

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜLKEMİZ KOŞULLARINDA GEBELİK DÖNEMİNDE D VİTAMİNİ  
SUPLEMENTASYON DOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzman Dr. R. Gül YEŞİLTEPE MUTLU**

**Çocuk Endokrinolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**KOCAELİ-2012**

**T.C.**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ÜLKEMİZ KOŞULLARINDA GEBELİK DÖNEMİNDE D  
VİTAMİNİ SUPLEMENTASYON DOZUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzman Dr. R. Gül YEŞİLTEPE MUTLU**  
**Çocuk Endokrinolojisi Yan Dal Uzmanlık Tezi**

**Tez danışmanı ve Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Şükrü Hatun**

**Etik Kurul Onayı 21.02.2011- 2011/41**

**Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Fonu no: 2011/36**

**2012**

## **ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR**

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı kurucu öğretim üyesi ve rektör yardımcısı, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşe Sevim Gökalp'e,

Yan dal uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden bu yana hiç bir konuda desteğini benden esirgemeyen, tezimin hazırlık aşamasında özveri ile yardımcı olup, tecrübesi ve önerileri ile zenginleştiren değerli hocam Prof. Dr. Şükrü Hatun'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, eğitimime büyük katkısı bulunan değerli hocam Doç.Dr. Filiz Mine Çizmecioğlu'na,

Yan dal uzmanlık eğitimim boyunca güzellikleri paylaştığımız gibi zorluklara da beraber göğüs gerdiğimiz sevgili arkadaşlarım Uzm. Dr. Elif Özsu'ya ve Uzm. Dr. Ayşegül Yüksel'e,

Ekip arkadaşlarım Hemşire Sevgi Akbel, Hemşire Ebru Ercanlı, Psikolog Asuman Bayhan, Uzm. Diyetisyen Alev Keser'e,

Tezimin hazırlık aşamasında hastalarım ile iletişim kurmamda ve izleminde her türlü kolaylığı sağlayan İzmit Kadın- Doğum ve Çocuk Hastanesi Başhekimi Op. Dr. Yüksel Pehlevan'a ve ekibine,

Tezimin laboratuvar çalışmalarını yapan biyokimya laboratuvarı sorumlu teknisyeni Volkan Kara ve laboratuvar teknisyeni Erdem Yaşartürk'e

Tezimin istatistik çalışmaları sırasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Sibel Kalaça'ya,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi bu süreçte de bana koşulsuz destek olan, beni bugünlere getiren aileme, bana yaşama sevinci veren canım kızıma ve her daim hoşgörü ve anlayışla yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

*Kocaeli, 2012*

*Dr. R.Gül Yeşiltepe Mutlu*



## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ .....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE D VİTAMİNİN FONKSİYONLARI.....	3
2.1. D Vitamininin Kemik Dokusu Üzerine Etkileri.....	4
2.2. D Vitamininin Kemik Dokusu Dışındaki Etkileri.....	6
3. PERİNATAL D VİTAMİNİ METABOLİZMASI.....	7
3.1. Gebelikte D Vitaminini İhtiyacında Değişim .....	7
3.1.1. Gebelikte maternal-fetal kalsiyum ve D vitamini homeotazisi.....	7
3.2. Maternal D Vitamininin Fetus Üzerine Etkileri.....	9
3.3. Gebelikteki D Vitaminini Düzeyinin Bebek D Vitaminini Düzeyi Üzerine Etkileri	10
3.4. Maternal D Vitaminini Düzeyinin Anne Sütündeki D Vitaminini Miktarı Üzerine Etkileri.....	12
4. MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ .....	14
4.1. Tanı Ölçütleri .....	14
4.2. Dünyada ve Ülkemizde Maternal D Vitaminini Eksikliği.....	15
4.3. Maternal D Vitaminini Yetersizliğinin Anne ve Bebeklik Dönemine Etkileri.....	16
5. GEBELİK DÖNEMİNDE D VİTAMİNİ SUPLEMENTASYONU.....	18
5.1. Niçin Gerekli? .....	18
5.2. Gebelik Döneminde D Vitaminini Suplementasyonu İle İlgili Çekinceler.....	18

5.3. Daha Önce Yapılmış Antenatal D Vitamini Suplementasyon Çalışmalarının Sonuçları ve Uluslar Arası Kuruluşların Önerileri.....	20
Tablo 5.1. Gebelik dönemi D vitamini suplementasyonu çalışmaları(Devamı).....	22
5.4. Uluslararası Kuruluşların Önerileri.....	22
5.5. Ülkemizde D Vitamini Yetersizliği Çalışmaları ve Ücretsiz D Vitamini Destek Programı.....	23
6. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
6.1. Çalışma Grubu .....	26
6.2. Çalışma Protokolü.....	27
6.2.1. Gestasyon yaşının belirlenmesi.....	27
6.2.2. İlk görüşme .....	27
6.2.3. D vitamini preperatı .....	27
6.2.4. İzlem.....	28
6.3. Laboratuvar Çalışması .....	28
6.3.1. Serum 25OHD düzeyinin ölçümü.....	28
6.3.2. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalin fosfataz düzeyleri ile idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyinin ölçümü.....	28
6.3.3. Serum parathormon (PTH) düzeyinin ölçümü.....	28
6.4. İstatistiksel Analizler.....	29
6.4.1. “Intent-to-treat” analiz .....	29
7. BULGULAR.....	31
7.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri.....	31
7.2. Çalışma Grubunun Başlangıç Laboratuvar Bulguları .....	33
7.3. Olguların Başlangıç Serum 25OHD düzeyinin Giyim Tarzı, Yerleşim Yeri ve Gün Işığına Çıkma Süresine Göre Karşılaştırılması .....	34
7.4. D Vitamini Destek Dozlarına Göre Olguların Gruplandırılması .....	35
7.5. Olguların D Vitamini Kullanma Durumları.....	37

7.6. D Vitamini Suplementasyonu Öncesi Ve Sonrasında Olguların D Vitamini Düzeyindeki Değişim.....	38
7.6.1. Grupların kendi içlerinde suplementasyon öncesi ve sonrası 25OHD düzeylerinin karşılaştırılması .....	38
7.6.2. Sadece düzenli kullananlar ele alındığında gruplar arasında 25OHD düzeyini yükseltme miktarında anlamlı fark var mı? .....	39
7.6.3. Sadece D vitaminini düzenli kullananlar ele alındığında gruplar arasında tedavi sonrası 25OHD düzeyinin yeterli olma ( $\geq 20$ ng/ml) oranı arasında anlamlı fark var mı?.....	40
7.6.4. ‘Intention to treat’ analizi.....	40
7.7. Bebeklerin serum 25OHD düzeyleri.....	41
7.7.1. Bebeklerin 25OHD düzeyinin yeterlilik oranı ( $\geq 20$ ng/ml olma oranı).....	42
7.8. Bebeklerin doğum ağırlıkları ve D vitamini doz gruplarına göre doğum ağırlıklarının karşılaştırılması .....	42
7.9. Bebeklerin serum kalsiyum düzeyleri ve D vitamini doz gruplarına göre karşılaştırılması .....	43
7.10. Gebelerin hipervitaminoz bulguları açısından değerlendirilmesi .....	44
8. TARTIŞMA .....	46
9. SONUÇLAR VE GELECEK İÇİN ÖNERİLER.....	55
10. ÖZET .....	56
11. SUMMARY .....	58
12. KAYNAKLAR .....	60
EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU .....	74
ONAM FORMU .....	77

## **SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ**

IU:	Internasyonel unite
C22:	Karbon 22
C24:	Karbon 24
UV:	Ultra viyole
DBP:	Vitamin D bağlayıcı protein
CYP2R1:	Cytochrome P450, Subfamily IIR, Polypeptid 1
CYP27A1:	Cytochrome P450, Subfamily XXVIIA, Polypeptid 1
25OHD:	Kalsidiol
1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> :	Kalsitriol
PTH:	Parathormon
FGF-23:	Fibroblast growth factor 23
CYP24A1:	Cytochrome P450, Family 24, Subfamily A, Polypeptid 1
TRPV5:	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5
TRPV6:	Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6
VDR:	Vitamin D reseptörü
RANK:	Receptor Activator of NF-Kappa-B
PTHrP:	Parathormon related peptid
OR:	Odd ratio
Ca:	Kalsiyum



P: Fosfor

ALP: Alkalem fosfataz

EIA: Enzimo immuno assay

IOM: Institute of Medicine

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

Ark: Arkadaşları

SGA: Small for gestational age



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Böbrekte 1 $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini düzenleyen hormonlar (10) .....	4
Şekil 3.1: Gebelik ve laktasyon döneminde kalsiyum homeostazisi (Kaynak: Kovacs CS, Kronenburg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. Endocr Rev 1997;18(6):859).....	8
Şekil 5.1: Sağlık bakanlığı gebelik dönemi D vitamini destek programı akış şeması	25
Şekil 6.1: Tedavi gruplarına göre izlemde kalan/ izlemde çıkan kadın/bebek sayıları .....	30

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. 25OHD düzeyine göre vitamin D durumu: .....	15
Tablo 5.1. Gebelik dönemi D vitamini suplementasyonu çalışmaları .....	21
Tablo 5.2. IOM' un gebelik ve laktasyon dönemi için D vitamini önerileri.....	22
Tablo 7.1. Çalışma grubunun sosyo-demografik özellikleri.....	32
Tablo 7.2. Başlangıç 25OHD düzeylerine göre olguların serum Ca, ALP,PTH düzeylerinin karşılaştırılması .....	34
Tablo 7.3. Çalışma grubunun D vitamini destek dozlarına göre gruplandırılması ....	35
Tablo 7.4. Grupların bazal 25-OH-D, giyim şekli, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, yerleşim yeri açısından karşılaştırılması .....	36
Tablo 7.5. Grupların kendi içlerinde suplementasyon öncesi ve sonrası 25OHD düzeylerinin karşılaştırılması .....	39
Tablo 7.6. Bazal 25OHD düzeyleri ile suplementasyon sonrası 25OHD düzeyleri arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması.....	39
Tablo 7.7. Düzenli D vitamini alan vakaların yeterli 25OHD düzeyine ulaşma oranlarının gruplara göre karşılaştırılması .....	40
Tablo 7.8. Bebek 25OHD düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	41
Tablo 7.9. Bebeklerin serum Ca düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....	43
Tablo 7.10. Suplementasyon sonrası serum kalsiyum düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması .....	44
Tablo 7.11. Suplementasyon sonrası spot idrar kalsiyum/kreatinin oranının gruplara göre karşılaştırılması .....	45

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rikets, ilk kez 17. yüzyılda Daniel Whistler ve Francis Glisson tarafından İngiltere’de “English Disease” olarak tanımlanmış; D vitamini ile insan sağlığı arasındaki ilişki ise rikets tedavisinde 1900’lerin başında D vitamininin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. Rikets, Vitamin D’nin formülize edilmesi ve besinlerin Vitamin D ile zenginleştirilmesi ile birlikte gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde “eradike” edilirken gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı sorunu olmaya devam etmiştir. Son yıllarda ise ABD, Kanada (2 yılda 104), Avusturalya ( 10 yılda 126) ve İngiltere gibi ülkelere geniş vaka serileri yayınlanmıştır (1,2). D vitamini yetersizliğine bağlı klinik problemlerin (Rikets ve osteomalazi) günümüzde önemini koruması yanında D vitamini son yıllarda esas olarak iskelet sistemi dışındaki etkileri nedeniyle güncel bir konu haline gelmiştir.

Son 20 yılda dikkatler anne ve bebeğin biyolojik birliği temelinde D vitamini eksikliğinin anne ve bebeğin ortak bir sorunu olduğuna yoğunlaşmış ve bu çerçevede perinatal D vitamini eksikliği tanımlaması önem kazanmıştır (3). Maternal D vitamini eksikliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve “infantil rikets” için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra, bu bakış açısıyla D vitamininin özellikle kemik dışı etkileri bakımından gebelik döneminin kritik bir dönem olabileceği, gebelikteki D vitamin eksikliğinin fetus üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürebileceği üzerinde durulmaktadır.

Gebelik döneminde D vitamini desteği ve kullanılacak D vitamini dozları konusunda tartışmalar artarak sürmekte, uluslar arası kuruluşların günde 600 IU D vitamini verilmesi yolundaki önerisine karşın bazı gruplar ancak günde 4000 IU D vitamini verilmesinin gebelik döneminde D vitamini düzeyini yeterli hale getirebileceğini ileri sürmektedir (4). Bunun yanında ülkeler arasında D vitamini eksikliği derecesi ve sıklığı bakımından farklılıklar bulunmakta, dolayısıyla bizim gibi gebe kadınlarda % 80’e varan D vitamini eksikliği rapor edilen ülkelere hangi D vitamini dozunun destek için kullanılabileceği ayrıca önem taşımaktadır.

Ülkemizde başarılı bir şekilde devam eden bebeklere ücretsiz D vitamini desteği programının gebelere de genişletilmesi kararı verilmiş ve bu programda gebelere 3.aydan itibaren günde 1200 IU D vitamini verilmesi kararlaştırılmıştır.

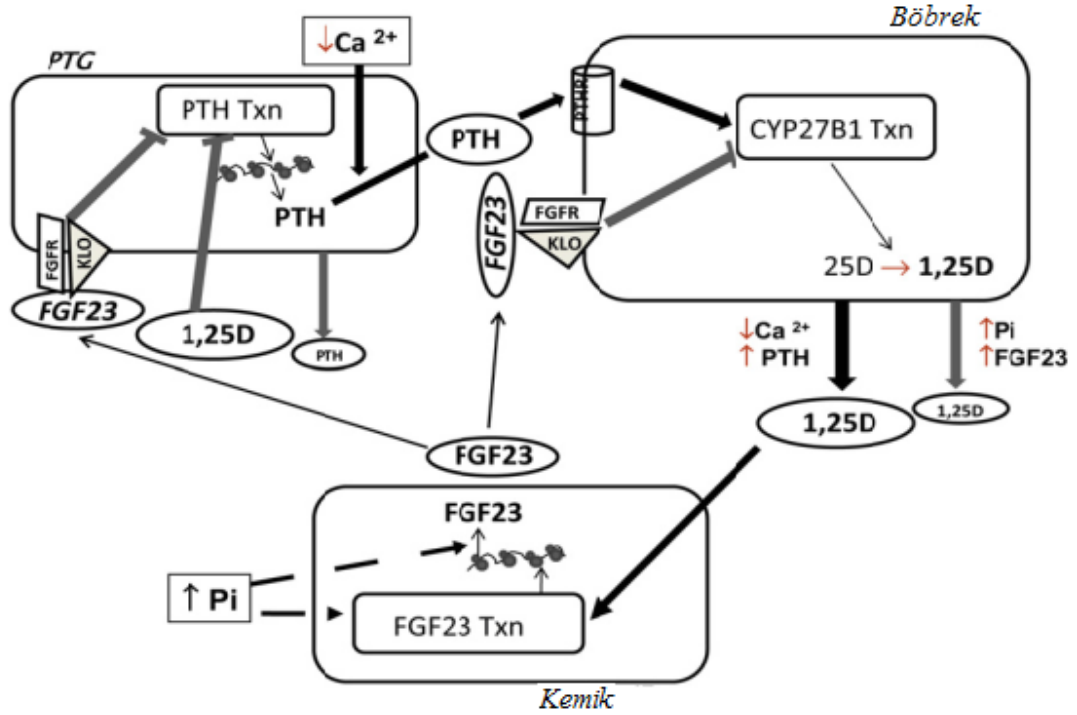
Bu randomize-kontrollü müdahale çalışması esas olarak gebelerde önerilen D vitamini destek dozu ile ilgili olarak planlanmış ve uluslar arası kuruluşların önerdiği 600 IU, ülkemizde kullanılan 1200 IU ve bazı çalışmaların asgari olarak önerdiği 2000 IU D vitamini desteğinin karşılaştırılması planlanmıştır.



## 2. D VİTAMİNİ METABOLİZMASI VE D VİTAMİNİN FONKSİYONLARI

Bir ön hormon olan D vitaminin kolekalsiferol (vitamin D3) ve ergokalsiferol (vitamin D2) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D3, hayvansal kaynaklı iken vitamin D2 bitkisel kaynaklıdır (5). Vitamin D2, karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te (C24) metil grubu içermesiyle D3 vitaminden ayrılır; bu durum D2 vitaminin D3'e göre 3-10 kat daha az biyolojik etkiye sahip olmasına yol açar (6,7). Vitamin D2 (ergokalsiferol), bitkisel bir sterol olan ergosterol' den UV (ultraviyole) ışını etkisiyle, vitamin D3 (kolekalsiferol) ise epidermiste 7- dehidrokolesterol (provitamin D3)'den UV ışını etkisiyle sentezlenir (6). Provitamin D3, epidermiste 290-315 nm dalga boyundaki UV-B ışının etkisiyle previtamin D3'e dönüşür. Previtamin D, daha sonra vitamin D'ye izomerize olarak hücre dışı boşluğa ve dermal kapiller damarlara geçerek dolaşımında vitamin-D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır ve bu şekilde karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrayarak (CYP2R1 ve 25-alfa hidroksilaz: CYP27A1 enzimi aracılığıyla) 25OHD (kalsidiol)'e dönüşür. 25OHD'nin fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik aktiviteye sahip olup olmadığı bilinmemekte, buna karşın vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan parametre olarak kullanılmaktadır. 25-OH-D, dolaşıma geçerek böbreğe taşınır ve burada 1- $\alpha$  hidroksilasyona uğrayarak (1- alfa hidroksilaz: CYP27B1 enzimi aracılığıyla) aktif metabolit olan 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol)' e dönüşür (8). Renal dokudaki 1-alfa hidroksilaz aktivitesi PTH tarafından kontrol edilmektedir. Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin böbrek dışında barsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu; dolayısıyla böbrek dışı dokularda da (lokal üretim) 25OHD düzeylerinin yeterli düzeylerde olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir (6). Dolayısıyla renal 1-alfa hidroksilaz aktivitesi ile paralellik gösteren serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyi, dokulardaki özellikle de intestinal dokudaki 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> düzeyini yansıtmamakta, bir kez daha vurgulanacak olursa lokal 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimi için serum 25OH-D düzeyinin normal olması gerekmektedir. 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> aktif metabolit olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa

olduğundan (4-6 saat) vücuttaki D vitamini durumunu göstermek için iyi bir parametre değildir. Serum ve dokularda kalsiyum ve fosfor düzeyinin artışı ve FGF23 (fibroblast growth factor 23) CYP27B1 ekspresyonunu baskılayarak 1-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, paratiroid hormon ve düşük kalsiyum/fosfor düzeyleri ise 1-hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> üretimini arttırır (6,9) (Şekil 1). FGF23, FGF ailesinin (FGF 19 ve FGF 21'i de içeren) parçasıdır. Klotho kofaktörün yokluğunda FGF reseptörlerine affinitesi oldukça düşüktür (10). 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'ün inaktivasyonu böbrekte 24 hidroksilasyon (24 hidroksilaz: CYP24A1 aracılığıyla) ile 24,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>'e dönüşmesi ile gerçekleşir. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol CYP24A1 ekspresyonunu arttırırken, hipokalsemi ve PTH azaltır (6).



Şekil 2.1: Böbrekte 1  $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesini düzenleyen hormonlar (10)

## 2.1. D Vitamininin Kemik Dokusu Üzerine Etkileri

Aktif D vitaminin temel görevi intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak parathormon ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini düzenlemektir. D vitamini düzeyi yeterli iken intestinal kalsiyum emilimi %30-80 arasında değişirken, D vitamini yetersizliğinde bu oran yalnız %10-15 dolayındadır

(11). Aktif D vitamini, kalsiyum taşıyıcı ve kanal genlerinin (örneğin kalbindin-D<sub>28</sub>, kalbindin-D<sub>9K</sub>, TRPV5, TRPV6) ekspresyonunu arttırarak böbrekten de kalsiyum ve fosforun geri emilimini de arttırır. Ayrıca endokondral kemik oluşumunu uyarır ve kıkırdak matriksinin mineralizasyonunu, kondrositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu, epifizyel hacmi arttırmak yoluyla uzun kemiklerin dayanıklılığını arttırır (12). D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda, kalsiyum düzeyindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir ve artan PTH etkisi ile bir taraftan renal tubullerden kalsiyum geri emilimi ve kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artar, öte yandan ise 1- $\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi de artar ve aktif D vitamini sentezi artarak kompensasyon sağlanmaya çalışılır. Yüksek PTH düzeyi ayrıca böbrekten fosfor kaybını da arttırır. Böylece düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri kemik mineralizasyonunun aksamasına yol açar. Bunlara ek olarak özellikle yüksek PTH etkisi ile giderek düşen fosfor düzeyi, hipertrofik kondrositlerin apoptozisini inhibe ederek hücrelerde ‘balonlaşma’ ve büyüme plağında “dezorganizasyon”a neden olur. Osteoid dokudaki mineralizasyon yetersizliği, epifizler kapanmadan önce rikets, kapandıktan sonra ise osteomalazi olarak bilinen klinik tablolar ile sonuçlanır (11,13).

Aktif D vitamini (kalsitriol), vitamin D reseptörüne bağlanarak (VDR) etkilerini gerçekleştirir. VDR, 11-ekzon VDR geni tarafından kodlanan 427-aa bir proteindir (14). VDR nakavt edilmiş fare modeli üzerinde yapılan çalışmalarda kalsitriolün intestinal kalsiyum emiliminin uyarılması, PTH gen transkripsiyonunun baskılanması, kemik matriks proteinlerinin düzenlenmesi ve RANK (receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B) ekspresyonunu indüklemek yoluyla osteoklast farklılaşmasına katkıda bulunmak gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir (15). Aynı çalışmada, D vitamini eksikliğinde ortaya çıkan iskelet bulgularından asıl olarak hipofosfateminin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum, kondrosit farklılaşmasından sorumlu olmakla beraber, serum fosforu düştüğünde hipertrofik kondrositlerin terminal farklılaşması için gerekli olan apoptozis inhibe olmaktadır (15).



## 2.2. D Vitamininin Kemik Dokusu Dışındaki Etkileri

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma kemik dışında da çok sayıda dokunun (beyin, prostat, meme, kolon, immün hücreler gibi) VDR içerdiğini göstermiştir (5,9,16,17). Prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda kolon, prostat ve meme kanserinin daha sık görüldüğünü ileri sürmektedir (18-22). Ayrıca D vitamini yetersizliği ile multipl skleroz, romatoid artrit, osteoartrit, tip 1 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır (23-28). Son yıllarda VDR nakavt fare modelinden elde edilen bilgiler vitamin D eksikliği durumunda immün sistemin “gros” olarak normal olduğunu fakat tetik çekici faktörlerin varlığında Tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin arttığını, spontan kanser oluşumunda artma olmadığını fakat onkogen ve kemokarsinojenlerin kolaylaştırdığı tümörlere eğilimin arttığını, ayrıca renin yüksek hipertansiyon kardiyak hipertrofi ve tromboz eğiliminde artışın söz konusu olduğunu göstermiştir (29). Bu araştırmalar dikkatleri D vitamininin kemik dışı (klasik olmayan) etkilerine yöneltmiştir.

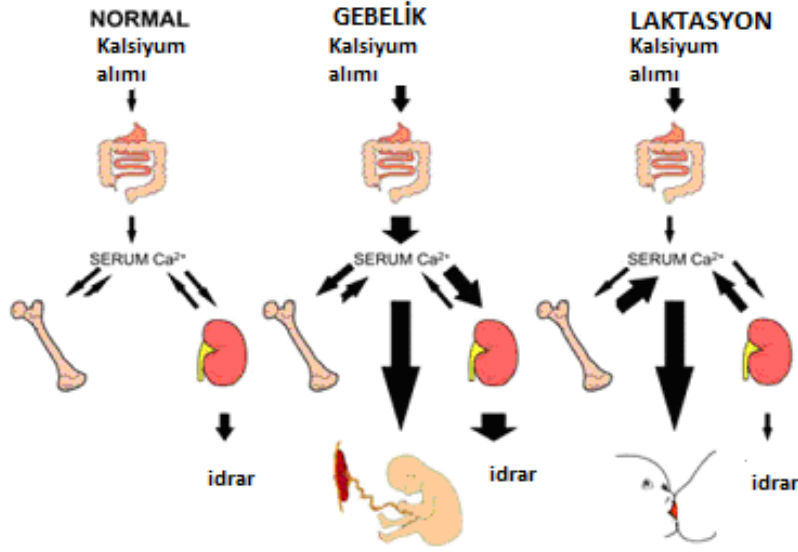
### **3. PERİNATAL D VİTAMİNİ METABOLİZMASI**

#### **3.1. Gebelikte D Vitamini İhtiyacında Değişim**

##### **3.1.1. Gebelikte maternal-fetal kalsiyum ve D vitamini homeotazisi**

Plasental Ca transferi D vitamininden bağımsız olduğu için fetus Ca homeostazını sürdürmek için plasental D vitamini transferine pek ihtiyaç duymaz. Ancak doğumdan sonra bu durum geçerli değildir ve bebekler kalsiyum metabolizmasını ve sağlıklı kemik gelişimini sürdürmek için D vitaminine bağımlıdır. Gebelik döneminde plasenta ile fetusa günde 25-250 mg Ca geçişi olur, fetusun Ca (total ve iyonize) düzeyi anneninkinden 1mg/dl daha fazladır. Özellikle 3. trimesterde olmak üzere gebelik sırasında maternal intestinal Ca emilimi %33 oranında artar. Bu süreç kısmen (1,25-OH)<sub>2</sub>D konsantrasyonunun artışı ve ayrıca PTHrP, estradiol, plasental laktojen ve prolaktin gibi düzenleyici faktörlerin etkileriyle ilişkilidir. Fetal iskelet sisteminin %80'inin mineralizasyonu 25. hafta ve doğum arasındaki süreçte tamamlanır. Doğumda total vücut Ca miktarı 30 gr'dır ve %99'u kemiklerde bulunur. Fetal plazma Ca ve P düzeyleri neonatal döneme ve hatta erişkin döneme göre daha yüksektir. Bu nedenle fetal dolaşımında kalsitonin düzeyi yüksek, PTH ve aktif D vitamini düzeyleri düşüktür. Doğumda maternal Ca ve P transferi kesilince ilk 24-36 saatler arasında PTH düzeyi yükselmeye başlar. Postnatal dönemde yeni doğan, Ca metabolizmasını idame ettirmek için D vitaminine bağımlı hale gelir. Bu yüzden D vitamini eksikliği durumunda serum Ca konsantrasyonu hızla düşebilir (3).

Gebelik boyunca plasentadan fetusa (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D geçişi olmazken) 25OHD geçişi olur. Kordon kanı 25OHD konsantrasyonu anneninkinin %80-100'ü kadardır. 25OHD'nin yarılanma ömrü 2-3 hafta arasında değiştiğinden doğumdan sonra bebeğe eksojen D vitamini sağlanmazsa 25OHD düzeyi hızla düşer (3). (Şekil 2'de gebelik ve laktasyon döneminde kalsiyum metabolizması gösterilmiştir)



Şekil 3.1: Gebelik ve laktasyon döneminde kalsiyum homeostazisi (Kaynak: Kovacs CS, Kronenburg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. Endocr Rev 1997;18(6):859)

Gebelik boyunca, fetal kemik mineralizasyonunun gelişmesi için gereken kalsiyumun sağlanması amacıyla maternal D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında belirgin değişiklikler meydana gelir. Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlıdır. Gebeliğin sonunda -büyük kısmı 3. trimesterde olmak üzere- fetusa yaklaşık 25-30 gr kalsiyum geçmiş olur. Fetusa 3. trimester boyunca günde yaklaşık olarak 250 mg kalsiyum geçtiği tahmin edilmektedir (30-33). Annenin, fetal büyüme için gerekli olan bu kalsiyum desteğini 3 yolla sağladığı tahmin edilmektedir: 1) Diyetle alınan kalsiyumun barsaktan emilimini arttırarak 2) böbrekte kalsiyum tutulumunu arttırarak 3) kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırarak. Bunlardan en etkin olanı intestinal kalsiyum emilimindeki artıştır. Özellikle 3. trimesterde fraksiyone kalsiyum emilimi gebelik öncesine göre %35-60 oranında artmıştır (34).

Gebeliğin ilk üç ayında maternal serum kalsiyum düzeyi düşer; serum albümin düzeyindeki düşüş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanının genişlemesi nedeniyle bu durum gestasyon boyunca devam eder. Ancak iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri görece olarak sabit kalır. İlk trimesterde PTH düzeyi gebelik öncesi

PTH düzeyinin %10-30'una kadar düşer; gebeliğin 2. yarısında yine gebelik öncesi düzeye döner. Gebeliğin erken döneminden itibaren plasenta, amnion, desidua, umbilikal kord, meme ve fetal paratiroidden PTH-related peptid (PTHrP) salgılanır ve gestasyon boyunca miktarı artar. Serum kalsitriol düzeyi gebelik ilerledikçe iki kattan fazla artış gösterir. Vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonunun artmasına rağmen serbest 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (kalsitriol) konsantrasyonu da gebelik boyunca yüksek kalır. Gebelikte renal kalsitriol sentezi PTHrP yanında prolaktin, östrojen ve insan koryonik somatomammotropin ile de uyarılır. Kalsitriol, annenin renal dokusunun yanı sıra plasenta, desidua ve fetal böbrekten de salgılanır ve annenin ince barsaklarından kalsiyum emilimini artırır (35-37).

Çok sayıda çalışma bütün bu değişikliklerin annede gebelik sonrası kemik mineral dansitesinde %2-4 oranında azalmaya yol açtığını göstermiş olup, bu azalma en çok omurga ve distal radiusta gözlemlenmiştir (37-42).

### **3.2. Maternal D Vitamininin Fetus Üzerine Etkileri**

Gebelik süresince maternal D vitamini düzeyinin fetal kemik gelişimi, diş enamel yapısının oluşumu, ayrıca fetal büyüme ve gelişme için önemli olduğu bilinmektedir. Bu etkilerinin yanı sıra, maternal D vitamini düzeyinin hem doğumdan hemen sonraki hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (43). Merkezi sinir sisteminde birçok bölgede VDR reseptörü bulunmakta ve beyin dokusunda 1- $\alpha$ - hidroksilaz aktivitesi olduğu bilinmektedir (44). Farelerde gebelik dönemindeki D vitamini eksikliğinin bebeklerde ventriküllerde genişleme, “sinir büyüme faktörü” içeriğinde azalma, nöronal yapı ve nörotransmitter oluşumunu sağlayan gen aktivitelerinde düşüklük gibi erişkin döneme kadar süren değişikliklere neden olduğu rapor edilmektedir (45). Yine fare araştırmalarında gebelikteki D vitamini eksikliği ile şizofreni benzeri tablolar arasında ilişki olduğunu telkin eden bulgular saptanmış; bununla insanlarda şizofreni sıklığının yükseklerde ve ilkbahar aylarında doğanlarda sık olması arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır (46). Benzer şekilde gebelere yeterli D vitamini verilmesinin Tip 1 diyabet sıklığını azalttığını destekleyen gözlemsel veriler yayımlanmıştır (47).

Yine, gebeliğin geç dönemindeki maternal 25OHD vitamini düzeyinin, 9 yaşındaki tüm vücut, lomber spinal kemik mineral içeriği, kemik yaşı ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (48). Kanada’da yapılan bir çalışmada maternal süt alımı ile D vitamini alımının yeni doğanların büyüme parametreleri üzerine etkileri karşılaştırılmış ve D vitamini alımının doğum tartısı ile ilişkili olduğu; her 40 IU D vitamini alımı ile doğum tartısında 11 gr artış meydana geldiği saptanmıştır (49). Maternal D vitamini durumunun intrauterin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise umbilikal kordon kanındaki 25OHD vitamini düzeyi ile postnatal 3. ve 6. aylardaki baş çevresi ölçümünün korele olduğu bulunmuştur (50). Vitamin D eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin diğer bebeklere göre 200 gr civarında daha düşük doğum ağırlığı ile doğdukları bildirilmektedir (51). Bununla beraber bazı çalışmalar ise anne D vitamini düzeyi ile doğum ağırlığı arasında nötral bir ilişki olduğunu göstermiştir (52,53,54,55,56). Yakın zamanda Japonya’da yapılan bir çalışmada yenidoğan bebeklerdeki “fizyolojik “ kraniotabes sıklığının D vitamini düşüklüğü ile bağlantılı olduğu ve bu durumun intrauterin dönemdeki D vitamini eksikliğinin bir sonucu olduğu vurgulanmıştır (57).

Bunların yanı sıra iki ayrı çalışmada intrauterin dönemde daha fazla D vitaminine maruz kalan çocukların astım geliştirme sıklığının daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (58,59). Bunun aksine başka bir çalışmada ise annelerinin gebelik sırasında 25OHD düzeyi  $>75$  nmol/L ve  $< 30$  nmol/L olan çocuklar ekzema ve astım geliştirme riski açısından karşılaştırılmış ve yüksek D vitamini düzeyi olan grupta 9. ayda ekzema, 9 yaşında da astım açısından daha yüksek riskli bulunmuştur (54).

### **3.3. Gebelikteki D Vitamini Düzeyinin Bebek D Vitamini Düzeyi Üzerine Etkileri**

Umbilikal kordon D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu (serum 25OHD vitamini düzeyi) ile yakından ilişkilidir (60). Fetusun doğum anında (kordon kanında), maternal dolaşımdaki 25OHD konsantrasyonunun %60-100’ü kadar 25OHD konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin doğrusal olduğu ve farmakolojik dozlarda D vitamini alımında da geçerli olduğu saptanmıştır

(61,3). Önceki yıllarda ise kordon kanı 25OHD düzeyinin maternal 25OHD konsantrasyonundan en az %20 oranında daha düşük olduğu ileri sürülmüştür (62,63).

Son zamanlarda birçok farklı ülkede yapılmış çalışmalar maternal 25OHD düzeyi ile bebek 25OHD düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intra uterin dönemde başladığını göstermektedir (61,64-70). Maternal 25OHD düzeyleri doğumun gerçekleştiği mevsimle yakın ilişki göstermektedir. Yaz ve sonbahar aylarında doğum yapan annelerin 25OHD düzeyleri, kış ve ilkbahar aylarında doğum yapanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca koyu cilt rengine sahip anneler ve siyah ırktan olan annelerin 25OHD düzeyleri daha düşüktür (67,69,70).

Gebelik boyunca anneye uygulanan D vitamini suplementasyon dozu ile (dolayısıyla maternal 25OHD düzeyi ile) kord kanında ölçülen 25OHD ve kalsiyum düzeyleri de yakın ilişki göstermektedir. Örneğin 1980 yılında 1139 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, 12.gestasyon haftasından itibaren 400 IU/gün D vitamini alan ve D vitamini içermeyen plasebo alan gebelerin 24. ve 34. gestasyon haftasında alınan kordon kanı ile bebeklerinden postnatal 6. günde alınan kan örnekleri 25OHD, kalsiyum, fosfor açısından karşılaştırılmıştır. 25OHD düzeyi, D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin kordon kanında ve bebeklerinde daha yüksek bulunurken, postnatal 6. günde bakılan kalsiyum düzeyleri de D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (71). Başka bir çalışmada ise 28-32. gestasyon haftasından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu uygulanan gebeler ile plasebo verilenler karşılaştırılmış ve D vitamini suplemante edilen grupta maternal kalsiyum düzeyleri daha yüksek saptanırken kordon kanında kalsiyum düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Ancak D vitamini suplemante edilen annelerin bebeklerinde postnatal 3. ve 6. günde kalsiyum düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (50). Yine gebeliklerinin 6. ayından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu alan anneler ile sadece diyet yoluyla D vitamini alan annelerin (kontrol grubu) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kordon kanı örneklerinde 25OHD ve

1,25(OH)<sub>2</sub>D düzeyleri, D vitamini suplementasyonu alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (72). Geçtiğimiz yıl yayınlanan bir çalışmada gebelere uygulanan D vitamini suplementasyon dozlarına göre yenidoğan plazma 25OHD düzeyinin kordon kanı 25OHD düzeyine oranı bakılmış ve 400 IU grubunda bu oran %39,7, 2000 IU grubunda %58.2, 4000 IU grubunda ise %78,6 bulunmuştur (4). Bu sonuçlar gebelik döneminde suplemente edilen D vitamini dozu ile yenidoğan plazma 25OHD düzeyleri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak insan fetusunun D vitamini düzeyi tamamen annesinin D vitamini depolarına bağlıdır. Yani annenin D vitamini yetersiz ise fetusun da D vitamini yetersiz olacaktır. D vitamini yeterli olan annelerden doğan bebeklerde bile D vitamini suplementasyonu yapılmadığı takdirde postnatal 8. haftadan sonra D vitamini yetersizliği geliştiği düşünülecek olursa, D vitamini yetersizliği olan bir anneden doğan bebeklerde bu tablo çok daha hızlı gelişecektir. Bu nedenle de maternal D vitamini eksikliğinin yaygın olduğu bölgelerde D vitamini suplementasyonunun doğumdan hemen sonra başlanması gereklidir.

#### **3.4. Maternal D Vitamini Düzeyinin Anne Sütündeki D Vitamini Miktarı Üzerine Etkileri**

Anne sütündeki D vitamini içeriği ilk kez 1980'lerin başında ligand bağlayıcı analiz yoluyla ölçülmüştür (73-75). Anne sütündeki D vitamini aktivitesinin en önemli kaynakları vitamin D<sub>3</sub>, vitamin D<sub>2</sub> ve metabolitleri, 25(OH)D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>2</sub>'dir. Diğer metabolitler ise (1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> ve 25(OH)<sub>2</sub> D<sub>2</sub>) ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde bulunur (73,76-78). Anne sütündeki vitamin D'nin esansiyel formları olan vitamin D ve 25(OH)D, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karşılıklı ilişki içindedir. DBP'nin 25OHD ile bu çok sıkı olan bağı UVB maruziyetindeki ve vitamin D alımındaki değişikliklere rağmen 25OHD düzeyini sabit tutarken, vitamin D; UVB maruziyetindeki ve vitamin D alımındaki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir (79,80).

Anne sütündeki 25OHD konsantrasyonu, maternal dolaşımdaki 25OHD konsantrasyonunun %1'ini temsil ederken D vitamini konsantrasyonu maternal

dolaşımdaki D vitamininin %20-30' u kadardır. Bu durum annenin dışarıdan D vitamini alımı veya daha fazla UVB ışını maruziyetiyle anne sütündeki D vitamini konsantrasyonunun arttırılabileceğini göstermektedir (80-82). Bu bilgiler ışığında anne sütünün D vitamini aktivitesinin maternal vitamin D durumuna bağlı olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır (81-84). Yaz mevsiminde, her gün, gün ortasında 30 dk. güneş ışını görme ile emziren kadınların sütlerindeki D vitamini düzeyinin 48. saatte maksimum seviyeye çıktığı, 7 gün sonra ise eski haline döndüğü, aynı zamanda maternal 25OHD düzeyinde de artış olduğu ancak sütteki 25OHD konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir (81).

D vitamini düzeyi yeterli olan annelerin sütlerindeki D vitamini içeriği ortalama 22 IU/L (15-50 IU/L)' dir ve bu bebeklerin günlük D vitamini ihtiyaçlarından (400 IU/gün) oldukça düşüktür (85). Günlük 400 IU D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin sütlerindeki D vitamini içeriği de 25-78 IU/L arasında değişmektedir (73,81,82,84,86,87). Yüksek doz D vitamini desteği verilen (günde 6400 IU'ye kadar) annelerinse herhangi bir D vitamini intoksikasyon bulgusu gelişmeksizin, sütlerinde D vitamini konsantrasyonunun 873 IU/L' ye kadar çıktığı gösterilmiştir (86,87). Bununla birlikte anne sütündeki D vitamini düzeyini yeterli hale getirmek için annelere yüksek doz D vitamini verilmesi henüz kabul gören bir yaklaşım değildir.

Bütün bu bilgiler, anne sütüyle beslenen süt çocuklarının (ve annelerinin) ilave D vitaminine ve yeterli miktarda güneş ışığına ihtiyacı olduğunu göstermektedir.



## 4. MATERNAL D VİTAMİNİ YETERSİZLİĞİ

### 4.1. Tanı Ölçütleri

Erişkinlerde ve gebelerde D vitamini durumunu gösteren 25OHD düzeyinin normal değerleri ve D vitamini yetersizliği/eksikliği için hangi eşik değerlerin kullanılacağı konularında tartışmalar halen sürmekte olup bu konuda henüz kesin bir görüş birliği oluşmamıştır. Bundan yaklaşık 40 yıl önce yapılmış olan bir çalışmada sağlıklı olduğu bilinen bir popülasyonda 25OHD düzeyi ölçülmüş ve D vitamini düzeyi için normalin alt sınırı olarak 10-15 ng/ml olarak belirlenmiştir (88). Son zamanlarda ise 25OHD düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/l)'nin altına düştüğünde sekonder hiperparatiroidi olduğu dolayısıyla D vitamini yetersizliği için eşik değer olarak 32 ng/ml'nin alınması gerektiği üzerinde durulmaktadır (89-92). Bu bilgiler ışığında, erişkinlerde D vitamini eksikliği 25OHD düzeyinin 50 nmol/L' nin (25 ng/ml) altında olması, D vitamini yetersizliği ise 25OHD düzeyinin 50-80 nmol/L (25-32 ng/ml) arasında olması olarak tanımlanmıştır (93), ancak son zamanlarda D vitamini yetersizliği için 25OHDsınırlarını 20 ng/ml' nin altı olarak kabul eden görüşler de artmaktadır (94). Çocuklarda ise yakın zamanda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Cemiyetinin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25OHD düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren tabloya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (95).

Tablo 4.1. 25OHD düzeyine göre vitamin D durumu:

Vitamin D durumu	25OHD düzeyi, nmol/l(ng/ml)
Ağır eksiklik	$\leq 12,5$ (5)
Eksiklik	$\leq 37,5$ (15)
Yetersizlik	37,5-50 (15-20)
Yeterlilik	50-250 (20-100)
Fazlalık	$>250$ (100)
İntoksikasyon	$>375$ (150)

#### 4.2. Dünyada ve Ülkemizde Maternal D Vitamini Eksikliği

Son zamanlarda farklı ülkelerdeki doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelerde ve emziren annelerde D vitamini eksikliğinin sık görüldüğüne ve bu durumun hem anneler hem de bebekler için önemli riskler yarattığına ilişkin raporlar yayınlanmaktadır (96-102).

Maternal D vitamini yetersizliği bundan yaklaşık 20 yıl önce de dökümanite edilmiştir (60,103). En son veriler, İngiltere’de gebe kadınların %18’inde, Birleşik Arap Emirlikleri’nde %25’inde, İran’da %80’inde, kuzey Hindistan’da %42’inde, Yeni Zelanda’da %61’inde, Hollanda’da (batı kökenli olmayan) %60-84’ünde 25OHD düzeyleri 25 nmol/L’nin altında olduğunu göstermiştir (47,63-65, 104,105). Amerika Birleşik Devletleri’nde ise 2010 yılında yapılmış bir çalışmada ise farklı etnik gruplardan toplam 489 gebe kadından %41’inde D vitamini eksikliği, %41’inde D vitamini yetersizliği saptanmıştır (106).

Ülkemizde de maternal D vitamini eksikliği sık görülmekte olup ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. 1981 yılında yapılan bir çalışmada

hamileliklerinin büyük kısmı kış aylarında geçen annelerin %20'sinde serum 25OHD düzeyleri düşük bulunmuştur. 1989'da başka bir çalışmada doğumdan hemen sonra annelerin %55'inde 25OHD düzeylerinin düşük olduğunu gösterirken, 1998'de İstanbul'da yapılan çalışmada da reproduktif çağıdaki kadınların %66,6'sında 25OHD düzeyleri düşük saptanmıştır. Ankara'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise ekim ve kasım ayında doğum yapan annelerin %80'inde serum 25OHD düzeyi 40 nmol/L'nin altında ölçülmüştür. Kocaeli'de ise 75 gebe kadının D vitamini durumunun incelendiği çalışmada üçüncü trimesterde olguların %94,8'inde 25OHD düzeyi 25 nmol/L'nin altında bulunmuştur (107-110). Son olarak Ankara'da yapılan bir çalışmada gebe kadınların % 27'sinde, bebeklerin kordon kanında ise % 64 oranında D vitamini eksikliği bildirilmiştir (111). (İleri yaşlardaki osteoporozla bağlantılı olarak yapılan erişkin çalışmalarında ülkemizdeki 60 yaş üstündeki bireylerde de % 33,4-51 arasında D vitamini eksikliği rapor edilmektedir (112,113).

Ülkemizde yapılan araştırmalarda maternal D vitamini eksikliği için düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ve örtünmenin en önemli risk faktörleri olduğu üzerinde durulmuştur.

#### **4.3. Maternal D Vitamini Yetersizliğinin Anne ve Bebeklik Dönemine Etkileri**

Gebelik sırasında yetersiz D vitamini düzeyi vitamin D'nin transplasental geçişinin azalmasına yol açmanın yanı sıra annenin sağlığı üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Gebelikte D vitamini yetersizliğinin anoreksi ile ilişkisi bilinmektedir. Bu durum gebelikte yetersiz kilo alımına yol açabilir (49). Ayrıca D vitamini yetersizliği ile gebelik sırasında oluşan insülin direnci ve gestasyonel diyabet arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (114). Bu olumsuz etkilerin yanı sıra D vitamini yetersizliğinin preeklampsi için risk faktörü olabileceği üzerinde durulmaktadır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada maternal 25OHD düzeyindeki her 50 nmol/L'lik düşüşün preeklampsi riskini iki kat arttırdığı ayrıca preeklamptik annelerden doğan yeni doğanların 25OHD düzeylerinin kontrol grubuna göre 37,5 nmol/L daha düşük olduğu gösterilmiştir (115). D vitamini yetersizliği ile ilişkili başka bir maternal komplikasyonun da gebelik dönemi intrahepatik kolestaz olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca periodontal hastalıkların da D vitamini yetersizliği olan

gebelerde daha sık olduğu gösterilmiştir (116). Bununla beraber bu sonuçları destekleyecek daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Maternal D vitamini eksikliği yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve rikets için en önemli risk faktörüdür. Ülkemizde yapılan bir çalışmada annelerin 25OHD düzeyinin 25 nmol/L'den düşük oluşunun bebeğin 25OHD düzeyinin düşüklüğü için en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (OR = 15.2, p = 0.02) (102). Klasik olarak D vitamini eksikliğine bağlı rikets 6 ay- 2 yaş arasındaki dönemde görülürken maternal D vitamini eksikliği durumunda erken bebeklik döneminde (ilk 6, özellikle de ilk 3 ayda) rikets görülme sıklığı artmaktadır. Yine ülkemizde yalnızca anne sütü ile beslenen 3 ayın altında 42 rikets vakası rapor edilmiş ve bu vakaların % 78'nin hipokalsemik nöbet ile başvurduğu, en sık başvurunun ilkbahar ve kış aylarında olduğu bildirilmiştir. Bu dönemde görülen rikets vakalarında klinik ve radyolojik bulgular belirsiz olabilmekte ve vakalar evre I'den evre II'ye geçmeden (kompansasyon yetersizliği) hipokalsemi ile başvurmaktadır. Bu nedenle de erken dönem rikets vakalarında hipofosfatemi kadar normo ve hiperfosfatemi görülebilmektedir (117). Bizim gibi ülkelerde erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi vakalarında mutlaka D vitamini eksikliği düşünölmeli ve gerekli vakalarda derum 25OHD düzeyi bakılmalıdır.

Son yıllarda maternal D vitamini eksikliğinin konjenital rikets dışında da intrauterin büyüme geriliği, düşük doğum ağırlığına yol açtığı, ayrıca prenatal D vitamini durumu ile fetal ve neonatal immun sistem gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (116). Dahası başka bir çalışmada gebelik döneminde D vitamini alımı yetersiz olan annelerin bebekleri 16-24 ay arasında değerlendirildiğinde wheezing ve ekzemanın daha sık olduğu saptanmıştır (118).

## 5. GEBELİK DÖNEMİNDE D VİTAMİNİ SUPLEMENTASYONU

### 5.1. Niçin Gerekli?

- Gebelik döneminde D vitamini eksikliği/yetersizliği bütün dünya genelinde epidemik bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmekte ve gebelik döneminin D vitamini eksikliği açısından riskli bir dönem olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (119).
- Plasenta, desidua gibi gebeliğe spesifik dokulardaki CYP27B1 (vitamin D hormonal aktivatör enzim) ve vitamin D reseptörü varlığı gebelik döneminde D vitaminini daha da önemli kılmaktadır. Yukarıda da belirtildiği gibi maternal D vitamini durumu fetal ve perinatal D vitamini durumunu doğrudan etkilediği düşünülürse yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği için en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu görülmektedir.
- Genç kadınlarda ve gebelerde diyet yoluyla alınan günlük D vitamini yalnızca ortalama 80 IU/gün dolaylarında olup oldukça düşüktür (119). Ülkemizde gebelik döneminde yaygın olarak kullanılmakta olan multivitamin preparatlarında ise 200-400 IU D vitamini bulunmaktadır. Ülkemizden bildirilen neonatal hipokalsemik nöbet ve erken bebeklik dönemi rikets vakaları bu D vitamini dozlarının yetersizliğini ortaya koymaktadır (117, 120). Maternal (dolayısıyla perinatal/neonatal) D vitamini yetersizliğini ve buna bağlı klinik tabloları (konjenital-infantil rikets, neonatal hipokalsemi, hipokalsemik konvülsiyon gibi ) önlemek için gebelik döneminde annelere ek D vitamini desteği sağlanması zorunludur.

### 5.2. Gebelik Döneminde D Vitamini Suplementasyonu İle İlgili Çekinceler

Antenatal D vitamini suplementasyon çalışmaları güvenlik ve yan etkiler konusunda bazı soru işaretlerini de akla getirmektedir. Aşırı D vitamini maruziyetine bağlı olarak gebe ve fetusta ortaya çıkabilecek problemler çocuklar veya gebe olmayan erişkin çalışmaların sonuçlarından bağımsız olarak

değerlendirilmelidir. D vitamini intoksikasyonu riski suplementasyonun yapıldığı gebelik dönemi ve uygulama sıklığına göre değişebilir. D vitamini intoksikasyonunun mekanizmasını yalnızca gebelik döneminde Ca ve D vitamini metabolizmasında meydana gelen değişikliklerle açıklamak mümkün olmadığı gibi hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gibi klasik belirteçlerle ölçmek de yeterli değildir (121)

D vitamini suplementasyonunun yan etkileri ile ilgili başlıca çekinceler şöyle sıralanabilir:

1-Maternal hiperkalsemi olmasa dahi maternal dolaşımdaki yüksek D vitamini konsantrasyonu fetal kalsiyum metabolizmasını bozabilir mi?

Hayvan çalışmaları maternal D vitamini fazlalığı durumunda bile fetusun yüksek D vitamini konsantrasyonunun yol açabileceği kalsiotropik etkilere karşı korunduğunu göstermiştir (122). Benzer şekilde insan çalışmalarında da yoğun D vitamini maruziyetine karşın özellikle maternal hiperkalsemi yokluğunda fetusun hiperkalsemiden korunduğu gösterilmiştir (81,123). Antenatal D vitamini suplementasyonunun neonatal kalsiyum seviyelerini yükselttiğini göstermekle beraber bu durum D vitamini eksikliği açısından riskli popülasyonda teröpatik bir etki olarak kabul edilmektedir (121).

2- Gebelikte ekstra-renal D vitamini metabolizması eksojen D vitaminine karşı gebelik dışı döneme kıyasla daha hipersensitif bir durum meydana getirir mi?

Desidual-plasental  $1\alpha$ -hidroksilaz aktivitesi dolaşımdaki 25OHD konsantrasyonu artışına karşı hipersensitif bir durum oluşturabilir. Bununla beraber 1,25 (OH)D düzeyinin gebelikte en yüksek düzeye ulaştığı dönem 3. trimestr olup bu dönem fetusa transplasental kalsiyum geçişinin en yoğun olduğu dönemdir. Ayrıca gebelikte idrarla kalsiyum atılımı da artmakta olup bu durum intestinal kalsiyum emilimindeki artış dengelenmektedir (121) .

3- 25 hidroksilasyon dışında diğer yollarla oluşan D vitamini metabolitleri toksik olabilir mi?

Absorbe edilen D3 vitamininin 4 farklı akıbeti vardır. (1) karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrayıp 25-hidroksilli metabolitlere dönüşmek, (2) 25-hidroksilasyon dışındaki mekanizmalarla metabolize olmak, (3) yağ dokusu ve kemik dokusundaki gibi non-hidroksile durumda depolanmak, (4) idrar ve feçes yoluyla ekskrete edilmek.

Oral D vitamini alımını takiben meydana gelebilecek non-25-hidroksile metabolitlerin biyolojik olarak aktif olabilecek konsantrasyonlara ulaşmadığı kabul edilmektedir. Bununla beraber çok yüksek D vitamini dozlarının serum 25OHD düzeyini monitorize etmekle gösterilemeyecek alternatif metabolitler oluşturabileceği ve bunların da kalsiyum metabolizmasından bağımsız biyolojik etkileri olabileceği speküle edilebilir (121).

4- Antenatal D vitamini suplementasyonuna bağlı olarak klinik ve morfolojik fetal etkiler gözlenebilir mi?

Bazı hayvan çalışmalarında, örneğin tavşanlarda 26-90 mg/kg kümülatif D vitamini dozlarında fetal, plasental toksisite (büyüme duraklaması, defektif osteogenezis, ölüm gibi) bulguları gözlemlenmiştir (124). 1960 ve 1980'li yıllarda yayınlanan bazı hayvan çalışmalarında da yüksek D vitamini dozlarına bağlı kraniofasial ve aortik anomaliler (Williams sendromuna bezer şekilde) rapor edilmiştir (125).

İnsan çalışmaları ise hayvan çalışmalarının aksine yüksek dozda D vitamini ile Williams sendromu arasında kanıta dayalı herhangi bir ilişki kurulamayacağını göstermiştir (126,127,128,129).

### **5.3. Daha Önce Yapılmış Antenatal D Vitamini Suplementasyon Çalışmalarının Sonuçları ve Uluslar Arası Kuruluşların Önerileri**

Antenatal D vitamini suplementasyonu güncel bir konu olmakla beraber suplementasyon dozuyla ilgili tartışmalar hala sürmekte olup üzerinde henüz görüş birliği oluşmamıştır. Geçmiş yıllarda yapılan kısıtlı sayıdaki çalışmaların özellikleri ve sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 5.1. Gebelik dönemi D vitamini suplementasyonu çalışmaları

Yazar, Yıl	Örnek Büyüklüğü	Yöntem	Amaçlar ve bulgular	Sonuçlar
Marya ve ark, 1981 (130)	120 Hindu vaka n:80, kontrol n:75	Randomize, riskli gebeler	25 vaka 1200 U/gün D vit, 20 vaka 7. Ve 8. ayda 600.000 U D vit	Suplementasyon ile doğum ağırlığında artış
Brooke ve ark, 1980(50)	126 Asyalı gebe n:59, kontrol gr n:67	RCT, kan seviyeleri ve infantların D vit durumları	1000 U/gün D vit	Maternal tartıda artış, SGA' da azalma, suplementasyon grubunda hipokalsemi
Stene ve ark, 2003 (131)	2213 Norveçli vaka, n:545, kontrol n:1668	Vaka-Kontrol çalışması, anket	Balık yağı veya D vit alımı çocuklarda TID riskini azaltıyor	İlişki saptanmamış
Mahomed ve ark, 2000 (132)		Sistematik derleme		SGAda azalma, maternal tartı artışı, daha az hipokalsemi ve kraniotabes
Sahu ve ark, 2009 (133)	84 Hintli vaka, A:14, B:35, C:35	Kontrollü çalışma	A: suplementasyon yapılmayan, B:5. ayda 60.000 U, C: 5. ve 7. ayda 120.00 U D vit.	C grubunun 25OHD düzeyinde anlamlı artış ama 80 nmol/l üzerine çıkan vaka sayısı anlamlı değil
Brough ve ark, 2010 (134)	402, n: 207, plasebo: 195	Çift kör, randomize, kontrollü	Mikronutrient destek (Pregnacare) ve plasebo gr karşılaştırması	Suplemente edilen grupta daha yüksek 25 OHD düzeyi



Tablo 5.1. Gebelik dönemi D vitamini suplementasyonu çalışmaları(Devamı)

Hollis ve ark, 2011(4)	350 Amerikalı gebe	Çift kör, randomize, kontrollü	Günlük 400, 2000 ve 4000 U D vit	4000 U/gün gebelikte güvenli
---------------------------	-----------------------	--------------------------------------	--	------------------------------------

#### 5.4. Uluslararası Kuruluşların Önerileri

Gebelik döneminde D vitamini suplementasyonu dünya genelinde kabul gören bir yaklaşım olsa da yeterli fetal gelişimi sağlayacak optimum 25OHD düzeyi ve uygulanacak D vitamini dozu hakkında tartışmalar sürmektedir.

Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) 2011 yılında yayınladığı raporda genel populasyon için serum 25OHD düzeyinin 20 ng/ml ve üzerinde olmasının yeterli olduğunu ve 30 ng/ml'nin üzerindeki 25OHD düzeyinin ek bir yarar sağlamadığını vurguladı (104). IOM' un gebelik ve laktasyon için önerdiği günlük D vitamini dozları tabloda verilmiştir.

Tablo 5.2. IOM' un gebelik ve laktasyon dönemi için D vitamini önerileri

Gebelik ve laktasyon dönemi	Önerilen günlük doz (IU/g)	Hedeflenen Serum 25 OHD düzeyi (20ng/ml)	Tolere edilen üst sınır(IU/G)
14-18 Yaş	600	20	4000
19-50 Yaş	600	20	4000

- Yine 2011' de ABD' nden Endokrin Cemiyeti'nin yayınladığı rehberde D vitamini eksikliği için sınır 25OHD düzeyinin 20 ng/ml olduğu fakat D vitaminin iskelet dışı faydalarının (sık görülen kanser tiplerini, otoimmün hastalıkları, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve infeksiyöz hastalıkları önlemek gibi) ancak 30 ng/ml' nin üzerindeki seviyelerde görülebileceğini ileri sürdü (135). Aynı raporda gebelik dönemi için önerilen günlük 600 U D vitamini dozunun yetersiz olduğu ve 25OHD düzeyini 30 ng/ml' nin üzerine çıkarmak için günlük en az 1000U D vitaminine ihtiyaç olduğu belirtildi; laktasyon dönemi için ise minimum 1400-1500

IU/gün, hatta D vitamini suplementasyonu başlanmayan bebeklerin anneleri için 4000-6000 IU/gün D vitamini önerisi yer aldı.

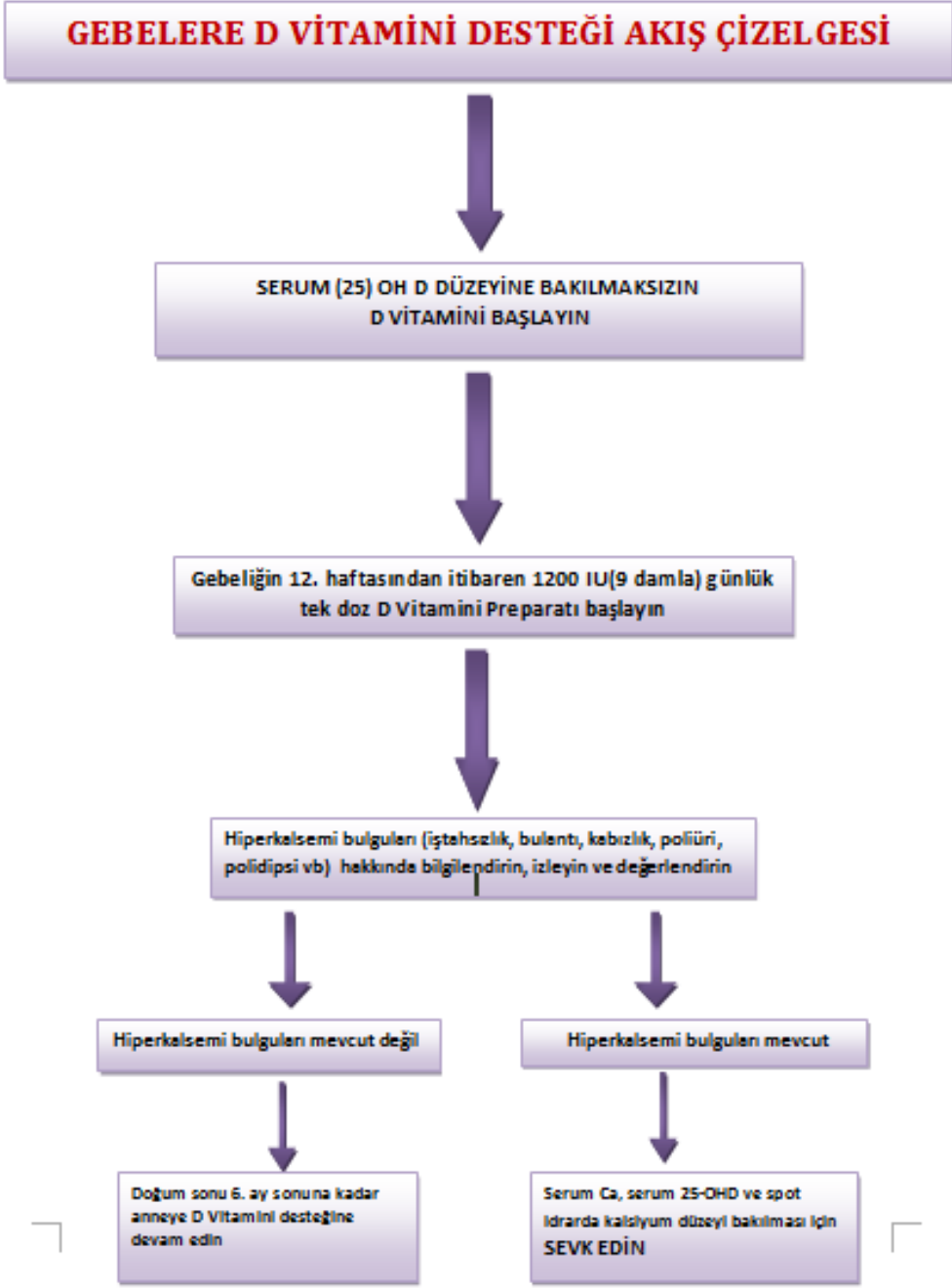
- IOM' un bu rapora cevaben yayınladığı bir başka makalede (136) ise 25OHD düzeyinin 16 ng/ml olmasının genel toplumun yaklaşık yarısında, 20 ng/ml üzerinde olmasının ise toplumun %97,5' inde kemik sağlığını korumada yeterli olduğu vurgulandı. Amerikan Endokrin Cemiyeti'nin aksine serum PTH düzeyinin azalmaya başladığı 25OHD düzeyinin 30 ng/ml olmadığı ve 16-50 ng/ml arasında farklı seviyelerde PTH düzeyinin plato çizdiği ileri sürüldü. Dolayısıyla bu iki önemli kuruluşun 25-OHD eşiği ve gebelik döneminde kullanılması gereken D vitamini dozu konularında uzlaşmadığı, bu nedenle de günlük pratikte hekimlerin farklı değerlendirmelerde ve uygulamalarda buldukları görülmektedir. Bazı yazarlar toplumdaki D vitamini eksikliği konusunda “abartılı” yaklaşımların olduğunu ve bunun da gereksiz D vitamini kullanımına neden olduğunu ileri sürmektedir.

### **5.5. Ülkemizde D Vitamini Yetersizliği Çalışmaları ve Ücretsiz D Vitamini Destek Programı**

Eski yıllarda ülkemizdeki 0-3 yaş grubundaki çocuklarda %1.67-19 arasında değişen rikets sıklığı bildirilmiştir (137,138). Erzurum'da 1998'de çocuk polikliniğine başvuran 0-3 yaş grubundaki vakalar arasında rikets sıklığı % 6 bulunmuştur (139). Benzer şekilde Ankara'da 2002-2003 yılları arasında bir yıllık dönemde polikliniğe başvuran 0-3 yaş grubundaki çocuklarda % 6,8 oranında rikets saptanmıştır (140). Bu araştırmalarda rikets tanısı alan çocukların düşük D vitamini alımı olduğu vurgulanmaktadır. Ortadoğu ülkeleri ve Türkiye'de yapılan bir çalışmada sosyoekonomik ve maternal faktörler ve yetersiz D vitamini desteğinin ülkemizde Rikets için başlıca risk faktörleri olduğu, bunun yanında hem Türkiye'de hem de Mısırda Riketsli hastalarda D vitamini eksikliğinin yanı sıra Ca alımının da düşük olması etiyolojide Ca alımı yetersizliğinin de katkısı olduğunu üzerinde durulmaktadır (141). Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Grubu'nun girişimleri ile Sağlık Bakanlığı tarafından 2005'de ücretsiz D vitamini desteği programı başlatılmış ve program çerçevesinde 2009 sonu itibarıyla 6

milyon bebeğe D vitamini damlası dağıtılmıştır (142,143). Erzurum bölgesinde bu kez daha geniş bir toplulukta ve D vitamini destek programı sonrasında 2008'de 39133 0-3 yaş grubunda ve polikliniklere başvuran çocuklar arasında yapılan bir çalışmada ise rikets sıklığı % 0.09 bulunmuştur (144). Grubumuzun yaptığı başka bir çalışmada da (Y28) günlük 400 IU D vitaminin 85 bebekten %83,5'inde yeterli 25OHD düzeyini sağladığı gösterilmiştir. Bu alışmalar süt çocukluğu döneminde günlük 400 IU D vitaminin D vitamini eksikliğini önlemede yeterli olduğunu göstermektedir.

Bebeklerdeki destek programına ek olarak lkemizde 9 Mayıs 2011 tarihinden itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından gebelik dönemi D vitamini destek programı uygulamaya konmuş olup bu program çerçevesinde Bilim Kurulu tarafından 12 haftalıktan itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası altı ay olmak üzere toplam 12 ay süreyle, annelere günde 1200 IU cretsiz D Vitamini desteği verilmesi uygun bulunmuştur.. Programa ait akış izelgesi aşağıda verilmiştir.



Şekil 5.1: Sağlık bakanlığı gebelik dönemi D vitamini destek programı akış şeması

## **6. GEREÇ VE YÖNTEM**

Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (Protokol no:2011/41). Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Proje fonundan (Protokol no:2011/36) desteklenmiştir.

### **6.1. Çalışma Grubu**

Çalışma, Mayıs 2011-Mayıs 2012 tarihleri arasında Kocaeli Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastanesi kadın-doğum polikliniğinde gebelik izlemi için başvuran kadınlarda, prospektif olarak yürütölmüş, randomize-kontrollü bir müdahale çalışmasıdır.

#### **Dahil etme kriterleri**

- 16 yaş ve üzerindeki gebeler
- Gebelik haftası 4 ve üzerinde
- Çoğul olmayan gebelik

#### **Dışlama kriterleri**

- 16 yaşından küçük gebeler
- Daha önceden bilinen kalsiyum metabolizması bozukluğu olan hastalar
- Tedavi başlanmamış tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar
- Çoğul gebeliği olan hastalar

Çalışmaya katılan tüm hastalara çalışmanın amacı, uygulanacak tedaviler ve yapılacak testler ile ilgili ayrıntılı bilgi verilip, yazılı onam alınmıştır.

## **6.2. Çalışma Protokolü**

### **6.2.1. Gestasyon yaşının belirlenmesi**

Gestasyon yaşı son adet tarihine göre belirlendi. Son adet tarihini hatırlamayan gebelerin gestasyon yaşı kadın doğum uzmanı tarafından yapılan prenatal US ile tayin edildi.

Hastalar, uygulanacak D vitamini suplementasyon dozuna göre random olarak 3 gruba ayrıldı. 1. gruptaki hastalara 600 U/gün, 2. gruptakilere 1200 U/gün, 3. gruptakilere 2000 U/gün D vitamini uygulandı. Randomizasyon için SPSS istatistik programı kullanıldı. Buna göre her bir grupta yer alan hasta sayısı sırasıyla 28, 31, 32 idi. 600 IU/gün D vitamini alan grup kontrol grubu olarak değerlendirildi.

### **6.2.2. İlk görüşme**

İlk görüşmede hastaların serum 25OHD, kalsiyum (Ca), fosfor (P), alkalin fosfataz (ALP) ve parathormon (PTH) düzeyleri için kan örneği alındı. D vitamini suplementasyonu başlanması için embriyonal dönemin sonlanmış olması dikkate alındı ve minimum 10. gestasyonel haftada suplementasyona başlandı. D vitamini verilen gebelere ek multivitamin preparatı verilmedi. Hastalara her gün aldıkları D vitamini dozunu işaretlemeleri için bir çizelge verildi.

### **6.2.3. D vitamini preparatı**

Çalışma grubundaki gebelere verilecek D vitamini preparatları, Sağlık Bakanlığı Ana- Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Şubesi'nden alınan izin ile Sağlık Bakanlığı Gebelik Dönemi D vitamini Destek Programı çerçevesinde Sağlık Bakanlığı tarafından sağlandı. D vitamini preparatları kolekalsiferol (Vitamin D3) içeren damla formundaydı ve 15 ml'sinde 50000 U D3 vitamini mevcuttu. Kadınlara her sabah alacakların damla sayısı ayrıntıları ile anlatıldı.

#### **6.2.4. İzlem**

Hastalar D vitamini suplementasyonu başladıktan ortalama 3 ay sonra kontrole çağrıldı. Tedavi gruplarına göre izlemde çıkan hasta sayıları Şekil 3 de gösterilmiştir.) Hastaların serum kalsiyum, fosfor, ALP, PTH ve 25OHD düzeylerinin tespiti için kan örneği ve hiperkalsiüri açısından spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranının değerlendirilmesi için idrar örnekleri alındı. Kontrolde hastaların günlük tedavi çizelgeleri kontrol edildi. Çalışma grubundaki gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları tıbbi kayıtlardan ve/veya aileden alınan sözel bilgi ile öğrenildi. Doğumdan sonraki ilk iki ay içinde yeni doğanların kan örnekleri serum 25OHD, kalsiyum, fosfor, ALP ve PTH çalışılmak üzere alındı.

### **6.3. Laboratuvar Çalışması**

#### **6.3.1. Serum 25OHD düzeyinin ölçümü**

Serum 25OHD düzeyi enzim-immuno assay (EIA) yöntemiyle ölçüldü (ids-immunodiagnostic systems). Üretici firmanın önerisine göre normal sınırlar erişkinler için 47,7-144 nmol/L olarak verilmiş olmakla beraber çalışmamızda D vitamini için yeterlilik sınırı 20 ng/ml ve üzeri olarak alınırken 10-20 ng/ml arası eksiklik, 10 ng/ml'nin altı ise şiddetli eksiklik olarak kabul edildi (104). Deney içi (intra assay) varyasyon katsayısı %6,7 deneyler arası (inter assay) varyasyon katsayısı %8,7 idi.

#### **6.3.2. Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri ile idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyinin ölçümü**

Serum kalsiyum, fosfor ve alkalen fosfataz düzeyleri ile idrar kalsiyum ve kreatinin düzeyleri Architect c systems ve Aeroset system (Abbott) kitleriyle Beckman CX-9 oto analizör cihazında ölçüldü. Spot idrar kalsiyum (mg/dl)/kreatinin (mg/dl) oranı üst sınırı gebelik dönemi için 0,8 ve üzeri olarak alındı (4).

#### **6.3.3. Serum parathormon (PTH) düzeyinin ölçümü**

Serum intakt parathormon (iPTH) düzeyleri “Roche diagnostics E-17 Modular Analytics” immünoanalizör cihazında orjinal kitiyle çalışıldı. Serum PTH

değeri için intra ve total varyasyon katsayısı sırasıyla %2,8 ve %3,4 idi. Üretici firmanın önerisine göre iPTH düzeyi için normal sınır 15-65 pg/ml idi ve 65 pg/ml'nin üzeri sekonder hiperparatiroidi olarak tanımlandı.

#### 6.4. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel değerlendirmede 'Statistical Package for Social Sciences (SPSS 16)' paket program kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama, standart sapma ve sıklık dağılımları kullanıldı. Karşılaştırmalı istatistikler için gruplar arası karşılaştırmalarda One-way Anova, Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, ki-kare testleri; grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testleri uygulandı. Değişkenler arasında  $p < 0,05$  fark anlamlı olarak kabul edildi. Çoklu karşılaştırmalarda istatistiksel anlamlılık düzeyine karar verebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapıldı.

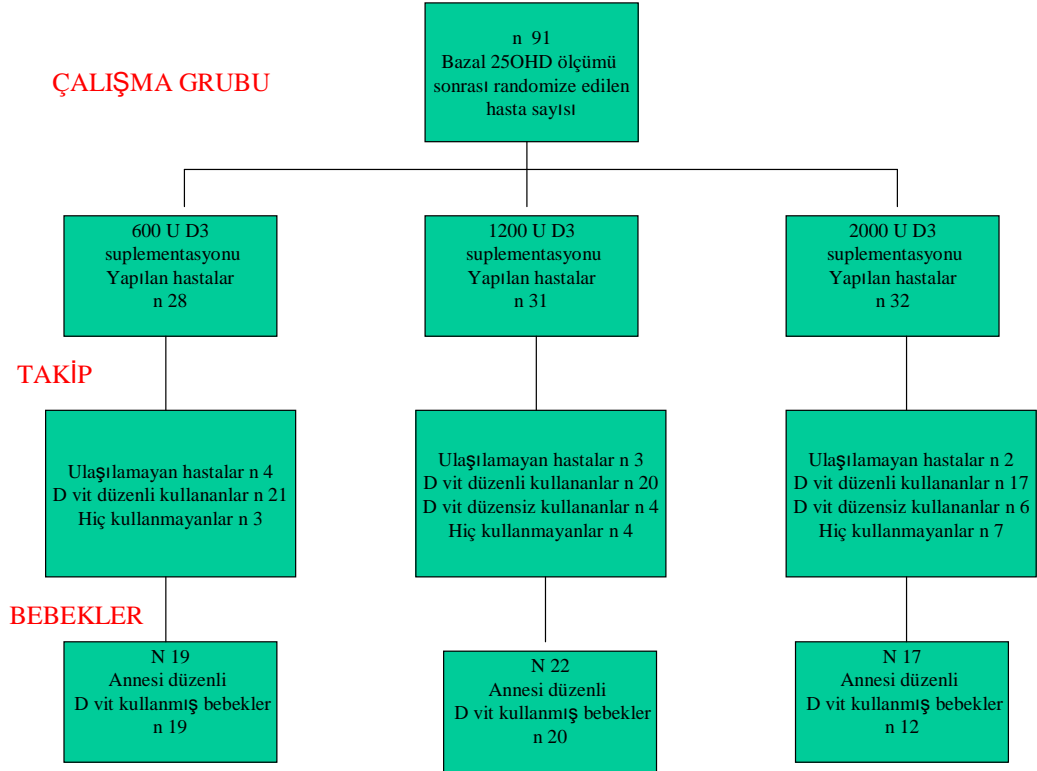
Her grup için yeterli D vitamini düzeyine (25OHD düzeyinin 20ng/ml ve üzerinde olması) ulaşma oranları hem per-protokol hem de "Intent- to treat" analizleriyle hesaplandı.

##### 6.4.1. "Intent-to-treat" analiz

Bir çalışma süresince çeşitli nedenlerle hastalar çalışmayı bırakabilir. Buna yol açan nedenler çalışma protokolü ihlali, hastanın yan etkiler ya da tedaviden memnun olmaması nedeni ile izleme gelmemesi, temas kurulamaması olabilir. Eğer bu hastalar (eksilen hastalar), eksik izlem nedeni ile değerlendirilmeye alınmazlarsa; belki de o ilaca ait bir sorun etkinlik değerlendirmesine alınmamış olabilir. Örneğin, A ilacı alan 20 hastadan 18 tanesi çalışmayı tamamlamış ve 10 tanesinde olumlu etki izlenmiştir. B ilacı alan 20 hastalık grupta ise 10 hasta ilaca bağlı yan etkiler nedeni ile çalışmayı erkenden bırakmak zorunda kalmış, çalışmaya devam eden 10 hastadan 8 tanesi ise olumlu yanıt vermiştir. Eğer, çalışma dışı kalanlar dışarıda bırakılırsa A grubunda başarı oranı 10/18 (%55), B grubunda ise 8/10 (%80) olur. Yani B ilacı A'dan iyidir. Bu tip analize **per-protokol analiz** (protokole göre analiz) denir. Halbuki gerçek yaşamda, ilacı yan etki nedeni ile bırakanların çok olması ilacın başarısızlığını gösterir. Bu nedenle aslında A grubunda başarı 10/20 yani %50, B grubunda ise 8/20 Yani %40'tır. Yani A ilacı B'den iyidir. Bu tip analize **intent-to**



**treat analiz** (tedavi amacına yönelik analiz) denir. Bu tip çalışmaların sonuçları verilirken analizin nasıl yapıldığı belirtilmelidir. Doğaldır ki, bir çalışmadan ayrılan ya da izlemde kaybolan hasta sayısının beklenenden çok olması o çalışmanın yürütülmesinde bir sorun olduğunun göstergesidir



Şekil 6.1: Tedavi gruplarına göre izlemde kalan/ izlemde çıkan kadın/bebek sayıları

## 7. BULGULAR

### 7.1. Çalışma Grubunun Genel Özellikleri

Kocaeli Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi Kadın-Doğum Polikliniklerine gebelik takibi için başvuran, yaş ortalaması  $27,3 \pm 5,1$  yıl (16,2-42,2 yıl, median: 26,6 yıl), gestasyon yaşı ortalaması  $8,9 \pm 2,4$  hafta (4,1-14,7 hafta) olan ve dahil etme kriterlerine uygun olan 91 gebe kadının serum 25OHD düzeyleri ölçüldü. Olguların %12'si (n:11) batı tipi, %88'i (n:80) ise geleneksel örtülü giyim tarzına sahipti. Gebelerden 2'si (%2,2) okur-yazar değildi, 2'si (%2,2) okur yazardı ancak ilkokula gitmemişti, 59'u (%64,8) ilköğretim mezunu, 20'si (%22) lise mezunu, 8'i (%8,8) üniversite mezunu idi. Yerleşim yeri kentsel alan olanların sayısı 62 (%68) iken kırsal alanda yaşayanların sayısı 29 (%32) idi. Hiç gün ışığından yararlanmayanların sayısı 23 (%25), günde 1-2 saat gün ışığından yararlananların sayısı 52 (%57), günde 3-5 saat yararlananların sayısı 16 (%18) idi. Aylık gelir düzeyi ortalama  $1435 \pm 866$  Türk Lirası (600-5000, median 1200) idi. Olguların serum 25OHD düzeyinin bakıldığı ay %74'ünde (n:66) Mayıs ayı, %22'sinde (n:21) Haziran, %2'sinde (n:2) Nisan, %2'sinde (n:2) Temmuz iken kontrol 25OHD düzeyinin bakıldığı ay %25'ünde (n:14) Kasım, %39,3'sinde (n:22) Aralık, %28,6'sinde (n:16) Ocak ve %7,1'sinde (n:4) Şubat'tı. D vitamini başlandığında olguların gebelik haftası ortalama  $25,4 \pm 4$  hf (min 10,4- max 36 hf) (median: 26 hf) idi. Kontrol 25OHD düzeyi müdahaleden ortalama 90,6 gün (53-120 gün) sonra bakılmıştı. Çalışma grubunun sosyodemografik özellikleri tablo 7.1' de verilmiştir.

Tablo 7.1. Çalışma grubunun sosyo-demografik özellikleri

Çalışma grubu	N= 91
Yaş (yıl)	27,3 ±5,1 (16,2-42,2 median 26,6)
Gestasyon yaşı (hafta)	8,9±2,4 (4,1-14,7 median 8,2)
Giyim tarzı	Batı tipi %12 (n= 11) Geleneksel örtülü %88 (n =80)
Eğitim düzeyi	Okur-yazar olmayan %2,2 (n =2) Okur-yazar ama ilkokula gitmeyen %2,2 İlköğretim mezunu %64,8 (n =59) Lise mezunu %22 (n =20) Üniversite mezunu %8,8 (n =8)
Yerleşim yeri	Kentsel alan %68 (n =62) Kırsal alanda %32 (n =29)
Gelir düzeyi (TL/ay)	1435±866 (600-5000, median 1200)
Gün ışığından yararlanma (saat/gün)	Hiç %25 (n =23) 1-2 saat %57 (n =52) 3-5 saat %18 (n= 16)
Başlangıç 25OHD düzeyi bakılan ay	Mayıs %74 (n =66) Haziran %22 (n =21) Nisan %2 (n =2) Temmuz %2 (n =2)

Tablo7.1. Çalışma grubunun sosyo-demografik özellikleri(Devamı)

---

Kontrol 25OHD düzeyi bakılan ay	Kasım %25 (n=14)
	Aralık %39,3 (n=22)
	Ocak %28,6 (n=16)
	Şubat %7,1 (n=4)

---

D vitamini desteği başlanan gestasyon yaşı (hafta)	25,4±4 (10, 4-36, median 26)
--	------------------------------

---

## 7.2. Çalışma Grubunun Başlangıç Laboratuvar Bulguları

Serum 25OHD düzeyi 10,4 ±3,4 ng/ml (4,9-24,8, median 9,8), serum kalsiyum düzeyi 8,9±0,48 mg/dl (7.8-10.4, median 9), serum fosfor düzeyi 3,2±0,47 mg/dl (1,4-4,2 median 3,3), serum alkalen fosfataz (ALP) düzeyi 55,2±16,4 IU/L (24-111, median 53), parathormon (PTH) düzeyi ise 28,6±15,5 pg/ml idi (6,4-76,5, median 25,9).

Olgular başlangıç serum 25OHD düzeylerine göre 3 gruba ayrıldı.

**25OHD düzeyi <10 ng/ml olanlar** n 47, %51.6 (1.grup)

**10-20 ng/ml olanlar** n 42, %46.2 (2.grup)

**≥20 ng/ml olanlar** n 2, %2.2 (3.grup)

Grupların serum kalsiyum, ALP, PTH düzeyleri karşılaştırıldı. Grupların serum kalsiyum ve ALP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken PTH düzeyi serum 25OHD düzeyi <10 ng/ml olan grupta (1.grup) diğer 2 gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması Tablo 7.2' de verilmiştir.

Tablo 7.2. Başlangıç 25OHD düzeylerine göre olguların serum Ca, ALP,PTH düzeylerinin karşılaştırılması

Grup	25-0H-D	25OHD	25OHD	P
	<10 ng/ml	10-20 ng/ml	≥20 ng/ml	
Serum Ca (mg/dl)	8,9±0,42 (7,8-9,8)	8,9±0,48 (7,8-10,1)	9,4±1,4(8,4-10,4)	0,7
Serum ALP (U/L)	53,7±15,7 (27-101)	57,2±17,5(24-111)	51,5±2,1 (50-53)	0,43
Serum PTH (pg/ml)	34,3±17,5(6,4-76,5)	23,1±10 (7,5-43,6)	12±5,8 (7,9-16)	0,043

### 7.3. Olguların Başlangıç Serum 25OHD düzeyinin Giyim Tarzı, Yerleşim Yeri ve Gün Işığın Çıkma Süresine Göre Karşılaştırılması

Serum 25OHD düzeyleri olguların giyim tarzına göre karşılaştırıldığında batı tarzı giyim şekli olanlar (n= 11) (25OHD düzeyi ortalama 11.5±4.9, minimum 6,7 maksimum 24,8 median 9,7 ng/ml) ile geleneksel örtülü giyim şekli olanlar (n= 80) (25OHD düzeyi ortalama 10,3±3,1; minimum 4,9; maksimum 22,8 median 9,8 ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,58). Yerleşim yerine göre 25OHD düzeyi karşılaştırıldığında kırsal alanda yaşayanlar (n= 29) (25OHD düzeyi ortalama 10,5±3,3; minimum 4,9 maksimum 22,8 median 10,5 ng/ml) ve kentsel alanda yaşayanlar (n= 62) (25OHD düzeyi ortalama 10,4±3,4, minimum 5,1 maksimum 24,8 median 9,8 ng/ml) arasında anlamlı fark saptanmadı (p= 0,78). Benzer şekilde gün ışığından yararlanma sürelerine göre 25OHD düzeyleri arasında yine istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0,1). Gün ışığından hiç yararlanmayanların (n=23) 25OHD düzeyi ortalama 9,6±4; minimum 4,9 maksimum 24,8 median 9,2 ng/ml, günde 1-2 saat gün ışığından yararlananların (n 52) 25OHD düzeyi ortalama

10,7±3,3; minimum 5,2 maksimum 22,8 median 10,3 ng/ml, günde 3-5 saat gün ışığından yararlananların (n=16) 25OHD düzeyi ortalama 10,8±2,7; minimum 6,9 maksimum 17,05 median 11,2 ng/ml idi.

25OHD düzeyi ile aylık gelir düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif, istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptandı (p= 0,014, r= 0,25).

#### 7.4. D Vitamini Destek Dozlarına Göre Olguların Gruplandırılması

Olgular D vitamini destek dozlarına göre randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Tablo 7.3. Çalışma grubunun D vitamini destek dozlarına göre gruplandırılması

D vitamini dozu (U/gün)	Grup
600	1.grup
1200	2.grup
2000	3.grup

Gruplar arasında yaş ortalaması, giyim şekli, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, yerleşim yerleri ve ortalama bazal serum 25OHD düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Grupların bazal 25-OH-D, giyim şekli, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, yerleşim yeri açısından karşılaştırılması Tablo 7.4' de verilmiştir).

Tablo 7.4. Grupların bazal 25-OH-D, giyim şekli, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, yerleşim yeri açısından karşılaştırılması

Gruplar	1.grup (600U) (n= 28)	2.grup (1200U) (n= 31)	3.grup (2000U) (n= 32)	P*
25OHD düzeyi ng/ml	9,9±2,9(5,1-17)  (%95 güven aralığı 8,8-11)  (median 9,5)	11,3±4,1(5,7-24,8)  (%95 güven aralığı 9,8-12,8)(median 10,8)	10±2,9 (4,9-17,4)  (%95 güven aralığı 8,9-11,1)(median 9,8)	0,39
Yaş (yıl)	29±5,7(21,5-42,2)  %95 güven aralığı 26,8-31,2  median 27,5	19,5±36,7(19,5-36,7)  (%95 güven aralığı 24,6-27,9)  median 25,6	26,6±4,8(16,1-35,5)  (%95 güven aralığı 24,8-28,3)  median 26,4	0,18
Giyim tarzı	Batı tarzı n 4, (% 14,3)  Geleneksel örtülü: n 24, (% 85,7)	Batı tarzı n 4, % 12,9  Geleneksel örtülü: n 27, (% 87,1)	Batı tarzı n 3, %9,4  Geleneksel örtülü n 29, (% 90,6)	0,55
Eğitim düzeyi	Eğitimsiz n 1 , (%3,6) İlköğretim n 20, (% 71,4)  Lise ve üstü n= 7, (%25)	Eğitimsiz n 2 , (%6,5) İlköğretim n 16, (% 51,6) Lise ve üstü n =13, (%41,9)	Eğitimsiz n 1 , (%3,1) İlköğretim n 23, (% 71,9) Lise ve üstü n= 8, (%25)	0,45

Tablo 7.4. Grupların bazal 25-OH-D, giyim şekli, eğitim düzeyi, aylık gelir düzeyi, yerleşim yeri açısından karşılaştırılması(Devamı)

Gelir düzeyi (TL/ay)	1632±1166 TL (700-5000)  %95 güven aralığı 1160-2103)  median 1300	1448±836 TL (700-4500)  %95 güven aralığı 1141-1755)  median 1200	1262±544 TL (600-3000)  %95 güven aralığı 1066-1458)  median 1150	0,4
Yerleşim yeri	Kent: n =19, (%67,9)  kırsal: n =9, % (32,1)	Kent: n =25, (%80,6)  kırsal: n= 6, % (19,4)	Kent: n =18, (%56,3)  kırsal: n =14, % (43,7)	1

(\* Kruskal-Wallis, Mann-Whitney U, ki-kare testleri uygulandı)

### 7.5. Olguların D Vitamini Kullanma Durumları

Başlangıç 25OHD düzeyi ölçülüp D vitamini suplementasyonu başlanan toplam 91 hastadan D vitaminini düzenli kullananların sayısı 58 (%63,7), düzensiz kullananların sayısı 10 (%11), hiç kullanmayanların sayısı ise 9 (%9,9) idi. Yani olguların %26,2'si (n=24) D vitaminini ya hiç kullanmamıştı ya da düzensiz kullanmıştı. Olguların %9,9'una (n=9) ulaşamadı. D vitamini dozu gruplarının düzenli kullanma oranlarına bakıldığında düzenli kullananların oranı 1. grupta (600 U/gün) %87,5 (n= 21), 2. grupta (1200 U/gün) %71,4 (n 20), 3. grupta (2000 U/gün) ise %56,7 (n= 17) idi. 3. grupta düzenli kullanım oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşüktü (p: 0,047). Yani doz arttıkça düzenli kullanım oranının azaldığı göze çarpmaktaydı.



## 7.6. D Vitamini Suplementasyonu Öncesi Ve Sonrasında Olguların D Vitamini Düzeyindeki Değişim

### 7.6.1. Grupların kendi içlerinde suplementasyon öncesi ve sonrası 25OHD düzeylerinin karşılaştırılması

(Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon testi kullanıldı.)

1. gruptaki olguların (600 U/gün D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n 21) suplementasyon öncesi ve sonrasındaki 25OHD düzeyleri karşılaştırıldığında bazal 25OHD düzeyi  $9,7\pm 2,6$  (5,1-14,6) ng/ml iken suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi  $17,1\pm 6,1$  (6,1-26,7) ng/ml olup suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p 0.001).

2. gruptaki olguların (1200 U/gün D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n 20) suplementasyon öncesi ve sonrasındaki 25OHD düzeyleri karşılaştırıldığında bazal 25OHD düzeyi  $11,4\pm 4,1$  (6,2-24,8) ng/ml iken suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi  $18,2\pm 9,7$  (6,3-46) ng/ml olup suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p 0.001).

3. gruptaki olguların (2000 U/gün D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n 17) suplementasyon öncesi ve sonrasındaki 25OHD düzeyleri karşılaştırıldığında bazal 25OHD düzeyi  $9,8\pm 3,2$  (4,9-17,4) ng/ml iken suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi  $24,7\pm 5,4$  (17,3-38,9) ng/ml olup suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi anlamlı olarak daha yüksekti (p 0.001). (Tablo 7.5.)

Tablo 7.5. Grupların kendi içlerinde suplementasyon öncesi ve sonrası 25OHD düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Bazal 25OHD düzeyi (ng/ml)	Suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi (ng/ml)	p değeri
1. grup (600 U)	9,7±2,6 (5,1-14,6)	17,1±6,1 (6,1-26,7)	0,001
2. grup (1200 U)	11,4±4,1 (6,2-24,8)	18,2±9,7 (6,3-46)	0,001
3. grup (2000 U)	9,8±3,2 (4,9-17,4)	24,7±5,4 (17,3-38,9)	0,001

### 7.6.2. Sadece düzenli kullananlar ele alındığında gruplar arasında 25OHD düzeyini yükseltme miktarında anlamlı fark var mı?

Her bir ilaç dozu grubunda, bazal 25OHD değeri ile müdahale sonrası 25OHD değeri arasındaki fark hesaplandı. Kruskal Wallis testi kullanılarak, tedavi gruplarındaki farklar karşılaştırıldı. Buna göre müdahale sonrası değer-bazal değer arasındaki fark (farklı D vitamini dozlarının serum 25OHD düzeyini yükseltme miktarı) incelendiğinde, 1. ve 2. Grupta meydana gelen değişikliğin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı; ancak 3. grupta 25OHD düzeyindeki yükselme miktarının 1. gruba oranla anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı (p 0,02) (Tablo 7.6.).

Tablo 7.6. Bazal 25OHD düzeyleri ile suplementasyon sonrası 25OHD düzeyleri arasındaki farkın gruplara göre karşılaştırılması

GRUP	Ortalama fark	SD	Min-max	Median	%95 güven aralığı
600 U	7,4	5,6	-5.4-14.9	8.4	4.6-10.1
1200 U	7,5	9,9	-3.8-37.8	5.3	2.6-12.4
2000 U	14,5	6,9	5.5-33.9	12.2	10.6-18.3

(p= 0,02; anlamlı fark 1. ve 3. grup arasındaki farktan kaynaklanmakta)

### 7.6.3. Sadece D vitaminini düzenli kullananlar ele alındığında gruplar arasında tedavi sonrası 25OHD düzeyinin yeterli olma ( $\geq 20$ ng/ml) oranı arasında anlamlı fark var mı?

1. grupta (600 U D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n 19) suplementasyon sonrası 25OHD düzeyinin yeterli sınıra ( $\geq 20$  ng/ml) ulaşma oranı n%42.1 (n 8) idi.
2. grupta (1200 U D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n18) suplementasyon sonrası 25OHD düzeyinin yeterli sınıra ( $\geq 20$  ng/ml) ulaşma oranı %38.9 (n 7) idi.
3. grupta (2000 U D vitamini alanlar ve düzenli kullananlar, n 15) ise suplementasyon sonrası 25OHD düzeyinin yeterli sınıra ( $\geq 20$  ng/ml) ulaşma oranı %80 (n 12) idi.

Bu oranlar karşılaştırıldığında 3.grupta (2000 U/gün D vitamini alan grup) suplementasyon sonrası 25OHD düzeyi yeterli ( $\geq 20$  ng/ml) olanların oranı, 1. ve 2. gruba göre anlamlı biçimde daha fazlaydı (p=0.03). (Tablo 7.7.)

Tablo 7.7. Düzenli D vitamini alan vakaların yeterli 25OHD düzeyine ulaşma oranlarının gruplara göre karşılaştırılması

	1. grup (600 U)(n=19)	2. grup (1200 U)(n=18)	3. grup (2000 U)(n=15)	p değeri
25OHD $\geq 20$ ng/ml olan vakalar	%42 (n=8)	%39 (n=7)	%80 (n=12)	0,03

### 7.6.4. ‘Intention to treat’ analizi

D vitamini doz grupları arasında gebelerin yeterli D vitamini durumuna ulaşma oranı açısından anlamlı fark saptanmasına rağmen ‘**intention to treat**’ analizi yapılırsa, yani suplementasyon sonrası 25OHD düzeyleri tedaviyi düzenli alsın/almasın tüm hastalarda bakılacak olursa;

1. grupta (600 U) son 25OHD  $>20$  ng/ml olanlar: n 8 total: 28, oran %28.6

2. grupta (1200 U) son 25OHD >20 ng/ml olanlar: n 7 total:31 , oran %22.5

3. grupta (2000 U) 25OHD >20 ng/ml olanlar: n 12 total: 32, oran %37.5 idi.

2000 U grubunda son D vitamini düzeyinin yeterli sınırdan olma oranı diğer gruplardan daha yüksek olmakla beraber, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0.57).

### 7.7. Bebeklerin serum 25OHD düzeyleri

Annesi düzenli D vitamini kullanan bebeklerin (n 51) serum 25OHD düzeyleri postnatal ortalama  $20.7 \pm 13.3$  günde (2-50.gün) ölçüldü. (Bu bebeklerin hepsine Sağlık Bakanlığı'nın D vitamini destek programı çerçevesinde postnatal 15. günde 400 U/gün D vitamini desteği başlanmıştır.) Bebeklerin ortalama 25OHD düzeyi  $23,7 \pm 13,2$  (3,3-74 ng/ml) saptandı. Maternal ve neonatal 25OHD düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde pozitif yönde, zayıf fakat anlamlı bir korelasyon saptandı (p= 0,001 r= 0,53).

Bebeklerin 25OHD düzeyleri gruplara göre karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü (p: 0,015). Bu anlamlı fark 1. ve 3. gruptaki annelerin bebeklerinin 25OHD düzeyi arasındaki farktan kaynaklanıyordu. Bebeklerin gruplara göre 25OHD düzeyleri tablo 7.8' de verilmiştir.

Tablo 7.8. Bebek 25OHD düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

GRUP	Ortalama	SD	Min-max	Median	%95 güven aralığı
600 U (n 19)	18.8	9.9	5.8-46	16.7	14.1-23.6
1200 U (n 20)	23.6	10	6.6-43.4	21.7	18.9-28.3
2000 U (n 12)	34	19.1	14.8-74	25.8	21.9-46.2

Grupların bebek 25OHD düzeyleri Npar, Kruskal-Wallis ile karşılaştırıldı; p 0,015.

Gruplar 2' li olarak Npar, Mann-Whitney testi ile karşılaştırıldığında anlamlı farkın 1. ve 3. grup arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (p 0,006).

### **7.7.1. Bebeklerin 25OHD düzeyinin yeterlilik oranı ( $\geq 20$ ng/ml olma oranı)**

Anneleri gebelik döneminde düzenli D vitamini supplementasyonu alan bebeklerin D vitamini durumlarının yeterli sınıra ulaşma oranları incelendiğinde

1. grupta (annesi 600 U/gün D vitaminini düzenli olarak kullanan bebekler, n =19) serum 25OHD düzeyi  $\geq 20$  ng/ml olanların oranı %36,4 (n= 8)

2. grupta (annesi 1200 U/gün D vitaminini düzenli olarak kullanan bebekler, n= 20) serum 25OHD düzeyi  $\geq 20$  ng/ml olanların oranı %52,4(n =11)

3. grupta (annesi 2000 U/gün D vitaminini düzenli olarak kullanan bebekler, n= 12) serum 25OHD düzeyi  $\geq 20$  ng/ml olanların oranı %91,6 (n =11) idi.

Üç gruptaki bebeklerin 25OHD düzeylerinin yeterlilik oranı Kruskal-wallis ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p 0,023). Gruplar kendi aralarında 2'li olarak One-way Anova yöntemiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farkın 1. ve 3. grup arasındaki farktan kaynaklandığı görüldü (p 0,006; <0.012).

### **7.8. Bebeklerin doğum ağırlıkları ve D vitamini doz gruplarına göre doğum ağırlıklarının karşılaştırılması**

Annesi düzenli olarak D vitamini supplementasyonu alan 53 bebeğin doğum ağırlığına bakıldığında ortalama doğum ağırlığı 3368 $\pm$ 464 gr (2080-4500 gr, median 3400 gr) idi. D vitamini doz gruplarına göre bebeklerin doğum ağırlıkları karşılaştırıldığında 1. gruptaki bebeklerin doğum ağırlığı 3375 $\pm$ 546 gr (2080-4400, median 3440 gr) 2. gruptaki bebeklerin doğum ağırlığı 3399 $\pm$ 469 gr (2690-4500,

median 3400 gr), 3. gruptaki bebeklerin ise doğum ağırlığı 3315±351 gr (2800-4050, median 3250 gr) olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,8). Bebeklerin doğum ağırlıkları ile maternal 25OHD düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon saptanmadı (p=0,83 r=0,01).

### 7.9. Bebeklerin serum kalsiyum düzeyleri ve D vitamini doz gruplarına göre karşılaştırılması

Annesi düzenli D vitamini kullanan bebeklerden (n=51) 46' sının serum kalsiyum düzeyleri postnatal ortalama 20.7±13.3 günde (2-50.gün) ölçülebildi. (Bu bebeklerin hepsine Sağlık Bakanlığı'nın D vitamini destek programı çerçevesinde postnatal 15. günde 400 U/gün D vitamini desteği başlanmıştı.) Bebeklerin ortalama kalsiyum düzeyi 9,9±0,6 mg/dl (7,8-10,8 median 10 mg/dl) saptandı. Her 3 gruptaki bebeklerin serum kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0,31) (Tablo 7.9). Bebeklerden hiçbirinde semptomatik hipokalsemi gelişmediği gibi hipervitaminoz bulgusu da izlenmedi.

Tablo 7.9. Bebeklerin serum Ca düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

GRUP	Ortalama serumCa (mg/dl)	SD	Min-max	Median
600 U (n =17)	9,7	0,69	7.8-10,7	9,9
1200U (n =19)	10,01	0,53	8,5-10,8	10,1
2000U (n =10)	10	0,64	8,8-10,8	10,3

### 7.10. Gebelerin hipervitaminoz bulguları açısından değerlendirilmesi

D vitamini suplementasyonu alan ve düzenli kullanan gebelerden 53'ünün suplementasyon sonrası serum Ca düzeyi ölçüldü ve ortalama  $8.9 \pm 0.42$  (min 7.9 ve max 10) mg/dl saptandı (hiç bir hastada hiperkalsemi gelişmedi). D vitamini doz grupları arasında suplementasyon sonrası kalsiyum düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmadı (p 0,5) (Tablo 7.10).

Tablo 7.10. Suplementasyon sonrası serum kalsiyum düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

GRUP	Ortalama serum Ca (mg/dl)	SD	Min-max	Median
600U/gün (n 19)	8,9	0,48	7,9-10	9
1200U/gün (n 19)	8,9	0,33	8,5-10	8,9
2000U/gün (n 15)	8,8	0,67	8,1-9,5	8,9

(p 0,5)

D vitamini suplementasyonu alan ve düzenli kullanan gebelerden 54'ünün suplementasyon sonrası spot idrar kalsiyum/kreatinin oranlarına bakıldığında  $0.13 \pm 0.12$  (min 0.01 ve max 0.65) olup hiç bir hastada hiperkalsiüri saptanmadı (gebelik döneminde spot idrar Ca/Cre için üst sınır 0.8). D vitamini doz grupları arasında suplementasyon sonrası spot idrar kalsiyum/kreatinin oranları açısından anlamlı fark saptanmadı (p 0,47) (Tablo 7.11).

Tablo 7.11. Suplementasyon sonrası spot idrar kalsiyum/kreatinin oranının gruplara göre karşılaştırılması

GRUP	Ortalama spot idrar Ca/cre oranı	SD	Min-max	Median
600U/gün (n 19)	0,11	0,12	0,01-0,4	0,07
1200U/gün (n 19)	0,15	0,11	0,01-0,41	0,14
2000U/gün (n 15)	0,15	0,17	0,01-0,65	0,08

(p 0,45)



## 8. TARTIŞMA

Ülkemiz ve ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde uzun yıllardan beri maternal D vitamini eksikliğinin önemli bir sorun olduğu bilinmektedir. Maternal D vitamini eksikliğinin anne/gebe üzerinde olumsuz etkileri olduğu gibi yenidoğan döneminde semptomatik hipokalsemi, konjenital rikets gibi tablolara ve erken süt çocukluğu döneminde ise infantil rikets tablosuna yol açtığı gösterilmiştir. Bu nedenlerle gebelik döneminde D vitamini desteği son zamanlarda giderek önem kazanmaktadır.

Gebelik ve laktasyon döneminde kalsiyum homeostazisinde önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Anneden fetusa plasenta aracılığıyla kalsiyum geçişi D vitamininden bağımsızdır. Ayrıca aktif D vitamininin plasental geçişi olmadığı halde 25OHD plasental yolla fetusa geçer. İn utero dönemde plasenta yoluyla geçen ciddi miktardaki kalsiyum ve fosfor, fetusun kalsiyum metabolizması ve kemik gelişimini sağlamada ana etkindir. İşte bu yüksek kalsiyum ihtiyacını karşılamak için maternal intestinal kalsiyum emilimi önemli oranda artmıştır. Doğumdan sonra plasental kalsiyum geçişi sonlandığı için yeni doğan, kalsiyum homeostazisini idame ettirmek için PTH ve D vitaminine bağımlı hale gelir. Bu dönemde yeni doğanın en önemli D vitamini kaynağı anneden geçen 25OHD'dir. Bu nedenle annenin D vitamini yetersizse yeni doğanunki de yetersiz olacaktır (3). Önceki yıllarda 25OHD'nin yarılama ömrünün 2-3 hafta olduğu göz önüne alınarak, yeni doğanlara D vitamini desteğinin 2. haftadan sonra başlanması önerilmiştir. Bu yaklaşım gebelik döneminde D vitamininin normal olmasını varsaymakta, dolayısıyla annenin D vitamini yetersizse bebeğin D vitamini düzeyi daha erken dönemde düşeceğini ve bu durumun semptomatik hipokalsemiye yol açabileceğini hesaba katmamaktadır. Son yıllarda bu nokta dikkate alınarak yenidoğanlara doğumdan hemen sonra D vitamini başlanması önerilmektedir. Annelerdeki D vitamini eksikliğinin şiddetli olduğu vakalarda ise bebeklere erken D vitamini desteği de geç neonatal hipokalsemi sorununun önlenmesinin sağlamamakta,

dolayısıyla D vitamini eksikliği açısından riskli bölgelerde gebelik döneminde D vitamini desteği zorunlu görünmektedir.

Ülkemiz yeterince güneş gören bir ülke olmasına karşın (çalışmamızı yürüttüğümüz Kocaeli ilinin enlemi 29 N) D vitamini eksikliği bölgemizde sık görülmektedir. Ülkemizde son yıllarda yapılan çalışmalara göre doğurganlık dönemindeki kadınlarda ve/veya gebelerde D vitamini eksikliği sıklığı %46-80 arasında değişmektedir (107-111).

Ülkemiz gibi risk altındaki bazı ülkeler ve batılı ülkelerdeki göçmenlerde gebelik dönemi D vitamini durumunu değerlendiren çalışmalar da benzer sonuçlar ortaya koymuştur. Örneğin gebelik döneminde D vitamini eksikliği (25-OH-D<10 ng/ml) sıklığı Arap Emirlikleri'nde %25, İran'da %80, Kuzey Hindistan'da %42, İngiltere'de %18, Yeni Zelanda'da %61, Hollanda'da ise %60-84 bulunmuştur (98, 145, 66, 48, 104, 105). Yine 2010 yılında yayınlanan başka bir makalede Amerika Birleşik Devletleri'nde Afriko-Amerikan, İspanyol kökenli gebelerin de dahil edildiği toplam 494 gebeden oluşan çalışma grubunda D vitamini eksikliği %41 olarak belirtilmiştir (106). Çalışmamızda literatürdekine benzer şekilde gebelik döneminde D vitamini eksikliği sıklığının oldukça yüksek olduğunu saptadık. Çalışma grubunda yer alan 91 gebenin yalnızca %2,2'sinin 25OHD düzeyi 20 ng/ml ve üzerinde (yeterli D vitamini düzeyine sahip olanlar) iken, %51,6'sının 25OHD düzeyi 10 ng/ml'nin altındaydı. Bölgemizde D vitamini eksikliği/yetersizliğinin bu kadar yüksek olmasında serum örneklerinin büyük ölçüde kış sonunda alınmasının katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

D vitamini yetersizliğine neden olabilecek en önemli risk faktörleri arasında düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ve örtünme sayılmaktadır (141). Çalışmamız her ne kadar risk faktörlerine odaklı olarak planlanmadıysa da hastaların başlangıç 25OHD düzeyi ile bu risk faktörleri arasındaki ilişki de incelendi, ancak batı tipi giyim tarzına sahip olanlarla örtülü giyinenler arasında fark saptanmadığı gibi yerleşim yeri kent olanlarla kırsal alanda yaşayanlar arasında da 25OHD düzeyi açısından anlamlı fark yoktu. Bu veri kış sonunda bilinen risk faktörlerinden bağımsız olarak gebelerin büyük çoğunluğunda D vitamini eksikliği olduğunu ve bu

nedenle de gebelik dönemi sonbahar/kış mevsimine rast gelen kadınların D vitamini desteği bakımından öncelik arzettiğini göstermektedir. Gelir düzeyi ile 25OHD arasındaki ilişki incelendiğinde ise anlamlı fakat zayıf bir korelasyon saptandı.

Bilindiği gibi D vitamini eksikliği sonucunda intestinal kalsiyum (daha düşük oranda da fosfor) emilimi azalmakta ve artan kalsiyum ihtiyacı serum PTH ve 1,25 dihidroksi D vitaminin artışı ile kompanse edilmektedir. Yüksek PTH seviyeleri de (sekonder hiperparatiroidi) kemikte rezorptif etki göstererek mineralizasyonu bozmakta, ayrıca hipofosfateminin derinleşmesine neden olarak osteomalazi ve rikets sürecini hızlandırmaktadır. (146). D vitamini eksikliği sıklığı çalışma grubumuzda çok yüksek saptanmakla beraber olguların yalnız %2,2' sinde hafif PTH yüksekliği saptandı (PTH düzeyleri 67-72 pg/ml). Bu bulgu hastalarımızda görülen D vitamini eksikliğinin gebe kadınlarda PTH yükselmesine yol açacak ölçüde negatif kalsiyum bilançosuna neden olmadığı şeklinde yorumlanabilir. Grubumuzun daha önce yaptığı başka bir çalışmada benzer şekilde örtülü giyinen adolesan kızlarda D vitamini yetersizliği (%43,8) sık görülmesine rağmen sekonder hiperparatiroidi oldukça nadir (%2,2) saptanmıştır (147). Datta ve ark. 2002'de yayınlanan çalışmasında da D vitamini eksikliği olan gebelerin %80'inin PTH düzeyleri normal bulunmuştur (108).

Bu sonuçlar PTH düzeyinde yükselmeye yol açmayacak 25OHD düzeyinin 30 ng/ml olduğunu savunan Holick ve arkadaşlarının görüşleriyle çelişmektedir (135, 149). Nitekim Amerikan Tıp Enstitüsü'nün (Institute of Medicine) yayınladığı makalede de (136) PTH düzeyinin plato çizdiği 25OHD düzeyinin 16-50 ng/ml arasında herhangi bir değer olabileceği vurgulanmaktadır. Çalışmamızda saptadığımız düşük sekonder hiperparatiroidi sıklığı da PTH düzeyinin plato çizmeye başladığı 25OHD düzeyinin 30 ng/ml'nin daha altında bir değer olduğunu düşündürmektedir. Bununla beraber sekonder hiperparatiroidinin şiddeti ve seyri D vitamini eksikliğinin süresiyle de ilişkili olduğundan PTH düzeyinin normal oluşu sublinik vitamin D yetersizliği/eksikliğinin önemsiz olduğu anlamına gelmediği gibi bu durumun fetus ve yenidoğanlarda risk yaratmayacağı anlamına da gelmemektedir.

Gebelik döneminde uygulanacak D vitamini suplementasyon dozuyla ilgili tartışmalar sürmekte olup halen görüş birliği oluşmamıştır. Bu konuyla ilgili geçmişte yapılmış olan sınırlı sayıda çalışma, önerilen günlük 200-600 U D vitamini dozunun özellikle D vitamini eksikliği açısından riskli topluluklarda 25OHD düzeyini istenen sınırlara getirmekte yetersiz olduğunu göstermiştir. İlk kez 1970'li yıllarda Paunier ve arkadaşları gebeleri  $\leq 150$ , 150-500 ve 500-1500 IU/gün D vitamini alanlar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve grupların serum 25OHD düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığını,  $\leq 150$  U ile 500-1500 U gruplarının 25OHD düzeyleri arasındaki farkın yalnız 5 nmol/L olduğunu göstermiştir (150). Cockburn ve ark. 1980 yılında yayınlanan geniş kapsamlı (1139 İskoç gebe) çalışmasında gebeliğin 12. haftasında başlanan 400 U D vitamini plasebo ile karşılaştırıldığında kontrol 25OHD düzeyinin 400 U grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır (25OHD düzeyi ortalaması 400 U grubunda ve plasebo grubunda sırasıyla 42,8 ve 32,5 nmol/L) (71). Datta ve ark ise İngiltere'de 160 göçmen gebe kadından %50'sinin D vitamini düzeyini  $< 8$  ng/ml bulmuş ve bu gebelere başlangıçta 800 U kolekalsiferol vermiş, kontrolde halen yetersiz D vitamini düzeyine sahip gebelerde dozu 1600 U'ye çıkarmış, sonuç olarak doğumda gebelerin %60'ının normal D vitamini düzeylerine ulaştığını, ortalama D vitamini düzeyinin 6 ng/ml'den 11 ng/ml'ye çıktığını göstermiştir. Bu çalışmada dikkat çekici nokta D vitamini düzeyi için yeterlilik sınırının 10 ng/ml olarak alınmasıdır (148).

Bizim çalışmamızda tedavi öncesi ve sonrası 25OHD düzeyleri arasında her 3 grup için de (600-1200-2000 IU/gün D vitamini doz grupları) anlamlı fark mevcuttu. 600 IU grubunda tedavi öncesi 25OHD ortalaması  $9,7 \pm 2,6$  ng/ml iken tedavi sonrası  $17,1 \pm 6,1$  ng/ml, 1200 IU grubunda tedavi öncesi 25OHD ortalaması  $11,4 \pm 4,1$  ng/ml iken tedavi sonrası  $18,2 \pm 9,7$  ng/ml, 2000 IU grubunda ise tedavi öncesi 25OHD ortalaması  $9,8 \pm 3,2$  ng/ml iken tedavi sonrası  $24,7 \pm 5,4$  ng/ml idi. Sırasıyla her grupta D vitamini düzeyindeki ortalama fark 7,4-7,5 ve 14,5 ng/ml olup 2000 IU grubundaki fark 600 IU grubundakine göre anlamlı olarak yüksekti, 600 ve 1200 IU grupları arasında ise anlamlı fark yoktu.

Gebelik dönemi D vitamini suplementasyon dozu için görüş birliğine varılamamış olmasının en önemli nedeni hedeflenen ve/veya yeterli olduğu kabul edilen D vitamini düzeyi ile ilgili süregelen tartışmalardır. Bu konuyla ilgili 2 farklı temel görüş vardır. Birincisi Holick ve ark öne sürdüğü ve başka araştırmacılar tarafından da kabul gören 32 ng/ml düzeyidir (135,149). Bu rakamın PTH düzeyini yükseltmeyecek en alt sınır olduğu ileri sürülmektedir. Öte yandan Amerikan Tıp Enstitüsü 25OHD düzeyi için yeterlilik sınırının 20 ng/ml ve üzeri olarak alınmasını önermekte, 25OHD düzeyini daha çok yükseltmenin ek bir yararının olmadığını ve bu rakamın toplumun %97,5' inde kemik sağlığını korumada yeterli olduğunu vurgulamaktadır. Ülkemizin D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü bir ülke olduğu göz önüne alınırsa toplumumuzun çok büyük kısmının 30 ng/ml'nin altında D vitamini düzeyine sahip olduğu bilinmekte; bununla birlikte (147, 151) sekonder hiperparatiroidi tablosunun sık görülmediğini yani D vitamini yetersizliği/eksikliğinin laboratuvar ve klinik bulgu oluşturma oranının yüksek olmadığını göstermektedir. Bu nedenlerle biz de kendi çalışmamızda da D vitamini için yeterlilik sınırını 20 ng/ml ve üzeri olarak kabul ettik. Buna göre günlük 600-1200 ve 2000 IU D vitamini dozlarını karşılaştırdığımızda yeterli D vitamini düzeyine ulaşma oranının 2000 IU grubunda (%80) diğer 2 gruba oranla anlamlı ölçüde yüksek olduğunu, 600 ve 1200 IU dozları arasında ise anlamlı fark olmadığını (sırasıyla %42 ve %39) ve bu iki doz grubunun da gebelik döneminde istenen D vitamini düzeyini sağlamakta yetersiz olduğunu saptadık.

Bu sonuçlar her ne kadar ilk bakışta 2000 IU/gün D vitamini dozunun gebelikte yeterli D vitamini düzeyini sağlamakta yeterli olduğunu gösterse de 'intention to treat' analizi yaptığımızda 3 grup arasında D vitamini düzeyini yükseltme açısından anlamlı fark bulamadığımız gibi 2000 IU/gün dozunun yeterli D vitamini sağlama oranının %40'a düştüğünü gözlemledik. Bu da göstermektedir ki gerçek hayatta araştırma sonuçlarından farklı olarak daha yüksek dozlara ihtiyaç duyulabilmektedir. Yakın zamanlarda Hollis ve ark. yaptığı çalışmada ise günlük 400-2000 ve 4000 U D vitamini dozlarını karşılaştırmış ve çalışmalarının sonucunda 25OHD düzeyini 40 ng/ml ve üzerinde tutmak için 4000 IU/gün D vitamininin gerekli olduğunu ve bu dozun güvenli olduğunu ileri sürmüşlerdir (4). Hollis' in

araştırmasını kurgularken dayandırdığı temel çalışma Heaney ve ark 2003'te yayınladıkları gebe olmayan erişkinlerde uygulanan 3000-5000 IU günlük D vitamininin güvenli olduğunu kanıtlayan çalışmalarıdır (152), Mulligan ve ark (153) da günlük dozun 1000 IU' nin üzerinde olması gerektiğini, benzer şekilde Thandrayen ve Pettifor (3) da gebelik döneminde alınması gereken D vitamini suplementasyon dozunun en az 2000 IU/gün olması gerektiğini vurgulamışlardır. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar da bu önerileri destekler niteliktedir.

Gebelik döneminde suplemante edilen D vitamini dozu ile kordon kanı ve postnatal ilk haftalar içinde bakılan 25-OH-D, serum kalsiyum düzeyleri arasında sıkı bir ilişki olduğu bilinmektedir (71). Bu ilişkinin gösterildiği araştırmalardan biri Congdon ve ark. çalışması olup bu çalışmada son trimesterde 1000 IU/gün D vitamini desteği alan gebelerin bebeklerinin D vitamini konsantrasyonu annesine D vitamini suplementasyonu yapılmayan bebeklere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (154)., Hollanda'da D vitamini eksikliği açısından yüksek riskli (örtülü giyinen, cilt rengi koyu olan) gebelerin bebeklerinde D vitamini eksikliğini kontrol grubuna oranla çok daha yüksek olduğu (%63,3-%15,8) gösterilmiştir (155). Delvin ve Mallet tarafından yapılan iki farklı araştırmada da annelerine 1000 IU D vitamini suplemante edilen yeni doğanların 25OHD düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (72, 156). Hollis de benzer şekilde neonatal 25OHD düzeyi ile maternal 25OHD arasındaki güçlü korelasyona vurgu yapmış ve günlük 400-2000-4000 IU D vitamini dozlarını karşılaştırdığında bunlardan 4000 IU ile ulaşılan 25OHD düzeyinin diğer iki gruba oranla anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir (4). Aynı çalışmada günlük 2000 IU D vitamini alan gebelerin bebeklerinde ortalama 25OHD düzeyi  $22,8 \pm 9,8$  ng/ml olup çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçla benzerlik göstermekteydi. Kendi çalışmamızda da maternal ve neonatal D vitamini düzeyleri arasında pozitif yönde bir korelasyon olduğunu saptadık. Bebeklerin D vitamini doz gruplarına göre 25OHD düzeylerini karşılaştırdığımızda en yüksek 25OHD düzeyinin 2000 IU grubundaki bebeklere ait olduğunu ve 600 IU grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek olduğunu belirledik. Bebeklerin yeterli D vitamini düzeyine sahip olma oranı da yine 2000 IU grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (600-1200 ve 2000 IU/gün D vitamini doz gruplarının bebeklerde yeterli D vitamini

düzeyi sağlama oranları sırasıyla şöyleydi; %36,4-%52,4-%91,6). Elde ettiğimiz bu sonuçlar daha önce başka yazarlar (3, 119) tarafından da vurgulandığı gibi Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri genelinde gebelik dönemi için önerilen 200-600 IU günlük D vitamini dozunun hem anne hem de yeni doğan için yetersiz olduğunu ortaya koymaktadır. Buna ilaveten doğumdan sonraki ilk günlerde yeni doğana başlanan D vitamini desteğinin bile serum 25OHD düzeyini 2-3 hafta içinde yeterli düzeye getirebileceğini göz önüne alırsak yeni doğanları D vitamini eksikliğinden korumak için en etkili yöntem olan gebelikte yeterli D vitamini desteğinin önemi daha da artmaktadır. Maternal D vitamini eksikliği olan bölgelerde konjenital/infantil rikets riski ile birlikte semptomatik hipokalsemi ile başvurma sıklığı da artmaktadır. Son yıllarda ülkemizde olduğu gibi Avustralya' dan İngiltere' ye pek çok ülkede hipokalsemik konvulsiyonla başvuran infant olguları bildirilmektedir (157). Grubumuzun daha önce yaptığı bir çalışmada erken dönem rikets tablosu olan 42 infanttın %78'inin hipokalsemik nöbet ile başvurduğunu saptamıştık, yine yakın zamanda maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbetle başvuran bir konjenital rikets bulgusu bildirdik (115,120). Literatürde hipokalsemiye bağlı daha vahim tablolar da bildirilmiştir, örneğin İngiltere'den Maiya ve ark. yaşları 3 hafta ile 8 ay arasında değişen, D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemi ve buna sekonder kalp yetmezliği olan 16 vaka bildirmiş ve bunlardan 3'ünün kardiyak arrest ile kaybedildiğini rapor etmişlerdir (158). Daha önce yayınlanan çok sayıda makalede gebelikte D vitamini suplementasyonunun neonatal D vitamini eksikliğiyle beraber bununla ilişkili olarak hipokalsemiyi de engellediğini göstermiştir. Brooke ve ark çalışmasında (50) anneleri gebelikte düzenli D vitamini alan bebeklerin hiç birinde hipokalsemi görülmezken kontrol grubunda semptomatik hipokalsemi vakaları bildirilmiştir. Bundan farklı olarak Cockburn ve ark çalışmasında (71) ise tetanik konvulsiyon sıklığı açısından suplementasyon grubu ile kontrol grubu arasında fark saptanmamıştır, ancak bu durum örnek grubunun küçüklüğüyle ilgili olabilir. Bizse literatürden farklı olarak çalışmamızda yeni doğanların hiç birinde semptomatik hipokalsemi gelişmediğini gördük. Üç gruptaki gebelerin bebeklerinin serum kalsiyum düzeyleri karşılaştırıldığında ortalama serum kalsiyum düzeylerinin birbirine çok yakın olduğunu gözlemledik (600-1200 ve 2000 IU doz gruplarındaki bebeklerin serum Ca düzeyi sırasıyla şöyleydi: 8,9-8,9-8,8 mg/dl).

Gebelik döneminde D vitamini desteği uygulamasının yeni doğanın D vitamini- kalsiyum metabolizması üzerine olumlu etkilerinin yanı sıra fetal kemik gelişimi ve doğum ağırlığı üzerinde de yararlı etkiler oluşturduğunu gösteren çok sayıda makale yayınlanmıştır. İran’ da yapılan ve 449 gebe ve bebeğin incelendiği bir çalışmada kalsiyum ve D vitamini desteği yapılan annelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ortalamasının daha yüksek olduğu ve bu grupta düşük doğum ağırlığının belirgin az olduğu gösterilmiştir (159). Amerika Birleşik Devletleri’nde 2251 gebe üzerinde yapılan Camden çalışmasında da (160) D vitamini desteği almayan gebelerden doğan bebeklerin doğum ağırlıklarının anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. İngiltere’deki Asya kökenli gebelerde yapılan randomize-kontrollü bir başka çalışmada (50) yine 1000 IU/gün D vitamini desteği alan gebelerin bebekleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında SGA (small-for-gestational-age) bebeklerin oranı kontrol grubuna göre çok daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmaların aksine Fransa’da yapılan bir başka randomize çalışmada 3. trimesterde tek doz 200.000 IU D vitamini verilen, günlük 1000 IU D vitamini verilen gebelerle kontrol grubu karşılaştırılmış, ancak gruplar arasında doğum ağırlıkları açısından bir fark saptanmamıştır (156). Benzer şekilde yeni bir çalışmada günlük 400-2000-4000 IU D vitamini desteği alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmamıştır (4). Bizim çalışmamızda maternal D vitamini düzeyleri ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında anlamlı bir korelasyon bulamadığımız gibi her 3 gruptaki gebelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları da benzerdi (sırasıyla 600, 1200, 2000 IU/gün D vitamini alan gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı ortalaması 3375, 3399 ve 3315 gr idi).

Gebelik dönemi D vitamini suplementasyonu uygulaması son yıllarda dünya genelinde kabul gören bir uygulama olmakla beraber hipervitaminoz ve buna bağlı hiperkalsemi, hiperkalsiüri gibi yan etkiler hekimler -özellikle de Kadın-doğum hekimleri- arasında küçümsenemeyecek ölçüde çekimsizlik yaratmaktadır. Amerikan Tıp Enstitüsü (IOM) 1997 yılında (161) gebelik döneminde verilebilecek D vitamini için güvenli üst sınırın 2000 IU/gün olduğunu bildirmiş olmasına rağmen bu sınırı 2010 yılında 4000 IU’ye yükseltmiştir (162). Bu konuyla ilgili en son ve en cesur çalışma 2010 yılında Hollis ve grubunun yaptığı çalışma olup araştırmacılar 4000 IU



günlük D vitamini dozunun gebeler ve bebekleri üzerinde olumsuz bir etkiye yol açmadığını göstermişlerdir (4). D hipervitaminozu/intoksikasyonunu göstermek için hali hazırda kullanılabilir başlıca parametreler serum 25OHD düzeyi, serum kalsiyum ve idrar kalsiyum atılımı olup biz de çalışmamızda D vitamini suplementasyonu uyguladığımız gebeleri yan etki izlemi açısından bu parametrelerle takip ettik. Çalışma grubumuzdaki hiç bir gebede 25OHD düzeyi hipervitaminoz için kabul edilen 100 ng/ml sınırının üzerine çıkmadığı gibi hiperkalsemi ve hiperkalsiüri gelişen gebe de olmadı (çalışma grubunun suplementasyon sonrası serum Ca ortalaması 8,9 mg/dl, üst sınır ise 10 mg/dl, spot idrar kalsiyum/kreatinin oranı ortalaması 0,13 üst sınır ise 0,65 idi). Elde ettiğimiz bu sonuçlar gebelik döneminde 2000 IU günlük D vitamini dozunun güvenli olduğunu göstermektedir.

Çalışmamız ülkemizde gebelikte D vitamini suplementasyon dozları ile ilgili yapılan ilk çalışma olmakla birlikte bazı sınırlılıklar taşımaktadır. Örnek sayısının küçük olması bunlardan en önemlisi olup elde ettiğimiz sonuçları güçlendirmek adına daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızla ilgili bir diğer sınırlılık ise gebelerin başlangıç D vitamini düzeyinin ölçüldüğü mevsimin büyük oranda kış sonuna denk gelmesi nedeniyle D vitamini eksikliği sıklığının çok yüksek saptanması olarak kabul edilebilir. Bir diğer sorun ise bebeklerin D vitamini düzeylerinin bakılmazamanının postnatal 2-50. gün arasında geniş bir zaman dilimine yayılmış olmasıydı. Bilindiği gibi postnatal 8 haftadan sonra maternal D vitamini düzeyi ile bebeğin D vitamini düzeyi arasında korelasyon zayıflamaktadır. Bununla birlikte postnatal 12. haftada dahi maternal D vitamini ile bebek D vitamini arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (163,164).

## 9. SONUÇLAR VE GELECEK İÇİN ÖNERİLER

- Bölgemizde gebeler arasında D vitamini yetersizliği/eksikliği çok sık görülen bir problemdir.
- Gebelik döneminde ilk trimestr sonundan itibaren uygulanacak D vitamini desteğinin anne ve yeni doğanda yeterli D vitamini düzeyini sağlayabilmesi için en az 2000 IU/gün olmalıdır. Bu nedenle ülkemizdeki programda önerilen günde 1200 IU D vitamini dozunun ülkemiz koşullarında yeterli olup olmadığı konusunda ülke düzeyinde geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Olası D hipervitaminozu veya intoksikasyonu açısından gebeler serum kalsiyum ve idrar kalsiyum atılımı ile izlenmelidir.
- Günlük 2000 IU D vitamini dozu güvenli olup hastalarımızda herhangi bir yan etkiyle karşılaşılmamıştır.
- Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinden itibaren uygulamaya koyduğu Gebelik Dönemi D Vitamini Destek Programı ile toplumda D vitamini kullanım bilinci güçlenecek, gebe ve fetus sağlığı korunacak ve yeni doğan dönemi başta olmak üzere erken bebeklik döneminde D vitamini eksikliğinin önüne geçilebilmesi mümkün olacaktır.

## 10. ÖZET

**Amaç:** Maternal D vitamini eksikliği, yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörüdür, ancak gebelik döneminde D vitamini desteği konusundaki tartışmalar sürmektedir. Bu çalışmada uluslararası kuruluşların önerdiği 600 IU/gün, ülkemizde kullanılan 1200 IU/gün ve bazı araştırmacıların önerdiği 2000 IU/gün dozları karşılaştırılmıştır.

**Yöntem:** Mayıs 2011-Mayıs 2012 arasında Kocaeli Kadın Doğum ve Çocuk Sağlığı Hastanesine başvuran yaş ortalaması  $27,3 \pm 5,1$  yıl (16,2-42,2), gestasyon yaşı ortalaması  $8,9 \pm 2,4$  hafta (4,1-14,7) olan 91 gebenin başlangıç 25OHD düzeyleri ölçüldü ve olgular random olarak 3 ayrı gruba ayrıldı. Birinci gruptaki (kontrol grubu) gebelere (n=28) 600 IU/gün, 2. gruptakilere (n=31) 1200 IU/gün, 3. gruptakilere (n=32) ise 2000 IU/gün vitamin D3 (minimum 10. gestasyonel haftada başlanmak üzere) verildi. İzlemde olguların serum kalsiyum ve 25OHD düzeyleri, spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ölçüldü. Çalışma grubundaki gebelerin bebeklerinin doğumdan sonraki ilk iki ay içinde serum kalsiyum ve 25OHD düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Olguların serum 25OHD düzeyi ortalama  $10,4 \pm 3,4$  ng/ml olup yalnızca %2'si yeterli D vitamini düzeyine ( $\geq 20$  ng/ml) sahipti. Üçüncü grupta (2000 U/gün D vitamini alanlar) destek sonrası 25OHD düzeyi yeterli ( $\geq 20$  ng/ml) olanların oranı (%80), 1. ve 2. gruba (%42, %39) göre anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.03$ ). Benzer şekilde 3. gruptaki olguların bebeklerinin yeterli D vitamini düzeyine ulaşma oranı (%91) 1. ve 2. gruba göre (%36, %52) anlamlı olarak yüksekti ( $p=0.006$ ). Çalışma grubundaki olguların hiçbirinde hiperkalsemi ve hiperkalsiüri saptanmadı.

**Sonuçlar:** Bölgemizde gebeler arasında D vitamini yetersizliği/eksikliği çok sık görülmektedir. Ülkemiz koşullarında gebelerde ve erken bebeklik döneminde yeterli D vitamini düzeyinin sağlanabilmesi için gebelikte en az 2000 IU/gün D vitamini gereksinimi vardır. Ülkemizdeki programda önerilen 1200 IU/gün D vitamini

dozunun yeterli olup olmadığı konusunda ülke düzeyinde geniş kapsamlı araştırmalar gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik dönemi, D vitamini, suplementasyon, serum 25OHD düzeyi



## 11. SUMMARY

**Aim:** Maternal vitamin D deficiency is the most important predisposing factor for the development of neonatal and infantile vitamin D deficiency. However vitamin D supplementation during pregnancy and its dose is still controversial. We aimed to compare 600 IU/day (recommendation of international organizations), 1200 IU/day (the dose that is used in national pregnancy vitamin D supplementation program) and 2000 IU/day (recommendation of some authors).

**Method:** 25OHD levels of 91 pregnant women who admitted to Kocaeli Maternity and Child Health Hospital. The mean age of the participants was  $27.3 \pm 5.1$  years (16.2-42.2), the mean gestation age was  $8.9 \pm 2.4$  weeks (4.1-14.7). The participants were randomly divided into three groups regarding the daily vitamin D dose. 600 IU/day, 1200 IU/day, 2000 IU/day vitamin D was given to group 1, 2 and 3, respectively. Serum calcium and 25OHD levels, spot urine calcium/creatinine ratio were measured in the follow up. Serum calcium and 25OHD levels of the babies were measured within the first two months after delivery.

**Results:** The mean serum 25OHD level of  $10.4 \pm 3.4$  ng/ml only %2 of participants had sufficient vitamin D status ( $\geq 20$  ng/ml). The ratio of the patients whose vitamin D level is sufficient after the supplementation was significantly higher in the 3<sup>rd</sup> Group (80%) comparing to 1<sup>st</sup> And 2<sup>nd</sup> groups (42%, 39% respectively) ( $p: 0.03$ ). Ratio of achieving adequate vitamin D level in the babies of the mothers in the group 3 was 91% and higher than group 1 (36%) and group 2 (52%) ( $p=0.006$ ). Neither hypercalciuria nor nephrocalcinosis was observed in the participants.

**Conclusions:** Vitamin D deficiency/insufficiency among the pregnant women in our area is common. We conclude that at least 2000 IU/day vitamin D in pregnancy is necessary to ensure adequate vitamin D levels in our country. The national vitamin D supplementation program recommends 1200 IU/day vitamin D in

pregnancy. It is needed more expanded studies to conclude whether 1200 IU/day is sufficient or not.

**Keywords:** Pregnancy, vitamin D, supplementation, serum 25OHD level



## 12. KAYNAKLAR

1. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child*. 2006;**91**(7):564–568.
2. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ*. 2005;**172**(6):769–770.
3. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010 ;**39**(2):303-20.
4. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness, *Bone Miner Res*. 2011 ;**26**(10):2341-57.
5. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical application. In Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, sixth edition. Washington, D.C. : American society for bone and mineral research; 2006:106-114.
6. Bikle D.D. What's new in vitamin-D: 2006-2007, *Current Opinion in Rheumatology*: July 2007; 19: 383-388.
7. Armas LAG, Hollis BW, Heaney RP (2004) Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 5387-5391.
8. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;**80** (6 suppl): 1678S-1688S.
9. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; **116**: 2062-2072.
10. Henry LH. Regulation of vitamin D metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;**25**(4):531-41.
11. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Olson J, Shike M, Ross CA, eds. *Modern nutrition in health and disease*. 9th ed. Baltimore, MD: Williams and Williams; 1999:329-345.

12. Xue Y, Karaplis AC, Hendry GN, et al. Exogenous 1,25 dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1- $\alpha$ -hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 2006; **147**: 4801-4810.
13. Pettifor JM. Nutritional and Drug induced rickets and osteomalacia. In Favus MJ, ed. Nutritional and Drug induced rickets and osteomalacia: *Primer on the metabolic and bone diseases and disorders of bone metabolism*. 5th ed. Washington, DC: American society for bone and mineral research; 2006:330-338.
14. Malloy P.J, Pike J.W, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endocrine reviews*; 1999: **20**:156-188.
15. Demay Marie B, Sabbagh Y, Carpenter T. O., Calcium and Vitamin D: What Is Known About the Effects on Growing Bone. *Pediatrics*, 2007;**119**:141-144.
16. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: De Groot LJ, Jameson JL, eds. *Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 2001:1009-28.
17. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;**289**:8-28.
18. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; **97**: 179-94.
19. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006;**98**:451-9.
20. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer causes control* 2000;**11**:847-52.
21. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer epidemiol biomarkers prev* 2004; **13**:1502-8.
22. Garland CF, Garland FC, Gorham ED. Et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006;**96**:252-61.
23. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;**92**:39-48.



24. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006;**296**:2832-8.
25. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR. Et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis; results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004;**50**:72-7.
26. Mc Alindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1996;125:353-9.
27. Hyponenen E, Laara E, Reunanen A, Jarvelin M-R et al. Intake of vitamin D and risk of type-1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358:1500-3.
28. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997;30:150-6
29. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008 ;**29**(6):726-76.
30. Widdowson EM. Changes in body composition during growth. In: Davis JA, Dobbings J eds. *Scientific foundations of pediatrics*. London: Wm Heinemann Medical Books, 1981:330-342.
31. Kovacs CS. Skeletal physiology: Fetus and neonate. In Favus MJ (ed), *primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, sixth edition. Washington, D.C: American society for bone and mineral research 2006: 50-55.
32. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine reviews* 1997; 18:832-872
33. Kovacs CS, Kronenberg HM. Skeletal physiology: pregnancy and lactation. In Favus MJ (ed), *primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, sixth edition. Washington, D.C: American society for bone and mineral research 2006: 63-70.
34. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH et al. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif Tissue Int* 1991;48:293-5.
35. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H. Influence of the vitamin D binding protein on the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1981;67:589-96.

36. Bikle DD, Gee E, Halloran B. et al. Free 1,25 dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984;**74**:1966-71.
37. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius et al. the effect of pregnancy on bone density and bone turn-over. *J Bone Mineral Res* 2000;15:129-37.
38. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000;15:557-63.
39. Shefras J, Farquharson R. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996;65:171-4.
40. Drinkwater BL, Chesnut CH III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 1991;14:153-60.
41. Bjorklund K, Naessen T, Nordstrom ML, Bergstrom S. Pregnancy-related back and pelvic pain and changes in bone density. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:681-5.
42. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci* 1998;94:405-12.
43. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ*. 2006;174(9):1287-1290.
44. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005;**29**:21-30.
45. Feron F, Burne TH, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005;**65**:141-8.
46. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*. 2010 ;**74(1)**:71-5.
47. Zipitis CS, 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**:512-7.

48. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC. et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006;**367**:36-43.
49. Mannion C, Gray-Donald K. et al. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ*. 2006;**174(9)**:1273-1277.
50. Brooke DG, Brown IRF, Bone CDM. et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J*. 1980;**280(6216)**:751-754.
51. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;**70(3)**:372-7.
52. Brunvand L, Quigstad E, Urdal P, Haug E. Vitamin D deficiency and fetal growth. *Early Hum Dev* 1996;**45**:27-33.
53. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *Eur J Clin Nutr* 2009;**63**:646-652.
54. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2008;**62(1)**:68-77.
55. Morley R, Carlin JB, Pasco JA, Wark JD. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Mar;**91(3)**:906-12.
56. Prentice A, Jarjou LM, Goldberg GR et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and birthweight, growth and bone mineral accretion of Gambian infants. *Acta Paediatr*. 2009;**98(8)**:1360-2.
57. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, Nagai S, Kawai M, Momoi T, Nagasaka H, Hatayama H, Nakahata T. Craniotables in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ;**93(5)**:1784-8.
58. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA 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(3)**:788-95.
59. Devereux G, Litonjua AA, Turner SW et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy and early childhood wheezing. *Am J Clin Nutr*. 2007;**85(3)**:853-9.

60. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A. et al. Maternal compared with vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986;**61**:1159-1163.
61. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;**79**:717-26.
62. Lamberg-Allardt C, Larjosto M, Schultz E. 25- hydroxyvitamin D concentrations in maternal and cord blood at delivery and in maternal blood during lactation in Finland. *Hum Nutr Clin Nutr* **38**:261-268.
63. Kuoppala T, Tuimala R, Parviainen M, et al. Serum levels of vitamin D metabolites, calcium, phosphorus, magnesium and alkaline phosphatase in Finnish women throughout pregnancy and in cord serum at delivery. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986;**40**:287-293.
64. Dawodu A, Agarwal M, Patel M. Et al. serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *Middle East Paediatr* 1997;**2**:9-12.
65. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001;**90**:577-9.
66. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005;**81**(5):1060-4.
67. Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;**59**:652-7.
68. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D [review]. *Am J Clin Nutr* 2004;**80**(6 Suppl):1748-1751.
69. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006;**78**(6):337-42.
70. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. 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**(2):447-52.
71. 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;**231**:1-10.

72. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH et al. vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986;**109**:328-34.
73. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW: Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981;111:1240.
74. Hollis BW, Roos BA, Lambert PW. Vitamin D in plasma: Quantitation by a nonequilibrium ligand binding assay. *Steroids* 1981;**37**:609-619.
75. Horst RL, Reinhardt TA, Beitz DC, Littledike ET. A sensitive competitive protein binding assay for vitamin D in plasma. *Steroids* 1981;**37**:581-591.
76. Hollis BW. Individual quantitation of vitamin D<sub>2</sub>, vitamin D<sub>3</sub>, 25(OH)D<sub>2</sub>, 25(OH)D<sub>3</sub> in human milk. *Analytical Biochem* 1983;**131**:211-219.
77. Reeve LE, Chesney RW, De Luca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982;**36**:122-126.
78. Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, Spierer Z. Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr* 1982;**100**:745-748.
79. Haddad JG, Stamp TC. circulating 25OHD in man. *Amer J Med* 1974;**57**:57-62.
80. Hollis BW, Pittard WB, Reinhardt TA. Relationships among vitamin D, 25-hydroxyvitamin D and vitamin D- binding protein concentrations in the plasma and milk of human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;**62**:41-44.
81. Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, Tsang RC. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr*.1984;**105**:431-433.
82. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child*. 1985;**139**:1134-1137.
83. Greer FR, Hollis BW, Napoli JL. High concentrations of vitamin D<sub>2</sub> in human milk associated with pharmacologic doses of vitamin D<sub>2</sub>. *J Pediatr* 1984;**105**:61-64.
84. Cancela L, Le Boulch N, Miravet L. Relationship between the vitamin D content of maternal milk and the vitamin D status of nursing women and breast-fed infants. *J endocrinol* 1986;**110**:43-50.
85. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr*. 1980;**44** (1):7-12.

86. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D<sub>3</sub> supplementation in a cohort of breast-feeding mothers and their infants: a six month follow-up pilot study. *Breastfeed Med.* 2006;1(2) :59-70.
87. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D in both mother nursing infant. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:1752-1758.
88. Haddad JG, Chyu K. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:992-995.
89. Gloth FM, Tobin JD, Sherman SS, Hollis BW. Is the recommended daily allowance for vitamin D too low for the homebound elderly? *J Am Geriatric Soc.* 1991;39:137-141.
90. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated PTH in healthy adolescent females. *Osteopor Int.* 2005;16:109-113.
91. Sherman SS, Hollis BW, Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:405-413.
92. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age related changes in 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:185-191.
93. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents: Clinical report. *Pediatrics.* 2008;122(5):1142-1152.
94. 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.
95. (Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics.* 2008 ;122(2):398-417.
96. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988–1994. *Am J Clin Nutr* 2002;76:187–92.

97. Rucker D, Allan JA, Fick GH, et al. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002;**166**:1517–24.
98. Dawodu A, Absood G, Patel M, et al. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Biosoc Sci* 1998;**30**:431–7.
99. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, et al. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000;**15**:1856–62.
100. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999;**65**:23–8.
101. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr Eur J Clin Nutr*. 2008;**62**(3):373-8.
102. Marshal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001;**12**:931–5.
103. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy (review). *Am J Clin Nutr* 2004; **80** (6):1740-1747.
104. Judkins A, Eagleton C. Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women. *N Z Med J* 2006;**119**(1241):U2144.
105. Van der Meer I, Karamali N, Boeke A. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr*. 2006;**84**:350-3.
106. Johnson DD, Wagner CL, Hulsey TC. et al. Vitamin D deficiency is common during pregnancy. *Am J Perinatol*. 2011;**28**(1):7-12.
107. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. 25 hydroxyvitamin D<sub>3</sub> concentrations in maternal and cord blood at delivery. *Çocuk sağlığı ve hastalıkları dergisi* 1981;**24**:207
108. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; **23**:173-177.
109. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; **18**:47-50.

110. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, et al. Maternal vitamin D supplementation in healthy infants. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2003;**45**:315-320.
111. Ergur AT, Merih Berberoglu M, Atasay B, Isıklar Z, Bilir P, Arsan S, Söylemez F, Ocal G. Vitamin D Deficiency in Turkish Mothers and Their Neonates and in Women of Reproductive Age. *J Clin Res Ped Endo* 2009;**1**:266-269.
112. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res.* 2007;**16**(9):1491-1499.
113. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation between vitamin D<sub>3</sub> deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; **24**:27-32.
114. Bodnar M, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increase the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;**92**:3517-3522.
115. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, Doneray H, Cizmecioglu F, Toprak D, Calikoglu AS. Vitamin d deficiency in early infancy. *J Nutr.* 2005 ;**135**(2):279-82).
116. Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2011;**23**(6):422-6.
117. Pehlivan İ, Toprak F, Hatun S. Ülkemizdeki çocuk hekimlerinin D vitamini desteği ve rasisizm konusundaki tutumları. *Çocuk Dergisi* 2004;**4**:42-5.
118. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Hirota Y. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010;**35**:1228-1234.
119. Hyppönen E. Preventing vitamin D deficiency in pregnancy- Importance for the mother and child. *Ann Nutr Metab.* 2011;**59**(1):28-31.
120. Yesiltepe-Mutlu G, Özsu E, Oruç M, Çizmecioglu FM, Hatun Ş. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet: Nasıl önlenbilir? *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011;**54**:79-82.
121. Roth DE. Vitamin D supplementation during pregnancy: safety considerations in the design and interpretation of clinical trials. *J Perinatol.* 2011;**31**(7):449-59.
122. Kubota M, Ohno J, Shiina Y, Suda T. Vitamin D metabolism in pregnant rabbits: differences between the maternal and fetal response to administration of large amounts of vitamin D<sub>3</sub>. *Endocrinology* 1982;**110**(6):1950-1956.



123. Wright AD, Joplin GF, Dixon HG. Post-partum hypercalcemia in treated hypoparathyroidism. *Br Med J* 1969;**1**(5635):23-25.
124. Harcourt-Brown F. *Textbook of Rabbit Medicine*. Elsevier: Philadelphia, 2002.
125. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D et al. Hemizigosity at the elastin locus in a development disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993;**5**(1):11-16.
126. Anita AU, Wiltse HE, Rowe RD et al. Pathogenesis of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *J Pediatr*. 1967;**71**(3):431-41.
127. Forfar JO, Balf CL, Maxwell GM, Tompsett SL. Idiopathic hypercalcaemia of infancy; clinical and metabolic studies with special reference to the aetiological role of vitamin D. *Lancet*. 1956;**270**(6930):981-8.
128. McCue CM, Spicuzza TJ, Robertson LW, Mauck HP Jr. Familial supravalvular aortic stenosis. *J Pediatr*. 1968;**73**(6):889-95.
129. Garcia RE, Friedman WF, Kaback MM, Rowe RD. Idiopathic hypercalcemia and supravalvular aortic stenosis. Documentation of a new syndrome. *N Engl J Med*. 1964 ;**271**:117-20.
130. Marya RK, Rathee S, Lata V, Mudgil S. Effects of vitamin D supplementation in pregnancy. *Gynecol Obstet Invest*. 1981;**12**(3):155-61.
131. Stene LC, Joner G; Norwegian Childhood Diabetes Study Group. Use of cod liver oil during the first year of life is associated with lower risk of childhood-onset type 1 diabetes: a large, population-based, case-control study. *Am J Clin Nutr*. 2003;**78**(6):1128-34.
132. Mahomed K, Gulmezoglu AM. Vitamin D supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000228.
133. Sahu M, Das V, Aggarwal A, Rawat V, Saxena P, Bhatia V. Vitamin D replacement in pregnant women in rural north India: a pilot study. *Eur J Clin Nutr*. 2009;**63**(9):1157-9.
134. Brough L, Rees GA, Crawford MA, Morton RH, Dorman EK. Effect of multiple-micronutrient supplementation on maternal nutrient status, infant birth weight and gestational age at birth in a low-income, multi-ethnic population. *Br J Nutr*. 2010;**104**(3):437-45.

135. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA et al. Evaluation, treatment and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;**96**(7):1911-30
136. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF et al. IOM Committee members respond to Endocrine Society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;**97**(4):1146-52.
137. Durmuş S, Çelikan T, Kural N ve ark. Eskişehir yöresinde 1987 yılında rikets tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi* 1989;**1**:235-242.
138. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989;**11**:212-216.
139. Ozkan, B, Buyukavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999;**42**:389-396.
140. Tezer H, Şıklar Z, Dallar Y, Doğançoç Ş. Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. *Turk J Pediatr* 2009; **51**: 110-115
141. Baroncelli GI, Bereket A, El Kholly M, Audi L, Cesur Y, Ozkan B, Rashad M, Fernández-Cancio M, Weisman Y, Saggese G, Hochberg Z. Rickets in the Middle East: Role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; **93**:1743–1750
142. Hatun Ş, Bereket A, Çalıkoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003; **11-12**:405-435
143. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child* 2007; **92**:373–374.
144. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, Vançelik S, Yildirim ZK, Ozkan A, Kosan C, Aydın K. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr.* 2009 ;**168**(1):95-100.
145. Bassir M, Laborie S, Lapillone A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr.* 2001;**90**(5):577-9.
146. Joiner, T. A., Foster, C. & Shope, T. (2000) The many faces of vitamin D deficiency rickets. *Pediatr. Rev.* **21**: 296–302.

147. Hatun S, Islam O, Cizmecioglu F. Subclinical vitamin D deficiency is increased in adolescent girls who wear concealing clothing. *J Nutr.* 2005 ;**135**(2):218-22.
148. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population—an interventional study. *BJOG* 2002;**109**(8):905–8.)
149. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; **97**(4):1153-8.
150. Paunier L, Lacourt G, Pilloud P et al. 25- Hydroxyvitamin D and calcium levels in maternal, cord and infant serum in relation to maternal vitamin D intake. *Helv Paediatr Acta* 1978;**33**:95-103.
151. Mutlu A, Mutlu GY, Özsu E, Cizmecioglu FM, Hatun Ş. Vitamin D deficiency in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011;**3**(4):179-83.
152. Robert P Heaney, K Michael Davies, Tai C Chen. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr.* 2003; (**1**):204-10.
153. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;**202**(5):429.e1-9.
154. Congdon P, Horsman A, Kirby PA et al. Mineral content of the forearms of babies born to Asian and white mothers. *BMJ* 1983;**286**:1234-5.
155. Dijkstra SH, van Beek A, Janssen JW, de Vleeschouwer LH, Huysman WA, van den Akker EL. High prevalence of vitamin D deficiency in newborn infants of high-risk mothers. *Arch Dis Child.* 2007;**92**(9):750-3.
156. Mallet E, Gügi B, Brunelle P, Hénocq A, Basuyau JP, Lemeur H. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol.* 1986 ; **68**(3):300-4.
157. Michie CA, Sanchez N. Mothers, babies and vitamin D: old disease, new problem. *Early Hum Dev.* 2011;**87**(11):711-4.
158. Maiya S, Sullivan I, Allgrove J et al. Hypocalcaemia and vitamin D deficiency: an important, but preventable, cause of life-threatening infant heart failure. *Heart.* 2008;**94**(5):581-4.

159. Sabour H, Hossein-Nezhad A, Maghbooli Z, Sabour et al. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: A cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol*. 2006;**22**(10):585-9.
160. Scholl TO, Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Hum Dev*. 2009;**85**(4):231-4.
161. Food and Nutrition Board 1997 Standing Committee on the Specific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. National Academy Press. Washington, D.C.
162. Food and nutrition board 2010. Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes. Dietary reference intakes for vitamin D and calcium. National Academy Press. Washington, D.C.
163. Atiq M, Suria A. Maternal vitamin D deficiency in Pakistan. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;**77**:970-973.
164. Atiq M, Suria A, Nizami SQ. Vitamin D status of breast-fed Pakistani infants. *Acta Paediatr* 1998;**87**:737-740.

## EBEVEYN BİLGİLENDİRME FORMU

### 1. Çalışmanın adı:

Ülkemiz koşullarında gebelik döneminde D vitamini suplementasyon dozunun değerlendirilmesi: Hangi doz yeterli ve güvenli ?

### 2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.

Prof.Dr.Şükrü Hatun- KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri ABD.Endokrinoloji Bilim Dalı 02623037007

Uz. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu - KOÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Pediatri ABD. Pediatri ABD.Endokrinoloji Bilim Dalı 02623038731

### 3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Gebelik döneminde gebelere uygulanacak D vitamini dozu ile gebelerde ve yeni doğan bebeklerinde D vitamini durumu arasındaki ilişkiyi belirlemek, hem anne hem de bebeği için D vitamini eksikliği veya yetersizliğine yol açmayacak güvenli dozun saptanması.

### 4. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Hayır, zorunda değilsiniz. Araştırmaya katılmak gönüllülük temelindedir.Bu nedenle eğer araştırmaya katılmak isterseniz çalışmaya alınacak ve istediğiniz zaman ayrılabilirsiniz.

### 5. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?

Kadın Doğum polikliniğine kontrole geldiğiniz zamanlarda Uzm. Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu tarafından klinik bilgileriniz kaydedilecek, rutin kontrolleriniz için laboratuvar testleri yapılırken 2 cc kan örneği ile D vitamini durumunuz tespit edilecek. Size verilmesi planlanan D vitamini düzenli kullanıp kullanmadığınızı belirlemek üzere bir ‘vitamin kullanım çizelgesi’ni günlük olarak işaretlemeniz istenecek. Gebeliğinizin bitiminde yeni doğan bebeğinizin de rutin olarak yapılan ilk kontrolü sırasında D vitamini durumu 1 cc kan alınarak belirlenecek, sonuçlar doğrultusunda eğer sizde ve bebeğinizde D vitamini eksikliği/yetersizliği veya raşizm saptanırsa tedavisi sağlanacak.

**6. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?**

Hiçbir dezavantajı ve riski yoktur.

**7. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?**

Sizde ve bebeğinizde D vitamini yetersizliği olup olmadığı saptanacak. Size verilecek D vitamini ile bebeğinizi büyük ölçüde raşitizmden korumayı amaçlıyoruz ancak eğer bebeğinizde D vitamini eksikliği saptanırsa bunun erken dönemde tanınma ve tedavi edilme şansı olacak. ‘Raşitizm’ çocuklarda olduğu kadar yeni doğan bebeklerde de görülebilen, D vitamini yetersizliğinden kaynaklanan ve tedavisiz kaldığı zaman bebeklerin büyüme ve gelişmesini olumsuz etkileyebilen, bingıldak kapanmasını, diş çıkmasını, yürümeyi geciktiren, çocukların vücudunda kalıcı deformitelere (örneğin bacaklarda eğrilik gibi) yol açabilen ciddi bir sağlık sorunudur.

**8. Araştırma masrafları:**

Sizin ve kurumunuzdan herhangi bir ücret alınmayacaktır.

**9. Araştırmada ters giden bir şey olursa?**

Araştırmada ters giden bir duruma sebep olacak bir müdahalede bulunulmayacaktır. Herhangi bir sorunda benim tarafımdan takiplerinizi yapılacaktır.

**10. (Tedavi edici araştırmalarda) Alternatif tedavi/tanı yöntemleri nelerdir?**

**11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?**

Araştırmadan elde edilen tüm bilgiler ve kimlik bilgileriniz ben Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu tarafından gizli tutulacaktır

**12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?**

Evet size ayrıntılı bilgi verilecek, eğer arzu ederseniz araştırmanın yazılı sonuçlarının bir fotokopisini ben Dr. Gül Yeşiltepe Mutlu tarafından temin edebilirsiniz.

**13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?**

Araştırma sonuçlarının toplum sağlığına ve bilime faydası olacaktır.

**14. Daha ayrıntılı bilgi için,**

Ben, Gül Yeşiltepe Mutlu’ ya ulaşarak ayrıntılı bilgi alabilirsiniz. Telefon numaram 02623038731 ---0505 723 5725

**15. Teşekkür:**

Araştırmaya katıldığınız için şimdiden teşekkür ediyorum

**16. İAEK onayı:**

**17. Şikâyet için başvuru adresi verilmelidir;**

Kocaeli Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 0 262 303 71 64



## ONAM FORMU

**Araştırmanın Adı:** Ülkemiz koşullarında gebelik döneminde D vitamini suplementasyon dozunun değerlendirilmesi: Hangi doz yeterli ve güvenli ?

	Evet	Hayır
Hasta Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız....</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih: