteinle etkileşir ve kromatin remodellingini etkiler (6).

1,25(OH)₂D VDBP'den saatler içerisinde ayrılır, dolayısıyla bu mekanizma stabilitesini kaybeden 1,25(OH)₂D'nin yarı ömrünün kısa olmasını açıklayabilir (11,15).

2.1.6. Vitamin D İnaktivasyonu

“CYP450 24-hidroksilaz tüm hedef hücrelerde ve tübül hücrelerinde mevcuttur ve VDR eksprese eder. Kalsitriol kendi yıkımını 24-hidroksilazı stimule ederek indükler, ardından birçok oksidasyon reaksiyonu hidroksilasyonu takip eder. Renal ekskresyonu %5'in altındadır.”

Kalsitriolün regülasyonu 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz arasındaki dengeye bağlıdır. Her iki enzim de serum Kalsiyum (Ca), Kalsitriol ve fosfat (P) seviyelerinden

etkilenir. Düşük kalsiyum ya da vitamin D seviyelerinde, paratiroid bezinden salınan parathormon (PTH) 1α -hidroksilaz sentezini stimüle eder ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aktivasyonu artar. PTH ayrıca 24-hidroksilazı inhibe eder, böbrek sodyum-fosfat taşıyıcılarının ekspresyonunu azaltarak etki eden FGF-23'ün osteoklast ve osteositlerden sentezini indükler. FGF-23 ayrıca 1α -hidroksilazın renal ekspresyonunu baskılayarak ve 24-hidroksilazı indükleyerek serum Kalsitriol seviyesini azaltır, hiperfosfatemi durumunda ise Ca seviyesini azaltır, böylece vitamin D homeostazını ayarlayabilir (14).

2.1.7. $25(\text{OH})\text{D}$ ve $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ İlişkisinin Değerlendirilmesi

$1,25(\text{OH})_2\text{D}$ Düzeyleri

Majör sirküle olan form $25(\text{OH})\text{D}$ 'nin yarı ömrü 2-3 hafta, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin ise 4 saat gibi kısa bir süredir, dolayısıyla vitamin D durumunu değerlendirmek için en iyi belirteç $25(\text{OH})\text{D}$ seviyesidir. Serumdaki $25(\text{OH})\text{D}$ seviyesi $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyesinden 1000 kat fazladır. Vitamin D eksikliğinde, $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ düzeyi sıklıkla normal ya da sekonder hiperparatiroidiye bağlı olarak yüksektir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ seviyeleri, vitamin D rezervini yansıtmaz. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ölçümü $25(\text{OH})\text{D}$ metabolizmasını etkileyen Kronik Böbrek yetmezliği, herediter fosfat kaybı bozuklukları, onkojenik osteomalazi, kronik granülomatöz hastalıklar gibi kazanılmış ya da kalıtsal hastalıklarda anlamlılık gösterir (23).

Yetişkin popülasyonlarda $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ referans aralıkları 75–217 pmol/L ve 38–134 pmol/L bildirilmiştir. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ konsantrasyonlarının en geniş aralığı yenidoğanlarda ve 1 yaşından küçük bebeklerde görülmüştür (77-471pmol/L) (24).

Küçük yaş grubunda serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin araştırıldığı en büyük kohort çalışmasında 2012 yılında 6-3 yaş arası 750'den fazla çocuk değerlendirilmiş. Ortalama serum $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ konsantrasyonu 158 ± 58 pmol/L (61 ± 22 pg/mL) ve referans aralığı 41–274 pmol/L (16–106 pg/mL); dolaşımdaki $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ 'nin yaşla birlikte azaldığı ve kızlarda daha yüksek olduğu görülmüştür (25).

25(OH)D ve 1,25(OH)2D İlişkisi

Son yıllardaki bazı çalışmalarda vitamin D hidroksilasyon etkinliği ve hastalık aktiviteleri arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. 2021 yılında yapılan bir çalışmada vitamin D hidroksilasyon etkinliğini tahmin etmek için kalsitriol (pg/mL) ve kalsidiol (ng/mL) değerlerine bakarak kalsitriol/kalsidiol oranından yola çıkarak düşük dönüşüm, yüksek dönüşüm şeklinde değerlendirilen bir skorlama yapılmıştır. VitD eksikliği olan SLE hastaları karşılaştırıldığında, aktif hastalık olanların kalsidiol-kalsitriol dönüşüm oranları daha yüksek saptanmıştır, bu hidroksilasyon oranının hastalığın aktivitesini öngörmeye geçerli olabileceği düşünülmüştür (26). Bir başka çalışmada ise sarkoidozlu hastalarda myokard tutulumu olanlar/olmayanlar ve sağlıklı popülasyon karşılaştırıldığında VitD oranlarının $(1,25(\text{OH})_2\text{D}/25(\text{OH})\text{D}=\text{pg}/\text{ng})$ myokardial tutulumu olan sarkoidoz hastalarında önemli derecede düşük olduğu görülmüş, kardiovasküler sistemdeki VitD reseptörlerinin aktivasyonu yolu ile kalp yetmezliği patofizyolojisini etkiliyor olabileceği öngörülmüştür (27).

2010 yılında yapılan bir meta-analizde 26 grup gebe ve 14 grup gebe olmayan genç kadının sonuçları değerlendirilmiştir. Gebe olan ve olmayan kadınlarda 25(OH)D, 1,25(OH)2D düzeyleri ve 1,25(OH)2D/25(OH)D oranları karşılaştırılmış. Gebelerde, 1,25(OH)2D'nin ortalaması gebe olmayan kadınlarınkine göre iki kat daha yüksek bulunmuş ve 1,25(OH)2D / 25(OH)D oranının genel ortalaması, hamile olmayan kadınlara göre gebelerde 2,5 kat daha yüksek bulunmuştur (28).

1,25(OH)2D'nin farelerde plasentayı geçmediği görülmüştür. Koyun, fare ve insan fetusunda 1,25(OH)2D annedeki 1,25(OH)2D düzeyinden düşük bulunmuştur. Düşük fetal 1,25(OH)2D değerleri, düşük fetal PTH ve yüksek P seviyelerine sebep olarak renal 1- α - hidroksilazı suprese eder. İlk trimesterden başlayarak total 1,25(OH)2D konsantrasyonları 2-3 katına çıkar. Sadece 3.trimesterde serbest 1,25(OH)2D konsantrasyonu artar. Bu artış annedeki renal 1 alfa hidroksilaz sentezine bağlı olarak gerçekleşir. Bazı araştırmacılara göre iki katına çıkmış olan 1,25(OH)2D konsantrasyonu intestinal Ca absorpsiyonunu da ikiye katlar ve vitD eksikliğine toleransı artırır hipotezi vardır. Kord kanında 25(OH)D konsantrasyonları maternal konsantrasyona eşit ya da %20'ye kadar daha düşük seviyede bulunmuştur (29).

2.1.8. Vitamin D Eksikliği

Son yıllarda yeterli olarak kabul gören vitamin D (25(OH)D) cut-off değeri 50 nmol/L (20 ng/mL)'dir. Bazı klinik laboratuvarlar ng/mL konvansiyonel birimi kullanırken, bazı laboratuvarlar 25(OH)D için nmol/L Uluslararası Birimler Sistemi (Système international d'unités, SI) kullanır. 25(OH)D için SI birimlerine dönüştürme faktörü $1\text{ ng/mL} = 2,496\text{ nmol/L}$ 'dir (10). European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE) 2016'da 25(OH)D <12 ng/mL, Pediatric Endocrine Society ise 25(OH)D <15 ng/mL'nin vitamin D eksikliği olarak değerlendirilmesini önermektedir. (Tablo 2.2)

Hipovitaminosis D, vitamin D eksikliği ve yetmezliği, her iki kavramı da barındırır. Hipovitaminosis D, hem gelişmekte olan ülkelerde hem endüstriyel ülkelerde sık görülen bir klinik durumdur (30). İnfant ve çocuklarda riketse, yetişkinlerde osteomalaziye sebep olan ağır vitamin D eksikliği gelişmiş ülkelerde az görülmekle birlikte osteoporoz, düşmelere ve kırıklara sebep olabilen subklinik vitamin D eksikliği daha yaygındır (13).

Vitamin D eksikliği <50nmol/l (20 ng/mL) olarak tanımlandığında ABD'de %37, Kanada'da %37, Avrupa'da ise %40 civarındadır. Bu prevalanslar yaşa göre; çocuklarda ve yaşlılarda daha düşük olmak üzere farklılık gösterecektir. Ayrıca farklı bölgelerdeki farklı etnik gruplarda da farklıdır. Örneğin Avrupa'daki beyazlar diğer beyaz olmayan ırklarla karşılaştırıldığında vitamin D düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Tüm Dünya genelinde birçok ülkede vitamin D düzeyi düşüklüğü prevalansı yüksektir. Bazı özel hastalığı olan gruplarda vitamin D eksikliği prevalansı çok yüksektir; örneğin kronik böbrek yetmezliği (KBY), hemodiyaliz hastalarında ve, renal transplant alıcılarında %85-99 arasındadır (31).

Vitamin D eksikliğinde (25(OH)D <20 ng/mL) intestinal Ca Emilimi %30 kadar artar. Düşük kalsiyum düzeyi, parathormon (PTH) sekresyonunu stimule eder. PTH:

1. Renal tübüllerden Ca reabsorbsiyonunu artırır
2. 1- α -hidroksilaz aktivitesini artırarak 1,25(OH)₂D sentezini artırır
3. Üriner fosfat atılımını artırır.

Düşük fosfor ve beraberinde düşük kalsiyum seviyesi sonucu azalmış kalsiyum fosfat, kemik mineralizasyonunda azalmaya sebep olur. Düşük fosfor düzeyi ayrıca hipertrofiye, kondrositlerin apoptozunun azalmasına sebep olur, bunun sonucunda

büyüme plağında disorganizasyon ve hücrel balonlaşma olur. İmmatür kemikteki osteomalazi rikets olarak tanımlanır (32). Vitamin D eksikliğinin evrelerine göre biyokimyasal ve radyolojik bulgular farklılık göstermektedir. (Tablo 2.3)

Vitamin D eksikliğine bağlı rikets kliniği asemptomatikten irritabiliteye, motor gelişimde gecikme ve kemik ağrılarına kadar değişir. Belirtiler: el-bileklerinde genişleme, genu varum ya da valgum, kostokondral bölgede raşitik rozari, fontanel kapanmasında gecikme, kraniotabes, frontal bossing, diş çıkmasında gecikme, büyüme geriliği, enfeksiyonlara artmış duyarlılık, kalp yetmezliği, kardiyomyopati, Harrison oluğu olarak sayılabilir (16,32).

Spedding ve ark. tarafından kemik hastalıkları için ve iskelet-dışı hastalıklar için farklı farklı minimum efektif 25(OH)D seviyeleri önerilmiştir. İskelet hastalıklarından korunma açısından önerilen en düşük 25(OH)D düzeyleri: rikets için 10 ng/mL, osteoporotik kırıklar için 20 ng/mL; öte yandan iskelet dışı hastalıklardan korunma açısından önerilen en düşük 25(OH)D düzeyleri, prematüre mortalitesini azaltmak için 30 ng/mL, Diabet ve kalp-damar hastalıkları için 32 ng/mL, solunum yolu enfeksiyonları için 38 ng/mL ve kanserler için 40 ng/mL olarak belirtilmiştir (33).

Tablo 2.2 Dünyada vitamin D sınıflandırmaları

	ESPGHAN 2013 25(OH)D nmol/L (ng/mL)	The Institute of Medicine of National Academies (IOM) of the United States 25(OH)D nmol/L (ng/mL) (23)	Pediatric Endocrine Society 25(OH)D nmol/L (ng/mL)	European Society of Pediatric Endocrinology ESPE 2016 Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets
Vitamin D durumu				
Vitamin D yeterli	>50 nmol/L >20 ng/mL		>20 ng/mL	>50 nmol/L >20 ng/mL
Vitamin D yetersizliği		21-29 ng/mL	15-20 ng/mL	30-50 nmol/l 12-20 ng/mL
Vitamin D eksikliği	25-50 nmol/L 10-20 ng/mL	<20 ng/mL	<15 ng/mL	<30 nmol/l <12 ng/mL
Ağır vitamin D eksikliği	<25 nmol/L <10 ng/mL		<5 ng/mL	

Tablo 2.3. Vitamin D eksikliğinin evrelerine göre biyokimyasal değişimler (32)

Vitamin D eksikliği	Plazma Ca	Plazma PO4	ALP	PTH	25(OH)D	1,25(OH)2D	Radyoloji
Hafif	N/↓	N/↓	↑	↑	↓	N	Osteopeni
Orta	N/↓	↓	↑↑	↑↑	↓↓	↑	Raşitik değişiklik+
Ağır	↓↓	↓↓	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓	↑/N/↓	Raşitik değişiklik++

Vitamin D eksikliği için risk grupları:

-Kronik hastalıklar: böbrek, kalp, karaciğer yetmezliği, transplant alıcı ve vericiler

-Gİ hastalıklar: Crohn, İBH, malabsorbsiyon sendromları

-Granülomla seyreden hastalıklar: sarkoidoz tüberküloz, histoplasmozis

-Yoğun Bakım Ünitesi'nde yatan hastalar

-Hipertiroidi/hipotiroidi

-Obesite

-Onkolojik hastalar

-Gebelik, emzirme dönemi

-UVB maruziyeti azalmış olan immobilize hasta, kronik nöropsikiyatrik hastalıklar, giyim özellikleri (31)

-İlaç kullanımı: antiepileptik, glukokortikoid, AIDS tedavisi, kolestiramin (23)

Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar endokrin bozucu kimyasallara maruziyetin dolaşımdaki vitamin D metaboliti düzeylerini (25(OH)D) etkileyebileceğini göstermiştir (34).

Düşük vitamin D seviyesi pek çok hastalık, mortalite, hastalıkların komplikasyonları ile ilişkili bulunmaktadır. Bu sebeplerle vitamin D optimal düzeyi ve diğer yandan dünya çapında vitamin D suplementasyonu kullanımı açısından ilgi artmıştır. 2017 yılında en çok istenen ilk 5 laboratuvar testleri arasında gelmektedir (30).

Merak edilen konulardan birisi de güneş ışınlarından korunma ve vitamin D durumudur. Ulusal panellerde literatür değerlendirmelerinde, vitamin D üretiminin güneş koruyucu kullanmaktan etkilenmediği sonucuna varmıştır (6).

2.1.9. Gebelik ve Emzirme Döneminde Vitamin D

Gebelik dönemi vitamin D eksikliği açısından yüksek risk oluşturan bir dönemdir, prevalansı %20-40 arasında değişmektedir. Gebelik ve laktasyon süresince Ca ve vitD metabolizmasında belirgin değişiklikler olur. İlk trimesterde, fetus, günlük kalsiyumun 2-3 mg'ını alır, bu miktar son trimesterde ikiye katlanır. Gebe kadının vücudu fetal ihtiyaçlara adapte olur ve son trimesterde pik yapmak üzere Ca absorpsiyonu gebeliğin ilk aylarından itibaren artmaya başlar. İntestinal Ca absorpsiyon artışına ek olarak üriner Ca ekskresyonu azalır (29). Gebeliğin ilk üç ayında maternal serum kalsiyum düzeyi düşer; serum albümin düzeyindeki düşüş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanının genişlemesi nedeniyle bu durum gebelik boyunca devam eder. Ancak iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri görece olarak sabit kalır (35).

-İlk trimesterde PTH düzeyi gebelik öncesi PTH düzeyinin %10-30'una kadar düşer; gebeliğin ikinci yarısında yine gebelik öncesi düzeye döner (35).

-Gebeliğin erken döneminden itibaren plasenta, amnion, desidua, umbilikal kord, meme ve fetal paratiroidden "PTH-related peptid" (PTHrP) salgılanır ve gebelik boyunca miktarı artar.

-Serum kalsitriol düzeyi gebelik ilerledikçe iki kattan fazla artış gösterir (35).

-Bazı çalışmalarda 1,25(OH)₂D, 25(OH)D ve VDBP'nin dolaşımdaki düzeylerinin hamilelik sırasında arttığı gösterilmiştir (11,15).

-Plasenta 25(OH)D'yi böbrekler gibi 1,25(OH)₂D aktif formuna dönüştürebilmektedir (31).

Genetik çalışmalarda VDBP/GC'nin transplasental transferinin olmadığı gösterilmiştir. Ancak total ve serbest 25OHD konsantrasyonları maternal ve fetal kompartmanlarda yüksek korelasyon göstermektedir. Total 25OHD konsantrasyonu annede bebekten daha yüksek, ancak serbest 25(OH)D kord kanında daha yüksek bulunmuştur. Muhtemelen, iyi bir plasental transportu ve fetal 25-hidroksilaz aktivitesinin vitamin D durumuna katkısını yansıtmaktadır (15).

Vitamin D ve gebelik ile ilgili 2019 yılında yapılan birkaç yayında vitD suplementasyonun gestasyonel DM, DDA, preeklampsiiyi azalttığı, ancak önerilenden daha fazla dozda vitamin D almanın ek fayda sağlamadığı görülmüştür. Üç önemli gebelik komplikasyonu ile ilgili olarak: vitamin D suplementasyonu ile preeklampside % 60 , gestasyonel DM'de % 50 , preterm doğumlarda % 40 azalma olduğu

görülmüştür.(30,31) Prospektif bir çalışmada, vitD düzeyi normal olan gebelerle kıyaslandığında vitD eksikliği (25(OH)D <15 ng/mL) olan gebelerde sezaryen doğum oranları daha yüksek bulunmuştur (29). Gebelikte vitamin D metabolizmasına ışık tutacak çalışmalara ihtiyaç vardır (31).

Son 20 yılda yapılmış olan çalışmalarda, Türkiye'nin farklı bölgelerinde gebe ve emziren annelerin % 46-80'inde ciddi vitD eksikliği (Vitamin D düzeyi <10 ng/mL) tespit edilmiştir (35).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2010 yılında başlattığı "Gebelere D vitamini Destek Programı" kapsamında:

- "Gebelere D vitamini başlanırken; ülkemizde değişik bölgelerde yapılan çok geniş ölçekli olmayan çalışmaların sonuçları, D Vitamini eksikliğinin sıklığı ve şiddeti göz önüne alındığında gebelerde kan düzeyine bakılmaksızın başlanır".

- "D vitamini desteği uygulaması; 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D Vitamini desteği uygulanacaktır".

- Doğum öncesi dönemde ve doğumdan sonraki dönemde annelere uygulanacak D vitamini dozu; günlük tek doz olarak alınmak üzere 1200 IU (9 damla) olmalıdır (36).

2.1.10. Fetus ve İnfantlarda Vitamin D

Fetal yaşam boyunca, dokular ve organlar hücre bölünmesinin hızlı olduğu kritik gelişme peridolarından geçer. Fetal programlama, bir gelişme periodu boyunca uyarıların devam ettiği ve etkileri tüm yaşam boyunca kendisini gösterebilecek bir süreçtir. Fetal gelişimin spesifik dönemlerinde gen-çevre etkileşimine fetal adaptasyonu ifade eden bir terimdir. Yaşamın hassas dönemlerindeki nutrisyonel ve çevresel maruziyetler fetal büyümeyi, organ ve sistemlerin fizyolojik fonksiyonlarının gelişimini etkiler. Fetal programlamadaki tüm etkilenimler, *epigenetik mekanizmalar* olarak tanımlanan fenotipi ve fonksiyonları etkileyen gen ekspresyon modellerini değiştirebilir (4,29).

"Epigenetik modifikasyonlar, kritik gelişim dönemlerinde beslenme durumu ile ilişkilidir ve gen ekspresyonunda hastalık fenotiplerinin gelişmesine yol açabilecek değişikliklere neden olur. Bu besinler arasında VitD vurgulanmaktadır ve fetal

programlama ve gen düzenlemesi üzerindeki etkileri, neden yaşam boyunca birçok sağlık yararıyla ilişkilendirildiğini açıklayabilir. Gebe kadınların, özellikle VDD'si olanların fetal programlamasında beslenme epigenetiğinin gerçek rolünü aydınlatmak, anne ve fetus sağlığını iyileştirmek ve gelecekteki kronik hastalığın gelişimini önlemek için etkili önleme önlemlerinin kullanılmasına izin verecektir.”

Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlıdır (29).

Yenidoğanda düşük serum 25(OH)D düzeyi için en önemli risk faktörünün maternal 25(OH)D'nin düşük olduğu görülmüştür (35).

Türkiye’de rikets görülme sıklığı %1-6 arasında bildirilmiştir (37). Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Grubu’nun girişimleri ile Sağlık Bakanlığı tarafından 2005’de ücretsiz vitamin D desteği programı başlatılmış ve program çerçevesinde 2009 sonu itibarıyla 6 milyon bebeğe vitamin D damlası dağıtılmıştır. Erzurum bölgesinde bu kez daha geniş bir toplulukta ve vitamin D destek programı sonrasında 2008’de 0-3 yaş grubunda ve polikliniklere başvuran 39133 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ise rikets sıklığı %0,09 bulunmuştur (35).

Ülkemizde 2012 yılında yapılan, gebeler ve infantlarda vitamin D eksikliğinin değerlendirildiği (258 anne-bebek çifti) bir çalışmada 25OHD ortalama değer: maternal serumda $11,5 \pm 5,4$ kord kanında $11,5 \pm 6,8$ olup konsantrasyonları: ≤ 20 ng/mL ve ≤ 10 ng/mL değerleri sırası ile: % 90 ve % 50 gibi yüksek bulunmuştur (35).

Sonuç olarak, maternal vitamin D durumu neonatal vitamin D durumundan direkt olarak sorumludur (38).

2.1.11. Anne Sütünde Vitamin D

İnfantlar için en ideal besin anne sütü olmasına rağmen, anne sütünün günlük önerilen vitamin D’yi karşılayacak vitamin D içeriği yoktur. Vitamin D düzeyi normal olan bir annenin sütünde ortalama 22 IU/L (15-50 IU/L) vitamin D vardır. Bir bebeğin günlük ortalama 750 mL sadece anne sütü aldığı düşünülürse, güneş maruziyeti olmadan, günde sadece 11-38 IU vitamin D almış olur, ki bu değer günlük en az önerilen 200 IU vitamin D düzeyinin çok altında kalmaktadır. (32)

2.1.12. Vitamin D ve Hastalıklar

Vitamin D kalsiyum homeostazı ve kemik sağlığında önemli rol oynamaktadır, bununla birlikte, kalsiyum homeostazıyla ilgisi olmayan dokulardaki *nonclassic* etkileri, özellikle de bağışıklık sistemi gibi çeşitli düzenlemelerde yer alması sebebiyle son yıllarda hem bilimsel literatürde hem de popüler basında artan bir ilgi konusu olmuştur (39)

- **Vitamin D eksikliği ve kalp-damar hastalıkları:** düşük 25(OH)D seviyeleri artmış kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili bulunmuştur (Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, iskemik kalp hastalığı, strok, tip 2 DM, kalp yetmezliği). Hipovitaminosis D ve kalp yetmezliği (KY) ilişkisi ile ilgili çok veri toplanmıştır. Gotsman ve ark. bir çalışmasında, vitamin D eksikliği olanlarda vitamin D suplementasyonunun mortaliteyi azalttığı yönünde güçlü bir ilişki çıkmış; bir diğer 261 kişilik çalışmada kalp yetmezliği olan hastalarda, serum 25(OH)D seviyelerinin, KY mortalitesi ile güçlü bir negatif ilişki gösterdiği görülmüştür. (6)

- **Adipöz doku ve glukoz/lipid metabolizması:** düşük vitamin D seviyeleri ile metabolik sendrom, tip 2 DM, bozulmuş glukoz toleransı, HT, dislipidemi, obezite ve insülin direnci arasında ilişki olduğunu gösterir çalışmalar vardır; benzer şekilde vitamin D ile leptin/resistin arasında negatif korelasyon olduğunu gösteren bir çalışma vardır. Hayvan modellerinde vitamin D suplementasyonunun pankreas adacık hücrelerinin fonksiyonunu ve insülin sensitivitesini artırdığı görülmüştür. (6)

- **Kaslar:** kas gücü, denge bozuklukları, düşme riski ile ilişkili bulunmuştur. Çocuklarda ve yaşlılarda düşük vitamin D ile kas güçsüzlüğü, vitamin D suplementasyonunun kas fonksiyonlarını artırdığı görülmüştür. (6)

- **Kanser:** CYP27B1 birçok kanser hücresi ve dokusunda fazla eksprese edilir ve 1,25(OH)₂D'nin myeloma ve melanoma hücrelerinde antiproliferatif etkisi olduğu görülmüştür. Farklı hayvan deneylerinde, vitamin D analoglarının kanserin progresyonunu ve metastaz gelişimini yavaşlattığı görülmüştür. (6) Prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma vitamin D'nin yetersiz olduğu durumlarda kolon, prostat ve meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur. (35) Ancak kanser ve vitamin D ilişkisi ile ilgili bilgiler tartışmalıdır, düşük vitamin D seviyeleri yüksek kanser riski ile ilişkili görünse de, randomize kontrollü çalışmalarda vitamin D suplementasyonu ile anlamlı bir fayda görülmemiştir. (6)

- Vitamin D ve mortalite :

Cochrane meta-analizinde vitamin D3 alan hastalarda kanser mortalitesinde %13 azalma, tüm hastalıklara bağlı ölümlerin %7 daha az olduğu görülmüştür. Gaksch ve ark. 17000 kişinin incelendiği bir meta-analizde tüm hastalıklara bağlı mortalite artışı ve serum 25(OH)D düşüklüğü arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. (31)

Vitamin D ve akciğer:

Vitamin D suplementasyonu, akciğerde antiinflamatuvar özellikleri ortaya çıkarır. nuclear factor- κ B ve mitogen-activated protein kinase aktivitesinin lokal inhibisyonu ile olur. İnflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin sekresyonunu azaltır, ekstrasvasküler kaçağı azaltır. Ayrıca lokal 1,25(OH)₂D anti-proteaz aktivitesini inhibe ederek oksidatif stresi azaltır. (31)

Serum 25(OH)D seviyelerinin, solunum yolu enfeksiyonları, wheezing, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi her türlü pulmoner hastalıkta rolü olabilir. Fetal rat akciğerinde vitamin D'nin, alveoler tip II hücrelerin surfaktan lipid ve protein sentezini, sekresyonunu artırdığı görülmüştür. (40,41)

Vitamin D ve immün sistem

Vitamin D sinyalizasyonu bağışıklık sisteminin hem doğal hem de adaptif kollarının anahtar düzenleyecisidir. VDR ve vitamin D enzimleri immün sistemde mevcuttur ve daha da önemlisi immün sistem hücrelerinde CYP27B1 üretimi, patojeni tanıyınca indüklenir ve Ca homeostatik sinyal ağından bağımsız olarak karmaşık bir sitokin ağı tarafından düzenlenir. Vitamin D sinyalinin genom analizleri, VDR'nin immün sistem fonksiyonunda rol oynayan çok sayıda diğer genin transkripsiyonunu düzenlediğini ortaya çıkarmıştır. (39)

Vitamin D ve Nörogelişim

Vitamin D ile ilişkili Ca²⁺ ve redoks sinyallemedeki eksiklikler nedeniyle nörogelişimsel hastalıkların başlamasını kolaylaştırabilmektedir. Vitamin D'nin nörodavranışsal anormalliklerdeki önemi, sadece nöroprotektif eylemlerde değil, aynı zamanda beyindeki çoğalma ve farklılaşmadaki önemli rolüyle de açıklanabilir.

Önceki epidemiyolojik çalışmalar, vitamin D'nin çocukluk çağı nörogelişimsel bir hastalığı olan DEHB ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Vitamin D'nin nörodavranışsal anormalliklerdeki önemi, sadece nöroprotektif eylemlerde değil, aynı zamanda beyindeki çoğalma ve farklılaşmadaki önemli rolüyle de açıklanabilir. Diğer çalışmalar, vitamin D'nin bilişsel işlevi iyileştirebileceğini ve çocuklarda DEHB'nin alevlenmesini önleyebileceğini göstermektedir (42).

2.1.13. Vitamin D Suplementasyonu

Günümüzde halen, suplementasyon için optimal vitamin D seviyesi hakkında uluslararası bir fikir birliği yoktur. Öneriler birçok ülkede değişmekle birlikte, 400-2000 IU/gün aralığındadır. Güvenli ve en sık önerilen doz 25 mcg vitamin D3 (1000 IU), 25(OH)D seviyesini ortalama 15-25 nmol/L (haftada/ayda) yükseltmektedir (31). Oral alımı takiben, vitamin D hızla barsaktan absorbe edilir ve yaklaşık 24 saatte maksimum seviyesine ulaşır. 25(OH)D doza bağlı olarak pik seviyesine 7-14.günlerde ulaşır (11).

25(OH)D non-hidroksile formlara göre çok daha iyi emilir. Mevcut veriler, yağ miktarının vitamin D biyoyararlanımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını, ancak yağ asidi türünün vitamin D biyoyararlanımını etkileyebileceğini göstermektedir (11,38).

Amerikan Pediatri Akademisi 2008 önerisi: kısmen ya da sadece anne sütü alan bebeklere hayatın ilk günlerinden itibaren 400 IU vitamin D desteğinin günlük verilmesi yönündedir (13). Benzer şekilde Institute of Medicine (IOM) önerileri 0-6 ay infantlarda 400 IU (10 mcg) günlük alımdır (23).

Adolesanlara, pik kemik kütlesine ulaşmak için kalsiyum, protein, fiziksel aktivitenin yanı sıra yeterli vitamin D alımı da gereklidir. 1-18 yaş arasında önerilen doz: 200-1000 IU/gün aralığında değişmekle birlikte, birçok otör optimal düzeyi 400-600 IU/gün önermektedir (30).

“Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi-Şubat 2018”

Ülkemizde ‘D Vitamini Eksikliği Önleme ve Kontrol Programı’ aşağıda belirtilen maddelere uygun olarak sürdürülmektedir.

-“D vitamini eksikliğinin önlenmesi (profilaksi) için bütün yenidoğanlara beslenme biçimine bakılmaksızın yaşamın ilk gününden itibaren günde 400 IU D vitamini ağızdan verilmelidir. D vitamini preparatları (400U/3damla) Sağlık Bakanlığı tarafından sağlanmakta ve Aile Hekimlerince dağıtılmaktadır.”

-“İklim ve sosyo-ekonomik özelliklerine bakılmaksızın bütün bölgelerdeki aile hekimleri, bütün bebeklerin bir yaştan sonuna kadar günde düzenli olarak 400 ünite D vitamini almalarını sağlamakla görevlidir. Bunu sağlamak üzere, her çocuk sağlığı izlem ziyaretinde D vitamini desteği verilip, verilmediği sorgulanmalıdır”.

-“İlk 12 aylık dönemde profilaksi için 400 üniteden daha yüksek dozlarda D vitamini vermeye gerek yoktur; ayrıca profilaksi için D vitamini ampül içirilmesi yoluyla yüksek doz D vitamini vermeye kesin olarak gerek yoktur. Bu şekildeki tutumlar D vitamini intoksikasyonu için risk oluşturmaktadır”.

-“Fontanelin erken kapanması ya da fontanel küçüklüğü gibi nedenlerle D vitamini profilaksisinin bırakılmasına gerek yoktur. Ağızdan günde 400 ünite D vitamini alan çocuklarda çok nadiren (D vitamini metabolizmasındaki bazı genetik bozukluklara bağlı olarak) hiperkalsemi gelişebilir. Bu durumda D vitamini kesilebilir. Bu konudaki değerlendirmenin bir çocuk endokrinoloji uzmanınca yapılması gereklidir”.

-Göçmenlerin bebek ve çocuklarında D vitamini eksikliği ve rikets sıklığı yüksektir. Ülkemizde ilk 1 yaşta uygulanan program, göçmenler için de önerilmelidir (43).

2.2. Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) plastiklerin yapısına katılan bir monomerdur, Su ve gıda maddelerinin bulunduğu kaplarda, medikal aletlerde ve yaşamımızdaki birçok üründe bulunmaktadır (42). Tüm dünyada 2008 yılında 5,2 milyon ton BPA üretimi olmuştur. ABD (tüm Dünya üretiminin % 22,9'u) Tayvan ve Japonya (% 13,1) dünyadaki en büyük üreticilerdir. Bisfenol A, günümüze kadar en yaygın kullanılmış olan bisfenol türüdür (44).

BPA, polikarbonatlar ve epoksi reçineler olmak üzere iki ayrı grup polimerin yapısına katılır. Polikarbonatlar, besinle temas eden materyaller (biberon, pipet), şişeler, elektrik-elektronik eşyalar; epoksi reçineleri ise konserve iç kaplamaları,

dental malzemeler, yer döşemeleri, yapıştırıcılar, koruyucu kaplamalar, elektrik-elektronik eşyalar gibi yaşamımızın her alanında çok yaygın bir kullanıma sahiptir (44). Fenolik halkalarda brom veya klor ikameleri içeren halojenli BPA türevleri alev geciktirici olarak kullanılır. Tüm bromlu BPA analogları, en çok üretilen bromlu alev geciktirici olan (yıllık > 150.000 ton üretilen) tetrabromobisfenol A'dan (TBBPA) kaynaklanmaktadır (de Wit ve ark. 2010) TBBPA, bilgisayar anakartları ve diğer elektroniklerin üretiminde kullanılan yanmaz epoksi reçineleri üretmek için kullanılır; çevrede, vahşi yaşamda (Darnerud 2003) ve insan örneklerinde de görülmüştür. . Tetraklorobisfenol A (TCBPA)ise alev geciktirici olarak kullanılır, ancak TBBPA'dan çok daha düşük miktarlarda (< 10.000 ton/yıl) üretilmektedir (45).

2.2.1. Bisfenol A (BPA) yapısı ve tarihçesi



Şekil 2.3. Bisfenol A 2, 2'-bis (4-hidroksifenil) propan Kimyasal formül: $(CH_3)_2C(C_6H_4OH)_2$ $C_{15}H_{16}O_2$ Moleküler ağırlığı: 228Da

Difenilmetan derivatları ve bisfenollerin içinde bulunan, 2 hidroksifenil grubu içeren, organik sentetik bir bileşendir.

İlk kez 1891'de Rus kimyager Aleksandr P. Dianin tarafından bir asit katalizör varlığında fenolü asetonla birleştirerek sentezlenmiştir. 1936'da Dowds ve Lawson tarafından in vivo östrojenik özellikleri gösterilmiştir. 1950'lerde fosgen ile (karbonil klorid) BPA'nın reaksiyonu sonucu polikarbonat olarak bilinen şeffaf, sert reçineler oluşturulmuştur, Günümüzde yiyecek-içecek paketlenme, tıbbi malzemeler, termal kağıtlar ve dental maddeler gibi yaygın bir kullanım alanına sahiptir. 1997'de östrojen reseptörleri ile ($ER\alpha$ ve β) ilişkisi tanımlanmıştır (46).

2.2.2. BPA ile Temas Yolları ve BPA Metabolizması

BPA ile maruziyetin birçok yolu vardır.

-sindirim sistemi (yemek): Bebeklerde diyetle BPA'ya maruz kalmanın 2 ana potansiyel kaynağı vardır; konserve iç yüz kaplamaları ve polikarbonat biberonlar (44).

-vertikal geçiş (maternofetal)

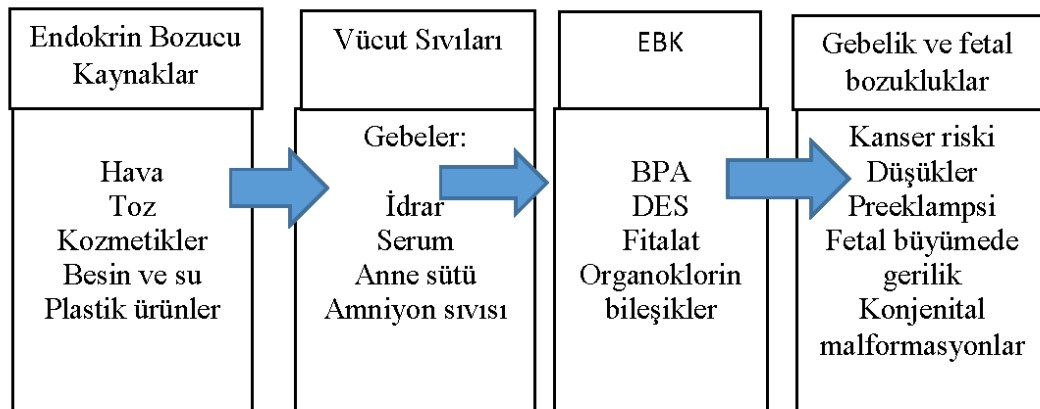
-solunum sistemi (inhalasyon)

-temas (cilt ve göz): Termal kağıdın baş parmak ve işaret parmağıyla 5 saniye elde tutulmasıyla 1 µg BPA geçtiği, elin nemli ve yağlı olması durumunda bu geçişin 10 kat arttığı gösterilmiştir (47). Atık kağıtlardan üretilen ve deriyle temas ederek kullanılan kağıt havlu, peçete, tuvalet kağıdı gibi tüm ürünlerde de BPA mevcuttur.

-İntravenöz: plastik içeren tıbbi malzemeler

BPA komponenti, renksiz kristaller veya toz halinde bulunabilir; plastik ürünlerden (asit ya da sıcaklık sonucu) yiyecek ve içeceklere salınabilir. Polikarbonat plastiklerin yüksek sıcaklıklara maruz kalması sonucu (örn paketli gıdaların ısıtılması, biberonlar) insan vücuduna geçen BPA artar (24,29). Asit ya da baz içeriklerle temas, yüksek sodyum klorid seviyeleri ya da bitkisel yağlar polimerik materyallerden BPA salınımını yine artıran faktörlerdir (38,48).

BPA, plasental bariyeri geçebilir ve insan maternal ve fetal serumda, insan plasentasında, kordon kanında ve amniyotik sıvıda tespit edilmiştir (46,49,50). (Şekil 2.4)



Şekil 2.4. Endokrin bozucuların gebe ve fetüse transfer yolları (50).

Toplunun BPA maruziyetinin değerlendirildiği bir çalışmada, AB toplumunun % 92,6'sının idrarında BPA tespit edilmiştir. Çocuklar ve adolesanlar, yetişkinlere göre daha yüksek BPA konsantrasyonlarına sahiptir. Yüksek BPA birikimlerine ek olarak perinatal dönemde BPA maruziyeti toksikokinetik açıdan daha tehlikelidir ve BPA dahil çevresel kimyasalları metabolize eden sitokrom P450 seviyeleri daha düşüktür (42).

BPA'nın yarı ömrü su ve toprakta 4.5 gün kadardır ancak düşük uçuculuğu sebebiyle havada 1 günden az süre kalır. Atmosferdeki solid partiküllere tutunması sonucu BPA havada varlığını devam ettirir (46).

BPA ile etkilenim yollarının başında oral ve transdermal yol gelmektedir. Toksikokinetik çalışmalar, BPA'nın oral absorpsiyonunun hızlı olduğunu göstermektedir. Emildikten sonra, karaciğerde glukronid asitle konjuge edilir. BPA glukronatı stabildir ve tespit için iyi bir biomarkerdir (29,46). BPA-glukronid'in endokrin bozucu hormonal bir aktivitesi yoktur (48). Serbest unkonjuge BPA'nın endokrin bozucu etkisi vardır. BPA yarı ömrü 4-6 saat olup vücuda girdikten sonra 24 saat içinde hızla karaciğerde üridin difosfoglukronat (UDP) glukronil transferaz (UGT) ile glukronize edilerek BPA-glukronid şeklinde idrarla atılır (44,49). BPA etkilenimi açısından en önemli risk gruplarından biri olan bebeklerde özellikle preterm bebeklerde BPA glukronidizasyonu henüz daha immatürdür (51) ve yetişkinlere kıyasla BPA metabolizmaları kısıtlıdır (44,49,52). BPA için ana detoksifikasyon yolu glukronidasyon olduğundan, bebeklerdeki düşük glukuronosiltransferaz (UGT) aktivitesinin BPA üzerindeki etkisini anlamak özellikle yenidoğan ve bebeklik döneminde, BPA'ya erken yaşam dönemi maruziyetinden kaynaklanan potansiyel sağlık risklerinin değerlendirmek için anahtardır (52). İntrauterin plasentadan geçen endokrin aktivitesi olmayan glukronize BPA fetüste de-glukronize edilerek endokrin bozucu aktivitesi olan ve fetüste zarar verebilecek serbest BPA'ya dönüşebilmektedir. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) yatan bebekler de, yoğun tıbbi müdahaleler ve prosedürler nedeniyle kullanılan plastik tıbbi araçlarla intravenöz yolla genel popülasyondan daha yüksek BPA maruziyetine sahip olabilir.

2.2.3. Bisfenol A Maruziyet Limitleri

Diyetle günlük alımlar, yiyecekte ölçülmüş olan konsantrasyon baz alınarak hesaplanmaktadır; örneğin anne sütü ile beslenen bebeklerde $0.2 \mu\text{g/kg/gün}$, polikarbonat olmayan biberonla formula ile beslenen bebeklerde $2.3 \mu\text{g/kg/gün}$, polikarbonat biberon ile beslenen bebeklerde $11 \mu\text{g/kg/gün}$ ve yetişkinlerde $1.5 \mu\text{g/kg/gün}$ ortalama alım vardır. BPA anne sütüne de geçmektedir, $1-3 \mu\text{g/L}$ kadar bulunur (44).

2010 yılında EFSA (European Food Safety Authority) kararlarına göre (53)

TDI (Tolerable Daily Intake): $50 \mu\text{g/kg/gün}$

NOAEL (no observed adverse effect limit): 5 mg/kg

LOAEL (lowest-observed-adverse-effect-level): 120 mg/kg/gün

Yine 2014 yılındaki Memorandum'da NOAEL: 5 mg/kg/gün olarak kabul edilmiştir referans gerekir (54).

İntrauterin $2 \mu\text{g/kg/gün}$ gibi düşük oral dozlarla maruziyet sonrası, prostat/erkek üreme yollarında etkiler bildirilmiştir. Gelişimsel etkileri değerlendirmek açısından yapılan toksisite çalışmalarında yüksek doz BPA (475 mg/kg/gün) maruziyetiyle erkek ve dişi kemirgenlerde pubertede gecikme görülmüştür.

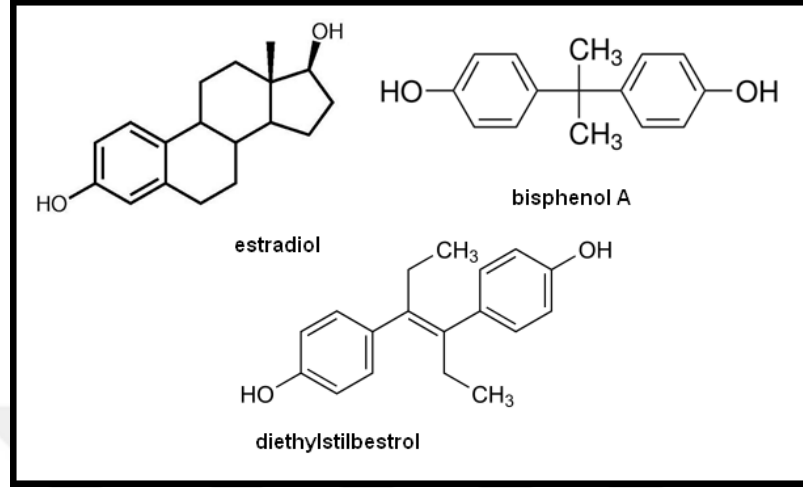
Çok yüksek dozlarda ($640-1000 \text{ mg/kg/gün}$ oral alımlarda) ratlarda ve farelerde herhangi bir doğumsal anomali görülmemiştir (44).

Annenin gebelikte maruz kaldığı BPA'ya fetüs de maruz kalmaktadır. 2003'te yapılan deneysel bir rat çalışmasında kordon kanında $6,38 \pm 5,39 \text{ ng/mL}$, amniyon sıvısında 15-18.haftalarda $8,3 \pm 8,7 \text{ ng/mL}$, plasentada $11-105 \text{ ng/mL}$, fetal serumda $0,62-9,2 \text{ ng/mL}$ BPA tespit edilmiştir (55).

2.2.4. Bisfenol A, Östrojen ve Dietilstilbesterol

Endokrin bozucu hipotezinin kökenleri, oldukça güçlü sentetik bir östrojen olan dietilstilbestrol (DES) almış hamile kadınlardan doğan kızların ergenlik dönemi hakkındaki raporlarına kadar izlenebilir. BPA yapısal olarak estradiol ve sentetik östrojen olan dietilstilbestrole (DES) çok benzemektedir (Şekil 3.5) Hatta hemen hemen aynıdır. Anneleri gebeliğinde düşük önlemek ve daha sağlıklı bir gebelik geçirmek adına DES tedavisi alan kızlarda, nadir görülen bir vajinal kanser formu

olan vajinal adenokarsinom dahil olmak üzere çok çeşitli üreme yolu anormallikleri görülmüştür (48).



Şekil 2.5. Estradiol bisfenol A ve dietilstilbesterol yapısı

“Dietilstilbesterol (DES), kadınlarda spontan abortu önlemek için 1941-1971 yılları arasında kullanılmış olan sentetik bir östrojendir. DES’e maruz kalmış insanlar, erken yaşam dönemi boyunca kimyasal östrojene maruz kalınan bir modelleme gibidir. Bir kimyasalın östrojenik aktivitesini belirlemek için birincil model, erken morfogenez, ergenlik dönemi ve erişkinlikte dişi genital yolunda mitotik aktivitenin uyarılmasıdır. Gebeliğinde DES alan kadınlarda 40 misli daha fazla meme kanseri riski olduğu gösterilmiştir. Bu kadınlardan doğan kız çocuklarına (1960 ile 1970 yılları arasında 1 milyondan daha fazla gebe) üreme organı işlev bozukluğu, anormal gebelikler, doğurganlıkta azalma, bağışıklık sistemi bozuklukları ve depresyon dönemleri gibi sorunlar yaşanmaktadır. Bu kadınların genç yetişkinliğinde, 20’li yaşlarda nadir görülen ancak 50 yaş sonrası kadınlarda görülen bir üreme sistemi kanseri olan vajinal clear cell karsinom oranlarında artış vardır. Buradaki endişe, üreme organı kanserlerinin görülme sıklığının normal olarak arttığı yaşa geldiklerinde, maruz kalmayanlara göre çok daha yüksek bir kanser insidansı gösterecek olmalarıdır. Yine yaşamın erken dönemlerinde DES’e maruz kalmış olanlarda immün fonksiyonlarda belirgin bozulma, otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Bahsedilen sağlık sorunlarının hiçbirisi doğumda mevcut değildir ve hatta maturasyon gelişmeden

de tespit edilemeyecektir (56). Gebeliğinde DES kullanan gebelerin erkek çocuklarında ve erkek torunlarında ise artmış hipospadias riski vardır. Kız torunlarında ise artmış over kanseri riski gösterilmiş olup DES kullanımı 1971 yılında FDA tarafından yasaklanmıştır.”

Erkeklerde ve kadınlarda çok sayıdaki patolojinin görülme sıklığındaki artışın pestisitlere ve DES’i taklit edebilen ve dolayısıyla östrojen agonistleri olan diğer endokrin bozucu kimyasallara (EBK) maruz kalma ile ilişkili olabileceğinden şüphelenilmektedir (56).

Endokrin bozucu kimyasallar hakkındaki çok sayıda veri, yetişkin dönemde üreme kusurlarına neden olabilecek, gelişimin erken aşamalarında maruziyetin önemini vurgulamaktadır (44). Bu nedenle yapısal olarak östrojene çok benzeyen BPA’ya prenatal maruziyetin çok önemli sonuçları olabileceği ile ilgili giderek artan sayıda çalışma yapılmaktadır.

2.2.5. BPA ve İnsan Sağlığı

Çok sayıdaki hayvan çalışmaları ve daha kısıtlı sayıda olan insan çalışmaları BPA’nın insan sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerini öngörmektedir (56). BPA, zayıf östrojenik özelliğe sahiptir. Endojen östrojene kıyasla daha düşük afiniteyle ER α ve ER β östrojen reseptörlerine bağlanır ve östrojenle yarışır (57). Ancak Estrogen related receptor (ERR- γ)e yüksek bir afinite gösterdiği görülmüştür, ki bu özellik endokrin bozucu olmasından sorumlu görünmektedir (44,58). Birçok farklı mekanizma ile östrojenik etkilerinin olduğu düşünülmektedir (46).

Amerika Birleşik Devletleri’nde 1969 ve 1986 yılları arasında meme ve prostat kanserinde artış meydana gelmesi; 1970 ile 1987 arasında Amerika Birleşik Devletleri’nde ektopik gebeliklerde% 400 artış meydana gelmesi; Birleşik Krallık’ta 1970 ve 1987 yılları arasında meydana gelen inmemiş testis sıklığının ikiye katlanması; ve Dünya çapında son 50 yılda sperm sayısında yaklaşık % 50 azalma görülmesi, hipospadias sıklığındaki artış gibi birçok problem, çevredeki östrojenik kirleticilerden kaynaklanan artışın bir yansıması olabilir (56).

BPA’nın endokrinolojik aktivitesinin olduğu bilindiğinden beri hormonal aracılı yolları etkileyerek normal büyüme ve gelişmeyi bozduğuna dair kuşku vardır (49).

BPA'nın organizmada yaptığı değişiklikler:

- Adipogenezi indükler
- Adipoz doku ve karaciğerde lipid birikmesini stümule eder
- Sitokin seviyelerini etkiler
- Tiroid hormon sentez, sekresyon ve sinyalizasyonu ile yarışır
- Anti-androgen etkisi ile, androgen reseptörleri üzerinde antagonist etki yapar
- Östrogen reseptörleri üzerinde agonist etki yapar
- Spermatogenezi etkiler, erkek üreme fonksiyonlarını bozar
- Sperm motilitesini bozar (fare, tavuk, balık)
- Hipertansiyon (HT) ve kardiyovasküler (KV) hastalık riski artar
- Glukoz metabolizmasını etkiler
- Birçok tümörün ilerlemesine sebep olur
- Epigenetik değişiklikler ile immun fonksiyonları etkiler

Son yıllardaki birçok çalışmada, BPA'nın hayvan ve insan dokularında zararlı etkileri gösterilmiştir. Lipofilik yapısı sebebiyle, insan ve hayvan dokusunda birikme eğilimindedir (46). İnsanların BPA maruziyeti çok yaygın olduğundan BPA'nın küçük yan etkileri bile büyük halk sağlığı sorunlarına sebep olabilir (49).

Potansiyel zararlı etkiler konusundaki toplumsal endişe, özellikle küçük çocuklar ve bebekler için kullanılan birçok plastik üründe yer almasındandır (46). Gebelikte maruziyet fetusun çevresel toksik madde maruziyetlerine karşı duyarlılığı göz önüne alındığında özellikle endişe vericidir (49).

BPA'nın yüksek seviyeleri erişkinlerde obezite ile ilişkiliyken, intrauterin BPA maruziyeti düşük doğum ağırlığı (DDA) ve SGA ile ilişkili bulunmuştur. Kord kanında BPA ölçülen bir çalışmada YDYBÜ sarılık, polisitemi gibi tanılarla yatmış olan bebeklerin BPA düzeyi, sağlık problemi yaşamayan bebeklerin BPA düzeyinden yüksek bulunmuştur (50).

Büyüme süresince BPA maruziyeti, gelişimsel problemler, reproduktif sorunlar, davranış problemleri, obezite, puberte başlangıcı, over yapısı, steroid hormonları, semen kalitesini ve fertilitiyi etkileyebilir, kansere sebep olabilir. 2010 yılındaki bir çalışmada pubertenin daha erken yaşta başlamasına sebep olduğu görülmüş; özellikle DEHB erken dönem BPA maruziyeti ile ilişkili bulunmuştur (42,48).

Erken dönem BPA maruziyetinin cinsiyete özgü etkileri vardır. Yüksek prenatal BPA maruziyetinin erkeklerde duygusal reaktif ve agresif davranışlara yol açarken, kızlarda anksiyete ve depresyon etkileri gösterdiği görülmüştür (42).

Intrauterin ya da neonatal BPA teması epigenomda değişiklik yaratarak fenotipi değiştirebilir. Özellikle, fetal gelişim sırasında BPA'ya maruz kalma, BPA'nın doğum öncesi üreme gelişimi üzerinde geri döndürülemez etkilere sahip olduğuna dair artan kanıtlar olduğundan, büyük endişe kaynağıdır (47). Bu bulguların ışığında gelişimsel toksisiteye ilişkin endişeler artmaktadır (57).

Son zamanlarda insanlarda ve hayvanlarda BPA'nın plasental bariyeri aştığı klinik olarak gösterildiğinden, maternal BPA maruziyetinin prenatal gelişim üzerindeki potansiyel etkilerini araştırmak daha odak noktası haline gelmiştir (57).

2.2.6. BPA ve Obesite

Uygun olmayan diyet, yaşam tarzı ve genetik faktörler, Dünya çapında artan obesite oranları ile ilişkilendirilse de artık günümüzde çevresel kimyasallara maruz kalmanın da normal metabolizmayı bozarak obesite salgınına katkıda bulunabileceği düşünülmektedir.

BPA'nın endişe verici özelliklerinden birisi BPA'ya erken dönemde maruz kalmanın obesite ve metabolik sendromların başlamasında varsayılan etkisidir. Sıçanlarda perinatal maruziyetin , adiposit hipertrofisi ve lipojenik genlerin aşırı ekspresyonunu modüle ederek erken adipogeneze sebep olduğu görülmüştür (57,58).

Çevresel Endokrin Bozucuların Seks Steroidleri Üzerindeki Etkilerinde PPAR'ların Rolü

Peroksizom proliferatörü ile aktive olan reseptörler (PPAR'lar), çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde yer alan, ligand ile aktive olan nükleer reseptörlerdir. PPAR ailesinde PPAR α , PPAR β/δ , ve PPAR γ olmak üzere ligand özgüllüğü, doku dağılımı ve biyolojik işlevleri farklı olan 3 alt tip vardır.

PPAR'lar, hipotalamus, hipofiz, testis, yumurtalık, rahim, adrenal ve meme dahil olmak üzere üreme sisteminin çeşitli bölümlerinde saptanabilir. PPAR'lar, seks hormonlarının metabolizması ve fizyolojik işlevi için kritik öneme sahiptir.

Endokrin kirleticiler, PPAR'lara bağlanabilir ve üreme işlevinde yer alan PPAR sinyal yollarını modüle edebilir. Endokrin kirleticiler ve PPAR'lar arasındaki bağlanma hidrofobik etkileşimlerdir.

Hücre dizilerinden elde edilen sonuçlar çevresel ligandların (BPA türevleri, fitalatlar ve PFAA'lar-perfloroalkil asitler) zebra balığı ve insan PPAR γ için benzer afiniteyi paylaştığını gösterir.

BPA'nın eströjen reseptörlerine affinitesi: ERR γ > ER α > PPAR γ olarak sıralanmıştır.

(0-100 uM) BPA'ya maruziyet sonucu, PPAR γ 'nın overespresyonu ile insan over granüloza hücrelerinde aromataz ekspresyonunun azaldığı ve E2 sekresyon seviyesinin azaldığı görüldü, buna karşılık insan endometriyal stromal fibroblast hücrelerinde hem PPAR γ hem de aromataz ekspresyonu üzerinde önemli bir etki görülmedi.

BPA'nın bromlu veya klorlu türevleri (ateşe dayanıklı ürünler), olumsuz etkilerini PPAR'lar aracılığıyla gösterir. Hem tetrabromobisfenol A (TBBPA) hem de tetraklorobisfenol A (TCBPA). PPAR γ 'ye bağlanma afinitesi gösterir. Ayrıca TBBPA (0,01-10 uM) aromataz ekspresyonunu da indükleyebilir ve böylece insan koryokarsinom JEG-3 hücrelerinde PPAR γ 'dan bağımsız olarak östrojen sentezini artırabilir (59).

2.2.7. BPA, Epigenetik Mekanizmalar ve Fetus

Epigenetik, DNA dizisinde değişiklik olmaksızın meydana gelen gen ekspresyonundaki kalıtsal değişikliklerin incelenmesidir. Epigenetik mekanizmalar arasında DNA metilasyonu, histon modifikasyonları (asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ubikinasyon, ADP ribozilasyonu) yer alır. Erken gelişim döneminin, DNA sentez hızının yüksek olması ve normal doku gelişimi için gerekli olan kromatin organizasyonunun bu dönemde kurulması nedeniyle epigenetik değişikliklere en duyarlı dönem olduğu düşünülmektedir. Epigenetik, çoğu organ ve hücrenin gen ekspresyon profillerini etkileyebilir. Ayrıca epigenetik, çevresel kimyasalların insan sağlığını ve hastalıklarını etkileme yeteneğinde önemli bir mekanizmadır (60).

Plasenta, fetal büyüme ve gelişmeyi yönlendirir. Bisfenol A (BPA) ve fitalatlar yaygın çevresel kirleticilere ve endokrin bozuculara karşı plasental epigenetik yanıt,

artan bir araştırma alanıdır. Çalışmalar BPA ve ftalat maruziyetinin plasental m-RNA ekspresyonu, DNA metilasyonu ve genomik imprinting gibi değişikliklerle ilişkili olduğunu göstermektedir (22).

2.3. Vitamin D ve BPA İlişkisi

Güneş maruziyeti, güneş kremi kullanma, yaş, ırk, obezite, mevsim, kronik hastalık varlığı gibi insanlarda vitamin D düzeyini etkileyen birçok faktör vardır. Son yıllardaki epidemiyolojik çalışmalar EBK'lara çevresel maruziyetin vitamin D metabolit düzeyini etkileyen bir rolü olabileceğini öngörmektedir (16,34).

Vitamin D ve çevresel kirleticiler, özellikle Bisfenol A (BPA) arasında negatif bir korelasyon olduğu in vitro çalışmalar, hayvan deneyleri ve bazı insan çalışmalarında gösterilmiştir (49).

Aktif vitamin D metabolitinin (1-25(OH)₂D) moleküler strüktürel yapısı klasik steroid hormonlarınkine benzemektedir (34). Aktif Vitamin D metabolitinin klasik seks hormonlarının yapısına, seks steroidleri ve tiroid hormon reseptörleri ile aynı süperfamilyadaki nükleer reseptörlere benzer yapı gösterdiği öğrenildiğinden beri, BPA ve ftalatların vitamin D aksını etkileyebileceği hipotezi geliştirilmiştir (49,61). Biyolojik mekanizma tam aydınlatılamamış olsa da; ftalat ve BPA , vitamin D'nin nükleer reseptörüne direkt etki ederek ya da vitamin D'yi aktif metabolitine çevirmekte rol alan enzimlerin metabolik aktivitesini etkileyerek 25(OH)D düzeylerini etkiliyor olabilir (61).

Bazı insan çalışmalarında organoklorin pestisidler gibi persistan organik kirleticilere maruziyet sonrası 25(OH)D arasında negatif ilişki gösterilmiştir (16,34). Ftalatlar ve BPA gibi yaygın olarak kullanılan endüstriyel kimyasalların 25(OH)D düzeylerini ne ölçüde etkilediğini değerlendiren çalışmalar azdır (34). Türkiye'de 2014 yılında yapılmış olan bir çalışmada, Obstruktif Uyku Apnesi (OUAS) tanılı hastalarda 25(OH)D ve BPA arasında negatif korelasyon saptanmıştır (62).

BPA ve 25(OH)D ilişkisini inceleyen en büyük çalışma 2005-2010 yılları arasında 4667 erişkinin değerlendirildiği National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) çalışmasıdır. Tüm analitler örneklerin en az % 90'ında tespit edilmiş (idrar ftalat metabolitleri ve BPA). BPA için kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir negatif ilişki saptanmış, ancak erkeklerde benzer bir ilişki görülmemiş.

Kadınlarda, idrar BPA'sında çeyrekler arası bir artışı ile toplam 25(OH)D'de %3,71'lik bir azalma ile ilişkili olduğu görülmüştür (25). (Tablo 2.4)

Tablo 2.4. ABD'li yetişkinler arasında İdrar BPA konsantrasyonlarında IQR artışı ile İlişkili Toplam 25(OH)D'deki yüzde değişim

BPA'nın her bir IQR artışı	Total 25(OH)D'de yüzdelik değişim (%95 GA)	
Genel (n=4667)	-1,30 (-3,02, 0,43)	p=0,15
Kadın (n=2390)	-3,71 (-6,41, -1.02)	p=0,01
Erkek (n=2277)	0,88 (-3,01, 0,37)	p=0,35

2019'da ise 27 PCOS'lu kadın ve sağlıklı kontrollerin alındığı bir çalışmada, kontrol grubunun aksine, PCOS'lu kadınlarda BPA ve VDBP arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır (61).

İdrar BPA seviyeleri, yüksek T3 ve düşük TSH seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. BPA'nın T3 ile strüktürel benzerlikler gösterdiği bilindiğinden beri BPA ve tiroid hormon reseptörü arasında etkileşim saptanmıştır. BPA'nın TR'e bağlandığı, agonist ve antagonist etkileri de olduğu gösterilmiştir (46).

Sıçanlarla yapılan deneysel bir çalışmada, doğum sonrası dönemde BPA'ya maruz kalanlarda plazmada aktif vitD'nin azaldığı, idrarla vitD3'ün arttığı, plazmada vitD3'ün azaldığı görülmüştür (63).

Gebelerde 2019 yılında yapılan prospektif bir çalışmada ise, tekrarlanan ölçümlerle idrar fitalat/idrar BPA ve plazma 25(OH)D arasındaki ilişki değerlendirilmiş, plazma örneklerinin % 82'sinde BPA ölçülebilmiş, BPA ve 25(OH)D arasında istatistiksel anlamlı bulunmayan negatif bir ilişki olduğu görülmüş, ancak beyaz ırkta BPA'daki IQR artışı total 25(OH)D ile negatif ilişkili bulunmuştur (274 kadına ait olan 506 örneğin verilerine göre $\Delta = -4.79$; 95% GI: -9.78 , $p=0.20$) (64).

EBK'ların sağlık üzerine etkileri birçok çalışmada araştırılmış, BPA ve fitalat maruziyetinin kemik kütlesi kaybı gibi sağlık sorunlarına sebep olduğu görülmüştür. Postmenopozal 50 yaş üzeri 38 kadının değerlendirildiği çalışmada üriner fitalat metabolit artışı, azalmış kemik mineral dansitesi (KMD) ve artmış osteoporoz riski ile ilişkili bulunmuştur. BPA, kemik sağlığını plazma Ca seviyesini düşürerek ve

kalsitonin sekresyonunu inhibe ederek, RANKL yolağı, apoptoz yolağı ve Wnt/beta-katenin sinyal yolağıyla yarışarak etkileyebilir. BPA ve ftalatların idrar metabolitleri ve total plasma 25(OH)D arasında negatif ilişkinin gösterilmesi, bu kimyasalların dolaşımdaki vitamin D seviyelerini değiştirebileceği hipotezini geliştirmektedir (65).

VitD ve BPA etkilerinin araştırıldığı bir hayvan deneyi çalışmasında 5 grup oluşturulmuş, gruplar G1: tedavisiz, G2: kontrol grubu, G3: BPA (400 µg/kg), G4: VitD (2,195 IU/kg), G5: BPA + VitD . Vakalarda histolojik bulgulara bakılmış. BPA'ya maruz kalan farelerde, her iki cinsiyette de artmış apoptotik indeksli nörodavranışsal anormallikler, kalp, böbrek ve akciğer hastalıkları bulunmuş. Öte yandan, BPA maruziyeti olan farelerin VitD ile tedavisi, modüle edilmiş motor aktivite, artan vücut ve organ ağırlıkları ile bu senaryoyu değiştirmiş ve azalmış apoptotik indeks yüzdesinin yanı sıra kalp, böbrek ve akciğer mimarisinin korumuş olduğu gösterilmiştir. Bu bulguların, fareleri BPA kaynaklı kalp, böbrek ve akciğer anormalliklerine karşı VitD'nin koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (66).

Kore'de 2022'de 10-12 yaş arası genel pediatri polikliniğine başvuran çocukların alındığı bir çalışmada, idrar BPA, serum vitamin D düzeyi, spesifik serum IgE, fraksiyone ekshale Nitrik Oksit (FeNO) ve impuls osilometrisinden hava yolu direnci ölçümleri yapılmış ve serum vitamin D ve idrar BPA düzeylerinin FeNO ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vitamin D düzeyi düşük olan çocuklarda (≤ 23 ng/mL; $p < 0,001$) idrar BPA düzeyi FeNO ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş, ancak vitamin D düzeyi yüksek olan çocuklarda (> 23 ng/ mL) bu ilişki gösterilememiştir. vitamin D'nin, çocuklarda BPA aracılı FeNO artışını iyileştirdiği görülmüştür. Bu sonuçlarla, vitamin D düzeyi düşük olan çocukların BPA'ya bağlı hava yolu inflamasyonuna daha duyarlı olabileceği düşünülmüştür (67).

Vitamin D ve BPA arasındaki potansiyel nedensel ilişkileri tanımlayabilmek için, BPA'nın vitamin D üzerindeki uzun vadeli etkilerinin neler olduğu ve BPA'nın vücudun vitamin D'ye yanıtını nasıl değiştirdiği sorularını yanıtlamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Bu kesitsel çalışmaya, 5.11.2019-5.1.2020 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine doğum için başvuran gebelerden, onam veren 100 anne-bebek çiftinden 100 kord kanı toplandı. Hemolizli kan örneği olan 2 vaka çalışma dışı bırakıldı. Kord kanında BPA ve 25(OH)D düzeyi ölçülebilen 98 anne-bebek çifti çalışmaya dâhil edildi.

Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- a. Gönüllü olmak
- b. ≥ 37 hafta gebelikten sağlıklı yenidoğan
- c. Kord kanı temin edilebilmesi

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

- a. Annenin hastalıkları: kronik ilaç kullanımı (KBY, kronik karaciğer hastalığı, epilepsi...), gebelikte ilişkili hastalıklar (preeklampsi, gestasyonel DM...)
- b. Bebeğe ilişkili: <37 hafta doğum, bebeğe acil müdahale uygulanması (kalp masajı, entübasyon, CPR yapılması), konjenital anomali, doğum sonrası yatarak izlemi gereken durum olması
- c. Teknik: kord kanı alınamaması

Anne ve bebeklerin demografik bilgilerini içeren anket (Ek-1), plastik malzemelerle temas öyküsü içeren anket formu (Ek-2) ve Vitamin D düzeyini etkileme potansiyeli olan durumları sorgulayan anket (Ek-3) annelerle yüz yüze görüşerek dolduruldu.

Onam alınan kord kanı örnekleri 5 dakika 3000 ppm'de santrifüj edildikten sonra BPA ve 25(OH)D analizleri yapılana kadar -80 derecede saklandı.

3.2. Laboratuvar Analizi

3.2.1. Bisfenol A Düzeyi Ölçümü

Kord kan örneklerinden BPA düzeyi HPLC (high performance liquid chromatography) yöntemi ile bakıldı. Tüm plazma BPA düzeyleri biyolojik örnekte sıvı-sıvı ekstraksiyonunu takiben HPLC ile tayin edildi (Yang vd.,2003). Ekstraksiyon aşamasında, total BPA analizi için 500 µl plazma örneğine 50 µl 100 ng/ml BPA eklendi. Sonrasında karışım üzerine 30 µl 2.0 M amonyum asetat tamponu (pH 5.0) ve 10 µl glukronidaz/aril sülfataz (*Helix pomatia*) eklenerek karıştırıldı ve karışım 3 saat boyunca 37 derecelik su banyosunda inkübe edildi. Takiben karışım 5 ml n-hekzan:dietileter (70:30) ile ekstre edilerek 3500 rpm’de 5 dakika santrifüj edildi.

Süpernatanın 3 ml’si başka bir cam tüpe alınarak altında kuruluğa kadar uçuruldu. Kalıntı analize dek -20 derecede saklandı. Kromatografi aşamasında: plazma örneklerinde BPA tayini, BPA’nın plazmadan amonyum asetat tamponu ve n-hekzan:dietileter ile ekstraksiyonunu takiben azot gazı altında uçurulması ve kalıntının mobil fazda çözülüp HPLC tekniği ile miktar tayini yapılması esasına dayalı bir yöntem ile yapıldı (Yang vd.2003) Referans numarası (M100030.2500). Analiz HPLC (Hewlett Packard Agilent 1200 Series, Viyana, Avusturya) kullanarak yapıldı. HPLC sisteminde floresans dedektör (eksitasyon $\lambda=230$ nm ,eksitasyon $\lambda=315$ nm), Spherisorb C18 ODS2 kolon (partikül büyüklüğü 5 µm, 25 cm; 4.6 mm i.d.) (ACE) kullanıldı. Enjeksiyon hacmi 100 µl’dir. Kolon ısısı 25 derecedir.

Yöntemin uygulanışı: Ekstraksiyon işlemi sonrası -20 C’de saklanan örnekler 300 µl %60’lık asetronitrilde çözüldü. Her bir standart ve örnek 100 µl olarak HPLC’ye enjekte edildi. Mobil faz asetronitril ve %2,5 (v/v, suda) tetrahidrofurandan oluşmaktadır ve akış hızı 0.4 ml/dak’dır. Gradyan elüsyon 60:40 to 5:95 olarak uygulandı.

Yöntemin özellikleri: BPA için retansiyon zamanı 18,1 dakika olarak bulunmuştur. Hesaplamalarda BPA standartları kullanılmıştır ve eğri altında kalan yükseklik kullanılarak hesaplama yapılmıştır. Gerikazanım çalışmalarında 10 farklı analiz sonucu BPA için gerikazanım % $87,37 \pm 0,2$ (ortalama $\pm$ SD) olarak bulunmuştur. Gün içi fark varyasyon katsayısı (CV) olarak % $3,87 \pm 0,15$ ’tir. Günler arası fark % $2,15 \pm 1,32$ olarak bulunmuştur. LOD 1 ng/mL, LOQ 2,5 ng/mL’dir.

3.2.2. 25 Hidroksi Vitamin D ölçümü

Kord kan örneklerinde 25(OH)D düzeyi paramanyetik partikül, elektrokemiluminesans immün ölçüm (ECLIA, electrochemiluminescence Immunoassay) yöntemi ile Beckman Coulter DXI 800 cihazlarında ölçüldü.

Access 25(OH) vitamin D Total testi, iki adımlı rekabetçi bağlanmalı bir immünoenzimatik bir testtir. İlk inkübasyonda örnek, DBP salın ajanı ve koyun monoklonal anti-25(OH)D vitamini antikoru kaplı paramanyetik partiküllerle birlikte reaksiyon küvetine eklenir. 25(OH)D vitamini DBP'den salınır ve katı fazda immobilize monoklonal anti-25(OH)D vitaminine bağlanır. Daha sonra immobilize monoklonal anti-25(OH)D vitaminine bağlanmak için rekabet eden 25(OH)D vitamini analog alkalen fosfataz konjugatı eklenir. İkinci bir inkübasyonun ardından, 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, örnekteki 25(OH)D vitamini konsantrasyonuyla ters orantılıdır. Örnekteki analit miktarı, kayıtlı, çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir.

Yöntemin özellikleri: Üretici tarafından sağlanan toplam CV 61.4 nmol/L için %7.5 ve 353 nmol/L için %6.1 idi. Doğrusallık 4.99–524 nmol/L olarak verildi. Üretici tarafından sağlanan Roche 25(OH)D testi (Kat. No. 05894913) için CV değerleri 20.4 nmol/L için %6.8 ve 174 nmol/L için %3.7 idi. Doğrusallık 7.5–175 nmol/L olarak verildi. LOD 4,64 nmol/L (1,85 ng/mL), LOQ 8,61 nmol/L (3,45 ng/mL)'dir.

3.2.3. 1,25 Dihidroksi Vitamin D Ölçümü

Kord kan örneklerinde 1,25(OH)₂D düzeyi Human 1,25-hydroxyvitamin D ELISA Kit ile ölçüldü. Kat.No E1919Hu, standart eğri aralığı: 7 – 1500 pmol/L, hassasiyet: 3.14 pmol/L, boyut: 96 kuyu.

Kesinlik

Test İçi Kesinlik: Test içi kesinliği değerlendirmek için bir plaka üzerinde bilinen konsantrasyonda üç numune test edildi. Testler Arası Kesinlik: Testler arası kesinliği değerlendirmek için bilinen konsantrasyona sahip üç numune ayrı testlerde test edildi.

$$CV (\%) = \frac{SD}{ortalama} \times 100, \text{ test İçi: } CV < \%8, \text{ testler Arası: } CV < \%10$$

Test Prensipleri

Bu kit bir Enzim Bağlantılı İmmünosorbent Testidir (ELISA). Plaka, insan 1, 25-(OH)D antikoruna ile önceden kaplanmıştır. Numunede bulunan 1,25-(OH)D kuyucuklara eklenir ve kaplanan antikorlara bağlanır. Daha sonra biyotinlenmiş insan 1,25-(OH)D Antikoru eklenir ve numunedeki 1,25-(OH)D'ye bağlanır. Daha sonra Streptavidin-HRP eklenir ve biyotinlenmiş 1, 25-(OH)D antikoruna bağlanır. İnkübasyondan sonra bağlanmamış Streptavidin-HRP bir yıkama adımı sırasında yıkanarak uzaklaştırılır. Daha sonra substrat solüsyonu eklenir ve insan 1,25-(OH)D miktarıyla orantılı olarak renk oluşur. Reaksiyon, asidik durdurma solüsyonunun eklenmesiyle sonlandırılır ve 450 nm'de absorbans ölçülür.

Sağlanan Reaktifler: Bileşenler, standart Çözelti (1600pmol/L) 0,5ml x1, önceden kaplanmış ELISA plakası 12 * 8 kuyu şeridi x1, standart Seyreltici 3ml x1, streptavidin-HRP 6ml x1, durdurma çözümü 6ml x1, substrat solüsyonu A 6ml x1, substrat solüsyon B 6ml x1, yıkama tamponu konsantresi (25x) 20ml x1, biyotinlenmiş insan 1, 25-(OH)D Antikor 1ml x1

3.3. Parametrelerin Sınıflandırılması

Doğum kilosu gestasyonel haftasına ve Intergrowth-21 büyüme eğrilerine göre değerlendirildi (68); büyüme eğrisinde:

- 10 persentilin altında olan bebekler **SGA**,
- 10-90 persentil arasındaki bebekler **AGA**,
- 90 persentilin üzerinde olan bebekler **LGA** olarak sınıflandırıldı.

Vitamin D düzeyleri serum 25(OH)D konsantrasyonuna göre (ng/mL) (CU)

- ≥ 30 ng/mL: yeterli
- 21-29 ng/mL : yetmezlik
- ≤ 20 ng/mL: eksiklik (69)

Vitamin D eksikliği kendi içerisinde:

- 11-20 ng/mL: hafif eksiklik
- 5-10 ng/mL: orta eksiklik
- ≤ 5 ng/mL: ağır eksiklik olarak sınıflandırıldı.(70)

BPA ve 25(OH)D arasındaki ilişki değerlendirilirken:

- Vitamin D normal 25(OH)D > 20 ng/mL

- Vitamin D eksikliği: 25(OH)D ≤ 20 ng/mL olarak sınıflandırıldı. 1,25(OH)2D düzeyleri pmol/L(SI) pg/mL (CU) olarak her iki birimde de değerlendirildi. 1,25(OH)2D tertillerine (1/3'lük parçalara) ayrılarak gruplandırıldı.

- 1,25(OH)2D 1.tertil: $<46,5$ pg/mL ($<112,2$ pmol/L)
- 1,25(OH)2D 2.tertil: $46,6-76,26$ pg/mL ($112,3-183,6$ pmol/L)
- 1,25(OH)2D 3.tertil $>76,27$ pg/mL ($>183,7$ pmol/L)

25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşüm oranı (1,25(OH)2D/25(OH)D oranı) pg/ng olarak değerlendirildi. 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı tertillerine (1/3'lük parçalara) ayrılarak gruplandırıldı.

- 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı 1.tertil: $\leq 3,2$ pg/ng
- 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı 2.tertil: $3,2-7$ pg/ng
- 1,25(OH)2D/25(OH)D oranı 3.tertil ≥ 7 pg/ng

BPA düzeyleri değerlendirilirken BPA LOD:1 ng/mL olması sebebiyle

- BPA 1 ng/mL'nin altında/üstünde olmasına göre
- BPA tertillerine (1/3'lük parçalara) göre gruplandırıldı
 - BPA 1.tertil: $<0,5$ ng/mL
 - BPA 2.tertil: $0,51-2,62$ ng/mL
 - BPA 3.tertil: $>2,63$ ng/mL

Anneler için Vücut Kitle İndeksi (VKI= kg/m^2) sınıflaması: (WHO 1997)

- Düşük kilo $< 18,5$
- Normal $18,5 - 24,9$
- Kilolu $25-29,9$
- Obes >30 olarak sınıflandırıldı.

Tablo 3.1. Tekil gebeliklerde önerilen kilo alımı (CDC) (71)

Gebelik öncesi VKI (kg/m^2)	Alınması önerilen kilo
$<18,5$	28-40 pound (12,7- 18,1 kg)
$18,5-24,9$	25-35 pound (11,3 – 15,8 kg)
$25-29,9$	15-25 pound (6,8 – 11,3 kg)
$>30,0$	11- 20 pound (5 - 9,1 kg)

3.4. Veri Analizi

SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) sürüm 22.0 programına veriler girildi (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation). Sayısal değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk testi ile incelendi ($p < 0.05$). Sayısal değişkenler n, %, normal dağılıma uyan veriler ortalama $\pm$ standart sapma ile ifade edildi. 1,25(OH)₂D, 25(OH)D ve BPA normallik varsayımını sağlamadığı için bu sayısal değişkenlerin değerlendirmeleri için minimum, maksimum, 25 persentil, 75 persentil, tertile, median ve interquartile range (IQR) kullanıldı.

Gruplar arasındaki karşılaştırmalar, uygun olduğu durumlarda Student t-testi, Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Analizi (KWV) ile yapıldı. Chi-square testi ile parametrelerdeki farklılıklar analiz edilip, grupların oranları ve yüzdeleri verildi. Gruplar arasındaki karşılaştırmalar KWV analizi ile fark çıktığında bu farkın hangi grup ya da gruplardan kaynaklandığını bulmak için Bonferroni posthoc testi yapıldı. BPA ve 1,25(OH)₂D, 25(OH)D normallik varsayımını sağlamadığı için aralarındaki ilişki Spearman sıra katsayısı ile değerlendirildi.

Lojistik regresyon analizi ile BPA tertili, 1,25(OH)₂D, 25(OH)D tertilleri, 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı tertillerindeki farklılık gösteren parametreler için yeniden analiz yapıldı.

Analizlerde $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.5. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma (kayıt no:GO 19/701)'lu, Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 02.07.2019 tarihinde yapılan değerlendirme sonucunda tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Anne-Bebek Çiftlerinin Özellikleri

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 05.11.2019-05.1.2020 tarihleri arasında 37 hafta ve üzerindeki sağlıklı gebelikten vajinal ya da sezaryen doğum ile sağlıklı yenidoğanın dünyaya geldiği doğumlarda 100 anne-bebek çiftinden kordon kanı alındı. Hemolizli kan örneği olan 2 vaka çalışma dışı bırakıldı. Kord kanında BPA ve 25(OH)D düzeyi ölçülebilen 98 anne-bebek çifti çalışmaya dâhil edildi.

Çalışmaya alınan 98 bebeğin 48'i kız (% 49), 50'si (% 51) erkek idi. Doğum süresi ortalama $39,1 \pm 1,1$ (37-42) hafta olan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3292 ± 434 gram idi. Intergrowth-21 standartlarına göre, bebeklerin doğum ağırlığı haftasına göre değerlendirildiğinde 84'ü AGA (% 84), 8'i SGA (% 8) ve 8'i LGA (% 8) idi. (Tablo 4.1)

Gebelerin % 71,4'ü multipar (≥ 2 doğum) , % 28,6'sı primipardı. Multipar gebeliklerde gebelik aralığı ortalama $53 \pm 40,6$ ay idi. Bebeklerin 73'ü (% 74) vajinal doğum, 25'i (% 26) sezaryen doğum ile dünyaya gelmişti. Gebelerin yaş ortalaması $28,3 \pm 6,2$ (18-48 yaş), 59'u (% 60,2) 18-29 yaş arası, 39'u (% 39,8) 30 yaş ve üzerinde idi. Gebelikte demir kullanımı %76,5; vitamin D veya içeren bir preparat kullanımı %69,4 olup, ortalama vitamin kullanma süresi: $4,4 \pm 2,7$ ay (1-9 ay) idi. Gebelerin % 14,3'ü sigara içiyor olup günde ortalama $11,6 \pm 8,3$ sigara (3-30 adet sigara) içmekteydi. Gebelerin % 81,6'sı çalışmıyordu. (Tablo 4.1)

Gebelerin doğum öncesi ve doğum sırasında kilo ortalamaları sırasıyla $66,3 \pm 13,0$ kg; $79,6 \pm 13,0$ kg idi. Doğum öncesi gebelerin 18'i (% 18) obes idi. Gebelik öncesi ve doğum sırasında VKI sırasıyla $25,4 \pm 5,1$ kg/m²; $30,5 \pm 5,1$ kg/m² gebelikte kilo alımı ortalama $13,5 \pm 6,2$ kg olup gebelerin %30,6'sı beklenen seviyede kilo almıştı. (Tablo 4.1)

Çalışmaya alınmış olan 98 gebenin de gebeliğinde vitamin D düzeyi ölçülmemişti. Vitamin D düzeylerini etkilediği düşünülen faktörlerin gebe annede durumu sorgulandığında güneşten korunmak için gebelerin % 31,6'sı güneş kremi kullanmış olduğu, % 58,1'inin giyim şeklinin kapalı olduğu görüldü. (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Anne-bebek çiftinin özellikleri, n=98

Bebek Özellikleri	n(%)	Gebelik ve doğum dönemi anne özellikleri	n(%)
Cinsiyet		Anne 30 yaş üstü	39 (39,8)
Kız	48 (49,0)	Demir kullanmak	75 (76,5)
Erkek	50 (51,0)	Doğumda anemi durumu	43 (43,9)
Gebelik süresi, hafta	39,08 ± 1,17	Gebelikte vitamin desteği almak	68 (69,4)
Doğum ağırlığı, gram	3292 ± 434	Vitamin D 4 ay ve altı süre kullanım	
Bebek Kilosu Nasıl		Kullanmayan	30 (30,6)
SGA	8 (8,2)	4 ay altı	40 (40,8)
AGA	82 (83,7)	4 ay üstü	28 (28,6)
LGA	8 (8,2)	Gebelikte balık yağı kullanmak	15 (15,3)
Doğum özellikleri		Sigara içmek	14 (14,3)
Parite		Çalışma durumu	19 (19,4)
Primipar	28 (28,6)	VKI gebelik öncesi grup	
Multiplar	70 (71,4)	zayıf	6 (6,1)
Gebelik sırası		normal	42 (42,9)
İlk gebelik	28 (28,6)	kilolu	32 (32,7)
2.gebelik	31 (31,6)	obes	18 (18,4)
>2 gebelik	39 (39,8)	VKI gebelik sonrası grup	
Gebelik aralığı		normal	12 (12,2)
İlk gebelik	28 (28,6)	kilolu	39 (39,8)
≤24 ay	26 (26,5)	obes	47 (48)
>24 ay	44 (44,9)	VKI göre kilo alımı	
Doğum şekli		Beklenenden az	36 (36,7)
NSD	73 (74,5)	Beklenen seviyede	30 (30,6)
CS	25 (25,5)	Beklenenden çok kilo almış	32 (32,7)
		Annenin Beslenme özellikleri	
		Balık (haftada 1 ve fazla)	45 (45,9)
		Yumurta (haftada 2 ve fazla)	77 (78,6)
		Süt-süt ürünü (haftada 2 ve fazla)	62 (63,3)
		Ciğer (evet/hayır)	23 (23,4)
		Annenin gebelikte vitamin D düzeyini etkilediği düşünülen faktörler	
		Giyim şekli (kapalı)	57 (58,1)
		Güneş kremi kullanımı	31 (31,6)
		Şapka kullanımı	27 (27,5)

4.2. BPA ile Temas Öyküsü

Anket ile, plastik içeren malzemeler, plastik içeren yiyecek-içecek, araç-gereçler; BPA ile temas kaynağı oluşturabilecek faktörler sorgulandı. Çalışmaya dahil edilen 98 vakanın kord kanı BPA 71'inde (% 72,4) ölçülebilir düzeyde tespit edilebildi. Yirmiyedi (%27,6) vakada kord kanında BPA saptanamadı. Bu vakalar kord kanında BPA ölçülen ve ölçülemeyecek kadar düşük olan vakalar iki gruba ayrılarak incelendiğinde, gebelikte BPA'ya maruziyet öyküleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı. (Tablo 4.2 ve Tablo 4.3)

Tablo 4.2. Annenin gebelikte şüpheli BPA temas kaynakları

Şüpheli BPA temas kaynakları	
Plastik kapta gıda saklamak	31 (31,6)
Isıtmak için plastik kullanmak	5 (5,1)
Sıcak yemek saklamak	9 (9,2)
Isıtmak için plastik kullanmak + sıcak yemek saklamak	10 (10,2)
Konserve yiyecek tüketmek	29 (29,6)
Teneke kutu içecek tüketmek	45 (45,9)
Faks cihazı kullanmak	2 (2,0)
Alışverişi kendim yaparım	64 (65,3)
Kasa fişi kullanmak	54 (55,1)
Bulaşık makinesinde plastik kap yıkamak	48 (49)
Mikrodalga fırında plastik kullanmak	10 (10,2)
Plastik kettle kullanmak	39 (39,8)
Evde pimopen pencere olması	69 (70,4)
Plastik kaplama eşya olması	51 (52,0)
Evin dış yüzünde plastik olması	20 (20,4)
Yerlerde plastik kaplama olması	8 (8,2)
Duş perdesi kullanmak	31 (31,6)
Araba kullanmak	11 (11,2)
Plastik eldiven kullanmak	13 (13,3)
Plastik masa örtüsü kullanmak	36 (36,7)
Plastik tabak kullanmak	34 (34,7)
Plastik içinde sirke kullanmak	61 (62,2)
Yazıcı kullanmak	6 (6,1)
Son 6 ayda boya badana yaptırmak	17 (17,3)
Evde oda spreyi kullanmak	38 (38,8)
Son 1 yılda yeni halı almış olmak	34 (34,7)
Temizlik sıvı sabun kullanmak	88 (89,8)
Kalıp sabun kullanmak	28 (28,6)
Makyaj yapmak	44 (44,9)
Evde temizlik malzemesini kullanmak	5 (5,1)
Son 48 saatte temizlik ürünü kullanmış olmak	42 (42,9)
Son 48 saatte makyaj yapmış olmak	32 (32,7)

Tablo 4.3. Kord kanında BPA tespit edilen ve edilemeyen vakalar arasında gebelikte olası maruz kalma öyküsü

	Toplam n=98 n (%)	BPA ölçülen n=71 n (%)	BPA ölçülemeyen n=27 n (%)	p değeri
Plastik kapta yemek saklamak	31 (31,6)	21 (29,6)	10 (37)	p=0,582
Yemekleri ısıtmak için plastik kap kullanmak	5 (5,1)	3 (4,2)	2 (7,4)	p=0,61
Sıcak yemekleri plastik kaplara koymak	9 (9,1)	5 (6,8)	4 (14,8)	p=0,247
Konserve yiyecek kullanmak	29 (29,6)	18 (25,4)	11 (40,7)	p=0,185
Teneke kutuda yiyecek-içecek tüketmek	45 (45,9)	31 (43,7)	14 (51,9)	p=0,541
Bulaşık makinesinde plastik kap yıkamak	48 (49)	34 (47,9)	14 (51,8)	p=0,808
Mikrodalga fırında plastik kapla yiyecek ısıtmak	10 (10,2)	7 (9,9)	3 (11,1)	p=0,822
Plastik kettle kullanmak	39 (39,8)	29 (40,8)	10 (37)	p=1
Evde pimapen pencere olması	71 (72,5)	53 (74,6)	18 (66,7)	p=0,739
Evde plastik kaplama eşya olması	51 (52)	37 (52,1)	14 (51,9)	p=1
Evin dış yüzünde plastik kaplama (yalı baskısı) olması	20 (20,4)	11 (15,5)	9 (33,3)	p=0,081
Yerlerde plastik kaplama olması	8 (8,1)	6 (8,4)	2 (7,4)	p=1
Plastik masa örtüsü kullanmak	37 (37,7)	28 (39,4)	9 (33,3)	p=0,819
Plastik tabak, kupa, bardak kullanmak	34 (34,7)	23 (32,4)	11 (40,7)	p=0,53
Plastik içinde sirke, limon suyu, meşrubat kullanmak	52 (53)	44 (61,2)	18 (66,7)	p=0,724
Evde oda spreyi , parfümü, koku kullanmak	38 (38,8)	26 (36,6)	12 (44,4)	p=0,565
El temizliğinde sıvı sabun kullanmak	90 (91,8)	67 (94,3)	23 (85,1)	p=0,548
Makyaj yapmak	44 (44,9)	32 (45)	11 (52,3)	p=0,355
Son 48 saat içinde temizlik ürünü, güzel kokulu deterjan, güzel kokulu yumuşatıcı, nişastalı ütü kolası, halı temizleyici, ayakkabı boyası, mobilya cilası, araba içi temizleyici kullanmak	42 (42,9)	33 (46,5)	9 (33,3)	p=0,401
Son 48 saat içinde yaşlanmayı önleyici krem veya gece kremi, yüz temizleme kremi, yüz maskesi, güneş koruyucu, bebek yağı, el kremi ya da losyonu, ruj, fondöten, göz farı, maskara, pudra, parfüm, kolonya, duş jeli, saç spreyi, saç jölesi, saç kremi kullanmak	33 (33,6)	23 (32,4)	10 (37)	p=0,777

4.3. Kord Kanında Vitamin D ve BPA Düzeyleri

98 anne-bebek çiftinin kord kanında 25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve total BPA düzeyleri ölçüldü.

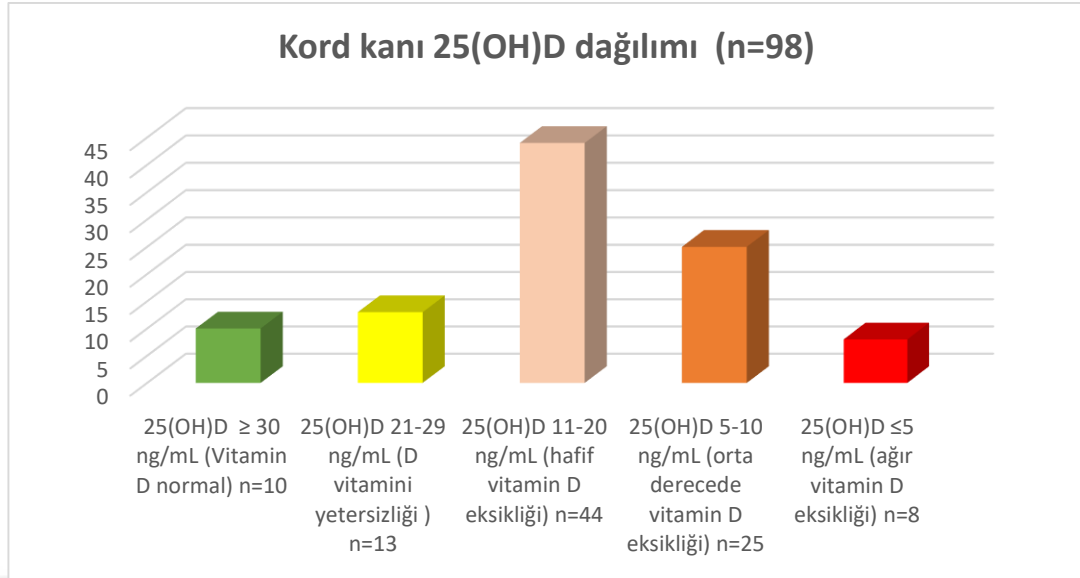
Tablo 4.4. Kord kanında BPA ve vitamin D düzeyleri

	LOD	≥LOD oranı (%)	10p	25p	50p	75p	90p	Ortalama
25(OH)D ng/mL	1,47	100	6,05	8,54	14,87	20,77	30,6	16,75
1,25(OH) ₂ D pg/dL	1,7	98	35,18	42,25	54,95	98,42	234,91	120,75
1,25(OH) ₂ D/25(OH)D pg/ng			1,98	2,64	5,07	8,34	17,3	9,6
BPA (ng/mL)	1	55	0	0	1,57	4,05	8,99	2,98

4.3.1. Kord kanı 25(OH)D düzeyleri

Çalışmaya alınan 98 anne-bebek çiftinin 98'inin kord kanında 25(OH)D seviyeleri ölçülebildi. 25(OH)D'nin ortalaması $16,75 \pm 10,7$ ng/mL, median değeri 14,87 ng/mL aralığı 3,9-69,0 ng/mL, IQR:11,96 idi. (Tablo 4.4)

Vitamin D düzeyleri serum 25(OH)D konsantrasyonuna göre 25(OH)D ≥ 30 ng/mL ise vitamin D yeterli, 21-29 ng/mL arasında ise vitamin D yetersizliği ve ≤ 20 ng/mL ise vitamin D eksikliği olarak sınıflandırıldığında; 88'inde (% 89,8) vitamin D yetersizliği ya da eksikliği vardı. **Sadece 10 (% 10,2) kord kanında 25(OH)D yeterli düzeyde idi.** Vakaların 13'ünde (% 13,3) vitamin D yetersizliği, 75'inde (% 76,5) vitamin D eksikliği vardı. Kord kanında Vitamin D eksikliği olan grup (n=75); 25(OH)D düzeyine göre 11-20 ng/mL: **hafif vit D eksikliği**; 5-10 ng/mL: **orta derecede vit D eksikliği**; ≤ 5 ng/mL: **ağır vit D eksikliği** olarak sınıflandırıldığında; 44'ünde (% 58,7) hafif, 25'inde (% 33,3) orta ve 6'sında (% 8) ağır vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür. (Şekil 4.1)



Şekil 4.1. Kord kanı 25(OH)D dağılımı (n=98)

4.3.2. Kord Kanı 1,25(OH)₂D Düzeyleri

Çalışmaya alınan 98 anne-bebek çiftinin 96'sının (% 98) kord kanında 1,25(OH)₂D seviyeleri ölçülebildi. 1,25(OH)₂D'nin ortalaması 120,75 pg/dL, median değeri $54,95 \pm 10,7$ pg/dL, aralığı 25,4-1482 pg/dL, IQR:56,18 idi. (Tablo 4.4)

Ayrıca hastalarda 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümü 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı (pg/ng) değerlendirildi. Median 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı 5,07; ortalama 9,6 idi. 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı tertiller olarak değerlendirildiğinde 1.tertil $\leq 3,2$ pg/ng; 2.tertil 3,2-7 pg/ng; 3.tertil ≥ 7 pg/ng idi.

4.3.3. Kord kanı vitD düzeylerinin değerlendirilmesi

Kord kanında 25(OH)D ölçülebilen 98 vakada:

- Bebek ve gebelik özellikleri: cinsiyet, gebelik süresi, doğum ağırlığı, primipar olması, gebelik sırası, gebelik aralığı ve doğum şekli ile vitamin D eksikliği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.5)
- Gebelik dönemi anne özellikleri: anne yaşı, gebelikte demir kullanımı, annede doğumda anemi varlığı, gebelikte vitamin kullanımı ve süresi, gebelikte balık yağı kullanımı, sigara içme, gebelik öncesi ve bitimindeki VKI ve VKI'ne göre kilo alımı ile vitamin D eksikliği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4.5)

- Annenin beslenme özellikleri: gebelikte balık tüketimi, süt tüketimi, yumurta tüketimi ve ciğer tüketimi ile vitamin D eksikliği arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.
- Annenin gebelikte Vitamin D eksikliğini etkileyen faktörler incelendiğinde; güneş koruyucu krem kullanmak, giyim şekli ile vitamin D eksikliği arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (sırasıyla $p=0,100$; $p=0,807$). (Tablo 4.5)

Annelerin 68'i (% 69,4) gebeliğin herhangi bir döneminde vitamin kullanmış olup ortalama vitamin kullanma süresi: $4,4 \pm 2,7$ ay (1-9 ay) idi. Gebeliği süresince hiç vitamin kullanmamış olanlarda kord kanı median 25(OH)D düzeyi 11,25 ng/mL, median 1,25(OH)₂D düzeyi 53,3 pg/dL; gebeliğin herhangi bir döneminde vitamin D ya da içeren preparat kullanmış gebelerde kord kanı median 25(OH)D düzeyi 15,34 ng/mL, median 1,25(OH)₂D düzeyi 55,75 pg/dL idi. **Gebelik süresinde vitamin D ya da içeren bir preparat kullanımının vitamin D eksikliği ve 1,25(OH)₂D tertiline etkisi olmadığı ($p=0,573$; $p=0,859$) ancak 25(OH)D'nin 1,25(OH)₂D'ye dönüşümü üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olduğu görüldü. ($p=0,002$) (Tablo 4.5)**

- Aktif vitamin D tertilini etkileyen faktörler değerlendirildiğinde
- **Gebelik sırası 3 ve daha fazla olanlarda ($p=0,015$)**
- **Doğum şekli CS olanlarda ($p=0,035$)**
- **Anne yaşı 30 ve üzerinde ($p=0,012$)**
- **Doğumda anemi var ise ($p=0,002$)**

istatistiksel anlamlı olarak kord kanında 1,25(OH)₂D düzeyleri daha düşük (3.tertil altında olması) bulundu. (Tablo 4.5)

- Cinsiyet, gebelik süresi, doğum ağırlığı, primipar olması, gebelik aralığı, gebelikte demir kullanımı, gebelikte balık yağı kullanımı, sigara içme, gebelik öncesi ve bitimindeki VKI ve VKI'ne göre kilo alımı, annenin beslenme özellikleri, güneş kremi kullanma ve giyim şekli ile 1,25(OH)₂D düzeyleri (3.tertilin üstünde/altında) olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 4.5)

- 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümü (1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı (pg/ng)) tertillere göre değerlendirildiğinde durumları:
- **Annenin 30 yaş ve üstünde olması 3.tertilin altında olma olasılığını artırmaktaydı ($p=0,000$)**

- **Gebelikte vitamin kullanımı ise ($p=0,026$)** 3.tertilin altında olma olasılığını azaltmaktaydı. (Tablo 4.5)
- Cinsiyet, gebelik süresi, doğum ağırlığı, primipar olması, gebelik aralığı, gebelikte demir kullanımı, annede doğumda anemi varlığı, gebelikte balık yağı kullanımı, sigara içme, gebelik öncesi ve bitimindeki VKI ve VKI'ne göre kilo alımı, annenin beslenme özellikleri, güneş kremi kullanma ve giyim şekli ile $1,25(OH)_2D/25(OH)D$ oranının 3.tertilin altında veya üstünde olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 4.5)



Tablo 4.5. Kord kanında Vitamin D düzeylerinin (25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı) değerlendirilmesi

	toplam	Dvit	Dvit	Dvit	p	1,25 Dvit_T1+T2 <72,26 pg/dL	1,25 Dvit_T3 ≥72,26 pg/dL	P	1,25/25 Dvit_T1+T2 <7 pg/ng	1,25/25 Dvit_T3 ≥7 pg/ng	p
Düzye											
Bebek özellikleri											
Cinsiyet					0,238			0,170			0,248
Kız	48	36 (52,9)	12 (40,0)			27 (42,9)	18 (56,3)		28 (43,8)	18 (56,3)	
Erkek	50	32 (47,1)	18 (60,0)			36 (57,1)	14 (43,8)		36 (56,3)	14 (43,8)	
Gebelik süresi (hafta)	98	39,06 ± 1,16	39,14 ± 1,23		0,805		39,07 ± 1,3			38,9 ± 1,15	
Doğum ağırlığı ortalama (gram)	98	3337 ± 465	3190 ± 338		0,176	3326 ± 470	3248 ± 368		3281 ± 460	3327 ± 391	
Doğum ağırlığı median (gram)	98	3285	3210			3300	3242		3252	3295	
GH'a göre bebek kilosu					0,141			0,308			0,113
SGA	8	5 (7,4)	3 (10,0)			6 (9,5)	2 (6,3)		8 (12,5)	0	
AGA	82	55 (80,9)	27 (90,0)			50 (79,4)	29 (90,6)		51 (79,7)	29 (90,6)	
LGA	8	8 (11,8)	0			7 (11,1)	1 (3,1)		5 (7,8)	3 (9,4)	
Multipar	70	52 (76,5)	18 (60,0)		0,096	47 (74,6)	22 (66,7)	0,411	43 (67,2)	26 (81,3)	0,149
Gebelik sırası					0,217			0,015			0,134
İlk gebelik	28	16 (23,5)	12 (40,0)			16 (25,4)	11 (33,3)		21 (32,8)	6 (18,8)	
2.gebelik	31	22 (32,4)	9 (30,0)			15 (23,8)	15 (45,5)		16 (25,0)	14 (43,8)	
>2 gebelik	39	30 (44,1)	9 (30,0)			32 (50,8)	7 (21,2)		27 (42,2)	12 (37,5)	
Gebelik aralığı					0,166			0,616			0,138
İlk gebelik	28	16 (23,5)	12 (40,0)			16 (25,4)	11 (33,3)		21 (32,8)	6 (18,8)	
<24 ay	26	21 (30,9)	5 (16,7)			16 (25,4)	9 (27,3)		13 (20,3)	12 (37,5)	
>24 ay	44	31 (45,6)	13 (43,3)			31 (49,2)	13 (39,4)		30 (46,9)	14 (43,8)	
Doğum şekli					0,182			0,035			1
NSD	73	48 (70,6)	25 (83,3)			43 (68,3)	28 (87,5)		48 (75)	24 (75,0)	
CS	25	20 (29,4)	5 (16,7)			20 (31,7)	4 (12,5)		16 (25)	8 (25,0)	

Tablo 4.5.(Devam) Kord kanında Vitamin D düzeylerinin (25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı) değerlendirilmesi

	toplam	Dvit	Dvit	p	1,25 Dvit_ T1+T2	1,25 Dvit_ T3	P	1,25/25 Dvit_ T1+T2	1,25/25 Dvit_ T3	p
Düzye										
Gebelik ve doğum dönemi anne özellikleri										
Anne yaşı ≥30 yıl	39	28 (41,2)	11 (36,7)	0,674	33 (52,4)	5 (15,2)	0,000	31 (48,4)	7 (21,9)	0,012
Demir kullanmak	64	53 (77,9)	21 (70,0)	0,399	46 (73,0)	27 (81,8)	0,337	48 (75,0)	25 (78,1)	0,735
Doğumda anemi durumu	55	37 (54,4)	18 (60,0)	0,607	46 (73,0)	7 (21,2)	0,002	36 (57,8)	17 (43,8)	0,884
Gebelikte vitamin almak	68	46 (67,6)	22 (73,3)	0,573	45 (71,4)	23 (69,7)	0,859	50 (78,1)	18 (56,3)	0,026
Vitamin D 4 ay ve altı süre kullanımı				0,752			0,736			0,064
Kullanmayan	30	22 (32,4)	8 (26,7)		18 (28,6)	10 (31,3)		14 (21,9)	14 (43,8)	
4 ay altı	40	28 (41,2)	12 (40,0)		25 (39,7)	15 (46,9)		28 (43,8)	12 (37,5)	
4 ay üstü	28	18 (26,5)	10 (33,3)		20 (31,7)	7 (21,9)		22 (34,4)	6 (18,8)	
Gebelikte balık yağı almak	15	9 (13,2)	6 (20,0)	0,391	8 (12,7)	7 (21,9)	0,275	11 (11,2)	4 (12,5)	0,551
Sigara içmek	14	8 (11,8)	6 (20,0)	0,283	10 (15,9)	4 (12,5)	0,621	10	4 (12,5)	0,683
VKI gebelik öncesi grup				0,095			0,868			0,930
zayıf	6	3 (4,4)	3 (10,0)		3 (4,8)	3 (9,4)		4 (6,3)	2 (6,3)	
normal	42	34 (50,0)	8 (26,7)		27 (42,9)	12 (37,5)		28 (43,8)	12 (37,5)	
kilolu	32	18 (19,1)	14 (16,7)		21 (33,3)	11 (34,4)		20 (31,3)	12 (37,5)	
obes	18	13 (19,1)	5 (10,0)		12 (19,0)	6 (18,8)		12 (18,8)	6 (18,8)	
VKI gebelik sonrası grup				0,187			0,254			0,953
normal	12	11 (16,2)	1 (3,3)		10 (15,9)	1 (3,1)		8 (12,5)	4 (12,5)	
kilolu	39	25 (36,8)	14 (46,7)		22 (34,9)	16 (50,0)		26 (40,6)	12 (37,5)	
obes	47	32 (47,1)	15 (50,0)		31 (49,2)	15 (46,9)		30 (46,9)	16 (50,0)	
VKI göre kilo alımı				0,805			0,298			0,733
Beklenen az	36	25 (36,8)	11 (36,7)		25 (39,7)	10 (31,3)		23 (35,9)	13 (40,6)	
Beklenen seviyede	30	22 (32,4)	8 (26,7)		21 (33,3)	8 (25,0)		21 (32,8)	8 (25,0)	
Beklenen çok kilo almış	32	21 (30,9)	11 (36,7)		17 (27,0)	14 (43,8)		20 (31,3)	11 (34,4)	

Tablo 4.5.(Devam) Kord kanında Vitamin D düzeylerinin (25(OH)D, 1,25(OH)₂D ve 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı) değerlendirilmesi

	toplam	Dvit	Dvit	p	1,25 Dvit_T1+T2 pg/dL	1,25 Dvit_T3 pg/dL	P	1,25/25 Dvit_T1+T2 <7 pg/ng	1,25/25 Dvit_T3 ≥7 pg/ng	p
Düzy		≤20 ng/mL	>20 ng/mL		<72,26 pg/dL	≥72,26 pg/dL				
Annenin Beslenme özellikleri										
Balık (haftada 1 ve fazla)	45	29 (42,6)	16 (53,3)	0,328	29 (46,0)	15 (45,5)	0,957	32 (50,0)	12 (37,0)	0,247
Süt (haftada 2 ve fazla)	72	42 (61,8)	20 (66,7)	0,643	41 (65,1)	20 (60,6)	0,665	42 (65,6)	19 (59,4)	0,549
Yumurta (haftada 2 ve fazla)	77	51 (75,0)	26 (86,7)	0,195	47 (74,6)	29 (87,9)	0,128	51 (79,7)	25 (78,1)	0,859
Gebelikte ciğer (evet/hayır)	23	17 (25,0)	6 (20,0)	0,590	15 (23,8)	8 (24,2)	0,962	15 (23,4)	8 (25,0)	0,866
Annenin gebelikte vitamin D düzeyini etkileyen faktörler										
Giyim şekli/kapalı giyim	57	39 (57,4)	18 (60,0)	0,807	38 (60,3)	18 (54,5)	0,586	39 (57,4)	18 (60,0)	0,807
Güneş kremi kullanırım	31	25 (36,8)	6 (20,0)	0,100	10 (15,9)	5 (15,2)	0,926	10 (15,6)	5 (15,6)	1,000
Şapka kullanırım	27	18 (26,5)	9 (30,0)	0,719	17 (27,0)	10 (30,3)	0,731	19 (29,7)	8 (25,0)	0,630

4.3.4. Kord Kanı BPA Düzeyleri

Çalışmaya alınan 98 anne-bebek çiftinin tümünde BPA çalışıldı. Vakaların 71'inde (%72,4) kord kanında BPA ölçülebilir düzeyin üzerinde bulundu. Yirmiyedi vakada (%27,6) kord kanında BPA ölçülebilir düzeyin altındaydı. Kord kanında BPA ölçümü yapılan vakaların ortalama BPA düzeyi: 2,98 ng/mL; median BPA değeri 1,57 ng/mL, aralığı 0,06-17,29 ng/mL, interquartile range ise 4,05 idi. (Tablo 4.6)

BPA tertillerine (1/3'lük parçalara) göre gruplandırıldığında: BPA 1.tertil: <0,5 ng/mL; BPA 2.tertil: 0,51-2,62 ng/mL; BPA 3.tertil: >2,63 ng/mL idi.

- BPA'nın 1 ng/mL üzerinde saptanma durumu (Limit of detection/LOD) değerlendirildiğinde

- **Gebelik süresi arttıkça (p=0,006)**
- **Gebelik sırası ilk ve 2.gebelik ise (p=0,008)**
- **VKI'ne göre kilo alımı beklenenden az/fazla ise (p=0,016)**

BPA'nın 1 ng/mL üzerinde saptanma durumu istatistiksel olarak daha fazlaydı. (Tablo 4.6)

- Cinsiyet, doğum ağırlığı, primipar olması, doğum şekli, annenin 30 yaş ve üstünde olması, gebelikte demir kullanımı, doğumda anemi varlığı, gebelikte balık yağı kullanımı, sigara içme, gebelik öncesi ve bitimindeki VKI, annenin beslenme özellikleri, annenin gebelikte olası BPA temas öyküsü ile BPA'nın 1 ng/mL üzerinde saptanma durumu arasında anlamlı ilişki gösterilemedi. (Tablo 4.6)

- BPA düzeyleri tertillerine göre değerlendirildiğinde

- **Erkek cinsiyette (p=0,048)**
- **Gebelik süresi arttıkça (p=0,012)**
- **VKI'ne göre kilo alımı beklenenden az/fazla ise (p=0,009)**

BPA düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı seviyede arttığı (BPA tertillerine göre) görüldü. (Tablo 4.6)

- BPA tertilleri ile cinsiyet, doğum ağırlığı, primipar olması, gebelik sırası, doğum şekli, annenin 30 yaş ve üstünde olması, gebelikte demir kullanımı, doğumda anemi varlığı, gebelikte balık yağı kullanımı, sigara içme, gebelik

öncesi ve bitimindeki VKI, annenin beslenme özellikleri, annenin gebelikte olası BPA temas öyküsü arasında anlamlı ilişki saptanmadı. (Tablo 4.6)



Tablo 4.6. Kord kanı BPA düzeyleri ve BPA ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

n	BPA<1 ng/mL	BPA≥1 ng/mL	p	BPA_T1	BPA_T2	BPA_T3	p	toplam
Dvit oran tertili	27	71		33	33	32		98
T1+T2	30 (71,4)	34 (63,0)	0,383	23 (71,9)	21 (65,6)	20 (62,5)	0,720	
T3	12 (28,6)	20 (37,0)		9 (28,1)	11 (34,4)	12 (37,5)		
Vit D>20	7 (25,9)	23 (32,4)	0,535	9 (27,3)	10 (30,3)	11 (34,4)	0,824	30
25(OH)D median ng/mL	13,48	14,87	0,380	14,38	14,87	14,20	0,564	98
1,25(OH)2D median pg/dL	52,1	61,8	0,211	52,4	55,7	59,4	0,371	98
Bebek özellikleri								
cinsiyet								
kız	16 (59,3)	32 (45,1)	0,209	21 (63,6)	11 (33,3)	16 (50)	0,048	48
erkek	11 (40,7)	39 (54,0)		12 (36,4)	22 (66,7)	16 (50)		50
Gebelik süresi (hafta)	38,7 ± 1,07	39,3 ± 1,19	0,006	38,6 ± 1,15	39,2 ± 1,19	39,3 ± 1,07	0,012	
Doğum ağırlığı (gram)	3324 ± 535	3267 ± 333	0,118	3284 ± 519	3402 ± 437	3188 ± 302	0,173	
GH'a göre bebek kilosu			0,018				0,241	
SGA	5 (11,4)	3 (5,6)		4 (12,1)	2 (6,1)	2 (6,3)		8
AGA	32 (72,7)	50 (92,6)		25 (75,8)	27 (81,8)	30 (93,8)		82
LGA	7 (15,9)	1 (1,9)		4 (12,1)	4 (12,1)	0 (0)		8
Doğum özellikleri								
Multipar	35 (79,5)	35 (64,8)	0,108	25 (75,8)	24 (72,7)	21 (65,6)	0,651	70
Gebelik sırası			0,008				0,103	
İlk gebelik	9 (20,5)	19 (35,2)		8 (24,2)	9 (27,3)	11 (34,4)		28
2.gebelik	10 (22,7)	21 (38,9)		7 (21,2)	10 (30,3)	14 (43,8)		31
>2 gebelik	25 (56,8)	14 (25,9)		18 (54,5)	14 (42,4)	7 (21,9)		39
Gebelik aralığı			0,276				0,899	
İlk gebelik	9 (20,5)	19 (35,2)		8 (24,2)	9 (27,3)	11 (34,4)		28
<24 ay	13 (29,5)	13 (24,1)		10 (30,3)	9 (27,3)	7 (21,9)		26
>24 ay	22 (50,0)	22 (40,7)		15 (45,5)	15 (45,5)	14 (43,8)		44
Doğum şekli			0,954				0,958	
NSD	20 (74,1)	53 (74,6)		24 (72,7)	25 (75,8)	24 (75,0)		73
CS	7 (25,9)	18 (25,4)		9 (27,3)	8 (24,2)	8 (25,0)		25

Tablo 4.6.(Devam) Kord kanı BPA düzeyleri ve BPA ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

	BPA<1 ng/mL	BPA≥1 ng/mL	p	BPA_T1	BPA_T2	BPA_T3	p	toplam
Gebelik ve doğum dönemi								
anne özellikleri								
Anne>30 yaş	12 (44,4)	27 (38)	0,562	15 (45,5)	9 (27,3)	15 (46,9)	0,195	49
Demir kullanmak	17 (63)	57 (80,3)	0,075	21 (63,6)	27 (81,8)	26 (81,3)	0,150	74
Doğumda anemi durumu	17 (63,0)	38 (53,5)	0,4	17(51,5)	18 (54,5)	20 (62,5)	0,655	55
Gebelikte vitamin kullanmak	19 (70,4)	49 (69,0)	0,896	22 (66,7)	26 (78,8)	20 (62,5)	0,332	68
Vitamin D 4 ay ve altı süre kullanım			0,598				0,606	
Kullanmayan	8 (29,6)	22 (31,0)		11 (33,3)	7 (21,2)	12 (37,5)		30
4 ay altı	13 (48,1)	27(38,0)		14 (42,2)	14 (42,4)	12 (37,5)		40
4 ay üstü	6 (22,2)	22(31,0)		8 (24,2)	12 (36,4)	8 (25)		28
Gebelikte balık yağı	3 (11,1)	12 (16,9)	0,477	3 (9,1)	5 (15,2)	7 (21,9)	0,359	15
Sigara	3 (11,1)	11 (15,5)	0,580	3 (9,1)	5 (15,2)	6 (18,8)	0,530	14
VKI gebelik öncesi grup			0,703				0,623	
zayıf	2 (7,4)	4 (5,6)		3 (9,1)	2 (6,1)	1 (3,1)		6
normal	9 (33,3)	33 (46,5)		12 (36,4)	13 (39,4)	17 (53,1)		42
kilolu	10 (37,0)	22 (31,0)		11 (33,3)	10 (30,3)	11 (34,4)		32
obes	6 (22,2)	12 (16,9)		7 (21,2)	8 (24,2)	3 (9,4)		18
VKI gebelik sonrası grup			0,178				0,621	
normal	5 (18,5)	7 (9,9)		5 (15,2)	2 (6,1)	5 (15,6)		12
kilolu	7 (25,9)	32 (45,1)		11 (33,3)	14 (42,4)	14 (43,8)		39
obes	15 (55,6)	32 (45,1)		17 (51,5)	17 (51,5)	13 (40,6)		47
VKI göre kilo alımı			0,016				0,009	
Beklenenden az	8 (29,6)	28 (39,4)		11 (33,3)	9 (27,3)	16 (50,0)		36
Beklenen seviyede	14 (51,9)	16 (22,5)		16 (48,5)	7 (21,2)	7 (21,9)		30
Beklenenden çok	5 (18,5)	27 (38,1)		6 (18,2)	17 (51,5)	9 (28,1)		32
kilo almış								
Annenin Beslenme özellikleri								
Balık (haftada 1 ve daha fazla)	9 (33,3)	36 (50,7)	0,123	11 (33,3)	17 (51,5)	17 (53,1)	0,203	45
Süt (haftada 2 ve daha fazla)	23 (85,2)	53 (74,6)	0,264	27 (81,8)	25 (75,8)	24 (75,0)	0,769	76
Yumurta (haftada 2 ve daha fazla)	22 (81,5)	55 (77,5)	0,665	26 (78,8)	23 (69,7)	28 (87,5)	0,217	77
Gebelikte ciğer (evet/hayır)	8 (29,6)	15 (21,1)	0,375	9 (27,3)	8 (24,2)	6 (18,8)	0,714	23

Tablo 4.6.(Devam) Kord kanı BPA düzeyleri ve BPA ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

	BPA<1 ng/mL	BPA≥1 ng/mL	p	BPA_T1	BPA_T2	BPA_T3	p	toplam
<i>Sokak sütü içmek</i>	2 (7,4)	5 (7,0)	0,95	2 (6,1)	2 (6,1)	3 (9,4)	0,837	5
<i>Kendi hayvan sütü içmek</i>	2 (7,4)	2 (2,8)	0,305	2 (6,1)	1 (3,0)	1 (3,1)	0,78	4
Uzun ömürlü süt içmek	20 (74,1)	53 (74,6)	0,954	24 (72,7)	23 (69,7)	26 (81,3)	0,543	73
Pastörize süt içmek	17 (63)	49 (69)	0,568	21 (63,6)	23 (69,7)	22 (68,8)	0,853	66
Annenin gebelikte BPA ile teması								
Istirmek için plastik kullanmak	2 (7,4)	3 (4,2)	0,522	4 (12,1)	0	1 (3,1)	0,068	5
Plastik kapta sıcak yemek saklamak	4 (14,8)	5 (7,0)	0,234	5 (15,2)	3 (9,1)	1 (3,1)	0,244	9
Bulaşık makinesinde plastik kap yıkamak	14 (51,9)	34 (47,9)	0,726	16 (48,5)	17 (51,5)	15 (46,9)	0,93	48
Mikrodalga fırında plastik kullanmak	3 (11,1)	7 (9,9)	0,855	3 (9,1)	3 (9,1)	4 (12,5)	0,872	10
Plastik kettle kullanmak	10 (37)	29 (40,8)	0,731	12 (36,4)	13 (39,4)	14 (43,8)	0,83	39
Plastik ve yüksek sıcaklık ile grda teması	33 (75,0)	40	0,917	24 (72,7)	25 (75,8)	24 (75,0)	0,958	73
Plastik kapta grda saklamak	10 (%63)	21 (29,6)	0,478	11 (66,7)	10 (69,7)	10 (68,8)	0,964	31
Konserve yiyecek tüketmek	11 (40,7)	18 (25,4)	0,136	12 (36,4)	10 (30,3)	7 (21,9)	0,438	29
Teneke kutu içecek tüketmek	14 (51,9)	31 (43,7)	0,467	16 (48,5)	17 (51,5)	12 (37,5)	0,492	45
Plastik tabak kullanmak	11 (40,7)	23 (32,4)	0,438	13 (39,4)	12 (36,4)	9 (28,1)	0,615	34
Plastik içinde sirke kullanmak	18 (66,7)	43 (60,6)	0,578	22 (66,7)	19 (57,6)	20 (62,5)	0,748	61
Plastik ve grda teması	39 (88,6)	43 (79,6)	0,230	29 (87,9)	27 (81,8)	26 (81,3)	0,723	82
Pimopen pencere olması	18 (66,7)	51 (71,8)	0,617	22 (66,7)	24 (72,7)	23 (71,9)	0,844	69
Plastik kaplama eşya olması	14 (51,9)	37 (52,1)	0,982	17 (51,5)	18 (54,5)	16 (50,0)	0,932	51
Yerlerde plastik kaplama olması	2 (7,4)	6 (8,5)	0,866	3 (9,1)	3 (9,1)	2 (6,3)	0,89	8
Duş perdesi kullanmak	9 (33,3)	22 (31)	0,823	12 (36,4)	11 (33,3)	8 (25,0)	0,596	31
Araba kullanmak	3 (11,1)	8 (11,3)	0,983	3 (9,1)	5 (15,2)	3 (9,4)	0,68	11
Plastik eldiven kullanmak	1 (3,7)	12 (16,9)	0,085	2 (6,1)	8 (24,2)	3 (9,4)	0,068	13
Plastik masa örtüsü kullanmak	9 (33,3)	27 (38,0)	0,667	11 (33,3)	16 (48,5)	9 (28,1)	0,207	36
Plastik ve günlük yaşam teması	41 (93,2)	52 (96,3)	0,486	30 (90,9)	33 (100,0)	30 (93,8)	0,229	93

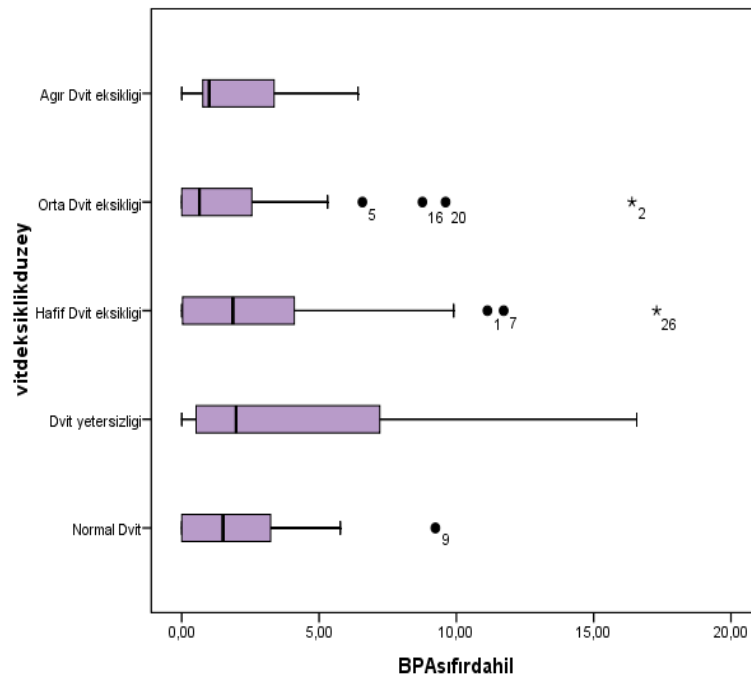
Tablo 4.6.(Devam) Kord kanı BPA düzeyleri ve BPA ile ilişkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

	BPA<1 ng/mL	BPA≥1 ng/mL	p	BPA_T1	BPA_T2	BPA_T3	p	toplam
Alışverişi kendim yaparım	17 (63)	47 (66,2)	0,764	22 (66,7)	24 (72,7)	18 (56,3)	0,37	64
Kasa fişi almak	15 (55,6)	39 (54,9)	0,956	20 (60,6)	19 (57,6)	15 (46,9)	0,506	54
<i>Yazıcı kullanmak</i>	3 (11,1)	3 (4,2)	0,204	4 (12,1)	2 (6,1)	0	0,125	6
Evde oda spreyi kullanmak	12 (44,4)	26 (36,6)	0,478	14 (42,4)	10 (30,3)	14 (43,8)	0,469	38
Son 1 yılda yeni halı almış olmak	13 (48,1)	21 (29,6)	0,084	14 (42,4)	9 (27,3)	11 (34,4)	0,433	34
Temizlik sıvı sabun kullanmak	23 (85,2)	65 (91,5)	0,352	29 (87,9)	30 (90,9)	29 (87,9)	0,904	88
Kalıp sabun kullanmak	10 (37)	18 (25,4)	0,253	12 (36,4)	7 (21,2)	9 (28,1)	0,394	28
Makyaj yapmak	10 (37)	34 (47,9)	0,335	12 (36,4)	19 (57,6)	13 (40,6)	0,187	44
Evde temizlik malzemesini kendim kullanırım	26 (96,3)	67 (94,4)	0,698	32 (97,0)	31 (93,9)	30 (93,8)	0,802	93
Son 48 saatte temizlik ürünü kullanmış olmak	9 (33,3)	33 (46,5)	0,24	12 (36,4)	18 (54,5)	12 (37,5)	0,249	42
Günlük krem kullanmak	10 (22,7)	17 (31,5)	0,335	8 (24,2)	11 (33,3)	8 (25,0)	0,658	27
Plastik ve kişisel malzemeler	43 (97,7)	52 (100,0)	0,274	32 (97,0)	33 (100,0)	30 (100,0)	0,381	
Annenin gebelikte vitamin D düzeyini etkileyen faktörler								
Giyim şekli:kapalı	17 (63)	39 45,1)	0,473	20 (60,6)	20 (60,6)	16 (60,6)	0,610	56
Güneş kremi kullanırım	3 (88,9)	12 (83,1)	0,477	4 (12,1)	6 (18,2)	5 (15,6)	0,79	15
Şapka kullanırım	5 (18,5)	22 (31,0)	0,217	6 (18,2)	12 (36,4)	9 (28,1)	0,254	27

4.4. Kord Kanı BPA Düzeyleri Ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

71 vakada hem 25(OH)D bakılabilmiş hem de kord kanında BPA tespit edilebilmişti.

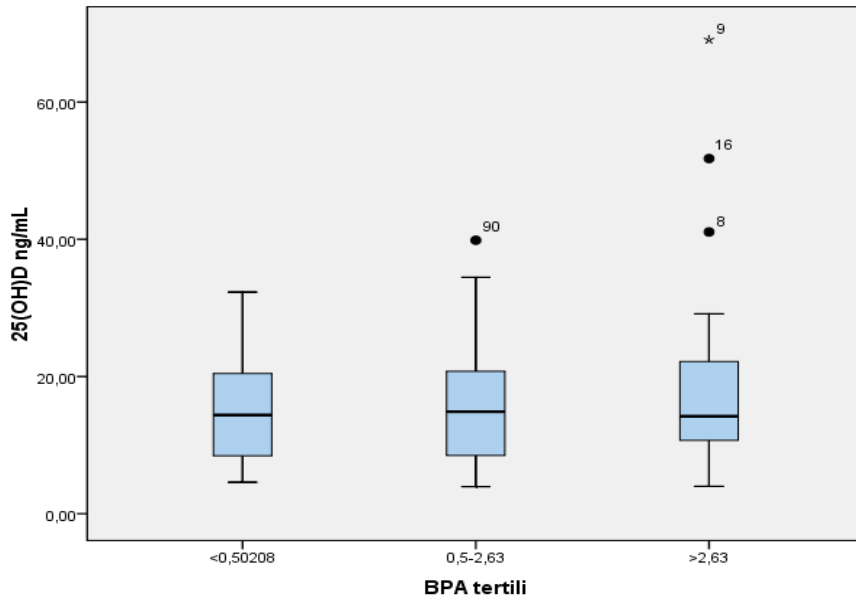
Vitamin D eksikliği gruplarına göre BPA median değerleri; vitamin D normal olanlarda BPA median: 2,38 ng/mL, vitamin D yetersizliği olanlarda BPA median: 4,3 ng/mL, hafif vitamin D eksikliği olanlarda BPA median: 3,04 ng/mL, orta vitamin D eksikliği olanlarda BPA median: 2,41 ng/mL, ağır vitamin D eksikliği olanlarda BPA median: 2,09 ng/mL idi. Vitamin D eksikliğin düzeyi ve BPA düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. (ρ :-0,05, p :0,614) (Şekil 4.2)



Şekil 4.2. Vitamin D eksiklik düzeylerine göre BPA median değerleri (n:98)

Tablo 4.7. BPA ve Vitamin D korelasyonlar tablosu

Vitamin D	BPA (ng/mL)	
	rho	p değeri
25(OH)D (ng/mL)	0,05	0,614
1,25(OH)2D (pg/dL)	-0,02	0,848
1,25(OH)2D/25(OH)D (pg/ng)	-0,04	0,656

**Şekil 4.3.** BPA tertillerine göre (25(OH)D) median değerleri (n:98)

BPA 1.tertil 25(OH)D median değeri 14,38 ng/mL; BPA 2.tertil 25(OH)D median değeri 14,87 ng/mL; BPA 3.tertil 25(OH)D median değeri 14,20 ng/mL. BPA tertillerine göre 25(OH)D median düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p:0,564) (Tablo 4.6)

BPA 1.tertil 1,25(OH)2D median değeri 52,4 pg/dL; BPA 2.tertil 1,25(OH)2D median değeri 55,7 pg/dL; BPA 3.tertil 1,25(OH)2D median değeri 59,4 pg/dL. BPA tertillerine göre 1,25(OH)2D median düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (p:0,371) (Tablo 4.6)

Tablo 4.8. Cinsiyete göre BPA ve 25(OH)D ilişkisinin değerlendirilmesi

	Çalışma grubu (n=98)	Kız (n=48) (%)	Erkek (n=50) (%)
25(OH)D (ng/mL)			
Median	14,6	13,07	15,07
Mean $\pm$ SD	16,5 $\pm$ 10,7	15,6 $\pm$ 9,9	17,4 $\pm$ 11,5
BPA (ng/mL)			
Ölçülebilir (n)	71 (% 72,4)	32 (% 66,6)	39 (% 78,4)
Median	2,5	3,2	2,2
Mean $\pm$ SD	4,4 $\pm$ 5,04	3,9 $\pm$ 3,2	4,7 $\pm$ 2,2
BPA-25(OH)D			
Rho katsayısı	rho=0,05	rho=0,12	rho=0,06
p değeri	p=0,614	p=0,480	p=0,680

Cinsiyete göre BPA ve 25(OH)D ilişkisi değerlendirildiğinde, kız ve erkek bebekler için BPA ve 25(OH)D arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. (sırasıyla rho=0,12, p=0,480; rho=0,06, p=0,680). (Tablo 4.8)

Kord kanı BPA düzeyleri ile 25(OH)D, 1,25(OH)2D, 1,25(OH)2D/25(OH)D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi. (Tablo 4.7)

BPA tertillerine ayrılarak değerlendirildiğinde vitamin D eksikliği; 1,25(OH)2D'nin 3.tertilin altında/üstünde olması; 1,25(OH)2D/25(OH)D oran tertili ile BPA tertilleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. (sırasıyla p değerleri; p:0,824, p:0,871, p:0,720) (Tablo 4.9)

Tablo 4.9. Vitamin D ve BPA ilişkisinin değerlendirilmesi

	Toplam	25(OH)D	25(OH)D	p	1,25(OH)2D T1+T2	1,25(OH)2D Dvit_T3	P	1,25/25 Dvit_T1+T2	1,25/25 Dvit_T3	p
Level		≤20 ng/mL	>20 ng/mL		<72,2 pg/dL	>72,26 pg/dL		<7 pg/ng	>7 pg/ng	
BPA tertile				0,824			0,871			0,720
T1	33	24 (35,3)	9 (30,0)		22 (34,9)	10 (30,3)		23 (35,9)	9 (28,1)	
T2	33	23 (33,8)	10 (33,3)		20 (31,7)	12 (36,4)		21 (32,8)	11 (34,4)	
T3	32	21 (30,9)	11 (36,7)		21 (33,3)	11 (33,3)		20 (31,2)	12 (37,5)	
BPA>1 ng/mL	98	37 (54,4)	17 (56,7)	0,836	32 (50,8)	22 (66,7)	0,136	34 (53,1)	20 (62,5)	0,383
BPA, median				0,567			0,283			0,665
BPA median altı	68	36 (72,0)	16 (66,7)		34 (54,0)	14 (42,4)		33 (51,6)	15 (46,9)	
BPA median üstü	30	32 (28,0)	16 (33,3)		29 (46,0)	19 (57,6)		31 (48,4)	17 (53,1)	

Tablo 4.10. 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı medianı ve 1,25(OH)₂D medianına göre lojistik regresyon analizi

	1,25(OH) ₂ D/25(OH)D oranı median ^a			1,25(OH) ₂ D median ^b		
	AOR	%95 GA	P	AOR	%95 GA	P
BPAtertili			0,984			0,353
T2 - T1	0,91	0,28-2,99	0,875		0,62-7,14	0,231
T3 - T1	0,99	0,31-3,15	0,991	2,11	0,67-7,51	0,189
Anne yaş (yıl)	0,89	0,82-0,97	0,011	0,90	0,82-0,99	0,031
Gebelik öncesi VKI	1,03	0,93-1,13	0,569	0,96	0,87-1,06	0,383
VKI'ye göre kilo alımı			0,652			0,838
Orta - düşük	0,62	0,19-1,96	0,410	1,22	0,37-4,00	0,741
Fazla - düşük	1,01	0,33-3,13	0,988	0,84	0,27-2,66	0,765
Doğum kilosu (gram)	1,00	1,00-1,00	0,259	1,00	1,00-1,00	0,740
Gebelik aralığı			0,454			0,558
<24 ay - ilk	1,18	0,34-4,17	0,793	1,21	0,35-4,26	0,763
>24 - ilk	2,18	0,60-7,96	0,237	2,00	0,55-7,29	0,292
Anemi yok - var	1,55	0,58-4,14	0,380	3,65	1,36-9,83	0,010
Cinsiyet erkek - kız	0,71	0,26-1,96	0,508	0,49	0,17-1,40	0,182
Doğum şekli (CS - NSVY)	0,47	0,15-1,52	0,209	1,84	0,58-5,83	0,302
Gebelikte vitamin (evet - hayır)	0,39	0,13-1,17	0,093	0,85	0,28-2,59	0,769
25(OH)D (ng/mL)				1,01	0,97-1,06	0,595
Sabit	2,44		0,718	6,28		0,504

a. Değişkenler: BPA tertili, anne yaşı, VKI gebeliköncesi, VKI'ye göre kilo alımı, doğum kilosu, gebelik aralığı, Anemi, cinsiyet, doğum şekli, gebelikte vitamin.

b. Değişkenler: BPA tertili, anne yaşı, VKI gebeliköncesi, VKI'ye göre kilo alımı, doğum kilosu, gebelik aralığı, Anemi, cinsiyet, doğum şekli, gebelikte vitamin, 25(OH)D.

Lojistik regresyon analizi ile 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümünün medianın üzerinde olup olmasını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; BPA tertili, anne yaşı, gebelik öncesi VKI, VKI'ye göre kilo alımı, gebelik aralığı, anemi, cinsiyet, doğum şekli, gebelikte vitamin kullanımı modele alındığında: **anne yaşının artmasının bu dönüşümde azaltıcı etkisi olduğu görüldü.** ($p=0,011$, AOR:0,89, GA: 0,82-0,97). BPA tertilinin etki etmediği görüldü. (Tablo 4.10)

1,25(OH)2D'nin medianın üzerinde olup olmasını etkileyen faktörler değerlendirildiğinde; BPA tertili, anne yaşı, gebelik öncesi VKI, VKI'ye göre kilo alımı, gebelik aralığı, anemi, cinsiyet, doğum şekli, gebelikte vitamin kullanımı ve 25(OH)D modele alındığında: **anne yaşının artması ve doğumda annede anemi varlığında ($hb<11$ g/dL) kord kanı 1,25(OH)2D düzeyinin medianın altında olma olasılığının 3,65 kat arttığı görüldü.** (sırasıyla $p=0,031$, AOR:0,9 GA:0,82-0,99; $p=0,010$, AOR:3,65 GA:1,36-9,83). 1,25(OH)2D'nin medianın üzerinde olup olmamasına BPA tertilinin etki etmediği görüldü. (Tablo 4.10)

Kord kanında 1,25(OH)2D düzeyinin median değerinin altında olması durumu diğer faktörler kontrol altına alındığında bile, anne yaşının artması ve doğumda annede anemi varlığı durumunun istatistiksel anlamlılığının devam ettiği gösterildi, doğum şeklinin ve gebelik sırasının ise anlamlılığını yitirdiği görüldü.

5. TARTIŞMA

Günümüzde "endokrin bozucu" terimi ve bununla ilişkili olumsuz çağrışımlar, bir halk sağlığı sorunu olarak daha fazla görünürlük kazanmaya başlamıştır (72). Endokrin bozucu maddeler homeostazın, üreme, gelişme ve/veya davranışlardan sorumlu olan doğal hormonların sentez/üretim, salınım, taşınma, bağlanma, aktivite ve vücuttan atılmalarına etki eden eksojen madde/madde karışımlarıdır. Endüstriyel kimyasalların birçoğu hormonal aktiviteye sahiptir ya da hormonların normal etki yollarını değiştirir ve hormon reseptör düzeyinde aynen hormonlar gibi çok düşük dozlarla dahi toksik etkiler yaratabilir. Toplumda en yaygın olarak maruz kaldığımız endokrin bozuculardan biri olan Bisfenol A (2, 2-bis (4-hidroksifenol) propan; BPA) plastik ürünlerde bulunan ve sanayide kullanımı giderek artan endokrin bozucu kimyasal bir bileşimdir.

BPA plasental bariyeri geçebilme özelliğine sahiptir ve maternal, fetal serumda, insan plasentasında, kordon kanında ve amniyotik sıvıda tespit edilmiştir (73). Son yıllarda BPA'nın anneden bebeğe geçişi, gebelik ve infant dönemlerindeki erken maruziyetin kısa ve uzun dönemde ortaya çıkabilecek potansiyel olumsuz etkileri nedeniyle BPA'nın amniyon sıvısı, anne sütü, kord kanında bakıldığı çalışmalar önem kazanmıştır (74). Prenatal dönemde karşılaşılan BPA'nın kısa ve uzun dönemdeki sağlık etkileri ile ilgili, hayvan ve insan çalışmaları giderek artmaktadır. Fetal gelişimdeki kritik pencereler sırasında, EBK'lara maruz kalmanın obezite ve tip 2 DM'nin erken programlanmasını etkileyen faktörler arasında olabileceğini gösteren deneysel kanıtlar vardır (75). Erken gelişim sırasında BPA'ya maruz kalma, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere çeşitli kardiyometabolik hastalıkların prevalansı ve hatta karaciğerin metabolik yolakları, barsak mikrobiotası ve metabolik sağlık ile ilişkilendirilmiştir (76). Sıçanlarda perinatal maruziyetin, adiposit hipertrofisi ve lipojenik genlerin artmış ekspresyonunu modüle ederek erken adipogenezise yol açtığı gösterilmiştir (77).

BPA östrojen reseptör alfa (ER-alfa) ve ER-beta'ya bağlandığı bilinen östrojenik bir kimyasaldır BPA'nın östrojen reseptörlerine bağlanıp östrojenik etki göstermesinin yanı sıra, androjen reseptörlerine de direk olarak bağlanıp antiandrojenik etki yarattığı da gösterilmiştir (78).

Birçok çalışma, BPA'nın sperm sayısı, niteliği ve fertilitiyi azalttığı, tekrarlayan düşüklere, peripubertal meme dokusunda değişikliklere ve polikistik over sendromuna neden olan bir endokrin bozucu olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda fetus üzerinde de birçok etkiye neden olmaktadır. Hipospadias ve kriptorşidizm insidansını arttırdığı, meme dokusu gelişimi ve endometrial hiperplaziyi uyardığı gösterilmiştir (77,79-81).

Ülkemizde 2019 yılında yapılmış olan bir çalışmada (Sunman ve arkadaşları) erkek bebeklerde alınan kord kan örneklerinin % 99'unda BPA'nın ölçülebilir düzeyde varlığı gösterilmiş; BPA medyan değeri 4.77 ng/mL (0,06-27.07 ng/mL) bulunmuş; BPA ve penis boyları arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir ($r:-0,240$, $p:0,017$) (82). Çalışmamızda, BPA tertillerine göre değerlendirildiğinde, sadece erkek çocuklarda 2.tertilde istatistiksel anlamlı bir yükseklik olduğu görüldü ($p=0,048$). Cinsiyete bağlı olarak BPA'ya maruz kalmanın sağlık üzerine olası etkileri araştırılmaya devam eden bir konudur ve olası bu etkilerin cinsiyet farklılıklarına göre değerlendirilmesi önerilmektedir (83).

Kord kanında BPA düzeyi değerlendirilmiş olan çalışmalar Tablo 5.2'de görüldüğü üzere özetlenmiştir.

Ülkemizde 2019 yılında yapılmış olan bir diğer çalışmada (Dalkan ve ark) , 61 erkek ve 71 kız toplam 138 yenidoğanın; kord kanı BPA, leptin-adiponektin, doğum ağırlığı-boyu ve postnatal sonuçlar arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Kord kanı BPA ortalama değeri: $48,3 \pm 22,23$ ng/mL, BPA 90.persentil değeri 83,3 ng/mL gibi yüksek değerler olduğu görülmüş; BPA, leptin-adiponektin, doğum ağırlığı-boyu ve postnatal sonuçlar arasındaki istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamış ancak hastaneye yatış gereksinimi olan yenidoğanların BPA düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (84).

Tayvan'da 2011 yılında 97 anne-bebek çiftinde yürütülen bir çalışmada da anne kanı ve kord kanı BPA düzeyleri ile, leptin, adiponektin ve doğum ağırlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır. Anne kanında BPA konsantrasyonu geometrik ortalaması 2.5 ng/mL, kord kanında ise 0,5 ng/ml, olarak bulunmuştur. Maternal kan BPA düzeyi en yüksek dörtte birlik dilimde bulunan erkek bebeklerde düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebek doğurma riski 2,42 kat, SGA riski ise iki kat artmış olarak bulunmuştur (DDA için OR 2.42, %95 (CI) 1.72-3.36, SGA için OR 2.01, %95 CI

1.39-3.01). (76) Doğum öncesi BPA maruziyeti, özellikle erkek bebeklerde olmak üzere yenidoğanlarda LBW, SGA ve adipokinlerin olumsuz etkileri riskini artırmıştır (85). **Kord kanı BPA seviyelerinin çoğu (%77'si) 1 ng/ml'nin altında saptanmış (85); bizim çalışmamızda % 44,9'u 1 ng/ml'nin altında idi.**

Çalışmamızda kord kanında BPA ve 25(OH)D ölçülebilen 98 örneğin hepsinde BPA ölçümü yapıldı, 71'inde BPA pozitif saptandı. BPA ölçümü yapılmış olan 98 vakada **BPA'nın medyan değeri 1,57 ng/mL, aralığı 0,00-17,29 ng/mL, IQR:0,00-4,05 idi.** Kanada'da 2019 yılındaki bir çalışmada, bizim çalışmamız ile benzer şekilde %69,9 (58/83) BPA saptanma oranları bildirilmişti. Literatürde maternal serumda median BPA düzeyleri 5,9 ng/mL (ABD) ve 2,7 ng/mL (Güney Kore) olarak bildirilmiştir. Kord kanında yapılan çalışmalarda genellikle BPA saptanma oranları % 90'ın üzerindedir (86). Güney Afrika'da 60 vakanın değerlendirildiği bir çalışmada, sadece 37 vakanın (% 62) BPA düzeyleri ölçülebilir olup kord kanı median BPA değerleri 0,92 ng/mL (0,4-13,2) bulunmuştur (87). Benzer şekilde bizim popülasyonumuzun %28'inde kord kanında BPA yoktu ve BPA tespit edilenlerde median BPA düzeyi uluslararası literatür ile karşılaştırıldığında düşüktü.

BPA düzeyini etkileyebilecek faktörler sorgulandığında, BPA maruziyeti oluşturan günlük yaşam ve gıda malzemeleri ile temas öyküsü ve BPA düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Temasla ilgili değerlendirmenin kısıtlı olmasının sebebi vaka sayılarının az olması olabilir.

Bazı in vivo çalışmalar, gebelik veya gebelik ve emzirme sırasında BPA'ya maruz kalan sıçanlarda ve farelerde, BPA'nın vücut ağırlığını arttırdığını göstermiştir. BPA lipofilik özelliklere sahiptir ve bu nedenle tercihen yağ dokusunda birikir (88). **Bizim çalışmamızda, kord kanı BPA düzeyi ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmadı ancak annelerin VKI'ne göre kilo alımı beklenenden az ya da fazla ise BPA'nın 1 ng/mL'nin üstünde saptanma durumunun arttığı görüldü. (p=0,016) Adipöz dokudaki optimum düzey dışındaki değişimlerin, BPA'nın adipöz dokudaki dağılımı ve metabolizmasını etkileyebileceğini düşündürmüştür.**

Kord kanında BPA bakılan çalışmalarda gebelik süresi ve BPA arasında bir ilişki gösterilememiş olmakal birlikte bizim çalışmamızda gebelik süresi arttıkça BPA düzeylerinin anlamlı seviyede arttığı görüldü (p=0,006).

Gestasyonel süre arttıkça plasental geçişin artıyor olabileceği, yağ hücre geçişinin artıyor olabileceğini öngördük.

Aktif Vitamin D metabolitinin klasik seks hormonlarının yapısına, seks steroidleri ve tiroid hormon reseptörleri ile aynı süperfamilyadaki nükleer reseptörlere benzer yapı gösterdiği öğrenildiğinden beri, **BPA'ya ve ftalatlar gibi diğer ‘endokrin bozucu kimyasal bileşiklere’ maruz kalmanın, vitamin D düzeylerinde bir azalma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir** (89,90). Vitamin D eksikliği tüm Dünya’da çok yaygın olarak görülmekte, yaşamın ilk yılları ve özellikle yenidoğan bebekler vitamin D eksikliği yönünden yüksek riskli bir gruba oluşturmaktadır. Bu konudaki en önemli çalışma Johns ve arkadaşlarının 2005-2010 yılları arasında Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketine (National Health and Nutrition Examination Survey/ NHANES) katılan 4667 yetişkini (≥ 20 yaş) kapsayan bir araştırmadır (34). Kan 25(OH)D düzeyleri ile idrar BPA ve ftalat metabolitlerinin bakıldığı bu çalışmada idrar di(2-etilheksil) ftalat (DEHP) metabolitleri ile kan 25(OH)D düzeyleri arasında hem genel çalışma popülasyonunda hem de cinsiyete dayalı modellerde tutarlı bir şekilde ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. İdrar DEHP metabolitlerinin molar toplamında (Σ DEHP) görülebilecek çeyrekler arası her bir artış, 25(OH)D düzeyinde %1.90'lık bir azalmayla ilişkili bulunmuştur (%95 GA, -3.64, -0.17). Aynı çalışmada idrar BPA düzeyleri ve 25(OH)D düzeyleri arasında sadece kadınlarda istatistiksel olarak anlamlı bir ters ilişki bulunmuştur Kadınlarda, idrar BPA'sında çeyrekler arası her bir artış, toplam 25(OH)D düzeyinde % 3.71'lik bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (%95 GA, -6.41, -1.02) (34).

Tablo 5.1. ABD'li yetişkinler arasında İdrar BPA konsantrasyonlarında IQR artışı ile ilişkili toplam 25(OH)D'deki yüzde değişim (%95 GA) (34)

	Total 25(OH)D'de yüzdelik değişim (%95 GA)	p
Genel (n=4667)	-1.30 (-3.02, 0.43)	p=0,15
Kadın (n=2390)	-3.71 (-6.41, -1.02)	p=0,01
Erkek (n=2277)	0.88 (-3.01, 0.37)	p=0,35

Vitamin D'nin hem insan sağlığı hem de hastalıklardaki rolüne ilişkin küresel ilgi ve çocuklarda ve yetişkinlerdeki çeşitli kronik hastalıklarla vitamin D'yi ilişkilendiren bilimsel kanıtlar her gün artmaktadır. Birçok ülkedeki gıda güçlendirme politikalarına ve risk altındaki grupların vitamin D takviyesi önerilerine rağmen,

birçok gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede vitamin D eksikliği ve infantil raşitizm önemli halk sağlığı sorunları olmaya devam etmektedir (91). Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlı olup yenidoğanda düşük serum 25(OH)D düzeyi için en önemli risk faktörünün düşük maternal 25(OH)D olduğu bilinmektedir (92).

2011 yılında İzmir’de gebe ve bu gebelerin infantlarında kord kanında vitamin D düzeyleri değerlendirilmiş, gebelerin 25(OH)D düzeyi: $11,5 \pm 5,4$ ng/mL, infantların 25(OH)D düzeyi: $11,5 \pm 6,8$ ng/mL gibi düşük değerler bulunmuştur (93). Yine ülkemizde 2018 yılında gebelik süresince farklı dozlarda vitamin D alan 97 gebe ve 90 infantın izlendiği, vitamin D eksikliğinin <12 ng/mL olarak tanımlandığı prospektif bir çalışmada annelerin 25(OH)D seviyeleri: $14,8 \pm 11,4$ ng/mL; infantların 25(OH)D seviyeleri $13,1 \pm 7,1$ ng/mL olduğu görülmüştür. Bebekte vitamin D eksikliği yaratan maternal faktörler değerlendirildiğinde, vitamin D eksikliği annenin giyim şeklinden, VKI’den bağımsız ancak annenin gebeliğinde vitamin D desteği alması ile ilişkili olduğu görülmüştür. VitD kullanmayan gebelerde 25(OH)D seviyeleri: $11,4 \pm 5,7$ ng/mL, 400-1000 IU vitD kullanan gebelerde 25(OH)D seviyeleri: $12,4 \pm 4,7$ ng/mL, 1000-1200 IU vitD kullanan gebelerde 25(OH)D seviyeleri: $29,5 \pm 23,4$ ng/mL ($p<0,001$); anne ve bebeklerin vitamin D düzeyleri arasındaki Pearson korelasyonu anlamlı ($p<0,001$, korelasyon katsayısı:0,63) bulunmuştur (94). Bu çalışmalardan farklı olarak 25(OH)D’nin aktif vitamin D’ye dönüşüm oranının değerlendirildiği çalışmamızda, vitamin D eksikliği ile vitamin kullanımı arasında bir ilişki saptanmamış olmakla birlikte ($p=0,573$), gebelikte vitamin kullanımının 25(OH)D’nin aktif vitD’ye dönüşüm oranı tertiline negatif etkisi olduğu görüldü ($p=0,026$). Vitamin kullanmayan dolayısıyla vitamin D düzeyi düşük olma ihtimali yüksek olan gebelerde konversiyonun daha fazla olduğunu, vitamin D kullanımının reseptör doygunluğu ile birlikte konversiyon ihtiyacını azaltıyor olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Bazı araştırmacılara göre gebelikte artan 1,25(OH)₂D konsantrasyonu intestinal Ca absorpsiyonunu da artırır ve vitD eksikliğine toleransı artırır hipotezi vardır (29).

Türkiye’de Sağlık Bakanlığı’nın başlattığı ‘Gebelere D Vitamini Destek Programı’ Mayıs 2011 tarihi itibari ile başlamıştır. 2017’de sağlık çalışanlarının annelere vitamin D desteği ile ilgili bilgi ve tutumlarının değerlendirildiği bir çalışmada %25,7’si vitamin D desteği önermediğini belirtmiştir (95). Özellikle hamile

ve emziren anneler için mevcut takviye önerilerinin bu gruplarda vitamin D yeterliliğini sağlamak için yetersiz olduğuna dair kanıtlar vardır (91). **Bizim çalışmamızda gebelerin %30'unun vitamin D/ya da vitamin D içeren herhangi bir preparat kullanmamış olduğunu gördük.** “Gebelikte vitamin D desteğinin önerilmesi için sağlık çalışanlarının gebe, infant, emzirme dönemindeki vitamin D desteğinin önemi konusunda eğitime ihtiyaç duyduğu açıktır.”

Çalışmamızda gebelerin izleminde, gebeliğin herhangi bir döneminde vitamin D düzeyinin ölçülmemiş olduğu görüldü. Endokrin bozucular gibi vitamin D metabolizmasında olası etkili faktörleri değerlendirmek ve bu faktörlerin maternal dolayısıyla infant vitamin D düzeyine etkisini görebilmek için gebelikte vitamin D düzeyi değerlendirilmesi ve gebelik süresince kullanılan vitamin D preparatının içerdiği 25(OH)D düzeyinin bilinmesi gerekli bir faktör olarak görünmektedir. Anketimizde retrospektif olarak sorgulanan vitamin D preparatı konusunda verilen cevaplar bu konuda yetersizdi, gebelerin çoğu kullandığı preparatın ismini bilmediğinden içerdiği 25(OH)D seviyesi hakkında değerlendirme yapılamadı.

Çalışmamızda, kord kanı ortalama 25(OH)D düzeyi $16,75 \pm 10,7$ ng/mL, medyan 25(OH)D düzeyi 14,87 ng/mL (3,9-69,0 ng/mL) olup vakaların %76,5'inde 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL ve altındaydı. Bu popülasyonun median Vitamin D düzeyinin hafif eksiklik düzeyinde olduğu görüldü.

Çalışmamızda, doğum şekli CS olan annelerin 1,25(OH)2D düzeyinin 3.tertilin altında olması, normal yolla doğum yapan annelere göre anlamlı bulundu. Benzer şekilde vitamin D eksikliği ile doğum şeklinin CS olmasını ilişkilendiren yayınlar vardır ($p=0,035$) (96,97). Bir çalışmada 25(OH)D düzeyi 37.5 nmol/litrenin altında olan kadınların sezaryen olma olasılığı 25(OH) normal düzeyde olan kadınlara göre yaklaşık 4 kat daha fazla bulunmuştur. Bunun bir sebebinin vitamin D eksikliğine bağlı zayıf kas performansı olabileceği düşünülmektedir (97).

Anemi ve vitD eksikliği birlikteliği araştırılan bir konudur ve vitamin D'nin eritropoez üzerinde bir etkisi olduğu öne sürülmüştür. Kesitsel bir çalışmada vitD eksikliği olan vakalarda ortalama Hb ($11,0$ 'a karşı $11,7$; $p=0,12$); anemi için OR 1,9 (%95 CI 1,3-2,7) bulunmuştur (98). **Çalışmamızda anne yaşının artması ve doğumda annede anemi varlığında ($hb < 11$ g/dL) 1,25(OH)2D düzeyinin medianin altında olma olasılığının 3,65 kat arttığı görüldü.** (sırasıyla $p=0,031$,

AOR:0,9 GA:0,82-0,99; $p=0,010$, AOR:3,65 GA:1,36-9,83). Vitamin D eksikliğinin aneminin nedeni olup olmadığını veya demir eksikliğine neden olan beslenme eksikliğine sekonder olup olmadığını belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

BPA ve vitamin D arasındaki ilişki, Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) olanlarda ve Polikistik Over Sendromlu (PCOS) kadınlarda, gebelerde ve yetişkin yaş grubunda araştırılmıştır ancak çalışmamız, kord kanında BPA ve vitamin D düzeylerinin bakıldığı ilk çalışmadır.

Çalışmamızda 98 vakada BPA ve 25(OH)D; 96 vakada BPA, 25(OH)D ve 1,25(OH)2D ölçülebildi, BPA ile 25(OH)D ve 1,25(OH)2D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. (sırasıyla $\rho=0,05$, $p=0,614$; $\rho=-0,02$, $p=0,848$) . BPA tertili, BPA'nın 1 ng/mL'nin üstünde olması ya da median değerinin üstünde olması ile vitamin D eksikliği ya da vitamin D tertilleri arasında ilişki saptanmadı. BPA ve 25(OH)D arasında ilişki tanımlanabilen çalışmalara bakıldığında vaka sayılarının çok daha fazla olduğu görülmektedir. Şüphesiz ki korelasyonları değerlendirmek için anne-bebek çifti sayısının daha fazla olması gerekmektedir.

Güney Afrika'da 2021 yılında yayınlanan bir pilot çalışmada, gebelerden 3.trimesterde kan örneği ve doğumda kord kanı örneği toplanmış. 60 gebenin alındığı çalışmada, VKI, BPA, glukronid BPA, steroid reproduktif hormon (E2, TT, 11-DOC, DHEA, DHEAS, Androstenedion, 17-OHP ve progesteron) ölçümleri yapılmış. Otuzaltı erkek ve 24 kızın değerlendirildiği çalışmada, maternal median BPA:1,16 (0,4-15,3 ng/mL), kord kanında erkeklerde median BPA:0,53 (0,4-8,3 ng/mL), kızlarda median BPA:1,09 (0,5-13,2 ng/mL) olarak bulunmuş; ancak örneklerin 15'inde (%25) saptanabilir BPA seviyeleri varmış, ancak bu az sayıdaki örneklerde Östradiol ve BPA-g seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur (87).

2017 yılında ABD'de 477 gebe kohortunda yapılan bir çalışmada ilk trimester (10.hafta) ve son trimesterde (26.hafta) kanda vitamin D düzeyleri ile birlikte idrarda BPA ve fitalat metabolit düzeyleri bakılmıştır. Gebeliği sırasında multivitamin desteği kullandığını bildiren vakalarda kan 25(OH)D düzeyi kullanmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla $25,9 \pm 13,6$ ng/mL ve $22,2 \pm 15,4$ ng/mL $p<0,001$). İdrar örneklerinin % 82'sinde BPA saptanmıştır. Tekrarlanan ölçümlerde, idrar mono-3-karboksipropil fitalattaki MCPP) her çeyrek arası artışın (IQR) vit D düzeyinde %

4,48'lik bir azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada gebe idrar BPA düzeyleri ile kan 25(OH)D arasında anlamlı olmayan bir negatif ilişki saptanmıştır. Çalışmanın en önemli bulgularından biri de idrar DEHP metabolitleri ve BPA'nın gebelerde vitamin D eksikliği olma olasılığında (≤ 20 ng/mL) % 20'lik bir artışla ilişkili bulunduğu gösterilmiş olmasıdır (34).

2019 yılında Hindistan'da Jedrzeujski ve ark yaptığı bir pilot çalışmada 67 kadında BPA, 25(OH)D, serum total testosteron, androstenedion, seks hormon bağlayıcı globülin (SHBG), serum bilirubin, GGT, ALT, AST ve ALP, VDBP serum düzeyleri ölçülmüş. Ortalama BPA düzeyleri, PCOS tanısı konan 27 vakada 18,8 ng/mL; kontrol grubunda 15.9 ng/mL olarak saptanmıştır. Ortalama 25(OH)D düzeyleri PCOS'lu kadınlarda 24.7 ng/mL; kontrol grubunda 26 ng/mL olup PCOSlu kadınlarda BPA ve 25(OH)D arasında anlamlı ilişki saptanmamış ancak kontrol grubunun aksine BPA ve VDBP arasında negatif korelasyon saptanmıştır. VDBP, karaciğer fibrozunda yeni bir biyobelirteç olarak keşfedilmiştir. Şimdiye kadar, BPA'nın kümülatif hepatotoksitesisi, yalnızca serum biyokimyasal belirteçlerinde, ALT, ALP ve bilirubinde doza bağlı artışlarla sıçanlarda gösterilmiş. Bu çalışmada kontrollere kıyasla PCOS'lu kadınlarda VDBP ve BPA arasındaki farklı ilişkilerin karaciğer fonksiyon bozukluğu ile açıklanabileceği hipotezi geliştirilmesini sağlamıştır (61).

Erden ve ark.'nın 2014 yılındaki vaka-kontrol çalışmasında ise, Obstrüktif Uyku Apnesi Sendromu (OUAS) olanlarda, ağır OUAS (n=62) hastalarının hem hafif OUAS (n=23) hastalarına göre hem de kontrol grubuna göre BPA düzeyinin belirgin yüksek olduğu, vitamin D düzeyinin düşük olduğu; BPA ile 25(OH)D arasında negatif bir ilişki olduğu görülmüştür. Ağır OUAS'ların ve hafif OUAS'ların ortalama BPA düzeyleri sırasıyla $7,65 \pm 2,66$ ve $4,78 \pm 2,26$ ng/mL, 25(OH)D düzeyleri sırasıyla $22,05 \pm 7,19$ ve $23,53 \pm 7,73$ ng/mL olarak ölçülmüştür (sırasıyla $p < 0.001$, $p > 0.472$) (62).

Bisfenol A ve 25(OH)D ilişkisinin değerlendirildiği güncel bir çalışmada, 2022 yılında, ileri yaş grubunda ($72,8 \pm 15,7$ yaş) idrar BPA'sı ve 25(OH)D, 1,25(OH)2D, VDBP, PTH arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Popülasyonun % 60,2'sinde 25(OH)D düzeyi 20 ng/mL altında, ve VitD eksikliği olan grupta idrar BPA düzeylerinin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. VitD eksikliği olanlarda idrar BPA düzeyi anlamlı yüksek

(VitD eksikliği olan grupta idrar BPA düzeyi $527,9 \pm 1289,5$ ng/dL'ye karşılık vitD ≥ 20 ng/mL olan grupta idrar BPA düzeyi ortalama $86,9 \pm 116,8$ ng/dL, $p < 0,0001$) olduğu saptanmıştır. İleri yaş grubunda gösterilen BPA ve vitD arasındaki güçlü negatif ilişkinin, bu popülasyonda zaten artmış olan hipovitaminoz ve artmış kırık riski sebebiyle, bu ilişkinin daha fazla çalışma ile değerlendirilmesini öngörmüştür (99). Tablo 5.3'te BPA ve vitD ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar özetlenmiştir.

Gebelikte annelere vitamin D suplementasyonu verilmesinin dışında, BPA fetalat gibi endokrin bozucu maruziyetlerinin vitamin D eksikliğiyle ilişkilendirildiğini gösteren çalışmaların artması, gebelikte endokrin bozucu kimyasal maruziyetlerinin engellenmesi konusunda yaygın öneriler geliştirilmesinde önemli bir basamak olacaktır. BPA ve vitamin D arasındaki negatif ilişki konusunda yapılmış en büyük çalışmada, kadınlarda böyle bir ilişki gösterilmiş ancak bizim vakalarımız yenidoğan ve vakaların 48'i kız bebek idi. **Çalışmamızda kord kanında vitamin D ve BPA arasında bir ilişki gösteremedik.** Bu çalışmada kord kanında vitamin D ile BPA ilişkisinin gösterilememiş olmasının nedenleri arasında gerçekte böyle bir ilişkinin olmaması sayılabileceği gibi vaka sayısının sınırlı olması ile birlikte , popülasyonumuzda BPA maruziyetinin düşük olması (% 30'unda BPA yoktu ve BPA tespit edilenlerde de medyan değeri pek çok çalışmadakinden daha düşüktü) diğer bir sebep olarak düşünüldü.

BPA ve vitamin D arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde BPA maruziyetinin yoğun olduğu popülasyonlarda ve çok daha fazla anne-bebek çiftinde çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Tablo 5.2. Kord kanında BPA düzeyinin değerlendirildiği yayınlar

Çalışma, Yıl, Ülke	Çalışma Türü	n	BPA konsantrasyonu ve tespit oranı	Katılımcılar ve değerlendirme	Sonuçlar
Dalkan ve ark., 2019, Türkiye (84)	Kesitsel	138 E=61 K=71	BPA ortalama: 48,3±22,23 ng/mL Tespit oranı belirtilmemiş	Yenidoğan -BPA -Leptin, adiponektin, -Antropometrik ölçümler: doğum boyu, doğum ağırlığı, cilt kalınlığı ölçümleri	- BPA ile leptin ve adiponektin arasında ilişki saptanmadı - Polisitemiklerde, patolojik sarılıklarda, YDYBÜ yatan bebeklerde BPA'nın daha yüksek olduğu görülmüş
Sunman ve ark., 2019, Türkiye (82)	kesitsel	100	BPA median 4.77 ng/mL BPA: 0,06-27.07 ng/mL %99'unda BPA ölçülmüş	Erkek bebekler -BPA; DEHP, MEHP -PSB -Estradiol -Anogenital mesafe -Seks hormonları -TSH, sT4,sT3	-BPA ve E2 korele -BPA-penisboyu (-) ilişkisi -Anogenital mesafe ile DA, GH ile korele, FSH ve TSH ile (-) korelasyon -Anogenital indeks ile BPA, parite, DA (-) korelasyon -SPL, BPA ve FSH ile (-) korele
Chou ve ark., 2011, Tayvan (85)	kesitsel	97	Maternal BPA : 5,4±6,3 (0,3-29,4) ng/mL Fetal kord BPA: 1,1±2,2 (0,3-18,5) ng/mL çoğu <1ng/mL (%77'si 0,3ng/mL)	Anne-bebek çifti -BPA -Anne HDL, LDL, leptin, adiponektin -Bebek adiponektin, lektin	-Yüksek BPA grubunda, düşük BPA grubuna göre Doğum Ağırlığı daha düşük -Maternal BPA seviyeleri ile VKI arasında negatif korelasyon -maternal kandan fetal kana %13'lük BPA aktarımı görüldü
Warren ve ark., 2019, Kanada (100)	prospektif	83	serbest BPA 17/83 (20,5%) BPA-G ve total BPA 58/83 (69,9%) 3.trimester total BPA konsantrasyonu 0.24 ng/mL (maks=67.6 ng/mL) Doğumda total BPA 0.31 ng/mL (maks 11.6 ng/mL)	18-45 yaş arası 3.trimester gebeler -maternal kan ve idrar BPA	32.0 ± 3.98 yaş ortalaması gebelik öncesi VKI 25.4 ± 6.13 kg/m2 BPA düzeyleri maternal yaş, gebelik öncesi VKI, parite, gestasyonel yaş ve fetusun cinsiyetinden bağımsız

Tablo 5.2. (Devam) Kord kanında BPA düzeyinin değerlendirildiği yayınlar

Çalışma, Yıl, Ülke	Çalışma Türü	n	BPA konsantrasyonu ve tespit oranı	Katılımlar ve değerlendirme	Sonuçlar
Fenichel ve ark., 2011, Nice/Fransa (101)	Vaka-kontrol	Kontrol grubu n=106 İnmemiş testis n=46	uBPA ölçülmüş kontrol grubunda BPA: 0,86 ng/mL (0,14-4,76) 1,12±0,86 inmemiş testis BPA:0,92 ng/mL (0,14-4,75) 1,26±1,13	152 erkek bebek ->34 hafta -BPA -steroid ve polipeptid hormonlar: estradiol, estriol, testosterone, estrone ve delta 4 androstenedione, Dehydroepiandrosterone sulfate, sex hormone-binding globulin, LH, FSH, inhibin B ve anti-Mullerian hormone (AMH)	İnmemiş testis ve kontrol grubu BPA düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış
Goundan ve ark, 2021, Güney Afrika (87)	prospektif	60 E=36 K=24	15/60 ölçülebilir BPA maternal median BPA:1,16 (0,4-15,3 ng/mL), kord kanında erkeklerde median BPA:0,53 (0,4-8,3 ng/mL), kızlarda median BPA:1,09 (0,5-13,2 ng/mL)	Maternal serum Kord kanı Steroid reproduktif hormonlar (E2, TT, 11-DOC, DHEA, DHEAS, Androstenedion, 17-OHP ve progesteron)	Östradiol ve BPA-g seviyeleri ile pozitif bir korelasyon bulunmuş
Bizim çalışmamız	kesitsel	98	%72,4 Median BPA 1,57 ng/mL BPA dağılım aralığı : 0,06-17,29 ng/mL	Anne-bebek çifti -25(OH)D (ng/mL) -1,25(OH)2 (pg/dL) -total BPA (ng/mL)	-BPA ve bebek cinsiyeti, doğum haftası, doğum kilosu, maternal gebelik öncesi ve doğumda VKI, sigara kullanımı arasında ilişki saptanmadı. -Gebelik haftası arttıkça BPA saptanma oranında anlamlı artış (p=0,006) -VKI'ne göre kilo alımı beklenenden az ya da fazla ise BPA saptanma oranında anlamlı artış (p=0,016)

Tablo 5.3. BPA ve vitamin D ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar

Çalışma, Yıl, Ülke	Çalışma Türü	n	BPA konsantrasyonu ve tespit oranı	Katılımlar değerlendirme ve	Sonuçlar
Johns ve ark., 2019, Boston (64)	Vaka kontrol	477 Çalışma grubu 349 kontrol grubu	%82'sinde idrarda BPA ölçüldü	Gebelerde -İdrar BPA -İdrar fetalat metabolitleri -25(OH)D	-BPA ve 25(OH)D arasında istatistiksel anlamı olmayan (-) ilişki -Tekrarlanan idrar ölçüm analizleri sonucu: BPA'nın 10. ve 26. hafta vitamin D eksikliği Oddslarında %20'lik artışla anlamlı ilişkisi olduğu görülmüş (BPA OR=1.22 10.hf, BPA OR=1,47 26.hf)
Jonhs ve ark., 2016, Boston (34)	kesitsel	4724 K+E	%91,3'ünde idrar BPA ölçümü	Yetişkinler -idrar BPA -idrar fetalat metabolitleri -serum 25(OH)D	Median idrar BPA: 1,77 Kadınlarda, idrar BPA'sındaki bir IQR artışı, toplam 25 (OH) D'de%3,71'lik bir düşüş (% 95 CI, 6.41, 1.02) ile ilişkilendirildi.
Erden ve ark., 2014, Türkiye (62)	Vaka-kontrol	43 kontrol grubu 85 OUAS (obstructive sleep apnea syndrome)	Tespit oranı belirtilmemiş, %100?	OUAS olan bireyler ve kontrol grubu -serum BPA -PTH -25(OH)D -VKI	-25(OH)D ve BPA arasında (-) korelasyon -OUAS hastalarda BPA yüksek, Dvit daha düşük saptanmış -kontrol grubu BPA mean: 4,07±2,08 ng/mL; ağır OSAS BPA mean: 7,65±2,66 ng/mL
Jedrzejuk ve ark, 2019, Hindistan (61)	Vaka-kontrol	PCOS 27 Kontrol 36	PCOSlu kadınlarda BPA 18,8 ng/mL; kontrol grubunda BPA 15,9 ng/mL	PCOS tanısı olan kadınlar ve sağlıklı kontrol grubu -VKI -BPA -25(OH)D -VDBP AST,ALT, bilirubin	-PCOSlu kadınlarda BPA 18,8 ng/mL; kontrol grubunda BPA 15,9 ng/mL, p>0.05 -PCOSlu kadınlarda 25(OH)D 24.7; kontrol grubunda 25(OH)D 26, p>0.05 -PCOSlu kadınlarda BPA ve VDBP arasında negatif korelasyon (r=0.46; p=0.02)

Tablo 5.3. (Devam) BPA ve vitamin D ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar

Tablo 5.3b BPA ve 25(OH)D ilişkisinin değerlendirildiği çalışmalar					
Çalışma, Yıl, Ülke	Çalışma Türü	n	BPA konsantrasyonu ve tespit oranı	Katılımlar ve değerlendirme	Sonuçlar
Brandi ve ark, 2022, İtalya (99)	Retrospektif	n=289 72,8 ± 15,7 yaş K/E=159/130		-Üriner BPA -25(OH)D -1,25(OH)2D -VDBP -PTH	-Üriner BPA ortalama: 351,2 ± 511,6 ng/dL -25(OH)D ortalama: 20,2 ± 12,1 ng/mL -180 kişide (%60,2) vitD eksikliği (<20 ng/mL) -vitD eksikliği olanlarda BPA düzeyi anlamlı yüksek (527,9 ± 1289,5 ng/dL karşılık 86,9 ± 116,8 ng/dL, p<0,0001) -25(OH)D düşüklüğünü öngörmek için belirlenen cutoff değeri >113 ng/dL -Kadın ve erkek arasında BPA, 25(OH)D arasında fark bulunmamış

Çalışmanın kısıtlılıkları

- Kesitsel bir çalışma olması sebebiyle neden-sonuç ilişkisi veremez.
- Fitalat gibi BPA ile birlikte olma olasılığı muhtemel diğer endokrin bozucular çalışılmamıştır.
- Anketteki sorulara subjektif yanıtlar verilmesi bir diğer kısıtlılık sebebi olarak görünmektedir.
- Gebelikte ölçülmüş vitamin D değerleri yoktu. Gebelikte vitamin D eksikliğinin varlığı tanımlanamadı.
- Gebeliğinde Vitamin D preparatı kullanmış olan gebelerin kullandığı preparatın vitamin D içeriği (IU olarak) bilgisi alınamadı.
- Bizim çalışmamız preliminere bir çalışmadır, vaka sayımız çok azdır.
- Çalışmanın belirlendiği tarihlerde alınan vaka sayısı 98 ile sınırlı kalmıştır. Çalışmaya alınan 98 vakanın 98'inde hem BPA hem 25(OH)D düzeyi, 96'sında BPA-25(OH)D-1,25(OH)2D düzeyleri ölçülebilmiştir. Korelasyonları daha iyi belirlemek için anne-bebek çifti sayısının daha fazla olması gerekmektedir. Çalışmanın sonuçlarını etkileyecek en önemli kısıtlılığımız vaka sayısının kısıtlı kalmış olmasıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Kord kanında BPA ve 25(OH)D düzeyi ölçülebilen 98 anne-bebek çifti çalışmaya dâhil edildi. Vakaların 71'inde kord kanı BPA ölçülebilir düzeyin üzerinde bulundu. Yirmiyedi vakada kord kanında BPA ölçülebilir düzeyin altındaydı. Kord kanında BPA ölçümü yapılan vakaların ortalama BPA düzeyi: 2,98 ng/mL; median BPA değeri 1,57 ng/mL, aralığı 0,06-17,29 ng/mL, interquartile range ise 4,05 idi.
- 2- Gebelik süresi arttıkça BPA düzeyinin önemli derecede arttığı görüldü 1. ve 2. gebeliklerde kord kanı BPA düzeyi 3.gebelik ve sonrakilere göre daha yüksekti VKI'ne göre kilo alımı bekleneden az ya da fazla ise BPA düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü. Gebelik süresi arttıkça, erkek cinsiyet ise ve annenin VKI'ne göre kilo alımı bekleneden az ya da fazla ise BPA düzeyinin (tertil) yüksek olma olasılığı daha fazlaydı.
- 3- Kord kanı 25(OH)D'nin ortalaması $16,75 \pm 10,7$ ng/mL, median değeri 14,87 ng/mL aralığı 3,9-69,0 ng/mL, IQR:11,96 idi.
- 4- Kord kanlarının 88'inde vitamin D yetersizliği ya da eksikliği vardı. Vakaların 13'ünde vitamin D yetersizliği, 75'inde vitamin D eksikliği vardı. Sadece 10 kord kanında 25(OH)D yeterli düzeyde idi. Vakaların 13'ünde vitamin D yetersizliği, 75'inde vitamin D eksikliği vardı.
- 5- Kord kanında Vitamin D eksikliği olan vakalar 25(OH)D düzeyine göre 11-20 ng/mL: hafif vit D eksikliği; 5-10 ng/mL: orta derecede vit D eksikliği; ≤ 5 ng/mL: ağır vit D eksikliği olarak sınıflandırıldığında; 44'ünde hafif, 25'inde orta ve 6'sında ağır vitamin D eksikliği olduğu görülmüştür.
- 6- 98 anne-bebek çiftinin 96'sının kord kanında 1,25(OH)₂D seviyeleri ölçülebildi. 1,25(OH)₂D'nin ortalaması 120,75 pg/dL, median değeri $54,95 \pm 10,7$ pg/dL, aralığı 25,4-1482 pg/dL, IQR:56,18 idi. 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümü 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı (pg/ng) değerlendirildi. Median 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı 5,07; ortalama 9,6 idi. 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranı tertiller olarak değerlendirildiğinde 1.tertil $\leq 3,2$ pg/ng; 2.tertil 3,2-7 pg/ng; 3.tertil ≥ 7 pg/ng idi.
- 7- Gebelik sırası 3 ve daha fazla olanlarda,doğum şekli CS olanlarda, anne yaşı 30 ve üzerinde olanlarda, doğumda annede anemi var ise kord kanında 1,25(OH)₂D düzeyleri (3.tertil altında olması) daha düşüktü.

- 8- Anne 30 yaşının üstünde ise 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümü (1,25(OH)₂D/25(OH)D oranının (pg/ng)) 3.tertilin altında olma durumu artmaktaydı. Gebelikte vitamin kullanımında ise 3.tertilin altında olma durumunu azaltmaktaydı.
- 9- Kord kanı BPA düzeyleri ile 25(OH)D, 1,25(OH)₂D, 1,25(OH)₂D/25(OH)D oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösterilemedi.
- 10- Anne yaşının artması ile 25(OH)D'nin aktif vitamin D'ye dönüşümü azalmaktaydı. Bu dönüşüme BPA'nın etki etmediği görüldü.
- 11- Doğumda annede anemi varlığında (hb<11 g/dL) 1,25(OH)₂D düzeyinin medianin altında olma olasılığının 3,65 kat arttığı görüldü.
- 12- Gebelikte BPA ve diğer endokrin buzucu maruziyetlerinin vitamin D ile ilişkisi konusunda daha çok çalışma yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Di Nisio A, Rocca MS, De Toni L, Sabovic I, Guidolin D, Dall'Acqua S et al. Endocrine disruption of vitamin D activity by perfluoro-octanoic acid (PFOA). *Scientific Reports* | (2020) 10:16789 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74026-8>.
2. Fossi C, P.B., Brandi ML, Effects of endocrine disrupting compounds on Vitamin D circulating levels. *Clinical Protocol. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, 2018. 15(1): p. 132-137.
3. R Hemalatha 1, V.C.A., Vasundhara Donugama 2, Himaja Nallagatla 2, Devaraj Parasannanavar 2, Seshacharyulu Madabushi 2, Tulja Bhukya 2, Raja Srishwan Mamidi 2, Maternal Vitamin D Status and Neonatal Outcomes. *Indian J Pediatr*, 2018. 85(5): p. 403-404.
4. Urrutia-Pereira M , Sole D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr.*, 2015. 33(1): p. 104–113. doi: 10.1016/j.rpped.2014.05.004
5. Wagner CL, Taylor SN, Johnson DD, Hollis BW. The role of vitamin D in pregnancy and lactation: emerging concepts. *Womens Health (Lond Engl)*. 2012 May; 8(3): 323–340. doi: 10.2217/whe.12.17
6. Saponaro FS, Saba A, Zucchi R. An Update on Vitamin D Metabolism. *Int J Mol Sci*, 2020 Sep 8;21(18):6573. doi: 10.3390/ijms21186573.
7. Daniel Bikle. *Endotext*, 2017. Vitamin D: Production, Metabolism, and Mechanisms of Action. Last update: December 31, 2021. www.endotext.org.
8. Mohr SB. A Brief History of Vitamin D and Cancer Prevention. *Annals of Epidemiology*. 2009,19(2):79-83. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2008.10.003>.
9. DeLuca Hector F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. *Bonekey Rep*. 2014;3:479. doi: 10.1038/bonekey.2013.213.
10. National Report on Biochemical Indicators of Diet and Nutrition in the U.S. Population 1999–2002. July 2008. Chapter 2: Fat-Soluble Vitamins & Micronutrients: Vitamin D. https://www.cdc.gov/nutritionreport/99-02/pdf/nutrition_report.pdf
11. Ramasamy Indra. Vitamin D Metabolism and Guidelines for Vitamin D Supplementation. 2020 Dec; 41(3): 103-126. doi: 10.33176/AACB-20-00006.
12. FDA, Daily Value and Percent Daily Value: Changes on the New Nutrition and Supplement Facts Labels. March 2020. <https://www.fda.gov/media/135301/download>.
13. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Epub* 2019 Jun;60(3):237-244. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.04.007.
14. Gil, Ángel. Vitamin D: Classic and Novel Actions. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(2):87-95. doi: 10.1159/000486536. *Epub* 2018 Jan 18.

15. Boullion R, Schuit F, Antonio L. Vitamin D Binding protein : A historic overview. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 910. Published online 2020 Jan 10. doi: 10.3389/fendo.2019.00910
16. Kara İS, Peker NA. Çocukluk Çağında D Vitamini. *Erzincan Tıp Dergisi, Cilt:1 Sayı:1, Nisan 2018 / Erzincan Medical Journal , Volume:1, Number:1, April 2018*
17. Shinkyo R, Sakaki T, Kamakura M, Ohta M, Inouye K. Metabolism of vitamin D by human microsomal CYP2R1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Nov 5;324(1):451-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.09.073.
18. Piri F, Khosravi A, Moayeri A, Moradipour A, Derakhshan S. The Effects of Dietary Supplements of Calcium, Vitamin D and Estrogen Hormone on Serum Levels of OPG and RANKL Cytokines and their Relationship with Increased Bone Density in Rats. *J Clin Diagn Res*. 2016 Sep; 10(9): AF01–AF04. Published online 2016 Sep 1. doi: 10.7860/JCDR/2016/18648.8433
19. Hector F Deluca. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Series Editor Wim E. Crusio Haidong Dong Heinfried H. Radeke Nima Rezaei Ortrud Steinlein Junjie Xiao. *The Metabolism and Functions of Vitamin D. Steroid Hormone Resistance* pp 361–375.
20. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* Volume 92, Issue 1, September 2006, Pages 4-8
21. Kurban, S., Osteoprotegerin, Rank ve Rank Ligand. *Türk Biyokimya Dergisi (Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem)* 2007; 32 (4) ; 178–184.
22. Quesada Gómez, Heures. Free vitamin D: an increasing determination. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2019. 11(1): p. 30-34.
23. Holick MF, Binkley NC, Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
24. Higgins V, Truong D, White Al-Habeeb NM, Fung AWS, Hoffman B, Adeli K. Pediatric reference intervals for 1,25-dihydroxy-vitamin D using the DiaSorin LIAISON XL assay in the healthy CALIPER cohort. *Clin Chem Lab Med* . 2018 May 24;56(6):964-972. doi: 10.1515/cclm-2017-0767.
25. Carpenter TO, Herreros F, Zhang JH, Ellis BK, Simpson C, Toerrealba-Fox E et al. Demographic, dietary, and biochemical determinants of vitamin D status in inner-city children. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jan; 95(1): 137–146. Published online 2011 Dec 14. doi: 10.3945/ajcn.111.018721
26. Meza MR, Munoz-Valle JF, Ballesteros AIB, LAmotte BV, Rojas IP et al. Association of High Calcitriol Serum Levels and Its Hydroxylation Efficiency Ratio with Disease Risk in SLE Patients with Vitamin D Deficiency. *J Immunol Res*. 2021 Dec 31;2021:2808613. doi: 10.1155/2021/2808613.
27. Rathish Nair, Arun Maseeh. Vitamin D: The 'sunshine' vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Apr-Jun; 3(2): 118–126. doi: 10.4103/0976-500X.95506

28. Peter D Papapetrou. The interrelationship of serum 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and 24,25-dihydroxyvitamin D in pregnancy at term: a meta-analysis. *Hormones (Athens)*. Apr-Jun 2010;9(2):136-44. doi: 10.14310/horm.2002.1263.
29. Kovacs, Cristopher S. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 2008 Aug;88(2):520S-528S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.520S.
30. Minisola S, Colangelo L, Pepe J, Occhiuto M, Piazzolla V, Renella M et al. Vitamin D screening. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1047-1051. doi: 10.1007/s40618-020-01220-w. Epub 2020 Mar 18.
31. Amrein K, Scherkl M, Hoffman M, Sommerer S, Köstenberger M, Berisha AT et al. Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide. *Eur J Clin Nutr*. 2020 Nov;74(11):1498-1513. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y. Epub 2020 Jan 20.
32. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Solberg PF, Kappy M. Vitamin D Deficiency in Children and Its Management. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):398-417. doi: 10.1542/peds.2007-1894.
33. Spedding S, Vanlint S, Morris H, Scragg R. Does Vitamin D Sufficiency Equate to a Single Serum 25-Hydroxyvitamin D Level or Are Different Levels Required for Non-Skeletal Diseases. *Nutrients*. 2013 Dec; 5(12): 5127–5139. Published online 2013 Dec 16. doi: 10.3390/nu5125127
34. Johns LE, Ferguson KK, Meeker JD. Relationships Between Urinary Phthalate Metabolite and Bisphenol A Concentrations and Vitamin D Levels in U.S. Adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2005-2010. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):4062-4069. doi: 10.1210/jc.2016-2134. Epub 2016 Sep 20.
35. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 87-98.
36. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi. <https://www.saglik.gov.tr/TR,11158/gebelere-d-vitamini-destek-programi.html>
37. Yıldız M, Kılınç S. Semptomatik Hipokalsemi ve Nütrisyonel Rikets Nedenli Hastane Başvuruları: Göçmen Suriye’li Süt Çocuklarının Predominansı. *Çocuk Dergisi - Journal of Child* 2020;20(2):53-58. DOI :10.26650/jchild.2020.2.777695
38. Hatun, Ş, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatrica* Volume 100, Issue 9 p. 1195-1199
39. Mailhot G, White JH. Vitamin D and Immunity in Infants and Children. *Nutrients* 2020, 12, 1233; doi:10.3390/nu12051233
40. Konca, C., Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels and TTN. 2014.
41. Thorsteinsdottir, F., Neonatal Vitamin D Status and Risk of Asthma in Childhood: Results from the D-Tect Study. 2020.

42. Richter, C.A., In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. 2007.
43. Bakanlığı, S., Bebek ve Çocuklarda D Vitamini Ölçümü, Profilaksisi, D Vitamini Eksikliğinin Tanımlanması ve Tedavisi, D vitamini İntoksikasyonu Konularında Sağlık Bakanlığı Bilim Kurulu Rehberi-Şubat 2018.
44. Risk Communication Applied to Food Safety Handbook.Chapter 1. What is Food Safety Risk Communication, and Why is it Important?
45. Riu A, Grimaldi M, le MArises A, bet G, Phillips K, Boulahtouf A et al. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Is a Target for Halogenated Analogs of Bisphenol A. *Environ Health Perspect.* 2011 Sep;119(9):1227-32. doi: 10.1289/ehp.1003328.
46. Cimmino I, Fiory F, Perruolo G, Miele C, Beguinot F, Formisano P, Oreinte F. Potential Mechanisms of Bisphenol A (BPA) Contributing to Human Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 11;21(16):5761. doi: 10.3390/ijms21165761.
47. Biedermann S, Tscudin P, Grob K. Transfer of bisphenol A from thermal printer paper to the skin. *Anal Bioanal Chem.* 2010 Sep;398(1):571-6. doi: 10.1007/s00216-010-3936-9.
48. Schönfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I. Parent Bisphenol A Accumulation in the Human Maternal–Fetal–Placental Unit. *Environ Health Perspect.* 2002 Nov; 110(11): A703–A707. doi: 10.1289/ehp.110-1241091
49. Braun JM, Hauser R. Bisphenol A and Children’s Health. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Apr; 23(2): 233–239. doi: 10.1097/MOP.0b013e3283445675
50. Tang ZR, Xu XL, Deng SL, Lian ZX, Yu K. Oestrogenic Endocrine Disruptors in the Placenta and the Fetus. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb; 21(4): 1519. Published online 2020 Feb 23. doi: 10.3390/ijms21041519
51. Duty SM, Mendonca K, Hauser R, Calafat AM, Meeker JD, Ackerman R et al. Potential Sources of Bisphenol A in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics.* 2013 Mar; 131(3): 483–489. doi: 10.1542/peds.2012-1380.
52. Nachman RM, Hartle JC, Lees PS, Groopman JD. Early Life Metabolism of Bisphenol A: A Systematic Review of the Literature. *Curr Environ Health Rep.* 2014 Mar; 1(1): 90–100. Published online 2014 Jan 17. doi: 10.1007/s40572-013-0003-7
53. European Food Safety Authority. EFSA. Annual Report 2010. https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/ar10_en.pdf
54. Memorandum. Public Health Service Food and Drug Administration, FDA, Department of Health & Human Services. June 6, 2014. <https://www.fda.gov/media/90546/download>
55. Vrachnis N, Ioukas N, Vrachnis D, Antonakopoulos N, Zygorius D, Kolialexi A et al. A Systematic Review of Bisphenol A from Dietary and Non-Dietary Sources during Pregnancy and Its Possible Connection with Fetal Growth Restriction. *Nutrients.* 2021 Jul 15;13(7):2426. doi: 10.3390/nu13072426.

56. Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev.* 2009 Jun;30(4):293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002.
57. Acconcia F, Pallottini V, Marino M. Molecular Mechanisms of Action of BPA. Dose Response. 2015 Oct-Dec; 13(4): 1559325815610582.
58. Boucher JG, Boudreau A, Atlas E. Bisphenol A induces differentiation of human preadipocytes in the absence of glucocorticoid and is inhibited by an estrogen-receptor antagonist. *Nutr Diabetes.* 2014 Jan; 4(1): e102. Published online 2014 Jan 13. doi: 10.1038/nutd.2013.43
59. Tyagi S, Gupta P, Saini AS, Kaushal C, Sharma S. The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011 Oct-Dec; 2(4): 236–240. doi: 10.4103/2231-4040.90879
60. Singh S, Li SS. Epigenetic effects of environmental chemicals bisphenol A and phthalates. *Int J Mol Sci.* 2012. 13(8): p. 10143-53.
61. Jędrzejuk D, Kulcikowska-Plaksej J, Milewicz A, Wilczewska K, Namiesnik J et al. Bisphenol A levels are negatively correlated with serum vitamin D-binding protein and sex hormone-binding globulin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Feb 28;129(2):133-136. doi: 10.20452/pamw.4419.
62. Erden ES, Genç SG, Motor S, Ulutas KT, Bilgic HK, Oktar S et al. Investigation of serum bisphenol A, vitamin D, and parathyroid hormone levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Endocrine.* 2014 Mar;45(2):311-8. doi: 10.1007/s12020-013-0022-z.
63. Kim JK, Khan A, Chbo S, Na J, Lee Y, Bang G, Yu WJ et al. Effect of developmental exposure to bisphenol A on steroid hormone and vitamin D3 metabolism. *Chemosphere* . 2019 Dec;237:124469. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.124469.
64. Johns LE, Ferguson KK, Cantonwine DE, McElrath TF, Mulherjee B, Meeker JD. Urinary BPA and Phthalate Metabolite Concentrations and Plasma Vitamin D Levels in Pregnant Women: A Repeated Measures Analysis. *Environ Health Perspect.* 2017 Aug 31;125(8):087026. doi: 10.1289/EHP1178.
65. Min K, Min J. Urinary Phthalate Metabolites and the Risk of Low Bone Mineral Density and Osteoporosis in Older Women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014. October 2014, 99(10):E1997–E2003.
66. A Al-Griw M, Marwan Z, Hdud I, Shaibi T. Vitamin D mitigates adult onset diseases in male and female mice induced by early-life exposure to endocrine disruptor BPA. *Open Vet J.* Jul-Sep 2021;11(3):407-417. doi: 10.5455/OVJ.2021.v11.i3.12.
67. Sung M, Jee HM, ha EK, Kim JH, Lim DH, Han MY. Serum vitamin D level mitigates fractional exhaled nitric oxide linked to bisphenol-A in school-aged children. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2022 Mar;26(5):1640-1647. doi: 10.26355/eurrev_202203_28232.

68. International Newborn Size Standards. <https://intergrowth21.tghn.org/newborn-size-birth/>
69. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozonon K, Michigami T et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016. 101(2): p. 394-415.
70. Gani LU, How C. Vitamin D deficiency. *Singapore Med J*, 2015. 56(8): p. 433-437. doi: 10.11622/smedj.2015119
71. How Much Weight Should You Gain During Pregnancy? <https://www.cdc.gov/reproductivehealth/maternalinfanthealth/pregnancy-weight-gain.htm>
72. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*, 2009. 30(4): p. 293–342.
73. Beverly S Rubin. Bisphenol A: An endocrine disruptor with widespread exposure and multiple effects. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2011 Oct;127(1-2):27-34. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.05.002. Epub 2011 May 13.
74. Identification of risks from exposure to ENDOCRINE-DISRUPTING CHEMICALS at the country level. 2014: p. 24 pages. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/245744/Identification-of-risks-from-exposure-to-ENDOCRINE-DISRUPTING-CHEMICALS-at-the-country-level.pdf
75. Alonso-Magdalena P, Quesada I, Nadal A. Prenatal Exposure to BPA and Offspring Outcomes: The Diabetogenic Behavior of BPA. Dose Response. 2015 Apr-Jun; 13(2): 1559325815590395. Published online 2015 Jun 12. doi: 10.1177/1559325815590395.
76. Diamante G, Cely I, Zamora Z, Ding J, Blencowe M, Lang J et al. Systems toxicogenomics of prenatal low-dose BPA exposure on liver metabolic pathways, gut microbiota, and metabolic health in mice. *Environ Int*. 2021 Jan;146:106260. doi: 10.1016/j.envint.2020.106260. Epub 2020 Nov 19.
77. Munoz-de-Toro M, Markey CM, Wadia PR, Luque EH, Rubin BS et al. Perinatal Exposure to Bisphenol-A Alters Peripubertal Mammary Gland Development in Mice. *Endocrinology*, 2005. 146(9): p. 4138–4147. doi: 10.1210/en.2005-0340
78. Sohoni P, Sumpter JP. Several environmental oestrogens are also anti-androgens. *J Endocrinol*. 1998 Sep;158(3):327-39. doi: 10.1677/joe.0.1580327.
79. Carlsen E, Giwerman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*, 1992. 305(6854): p. 609-13.
80. E Carlsen, A.G., N Keiding, and N E Skakkebaek, Declining semen quality and increasing incidence of testicular cancer: is there a common cause? *BMJ*. 1992 Sep 12;305(6854):609-13. doi: 10.1136/bmj.305.6854.609.
81. Chitra KC, Latchoumycandane C, mathur PP. Induction of oxidative stress by bisphenol A in the epididymal sperm of rats. *Toxicology*. 2003 Mar 14;185(1-2):119-27. doi: 10.1016/s0300-483x(02)00597-8.

82. Sunman B, Yurdakök K, Kocer-Gümüsel B, Özyüncü Ö, Akbıyık F, Balcı A et al. Prenatal bisphenol a and phthalate exposure are risk factors for male reproductive system development and cord blood sex hormone levels. *Reprod Toxicol*. 2019 Aug;87:146-155. doi: 10.1016/j.reprotox.2019.05.065.
83. Caporossi L, Papaleo B. Exposure to Bisphenol a and Gender Differences: From Rodents to Humans Evidences and Hypothesis about the Health Effects. *J Xenobiot*. 2015 Apr 29; 5(1): 5264. Published online 2015 Nov 5. doi: 10.4081/xeno.2015.5264
84. Dalkan C, Uncu M, Duran S, Bahçeciler NN. Association of cord blood bisphenol A (BPA) with cord blood adiponectin, leptin, fetal growth; adiposity and neoantal complications in a newborn cohort. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 Aug;33(15):2588-2593. doi: 10.1080/14767058.2018.1555808.
85. Chou WC, Chen JL, Lin CF, Chen YC, Shih FC, Chuang CY. Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ Health*. 2011 Nov 3;10:94. doi: 10.1186/1476-069X-10-94.
86. Kim KY, Lee E, Kim Y. The Association between Bisphenol A Exposure and Obesity in Children—A Systematic Review with Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jul; 16(14): 2521. Published online 2019 Jul 15. doi: 10.3390/ijerph16142521
87. Gounden V, Warasally MZ, Magwai T, Naidoo R, Chuturgoon A. A pilot study: Relationship between Bisphenol A, Bisphenol A glucuronide and sex steroid hormone levels in cord blood in A South African population. *Reprod Toxicol*. 2021 Mar;100:83-89. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.01.004.
88. Szkudelska K, Okulicz M, Szkudelska T. Bisphenol A disturbs metabolism of primary rat adipocytes without affecting adipokine secretion. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 May;28(18):23301-23309. doi: 10.1007/s11356-021-12411-0.
89. Çoğulu Özgür. Endocrine Disrupters and Epigenetics. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2015;7(Suppl 2):77-92.
90. Gao H, tong J, Zhu B, Chen Y, Ye A, Liang C et al. Lag associations of gestational phthalate exposure with maternal serum vitamin D levels: Repeated measure analysis. *Chemosphere* Volume 299, July 2022, 134319. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.134319>.
91. S. Balasubramanian. Vitamin D deficiency in breastfed infants & the need for routine vitamin D supplementation. *Indian J Med Res*. 2011 Mar; 133(3): 250–252.
92. Urrutia-Pereira M, Solé D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015 Mar; 33(1): 104–113. doi: 10.1016/j.rpped.2014.05.004
93. Halicioglu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012. 26(1): p. 53-60. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01238.x.

94. Özdemir AA, Gündemir YE, Küçük M, Sarıcı DY, Elgörmüş Y, Çağ Y et al. Vitamin D Deficiency in Pregnant Women and Their Infants. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018 Mar; 10(1): 44–50. Published online 2018 Feb 26. doi: 10.4274/jcrpe.4706
95. Sağlık Çalışanlarının Annelere D Vitamini Desteği ile İlgili Bilgi ve Tutumlarının Değerlendirilmesi. *The Medical Bulletin of Şişli Etfal Hospital*, 2017, 51(1). DOI: 10.5350/SEMB.20161021125831
96. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal Vitamin D Status and Delivery by Cesarean. *Nutrients*. 2012 Apr; 4(4): 319–330. Published online 2012 Apr 20. doi: 10.3390/nu4040319
97. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Mar; 94(3): 940–945. Published online 2008 Dec 23. doi: 10.1210/jc.2008-1217
98. Sim JJ, Lac PT, Liu IL, Meguerditchian SO, Kumar VA, Kujubu DA, Rasgon. Vitamin D deficiency and anemia: a cross-sectional study. *Ann Hematol*. 2010 May;89(5):447-52. doi: 10.1007/s00277-009-0850-3.
99. Brandi ML, Bandinelli S, Iantomasi T, Giusti F, Talluri E, Sini G, et al. Association between vitamin D and bisphenol A levels in an elderly Italian population: results from the InCHIANTI study. *Endocr Connect*. 2022 Mar 16;11(3):e210571. doi: 10.1530/EC-21-0571.
100. Foster WG, Kubwabo C, Kosarac I, Gregorovich S, Aryal G, Coleman K. Free bisphenol A (BPA), BPA-Glucuronide (BPA-G), and total BPA concentrations in maternal serum and urine during pregnancy and umbilical cord blood at delivery. *Emerging Contaminants*, 2019,(5): 279-287.
101. Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, Ferrari GP, Pacini P, Wagner-Mahler K et al. Unconjugated bisphenol A cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod*. 2012 Apr;27(4):983-90. doi: 10.1093/humrep/der451.

8. EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-1583

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 02 TEMMUZ 2019 SALI
Toplantı No : 2019/17
Proje No : GO 19/701 (Değerlendirme Tarihi: 02.07.2019)
Karar No : 2019/17-50

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Pınar ERKEKOĞLU, Arş. Gör. Anıl YIRÜN, Arş. Gör. Aylin BALCI ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI'nın doktora tezi olan, GO 19/701 kayıt numaralı, "**Kord Kanında Bisfenol A ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki**" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 01 Ağustos 2019-01 Kasım 2020 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan **uygun bulunmuştur**. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU	(Başkan)	9 Doç. Dr. Gözde GİRGİN	(Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	10 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
İZİNLİ		İZİNLİ	
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARA	(Üye)	11. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
4. Prof. Dr. Necla SAĞLAM	(Üye)	12. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-2019

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 05 KASIM 2019 SALI
Toplantı No : 2019/26
Proje No : GO 19/701 (Onay Tarihi: 02.07.2019)
Karar No : 2019/26-06

Kurulumuzun 02.07.2019 tarihli toplantısında GO 19/701 kayıt numarası ile onaylanmış olan, Üniversitemiz Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Kadriye YURDAKÖK'ün sorumlu araştırmacı olduğu, Doç. Dr. Pınar ERKEKOĞLU, Arş. Gör. Anıl YIRÜN, Arş. Gör. Aylin BALCI ile birlikte çalışacakları ve Uzm. Dr. Fatma Pınar TABANLI'nın doktora tezi olan, GO 19/701 kayıt numaralı, "**Kord Kanında Bisfenol A ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki**" başlıklı projeniz için vermiş olduğunuz araştırmacı revizyonu dilekçeniz Kurulumuzun 05.11.2019 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve **uygun bulunmuştur**. Etik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi uzmanlarından Doç. Dr. Şadıman Kıykaç ALTINBAŞ ve Op. Dr. Sedef RAMOĞLU yardımcı araştırmacı olarak proje ekibine dahil edilmiş ve kayıtlarımıza eklenmiştir. Çalışma tamamlandığında sonuçlarını içeren bir rapor örneğinin Etik Kurulumuza gönderilmesi gerekmektedir.

1. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN	(Başkan)	9. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR	(Üye)
İZİNLİ		İZİNLİ	
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU	(Üye)	10. Doç. Dr. Can Ebru KURT	(Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım SIVKA	(Üye)	11. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL	(Üye)
4. Prof. Dr. Nedret SAĞLAM	(Üye)	12. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ	(Üye)

EK-2. Kord Kanında Bisfenol A ve Vitamin D Düzeyleri Arasındaki İlişki

Kayıt No

Anne ve Bebek Bilgileri

Bebek ile ilgili:

- Doğum haftası
- Doğum kilosu
- Cinsiyeti
- Doğum tarihi

Anne ile ilgili:

- Ad Soyad
- Doğum tarihi
- Gebelik öncesi vücut ağırlığı
- Gebelik sonunda vücut ağırlığı
- Boy
- Sürekli kullandığınız ilaç var mı?
Hayır
Evet
Evetse ilacın adı
- Bir hastalığınız var mı ? (böbrek hastalığı, Diabetes Mellitus, karaciğer hastalığı...) (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
- Sigara kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
Evetse günde kaç adet
- Alkol kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
Evetse ne sıklıkta ?
Hergün
Haftada bir
Ayda bir
Nadiren

EK-3. Bisfenol A ile Temas Öyküsü Anket Formu

1. Süt içiyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Sokak sütü
Kendi hayvanınızın sütü
Uzun ömürlü kutu sütü
Pastörize günlük süt
2. Yemekleri plastik kaplarda saklar mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
3. Yemekleri ısıtmak için plastik kap kullanır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
4. Sıcak yemekleri plastik kaplara koyup saklar mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
5. Konserve yiyecek alır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
6. Teneke kutuda içecek veya yiyecek tüketir misiniz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
7. Gebeliğiniz boyunca faks cihazı kullandınız mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
8. Alışverişleri siz mi yaparsınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
9. Kasa fişlerini siz mi alırsınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

10. Bulaşık makinesinde plastik kap yıkıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

11. Mikrodalga fırında plastik kaplarla yiyecek ısıtıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

12. Plastik kettle (su ısıtıcısı) kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

13. Pimapen pencere çerçeveniz var mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

14. Evde plastik kaplama eşya var mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

15. Evin dış yüzünde plastik kaplama (yalı baskısı) var mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

16. Yerler plastik kaplama mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

17. Duş perdeniz var mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

18. Araba kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
Evetse günde kaç saat araba içinde geçiyor?

19. Temizlik yaparken ya da bulaşık yıkarken plastik eldiven giyer misiniz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet

20. Plastik masa örtüsü kullanır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
21. Plastik tabak, kupa, bardak kullanır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
22. Plastik içinde sirke, limon suyu, meşrubat alır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
23. Yazıcı kullanır mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
24. Son 6 ayda boya-badana yaptırdınız mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
25. Evinizde oda spreyi, parfümü, koku kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
26. Son 1 yılda yeni halı aldınız mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
27. Evde plastik mobilya- PVC (dolap, banyo dolabı, mutfak dolabı, masa, büfe...) var mı?
Hayır
Evet
28. Makyaj yapar mısınız? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
29. Evde temizlik malzemelerini siz mi kullanırsınız? Yardımcınız var mı?
(cevabı daire içine alınız)
Ben kullanırım
Yardımcım var

30. Son 48 saat içinde temizlik ürünü, güzel kokulu deterjan, güzel kokulu yumuşatıcı, nişastalı ütü kolası, halı temizleyici, ayakkabı boyası, mobilya cilası, araba içi temizleyici kullandınız mı? (cevabı daire içine alınız)

Hayır

Evet

31. Son 48 saat içinde yaşlanmayı önleyici krem veya gece kremi, yüz temizleme kremi, yüz maskesi, güneş koruyucu, bebek yağı, el kremi ya da losyonu, ruj, fondoten, göz farı, maskara, pudra, parfüm, kolonya, duş jeli, saç spreyi, saç jölesi, saç kremi kullandınız mı? (cevabı daire içine alınız)

Hayır

Evet



EK-4. Gebelikte Vitamin D Anket Formu

1. Gebelikte vitamin desteği aldınız mı?
Hayır
Evet
Evetse hangi vitamin ve ne kadar süre kullandığınızı yazınız
2. Kaçınıcı gebelik
3. Önceki gebelikle arasındaki süre
4. Günde kaç saat açık havada geçirirsiniz?
5. İşe nasıl gidersiniz? (cevabı daire içine alınız)
yürüyerek
toplu taşımayla
kendi aracınızla
6. Güneş koruyucu krem kullanır mısınız?
Hayır
Evet
Evetse
Yüz
Kollar
Açıkta kalan tüm yerler
Bacaklar
7. Her gün günlük krem kullanıyor musunuz? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
8. Muayenelerinizde D vitamini düzeyi bakıldı mı? (cevabı daire içine alınız)
Hayır
Evet
Evetse tetkik sonucunuz nedir?
9. Güneşten korunurken ne kullanırsınız? (cevabı daire içine alınız)
Şapka-gözlük
Krem
Baş örtüsü

10. Gebeliğiniz süresince Balık ne kadar tükettiniz? (cevabı daire içine alınız)

Haftada 2 kez ve daha fazla

Haftada 1 kez

Ayda 1 kez

Hiç yemedim

11. Gebeliğiniz süresince Yumurta ne kadar tükettiniz? (cevabı daire içine alınız)

Haftada 2 kez ve daha fazla

Haftada 1 kez

Ayda 1 kez

Hiç yemedim

12. Gebeliğiniz süresince süt ve süt ürünlerini (tereyağ, kefir, ayran, yogurt) ne kadar tükettiniz? (cevabı daire içine alınız)

Haftada 2 kez ve daha fazla

Haftada 1 kez

Ayda 1 kez

Hiç yemedim

13. Gebeliğiniz süresince ciğer ne kadar tükettiniz? (cevabı daire içine alınız)

Haftada 2 kez ve daha fazla

Haftada 1 kez

Ayda 1 kez

Hiç yemedim

14. Gebelikte balık yağı kullandınız mı? (cevabı daire içine alınız)

Hayır

Evet

Evetse kullandığınız ürünün adı nedir?

EK-5. Orjinallik Ekran Çıktısı

KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİ

ORJİNALLİK RAPORU

% 18	% 15	% 7	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 4
2	acikbilim.yok.gov.tr İnternet Kaynağı	% 2
3	turkish.elisatest-kit.com İnternet Kaynağı	% 2
4	openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
5	www.karger.com İnternet Kaynağı	% 1
6	Tomaschitz, A.. "Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system", Clinica Chimica Acta, 20100906 Yayın	% 1
7	docplayer.biz.tr İnternet Kaynağı	% 1
8	doczz.biz.tr İnternet Kaynağı	

EK-6. Dijital Makbuz



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Fatma Pinar Tabanlı
 Ödev başlığı: KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ ARASI...
 Gönderi Başlığı: KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ ARASI...
 Dosya adı: ORD_KANINDA_B_SFENOL_A_VE_V_TAM_N_D_DZ_EYLER_ARASI...
 Dosya boyutu: 67.74K
 Sayfa sayısı: 26
 Kelime sayısı: 6,438
 Karakter sayısı: 42,761
 Gönderim Tarihi: 08-Ağu-2022 12:07ÖS (UTC+0300)
 Gönderim Numarası: 1880212367

T.C.
 HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
 SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KORD KANINDA BİSFENOL A VE VİTAMİN D DÜZEYLERİ
 ARASINDAKİ İLİŞKİ

Uzm. Dr. Fatma Pinar TABANLI

Sosyal Politikası Programı
 DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
 Prof. Dr. Kadriye YÜREKÖR

ANKARA
 2022

9. ÖZGEÇMİŞ



