T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

ANNE, KORDON KANI VE 6.AY BEBEKLERDE VİTAMİN D DÜZEYİ

Dr. Mevlüt Kürşat AKKAR

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Handan ALP

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ONAY ... **III**
TEŞEKKÜR ... **IV**
ÖZET ... **V**
ABSTRACT ... **VII**
TABLOLAR DİZİNİ ... **IX**
ŞEKİLLER DİZİNİ ... **X**
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ ... **XI**
1. GİRİŞ AMAÇ ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **3**
2.1. D Vitaminin Tarihsel Perspektifi ... 3
2.2. D Vitaminin Yapısı ... 4
2.3. D Vitamini Metabolizması ... 5
2.4. D Vitaminin Moleküler Mekanizması ... 7
2.5. Vitamin D ve Kalsiyum Fosfor Metabolizması ... 9
2.5.1. Kalsiyum ... 9
2.5.2. Fosfor ... 10
2.5.3. Parathormon ... 11
2.6. Vitamin D nin Klasik Olmayan Fonksiyonları ... 11
2.7. Serum Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler ... 12
2.8. Çocuklarda Vitamin D Eksikliği, Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Üzerine Etkisi ... 14
2.9. Vitamin D nin Kemik Doku Dışı Organlara ve Sistemlere Etkisi ... 17
2.9.1. Deri ... 17
2.9.2. Bağışıklık sistemi ... 17
2.9.3. Kanser ... 18
2.9.4. Psikiyatrik durumlar ... 18
2.9.5. Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu ... 19
2.10. Gebelik Döneminde D Vitamini Metabolizması ... 20
2.11. D Vitamini ve Gebelik ... 21
2.12. D Vitaminin Gebelik Dönemine Etkileri ... 22
2.12.1. Fetal döneme etkileri ... 22
2.12.1.1. Konsepsiyon ... 22
2.12.1.2. Bağışıklık sistemi ... 23

2.12.1.3. Fetal kemik yapısı 23
2.12.2. Perinatal döneme etkileri 23
2.13.2.1. İmmunmodülasyon 23
2.12.2.2. Doğum şekli 24
2.12.2.3. Doğum kilosu 24
2.12.2.4. Doğum defektleri 24
2.12.3. Çocukluk ve yetişkinlik dönemine etkileri 25
2.12.3.1. Kemik sağlığı 25
2.12.3.2. Postnatal infeksiyon 26
2.12.3.3. Otoimmun hastalıklar 27
2.12.3.4. Santral sinir sistemi gelişimi 27
2.13. D Vitamini Eksikliğinden Korunma 28
2.13.1. Yenidoğan döneminde süplementasyon 32
2.13.2. Çocuk ve adolesan döneminde süplementasyon 32
3. GEREÇ ve YÖNTEMLER 33
3.1. Olgu Gruplarının Belirlenmesi 33
3.2. Kan Örneklerinin İncelenmesi 34
3.2.1. Serum kalsiyum düzeyi 35
3.2.2. Serum fosfor düzeyi 35
3.2.3. Serum magnezyum düzeyi 35
3.2.4. Serum alkalen fosfataz düzeyi 35
3.2.5. Serum 25 (OH) D düzeyi 35
3.2.6. Serum parathormon düzeyi 35
3.3. Anne, Bebek ve 6.ay Bebeklerin Değerlendirilmesi 36
4.4. Verilerin Değerlendirilmesi 37
4. BULGULAR 38
5. TARTIŞMA 55
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 66
KAYNAKLAR 69
EKLER 93
Ek 1. Erzurum İli Sağlıklı Anne, Kord Kanı ve 6. ay Bebekteki Kan Dvit, PTH, Ca, P, ALP, Mg Düzeyleri İle İlişkili Demografik Bilgi Değerlendirme Anketi 93

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın.24.12.2010 tarih ve 1nolu kürsü kurulu kararı ile''Anne, kordon kanı ve 6.ay bebeklerde vitamin D düzeyi'' adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Mevlüt Kürşat AKKAR tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere etik kurula gönderilmiştir. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.05.2013 tarih ve 4nolu toplantısında 15 karar nosu ile ve Dâhili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'nın 05.03.2013 tarih ve 1nolu oturumunda 2 karar nosu ile onaylanmış ve karar Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na iletilmiştir**.**

TEŞEKKÜR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca bana emeği geçen, bilgi, görgü ve deneyimlerini paylaşan, bilimsel açıdan yetişmemde değerli katkıları ve destekleri olan başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof.Dr. Cahit KARAKELLEOĞLU olmak üzere saygıdeğer hocalarım, Prof.Dr. Handan ALP, Prof.Dr.Zerrin ORBAK, Prof.Dr.Naci CEVİZ, Prof.Dr.Mustafa BÜYÜKAVCI, Prof.Dr.Hüseyin TAN, Prof.Dr.Celalettin KOŞAN, Doç. Dr. Haşim OLGUN, Doç.Dr. Hakan DÖNERAY, Doç.Dr. Zuhal K.YILDIRIM, Doç.Dr. İbrahim CANER, Yrd.Doç.Dr. Kadir Ş.TEKGÜNDÜZ 'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık tezimin yapılma aşamasında yardım ve desteklerini esirgemeyen bilgi ve deneyimlerini paylaşan saygıdeğer tez hocam Prof.Dr.Handan ALP 'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan ve uzman arkadaşlarıma, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire ve personellere yardımlarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen hayatımın anlamı olan aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. M. Kürşat AKKAR

ÖZET

ANNE, KORDON KANI VE 6.AY BEBEKLERDE VİTAMİN D DÜZEYİ

Amaç: Bu çalışmada ilimizdeki sağlıklı gebelerde anne, kord kanı ve 6. ayındaki bebeklerde vitamin D düzeylerini belirlemeyi ve sosyodemografik özellikler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Aynı bebeklerin 6. ayında vitamin D düzeylerine bakarak sağlık bakanlığının ülkemizde önerdiği 400 IU/gün D vitamini proflaksisinin güneşi bol olmasına rağmen kış mevsiminin uzun olduğu bölgemizdeki bebekler için yeterli doz olup olmadığını belirlemeyi de hedefledik.

Yöntem: Çalışma kapsamına Erzurum İlimizde Kasım-Temmuz 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde ve Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi ‘nde doğum yapmış 81 sağlıklı gebe ve sağlıklı term bebekleri dahil edildi. Doğum sırasında anne ve kord kanı örnekleri alındı. D vitamini, Parathormon(PTH), Ca, P, (alkalen fosfataz)ALP, Mg değerleri çalıştırıldı. Çalışmamızda D vitaminidüzeyi 5 ng/ml altında ciddi eksiklik, 5-15 ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml yetersizlik ve 20 ng/ml üstü yeterlilik olarak kabul edildi. Annelere bebekleri için 400 IU/gün D vitamini profilaksisi verilmesi önerildi. Bebeğin doğum boyu, kilosu ölçüldü. 6.ay sonunda anneye ve bebeğe ait olan demografik özellikler anketlerimiz sonucunda belirlendi. Demografik özellikler ile anne, kord ve 6.ay bebek D vitamini ve diğer parametreler arasındaki ilişkiler SPSS 20 paket programı ile değerlendirildi.

Bulgular:Çalışmaya alınan annelerin yaş ortalaması 29,9±3,4 yaş, bebeklerin ortalama doğum haftası 39±0,8 hafta idi. Anne D vitamini düzeyi 7,1±6,5 ng/ml, kord D vitamini düzeyi 7,0±6,6 ng/ml ve 6.ay bebek D vitamini düzeyi ise 39,7±12,3 ng/ml olarak tespit edildi. Annelerin %91‘inin D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında, kord değerlerinin ise %90‘ının D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında idi. 6.ay bebeklerin ise sadece %3,7‘sinin D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında bulundu. Olgularımız D vitamini düzeyleri <15 ng/ml ve >15 ng/ml olarak iki gruba ayrıldığında açık giyimli ve evin konumu güneşli olanların D vitamini düzeyleri anlamlı yüksek bulundu. Kord D vitamini düzeyi ile de gebelikte alınan vitamin takviyesi, giyim tarzının açık olması, evin konumunun güneşli olması ve mevsimsel dağılım açısından istatistik olarak anlamlı saptandı. 6.ay bebek D vitamini düzeyinde ise anne ten rengi ve gebelik döneminde alınan vitamin desteği arasında istatistik olarak anlamlı bir fark tespit edildi.

Yorum: Çalışmamızda bol güneşli Türkiye ‘nin doğusunda anne ve kordon D vitamini düzeylerinin ciddi anlamda düşük değerlerde olduğu görüldü. Ancak buna rağmen ülkemizde sağlık bakanlığınca önerilen 400 IU/gün D vitamini profilaksisi uygulaması bebeklerin D vitamini düzeyini yeterli seviyelere çıkarmaktadır. Bakanlığımızca bebeklere uygulanan D vitamini profilaksi programı gibi tüm gebelere de etkin bir şekilde uygulanması gerektiği anlaşılmıştır.

ABSTRACT

Vitamin D levels of mother, cord and 6 – month infant

Objectives: In the present study, we aimed to determine vitamin D levels in healthy pregnant mothers andin cord blood and 6th month serum of their offsprings and to define the realtionship between their vitamin D leves and sociodemographic characteristics. Also we aimed to evaluate the efficiency of vitamin D prophylaxis policy of the Turkish Ministry of Health (400 IU/day) in our city (Erzurum) with long winter time despite larger sunny days.

Method: The study consisted of 81 healthy pregnant women and their healthy term infants,born in Atatürk University Medical Faculty Clinics of Gynaecology and Obstetrics, and Nenehatun Gynaecology and Obstetrics Hospital in Erzurum between July and November 2013. Blood samples were taken from both mother and the cord during birth. Serum vitamin D, Parathormone(PTH), Ca, P, Alkaline phospotase(ALP) and Mg levels were investigated.Vitamin D levels of <5 ng/ml was accepted as seriously deficient, between 5 to 15 ng/ml as deficiency, between 15 to 20 ng/ml as insufficiency and >20 ng/ml as sufficiency. It was suggested to mothers that they should give their infants 400 IU/day of vitamin D prophylaxis. Birth weight and height of infants were measured at birth and 6thmonths after a questionnaire was applied to determine demographic characteristics of mothers and infants. SPSS 20 software package was used to evaluate relationships between demographic characteristics, vitamin D levels of mothers, cords and 6thmoth serum of infants.

Findings: Mean age of mothers was 29.9±3.4 and mean gestational age infants was 39±0,8 weeks. Mean vitamin D levels of mothers and cord and 6thmoth serum of infants were found to be 7.1±6.5 ng/ml, 7.0±6.6 ng/ml and 39.7±12.3 ng/ml, respectively. Frequency of vitamin D level <15 ng/ml was 91%in mothers, 90%in cord and 3.7%in 6th month serums. When subjects were divided into 2 categories according to vitamin D levels (<15 ng/ml and >15 ng/ml) , it was seen that mothers with light clothes and living in a sunny house had significantly higher vitamin D levels. Vitamin D level in cord blood had a significant relation with additional vitamin D intake during pregnancy, wearing style, aspect of houses and seasonal distributions. Mean vitamin D

level of infants at 6th month of mothers with different skin colours showed statistically significant difference.

Conclusion: In our study it was determined that in the east of Turkey, which is a considerably sunny city, vitamin D levels of mothers and cordons of their offsprings are seriously low. However, vitamin D prophylaxis of 400 IU/day suggested by the Turkish Ministry of Health increases the rates to an efficient level. It was also seen that such a practice implemented on infants should also be applied to pregnant women by the Ministry.

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Vitamin D Durumu ile Seviyesi Arasındaki İlişki 28
Tablo 2.ABD Tıp Enstitüsü D Vitamini Süplemantasyon Önerileri 29
Tablo 3. ABD Endokrin Topluluğunun D Vitamini Süplemantasyon Önerileri 30
Tablo 4. D vitamini Seviyesini Etkileyen Prenatal ve Postnatal Faktörler 36
Tablo 5. Annelerin Demografik Özellikleri -1 38
Tablo 5. Annelerin Demografik Özellikleri-2 39
Tablo 6. Bebeklerin Demografik Özellikleri 40
Tablo 6. Bebeklerin Demografik Özellikleri-2 41
Tablo 7. Annelerin D Vitamini Düzeyleri 71
Tablo 8. Annelerin Giyim Tarzı ve D Vitamini Düzeylerine Göre Dağılımı 42
Tablo 9. Evin Konumuna ve D Vitamini Düzeylerine Göre Dağılımı 43
Tablo 10. Kord Kanı D Vitamini Düzeyleri 44
Tablo 11. Kord Kanı D Vitamini Düzeylerini İstatistiksel Olarak Etkileyen Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması 46
Tablo 12. Bebeklerin Cinsiyetine Göre 6.Ay D Vitamini Değerleri 48
Tablo 13. 6.Ay Bebek Kanı D Vitamini Düzeylerini Etkileyen Faktörlerin Düzey Grupları Arasında Karşılaştırılması 49
Tablo 14. Maternal, Kord ve 6.Ay Bebekte Kan Biyokimyasal Parametreleri Arasındaki İlişki 50
Tablo15. Anne-Kord-Bebek Kan Değerleri Arasındaki İlişkiler 63

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. D Vitaminin Moleküler Yapısı 4
Şekil 2. D Vitaminin Sentez Basamakları 5
Şekil 3. D Vitamini Metabolizması 7
Şekil 4. Riketsin Radyolojik Görünümü 16
Şekil 5. D Vitamini Eksikliğinin Sistemlere Etkisi 19
Şekil 6. D Vitamini Eksikliğinin Gebelik, Perinatal ve Çocukluk Dönemine Etkileri 20
Şekil 7. Annelerin Giyim Tarzına Göre Maternal D Vitamini Durumları 43
Şekil 8. Ev Konumuna Göre Kord D Vitamini Düzeyleri 45
Şekil 9. Multivitamin Desteğine Göre Kord D Vitamini Düzeyleri 45
Şekil 10. Kordon Kanı D Vitamini Düzey Gruplarının Giyim Tarzına Göre Dağılımı 47
Şekil 11. 6.Ay D Vitamini Düzeylerinin Cinsiyet Üzerine Dağılımı 48
Şekil 12. Anne Ten Rengine Göre 6.Ay Bebek D Vitamini Düzeyleri 49
Şekil 13. Maternal ve Kord D Vitamini Korelasyon Grafiği 51
Şekil 14. Maternal ve Kord D Vitamini 52
Şekil 15. Kord ve 6.Ay Bebek D Vitamini 52
Şekil 16. 6.Ay Bebek D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği 53
Şekil 17. Kord D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği 53
Şekil 18. Maternal D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği 54

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

ATP	**:** Adenozin trifosfat
ABD	**:** Amerika Birleşik Devletleri
ALP	**:** Alkalen fosfataz
CYP27A1	**:** 25 hidroksilaz
CYP27B1	**:** 1 alfa hidroksilaz
CYP24	**:** 25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaz
Ca	**:** Kalsiyum
DNA	**:** Deoksiribonükleikasit
Dl	**:** Desilitre
FGF23	**:** Fibroblast growth faktör 23
IVF	**:** İnvitro fertilizasyon
IGF-1	**:** İnsülin growth faktör-1
IL	**:** İnterlökin
L	**:** Litre
Ml	**:** Mililitre
Mg	**:** Magnezyum
Ng	**:** Nanogram
Nmol	**:** Nanomol
Na	**:** Sodyum
PRO-VİTAMİN D3	**:** 7-dihidrokolesterol
P	**:** Fosfor
PTH	**:** Parathormon
RXR	**:** Retinoik Asit X Reseptörü
RNA	**:** Ribonükleikasit
UVB	**:** Ultraviyole B
VDR	**:** Vitamin D 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

1. GİRİŞ AMAÇ

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 konu hakkındaki bilgi eksikliği nedeniyle D vitamini eksikliğinin görülme sıklığı artmaktadır (1,2).

Vitamin D 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 antiinflamatuar, immunmodulatör ve antineoplastik etkilerinin olduğu da tespit edilmiştir (3,4).

Son yıllarda yapılan birçok çalışma hamilelikte ve bebeklikte vitamin D eksikliğinin birçok kronik hastalığın ortaya çıkmasına katkıda bulunduğunu göstermiştir. Maternal D vitamini eksikliği infant dönemde rikets, konjenital katarakt, hipokalsemik konvülziyon, düşük doğum ağırlığı, annede ise erken doğum, preeklampsi gibi sorunlara yol açması ve tip 1 diabet, astım, malignensiler ile ilişkili olabilmesi nedeniyle hem bebeklikte hem de ileri yaşlarda önemli bir sağlık sorunu olarak dikkat çekmiştir (5,6).

D vitamininin pek çok hücresel 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 dönemi değil postnatal dönemde de sorunlara yol açabilmektedir (7).

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 yol açan önemli bir sorundur.Tüm çocuklara D

vitamini desteği yapılsa bile maternal D vitamini eksikliği olan infant ve süt çocuklarının D vitamini eksikliği riski taşıdığı belirtilmektedir (8,9).

Ülkemizde maternal D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Son 10 yıldır yapılan çalışmalar doğurganlık çağındaki kadınlarda ve gebelerde %46-80 oranında D vitamini eksikliği olduğunu tespit etmiştir. Bu durumla ilgili en önemli risk faktörlerinin düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ve örtünme alışkanlıkları olduğu bilinmektedir (1,2,10).

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 ışığına doğrudan maruz kalmaları gerektiği önerilmektedir (9,11).

Yenidoğan bebeğin D vitamini düzeyini özellikle son trimesterde plasenta yoluyla bebeğe geçen D vitamini belirlemektedir. Annelerde D vitamininin yetersiz olmasının yanısıra gebelikte D vitamini desteği yapılmaması da bebekte D vitamini eksikliği gelişmesi için başka bir risk faktörüdür. Bu durum maternal vitamin D 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. Günümüzde süt çocuklarına önerilen D vitamini desteğinin arttırılması eğilimi ortaya çıkmıştır (12,13).

Ülkemizde maternal D vitamini eksikliğinin yüksek oranlarda olduğu görülmektedir. Ancak kordon kanı düşük D vitamini düzeyine sahip bebeklerin altıncı ay-1 yıl sonundaki D vitamini düzeylerini belirleyen az sayıda çalışma vardır. Bu nedenle maternal ve infant vitamin D düzeylerinin bilinmesi ve önlemlerinin alınması gerekmektedir (14,15).

Bu çalışmada ilimizdeki sağlıklı gebelerde maternal, kord kanı ve 6. ayındaki bebeklerde vitamin D düzeylerini belirlemeyi vesosyodemografik özellikler ile ilişkisini araştırmayı amaçladık. Aynı bebeklerin 6. ayında vitamin D düzeylerine bakarak sağlık bakanlığının ülkemizde önerdiği 400 IU/gün D vitamini proflaksisinin güneşi bol olmasına rağmen kış mevsiminin uzun olduğu bölgemizdeki bebekler için yeterli doz olup olmadığını belirlemeyi de hedefledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. D Vitaminin Tarihsel Perspektifi

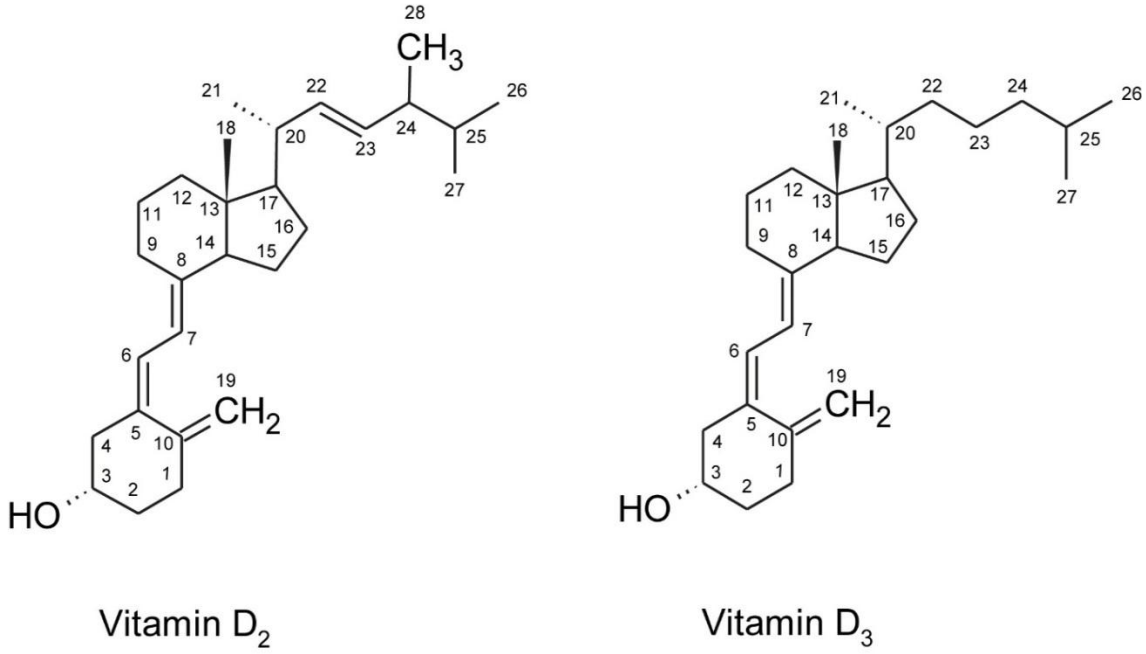
D vitamini 500 milyon yıldan fazla fitoplanktonlar tarafından üretilmiştir. Bu vitaminin bilinen tüm hormonların en eskisi olduğu belirtilmektedir. Bu erken yaşam formlarının güneş ışığına maruz kalmasıyla başlattığı fotosentez ile birlikte bu vitaminin öncelikli görevinin, DNA ve RNA dahil olmak üzere ultraviyole duyarlı makromolekülleri koruduğu düşünülmekteydi. Daha sonra, okyanusun evrimi ile vertebralı canlıların kalsiyum açısından zengin olan okyanustan karaya göç etmesi ile birlikte kalsiyum dengesinde önemli bir fizyolojik sorun gelişmiştir. Böylelikle D vitamininin alınan besin kaynaklarıyla intestinal kalsiyum emiliminde gerekliliği, memelilerin iskelet gelişimi ve sağlığı açısından önemli bir yerde olduğu düşünülmüştür (16,17).

D vitamininin keşif yolculuğuna raşitizmin çocukluk kemik hastalığı olarak tanınması ile başlanmıştır. Raşitizm ile ilgili ilk resmi tıp incelemesi Francis Glisson tarafından 1650 yılında yayımlanmıştır. Raşitizm zenginlerde fakirlere göre daha sık görülen yeni bir hastalık olarak tespit edilmiştir. 1800'lerin sanayi devrimi sırasında, raşitizm yaygınlığı kalabalıkve kirli kentsel alanların gelişimi ile çocuklardaki sıklığı %40 dan %60 olarak önemli ölçüde artış göstermiştir. 1822 yılında, Sniadecki güneş ışığına az maruz kalma ile raşitizm birlikteliği arasında ilişki olduğunu ilk kez tespit edip raporlamıştır. 1800'lerin ortalarında, morina balığı karaciğeri yağı raşitizm için etkili bir tedavi olarak kullanılmıştır. Mellanby ve McCollum'un çalışmalarında morina balığı karaciğeri yağının antiraşitik özelliklere sahip ajan olduğu tespit edilmiştir. Bu keşfin sonunda süt ve diğer gıdaların D vitamini ile güçlendirilmesine izin verilmiştir. Böylelikle Kuzey Amerika ve Avrupa'da raşitizm görülme sıklığı azalmıştır (18).

İlk defa Mccollum tarafından 1923 yılında morina balığı karaciğeri yağından izole edilerek elde edilen antiraşitik faktör olarak keşfedilmesinden bu yana D vitamini anlayışı yıllar ilerledikçe yapılan çalışmalar sayesinde değişmiştir. Sadece kalsiyotropik vitamin olmaktan ziyade hücre fonksiyonu ve farklılaşması dahil olmak üzere vücutta birçok fizyolojik sistemler içinde daha karmaşık bir kompleks olduğu tespit edilmiştir (19).

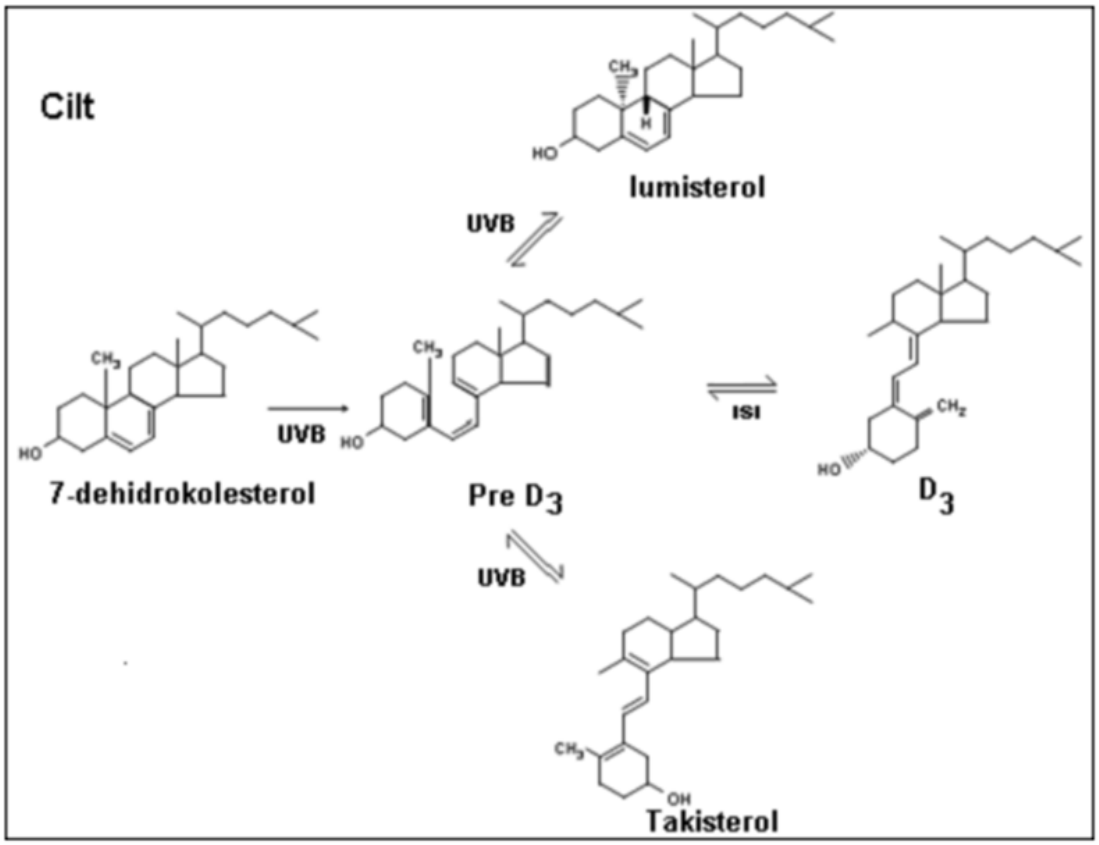
2.2. D Vitaminin Yapısı

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 prekürsorlerinden oluşmaktadır. Vitamin D2 sadece bitkilerde ve mantarlarda bulunan sterol olan ergosterollerden oluşmaktadır. Vitamin D3 ise deride yüksek oranda bulunan 7-dihidrokolesterolden (pro-vitamin D3) yapılmaktadır. Vitamin D2 ve D3, yan zincirlerinde farklılık gösterir. Vitamin D2 nin 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 (20).



Şekil 1. D Vitaminin Moleküler Yapısı

Derideki pro-vitamin D3 den vitamin D3 ün sentezi organizmanın ihtiyacına göre sentezlenir. Pro-vitamin D3 den pre-vitamin D3 sentezi 15 dakika gibi kısa bir sürede en yüksek seviyesine çıkar. Pre-vitamin D3 ün vitamin D3 e dönüşümü ise oldukça yavaştır. Uzun süre UVB ışınına maruz kalınması ile pre-vitamin D3 inaktif metabolitleri olan lamisterol ve takisterole dönüşmektedir. Bu reaksiyon vücudumuzu D vitamini toksisitesinden korumaktadır (4) (şekil 2).



Şekil 2. D Vitaminin Sentez Basamakları

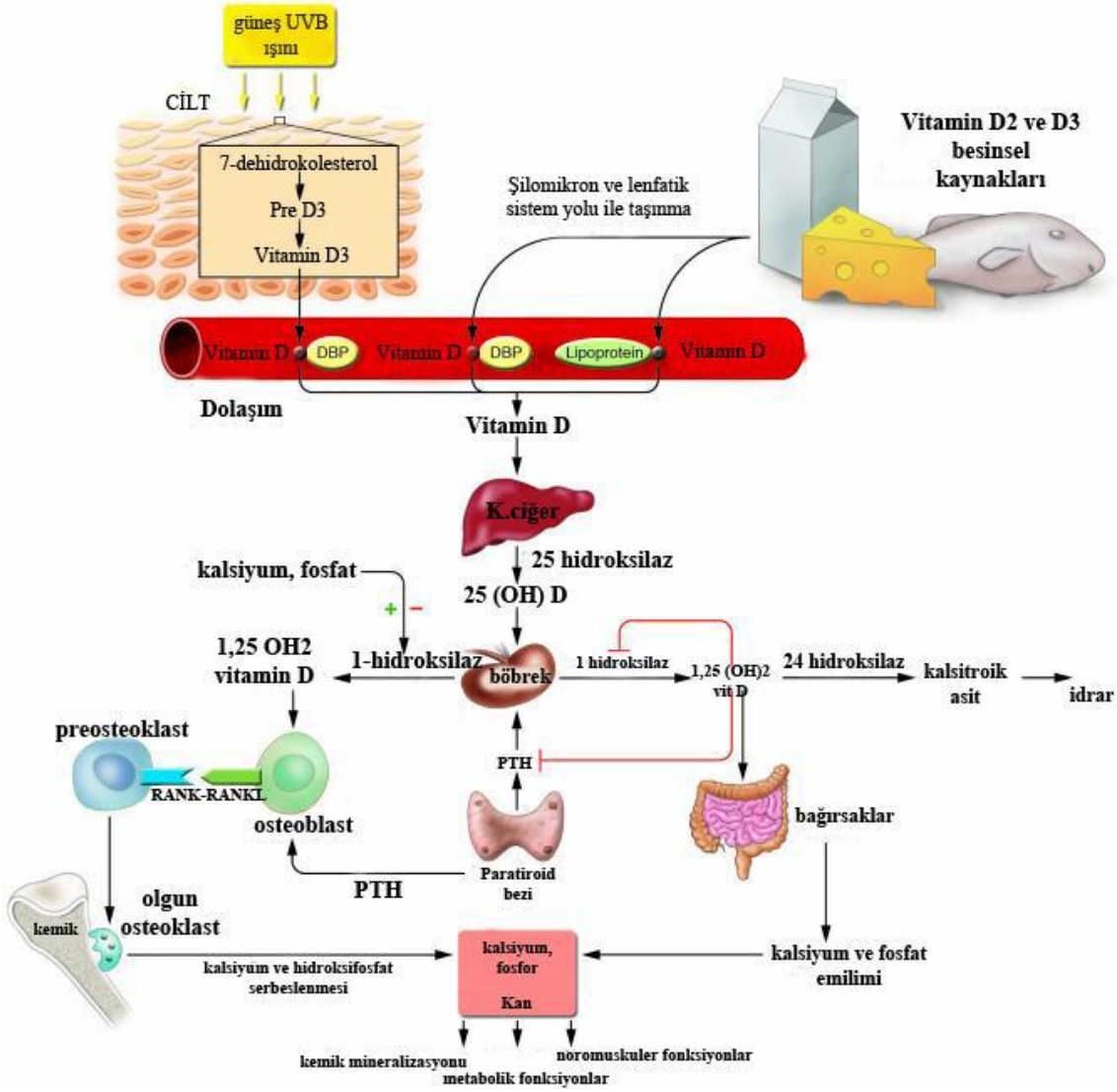
2.3. D Vitamini Metabolizması

D vitamini biyokimyası ile ilgili terminoloji karışık olabilir. 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 üretilir. Aynı zamanda diyetten ve suplemantasyonlardan da elde edilebilir. Derin deniz balıklarının, yumurta sarısının ve karaciğerin önemli D vitamini kaynağı oldukları bilinmektedir (18).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 uzatabilmektedir (21-24).

Vitamin D2 ve D3 ün her ikisi de aynı yolla metabolize olmaktadırlar. Bazı kanıtlar vitamin D2 nin vitamin D3 den daha hızlı bir şekilde metabolize olduğunu gösterir, ancak normal günlük alım ile de biyo-eşdeğer olarak kabul edilebilir.Her iki D

vitamini formu karaciğerde 25-hidroksivitamine 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 dönüşür. 1,25 (OH) 2D nin duodenum üzerinde kalsiyum absorbsiyonuna etkisi vardır. Aynı zamanda kemik hücrelerine, osteoblast ve osteoklastlar üzerine olan etkisi sayesinde kalsiyum mobilizasyonunda da etkisi mevcuttur. 1,25 (OH) 2D nin özelliklerine bakacak olursak vitamin D nin gerçek bir vitaminden ziyade bir prohormon olduğu kanaatine varılmaktadır. 1,25 (OH) 2D yapısı diğer steroid hormonlarına benzerdir.

Yeterince güneş ışığına maruz kaldığımız sürece vücudumuzun dışardan 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, düşük kalsiyum ve fosfor seviyesi aktive eder. Osteositlerden sentezlenen FGF23 tarafından ise inhibe edilir. Böbrekte üretilen 1,25 (OH) 2D intestinal hücrelerde kalsiyum emilimini arttırır, kemikte ise osteoblastlarda ve osteoklastlarda diferansiyasyonu ve stimulasyonu sağlar. Vitamin D metabolizması şekil 3 de özetlenmiştir (25-29).



Şekil 3. D Vitamini Metabolizması

2.4. D Vitaminin Moleküler Mekanizması

Vücudumuzda sentez edilen vitamin D sistemik dolaşımda vitamin D bağlayıcı proteine bağlanarak taşınmaktadır. Vitamin D bağlayıcı proteinin dolaşımda bulunan 25 (OH) D,24,25 (OH) D2 ve 1,25 (OH) 2D ye yüksek afinitesi mevcuttur. Aktif metabolit olan 1,25 (OH) 2D hücre içine girer ve vitamin D reseptörüne bağlanır. VDR steroid, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörleri gibi nükleer hormon reseptörü süperailesinin bir üyesidir (30,31).

Oluşan kompleks retinoik asit reseptörüne (RXR) bağlanarak bir heterodimer oluşturur. Böylelikle bu kompleks DNA üzerinde bulunan vitamin D duyarlı elemente

bağlanarak osteokalsin, kalsiyum bağlayıcı protein ve 21 hidroksilazı meydana getirir. Bu kompleksin ardından transkripsiyon ve translasyon sonucunda proteinler oluşturulmaktadır. Örneğin osteokalsin ve kalsiyum bağlayıcı protein gibi. 1,25 (OH) 2D nin klasik görevi barsak hücrelerinde aktif kasiyum transportunu sağlamaktır. Kalsiyum zar proteinleri yoluyla hücre içine girer. İntestinal hücrede 1,25 (OH) 2D vitamin D reseptörüne bağlanarak kalsiyum bağlayıcı protein sentezlenmesini sağlar. Bu da hücre içine aktif transportunu düzenler. Kalsiyum ATP bağımlı mekanizmayla extraselluler sıvıya transport edilir. Kalsiyumun aynı zamanda pasif transport ile paraselluler difüzyonu da mevcuttur. Ancak maksimum kalsiyum absorpsiyonu vitamin D bağımlı olandır. 1,25 (OH) 2D nin hedef organları kemik, barsaklar ve böbreklerdir. Bu organlardan sistemik dolaşıma kalsiyum katılımını sağlar. 1,25 (OH) 2D üretimi paratiroid hormonu ile uyarılır. Kalsiyumun 1,25 (OH) 2D ile arasında negatif feedback mevcuttur (30).

D vitaminin biyolojik olarak aktif forma geçmesi için önce 25 (OH) D ye dönüşmesi gerekmektedir. Karaciğerdeki CYP27A1 (25 hidroksilaz) enzimi ile 25 (OH) D ye dönüşür. Bu reaksiyon için mitokondriyal ve mikrozomal enzimlere ihtiyaç duyulmaktadır (32).Bu enzimler, birçok dokuda bulunurlar ve bunların aktivitesi üretilen substratla, özellikle D vitamini ile sınırlandırılır. 25 (OH) D nin tamamiyle aktif hale geçmesi için ise CYP27B1 (1 alfa hidroksilaz) enzimi ile 1,25 (OH) 2D ye dönüşmesi gerekmektedir. Proksimal renal tübülüsler 1,25 (OH) 2D üretiminin en önemli bir kaynak yeridir. Ancak son zamanlarda 1,25 (OH) 2D üretiminin böbrek dışı organlarda da mevcut olduğu da tespit edilmiştir. Bu böbrek dışı yerler ise immun hücreler, deri epiteli, meme, akciğer, barsak, kemik, prostat ve paratroid bezidir (33,34). Bu yerlerde üretilen D vitamini intrakrin ve parakrin faktör olarak görev yapmaktadır. Proksimal tübüldeki CYP27B1 (1 alfa hidroksilaz) enziminin regülasyonu PTH ve FGF-23 tarafından kontrol edilip, inhibe ve stimüle edilmektedir. 1,25 (OH) 2D3 ün negatif yönüyle regülasyonu ise diğer bir mitokondriyal P450 enzimi olan CYP24 (25-hidroksivitamin D-24-hidroksilaz) sayesinde olur. Bu enzim 1,25 (OH) 2D ve 25 (OH) D katabolize etmektedir (35-37).Böbrek dışı diğer dokularda 1,25 (OH) 2D3 üretim kontrolü farklıdır. Örneğin makrofajlarda CYP27B1 ile aktive olmaktadır (38-40).

2.5. Vitamin D 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 barsaktan kalsiyum emilimini VDR-RXR (vitamin D ve retinoik asit X reseptör) ile etkileşim gösterip epitelyal kalsiyum kanalını açarak ve kalsiyum bağlayıcı protein üreterek kalsiyum verimini %15 den %40 lara kadar çıkarabilmektedir. D vitamini ayrıca PTH düzeylerini düzenleyerek indirek yolla kalsiyum ve fosfor emilimini etkiler (41-43).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 Vitamin D reseptörü (VDR) ile etkinleşerek PTH sentezini inhibe edebilir (44,45).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 arttırıp 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 (41,46,47).

2.5.1. 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 değişmektedir (48).

Vücut kalsiyumunun %90'ı kemiklerdedir. %10 kadar olan kısmı ise ekstraselluler ve intrasellüler sıvılarda bulunmaktadır. Ekstraselluler 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 reabsorbsiyonu ve kemik döngüsüdür. Bu mekanizmalar Paratiroid hormon, 1,25 (OH) 2D ve iyonize kalsiyum sayesinde gerçekleşmektedir. Barsaklarda, böbreklerde ve kemiklerde ilgili reseptörler mevcuttur.Barsaklardaki kalsiyum transportu absorbsiyon ve sekresyon şeklinde olmaktadır. Barsaktaki kalsiyum emilimini etkileyen temel faktörler aktif vitamin D nin VDR reseptörlerini aktif hale getirmesi ile kalsiyum kanallarını aktive etmesidir (49,50).PTH ve aktif vitamin D kemikler üzerine osteoklastları aktive ederek ekstarselluler sıvıya kalsiyum geçişini sağlamaktadır. PTH aynı zamanda 25 (OH) D nin 1,25 (OH) 2D e hidroksile olmasını ve distal tübüler kalsiyum reabsorbsiyonunu gerçekleştirmektedir (51).

2.5.2. 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, adenozin trifosfat (ATP) , ve 2-3 difosfogliseratın (2,3-DPG) içeriğinde mevcuttur. Total vücud fosforu yaklaşık 700 gramdır. Bu fosforun %80'i kemiklerde, %10,9'u iç organlarda, %9'u çizgili kaslarda, %0,1'i ise ekstraselluler bölgede bulunur. Her gün ortalama diyetle alınan 800-1500 mg fosforun %60-80'i barsaklarda pasif transport ile emilir. Aynı zamanda aktif vitamin D 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 absorbsiyon ve intra-ekstrasellüler kompartmandaki 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 (52,53).

2.5.3. Parathormon

Parathormon 84 aminoasidden oluşan 9500 molekül ağırlığında bir polipeptiddir. Paratiroid bezinde pre-proPTH (115 amino asid) ve proPTH (90 aminoasid) sentez edilir. 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 etmektedir. Kalsiyum seviyesi düştüğü zaman kalsiyum duyarlı reseptöreler aktive olarak PTH salgılanmasını sağlamaktadır. PTH 1-alfa hidroksilaz enzimini aktive ederek böbrekte 1,25 (OH) 2D3 üretiminine 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 sağlanır (54).

2.6. Vitamin D nin Klasik Olmayan Fonksiyonları

Birçok gen 1,25 (OH) 2D tarafından regüle edilir. Bunlar arasında osteokalsin, osteopontin, kalbindin ve 24 hidroksilaz mevcuttur. Diğer yandan, etkin vitamin D metabolitlerinin, IL-2 ve IL-12 gibi inflamatuar sitokinleri azaltarak inflamasyonu düzene sokması kendisinin bir anti-proliferatif bir etkiye sahip olduğunu kanıtlar (55).

Vücudumuzda dolaşan 1,25 (OH) 2D PTH stimulasyonu ile böbrekte üretilmektedir. Serum kalsiyum ve 1,25 (OH) 2D seviyesi ise negatif feedback etkisi ile 1,25 (OH) 2D üretimini etkiler. 25 (OH) D bazı sitokinler sayesinde ekstrarenal dokularda ve hücrelerde 1,25 (OH) 2D ye hidroksile olabilmektedir. Aktif vitamin D nin (1,25 (OH) 2D) nin renal ve ekstrarenal olarak üretildiğini bilinmektedir. Ekstrarenal üretilen aktif vitamin D nin hücre diferansiyasyonunda ve fonksiyonunda parakrin regülasyon görevi vardır (56).

Otoimmun hastalıkların patogenezinde D vitamini eksikliğinin rolü mevcuttur. 6-15 yaş aralığında güneş ışığından iyi faydalanmış olan insanlarda multiple skleroz görülme riskinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Aktif metabolit 1,25 (OH) 2D oto-

immün ensefalomiyeliti engelleyebilir. D vitamini metabolitleri dendritik ve Th1 hücrelerininin downregülasyonunu sağlayarak, makrofajların, Th2 lenfositlerinin ve dendritik hücrelerinin antijen sunan kapasitelerini suprese ederek tip 1 diabetes mellitus gelişimini önlemektedir (57).Vitamin D aynı zamanda B-hücre fonksiyonlarını da etkilemektedir. Serum 25 (OH) D düzeyi insülin sensivitesini pozitif yönde, birinci ve ikinci insülin fazını ise negatif yönde etkilemektedir (58).

Bazı ekolojik çalışmalar ise güneş ışığına az maruziyet ile yüksek kanser prevelansı ve mortalitesi arasında ilişki olduğunu tespit etmiştir. Örneğin kolon ve meme kanseri gelişmesi arasında ilişki bulunmuştur. Prostat, kolon ve meme kanseri hücrelerindeki birçok gen pozitif veya negatif olarak vitamin D reseptörü ile düzenlenmiştir.Genel olarak, 1,25 (OH) 2D kanser hücrelerinde profilasyonu suprese ve diferansiyasyonu stimüle eder (55,59).

2.7. Serum Vitamin D Seviyesini Etkileyen Faktörler

25 (OH) D düzeylerini etkileyen faktörler, ırk, D vitamini alımı, güneşe maruz kalma, vücut yağ dokusu, yaş ve fiziksel aktivitedir. 20 dakika boyunca yaz güneşine maruz kalma sonucunda derimizde 15.000-20.000IU vitamin D3 üretilir. Hawaili sörfçüler üzerine yapılan bir çalışmada 3 ay boyunca haftada 15 saat güneş ışınlarına maruziyet sonrasında bakılan 25 (OH) D seviyeleri 11-75 ng/ml olarak tespit edilmiştir.Güneşli havada harcanan zaman ve güneş ışınlarına maruz kalınması ile derimizde sentez edilen D vitamini, diyetle alınan D vitamininden daha değerlidir.D vitamini seviyesi aynı oral doz alan insanlar arasında bile değişik varyasyonlar gösterebilmektedir. Bunun sebebi kalsiyum alımı, vücut yağ oranı, yaş ve genetik faktörlerdir. 25 (OH) D seviyesini etkileyen genetik faktörler arasında polimorfizm gösteren enzimler mevcuttur. Bu enzimler D vitamini metabolizmasında etkin rol gösteren derideki 7 dihidrokolesterol, karaciğerdeki sitokrom P450 25-hidroksilaz ve vitamin D bağlayıcı proteindir. Bu enzimlerdeki polimorfizm vücut 25 (OH) D seviyesini etkilemektedir (60-63).

Derimize güneş ışınlarının ulaşmasını engelleyen her türlü neden vitamin D sentezini azaltmaktadır. UVB nin elektromagnetik spektrumu 280-320 nm dalga boyundadır. Derimizde D vitamini sentez edilebilmesi için UVB nin vücudumuz için etkin spektrumu düşmektedir. En etkin spektrumu 295-300 nm arasında

olmalıdır.Yeryüzüne ulaşan UVB ışınları birçok faktörlerden etkilenir. UV ışınlarının atmosferden geçerken stratosferdeki ozon tabakasında 280 nm dalga boyunun altındakileri emilmektedir. UVB ışınları subuharı, hava kirliliği, bulutlar, dünya atmosferinde bulunan nitrojen, oksijen, aerosollerden etkilenmektedir. Diğer UVB yi etkileyen sebep ise solar zenith açısıdır. Bu açının dar olması güneşin dünyaya dikey açılarda ışınlarını gönderdiği anlamına gelmektedir. Bu da UVB ışınlarının yeryüzünde daha etkin olduğu zamanı işaret etmektedir. UVB ışınları gün ortasında özellikle yaz aylarında maksimum seviyeye çıkmaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda güneş ışığına maruz kalan vücudun %25'inde eritem oluşturacak olan UVB ışınlarının oral alınan günlük 1000 IU vitamin D alımı ile eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır (64-66).

D vitaminin deride sentez edilmesindeki diğer etkileyici faktörler insanların giyim şekli, güneşle temas eden vücut yüzey alanları, derideki melanin pigmentidir. İnsanlarımızın giyim tarzında kullandıkları açık renkli, sentetik olmayan, ince keten ve pamuk giysileri UVB ışınlarını yün, ipek, naylon ve polyesterden daha iyi deriye ulaşmasını sağlamaktadır. Topikal cilt kremlerinin de derimizde girmiş olduğu reaksiyonlar ile D vitamini sentezini engellediği bilinmektedir (67,68).

Melanin, melanositler tarafından yapısal olarak ve UV radyasyonuna yanıt olarak üretilen büyük opak bir cilt polimeridir. Melanin UV nin elektromanyetik radyasyonu emer ve böylece UVB fotonlarını absorbe ederek deride 7-dehidrokolesterol ile yarışa girer. Böylelikle D vitamini sentezini engeller. Koyu tenli deriye sahip insanlar, açık tenli deriye sahip insanlara göre daha az melanin pigmentine sahiptirler. Aynı miktar vitamin D sentezi yapmak için koyu tenli insanların daha uzun süre güneş ışınına maruz kalmaları gerekmektedir (69,70).

7-dehidrokolesterol seviyeleri deride vitamin D3 sentezini etkiler. Yanık sonrası gelişen skar dokusunda normal deride bulunan 7-dehidrokolesterol seviyeleri %42,5 oranında azalmıştır. Yaş ilerledikçe derideki 7-dehidrokolesterol seviyeleri de azalmaktadır. Örneğin 77-88 yaşlarındaki bir insanın derisindeki 7-dehidrokolesterol seviyeleri, 21-29 yaşlarındaki bir insanın derisindeki 7-dehidrokolesterol seviyesinden %65 daha düşüktür. Bir diğer çalışma da 62-80 yaşlarındaki insanların derisindeki D vitamini sentezi, 20-30 yaşlarındaki insanın derisindeki D vitamini sentezinden %78 daha düşük olduğu tespit edilmiştir (71-73).

Son olarak da deri ısısı D vitamini sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Previtamin D3 den vitamin D3 e fotosentezi ısıya bağımlı bir izomerizasyon süreci ile oluşmaktadır. İzomerizasyon reaksiyonunun hızı direkt olarak deri sıcaklığı ile ilişkilidir. Deri sıcaklığımız ile doğru orantılı olarak çalışmaktadır. İguanalar üzerinde yapılan bir çalışmada 25 derece deri sıcaklığındaki previtamin D3 ün vitamin D3 e izomerizasyonu 5 derece olan deri sıcaklığındaki izomerizasyondan 9 kat daha hızlıdır. Bu dönüşüm 8 ila 72 saat sürmektedir. İguanaların derilerinin izomerizasyon hızı insan derisine çok benzemektedir. İnsanlarda ise 37 derece deri ısısında bu izomerizasyon süresi 2,5 saate inmektedir (74,75,76).Deri sıcaklığımızı etkileyen her türlü durumlar D vitamini sentezini etkilemektedir. Vücut yüzeyi üzerindeki herhangi bir yerde cilt sıcaklığı kan akımı, ısı iletkenliği, metabolik aktivite, giyim şekli, ortam sıcaklığı, hava akış hızı, hava basıncı ve nem de dahil olmak üzere birçok değişkene bağlıdır (77).Normal koşullar altında bir insanın deri ısısı vücut ısısından düşük olup 29-35 derece arasında bulunmaktadır. Deri ısısı değiştikçe D vitamini sentezi de değişmektedir (78).

2.8. Çocuklarda Vitamin D Eksikliği, Kalsiyum, Fosfor ve Kemik Üzerine Etkisi

Pediatrik popülasyonda D vitamini yetersizliği veya eksikliği için başlıca risk faktörleri kış mevsimi, etnik köken, ileri yaş, kız cinsiyet, ergenliğin ileri evresi, obezite, yetersiz süt tüketimi, düşük sosyoekonomik durum ve dışarda az harcanan zamandır (79).

Mevsimsel değişkenlik D vitamini durumu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Kışın vitamin D seviyeleri, bahar, yaz ve sonbahar aylarına göre daha düşük seviyelerdedir. Çünkü vitamin D sentezi derimizin güneş ışığına maruz kalması ile sentez edilmektedir (80,81).Vitamin D nin vücudumuz için en temel kaynağı güneş ışığıdır.Az bir kısmı ise diyetle vücudumuza alınmaktadır (41).

Çocuklarda D vitamini yetersizliği ya da eksikliği prevalansı ile ilgili epidemiyolojik veriler ülkelerin çoğunda net değildir. Ancak çocuklarda ve ergenlerde prevelansının tahmini %29-100 arasında olduğu düşünülmektedir. Prevelansı yüksek olan D vitamini eksikliği halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin ciddi bir halk sağlığı problemi olmaya devam etmektedir (79,80,82-86).

D vitamini eksikliği en sık beslenme yetersizliğine bağlı gelişen bir durumdur. Aynı zamanda dünyanın en yaygın teşhisi dikkatten kaçabilen tıbbi durumlardan birisidir. D vitamini vücutta sadece kalsiyum ve kemik metabolizmasına etki eden değil aynı zamanda kronik hastalıkların riskini azaltan bir prohormondur. Dünyada yaklaşık 1 milyon insanda D vitamini yetersizliği ve eksikliği mevcuttur. Bu kadar önemli bir sağlık problemi olan D vitamini eksikliğinin tanısı, profilaksisi ve tedavisi tekrardan tartışılmaya başlanmıştır (41,87).

D vitaminin vücutta yeterli seviyede olduğu dönem intestinal kalsiyum emilimi %30' lara kadar çıkmaktadır. D vitamini eksikliğinde ise bu oran sadece %10-15 olmaktadır. Bununla beraber intestinal fosfor emiliminde de yüksek oranda azalma görülmektedir. Büyüme gelişme döneminde intestinal kalsiyum emilimi %60'lardan %80'lere kadar yükselebilmektedir (88).D vitamini eksikliği nedeniyle düşen iyonize kalsiyum serum PTH seviyesini arttırır. Yükselen PTH seviyesi ise renal tübüllerde kalsiyum emilimini arttırır. Böbreklerde 1 alfa hidroksilaz enzimi aktive olur ve 1,25 (OH) 2D sentezi artar. PTH seviyesinin artması böbreklerden fosfor atılımını da yükseltir. Düşük fosfor ve kalsiyum seviyesi kemiklerdeki mineralizasyonu azaltır. Yüksek PTH seviyesi kemikten kalsiyum mobilizasyonuna neden olur. Böylelikle rikets hastalığı meydana gelir (89).

Rikets hastalığının üç evresi vardır. İlk evresinde subklinik hipokalsemi ve osteopeni mevcuttur. Bu durumu yükselen PTH seviyesi izler ve ikinci evreye geçilmiş olunur. Yükselen PTH seviyesi kemikte kalsiyum mobilizasyonunu sağlar ve hipokalsemiyi düzeltir. Deminarelize olan kemiğin periostunda genişlemeler ve şişmeler meydana gelir. Bunun sonucunda kemik ağrıları oluşmaya başlar. Son aşamada, kemik değişiklikleri daha şiddetli hale gelir ve hipokalsemi bir kez daha ortaya çıkmaya başlar. Rikets hastalığında huzursuzluk, motor gelişim bozukluğu, kemik ağrısı, bileklerde ve ayak bileklerinde genişlemeler, genu varum-valgum, raşitik rosary, frontal bossing, kapanması gecikmiş fontaneller, kraniotabes görülür. Erken bebeklik döneminde veya intrauterin D vitamini eksikliğinde hastalarda diş çıkmasında gecikme veya dişlerde çürük görülebilmektedir. Rikets aynı zamanda gelişme geriliğini ve enfeksiyonlara duyarlılığı arttırabilir (90,91).

Rikets hastalığı tanısı klinik, radyolojik ve laboratuar özellikleri ile konulur. Riketsin radyolojik görüntülerinde uzun kemiklerin kortikal kısımlarında incelme, osteopeni, stres fraktür ve metafizyel genişlemeler mevcuttur. Riketsin erken radyolojik görünümünde ise osteopeni ile birlikte olan metafizyel ve büyüme plağında genişleme,

metafizyel kısımda eğimli, kadeh şekli ve fırçamsı bir görünüm vardır (89). Şekil 4 de riketsin radyolojik görünümü verilmiştir.

Laboratuvar bulgularında hipofosfatemi, hipokalsemi, ALP ve PTH yüksekliği mevcuttur. D vitamini eksikliğinde hipokalsemik nöbetler ve tetani bebeklik döneminde çocukluk dönemine göre daha sık görülmektedir. Büyüme ve gelişme hızının arttığı dönemlerde vücudun kalsiyum ihtiyacı da artmaktadır. Ancak bu dönemde karşılanamayan kalsiyum nedeniyle öncelikle hipokalsemi gelişir ve ardından kemik mineralizasyonunda azalma ve raşitizm meydana gelir. D vitamini eksikliği olan çocuklarda oluşan hipokalsemi apneik nöbetlere, stridor, wheezing, hipotoni, kas zayıflığı ve reflekslerin artmasına neden olabilmektedir. Şiddetli D vitamini eksikliğinde tedaviyle düzelebilen kardiyomyopati de görülebilmektedir (90-93).



Şekil 4. Riketsin Radyolojik Görünümü

2.9. Vitamin D nin 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 etkilerinin daha çok immün sistem üzerine etkisi ve kanserden koruyucu etkisi olduğu görülmüştür (94).D vitamini takviyesinin etkilerini inceleyen uzun süreli prospektif çalışmalarda D vitamini eksikliği ile ilişkili olaşabilecek immün aracılı hastalıkların ve kanserlerin önlenmesi beklenmektedir (95).

2.9.1. Deri

D vitamininin sentezlendiği ve D vitaminin otokrin ve parakrin olarak etkili olduğu tek organ deridir. VDR en fazla deride exprese olmaktadır. Psöriazis, epidermisteki keratinositlerde diferansiyasyonda azalma ve proliferasyonunda artma ile karakterize kronik bir immun aracılıklı hastalıktır. Tedavisinde aktif D vitamini analogları kullanılmaktadır. Aktif D vitamini psöriazisli hastalarda lezyonları geriletmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılmaktadır (96,97).Deride melanositlerin proliferasyonunda ve melanin sentez stimülasyonunda vitamin D nin etkin olduğu gösterilmiştir. Böylelikle vitamin D vitiligo tedavisinde de kulanılmaya başlanmıştır.

VDR ler keratinositler dışında saç foliküllerinde ve sebase glandlarda bulunmaktadır. Saç folikülünün siklik rejenerasyonunda VDR nin etkisi aktif D vitamininden bağımsızdır. VDR den yoksun olan fareler ve VDR normal olan farelerde D vitamini ve metabolitleri saptanmayacak düzeylere getirildiğinde VDR den yoksun farelerde alopesi gelişirken VDR normal farelerde alopesi görülmemiştir (98-100).

2.9.2. Bağışıklık sistemi

D Vitamini, T ve B lenfositlerinin fonksiyonlarını modüle etmektedir. Epidemiyolojik kanıtlar, tip 1 diyabet ve multipl skleroz gibi otoimmün hastalıklar ile D vitamini eksikliğinin ilişkisi olduğunu göstermektedir (101-104).Bir yaşındaki D vitamini eksikliği olan çocukların, D vitamini yeterli olan çocuklara oranla tip 1 diyabet gelişme riskinin dört kat daha yüksekolduğu bildirilmiştir. Ayrıca multiple skleroz riskinin 35 dereceden yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda 35 derece enlemin altında

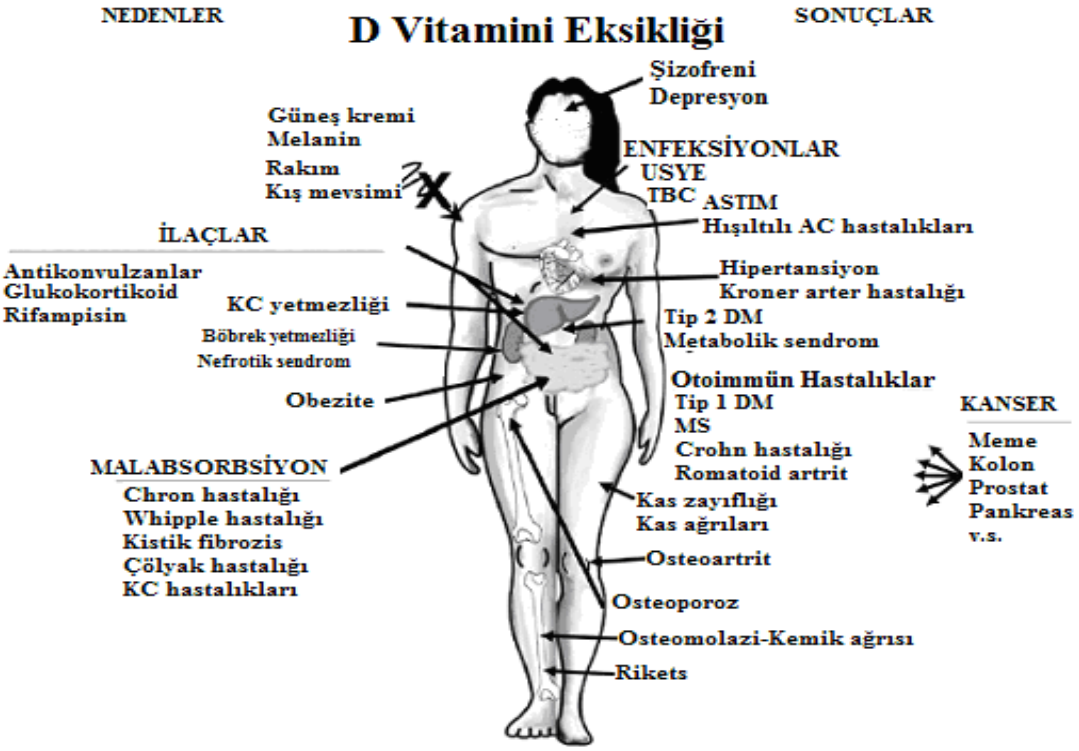
yaşayan insanlara kıyasla daha sık görüldüğü saptanmıştır (105,106).Vitamin D düzeyleri ile multiple skleroz görülme riski arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Bazı verilerde D vitamininin normal seviyelerde olan annelerin bebeklerinde tip 1 diabetes mellitus ve multiple skleroz görülme riskine karşı koruyucu özelliği olduğu vurgulanmıştır (107-109).D vitamini süplemantasyonunun romatoid artrit ve iltihabi barsak hastalıklarına karşı koruduğu da gösterilmiştir (110).

2.9.3. Kanser

İnvitro hücre kültürü ve invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuar, proapopitotik ve antianjiogenik özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (111-113).75 nm/L seviyesindeki vitamin D hücre büyümesini, hücrelerin otonom kazanmasını ve kanser hücresine dönüşmesini kontrol altında tutar (114-116).Vitamin D eksikliğinin meme, prostat ve kolon kanserine neden olduğu bilinmektedir (117-122).

2.9.4. Psikiyatrik durumlar

Gebelikte alınan yeterli vitamin D düzeylerinde şizofreni gelişme riskinde belirgin azalma görülmektedir. Güneş ışığına az maruz kalındığı takdirde mevsimsel duygulanım bozukluklar ve duygudurum bozukluklarında görülme sıklıkları artmıştır. D vitamini yeterli olan anne ve bebeklerinde bipolar duygudurum bozukluğu daha az görülmektedir (123-125).Düşük maternal D vitamini düzeyleri göz önüne alındığında, fetal beyin olgunlaşması üzerinde bir etkisi olabilir. Vitamin D aynı zamanda sinir sisteminin gelişimi ve işleyişinde yer almaktadır (127).



Şekil 5. D Vitamini Eksikliğinin Sistemlere Etkisi

2.9.5. Hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonu

1,25 (OH) 2D hücre döngüsünün progresyonunu, hücre farklılaşmasını ve apoptozun düzenlenmesini sağlar (55,128-132).Son zamanlarda, 1,25 (OH) 2D nin anti-proliferatif ve pro-farklılaşma aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir. Keratinositler, osteoblastlar, mezenkimal hücreler, sinir hücreleri, vasküler endotelyal, kondrositler ve bağışıklık hücreleri üzerine etkisi vardır. Hücre siklusunda hücrenin G1 den S fazına geçişini inhibe etmektedir. 1,25 (OH) 2D her zaman proliferasyonunu inhibe, farklılaşmasını ise teşvik etmez. Örneğin dendritik hücrelerde 1,25 (OH) 2D kalıcı bir immatür durumun iyileşmesine teşvik etmektedir (133).Bu nedenle, D vitaminin etkileri hücre çoğalması ve farklılaşması üzerine oldukça kompleks ve hücre tipleri arasında değişmektedir. D vitamini, anti-proliferatif ve farklılaştırma etkileri ile 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 edilmiştir (134).

2.10. Gebelik DönemindeD Vitamini Metabolizması

D vitamininin büyüme gelişme, beyin gelişimi, bağışıklık sistemi, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonuna olan etkilerinin tespit edilmesi üzerine gebelik sırasındaki rolü daha çok ilgi çekmeye başlamıştır. Bu nedenle artık tüm ülkelerde bayanlara gebelik dönemi için prenatal dönemde D vitamini takviyesi yapılmasının teşvik edilmesi gerektiği ortaya çıkmıştır (130,135,136).Gebelik döneminde D vitamini eksikliği prevalansı giderek artmaktadır. Annedeki D vitamini eksikliği prekonsepsiyonel, intrauterin ve yenidoğan dönemini ve uzun dönemde bebeğin sağlığını etkilemektedir. Şekil 6 da D vitamini eksikliğinin bu dönemlere etkileri şematize edilmiştir (137).



PREKONSEPSİYON	GEBELİK	PERİNATAL	ÇOCUK	ERİŞKİN
IVF BAŞARISI	KEMİK GELİŞİMİ İMMÜNİTE NEFROGENEZ	SEZARYEN DOĞUM DOĞUM BOYU DOĞUM KİLOSU DOĞUM DEFEKTİ	BÜYÜME SS GELİŞİMİ İMMÜNİTE	ŞİZOFRENİ

Şekil 6. D Vitamini Eksikliğinin Gebelik, Perinatal ve Çocukluk Dönemine Etkileri

Gebelik dönemindeki D vitamini ve kalsiyum dengesi arasındaki değişiklikler bebeğin yararına olacak şekilde şekillenmektedir. Hamilelik sırasında, maternal ve fetal Ca talepleri artmış intestinal Ca emilimi yoluyla karşılanmaktadır (138).İntestinal kalsiyum emilimi gebelik döneminde %50-60 artmıştır (139,140).Bazı araştırmacılar gebelik döneminde intestinal Ca emilimini sadece D vitaminine bağlı olmadığını kanıtlamışlardır. Barsaktaki kalsiyum transport genlerinin östrojen ile regüle olduğu tespit edilmiştir (141).Gebelik döneminde ekstra kalsiyum desteği fetal gelişim açısından gereklidir. Son trimesterde anneden fetusa 25-30 gr/gün kalsiyum geçişi olmaktadır (142,143).Gebelik döneminde annenin kalsiyum seviyesi düşer ancak üçüncü trimester döneminde fetüs kendi kalsiyum seviyesini plasental aktif taşıma sayesinde sürekli yüksek seviyede tutar (144,145).1,25 (OH) 2D transplasental olarak geçmez. Serum 1,25 (OH) 2D seviyesi gebelikte gebelik öncesi değerine göre ikinci trimesterde %50-100, üçüncü trimesterde %100 olarak artış gösterir (139).Plasentayı

geçebilen 25 (OH) D nin doğum sırasındaki kord kanındaki seviyesi maternal kandaki seviyesi ile koreledir. Fetal 1,25 (OH) 2D daha çok fetal böbrekten sentez edilir. Bir kısmı ise plasentadan üretilir. Plasentada bulunan 1 alfa hidroksilaz enzimi lokal olarak 1,25 (OH) 2D sentez eder. Bunun sayesinde annede immun tolerans gelişir ve oluşabilecek abortus riskinin önüne geçtiği düşünülmektedir. IVF başarısının da D vitamini düzeyi ile korele olduğu bilinmektedir (143,144,146-149).

2.11. D Vitamini ve Gebelik

D vitamini alımı anne sağlığı açısından önemli ve gereklidir.Önceden D vitamini eksikliği olan insanlarda gebelik hipokalsemiyi ve sekonder hiperparatroidizmi arttırmaz (41,150).Ancak D vitamini eksikliği gebelik döneminde insülin resistansını, preeklampsiyi ve gestasyonel diabetin sıklığını arttırabilir (151-155).İnsanlarda yaşadıkları ülke ve etken faktörler etkisiyle gebelik döneminde D vitamini eksikliği %20-85 olarak gözlenmektedir (156,157).

Preeklampsi, gebelik sırasında yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile tanımlanan, gebeliklerin %5-8 ini etkileyen ciddi bir hastalıktır. Sadece doğumun gerçekleştirilmesi ile düzelir. Preeklampsi sıklığı kış aylarında artış gösterir. Bunun da düşük D vitamini düzeyleri ile ilişkisi olduğu bilinmektedir (151,154,158).D vitamini süplementasyonu alan gebelerde preeklampsi görülme sıklığı almayanlara göre çok düşüktür. Preeklampsi serumdaki düşük IGF-1 ve 1,25 (OH) 2D ile ilişkilidir (153,154).PreeklamptİK gebelerde IGF-1 in 1,25 (OH) 2D üretimini gerçekleştiremediği tespit edilmiştir. Normal sağlıklı gebelerde ise primer olarak human sinsityotrofoblastlardan IGF-1 ve 1,25 (OH) 2D sentez edilir (159,160).Ayrıca preeklamptik gebelerin plasentasından izole edilen trofoblastlarda normal gebelerin trofoblastlarına oranla CYP27B1 (1 alfa hidroksilaz) enzimi çok çok düşük seviyede tespit edilmiştir (161).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 (152,154,162,163).

İnsülin rezistansı, glukoz intoleransı ve diabet D vitamini eksikliği ile ilişkilidir. 1,25 (OH) 2D pankreas beta hücrelerinde insülin sekresyonunu sağlayarak glukoz

seviyesini etkilemektedir. 25 (OH) D seviyesinin düşüklüğü glukoz intoleransına neden olur. Yüksekliği ise insülin sensitivitesini düzenletir (152,164,165).D vitamini eksikliği gebelikte gestasyonel diabete zemin hazırlamaktadır (166).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 (167,168).Düşük vitamin D seviyeleri gebeliğin ilk trimesterinde bakteriyel vaginozisin görülme sıklığını arttırır.

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 gösterir. D vitamini eksikliğinde proksimal kaslarda zayıflık ve alt extremite kas fonksiyonlarında gerileme olur. Böylelikle sezaryen riski artar (169-171).

Gebelik döneminde yeterli miktar alınan vitamin D fetal ve çocuk sağlığı açısından çok önemlidir. Gebelikte düşük miktar alınan D vitamini ise düşük doğum ağırlıklı infanta neden olabilir (172).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 olabilmektedir (173-175).

2.12. D Vitaminin Gebelik Dönemine Etkileri

2.12.1. Fetal döneme etkileri

2.12.1.1. Konsepsiyon

İn vitro fertilizasyon başarısı yüksek olan gebelerin, foliküler sıvısında 25 (OH) D seviyesinin başarısız olanlara göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.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 arttırmaktadır (176).

2.12.1.2. Bağışıklık sistemi

1,25 (OH) 2D doğal ve adaptif 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 (177,149).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 göstermiştir (178).1,25 (OH) 2D plasentadaki trofoblastlarda CAMP nin intrakrin regülatörü olarak görev yapar. Bu da gebelik döneminde plasentanın immun yanıt aktivasyonunda görev almaktadır. 1,25 (OH) 2D IL-6 nın down regülasyonunu sağlar. Bu sitokine ait bazı kanıtlar maternal enfeksiyonlarda fetusun nörolojik gelişimini olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (179,180).

2.12.1.3. Fetal kemik yapısı

D vitamini eksikliği olan gebelerin 19 haftalıkken bakılan fetal ultrasonografisinde fetal femurun distal metafizindeki yayvanlaşma çocukluk çağındaki riketsiyal kemik görünümlerine benzemektedir. Fetal kemik yapılarındaki problemler maternal 25 (OH) D ile pozitif korelasyon göstermektedir. Bu kemik yapı problemleri vitamin D yetersizliği olan annelerin fetusunda %5 ve vitamin D eksikliği olan annelerin fetusunda ise %14 daha sık görülmektedir. Ancak 19 ve 34 haftalık gebeliklerin fetal kemik uzunlukları ile maternal 25 (OH) D seviyeleri arasında bir ilişki saptanamamıştır (175).

2.12.2. Perinatal döneme etkileri

2.12.2.1. İmmunmodülasyon

Erken hayatta immunmodülasyon vitamin D seviyeleri ile etkilenmektedir. Doğum sırasındaki 25 (OH) D seviyesi bir immunsupresif sitokin olan IL-10 ile direk olarak koreledir.İn vitro çalışmalarda 1,25 (OH) 2D seviyesi T hücrelerine etki ederek onların Th1 ve Th2 hücrelerine dönüşümünü sağlar (181,182).

2.12.2.2. Doğum şekli

Vitamin D eksikliği ile sezaryen doğum arasında bağlantı olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalarda gebelerdeki ırk, yaş, eğitim düzeyi, sigorta durumu ve alkol kullanımı dışlandıktan sonra vitamin D eksikliği olan gebelerdeki sezaryen doğum riski vitamin D seviyesi normal olan gebelerdekine göre 4 kat daha fazla olduğu görülmüştür. Gebelik dönemindeki serum kalsiyum seviyesi ile erken doğum arasında ilişki mevcuttur. Vitamin D eksikliği ile oluşan düşük kalsiyum seviyeleri gebelerde kas ve iskelet sisteminde zayıflığa sebebiyet vererek erken doğumlara neden olabilmektedir (170).

2.12.2.3. Doğum kilosu

Gebelik dönemi maternal vitamin D seviyeleri ile doğan bebeklerin fiziksel karakteristik özellikleri arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar az sayıdadır. Bu çalışmalarda çelişkili bilgilere ulaşılmıştır. Bir çalışmada vitamin D seviyesi eksik olan annelerden doğan bebeklerin kemik gelişimlerinin ve boyunun geri kaldığı gösterilmiş diğer bir çalışmada ise düşük doğum kilosuna sebebiyet verebileceği belirtilmiştir (183-185).Diğer bir çalışmada ise maternal vitamin D seviyesi düşük olan bebeklerin daha fazla kilolu ve uzun boylu doğdukları gösterilmiştir (186).Çalışmalardaki bu çelişkili durumların maternal vitamin D eksikliği olan bebeklerdeki VDR genotip farklılıklarına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Maternal vitamin D eksikliği olan ve düşük doğum ağırlıklı olarak doğan bebekler VDR genotipi FF veya Ff tipindedir. F aleli vitamin D reseptörünün artışı ile ilişkili aleldir. Bu konuda büyük bir randomize kontrollü çalışma 2009 yılı Ekim ayında Belçika'nın Brüj kentinde yapılan 14. Uluslararası D vitamini toplantısının en son sunumu ile, Güney Carolina, ABD'de tamamlanmıştır (187,188).

2.12.2.4. 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 vitamin D eksikliğinde renal nefron sayısında artma ancak renal korpuskuler boyutta azalma tespit edilmiştir. Maternal vitamin D seviyesi düşük olan bebeklerin neonatal yaşamlarında kardiyak gelişim yavaş seyir etmekte ve beyin morfolojisi değişmektedir (189-192).Gebelikte yüksek doz D vitamini verilmesi

de potansiyel endişe olabilir. Sıçanlara gebelik süresince verilen yüksek doz vitamin D sonrasında hipertansiyon ve anevrizma riski artmıştır. Aortanın elastin içeriğine ve organizasyonuna olumsuz etki etmiştir (193).Domuzlara verilen yüksek doz vitamin D sonrasında domuz yavrularında ilk 6 haftada koroner lezyon gelişmiştir (194,195).2008 yılında yapılan bir kohort çalışmasında maternal vitamin D seviyeleri ile ilk 9 yıl takip edilen çocuklarında kan basıncı, karotis intima-media kalınlığı, arteriyel uyum ve kalp yapısı da dahil olmak üzere aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bildirilmemiştir (196).

2.12.3. Çocukluk ve yetişkinlik dönemine etkileri

2.12.3.1. Kemik sağlığı

Maternal vitamin D seviyeleri bebeklerdeki kemik sağlığını etkilemektedir. İngiltere ‘de yapılan bir kohort çalışmada kış mevsiminde doğan bebeklerin kemik minarel içeriğinin yaz mevsiminde doğan bebeklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Gebeliğin son dönemindeki maternal D vitamini düzeyi çocukların ilk 9 yılki kemik minarel içeriği ile yakın ilişkilidir (197-199).D vitamini eksikliği kalsiyum ve fosfor metabolizmasında anormalliklere sebep olmaktadır. D vitaminin asıl görevi serum kalsiyum konsantrasyonunu normal seviyelerde tutmaktır. Bunu da intestinal kalsiyum emilimini arttırarak sağlamaktadır. Gebelikte, laktasyonda ve büyüme çağında D vitaminin eksiklik ve yetersizlik durumlarında intestinal kalsiyum emilimi %15’den %80’lere kadar artış göstermektedir (200,201).D vitaminin eksikliğinde yeterli kalsiyum desteği alınamadığı takdirde kemiklerdeki osteoklastların etkileşmesiyle kalsiyum mobilizasyonu başlamaktadır. D vitamini eksikliği PTH salgılanmasına neden olur. PTH serum kalsiyum seviyesini normal aralıkta tutmaya yardımcı olur. PTH böbrekten tübüler kalsiyum reabsorsiyonunu arttırır. Bu kompansasyon mekanizmaları çocuklarda ve erişkinlerde riketsin ve osteomalazinin normal kalsiyum seviyeleri ile seyir etmesine sebebiyet vermektedir. Bu nedenle hekimler bazen klinik tanı koymada gecikebilmektedirler. Aslında sadece serum kalsiyum düşüklüğü riketse neden olmamaktadır. D vitamini eksikliğine bağlı oluşan sekonder hiperparatiroidizm fosfatüriye ve intestinal fosfor emiliminde azalamaya neden olur. Serumdaki kalsiyum ve fosfor dengesindeki bozulmalar kemik mineralizasyon bozukluğuna sebebiyet

vermektedir. Böylelikle çocuklarda rikets ve adolesanlarda osteomalazi oluşmaktadır (202-205).

Birçok insan çalışmalarında maternal D vitaminin kord kanı D vitamini ile arasında güçlü korelasyonlara sahip olduğu tespit edilmiştir (206,207).Ciddi maternal D vitamini eksikliğinde nadirde olsa intrauterin rikets gelişmesine neden olabileceği biliniyor. Maternal D vitamini eksikliği olan gebelerden doğan term bebeklerin D vitamini eksikliği ile doğmaları aşikardır. Son trimesterde gebelere verilen 400 IU D vitamini anne kanında ve doğacak olan bebeğin kanında minimal bir yükselme oluşturmaktadır (208).Suplemente edilmemiş annelerden doğan bebeklerin suplemente edilmiş olan annelerden doğan bebeklere nazaran vitamin D eksikliğine yakalanmaları daha hızlı bir süreçte gerçekleşmektedir. Yeterli maternal vitamin D seviyesine sahip olmak fetal iskelet gelişimi, diş gelişimi ve fetal büyüme ve gelişmesi için büyük önem arz etmektedir (209).

Maternal risk faktörlerinden gebelik döneminde kötü beslenme, güneş ışınlarına az maruz kalma ve sık aralıklarla gebe kalınması doğacak bebekde konjenital rikets gelişmesine sebebiyet vermektedir. Bu yenidoğanlarda semptomatik hipokalsemi, intrauterin gelişme geriliği, kemik ossifikasyonunda gerilik ve uzun dönemde raşitik özellik gelişmektedir. Konjenital rikets endüstriel ülkelerde oldukça nadir görülen bir hastalıktır. Gebelik döneminde maternal D vitamini düzeyinin ciddi eksik olması gerekmektedir. Konjenital rikets tedavisinde D vitamini suplemantasyonu,yeterli kalsiyum ve fosfor alımı önemlidir. Prenatal dönemde vitamin D içeren ilaçların kullanılması ile bu hastalıktan korunma sağlanmaktadır (54).

2.12.3.2. Postnatal infeksiyon

Doğal bağışıklık yanıt invazif patojenlere karşı vücudumuzun verdiği ilk savunmadır. Bu bağışıklık sistemi polimorfonükleer lökositlerde, makrofajlarda, monositlerde, epidermisde, barsakda, akciğerde ve mesanede bulunan toll-like reseptörler sayesinde aktive olmaktadır. Bu reseptörler transmembran patojen tanıma özelliğine sahiplerdir. Bu hücrelerin uyarılması ile bir antimikrobiyal peptid olan katelesidin sentezi gerçekleşmektedir. Katelesidinler çeşitli sitokinler salgılanmasını sağlayarak inflamatuar proçesin başlamasını sağlamaktadır. Böylelikle patojen organizma öldürülmektedir. Epidermisdeki keratinositler katelesidin üreterek

stafilokokus aureus için deri bariyeri oluşturmaktadır. Aynı zamanda solunum yollarındaki epitellerde de katelesidin üretilerek özellikle m.tuberculozis için bariyer oluşturulmaktadır. Aktif vitamin D bu tip hücrelerin VDR reseptörlerine etki ederek oluşabilecek enfeksiyonların önüne geçmektedir (210-214).

Ülkemizde yapılan vaka kontrol çalışmasında maternal D vitamini seviyesi düşük olan yenidoğan bebeklerde alt solunum yolu enfeksiyon riskinde artış olduğu tespit edilmiştir (215).Ancak Kanada'da yapılan bir çalışmada yaşı 1-25 ay arasında olan çocukların postnatal D vitamini seviyesi ve alt solunum yolu enfeksiyonu arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır (216).

2.12.3.3. Otoimmun hastalıklar

Kış döneminde doğan bebeklerin yaşamlarında crohn hastalığı, tip 1 diabetes mellitus gibi otoimmun rahatsızlıklar risk artmaktadır (217-219).Yapılmış olan bir çalışmada gebelik döneminde D vitamini desteği ile doğan bebeklerin hayatının ilk 4 yılında pankreasın adacık hücrelerinde oluşabilecek otoimmun hastalık riski azalmıştır (220).Gebelikte düşük D vitamini alımı, astım, egzema ve saman nezlesi riski ile ilişkilidir (221,222).Kış mevsiminde doğan bebeklerin yaz mevsiminde doğan bebeklere göre IgE seviyeleri yüksek, IL-10 seviyeler düşüktür. IL-10 un eksojen antijenlere karşı immun toleransında ve mast hücre degranülasyonun inhibisyonunda önemli bir görevi vardır. Düşük D vitamini seviyesi ile doğan bebekler alerjik bir duruma eğilimli olarak doğarlar. Ancak başka bir çalışmada gebeliğin son döneminde D vitamini seviyesi yüksek olan annelerden doğan bebeklerde de astım, egzema görülme riski daha fazla tespit edildi (196).

2.12.3.4. Santral sinir sistemi gelişimi

D vitamini, sinir sistemi gelişimi için güçlü bir indükleyicidir. D vitaminin sentez yolundaki enzimlerin ve VDR'nin genleri sıçanlarda beyin hücrelerinde eksprese edildiği tespit edilmiştir. İnsanların ve sıçanların beynindeki VDR ve 1 alfa hidroksilaz dağılımı benzerdir (223,224).Deneysel çalışmalarda D vitamininden yoksun olan sıçanların kalplerinde ventriküler genişleme, beynin korteksinde kalınlaşmalar, ağır ve uzun bir beyin yapısında olduğu görülmüştür (191,192).Şizofreni riskinin de intrauterin dönemde D vitamini eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (225,226).Bazı hayvan

çalışmalarında prenatal dönemdeki D vitamini eksikliği ilerleyen zamanlarda öğrenmede ve hafızada problemler doğurmuştur (227).Finlandiya'da yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk yılı boyunca düzenli D vitamini takviyesi alan erkeklerde şizofreni riskinin azaldığı görülmüştür (123).Gözlemsel çalışmalar, yaşamın erken dönemlerinde düşük D vitamini durumunun multipl skleroz riskini artırabildiğini göstermektedir (107,228).

2.13. D Vitamini Eksikliğinden Korunma

ABD Tıp Enstitüsü'ne göre 1 yaşından önce 400 IU/gün ve 1 yaşından sonra 600 IU/gün D vitamini verilmesi önerilir (229-231).Ancak ABD Endokrin Topluluğu'na göre ise D vitaminini 30 ng/ml seviyesinde tutabilmek için önerilen doz 1 yaşından önce 400-1000 IU/gün ve 1-18 yaş arası ise 600-1000 IU/gündür (232).Her iki topluluğun vitamin D düzeylerine göre klinik durum tanımlaması tablo 1 de gösterilmiştir.

Tablo 1. Vitamin D Durumu ile Seviyesi Arasındaki İlişki

VİTAMİN D DURUMU	**SEVİYESİ**
ABD TIP ENSTİTÜSÜ D VİTAMİNİ DÜZEY SINIFLAMASI	
Ciddi eksiklik	< 5 ng/ml
Eksiklik	< 15 ng/ml
Yeterlilik	> 20 ng/ml
Toksik düzey	> 50 ng/ml
ABD ENDOKRİN TOPLULUĞU D VİTAMİNİ DÜZEY SINIFLAMASI	
Eksiklik	< 20 ng/ml
Yetersizlik	21-29 ng/ml
Yeterlilik	> 30 ng/ml
Toksik düzey	> 150 ng/ml

ABD Tıp Enstitüsü'ne göre D vitamini eksiklik sınırı 15 ng/ml iken ABD Endokrin Topluluğu'na göre eksiklik sınırı 20 ng/ml dir. Amerikan Pediatri Akademisi de eksiklik sınırını 15 ng/ml olarak belirlemiştir (95).Bu iki topluluğun D vitamini suplementasyon önerileri ise tablo 2 ve 3 de verilmiştir.

Tablo 2.ABD Tıp Enstitüsü D Vitamini Süplemantasyon Önerileri

ABD TIP ENSTİTÜSÜ ÖNERİLERİ				
YAŞ GRUPLARI	**GEREKEN ALIM**	**ORT. İHTİYAÇ**	**DİYET**	**ÜST SINIR**
İNFANT				
0-6 AY	400IU		1000IU	
6-12 AY	400IU		1500IU	
ÇOCUK				
1-3 YAŞ		400IU	600IU	2500IU
4-8 YAŞ		400IU	600IU	3000IU
ERKEK				
9-13 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
14-18 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
KIZ				
9-13 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
14-18 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
GEBELİK				
14-18 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
19-30 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
31-50 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
LAKTASYON				
14-18 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
19-30 YAŞ		400IU	600IU	4000IU
31-50 YAŞ		400IU	600IU	4000IU

Tablo 3. ABD Endokrin Topluluğunun D Vitamini Süplemantasyon Önerileri

ABD ENDOKRİN TOPLULUĞU ÖNERİLERİ		
YAŞ GRUPLARI	**GÜNLÜK İHTİYAÇ**	**ÜST SINIR**
İNFANT		
0-6 AY	400-1000IU	2000IU
6-12 AY	400-1000IU	2000IU
ÇOCUK		
1-3 YAŞ	600-1000IU	4000IU
4-8 YAŞ	600-1000IU	4000IU
ERKEK		
9-13 YAŞ	600-1000IU	4000IU
14-18 YAŞ	600-1000IU	4000IU
KIZ		
9-13 YAŞ	600-1000IU	4000IU
14-18 YAŞ	600-1000IU	4000IU
GEBELİK		
14-18 YAŞ	600-1000IU	4000IU
19-30 YAŞ	1500-2000IU	10000IU
31-50 YAŞ	1500-2000IU	10000IU
LAKTASYON		
14-18 YAŞ	600-1000IU	4000IU
19-30 YAŞ	1500-2000IU	10000IU
31-50 YAŞ	1500-2000IU	10000IU

Amerikan Endokrin Topluluğu'na göre belirlenen D vitamini suplemantasyonu rehberi sadece D vitamini eksikliği tespit edilen riskli bireyler için geçerli olan bir tedavi protokolüdür (232).Amerikan Tıp Enstitüsü'ne göre ise D vitamini eksikliğinden korunmak için infantlara hemen 400 IU/gün D vitamini verilmesi önerilir. Bireyler 1 ve 70 yaşları arasında 600 IU/gün ve 70 yaş üstünde ise 800 IU/gün D vitamini almalıdırlar (233).

Serum D vitamini seviyesi her 100 IU/ gün alınan D vitaminine karşılık 0,6-1,0 ng/ml olarak artmaktadır (27,61,234,235).Amerikan Tıp Enstitüsü'nün önerilerine göre verilen D vitamini, serum D vitamini seviyesini kemik sağlığı için yeterli olan 20 ng/ml ye çıkarmaktadır. Ancak Amerikan Endokrin Topluluğu'nun önerisi olan 30 ng/ml seviyesine çıkarmamaktadır.İşte bu yüzden Amerikan Endokrin Topluluğu hayatın ilk

yılında 400-1000 IU/gün, 1-18 yaş aralığında 600-1000 IU/gün ve 18 yaşından sonra ise 1500-2000 IU/gün D vitamini alınmasını önermektedir (232,236).Amerikan Endokrin Topluluğu aynı zamanda güneş ışınlarından yaralanmayı, D vitamininden zengin besinlerin tüketilmesini ve D vitamini suplemantasyonuna günlük olarak devam edilmesini önermektedir. Bu topluluk 1 yaş altındaki D vitamini eksikliğinde 2000 IU/gün veya 50.000 IU/hafta olarak 6 haftalık tedavinin peşine 400-1000 IU/gün idame D vitamini önermektedir. 1-18 yaş arası D vitamini eksikliğinde ise 2000 IU/gün veya 50.000 IU/hafta olarak en az 6 haftalık tedavinin peşine 600-1000 IU/gün idame D vitamini önermektedir.18 yaşından sonra oluşan D vitamini eksikliğinde ise 6000 IU/gün veya 50.000 IU/hafta olarak en az 8 haftalık tedavinin peşine 1500-2000 IU/gün idame D vitamini önermektedir (237).

Antikonvülzan, glukokortikoid ve antifungal ilaç alan risk altındaki çocuklara alması gereken D vitamini 2 veya 3 misli miktarda olmalıdır.Tıbbi gözetim altında olmak şartı ile verilebilecek D vitamini üst limitleri 6 ay-1 yıl bebekler için 1000 IU/gün, 1-3 yıl boyunca 1500 IU/gün, 4-8 yıl boyunca 2500 IU/gün, 8 yıldan sonra ise 3000-4000 IU/gün dür. Amerikan Pediatrik Akademisi ‘ne göre ise vitamin D eksikliği veya yetersizliği olan hastalara 1 ay altında olanlara 1000 IU/gün, 1-12 ay arasındakilere 1000-5000 IU/gün, 12 ay üzerindekilere 5000 IU/gün D vitamini verilebileceği belirtilmiştir. D vitamini normal sınıra geldiği zaman ise günlük 400 IU/gün idame dozu ile devam edilebileceği belirtilmiştir (95,238).Bebeklik döneminde D vitamini durumunu belirleyen en önemli faktör anne D vitamini durumudur. Bütün hamile kadınların 25 (OH) D düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde kontrol edilmelidir. D vitamini eksik tespit edilen gebeler günlük 3000-5000 IU ile tedavi edilmeli ve 25 (OH) D düzeyi >20 ng/dL seviyesine geldikten sonra ise günlük 400 IU/gün olacak şekilde tedaviye devam edilmelidir (239,240).

Hollis ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada gebelere 1 ay boyunca günde 4000 IU/gün D vitamini verilmesi ile gebelerde optimal D vitamini seviyesine ulaşılabileceği tespit edilmiştir (241).Anne hipervitaminozuna neden olmadan günlük emziren anneler için D vitaminin 400-6400 IU/gün şeklinde yüksek dozda verilmesi anne sütünün anti-raşitik aktivitesini arttırmaktadır (242,15).

2.13.1. Yenidoğan döneminde süplementasyon

Anne sütü ile beslenen bebekler için doğumdan sonra birkaç gün içinde 400 IU/gün D vitamini başlanmalıdır. Bebek formulalarında litresinde 400 IU D vitamini bulunmaktadır.Bebekleri günde 1000 ml formula mama tüketene kadar 400 IU/gün D vitamini ile suplemente etmek gerekmektedir. Preterm infantların doğumdan itibaren D vitamini (400-800 IU) ile desteklenmeleri gerekmektedir. Çünkü maternal D vitamini depolarında yetersizlik ve transferinde eksiklik gelişmiş olabilir. Aynı zamanda prematüre sorunları olan beslenme problemi, intestinal emilimde yetersizlik veya böbrek fonksiyon yetersizliği nedeniyle suplementasyonun yapılması gerekmektedir (238,243).

2.13.2. Çocuk ve adolesan döneminde süplementasyon

Koyu tenli, örtülü ve güneş ışığına az maruz kalan çocuklara günde 400 IU/gün D vitamini verilmelidir. Bu çocukları vitamin D eksikliğinden koruyacaktır. D vitamini takviyeli olan gıda tüketimi az olan çocuklarda da 400 IU/gün D vitamini takviyesine devam edilmelidir.Çocuklarda ve infantlarda serum D vitamini seviyeleri en az 20 ng/mL seviyesinde tutulmalıdır. Kronik malabsorbsiyon sendromu ve antiepileptik ilaç kullanımı öyküsü olan çocuklarda 400 IU/gün D vitamini verilmesine rağmen D vitamini eksikliği görülme riski olabileceği unutulmamalıdır. Bu çocuklara yüksek doz D vitamini verilmesi neticesinde D vitamini normal seviyelere çıkabilmektedir. Aralıklı olarak D vitamini seviyeleri ölçülmelidir. D vitamini tedavisi verilen hastaların 3 aylık intervallerle serum vitamin D seviyesi kontrol edilmelidir. 6 ay aralıklarla ise serum PTH ve kemik minarel dansitometrisi kontrol edilmelidir (238,13).

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Erzurum İlimizde Kasım-Temmuz 2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum kliniğinde ve Erzurum Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi'nde doğum yapmış sağlıklı gebe ve sağlıklı term bebekleri alındı. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 02.05.2013 tarih ve 4 nolu toplantısında 15 karar nosu ile onaylanmış karar doğrultusunda yürütüldü.

Çalışma 4 bölümden oluştu:

1. Olgu gruplarının belirlenmesi.

2. Kan örneklerinin incelenmesi ve değerlendirilmesi.

3. Anne,bebek ve 6.ay bebeklerin değerlendirilmesi.

4. Verilerin değerlendirilmesi.

3.1.Olgu Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde ve Nenehatun Kadın Doğum Hastanesi 'nde doğumu gerçekleşen sağlıklı 81 gebe ve doğan sağlıklı term bebekler alındı.

Çalışmamıza dahil edilme kriterleri:

1) 37 haftayı tamamlamış sağlıklı doğmuş term yenidoğan bebekler (ağırlık > 2500 gr)
2) Sağlıklı anne

Bebekle ilgili olançalışmadan hariç tutulma kriterleri:

1) Perinatal asfiksi
2) Preterm yenidoğanlar
3) İntrauterin gelişme geriliği

Anne ile ilgili olan çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

1) Gebelikte enfeksiyon
2) Erken membran rüptürü
3) Korioamnionit
4) Preeklampsi, hipertansiyon
5) Gestasyonel diabet
6) Koroner arter hastalığı
7) Hipotroidi-Hipertroidi
8) Kronik hastalıklar
9) İkiz gebelik

6. ay bebekle ilgili olan çalışmadan hariç tutulma kriterleri:

1) Malnutrisyon
2) Rikets
3) Kronik hastalıklar

Çalışmamıza katılmak isteyen gebelere bilgilendirilmiş onam formları dağıtılarak çalışmamız hakkında bilgi verildi. Onamları alınan gebelere doğum sonrası 2.haftadan itibaren bebeklerine düzenli olarak 400 IU/gün D vitamini profilaksisi verilmesi gerektiği belirtildi. Anket çalışmamıza katılmak isteyen ailelerden doğumdan sonra bebeğin 6.ayındayken A.Ü.T.F Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvurmaları istendi.

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 kalsiyum düzeyi

Beckman Coulter marka AU5800 japon menşeli otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum total kalsiyum normal değeri 8,8–10,6 mg/dL olarak kabul edildi.

3.2.2. Serum fosfor düzeyi

Beckman Coulter marka AU5800 japon menşeli otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum fosfor normal değeri 4-7 mg/dL olarak kabul edildi.

3.2.3.Serum magnezyum düzeyi

Beckman Coulter marka AU5800 japon menşeli otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak verildi. Serum magnezyum normal değeri 1,9-2,5 mg/dL olarak kabul edildi.

3.2.4.Serum alkalen fosfataz düzeyi

Beckman Coulter marka AU5800 japon menşeli otoanalizöründe spektrofotometrik yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar U/L olarak verildi. Serum alkalen fosfataz normal değeri 30-120 U/L, 0-1 yaş grubunda alkalen fosfataz aralığı 145-420 U/L olarak kabul edildi.

3.2.5.Serum 25 (OH) D düzeyi

Roche marka cobas 6000 (Roche diagnostik GmbH Mainheim/Germany) japon menşeli hormon otoanalizörlü kemiliümmünosans yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar ng/ml olarak verildi. 5 ng/ml altı ciddi eksiklik, 5-15 ng/ml eksiklik, 15-20 ng/ml yetersizlik, 20 ng/ml üstü yeterlilik olarak kabul edildi (238).

3.2.6. Serum parathormon düzeyi

Beckman Coulter marka DXI 800 Amerikan menşeli otoanalizöründe kemiliümmünosans yöntem ile ölçüldü. Sonuçlar pg/ml olarak verildi. Serum parathormon normal değeri 12-88 pg/ml olarak kabul edildi.

3.3. Anne, Bebek ve6.ay Bebeklerin Değerlendirilmesi

Anneler ve bebekleri için demografik özellikleri kapsayacak anket formları oluşturuldu. Annelere oluşturulan anket formunda gebelik sayısı, gebelik yaşı, doğum şekli, doğum zamanı, gebelik haftası, gebelik süresince vitamin desteği alıp almadığı, günlük süt ve süt ürünleri tüketimi, çalışma durumu, evlerinin güneş görüp görmediği, ten rengi, giyim tarzı, gebelik dönemi aldığı kilo, eğitim düzeyi, gelir düzeyleri hakkında sorular soruldu. Bebekler hakkında hazırlanan anket formumuz ise güneşli havada geçirilen süre, doğum kilosu, cinsiyeti, başını dik tutma zamanı, ilk 6 ayda geçirdikleri enfeksiyon sayısı, beslenme alışkanlıkları ve 6.ay sonundaki kilosunu kapsayacak soruları içermektedir. Anketimizde yer alan D vitamini düzeyini etkileyecek prenatal ve postnatal faktörleri tablo 4 de özetledik.

Tablo 4. D vitamini Seviyesini Etkileyen Prenatal ve Postnatal Faktörler

Hamilelikte multivitamin kullanımı	Annenin kendi bildirimine göre hamilelik boyunca multivitamin alıp-almadığı kaydedildi.
Anne gebelik sayısı	Annenin toplamda gebelik sayısı belirlendi.
Bebeklerin güneşlenme süresi	Annelerin bildirimine göre < 1 saat, 1-2 saat ve > 2 saat olarak gruplandırıldı.
Annenin giyim tarzı	Annenin kapalı olup-olmadığı kaydedildi.
Sosyoekonomik durum	Ailenin aylık geliri <500 TL, 500-1000 TL, 1000-2000 TL ve > 2000 TL olarak gruplandırıldı.
Anne yaşı	Yaş 16-20, 21-30, 31-40, 41-50 olarak gruplandırıldı.
Anne öğrenim durumu	Tahsilsiz, ilkokul, ortaokul, lise, üniversiteolarak gruplandırıldı.
Evin güneş görme durumu	Yaşanılan evin güneş görüp görmediği kaydedildi.
Anne ten rengi	Esmer ve sarışın olarak kaydedildi.
Doğum zamanı	İlkbahar, sonbahar, yaz, kış olarak kaydedildi.
Bebeğin beslenme durumu	Anne sütü, anne sütü+formula mama ve anne sütü+tamamlayıcı beslenme olarak gruplandırıldı.

Doğum esnasında gebelerin kordon kanından ve gebelerden25 hidroksi vitamin D 25 (OH) D, parathormon (PTH) , kalsiyum (Ca) , fosfor (P) , alkalen fosfataz (ALP) , 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.

Bu çalışmamızda bireylerin vitamin D seviyesinin klinik durumunu Amerikan Tıp Enstitüsüne göre değerlendirdik (Tablo1).Bu durumda vitamin D seviyesi 5 ng/ml altında ciddi eksiklik, 5-15 ng/ml aralığında eksiklik, 15-20 ng/ml aralığında yetersizlik,20 ng/ml üstünde yeterlilik ve 50 ng/ml üstünde toksik düzey olarak değerlendirildi (241).

Doğan sağlıklı bebeklerin boy ve kilosu ölçüldü. Kilo ölçümü duyarlı dijital tartılarla, boy ölçümü ise esnek ve sert olmayan uygun mezuralarla yapıldı. Bebeklerin genel fizik muayenesi yapıldı. 6.ayında tekrar kontrole çağrılmak üzere önerilerde bulunuldu. Bebeklerin 6.ayındaki poliklinik kontrollerinde alınan venöz kan örneklerinden de aynı biyokimyasal parametreler çalıştırıldı. 6.ay kilosu ve boyları tekrar değerlendirildi. Yapılan fizik muayenelerinde büyüme ve gelişmesi değerlendirildi. Ailelere çocuklarına bu 6 ay süre içerisinde herhangi bir hekim tarafınca rikets tanısı konulup tedavi verilip verilmediği veya ailelerin kendi isteği doğrultusunda çocuklarına D vitamini alma dozunu değiştirip değiştirmediği sorgulandı. Aileler için hazırlatılmış olan anne ve bebeğin demografik özelliklerini içeren anket formlarındaki sorular değerlendirildi.

4.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v20 programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama ve standart sapma, kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılıma uymayan sayısal verilerin analizinde Mann Whitney U Testi, Kruskal Wallis Testi ve Friedman Testi kullanıldı. Yine normal dağılmayan verilerin korelasyon analizinde Spearman’s Correlations yönteminden yararlanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare Testi ve gerekli durumlarda Fisher’s Exact Test kullanıldı. Bütün testler $p< 0.05$ olduğu durumlarda anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına 81 bebek ve anneleri dahil edildi. Annelere ve bebeklerine ait demografik özellikleri tablo 5 ve 6de verilmiştir. Annelerin yaş ortalaması 29,9±3,4 yaş,ortalama gebelik sayısı 2,3±1,1, normal doğum oranı 1:4 olarak saptandı.

Tablo 5. Annelerin Demografik Özellikleri -1

Demografik özellikler	**n (%)**	**25 (OH) D (ng/ml)**	**p**
Gebelik sayısı			
< 3	46 (%56,7)	7,0±5,0	0,622
≥ 3	35 (%43,3)	11,0±10,0	
Doğum şekli			
Sezaryen	63 (%77,8)	7,1±7,0	0,570
Normal doğum	18 (%22,2)	7,3±4,9	
Vitamin desteği			
Alıyor	58 (%71,6)	7,5±7,1	0,121
Almıyor	23 (%28,4)	6,3±5,1	
Alınan kilo			
< 10	38 (%46,9)	7,4±7,4	0,386
10-15	37 (%45,7)	6,7±6,0	
>15	6 (%7,4)	8,2 ± 3,4	
Yaş			
16-20	2 (%2,5)	3	0,506
21-30	39 (%48,1)	6,9±5,3	
31-40	38 (%46,9)	7,7±7,9	
41-50	2 (%2,5)	5,9±4,1	
Eğitim durumu			
İlkokul	30 (%37)	6,3±3,7	0,621
Ortaokul	25 (%30,9)	7,3±8,8	
Lise	16 (%19,8)	7,7±7,5	
Üniversite	10 (%12,3)	8,4±5,4	

Tablo 5. Annelerin Demografik Özellikleri-2

Demografik özellikler	**n (%)**	**25 (OH) D (ng/ml)**	**p**
Çalışma durumu			
Çalışıyor	8 (%9,9)	8,0±4,7	0,274
Çalışmıyor	73 (%90,1)	7,0±6,7	
Giyim şekli			
Açık	16 (%19,8)	9,0±7,6	0,187
Kapalı	65 (%80,2)	6,7±6,2	
Evin konumu			
Güneşli	14 (%17,3)	9,2±8,9	0,577
Güneşsiz	67 (%82,7)	6,7±5,2	
Süt ve ürünleri tüketimi			
Alıyor	53 (%65,4)	8,0±7,5	0,150
Almıyor	28 (%34,6)	5,5±3,6	
Gelir düzeyi			
<500 tl	7 (%8,6)	6,3±3,7	0,417
500-1000 tl	26 (%32,1)	6,7±5,3	
1000-2000 tl	28 (%34,6)	5,7±4,2	
>2000 tl	20 (%24,7)	10±10	
Anne ten rengi			
Esmer	53 (%65,4)	6,6±6,9	0,069
Sarışın	28 (%34,6)	8,1±5,7	

Mann-Whitney testi
Kruskal Wallis testi

Annelerin gebelik yaşları %2,5 ile 16-20 yaş, %48,1 ile 21-30 yaş, %46,9 ile 31-40 yaş ve %2,5 ile 40 yaş üstündeydi. Gebelik döneminde alınan kilo ise %46,9 ile 10 kilo altında, %45,7 ile 10-15 kilo arasında, %7,4 ile 15 kilo üstündeydi. Annelerin eğitim durumlarına bakıldığında %37'si ilkokul ve %12,3'ü üniversite mezunuydu. Annelerin büyük çoğunluğu (%90,1) çalışmıyordu ve evhanımıydı. Anneler giyinme alışkanlıkları açısından değerlendirildiğinde%19,8'inin başı açık, %80,2'sinin başı örtülü olduğu saptandı. Başı örtülü anneler uzun kollu yada tüm vücudu örten giysi kullanıyordu.

Gebelik döneminde alınan multivitamin desteği irdelendiğinde %71,6'sının vitamin desteği aldığı görüldü. Geri kalan %28,4'ü ise vitamin desteği almıyordu. Yaşadıkları evlerin %17,3'ü güneş görüyor ve %82,7'si ise güneş görmüyordu. Annelerin %65,4'ü süt ve süt ürünleri tüketimi açısından en az 1 bardak süt veya 1 kase

yoğurt tükettiklerini belirtti. %34,6 sı ise hiç süt ve süt ürünü tüketmediğini ifade etti. %65,4 anne esmer ve %34,6 anne ise sarışındı. Ailelerin gelir düzeyleri 500 tl atında %8,7, 500-1000 tl arasında %32,1, 1000-2000 tl arasında %34,6, 2000 tl üstünde %24,7 olarak tespit edildi.

Tablo 6. BebeklerinDemografik Özellikleri

Demografik özellikler	**n (%)**	**25 (OH) D (ng/ml)**	**p**
Doğum haftası			
38 hft	49 (%60,5)	7,7±7,6	0,384**
39hft	23 (%28,4)	6,2±5,0	
40 hft	8 (%9,9)	5,0±3,9	
>40 hft	1 (%1,2)	4,6	
Cinsiyet			
Kız	35 (%43,2)	6,8±7,2	0,697**
Erkek	46 (%56,8)	7,1±6,1	
Doğum kilosu			
2500-3000	20 (%24,7)	5,4±3,7	0,442**
3000-3500	42 (%51,9)	6,7±5,9	
3500-4000	19 (%23,5)	9,1±9,6	
Doğum zamanı			
İlkbahar	26 (%32,1)	6,2±3,4	0,410**
Sonbahar	15 (%18,5)	12,3±11,4	
Yaz	3 (%3,7)	4,7±3,0	
Kış	37 (%45,7)	5,5±4,8	
Başını dik tuttuğu süre			
1.ay	28 (%34,6)	40,9±13,5	0,530*
2.ay	33 (%40,7)	38,4±11,6	
3.ay	20 (%24,7)	40,0±12,0	
Geçirdiği enfeksiyon sayısı			
1	40 (%49,4)	39,6±11,1	0,994*
2	7 (%8,6)	39,4±15,9	
Hiç	34 (%42)	39,8±13,2	
Beslenme şekli			
Anne sütü	16 (%19,8)	36,8±11,6	0,232*
Anne sütü+formula mama	25 (%30,9)	42,7±11,1	
Anne sütü+tamamlayıcı beslenme	40 (%49,4)	39,0±13,1	

Tablo 6. Bebeklerin Demografik Özellikleri-2

Demografik özellikler	n (%)	25 (OH) D (ng/ml)	p
Güneşil havada geçen süre			
<1 saat	44 (%54,3)	39,0±12,4	0,740*
1-2 saat	29 (%35,8)	41,3±12,0	
>2 saat	8 (%9,9)	37,8±13,5	

* 6.ay D vitamini düzeyi ile istatistik yapılan p değeri Mann-Whitney testi
** Kord kanı D vitamini düzeyi ile istatistik yapılan p değer KruskalWallis testi

Bebeklerin demografik özellikleri irdelendiğinde (tablo6) ; ortalama doğum haftası 39±0,8 hafta, doğum kilosu ortalaması 3341±347 gr, doğum boyu ortalaması 49±1,3 cm idi. Olguların %33,2'si kız, %56,8'i erkekti. En düşük doğum kilosu 2700 gr, en fazla doğum kilosu 4120 gramdı. Bebeklerin ilk 6 ayda güneşli havada geçirdikleri süre sorgulandı. Bebeklerin %54,3'ü<1 saat, %35,8'i 1-2 saat, %9,9'u ise >2 saat süresince güneş ışığına maruz bırakılmıştı. Bebeklerin başını 1. ayda dik tutanlar %34,6, 2.ayda dik tuttanlar %40,7 ve 3.ayda dik tutanlar ise %24,7 idi. %46,7 bebek ilk 6 ay boyunca sadece 1 defa, %8,7 bebek 2 defa ve %42 bebek ise hiç enfeksiyon geçirmemişti. Bebeklerin %19,8'i ilk 6 ay sadece anne sütü, %30,9'u anne sütü ile formula mama ve %49,4'ü anne sütü ve tamamlayıcı beslenme ile besleniyordu. İlkbaharda doğanlar %32,1 sonbaharda doğanlar %18,5, yazın doğanlar %3,7 ve kışın doğanlar %15,7 olarak tespit edildi.

Çalışmada annelerin ortalama D vitamini düzeyleri 7,1±6,5 ng/mlolarak tespit edildi. Annelerin%55,6'sının D vitamini düzeyi 5 ng/ml altında (ciddi eksiklik) , %34,6'sının 5-15 ng/ml (eksiklik) , %6,2'sinin 15-20 ng/ml (yetersizlik) ve %3,7'sinin ise 20 ng/mlüstünde (yeterlilik) olarak bulundu (Tablo 7).%55,6 oranı ile annelerde ciddi D vitamini eksikliği vardı.

Tablo 7. Annelerin D Vitamini Düzeyleri

25 (OH) D	(ng/ml)	n	%
Ciddi eksiklik	**< 5**	45	55,6
Eksiklik	**5 – 15**	28	34,6
Yetersizlik	**15 – 20**	5	6,2
Yeterlilik	**> 20**	3	3,7

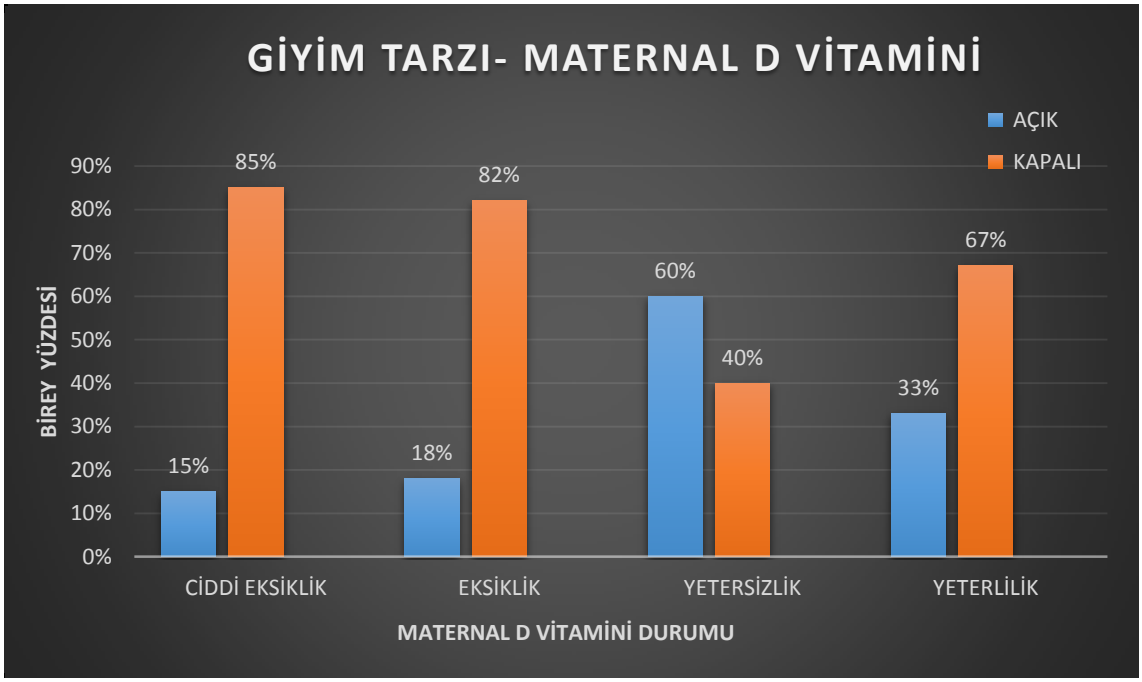
Anneler D vitamini eksikliği olan (< 15 ng/ml) ve olmayan (> 15 ng/ml) olacak şeklinde iki gruba ayrılarak demografik özellikleri arasında ilişkisine bakıldı. 73 annede (%90) D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında,8 annede (%9,8) ise D vitamini düzeyi 15 ng/ml üstünde olarak bulundu. Annelerin D vitamini eksikliği olan ve olmayana göre gebelik sayısı, doğum şekli, doğum haftası, gebelik döneminde alınan vitamin desteği, gebelik döneminde alınan kilo, gebelik yaşı, annenin eğitim durumu, annenin çalışma durumu, gebelik dönemide alınan süt ve süt ürünleri tüketimi, gelir düzeyi ve anne ten rengi arasında herhangi bir istatistiksel anlam saptanmadı (p>0,05).

Ancak annelerin giyim tarzı açısından irdelendiğinde; kapalı anneleri ortalama D vitamini düzeyi 6,7±6,2 ng/ml, açık annelerin ise 9,0±7,6 ng/ml idi. Kapalı annelerde D vitamini >15 ng/ml oranı daha azdı (%6,2). D vitamini >15 ng/ml olan açık ve kapalı anneler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,045) (tablo 8).

Tablo 8. Annelerin Giyim Tarzı ve D Vitamini Düzeylerine Göre Dağılımı

Demografik özelikler	**grup 1 n= 73 Maternal 25 (OH) D < 15 ng/ml**	**grup 2 n= 8 Maternal 25 (OH) D >15ng/ml**	**p**
Giyim şekli			
Açık	12 (%75)	4 (%25)	0,045
Kapalı	61 (%93,8)	4 (%6,2)	

Pearson ki-kare testi
Fisher exact testi



Şekil 7. AnnelerinGiyim Tarzına Göre Maternal D Vitamini Durumları

D vitamini düzeyinin ciddi eksiklik grubunda (<5 ng/ml) başı kapalı anne oranı %85, eksiklik grubunda (5-15 ng/ml) %82, yetersizlik grubunda (15-20 ng/ml) %40, yeterlilik grubunda (>20 ng/ml) ise %67 olarak tespit edildi (Şekil 7).

Aynı şekilde evin konumu güneşli olanların D vitamini >15 ng/ml olanlar ile evin konumu güneşsiz olanların D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,027) (tablo 9). Evin konumu güneşli olan annelerin D vitamini 9,2±8,9 ng/ml iken güneşli olmayan annelerin 6,7±5,9 ng/ml idi.

Tablo 9. Evin Konumuna ve D Vitamini Düzeylerine Göre Dağılımı

Demografik özelikler	**grup 1 n= 73 Maternal 25 (OH) D < 15 ng/ml**	**grup 2 n= 8 Maternal 25 (OH) D >15ng/ml**	**p**
Evin konumu			
Güneşli	10 (%71,4)	4 (%28,6)	0,027
Güneşsiz	63 (%94)	4 (%6)	

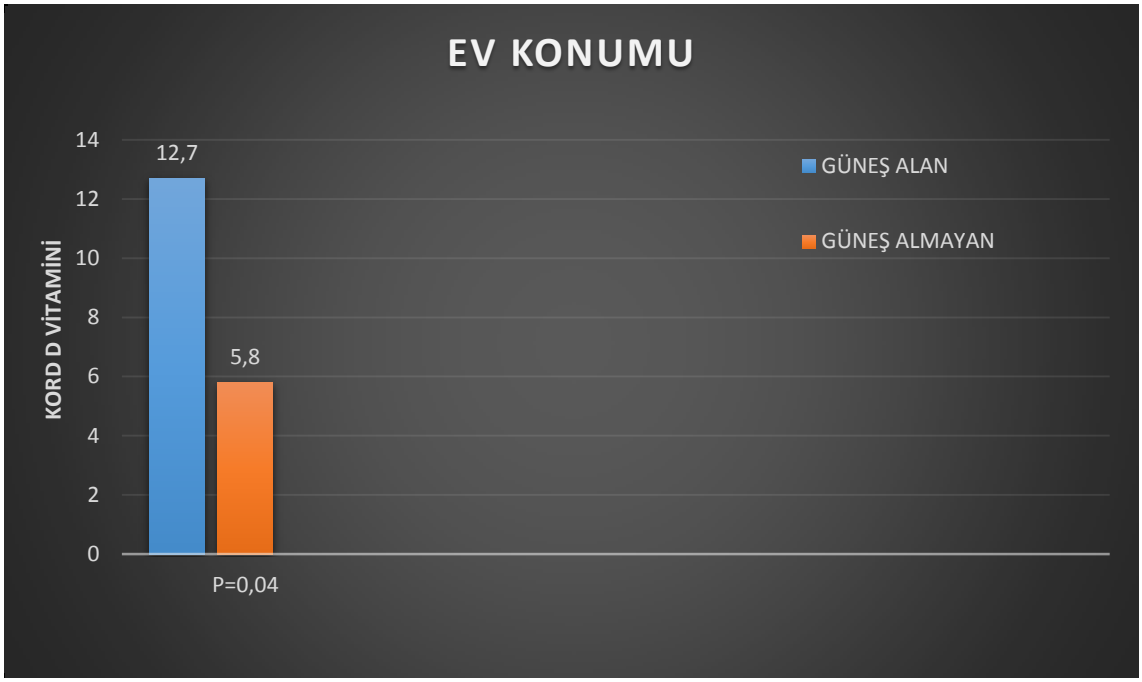
Pearson ki-kare testi& Fisher exact testi

Araştırma sonucuortalama kord kanı D vitamini düzeyleri 7,0±6,6ng/ml olarak tespit edildi. Kord kanlarının%59,3'ünün D vitamini düzeyi <5 ng/ml, %30,9'unun 5-15 ng/ml, %3,7'sinin 15-20 ng/ml ve %6,2'sinin ise >20 ng/ml bulundu(Tablo 10).

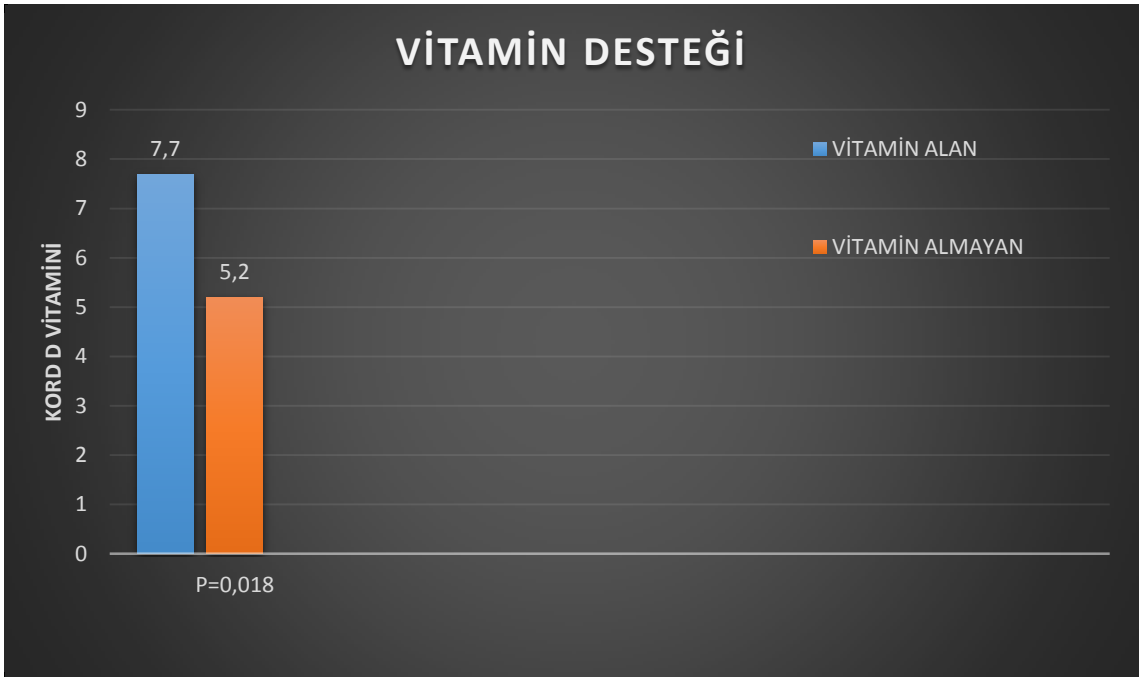
Tablo 10. Kord Kanı D Vitamini Düzeyleri

25 (OH) D	**(ng/ml)**	**n**	**%**
Ciddi eksiklik	**< 5**	48	59,3
Eksiklik	**5 – 15**	25	30,9
Yetersizlik	**15 – 20**	3	3,7
Yeterlilik	**> 20**	5	6,2

Maternal demografik özellikler arasında gebelik sayısı, gebelik yaşı, doğum haftası, doğum mevsimi, gebelikte alınan kilo, eğitim durumu, çalışma durumu, giyim tarzı, gebelik döneminde süt ve süt ürünleri tüketimi, gelir düzeyi, ten rengi açısından bakılan kord kanı D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p> 0,05). Kordon kanı D vitamini ile doğum boyu ve doğum kilosu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı şekilde anne D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı bir fark gözlenmedi. Annelerin gebelik döneminde aldığı kilo ile maternal D vitamini ve kordon kanı D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).Ancak ailelerin yaşadığı evin güneş görüp görmediğine göre anlamlı olarak istatistiksel fark saptandı (p = 0,04) (Şekil 8).Aynı şekilde annelerin gebelik döneminde almış olduğu vitamin desteği açısından bakılan kord kanı D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı olarak istatistiksel fark tespit edildi (p= 0,018) (Şekil 9).



Şekil 8. Ev Konumuna Göre Kord D Vitamini Düzeyleri
Mann-Whitney testi
Kruskal Wallis testi



Şekil 9. Multivitamin Desteğine Göre Kord D Vitamini Düzeyleri
Mann-Whitney testi
Kruskal Wallis testi

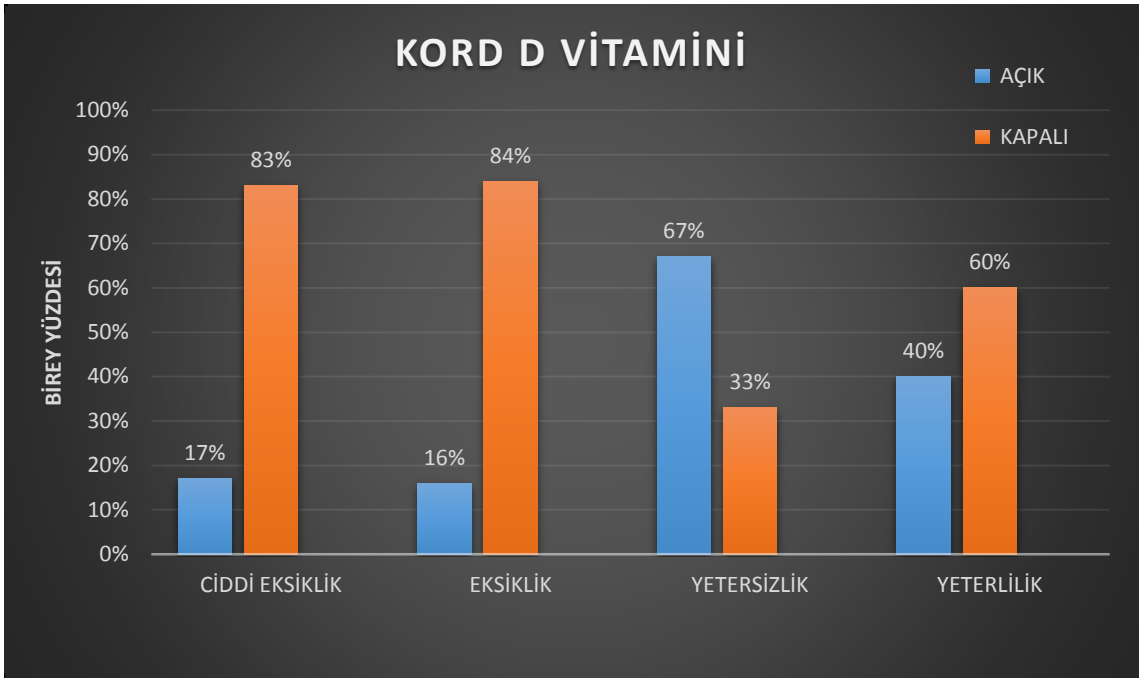
Tablo 11. Kord Kanı D Vitamini Düzeylerini İstatistiksel Olarak Etkileyen Demografik Özelliklerin Karşılaştırılması

Demografik özelikler	grup 1 n= 73 Kord kanı 25 (OH) D < 15 ng/ml	grup 2 n= 8 Kord kanı 25 (OH) D >15ng/ml	p
Giyim şekli			
Açık	12 (%75)	4 (%25)	0,045
Kapalı	61 (%93,8)	4 (%6,2)	
Evin konumu			
Güneşli	9 (%64,3)	5 (%35,7)	0,03
Güneşsiz	64 (%95,5)	3 (%4,5)	
Doğum zamanı			
İlkbahar-yaz	29 (%100)	0 (%0)	0,023
Sonbahar-kış	44 (%84,6)	8 (%15,4)	

Pearson ki-kare testi
Fisher exact testi

Bakılan kord kanı D vitamini düzeylerini de <15 ng/ml ve>15 ng/ml olarak iki gruba ayırdık. Demografik özellikleri ile istatistiksel karşılaştırma yaptığımızda üç demografik özellikte istatistik anlamlılık görüldü (tablo 11). Annelerin maternal D vitamini gibi kord kanı D vitamini düzeylerinin de giyim tarzı ve evin konumu ile arasında anlamlı farklılıklar vardı. Annelerin giyim tarzı açısından açık olan annelerin kord kanı D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile kapalı olan annelerin kord kanı D vitamini düzeyleri >15 ng/ml olanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı (p=0,045). Giyim tarzı açık olanların D vitamini düzeyi 10,0±10,0 ng/ml, kapalı olanların 6,2±6,6 ng/ml idi. Annelerin giyim tarzı ile kord kanı D vitamini düzeylerinin dağılımına baktığımızda ciddi eksiklik (<5 ng/ml) grubunda olanların %83'ü kapalı, %17'si açıktı. Eksiklik (5-15 ng/ml) grubunda olanların %84'ününkapalı, yetersizlik (15-20 ng/ml) grubunda olanların %33'ününkapalı, yeterlilik (>20 ng/ml) grubunda ise %60'ının kapalı giyim tarzı olduğu görüldü (şekil 10).Evin konumu güneş gören annelerin kord kanı D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile evin konumu güneş görmeyen annelerin kord kanı D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile arasında istatistik olarak anlamlı bir fark vardı (p= 0,03).Evin konumu güneş görenlerin kord D vitamini düzeyi 12,7±12 ng/ml iken güneş görmeyenlerin 5,8±4,1 ng/ml idi.Gebelik sürecini ilkbahar ve yaz aylarında geçiren annelerin kord kanı D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile gebelik sürecini sonbahar ve kış aylarında geçiren annelerin kord kanı D

vitamini düzeyleri >15 ng/ml olanlar arasında da istatistik olarak anlamlı gözlendi (p=0,023).Gebelik sürecini yaz aylarında geçirenlerin D vitamini düzeyi 7,4±7,9 ng/ml iken kış aylarında geçirenlerin 6,1±3,3 ng/ml idi. Kord kanı D vitamini düzey grupları ile gebelik sayısı, doğum şekli, doğum haftası, cinsiyet, gebelik döneminde alınan vitamin desteği, gebelik dönemi alınan kilo, gebelik yaşı, anne eğitim durumu, annenin çalışma durumu, gebelik döneminde alınan süt ve süt ürünleri tüketimi, gelir düzeyi, anne ten rengi, doğum zamanı arasında herhangi bir istatistiksel anlam saptanmadı (p>0,05).

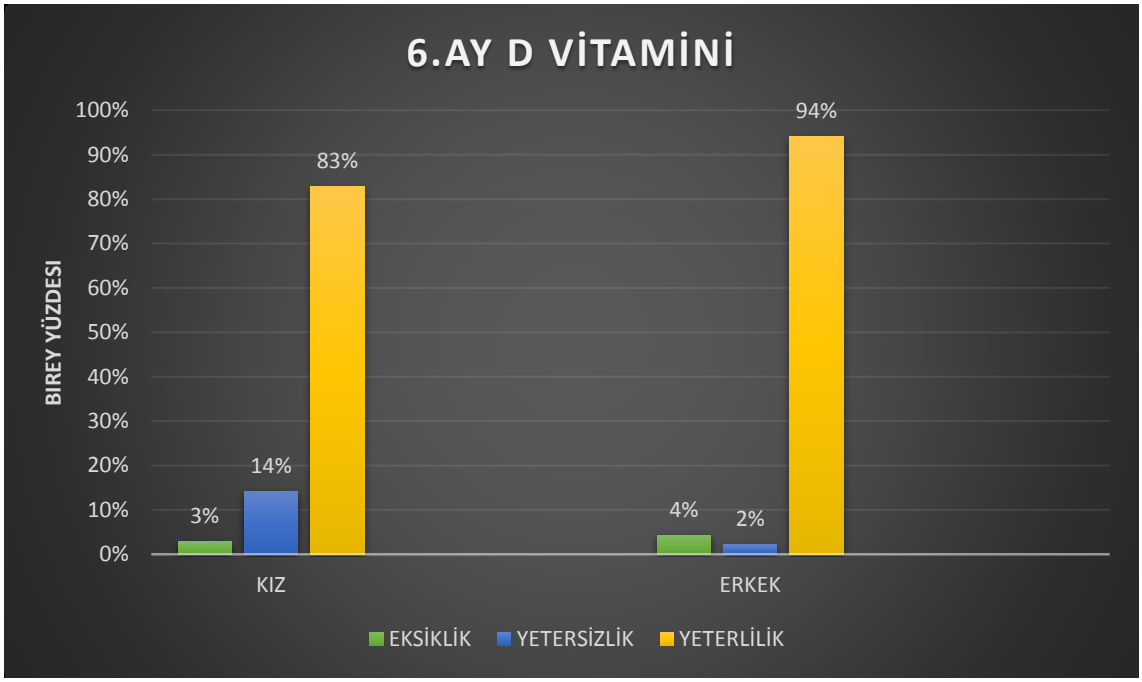


Şekil 10. Kordon Kanı D Vitamini Düzey Gruplarının Giyim Tarzına Göre Dağılımı

Araştırmaya katılan bebeklerin 6.ayındaki D vitamini düzeyleri 39,7±12,3 ng/ml olarak tespit edildi. Kız bebeklerin %2,8'nin D vitamini 5-15 ng/ml, %14,2'sinin 15-20 ng/ml ve %82,8'inin ise >20 ng/ml olarak bulundu. Erkek bebeklerde ise bu oranlar sırasıyla %4,3, %2,3, %93,4 idi. 6.ayda D vitamini düzeyi <5 ng/mlolan hiç bebek yoktu (Tablo 12-şekil 11).

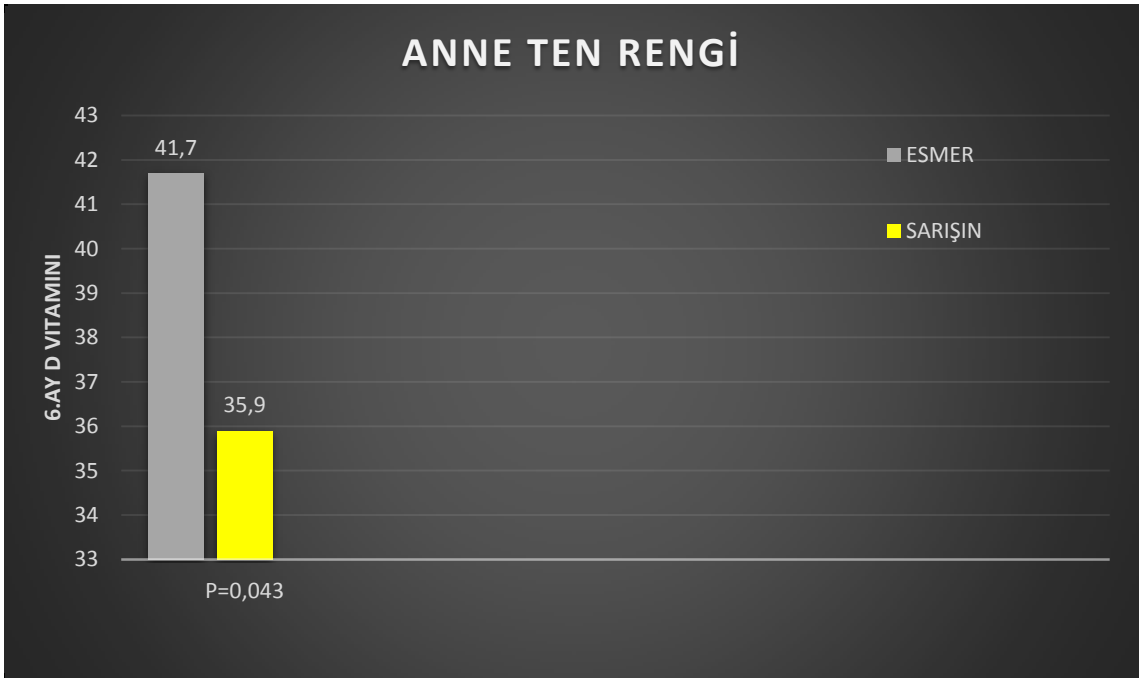
Tablo 12. Bebeklerin Cinsiyetine Göre 6.Ay D Vitamini Değerleri

		KIZ		ERKEK	
25 (OH) D	**(ng/ml)**	**n**	**%**	**n**	**%**
Ciddi eksiklik	**< 5**	0	0	0	0
Eksiklik	**5 – 15**	1	3	2	4
Yetersizlik	**15 – 20**	5	14	1	2
Yeterlilik	**> 20**	29	83	43	94



Şekil 11. 6.Ay D Vitamini Düzeylerinin Cinsiyet Üzerine Dağılımı

Bebeklerin 6.ay kontrollerinde bakılan D vitamini düzeyleri ile maternal demografik özelliklerden gebelik sayısı, gebelik yaşı, doğum haftası, doğum şekli, gebelikte alınan kilo, beslenme şekli, eğitim durumu, çalışma durumu, giyim tarzı, evin konumu, gebelik döneminde süt ve süt ürünleri tüketimi, gelir düzeyi arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bebeğe ait olan demografik özelliklerden geçirilen enfeksiyon sayısı, başını dik tutma süresi, cinsiyeti, güneşe maruz kalma süresi, doğum mevsimi açısından da aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$). Ancak anne ten rengi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,043$) (şekil 12).



Mann-Whitney testi
Kruskal Wallis testi

Şekil 12. Anne Ten Rengine Göre 6.Ay Bebek D Vitamini Düzeyleri

Tablo 13.6.Ay Bebek Kanı D Vitamini Düzeylerini Etkileyen Faktörlerin Düzey Grupları Arasında Karşılaştırılması

Demografik özelikler	**grup 1 n= 3 6.ay bebek kanı 25 (OH) D < 15 ng/ml**	**grup 2 n= 78 6.ay bebek kanı 25 (OH) D >15ng/ml**	**p**
Vitamin desteği			
Alıyor	0 (%0)	58 (%100)	0,021
Almıyor	3 (%13)	20 (%87)	

Pearson ki-kare testi
Fisher exact testi

6.ay bebeklerin kontrolünde bakılan D vitamini düzeyi <15 ng/ml olan 3 bebek ve D vitamini düzeyi >15 ng/ml olan 78 bebek vardı. Gebelik döneminde annesi vitamin desteği alan bebeklerin D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile gebelik döneminde annesi vitamin desteği almayan bebeklerin D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı (p= 0,021) (tablo 13).Ancak bebeklerin 6.ayında bakılan D vitamini düzey grupları ile maternal demografik özelliklerden gebelik sayısı, gebelikte alınan kilo, gebelik yaşı, annenin eğitim

durumu,annenin çalışma durumu, gebelik döneminde alınan süt ve süt ürünleri tüketimi, gelir düzeyi, anne ten rengi, doğum şekli arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bebeğe ait demografik özelliklerden doğum zamanı, doğum haftası, cinsiyet, doğum kilosu geçirilen enfeksiyon sayısı, beslenme şekli, başını dik tutma zamanı arasında da herhangi bir istatistiksel anlam saptanmadı (p>0,05).

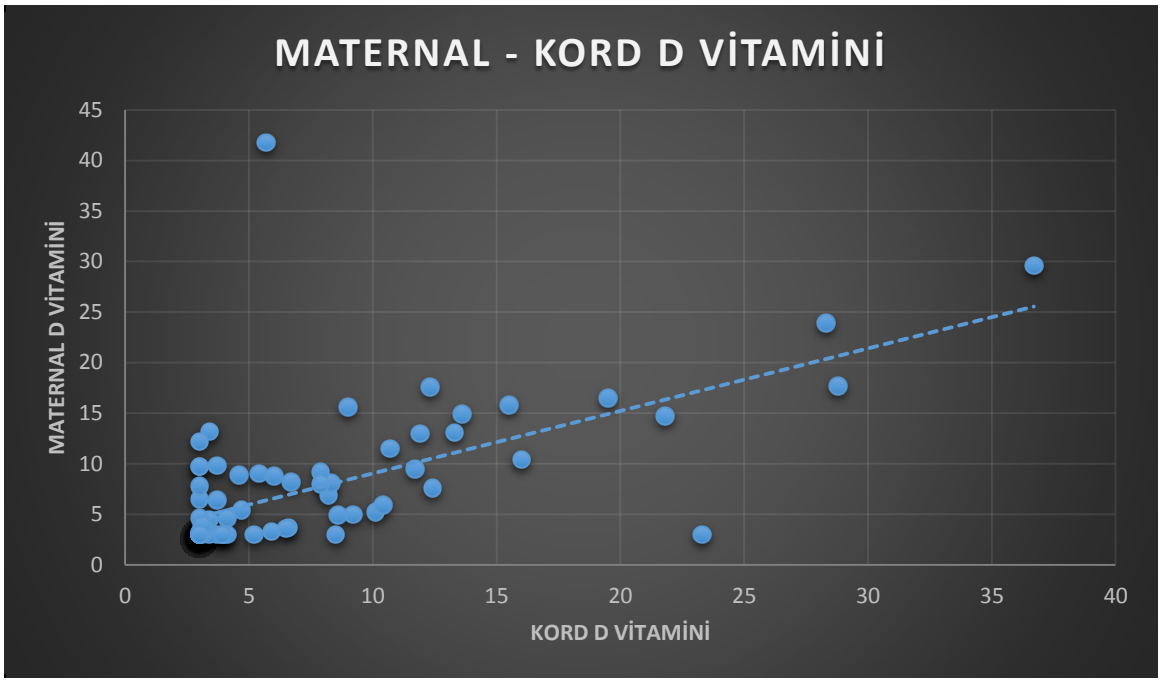
Çalışmamıza katılan annelerin D vitamini düzeyi ortalamaları 7,1±6,5 ng/ml, PTH düzeyi 41,7±24,9 pg/ml, Ca düzeyi 8,6±0,7 mg/dl, P düzeyi 3,4±0,6 mg/dl, ALP düzeyi 135,7±50,5 IU/L, Mg düzeyi 1,7±0,2 mg/dl olarak bulundu. Kord kanında D vitamini düzeyi ortalamaları 7,0±6,,6 ng/ml, PTH düzeyi 6,2±7,9 pg/ml, Ca düzeyi 9,5±0,74 mg/dl, P düzeyi 5,2±1,3 mg/dl, ALP düzeyi 156,5±58,3 IU/L, Mg düzeyi 2,1±0,35 mg/dl olarak saptandı. 6.ay bebek kanında D vitamini düzeyi ortalamaları 39,7±12,5 ng/ml, PTH düzeyi 28,4±13,5 pg/ml, Ca düzeyi 10,2±0,85 mg/dl, P düzeyi 5,3±0,9 mg/dl, ALP düzeyi 232,8±61,3 IU/L, Mg düzeyi 2,3±0,24 mg/dl olarak bulundu. Kord kanı PTH değerleri, maternal ve 6.ay bebekteki değerlerine göre düşük seviyede tespit edildi. Vakalarımızda maternal, kord kanı ve 6.ayındaki bebekten baktığımız kontrol kan tahlillerindeki 25 (OH) D, PTH, Ca, P, ALP ve Mg değerlerinin ortalamalarında kendi aralarında istatistik olarak güçlü bir anlamlı fark tespit edildi (p< 0,001) (tablo 14).

Tablo 14. Maternal, Kord ve 6.Ay Bebekte Kan Biyokimyasal Parametreleri Arasındaki İlişki

	Maternal kan n=81	**Kord kan n=81**	**6.ay bebek kanı n=81**	**p**
25 (OH) D (ng/ml)	7,1±6,5	7,0±6,6	39,7±12,5	< 0,001
PTH (pg/ml)	41,7±24,9	6,2±7,9	28,4±13,5	< 0,001
Ca (mg/dl)	8,6±0,7	9,5±0,74	10,2±0,85	< 0,001
P (mg/dl)	3,4±0,6	5,2±1,3	5,3±0,9	< 0,001
ALP (U/L)	135,7±50,5	156,5±58,3	232,8±61,3	< 0,001
Mg (mg/dl)	1,7±0,2	2,1±0,35	2,3±0,24	< 0,001

Friedman testi

Annelerin D vitamini düzeyi 7,1±6,5 ng/ml kord kanında bu değer 7,0±6,6 ng/ml olarak saptandı. Anne D vitamini düzeyleri ile kord kanı D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı (r= 0,669, p<0,001) (şekil 13).

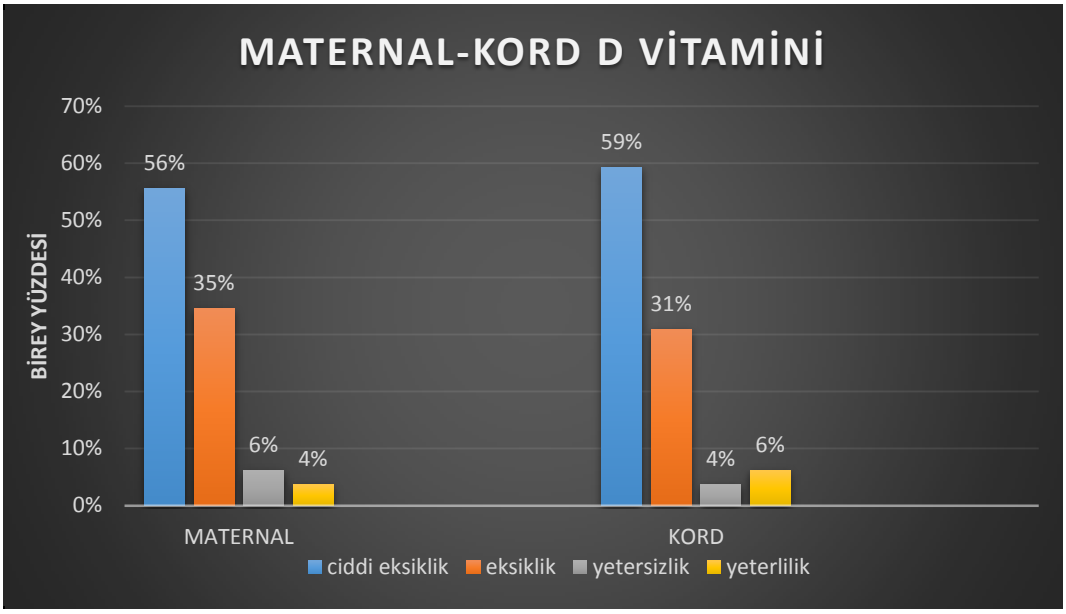


Spearman's rho testi (r= 0,669, p<0,001)

Şekil 13. Maternal ve Kord D Vitamini Korelasyon Grafiği

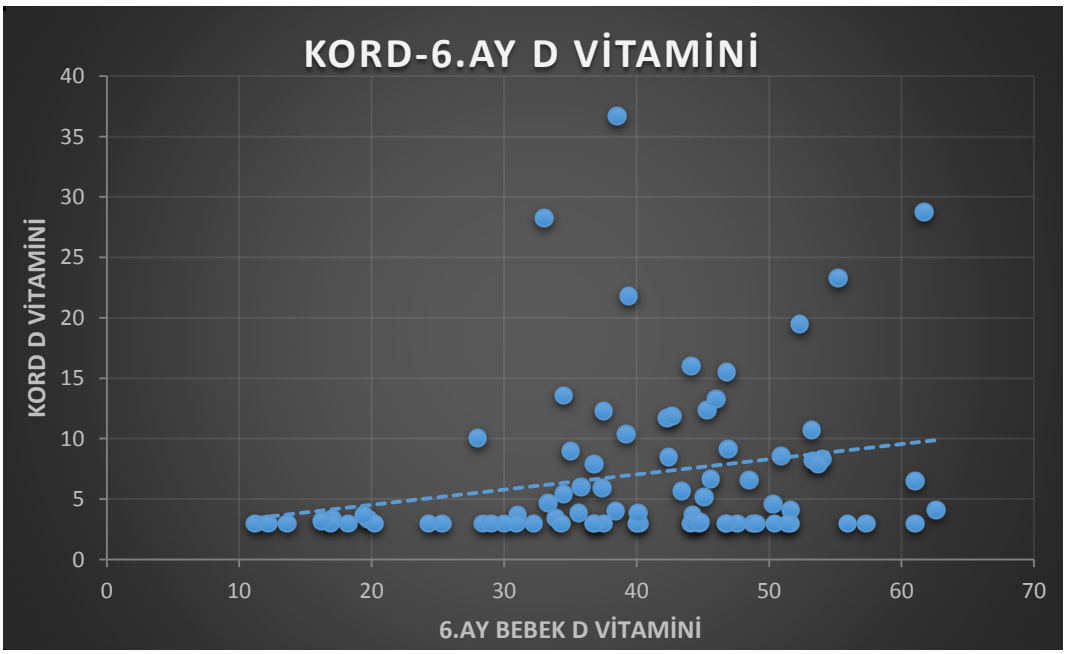
Annelerin %56 'sının maternal D vitamini ciddi eksiklik (<5ng/ml) grubunda, %35'i eksiklik (5-15 ng/ml) grubunda, %6'sı yetersizlik (<20 ng/ml) grubunda ve sadece %4'ünün ise yeterli (>20 ng/ml) grubunda olduğu görüldü.

Kord kanındaki D vitamini değerlerinin annelerin yüzdesine göre dağılımına baktığımızda ise ciddi eksiklik (<5ng/ml) grubunda %59, eksiklik grubunda (5-15 ng/ml) grubunda %31, yetersizlik (<20 ng/ml) grubunda %4 ve yeterlilik (>20 ng/ml) grubunda ise sadece %6 olduğu görüldü. Maternal ve kord kanı D vitamini düzeylerinin birey yüzdelerine göre bakıldığında birbirlerine çok yakın değerlerde olduğu görüldü (şekil 14).



Şekil 14. Maternal ve Kord D Vitamini

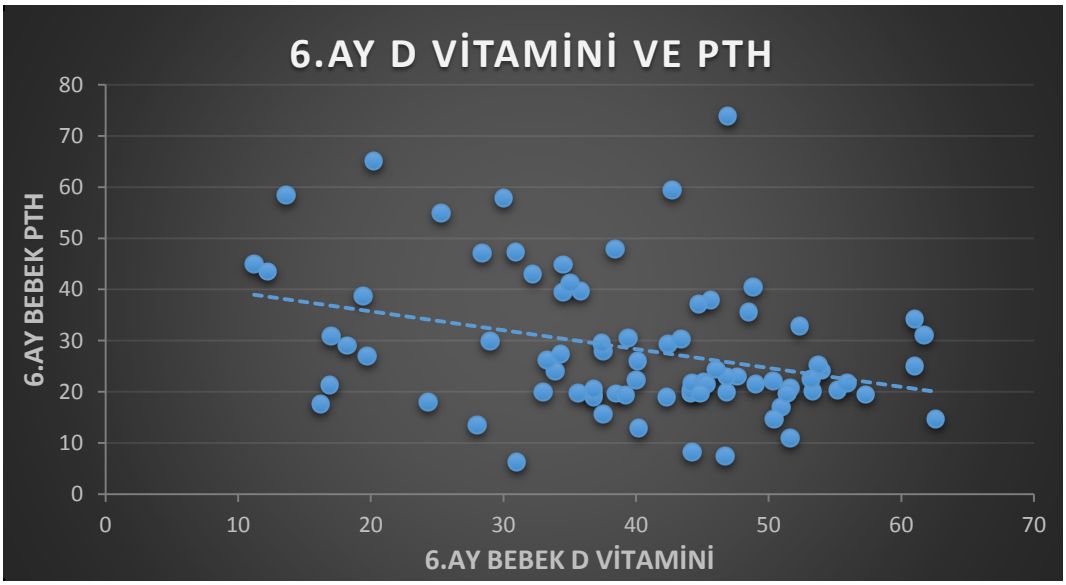
Kord kanı D vitamini düzeyi 7,0±6,6 ng/ml, 6.ayda bebeklerin D vitamini düzeyi 39,7±12,5 ng/ml idi ve istatistiksel açıdan anlamlıydı ve aralarında pozitif korelasyon vardı (r=0,258, p=0,02) (şekil 15).



Spearman's rho testi (r=0,258, p=0,02)

Şekil 15. Kord ve 6.Ay Bebek D Vitamini

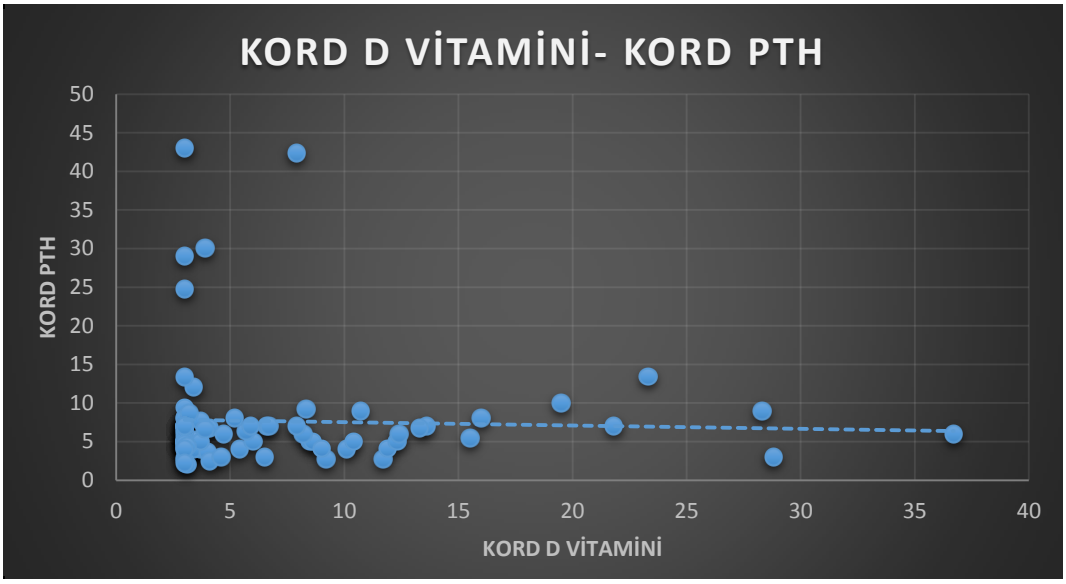
6.ay bebeklerin D vitamini düzeyi ile PTH değerleri aralarındaki korelasyon negatifti ve istatistiksel anlamlılık vardı (r= -0,278, p=0,012) (şekil 16).



Spearman's rho testi (r= -0,278, p=0,012)

Şekil 16. 6.Ay Bebek D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği

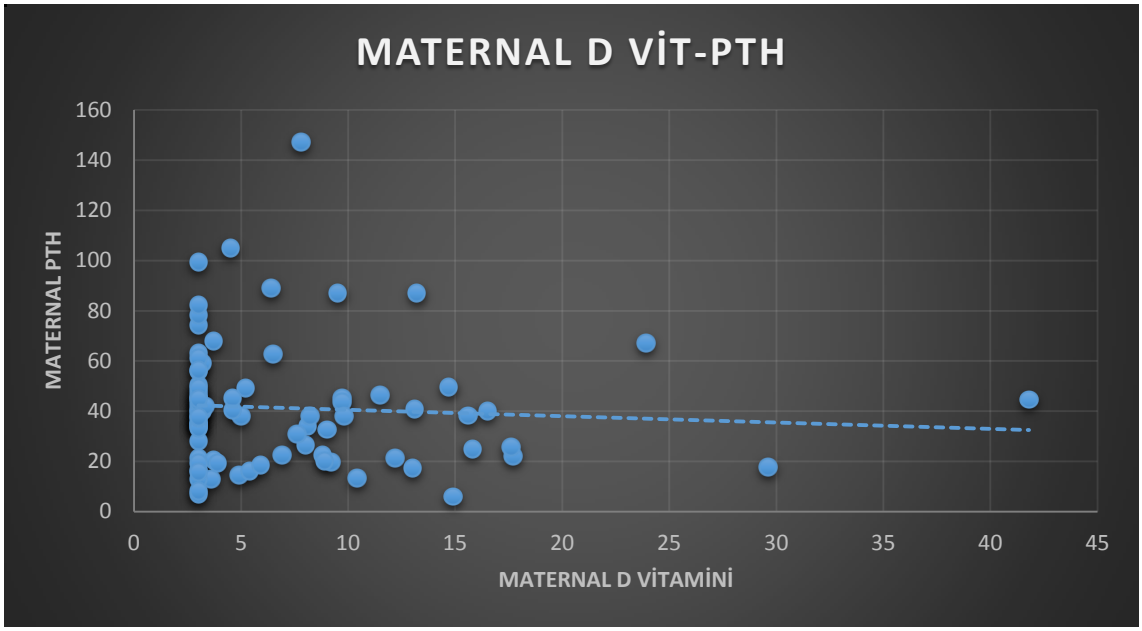
Kord D vitamini ve PTH değerleri aralarında korelasyon negatif ve istatistiksel anlamlılık yoktu (r= -0,111, p=0,322) (Şekil 17).



Spearman's rho testi (r=-0,111, p=0,322)

Şekil 17. Kord D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği

Anne D vitamini ve PTH değerleri aralarındaki korelasyon negatifti ve istatistiksel anlamlılık yoktu (r= -0,110, p=0,327) (şekil 18).



Spearman's rho testi (r=-0,110, p=0,327)

Şekil 18. Maternal D Vitamini ve PTH Arasındaki Korelasyon Grafiği

5. TARTIŞMA

Gelişmekte olan ülkelerde anne-bebek vitamin D eksikliği hala önemli bir morbidite nedenidir. Gebelerin yeterli D vitamini düzeyine sahip olmaları hem kendileri hem bebekleri için çok önemlidir. Hamilelik süresince D vitamini eksikliği bebekte intrauterin büyüme geriliği, konjenital rikets, dişlerde hipoplazi, neonatal hipokalsemi ve ilk bir yılda büyüme geriliği gibi önemli sorunlara sebep olmaktadır. Ülkemizde maternal D vitamini yetersizliğinin değişik bölgelere göre %46-80 arasında olduğu görülmektedir (1,10).

Vitamin D eksikliğini tanımlama da en iyi parametre 25 (OH) D düzeyidir. Genel olarak erişkinde ve adolesanlarda yeterli D vitamini düzeyi PTH düzeyini normal düzeyde tutan vitamin D düzeyidir. Ancak bu değerler farklı verilmektedir. Hamile olmayan adultlarda bildirilen cut-off değerleri hamilelerde D vitamini durumunu tam olarak yansıtmamaktadır. Bizde çalışmamızda D vitamini yetersizliğini serum düzeyini 15 ng/ml altında olması olarak tanımladık.

Çalışmamızda annelerin (n=81) ortalama D vitamini düzeyleri 7,1±6,5 ng/ml olarak tespit edildi. Annelerin%55,6'sının D vitamini düzeyi 5 ng/ml altında (ciddi eksiklik) , %34,6'sının 5-15 ng/ml (eksiklik) , %6,2'sinin 15-20 ng/ml (yetersizlik) ve %3,7'sinin ise 20 ng/ml üstünde (yeterlilik) bulundu. D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında olan anneler %90,2 ve 15 ng/ml üstünde olanlar %9,8 idi. D vitamini yeterli düzeyde olanlar %3,7 oran olarak ciddi seviyede düşüktü. Bu sonuçlar ülkemizde yapılan araştırmaların sonuçlarına benzerdi. Pehlivan İ. ve arkadaşlarının (2) 2000 yılında Kocaeli 'nde yapmış oldukları çalışmalarda araştırmaya katılan annelerin ortalama D vitamini düzeyleri 5,4±3,2 ng/ml olarak tespit edilmişti. Annelerin%94,8'inin D vitamini düzeyi <13 ng/ml, %5,2'sinin D vitamini düzeyi ise >13 ng/ml olarak bulunmuş. D vitamini düzeyi 13 ng/ml altında olan grubun ise %79,5'i 9 ng/ml idi. Bizde çalışmamızda D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında olanların toplam yüzdesi %90,2 olarak saptadık. Ergür AT. ve arkadaşlarının (244) 2003-2005 yıllarında Ankara'da yapmış oldukları çalışmada ise doğum sonrası annelerin D vitamini düzeyleri ortalamasını 15,9 ng/ml olarak saptamışlardır.Annelerin %27 'sinde D vitamini düzeyini 11 ng/ml altında, %54,3'ünde 11-25 ng/ml aralığında ve %18,6'sında 25 ng/ml üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada D vitamini düzey gruplamasını 11 ng/ml altında ciddi eksiklik, 11-25 ng/ml arasında ılımlı eksiklik ve 25 ng/ml üstünde normal olarak değerlendirmişlerdir. Halıcıoğlu ve arkadaşlarının (245) İzmir 'de yapmış oldukları çalışmada annelerin D vitamini düzeyi ortalamasını

11,5±5,4 ng/ml olarak bildirmişlerdir. Annelerin %90'ında D vitamini düzeyinin 20 ng/ml altında, %50'sinde 10 ng/ml altında tespit etmişlerdir. 2005 yılında Ankara'da yapılan Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesinde (244) ise doğum sonrasında annelerin D vitamini düzeylerinin ortalaması 17,7±5,06 ng/ml olarak saptanmıştır. Annelerin %27'sinde D vitamini düzeyi 11 ng/ml altında, %54,3'ünün 11-25 ng/ml arasında ve sadece %18,6'sının 25 ng/ml üstünde bulunmuştur. Dünyanın farklı ülkelerinde yapılan çalışmalarda da annelerin D vitamini düzeylerinin yeterli olmadığı görülmüştür. Taha ve arkadaşları (246) Suudi Arabistan'da 1984 yılında yapmış oldukları çalışmada doğum sonrası annelerin %59'unun bakılan vitamin D düzeyleri 10 ng/ml altında bulmuştur. Maghbooli ve arkadaşları (146) ise İran 'da annelerin vitamin D düzeyleri ortalamasını 8,7±6,8 ng/ml olarak bulmuştur. Annelerin %66,8'inde vitamin D düzeyi 10 ng/ml altında tespit edilmiştir. Sadece %3,4'ünde D vitamini düzeyi 25 ng/ml üstündedir. Yunanistan'da yapılan bir çalışmada (250) ise annelerin D vitamini seviyesi ortalaması 16,4 ng/ml olarak saptanmıştır. Annelerin %19,5'inde D vitamini düzeyi 10 ng/ml altındadır. Bol güneşli Türkiye'nin doğusunda bakılan bizim çalışmamız Türkiye'de ve dünyanın farklı ülkelerinde yapılan çalışmalarda olduğu gibi annelerde yetersiz D vitamini düzeyi oranının yüksek olduğunu göstermiştir.

Anne D vitamini düzeyini etkileyen birçok faktör olduğu bilinmektedir. Bunların başlıcaları alım eksikliği, güneş ışığına az maruziyet, giyim tarzı ve D vitamini metabolizma bozukluğudur. İzmir'de yapılan çalışmada (245) annelerin D vitamini düzeylerini ve düzeylerine etki edebilecek faktörler arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Annelerin %52,7'sinin giyim tarzı kapalı ve %47,3'ünün ise açıktı. Kapalı giyimli annelerin D vitamini düzeylerinin (9,7±5,1 ng/ml) ,açık giyimli annelerin D vitamini düzeylerinden (13,5±6,1 ng/ml) çok daha düşük olduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu bildirilmiştir. Kocaeli'nde yapılan bir çalışmada (2) anneler giyim alışkanlıklarına göre üç gruba ayrılmışlardı. Birinci grup sadece yüzleri açık olup elleri ve başları örtülü olan anneler, ikinci grup sadece başları kapalı olup elleri ve yüzleri açık olan anneler, üçüncü grup açık giyimli olan anneler idi. Bu üç grup arasında birinci grubun bakılan D vitamini düzeyleri ortalaması 3,1±1,5 ng/ml, ikinci grubun D vitamini düzeyleri ortalaması 5,2±3,1 ng/ml, üçüncü grubun ise 6,3±3,2 ng/ml olarak bulunmuş ve bu grupların D vitamini düzeyleri ortalamasının açık vücut yüzey alanlarının artması ile doğru orantılı seyr ettiği görülmüştür. Gruplar arasında istatistik olarak anlamlı fark tespit edilmiştir. Alagöl F. ve arkadaşları (247) 14-44 yaşları arasında premenopozal bayanlar arasında giyim tarzlarına göre D vitamini düzeylerini

belirlemeyi amaçlamış, yaptıkları araştırmada bayanlar giyim tarzlarına göre üç gruba ayrılmıştır. En yüksek D vitamini düzeyinin açık giyimli, en düşük D vitamini düzeyini kapalı giyimli annelerde gözlemişlerdir. Ancak Ankara'da yapılan araştırmaya (244) alınan annelerin giyim tarzı kapalı ve açık olanlar arasında D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda anneler D vitamini düzeylerine göre iki gruba ayrıldı. Kapalı giyimli olan annelerin D vitamini seviyesi >15 ng/ml olanlar ile açık giyimli olup D vitamini seviyesi >15 ng/ml olanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı. Açık giyimli olup D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar %25, kapalı giyimli olup D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar %6,2'lik dilimi kapsamaktaydı. Çalışmamızdaki annelerin %80'inin giyim tarzı kapalıydı. Açık giyimli olanların D vitamini düzeyi 9,0±7,6 ng/ml iken kapalı giyimli olanların 6,7±6,2 ng/ml idi. Kapalı giyim tarzı D vitamini düzeyini olumsuz etkilemiştir.

Yunanistan'da yapılan çalışmada (250) annelerin sosyodemografik özellikler olarak çalışma durumu, eğitim düzeyi, etnik köken açısından D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Türkiye'de Halıcıoğlu ve arkadaşlarının (245) ile Erol M.ve arkadaşlarının (248) yapmış oldukları çalışmalarında da annelerin D vitamini düzeylerinin sosyodemografik özellikler olarak eğitim durumu, çalışma durumu açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak Kocaeli 'nde yapılmış olan bir çalışmada (2) annelerin eğitim durumunun D vitamini düzeyini etkilediği tespit edilmiştir. Tahsilsiz, ilkokul ve ortaokul mezunu olan annelerin D vitamini düzeyleri ortalaması 5,1±3,2 ng/ml, lise ve lisansüstü eğitim düzeyine sahip olan annelerin D vitamini düzeyleri ortalamaları ise 6±3,1 ng/ml olarak bulunmuştur. İki grup arasında D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise Yunanistan ve ülkemizde yapılan çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde D vitamini düzeyinin çalışma durumu ve eğitim durumu açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Kocaeli 'nde (2) yapılan çalışmada annelerin gebelik sayısı, gebelik yaşı ile annelerin D vitamini düzeyi arasında herhangi ilişki saptanmamıştı. Bizim çalışmamızda da gebelik sayısı, gebelik yaşı ile annelerin vitamin D düzeyleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki saptanmadı.

İzmir ve Kocaeli'nde (245,2) yapılan çalışmalarda annelerin D vitamini düzeylerinin gebelik döneminde alınan D vitamini takviyesi ile istatistik olarak güçlü bir anlamlı fark saptamışlardır. İzmir 'de vitamin takviyesi alan annelerin D vitamini

düzeylerinin ortalaması 12,9±6,2 ng/ml, almayanların ise 9,5±4,7 ng/ml olarak bulunmuştu. Kocaeli ‘nde ise vitamin takviyesi alan annelerin D vitamini düzeylerinin ortalaması 6,0±3,2 ng/ml, almayanların ise 4,8±3,2 ng/ml olarak saptanmıştı. Bizim araştırmamızda ise vitamin desteği alan anne oranı %71,6 olmasına rağmen gebelik döneminde alınan vitamin D takviyesinin annelerin vitamin D düzeyini etkilemediği görüldü. İstatistiki olarak da herhangi bir fark saptanmadı. D vitamini takviyesi alan annelerin D vitamini düzeyi 7,5±7,1 ng/ml iken almayanların 6,3±5,1 ng/ml idi. İran’ da (146) yapılan çalışmada bizim çalışmamızın sonucugibi annelerin %43,6’sının D vitamini desteği almasına rağmen annelerin D vitamini ortalamaları 8,7±6,8 ng/ml idi. Annelerin %66,8‘nde D vitamini eksikliği görülmüştür. Çalışmamızda annelerin %96,3‘ünün D vitamini seviyesinin yetersiz, %55,6’sının ise ciddi eksiklik düzeyinde olması hamilelikleri süresince alınan profilaktik D vitamini dozunun yeterli alamamasına ve bu nedenle hamilelikteki vitamin desteğinin D vitamin düzeyini istatistiksel olarak etkilememesine neden olabilir.Bütün hamile kadınların 25 (OH) D düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde kontrol edililerek D vitamini eksik tespit edilen gebeler günlük 3000-5000 IU ile tedavi edilmelidir. 25 (OH) D düzeyi >20 ng/mL seviyesine geldikten sonra ise günlük 400 IU/gün olacak şekilde tedaviye devam edilmelidir (239,240).

İzmir‘de yapılan bir çalışmada (245) annelerin D vitamini düzeylerinin gebelik döneminde alınan süt ve süt ürünleri ile ilişkisine bakılmış ve istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Ancak bizim çalışmamızda gebelik döneminde süt ve süt ürünlerini tüketen annelerin D vitamini düzeyi 8,0±7,5 ng/ml, tüketmeyenlerin ise 5,5±3,6 ng/ml olarak bulundu. Süt ve süt ürünü tüketenlerin D vitamini düzeyleri tüketmeyenlere göre yüksek tespit edilmesine rağmen aralarında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda ortalama kord D vitamini düzeyleri 7,0±6,6 ng/ml olarak tespit edildi. Kord kanlarının%59,3 ’ünün D vitamini düzeyi 5 ng/ml altında (ciddi eksiklik) ,%30,9’unun 5-15 ng/ml (eksiklik) , %3,7’sinin 15-20 ng/ml (yetersizlik) ve %6,2’sinin ise 20 ng/ml üstünde (yeterlilik) bulundu. Sadece 8 olgumuzun kord D vitamini düzeyi 15 ng/ml üzerinde idi.Ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışma kord D vitamini düzeylerindeki eksikliklerin ciddi boyutlarda olduğunu göstermiştir. Ankara‘da yapılan bir çalışmada (244) doğum sırasında anne, kord ve bebeklerinden D vitamini düzeyleri bakılmış, kord kanındaki D vitamini düzeyi ortalamaları 13,8±6,7 ng/ml olarak bulunmuş. Bu annelerden doğan bebeklerin eş zamanlı alınan kan tahlillerinde ise D

vitamini düzeyi ortalamaları 10,8±5,6 ng/ml olarak saptanmıştır. Bebeklerin %64,3‘ünün D vitamini düzeyi 11 ng/ml altında, %32,9‘unun D vitamini düzeyi 11-25 ng/ml arasında ve %2,9‘unun ise D vitamini düzeyi 25 ng/ml üstünde olarak bulunmuştur. Güven A. ve arkadaşlarının (249) Ankara‘da 2011 yılında yapmış oldukları çalışmada sağlıklı gebelerden doğan 38 haftalık ve üzerindeki bebeklerin kordon kanı D vitamini düzeylerinde sadece 7 hastanın 25 ng/ml üstünde olarak bulmuşlardır. Hastaların %32‘sinin D vitamini düzeyi 12 ng/ml altında tespit edilmiş. İzmir ‘de yapılan (245) çalışmada ise kordon kanı D vitamini düzeylerinin ortalaması 11,5±6,8 ng/ml olarak bulunmuştur.İran ‘da yapılan çalışmada (146) kord D vitamini düzeyleri ortalaması 7,2±4,6 ng/ml olarak verilmiş. Kord D vitamini düzeylerinin %33,8‘inin 5 ng/ml altında, %51,8‘inin 5-10 ng/ml arasında, %7,7‘sinin ise 10-15 ng/ml arasında olduğu tespit edilmiştir.Yunanistan‘da yapılmış olan çalışmada (250) kord D vitamini düzeyleri ortalamasını 20,4 ng/ml olarak bulunmuş ve annelerin%8,1‘inde kord kanı D vitamini düzeyi 10 ng/ml altında gözlenmiştir. Sachan ve arkadaşlarının (251) Hindistan’da yaptıkları bir çalışmada ise kord kanında vitamin D düzeyini ortalama 8.4±5.7 ng/ml ve bebeklerin %95.7’sinde vitamin D düzeyi 20 ng/ml altında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda kord D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında olanlar %90,2 ve 15 ng/ml üstünde olanlar ise %9,8 olarak bulundu. Çalışmamızda kord kanı D vitamini düzeyi 5 ng/ml altında olan ciddi eksiklik grubunun %59,3 ile ne kadar yüksek bir orana sahip olduğu dikkat çekmektedir.

Kordon kanı D vitamini düzeyini etkileyen birinci etken faktör anne D vitamini düzeyidir. Anne D vitamini düzeyini etkileyen demografik özellikler ile kordon kanı D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkileri araştıran birçok çalışma örneği vardır. Ankara‘da yapılan çalışmada (249) gebelik döneminde vitamin desteği alan annelerin kordon kanı D vitamini düzey gruplamasına göre istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

İran‘da yapılan çalışmada (146) annelerin doğum sırasında bakılan kord D vitamini düzeyleri ile kalsiyum ve vitamin desteği arasında ilişki bakılmış ve annelerin %43,5‘inin gebelik döneminde kalsiyum ve vitamin D desteği almasına rağmen kordon kanı ve anne kanı D vitamini değerleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Ancak (256) İzmir‘de yapılmış olan bir çalışmada kord kanı D vitamini düzeylerinin vitamin D takviyesi alanlarda daha yüksek seviyede olduğu bulunmuştur. Vitamin desteği alanların kord D vitamini düzeyi 12,7±7,5 ng/ml, almayanların 9,7±5,3 ng/ml olarak verilmiştir. Bu iki grup arasında ise D vitamini düzeyleri açısından istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da İzmir ‘de yapılan

çalışma gibi gebelik döneminde vitamin desteği alanların almayanlara göre kord D vitamini düzeylerinin yüksek olduğu görüldü. Çalışmamızda annelerin %71,6'sının gebelik döneminde vitamin desteği almaktaydı. Vitamin desteği alanların D vitamini seviyesi ortalaması 7,7±7,1 ng/ml, almayanların ise 5,2±4,7 ng/ml olarak bulundu. Bu iki grup arasında bakılan D vitamini düzeyleri arasındaki fark istatistik olarak anlamlı idi. D vitamini alımı anne D vitamini düzeyini etkilememiş, kord D vitamini düzeyini etkilemiştir.

Ankara 'da yapılan çalışmada (249) evin konumu güneşli ve güneşsiz olarak ikiye ayrılmış ve bakılan kord D vitamini düzey grupları ile evin konumu açısından istatistik olarak anlamlı bir fark bulunmamış. Ancak Atiq ve arkadaşlarının (252) Pakistan'da yapmış oldukları çalışmada sosyoekonomik durumu yüksek olan annelerin daha çok evde vakit geçirmeleri nedeniyle kendilerinin ve bebeklerinin vitamin D seviyelerin düşük olduğunu bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise evin konumu güneş alanların kord D vitamini düzeyi 12,7±12,0 ng/ml, güneş almayanların ise 5,8±4,1 ng/ml olarak bulundu. Kord vitamin D düzeyi ile evin konumu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptadık.Bu istatistiğimizin anlamlı çıkması bilimsel açıdan anlamsızdır. Çünkü derimiz ancak güneş ışığıyla direk temas halindeyken D vitamini sentezler. Bu sonuç D vitamini ciddi eksiklik sınıfında olan annelerin %83'ünün güneşsiz ev konumuna sahip olması ile açıklandı. İstatistiğimizin anlamlı çıkmasının nedeni ciddi eksiklik sınıfında olan annelerin %83'ünün güneşsiz ev konumuna sahip olması ile açıklandı. Bu sonuç olgularımızın kord D vitamini düzeyininbaşka faktörlerin etkisi altında olduğunu göstermiştir.

Ankara'da yapılmış olan bir çalışmada (249) kord D vitamini düzeyleri ile annelerin giyinme alışkanlıkları arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Ancak Halıcıoğlu ve arkadaşları (245) İzmir'de yapmış oldukları çalışmada kord D vitamini düzeylerinin giyim alışkanlıklarına göre değiştiğini saptamışlar. Açık giyimli olan annelerin kord D vitamini düzeyleri ortalamaları 13,4±7,6 ng/ml ve kapalı giyimli olanların ise 9,7±5,6 ng/ml olarak bulmuşlar. Giyim alışkanlıklarına göre kord D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış. Bizim çalışmamızda da Halıcıoğlu ve arkadaşlarının çalışmasının sonucuna benzer bir sonuç bulundu. Çalışmamızda kord D vitamini düzeyini <15 ng/ml ve >15 ng/ml olarak iki gruba ayırdık. Açık giyimli olanların D vitamini düzeyi 15 ng/ml üstünde olanlar (%25) ile kapalı giyimli olanların kord D vitamini düzeyi 15 ng/ml üstünde olanlar (%6,2) arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptadık. Açık giyimli olanların kord D

vitamini düzeyi 10,0±10,0 ng/ml, kapalı giyimli olanların ise 6,2±5,3 ng/ml idi. Çalışmamızdaki annelerin %80'inin giyim tarzı kapalıydı. Giyim tarzının kapalı olması D vitamini düzeyini olumsuz etkilemiştir.

Yunanistan'da (250) yapılan çalışmada kord D vitamini düzeylerini mevsimsel dağılımı açısından değerlendirilmiş. İlkbahar ve kış aylarında doğum yapan annelerin kord vitamin D düzeyi, sonbahar-yaz döneminde doğum yapan annelerin kord D vitamini düzeyine göre düşük bulmuşlardır. Ancak ikisi arasında kord vitamin D düzeyleri ve mevsimsel dağılımı açısından istatitik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Kowalsky ve arkadaşlarının (253) 2008 yılında Polonya'da yapmış oldukları çalışmada annelerin doğum yaptıkları mevsimlere göre bebeklerin 2.haftasında bakılan kan tahlillerindeki vitamin D düzeyleri karşılaştırılmış. 2.hafta bebek D vitamininin kord D vitamini ile korele olduğu düşünülerek yaz ve kış dönemi doğan bebeklerin D vitamini düzeyleri arasında ciddi bir fark olmadığı görülmüş. İki dönem arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda ise gebelik sürecini ilkbahar ve yaz aylarında geçiren annelerin (%36) kord kanı D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile gebelik sürecini sonbahar ve kış aylarında geçiren annelerin (%64) kord kanı D vitamini düzeyleri >15 ng/ml olanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı. İlkbahar-yaz dönemi doğum yapan annelerin D vitamini düzeyi 6,1±3,3 ng/ml, sonbahar-kış dönemi doğum yapanların ise 7,4±7,9 ng/ml idi. Bu durum gebelik döneminin güneşli geçen mevsimlerde geçirilmesi ile D vitamini düzeyinin olumlu etkilendiğini gösterdi.

Çocuklarda vitamin D düzeylerini etkileyen faktörler arasında beslenme, D vitamini takviyesi, güneşe maruziyet ve anne D vitamini seviyesi vardır.Çalışmamızda bebeklerin ortalama 6.ayındaki D vitamini düzeyleri 39,7±12,3 ng/ml olarak tespit edildi. Kontrollerdeki bebeklerin kız olanlarında %2,8'nin D vitamini 5-15 ng/ml (eksiklik) , %14,2'sinin 15-20 ng/ml (yetersizlik) ve %82,8'inin ise 20 ng/ml üstünde (yeterlilik) olarak saptandı. Erkeklerin ise %4,3'ünün 5-15 ng/ml (eksiklik) , %2,1'inin 15-20 ng/ml (yetersizlik) ve %93,4'ünün ise 20 ng/ml üstünde (yeterlilik) olarak bulundu. İzmir'de (255) sadece anne sütü ile beslenen sağlıklı bebeklerde D vitamini düzeyini etkileyen faktörleri değerlendirilmiş ve dört ay boyunca bebeklere günlük 400 IU/gün D vitamini desteği yapılmış. Çalışma sonunda çocukların D vitamini düzeyi ortalamasını 27,4±11,7 ng/ml saptanmış. Çocukların %28'inde D vitamini düzeyinin 20 ng/ml 'nin altında olduğu bildirmişlerdir. %37,1'inin ise vitamin D yetersizliği olduğunu bulmuşlardır. Bu durumun anne D vitamini düzeyleri, sosyoekonomik durum,

güneşe maruziyet, eğitim durumu, giyinme alışkanlıkları gibi birbirinden bağımsız faktörlerin etkileyebileceği kanaatine varmışlardır. Bhalala ve arkadaşlarının (254) Hindistan'da yapmış oldukları çalışmada bebekler 3 aylık olana kadar sadece anne sütü ile beslenmişler ve hiçbir şekilde minarel ve vitamin desteği almamışlardır. 3.ayında bakılan D vitamini düzeyi 18,1±9,7 ng/ml olarak bulunmuş. Bebeklerin %80'inin D vitamini düzeyi 25 ng/ml nin altında saptanmıştır. Çalışmamızda bebekler ilk 6 ay boyunca sadece anne sütü, anne sütü ve mama, anne sütü ve tamamlayıcı beslenme şeklinde beslendiler. Bebekler 2.haftasından itibaren 400 IU/gün D vitamini takviyesi almaktaydı. Beslenme şekilleri arasında bakılan D vitamini düzeyleri ile istatistik olarak anlamlı bir fark saptamadık. 6.ay sonunda bebeklerin sadece%7,1'inin D vitamini seviyesi 15 ng/ml altında (eksiklik) olarak bulundu. %89'unun D vitamini 20 ng/ml üstündeydi. D vitamini düzeyi 5 ng/ml altında (ciddi eksiklik) olan hiç bebek yoktu. Bu durum kord D vitamini düşük olan bebeklerin profilaktik D vitamini alımı ile beslenme şeklinden bağımsız olarak 6.ayda yeterli D vitamini düzeylerine sahip olduklarını göstermiştir.

Bebeklerin D vitamini düzeyi ile anne ten rengi arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptadık. Annesi esmer olanların vitamin D düzeyi ortalaması 41,7 ng/ml, sarışın olanların ise 35,9 ng/ml olarak bulundu. Aynı zamanda bebeklerin vitamin D düzeyleri gruplaması yapıldıktan sonra bakılan değerlendirmelerde ise annesi gebelikte vitamin takviyesi alanların 6.ay vitamin D düzeyi 15 ng/ml üstünde saptandı. Vitamin takviyesi alanlar ile almayan annelerin 6.ay bebek D vitamini durumu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı. Annelerin gebelik döneminde almış olduğu D vitamini desteği bebeğin 6.ayında D vitamini düzeylerinin normal seviyelere çıkmasına yardımcı olmaktadır.

Çalışmamızda anne, kord ve 6.ay bebekteki kontrol kan tahlilleri ve aralarındaki ilişkileri değerlendirildi. Bizim çalışmamıza benzeyen araştırmalarla birlikte tespit edilen benzerlikler aşağıda tabloda verilmiştir.

Tablo15. Anne-Kord-Bebek Kan Değerleri Arasındaki İlişkiler

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi 2014

	Maternal kan n=81	**Kord kan n=81**	**6.ay bebek kanı n=81**	**p**
25 (OH) D (ng/ml)	7,1±6,5	7,0±6,6	39,7±12,5	< 0,001
PTH (pg/ml)	41,7±24,9	6,2±7,9	28,4±13,5	< 0,001
Ca (mg/dl)	8,6±0,7	9,5±0,74	10,2±0,85	< 0,001
P (mg/dl)	3,4±0,6	5,2±1,3	5,3±0,9	< 0,001
ALP (IU/L)	135,7±50,5	156,5±58,3	232,8±61,3	< 0,001
Mg (mg/dl)	1,7±0,2	2,1±0,35	2,3±0,24	< 0,001

Maghbooli ve arkadaşları İran

	Maternal kan n=552	**Kord kan n=552**	**p**
25 (OH) D (ng/ml)	11,1±6,8	7,2±4,6	<0,001
PTH (pg/ml)	23±19,7	16±14,3	>0,05
Ca (mg/dl)	9,03±1,3	10,5±1,3	<0,001
ALP (IU/L)	539,4±274,3	520,7±347,6	<0,001

Nicolaidou ve arkadaşları Yunanistan

	Maternal kan n=123	**Kord kan n=123**	**p**
25 (OH) D (ng/ml)	16,4	20,4	<0,001
PTH (pg/ml)	24,1	4,6	<0,001
Ca (mg/dl)	8,9	10,4	<0,001
ALP (IU/L)	161	139	>0,05
P (mg/dl)	3,35	5,5	<0,001

Bhalala ve arkadaşları Hindistan

	Maternal kan n=42	**Kord kan n=42**	**3.ay bebek kanı n=35**
25 (OH) D (ng/ml)	22,9±10,9	19,3±9,5	18,1±9,7
Ca (mg/dl)	8,5±0,5	9,7±0,6	10,1±0,7
P (mg/dl)	3,6±0,7	6,1±1,6	5,9±1,4
ALP (IU/L)	50,7±31,7	78,6±49,1	306,7±188,5

Ergür AT ve arkadaşları Ankara

	Maternal kan n=70	**Kord kan n=70**	**Bebek kanı n=70**
25 (OH) D (ng/ml)	17,7±5	13,8±6,7	10,8±5,6
Ca (mg/dl)	8,3±0,4	9,3±0,8	9,08±0,9
P (mg/dl)	3,8±0,8	5,1±1,3	5,1±0,9
ALP (IU/L)	312,7±116	311,3±97	362,5±119,8

Maghbooli ve arkadaşlarının (146) İran‘da yapmış oldukları araştırmada annelerin doğum sırasında bakılan maternal ve kord kanı değerleri tabloda verilmiştir. Araştırmalarında anne ve kord kanı laboratuvar değerleri kendi aralarında değerlendirildiğinde PTH haricinde diğer tüm parametrelerin istatistik olarak anlamlı bir farka sahip olduğu tespit edilmiştir. Anne kanında D vitamini ve PTH, ALP ve D vitamini arasında istatistik olarak ters 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 anlamlı bir fark saptanmıştır. Anne ve kord kanı PTH arasında ise istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Nicolaidou ve arkadaşlarının (250) Yunanistan‘da yapmış oldukları çalışmada anne ve kord kanı değerlerinde ise ALP haricinde diğer tüm parametreler arasında istatistik olarak anlamlı bir fark gözlenmiş. Anne kanında D vitamini ve PTH arasında istatistik olarak ters yönlü bir anlam farkı tespit edilmiş. Bhalala ve arkadaşlarının (254) yapmış oldukları çalışmada anne, kord kanı ve bebeklerinin 3.ayındaki kontrolleri arasında değerlendirme yapılmış ve Ca, P, ALP değerlerinin anne ve kord kanı arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış. Aynı şekilde Ca ve ALP değerlerinin kord kanı ve 3.ay bebek kan değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmış. Diğer parametreler arasında anlamlı bir fark bulunamamış. Ergür AT. ve arkadaşlarının (244) yapmış oldukları çalışmada doğum sırasında anne, kord ve bebeklerinin bakılan kan tahlillerinde anne ile kord Ca, P ve D vitamini düzeyleri arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmış. Aynı şekilde bebek ile kord kanı ALP ve D vitamini düzeyleri arasında da anlamlı fark varmış. Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır. Anne, kordon ve 6.ay bebek kontrollerinde bakılan parametrelerin kendi arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı ($p<0.001$).Bakılan maternal-kord ve kord-6.ay D vitamini düzeyleri arasında da pozitif yönde korelasyon ve istatistik olarak güçlü bir anlamlı fark vardı ($r=0,669, p<0,001$) ($r=0,258, p<0,02$). Ancak anne-6.ay bebek D vitamini arasında istatistik anlamlı bir fark saptanmadı. 6.ay bebeklerin kontrollerinde D vitamini ve PTH arasında ise negatif yönde korelasyon ve istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı ($r=-0,278, p<0,012$). Kord D vit-PTH, anne D vit-PTH arasında ise istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı.Anne D vitamini düzeyi kord D vitamini düzeyini etkileyen majör faktördür. Elde ettiğimiz bu sonuçlarla da gebelik döneminde D vitamini düzeyinin çok önemli olduğu belirlendi.

Antropometrik ölçümler açısından(146) İran ‘da yapılan çalışmada anne vitamin D alımı ile gebelik döneminde alınan kilo arasında anlamlı bir fark bulunmuş. Ancak anne vitamin D eksikliği ve kalsiyum ile gebelikte alınan kilo arasında ise istatistik olarak fark saptanmamış. Anne ve kord vitamin D düzeyleri ile bebeğin kilosu, boyu, baş çevresi, fontanel genişliği ve APGAR arasında ilişki bulunamamış. Sonuç olarak bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı doğan bebeklerle anne ve kord kanı vitamin D düzeyi arasında istatistik olarak herhangi bir anlamlı fark saptanmamış.Yunanistan ‘da yapılan çalışmada (250) ise anne vitamin D düzeyi ile gebelik döneminde alınan kilo arasında herhangi bir ilişki bulunamamış ve kord vitamin D düzeyi ile bebek doğum kilosu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmamış. Bizim çalışmamızda bebeklerin doğum boyu 49±1,3 cm, doğum kilosu 3341±347 gram idi. Çalışmamızda Yunanistan ve İran‘daki çalışmaya benzer sonuçlar bulunmuştur. Anne ve kord vitamin D düzeyi ile doğum boyu ve doğum kilosu arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Anne D vitamini düzeyi ile gebelik döneminde alınan kilo arasında da istatistik olarak anlamlı bir fark yoktu.

Sonuç olarak güneşi bol olan Türkiye‘nin doğusunda, Erzurum ilimizde yapmış olduğumuz çalışmada gebelerde ve kord kanlarında D vitamini düşüklüğünün ciddi boyutlarda olduğu tespit edildi.Annelerin %90‘ı ve kord değerlerinin %90,2‘sinin D vitamini 15 ng/ml altında olarak eksiklik sınıfındaydı. Bebeklerimizin 6.ay kontrollerinde ise %96‘sının D vitamini 15 ng/ml üzerinde olması yüz güldürücü bir sonuçtu. Sağlık bakanlığımızın önerisi olan 400 IU/gün D vitamini profilaksi programının kord D vitamini düşük olanlarda bile D vitamininin normal seviyelere çıkardığı görüldü. Ancak gebelerin D vitamini takviyesini yeterli dozlarda almadığı ve bilinçli olmadıkları anlaşıldı. Bu sağlık probleminin önüne geçilebilmesi için aileler bilinçlendirilmeli, D vitamininin hayatın belli bir döneminde değil ömür boyu alınması gerektiği anlatılmalı, yeni sağlık politikaları düzenlenmelidir. Anne rahminde kalp atışıyla başlayan insan hayatının her anında D vitaminine ihtiyaç duyduğu yapılan birçok yurtiçi ve yurtdışı çalışmada kanıtlanmıştır. Sağlıklı bir toplum için D vitamini takviyesinin önemli bir yeri vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmaya kasım-temmuz 2013 dönemlerinde doğum yapan 81 anne ve bebekleri dahil edildi. Annelerin ortalama gebelik yaşı 29,9±3,4 yaş, gebelik sayısı 2,3±1,1,normal doğum oranı 1:4 olarak saptandı.

2.Annelerin ortalama D vitamini düzeyleri 7,1±6,5 ng/ml olarak tespit edildi.73 annede (%90) D vitamini düzeyi 15 ng/ml altında, 8 annede (%9,8) ise D vitamini düzeyi 15 ng/ml üstünde olarak bulundu.

3. Kapalı giyimli annelerin ortalama D vitamini düzeyi 6,7±6,2 ng/ml, açık giyimli annelerin ise 9,0±7,6 ng/ml idi.Annelerin %80,2 'si kapalıydı. Kapalı annelerde D vitamini >15 ng/ml olanların oranı daha azdı (%6,2). D vitamini >15 ng/ml olan açık ve kapalı anneler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Aynı şekilde açık giyimli olan annelerin kord D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile kapalı giyimli olan annelerin kord D vitamini düzeyleri >15 ng/ml olanlar arasında da istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı.

4. Kord D vitamini düzeyleri 7,0±6,6 ng/ml olarak tespit edildi. Kord kanlarının%90,2 'sinin D vitamini 15 ng/ml altındaydı.

5. Annelerin gebelik döneminde almış olduğu vitamin desteği açısından bakılan kord D vitamini düzeyleri arasında anlamlı olarak istatistiksel fark tespit edildi. Vitamin desteği alanların kord D vitamini düzeyi 7,7±7,1 ng/ml iken almayanların D vitamini 5,2±4,7 ng/ml idi.

6. Gebelik sürecini ilkbahar ve yaz aylarında geçiren annelerin kord D vitamini düzeyi > 15 ng/ml olanlar ile gebelik sürecini sonbahar ve kış aylarında geçiren annelerin kord D vitamini düzeyleri >15 ng/ml olanlar arasında da istatistik olarak anlamlı gözlendi.

7. Bebeklerin 6.ayındaki D vitamini düzeyleri 39,7±12,3 ng/ml olarak tespit edildi.6.ayda D vitamini düzeyi < 5 ng/ml olan hiç bebek yoktu.

8. Anne ten rengi ile 6.ay bebek D vitamini arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Esmer annelerin bebeklerinin D vitamini düzeyi 41,7 ng/ml, sarışın annelerin bebeklerinin ise 35,9 ng/ml idi.

9. Gebelik döneminde annesi vitamin desteği alan bebeklerin D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar ile gebelik döneminde annesi vitamin desteği almayan bebeklerin D vitamini düzeyi >15 ng/ml olanlar arasında istatistik olarak anlamlı bir fark saptandı.

10. Anne, kord ve 6.aybebek D vitamini, PTH, Ca, P, ALP ve Mg değerlerinin ortalamalarında kendi aralarında istatistik olarak güçlü bir anlamlı fark tespit edildi.

11. Anne D vitamini düzeyleri ile kord D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardı. Anne D vitamini düzeyi 7,1±6,5 ng/ml, kord D vitamini düzeyi ise 7,0±6,6 ng/ml idi.

12. Anne ve kord D vitamini düzey gruplarının birey yüzdelerinin birbirlerine çok yakın değerlerde olduğu görüldü.

13. Kord ve 6.ay bebeklerin D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan fark anlamlıydı ve aralarında pozitif korelasyon vardı.

14. 6.ay bebeklerin D vitamini düzeyi ile PTH değerleri aralarındaki korelasyon negatifti ve istatistiksel anlamlılık vardı.

15. Anne D vitamini-PTH ve kord D vitamini-PTH değerleri aralarındaki korelasyon negatifti ve istatistiksel anlamlılık yoktu.

16. Çalışmamızda D vitamini düzeylerini giyim alışkanlıkları, güneşe maruziyet ve alınan D vitamini takviyesinin etkilediği tespit edilmiştir. Anne ve kord kanında tespit ettiğimiz D vitamini eksikliği yüksek oranlardadır. Buna rağmen çalışmamız sonunda ülkemizde sağlık bakanlığınca önerilen 400 IU/gün D vitamini takviyesinin bebeklerimizde 6.ay D vitamini düzeyini büyük çoğunluğunda normal seviyelere çıkarmıştır. Hiçbir bebeğimizde D vitamini 5 ng/ml altında (ciddi eksiklik) değildi ve rikets bulgusuna rastlanmadı.

17. Koyu tenli, örtülü ve güneş ışığına az maruz kalan çocuklara günde 400 IU/gün D vitamini verilmelidir. Bu çocukları vitamin D eksikliğinden koruyacaktır. D vitamini takviyeli olan gıda tüketimi az olan çocuklarda da 400 IU/gün D vitamini takviyesine devam edilmelidir.Çocuklarda ve infantlarda serum D vitamini seviyeleri en az 20 ng/mL seviyesinde tutulmalıdır. Kronik malabsorbsiyon sendromu ve antiepileptik ilaç kullanımı öyküsü olan çocuklarda 400 IU/gün D vitamini verilmesine rağmen D vitamini eksikliği görülme riski olabileceği unutulmamalıdır.

18. Amerikan Pediatri Akademisi'nin önerilerine göre anne sütü ile beslenen bebekler için doğumdan sonra birkaç gün içinde 400 IU/gün D vitamini başlanmalıdır. Bebek formulalarında litresinde 400 IU D vitamini bulunmaktadır.Bebekleri günde 1000 ml formula mama tüketene kadar 400 IU/gün D vitamini ile süplemente etmek gerekmektedir. Preterm infantların da doğumdan itibaren D vitamini (400-800 IU) ile desteklenmeleri gerekmektedir. Çünkü maternal D vitamini depolarında yetersizlik ve transferinde eksiklik gelişmiş olabilir. Aynı zamanda prematüre sorunları olan beslenme problemi, intestinal emilimde yetersizlik veya böbrek fonksiyon yetersizliği nedeniyle süplementasyonun yapılması gerekmektedir.

19. Çalışmamızda anne ve kord D vitamini düzeylerindeki ciddi eksiklik oranını çok yüksek seviyede tespit ettik.Ülkemizde maternal D vitamini eksikliğinin yüksek oranlarda(%81) olduğu görülmektedir.(244)Bu durum gebelerimize vitamin D takviyesini daha kontrollü ve bilinçlendirilerek yapılması gerektiği gerçeğini birkez daha göstermiştir.T.C.Sağlık Bakanlığı'mızın gebelere D vitamini destek programına göre D vitamini desteği 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere D vitamini desteği uygulanmalıdır.Doğum öncesi dönemde ve doğumdan sonraki dönemde annelere uygulanacak D vitamini dozu; günlük tek doz olarak alınmak üzere 1200 IU(9 damla) olmalı şeklindedir.Ancak son 2013 süplemantasyon programlarında bütün hamile kadınların D vitamini düzeyleri gebeliğin ilk trimesterinde kontrol edilmelidir. D vitamini eksik tespit edilen gebeler günlük 3000-5000 IU ile tedavi edilmeli ve D vitamini düzeyi >20 ng/ml seviyesine geldikten sonra ise günlük 400 IU/gün olacak şekilde tedaviye devam edilmelidir. Hem gebelerde hem bebeklerde D vitamini yetersizliği ve korunmasına daha fazla dikkat çekilmeli ve önemi verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. 25 hidroxyvitamin D3 concentrations in maternal and cord bood delivery.Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 1981;24:207-14

2. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G Göklap AS.Maternal serum vitamin D levels in third trimester of pregnancy. Turk J Med Sci 2002;32:237-241

3.Matthias Wacker and Michael F. Holick.Vitamin D—Effects on Skeletal and Extraskeletal Health andthe Need for Supplementation.Nutrients2013;5: 111-148

4. Daniel D. Bikle.Vitamin D: an ancient hormone. John Wiley & Sons A/S, Experimental Dermatology 2010;20:7-13

5.Anne-Louise Ponsonby, Robyn M. Lucas, Sharon Lewis and Jane Halliday. Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspringHealth.Nutrients2010; 2: 389-407

6.Joong Sik Shin, M.D. Ph.D,Mee Yun Choi et al.Vitamin D effects on pregnancy and the placenta.Placenta 2010;12: 1027–1034

7.Şıklar Z, Berberoğlu M. Maternal D vitamini eksikliği.İçinde Özkan B. Yazar.Türkiye Klinikleri Pediatrik Bilimler D vitamini özel sayısı.Ankara. Ortadoğu Reklam Tanıtım Yayıncılık A.Ş. 2012:13-17.

8.Gökçay G. Avitaminozlar ve hipervitaminozlar. İçinde Neyzi O, Ertuğrul T.yazarlar.Pediyatri. İstanbul, Türkiye, Nobel Tıp Kitabevi, 2010: 265-276.

9.Hatun G, Bereket B, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2003; 46: 224-41

10.Andıran N, yordam N, Ozön A. The risk factors of vitamin D defiency in breast-fed newborns and their mothers.Nutrients 2002;18 (1) :47-50.

11.Specker BL, Valanis B, HertzbergV, Edwards N, Tsang RC. Sunshine exposure and serum 25-hydroxyvitamin D concentration in exclusively breast-feed infants. J Pediatr 1985; 107: 372-376.

12.Steven AA. Dietary guidelines for calcium and vitamin D: A new era. Pediatrics 2011; 127: 566-568

13.Wagner CL, Frank RG.Section on breastfeeding and committee on nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. Pediatrics 2008; 122: 1142-1152

14.Seth A, Marwiaha RS, Singla B et al. Vitamin D nutritional status of exclusively breastfed infants and their mothers. J Pediatr Endocrinol Metab 2009; 22 (3) : 241-246

15.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 (2) : 59-70

16.Holick M. Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton tohumans. In verebrate endocrinology: fundamentals and biomedical Implications;Pang, P.K.T., Schreibman, M.P., Eds. Academic Press, Inc.: Orlando, FL, USA, 1989.

17.HolickM.F. Vitamin D: evolutionary, physiological and health perspectives. Curr. DrugTargets 2011;12: 4–18.

18.Tom D. Thacher and Bart L. Clarke.Vitamin D insufficiency.Mayo Clinic Proceedings 2011;86 (1) :50-60

19.Manuel Montero-Odasso, Gustavo Duque. Vitamin D in the aging musculoskeletal system: An authentic strength preserving hormone. Molecular Aspects of Medicine 2005;26: 203–219

20.Holick M F, MacLaughlin J A, Doppelt S H. Regulation of cutaneous previtamin D3 photosynthesis in man: skin pigment is not an essential regulator. Science1981;211: 590–593.

21.Adams JS, Clemens TL, Parrish JA, Holick MF. Vitamin-D synthesis and metabolism after ultraviolet irradiation of normal and vitamin-D-deficient subjects. N Engl J Med1982; 306: 722–725.

22. Thompson GR, Lewis B, Booth CC. Absorption of vitamin D3-3H in control subjects and patients with intestinal malabsorption. J Clin Invest 1966; 45: 94–102.

23. Blum M, Dolnikowski G, Seyoum E et al. Vitamin D (3) in fat tissue. Endocrine 2008; 33: 90–94.

24. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. Am J Clin Nutr 2008; 88: 582S–586S.

25.Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89 (11) :5387-5391.

26. Trang HM, Cole DE, Rubin LA, Pierratos A, Siu S, Vieth R. Evidence that vitamin D3 increases serum 25-hydroxyvitamin D more efficiently than does vitamin D2. Am J Clin Nutr. 1998;68 (4) :854-858.

27. Holick MF, Biancuzzo RM, Chen TC et al. Vitamin D2 is as effective as vitamin D3 in maintaining circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93 (3) :677-681.

28. 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. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94 (9) :3314-3321.

29. Plum LA, DeLuca HF. The functional metabolism and molecular biology of vitamin D action. In: Holick MF, ed. Vitamin D: Physiology, molecularbiology, and clinical applications. 2nd ed. New York, NY: Humana Press;2010:61-97.

30.P. Lips Vitamin D physiology progress in biophysics and molecular biology. 2006;92: 4–8

31.Christakos S,Dhawan P, PengX et al. New insights into the mechanisms of vitamin D action. J Cell Biochem2003;88:695–705.

32.Prosser DE, Jones G. Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D. Trends inbiochemical sciences 2004;29:664–673.

33.Gascon-Barré M. The Vitamin D 25-Hydroxylase. Elsevier 2005;1:47–67.

34.Hewison M,Burke F,Evans KN et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D3-1alpha-hydroxylase in human health anddisease. J Steroid Biochem Mol Biol 2007;103:316–321.

35.Bikle D. Extra renal synthesis of 1,25 dihydroxyvitamin D and its health implications. Clin Rev inBone and Min Metab 2009;7:114–125

36.Nishimura A. Regulation of messenger ribonucleic acid expression of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3-24-hydroxylase in rat osteoblasts. Endocrinology 1994;134:1794–1799.

37. Zierold C, Darwish HM and Deluca HF. Two vitamin D response elements function in the rat 1,25-dihydroxyvitamin D 24-hydroxylase promoter. J Biol Chem 1995;270:1675–1678.

38.Liu PT,Stenger S, Li H. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.Science 2006;311:1770–1773.

39.Schauber J, Dorschner RA, and Gallo RL. Injury enhances TLR2 function and antimicrobial peptide expression through avitamin D-dependent mechanism. J Clin Invest 2007;117:803–811.

40. Bikle DD,Pillai S, Gee E, Hincenbergs M. Regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D production in human keratinocytes byinterferon-gamma. Endocrinology 1989;124:655–660.

41.Holick, M.F. Vitamin D deficiency. N. Engl. J. Med.2007;357: 266–281.

42.Christakos S, Dhawan P, Porta A, Mady LJ, Seth T. Vitamin D and intestinal calcium absorption. Mol. Cell. Endocrinology2011;347: 25–29.

43.Christakos S. Recent advances in our understanding of 1,25-dihydroxyvitamin D3 regulation of intestinal calcium absorption. Arch. Biochem. Biophys.2012;*523*: 73–76.

44.Segersten U, Correa P, Hewison M, Hellman P, Dralle H, Carling T. et al. 25-Hydroxyvitamin D (3) -1α-hydroxylase expression in normal and pathologicalparathyroid glands. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;*87*: 2967–2972.

45.Ritter C.S, Armbrecht H.J, Slatopolsky E, Brown A.J. 25-Hydroxyvitamin D3 suppressesPTH synthesis and secretion by bovine parathyroid cells. Kidney Int.2006;*70*: 654–659.

46.Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. J. Clin. Invest. 2006;116:2062–2072.

47.Holick M.F. Vitamin D and health: Evolution, biologic functions, and recommended dietaryintakes for vitamin D. Clin. Rev. Bone Miner. Metab. 2009;7: 2–19.

48.Institute of Medicine Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes Food and NutritionBoard: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride, Washington, DC, NationalAcademy Press, 1997.

49.Hoenderop JG, Bindels RJ. Epithelial Ca2+ and Mg2+ channels in health and disease. J Am Soc Nephrol 2005;16:15-26.

50.Moe SM, Drueke T, Lameire N, Eknoyan G. Chronic kidney disease-mineral-bone disorder: A new paradigm. AdvChronic Kidney Dis 2007;14: 3–12.

51.Kumar R. Vitamin D and calcium transport. Kidney Int 1991;40:1177-89.

52.Weisinger JR, Bellorín-Font E. Magnesium and phosphorus. Lancet 1998;352:391-396.

53. Amit K Ghosh, Shashank R Joshi.Disorders of calcium, phosphorus and magnesium metabolism.Japi 2008;56:613-621.

54.Daniel A.Doyle.Hormones and peptides of calciumhomeostasis and bone metabolism.İn Robert M. Kliegman Bonita F. Stanton, Richard E. Behrman,Nina F. Schor.Nelson pediatrics 19th edition Philadelphia, Saunders,2011:563-565.

55.Nagpal S, Na S., Rathnachalan R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocrine Rev. 2005;26: 662–687.

56.Peterlik M, Cross H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. Eur. J. Clin. Invest 2005; 35: 290–304.

57.Mathieu C, Gysemans C, Giulietti A., Bouillon R., 2005. Vitamin D and diabetes. Diabetologica 2005;48: 1247–1257.

58.Chiu K.C, Chu A, Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. Am.J. Clin. Nutr.2004; 79: 820–825.

59.Van den Bemd G.J, Pols H.A., Birkenhager J.C., Kleinekoort W.M., van Leeuwen J.P. Differential effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3-analogs on osteoblast-like cells and on in vitro bone resorption. J. Steroid Biochem. Mol. Biol.1995; 55: 337–346.

60.Hollis BW, Wagner CL, Drezner MK, Binkley NC. Circulating vitaminD3 and 25-hydroxyvitamin D in humans: an important tool to defineadequate nutritional vitamin D status. J Steroid Biochem Mol Biol.2007;103 (3-5) :631-634.

61.Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Humanserum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol.Am J Clin Nutr. 2003;77 (1) :204-210.

62.Aloia JF, Patel M, Dimaano R. et al. Vitamin D intake to attaina desired serum 25-hydroxyvitamin D concentration. Am J Clin Nutr.2008;87 (6) :1952-1958.

63.Ahn J, Yu K, Stolzenberg-Solomon R. et al. Genome-wide association study of circulating vitamin D levels. Hum Mol Genet. 2010;19 (13) :2739-2745.

64.MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D3 and its photoisomers in human skin. Science 1982;216: 1001–1003.

65.Kimlin MG. Geographic location and vitamin D synthesis.Mol Aspects Med 2008; 29: 453–461.

66.Webb AR, Engelsen O. Ultraviolet exposure scenarios:risks of erythema from recommendations on cutaneousvitamin D synthesis. Adv Exp Med Biol 2008; 624: 72–85.

67.Davis S, Capjack L, Kerr N, Fedosejevs R. Clothing asprotection from ultraviolet radiation: which fabric is mosteffective? Int J Dermatol 1997; 36: 374–379.

68.Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, HolickMF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis.J Clin Endocrinol Metab 1987; 64: 1165–1168.

69.Bens G. Sunscreens. Adv Exp Med Biol 2008; 624:137–161.

70.Clemens TL, Adams JS, Henderson SL, Holick MF.Increased skin pigment reduces the capacity of skin tosynthesise vitamin D3. Lancet 1982; 1: 74–76.

71.Klein GL, Chen TC, Holick MF, et al. Synthesis of vitamin D in skin after burns.Lancet 2004; 363: 291–292.

72.MacLaughlin J, Holick MF. Aging decreases the capacityof human skin to produce vitamin D3. J Clin Invest 1985;76: 1536–1538.

73.Holick MF, Matsuoka LY, Wortsman J. Age, vitamin D,and solar ultraviolet. Lancet 1989; 2: 1104–1105.

74.Holick MF, MacLaughlin JA, Clark MB et al. Photosynthesis of previtamin D3in human skin and the physiologic consequences. Science1980; 210: 203–205.

75.Holick MF, Tian XQ, Allen M. Evolutionary importancefor the membrane enhancement of the production of vitaminD3 in the skin of poikilothermic animals. Proc NatlAcad Sci USA 1995; 92: 3124–3126.

76.Tian XQ, Chen TC, Matsuoka LY, Wortsman J, Holick MF.Kinetic and thermodynamic studies of the conversion ofprevitamin D3 to vitamin D3 in human skin. J Biol Chem1993; 268: 14888–14892.

77.Wu Z, Liu HH, Lebanowski L, Liu Z, Hor PH. A basicstep toward understanding skin surface temperature distributionscaused by internal heat sources. Phys Med Biol2007; 52: 5379–5392.

78.Barnes RB. Thermography of the human body. Science1963; 140: 870–877.

79.Tolppanen AM, Fraser A, Fraser WD, Lawlor DA. Risk factors for variation in 25-hydroxyvitamin D3 and D2 concentrations and vitamin D deficiency in children. J Clin Endocrinol Metab 2012;97: 1202-1210.

80.Dong Y, Pollock N, Stallmann-Jorgensen IS et al. Low 25-hydroxyvitamin D levels in adolescents: race, season, adiposity, physical activity, and fitness. Pediatrics 2010;125: 1104-1111.

81.Yoon JW, Kim SW, Yoo EG, Kim MK. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia. Korean J Pediatr 2012;55:206-11

82.Harel Z, Flanagan P, Forcier M, Harel D. Low vitamin D status among obese adolescents: prevalence and response to treatment. J Adolesc Health 2011;48:448-52.

83.Shin YH, Kim KE, Lee C et al. High prevalence of vitamin D insufficiency or deficiency in young adolescents in Korea. Eur J Pediatr 2012;171:1475-80.

84.Zhu Z, Zhan J, Shao J et al. High prevalence of vitamin D deficiency among children aged 1 month to 16 years in Hangzhou, China. BMC Public Health 2012;12:126.

85.Rajakumar K, Holick MF, Jeong K et al. Impact of season and diet on vitamin D status of African, American and Caucasian children. Clin Pediatr (Phila) 2011;50:493-502.

86.Lee YA, Kim HY, Hong H et al. Risk factors for low vitamin D status in Korean adolescents: the Korea national health and nutrition examination survey (KNHANES) 2008-2009. Public Health Nutr 2013; 6:1-8

87.Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. Rheum DisClin North Am. 2012; 38:141-60.

88.Holick M. Vitamin D. In: Shils ME, Olson J, Shike M, Ross CA,eds. Modern Nutrition in Health and Disease. 9th ed. Baltimore,MD: Williams & Williams; 1999:329–345

89.Pettifor JM. Nutritional and Drug-induced Rickets and Osteomalacia.In: Favus MJ, ed. Nutritional and Drug-Induced Ricketsand Osteomalacia: Primer on the Metabolic and Bone Diseases andDisorders of Bone Metabolism. 5th ed. Washington, DC: AmericanSociety for Bone and Mineral Research; 2006:330–338

90.Narchi H, El Jamil M, Kulaylat N. Symptomatic rickets inadolescence. Arch Dis Child.2001;84 (6) :501–503

91.Ladhani S, Srinivasan L, Buchanan C, Allgrove J. Presentationof vitamin D deficiency. Arch Dis Child.2004;89 (8) :781–784

92.Levine M, Zapalowski C, Kappy M. Disorders of calcium,phosphate, parathyroid hormone and vitamin D metabolism.In: Kappy MS, Allen DB, Geffner ME, eds. Principles andPractice of Pediatric Endocrinology.Springfield, IL: Charles C.Thomas Co; 2005:695–813

93.Uysal S, Kalayci AG, Baysal K. Cardiac functions in childrenwith vitamin D deficiency rickets. Pediatr Cardiol. 1999;20 (4) :283–286

94.Lucas RM, Ponsonby AL. Considering the potential benefits aswell as adverse effects of sun exposure: can all the potentialbenefits be provided by oral vitamin D supplementation? ProgBiophys Mol Biol.2006;92 (1) :140–149

95. Misra MKM, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF. Vitamin D deficiency in children and Its management: Review of current knowledge and recommendations.Pediatrics 2008;122:398-417.

96.Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al. The nonskeletal effects ofvitamin D: An endocrine society scientific statement. Endocrine Reviews 2012; 33 (3) : 456-492

97.Holick MF. Vitamin D: extraskeletal health. EndocrinolMetab Clin North Am 2010; 39: 381-400.

98.Özmen İ,Köse O.Vitamin D ve Deri.Türk Dermatoloji Dergisi 2008;2 (3) :77-83.

99.Bikle D.Non-clasic actions of vitamin D. J.Clin Endokrinology Metab.2009;94:335-339.

100.Ozkan B.Nutrisiyonel Rikets. J Clin.Res Ped.Endocrinol. 2010;2 (4) : 137–143.

101.Tsoukas CD, Provvedini DM, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitaminD3: a novel immunoregulatory hormone. Science.1984;224 (4656) :1438–1440

102.Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM.Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3in human peripheral blood mononuclear cells: presence inmonocytes and induction in T lymphocytes following activation.J Clin Endocrinol Metab.1983;57 (6) :1308–1310

103.McMichael AJ, Hall AJ. Does immunosuppressive ultravioletradiation explain the latitude gradient for multiple sclerosis?Epidemiology1997;8 (6) :642–645

104.Staples JA, Ponsonby AL, Lim LL, McMichael AJ. Ecologic analysisof some immune-related disorders, including type 1 diabetes,in Australia: latitude, regional ultraviolet radiation, and diseaseprevalence. Environ Health Perspect2003;111 (4) :518–523.

105.Hyppo¨nen E, La¨a¨ra¨ E, Reunanen A, Ja¨ rvelin MR, VirtanenSM. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birthcohortstudy. Lancet.2001;358 (9292) :1500–1503.

106.Herna´n MA, Olek MJ, Ascherio A. Geographic variation ofMS incidence in two prospective studies of US women. Neurology 1999;53 (8) :1711–1718.

107.Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A.Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis.JAMA.2006;296 (23) :2832–2838.

108.Willis JA, Scott RS, Darlow BA, Lewy H, Ashkenazi I, Laron Z.Seasonality of birth and onset of clinical disease in childrenand adolescents (0–19 years) with type 1 diabetes mellitus inCanterbury, New Zealand. J Pediatr Endocrinol Metab. 2002;15 (5) :645–647.

109.Willer CJ, Dyment DA, Sadovnick AD, Rothwell PM, MurrayTJ, Ebers GC. Timing of birth and risk of multiple sclerosis:population based study. BMJ.2005;330 (7483) :120.

110.Cantorna MT, Munsick C, Bemiss C, Mahon BD. 1,25 Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptomsof experimental murine inflammatory bowel disease. J Nutr.2000;130 (11) :2648–2652.

111.Manson JE, Mayne ST, Clinton SK. Vitamin D an prevention of cancerready for prime time? (perspective). N Engl J Med 2011; 364: 1385-1387

112.Krishnan AV, Feldman D. Mechanisms of the anticancer and anti-inflammatory actions of vitaminD. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2011; 51: 311-336

113.Deeb KK, Trump DL, Johnson CS. Vitamin D signaling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics.Nat Rev Cancer 2007; 7: 684-700

114.Tangpricha V, Flanagan JN, Whitlatch LW et al. 25-Hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylase in normal and malignantcolon tissue. Lancet.2001;357 (9269) :1673–1674.

115.Mawer EB, Hayes ME, Heys SE et al. Constitutive synthesis of1,25-dihydroxyvitamin D3 by a human small cell lung cancercell line. J Clin Endocrinol Metab.1994;79 (2) :554–560

116.Cross HS, Bareis P, Hofer H, et al. 25-Hydroxyvitamin D (3) -1alpha-hydroxylase and vitamin D receptor gene expressionin human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis.Steroids.2001;66 (3–5) :287–292.

117.Grant WB. An ecologic study of dietary and solar ultraviolet-B links to breast carcinoma mortality rates. Cancer2002;94 (1) :272–281

118.Bodiwala D, Luscombe CJ, French ME, et al. Susceptibility toprostate cancer: studies on interactions between UVR exposureand skin type. Carcinogenesis2003;24 (4) :711–717

119.Pritchard RS, Baron JA, Gerhardsson de Verdier M. Dietarycalcium, vitamin D, and the risk of colorectal cancer in Stockholm,Sweden. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5 (11) :897–900.

120. Garland CF, Comstock GW, Garland FC, Helsing KJ, Shaw EK,Gorham ED. Serum 25-hydroxyvitamin D and colon cancer:eight-year prospective study. Lancet.1989;2 (8673) :1176–1178.

121.Garland FC, Garland CF, Gorham ED, Young JF. Geographicvariation in breast cancer mortality in the United States: ahypothesis involving exposure to solar radiation. Prev Med.1990;19 (6) :614–622.

122.Tuohimaa P, Tenkanen L, Ahonen M et al. Both high and lowlevels of blood vitamin D are associated with a higher prostatecancer risk: a longitudinal, nested case-control study in theNordic countries. Int J Cancer.2004;108 (1) :104–108.

123.McGrath J, Saari K, Hakko H et al. Vitamin D supplementationduring the first year of life and risk of schizophrenia: a Finnishbirth cohort study. Schizophr Res.2004;67 (2–3) :237–245

124.Mersch PP, Middendorp HM, Bouhuys AL, Beersma DG, vanden Hoofdakker RH. Seasonal affective disorder and latitude:a review of the literature. J Affect Disord. 1999;53 (1) :35–48

125.Rasanen P, Hakko H, Jarvelin MR. Prenatal and perinatal riskfactors for psychiatric diseases of early onset: results are differentif seasons are categorised differently. BMJ.1999;318 (7198) :1622–1623.

126.Hare EH, Price JS. Mental disorder and season of birth: comparisonof psychoses with neurosis. Br J Psychiatry.1969;115 (522) :533–540.

127.Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F,Wion D. New clues about vitamin D functions in the nervoussystem. Trends Endocrinol Metab.2002;13 (3) :100–105.

128.Masuda S, Jones G. Promise of vitamin D analogues in the treatment of hyperproliferativeconditions. Mol Cancer Ther 2006;5:797–808.

129.Banerjee P, Chatterjee M. Antiproliferative role of vitamin D and its analogs- a brief overview.Mol Cell Biochem 2003;253:247–54.

130.Samuel S, Sitrin MD. Vitamin D's role in cell proliferation and differentiation. Nutr Rev2008;66 (10 Suppl 2) :S116–24.

131.Gurlek A, Pittelkow MR, Kumar R. Modulation of growth factor/cytokine synthesis and signalingby 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3: implications in cell growth and differentiation. Endocr Rev2002;23:763–86.

132.Verstuyf A, Carmeliet G, Bouillon R, Mathieu C. Vitamin D: a pleiotropic hormone. Kidney Int2010;78:140–5.

133.Griffin MD, Lutz W, Phan VA, Bachman LA, McKean DJ, Kumar R. Dendritic cell modulation by1alpha,25 dihydroxyvitamin D3 and its analogs: a vitamin D receptor-dependent pathway thatpromotes a persistent state of immaturity in vitro and in vivo. Proc Natl Acad Sci USA2001;98:6800–5.

134.Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L et al. Vitamin D andhuman health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev 2008;29:726–76.

135.Ponsonby Al, Lucas Rm, Van Der Meı Ia.UVR, vitamin D and three autoimmune diseases - multiple sclerosis, type 1 diabetes, rheumatoid arthritis. Photochem. Photobiol 2005;81: 1267- 1275.

136.Levenson CW, Figueiroa SM. Gestasyonel vitamin D defiency: long term effects on brain.Nutr Rev. 2008;66 (12) :726-9.

137. Ponsonby AL, Robyn M. Lucas, Lewis S, Halliday J.Vitamin D status during pregnancy and aspects of offspringHealth. Nutrients 2010; *2*: 389-407.

138.Bonny L. Specker. Symposium 2: Vitamins in muscular and skeletal function Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone?. Proceedings of the Nutrition Society 2012; 71: 38–45.

139.Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP et al. A longitudinalstudy of calcium homeostasis during human pregnancyand lactation and after resumption of menses. Am JClin Nutr 1998;67: 693–701.

140.Cross NA, Hillman LS, Allen SH et al. Calciumhomeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation,and postweaning: a longitudinal study. Am J Clin Nutr1995;61: 514–523.

141.Van Cromphaut SJ, Rummens K, Stockmans I et al.Intestinal calcium transporter genes are upregulated by estrogensand the reproductive cycle through vitamin D receptorindependentmechanisms. J Bone Miner Res 2003; 18: 1725–1736.

142.Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. Am. J. Clin. Nutr.2004;80: 1740S-177S.

143. Perez-Lopez, F.R. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. Gynecol.Endocrinol. 2007;*23*: 13-24.

144.Salle B.L, Delvin E.E, Lapillonne A, Bishop N.J, Glorieux F.H. Perinatal metabolism ofvitamin D. Am. J. Clin. Nutr.2000;*71*: 1317S-24S.

145.Abrams, S.A. In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium,phosphorus and vitamin D. Am. J. Clin. Nutr.2007;*85*: 604S-607S.

146.Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Shafaei A.R, Karimi F, Madani F.S, Larijani B. VitaminD status in mothers and their newborns in Iran. BMC Pregnancy Childbirth2007;*7*: 1.

147.Markestad T, Aksnes L, Ulstein M, Aarskog D. 25-Hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D of D2 and D3 origin in maternal and umbilical cord serum after vitamin D2supplementation in human pregnancy. Am. J. Clin. Nutr.1984;*40*: 1057-1063.

148.Zehnder D, Evans K.N, Kilby M.D et al.The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D (3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta anddecidua. Am. J. Pathol.2002;161: 105-114.

149.Evans K.N, Bulmer J.N, Kilby M.D, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function.J. Soc. Gynecol. Investig. 2004;11: 263-271.

150.Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes fromhuman and animal studies. Am J Clin Nutr. 2008;88:520S–8S.

151.Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin Ddeficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:3517–22.

152.Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes.Med Hypotheses 2010;74:71–5.

153.Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L et al. Vitamin Dsupplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. Epidemiology2009;20:720–726.

154.Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associatedwith low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D inmaternal and umbilical cord compartments. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:1828–1833.

155.Gregori S, Casorati M, Amuchastegui S, Smiroldo S, Davalli AM, Adorini L. Regulatory T cellsinduced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediatetransplantation tolerance. J Immunol 2001;167:1945–1953.

156.Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency inpregnancy and lactation. Am J Obstet Gynecol 2010;202:429.e1–9.

157.Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. High prevalence ofvitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern UnitedStates and their neonates. J Nutr 2007;137:447–52.

158.Magnu P, Eskild A. Seasonal variation in the occurrence of pre-eclampsia. BJOG 2001;108:1116–9.

159.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. Mol Hum Reprod 1999;5:771–6.

160.Díaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblastcells from preeclamptic pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:3876–82.

161.Liu PT, Stenger S, Tang DH, Modlin RL. Cutting Edge: Vitamin D mediated human antimicrobialactivity against mycobacterium tuberculosis is dependent on the induction of cathelicidin. JImmunol 2007;179:2060–3.

162.Darmochwal-Kolarz D, Leszczynska-Gorzelak B, Rolinski J, Oleszczuk J. T helper 1- and Thelper 2-type cytokine imbalance in pregnant women with pre-eclampsia. Eur J Obstet GynecolReprod Biol 1999;86:165–70.

163.Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis. Nutr Rev2005;63:225–32.

164.Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitaminD3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. Diabetes Metab Res Rev 2008;24:27–32.

165.Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. Nat Clin PractEndocrinol Metab 2008;4:182–3.

166.Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. PLoS One2008;3:e3753.

167.Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM et al. Vitamin Dstatus of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, andmortality. PLoS One 2010;5:e8770.

168.Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM et al. Perinataloutcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and theirassociation with maternal vitamin D status in Tanzania. J Infect Dis 2009;200:1022–30.

169.Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterialvaginosis in the first trimester of pregnancy. J Nutr 2009;139:1157–61.

170.Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H, Holick MF. Association between vitamin Ddeficiency and primary cesarean section. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:940–5.

171.Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation ofoptimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. Am J ClinNutr 2006;84:18–28.

172.Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) geneis a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J 2005;19:1067–77.

173.Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K et al. Craniotabes in normalnewborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. J Clin Endocrinol Metab2008;93:1784–8.

174.Camadoo L, Tibbott R, Isaza F. Maternal vitamin D deficiency associated with neonatalhypocalcaemic convulsions. Nutr J 2007;6:23.

175.Mahon P, Harvey N, Crozier S et al. Low maternal vitamin Dstatus and fetal bone development: cohort study. J Bone Min Res 2010;25:14–19.

176.Ozkan S, Jindal S, Greenseid K et al. Replete vitamin D stores predict reproductive success following *in vitro* fertilization. Fertil Steril2010;94 (4) :1314-9.

177.Liu N, Kaplan A.T, Low J et al. Vitamin D induces innate antibacterial responses in human trophoblasts via an intracrinepathway. Biol.Reprod.2009;*80*: 398-406.

178.Novakovic B, Sibson M, Ng H.K et al. Placentaspecific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface. J. Biol. Chem. 2009;*284*: 14838-14848.

179. Correale J, Ysrraelit, M.C, Gaitan M.I. Immunomodulatory effects of Vitamin D in multiple sclerosis. Brain 2009;*132*: 1146-1160.

180. Smith, S.E, Li J, Garbett K, Mirnics K, Patterson P.H. Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6. J. Neurosci.2007;*27*: 10695-10702.

181.Zittermann A, Dembinski J, Stehle P. Low vitamin D status is associated with low cord blood levels of the immunosuppressive cytokine interleukin-10. Pediatr. Allergy Immunol. 2004;15:242-246.

182.Pichler J, Gerstmayr M, Szepfalusi Z, Urbanek R, Peterlik M, Willheim M. 1 alpha,25 (OH) 2D3 inhibits not only Th1 but also Th2 differentiation in human cord blood T cells.Pediatr. Res.2002;*52*: 12-18.

183.Morley R, Carlin J.B, Pasco J.A, Wark J.D. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroidhormone concentrations and offspring birth size. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006;91: 906-912.

184. Mannion C.A, Gray-Donald K, Koski K.G. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. CMAJ 2006;*174*: 1273-1277.

185. Scholl T.O, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. Early Hum. Dev.2009;*85*: 231-234.

186. Weiler H, Fitzpatrick-Wong S, Veitch R et al. Vitamin D deficiency and whole-body and femur bone mass relative to weight in healthy newborns. CMAJ2005;*172*: 757-761.

187.Morley R, Carlin J.B, Pasco J.A, Wark J.D, Ponsonby A.L. Maternal 25-hydroxyvitamin D concentration and offspring birth size: effect modification by infant VDR genotype. Eur. J. Clin.Nutr. 2009;63: 802-804.

188. Hollis B.W. 14th Workshop on Vitamin D. Brugge, Belgium: 2009. Randomized controlled trials to determine the safety of vitamin D supplementation during pregnancy and lactation (Session XV Skin and Reproduction)

189.Maka N, Makrakis J, Parkington H.C, Tare M, Morley R, Black M.J. Vitamin D deficiency during pregnancy and lactation stimulates nephrogenesis in rat offspring. Pediatr.Nephrol.2008;*23*: 55-61.

190.Morris G.S, Zhou Q, Hegsted M, Keenan M.J. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. J. Mol. Cell Cardiol.1995;*27*: 1245-1250.

191.Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. Neuroscience2003;*118*: 641-653.

192.Ko P, Burkert R, McGrath J, Eyles D. Maternal vitamin D3 deprivation and the regulation of apoptosis and cell cycle during rat brain development. Brain Res. Dev. Brain Res.2004;*153*:61-68.

193.Norman P, Moss I, Sian M, Gosling M, Powell J. Maternal and postnatal vitamin D ingestion influences rat aortic structure, function and elastin content. Cardiovasc. Res.2002;*55*:369-374.

194.Toda T, Ito M, Toda Y, Smith T, Kummerow F. Angiotoxicity in swine of a moderate excess of dietary vitamin D3. Food Chem. Toxicol.1985;*23*: 585-592.

195.Toda T, Toda Y, Kummerow F.A. Coronary arterial lesions in piglets from sows fed moderate excesses of vitamin D. Tohoku J. Exp. Med.1985;*145*: 303-310.

196.Gale C.R, Robinson S.M, Harvey N.C. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. Eur. J. Clin. Nutr.2008;*62*: 68-77.

197.Pasco J.A., Wark J.D, Carlin J.B, Ponsonby A.L, Vuillermin P.J, Morley R. Maternal vitamin D in pregnancy may influence not only offspring bone mass but other aspects of musculoskeletal health and adiposity. Med. Hypotheses2008;*71*: 266-269.

198.Cooper C, Javaid K, Westlake S, Harvey N, Dennison E. Developmental origins of osteoporotic fracture: the role of maternal vitamin D insufficiency. J. Nutr.2005;*135*:2728S-2734S.

199.Javaid M.K, Crozier S.R,Harvey N.C. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. Lancet2006;*367*: 36-43.

200.Holick MF. McCollum Award Lecture, 1994: vitamin D: new horizons for the 21st century. Am J Clin Nutr 1994;60:619 –30.

201.Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis. Am J Clin Nutr 2004;79: 362–71

202.Holick MF. Vitamin D: a millennium perspective.J Cell Biochem 2003;88:296 307.

203.Holick MF. Vitamin D: the underappreciated D-lightful hormone that is important for skeletal and cellular health. Curr Opin Endocrinol Diabetes 2002;9:87–98.

204.Holick MF. Too little vitaminDin premenopausal women: why should we care? Am J Clin Nutr 2002;76:3– 4.

205.Holick MF. Sunlight and vitamin D: both good for cardiovascular health. J Gen Intern Med 2002;17:733–5.

206.Bouillon R, Van Baelen H, DeMoor D. 25-Hydroxy-vitamin D and its binding protein in maternal and cord serum. J ClinEndocrinol Metab. 1977;45 (4) :679–684

207.Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. J Clin Endocrinol Metab. 1984;59 (4) :652–657

208.Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. Br Med J. 1980;281 (6232) :11–14

209.Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. Am J Clin Nutr.2004;79 (5) :717–726.

210.Liu PT,Krutzik SR and Modlin RL. Therapeutic implications of the TLR and VDR partnership. Trends in molecular medicine 2007;13:117–124.

211.Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 2007;449:819–826.

212.Gombart AF,Borregaard N and Koeffler H. P. 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. Faseb J 2005;19:1067–1077.

213.Wang TT,Nestel F.P,Véronique Bourdeau Vet al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. J Immunol 2004;173:2909–2912.

214.Schauber J, Dorschner RA, Yamasaki K, Brouha B, Gallo RL. Control of the innate epithelial antimicrobial response is cell-type specific and dependent on relevant microenvironmental stimuli. Immunology 2006;118:509–519.

215.Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O, Balci H, Nuhoglu A. Association of subclinical vitaminD deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. Eur. J. Clin.Nutr. 2009;63: 473-477.

216.Roth D.E, Jones A.B, Prosser C, Robinson J.L, Vohra S. Vitamin D status is not associated with the risk of hospitalization for acute bronchiolitis in early childhood. Eur. J. Clin. Nutr. 2009;63: 297-299.

217. Van Ranst M, Joossens M, Joossens S et al. Crohn's disease and month of birth. Inflamm Bowel. Dis. 2005;11: 597-599.

218.Rothwell P.M, Gutnikov S.A, McKinney P.A, Schober E,Ionescu-Tirgoviste C, Neu A. Seasonality of birth in children with diabetes in Europe: multicentre cohort study. European Diabetes Study Group. BMJ 1999;319: 887-888.

219.SamuelssonU, Johansson C, Ludvigsson J. Month of birth and risk of developing insülin dependent diabetes in south east Sweden. Arch. Dis. Child. 1999;81: 143-146.

220.Fronczak C.M, Baron A.E, Chase H.P et al. In utero dietary exposures and risk of islet autoimmunity in children. Diabetes Care 2003;26: 3237-3242.

221.Devereux G, Litonjua A.A, Turner S.W et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85: 853-859.

222.Camargo C.A, Jr.Rifas-Shiman S.L, Litonjua A.A et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. Am. J. Clin. Nutr. 2007;85: 788-795.

223.Wion D, MacGrogan D, Neveu I, Jehan F, Houlgatte R, Brachet P. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis. J. Neurosci. Res. 1991;28: 110-114.

224.Eyles D.W, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath J.J. Distribution of the vitamin Dreceptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J. Chem. Neuroanat. 2005;29: 21-30.

225.McGrath J.J, Welham J.L. Season of birth and schizophrenia: a systematic review and metaanalysis of data from the Southern Hemisphere. Schizophr. Res. 1999;35: 237-242.

226.McGrath J, Selten J.P, Chant D. Long-term trends in sunshine duration and its association with schizophrenia birth rates and age at first registration--data from Australia and the Netherlands.Schizophr. Res. 2002;54: 199-212.

227.Becker A, Eyles D.W, McGrath J.J, Grecksch G. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. Behav. BrainRes. 2005;161: 306-312.

228. Van der Mei I.A, Ponsonby A.L, Dwyer T. et al. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. BMJ 2003;327: 316.

229.Ross AC, Manson JE, Abrams SA.et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute Of Medicine: What clinicians need to know? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:53-8.

230.Aloia JF. The 2011 report on dietary reference intake for vitamin D. Where do we go from here? J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:2987-96.

231.Heaney RP, Holick MF. Why the IOM recommendations for vitamin D are deficient. J Bone miner Res. 2011;26:455-67.

232.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HAet *al*. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society. Practice guideline. J. Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.

234.Institute of Medicine of the National Academies. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D; Catharine Ross, A., Taylor, C.L., Yaktine, A.L., Eds.; The National Academy ofSciences: Washington, DC, USA, 2011.

235.Biancuzzo R.M, YoungA, Bibuld D. et al. Fortification of orange juice with vitamin D2 orvitamin D3 is as effective as an oral supplement in maintaining vitamin D status in adults. Am. J. Clin. Nutr. 2010;91: 1621–1626.

236.Godar D.E, Pope S.J, Grant W.B, Holick M.F. Solar UV doses of adult Americans and vitamin D (3) production. Dermato-Endocrinol. 2011;3: 243–250.

237.Pietras S.M, Obayan B.K, Cai M.H, Holick M.F. Vitamin D2 treatment for vitamin D deficiency and insufficiency for up to 6 years. Arch. Intern. Med. 2009;169: 1806–1808.

238.S Balasubramanıan, K Dhanalakshmı and Sumanth Amperayanı. Vitamin D deficiency in childhood – A review of current guidelines on diagnosis and management. İndian Pediatrics 2013;50:669-675.

239.Moy R, Shaw N, Mather I. Vitamin D supplementation in pregnancy. Lancet. 2004; 363 (9408) :574.

240.Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Endocrine Society of Australia and Osteoporosis Australia. Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. Med J Aust. 2005;182: 281-5.

241. Hollis B.W, Johnson D, Hulsey T.C, Ebeling M, Wagner C.L.Vitamin D supplementation during pregnancy: Double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness.J Bone Miner Res2011;26 (10) :2341-2357.

242.Basile LA, Taylor SN, Wagner CL, Horst RL, Hollis BW. The effect of high dose vitamin D supplementation on serum vitamin D levels and milk calcium concentration in lactating women and their infants. Breastfeed Med. 2006;1:27-36.

243.Balasubramanian S, Ganesh R. Vitamin D deficiency in exclusively breast fed infants. Indian J Med Res. 2008;127:250-5.

244. Ergur AT, Berberoglu M, Atasay B et al.Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age.J Clin Res Ped Endo. 2009;1 (6) :266-269.

245. Halicioglu O, Aksit S, Koc F. et al.Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey.Paediatric and Perinatal Epidemiology2011;26: 53–60.

246. Taha SA, Dost SM, Sedrani SH. 25-Hydroxyvitamin D and total calcium: extraordinarily low plasma concentrations in Saudi mothers and their neonates.Pediatr Res. 1984;18 (8) :739-41.

247. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women.J Endocrinol Invest. 2000;23 (3) :173-7.

248. Erol M, Filman F.K, Kucur M, Hacıbekiroğlu M.Evalution of maternal vitamin D deficiency. Türk Ped Arşivi 2007; 42: 29-32

249. Güven A, Ecevit A, Tarcan A, Tarcan A, Özbek N.Yenidoğan bebeklerde kordon kanı vitamin D düzeyleri Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 55-61.

250. P. Nicolaidou, Z. Hatzistamatiou, A. Papadopoulou et al. Low Vitamin D Status in Mother Newborn Pairs in Greece. Calcif Tissue Int. 2006; 78:337-342.

251. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi P.K, Bhatia V.High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India.Am J Clin Nutr 2005;81:1060–4.

252. Atiq M, Suria A. Maternal vitamin-D deficiency in Pakistan. Acta Obstet Gynecol Scand 1998;77: 970-3.

253. Czech-Kowalska J, Dobrzańska A, Gruszfeld D et al. High prevalence of neonatal vitamin D deficiency– rationale for reevaluation of vitamin D supplementation during pregnancy. Archives of Perinatal Medicine 2008;14 (4) : 18-22.

254. U Bhalala, Desai M, P Parekh, R Mokal, B Chheda. Subclinical hypovitaminosis D among exclusively breastfed young infants.Indıan Pedıatrıcs 2007;44 (12) :897-901.

255.Halıcıoğlu O, Aksit S, Koç F, Akman SA et al. Vitamin D status in exclusively breastfed infants supplemented with vitamin D. Annual Congress for European

Society Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010). October 13-16, 2010, Kuşadası, Turkey

256.Halıcıoğlu O, Aksit S, Koç F, Akman SA et al. Vitamin D deficiency in mothers and their neonates in western Turkey. Annual Congress for European Society Social Pediatrics and Child Health (ESSOP 2010). October 13-16, 2010, Kuşadası, Turkey

EKLER

Ek 1.

ERZURUM İLİ
SAĞLIKLI ANNE, KORD KANI VE 6. AY BEBEKTEKİ KAN
Dvit, PTH, Ca, P, ALP, Mg
DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİLİ DEMOGRAFİK BİLGİ
DEĞERLENDİRME ANKETİ

ADI: **DOĞUM TARİHİ:**
SOYADI: **TELEFON:**
ADRES:

1) GEBELİK SAYINIZ NEDİR?
□ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ > 4

2) DOĞUM ŞEKLİ NEDİR?
□ Sezaryen □ Normal doğum

3) GEBELİK DÖNEMİNİZDE VİTAMİN DESTEĞİ ALDINIZ MI?
□ Evet □ Hayır
Cevabınız ‘ EVET’ ise hangi vitamin ilacını kullandınız?

4) GEBELİKTE KAÇ KİLO ALDINIZ?
□ < 10 □ 10-15 □ > 15

5) GEBELİK YAŞINIZ NEDİR?
□ 16 - 20 □ 21 - 30 □ 31 - 40 □ 41 - 50

6) GEBELİK DURUMU NEDİR?
□ Tek □ Çoğul

7) EĞİTİM DURUMUNUZ NEDİR?
□ Tahsil yok □ İlkokul □ Ortaokul □ Lise □ Üniversite

8) ÇALIŞMA DURUMU
□ Çalışıyor □ Çalışmıyor

9) GİYİM ŞEKLİNİZ NEDİR?
□ Başı açık □ Başı kapalı

10) EVİNİZİN KONUMU GÜNEŞ ALIYOR MU?
□ Evet □ Hayır

11) GEBELİK DÖNEMİNİZDE SÜT VE SÜT ÜRÜNLERİ TÜKETTİNİZ Mİ?
□ Evet □ Hayır

Cevapınız ‘ EVET ’ ise günlük tüketim miktarınız:

12) GELİR DÜZEYİNİZ NE KADAR?
□ < 500 TL □ 500-1000 TL □ 1000-2000 TL □ >2000 TL

13) ANNE TEN RENGİ NEDİR?
□ Esmer □ Sarışın

14) DOĞUM ZAMANI HANGİ MEVSİMDİR?
□ İlkbahar □ Sonbahar □ Yaz □ Kış

15) GÜNEŞLİ HAVADA BEBEĞİNİZİN GEÇİRDİĞİ SÜRE / GÜN
□ < 1 saat □ 1-2 saat □ > 2 saat

16) BEBEK KAÇ HAFTALIK DOĞDU?
□ 38 hft □ 39 hft □ 40 hft □ > 40 hft

17) BEBEĞİN CİNSİYETİ NEDİR?
□ Kız □ Erkek

18) BEBEĞİN DOĞUM KİLOSU NEDİR?
□ 2500-3000 □ 3000-3500 □ 3500-4000 □ > 4000

19) BEBEK BAŞINI NE ZAMAN DİK TUTMAYA BAŞLADI?
□ 1. ay □ 2. ay □ 3. ay □ 4. ay □ 5. ay □ 6. ay

20) BEBEĞİNİZİN GEÇİRDİĞİ ENFEKSİYON SAYISI
□ 1 □ 2 □ 3 □ 4 □ > 4

21) BEBEĞİN BESLENME ŞEKLİ NEDİR?
□ anne sütü □ anne sütü+ formula mama

□ anne sütü+ tamamlayıcı beslenme

22) BEBEĞİN 6. AYDAKİ KİLOSU NEDİR?
□ < 5 kg □ > 5 kg

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ANNE, KORDON KANI VE 6.AY BEBEKLERDE VİTAMİN D DÜZEYİ

Dr. Mevlüt Kürşat AKKAR

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 08.12.2009
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 13.05.2014
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 13.05.2014
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Jüri üyesi : Prof. Dr. Handan ALP
Jüri üyesi : Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Jüri üyesi : Prof. Dr. Naci CEVİZ
Jüri üyesi : Prof.Dr.Hüseyin TAN

Prof. Dr. Mehmet Cahit KARAKELLEOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS-2014
ERZURUM