

DERLEME MAKALE

Ayşenur Alper Gürz¹
Füsün Aysin Artıran İğde¹
Mustafa Fevzi Dikici¹

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi
Tıp Fakültesi Aile Hekimliği
Anabilim Dalı, Samsun

Yazışma Adresi

Dr. Ayşenur Alper Gürz
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp
Fakültesi Aile Hekimliği Anabilim
Dalı Kat: A PK: 55139 Kurupelit-
Atakum/Samsun
Tel: 0362 3121919-4270
Email: draysenurag@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.10.2013
Kabul Tarihi: 22.01.2014

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

D Vitamininin Fetal ve Maternal Etkileri

ÖZET

D vitamini ile insan sağlığı arasındaki ilişki, 1900'lerin başında riketsin tedavisinde D vitamininin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalar, D vitamini yetersizliğinin riketsin yanında, diyabet, koroner kalp hastalığı, psöriazis, multipl skleroz, tüberküloz, enfeksiyonlar gibi klinik problemler için hazırlayıcı risk faktörü oluşturabilmekte olduğunu göstermektedir. Bunun yanında gebelik döneminde maternal D vitamini eksikliğinin, preeklampsi, gestasyonel diyabet, periodontal hastalıkların gelişiminde rol oynamakta olduğunu, fetus veya çocuğun gelişimi sırasında iskelet sistemi, solunum sistemi, santral sinir sistemi gelişimi üzerinde önemli etkilerinin görüldüğü çok fazla çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalar ışığında, son yıllarda esas olarak "subklinik D vitamin eksikliği" tanımı çerçevesinde ve iskelet sistemi dışındaki etkileri nedeniyle D vitamini ile ilgili bilgiler güncellenmiş, D vitamini destek programlarının önemi yeniden gündeme gelmiştir. Birçok ülkede kadınlara özellikle hamileliklerinin son trimesterinde D vitamini verilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur. Buna rağmen, gelişmekte olan ülkelerde D vitamini eksikliği bir sorun olarak varlığını sürdürmekte, çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, kadın doğum uzmanları ve aile hekimleri başta olmak üzere tüm hekimler açısından tetikte olunması gereken önemli bir konudur.

Anahtar Kelimeler: D Vitamini Eksikliği, Maternal, Fetal

Fetal and Maternal Effects of Vitamin D

ABSTRACT

Since in the early 1900s, the relationship between vitamin D and human health was discovered which led to a cure for rickets. In recent years, studies suggest that besides the rickets, vitamin D deficiency may also have an important role in the development of some clinical situations such as diabetes, coronary heart disease, psoriasis, multiple sclerosis and tuberculosis. In addition, many studies showed that the maternal vitamin D deficiency during pregnancy influence the development of preeclampsia, gestational diabetes, periodontal diseases and for fetal or childhood periods there is a significant impact on the development of the skeletal, respiratory and the central nervous systems. In recent years, light of these studies, the knowledge about the vitamin D has been updated and multiple vitamin D supplementation programs has been applied through the definition of "subclinical vitamin D deficiency" and their effects on the non-skeletal system. In many countries, it has been emphasized that vitamin D supplementation should be given to women, especially in the last trimester of pregnancy. However, in developing countries, the presence of vitamin D deficiency continues to be a huge public health problem. In this case, all physicians, especially pediatricians, obstetricians and family physicians should be alert to this important issue.

Keywords: Fetal, Maternal, Vitamin D Deficiency

GİRİŞ

D vitamini ile insan sağlığı arasındaki ilişki, 1900'lerin başında rikets tedavisinde D vitaminin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. Daha sonraki yıllarda, batı ülkelerinde süt ve ekmek gibi besinlerin D vitamini ile güçlendirilmesi ve destek programları ile D vitamin eksikliği bir halk sağlığı sorunu olmaktan çıkmıştır (1). Vücudumuz D vitamini ihtiyacının, %90'ını güneş ışığı yoluyla alırken, yalnızca %10'u besinlerden karşılanmaktadır. Besin kaynakları; güçlendirilmiş süt ürünleri, balık ve yumurtadır. Ayrıca, haftada 3-4 gün, günde en az 15 dakika gün ışığı, D vitamini ihtiyacını karşılamak için gereklidir (2).

D vitamininin bilinen en iyi fonksiyonu, ince bağırsaklar, kemikler ve böbrekleri etkileyerek, kalsiyum ve fosforun normal plazma düzeylerinin devamlılığını sağlamaktır. D vitamini eksikliği, besin eksikliklerine veya tümüyle örtünmüş kadınlar, D vitamini eksikliği olan anneden doğmuş çocuklar ve güneşi az olan kuzey iklimleri gibi nedenlerle güneş ışığının sınırlı alınmasına bağlı olarak gelişir. Neden ne olursa olsun, D vitamini eksikliği hipokalsemiye yol açmaya eğilimlidir. Ülkemizde doğurganlık yaş grubundaki kadınlardaki D vitamini eksikliğinin %80 oranında olduğu bildirilmiştir (3). Yine, yapılan bir çalışmada gebe kadınların %27'sinde, kord kanında ise %64 oranında D vitamini eksikliği saptanmıştır (4).

Son 10 yılda gelişmiş ülkelerde rikets vakalarının artması, D vitamini takviye dozlarının gözden geçirilmesine ihtiyaç duyulması, D vitamininin kemik dışı etkilerine ilginin artması, D vitamini eksikliğinin başta anneler olmak üzere erişkinlerdeki öneminin anlaşılması ve "Subklinik D vitamin eksikliği" tanımının öne çıkması ile D vitamini ve eksikliği yeniden güncel bir konu haline gelmiştir (5). Bu çalışmada D vitaminin söz konusu etkileri ve önemi tekrar hatırlatılmak istenmiştir.

D Vitamini metabolizması:

Besinlerle alınan D vitamini bağırsakta emilir veya güneş ışığı ile derideki prekürsörlerinden D vitamini sentezlenir. Sentezlenen D vitamini plazmada α -1 globuline bağlanarak (D bağlayıcı protein veya DBP) karaciğere taşınır. Karaciğerde bir 25-hidroksilaz ile 25-hidroksi vitamin D'ye (25(OH)-D) dönüşür. Daha sonra 25(OH)-D böbrekte α 1-hidroksilaz ile 1,25-(OH)₂-D'ye dönüşür. Bu, biyolojik olarak vitamin D'nin en aktif şeklidir (2,6).

Kanda kalsiyumun düşüşü, parathormon düzeyini yükseltir ve bu yükselmeye şu durumlar ortaya çıkar: Renal α -1-hidroksilaz aktive edilerek, aktif D vitamini miktarı ve kalsiyum emilimi artar. Kemiklerden kalsiyum mobilize olur. Renal kalsiyum atılımı azalırken, fosforun renal atılımı artar. Böylece, kalsiyumun serum düzeyi normale yaklaşabilir ancak, hipofosfatemi devam ettiğinden

kemik mineralizasyonu bozuktur (6). Gebelikte birçok fizyolojik değişim olduğu gibi D vitamini metabolizmasında da değişiklikler izlenmektedir.

Kord kanındaki 25(OH)-D vitamini durumu, maternal D vitamini düzeyi ile yakından ilişkilidir (7,8). Anne kanı ile anne sütü D vitamini düzeyleri arasındaki ilişki de göz önüne alındığında yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini yetersizliği için en önemli risk faktörünün maternal D vitamini yetersizliği olduğu görülmektedir (9).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, maternal D vitamini ile ilk 4 ayda yenidoğanın 25(OH)-D vitamini arasında zayıf fakat önemli bir korelasyon saptanmıştır (10).

Gebelerde D Vitamini Düzeyi ve Maternal Etkileri

D vitamini yetersizliğinin ve vitamin D reseptör polimorfizminin, rikets, diyabet, koroner kalp hastalığı, psöriazis, multipl skleroz (MS), tüberküloz gibi hastalıklar için hazırlayıcı risk faktörü olabileceği ileri sürülmektedir (4,11-14). Gebelikte ilişkili olarak ise, D vitamini eksikliğinin sebep olduğu hastalıkların en sık görülenleri aşağıda özetlenmiştir.

1-Preeklamps: Çoğu çalışma, D vitamini eksikliğinin preeklamps için olası bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (15). Bunda, D vitamini düzeyinin immun sistem üzerine etkili olması ve D vitamini eksikliği sonucu ortaya çıkan enfeksiyonların da preeklamps gelişiminde rol oynaması önemlidir. Bu da sezaryen ile doğumlarda artışa neden olmaktadır (15).

Gebelikte preeklamps %3-10 oranında gözlenir (16). Yapılan araştırmalar sonucunda preeklamps/eklamps riskinin, 25(OH)-D vitaminin 10ng/ml altına düştüğü (şiddetli eksiklik) durumlarında arttığı tespit edilmiştir (17). Örneğin Amerika'da yapılan bir araştırmada gebeliğin 15-20. haftalarında kontrol grubuna göre 25(OH)-D düzeyi yetersiz olan gebelerde, yeterli düzeyde olanlara göre ağır preeklamps tablosu 5,41 kat yüksek bulunmuştur (17). Başka bir araştırmada 34 hafta öncesinde başlayan olgularda 25(OH)-D düzeyleri oldukça düşük bulunurken, düzey 10 ng/ml yükselince preeklamps görülme oranının %63 azalmakta olduğu saptanmıştır (18).

Buna karşılık bazı çalışmalarda, kontrol ve preeklamps olgularının vitamin D düzeyleri arasında fark bulunamamıştır (19,20).

2-Gestasyonel Diyabet: Yapılan bazı çalışmalarda D vitamini eksikliği ile gestasyonel diyabet (GDM) arasında bir ilişki saptanamamış olsa da, gebelik öncesi beden kitle indeksi (BKİ), anne yaşı, etnik grup, birinci derece akrabalarda tip 2 DM saptanması gibi değişkenlerin de göz önüne alındığı geniş çaplı bir kohort çalışma, D vitamini eksikliğinin GDM ile ilişkisi olduğunu göstermektedir (14). Başka bir çalışmada ise, GDM

ve bozulmuş glukoz toleransı saptanan gebelerde, kontrol grubuna göre D vitamini düzeyleri önemli ölçüde düşük bulunmuştur (21). Fark bulmayan çalışmaların yanı sıra gestasyonel diyabetli ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olan annelerde D vitamini eksikliğinin daha sık olduğunu bildiren yayınlar da vardır (21,22).

Gestasyonel diyabetli olgularda üçüncü trimester 25(OH)-D düzeyinin düşüklüğü ile HbA1c düzeyi arasında ters korelasyon saptanmıştır. Genetik ve çevresel etkenler (etnik grup, iş durumu, mevsim, yaş, BKİ, vs.), D vitamini düzeyini ve D vitamininin beta hücreleri ve insülin duyarlı dokulara etkisini belirler (23).

3-Periodontal Hastalıklar: Gebeliğin önemli sorunları arasında yer alan periodontal hastalıklar ile vitamin D düşüklüğü arasında bağlantı olabileceği de ifade edilmektedir (24).

Maternal D Vitamininin Fetal ve Neonatal Etkileri:

1-İntrauterin Büyüme: Topluma dayalı izlemsel bir çalışmada farklı etnik gruptan 3730 anne izlenmiş; gebeliğin erken dönemlerinde D vitamini düzeyi 12ng/ml'nin altında olanlarda gestasyon yaşına göre düşük doğum ağırlığı (DDA) ile doğum riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (25). Bir diğer çalışmada da, D vitamini reseptör genotipi ile DDA riski arasında da ilişki çalışılmış ve D vitamini düzeyinden bağımsız olarak D vitamini reseptör genotipinin doğum ağırlığını etkilediği bulunmuştur (26).

2-Neonatal Kalsiyum Metabolizmasına Etkileri: Gebelik dönemi boyunca mevcut olan maternal D vitamini eksikliğinin neonatal kalsiyum metabolizması üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Bunun en önemli ve erken bulgusu yenidoğan döneminde görülen hipokalsemidir (27). Yenidoğan döneminde en sık karşılaşılan hipokalsemi tablolarından biri neonatal hipokalsemi olup, erken ve geç olmak üzere ikiye ayrılır (28):

Erken neonatal hipokalsemi: Tüm yenidoğanlarda görülen fizyolojik kalsiyum düşüşüyle ilgili olabileceği gibi prematürite, doğum asfiksisi, maternal diyabet, hipoparatiroidi, maternal hiperparatiroidi gibi nedenlerle de görülebilir (28).

Geç neonatal hipokalsemi: Genellikle yüksek fosfat içerikli sütle beslenme, magnezyum yetersizliği, maternal D vitamini yetersizliği, hipoparatiroidi nedeniyle ortaya çıkmakta ve erken tipe göre daha seyrek görülmektedir (28). Ayrıca, annede paratiroid adenomuna ek olarak D vitamini eksikliği saptanan bir olguda geç neonatal hipokalsemi gözlenmiştir (29).

Yapılan çoğu çalışmada, kord kanındaki D vitamini düzeyi ile PTH ve Ca düzeyi arasında bir ilişki gösterilememiştir (30). Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda, anneye D vitamini desteği yapılmasının kord kanı Ca düzeyini etkilemediği bildirilirken, az sayıda çalışmada ise gebelik döneminde Ca ve D vitamini verildiğinde

doğum ağırlığı ve Ca düzeylerinin daha iyi olduğu belirtilmektedir (30, 31).

3-İskelet Gelişimi: Doğumsal rikets vakalarının hepsinde anne ve bebekte düşük 25(OH)-D düzeyi ve bebekte hipokalsemi gözlenir (32). Yenidoğan döneminde görülen hipokalseminin ayrıca tanısında doğumsal rikets de düşünülmeli, buna yönelik olarak anne ve bebekten serum 25(OH) vitamin D düzeyi ölçülmelidir (32). Konjenital rikets olguları, diğer belirtilerinden ziyade hipokalsemik konvulziyonla başvurabilir (28). Konjenital riketse bağlı hipokalsemi ancak gebelik döneminde yeterli D vitamini suplementasyonu ile önlenir (28).

4-İmmün Gelişim: D vitamini düzeyinin fetal ve neonatal dönemdeki immün sistem olgulaşması ve allerjiye yatkınlık açısından da önemli olduğu anlaşılmaktadır. Buna bağlı olarak da, tip 1 diyabet, astım ve alerjik rinit gibi immün sistem disfonksiyonu sonucu ortaya çıkan hastalıklar D vitamini gebelik döneminde düşük olan anne bebeklerinde sık görülmektedir (33).

Prospektif kohort bir çalışmada 568 bebeğin kord kanı D vitamini düzeyi ile mononükleer hücrelerden IFN- γ salınımı arasında pozitif, IFN- α salınımı arasında ise zayıf ama önemli negatif korelasyon bulunmuştur (34). Gebelikte yapılan D vitamini takviyesi ile immün sistem üzerinde rolü olan immunoglobulin-like transcript (ILT 3 ve 4) gen ekspresyonu açısından ilişki saptanmıştır (8).

5-Neonatal Lupus Eritematozus: Vitamin D'nin immünmodülatör etkisi nedeniyle, maternal D vitamini eksikliğinin neonatal lupus olgularında da hazırlayıcı veya ağırlaştırıcı rolü olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, D vitamini desteğinin maternal antikörlerin etkisi ile neonatal lupusa karşı önleyici olabileceği öne sürülmektedir (35).

6-Solunum Sağlığı: Gebelik döneminde D vitamini takviyesi alan annelerin bebeklerinde astım ve hışıltı sıklığının daha az olduğunun bildirilmesi ile D vitamininin akciğer gelişimi üzerine intrauterin etkileri olduğu konusu dikkati çekmiştir (33,36-38). D vitamininin düz kaslarda proliferasyon ve hipertrofiyi kontrol ettiği de düşünülürse normal akciğer gelişimi için önemi ortaya çıkmaktadır (36). Ayrıca, insanlarda sürfaktan yapımında vitamin D'nin rolü olduğu saptanmıştır (39). Bununla birlikte, fetal akciğerin olgunlaşması sırasında sakküler ve alveolar evrede D vitamininin rol oynadığı ileri sürülmüştür. Buna bağlı olarak bazı çalışmalar prematür bebeklerde D vitamini eksikliği ile respiratuar distres arasında ilişki olduğunu göstermektedir (36). Yapılan bir çalışmada, akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçiren yenidoğanlarda ve annelerinde serum 25(OH)D vitamini düzeyi sağlıklı olan kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (40).

Hollanda'da 156 bebek üzerinde yapılan çalışmada, Respiratuar Sinsiyal Virus (RSV)

bronşioliti geçiren çocukların kord kanı 25(OH)-D düzeyleri kontrol gruba göre daha düşük bulunmuştur (33). Yine, Yeni Zelanda'da yapılan kohort çalışmasında, kord kanı 25(OH)-D düzeyi 10 ng/ml (25 nmol/l) altında olan bebeklerde, 30 ng/mL (75 nmol/l veya üzerinde) olan bebeklere göre solunum yolu enfeksiyonları 2,04 kat ve diğer sistem enfeksiyonları ise 2,36 kat daha çok görüldüğü izlenmiştir (41).

Yapılan araştırmalara göre, maternal D vitamini eksikliği ya da gebelikte D vitamini yetersiz alımı sonucu çocukluk döneminde hisilti, astım, egzema gibi hastalıklar daha sık görülmektedir (8). Bunu destekler nitelikte, Japonya'da yapılan bir çalışmada 763 annenin D vitamini ölçülmüş ve bebekler 16-24 aylarda egzema veya hisiltılı infant açısından incelenmiştir. Gebelikte vitamin D düzeyi 25. persentil üzerinde olan anne bebeklerinde, daha düşük gruba göre hisiltılı infant görülme olasılığı %64'e, egzema görülme olasılığı ise %63'e düşmekte olduğu tespit edilmiştir (42).

7-Santral Sinir Sistemi Hastalıkları:

Multiple Skleroz (MS), glioma, meningioma, şizofreni gibi hastalıkların sıklığında doğum mevsimine göre farklılıkların olması, gebelikte D vitamini eksikliğinin sık görüldüğü sonbahar ve kış aylarında doğanlarda görülme sıklıklarının artması, bu hastalıkların patogenezinin D vitamini eksikliği ile ilişkilendirilmesine yol açmıştır (43).

Maternal D vitamini düzeyi azaldıkça fetal beyin dekortikal kalınlığında azalmaya neden olup, ventrikülomegali gelişmekte, postnatal dönemde, şizofreni, otizm, beyin tümörü, epilepsi ve MS oluşum riski yükselmektedir (44). Bu nedenle, D vitamini desteğine gebeliğin ilk trimesterinde başlanmalıdır. Yapılan bir çalışmada, gebelikte vitamin D desteği yapılan annelerin çocuklarında MS görülme riskinin %59'a düşmesi, D vitamini yetersizliğinin MS açısından risk olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca yapılan bazı çalışmalar, D vitamini alımının ve kandaki 25(OH)-D vitamini düzeyinin MS'e karşı koruyucu rol oynadığını belirtmektedir (45).

8-Tip 1 Diyabet: Finlandiya'da yapılan bir çalışmada gebelikte D vitamini alan ve almayan annelerin çocuklarında tip 1 diyabet insidansı araştırılmıştır. Vitamin D almayan grupta insidans 204/100000 iken, düzensiz alanlarda 33/100000, düzenli D vitamini alanlarda 24/100000 bulunmuştur (46). Bu çalışmanın peşinden yine Finlandiya'da 1997-2002 yılları arasında doğan 3723 bebek 3-12 ay aralıklarla izlenmiş, diyabet otoantikoları ve klinik tip 1 diyabet açısından izlenmiştir. Gebelikte D vitamini desteği alan annelerin bebeklerinde otoantikör ve diyabet gelişme riskinde düşme saptanmıştır (47). Çalışmalara göre vitamin aktif D vitamini immünoregülatör etkileri nedeniyle T hücre aktivasyonu ve sitokin salınımını baskılayarak otoimmün olarak pankreas beta hücre

zedelenmesini önlediği söylenebilir. D vitamini ayrıca pankreastan insülin salgılatığı bilinmektedir (46,47). Ayrıca, birçok çalışma, yeni tanı tip 1 diyabetlilerdeki 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin sağlıklı insanlara göre düşük olduğunu saptamaktadır (46,47).

Maternal D Vitamini Düzeyinin Anne Sütündeki D Vitamini Miktarı Üzerine Etkileri:

Günlük 400 IU vitamin D desteği alan annelerin sütünde vitamin D içeriğinin <20-78 IU/L olduğu gösterilmiştir. Bu düzeylerin yalnızca anne sütü ile beslenen bebekleri vitamin D eksikliğinden korumayacağı açıktır. Özellikle kuzey yarım kürede, kış aylarında raşitizmi önlemenin en güvenilir yolu anne sütü ile beslenen çocuklarda 400 IU/gün D vitamini takviyesidir (48). D vitamini düzeyinin yeterli miktarda tutabilmek için, Kanada Pediatri Topluluğu (Canadian Pediatric Society (CPS)) ve birçok çalışma sonucu, gebe ve emziren kadınlara özellikle kış aylarında en az 2000 IU/gün vitamin D desteği yapılmasını önermektedir (7,49).

Gebelerde ve Bebeklerde D Vitamini Eksikliğinin Önlenmesi ve Ücretsiz D Vitamini Destek Programı

Ülkemizde sosyoekonomik düzeyde bir iyileşme olmakla birlikte maternal D vitamini yetersizliğinin sıklığında ve şiddetinde bir azalma olmadığı gösterilmiştir (10). Gebelik döneminde uygulanan günlük 400 IU D vitamini replasmanının anne ve dolayısıyla yenidoğandaki D vitamini düzeyini istenen düzeyde tutmakta yetersiz olduğu bazı çalışmalar ile ortaya konmuştur (50). Çocuklarda D vitamini durumu, Amerikan Çocuk Endokrin Birliği'nin önerilerine göre değerlendirilmektedir (51). 25(OH)-D düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren değerler Tablo 1'de gösterilmektedir.

Tablo 1. 25(OH)-D Düzeyi ile Vücuttaki D Vitamini Durumu Arasındaki İlişki

D Vitamini Durumu	25(OH)D vitamini düzeyi, nmol/l (ng/ml)
Şiddetli eksiklik	<12,5 (5)
Eksiklik	<37,5 (15)
Yetersizlik	37,5-50 (15-20)
Yeterli	50-250 (20-100)
Normal	>250 (100)
İntoksikasyon	>375 (150)

Yakın zamanda ülkemizde yapılan bir çalışmada, 2-24 ay arasındaki 148 çocuk incelenmiş, 400 IU/gün D vitamini alan bebeklerden 2-6 ay arasında olanların %27,3'ünde, 6-12 ay arasındaki bebeklerin %8,3'ünde ve 12-24 ay arasındaki bebeklerin %30'unda serum D vitamini düzeyi <15 ng/ml bulunmuştur (52).

2010 yılında IOM (Institute of Medicine) 1-18 yaş arası sağlıklı çocuklar için vitamin D alımını 600 IU (15 microgram) olarak belirlemiştir. Ancak Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) bu yeni öneriyi henüz kabul etmemiştir (53). Vitamin D düzeyini yeterli sınırlar içerisinde tutabilmek için

AAP tüm bebek, çocuk ve adölesanların hayatın ilk bir kaç günün de başlamak üzere 400 IU/gün vitamin D almasını önermektedir (54).

Ülkemizde uzun yıllardır tüm bebeklere yaşamın ilk yılında 400 IU/gün (günde 3 damla) D vitamini verilmesi rutin bir uygulama olup, 2005 yılından itibaren de Sağlık Bakanlığı programı olarak bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini verilmesini öngören ve Aile Sağlığı Merkezlerinden ücretsiz D vitamin dağıtılmasına dayanan bir program uygulanmaktadır (53). Program çerçevesinde 2009 sonu itibarıyla 6 milyon bebeğe D vitamini damlası dağıtılmıştır (55). Ücretsiz D vitamin programının olumlu etkileri sonucunda Erzurum bölgesinde 0-3 yaş grubunda 1998'de %6 olan rikets sıklığının 2008'de %0,09'a düştüğü gösterilmiştir (56).

Gebelik döneminde ise ne kadar D vitamini alınması konusunda farklı öneriler bulunmaktadır. ABD Endokrin topluluğu önerilerinde (The Endocrin Society's recommendation) gebelikte D vitamini düzeyi hedefinin >30 ng/mL (>75 mmol/L) olması gerektiğini ve bu düzeye erişmek için günde 1500-2000 IU D vitamini alınmasının uygun olacağını vurgulamaktadır (57). Hollis 2011 yılındaki değerlendirmesinde, gebelikte vitamin D düzeyinin 40-60 ng/ml olması gerektiğini ve bu düzeylerin sağlanabilmesi için vitamin D ihtiyacının 4000 IU/gün olduğunu bildirmiştir (58). IOM (Institute of Medicine, Food and Nutrition Board), 2010 yılında yayınladıkları bir kararla gebe ve emziren kadınlarda 600 IU/gün vitamin D desteği yapılmasını önermiştir (59,60).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde kemik sağlığı ve D vitamini destek programlarının önemi yeniden gündeme gelmiş ve birçok ülkede kadınlara özellikle hamileliklerinin son trimesterinde D vitamini verilmesi gerektiği üzerinde durulmuştur (50). Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 9 Mayıs 2011 tarihinde yayınladığı genelge ile D vitamini eksikliğini önlemek için gebelere D vitamini destek programı başlatmıştır. Her gebeye günlük tek doz 1200 IU (9 damla) D vitamini, gebeliğin 12. haftasından itibaren doğum sonrası 6. aya kadar önerilmiştir (13). Alınan tedbirlerle bebeklik döneminde rikets sıklığında bir düşüş olmasına karşın, ülkemizdeki bebeklerde subklinik D vitamini yetersizliği sorunu sürmektedir (53).

D Vitamini İntoksikasyonu Sorunu

D vitamini hipervitaminozu genel olarak 25(OH)-D vitamini düzeyinin 150 ng/ml'nin üzerinde olması olarak kabul edilir (51). Son zamanlarda giderek artan oranlarda karşılaşılan bu sorun özellikle büyük şehirlerde yaşayan orta ve üst sosyoekonomik düzey bebeklerinde görülmektedir (11). Uzun süre güneşe maruz kalmak, aşırı D vitamini oluşumuna neden olmaz (3). Bu vakaların hepsinde ortak özellik günlük 400 IU'nin üzerinde D vitamini almalarıdır. Bu durum genellikle,

normal bebek izlemi ve gelişim aşamalarının yanlış değerlendirilmesi, iki aylık bir çocukta kraniotabesin anormal kabul edilmesi, 7-8 aylık bir çocukta diş çıkmamasının gecikme olarak düşünülmesi, normal genişlikte bir fontanelin büyük olarak tespit edilmesi veya bebeklik dönemindeki fizyolojik genu varusun deformite olarak algılanması gibi doktorun bilgi düzeyindeki yetersizliğe bağlı olabileceği gibi, bazen de ailenin 'erken yürüme', 'erken diş çıkması' gibi isteklerle kendi başlarına yaptıkları uygulamalar sonucu ortaya çıkabilmektedir. D vitamini intoksikasyonun temel bulgusu hiperkalsemi ve hiperkalsemiye bağlı klinik bulgulardır (11) (Tablo 2).

Tablo 2. Hiperkalsemiye Bağlı Klinik Bulgular

<i>Kas güçsüzlüğü, halsizlik</i>
<i>Konfüzyon, apati, koma</i>
<i>Depresyon, psikoz</i>
<i>İştahsızlık, bulantı, kusma, kabızlık</i>
<i>Hipergastrinemi, ülser, pankreatit</i>
<i>EKG bozuklukları, Bradikardiler</i>
<i>Hipertansiyon</i>
<i>İdrar konsantrasyon yeteneğinde bozulma</i>
<i>Hiperkalsüri, Nefrokalsinozis, böbrek taşları</i>
<i>Aort, kalp, kas, solunum sistemi ve merkezi sinir sisteminde kalsifikasyon</i>

Ayrıca, hayatın diğer evrelerine göre 6 ayın altındaki bebeklerde melanin miktarının azlığına bağlı olarak güneş yanıkları ve cilt kanseri ile direk güneş ışığı maruziyeti arasındaki güçlü ilişki olması nedeni ile bu grupta direk güneş ışığı maruziyetine dikkat edilmesi gerekmektedir. Daha büyük çocukların ebeveynleri ise, çocuklarını direk güneş ışığı maruziyetinden koruyucu kıyafetler giydirecek korumaları konusunda uyarılmalıdır (61).

Sonuç

Gelişmekte olan ülkelerde D vitamini eksikliği çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanları, kadın doğum uzmanları ve aile hekimleri açısından tetikte olunması gereken önemli bir sağlık sorunudur. Sağlıklı bebek, çocuk ve adolesanlarda vitamin D eksikliği ve raşitizmi engellemek için en az 400 IU/gün vitamin D alımı gerekmektedir. Yüksek riskli kadınlara gebelik, emzirme ve bebeklerine yenidoğan döneminde D vitamini takviyesi yapılmalıdır (9,62,63).

Doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelik döneminde beslenme ve güneş ışığından yeterince yararlanma, kalsiyumdan zengin beslenme gibi konuları ve D vitamini yetersizliğinin riketsle birlikte diğer olumsuz sonuçlarını vurgulayan eğitim toplantılarının düzenlenmesi, ayrıca, gebeliklerinin son trimesterinde profilaktik D vitamini kullanmalarının önerilmesi D vitamini eksikliğine bağlı patolojilerin önlenmesinde oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr* 2008;87(4):1080S-6S.
2. Rakel RE, Rakel DP. *Rakel Textbook of Family Medicine*, 8th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011;822.
3. Ozkan B. Nutritional rickets. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010; 2(4):137-43.
4. Ergur AT, Merih Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D Deficiency in Turkish Mothers and Their Neonates and in Women of Reproductive Age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009;1(6):266-9.
5. Hatun Ş. D Vitamini Eksikliği ve Önlenmesi: Türkiye Deneyimi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):4-8.
6. Robbin's Temel Patoloji, 7. Ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2003;295-8.
7. Ala-houhala M, Koskinen T, Terho A, et al. Maternal compared with infant vitamin D. *Archives of Disease in Childhood*, 1986;61: 1159-63.
8. Barrett H, Mc Elduff A. Vitamin D and pregnancy: an old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010;24:527-39.
9. Andiran N, Yordam N, Ozon A. Risk Factors for Vitamin D Deficiency in Breast-fed Newborns and Their Mothers. *Nutrition* 2002;Volume 18, Number 1,
10. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, et al. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003;45:315-20.
11. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, ve ark. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46:224-41.
12. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A, ve ark. Annede ve erken yenidoğan dönemindeki bebeklerde kan Ca, P, Mg, PTH ve vitamin D düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi* 1992;3(4):92-7.
13. Gebelere D vitamini destek programı rehberi. <http://www.saglik.gov.tr/TR/belge/1-12659/gebelere-d-vitamini-destek-programi-rehberi.html> (Erişim tarihi: 21.01.2013).
14. Zhang C, Qiu C, Hu FB, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS One*. 2008;3(11):e3753.
15. Merewood A, Mehta SD, Chen TC, et al. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):940-5.
16. Williams Obstetric, 23rd Edition. The McGraw-Hill Companies, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010;709.
17. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):5105-9.
18. Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):366.e1-6.
19. Powe CE, Seely EW, Rana S, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010;56(4):758-63.
20. Shand AW, Nassar N, Von Danelszen P, et al. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for preeclampsia. *BJOG* 2010;117(13):1593-8.
21. Soheilykhan S, Mojibian M, Rashidi M, et al. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutr Clin Pract* 2010; 25(5):524-7.
22. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, et al. First trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes mellitus: a nested case control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):164-8.
23. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated hemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust* 2011;194(7):334-7.
24. Kurtoğlu S, Korkmaz L, Memur Ş. D Vitamininin İntrauterin Etkileri. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):18-23.
25. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijdsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr* 2010;104(1):108-17.
26. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr* 2010;140(5): 999-1006.
27. Specker BL. Does vitamin D during pregnancy impact offspring growth and bone? *Proc Nutr Soc* 2012;71(1):38-45.
28. Yeşiltepe Mutlu G, Özsu E, Oruç M, ve ark. Maternal D vitamini eksikliğine bağlı hipokalsemik nöbet. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2011; 54: 79-82
29. Kanmaz G, Aycan Z, Çetinkaya E, ve ark. Maternal vitamin D eksikliği ve paratiroid adenomuna bağlı geç neonatal hipokalsemi: olgu sunumu. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2007;1:37-40
30. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcome from human and animal studies. *Am J Clin Nutr* 2008;88(2):520S-528S,14.
31. Chan GM, McElligott K, McNaught T, et al. Effects of dietary calcium intervention on adolescent mothers and newborns: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108(3 Pt1):565-71.
32. Erdevi Ö, Atasay B, Arsan S, et al. Hypocalcemic seizure due to congenital rickets in the first day of life. *Turk J Pediatr* 2007;49(3):301-3.
33. Belderbos ME, Houben ML, Wilbrink B, et al. Cord blood vitamin D deficiency is associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatrics* 2011;127(6):e1513-20.

34. Chi A, Wildfire J, McLoughlin R, et al. Umbilical cord plasma 25-hydroxyvitamin D concentration and immune function at birth. *Clin Exp Allergy* 2011;41(6):842-50.
35. Miyako K, Yamaguchi Y, Sakemi Y, et al. Vitamin D deficiency presenting in an infant with neonatal lupus erythematosus. *Pediatr Int* 2011;53(2):255-8.
36. Weiss ST, Litonjua AA. The inutero effects of maternal vitamin D deficiency: how it results in asthma and other chronic diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(10):1286-7.
37. 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.
38. Erkkola M, Kaila M, Nwaru BI, et al. Maternal vitamin D intake during pregnancy is inversely with asthma and allergic rhinitis in 5-year-old children. *Clin Exp Allergy* 2009;39(6):875-82.
39. Phokela SS, Peleg S, Moya FR, et al. Regulation of human pulmonary surfactant protein gene expression by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;289(4):L617-26.
40. Karatekin G, Kaya A, Salihoglu O et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr*. 2009 Apr;63(4):473-7.
41. Camargo CAJr, Ingham T, Wickens K, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-7.
42. Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, et al. Dairy food, calcium and vitamin D intake in pregnancy, and wheeze and eczema in infants. *Eur Respir J* 2010;35(6):1228-34.
43. Dror DK, Allen LH. Vitamin D inadequacy in pregnancy: biology, outcomes, and interventions. *Nutr Rev* 2010;68(8):465-77.
44. Lucas RM, Ponsonby AL, Pasco JA, et al. Future health implications of prenatal and early-life vitamin D status. *Nutr Rev* 2008;66(12):710-20.
45. Mirzaei F, Michels KB, Munger K, et al. Gestational vitamin D and the risk of multiple sclerosis in offspring. *Ann Neurol* 2011;70(1):30-40.
46. Hyppönen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type 1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001;358(9292):1500-3.
47. Marjamaki L, Niinistö S, Kenvard MG, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia* 2010;53(8):1599-607.
48. Atay Z, Bereket A. Vitamin D ve Güncel Öneriler. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2).
49. First Nations, Inuit and Métis Health Committee, Canadian Pediatric Society (CPS): Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants. *Paediatr Child Health* 2007;12(7):583-98.
50. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004;79:717-26.
51. Misra M, Pacaud D, Petryk A, et al. 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.
52. Onal H, Adal E, Alpaslan S, et al. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010;49(7):395-400.
53. Hatun S, Ozkan B, Bereket A. Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience. *Acta Paediatr* 2011;100(9):1195-9.
54. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
55. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, et al. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child* 2007;92(4):373-4.
56. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr*. 2009;168(1):95-100.
57. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7): 1911-30.
58. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18(6):371-5.
59. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. National Academy Press, Washington, DC 2010. Available at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13050. (Accessed on: December 14, 2010).
60. Şıklar Z, Berberoğlu M. Maternal D vitamini eksikliği. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2012;8(2):13-7.
61. Ultraviolet light: a hazard to children. American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. *Pediatrics* 1999;104(2 Pt 1):328-33.
62. Wagner CL, Frank R. Greer. Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency in Infants, Children, and Adolescents. American Academy of Pediatrics 2008;122:1142-52.
63. Kaya A, Güven AS, Gültekin A, ve ark. Anne-bebek ikilisinde perinatal D vitamini profilaksisinin önemi. *Perinatoloji Dergisi* 2012;20(1):18-23.