

MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİNİN ANNE ve BEBEK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Uzm. Dyt. Emine YASSIBAŞ*,
Doç. Dr. Gülhan SAMUR**

ÖZET

D vitamini sadece bir vitamin olmayıp kalsiyum homeostazi, hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan hormonların öncü maddesidir. Hem endokrin hem de parakrin aktivite gösterdiği için yetersizliği pek çok hastalık ile ilişkilidir. Maternal D vitamini yetersizliği yaygın bir halk sağlığı sorunudur. Yeni doğanın D vitamini depoları tamamen annenin D vitamini düzeyine bağlıdır. Maternal D vitamini yetersizliği sadece anne ve fetüsün sağlığını değil yenidoğanın ileriki hayatındaki sağlığını da olumsuz yönde etkilemektedir. Kanıtlar annede D vitamini yetersizliğinin; kemik metabolizması bozuklukları, preeklampsi, infertilite, gestasyonel diyabet ve artmış sezaryen doğum oranı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Maternal D vitamini yetersizliğinin bebek sağlığı üzerindeki etkileri ise raşitizme ek olarak artmış tip 1 diyabet, astım ve şizofreni riskidir. Maternal D vitamini yetersizliğine bağlı oluşabilecek sağlık sorunlarının önlenmesi için bireylerin bu konuda bilinçlendirilmesi ve hükümetlerin koruyucu önlemler alması son derece önemlidir.

Anahtar Sözcükler: maternal D vitamini, gebelik, bebek sağlığı

ABSTRACT

The effects of maternal vitamin D deficiency on mother and infant's health

Vitamin D is not only a vitamin but also a precursor of hormones necessary for calcium homeosta-

sis, cell proliferation and differentiation. Vitamin D has both endocrine and paracrine activity so its deficiency is associated with many diseases. Maternal vitamin D deficiency is a common public health problem. Vitamin D stores of newborn are completely dependent on maternal vitamin D levels. There is considerable evidence that low maternal levels of vitamin D are associated with adverse outcomes for both mother and fetus in pregnancy as well as the neonate and child. Vitamin D deficiency during pregnancy has been linked with a number of maternal problems including bone metabolism disorders, infertility, preeclampsia, gestational diabetes and an increased rate of caesarean section. Maternal vitamin D deficiency is related to increased risk of rickets, type 1 diabetes mellitus, asthma and schizophrenia in infants. For the prevention of health problems related to maternal vitamin D deficiency, awareness raising public of this issue and taking protective measures by governments are extremely important.

Key Words: maternal vitamin D deficiency, pregnancy, infant's health

GİRİŞ

Optimal beslenme ve sağlıklı bir gebeliğin birleşimi "anne ve fetüste fizyolojik ya da psikolojik bir patoloji olmaması ve doğan bebeğin sağlıklı olması" olarak tanımlanabilir. Gebelikte beslenme, sadece annenin sağlığını ve komplikasyon gelişim riskini etkilememekte, fetüsün büyüme ve gelişimi, doğum defektleri ve sağlıklı doğum ile de ilişkili olduğu bilinmektedir. Gebelikte fetüsün büyüme ve gelişimi ve annenin sağlığının sürdürülebilmesi için enerji ve bazı vitamin ve minerallerin gereksinimleri artmaktadır (1).

* Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

** Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü

D vitamini, hem deride ultraviyole B (UVB) ışınına maruz kalındığında fotosentez yoluyla üretilmekte hem de diyetle alınmaktadır (2,3). Diyetle D vitamininin en zengin kaynakları yağlı balıklar, özellikle balık karaciğeri yağı olup, yumurta da önemli miktarda D vitamini içermektedir. Süt ürünleri ve karaciğerde de bir miktar D vitamini bulunmaktadır. Birçok ülkede margarin ve bazı ülkelerde de süt D vitamini ile zenginleştirilmektedir (4).

İnsan derisi güneşin UVB ışını ile temas ettiğinde 15-30 dakika içinde 7-dehidrokolesterolün yaklaşık %15'i kolekalsiferole dönüşür. Daha uzun süre ışınlanmada ise D vitamini aktivitesi göstermeyen "lumesterol" gibi moleküller oluşur (2). Dolaşımdaki D vitamini, D vitamini bağlayıcı protein ile karaciğere taşınmakta ve karaciğerdeki 25 hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D'ye [25(OH)D] dönüştürülmektedir. Ancak D vitamininin aktif forma dönüşebilmesi için böbreklerde 1- α -hidroksilaz ile 1,25 dihidroksivitamin D'ye [1,25(OH)2D] dönüştürülmesi gerekmektedir. D vitamini sentezinde anahtar rol oynayan enzim 1- α -hidroksilaz enzimidir. 1,25(OH)2D vitamini; intestinal kalsiyum Emilimini artırır, renal kalsiyum atımını azaltır ve paratroid hormonu (PTH) ile birlikte kemikten kalsiyum mobilizasyonunu sağlar. 25(OH)D vitamini ise dolaşımdaki majör formdur, konsantrasyonu 1,25(OH)2D vitamininin 1000 katı kadardır ve inaktiftir. D vitamini düzeyinin belirlenmesinde sıklıkla serum 25(OH)D konsantrasyonları kullanılmaktadır (3,5-6).

Serum 25(OH)D vitamini düzeyi için normal bir aralık belirlemek oldukça güçtür. Ancak Barret ve diğ. (7) geçtiğimiz yıl yayınladıkları çalışmalarında, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 50 nmol/L'nin (\approx 20ng/mL) üzerinde olması gerektiğini belirtmişlerdir. Ülkemizde serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 25 ng/mL'nin altında olması "D vitamini yetersizliği", 10 ng/mL'nin altında olması ise "D vitamini eksikliği" olarak tanımlanmaktadır (8).

D vitamini sadece bir vitamin olmayıp kalsiyum homeostazı, hücre proliferasyonu ve farklılaşması için gerekli olan hormonların öncü maddesidir. Hem endokrin hem de parakrin aktiviteye sahiptir.

D vitamininin aktif metaboliti kalsitriol, steroid hormonu gibi etki göstererek hedef dokulardaki reseptör proteinlerine bağlanır ve gen ekspresyonunu düzenler (7,9). D vitamini reseptörleri (VDR), sadece D vitamininin klasik aktivitesini gösterdiği kemik, bağırsaklar ve böbrekte değil vücudun pek çok dokusunda bulunmaktadır. Bu dokular D vitamininin aktif metaboliti için potansiyel hedeflerdir. Beyin ve plasentayı da içeren bazı dokular 25(OH)D-1 α -hidroksilaz enzimi içermektedir ve 1,25(OH)2D vitamini üretme yeteneğine sahiptir. VDR, 1,25(OH)2D vitamini aktivitesine aracılık etmesine rağmen transkripsiyonel düzenleme hücreye özgüdür ve sıkı bir şekilde düzenlenir. 1,25(OH)2D vitamini PTH sekresyonunu önler fakat insülin sekresyonunu uyarır. Ayrıca adaptif immüniteyi önler ama doğuştan gelen bağışıklığı uyarır ve hücre proliferasyonunu önler, farklılaşmayı uyarır (9).

Günümüzde yaşam tarzında oluşan değişiklikler (özellikle günün büyük kısmının içerde geçirilmesi), cilt kanseri riskini azaltmak için güneş koruyucularının ve güneş gözlüklerinin kullanılması, kültürel ya da dini gereklerle kapalı kıyafetlerin giyilmesi ve küresel çevre kirliliği tüm dünyada D vitamini eksikliklerinin artmasına katkıda bulunmaktadır (5).

D vitamini eksikliği, artmış iskelet bozuklukları (osteoporoz) riskine ek olarak artmış kanser (kolon, meme ve prostat), kronik inflamatuvar, otoimmün (multiple skleroz, tip 1 diyabet, inflamatuvar bağırsak hastalığı) ve metabolik hastalık (metabolik sendrom, hipertansiyon) riski ile ilişkilidir (9).

D vitamini yetersizliğini tedavi etmek ya da önlemek için yeterli D vitamini miktarı konusunda bir uzlaşma yoktur (10). Cockburn ve diğ. (11) yaptıkları çalışmada 4 ay süresince 400 IU/gün D vitamini verilmesinin serum 25-OH vitamin D düzeyini 3.8 nmol/L artırdığını bulmuştur.

GEBELİK VE D VİTAMİNİ

Fetüs ve yeni doğanın kalsiyum gereksinimine uygun maternal yanıtın sağlanabilmesi için gebelik süresince D vitamini konsantrasyonlarının yeterli olması gerekmektedir. Fetüsün kemik mineral birikiminin sağlanması için gebelik süresince ma-

maternal D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında önemli değişiklikler olmaktadır. Gebelik süresince (özellikle son trimesterde) fetüsün iskelet sisteminin oluşumu için yaklaşık 25-30 g kalsiyum anneden fetüse transfer edilmektedir. Gebeliğin 3. trimesterinde fetüste günde 250 mg kalsiyumun biriktiği tahmin edilmektedir (3).

Gebelik süresince ekstra kalsiyumun elde edilmesinde primer mekanizma, artmış intestinal kalsiyum emilimidir. Fraksiyonel kalsiyum emilimi gebelik öncesine oranla yaklaşık %35 artmakta, son trimesterde ise %60'a kadar çıkmaktadır. Serum 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonları 2. trimesterde gebelik öncesine göre %50-100 artmakta ve 3. trimester boyunca %100'ü kadar olmaktadır. Gebelik süresince serum vitamin D bağlayıcı protein düzeyleri artmakta ancak son trimester süresince bu durumla ilişkili olmaksızın serum 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonu da artmaktadır. Gebelik süresince böbrekte kalsiyum korunumu olmamasına rağmen kalsiyum emilimi gebeliğin geç dönemlerinde serum 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonları ile pozitif ilişkili bulunmuştur. Gebelik süresince artmış 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonunun altında yatan neden tam olarak açıklanamamıştır. Böbrekte hidroksilasyonu uyaran PTH'nin gebelikte arttığı gösterilmiştir (10).

Gebelik ve emzicilik süresince fetüsün ve anne sütü ile beslenen yeni doğanın gelişimi için anne büyük miktarda kalsiyum sağlamaktadır. Yetişkinlerde kalsiyum ve kemik metabolizması büyük oranda D vitaminine bağlı olduğu için gebelik ve emzicilik süresince D vitamininin yeterli düzeyde olması son derece önemlidir. Aslında çalışmalar, gebelik, emzicilik ve fetal gelişim süresince maternal adaptasyonun D vitaminine bağımlı olmaksızın gerekli kalsiyumu sağlayabildiğini göstermektedir. Ancak doğumdan sonra D vitaminine bağlı kalsiyum metabolizması ve kemik sağlığı belirgin hale gelmektedir (12).

Gebelik süresince maternal serum 25(OH)D vitamini düzeyleri, diyetle alım ve güneş maruzyeti ile yüksek korelasyon göstermektedir (9). D vitamininin depo formu olan 25(OH)D vitamini, ratlarda kolayca plasentaya geçmektedir ve muh-

temelen insanlarda da plasental geçiş kolaydır, öyle ki kordon kanının 25(OH)D vitamini konsantrasyonları maternal konsantrasyonlara eşit ya da %20 daha düşüktür. Yeni doğanın normal yetişkin 25(OH)D vitamini konsantrasyonları ile doğabilmesi için annenin D vitamini yeterli olmalıdır. Eğer annede D vitamini yetersizliği varsa anneden fetüse 25(OH)D vitamini geçişi annenin 25(OH)D vitamini düzeylerini daha da düşürebilir (9,12). Gözlemsel çalışmalar, gebelik süresince maternal 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarının değişmediğini ya da hafif azaldığını göstermiştir. Gebelik süresince ideal 25(OH)D vitamini konsantrasyonlarının ne olduğunu, gebe olmayan yetişkinlerden farklı olup olmadığını gösteren çalışma yoktur (12). Potansiyel kalsiyum düzenleyici etkisi olan diğer hormonların (östrodiol, prolaktin, plasental laktojen ve kalsiyum düzenleyici hormon paratroid hormon ilişkili protein (PTHrP)) düzeyleri ise gebelikte artmaktadır (9,12).

Gebeliğin ilk trimesterinden itibaren serum 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonları artmaktadır. İlk trimesterde, maternal dolaşımda toplam 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonları 2 ya da 3 katına çıkmaktadır. Bu durumun plasentadaki desidual hücrelerden aktif sentezle ilgili olduğu düşünülmektedir (9,12). Fakat çalışmalar 3. trimesterde sadece serbest 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyonu artış olduğunu göstermektedir. Bu artış renal 1- α -hidroksilaz tarafından sentezin yapılmasına bağlıdır. 1,25(OH)₂D vitamini ratlarda kolayca plasentaya geçemez ve konsantrasyonu koyun, rat, fare ve insan fetüslerinde maternal konsantrasyondan daha düşüktür. Düşük fetal 1,25(OH)₂D vitamini konsantrasyon, düşük fetal PTH ve yüksek fosfor konsantrasyonları ile birlikte ve renal 1- α -hidroksilazı baskılar. Fetal dolaşımda PTHrP artmasına rağmen renal 1- α -hidroksilazın PTH'dan daha az uyarılabildiği gösterilmiştir (12).

MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

Maternal D vitamini yetersizliği yaygın bir halk sağlığı sorunudur ve sıklıkla kış aylarında, süt ürünleri ya da diğer yiyeceklerin zenginleştirilmediği ülkelerde, deri rengi koyu olanlarda ve kapalı giyinen etnik gruplarda oluşmaktadır (13-15).

Gebe kadının D vitamini yetersizliği, doğmamış bebeği etkilediği kadar kendini de etkilemektedir. Annede D vitamini yetersizliği; kemik döngüsünün artmasına, kemik kaybına, osteomalaziye ve hipovitaminozis D miyopatisine neden olmaktadır. Gebelikte D vitamini yetersizliğinin araştırıldığı çalışmaların çoğunda, bebeğin kalsiyum homeostazının ve iskelet mineralizasyonunun olumsuz etkilendiği, konjenital raşitizm, kraniyotabes (kafa kemiğinde yumuşama) gelişimine ve kemik mineral içeriğinin düşük olmasına neden olduğu gösterilmiştir (10).

Bazı araştırmacılar, prenatal ve perinatal D vitamini konsantrasyonu düşüklüğünün vücudun farklı dokularının fonksiyonel karakteristiklerini etkilediğini ve bu durumun ileriki yaşamda multiple skleroz, kanser, tip 1 diyabet ve şizofreni riskini artırdığını ileri sürmektedir. D vitamini depolarının yetersizliğinin kardiyovasküler hastalıklarla, sedef hastalığı gibi otoimmün bozukluklarla ve meme kanseri gibi malignitelerle de ilişkili olduğu düşünülmektedir (16-18). Maternal D vitamini yetersizliği ayrıca preeklampsi, gestasyonel diyabet (GDM), intrauterin gelişme geriliği, astım ve erken doğum gibi kısa ve uzun vadede olumsuz sonuçlara da neden olmaktadır (13,19).

Pakistanlı gebelerde (n=75) ve bebeklerinde D vitamini yetersizliği prevalansını belirlemek ve maternal ve yeni doğan serum 25(OH)D vitamini düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan prospektif bir çalışmada; gebelerin %89'unda D vitamini yetersizliği (serum 25(OH)D vitamini düzeyleri <30ng/mL) saptanmıştır. Annenin serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile kordon kanı 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında pozitif korelasyon ($r = 0.68$, $p < 0.001$) bulunmuştur. Gestasyon süresinin uzaması ($r = -0.33$, $p = 0.003$) ve yeni doğanın doğum ağırlığı ($r = -0.23$, $p = 0.048$) ile kordon kanı 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında ters ilişki bulunmuştur (15).

Hindistan tropik bir ülke olup bol güneş ışığı almasına rağmen D vitamini yetersizliği sık görülmektedir. Sachan ve diğ. (20)'nin Hindistan'da gebelerde ve kordon kanında hipovitaminozis D ve osteomalazi prevalansını belirlemek ve maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri ile güneşe maruziyet,

günlük kalsiyum alımı ve PTH konsantrasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yaptıkları çalışmada; maternal serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması 14 ± 9.3 ng/mL ve kordon kanı 25(OH)D vitamini düzeyleri ortalaması 8.4 ± 5.7 ng/mL bulunmuştur. 25(OH)D vitamini düzeyleri 22.5 ng/mL'nin altına düştüğünde PTH'nin normal değerlerin üstüne çıktığı saptanmıştır. Kadınların %84'ünün 25(OH)D vitamini düzeyleri kesişme noktasının altındadır. Maternal serum 25(OH)D düzeyleri, kordon kanı 25(OH)D vitamini düzeyleri ile pozitif ($r = 0.79$, $p < 0.001$), PTH düzeyleri ile negatif ($r = -0.35$, $p < 0.001$) ilişkili bulunmuştur.

Japonya'da 93 gebe kadının gebeliğinin 30. haftasından sonra serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ölçülmüş ve mevsimlere göre ortalama serum 25(OH)D vitamini düzeyleri şöyle bulunmuştur; ilkbahar: 14.3 ± 5.12 ng/mL, yaz: 15.7 ± 6.42 ng/mL, sonbahar: 13.7 ± 5.12 ng/mL ve kış: 13.9 ± 4.2 ng/mL. On gebede şiddetli D vitamini eksikliği (<10 ng/mL) saptanmıştır. Hipovitaminozis D, serum 25(OH)D vitamini düzeyinin 20 ng/mL'nin altında olması olarak tanımlanmış ve gebelerin %89.5'inde hipovitaminozis D saptanmıştır. Prematüre doğum tehdidi olan gebelerin serum 25(OH)D vitamini düzeyleri (11.2 ± 3.2 ng/mL) normal doğum yapan gebelerden (15.6 ± 5.1 ng/mL) önemli derecede düşük bulunmuştur (21).

Endüstrileşmiş ülkelerde adolesanlar mikro besin öğelerinden fakir, enerji yoğunluğu fazla yiyeceklerle beslenmekte ve folat, demir ve D vitamini yetersizlikleri görülebilmektedir. İngiltere'de adolesan gebeler ile yapılan bir çalışmada gebelerin %30'unun serum 25(OH)D vitamini düzeyleri 25 nmol/L'nin altında bulunmuştur. İngiltere'de süt ürünleri D vitamini ile zenginleştirilmemekte ve kış aylarında D vitamini sentezi için gerekli yeterli UVB ışınına maruz kalınamamaktadır. Bu çalışmada serum 25(OH)D vitamini düzeyleri gebeliğin sonucunu önemli derecede etkilememiştir. Adolesan gebelerin sadece %1.7'sinin gebeliğinin 3. trimesterinde D vitamini suplemanı kullandığı saptanmıştır (22).

Hollanda'da yaşayan 358 gebe kadınla yapılan bir çalışmada gebelerin (%29'u Batılı, %22'si Türk

ve %19'u Faslı), gebeliğinin 12. haftasında serum 25(OH)D vitamini düzeylerine bakılmış ve serum 25(OH)D vitamini düzeyleri Türk, Faslı, Batılı olmayan diğer gebeler ve Batılı gebeler için sırasıyla 15.2 ± 12.2 nmol/L, 20.1 ± 13.5 nmol/L, 26.3 ± 25.9 nmol/L ve 52.7 ± 21.6 nmol/L bulunmuştur. Türk gebelerin %22'sinin serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin tespit sınırlarının (7 nmol/L) altında olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada serum 25(OH)D vitamini düzeylerinde mevsimlere göre önemli farklılık saptanmamıştır. Çalışmanın sonucunda, Batılı olmayan gebelerde D vitamini yetersizliği için tarama yapılması ve yetersizliğin tedavi edilmesi gerektiği belirtilmiştir (10).

Amerika'da 200 siyah ve 200 beyaz gebe ile yapılan başka bir çalışmada, gebelerin (gebeliğin 4-21. haftalarında ve doğum öncesinde) serum ve kordon kanlarının 25(OH)D vitamini düzeyleri ölçülmüştür. Gebe kadınların %90'ından fazlası prenatal vitamin kullanmıştır. Gebe ve yeni doğanların serum 25(OH)D vitamini düzeyleri; eksik (<37.5 nmol/L), yetersiz (37.5-80 nmol/L) ve yeterli (>80 nmol/L) olarak sınıflandırılmıştır. Doğumda siyah annelerin %29.2'sinde eksiklik, %54.1'inde yetersizlik, bebeklerin ise %45.6'sında eksiklik ve %46.8'inde de yetersizlik saptanmıştır. Beyaz kadınlarda ve bebeklerinde bu oranlar sırasıyla; %5.0, %42.1 ve %9.7, %56.4'tür. Çalışmanın sonucunda, anneler prenatal vitamin kullanmalarına rağmen anne ve yeni doğanların D vitamini yetersizliği riskinin yüksek olduğu ve D vitamini yetersizliğinin önlenmesi için yüksek doz suplementasyonun gerekli olduğu bildirilmiştir (23).

Diyabetik ve diyabeti olmayan gebelerde ve çocuklarında osteomalazi ve hipovitaminosis D prevalansını belirlemek amacıyla Hindistan'da yapılan bir çalışmada, serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonu ortalamaları diyabetik olmayan gebelerde 17.18 ± 9.88 ng/mL, GDM'li gebelerde 14.75 ± 6.90 ng/mL ve tip diyabetli gebelerde 7.81 ± 3.79 ng/mL bulunmuştur. Diyabeti olmayan gebelerin %12.5'inde, GDM'li gebelerin %25.0'inde biyokimyasal osteomalazi saptanmışken tip 1 diyabetli gebelerde bu oran %62.5 bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda tip 1 diyabetli ve GDM'li gebelerin D vitamini eksikliği ve biyo-

kimyasal osteomalazi açısından daha büyük risk altında olduğu belirtilmiştir (24).

Pehlivan ve diğ. (25)'nin 78 gebe kadın ve 65 yeni doğan ile yaptıkları çalışmada, gebelerin son trimesterde serum 25(OH)D vitamini, kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri ölçülmüştür. Yeni doğanlara ise 400 IU ya da 800 IU D vitamini suplementasyonu yapılarak sonuçlar değerlendirilmiştir. Düşük maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri, düşük eğitim düzeyi ($p=0.042$), diyetle yetersiz D vitamini alımı ($p=0.020$) ve kapalı giyinme ($p=0.012$) ile ilişkili bulunmuştur. Maternal D vitamini düzeyleri ve yeni doğanın 25(OH)D vitamini düzeyleri arasında zayıf fakat önemli bir ilişki bulunmuştur ($r = 0.365$, $p < 0.05$).

Kanıtlar, gebelikte maternal D vitamini yetersizliğinin anne ve fetüsün sağlığını olumsuz yönde etkilemesinin yanı sıra yeni doğanın ve çocuğun sağlığını da önemli derecede etkilediğini göstermektedir (7).

MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİNİN ANNE SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Gebelik süresince ve fetal gelişimde D vitamini fizyolojisi araştırılırken hayvan modelleri (ağır D vitamini yetersizliği olan ratlar, doğal olarak 1- α -hidroksilaz mutasyonu olan domuzlar ve VDR'si çıkarılmış fareler) kullanılmaktadır. D vitamini yetersizliği olan bu modellerin hepsinde yetişkin dişilerde, hipokalsemi, hipofosfatemi, raşitizm ya da osteomalazi ve azalmış fertilitte görülmektedir. Bu ratlar gebe bırakıldığında, fetüse kalsiyum geçişinin hızlı olduğu gebeliğin geç döneminde birkaç sporadik (muhtemelen hipokalsemik) maternal ölüm de görülmektedir (12).

İnsanlarla yapılan çalışmalarda ise annede D vitamini yetersizliğinin, kemik döngüsünün artmasına, kemik kaybına, osteomalaziye ve hipovitaminosis D miyopatisine neden olduğu gösterilmiştir (12). Ayrıca gebelikte D vitamini yetersizliği, potansiyel olarak artmış preeklampsi, insülin direnci ve GDM riski ile de ilişkili bulunmuştur (9).

Maternal D vitamini yetersizliği ile preeklampsi oluşumu arasında önemli bir ilişki olduğunu

gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,19). Pre-eklampsi, gebeliğe özgü bir sendrom olup, ilk gebeliklerde yaklaşık olarak %3-7 oranında görülmektedir (13). D vitamininin, preeklampsinin patogenezinde önemli rolü olan moleküler yollarda direkt ya da indirekt etkisi (immün fonksiyon bozukluğu, anormal anjiogenez, artmış inflamasyon ve hipertansiyon) bulunmaktadır (9,13). Maternal 25(OH)D vitamini konsantrasyonları ile preeklampsi riski arasındaki ilişkinin araştırılması ve preeklampsi olan annelerin bebeklerinin D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bir çalışmada; karıştırıcı faktörler (ırk, gebelik öncesi beden kütle indeksi (BKİ), eğitim, mevsim gibi) düzeltilindiğinde, serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun 50 nmol/L düşmesinin preeklampsi riskini ikiye katladığı (düzeltilmiş Odds Ratio (OR): 2.4, %95 Güven Aralığı (GA): 1.1-5.4) bulunmuştur. Preeklampsi olan annelerin bebeklerinde serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonları 37.5 nmol/L'nin altında olanların sayısının, normal annelerin bebeklerinden 2 kat fazla olduğu saptanmıştır (düzeltilmiş OR: 2.2, %95GA: 1.2-4.1). Çalışmanın sonucunda, D vitamini eksikliğinin preeklampsi için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve preeklampsinin önlenmesi ve yeni doğanın sağlığı için erken gebelikte D vitamini suplementasyonunun gerekli olduğu belirtilmiştir (13).

Hossain ve diğ. (15)'nin Pakistan'da yaptıkları çalışmada; maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri ile ortalama arteriyel basınç arasında ters ilişki bulunmuştur ($p < 0.02$). Maternal 25(OH)D vitamini düzeyleri yüksek olan gebelerde, kan basıncı düzeylerinin daha düşük olduğu belirtilmiştir.

Çalışmalar, D vitamininin insülin duyarlılığını ya da β hücre fonksiyonunu ya da ikisini de etkileyerek tip 2 diyabet patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir (26,27). Hormonal değişimler insülin duyarlılığının bozulmasına neden olduğu için insülin direnci gebelikte daha büyük önem kazanmaktadır ve gebeliği "diyabetojenik" bir duruma sokmaktadır. Kanıtlar GDM'nin periferik insülin direnci ile ilişkili olduğunu göstermektedir. GDM'li kadınlarda azalmış insülin yanıtı gelişmeden önce insülinle uyarılan glikoz kullanımı

azalmaktadır. Bu durum β hücre disfonksiyonuna neden olur ve hiperglisemi oluşur (26).

Chiu ve diğ. (27)'nin çalışmasında, pankreastaki β hücrelerinde 1,25(OH)₂D vitamininin insülin sekresyonunun düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündüren D vitamini için özel reseptörlerin olduğu gösterilmiştir. Pankreatik β hücrelerinin kullanıldığı in vitro çalışmalar, normal insülin salınımı için D vitamini bulunmasının elzem olduğunu göstermiştir. Uzun süredir GDM'li gebelerde serum 25(OH)D vitamini düzeylerindeki eksikliğin glikoz intoleransı için risk faktörü olduğundan şüphelenilmesine rağmen D vitamini konsantrasyonları ile insülin direnci arasındaki ilişki henüz tam olarak bilinmemektedir (24).

Gebelik öncesi diyabeti olmayan 741 gebe kadın ile İran'da yapılan çapraz-kesitsel bir çalışmada tüm gebelere gebeliğinin 24-28. haftalarında 50 gramlık oral glikoz tolerans testi (OGTT) yapılmış, insülin, C-peptid, serum 25(OH)D vitamini ve PTH düzeyleri ölçülmüş ve HOMA indeksi ile insülin direnci değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda, gebelerin %70.6'sında D vitamini yetersizliği (<25 nmol/L) saptanmış, %7'sinde ise GDM gelişmiştir. Ağır D vitamini yetersizliği (<12.5 nmol/l) prevalansı GDM'li hastalarda, normoglisemik hastalardan daha yüksek bulunmuştur. HOMA indeksi (<3 normal, ≥ 3 ağır insülin direnci) ile serum D vitamini düzeyleri arasında kuvvetli bir korelasyon bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda, 25(OH)D vitamini konsantrasyonları ile insülin duyarlılığı arasında pozitif ilişki olduğu ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci için doğrulayıcı bir işaret olabileceği belirtilmiştir (26). Avustralya'da 307 gebe kadın ile yapılan başka bir çalışmada da; maternal D vitamini konsantrasyonları, maternal açlık glikoz düzeyleri ile ters ilişkili bulunmuştur (28).

Merewood ve diğ. (29)'nin yaptığı çalışmada ise serum 25(OH)D vitaminini düzeyleri ile sezaryen doğum arasında ters ilişki olduğu saptanmıştır. Serum D vitamini konsantrasyonu <37.5 nmol/L olan gebelerin %28'i sezaryenle doğum yaparken >37.5 nmol/L olan gebelerin %14'ü sezaryenle doğum yapmıştır ($p=0.012$).

D vitamini hücre proliferasyonunu önleyerek ve normal ve malign meme dokularında apoptozu ve hücre farklılaşmasını uyararak meme kanseri oluşumunu engelleyebilmektedir. Post-menapozal kadınlarda düşük serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelikte serum 25(OH)D vitamini düzeyleri ile meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir çalışmada ise, serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin ilk ve 2. gebelikte artmış meme kanseri riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (30).

MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİNİN BEBEK SAĞLIĞI ÜZERİNE ETKİLERİ

Maternal D vitamini yetersizliği, sadece anneyi etkilememekte anne karnındaki fetüsü ve doğum sonrasında gelişiminin kritik erken döneminde olan bebeği de önemli derecede etkilemektedir (14).

Beyin gelişiminde normal D vitamini düzeylerinin önemli olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. D vitamini, farklı dokularda antiproliferatif etki göstermektedir ve gelişimsel D vitamini eksikliğinin beyin yapısında ve fonksiyonunda değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (12). Cui ve diğ. (31) ratlarla yaptıkları çalışmada, D vitamininin gelişmekte olan beyinde hücre proliferasyonunu düzenleyebileceğini rapor etmişlerdir. Deneysel çalışmalar, fetüsün immünolojik fonksiyonlarının gelişiminde de D vitamininin kritik rol oynadığını göstermektedir (9).

Yeni doğanın D vitamini depoları tamamen annenin D vitamini düzeylerine bağlıdır. Dolayısıyla maternal D vitamini yetersizliğinin bebekte raşitizm için majör risk faktörü olması şaşırtıcı değildir (12). Veriler gebelikte maternal D vitamini düzeyinin intrauterin iskelet mineralizasyonunu, kas gelişimi ve adipozite ile birlikte iskelet büyümesini etkilediğini göstermektedir (14). Kötü iskelet mineralizasyonuna neden olmasına ek olarak, D vitamini yetersizliği birçok hastalıkla ilişkilidir. Anne karnında ve yaşamın erken döneminde D vitamini yetersizliğinin artmış tip 1 diyabet, astım

ve şizofreni riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12).

Raşitizm, gelişmekte olan kemik dokusundaki (epifizler kapanmadan önceki dönemde) mineralizasyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır. İlk olarak 19. yüzyılda salgın olarak görülen raşitizmin D vitamini yetersizliğine bağlı olduğu saptanmış ve büyümede gerilik, kas zayıflığı, iskelet deformiteleri, hipokalsemi, tetani ve nöbetlerle sonuçlanmıştır (32). Yeni doğanın serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonunun temel kaynağı annedir ve yeni doğanda D vitamini yetersizliğiyle ve infantil beslenmeyle ilişkili raşitizm gelişim riskinin belirlenmesinde maternal D vitamini durumu önem taşımaktadır (33).

Yetişkinlikte yaşanan osteoporotik kırılmaların, intrauterin ve erken yeni doğan döneminde maruz kalınan çevresel faktörlerle açıklanabileceği düşünülmektedir. Gebelik süresince maternal D vitamini düzeylerinin çocuğun iskelet büyümesine etkisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada 198 yeni doğan 9 yaşına kadar takip edilmiştir. Annelerin gebelik sürecinde vücut yapısı, beslenme ve D vitamini düzeyleri değerlendirilmiştir. Gebeliğin geç döneminde 25(OH)D vitamini düzeyleri annelerin %31'inde yetersiz, %18'inde ise eksik bulunmuştur. Gebeliğin son döneminde azalmış 25(OH)D vitamini konsantrasyonları, 9 yaşındaki çocuklarda azalmış toplam vücut ($r = 0.21, p=0.0088$) ve bel omurgası ($r = 0.17, p=0.03$) kemik mineral içeriği ile ilişkili bulunmuştur. Gebe kadınlarda D vitamini takviyesinin (özellikle kış aylarında), çocukluk çağında osteoporotik kemik kırılmalarını azaltabileceği belirtilmiştir (34). Pasco ve diğ. (14)'nin yaptıkları çalışmada da kışın doğan bebeklerin radial kemik mineral içeriği, yazın doğan bebeklerden daha düşük bulunmuştur. Bu durumun gebelikteki D vitamini düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Avustralya'da yapılan başka bir çalışmada ise, 3. trimesterde D vitamini düzeyi düşük olan gebelerin, gestasyon süresi 0.7 hafta daha kısa, çocuklarının boy uzunluğu 4.3 mm daha kısa, üst orta kol ve göğüs kafesi çevresi ölçümleri daha düşük ve ayak ile diz boyu arasındaki mesafe 2.7 mm daha kısa bulunmuştur (35).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) düşük gelir düzeyine sahip 2251 gebe ile yapılan bir çalışmada, diyetle ve suplemanlarla toplam D vitamini alımının artmış bebek doğum ağırlığı ile ilişkisinin olduğu ve <200 IU/gün D vitamini alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığının önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. D vitamini alımı yeterli olan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ortalama 3202±9.2g, yetersiz olan gebelerin bebeklerinin ortalama doğum ağırlığı ise 3142±28.5g bulunmuştur (p=0.027) (36). Mannion ve diğ. (37)'nin çalışmasında da gebelerin günlük D vitamini alımının 1mcg artmasının bebeğin doğum ağırlığını 11g artırdığı (%95GA: 1.2-20.7) saptanmıştır.

“Yetersiz D vitamini alan toplumlarda fazla miktarda D vitamini alımı astıma karşı koruyucudur” hipotezi kurularak ABD'de yapılan bir çalışmada, gebelik süresince yüksek miktarda maternal D vitamini alımının erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışırtılı solumayı azaltabileceği rapor edilmiştir. Bu çalışmada günlük D vitamini alımı en yüksek (medyan: 724 IU) olan anneler, D vitamini alımı en düşük (medyan: 356 IU) olan annelerle karşılaştırıldığına çocukta tekrarlayan hışırtılı soluma riski önemli derecede azalmıştır (OR: 0.39, p<0.001). D vitamini alımında 100 IU artış (diyet ya da supleman ile) azalmış risk ile ilişkili (OR: 0.81, %95GA: 0.74-0.89) bulunmuştur (38). İskoçya'da yapılan başka bir çalışmada da gebelik süresince maternal D vitamini alımının artmasının erken çocukluk döneminde hışırtılı semptomlarını azalttığı gösterilmiştir (39).

D vitamininin immün sistem üzerine etkileri olduğu bilinmektedir ve alerjik hastalıkların önlenmesinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Maternal D vitamini alımının, 5 yaş çocuklarda astım ve alerjik rinit ile ilişkili olup olmadığını araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, annelerin D vitamini alımı besin tüketim sıklığı anketi ile saptanmış, çocuklar astım, alerjik rinit ve atopik egzama açısından değerlendirilmiştir. Maternal D vitamini alımının 5.1 mcg'ının yiyeceklerden ve 1.4 mcg'ının suplemanlardan geldiği saptanmıştır. Kadınların sadece %32'si supleman kullanmıştır. Yiyeceklerle alınan D vitamininin astım (Hazard ratio (HR): 0.80, %95GA: 0.64-0.99) ve alerjik

rinit riski (HR: 0.85, %95GA: 0.75-0.97) ile ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Tek başına suplemanlarla ilişki bulunmamıştır (40).

D vitamini suplemantasyonu ile ilgili 5 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde; D vitamini takviyesi yapılan bebeklerde tip 1 diyabet gelişme riskinin önemli derecede azaldığı rapor edilmiştir (OR: 0.71, %95GA: 0.60-0.84) (41). İsveç'te yapılan bir çalışmada ise D vitamini suplemantasyonu ile otoantikorlarının gelişimi arasında ilişki bulunmamıştır (42).

Maternal D vitamini düzeyleri ile yeni doğanın antropometrik ölçümleri, vücut kompozisyonu ve kardiyovasküler risk göstergeleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla yapılan bir çalışmada; 28-32. gestasyon haftasında olan 568 gebenin serum 25(OH)D vitamini konsantrasyonları ölçülmüştür. Bu gebelerin çocuklarının 5 ve 9.5 yaşlarında antropometrik ölçümleri, kan glikoz ve insülin konsantrasyonları, kan basıncı ve açlık lipit konsantrasyonları değerlendirilmiştir. Kavrama güçleri 9.5 yaşında el dinamometresi ile ölçülmüştür. Kas kütesinin değerlendirilmesinde kol kas alanı kullanılmıştır. Açlık insülin direnci HOMA indeksi ile değerlendirilmiştir. Altmış yedi kadında D vitamini eksikliği saptanmıştır (serum 25(OH)D vitamini düzeyi <50 nmol/L). D vitamini eksikliği olan annelerin çocuklarının 5 ve 9.5 yaşlarında, eksiklik olmayan annelerin çocuklarına göre daha düşük kol kas alanına sahip oldukları görülmüştür (p<0.05). İki grup arasında kavrama gücü açısından fark olmadığı saptanmıştır. Annelerinde D vitamini eksikliği olan çocukların 9.5 yaşında açlık insülin direnci, eksiklik olmayan annelerin çocuklarına göre daha yüksek bulunmuştur (p=0.04). Sonuç olarak düşük intrauterin 25(OH)D vitamini düzeylerine maruz kalma, çocuklarda daha düşük kas kütesi ve daha yüksek insülin direnci ile ilişkili bulunmuştur (43).

Kışın ve ilkbaharda doğanlarda şizofreni riskinin az ama istatistiksel açıdan önemli derecede arttığı bilinmektedir. Soğuk iklimli yerlere göç eden siyah derili bireylerde de şizofreninin daha sık görülmesi şizofreni ile D vitamini arasında ilişki olabileceğini akıllara getirmektedir. Danimarka'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında yeni doğan

D vitamini düzeyinin hayatın ilerleyen zamanlarında şizofreni ile önemli derecede ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada düşük serum 25(OH) D vitamini düzeylerinin 2 kat artmış şizofreni riski ile ilişkili olduğu saptanmış ancak yüksek serum 25(OH)D vitamini düzeylerinin de şizofreni riskini önemli derecede artırdığı bulunmuştur (44).

Son 10 yılda yayınlanan araştırmalarda, ülkemizde gebe veya doğurganlık çağındaki kadınların %46-80'inde D vitamini eksikliği olduğu bildirilmektedir (45-47). Ergur ve diğ. (46)'nin 2009 yılında yayınlanan çalışmasında ise gebe kadınların %81.8'inde orta derecede ya da şiddetli D vitamini yetersizliği olduğu rapor edilmiştir. Doğurganlık çağındaki kadınlarda yetersiz D vitamini alımı, örtünme ve yaşam tarzına bağlı olarak yetersiz güneş ışığı alma gibi nedenlerle ortaya çıkan maternal D vitamini yetersizliği, ülkemizde erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliği sıklığının artmasına yol açan önemli bir sorundur (8,47). Bu nedenle, yeni doğan döneminden itibaren D vitamini desteği önem kazanmaktadır. Sağlık Bakanlığı bu amaçla 2005 yılında "D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi"ni başlatmıştır. Serum 25(OH) D vitamini düzeyinin 10 ng/mL' nin altında olması; kişiye göre değişen bir süre sonunda raşitizme veya erişkinlerde osteomalaziye neden olmaktadır. Ülkemizde maternal D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olması nedeniyle, hayatın ilk haftasından itibaren beslenme şekli ne olursa olsun (anne sütü veya formüla) tüm bebeklere en az bir yaşma kadar, tercihen 3 yaşına kadar 400IU/gün D vitamini (günde 3 damla) uygulanmalıdır. Bu dozdaki D vitamini günde bir kez 3 damla olmak üzere yıl boyunca sürekli verilmelidir (8).

Gebelikte D vitamini yetersizliğinin yenidoğan üzerindeki etkileri kalıcı olabilir ve daha sonradan verilecek D vitamini desteği ile tam olarak düzeltilemeyebilir. Annedeki D vitamini eksikliğinin şiddetli olduğu durumlarda bebeklere verilen 400 IU D vitamini ile yenidoğan dönemindeki hipokalsemileri önlemek mümkün olmayabilir. Ayrıca bebeklere ilk hafta içinde D vitamini başlanması mümkün olmayabilir. Dolayısı ile erken yenidoğan döneminde D vitamini eksikliğinin önlenmesi ancak annelerin D vitamini düzeyinin yeterli ol-

ması ile sağlanabilir. Bu nedenle Sağlık Bakanlığı 2005 yılında başlatılan projeye ek olarak bu yıl mayıs ayından itibaren uygulanmakta olan "Gebelere D Vitamini Destek Programı"ni başlatmıştır. Bu program kapsamında; gebelerde kan 25(OH)D vitamini düzeyine bakılmaksızın D vitamini desteğine başlanır. Gebeye uygulanacak D vitamini desteği, gebeliğin 12. haftasından itibaren başlanmalı, gebelik süresince anneye destek sağlanmalı ve doğum sonrası 6 ay sürdürülmelidir. Doğum öncesi dönemde gebelere ve doğumdan sonraki dönemde annelere uygulanacak D vitamini dozu günlük tek doz olarak alınmak üzere 1200 IU (9 damla) olmalıdır. Gebeler, ek olarak önerilen D vitamini damlasının yanı sıra önerilen multivitamin içerikli ilaçları kullanmaya devam edebileceklerdir (48).

SONUÇ VE ÖNERİLER

- Maternal D vitamini yetersizliği ülkemizde ve birçok ülkede önemli bir halk sağlığı sorunu olup hem annenin hem de doğacak bebeğin sağlığını olumsuz yönde etkilemektedir.
- Bu sorunun çözülmesinde bireylerin bilinçlendirilmesi ve hükümetlerin koruyucu önlemler alması son derece önemlidir.
- Ülkemizde gebelik ve süt verme döneminde annelere D vitamini desteği sağlanması hem anne sağlığı bakımından hem de bebeklerde D vitamini eksikliğinin önlenmesi bakımından gereklidir.
- Sağlık Bakanlığı tarafından geliştirilen proje ve programların uygulanmasının bu önemli sorunun çözümünde etkili olacağı düşünülmektedir.
- Bütün gebe kadınların ve bebeklerin yeterli ve dengeli beslenmeye ek olarak günde 10-15 dakika süre ile güneşe çıkması teşvik edilmeli ve güneşten maksimum yarar sağlanabilmesi için bilinçli güneşlenme öğretilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Shils ME, Shike M, Ross AC, Caballero B ve Cousins RJ. *Modern Nutrition in Health and Disease*. (10. bs.) USA: Lippincott Williams &Wilkins. 2006.
2. Baysal A. *Beslenme*. (12. bs.) Ankara: Hatipoğlu Yayınevi. 2002.
3. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (suppl):1740-1747.
4. Geissler C ve Powers H. *Human Nutrition*. (11. bs.) Netherlands: Elsevier. 2005.
5. Holick MF. Medical progress vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357:266-281.
6. Öngen B, Kabaroğlu C ve Parıldar Z. D vitamininin biyokimyasal ve laboratuvar değerlendirmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2008; 6(1):23-31.
7. Barret H ve McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metabol* 2010; 24:527-539.
8. Sağlık Bakanlığı Belgeleri. D Vitamini Yetersizliğinin Önlenmesi ve Kemik Sağlığının Korunması Projesi Rehberi. TC Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. 2005; 14(5).
9. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010; 74:71-75.
10. Van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, Lips P, Middelkoop BJC, Verhoeven I ve Wuister JD. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84:350-353.
11. Cockburn F, Belton NR, Purvis NJ et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *BMJ* 1980; 281:11-14.
12. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(suppl):520-528.
13. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW ve Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:3517-3522.
14. Pasco JA, Wark JD, Carlin JB, Ponsonby AL, Vuillrmin PJ ve Morley R. Maternal vitamin D in pregnancy may influence not only offspring bone mass but other aspects of musculoskeletal health and adiposity. *Med Hypotheses* 2008; 71: 266-269.
15. Hossain N, Khanani R, Hussain-Kanani F, Shah T, Arif S ve Pal L. High prevalence of vitamin D deficiency in Pakistani mothers and their newborns. *Int J Gynecol Obstet* 2011; 112: 229-233.
16. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117(4):503-511.
17. Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, Hernan MA, Olek MJ, Willett WC, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology* 2004; 62(1):60-65 (abs.)
18. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V ve Brenner H. Meta-analysis: Serum vitamin D and breast cancer risk. *Eur J Cancer* 2010; 46(12):2196-2205.
19. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW ve Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203(4):1-6.
20. Sachan A, Gupta R, Das V, Agarwal A, Awasthi PK ve Bhatia V. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:1060-1064.
21. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, Sekiguchi S, Asano S, Udagawa Y ve Itoh M. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011; DOI 10.1007/s00774-011-0264-x.
22. Baker PN, Wheeler SJ, Sanders TA, Thomas JE, Hutchinson CJ, Clarke K, et al. A prospective study of micronutrient status in adolescent pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1114-1124.
23. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E ve Roberts JM. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the Northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137:447-452.
24. Patel MAB, Beg M, Akhtar N, Ahmad J ve Farooqui KJ. Serum calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationship among diabetic and non-diabetic pregnant women and their neonates. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2010; 4:204-209.
25. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K ve Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45(4):315-320.
26. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR ve Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metabol Res Rev* 2008; 24:27-32.
27. Chiu KC, Chu A, Go VLW ve Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79:820-825.
28. Clifton-Bligh RJ, McElduff P ve McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Med* 2008; 25(6):678-684.
29. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, Bauchner H ve Holick MF. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:940-945.
30. Agborsangaya CB, Surcel H-M, Toriola AT, Pukkala E, Parkkila S, Tuohimaa P et al. Serum 25-hydroxyvitamin D at pregnancy and risk of breast cancer in a prospective study. *Eur J Cancer* 2010; 46:467-470.
31. Cui X, McGrath JJ, Burne THJ, Mackay-Sim A ve Eyles DW. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25:227-232.
32. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2062-2072.

33. Kebashni T ve Pettifor JM. Maternal vitamin D status: Implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrin Metab Clin* 2010; 39(2):303-320 (abs.)
34. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, Gale CR, Dennison EM, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504):36-43.
35. Morley R, Carlin JB, Pasco JA ve Wark JD. Maternal 25- hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:906-912.
36. Scholl TO ve Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: Association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev* 2009; 85:231-234.
37. Mannion CA, Gray-Donald K ve Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174(9):1273.
38. Camargo CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, 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.
39. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW, Craig LCA, McNeill G, Martindale S, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:853-859.
40. Erkkola M, Kaila M, Kronberg-Kippila C, Ahonen S, Nevalainen J, Vejjola R, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely associated with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009; 39:875-882.
41. Zipitis CS ve Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93:512-517.
42. Brekke HK ve Ludvigsson J. Vitamin D supplementation and diabetes-related autoimmunity in the ABIS study. *Pediatr Diabetes* 2007; 8(1):11-14.
43. Krishnaveni GV, Veena SR, Winder NR, Hill JC, Nonan K, Boucher BJ, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and body composition and cardiovascular risk markers in Indian children: the Mysore Parthenon Study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93(3):628-635.
44. McGrath JJ, Eyles DW, Pedersen CB, Anderson C, Ko P, Burne, et al. Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67:889-894.
45. Hatun, Ş. Türkiye’de D vitamini yetersizliği. VII. Uluslararası Beslenme ve Diyetetik Kongresi. 14-18 Nisan. İstanbul, 2010.
46. Törel-Ergül A, Berberoğlu M, Atasay B, Şıklar Z, Bilir P, Arsan S, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1(6):266-269.
47. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS ve Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hast Derg.* 2003; 46:224-241.
48. T.C. Sağlık Bakanlığı Ana-Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Gebelerde D Vitamini Destek Programı Rehberi. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html>.