

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**GEBELİKLERİ BOYUNCA D VİTAMİNİ TAKVİYESİ
ALMIŞ VE ALMAMIŞ GEBELERDE VE EŞ ZAMANLI
BEBEKLERİN KORD KANINDA VİTAMİN D
DÜZEYİNİN SOSYODEMOGRAFİK VERİLERLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Turgay ARAS
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zerrin ORBAK

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

İLGİ : 12.10.2017 tarih ve E.1700282061 sayılı yazınız.

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Turgay ARAS'ın “ Gebelikleri Boyunca D Vitamini Takviyesi Almış ve Almamış Gebelerde ve Eş Zamanlı Bebeklerin Kord Kanında Vitamin D Düzeyinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi ” konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 13.10.2017 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

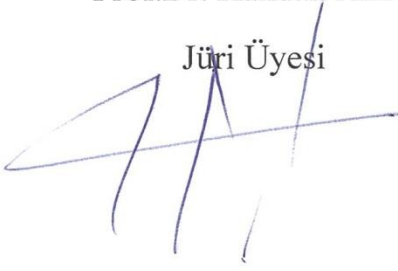
Bilgilerinize arz ederiz.


Prof.Dr. Zerrin ORBAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Ana Bilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

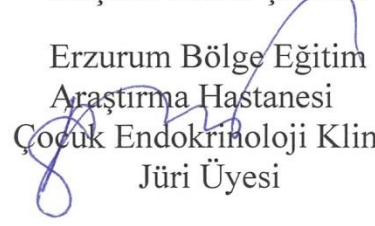
Prof.Dr. Handan ALP

Jüri Üyesi



Doç.Dr. Atilla ÇAYIR

Erzurum Bölge Eğitim
Araştırma Hastanesi
Çocuk Endokrinoloji Kliniği
Jüri Üyesi



ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın 04.12.2014 tarih ve 1E karar nolu kürsü kurulu kararı “ Gebelikleri Boyunca D vitamini Takviyesi Almış ve Almamış Gebelerde ve Eş Zamanlı Bebeklerin Kord Kanında D vitamini Düzeyinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Turgay ARAS tarafından çalışılması uygun görülmüş. Seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09,06,2017 tarih ve 3 .nolu toplantısında 33 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 30.11.2016 tarih ve 8nolu oturumunda 86 karar nosu ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	vi
TEŞEKKÜR	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. D vitamini Yapısı	3
2.2. D vitamininin Metabolizması.....	4
2.3. D vitamini ve Kalsiyum Fosfor Metabolizması	5
2.3.1. Kalsiyum	6
2.3.2. Fosfor	7
2.3.3. Parathormon	7
2.4. Normal Serum D vitamini Düzeyi ve Gereksinimi.....	8
2.5. D vitamininin Kemik Doku Dışı Organlara ve Sistemlere Etkisi	9
2.5.1. Deri.....	9
2.5.2. Bağışıklık sistemi	9
2.5.3. Kanser	9
2.5.4. Psikiyatrik Durumlar	10
2.6. Hücre Proliferasyonu ve Diferansiyasyonu	10
2.7. D vitamini ve Gebelik	11
2.8. D vitamininin Gebelik Dönemine Etkileri	12
2.8.1. Fetal Döneme Etkileri	12
2.8.2. Perinatal Döneme Etkileri	13
2.8.2.1. Doğum Şekli	13
2.8.2.2. Doğum Ağırlığı	13
2.8.2.3. Doğum Defektleri.....	14
2.9. Nutrisyonel Rikets ve Osteomalazi Korunma ve Tedavi.....	14

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	16
3.1. Çalışmaya Dâhil Edilecek Gebe ve Bebeklerin Toplanması	16
3.1.1. Gebelerin Çalışmamıza Dâhil Edilme Kriterleri.....	16
3.1.2. Bebeklerin Çalışmamıza Dâhil Edilme Kriterleri:	17
3.2. Kan Örneklerinin İncelenmesi	17
3.2.1. Serum 25 (OH) D Düzeyi	17
3.2.2. Serum Parathormon Düzeyi	17
3.2.3. Serum Alkalenfosfataz, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri	17
3.3. Anne ve Bebeklerin Yenidoğan Döneminde ve 1. Ayında Değerlendirilmesi	18
3.3.1. Annelerin Değerlendirilmesi	18
3.3.2. Yenidoğanın Değerlendirilmesi	18
3.3.3. Birinci Ayında Bebeklerin Değerlendirilmesi	19
3.4. Verilerin Değerlendirilmesi	19
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA	36
6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR	46

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. D Vitaminin Moleküler Yapısı	3
Şekil 2. Vitamini Metabolizması	5
Şekil 3. D Vitamini Eksikliğinin Sistemlere Etkisi	10
Şekil 4. Anne D Vitamini İle Kord Kanı D Vitamini Arasındaki Korelasyon Grafığı	24
Şekil 5. Anne D vitamini İle Kord Kanı ALP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı	25
Şekil 6. Anne Ca İle Kord Kanı Ca Arasındaki Korelasyon Grafığı	25
Şekil 7. Anne P Düzeyleri ile Kord Kanı P Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı	26
Şekil 8. Kord Kanı 25OHVİTD Düzeyleri İle Kord Kanı Mg Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı	26
Şekil 9. Kord Kanı Mg düzeyleri İle Kord Kanı P Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı.....	27
Şekil 10. Kord Kanı PTH Düzeyleri İle Kord Kanı Ca Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı.....	27
Şekil 11. Kord Kanı ALP düzeyleri ile Kord Kanı Ca Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafığı.....	28
Şekil 12. Gebe, Kord Kanı ve 1 Ay sonraki kontrol D vitamini Düzeyleri Dağılımı (%)	35

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Annelerin Sosyodemografik Özellikleri	20
Tablo 2. Gebelerin D vitamini düzeyleri(%).....	21
Tablo 3. D vitamin Kullanım Durumuna Göre 25OHVitD, PTH, ALP, Ca, MG ve P Değerleri	21
Tablo 4. Sosyodemografik Verilerin 25OHVitD, ALP, Ca, P ve Mg Değerleri İle Karşılaştırılması	22
Tablo 5. Bebeklerin Demografik Özellikleri.....	22
Tablo 6. Annelerin Gebelikleri Sırasında D Vitamini Desteği Alıp Almamasına Göre Bebeklerin Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi	23
Tablo 7. Anne ve Kord Kanı Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği.....	29
Tablo 8. Annelerin Gebelikleri Sırasında D vitamini Desteği İle Kord Kanı 25OHVİTD,PTH, ALP, Ca, P Ve MG düzeylerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 9. Anne 25OHVİTD düzeyleri İle Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	30
Tablo 10. Anne D Vitamini Düzeylerinin Kord Kanı 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg Değerleri İle Karşılaştırılması.....	31
Tablo 11. Kord Kanı D vitamini düzeyleri ile bebeklerin demografik verilerin karşılaştırılması.....	32
Tablo 12. Kord Kanı D vitamini Düzeyleri İle Kord Kanı PTH, ALP, Ca,P ve Mg Düzeylerinin Karşılaştırılması	32
Tablo 13. Kord kanı D Vitamini Düzeyleri İle Suplementasyon Sonrası Alınan Kontrol 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg Değerlerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 14. D Vitamin Suplementasyonu Sonrası 1 Aylık Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması	34
Tablo 15. Kord Kanındaki 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg ve Değerleri D Vitamini Suplementasyonu Sonrası Bakılan Değerleri İle Karşılaştırılması.....	34

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ATP	: Adenozin trifosfat
ALP	: Alkalen fosfataz
CYP27A1	: 25 hidroksilaz
CYP27B1	: 1 alfa hidroksilaz
CYP24	: 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaz
Ca	: Kalsiyum
Cm	: Santimetre
Da	: Dalton
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DI	: Desilitre
FGF23	: Fibroblast growth faktör 23
Gr	: Gram
IVF	: İnvitro fertilizasyon
IGF-1	: İnsülin growth faktör-1
IL	: İnterlökin
L	: Litre
IU	: İnternasyonal ünite
MI	: Mililitre
Mg	: Magnezyum
mg/gün	: miligram/gün
µg	: Mikrogram
Ng	: Nanogram
Nmol	: Nanomol
Na	: Sodyum
PRO-VİTAMİN D3	: 7-dihidrokoolesterol
P	: Fosfor
PTH	: Parathormon
RXR	: Retinoik Asit X Reseptörü
RNA	: Ribonükleik asit
U	: Ünite
USA	: United States of America
UVB	: Ultraviyole B

VDR	: Vitamin D Reseptör
VDR-RXR	: vitamin D ve retinoik asit X reseptör
VİTAMİN D2	: Ergokalsiferol
VİTAMİN D3	: Kolekalsiferol
1,25 (OH) 2D	: 1,25 dihidroksivitamin D (Kalsitriol)
25 (OH) D	: 25 hidroksivitamin D (kalsidiol)
24,25 (OH) D2	: 24,25 hidroksivitamin D
2,3-DPG	: 2,3 difosfogliserat



TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda geçirdiğim uzmanlık eğitimim boyunca bizimle profesyonelliğin ötesinde, abi abla gibi sadece mesleki değil bütün sorunlarımızda yanımızda olan başta tez danışmanım ve anabilim başkanımız Prof. Dr. Zerrin ORBAK olmak üzere bütün hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürler ederim.

Atatürk üniversitesi Tıp fakültesine başladığım yıldan itibaren meslek hayatım boyunca bana emeği geçen beraber çalışma fırsatı bulduğum bütün çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tez dönemimde bana yardım eden bütün asistan arkadaşlarıma, yine desteklerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr.Nurinnisa ÖZTÜRK ve laborant Ayla KARA başta olmak üzere tüm laboratuvar ekibine, Dr.Engin İhsan TURAN'a teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim ve tez çalışmamın her kademesinde benden desteğini ve yardımlarını hiç esirgemeyen arkadaştan öte Yrd. Doç. Dr. Handan KÖKSAL ALAY'A teşekkür ederim.

Babam Veli ARAS'a, Annem Seher ARAS'a, ablam Tülay Tufan'a ve kardeşim Tuncay ARAS'a hayatımın hiçbir döneminde beni yalnız bırakmadıkları için teşekkür ederim.

Eşim Hayriye Asuman'a, çocuklarım Kerem ve Ece'ye hayatıma girdikleri günden itibaren bana olan desteklerinden ve sabırlarından dolayı teşekkür ederim.

Ve hepimize bu fırsatı sağlayan Mustafa Kemal ATATÜRK'e minnettarlığımı sunarım.

Güzellikler hayatımızdan hiç eksik olmasın...

Dr. Turgay ARAS

ÖZET

Gebelikleri Boyunca D vitamini Takviyesi Almış ve Almamış Gebelerde ve Eş Zamanlı Bebeklerin Kord Kanında D vitamini Düzeyinin Sosyodemografik Verilerle İlişkisi

Giriş ve Amaç: D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenleyen ve yağda eriyen bir vitamindir. Ülkemiz güneşli bir bölge olmasına rağmen D vitamini eksikliği gebeler ve bebeklerinde toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir sorundur. Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı ve yetersiz güneşe maruz kalmaları nedeniyle annelerde D vitamini eksikliği ciddi boyutlarda görülmektedir. Bu çalışmada gebelikleri boyunca D vitamini takviyesi almış ve almamış annelerle birlikte eş zamanlı kord kanında D vitamini düzeyini sosyodemografik verilerle birlikte değerlendirmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışma kapsamına Erzurum ilimizde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi kadın hastalıkları ve doğum kliniğinde doğum yapan sağlıklı gebeleri ve sağlıklı term bebekleri alındı. Doğum sırasında anne ve kord kanı örneklerinde D vitamini, parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg) ve alkalenfosfataz (ALP) düzeylerine bakıldı. Gebelikleri döneminde D vitamini alan ve almayan anneler iki gruba ayrıldı. Eş zamanlı sosyodemografik veriler, D vitamini alma öyküsü ve kord kanı D vitamini düzeylerine göre gruplar oluşturuldu. Bebeklere D vitamini suplementasyonu başladıktan 1 ay sonra sosyodemografik veriler ve D vitamini düzeyine etkisi tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma kapsamına 46 anne ve sağlıklı bebekleri alındı. Annelerimizin %13'ü 16-25 yaş, %65'i 26-35 yaş ve %21,7'si 36-45 yaş grubu aralığındaydı. Gebelerin 29'u (%63) gebelikleri sırasında D vitamini kullanmış, 17'si (%37) kullanmamıştı. Gebelik süresince D vitamini kullanan annelerin D vitamin düzeyi ortalaması $8,9 \pm 4,8$ mg /dl, kullanmayan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması $5,4 \pm 2,8$ mg/dl olup, D vitamini kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,015$). Annelerin D vitamini düzeyleri, kord kanında bakılan D vitamini düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel

olarak anlamlı korelasyon saptandı($r=0.410, p=0$). Annelerin gebelikleri sırasında D vitamini desteği alıp almama durumlarına göre gruplandırıldığında, annesi D vitamini alan bebeklerin kord kanı D vitamini düzeyi anlamlı olarak yüksekti. Kord kanı D vitamini düzeyi ile D vitamini suplementasyonu sonrası alınan 25OHVitD düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptandı($p=0,004$). D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde gebelerin %82,6'sı ($n=38$) eksiklik, %15,2'si ($n=7$) yetersizlik ve %2,2'si ($n=1$) yeterlilik şeklinde iken, kord kanında bu oranlar %17,4 ($n=8$) eksiklik, %28,3 ($n=15$) yetersizlik ve %54,3($n=25$) yeterlilik şeklindeydi. Suplementasyon sonrası ise %2,2'si ($n=1$) eksiklik, %10,9'u ($n=5$) yetersizlik ve %87'sinde($n=40$) yeterlilik bulundu.

Sonuç: Gebelikte D vitamini düzeyinin kord kanı D vitamini düzeyini etkilediği, gebelik süresince alınan D vitaminin ve doğumdan sonra başlanan D vitamini suplementasyonun çok önemli olduğu görüldü. D vitamini düzeyinin yenidoğan döneminde büyümeyi etkilemediği, profilaktik olarak verilen 400 Ü/gün D vitaminin ise yeterli olduğu bulundu.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, yenidoğan D vitamini suplementasyonu, kord kanı.

ABSTRACT

The Relation between Vitamin D Levels in Gravidas with and without Vitamin D Supplementation in Pregnancy and in Synchronous Babies' Cord Blood and Sociodemographic Data

Introduction and Aim: Vitamin D regulates calcium and phosphorus metabolism and is soluble in fat. Although Turkey is a sunny region, vitamin D deficiency is a major problem in gravidas and infants that concerns the health of the population. Vitamin D deficiency in mothers is particularly serious due to insufficient D vitamin intake and inadequate exposure to the sun in women of childbearing age. The purpose of this study was to evaluate vitamin D levels in synchronized cord blood and in mothers with or without vitamin D supplementation during pregnancy.

Methods: Healthy pregnant women giving birth in the gynecology and obstetrics clinic of the Atatürk University Medical Faculty in Erzurum and healthy term babies were enrolled in the study. Levels of vitamin D, parathyroid hormone, calcium, phosphorus, magnesium and alkaline phosphatase were measured in maternal and cord blood specimens during birth. Mothers receiving vitamin D and mothers not receiving it were divided into two groups. Groups were also established based on sociodemographic data, vitamin D intake history, and vitamin D levels in cord blood. The effect on sociodemographic data and vitamin D levels was re-evaluated one month after the start of vitamin D supplementation.

Results: 46 mothers and healthy babies were enrolled. Thirteen percent of mothers were aged 16-25, 65% were aged 26-35 and 21.7% were aged 36-45. Twenty-nine gravidas (63%) used vitamin D during pregnancy, while 17 (37%) did not use it. The mean vitamin D level of mothers using vitamin D during pregnancy was 8.9 ± 4.8 mg /dl, and the mean level in those not using vitamin D was 5.4 ± 2.8 mg/dl. The difference between the two groups was statistically significant ($p=0.015$). Significant correlation was determined when mothers' vitamin D levels were compared with vitamin D levels in cord blood ($r=0.410, p=0$). When mothers were grouped depending on receipt of vitamin D support or not, cord blood vitamin D

levels of babies of mothers receiving vitamin D were significantly high. Significant variation was determined between cord blood levels and 25OHVitD levels after vitamin D supplementation ($p=0.004$). In terms of vitamin D levels, 82.6% ($n=38$) of gravidas were deficient, 15.2% ($n=7$) were insufficient and 2.2% ($n=1$) were sufficient. The comparable levels in cord blood were 17.4% ($n=8$) deficiency, 28.3% ($n=15$) insufficiency and 54.3% ($n=25$) sufficiency. Following supplementation, deficiency was determined in 2.2% ($n=1$), insufficiency in 10.9% ($n=5$) and sufficiency in 87% ($n=40$).

Conclusion: Vitamin D supplementation in pregnancy affects cord blood vitamin D levels, and vitamin D received during pregnancy and supplementation after birth are of major importance. Vitamin D levels do not affect growth in the neonatal period, and 400 U/day administered prophylactically is sufficient.

Key Words: Pregnancy, newborn vitamin D supplementation, cord blood

1. GİRİŞ VE AMAÇ

D vitamini, kalsiyum ve fosfor metabolizmasında anahtar rol oynayan ve yağda eriyen bir vitamindir. Kalsiyum ve fosfor metabolizmasında D vitamini yanı sıra paratroid hormon (PTH) ve kalsitonin de görev almaktadır¹. D vitamini kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığında önemli rolü olan bir moleküldür. D vitamininin iskelet sağlığının korunması ve mineralizasyonunun sağlanması gibi bilinen etkilerinin dışında son epidemiyolojik çalışmalar sonucunda antiinflamatuvar, immunmodulatör ve antineoplastik etkilerinin olduğu da tespit edilmiştir^{2,3}.

Ülkemiz güneşli bir bölge olmasına rağmen D vitamini eksikliği gebeler ve bebeklerinde toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir sorundur. Gelişmiş ülkelerde süt çocuklarına profilaktik dozda D vitamini verilmesi, gıda maddelerine D vitamini eklenmesi, güneş ışınları ve D vitamininden zengin gıdalardan faydalanma konusunda halkın bilgilendirilmesi ile görülme oranı azalmıştır. Ancak gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle kırsal kesimlerde beslenme, güneşlenme yetersizlikleri ve halkın bilgi eksikliği D vitamini eksikliğinin görülme sıklığını artırmaktadır.^{4,5}

D vitamininin pek çok hücrel fonksiyonlarda görevinin anlaşılması ile gebelik dönemindeki rolü giderek artmıştır. Gebelik döneminde D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında çeşitli değişiklikler oluşmakta ve bu durum bebeği etkileyebilmektedir. D vitamini metabolizmasındaki bozukluklar sadece intrauterin dönemde değil postnatal dönemde de sorunlara yol açabilmektedir⁶.

Doğurganlık yaşındaki kadınların yetersiz D vitamini alımı ve yetersiz güneşe maruz kalmaları nedeniyle annelerde D vitamini eksikliği ciddi boyutlarda görülmektedir. Maternal D vitamini eksikliği ülkemizde erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği sıklığının artmasına neden olmaktadır. Tüm çocuklara D vitamini desteği yapılırsa bile maternal D vitamini eksikliği olan infant ve süt çocuklarının D vitamini eksikliği riski taşıdığı belirtilmektedir^{7,8}.

D vitamini yetersizliğini önlemenin en önemli yolu anne ve bebeklerin yeterli süre güneş ışınlarına maruz kalmasıdır. Bu amaçla çocukların ve annelerinin, vücutlarının en az %6'lık bir kısmının güneş ışınına doğrudan maruz kalmaları gerektiği önerilmektedir^{8,9}.

Yenidoğan bebeğin D vitamini düzeyini özellikle son trimesterde plasenta yoluyla bebeğe geçen D vitamini belirlemektedir⁸. Annelerde D vitamininin yetersiz olmasının yanı sıra gebelikte D vitamini desteği yapılmaması da bebekte D vitamini eksikliği gelişmesi için başka bir risk faktörüdür⁸. Bu durum maternal D vitamini eksikliğinin önemini arttırmaktadır. Bununla beraber, son yıllarda güneşli ülkelerde bile D vitamini desteğine rağmen raşitizm vakalarının görülmeye devam etmesi, bu alandaki koruyucu çalışmaların hızlanmasına yol açmıştır^{10,11}.

Ülkemizde maternal D vitamini eksikliği yüksek oranlarda görülmektedir. Ancak kordon kanı düşük D vitamini düzeyine sahip bebeklerin altıncı ay-1 yılsonundaki D vitamini düzeylerini belirleyen az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle maternal ve infant D vitamini düzeylerinin bilinmesi ve önlemlerinin alınması gerekmektedir^{12,13}.

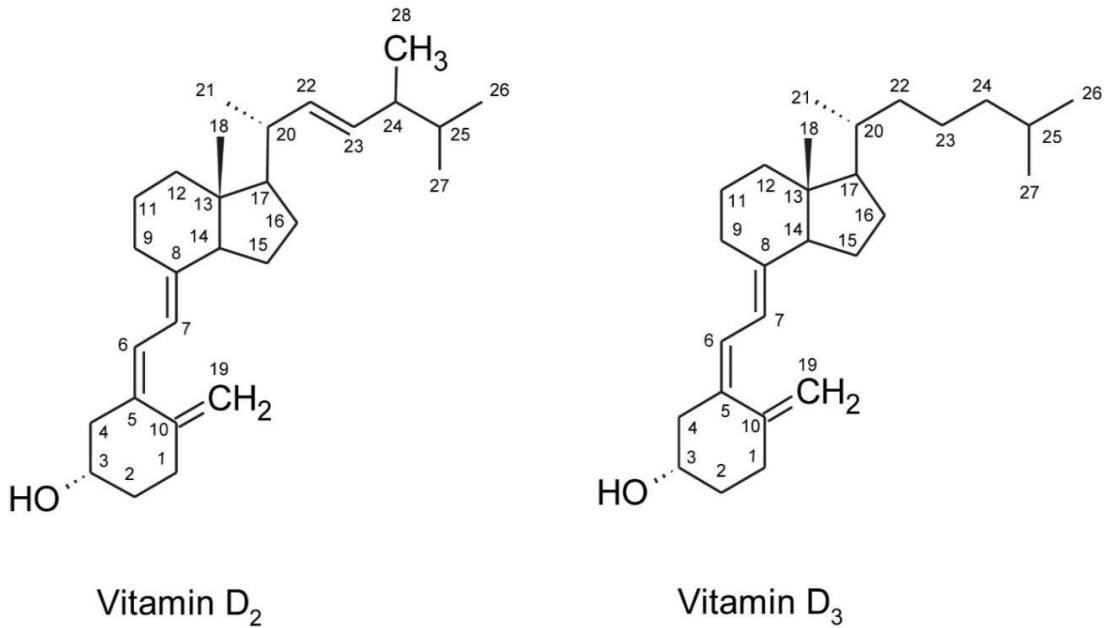
Bu çalışmada ilimizdeki sağlıklı gebelerde maternal, kord kanı ve 1. ayındaki bebeklerde D vitamini düzeylerinin belirlenmesi ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisini araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D vitamini Yapısı

D vitamini, yapısal olarak steroid hormonuna benzeyen, deride sentez edilebildiği için teknik olarak vitamin olmayan, kalsiyum-fosfor metabolizmasının düzenlenmesi ve kemik mineralizasyonunda önemli görevleri olan bir bileşiktir ^{1, 14, 15}.

D vitamini terimi iki sekosteroid olan vitamin D₂ (ergokalsiferol) ve vitamin D₃ (kolekalsiferol)'ü ifade etmektedir. Her ikisi de 280-320 nm dalga boyundaki UVB ışınları sayesinde sterol prekürsörlerinden oluşmaktadır. Vitamin D₂ sadece bitkilerde ve mantarlarda bulunan sterol olan ergosterollerden oluşmaktadır. Vitamin D₃ ise deride yüksek oranda bulunan 7-dihidrokolessterolden (pro-vitamin D₃) yapılmaktadır. Vitamin D₂ ve D₃, yan zincirlerinde farklılık gösterir. Vitamin D₂ de C24 de bir metil grubu ve C22 ve C23 arasında bir çift bağ vardır. Farklı kimyasal yapıda olmalarına rağmen her ikisi de 25 (OH) D ve 1,25 (OH) 2D ye dönüşmektedir. Vitamin D₂ ve vitamin D₃ 'ün kimyasal yapısı Şekil 1'de özetlenmiştir ¹⁶.



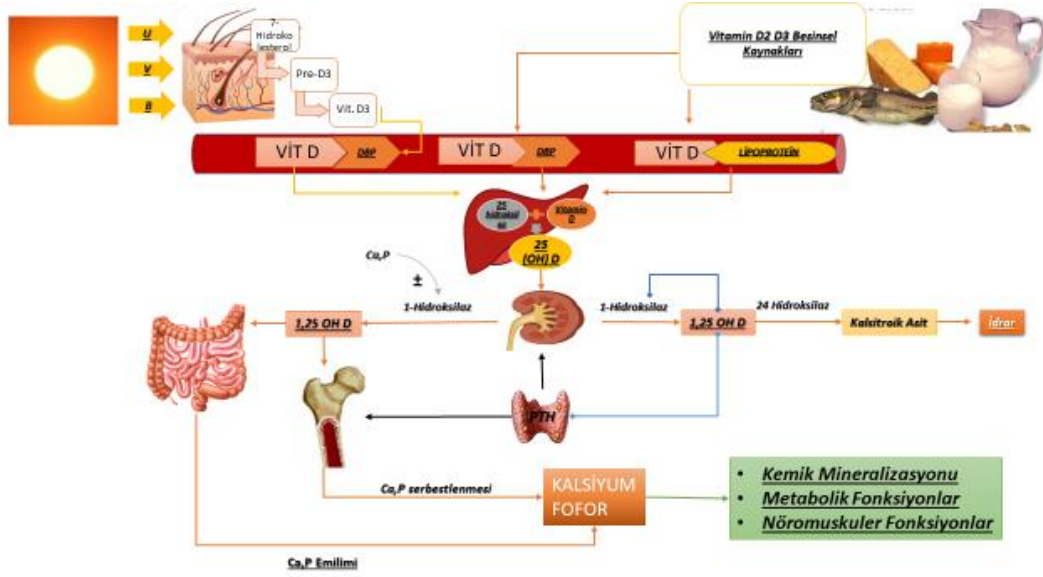
Şekil 1. D Vitaminin Moleküler Yapısı

2.2. D vitamininin Metabolizması

D vitamininin iki formu ve çeşitli metabolitleri vardır. Vitamin D2 ergokalsiferol ve vitamin D3 kolekalsiferol olarak adlandırılır. Vitamin D3 güneş ışığındaki ultraviyole B ışınlarına tepki olarak deride üretilir¹⁷. Aynı zamanda diyetten ve suplemantasyonlardan da elde edilebilir. Derin deniz balıklarının, yumurta sarısının ve karaciğerin önemli D vitamini kaynağı oldukları bilinmektedir¹⁸. Serum D vitamini konsantrasyonu UVB ışınına maruziyetten 24-48 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Serum yarı ömrü ise 36-72 saat kadardır. Yağda eriyen vitamin sınıfında olan D vitamini vücutta yağ dokusunda daha sonra kullanılmak üzere depo edilir. Yağ dokusunda depo edilebilir özelliğinde olması nedeniyle D vitamini total vücut yarı ömrünü 2 aya kadar uzatabilmektedir¹⁸⁻²¹.

Her iki D vitamini formu karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye (25OHVİTD)dönüştürülür. 25 (OH) D serum düzeyi D vitamini durumunun yeterliliğini belirlemek için ölçülür. Böbrekte 25 (OH) D, 1 alfa hidroksilaz enzimi sayesinde D vitamininin tek aktif formu olan 1,25 (OH) 2D vitaminine dönüşür²². 1,25 (OH) 2D'nin duodenum üzerinde kalsiyum absorpsiyonuna etkisi vardır. Aynı zamanda kemik hücrelerine, osteoblast ve osteoklastlar üzerine olan etkisi sayesinde kalsiyum mobilizasyonunda da etkisi mevcuttur²³. 1,25 (OH) 2D'nin özelliklerine bakacak olursak D vitamininin gerçek bir vitaminden ziyade bir prohormon olduğu kanaatine varılmaktadır. 1,25 (OH) 2D yapısı diğer steroid hormonlarına benzerdir²².

Yeterince güneş ışığına maruz kaldığımız sürece vücudumuzun dışarıdan diyet ile D vitamini almasına gerek kalmamaktadır. Normal koşullar altında insan vücudunda bulunan D vitaminin %90-95'i güneş ışınlarının etkisi ile deride sentez edilir. Vücudumuzda 1,25 (OH) 2D sentezini serum PTH, kalsiyum ve fosfor seviyesi etkiler. Osteositlerden sentezlenen FGF23 tarafından ise inhibe edilir. Böbrekte üretilen 1,25 (OH) 2D intestinal hücrelerde kalsiyum emilimini artırır, kemikte ise osteoblastlarda ve osteoklastlarda diferansiyasyonu ve stimülasyonu sağlar. D vitamini metabolizması Şekil 2'de özetlenmiştir²⁴⁻²⁸.



Şekil 2. Vitamini Metabolizması

2.3. D vitamini ve Kalsiyum Fosfor Metabolizması

D vitamini kalsiyum ve fosfor metabolizmasında önemli bir rol oynar. Metabolik fonksiyonları ve kemik mineralizasyonu için bu mineralleri yeterli düzeyde sağlamaya yardımcı olur. 1,25 (OH) 2D barçaktan kalsiyum emilimini VDR-RXR (D vitamini ve retinoik asit X reseptör) ile etkileşim gösterip epitelyal kalsiyum kanalını açarak ve kalsiyum bağlayıcı protein üreterek kalsiyum verimini %15'den %40'lara kadar çıkarabilmektedir²⁹. D vitamini ayrıca PTH düzeylerini düzenleyerek indirek yolla kalsiyum ve fosfor emilimini etkiler²⁹⁻³¹. Paratroid bezleri bulundurduğu CYP27B1 enzimi sayesinde lokal olarak ürettiği 1,25 (OH) 2D ile PTH sentezini tek başına inhibe edebildiği gibi 25 (OH) D de aynı zamanda doğrudan doğruya D vitamini reseptörü (VDR) ile etkinleşerek PTH sentezini inhibe edebilir^{32, 33}. D vitamini eksikliği serum iyonize kalsiyumun düşüklüğüne ve PTH düzeylerinin artmasına neden olur. Bunun aksine, daha yüksek 25 (OH) D düzeyleri ise serum kalsiyum seviyesinin yükselmesini ve PTH salgısını inhibisyonunu sağlar. PTH, tübüler kalsiyum emilimini artırıp fosfor emilimini azaltır. PTH, aynı zamanda kalsiyum ve fosfor homeostazını etkileyerek 1,25 (OH) 2D üretimini uyarır. Ayrıca, PTH ve 1,25 (OH) 2D osteoblastları stimüle ederek iskelet kalsiyum depolarını

mobilize eder. D vitamini eksikliği sekonder hiperparatiroidizme yol açar ve genellikle yüksek veya normal 1,25 (OH) 2D seviyeleri ile seyir eder^{29, 34, 35}.

2.3.1. Kalsiyum

İnsan vücudunda yaklaşık 1 gr kadar bulunması nedeniyle vücudumuzda en çok bulunan beşinci element özelliği kazanmaktadır. Vücudumuzda kemik mineralizasyonunda ve birçok biyolojik fonksiyonlarda önemli bir göreve sahiptir. Sadece besinle alınan esansiyel bir elementtir. Mevcut beslenme ile alınması gereken kalsiyum miktarı yaşa göre değişmektedir. Yaklaşık 1000-1500 mg/gün olarak değişmektedir³⁶.

Vücut kalsiyumunun %90'ı kemiklerde, %10 kadar olan kısmı ise ekstrasellüler ve intrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Ekstrasellüler sıvıdaki kalsiyumun %45'i iyonize formda, %45'i proteinlere bağlı olarak ve %10'u ise bikarbonat, laktat, sitrat ve fosfat anyonları ile kompleks oluşturmuş haldedir. Kalsiyumun çoğu albümine, az bir kısmı ise globüline bağlıdır. Her 1 gr/dl albümin, 0.8 mg/dl kalsiyum bağlamaktadır. Serum kalsiyum konsantrasyonu adolesanlarda 8.8–10.8 mg/dl aralığındadır. Kandaki asid-baz dengesi de kalsiyum seviyelerini etkilemektedir. Asidik pH da kalsiyum artar, alkali pH da ise azalır. Kalsiyum dengesi üç ana mekanizmaya bağlıdır. Bunlar barsak emilimi, böbrek reabsorpsiyonu ve kemik döngüsüdür. Bu mekanizmalar Paratroid hormon, 1,25 (OH) 2D ve iyonize kalsiyum sayesinde gerçekleşmektedir. Barsaklarda, böbreklerde ve kemiklerde ilgili reseptörler mevcuttur. Barsaklardaki kalsiyum transportu absorpsiyon ve sekresyon şeklinde olmaktadır. Barsaktaki kalsiyum emilimini etkileyen temel faktörler aktif D vitamininin VDR reseptörlerini aktif hale getirmesi ile kalsiyum kanallarını aktive etmesidir^{37, 38}. PTH ve aktif D vitamini kemikler üzerine osteoklastları aktive ederek ekstrasellüler sıvıya kalsiyum geçişini sağlamaktadır. PTH aynı zamanda 25 (OH) D'nin 1,25 (OH) 2D'e hidrosile olmasını ve distal tübüler kalsiyum reabsorpsiyonunu gerçekleştirmektedir³⁹.

2.3.2. Fosfor

Fosfor hücresel lipid membran tabakasının (fosfolipidler), nükleik asitler ve nükleoprotein gibi hücre içi bileşimlerin temel bir bileşenidir. Çoğu hücre içi fosfatlar organik fosfat olarak, kreatin fosfat, adenosin trifosfat (ATP), ve 2-3 difosfogliseratın (2,3-DPG) içeriğinde mevcuttur. Total vücut fosforu yaklaşık 700 gramdır. Bu fosforun %80'i kemiklerde, %10.9'u iç organlarda, %9'u çizgili kaslarda, %0.1'i ise ekstrasellüler bölgede bulunur. Her gün ortalama diyetle alınan 800-1500 mg fosforun %60-80'i barsaklarda pasif transport ile emilir. Aynı zamanda aktif D vitamini'nin etkilediği bir aktif transport şeklinde de emilim gerçekleşmektedir. PTH ve diyetten az alınan fosfor miktarı da barsaktan emilimi stimüle etmektedir. Normal plazma fosfor seviyesi 2.8-4.5 mg/dl'dir. Plazma fosfor seviyesi diyet, barsak emilimi, renal tübüler absorpsiyon ve intraekstrasellüler kompartımandaki sıvı geçişleri ile ayarlanmaktadır. Böbrekler fosfor seviyesini düzenleyen en önemli organdır. Uygun olan fosfor seviyesini, barsaktan emilen fosfor ile idrarla atılan fosfor arasında denge kurarak sağlamaktadır. Fosforun %80'i böbreklerin proksimal tübüllerden az bir kısmı ise distal tübüllerden emilmektedir. Proksimal tübüllerdeki emilim Na/P kotransport sistemi sayesinde olmaktadır. Bu sistemi PTH ve diyetle alınan P miktarı regüle etmektedir. Diyetle fosfor alımı arttığı zaman böbrekten fosfor emilimi azalır, azaldığı zaman ise emilim artar. Diyetle fazla miktarda fosfor alındığı zaman PTH proksimal tübüldeki NA/P kotransportunu inhibe ederek fosfatüriye neden olmaktadır^{40, 41}.

2.3.3. Parathormon

Parathormon 84 aminoasidden oluşan 9500 Da molekül ağırlığında bir polipeptittir. Paratroid bezinde pre-proPTH (115 amino asid) ve proPTH (90 aminoasid) sentez edilir⁴². Pre-pro PTH öncelikle proPTH ya dönüşür. Ardından proPTH, PTH ya dönüşür. PTH dolaşıma katıldıktan sonra hızlı bir şekilde karaciğer ve böbrekte C-terminal, orta parça ve N-terminal olmak üzere üçe ayrılır. N-terminal biyolojik aktif formu olarak kalsiyum fosfor metabolizmasına etki etmektedir⁴². Kalsiyum seviyesi düştüğü zaman kalsiyum duyarlı reseptörler aktive olarak PTH salgılanmasını sağlamaktadır. PTH, 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek

böbrekte 1,25 (OH) 2D3 üretimine neden olur. Oluşan 1,25 (OH) 2D3 ise intestinal mukozada kalsiyum bağlayıcı proteini aktive ederek kalsiyum emilimini sağlar. PTH ile aynı zamanda kemikten kalsiyum mobilizasyonu sağlar⁴².

2.4. Normal Serum D vitamini Düzeyi ve Gereksinimi

D vitamini için en kolay ve en fazla miktarda oluşturulma yolu güneş ışınlarıdır. Yaz ve diğer mevsimlerde yeterli sürede ve etkili şekilde güneşe maruz kalınması ile vücut kendine yetecek kadar D vitaminini üretebilirken, kış aylarında ise D vitaminin temel kaynağını besinler oluşturmaktadır. Yumurta, balık yağı, süt ve süt ürünlerinin dışında çok az miktarlarda da tahıl ürünlerinde bulunmaktadır. Fakat tek başına besinlerle yeterli düzeyde D vitamini almak oldukça zordur. Anne sütünde ise 12-60U/litrede bulunmaktadır. Çocuklarda serum 25(OH)D düzeyini >20 ng/ml tutabilmek için alınması gereken minimum D vitamin dozu 400U/gün olması gerektiği belirtilmektedir, fakat bu miktarın beslenmeyle alınması yeterli olamamaktadır⁴³. Günümüzde sadece kemikte kırık riski için minimum değer 20ng/ml in üstü olması gerektiği kabul edilmekteyse de dolaşan optimal D vitamini düzeyinin daha yüksek olması gerektiği belirtilmektedir.^{29, 44-46}.

Diyetteki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayan, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen D vitamini düzeyi, optimal D vitamini düzeyi olarak kabul edilmektedir⁴⁷. Bu sayede vücut ihtiyacı olan kalsiyum ve fosfor için kemik yıkımı yapmayacaktır. Serum 25 (OH) D düzeyi dokuda bulunan D vitamini düzeyini en iyi gösteren parametredir. 25 (OH) D3 D vitamininin dolaşımdaki majör formudur ve yarı ömrü yaklaşık olarak üç hafta kadardır^{23, 44, 48}. D vitamini, vücutta sadece kemik dokuda değil yaşamın idamesi ve normal vücut işlevleri için, tüm organların ihtiyaç duyduğu bir vitamindir. Nitekim eksikliğinde, yeterli düzeyde alınamayan kalsiyum ve fosfor çocuklarda hipokalsemiye, solunum sisteminde apneik nöbetlere, stridora, gelişen üst ve alt solunum yolları enfeksiyonlarının daha geç iyileşmesine, kas zayıflığı ve reflekslerin artmasına neden olabilmektedir. Şiddetli D vitamini eksikliğinde tedaviyle düzelebilen kardiyomyopati, raşitik pnömoni olduğu gösterilmiştir^{8, 23, 44, 48-50}.

2.5. D vitamininin Kemik Doku Dışı Organlara ve Sistemlere Etkisi

D vitamini reseptörleri vücutta ince barsak, kolon, osteoblastlarda, T ve B hücrelerinde, adacık hücrelerinde ve birçok organlarda (beyin, prostat, kalp, deri, meme) bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarda D vitaminin daha çok immün sistem üzerine etkisi ve kanserden koruyucu etkisi olduğu görülmüştür⁵¹. D vitamini takviyesinin etkilerini inceleyen uzun süreli prospektif çalışmalarda D vitamini eksikliği ile ilişkili oluşabilecek immün aracılı hastalıkların ve kanserlerin önlenmesi beklenmektedir⁵².

2.5.1. Deri

D vitamininin sentezlendiği ve D vitaminin otokrin ve parakrin olarak etkili olduğu tek organ deridir. VDR en fazla deride exprese olmaktadır. Epidermisteki keratinositlerde diferansiyasyonda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize kronik bir immün aracılı hastalık olan psöriazisin tedavisinde aktif D vitamini analogları kullanılmaktadır. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılarak lezyonların geriletilmesi amaçlanmaktadır^{53,54}.

2.5.2. Bağışıklık sistemi

D vitamini, T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarını modüle etmektedir. Epidemiyolojik kanıtlar, tip 1 diyabet ve multiple skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile D vitamini eksikliğinin ilişkisi olduğunu göstermektedir⁵⁵⁻⁵⁸. Bazı verilerde D vitamininin normal seviyelerde olan annelerin bebeklerinde tip 1 diyabet mellitus ve multiple skleroz görülme riskine karşı koruyucu özelliği olduğu vurgulanmıştır⁵⁹⁻⁶¹.

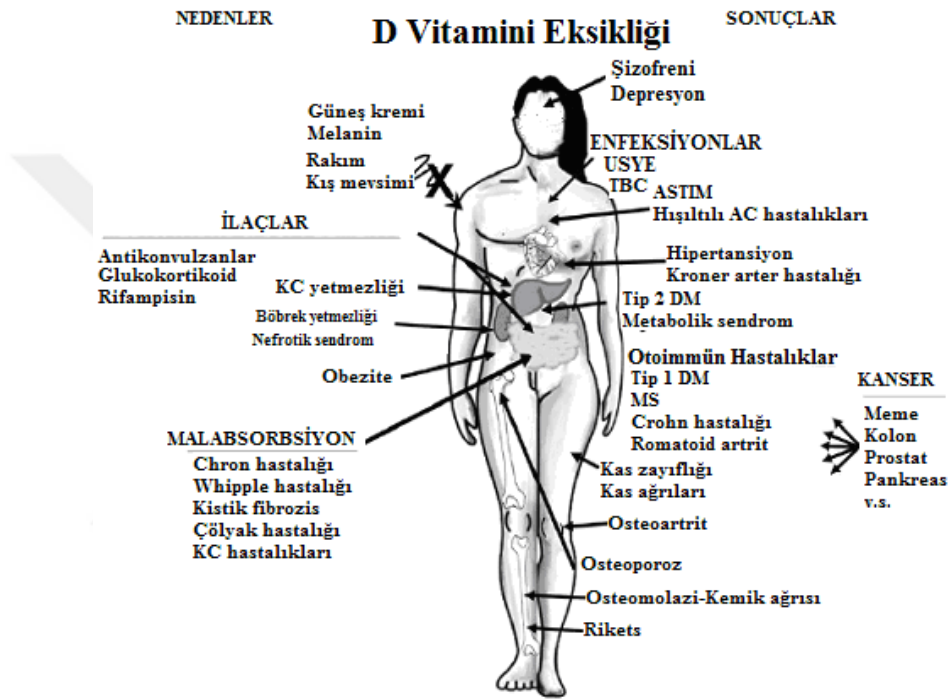
2.5.3. Kanser

Yapılan invitro hücre kültürü ve invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe

ettiği, gösterilmiştir. Yine aktif D vitamininin antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiyogenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir⁶²⁻⁶⁴.

2.5.4. Psikiyatrik Durumlar

Yaşamın ilk yılında alınan D vitamini takviyesi, erkeklerde şizofreni riskini azaltmaktadır⁶⁵.



Şekil 3. D Vitamini Eksikliğinin Sistemlere Etkisi

2.6. Hücre Proliferasyonu ve Diferansiyasyonu

1,25 (OH) 2D hücre döngüsünün progresyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozun düzenlenmesini sağlar⁶⁶⁻⁷¹. D vitamininin anti-proliferatif ve farklılaştırma etkileri, son kanser tedavileri gelişiminde ve tümör büyümesinin bastırılmasında önemli bir rol üstlenmektedir. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada kanserojenlerle VDR negatif olan böbrek ve meme hücrelerinde hiperproliferasyonun görüldüğü ve kanser geliştiği tespit edilmiştir⁷².

2.7. D vitamini ve Gebelik

D vitamini alımı anne sağlığı açısından önemli ve gereklidir. Şiddetli D vitamini eksikliği hipokalsemi, sekonder hiperparatroidizmi ve gebe olmayan erişkinlerde osteomalaziye sebep olur, fakat gebelik döneminde bu durum henüz rapor edilmemiştir⁷³. Ancak D vitamini eksikliği gebelik döneminde insülin rezistansını, preeklampsiyi ve gestasyonel diyabetin sıklığını arttırabilir⁷³⁻⁷⁷. İnsanlarda yaşadıkları ülke ve etken faktörler etkisiyle gebelik döneminde D vitamini eksikliği %20-85 olarak gözlenmektedir^{78, 79}.

Preeklampsi, gebelik sırasında yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile tanımlanan, gebeliklerin %5-8 ini etkileyen ciddi bir hastalıktır⁸⁰. Sadece doğumun gerçekleştirilmesi ile düzelir. Preeklampsi sıklığı kış aylarında artış gösterir. Bunun da düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir^{74, 76, 81}. D vitamini suplementasyonu alan gebelerde preeklampsi görülme sıklığı almayanlara göre çok düşüktür. Preeklampsi serumdaki düşük IGF-1 ve 1,25 (OH) 2D ile ilişkilidir^{75, 76}. Preeklampitik gebelerde IGF-1 in 1,25 (OH) 2D üretimini gerçekleştirmediği tespit edilmiştir. Normal sağlıklı gebelerde ise primer olarak human sinsityotrofoblastlardan IGF-1 ve 1,25 (OH) 2D sentez edilir^{82, 83}. Ayrıca preeklampitik gebelerin plasentasından izole edilen trofoblastlarda normal gebelerin trofoblastlarına oranla CYP27B1 (1 alfa hidroksilaz) enzimi çok düşük seviyede tespit edilmiştir⁸⁴. D vitamini eksikliğinin preeklampsi ile net bir ilişkisi bulunamamıştır. Bir hipoteze göre düşük D vitamini seviyesi Th1 in Th2 ye dönüşümünde bozukluğa neden olup sitokin dengesini bozmaktadır. Th1 den salınan fazla sitokinler embriyo implantasyonuna karşı immünolojik toleransı olumsuz yönde etkilemektedir^{73, 76, 85, 86}.

İnsülin rezistansı, glikoz intoleransı ve diyabet D vitamini eksikliği ile ilişkilidir. 1,25 (OH) 2D pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu sağlayarak glikoz seviyesini etkilemektedir.⁸⁷ 25 (OH) D seviyesinin düşüklüğü glikoz intoleransına neden olur. Yüksekliği ise insülin sensitivitesini düzenletir^{73, 87, 88}. D vitamini eksikliği gebelikte gestasyonel diyabete zemin hazırlamaktadır⁸⁹. D vitamini gebelik sırasında enfeksiyon hastalıkların seyrini etkileyebilir. Sınırlı sayıda yapılan

çalışmalarda HIV (+) ve D vitamini eksikliği olan gebelerde bebeğe HIV transmisyonunda ve mortalitede artış saptanmıştır^{90, 91}. Düşük D vitamini seviyeleri gebeliğin ilk trimesterinde bakteriyel vaginozisin görölme sıklığını arttırır⁹².

D vitamini seviyesi 15 ng/dl'nin altında olan gebelerde sezaryen doğum riski 4 kat daha fazladır. VDR ve 1,25 (OH) 2D gebelik döneminde iskelet kas sisteminde artış gösterir⁸⁹. D vitamini eksikliğinde proksimal kaslarda zayıflık ve alt extremitte kas fonksiyonlarında gerileme olur. Böylelikle sezaryen riski artar⁹³.

Gebelik döneminde yeterli miktar alınan D vitamini fetal ve çocuk sağlığı açısından çok önemlidir. Gebelikte düşük miktar alınan D vitamini ise düşük doğum ağırlıklı infanta neden olabilir⁹⁴. Maternal D vitamini eksikliği hipokalsemik infanta, iskelet gelişim defektlerine ve aynı zamanda kraniotabes ve yumuşak kafa kemikleri gibi riketsin erken bulguları ile nadir de olsa konjenital riketse neden olabilmektedir⁹⁵⁻⁹⁷.

2.8. D vitaminin Gebelik Dönemine Etkileri

2.8.1. Fetal Döneme Etkileri

İnvitro fertilizasyon başarısı yüksek olan gebelerin, foliküler sıvısında 25 (OH) D seviyesinin başarısız olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiřtir⁹⁸. Birçok çalışmada foliküler sıvıdaki 25 (OH) D seviyesinin anne yaşı, vücut kitle indeksi, etnik köken ve transfer edilen embriyo sayısı yönüyle anneler arasında anlamlı farklılık olmadıktan sonra IVF başarısında önemli olduğu tespit edilmiştir. Foliküler sıvıdaki 25 (OH) D seviyesindeki 2.5 nmol/L artışı gebelik başarı şansını %7 arttırmaktadır⁹⁹.

1,25 (OH) 2D doğal ve kazanılmış immün sistemleri içinde immün fonksiyonlar üzerine etkileri vardır. 1,25 (OH) 2D nötrofiller, makrofajlar ve trofoblastlardaki lizozomların içinde bulunan bir hücre içi antimikrobiyal protein olan katelisidin üretimini düzenler^{99, 100}. Katelisidin doğal bağışıklık sistemini viral ve bakteriyel enfeksiyonlardan koruyan önemli bir anahtar elementtir. Hamilelik

sırasında, annenin bağışıklık sistemi için önemli bir gerekliliktir. Ayrıca fetüs için immün tolerans gelişmesini sağlar. Son araştırmalar 1,25 (OH) 2D'nin plasenta fonksiyonlarında önemli bir yeri olduğunu göstermiştir¹⁰¹.

Fetal kemik yapılarındaki problemler maternal 25 (OH) D ile pozitif korelasyon göstermektedir⁹⁷. Bu kemik yapı problemleri D vitamini yetersizliği olan annelerin fetüsünde %5 ve D vitamini eksikliği olan annelerin fetüsünde ise %14 daha sık görülmektedir. Ancak 19 ve 34 haftalık gebeliklerin fetal kemik uzunlukları ile maternal 25 (OH) D seviyeleri arasında bir ilişki saptanamamıştır⁹⁷.

2.8.2. Perinatal Döneme Etkileri

2.8.2.1. Doğum Şekli

D vitamini eksikliği ile sezaryen doğum arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir^{89, 102}. Yapılan çalışmalarda gebelerdeki ırk, yaş, eğitim düzeyi, sigorta durumu ve alkol kullanımı dışlandıktan sonra D vitamini eksikliği olan gebelerdeki sezaryen doğum riski D vitamini seviyesi normal olan gebelerdekine göre 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür¹⁰². Gebelik dönemindeki serum kalsiyum seviyesi ile erken doğum arasında ilişki mevcuttur. D vitamini eksikliği ile oluşan düşük kalsiyum seviyeleri gebelerde kas ve iskelet sisteminde zayıflığa sebebiyet vererek erken doğumlara neden olabilmektedir⁸⁹.

2.8.2.2. Doğum Ağırlığı

Gebelik dönemi maternal D vitamini seviyeleri ile doğan bebeklerin fiziksel karakteristik özellikleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmalarda çelişkili bilgilere ulaşılmıştır. Bir çalışmada D vitamini seviyesi eksik olan annelerden doğan bebeklerin kemik gelişimlerinin ve boyunun geri kaldığı gösterilmiş diğer bir çalışmada ise düşük doğum ağırlığına sebebiyet verebileceği belirtilmiştir¹⁰³⁻¹⁰⁵. Diğer bir çalışmada ise maternal D vitamini seviyesi düşük olan bebeklerin daha fazla kilolu ve uzun boylu doğdukları gösterilmiştir¹⁰⁶.

2.8.2.3. Doğum Defektleri

Fetal yaşam sırasında 1,25 (OH) 2D'nin hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonuna ve organ gelişimine etkili olduğu bilinmektedir. Örneğin sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliğinde renal nefron sayısında artma ancak renal korpüsküler boyutta azalma tespit edilmiştir¹⁰⁷. Maternal D vitamini seviyesi düşük olan bebeklerin neonatal yaşamlarında kardiyak gelişim yavaş seyir etmekte ve beyin morfolojisi değişmektedir¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

2.9. Nutrisyonel Rikets ve Osteomalazi Korunma ve Tedavi.

D vitamini için temel kaynak güneş ışığıdır. Ve yeterince faydalanılırsa ilave D vitamini almaya gerek yoktur. Amerika'nın kuzeyinde (Boston, 42° kuzey) haftada 2-3 defa el, yüz ve kolları 5-15 dakika güneşe tutmanın vücudun D vitamini ihtiyacını karşılamak için yeterli olduğunu ortaya koyan çalışmalar mevcuttur¹¹¹. Güneş ışınlarıyla ciltte D vitamini sentezinde mevsimsel ve coğrafik değişiklikler etkilemektedir. Yaklaşık 33° enlemin kuzeyinde ve güneyinde yaşayanlarda kış aylarında D vitamini sentezi hemen hemen hiç olmamaktadır¹¹². Artmış deri pigmentasyonu, ileri yaş ve topikal güneş kremleri kullanılması gibi birçok faktör derideki D vitamini yapımını azaltmaktadır¹¹³. Güneş koruma kremlerin ciltte D vitamini üretimini azalttığı bilinmektedir¹¹². D vitamini kaynağı olarak güneşin kullanılmasını, güneş ışınmasını etkileyen bulutlu hava, ozon yoğunluğu, hava kirliliği, rakım, mevsim, günün saati, deri rengindeki farklılıklar ve benzeri diğer faktörler oldukça zorlaştırmaktadır¹¹⁴. Kapalı giyimli, günün çoğunu ev içerisinde geçiren kadınlar D vitamini yetersizliği açısından risk altındadır¹¹⁵.

Yenidoğan D vitamini eksikliği her zaman maternal eksiklikten kaynaklanır ve bebeklerde hipokalsemik nöbetler ve dilate kardiyomiyopati gibi hayatı tehdit eden sonuçlar doğurabilir^{116, 117}. Anne D vitamini plasentayı geçerek, fetal D vitamini depolarını oluşturur. Bebeğin yeterli D vitamini ile doğması için annenin gebeliği süresince yeterli D vitamini alması gereklidir⁸. Kanada Pediatri Topluluğu 2007 önerilerine göre hamileler ve emziren annelerin günlük 2000 IU D vitamini almaları gerekmektedir¹¹⁸. Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı

genelge ile gebelere 12. gestasyon haftasından itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, 1200 IU/gün (15 µg) vitamin D3 replasmanına başlanmıştır¹¹⁹.

Nutrisyonel riketsin önlenmesi ve yönetimi üzerine oluşturulan konsensusa göre; 12 ng/ml'nin altı eksiklik, 12-20 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml'nin üstü yeterlilik olarak kabul edilmiştir. Doğumdan 12 aya kadar bebeklerde 400 IU / gün (10 µg) D vitamini takviyesi nutrisyonel rikets ve osteomalazinin önlenmesinde yeterlidir. 12 aydan sonra, tüm çocuklar ve yetişkinler için bu miktar 600 IU / gün (15 µg); tedavisinde ise en az 2000 IU/gün (50 µg) D vitamini en az 3 ay süreyle alınması önerilmektedir¹¹⁷.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Erzurum İlimizde Mayıs –Haziran 2017 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapmış sağlıklı gebe ve sağlıklı term bebekler çalışmamıza alındı.

Çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 09.06.2017 tarih ve 3 nolu toplantısında 33 karar nosu ile onaylanmış karar doğrultusunda yürütüldü.

Çalışmamız 4 bölümden oluştu:

1. Çalışmaya dâhil edilecek gebe ve bebeklerin belirlenmesi.
2. Kan örneklerinin toplanması ve değerlendirilmesi.
3. Anne ve bebeklerin yenidoğan döneminde ve 1. Ayında değerlendirilmesi.
4. Verilerin değerlendirilmesi.

3.1. Çalışmaya Dâhil Edilecek Gebe ve Bebeklerin Toplanması

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğumu gerçekleştiren sağlıklı 46 gebe ve doğan sağlıklı term bebekler alındı.

3.1.1. Gebelerin Çalışmamıza Dâhil Edilme Kriterleri

1. Sağlıklı anneler
2. Kronik karaciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı olmaması
3. Epilepsi hastası olmaması
4. Anti epileptik ilaçlar kullanmaması, herhangi bir nedenle gebelik öncesi steroid kullanmaması
5. Gebelik boyunca yapılan rutin takiplerinde ağır intrauterin gelişme geriliği, yapısal anomali, kromozomal anomalisi tespit edilmeyen fetüslere sahip anneler.

3.1.2. Bebeklerin Çalışmamıza Dâhil Edilme Kriterleri:

Sağlıklı doğmuş term yenidoğan bebekler

3.2. Kan Örneklerinin İncelenmesi

Tüm olguların venöz kan örneği jelli ve vakumlu biyokimya tüplerine (Becton-Dickenson) alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı.

3.2.1. Serum 25 (OH) D Düzeyi

BeckmanCoulter marka DXI 800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) hormon otoanalizörlü kemiliümmünosans yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. 12 ng/ml'nin altı eksiklik, 12-20 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml'nin üstü yeterlilik olarak kabul edildi¹¹⁷.

3.2.2. Serum Parathormon Düzeyi

BeckmanCoulter marka DXI 800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) hormon otoanalizörlü kemiliümmünosans yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum parathormon normal değeri 12-88 pg/ml olarak kabul edildi.

3.2.3.Serum Alkalenfosfataz, Kalsiyum, Fosfor, Magnezyum Düzeyleri

BeckmanCoulter marka AU5800 (BeckmanCuolter, Brea, USA) otoanalizörün despektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum alkalenfosfataz sonuçları U/L olarak verildi. 0-1 yaş grubunda alkalenfosfataz aralığı 145-420 U/L olarak kabul edildi. Kalsiyum, fosfor, magnezyum sonuçları mg/dl olarak verildi. Serum total kalsiyum normal değeri 8.8–10.6 mg/dl, fosfor normal değeri 4-7 mg/dl, magnezyum normal değeri 1,9-2,5 mg/dl olarak kabul edildi.

3.3. Anne ve Bebeklerin Yenidoğan Döneminde ve 1.Ayında Değerlendirilmesi

Anneler ve bebekleri için sosyodemografik özellikleri kapsayacak formlar oluşturuldu.

3.3.1. Annelerin Değerlendirilmesi

Yaşı, kilosu, gebelik öncesi kilosu, boyu, bel çevresi, vücut kitle indeksi, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, hamilelik sayısı, doğum sayısı, yaşayan çocuk sayısı, son hamileliği ile aradaki zaman farkı, mesleği, evde geçirdiği zaman, açık havada geçirdiği zaman, giyinme şekli (serbest, el ve yüz dâhil kapalı, el ve yüz dâhil açık) köyde yaşıyor mu, yaşıyorsa ne kadar zamanı tarla gibi açık havada geçirerek çalıştığı, bilinen bir rahatsızlığı var mı, kullandığı ilaçlar var mı, gebelik sırasında D vitamini kullanmış mı, kullandıysa düzenlimi ne kadar süre kullandığı soruldu. Doğum öncesi gebelerden, 25 hidroksi vitamin D (25 (OH) D), parathormon (PTH) , kalsiyum (Ca) , fosfor (P), alkalenfosfataz (ALP) ve magnezyum (Mg) değerleri için antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı.

3.3.2. Yenidoğanın Değerlendirilmesi

Annelere; Doğum şekli, gestasyon yaşı (hafta), cinsiyeti soruldu. Doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, göbek çevresi, orta kol çevresi ölçüldü. Gestasyon haftasına göre boy, ağırlık, baş çevresi persantilleri hesaplandı. Anne sütü ile beslenme hakkında ve yararları hakkında bilgi verildi. Doğumundan sonra 2. haftadan itibaren günde 3 damla (400 IU/gün) D vitamini profilaksisi verilmesi gerektiği aileye anlatıldı. Doğum esnasında gebelerin kordon kanından 25 hidroksi vitamin D (25 (OH) D), parathormon (PTH) , kalsiyum (Ca) , fosfor (P), alkalenfosfataz (ALP) ve magnezyum (Mg) değerleri için antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri

elde edildi. Bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı.

3.3.3. Birinci Ayda Bebeklerin Değerlendirilmesi

Ağırlığı, boyu, baş çevresi, göbek çevresi, orta kol çevresi ölçüldü. Cinsiyetine göre boy, ağırlık, baş çevresi persantilleri hesaplandı. D vitamini düzenli verilip verilmedi, anne sütü ile beslenip beslenmediği varsa ek beslenme şekilleri sorgulandı. Kontrole gelen bebeklerden; 25 hidroksi vitamin D (25 (OH) D), parathormon (PTH), kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalenfosfataz (ALP) ve magnezyum (Mg) değerleri için antikoagulan içermeyen biyokimya tüplerine venöz kan örnekleri alındı. Santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Bu örnekler Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalıştırıldı.

3.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Çalışmamızda verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20 programı ile yapıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, demografik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Verilerin parametrik, nonparametrik dağılımını bulmak için sample K-S testi kullanıldı. Verilerin değerlendirilmesinde Mann Whitney U Testi, Kruskal-Wallis H Testi kullanıldı. Verilerin korelasyonu için spearman korelasyon kat sayısı kullanıldı. Yüksek derecede korelasyon çıkan verilere lineer regresyon testi yapıldı. Tekrarlı verilerin analizinde eşleştirilmiş t testi (Paired Samples Test) kullanıldı. Testlerde $P < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

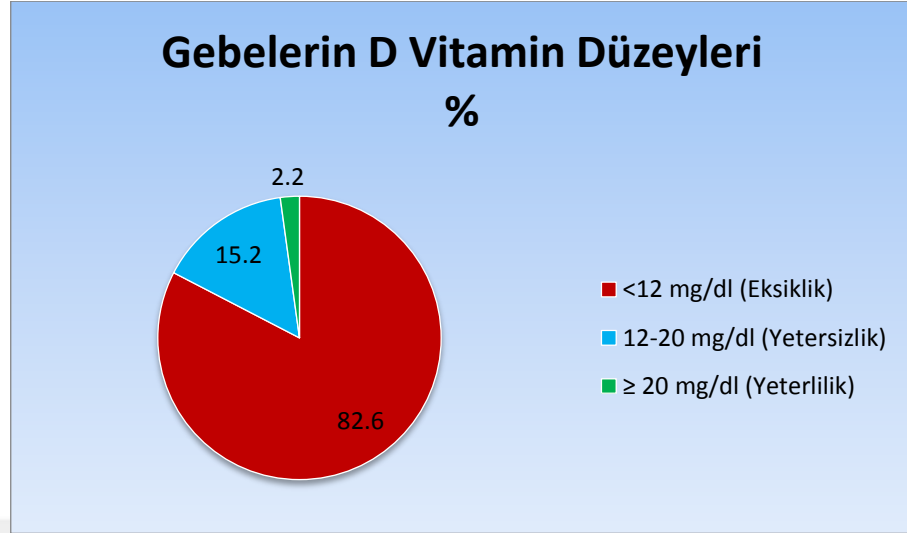
Çalışma kapsamına 46 anne ve bebekleri alındı. Annelerimizin %13'ü 16-25 yaş, %65'i 26-35 yaş ve %21,7'si 36-45 yaş grubu aralığındaydı. Gebelerin 29'u (%63) gebelikleri sırasında D vitamini kullanmış, 17'si (%37) kullanmamıştı. Annelerin 12'si (%26.1) 3 ve üzeri gebelik yaşamışken 34'ü(%73.9) 3'den azdı. Annelerin 39'u (%84.8) ev hanımıydı, 3'ü (%6.5) memur, 2'si (%4.3) öğretmen ve 2'si (%4.3) sağlık personeli idi. Annelerin 8'i (%17.4) kırsal kesimde yaşıyorken 38'i (%82.6) şehirde yaşıyordu. Giyinme şekillerine göre annelerin 7'si (%15.2) serbest giyinirken, 39'u (%84.8) el ve yüz açık olacak şekilde kapalı giyimliydi. Annelerin 25'i(%54.3) 1 saatten az, 21'u (%43.7) 1 saat ve üzeri açık havada kalmaktaydı. Annelere ait sosyodemografik veriler Tablo 1 de verilmiştir.

Tablo 1. Annelerin Sosyodemografik Özellikleri

Demografik Özellikler	n (sayı)	% (yüzde)
<i>Gebelik Sırasında D vitamini Kullanımı</i>		
Kullananlar	29	63,0
Kullanmayanlar	17	37,0
<i>Yaş</i>		
16-25	6	13,0
26-35	30	65,2
36-45	10	21,7
<i>Gebelik sayısı</i>		
3'den az	34	73,9
3 ve üzeri	12	26,1
<i>Meslek</i>		
Ev hanımı	39	84,8
Memur	3	6,5
Öğretmen	2	4,3
Sağlık Personeli	2	4,3
<i>Kırsal Kesimde Yaşam</i>		
Evet	8	17,4
Hayır	38	82,6
<i>Giyinme Şekli</i>		
Kapalı	39	84,8
Serbest	7	15,2
<i>Açık Havada Kalma Süresi</i>		
1 saat ve daha az	25	54,3
1 saatten fazla	21	45,7

Annelerin ortalama D vitamini düzeyleri en düşük 1.27 mg/dl, en yüksek 22 mg/dl olup ortalama 7.5 ± 6.5 mg/dl olarak tespit edildi. Annelerin %82.6'unun D vitamini 12 mg/dl altında (eksiklik), %15.2'u 12-20 mg/dl aralığında (yetersizlik), %2.2'si 20 mg/dl ve üzerinde (yeterlilik) idi (Tablo 2).

Tablo 2. Gebelerin D vitamini düzeyleri(%)



Gebelik süresince D vitamini kullanan annelerin D vitamin düzeyi ortalaması 8.9 ± 4.8 mg /dl, kullanmayan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 5.4 ± 2.8 mg/dl olup, D vitamini kullananlar ve kullanmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,015$). D vitamini kullanan ve kullanmayan annelerin PTH, ALP, Ca, P, Mg değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Gebelik süresince D vitamini kullanma durumlarına göre 25OHVitD, PTH, ALP, Ca, Mg ve P düzeyleri Tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. D vitamin Kullanım Durumuna Göre 25OHVitD, PTH, ALP, Ca, MG ve P Değerleri

Gebelik Sırasında D vitamini Kullanımı	n (sayı)	Ort.±SD	p
Kullanan	29	8,9±4,8	0,015
Kullanmayan	17	5,4±2,8	
Kullanan	29	43,14±28,1	0,562
Kullanmayan	17	44,70±23,3	
Kullanan	29	98,06±18,3	0,344
Kullanmayan	17	107,35±32,2	
Kullanan	29	7,55±3,2	0,614
Kullanmayan	17	1,7±0,24	
Kullanan	29	3,3±0,39	0,783
Kullanmayan	17	3,2±0,43	
Kullanan	29	8,5±0,24	0,164
Kullanmayan	17	8,6±0,41	

Mann-Whitney U Testi

Annelerin giyinme şekilleri, meslekleri, açık havada geçirdikleri zaman ve yaşadıkları yere göre D vitamini, PTH, Alp, Ca, Mg ve P değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi($p>0,05$), (Tablo 4).

Tablo 4. Sosyodemografik Verilerin 25OHVitD, ALP, Ca, P ve Mg Değerleri İle Karşılaştırılması

Çalışma Durumu	25OHVITD(ng/ml)		PTH(pg/ml)		ALP(mg/dl)		MG(mg/dl)		P(mg/dl)		CA(mg/dl)	
	Çalışıyor	Çalışmıyor	Çalışıyor	Çalışmıyor	Çalışıyor	Çalışmıyor	Çalışıyor	Çalışmıyor	Çalışıyor	Çalışmıyor	Çalışıyor	Çalışmıyor
N	39	7	39	7	39	7	39	7	39	7	39	7
Ortalama	7,70±4,48	7,3±4,92	42,6±21,73	49,66±46,5	102,40±25,8	96,42±15,08	6,02±2,6	2,05±0,61	3,32±0,43	3,28±0,21	8,61±0,32	8,71±0,30
p	0,795		0,725		0,481		0,363		0,914		0,736	
Kırsal Kesimde Yaşayan	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır	Evet	Hayır
	N	8	38	8	38	8	38	8	38	8	38	8
Ortalama	5,16±2,8	8,17±4,6	39,73±22,7	44,56±27,1	120±19,9	97,60±23,7	1,76±0,25	6,19±0,26	3,18±0,66	3,34±0,33	8,6±0,44	8,63±0,29
p	0,077		0,533		0,007		0,357		0,521		0,302	
Giyinme Şekli	Kapalı	Sebest	Kapalı	Sebest	Kapalı	Sebest	Kapalı	Sebest	Kapalı	Sebest	Kapalı	Sebest
	N	39	7	39	7	39	7	39	7	39	7	39
Ortalama	7,8±4,5	6,6±4,36	42,8±21,78	48,63±46,02	102,48±25,86	96±14,8	6,03±2,6	1,9±0,6	3,3±0,43	3,2±0,22	8,6±0,32	8,7±0,25
p	0,511		0,625		0,391		0,135		0,498		0,927	
Açık havada geçirilen zaman	1 saat ve daha az	1 saatten fazla	1 saat ve daha az	1 saatten fazla	1 saat ve daha az	1 saatten fazla	1 saat ve daha az	1 saatten fazla	1 saat ve daha az	1 saatten fazla	1 saat ve daha az	1 saatten fazla
	N	25	21	25	21	25	21	25	21	25	21	25
Ortalama	8,3±4,35	6,81±4,63	43,40±22,8	44,11±30,3	95,79±28,7	112,09±22,8	1,81±0,22	1,93±0,43	3,3±0,41	3,3±0,4	8,6±0,32	8,63±0,32
p	0,125		0,683		0,069		0,258		0,658		0,956	
Mann-Whitney U Testi												

Çalışmamıza alınan bebeklerin 28'i (%60.9) erkek, 18'i (%39.1) kızdı. Ortalama gestasyon haftası; 38 ± 0.9 hf(37-40hf). Doğum ağırlıkları; ortalama 3188.11 ± 480.32 gr(2200-4800gr)'dı. Boyları; ortalama 49.7 ± 2.97 cm(44-58cm)'di. Baş çevresi; ortalama 34.33 ± 1.23 cm(32-37cm)'di. Göbek çevresi; ortalama 31.91 ± 2.83 cm(26-37cm)'di. Orta kol çevresi; ortalama 10.38 ± 1.03 cm (9-13cm)'di (Tablo 5).

Tablo 5. Bebeklerin Antropometrik Özellikleri

	ORT.±SD	Minimum	Maksimum
GESTASYON HAFTASI(hf)	38,11±0,9	37,00	40,00
AĞIRLIK(GRAM)	3188,11±480	2200,00	4800,00
BOY(CM)	49,±2,97	44,00	58,00
BAŞ CEVESİ(CM)	34±1,23	32,00	37,00
GÖBEK ÇEVRESİ(CM)	32±2,83	26,00	37,00
ORTAKOL ÇEVRESİ(CM)	10±1,03	9,00	13,00

Gebelikleri sırasında D vitamini desteği alan ve almayan annelerin bebeklerinin demografik özellikleri (gestasyon haftası, ağırlığı, boy, baş çevresi, göbek çevresi ve orta kol çevresi) istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi($p>0,05$). (Tablo 6).

Tablo 6. Annelerin Gebelikleri Sırasında D Vitamini Desteği Alıp Almamasına Göre Bebeklerin Demografik Verilerinin Değerlendirilmesi

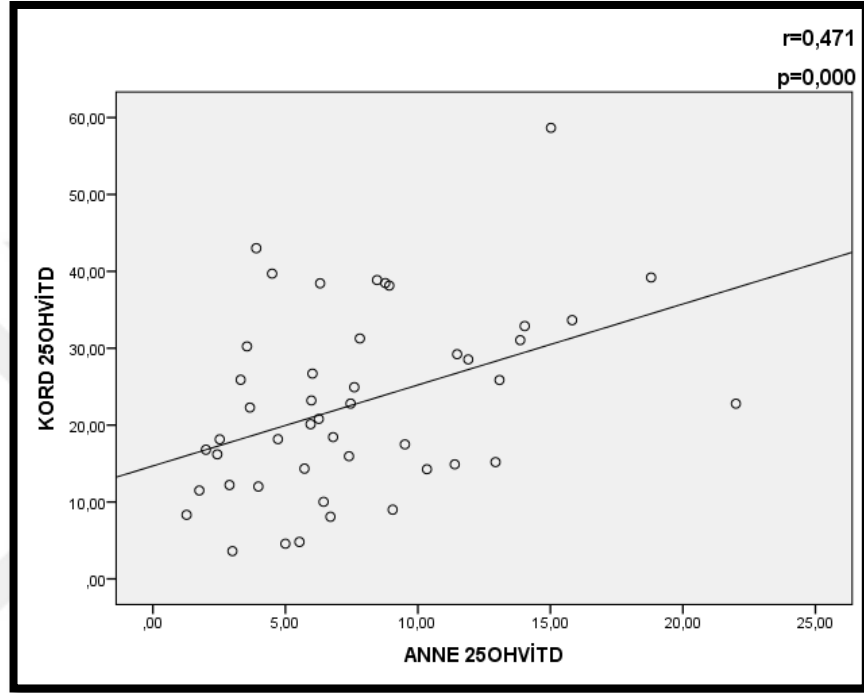
GEBELİK SIRASINDA D VİTAMİNİ DESTEĞİ	ANTROPOMETRİK VERİLER	n (Sayı)	Ort±SD	p
ALMIŞ	GESTASYON HAFTASI(HF)	29	37±0,75	0,14
ALMAMIŞ		17	38±1	
ALMIŞ	AĞIRLIK(GRAM)	29	3161±455	0,749
ALMAMIŞ		17	3234±531	
ALMIŞ	BOY(CM)	29	49±2,9	0,312
ALMAMIŞ		17	50±3	
ALMIŞ	BAŞ ÇEVESİ(CM)	29	34±1,1	0,572
ALMAMIŞ		17	34±1,4	
ALMIŞ	GÖBEK ÇEVRESİ(CM)	29	32±2,9	0,196
ALMAMIŞ		17	31±2,7	
ALMIŞ	ORTAKOL ÇEVRESİ(CM)	29	10±1	0,185
ALMAMIŞ		17	10±1	

Mann-Whitney U Testi

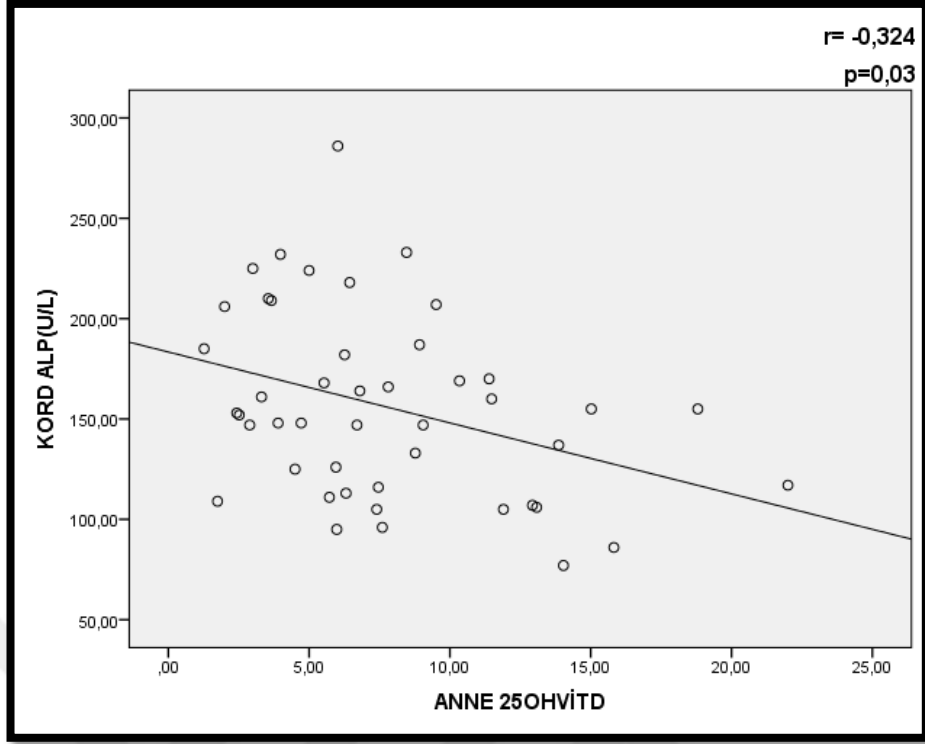
Annelerin D vitamini, düzeyleri, kord kanında bakılan D vitamini düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($r=0,410, p=0,00$) ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon görüldü(şekil 4). Anne ile kord kanı D vitamin arasında lineer regresyon testi yapıldı. Kord kanı D vitaminin %17 oranında anne D vitamini düzeylerine bağlı olduğu görüldü. Yapılan test sonucunda; Bebek Kord Kanı D Vitamini Düzeyi=1.053 X Anne D Vitamini Düzeyi+14.698 formülü elde edildi.

Anne D vitamini ile kord kanı ALP düzeyi arasında negatif korelasyon ($r=-0,324, p=0,00$)(Şekil 5), anne Ca ile kord kanı Ca arasında pozitif korelasyon($r=0,332, p=0,02$)(Şekil6), anne P'u ile kord kanı P'u arasında pozitif korelasyon($r=0,496, p=0,00$) görüldü(Şekil 7). Kord kanı D vitamini ile Mg arasında pozitif yönde korelasyon($r=0,376, p=0,01$)(Şekil 8) ve kord kanı Mg'u ile P'u

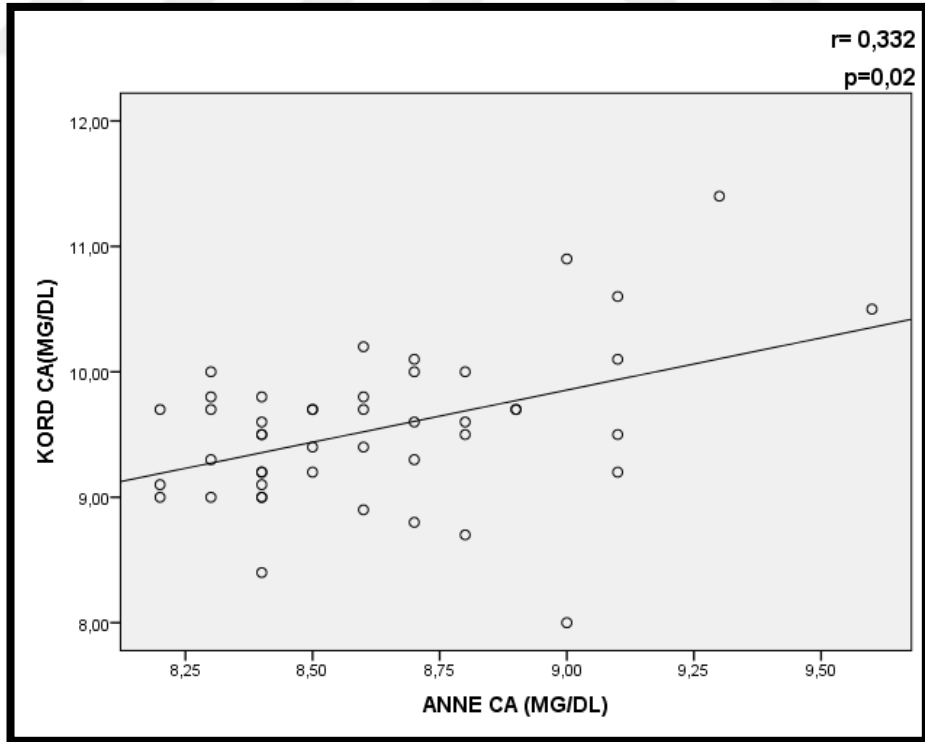
arasında pozitif yönde korelasyon ($r=0,427,p=0.00$)(Şekil 9) olduğu görüldü. Yine kord kanı PTH ile Ca'u arasında negatif korelasyon ($r=-0,369,p=0.01$)(Şekil 10), kord kanı ALP ile Ca arasında negatif korelasyon($r=-0,423p=0,01$)(Şekil 11) olduğu ve istatiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Diğer parametler arasında anlamlı istatiksel korelasyon saptanmadı (Tablo 7).



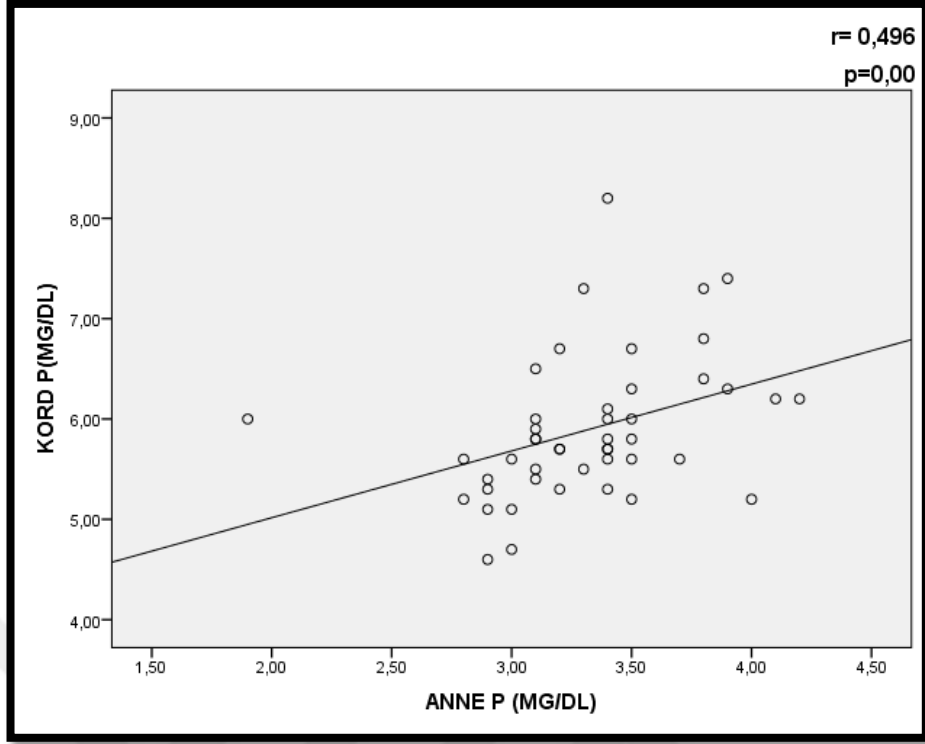
Şekil 4. Anne D Vitamini İle Kord Kanı D Vitamini Arasındaki Korelasyon Grafiği



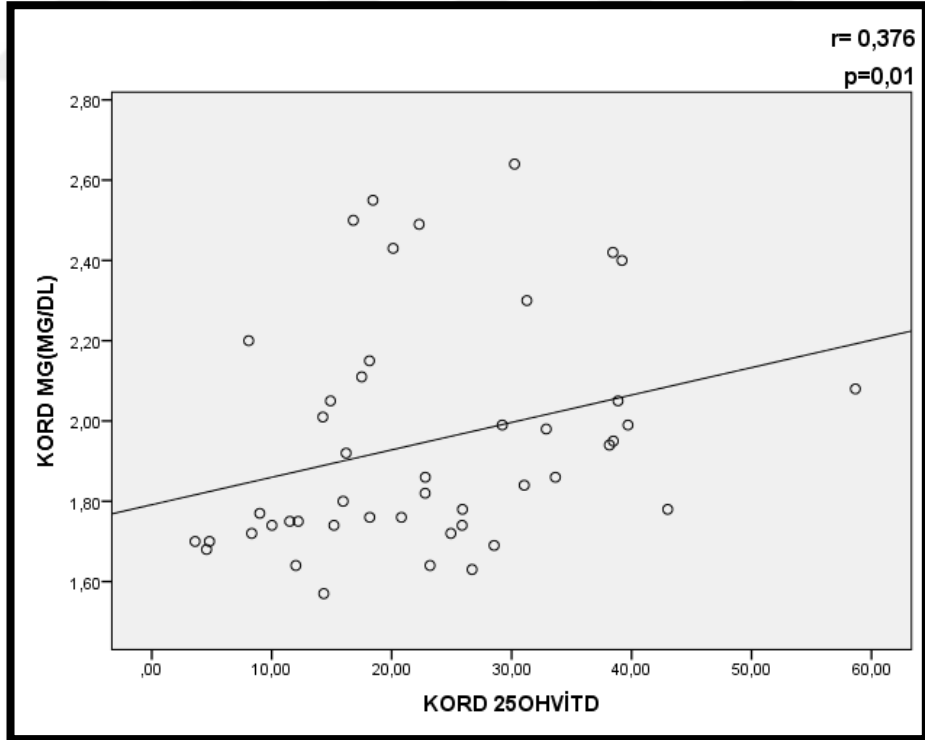
Şekil 5. Anne D vitamini İle Kord Kanı ALP Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği



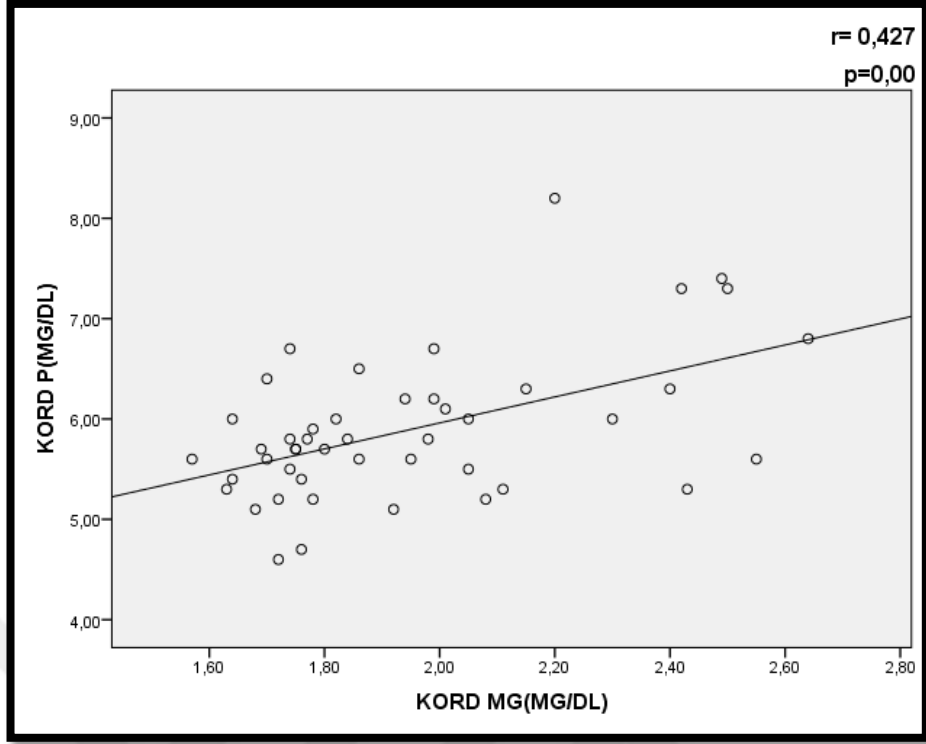
Şekil 6. Anne Ca İle Kord Kanı Ca Arasındaki Korelasyon Grafiği



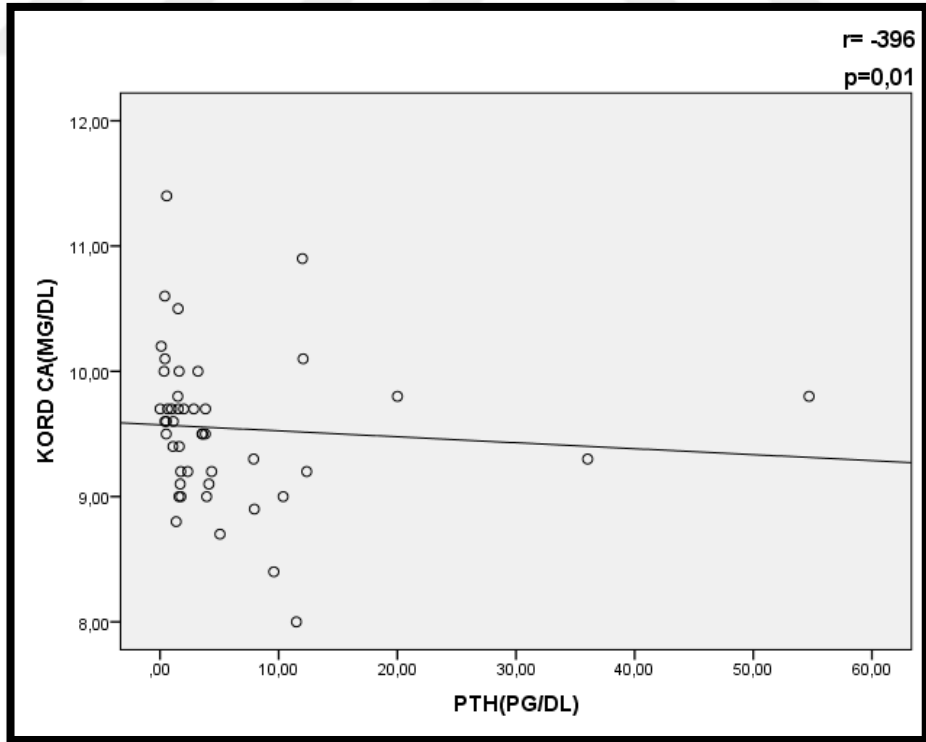
Şekil 7. Anne P Düzeyleri ile Kord Kanı P Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği



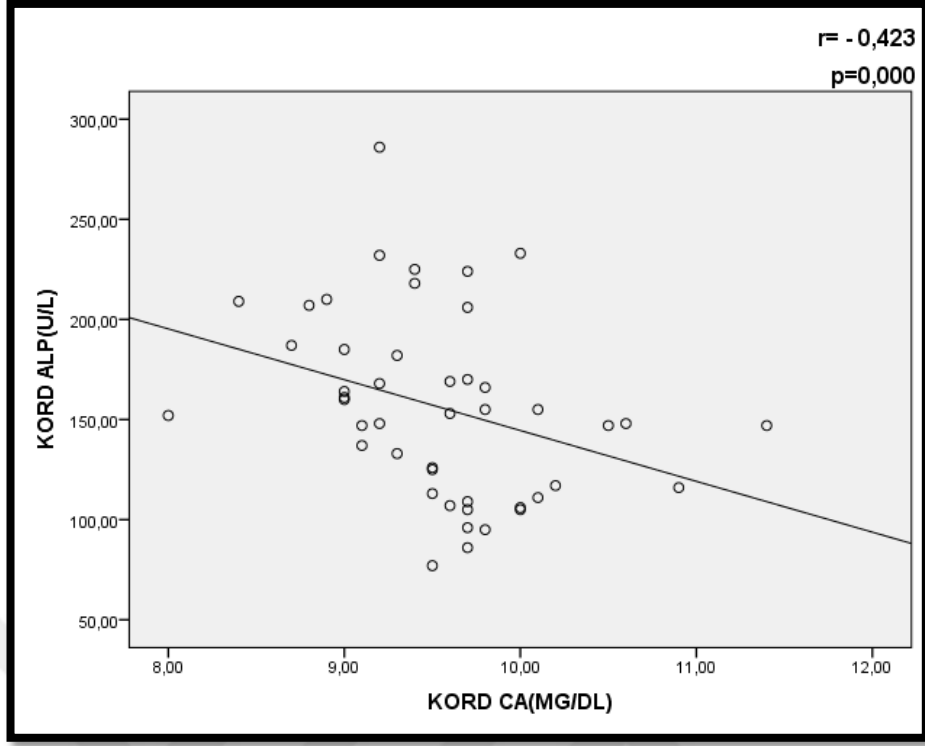
Şekil 8. Kord Kanı 25OHVİTD Düzeyleri İle Kord Kanı Mg Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 9. Kord Kanı Mg düzeyleri İle Kord Kanı P Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 10. Kord Kanı PTH Düzeyleri İle Kord Kanı Ca Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği



Şekil 11. Kord Kanı ALP düzeyleri ile Kord Kanı Ca Düzeyleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

Tablo 7. Anne ve Kord Kanı Değerleri Arasındaki Korelasyon Grafiği

		ANNE 25OHVİTD (NG/ML)	KORD 25OHVİTD (NG/ML)	ANNE PTH (PG/DL)	KORD PTH (PG/DL)	ANNE ALP (U/L)	KORD ALP (U/L)	ANNE CA (MG/DL)	KORD CA (MG/DL)	ANNE P (MG/DL)	KORD P (MG/DL)	ANNE MG (MG/DL)	KORD MG (MG/DL)
ANNE 25OHVİTD (NG/ML)	KORELASYON YÖNÜ p N												
KORD 25-OH-VİTD (NG/ML)	KORELASYON YÖNÜ p N	.410**											
ANNE PTH (PG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	-0,29	-0,24										
KORD PTH (PG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	-0,17	0,20	-0,12									
ANNE ALP (U/L)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,02	0,04	-0,12	0,11								
KORD ALP (U/L)	KORELASYON YÖNÜ p N	-.324*	-0,22	0,04	0,20	-0,02							
ANNE CA (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,01	0,04	-0,07	-0,15	0,01	-0,02						
KORD CA (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,23	0,09	-0,25	-.369*	0,29	-.423**	.332*					
ANNE P (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,01	0,23	-0,21	0,19	0,09	0,00	0,07	-0,09				
KORD P (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,07	0,17	-0,21	0,08	0,02	0,00	-0,03	0,06	.498**			
ANNE MG (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,21	-0,02	0,06	-0,22	-0,05	-0,15	-0,14	-0,04	-0,09	0,10		
KORD MG (MG/DL)	KORELASYON YÖNÜ p N	0,13	.376*	-0,03	0,16	0,12	0,12	-0,11	-0,15	0,27	.427**	0,13	

SPEARMAN KORELASYON TABLOSU

■ POZİTİF YÖNDE KORELASYON VE İSTATİSEL OLARAK ANLAMLI

■ NEGATİF YÖNDE KORELASYON VE İSTATİSEL OLARAK ANLAMLI

■ İSTATİSEL OLARAK ANLAMLI OLMAYAN SONUÇLAR

Annelerin gebelikleri sırasında D vitamini desteği alıp almama durumlarına göre bebeklerin kord kanı D vitamini karşılaştırıldığında; D vitamin desteği alan annelerin kord kanı D vitamin düzeyleri (26,76±10,89ng/ml), D vitamini desteği almayan annelerin kord kanı D vitamini düzeylerinden (16,14±10,85ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek tespit edildi (p:0,003). ALP, PTH, Ca, Mg ve P değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p>0,05)(Tablo 8).

Tablo 8. Annelerin Gebelikleri Sırasında D vitamini Desteği İle Kord Kanı 25OHVİTD,PTH, ALP, Ca, P Ve MG düzeylerinin Karşılaştırılması

ANNE D VİT DESTEĞİ	KORD KANI DEĞERLERİ	n (sayı)	Ort.±SD	p
ALMIŞ	25-OH-VİTD(NG/ML)	29	26,76±10,89	0,003
ALMAMIŞ		17	16,14±10,85	
ALMIŞ	PTH(PG/DL)	29	4,41±6,98	0,333
ALMAMIŞ		17	7,77±13,29	
ALMIŞ	ALP(U/L)	29	145,03±42,16	0,062
ALMAMIŞ		17	174,82±48,41	
ALMIŞ	CA(MG/DL)	29	9,55±0,52	0,493
ALMAMIŞ		17	9,52±0,77	
ALMIŞ	P(MG/DL)	29	5,92±0,68	0,584
ALMAMIŞ		17	5,84±0,8	
ALMIŞ	MG(MG/DL)	29	2,00±0,28	0,015
ALMAMIŞ		17	1,85±0,27	

Mann-Whitney U Testi

Annelerin D vitamini düzeyleri ile bebeklerin demografik verileri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. Anne 25OHVİTD düzeyleri İle Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırılması

	ANNE 25OHVİTD ARALIĞI	N	ORT.±SD	Minimum	Maximum	P
AĞIRLIĞI (GRAM)	<12(NG/ML)	38	3161,92±508	2200,00	4800,00	0,578
	12-20(NG/ML)	7	3357,14±303	2800,00	3750,00	
	≥20(NG/ML)	1	3000	3000,00	3000,00	
BOY(CM)	<12(NG/ML)	38	49,63±2,58	45,00	58,00	0,895
	12-20(NG/ML)	7	50,14±4,99	44,00	58,00	
	≥20(NG/ML)	1	49	49,00	49,00	
BAŞ ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	38	34,23±1,1	32,00	36,00	0,468
	12-20(NG/ML)	7	34,85±1,86	32,00	37,00	
	≥20(NG/ML)	1	34	34,00	34,00	
GÖBEK ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	38	32,05±2,89	26,00	37,00	0,772
	12-20(NG/ML)	7	31,28±2,81	27,00	35,00	
	≥20(NG/ML)	1	31	31,00	31,00	
ORTAKOL ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	38	10,38±1,06	9,00	13,00	0,816
	12-20(NG/ML)	7	10,28±0,95	9,00	12,00	
	≥20(NG/ML)	1	11	11,00	11,00	

Anne D vitamin düzeylerinin kord kanı 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg değerleri ile karşılaştırıldığında; anne D vitamin düzeyleri ile ALP (p=0,031) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi. Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi(p>0,05), (Tablo 10).

Tablo 10. Anne D Vitamin Düzeylerinin Kord Kanı 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg Değerleri İle Karşılaştırılması

	ANNE 25OHVİTD ARALIĞI	n (sayı)	Ort. ±SD	Minimum	Maximum	p
KORD KANI 25OHVİTD (NG/ML)	<12(NG/ML)	38	20,82±10,85	3,61	43,01	0,071
	12-20(NG/ML)	7	31,12±8,5	15,19	40,00	
	≥20(NG/ML)	1	22,7900	22,79	22,79	
KORD KANI PTH (PG/DL)	<12(NG/ML)	38	6,27±10,55	0,01	54,70	0,629
	12-20(NG/ML)	7	3,08±1,07	0,53	12,06	
	≥20(NG/ML)	1	0,10	0,10	0,10	
KORD KANI ALP(U/L)	<12(NG/ML)	38	164,15±45,41	95,00	286,00	0,031
	12-20(NG/ML)	7	117,57±31,8	77,00	155,00	
	≥20(NG/ML)	1	117	117,00	117,00	
KORD KANI CA(MG/DL)	<12(NG/ML)	38	9,5±0,65	8,00	11,40	0,44
	12-20(NG/ML)	7	9,68±0,33	9,10	10,10	
	≥20(NG/ML)	1	10	10,20	10,20	
KORD KANI P(MG/DL)	<12(NG/ML)	38	5,92±0,77	4,60	8,20	0,777
	12-20(NG/ML)	7	5,71±0,34	5,20	6,30	
	≥20(NG/ML)	1	6	6,00	6,00	
KORD KANI MG(MG/DL)	<12(NG/ML)	38	1,95±0,29	1,57	2,64	0,906
	12-20(NG/ML)	7	1,94±0,23	1,74	2,40	
	≥20(NG/ML)	1	1,82	1,82	1,82	

Kord kanı D vitamini düzeyleri ile bebeklerin demografik verileri (Tablo 11) ve kord kanı PTH, ALP, Ca, P, Mg düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı(p>0,05), (Tablo 12).

Tablo 11. Kord Kanı D vitamini düzeyleri ile bebeklerin demografik verilerin karşılaştırılması

	KORD KANI 25OHVİTD DÜZEYİ	n (sayı)	ORT.±SD	Minimum	Maximum
AĞIRLIĞI (GRAM)	<12(NG/ML)	8	3191,25±483	2500,00	4000,00
	12-20(NG/ML)	13	3182,30±514	2520,00	4500,00
	≥20(NG/ML)	25	3190,12±481	2200,00	4800,00
BOY(CM)	<12(NG/ML)	8	49,37±2,72	46,00	54,00
	12-20(NG/ML)	13	49,46±3,33	45,00	58,00
	≥20(NG/ML)	25	49,92±2,95	44,00	58,00
BAŞ ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	8	34,81±1,19	33,00	36,00
	12-20(NG/ML)	13	34,38±1,5	32,00	37,00
	≥20(NG/ML)	25	34,14±1,09	32,00	37,00
GÖBEK ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	8	32,75±2,96	26,00	36,00
	12-20(NG/ML)	13	32,23±2	28,00	35,00
	≥20(NG/ML)	25	31,48±3,16	26,00	37,00
ORTAKOL ÇEVRESİ (CM)	<12(NG/ML)	8	10,56±1,11	9,00	12,00
	12-20(NG/ML)	13	10,38±1,04	9,00	12,00
	≥20(NG/ML)	25	10,32±1,02	9,00	13,00

Kruskal-Walls H Testi p>0.05

Tablo 12. Kord Kanı D vitamini Düzeyleri İle Kord Kanı PTH, ALP, Ca,P ve Mg Düzeylerinin Karşılaştırılması

	KORD KANI 25OHVİTD DÜZEYLERİ	n (Sayı)	Mean	Minimum	Maximum	p
KORD KANI PTH (PG/DL)	<12(NG/ML)	8	3,23±3,8	0,56	12,36	0,209
	12-20(NG/ML)	13	2,63±3,75	0,01	11,49	
	≥20(NG/ML)	25	7,99±12,4	0,10	54,70	
KORD KANI ALP (U/L)	<12(NG/ML)	8	177,87±42,6	109,00	225,00	0,263
	12-20(NG/ML)	13	159,30±39,1	105,00	232,00	
	≥20(NG/ML)	25	147,36±49,92	77,00	286,00	
KORD KANI CA (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	9,61±0,76	9,00	11,40	0,76
	12-20(NG/ML)	13	9,43±0,62	8,00	10,50	
	≥20(NG/ML)	25	9,58±0,57	8,40	10,90	
KORD KANI P (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	6,01±1,1	4,60	8,20	0,443
	12-20(NG/ML)	13	5,67±0,63	4,70	7,30	
	≥20(NG/ML)	25	5,96±0,61	5,20	7,40	
KORD KANI MG (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	1,78±0,17	1,68	2,20	0,19
	12-20(NG/ML)	13	1,96±0,30	1,57	2,55	
	≥20(NG/ML)	25	1,99±0,29	1,63	2,64	

Kruskal-Walls H Testi

Kord kanı D vitamini düzeyleri ile D vitamini suplementasyonu sonrası alınan kontrol 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg değerleri karşılaştırıldığında; kord kanı 25OHVitD ile kontrol 25OHVitD(P= 0,004) ve kontrol alp düzeyleri (P=0,008) arasında anlamlı bir fark saptandı diğer parametrelerde anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (.p>0,05), (Tablo 13).

Tablo 13. Kord kanı D Vitamini Düzeyleri İle Suplementasyon Sonrası Alınan Kontrol 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg Değerlerinin Karşılaştırılması

	KORD KANI 25OHVİTD DÜZEYLERİ	n (sayı)	Mean	Minimum	Maximum	p
KONTROL 25OHVİTD (NG/DL)	<12(NG/ML)	8	24,71±11,6	6,21	43,37	0,004
	12-20(NG/ML)	13	22,31±3,8	13,97	28,00	
	≥20(NG/ML)	25	31,58±8,4	16,20	55,00	
KONTROL PTH (PG/DL)	<12(NG/ML)	8	31,80±23,7	0,60	65,00	0,99
	12-20(NG/ML)	13	31,64±16,1	7,76	66,30	
	≥20(NG/ML)	25	32,49±18,75	4,10	100,00	
KONTROL ALP (U/L)	<12(NG/ML)	8	382,62±219	205,00	872,00	0,008
	12-20(NG/ML)	13	243,76±87,79	106,00	439,00	
	≥20(NG/ML)	25	228,92±819	80,00	355,00	
KONTROL CA (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	20,87±29,9	8,60	95,00	0,061
	12-20(NG/ML)	13	9,46±0,69	8,20	10,40	
	≥20(NG/ML)	25	9,31±0,65	8,00	10,40	
KONTROL P (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	6,06±0,78	4,50	6,90	0,505
	12-20(NG/ML)	13	5,77±0,45	5,10	6,40	
	≥20(NG/ML)	25	5,85±0,5	4,50	6,70	
KONTROL MG (MG/DL)	<12(NG/ML)	8	2,39±2,26	2,26	2,63	0,265
	12-20(NG/ML)	13	2,26±1,8	1,80	2,65	
	≥20(NG/ML)	25	2,23±1,88	1,88	2,80	

Kruskal-Walls H Testi

Bebeklerin demografik verileri D vitamini suplementasyonu sonrası (1 ay sonra) tekrar değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05), (Tablo 14).

Tablo 14. D Vitamin Suplementasyonu Sonrası 1 Aylık Bebeklerin Demografik Verilerinin Karşılaştırması

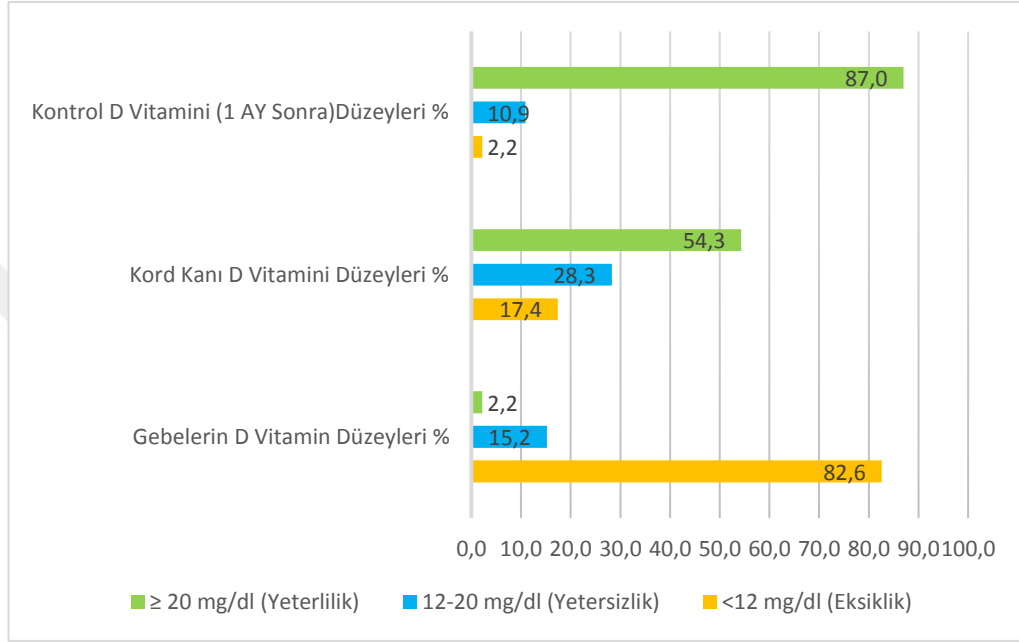
	n (sayı)	Ort.±SD	r	p
DOĞUM AĞIRLIĞI(GRAM)	46	3129,41±641	0,531	0,000
BİR AY SONRA	46	4173,5±560		
DOĞUM BOYU(CM)	46	49,±2,97	0,728	0,000
BİR AY SONRA	46	55±2,78		
DOĞUM BAŞ CEVESİ(CM)	46	34±1,23	0,708	0,000
BİR AY SONRA	46	37±1,42		
DOĞUM GÖBEK ÇEVRESİ(CM)	46	32±2,83	0,511	0,000
BİR AY SONRA	46	34±1,97		
DOĞUM ORTAKOL ÇEVRESİ(CM)	46	10±1,03	0,292	0,001
BİR AY SONRA	46	11±1,06		
Paired Samle Test				

Bebeklerin kord kanındaki 25OHVitD, PTH, ALP, Mg ve iyonize Ca değerleri D vitamini suplementasyonu sonrası bakılan değerler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p<0,05$). Ca ve P değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$), (Tablo 15).

Tablo 15. Kord Kanındaki 25OHVİTD, PTH, ALP, Ca, P, Mg ve Değerleri D Vitamini Suplementasyonu Sonrası Bakılan Değerleri İle Karşılaştırılması

	n (Sayı)	Ort.±SD	r	P
KORD KANI 25-OH-VİT D DÜZEYİ (NG/ML)	46	22,84±11,94	0,648	0,001
KONTROL DVİT	46	27,77±9,05		
KORD KANI PTH (PG/DL)	46	5,65±9	0,083	0,000
KONTROL PTH	46	32,13±18,58		
KORD KANI ALP (U/L)	46	156,04±49,37	0,339	0,000
KONTROL ALP	46	259,84±128,02		
KORD KANI CA (MG/DL)	46	9,54±0,61	-0,123	0,336
KONTROL CA	46	11,36±12,63		
KORD KANI P (MG/DL)	46	5,89±0,72	0,264	0,823
KONTROL P	46	5,86±0,55		
KORD KANI MG(MG/DL)	46	1,94±0,28	0,030	0,000
KONTROL MG	46	2,27±0,23		
KORD KANI İYONİZE CA	46	1,43±0,08	-0,023	0,000
KONTROL İYONİZECA	46	1,59±0,23		
Paired Samle Test				

D vitamini düzeylerine göre değerlendirildiğinde gebelerin %82.6'sı (n=38) eksiklik, %15.2'si (n=7) yetersizlik ve %2.2'si (n=1) yeterlilik seviyesinde iken, kord kanında bu oranlar %17.4 (n=8) eksiklik, %28.3 (n=15) yetersizlik ve %54.3(n=25) yeterlilik şeklindeydi. Suplementasyon sonrası ise %2.2'si (n=1) eksiklik, %10.9'u (n=5) yetersizlik ve %87'sinde(n=40) yeterlilik bulundu (Şekil 12).



Şekil 12. Gebe, Kord Kanı ve 1 Ay sonraki kontrol D vitamini Düzeyleri Dağılımı (%)

5. TARTIŞMA

Ülkemiz güneşli bir ülke olmasına rağmen D vitamini eksikliği gebeler ve bebeklerinde toplum sağlığını ilgilendiren önemli bir sorundur. Gelişmemiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Özellikle kırsal kesimlerde beslenme, güneşlenme yetersizlikleri ve halkın bilgi eksikliği D vitamini eksikliğini artırılmaktadır^{4,5}.

Gebelik döneminde yeterli miktar alınan D vitamini fetal ve çocuk sağlığı açısından çok önemlidir. Gebelikte düşük miktar alınan D vitamini düşük doğum ağırlıklı infanta, hipokalsemik infanta, iskelet gelişim defektlerine ve aynı zamanda kraniotabes ve yumuşak kafa kemikleri gibi riketsin erken bulguları ile nadir de olsa konjenital riketse neden olabilmektedir⁹⁴⁻⁹⁷.

Çalışmamızda annelerin (n=46) ortalama D vitamini düzeyleri 7.5 ± 6.5 mg/dl olarak tespit edildi. Annelerin %82.6'sı D vitamini düzeyi 12 mg/dl altında (eksiklik), %15.2'si 12-20 mg/dl aralığında (yetersizlik), %2.2'si 20 mg/dl ve üzerinde (yeterlilik) idi. Ülkemizde yapılan birçok çalışmada D vitamini eksikliği %20-98 arasında, D vitamini yetersizliği ise %66-%100 oranlarında bildirilmiştir¹²⁰⁻¹²². D vitamini eksikliği sonuçlarımız ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzerdi. Fakat D vitamini yetersizliği oranımız daha düşüktü. Gebelik sürelerinin daha çok kış aylarına denk gelmesi, D vitamini eksikliğini daha çok olmasının sebepleri arasında olabilir. Çalışmamız gebelikte D vitamini kullanımının eğitimlerle artırılması ve desteklenmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da annelerin D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı görülmüştür. Maghbooli ve arkadaşları¹²³ İran 'da annelerin D vitamini düzeyleri ortalamasını 8.7 ± 6.8 ng/ml olarak bulmuştur. Annelerin %66,8'inde D vitamini düzeyi 10 ng/ml altında tespit edilmiştir. Sadece %3.4'ünde D vitamini düzeyi 25 ng/ml üstündedir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada ise annelerin D vitamini seviyesi ortalaması 16,4 ng/ml olarak saptanmıştır. Annelerin %19.5'inde D vitamini düzeyi 10 ng/ml altındadır¹²⁴. Karim ve ark.'nın¹²⁵ Pakistan'da yaptıkları çalışmada annelerin (n=50) %22'sinde 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında saptanmış ve ortalamasının 24 ng/ml olduğu bildirilmiştir. Viljakainen ve ark.'nın¹²⁶ Finlandiya'da 125 anne

üzerinde yaptıkları çalışmada annelerin %71'inin serum 25(OH)D düzeyi 20 ng/ml'nin altında bulunmuştur.

Gebelik döneminde yeterli miktar alınan D vitamini fetal ve çocuk sağlığı açısından çok önemlidir. Çalışmamızda gebelik süresince D vitamini kullanan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 8.9 ± 4.8 mg /dl, kullanmayan annelerin D vitamini düzeyi ortalaması 5.4 ± 2.8 mg/dl olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ($p=0,015$). Nutrisyonel riketsin önlenmesi ve yönetimi üzerine oluşturulan konsensusa göre; yetişkinlerin 600 IU/gün (15 µg) D vitamini alması önerilmektedir¹¹⁷. Ancak gebeliğin üçüncü trimesterinde kalsiyum ihtiyacı arttığından D vitamini durumu, maternal sağlık, fetal iskelet büyümesi için çok önemli olduğundan gebelerde ve emziren annelerde, normal D vitamini düzeylerini korumak için yetersiz olduğu görülmüştür⁷⁸ Kanada Pediatri Topluluğu gebeler ve emziren annelerin günlük 2000 IU D vitamini almalarını önermektedir¹¹⁸. Yine ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 2011 Mayıs ayında yayınladığı genelge ile gebeliğin 12. haftasından başlayarak gebelik süresince ve doğumdan sonra 6 ay boyunca günlük 1200 IU D vitamini takviyesi yapılması önerilmiştir. D vitamini desteği almalarına rağmen yine de D vitamini düzeyinin eksiklik aralığında olması annelerin önerilen dozlarda almadıklarını akla getirmektedir. Gebelikte D vitamini desteğinin öneminin gebelere çok iyi anlatılması gerekmektedir.

Giyinme şekli, güneş ışığı gibi sebeplerin D vitamini düzeylerini etkilediği bilinmektedir. İzmir'de yapılan bir çalışmada giyim tarzı kapalı olan (%52.7) annelerin D vitamini düzeylerinin ortalama 9.7 ± 5.1 ng/ml ve giyim tarzı açık olan (%47.3) annelerin D vitamini düzeyleri ortalama 13.5 ± 6.1 ng/ml olduğu görülmüş ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir.¹²⁷ Hollanda'da farklı etno-kültürel yapıdan gebe kadınlar ile yapılan bir çalışmada 25(OH)D seviyeleri Hollandalı gebelerde (%29) ortalama 21.08 ± 8.43 ng/ml, Türk gebelerde (%22) 6.08 ± 4.84 ng/ml, Faslı gebelerde (%19) 8.04 ± 5.4 ng/ml bulunmuştur¹²⁸. Erzurum'da 81 anne üzerinde yapılan çalışmada kapalı giyinen annelerin(%80) D vitamini düzeyleri ortalama 6.7 ± 6.2 ng/ml, açık giyinen annelerin (%20) D vitamin düzeyleri ortalama 9.0 ± 7.6 ng/ml olarak belirlenmiştir¹²⁹. Bizim çalışmamızda ise kapalı giyinen (%84,8) annelerin ortalama D vitamin düzeyleri 7.8 ± 4.5 ng/ml, açık giyinen

annelerin (%15.2) ise ortalama D vitamini düzeyleri 6.6 ± 4.36 ng/ml olup, bu düşüklük istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır. Bunun nedeninin giyim tarzına göre popülasyonun eşit dağılmaması, D vitamini desteğinin önerilen dozlarda kullanılmaması ve kimlerin ne kadar D vitamini desteği aldığının bilinmemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

D vitamininin en önemli kaynağı güneş ışığıdır. Vitamin D3 güneş ışığındaki ultraviyole B ışınlarına tepki olarak deride üretilir ¹⁷ Haftalık 2 ya da 3 sefer genellikle 10-15 dk kollar ve bacakların veya ellerin, kolların ve yüzün güneş ışığına maruz kalması diyetle veya dışarıdan D vitamini desteği alınmasıyla D vitamini eksikliğini önlemede yardımcı olur.¹¹¹ Gün ışığından faydalanmayı açık havada geçirilen zaman, giyinme şekli, çalışma durumu etkilediği düşünülmektedir. Pakistan'da yapılmış olan bir çalışmada sosyoekonomik durumu yüksek olan annelerin daha çok evde vakit geçirmeleri nedeniyle kendilerinin ve bebeklerinin vitamin D seviyelerinin düşük olduğunu bulmuşlardır.¹³⁰ Yaptığımız çalışmada açık havada 1saatten daha az vakit geçiren annelerin (n=25) D vitamini ortalaması 8.3 ± 4.35 ng/ml, 1 saatten daha fazla vakit geçiren annelerin (n=21) ise D vitamini ortalaması 6.81 ± 4.63 ng/ml olup istatistiksel olarak anlam değildi. Fakat annelerin hemen hemen hepsinde D vitamini düzeylerinin eksik ya da yetersiz olmasının nedenini gebeliklerinin kış ayına denk gelmesi ve alışkanlıklarına bağlı olarak vakitlerinin çoğunu evde geçirmelerine bağlı olarak güneş ışığına daha az maruz kalmaları olabilir.

Çalışmamızda çalışan annelerin (n=39) D vitamini düzey ortalaması 7.70 ± 4.48 ng/ml, çalışmayan annelerin (n=7) ise D vitamini düzeyi ortalaması 7.3 ± 4.92 ng/ml olup istatistiksel olarak anlam değildi. Ayrıca annelerin kırsal kesimde yaşamalarına göre D vitamini düzeylerine bakıldığında; kırsal kesimde yaşayan annelerin (n=8) D vitamini düzeyi ortalaması 5.16 ± 2.8 ng/ml, kırsal kesimde yaşamayan annelerin (n=38) D vitamini düzeyi ortalaması 8.17 ± 4.6 ng/ml olup istatistiksel olarak anlam saptanmadı. Fakat kırsal kesimde yaşayan annelerin D vitamini düzeylerinin şehirde yaşayan annelere göre daha düşük olması kırsal kesimde yaşayan annelerin D vitamini alımı konusunda farkındalıklarının az olmasına bağlanabilir. Bu da kırsal kesimde yaşayan annelere D vitamini eksikliği ve

alımını konusunda farkındalıklarını artıracak eğitimlere ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Yapılan çalışmalar da göstermiştir ki sosyoekonomik durum ve eğitim düzeyi D vitamini düzeylerini etkilemektedir. Türkiye’de Halıcıoğlu ve arkadaşları¹²⁷ ile Erol ve arkadaşlarının¹³¹ yapmış oldukları çalışmalarında da annelerin D vitamini düzeylerinin sosyodemografik özellikler olarak eğitim durumu, çalışma durumu açısından bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yunanistan’da yapılan bir çalışmada da annelerin çalışma durumu ve eğitim düzeyi açısından D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır¹²⁴. Ancak Kocaeli ‘nde yapılmış olan bir çalışmada annelerin eğitim durumunun D vitamini düzeyini etkilediği tespit edilmiştir.⁵

Gebelik süresince maternal D vitamini düzeyinin fetal büyüme ve gelişme, diş enamel yapısının oluşumu, nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir.^{120, 132, 133} İran ‘da yapılan bir çalışmada anne D vitamini düzeyleri ile bebeğin ağırlığı, boyu, baş çevresi, fontanel genişliği ve APGAR arasında istatistik olarak herhangi bir anlamlı fark saptanamamış ilişki bulunamamış.¹²³ Hossain ve ark. nin¹³⁴ yapmış oldukları çalışmada yenidoğanın doğum ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi, 1.ve 5. Dakika APGAR skorlarının karşılaştırıldığı çalışmada D vitamini alan grupta ve onların yenidoğanlarında D vitamini düzeyi anlamlı derecede daha fazla bulunmuş. Moller ve arkadaşları¹³⁵ Danimarka’da yaptıkları kohort çalışmalarında annelerin 25(OH)D düzeyi ile yenidoğanlarının doğum parametreleri ve APGAR skorları arasında ilişki bulunmadığını tespit etmişlerdir. İngiltere’den Javaid ve ark.¹³⁶ 150 gebenin 3.trimester 25(OH)D düzeyi ile yenidoğanın ağırlığı, boyu, baş ve kol çevresini karşılaştırmışlar fakat aralarında bir ilişki olmadığını tespit etmişlerdir. Mallet ve ark.¹³⁷ yaptıkları çalışmada üç gruba ayırdıkları gebelerin 1.grubuna gestasyonel 7. ayda tek doz D vitamini (5 mg=200000 IU), 2. gruba gebelik boyunca her gün D vitamini (1000 IU) uygulamışlar, 3. gruba ise D vitamini uygulamamışlardı. Çalışmanın sonucunda, gruplar arasında yenidoğanın doğum ağırlığı açısından herhangi bir fark olmadığını bildirmişler. Ülkemizde Parlak ve arkadaşlarının¹³⁸ 97 gebe kadın ve yenidoğan ile yaptıkları çalışmada gebe serum 25(OH)D düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında ilişki bulunmadığını bildirmişler. Bazı

çalışmalarda ise, D vitamini seviyesi normalden düşük olanlarda fetal büyüme parametrelerinin de düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan bir çalışmada gebeliğinin 7. ve 8. aylarında iki doz 600000 IU D vitamini verilen annelerin yenidoğanlarının doğum ağırlığını daha yüksek olarak bulduklarını bildirmişlerdir¹³⁹. Sabour ve ark.¹⁴⁰ anne D vitamini düzeyi ile yenidoğanın boy uzunluğu ve 1.dk. APGAR skoru arasında anlamlı bir ilişki tespit etmişlerdir. Ancak bu ilişki anne D vitamini düzeyi ile bebeğin doğum ağırlığı ve baş çevresi arasında saptanmamıştır. Mannion ve ark.¹⁰⁴ tarafından Kanada’da yapılan bir çalışmada maternal D vitamini alımının yenidoğanların büyüme parametreleri üzerine etkileri karşılaştırılmış ve D vitamini alımının doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu; her 40 IU D vitamini alımı ile doğum tartısında 11 gr artış meydana geldiği saptanmıştır. Yaptığımız çalışmada gebelikleri sırasında D vitamini desteği alan ve almayan annelerin bebeklerinin gestasyon haftası, ağırlığı, boy, baş çevresi, göbek çevresi ve orta kol çevresi gibi demografik özelliklerini istatistiksel olarak değerlendirdiğimizde anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Gebelik süresince 25(OH)D plasentadan geçer ve annenin D vitamini düzeyi kord kanında ölçülen değerden daha yüksektir^{8, 78}. Yenidoğan bebeğin D vitamini düzeyini özellikle son trimesterde plasenta yoluyla bebeğe geçen D vitamini belirlemektedir⁸. Annenin D vitamini düzeyi kord kanında ölçülen değerden daha yüksektir⁷⁸. Annelerde D vitamininin yetersiz olmasının yanı sıra gebelikte D vitamini desteği yapılmaması da bebekte D vitamini eksikliği gelişmesi için başka bir risk faktörüdür^{8, 118}. İzmir’de gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonunu araştırdıkları çalışmada miadında 250 gebe dahil edilmiş olup çalışmanın sonucunda anne ile kordon D vitamini düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır¹⁴¹. Pakistan’da 193 gebe ve kordon kanı ile yaptıkları bir çalışmada anne ve kord kanı D vitamini düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon bulunmuştur¹³⁴.

Çalışmamızda D vitamini desteği almış 29 annenin bebeklerinin kord kanında ortalama D vitamini düzeyi 26.76±10.89ng/ml D vitamini desteği almayan 17 annenin bebeklerinin kord kanında ortalama D vitamini düzeyi 16.14±10.85 ng/ml olarak ölçülmüş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Anne D vitamini ile kord kanındaki D vitamini düzeylerini değerlendirdiğimizde istatistiksel olarak anlamlı

bir şekilde pozitif yönde güçlü korelasyon gösterdiği görüldüğü üzerine, anne ile kord kanı D vitamin arasında lineer regresyon testi yapıldı. Ve kord kanı D vitaminin %17 oranında anne D vitamini düzeylerine bağlı olduğu düşünüldü. Yapılan test sonucunda: $\text{Bebek Kord Kanı D Vitamin Düzeyi} = 1.053 \times \text{Anne Kord Kanı D Vitamin Düzeyi} + 14.698$ formülü elde edildi. Anne D vitamin ortalamasını (7.7 ± 4.6 ng/ml) formülde yerine koyduğunda yaklaşık olarak kord kanı D vitamini ortalama (22.8 ± 11.9 ng/ml) değerine ulaşılmakta olup yine kord kanındaki D vitamini düzeyi anne D vitamini düzeyinden % 33.7 daha yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda anneleri %82.6'nın D vitamini düzeyleri 12 ng/ml'nin altında (eksiklik), %15.2'nin D vitamini düzeyleri 12-20 ng/ml arasında (yetmezlik), %2.2'nin D Vitamin düzeyleri 20 ng/ml üzerinde (yeterlilik) iken, kord kanında %17.4'nün D vitamini düzeyleri 12 ng/ml'nin altında (eksiklik), %28.3'nün D vitamini düzeyleri 12-20 ng/ml arasında (yetmezlik), %54.3'nin D vitamini düzeyleri 20 ng/ml üzerinde (yeterlilik) idi. 20 ng/ml üzerinde D vitamini düzeyi olan anneler %2.2 iken bu oran bebeklerde %54.3 gibi yüksek bir farkla anlamlıydı. Annelerdeki yetmezlik ve eksiklik oranı çok yüksek iken kord kanında ise bu yeterlilik tarafına yüksek bir oranda değişiklik gösterdiği görüldü. Ve bu oranın gebeliğinde D vitamini desteği alan annelerin bebeklerinde daha da yüksek olduğu görüldü.

Morley ve arkadaşlarının¹⁰³ yaptığı çalışmada D vitamini seviyesi eksik olan annelerden doğan bebeklerin kemik gelişimlerinin ve boyunun geri kaldığı gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada D vitamini alımı ile bebek doğum ağırlığı artışının ilişkili olabileceği düşünülmüş, D vitamini eksikliği olan annelerin bebeklerinin düşük doğum ağırlığına sebebiyet verebileceği belirtilmiştir¹⁰⁵. İran'da yapılan bir çalışmada ise anne ve kord D vitamini düzeyleri ile bebeğin ağırlığı, boyu, baş çevresi, fontanel karşılaştırılmış ancak bir ilişki bulunamamış. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerle anne ve kord kanı D vitamini düzeyi arasında istatistik olarak herhangi bir anlamlı fark saptanmamış¹²³. Yine Yunanistan'da yapılan bir çalışmada kord kanı D vitamini düzeyi ile bebek doğum ağırlığı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış¹²⁴. Erzurum'da yapılan 81 anne ve bebeklerin alındığı başka bir çalışmada da anne ve kord D vitamini düzeyleri ile doğum boyu ve ağırlığı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır¹²⁹. Görüldüğü gibi anne ve

kord kanı D vitamini düzeylerinin, yenidoğanların antropometrik ölçümleri arasında çelişkili veriler mevcuttur. Bizim çalışmamız da annelerin gebelik süresince D vitamini desteği alıp almadıklarına göre ve anne –kord kanındaki D vitamini düzeylerini göre bebeklerin gestasyon haftası, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi, göbek çevresi ve orta kol çevresi karşılaştırıldı ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

İran'da yapılan bir araştırmada anne ve kord kanı laboratuvar değerleri kendi aralarında değerlendirildiğinde PTH haricinde diğer tüm parametrelerin istatistik olarak anlamlı bir farka sahip olduğu tespit edilmiştir¹²³. Anne kanında D vitamini ve PTH, ALP ve D vitamini arasında istatistik olarak negatif ilişki bulunmuştur. Anne ve kord kanı D vitamini arasında istatistik olarak güçlü bir anlamlı fark gözlenmiştir. Kord kanı kalsiyum ve ALP, PTH ve ALP arasında da anlamlı bir fark saptanmıştır¹²³. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada doğum sırasında anne, kord kanı ve bebeklerinin bakılan kontrol kan tahlillerinde anne ile kord Ca, P ve D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış. Aynı şekilde kord kanı ve bebeklerin kontrol ALP ve D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı fark varmış¹²¹. Bizim çalışmamızda da yapılan diğer çalışmalarla benzer sonuçlar olarak anne D vitamini ile ALP arasında negatif korelasyon, anne Ca ile kord kanı Ca arasında pozitif korelasyon, anne P ile kord kanı P'u arasında pozitif korelasyon görüldü. Kord kanı D vitamini düzeyi ile Mg arasında pozitif yönde korelasyon olup diğer parametlerle anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı. Yine kord kanı PTH ile kord kanı Ca arasında negatif korelasyon, kord kanı ALP ile Ca arasında negatif korelasyon, , kord kanı Ca ile PTH ve ALP arasında negatif korelasyon, kord kanı P ile Mg, arasında pozitif korelasyon saptandı.

Hindistan da yapılan bir çalışmada Ca ve ALP değerlerinin kord kanı ve bebeklerin 3. ayında alınan kan değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmış. D vitamini P arasında anlamlı bir fark bulunamamış¹⁴². Ergür. ve arkadaşlarının¹²¹ yapmış oldukları çalışmada anne, kord kanı ve doğumdan 4 gün sonra yenidoğarlardan D vitamini Ca, P, ALP örnekleri alınmış D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış. Kord kanı ve yenidoğan ALP ve D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı fark saptamışlar. Doğumdan 4 gün sonraki

D vitamini düzeyi ortalaması kord kanındaki D vitamini ortalamasında daha düşük olduğu görülmüştür. Erzurum'da yapılan bir çalışmada anne, kordon kanı ve 6.ay bebek kontrollerinde bakılan D vitamini, PTH, Ca, P, Mg ve ALP düzeylerinin kendi arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Bakılan maternal,kord kanı ve 6.ay D vitamini düzeyleri arasında da pozitif yönde korelasyon saptanmamış¹²⁹.

Çalışmamıza aldığımız annelere ve eşlerine; bebeklerine Sağlık Bakanlığı'nın önerdiği şekilde 400 u/gün D vitamini vermeleri konusunda bilgilendirildi ve 1 ay sonra D vitamini, PTH, ALP, Ca, P, Mg değerlerini kontrol edildi. Kord kanı ve 1.ay bebeklerin 25OHVİTD, PTH, ALP, Mg ortalama değerleri arasında pozitif yönde korelasyon olup istatikselsel olarak anlamlı bir fark bulundu. Kord kanı 1.ay bebeklerin Ca, P istatikselsel olarak anlamlı değildi. Yine bebeklerin doğumdaki antropometrik ölçümleri ile 1.aylarındaki ölçümlerinin tümünde pozitif anlamlı bir istatikselsel fark bulundu. Sadece 400 ü/gün D vitamini desteği ile 1 ay içinde D vitamini düzeylerinin, bebeklerin %87'sinde oranında 20 ng/ml'nin (yeterlilik) üzerine ulaştığı görüldü. Eksiklik ve yetersizlik seviyesinde kalan bebekler sorgulandığında ailelerin D vitaminini düzensiz kullandığı yada hiç vermediği öğrenildi. Ergün ve arkadaşlarının¹²¹ yapmış olduğu 4 günlük yenidoğanların D vitamini düzeyinin anne ve kord kanındaki D vitaminlerinden düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda D vitamini kullanmayan bebeklerin D vitamini düzeyinin yeterlilik seviyesinde olanlar da dahi eksiklik ve yetersizlik seviyesine düşmesi D vitamini suplementasyonunun ne kadar önemli ve gerekli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

1. Gebelik sırasında D vitamini kullanan annelerin D vitamini düzeyi kullanmayan annelere göre anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü.
2. Annelerin giyinme şekli, mesleği, kırsal kesimde yaşamaları ve açık havada kalma süreleri gibi sosyodemografik özelliklerinin D vitamin düzeylerini etkilemediği görüldü.
3. Annelerin D vitamini düzeyleri %82.6 eksiklik, %15.2 yetersizlik ve %2.2 yeterlilik seviyelerinde idi.
4. Gebelik sırasında D vitamini kullanan annelerin bebeklerinin kord kanı D vitamini düzeyi kullanmayan annelerin bebeklerinin kord kanı düzeyine göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti.
5. Annelerin D vitamini alması bebeklerin gestasyon haftası, doğum ağırlığı, boyu, baş çevresi göbek çevresi ve orta kol çevresi gibi demografik verilerini etkilemediği görüldü.
6. Gebelikte D vitamini düzeyinin kord kanı D vitamini düzeyini etkilediği saptandı.
7. Annelerin D vitamini düzeyi ile kord kanı D vitamini düzeyi arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü.
8. Gebelik sırasında D vitamini desteği alan annelerin bebeklerinin kord kanı D vitamini düzeylerinin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu görüldü.
9. Annelerin D vitamini düzeylerinin, bebeklerin demografik verilerini etkilemediği görüldü.
10. Kord kanında D vitamini düzeyleri %17.4 eksiklik, %28.3 yetersizlik ve %54.3 yeterlilik seviyesindeydi.
11. Kord kanı D vitamini düzeyinin, bebeklerin demografik verilerini etkilemediği görüldü.
12. Suplementasyon sonrası D vitamini düzeyleri %2.2 eksiklik, %10.9 yetersizlik ve %87 yeterlilik seviyesindeydi. Suplementasyon sonrası

bebeklerin %87 gibi çok büyük bir kısmının D vitamini düzeylerinin yeterlilik seviyesine ulaştığı görüldü.

13. Yenidoğanda verilen profilaktik olarak verilen 400 Ü/gün D vitaminin ise yeterli olduğu bulundu.



KAYNAKLAR

1. Soner G. Besin Gereksinimleri. İçinde:Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2011: 207-208.
2. Wacker M, Holick MF. Vitamin D—effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*, 2013, 5: 111-148.
3. Bikle DD. Vitamin D: an ancient hormone. *Experimental dermatology*, 2011, 20: 7-13.
4. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. 25 hidroxyvitamin D3 concentrations in maternal and cord blood delivery. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.*, 1981, 24: 207-214.
5. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökcalp A. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 2002, 32: 237-241.
6. Şıklar Z, Berberoğlu M. Maternal D Vitamini Resilient. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2012, 8: 13-17.
7. Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. İçinde:Neyzi O, Ertuğrul T (editörler). *Pediyatri*, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevi, 2010: 265-276.
8. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nütrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2003, 46: 224-241.
9. Specker BL, Valanis B, Hertzberg V, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in exclusively breast-fed infants. *The Journal of pediatrics*, 1985, 107: 372-376.
10. Abrams SA. Dietary guidelines for calcium and vitamin D: a new era. *Pediatrics*, 2011, 127: 566-568.
11. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2008, 122: 1142-1152.
12. Seth A, Marwaha R, Singla B, Aneja S, Mehrotra P, Sastry A, Khurana M, Mani K, Sharma B, Tandon N. Vitamin D nutritional status of exclusively breast fed infants and their mothers. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2009, 22: 241-246.
13. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeeding Medicine*, 2006, 1: 59-70.
14. Greenbaum L. Hypervitaminosis D. In= Kliegman RM, Stanton BF, Geme JW, Schor NF, Behrman RE (eds). *Nelson Textbook of Pediatrics*. 2011.
15. Hasanoğlu A. Vitaminler, Eksiklikleri ,Fazlalıkları. İçinde:Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A (editörler). *Temel Pediyatri.*, Ankara, 2010: 31-35.
16. Holick MF, MacLaughlin JA, Doppelt S. Regulation of Cutaneous Previtamin D _3 Photosynthesis in Man: Skin Pigment is not an Essential Regulator. *Science*, 1981: 590-593.
17. Kalajian TA, Aldoukhi A, Veronikis AJ, Persons K, Holick MF. Ultraviolet B Light Emitting Diodes (LEDs) Are More Efficient and Effective in Producing Vitamin D3 in Human Skin Compared to Natural Sunlight. *Sci Rep*, 2017, 7: 11489.

18. Thompson G, Lewis B, Booth C. Absorption of vitamin D₃-³H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. *Journal of Clinical Investigation*, 1966, 45: 94.
19. Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. *New England Journal of Medicine*, 1982, 306: 722-725.
20. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E, Harris SS, Booth SL, Peterson J, Saltzman E, Dawson-Hughes B. Vitamin D₃ in fat tissue. *Endocrine*, 2008, 33: 90-94.
21. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88: 582s-586s.
22. Bringhurst F, Demay M, Krane S, Kronenberg H. Kemik ve mineral metabolizması bozuklukları. Çeviri: Akçay T. İçinde: *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri (17. Ed.)*, 17 Baskı. İstanbul, Nobel Matbaacılık, 2013: 2365-2377.
23. Lips P. Vitamin D physiology. *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 4-8.
24. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2004, 89: 5387-5391.
25. Trang HM, Cole D, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D₃ increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D₂. *The American journal of clinical nutrition*, 1998, 68: 854-858.
26. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC, Klein EK, Young A, Bibuld D, Reitz R, Salameh W, Ameri A, Tannenbaum AD. Vitamin D₂ is as effective as vitamin D₃ in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 677-681.
27. Thacher TD, Obadofin MO, O'Brien KO, Abrams SA. The effect of vitamin D₂ and vitamin D₃ on intestinal calcium absorption in Nigerian children with rickets. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94: 3314-3321.
28. Plum L, DeLuca H. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. İçinde: Holick M (editör). *Vitamin D: Physiology, molecularbiology, and clinical applications*, 2 Baskı. New York, NY: Humana Press, 2010: 61-97.
29. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl j Med*, 2007, 2007: 266-281.
30. Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. *Molecular and cellular endocrinology*, 2011, 347: 25-29.
31. Christakos S. Recent advances in our understanding of 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ regulation of intestinal calcium absorption. *Archives of biochemistry and biophysics*, 2012, 523: 73-76.
32. Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T, Åkerström Gr, Westin G. 25-Hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase expression in normal and pathological parathyroid glands. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87: 2967-2972.
33. Ritter C, Armbrecht H, Slatopolsky E, Brown A. 25-Hydroxyvitamin D₃ suppresses PTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. *Kidney international*, 2006, 70: 654-659.

34. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *The Journal of clinical investigation*, 2006, 116: 2062.
35. Holick MF. Vitamin D and health: evolution, biologic functions, and recommended dietary intakes for vitamin D. *Clinical Reviews in Bone and Mineral Metabolism*, 2009, 7: 2-19.
36. Intakes IoMSCotSEoDR. *Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D, and fluoride*. Baskı. National Academies Press (US), 1997.
37. Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca²⁺ and Mg²⁺ channels in health and disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2005, 16: 15-26.
38. Moe SM, Drüeke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease–mineral-bone disorder: a new paradigm. *Advances in chronic kidney disease*, 2007, 14: 3-12.
39. Kumar R. Vitamin D and calcium transport. *Kidney international*, 1991, 40: 1177-1189.
40. Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. *The Lancet*, 1998, 352: 391-396.
41. Ghosh AK, Joshi SR. Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism. *J Assoc Physicians India*, 2008, 56: 613-621.
42. Doyle D. Hormones and peptides of calcium homeostasis and bone metabolism. İçinde: Robert M. Kliegman Bonita F. Stanton REB, Nina F. Schor (editör). *Nelson pediatrics 19th edition* 19 Baskı. Philadelphia, Saunders, 2011: 563-565.
43. WHO J, Organization WH. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WH. 2003.
44. Sözen T. D Hormonu: Güncel Gelişmeler. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2011, 42: 14-21.
45. Özkan B. Rickets. *Güncel Pediatri J Curr Pediatr*, 2007, 5: 34-41.
46. Cesur Y. Nutrisyonel Rikets. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2012, 8: 33-41.
47. Masud F. Vitamin D levels for optimum bone health. *Singapore medical journal*, 2007, 48: 207.
48. Bhan I. Vitamin d binding protein and bone health. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 561214.
49. Özkan B, Döneray H. vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011, 54: 99-119.
50. Bereket A. Kalsiyum ve D Vitamini Metabolizması. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2006, 2: 47-55.
51. Lucas RM, Ponsonby A-L. Considering the potential benefits as well as adverse effects of sun exposure: can all the potential benefits be provided by oral vitamin D supplementation? *Progress in biophysics and molecular biology*, 2006, 92: 140-149.
52. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics*, 2008, 122: 398-417.
53. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, Murad MH, Kovacs CS. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine reviews*, 2012, 33: 456-492.

54. Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, 2010, 39: 381-400.
55. Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1, 25-dihydroxyvitamin D₃: a novel immunoregulatory hormone. *Science*, 1984, 224: 1438-1441.
56. Bhalla A, Amento E, Clemens T, Holick M, Krane S. Specific high-affinity receptors for 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1983, 57: 1308-1310.
57. McMichael AJ, Hall AJ. Does immunosuppressive ultraviolet radiation explain the latitude gradient for multiple sclerosis? *Epidemiology*, 1997: 642-645.
58. Staples JA, Ponsonby A-L, Lim LL, McMichael AJ. Ecologic analysis of some immune-related disorders, including type 1 diabetes, in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and disease prevalence. *Environmental Health Perspectives*, 2003, 111: 518.
59. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *Jama*, 2006, 296: 2832-2838.
60. Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z. Seasonality of birth and onset of clinical disease in children and adolescents (0-19 years) with type 1 diabetes mellitus in Canterbury, New Zealand. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 2002, 15: 645-648.
61. Willer CJ, Dymant DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, Murray TJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis: population based study. *Bmj*, 2005, 330: 120.
62. Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D and prevention of cancer--ready for prime time? *N Engl J Med*, 2011, 364: 1385-1387.
63. Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D. *Annual review of pharmacology and toxicology*, 2011, 51: 311-336.
64. Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nature reviews. Cancer*, 2007, 7: 684.
65. McGrath J, Saari K, Hakko H, Jokelainen J, Jones P, Järvelin M-R, Chant D, Isohanni M. Vitamin D supplementation during the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnish birth cohort study. *Schizophrenia research*, 2004, 67: 237-245.
66. Nagpal S, Na S, Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. *Endocrine reviews*, 2005, 26: 662-687.
67. Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferative conditions. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2006, 5: 797-808.
68. Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs—a brief overview. *Molecular and cellular biochemistry*, 2003, 253: 247-254.
69. Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. *Nutrition reviews*, 2008, 66.

70. Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signaling by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃: implications in cell growth and differentiation. *Endocrine reviews*, 2002, 23: 763-786.
71. Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. *Kidney international*, 2010, 78: 140-145.
72. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocrine reviews*, 2008, 29: 726-776.
73. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical hypotheses*, 2010, 74: 71-75.
74. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2007, 92: 3517-3522.
75. Haugen M, Brantsæter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, Meltzer HM. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology*, 2009: 720-726.
76. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1, 25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000, 85: 1828-1833.
77. Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cells induced by 1α , 25-dihydroxyvitamin D₃ and mycophenolate mofetil treatment mediate transplantation tolerance. *The Journal of Immunology*, 2001, 167: 1945-1953.
78. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010, 202: 429. e421-429. e429.
79. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *The Journal of nutrition*, 2007, 137: 447-452.
80. Antartani R, Ashok K. Effect of lycopene in prevention of preeclampsia in high risk pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*, 2011, 12: 35-38.
81. Magnus P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 2001, 108: 1116-1119.
82. Halhali A, Díaz L, Sánchez I, Garabédian M, Bourges H, Larrea F. Effects of IGF-I on 1, 25-dihydroxyvitamin D₃ synthesis by human placenta in culture. *Molecular human reproduction*, 1999, 5: 771-776.
83. Díaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D- 1α -hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002, 87: 3876-3882.
84. Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting edge: vitamin D-mediated human antimicrobial activity against Mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. *The Journal of Immunology*, 2007, 179: 2060-2063.

85. Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzela B, Rolinski J, Oleszczuk J. T helper 1-and T helper 2-type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 1999, 86: 165-170.
86. Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. *Nutrition reviews*, 2005, 63: 225-232.
87. Maghbooli Z, Hossein-nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/metabolism research and reviews*, 2008, 24: 27-32.
88. Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nature Reviews. Endocrinology*, 2008, 4: 182.
89. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2009, 94: 940-945.
90. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, Msamanga GI, Hunter D, Fawzi WW. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality. *PloS one*, 2010, 5: e8770.
91. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, Hertzmark E, Msamanga GI, Fawzi WW. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. *The Journal of infectious diseases*, 2009, 200: 1022-1030.
92. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *The Journal of nutrition*, 2009, 139: 1157-1161.
93. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 2006, 84: 18-28.
94. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1, 25-dihydroxyvitamin D3. *The FASEB journal*, 2005, 19: 1067-1077.
95. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Hatayama H, Nakahata T. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93: 1784-1788.
96. Camadoo L, Tibbott R, Isaza F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatal hypocalcaemic convulsions. *Nutrition journal*, 2007, 6: 23.
97. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, Swaminathan R, Cooper C, Godfrey K. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25: 14-19.
98. Ozkan S, Jindal S, Greenesid K, Shu J, Zeitlian G, Hickmon C, Pal L. Replete vitamin D stores predict reproductive success following in vitro fertilization. *Fertility and sterility*, 2010, 94: 1314-1319.

99. Liu N, Kaplan A, Low J, Nguyen L, Liu G, Equils O, Hewison M. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrine pathway. *Biology of reproduction*, 2009, 80: 398-406.
100. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 2004, 11: 263-271.
101. Novakovic B, Sibson M, Ng HK, Manuelpillai U, Rakyan V, Down T, Beck S, Fournier T, Evain-Brion D, Dimitriadis E. Placenta-specific methylation of the vitamin d 24-hydroxylase gene implications for feedback autoregulation of active vitamin d levels at the fetomaternal interface. *Journal of Biological Chemistry*, 2009, 284: 14838-14848.
102. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *European journal of clinical nutrition*, 2014, 68: 925.
103. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2006, 91: 906-912.
104. Mannion CA, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *Canadian Medical Association Journal*, 2006, 174: 1273-1277.
105. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early human development*, 2009, 85: 231-234.
106. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R, Kovacs H, Schellenberg J, McCloy U, Yuen CK. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. *Canadian Medical Association Journal*, 2005, 172: 757-761.
107. Maka N, Makrakis J, Parkington HC, Tare M, Morley R, Black MJ. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. *Pediatric Nephrology*, 2008, 23: 55-61.
108. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, Keenan MJ. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1995, 27: 1245-1250.
109. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D 3 and brain development. *Neuroscience*, 2003, 118: 641-653.
110. Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D 3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. *Developmental brain research*, 2004, 153: 61-68.
111. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 1678s-1688s.
112. Wacker M, Holick MF. Sunlight and Vitamin D. *Dermato-Endocrinology*, 2013, 5: 51-108.
113. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2011, 96: 1911-1930.

114. Tsiaras WG, Weinstock MA. Commentary: Ultraviolet irradiation and oral ingestion as sources of optimal vitamin D. 2010.
115. Datta S, Dunstan F, Woodhead S, Davies D, Evans J, Richards B, Alfaham M. Vitamin D deficiency is very common in pregnant non-European ethnic minority women. *Archives of Disease in Childhood*, 1999, 80: 66A.
116. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J, Yates R, Malone M, Brain C, Archer N, Mok Q, Daubeney P, Tulloh R. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart*, 2008, 94: 581-584.
117. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *Hormone research in paediatrics*, 2016, 85: 83-106.
118. Godel JC, Irvine J, Onyett H, Saylor K, Schroter H, Young M. Vitamin D supplementation: recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health*, 2007, 12: 583-589.
119. Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı.Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html>, 2011, 2011.
120. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011, 54: 87-98.
121. Ergür AT, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Öcal G. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology*, 2009, 1: 266.
122. Kurtoğlu S, Korkmaz L, Memur Ş. D Vitamininin İntrauterin Etkileri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrival Sciences*, 2012, 8: 18-23.
123. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei AR, Karimi F, Madani FS, Larijani B. Vitamin D status in mothers and their newborns in Iran. *BMC pregnancy and childbirth*, 2007, 7: 1.
124. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, Kaleyias J, Floropoulou E, Lagona E, Tsagris V, Costalos C, Antsaklis A. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcified Tissue International*, 2006, 78: 337-342.
125. Karim SA, Nusrat U, Aziz S. Vitamin D deficiency in pregnant women and their newborns as seen at a tertiary-care center in Karachi, Pakistan. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2011, 112: 59-62.
126. Viljakainen H, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, Andersson S, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2010, 95: 1749-1757.
127. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, Coker I, Colak A, Ozturk C, Gulec ES. Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatric and perinatal epidemiology*, 2012, 26: 53-60.
128. van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJ, Verhoeven I, Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant

- non-Western women in The Hague, Netherlands. *The American journal of clinical nutrition*, 2006, 84: 350-353.
129. Alp H, T K, Akkar M. Maternal and cord blood vitamin D status in high-altitude pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016, 29: 571-575.
 130. Atiq M, Suria A. Maternal vitamin-D deficiency in Pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1998, 77: 970-973.
 131. Erol M, Filman FK, Kucur M, Hacıbekiroğlu M. Evaluation of maternal vitamin D deficiency. *Türk Ped Arşivi*, 2007, 42: 29-32.
 132. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *The Journal of nutrition*, 2010, 140: 999-1006.
 133. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *Canadian Medical Association Journal*, 2006, 174: 1287-1290.
 134. Hossain N, Kanani FH, Ramzan S, Kausar R, Ayaz S, Khanani R, Pal L. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014, 99: 2448-2455.
 135. Møller U, Streym S, Heickendorff L, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of 25OHD concentrations on chances of pregnancy and pregnancy outcomes: a cohort study in healthy Danish women. *European journal of clinical nutrition*, 2012, 66: 862.
 136. Javaid M, Crozier S, Harvey N. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study (vol 367, pg 36, 2006). *Lancet*, 2006, 367: 1486-1486.
 137. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Henocq A, Basuyau J, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstetrics & Gynecology*, 1986, 68: 300-304.
 138. Parlak M, Kalay S, Kalay Z, Kirecci A, Guney O, Koklu E. Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015, 28: 548-551.
 139. Marya R, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*, 1981, 12: 155-161.
 140. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Madani F, Mir E, Larijani B. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecological endocrinology*, 2006, 22: 585-589.
 141. Yıldız Ö, Çolak AA, Çoker I, Türkön H. Kış aylarında gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonu. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 2012, 37.
 142. Bhalala U, Desai M, Parekh P, Mokal R, Chheda B. Subclinical hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants. *Indian pediatrics*, 2007, 44: 897.