



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

MATERNAL D VİTAMİNİ UYGULAMASININ PREMATÜRE BEBEKLERDE POSTNATAL ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem SERT

Antalya, 2017



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

MATERNAL D VİTAMİNİ UYGULAMASININ PREMATÜRE BEBEKLERDE POSTNATAL ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özlem SERT

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Mustafa AKÇAKUŞ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından TTU-2016-1794 Proje No ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Bu tezin oluşturulmasında beni başından sonuna kadar yönlendiren değerli tez hocam Prof. Dr. Mustafa Akçakuş'a ve değerli hocam Prof. Dr. Nihal Oygür'e, her konuda yardım ve bilgilerini benimle paylaşan değerli hocam Doç. Dr. Elif Çomak'a, asistanlığım boyunca deneyimlerinden yararlandığım, eğitimime katkıda bulunan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın öğretim üyelerine ve uzmanlarına, klinik arkadaşlarıma, bu süreçte sabırla yanımda duran Barış Demirel'e ve her zaman desteklerini arkamda hissettiğim aileme teşekkür ederim.

Dr. Özlem SERT

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	iv
Tablolar Dizini	v
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. D Vitamini Metabolizması	5
2.2. D Vitamini Eksikliği	8
2.3. Gebelikte D Vitamini Metabolizması	9
2.4. Gebelikte D Vitamini Eksikliği	10
2.5. Preterm Bebeklerde D Vitamini Eksikliği ve Morbidite	12
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14
3.1. Olgular	14
3.2. Laboratuvar Ölçümleri	16
3.3. İstatistiksel Analiz	16
4. BULGULAR	18
5. TARTIŞMA	26
6. SONUÇLAR	32
7. ÖZET	34
8. ABSTRACT	35
9. KAYNAKLAR	36
10. EKLER	46

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ALP	Alkalen fosfataz (“Alkaline phosphatase”)
BPD	Bronkopulmoner displazi (“Bronchopulmonary dysplasia”)
C/S	Sezaryan doğum (“Caesarean section”)
Ca	Kalsiyum (“Calcium”)
CPAP	Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi (“Continue positive airway pressure”)
CYP27B1	Sitokrom 27B1 (“Cytochrome 27B1”)
DBP	D vitamini bağlayan protein (“Vitamin D binding protein”)
FGF23	Fibroblast büyüme faktörü 23 (“Fibroblast growth factor” 23)
HPL	İnsan plasental laktojenik hormon (“Human placental lactogen”)
IGF-1	İnsülin benzeri büyüme faktörü-1 (“Insulin like growth factor-1”)
IVH	İntraventriküler hemoraji (“Intraventricular hemorrhage”)
İdrar Ca/kr	İdrar kalsiyum/kreatinin oranı (“Urine calcium/creatinine”)
NEK	Nekrotizan enterokolit (“Necrotising enterocolitis”)
NSVY	Normal spontan vajinal yol ile doğum (“Vaginal birth”)
P	Fosfor (“Phosphor”)
PDA	Patent duktus arteriozus (“Patent ductus arteriosus”)
PTH	Parathormon
PTHrP	Parathormon ilişkili peptit (“Parathormon related peptide”)
RDS	Respiratuvar distress sendromu (“Respiratuar distress syndrome”)
SAT	Son adet tarihi (“Last menstrual period”)
SGA	Gebelik yaşına göre küçük doğan (“Small for gestational age”)
USG	Ultrasonografi (“Ultrasound”)
UVB	Ultraviyole B (“Ultraviolet B”)
VDR	Vitamin D reseptörü (“Vitamin D receptor”)

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. D vitamini metabolizması	5
2.2. D vitamininin etkileri	6
2.3. D vitamini ve gebelik	10
4.1. Hasta ve kontrol gruplarında doğan bebeklerin doğum ayları	24
5.1. Kontrol grubunda doğumda anne ve bebek 25-OH D vitamini düzeyleri	28

TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. D vitamini düzeyleri ve beklenen laboratuvar bulguları	9
3.1. Hasta ve kontrol grubunun 25-OH D vitamini düzeylerine göre sınıflandırılması	15
4.1. İzleme alınan gebelerin epidemiyolojik özellikleri	19
4.2. Hasta grubunda izlenen gebelerin prenatal ve natal öykü ve laboratuvar bulguları	20
4.3. Kontrol grubunda izlenen gebelerin natal özellikleri ve laboratuvar bulguları	22
4.4. Hasta ve kontrol grubu anne biyokimya değerleri ve bebek doğum ölçümlerinin karşılaştırması	23
4.5. Kontrol grubunda doğan bebeklerin laboratuvar bulguları ve postnatal izlemleri	25

1. GİRİŞ

Doğum ağırlığından bağımsız olarak 20. gebelik haftasının üzerinde ve 37. gebelik haftasının altında gerçekleşen doğumlar, preterm doğum olarak tanımlanmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü 2017 yılı verilerinde dünya genelinde yıllık 15 milyon preterm doğum olduğunu bildirmiştir. Preterm doğumların %60'ından fazlasının Afrika ve Güney Asya'da görülmektedir (2,3).

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir. Maternal komplikasyonlarla yakın ilişkilidir. Bu nedenle obstetrik nedenli hospitalizasyonlar arasında önemli bir yere sahiptir (1).

Perinatal mortaliteyi 20. gebelik haftasından doğum sonrası 28. günü de içine alarak gerçekleşen ölü doğumlar ya da ölümler belirlemektedir. Gebelik yaşı ya da doğum kilosu düştükçe perinatal mortalite artmaktadır. Bu ölçüm prenatal, intrapartum ve neonatal olayları kapsadığından, perinatal mortalite obstetrik ve neonatal bakımı da yansıtmaktadır. Ölü doğum ve preterm doğum, özellikle 32. gestasyon haftasının altında benzer epidemiyolojik etkenlere sahiptir (4).

Gebelik haftası düştükçe infant mortalitesi ve morbiditesi artmaktadır. Bu neonatal bakım ile de değişmektedir.

Preterm infantlar, farklı organlarının immatür olmasından dolayı bazı hastalıklar için risk altındadır. Prematür infantların en sık komplikasyonları arasında respiratuar distress sendromu (RDS), intraventriküler hemoraji (IVH), bronkopulmoner displazi (BPD), patent ductus arteriosus (PDA), nekrotizan enterokolit (NEK), sepsis, apne ve prematüre retinopatisi sayılmaktadır. Morbidite oranı primer olarak gebelik yaşı ile ilişkili olsa da doğum kilosu, fetus sayısı –tek ya da ikiz doğum- yaşanan yer, yenidoğan yoğun bakım ünitesine ulaşım süresi ve preterm doğuma yatkınlık yaratan diğer maternal ya da fetal durumlara da bağlıdır. Özellikle 30. gebelik haftasının altında olmak üzere, gebelik haftası düştükçe morbidite artmaktadır (4).

Preterm doğum yapan kadınların yaklaşık yarısında belirgin bir risk faktörü saptanamamaktadır (4).

Yağda çözünen bir vitamin olan D vitamini, çok az miktarda besinlerde bulunur. D vitamininin asıl kaynağı güneş ışığı ile ciltte sentezdir. Diyetle alınan veya deride sentezlenen D vitamini inaktiftir; enzimatik yolla aktif metabolitlerine

dönüşür. D vitamininin vücutta en fazla miktarda bulunan formu olan 25-OH D vitamini karaciğerde sentezlenir. 25-OH D vitamini böbreklerde aktif formu olan 1,25-OH D vitaminine dönüşür (5).

D vitamini, kalsiyumun barsaklardan emilimi için esansiyeldir ve bu da iskelet sistemi ve nöromuskuler fonksiyonlar gibi diğer fizyolojik süreçlerde önemli rol oynamaktadır (6). D vitamininin etkinliği sadece kalsiyum homeostazisini düzenleyerek kemik sağlığını idame ettirmekle sınırlı olmayıp, aynı zamanda pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere sahip olduğu bildirilmektedir (7). Normal serum D vitamini düzeyi dendiğinde; rikets veya osteomalazi gelişimini önleyen, diyetdeki kalsiyumun optimal düzeyde emilimini sağlayarak, serum PTH düzeyini normal aralıkta tutabilen serum D vitamini düzeyi anlaşılmalıdır (7).

D vitamini eksikliği, yenidoğanlarda, çocuklarda, gebelerde ve süt veren annelerde sıktır (6). Üreme yaş grubundaki kadınlarda D vitamini eksikliği artmaktadır. Bunun nedeni yaşam stillerinin değişmesi, kapalı alanlarda yaşam sürelerinin artması ve geniş spektrumlu güneş koruyucuların fazla kullanılması olarak düşünülür (8). Maternal D vitamini eksikliği kemik gelişiminde bozulma, multipl skleroz, kanser, insülin bağımlı diyabetes mellitus, astım, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve gestasyonel diyabet gibi fetal ve neonatal sorunlarla ilişkilidir (9). Etnik, coğrafik, mevsimsel ve nutrisyonel gibi birçok faktörden etkilenir (9). D vitamini eksikliği önemli bir perinatal sağlık sorunudur. D vitamini eksikliği yenidoğanda kemik hastalıkları, büyüme bozukluğu ve elektrolit bozukluğu gibi birçok sonuçla ilişkilidir (10). D vitamini kemik sağlığı için esansiyeldir; D vitamini doğal immün sistem için önemli olduğu kadar neonatal sepsis ile de ilişkilidir (11). Ayrıca yenidoğan döneminde D vitamini eksikliğin, ileri yaşamda da tip 1 diyabet ve atopi gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (12). Gebelikte D vitamini eksikliğin düşük, preeklampsi, ilk trimesterde fetal ölüm, gestasyonel diyabet, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, bakteriyel vajinozis riskinde artış, sezaryan doğum, postpartum depresyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12). Fetal ve neonatal serum D vitamini düzeyi direkt olarak maternal D vitamini düzeylerini gösterir (8,13). Maternal D vitamini eksikliği yaygın olduğundan birçok yenidoğan, D

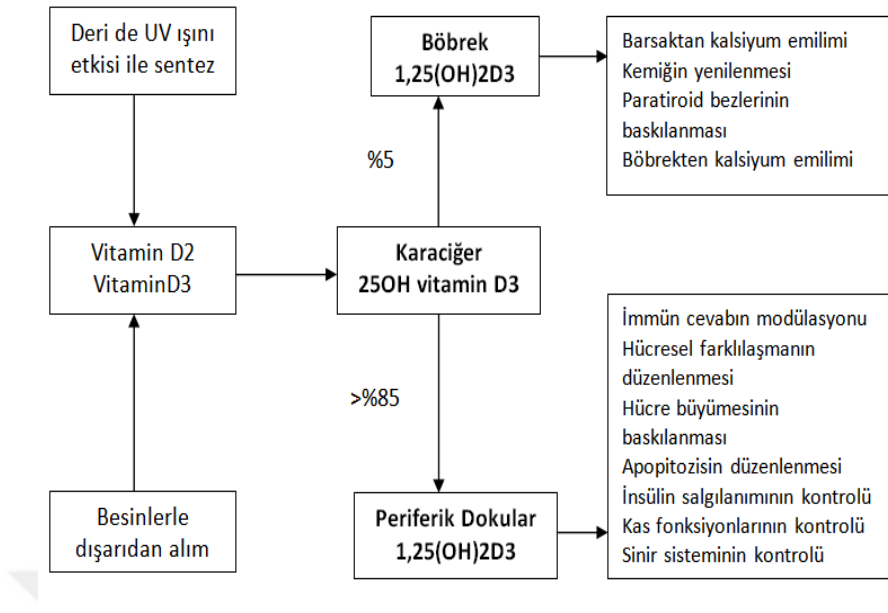
vitamini eksikliğine yatkın doğar (13). D vitamini eksikliğinin postnatal düşük doğum ağırlığı, düşük kemik dansitesi, astım ve atopi riskinde artış, hipokalsemi riskinde artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Yenidoğanlarda anne sütü şiddetle önerilse de, anne sütünün D vitamini için zayıf bir kaynak olduğu bilinmektedir, Anne sütü 20-70 IU/lit D vitamini içerir (8). Maternal D vitamini eksikliğine sekonder olarak düşük D vitamini düzeyi ile doğan yenidoğanlarda, hayatın ilk yılında rikets gelişme riski yüksektir. Sadece anne sütü almaları ve güneşe çıkarılmamaları durumunda bu risk daha da artmaktadır (8). D vitamini tedavisi almayan ve güneş ışığına az çıkan annelerinin anne sütünün D vitamini içeriği düşüktür. Bu düzey yenidoğan bebeğin ihtiyacını karşılamak için yetersizdir (6). Bu nedenle yenidoğan bebeklere doğum sonrası 15. günden itibaren D vitamini başlanır. D vitamini tedavisinde uygun doz ve süre tartışmalıdır (11). Amerikan Pediatri Akademisi, anne sütü ile beslenen bebeklerin günlük 400 IU D vitamini almasını önerir. Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji, Hepatoloji ve Beslenme Topluluğu, preterm bebeklere günlük 800-1000 IU D vitamini verilmesini tavsiye eder. Dünya Sağlık Örgütü ise düşük doğum ağırlıklı bebeklerin günlük 400-1000 IU D vitamini almasını önerir (6).

Gebelikte D vitamini eksikliğinin sık olduğu bildirilmektedir (12). Preterm eylem ile başvuran gebelerin hastane yatışları sırasında güneşe maruziyetleri azalmakta ve uygun enteral beslenmeleri sağlanamamaktadır. Bu nedenle erken preterm bebeklerde D vitamini eksikliği riski artmaktadır (11,15). Annede D vitamini düzeylerinin düşük olmasının gestasyonel diyabet, preeklampsi ve fetal büyümenin yavaşlaması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Bu perinatal komplikasyonlar preterm doğuma yol açabilmektedir (13). Prematüre bebeklerde D vitamini düzeyleri anne ile temasın daha kısa sürmesinden dolayı özellikle düşüktür. Bu nedenle prematüre bebekler D vitamini eksikliği açısından özellikle risk altındadır. D vitamini transferi için 3. trimester özellikle kritik dönemdir. Bu dönemde fetal D vitamini eksikliği fetal riketse kadar gidebilen ciddi sonuçlara yol açabilir (14).

D vitamininin alveoler epitelyal ve mezenkimal etkileşimi etkileyerek anne karnında bebeğin akciğerlerinin gelişiminde önemli bir düzenleyici faktör olduğu bildirilmiştir (16). Alveoler tip 2 hücrelerinde D vitamininin bağlandığı bölgeler

vardır. Böylece D vitamini sürfaktan fosfolipitlerinin ve proteinlerinin sentezini indükler. D vitamininin alveolar tip 2 hücre ve fibroblast diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu da indüklediği gösterilmiştir (16,17). Bu nedenle prematürelde D vitamini eksikliği, RDS ve BPD'nin önlenabilir bir nedenidir (18). D vitamini eksikliğinde akciğer yapısının ve fonksiyonlarının değiştiği, bu bölgede inflamasyonun arttığı gösterilmiştir. Bu da preterm bebeklerde BPD patogenezi açıklayabilir (16).

Bu çalışmada preterm eylem ile başvuran ve D vitamini eksikliği saptanan gebelerin D vitamini replasman tedavisi ile izlemi planlanmıştır. D vitamini replasmanı ile gebelerin ve preterm doğan bebeklerinin D vitamini düzeyinin yükseltilmesi hedeflenmiştir. D vitamini replasmanı ile erken doğum oranının azaltılması da amaçlanmıştır. Çalışmanın bir diğer amacı da preterm bebeğin D vitamini düzeyinin yükseltilmesi ile erken doğuma bağlı mortalite ve morbidite faktörlerinin azaltılabileceğinin gösterilmesidir.



Şekil 2.2. D vitamininin etkileri (19)

D vitamininin asıl kaynağı güneş ışığı olmakla birlikte, az miktarda balık yağı, mantar, yumurta sarısı ve karaciğer gibi besinlerde de bulunur (19, 22). D vitamininin 2 aktif formu vardır: D2 ve D3. D2 vitamini (ergokalsiferol) bitkilerde sentezlenirken, D3 vitamini (kolekalsiferol) subkutan dokuda 7-dehidrokolekalsiferolden UV-B ışını ile sentezlenir (23). D2 ve D3 formlarının metabolizması benzerdir. Öncelikle karaciğerde 25-OH D vitamini (kalsidiol) formlarına hidroksile edilirler. Daha sonra PTH'nın da etkisiyle böbreklerde 1,25-OH D vitamini (kalsitriol) formuna dönüşürler. D vitamininin en önemli etkileri cilt, intestinal sistem, kemikler, paratiroid bezi, immün sistem ve pankreas üzerinedir (24). Ek olarak, D vitamini pankreas beta hücreleri üzerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak kan şekeri düzeyine göre insülin salınımının düzenlenmesinde rol oynar (25, 26). Aynı zamanda D vitamini kalsiyum homeostazisini de düzenleyerek glukoz metabolizmasında indirekt bir rol oynar (26), (Şekil 2.1. ve Şekil 2.2.).

D vitamini, kalsiyum metabolizması ile yakın ilişkilidir. PTH, kalsiyumun kemiklerden emilimini sağlayarak kan kalsiyum konsantrasyonunu yükseltir. Kalsitriol, PTH'yı inhibe eder ve kemik dışı kaynaklardan kalsiyum emilimini sağlar. Kalsitriol ile renal ve intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu artar.

25 OH D vitamini, D vitamininin vücutta dolaşan en önemli formudur. Yarı ömrü 2-3 haftadır. Kemik ve barsaklar üzerindeki etkisi, D vitaminin aktif formu olan 1,25 OH D vitamininin etkisinin %1'inden azdır. 1,25 OH D vitamininin yarı ömrü 4-6 saattir. 1,25 OH D vitamini hedef dokudaki intraselüler reseptörlere bağlanır ve gen transkripsiyonunu düzenler (27). D vitamini reseptörü (VDR), bir sınıf 2 steroid reseptördür ve retinoik asit ve tiroid hormon reseptörleri ile yakın ilişkilidir (28). Bunun en önemli biyolojik aktivitesi kalsiyumun intestinal absorpsiyonudur. İntestinal fosfat absorpsiyonu, paratiroid bezinden PTH sekresyonunun direkt supresyonu, osteoblast fonksiyonunun düzenlenmesi ve PTH-ilişkili osteoklast aktivasyonu da diğer etkileridir (28).

Diyetle alınan ya da deride sentezlenen D vitamini biyolojik olarak inaktiftir; karaciğerde ya da böbreklerde enzimatik reaksiyonla aktif metabolitlerine dönüşür. Diyetle alınan D vitamini, D vitamini bağlayıcı proteine bağlanarak şilomikronlar ve lipoproteinlerle karaciğere taşınır. Burada endojen sentezlenen vitamin D3 ile birlikte metabolize edilir (29, 30). Karaciğerde sentezlenen 25-OH D2 ve D3 vitaminleri yine D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşıma katılarak böbreklere giderler. Bu proteinin D vitamini ve tüm metabolitlerini bağlayan tek bir bağlayıcı bölgesi vardır. Dolaşımda %3-5 kadarı dolu olarak dolaşır; yani bu protein D vitamini metabolizmasında sınırlayıcı değildir (31). 25-OH D vitamini ve D vitamini bağlayıcı protein kompleksinin renal tubulusa girişi reseptör bağımlı endositoz ile olur (32-34). Tubulus hücresinde 25-OH D vitamini bağlayıcı proteinden ayrılır. Renal tubular hücrelerde 2 ayrı enzim bulunur: D vitamininin en aktif formu olan 1,25-OH D vitaminini sentezleyen 1-alfa-hidroksilaz (CYP27B1) ve inaktif metaboliti olan 24,25-OH D vitaminini sentezleyen 24-alfa-hidroksilaz (CYP24) (35-37). 1-alfa hidroksilaz enzimi gastrointestinal sistem, cilt, vasküler sistem, epitel hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar gibi extrarenal organlarda da bulunur (38, 39).

Plazma 1,25-OH D vitamini düzeyi, 25-OH D vitamini varlığına ve renal enzimler olan 1-alfa-hidroksilaz ve 24-alfa-hidroksilaz aktivitesine bağlıdır. Renal 1-alfa-hidroksilaz enzimi; PTH, serum kalsiyum ve fosfat konsantrasyonu ve FGF-23 ile düzenlenir (40, 41). Sıklıkla plazma kalsiyum konsantrasyonunun düşmesi ile artan PTH sekresyonu ve hipofosfatemi, enzimi stimüle eder ve 1,25-

OH D vitamini üretimini artırır (42). 1,25-OH D vitamini de PTH sentezini inhibe eder ve 1,25-OH D vitamini sentezinde negatif feedback etki yapar (42).

2.2. D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. D vitamini durumunun farklı ülkelerde, hatta aynı ülkenin değişik bölgelerinde farklı olduğu bilinmektedir. Dünyada yaklaşık 1 milyar insanda D vitamini eksikliği olduğu tahmin edilmektedir (43).

Vücudun D vitamini durumunu gösteren en iyi parametre serum 25-OH vitamin D düzeyidir. 25-OH D'nin yarı ömrü 2-3 haftadır. 1,25-dihidroksi Vitamin D'nin yarı ömrünün 4 saat gibi kısa olması, kan konsantrasyonlarının çok düşük olması nedeniyle, vitamin D durumu hakkında çok iyi bilgi verememektedir. Bu nedenle, D vitamini eksikliği tanısında kullanılması önerilmemektedir (19).

Kanda yeterli D vitamini düzeyi için kabul edilen normal değerler tartışmalıdır. Amerika Tıp Enstitüsü 25-OH D düzeyinin 20 ng/ml'nin üzerinde olmasını yeterli kabul etmiştir. Amerika Endokrin Derneği, Ulusal Osteoporoz Vakfı, Uluslararası Osteoporoz Vakfı ve Amerika Geriatri Derneği ise düşme ve kırık riskini en aza indirmek için 25-OH D düzeyinin 30 ng/ml'nin üzerinde olmasını savunmaktadır (44-48).

Türk Endokrin ve Metabolizma Derneği Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, 25-OH D düzeyinin 30 ng /ml'nin üzerinde olmasını yeterli kabul eder. D vitamini düzeyinin 20-30 ng/ml arası olması yetersizlik olarak tanımlanmıştır. D vitamini eksikliği 20 ng/ml'nin altındaki değerler için söylenir. D vitamini düzeyinin 10 ng/ml'nin altında olması ciddi eksiklik olarak kabul etmektedir (42).

D vitamini eksikliğinde laboratuvar değerlendirmesinde hipokalsemi ve hipokalsiüri beklenen bulgulardır. Hipokalsemiye bağlı olarak serum kalsiyum konsantrasyonunu arttırmak için parathormonda artış görülür. PTH artışı sonucu renal fosfor kaybı artar, intestinal fosfor emilimi azalır, hipofostatemi görülür. D vitamini eksikliğinde serum alkalen fosfataz düzeyinde de artış beklenen bir bulgudur (5), (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. D vitamini düzeyleri ve beklenen laboratuvar bulguları (6)

	Ca	P	ALP	PTH	İdrar Ca/kreatinin
D vitamini eksikliği	↓	↓	↑	↑	↓
D vitamini yetersizliği	N	N	↑/N	N/↑	N
Normal D vitamini	N	N	N	N	N
D vitamini intoksikasyonu	↑	↑	↓	↓	↑

2.3.Gebelikte D Vitamini Metabolizması

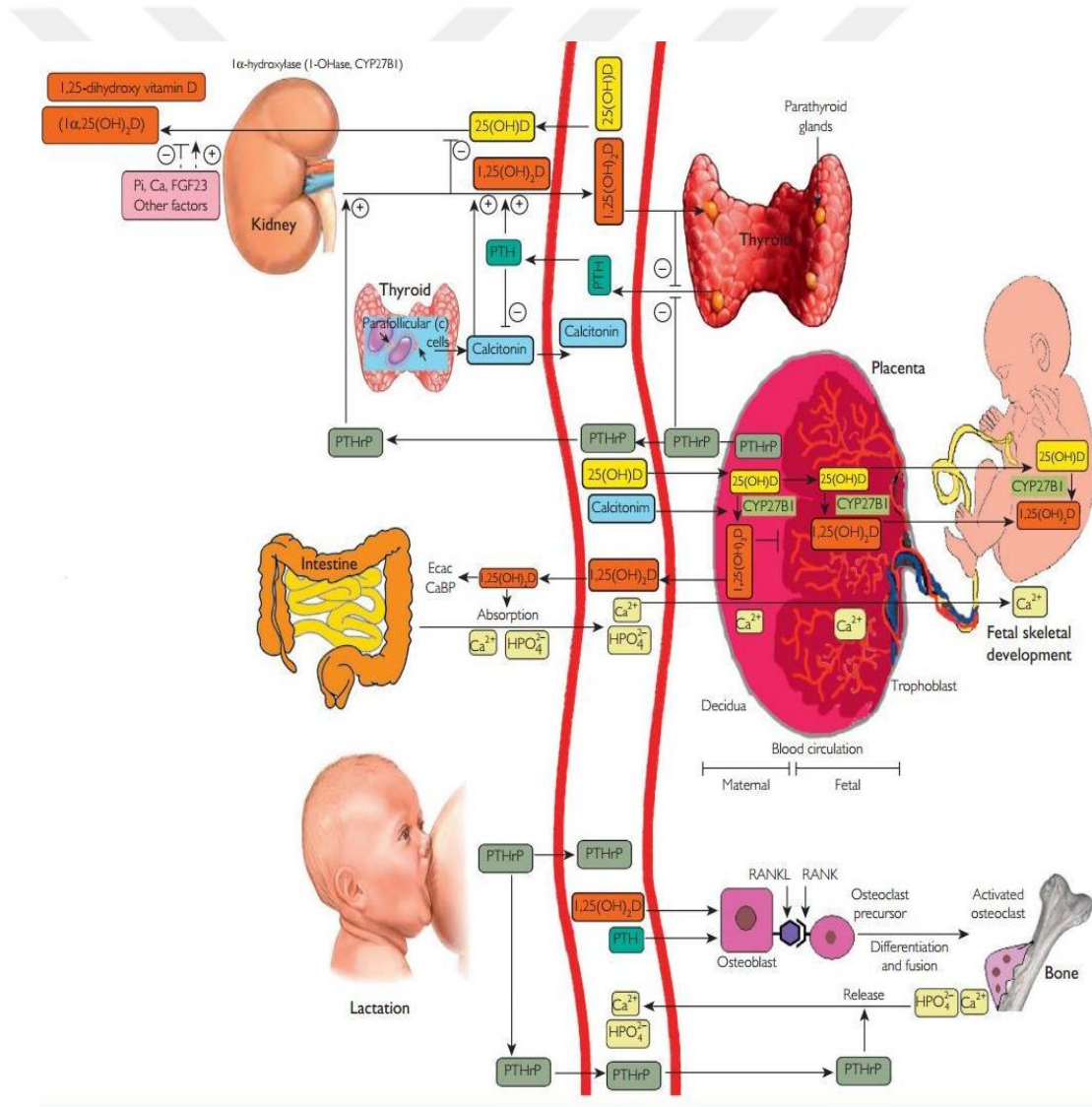
D vitamini metabolizması gebelikte ve emzirme dönemlerinde vücutta gelişen fizyolojik değişikliklerden etkilenir. Plasenta, gebeliğin 4. haftasında oluşur. Plasenta oluşuktan sonra doğuma kadar 25-OH D vitamini plasentadan taşınır. Fetal kord kanında 25-OH D vitamini düzeyi annenin düzeyi ile ilişkilidir. Ancak aktif metabolit olan 1,25-OH D vitamini plasentadan geçemez. Fetal böbrekler ve plasenta CYP27B1 ile fetal dolaşımda 1,25-OH D vitamini düzeyini sağlar. Plasentanın hem maternal (desidual) hem de fetal (trofoblastik) komponentlerinde CYP27B1 aktivitesi mevcuttur; 1,25-OH D vitamini sentezleyebilirler. Fetal gelişimde sentezlenen ve CYP27B1 aktivitesini etkileyen hormonlar IGF-1, HPL, PTHrP, östradiol ve prolaktindir. PTHrP gebelikte ve laktasyonda kalsiotropik hormon olarak görev yapar. Gebelikte PTHrP'nin rolü tam olarak bilinmemektedir. Renal CYP27B1 aktivitesini arttırarak 1,25-OH D vitamini seviyesini yükselttiği ve PTH aktivitesini baskıladığı düşünülmektedir. Hayvan deneylerinde PTHrP'nin fetal kondrosit maturasyonu, fetal kalsiyum transferi ve CYP27B1 stimülasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Ayrıca PTHrP'nin osteoklastik aktiviteyi baskılayarak gebelikte annenin kemik yapısını koruduğu düşünülmektedir (47).

Kalsitonin gebelikte kalsiyum homeostazisinde önemli rol oynar. CYP27B1 transkripsiyonunu destekleyerek plasental D vitamini metabolizmasını etkiler. PTHrP, kalsitonin ve 1,25-OH D vitamini yükselten diğer faktörlerin düzeyi gebeliğin üçüncü trimesterinde 2 kat yükselir. Normalde 1,25-OH D vitamini, düzeyi artınca CYP24A1 ekspresyonunu indükleyip CYP27B1'in down-

regülasyonu ile kendi metabolizmasını düzenler. Böylece 25-OH ve 1,25-OH D vitamini seviyelerinde azalma sağlanır. Ancak gebelikte bu süreç tamamlanmaz ve maternal 1,25-OH D vitamini seviyesinde artışla sonuçlanır (49), (Şekil 2.3.).

2.4. Gebelikte D Vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği veya yetersizliği gebelikte de sıktır. Gebelik ve yenidoğanda D vitamini düzeylerinin incelendiği 95 çalışmanın dahil edildiği bir derlemede gebelikte D vitamini eksikliği Doğu Akdeniz’de %79, Avrupa’da %23, Amerika’da %9 olarak bildirilmiştir.(50)



Şekil 2.3. D vitamini ve gebelik (49)

Fetusun gelişiminde tek D vitamini kaynağı anne olduğundan, gebelikte D vitamini seviyesi oldukça önemlidir. Gebeliğin başında 1,25-OH D vitamini seviyesi artar ve doğuma kadar da artmaya devam eder (51). Bu artış 25-OH D vitamini seviyesine bağlı, kalsiyum metabolizmasından bağımsızdır (52). Bu nedenle gebelikte yeterli 25-OH D vitamini seviyesinin sağlanması önemlidir.

Gebelikte maternal D vitamini eksikliği, preeklampsisi (20. gestasyon haftasından sonra yeni ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri) riskinde artışla ilişkili bulunmuştur. Bu da perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (22). Düşük D vitamini seviyesine bağlı olarak intestinal kalsiyum emiliminin azalması ile preeklampsisi olan gebelerde hipokalsiüri görülmektedir (53).

Erken gebelikte D vitamini eksikliği gestasyonel diyabet riskinde artışla ilişkilendirilmiştir (54).

D vitamini eksikliği annede olduğu gibi bebekte de kemik kaybı, osteomalazi ve myopati gibi sonuçlara yol açabilmektedir (55, 56).

Maternal D vitamini eksikliğinin sezaryan ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (57). Ancak bunun mekanizması bilinmemektedir. Gebelikte D vitamini eksikliğinin pelvik kaslar üzerindeki kontrolü azalttığı düşünülmektedir (57). Düşük prenatal ve perinatal D vitamini seviyelerinin diğer dokuları etkileyerek ileri yaşamda multipl skleroz, kanser, insülin bağımlı diabetes mellitus ve şizofreniye yol açabildiği düşünülmektedir (58).

Maternal D vitamini seviyesi ile preterm doğumun ilişkili olabileceği gösterilmiştir (59). Yirmi dört çalışmanın alındığı bir meta analizde düşük D vitamini seviyesinin preterm doğum riski ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (60). Ayrıca düşük D vitamini seviyesi ile düşük doğum ağırlığı da ilişkili olarak bulunmuştur (60).

Bazı çalışmalar gebelikteki D vitamini seviyesi ile fetal kemik gelişiminin ve bebeğinin büyümesinin ilişkili olduğunu göstermiştir (61,62). Ancak maternal D vitamini seviyesi ile bebeğin baş çevresi arasındaki ilişkiyi gösteren bilgi yoktur.

D vitamininin kazanılmış ve doğal bağışıklık üzerine direkt etkisi vardır (63, 64). Çocuklarda D vitamini eksikliği tip 1 diyabet, multipl skleroz, alerji ve atopi gibi otoimmün hastalıklarla direkt ilişkilidir (63-66). D vitamini eksikliğinin tüberküloz, pnömoni ve kistik fibrozis gibi hastalıklarla da direkt ilişkili olduğu

gösterilmiştir (67-69). Prenatal ve perinatal D vitamininin akciğer gelişiminde önemli olması nedeniyle respiratuar morbiditeyi etkilediği düşünülmektedir (70,71). D vitamini makrofajlar ve endotel hücreleri üzerindeki antimikrobiyal peptit sentezini up-regüle ederek immün sistemi olumlu yönde etkilemektedir (72).

2.5. Preterm Bebeklerde D Vitamini Eksikliği ve Morbidite

D vitamininin anne karnında akciğer gelişiminde rol aldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (16,71,73,74). Respiratuar distress sendromu, prematüre bebeklerde mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerindendir; akciğerlerin immatür olmasından ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanır. Hayvan deneyleri 25-OH D vitamininin akciğer gelişiminde önemli rol oynadığını ve steroidlerin etkisini arttırdığını göstermiştir (73). Bazı in vitro çalışmalar 25-OH D vitamini desteği ile dexamethazonun etki etmesi için gereken dozun 10 kat düşürülebildiğini göstermiştir (73). Ayrıca bazı çalışmalar 25-OH D vitamininin tip 2 pnömositlerin matürasyonunu ve sürfaktan sentezini desteklediğini göstermiştir (71).

Bronkopulmoner displazi (BPD), prematüriteden kaynaklanan kronik bir akciğer hastalığıdır. Prematüre bebeklerde sık karşılaşılr. BPD, postmenstruel 36. haftadan sonra oksijen ihtiyacının veya mekanik ventilasyon ihtiyacının devam etmesi olarak tanımlanmıştır. BPD, akciğer gelişiminin tamamlanamamasından kaynaklanır (74). Buna neden olan intrinsek ve ekstrinsek birçok faktör vardır. D vitamini de alveolar epitelyal ve mezenkimal etkileşimi etkileyerek akciğer gelişiminde önemli rol oynar (16).

Nekrotizan enterokolit (NEK), çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaklaşık %10'unu etkileyen, öncelikle pretermelerde görülen bir durumdur (75). Mortalitesi %20-40 olup preterm popülasyonun major morbidite ve mortalite faktörlerindendir (76). Beslenme ürünleri, mikroorganizmalar ve bebeğin immatür immün sisteminin etkileşiminin NEK patogenezinde hemorajik iskemik nekroz oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (77). Vitamin D reseptörünün (VDR) intestinal sistemde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu ve apoptozun indüklenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir (78). D vitamininin, inflamatuvar

barsak hastalıkları gibi immünolojik hastalıklarla ilişkisi konusunda çalışmalar mevcuttur (79). Gastrointestinal yolda D vitamini eksikliğinin muhtemel etkileri olarak kolonik bakteriyel klirenste azalma, intestinal epitelde tight junction ekspresyonunda azalma ve barsak seviyesinde Th1-bağımlı inflamasyonun artışı gösterilmiştir (80, 81). Bu nedenle maternal dönemde uygun D vitamini replasmanı ile preterm bebeklerin NEK gelişiminden korunabileceği düşünülmektedir (82).

Patent ductus arteriozus, özellikle preterm yenidoğanlarda rastlanan ve sık tartışılan bir konudur. BPD, kronik akciğer hastalığı, nekrotizan enterokolit, intraventriküler hemoraji gibi kısa ve uzun dönem komplikasyonlarla ilişkilendirilmiştir. PDA riski ile preterm doğum arasındaki ilişki bilinse de PDA'nın D vitamini düzeyi ile ilişkisi konusunda veri yoktur (83).

Yenidoğan döneminde germinal matrix damarlanması zayıf ve zarar görmeye açıktır; bu şekilde kan subependimal bölgeye ekstreaze olabilir. İntraventriküler hemoraji düşük doğum ağırlığına sahip preterm bebeklerin majör sağlık sorunlarından biridir. İntraventriküler hemorajinin esas nedeni germinal matriks damarlarının hasarlanmasıdır. IVH, perinatal dönemde görülen en sık intrakranyal kanamadır. Nadiren doğumda oluşur; olguların %50'si hayatın ilk 24 saatinde, %80-90'ı hayatın ilk 72 saatinde görülür. Oluşumunda doğum ağırlığı, preterm doğum gibi risk faktörleri bilinse de D vitamini eksikliği ile IVH arasındaki ilişkiye ait veri mevcut değildir (84).

Erken başlangıçlı sepsis, yüksek morbidite ve mortaliteyle ilişkilidir. Genelde anneden vertikal olarak geçer ve doğumdan kısa süre sonra görülür. Çok düşük ağırlıklı bebeklerde erken başlangıçlı sepsise bağlı mortalite %40'a yakındır; bu nedenle erken tanısı ve antimikrobiyal tedavinin erken başlanması önemlidir (85). Düşük 25-OH D vitamini seviyesinin enfeksiyöz hastalıklarla yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir. D vitamininin epitelyal hücrelerdeki antimikrobiyal peptitler, nötrofiller ve makrofajları indükleyerek doğal immün sistemde rol oynadığı düşünülmektedir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Olgular

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne preterm eylem ile başvuran gebeler araştırmaya dahil edildi. Çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay (Tarih: 22.03.2017, karar no:170) alındıktan sonra Helsinki Deklarasyonu Kuralları'na uygun olarak yapıldı. Çalışma için hasta grubuna alınan gebelere D vitamini verilmesi planlandığından Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan uygunluk onayı alındı (Tarih: 03.04.2017, sayı: 93189304-514.04.01-E.73758). Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul etti.

Preterm eylem ile Akdeniz Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi'ne başvuran 27. gestasyon haftasının altında gebeler hasta grubuna dahil edildi. Bu gebelerden preterm eylem başvurularında serum ve idrar örnekleri alındı. Serum örneklerinden kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon ve 25-OH D vitamini düzeyleri ölçüldü. İdrar örneklerinden kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Preterm eylem ile başvuran gebelerde serum 25-OH D vitamini düzeyinin <20 ng/ml saptanması durumunda D vitamini tedavisi başlandı. Tedavi hafta bir 50.000 ünite olarak doğuma kadar en fazla 8 hafta olacak şekilde oral yoldan verildi.

Kontrol grubu olarak 27-32. gebelik haftasında doğum yapan ve doğum öncesinde 25-OH D vitamini düzeyi bilinmeyen gebeler çalışmaya alındı.

Konjenital ya da kromozomal anomalisi olan bebekler, 27. gestasyon haftasının altında ve 32. gestasyon haftasının üzerinde doğum yapan gebeler, ikiz gebelikler, erken membran rüptürü olanlar, preeklampsisi olanlar, parathormon veya kalsiyum metabolizması ile ilişkili bir hastalığı olan gebeler, son 6 haftada yüksek doz D vitamini tedavisi almış olan gebeler ve D vitamini tedavisi başladıktan sonraki ilk 1 hafta içinde doğum yapan gebeler çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya alınan gebelerin yaşı, eğitim düzeyi, yaşadıkları yer, ek hastalıkları, gebelik süresince kullandıkları ilaçlar, gebelikte düzenli doktor takibinde olup olmadıkları, önceki gebelik sayıları, diğer bebeklerinde yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, düzenli D vitamini profilaksisi kullanımları, son adet tarihine göre ve

ultrasonografiye göre gebelik haftaları, preterm eylem başvurularındaki ultrasonografi bulguları ve doğum şekilleri kaydedildi.

Hasta ve kontrol grubuna alınan ve 27.-32. gestasyon haftaları arasında doğum yapan gebelerden ve preterm bebeklerinden doğumda idrar ve serum örnekleri alındı. Serum örneklerinden kalsiyum, fosfor, alkalen fosfataz, parathormon, 25-OH D vitamini düzeyleri ölçüldü. İdrar örneklerinden kalsiyum ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

27-32. gebelik haftasında doğan bebeklerin doğum kilosu, doğum boyu, doğumda baş çevresi, doğum salonunda canlandırma ihtiyacı olup olmadığı, yoğun bakım ihtiyacı olup olmadığı, yoğun bakımda izlendikleri gün sayısı, sürfaktan ihtiyacı, izlemde verilen solunum desteği, oksijen ihtiyacı, total enteral beslenmeye geçiş günü, başlanan tedavi ve izlemde gelişen komplikasyonlar kaydedildi.

Tablo 3.1. Hasta ve kontrol grubunun 25-OH D vitamini düzeylerine göre sınıflandırılması

≤ 5 ng/ml	ciddi D vitamini eksikliği
5-15 ng/ml	orta D vitamini eksikliği
15-20 ng/ml	hafif D vitamini eksikliği
20-30 ng/ml	D vitamini yetersizliği
>30 ng/ml	yeterli D vitamini düzeyi

25-OH D vitamini düzeyi ≤ 5 ng/ml ölçülenler ciddi eksiklik, 5-15 ng/ml ölçülenler orta eksiklik, 15-20 ng/ml ölçülenler hafif eksiklik, 20-30 ng/ml ölçülenler D vitamini yetersizliği olarak değerlendirildi. (Tablo 3.1.) Gebelerde serum kalsiyum düzeyinin 8,5-10,5 mg/dl, fosfor düzeyinin 2,5 – 5 mg/dl, alkalen fosfataz düzeyinin 45 – 115 U/l, parathormon düzeyinin 14 – 72 pg/ml olması normal olarak değerlendirildi (87). Spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranının >0.2 mg/mg olması hiperkalsiüri, <0.05 mg/mg olması hipokalsiüri olarak tanımlandı (88). Yenidoğan bebeklerde serum kalsiyum düzeyinin 6,2 – 11 mg/dl, fosfor düzeyinin 4,5 – 9 mg/dl, alkalen fosfataz düzeyinin 150 – 420 U/l, parathormon düzeyinin 65 – 270 U/l olması normal olarak değerlendirildi (89).

Spot idrar örneğinde kalsiyum/kreatinin oranının >0.8 mg/mg olması hiperkalsiüri, <0.05 mg/mg olması hipokalsiüri olarak tanımlandı (88).

3.2.Laboratuvar Ölçümleri

Çalışmamızda preterm eylem ile başvuran gebelerden başvuru sırasında 2 cc venöz kan örneği jel seperatörlü tüplere; 2 cc idrar örneği temiz kaplara alındı. Doğumu 27-32. gebelik haftasında olan gebelerden ve doğan bebeklerin kord kanından doğum sırasında 2 cc venöz kan örneği jel seperatörlü tüplere; 2 cc idrar örneği temiz kaplara alındı. Jel seperatörlü tüplere alınan kan örnekleri merkez laboratuvara teslim edildikten sonra 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildi ve belirtilen parametrelerin ölçümleri yapıldı.

Serum kalsiyum (mg/dl) ve fosfor (mg/dl) örnekleri Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) otoanalizöründe spektrometrik yöntemle çalışıldı.

Serum parathormon (pg/ml) ve 25-OH D vitamini (ng/ml) örnekleri Siemens Advia Centaur XP (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) cihazında kemiluminesans immunassay yöntemle çalışıldı.

Serum alkalin fosfataz (U/l) örnekleri Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) otoanalizöründe enzimatik kolometrik yöntemle çalışıldı.

İdrar kalsiyum (mg/dl) ve idrar kreatinin (mg/dl) örnekleri Siemens Advia 2400 (Siemens Healthcare Diagnostics, Forchheim, Germany) otoanalizöründe spektrofotometrik yöntemle çalışıldı.

3.3.İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerleri ile sunulmuştur. Kategorik verilerin analizinde beklenen değerin 5'den küçük olduğu hücre yüzdesi %20'den büyükse Fisher's Exact Test (Fisher'in Kesin Testi), küçük ise Pearson Chi-Square (Pearson Ki-Kare) Testi kullanılmıştır. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t

Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Bağımlı ölçümler arasındaki farkın analizi Paired Samples t Test (Eşli t Testi) ile yapılmıştır. Sayısal veriler arasındaki ilişkiler non-parametrik Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. Analizler SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmaya preterm eylem ile Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne yatırılan 29 gebe dahil edildi. Gebelerin ortalama yaşı 29.9 (19-42) idi. Çalışmaya alınan gebelerin hepsi düzenli doktor kontrolüne gidiyordu. Gebelik boyunca düzenli gebelik profilaksisi alan 2 gebe vardı (%6.8). Çalışmaya dahil edilen gebeler izlemde D vitamini tedavisi verilme durumuna göre hasta ve izlemsiz gelip doğum yapan kontrol grubu olarak iki gruba ayrıldı. Gebelerin epidemiyolojik özellikleri tablo 4.1.'de belirtilmiştir.

Hasta grubuna 14 gebe alındı. Bunlardan iki tanesi izlemde ölü doğum ile sonuçlandığından takipten çıkarıldı. Hasta grubunda gebelerin preterm eylem başvurusunda ortalama D vitamini düzeyi 11.01 ng/ml (5.1-23.1) olarak saptandı. Hasta grubuna alınan ve 25-OH D vitamini düzeyi <20ng/ml saptanan 11 gebeye D vitamini tedavisi başlandı. 10 gebede orta eksiklik, 1 gebede hafif eksiklik, 1 gebede yetersizlik saptandı. Hiçbir gebenin D vitamini düzeyi yeterli aralıkta saptanmadı. Ortalama kalsiyum düzeyi 8.83 mg/dl (8.12-9.65), fosfor düzeyi 3.09 mg/dl (2.23-4.54), alkale fosfataz düzeyi 96.67 U/l (60-163), parathormon düzeyi 24.96 pg/ml (15.30-41.80), idrar Ca/kreatinin düzeyi 0.27 mg/mg (0.11-0.54) idi. Hipokalsemi 3 gebede saptandı (%25), 9 gebenin kalsiyum düzeyi normaldi. Fosfor düzeyi 3 gebede düşük (%25), 9 gebede normaldi. Serum alkale fosfataz düzeyi 10 gebede (%83) normal, 2 gebede yüksekti. Gebelerin hiçbirinde serum parathormon düzeyi yüksek saptanmadı. Hiperkalsiüri 7 gebede (%58.3) görülürken 5 gebede idrar kalsiyum/kreatinin oranı normal saptandı.

Hasta grubuna alınarak D vitamini tedavisi verilen gebelerin bir tanesi preterm doğum yaptı, iki gebelik ölü doğum ile sonuçlandı. Preterm eylem riski ile yatırılan diğer 11 gebenin tokoliz ve D vitamini tedavisi sonrasında preterm eylem riskinin ortadan kalktığı ve taburcu edildiği görüldü. Bu gebeler 32. gestasyon haftasına kadar haftalık 50.000Ü D vitamini ile tedavi edildi. 32. gestasyon haftasını geçtikten sonra doğum yapan gebelerin natal ve postnatal özellikleri kaydedildi.

Preterm doğum riski ortadan kalkarak taburcu edilen gebelerin ortalama doğum haftası 36.5 (33-38) olarak saptandı. Altı bebek kız, altı bebek erkekti. Nisan ve Mayıs aylarında bir bebek; Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında 6

bebek; Eylül ve Ekim aylarında 5 bebek doğdu (Şekil 4.1.). Doğan bebeklerin ortalama doğum kilosu 2255 gram (1152-2800), ortalama boyu 45.1 cm (40-47.5), ortalama baş çevresi 33.4 cm (26.5-36) idi. Bunlardan bir tanesinin 33. gestasyon haftasında doğduğu, 33 gün yenidoğan ünitesinde izlendiği öğrenildi. Diğer 10 yenidoğan bebek postnatal anne yanına verilerek taburcu edildi (Tablo 4.2.).

Tablo 4.1. İzleme alınan gebelerin epidemiyolojik özellikleri

	Hasta grubu(n=14)	Kontrol grubu (n=15)
Yaş yıl (min-max)	29 (19-38)	30 (23-42)
Eğitim durumu n(%)		
İlkokul	3 (%21.4)	5 (%33.3)
Ortaokul	2 (%14.3)	2 (%13.3)
Lise	7 (%50)	4 (%26.7)
Üniversite	2 (%14.3)	4 (%26.7)
Meslek n(%)		
Çalışıyor	4 (%28.5)	5 (%33.3)
Ev hanımı	10 (%71.5)	10 (%66.7)
Yaşadığı bölge n(%)		
Akdeniz	13 (%92.8)	14 (%93.3)
Diğer	1 (%7.2)	1 (%6.7)
Gebelik sayısı n(%)		
1	2 (%14.3)	5 (%33.3)
2	7 (%50)	3 (%20)
3	0	3 (%20)
>4	5 (35.7)	4 (%26.7)
Çocuk sayısı n(%)		
1	5 (%35.7)	7 (%46.7)
2	7 (%50)	2 (%13.3)
3	1 (%7.2)	4 (%26.7)
>4	1 (%7.2)	2 (%13.3)
Düşük öyküsü n(%)		
Var	7 (%50)	5 (%33.3)
Yok	7 (%50)	10 (%66.7)
Ek hastalık n(%)		
Var	5 (%35.7)	4 (%26.7)
Yok	9 (%64.3)	11 (%73.3)
Akrabalık n(%)		
Var	2 (%14.3)	2 (%13.3)
Yok	12 (%85.7)	13 (%86.7)
D vitamini profilaksisi n(%)		
Düzenli	1 (%7.2)*	1 (%6.7)
Düzensiz	9 (%64.3)	8 (53.3)
Almamış	4 (%28.5)	6 (%40)
USG bulguları n(%)		
Normal	12 (%85.7)	13 (%86.7)
Oligohidramnios	1 (%7.2)	0
Plasenta previa	1 (%7.2)	2 (%13.3)
Doğum şekli n(%)		
c/s	13 (%92.8)	13 (%86.7)
nsvy	1 (%7.2)*	2 (%13.3)

*gebelik ölü doğum ile sonuçlanması nedeniyle izlemiden çıkarıldı.

Tablo 4.2. Hasta grubunda izlenen gebelerin prenatal ve natal öykü ve laboratuvar bulguları

	PRENATAL										NATAL				
	Gebelik haftası (SAT)	Gebelik haftası (USG)	USG bulguları	25-OH D vitamini (ng/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca/kr (mg/mg)	Tedavi verilme sayısı*	Doğum haftası	Doğum şekli	Doğum kilosu (gr)	Doğum boyu (cm)	Doğumda baş çevresi (cm)
1	29	28	Normal	9,46	9,47	3,03	111	39,2	0,16	3	38	C/S	2550	47	36
2	29	29	Normal	11,45	9,19	2,23	91	28,5	0,54	4	37	C/S	2425	44	33
3	28	29	plasenta previa	11,50	8,12	3,14	65	41,8	0,13	3	37	C/S	2780	47	35
4	28	29	Normal	7,47	8,40	3,06	98	16	0,19	2	33	C/S	1600	43	33
	26	27	Normal	8,30	8,77	3,35	60	24,1	0,41	4	34	C/S	2250	47,5	33,5
6	25	26	Normal	23,10	8,58	2,25	85	12,8	0,42	0	37	C/S	2800	47,5	35,5
7	28	28	Normal	13,15	8,73	2,47	92	15,3	0,19	2	37	C/S	2680	46,5	35
8	31	29	Normal	10,43	8,47	3,26	163	35,6	0,11	2	37	C/S	2010	45	33,5
9	29	30	Normal	6,54	9,65	2,77	86	31,9	0,27	2	37	C/S	2000	44,5	33,5
10	27	26	Oligohidr amnios	8,30	8,61	4,09	156	19,5	0,21	3	30	C/S	1152	40	26,5
11	24	25	Normal	5,10	8,60	2,90	93	15,9	0,30	3	38	C/S	2320	46	34
12	25	27	Normal	17,32	9,41	4,54	60	18,9	0,35	6	36	C/S	2500	43,5	33

*: Haftalık 50.000 IU vitamin D3 oral yoldan

Hasta grubuna 27. gebelik haftasında dahil edilen bir gebenin doğum öncesinde D vitamini düzeyi 8.3 ng/ml olup orta eksiklik grubunda değerlendirildi. Doğuma kadar haftalık 3 doz D vitamini verilen hasta 30. gebelik haftasında doğum yaptı. Doğumda annenin D vitamini düzeyi 17.8 ng/ml, bebeğin D vitamini düzeyi 18.4 ng/ml olarak saptandı. Mayıs ayında doğan bu bebeğin doğum kilosu 1152 gr, doğum boyu 40 cm, doğumda baş çevresi 26.5 cm ölçüldü. Takibine yenidoğan yoğunbakım ünitesinde devam edildi. Entübasyon ihtiyacı olmadı, sürfaktan verilmedi. Bir gün CPAP'te takip edildikten sonra 2 gün kask içi oksijen ile takip edildi, 4 gün küvöz içi oksijen aldı. Total enteral beslenmeye 6. gününde geçildi. Yatışının 10. gününde yenidoğan ünitesinden taburcu edildi.

Kontrol grubuna 15 gebe alındı. Bu gebelerin doğumda ortalama D vitamini düzeyi 10.69 ng/ml (4.2-19.9) olarak saptandı. Bir gebede ciddi eksiklik, 11 gebede orta eksiklik, 2 gebede hafif eksiklik, bir gebede yetersizlik saptandı. Hiçbir gebenin D vitamini düzeyi yeterli olarak saptanmadı. Ortalama kalsiyum düzeyi 7.94 mg/dl (6.28-8.87), fosfor düzeyi 3.62 mg/dl (2.24-5.54), alkale fosfataz düzeyi 95.13 U/l (53-148), parathormon düzeyi 41.54 pg/ml (6.9-88.3), idrar kalsiyum/kreatinin oranı 0.13 mg/mg (0.0003-0.41) idi. Hipokalsemi 12 gebede (%80) görüldü, diğer 3 gebenin kalsiyum düzeyi normaldi. Fosfor değeri 12 gebede normal, bir gebede yüksek ve 2 gebede düşük saptandı. Alkale fosfataz düzeyi 12 gebede normal, 3 gebede yüksekti. Serum parathormon değeri 12 gebede normalken, 2 gebede düşüklük, bir gebede yükseklik görüldü. Hipokalsiüri 4 gebede, hiperkalsiüri 5 gebede görüldü. Altı gebenin idrar kalsiyum/kreatinin oranı normaldi (Tablo 4.3.).

Kontrol grubuna alınan gebelerin doğan bebeklerinin doğumda alınan kan örneklerinde ortalama D vitamini düzeyi 17.1 ng/ml (4.7-32.6) saptandı. Bir bebekte ciddi eksiklik, 7 bebekte orta eksiklik, bir bebekte hafif eksiklik, 5 bebekte yetersizlik saptandı. Bir bebeğin D vitamini düzeyi yeterli olarak görüldü; bu bebeğin annesinin doğumda D vitamini düzeyi 29.9 ng/ml idi.

Kontrol grubuna alınan gebelerin doğan bebeklerinin ortalama kalsiyum düzeyi 8.78 mg/dl (7.29-10.50), fosfor düzeyi 4.86 mg/dl (2.05-7.35), alkale fosfataz düzeyi 176.47 U/l (70-262), parathormon düzeyi 98.36 pg/ml (2.5-249.5), idrar kalsiyum/kreatinin oranı 0.20 mg/mg (0.0006-0.81) saptandı. Yenidoğan

Tablo 4.3. Kontrol grubunda izlenen gebelerin natal özellikleri ve laboratuvar bulguları

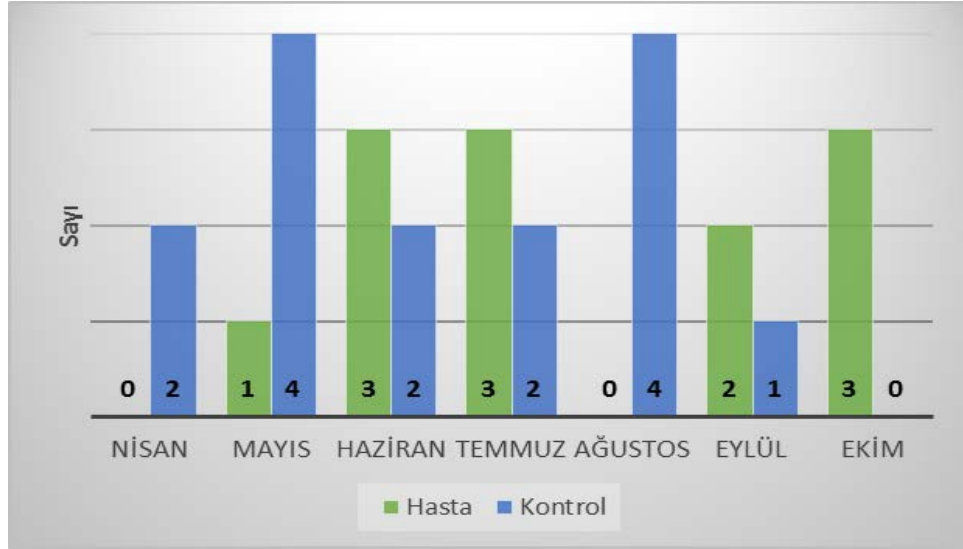
ANNE (NATAL)										
	D vitamini profilaksisi	Doğum şekli	Doğum haftası	USG bulguları	25-OH D vitamini (ng/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca/kr (mg/mg)
1	Almamış	C/S	28	Normal	7,44	8,49	3,39	133	20,8	0,35
2	Düzensiz	C/S	28	plasenta previa	29,9	6,52	3,73	58	88,3	0,07
3	Almış	C/S	32	Normal	11,5	8,33	5,1	109	58,2	0,06
4	Düzensiz	NSVY	28	Normal	9,9	8,8	4,24	104	10,7	0,04
5	Düzensiz	C/S	31	Normal	10,34	7,54	2,71	107	63,2	0,0003
6	Almamış	C/S	31	Normal	4,2	8,05	2,45	67	28,4	0,07
7	Düzensiz	C/S	29	Normal	7,59	8,52	4	148	46,8	0,41
8	Almamış	NSVY	31	Normal	5,29	8,87	3,31	126	13,2	0,22
9	Düzensiz	C/S	31	Normal	18,3	8,06	2,77	53	6,9	0,24
10	Almamış	C/S	32	Normal	8,89	8,11	3,17	113	59,5	0,01
11	Düzensiz	C/S	28	Normal	12,6	6,28	4,95	87	73,9	0,08
12	Düzensiz	C/S	31	plasenta previa	16,78	8,29	3,55	75	16,8	0,11
13	Almamış	C/S	28	Normal	7,34	7,5	5,54	80	58,4	0,09
14	Almamış	C/S	32	Normal	10,87	7,59	2,24	74	42,7	0,02
15	Düzensiz	C/S	28	Normal	9,43	8,2	3,13	93	35,3	0,22

bebeklerin tümünün serum kalsiyum değeri normaldi. Serum fosfor düzeyi 3 bebekte düşük, 12 bebekte normaldi. Serum alkalin fosfataz değerleri de 12 bebekte normal olarak saptandı. Parathormon düzeyi 9 bebekte normalken 5 bebekte düşüktü. Yenidoğan bebeklerin 2 tanesinde hipokalsiüri, 1 tanesinde hiperkalsiüri görüldü. Hasta ve kontrol grubu anne biyokimya değerleri ve bebek doğum ölçümlerinin istatistiksel karşılaştırması tablo 4.4.'te görülmektedir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubu anne biyokimya değerleri ve bebek doğum ölçümlerinin karşılaştırması

		Hasta grubu (n=12)	Kontrol grubu (n=15)	P
Anne	25-OH D vitamini (ng/ml)	11,01	10,69	0,86
	Ca (mg/dl)	8,83	7,94	0,002
	P (mg/dl)	3,09	3,62	0,12
	ALP (U/l)	96,67	95,13	0,89
	PTH (pg/ml)	24,96	41,54	0,03
	İdrar Ca/kr (mg/mg)	0,27	0,13	0,009
Bebek	Doğum Haftası	36,5	29,8	<0,001
	Doğum Kilosu (g)	2255	1472	<0,001
	Doğum Boyu (cm)	45,1	40,9	0,008
	Doğumda Baş Çevresi (cm)	33,4	29,5	0,003

Preterm doğan bebeklerin tamamının izlemi yenidoğan yoğunbakım ünitesinde yapıldı. Bebeklerin ortalama gestasyon haftası 29.8 idi. Cinsiyetlere bakıldığında 5 bebek kız, 10 bebek erkekti. Nisan ve Mayıs aylarında 6 bebek; Haziran, Temmuz ve Ağustos aylarında 8 bebek; Eylül ve Ekim aylarında bir bebek doğdu (Şekil 4.1.). Bebeklerin ortalama doğum kilosu 1472 gram (700-2250), ortalama boyu 40.9 cm (35-46), ortalama baş çevresi 29.5 cm (24-36) idi. Bir bebeğe doğum odasında resüsitasyon yapıldı. 12 bebeğe sürfaktan verildi, 3 bebeğin sürfaktan ihtiyacı olmadı.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda doğan bebeklerin doğum ayları

Kontrol grubuna alınan gebelerin bebeklerinde morbidite faktörleri incelendiğinde; 3 bebekte RDS görülmediği saptandı. BPD 15 bebekten 3 tanesinde gelişti, bir tanesinde NEK görüldü, 4 tanesinde kraniyal USG ile İVH tanısı koyuldu. EKO değerlendirmesi 15 bebekten 14 tanesine yapıldı, bunları 7 tanesinde PDA saptandı.

Bebeklerin ortalama yoğunbakım yatış süresi 25 gün (3-70) idi. İki bebek izlemde mortal seyretti. Ölen olan bebeklerin bir tanesi 3. gününde yenidoğan sepsisi sonucu kaybedildi. Diğer yenidoğanda ise 5 günlükken trigliserit yüksekliği tespit edildi, transkranyal USG görüntülemesinde de ventriküler hemoraji saptanan hasta yatışının 9. Gününde exitus oldu (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Kontrol grubunda doğan bebeklerin laboratuvar bulguları ve postnatal izlemleri

BEBEK																	
	Doğum haftası	Doğum kilosu (gr)	Doğum boyu (cm)	Doğumda baş çevresi (cm)	25-OH D vitamini (ng/ml)	Ca (mg/dl)	P (mg/dl)	ALP (U/l)	PTH (pg/ml)	İdrar Ca/kr (mg/mg)	Sülfaktan	Morbidite	Yb yatışı (gün)	R D S	B P D A	N E K	i V H
1	28	1018	35,5	26,5	6,80	8,30	4,5	262	154,5	0,81	+	Ex	10	+			+
2	28	1300	38	27	32,6	8,87	4,66	222	222,9	0,09	+	+	42	+	+	-	+
3	32	2250	46	32,5	29,1	8,8	7,35	234	45,7	0,14	-	+	9	-	-	+	-
4	28	1160	37	27	11,9	8,4	5,3	159	166	0,18	+	+	30	+	-	-	-
5	31	1465	44	31	17,6	7,97	4,69	128	65,5	0,05	+	+	15	+	-	-	-
6	31	2080	46	32	4,72	7,29	5,34	148	60	0,06	+	+	45	+	+	+	+
7	29	700	35	24	6,37	8,52	4	148	X	0,12	+	+	54	+	-	+	+
8	31	1935	44	31	10,5	8,45	5,85	159	75,7	0,11	-	-	6	-	-	-	-
9	31	2053	45	36	29,5	8,8	6,6	195	207,2	0,0006	+	+	9	+	-	+	-
10	32	1675	43	30,5	9,84	9,16	3,96	175	4,5	0,07	-	-	4	-	-	-	-
11	28	905	36,5	27	9,8	9,09	3,81	148	71,1	0,34	+	Ex	3	+			
12	31	1865	45	34	27,1	9,02	5,43	230	29,7	0,16	+	+	15	+	-	-	-
13	28	1555	44	30,3	25,63	9,87	4,1	70	22,3	0,04	+	+	35	+	-	+	-
14	32	760	35,5	26	10,2	10,5	2,05	176	2,5	0,72	+	+	70	+	+	+	-
15	28	1370	39	28,5	25,21	8,59	5,3	193	249,5	0,15	+	+	30	+	-	+	-

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada izlemi yapılan gebelerde yüksek oranda 25-OH D vitamini eksikliği olduğu gösterilmiştir. D vitamini eksikliği dünya çapında geniş bir halk sağlığı sorunudur. Yıl boyu güneş alan ülkelerde bile eksikliği bildirilmektedir. Gebeler D vitamini eksikliği için özellikle risk altındadır. Gellert ve ark. (90) gebelerde D vitamini eksikliğini gebe olmayan kadınlara göre 2.7 kat daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanmış olan “Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi”nde gebelere, gebeliğin 12. haftasından itibaren ve gebelik süresince ilk 6 ayda kan düzeyi bakılmaksızın günde 1200 IU olacak şekilde tek doz D vitamini verilmesi önerilmekte ve D vitamini sosyal güvencesi olmayan gebeler için de ücretsiz olarak temin edilebilmektedir (91). Ancak bizim çalışmamıza dahil edilmiş olan 27 gebeden sadece bir tanesinin düzenli D vitamini kullandığı, gebelerin D vitamini kullanımının çoğunlukla düzensiz olduğu gösterilmiştir (%62.9). Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubundaki gebelerin tümünün gebelik kontrolüne düzenli gittiğini ifade etmesine rağmen düzenli D vitamini kullanım oranının bu kadar düşük olması bu konuda daha fazla bilgilendirme yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Kontrol grubuna alınan gebeler incelendiğinde D vitamini profilaksisini düzensiz de olsa kullanan gebelerin doğumda bakılan D vitamini düzeylerinin hiç kullanmamış olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Bu gebelerin doğan bebeklerinin doğumda D vitamini düzeyleri karşılaştırıldığında farkın istatistiksel anlamlılığa yakın olduğu görüldü ($p>0.05$).

Özellikle 32 haftanın altında doğan preterm bebekler kısa gebelik süresi, yetersiz depolama ve beslenme ile yetersiz alım nedeniyle D vitamini eksikliği açısından risk altındadır (16). Bizim çalışmamızda da preterm doğan bebeklerden sadece bir tanesinde D vitamini düzeyi yeterli aralıkta saptanırken, diğer bebeklerde D vitamini eksikliği saptanmıştır. Bu sonuç, bu konuda yapılmış olan diğer çalışmalar ile uyumludur. Yu ve ark. (92) 600 preterm bebeğin dahil ettikleri çalışmalarında hasta grubunda D vitamini eksikliğini %42 olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada ilkbahar ve kış aylarında doğum, annenin 30 yaşından küçük olması ve erken gebelik döneminde vücut kitle indeksinin 28

kg/m²'nin üzerinde olmasının D vitamini eksikliği için risk faktörü olduğunu savunmuşlardır.

Çalışmamızda kontrol grubundaki annelerinin doğumda bakılan D vitamini düzeylerinin bebeğin kord kanından alınan D vitamini düzeyini etkilediği görülmüş, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. ($p<0.01$) Bu sonuç, daha önce yapılmış olan çalışmaların sonuçları ile uyumludur (7). Kılıçaslan ve ark. (93) term doğan 100 bebek ve anneyi dahil ettikleri çalışmada annede D vitamini eksikliğinin bebekte D vitamini eksikliği gelişmesini 2.7 kat arttırdığını bildirmişlerdir. Bebeğin antenatal D vitamini kaynağının sadece maternal kaynaklı olduğu göz önüne alınırsa, normal maternal ve neonatal D vitamini düzeylerini sağlamak için gebelikte D vitamini replasmanı verilmesi şarttır.

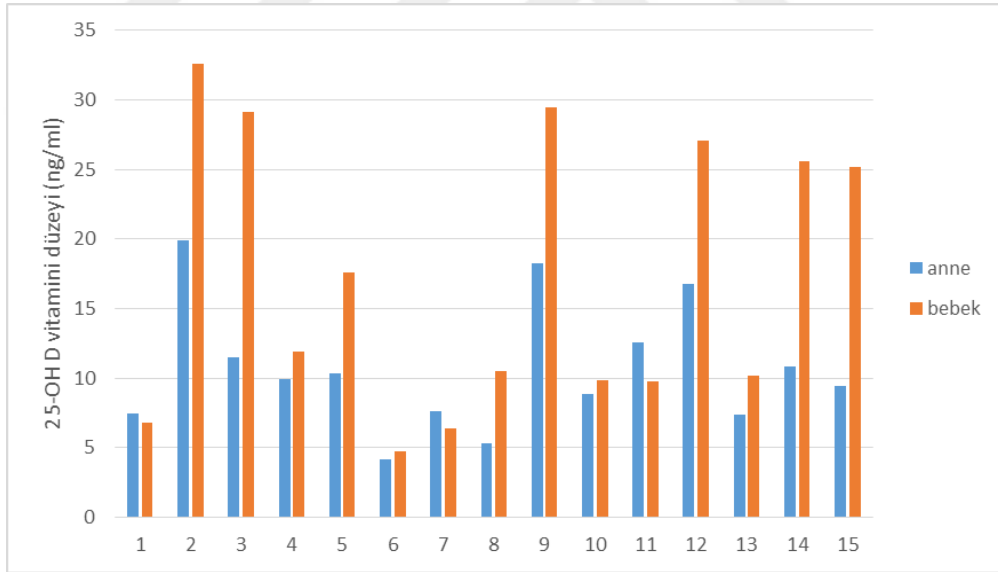
Preterm doğan bebeklerin doğumda kord kanından alınan D vitamini düzeylerinin maternal D vitamini düzeyinden yüksek olduğu saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [17.20 ± 9.58 versus 11.13 ± 4.75 ; $p<0.01$]. Aynı zamanda doğumda anne D vitamini düzeyi ile kord kanından alınan bebek D vitamini düzeylerinin yüksek korelasyon gösterdiği saptanmıştır (0.755), (Şekil 5.1.).

D vitamini eksikliğinin laboratuvar değerlendirmelerinde hipokalsemi, hipofosfatem, PTH ve ALP yüksekliği ve hipokalsiüri beklenmektedir. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna alınan gebelerde %80 oranında hipokalsemi görülmüştür. Çalışmamızda parathormon ve kalsiyum metabolizması ile ilişkili hastalığı olan gebeler çalışma dışında bırakılmıştır. Buna rağmen gebelerde ve preterm doğan bebeklerde bakılmış olan laboratuvar tetkiklerinde beklenen değişikliklerin görülmemesi olguların hastane yatışına, oral alım yetersizliğine ve verilmiş olan olası intravenöz destek tedavilerine bağlı olabilir.

D vitamini toksisitesine bağlı bulgu ve semptomlar gelişen hiperkalsemiye sekonder görülen bulantı, kusma, iştahsızlık, konstipasyon, karın ağrısıdır. Kardiyak olarak hipertansiyon ya da aritmiler görülebilir (4). Bizim çalışmamızda bakılan tetkiklerde D hipervitaminozu ya da hiperkalsemi saptanmamış, D vitamini tedavisi verilmiş olan hiçbir gebede tedavi ile ilişkili yan etki görülmemiştir.

Gebelikte D vitamini eksikliğinin preeklampsisi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (94). D vitamininin plasental fonksiyonla ilişkili genlerin düzenlenmesini ve fonksiyonunu etkileyerek preeklampsisi etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Baca ve ark. (95) 650 preeklampitik gebenin dahil edildiği çalışmada D vitamini eksikliği ile preeklampsisi riskinin arttığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda preeklampsisi olan gebeler çalışma dışında bırakılmıştır.

D vitamini düzeyi ile doğum şekli arasındaki ilişki konusunda sonuçlar çelişkilidir. Gebelikte D vitamini eksikliğinin pelvik kaslar üzerindeki kontrolü azaltarak sezaryan doğum riskini arttırabileceği düşünülmektedir (57). Bizim çalışmamızda sezaryan oranı oldukça yüksek saptanmıştır (25/27; %92). Hasta grubuna alınmış olan gebelerin tamamının sezaryan ile doğum yaptığı görülmüştür. Bu durum, son dönemde sosyal endikasyon ile yapılan sezaryan doğumların sıklığında görülen artışla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle mevcut çalışmada D vitamini düzeyi ile doğum şekli arasında karşılaştırma yapılamamıştır.



Şekil 5.1. Kontrol grubunda doğumda anne ve bebek 25-OH D vitamini düzeyleri

Yirmi dört çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde düşük D vitamini düzeyi ile preterm doğumun ilişkili olduğu sonucu bildirilmiştir (60). Bizim çalışmamızda da preterm eylem ile başvurmuş ve hasta grubuna dahil edilerek D vitamini replasmanı verilmiş olan 12 gebenin bir tanesi 30. gebelik haftasında, bir tanesi 33. gebelik haftasında doğum yapmış, kalan 10 gebenin (%83) doğumu zamanında olmuştur. Bu sonuç, D vitamini tedavisinin erken doğum riskinin ve

olası preterm morbidite etkenlerinin azaltılması üzerindeki etkisini destekleyebilir. Bu konuda hasta ve kontrol sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunun yanı sıra kontrol grubuna alınarak preterm doğum yapan gebelerin doğum haftası ile doğumda D vitamini düzeyi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Son dönemde McDonnel ve ark. (96) 1064 gebenin dahil edildiği bir çalışmada 25-OH D vitamini düzeyinin 40 ng/ml'nin üzerinde olması ile preterm doğum riskinin %62 oranında düşürülebildiğini göstermişlerdir. Yine Polonya'da yapılan bir çalışmada ciddi D vitamini eksikliğinin preterm doğum riskinde artışla ilişkilendirilebileceği savunulmuştur (97).

Hashemipour ve ark. (98) sadece miad doğan bebeklerin dahil edildiği bir çalışmada D vitamini replasmanı verilen gebelerin bebeklerinin doğum ağırlığı, doğum boyu ve baş çevresinin verilmeyen bebeklere göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Buna karşıt olarak Lee ve ark. (99) term doğum yapan 680 gebeyi dahil ettikleri prospektif çalışmada maternal D vitamini düzeyi ile doğum boyu, kilosu ve baş çevresinin ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grubunda doğan bebeklerin doğum haftası farklılık gösterdiğinden bu değerlendirme güvenilir olarak yapılamamıştır.

Çalışmamızda preterm bebeklerde RDS, BPD, NEK, PDA, İVH morbidite faktörleri olarak tanımlanmıştır. Kontrol grubunda doğan 15 bebekten 2 tanesinde (%13) bu faktörlerden hiçbirisi saptanmamıştır. Çalışma süresinde hasta grubunda olan ve 3 haftalık D vitamini tedavisi sonrasında 30. gestasyon haftasında doğan tek preterm bebeğin yenidoğan yoğunbakım ünitesinde izleminde de morbidite faktörlerinden hiçbirisi gelişmemiştir.

Çetinkaya ve ark. (16) preterm doğan bebeği dahil ettikleri bir çalışmada BPD gelişimi ile düşük D vitamini düzeylerinin ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Ataseven ve ark. (71) ise RDS gelişim riski ile D vitamini düzeyinin ters ilişkili olabileceğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda hasta sayısı yeterli olmadığından morbidite faktörleri ile D vitamini düzeyi ilişkisi arasındaki karşılaştırma sağlıklı olarak yapılamamıştır. Bu konuda çok merkezli yapılacak olan ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

D vitamininin immünite üzerinde önemli rol oynadığı ve düşük D vitamini düzeyinin enfeksiyöz hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir (100). Gamal ve ark. (86) 54 yenidoğan bebeği dahil ettikleri çalışmalarında maternal ve neonatal D vitamini düzeylerinin yenidoğan döneminde kandan bakılan sepsis belirteçleri ile ters ilişkili olduğunu göstermişler ve D vitamini düzeyi ile erken başlangıçlı sepsisin ilişkilendirilebileceğini savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda kontrol grubunda 28. gebelik haftasında doğarak yenidoğan yoğunbakım ünitesine yatırılan ve D vitamini düzeyi 9.8 ng/ml saptanan bir bebek yatışının 3. gününde yenidoğan sepsisi nedeniyle exitus olmuştur.

Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıklarından birisi tek merkezli olmasıdır. Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Yenidoğan Yoğunbakım Ünitesi, Akdeniz bölgesi için üçüncü basamak bir merkezdir. Bu nedenle yenidoğan yoğunbakım ünitesine sıklıkla konjenital ya da kromozomal anomalisi olan bebekler kabul edilmektedir. Bu bebeklerin çalışmanın dışlanma kriterleri arasında olması ve çalışmanın tek merkezli dizayn edilmiş olması çalışmaya dahil edilen hasta sayısının düşük kalmasına neden olmuştur.

Çalışma kayıtlarına yenidoğan bebeklerin fizik muayene ya da radyolojik bulguları kaydedilmemiştir; bu da hastalarda D vitamini ile ilişkili olan neonatal rikets ile ilgili yorum yapılmasını kısıtlamıştır.

Preterm eylem ile başvurmuş ve hasta grubuna alınmış olan gebeler 32. gestasyon haftasını geçtikten sonra takipten çıkarılmış ve bunların term doğan bebeklerinden ve doğum sırasında anneden D vitamini düzeyi bakılmamıştır. Bu da bu gebelerde D vitamini replasmanının etkinliği ile ilgili yorum yapma olanağını kaldırmıştır.

Sonuç olarak D vitamini eksikliği önemli bir halk sağlığı sorunudur. D vitamininin asıl kaynağı güneş ışığı ile ciltte sentezdir. Maternal D vitamini eksikliği yaygın olduğundan birçok yenidoğan, D vitamini eksikliğine yatkın doğar. Güncel veriler D vitamini eksikliğinin ciddiye alınması gereken sonuçlar ortaya çıkarabilecek önemli bir sorun olduğunu düşündürmektedir. Fetusun antenatal D vitamini kaynağı anne olduğundan bunu önlemek için gebelikte rutin olarak D vitamini profilaksisi önerilmektedir. Prematüre bebeklerde D vitamini düzeyi anne ile temasın daha kısa sürmesinden ve sıklıkla doğum sonrasında

uzayan hastane yatışlarından dolayı özellikle düşüktür. Neonatal ve maternal D vitamini eksikliğinin morbidite üzerine etkilerinin incelendiği daha ileri çalışmalarla D vitamini desteğinin hayatın ilk aylarına olan etkisi değerlendirilmelidir.



6. SONUÇLAR

1. Gebelikte 25-OH D vitamini eksikliği yüksek oranda saptandı. Çalışmaya dahil edilen 27 gebenin 21 tanesinde (%77) D vitamini eksikliği orta düzeyde, 3 tanesinde hafif düzeyde saptandı. Bir tanesinde ciddi D vitamini eksikliği saptanırken 2 tanesinde yetersizlik saptandı.
2. Serum örneklerin alınan 27 gebenin 15 tanesinin (%55.5) kalsiyum düzeyi normal saptandı, 12 tanesinde (%44.5) hipokalsemi görüldü. Hipofosfatemi %18.5 görüldü. Serum alkalen fosfataz düzeyi %18.5 oranında yüksek saptandı. Gebelerin %85'inde (23/27) serum parathormon değeri normaldi. Hipokalsiüri 4 gebede görüldü, 11 gebenin idrar kalsiyum/kreatinin oranı normal, 12 gebenin yüksekti.
3. Preterm doğan bebeklerde neonatal 25-OH D vitamini eksikliği yüksek oranda saptandı. Preterm doğan 15 bebeğin 7 tanesinde (%46) orta düzeyde D vitamini eksikliği, 5 tanesinde (%33) D vitamini yetersizliği saptandı. Bir bebekte D vitamini eksikliği ciddi düzeyde, bir tanesinde hafif düzeyde saptandı. Bir bebeğin D vitamini düzeyinin yeterli olduğu görüldü.
4. Preterm doğan bebeklerden alınan serum örneklerinin hepsinde kalsiyum düzeyi normal olarak sonuçlandı. Hipofosfatemi 3 bebekte saptanırken, 12 bebeğin fosfor düzeyi normaldi. Serum alkalen fosfataz düzeyi 12 bebekte normaldi, bebeklerin hiçbirinde yüksek saptanmadı. Parathormon düzeyi 5 bebekte düşük, 9 bebekte normal saptandı. Hipokalsiüri 2 bebekte, hiperkalsiüri 1 bebekte görüldü; diğer 12 bebeğin idrar kalsiyum/kreatinin oranı normaldi.
5. Preterm doğan bebeklerde doğumda kord kanından alınan D vitamini düzeyleri doğumda alınan maternal D vitamini ile ilişkili olarak saptandı ($p<0.01$).
6. Doğum haftası ile doğum kilosu, doğum boyu ve doğumda baş çevresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$).
7. Kontrol grubunda doğum haftası ile doğumda bakılan maternal D vitamini düzeyi arasındaki fark anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

8. Preterm eylem ile yatırılarak tokoliz ve D vitamini tedavisi başlanan 12 gebeden 10 tanesinin (%83) takipte preterm eylem riski ortadan kalktı ve gebelik term doğum ile sonuçlandı.
9. Preterm doğan 15 bebeğin neonatal ve maternal D vitamini düzeyleri ile yoğun bakımda kalış süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).
10. Preterm doğarak yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan 15 bebekten 12 tanesinde RDS (%80), 3 tanesinde BPD (%20), bir tanesinde NEK (%6) gelişti. Hepsine transkranyal USG yapıldı, 4 tanesinde İVH saptandı (%26). 14 bebeğe EKO yapıldı, 7 tanesinde PDA saptandı (%50).
11. Preterm doğan bebeklerin doğumda kord kanından alınan D vitamini düzeylerinin doğum salonunda alınan bu bebeklerin annelerinden alınan maternal D vitamini düzeyinden yüksek olduğu saptandı ($p<0.01$). Doğumda anne D vitamini düzeyi ile kord kanından alınan bebek D vitamini düzeylerinin yüksek korelasyon gösterdiği saptandı (0.755).

7. ÖZET

MATERNAL D VİTAMİNİ UYGULAMASININ PREMATÜRE BEBEKLERDE POSTNATAL ETKİLERİ

D vitamini kalsiyum homeostazisini düzenlemesinin yanı sıra pro-apoptotik, antiinflamatuvar ve immün-modülatuar özelliklere de sahiptir. Prematüre bebekler D vitamini eksikliği açısından özellikle risk altındadır. Bu çalışmanın amacı preterm eylem ile başvuran gebelere verilen 25-OH D vitamini replasmanının doğan prematüre bebeğe postnatal etkilerini araştırmaktır.

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne Nisan 2017 ile Ekim 2017 tarihleri arasında preterm eylem ile başvuran gebeler araştırmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan 29 gebeden 2 tanesi gebelik süresince düzenli D vitamini profilaksisi kullanmıştı. 2 gebelik ölü doğum ile sonuçlandığından izlemiden çıkarıldı. Gebelerin hiçbirinin D vitamini yeterli düzeyde saptanmadı. Tüm gebelerin ortalama D vitamini düzeyi 10.83 ng/ml (4.2-23.1) idi. 27 gebenin 12 tanesinde (%44.5) hipokalsemi görüldü. Preterm doğan 15 bebekten sadece bir tanesinin D vitamini düzeyi yeterli olarak ölçüldü. Hasta grubuna alınarak D vitamini tedavisi verilen 12 gebenin ikisi preterm doğum yaptı; diğer 10 gebenin tokoliz ve D vitamini tedavisi sonrasında preterm eylem riski ortadan kalktı. Preterm doğan bebeklerde doğumda kord kanından alınan D vitamini düzeylerinin maternal D vitamini ile ilişkili olduğu ($p<0.01$) ve bu bebeklerin D vitamini düzeylerinin maternal D vitamini düzeyinden yüksek olduğu ($p<0.01$), bu ilişkinin düzeylerinin yüksek korelasyon gösterdiği saptandı (0.755). Kontrol grubunda doğum haftası ile doğumda bakılan maternal D vitamini düzeyi arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$). Preterm doğan 15 bebeğin neonatal ve maternal D vitamini düzeyleri ile yoğunbakımda kalış süreleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Araştırma sonucu gebelikte D vitamini eksikliğinin yaygın olduğunu, maternal D vitamini düzeyi ile bebek D vitamini düzeyinin doğrudan ilişkili olduğunu ve D vitamini replasmanının preterm doğumun önlenmesinde etkili olabileceğini göstermektedir.

Anahtar kelimeler: 25-OH D vitamini, neonatal morbidite, prematürite.

2. ABSTRACT

VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY: POSTNATAL EFFECTS ON PRETERM INFANT

Vitamin D plays an important role in calcium homeostasis. It has also pro-apoptotic, antiinflammatory and immunomodulatory effects. Especially preterm infants are in great risk of vitamin D deficiency.

A prospective observational study was conducted to investigate the effects of maternal 25-OH D vitamin supplementation on postnatal life of preterm infant. Pregnants admitted to our hospital between April 2017 and October 2017 with preterm labor were included in the study.

Twenty nine pregnant were enrolled. Only two patients were taking vitamin D prophylaxis regularly during pregnancy. Two pregnant were discarded because of having stillbirth. None of the pregnant had sufficient vitamin D level. The mean vitamin D level of all pregnant was 10.83 ng/ml (4.2-23.1). Twelve pregnant (44.5%) had hypocalcemia. Fifteen pregnant having preterm birth were included in control group. Only one of 15 preterm infants had sufficient vitamin D level. Twelve pregnant attended with preterm labor were included in study group. Patients in study group got vitamin D treatment (50.000 IU oral, weekly). In study group, ten pregnant had no more risk of preterm delivery after vitamin D and tocolytic treatment and were discharged. It was determined that the vitamin D level in cord blood samples of preterm infants was related to maternal vitamin D level ($p<0.01$). The vitamin D level of the infants was found to be higher than maternal vitamin D level ($p<0.01$) and their correlation was high (0.755). In control group, the relationship between gestational age and maternal vitamin D level was not statistically significant ($p>0.05$). The length of stay in neonatal intensive care unit of 15 preterm infants was not related to neonatal or maternal vitamin D levels ($p>0.05$).

This study shows that vitamin D deficiency in pregnancy is common. It was shown that vitamin D level of the infant is directly related to maternal vitamin D level and vitamin D may play role in decreasing the risk of preterm delivery.

Key words: 25-OH vitamin D, neonatal morbidity, prematurity.

9. KAYNAKLAR

1. Çakmak B. Preterm Eylem ve Doğuma Yaklaşım. Preterm Eylem ve Doğuma Yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics 2016;9(4):8-14.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet. 2016;388(10063):3027-35.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. The Lancet 2012;9;379(9832):2162-72.
4. Simhan HN, Iams JD, Romero R. Preterm Labor and Birth. In: Gabbe, Niebyl, Simpson, Landon, Galan, Jauniaux, Driscoll, Berghella, Grobman, editors. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies. 7th ed. Elsevier; 2016. 615-646.
5. Greenbaum LA. Rickets and Hypervitaminosis D. In: Kliegman MR, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman ER editors. Nelson textbook of pediatrics. 19th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2011. p. 200-209.
6. Natarajan CK, Sankar MJ, Agarwal R, Pratap OT, Jain V, Gupta N, et al. Trial of Daily Vitamin D Supplementation in Preterm Infants. Pediatrics. 2014;133(3):e628-34.
7. Özkan B, Döneray H. D vitamininin iskelet sistemi dışı etkileri. Çocuk Sağl ve Hast Der 2011; 54: 99-119.
8. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. Clin Endocrinol (Oxf). 2015;83(3):363-8.
9. Zhu T, Liu TJ, Ge X, Kong J, Zhang LJ, Zhao Q. High prevalence of maternal vitamin D deficiency in preterm births in northeast China, Shenyang. Int J Clin Exp Pathol 2015;8(2):1459-1465.

10. Pinto K, Collins CT, Gibson RA, Andersen CC. Vitamin D in preterm infants: A prospective observational study. *J Paediatr Child Health*. 2015;51(7):679-81.
11. McCarthy RA, McKenna MJ, Oyefeso O, Uduma O, Murray BF, Brady JJ, et al. Vitamin D nutritional status in preterm infants and response to supplementation. *Br J Nutr*. 2013;110(1):156-63.
12. Genuis SJ. Maternal and Pediatric Health Outcomes in relation to Gestational Vitamin D Sufficiency. *Obstet Gynecol Int*. 2015;2015:501829.
13. Burris HH, Van Marter LJ, McElrath TF, Tabatabai P, Litonjua AA, Weiss ST, et al. Vitamin D status among preterm and full-term infants at birth. *Pediatr Res*. 2014;75(1-1):75-80.
14. Harvey NC, Holroyd C, Ntani G, Javaid K, Cooper P, Moon R, et al. Vitamin D supplementation in pregnancy: a systematic review. *Health Technol Assess*. 2014;18(45):1-190.
15. Monangi N, Slaughter JL, Dawodu A, Smith C, Akinbi HT. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F166-8.
16. Çetinkaya M, Çekmez F, Erener-Ercan T, Buyukkale G, Demirhan A, Aydemir G, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a risk factor for bronchopulmonary dysplasia in preterms? *J Perinatol*. 2015;35(10):813-7.
17. Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, Bedir A, Küçük Y, Küçüköyük S. Is vitamin d deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res*. 2013;83(4):232-7.
18. Lykkedegn S, Sorensen GL, Beck-Nielsen SS, Christesen HT. The impact of vitamin D on fetal and neonatal lung maturation. A systematic review. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(7):L587-602.
19. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-281.
20. Wacker M, Holick MF. Vitamin D - effects on skeletal and extraskelatal health and the need for supplementation. *Nutrients* 2013;5(1):111-148.

21. 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.
22. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(4):1080S-6S.
23. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2004;80(6 Suppl):1689S-96S.
24. Theodoropoulos C, Demers C, Delvin E, Ménard D, Gascon-Barré M. Calcitriol regulates the expression of the genes encoding the three key vitamin D3 hydroxylases and the drug-metabolizing enzyme CYP3A4 in the human fetal intestine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003;58(4):489-99.
25. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(6):678-84.
26. Xuan Y, Zhao HY, Liu JM. Vitamin D and type 2 diabetes mellitus (D2). *J Diabetes*. 2013;5(3):261-7.
27. Lowe KE, Maiyar AC, Norman AW. Vitamin D-mediated gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1992; 2:65.
28. DeLuca HF. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:1689S.
29. Brown AJ. Regulation of vitamin D action. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:11.
30. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.
31. Vaziri ND. Endocrinological consequences of the nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1993; 13:360.
32. Nykjaer A, Dragun D, Walther D, Vorum H, Jacobsen C, Herz J et al. An endocytic pathway essential for renal uptake and activation of the steroid 25-(OH) vitamin D3. *Cell* 1999; 96:507.
33. Nykjaer A, Fyfe JC, Kozyraki R, Leheste JR, Jacobsen C, Nielsen MS et al. Cubilin dysfunction causes abnormal metabolism of the steroid hormone 25(OH) vitamin D(3). *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:13895.

34. Negri AL. Proximal tubule endocytic apparatus as the specific renal uptake mechanism for vitamin D-binding protein/25-(OH)D₃ complex. *Nephrology (Carlton)* 2006; 11:510.
35. Kawashima H, Torikai S, Kurokawa K. Localization of 25-hydroxyvitamin D₃ 1 alpha-hydroxylase and 24-hydroxylase along the rat nephron. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78:1199.
36. Zierold C, Darwish HM, DeLuca HF. Identification of a vitamin D-response element in the rat calcidiol (25-hydroxyvitamin D₃) 24-hydroxylase gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:900.
37. Zehnder D, Bland R, Walker EA, Bradwell AR, Howie AJ, Hewison M, et al. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in the human kidney. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10:2465.
38. van Driel M, Koedam M, Buurman CJ, Roelse M, Weyts F, Chiba H, et al. Evidence that both 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and 24-hydroxylated D₃ enhance human osteoblast differentiation and mineralization. *J Cell Biochem* 2006; 99:922.
39. Hewison M, Burke F, Evans KN, Lammas DA, Sansom DM, Liu P, et al. Extra-renal 25-hydroxyvitamin D₃-1alpha-hydroxylase in human health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007; 103:316.
40. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39:243.
41. Takeyama K, Kitanaka S, Sato T, Kobori M, Yanagisawa J, Kato S. 25-Hydroxyvitamin D₃ 1alpha-hydroxylase and vitamin D synthesis. *Science* 1997; 277:1827.
42. Portale AA, Halloran BP, Morris RC Jr. Physiologic regulation of the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D by phosphorus in normal men. *J Clin Invest* 1989; 83:1494.
43. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Osteoporoz ve Diğer Metabolik Kemik Hastalıkları Çalışma Grubu, Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu, 2017.
44. Ross AC, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D

- from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(1):53-58.
45. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1911–1930.
 46. Vieth R. What is the optimal vitamin D status for health? *Prog Biophys Mol Biol* 2006;92(1):26-32.
 47. Dawson-Hughes B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, et al. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int* 2010;21(7):1151-1154.
 48. American Geriatrics Society Work group on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc* 2014;62(1):147-152
 49. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for Health: A Global Perspective. *Mayo Clin Proc* 2013;88(7):720-55.
 50. Saraf R, Morton SM, Camargo CA Jr, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review. *Matern Child Nutr* 2016;12(4):647-68.
 51. Møller UK, Streym S, Mosekilde L, Heickendorff L, Flyvbjerg A, Frystyk J, et al. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study. *Osteoporos Int* 2013;24(4):1307-20.
 52. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB, et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-a review of recent evidence. *Autoimmun Rev* 2013;12(10):976-89.
 53. August P, Marcaccio B, Gertner JM, Druzin ML, Resnick LM, Laragh JH. Abnormal 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(4):1295-9.

54. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS One* 2008;3(11):e3753.
55. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22(4):477-501.
56. Glerup H, Mikkelsen K, Poulsen L, Hass E, Overbeck S, Andersen H, et al. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. *Calcif Tissue Int* 2000;66(6):419-24.
57. Scholl TO, Chen X, Stein P. Maternal vitamin D status and delivery by cesarean. *Nutrients* 2012;4(4):319-30.
58. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to the risk of various adult disorders? *Med Hypotheses* 2001;56(3):367-71.
59. 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;91(3):906-12.
60. Wei SQ, Qi HP, Luo ZC, Fraser WD. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(9):889-99.
61. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts 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.
62. Mahon P, Harvey N, Crozier S, Inskip H, Robinson S, Arden N, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):14-9.
63. Miller J, Gallo RL. Vitamin D and innate immunity. *Dermatol Ther* 2010;23(1):13-22.
64. Walker VP, Modlin RL. The vitamin D connection to pediatric infections and immune function. *Pediatr Res* 2009;65(5 Pt 2):106R-113R.

65. Bener A, Alsaied A, Al-Ali M, Al-Kubaisi A, Basha B, Abraham A, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in type 1 diabetes mellitus and healthy children. *Acta Diabetol* 2009;46(3):183-9.
66. Pierrot-Deseilligny C, Souberbielle JC. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain* 2010;133(Pt 7):1869-88.
67. Chocano-Bedoya P, Ronnenberg AG. Vitamin D and tuberculosis. *Nutr Rev* 2009;67(5):289-93.
68. Hall WB, Sparks AA, Aris RM. Vitamin d deficiency in cystic fibrosis. *Int J Endocrinol* 2010;2010:218691.
69. Nnoaham KE, Clarke A. Low serum vitamin D levels and tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2008;37(1):113-9.
70. Litonjua AA. Childhood asthma may be a consequence of vitamin D deficiency. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(3):202-7.
71. Ataseven F, Aygün C, Okuyucu A, Bedir A, Küçük Y, Küçüködük S. Is vitamin d deficiency a risk factor for respiratory distress syndrome? *Int J Vitam Nutr Res* 2013;83(4):232-7.
72. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, Nagai Y, Wang Q, Liao J, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol* 2004;173(5):2909-12.
73. Marin L, Dufour ME, Nguyen TM, Tordet C, Garabedian M. Maturation changes induced by 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 in type II cells from fetal rat lung explants. *Am J Physiol* 1993;265(1 Pt 1):L45-52.
74. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(7):1723-9.
75. Dominguez KM, Moss RL. Necrotizing enterocolitis. *Clin Perinatol* 2012;39(2):387-401.
76. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg* 2009;44(6):1072-5.
77. Sharma R, Tepas JJ 3rd. Microecology, intestinal epithelial barrier and necrotizing enterocolitis. *Pediatr Surg Int* 2010;26(1):11-21.

78. Masri OA, Chalhoub JM, Sharara AI. Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World J Gastroenterol* 2015;21(17):5191-209.
79. Ardizzone S, Cassinotti A, Trabattoni D, Manzionna G, Rainone V, Bevilacqua M, et al. Immunomodulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D3 on TH1/TH2 cytokines in inflammatory bowel disease: an in vitro study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22(1):63-71
80. Del Pinto R, Pietropaoli D, Chandar AK, Ferri C, Cominelli F. Association Between Inflammatory Bowel Disease and Vitamin D Deficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2015;21(11):2708-17.
81. Kong J, Zhang Z, Musch MW, Ning G, Sun J, Hart J, et al. Novel role of the vitamin D receptor in maintaining the integrity of the intestinal mucosal barrier. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294(1):G208-16.
82. Cetinkaya M, Erener-Ercan T, Kalayci-Oral T, Babayiğit A, Cebeci B, Semerci SY, et al. Maternal/neonatal vitamin D deficiency: a new risk factor for necrotizing enterocolitis in preterm infants? *J Perinatol* 2017;37(6):673-678.
83. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants ≤ 1500 g. *Pediatrics* 2017;140(2).
84. Hinojosa-Rodriguez M, Harmony T, Carrillo-Prado C, Van Horn JD, Irimia A, Torgerson C, et al. Clinical neuroimaging in the preterm infant: Diagnosis and prognosis. *Neuroimage Clin* 2017;16:355-368.
85. Cizmeci MN, Kara S, Kanburoglu MK, Simavli S, Duvan CI, Tatli MM. Detection of cord blood hepcidin levels as a biomarker for early-onset neonatal sepsis. *Med Hypotheses* 2014;82(3):310-2.
86. Gamal TS, Madiha AS, Hanan MK, Abdel-Azeem ME, Marian GS. Neonatal and Maternal 25-OH Vitamin D Serum Levels in Neonates with Early-Onset Sepsis. *Children (Basel)* 2017;4(5).

87. Engorn B, Flerlape J. Blood Chemistries and Blood Fluids. In: Engorn B., Flerlape J. editors. The Harriet Lane Handbook. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2015. p. 619-633.
88. V. D. Watt G, Omar F, Brink A, McCulloch M. Laboratory Investigation of the Child with Suspected Renal Disease. In: Avner E, Harmon W, Niaudet P, Yoshikawa N, Emma F, Goldstein S, editors. Pediatric Nephrology. 7th ed. Heidelberg: Springer; 2016. p. 626.
89. Stanley F. Lo. Laboratory testing in infants and children. In: Kliegman MR, Stanton BF, Schor NF, St. Geme JW, Behrman ER, editors. Nelson textbook of pediatrics. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2016. p. 3460-3472.
90. Gellert S, Ströhle A, Bitterlich N, Hahn A. Higher prevalence of vitamin D deficiency in German pregnant women compared to non-pregnant women. Arch Gynecol Obstet 2017;296(1):43-51.
91. T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, D Vitamini Destek Programı Uygulaması, Gebelere D Vitamini Destek Programı Rehberi, 2012.
92. Yu RQ, Zhao X, Chen DZ, Liao XP, Zhou Q. Vitamin D level at birth and influencing factors in preterm infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi 2017;19(7):800-805.
93. Kılıcaslan AÖ, Kutlu R, Kilinc I, Ozberk DI. The effects of vitamin D supplementation during pregnancy and maternal vitamin D levels on neonatal vitamin D levels and birth parameters. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;25:1-8.
94. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. J Clin Endocrinol and Metab 2007;92(9):3517-22.
95. Baca KM, Simhan HN, Platt RW, Bodnar LM. Low maternal 25-hydroxyvitamin D concentration increases the risk of severe and mild preeclampsia. Ann Epidemiol 2016;26(12):853-857.
96. McDonnell SL, Baggerly KA, Baggerly CA, Aliano JL, French CB, Baggerly LL, et al. Maternal 25(OH) D concentrations ≥ 40 ng/mL

associated with 60% lower preterm birth risk among general obstetrical patients at an urban medical center. PLoS One 2017;12(7):e0180483.

97. Baczyńska-Strzecha M, Kalinka J. Assessment of correlation between vitamin D level and prevalence of preterm births in the population of pregnant women in Poland. Int J Occup Med Environ Health 2017;30(6):933-941.
98. Hashemipour S, Ziaee A, Javadi A, Movahed F, Elmizadeh K, Javadi EH, et al. Effect of treatment of vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy on fetal growth indices and maternal weight gain: a randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014;172:15-9.
99. Lee CL, Ng BK, Wu LL, Cheah FC, Othman H, Ismail NAM. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. Horm Mol Biol Clin Investig 2017;26:31(3).
100. Say B, Uras N, Sahin S, Degirmencioglu H, Oguz SS, Canpolat FE. Effects of cord blood vitamin D levels on the risk of neonatal sepsis in premature infants. Korean J Pediatr 2017;60(8):248-253.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Maternal D Vitamini Uygulamasının Prematüre Bebeklerde Postnatal Etkileri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	04.01.2017	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	04.01.2017	2	Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	26.09.2016 V.1			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	DİĞER:	☒	04.01.2017 tarihli çalışma izlem formu			
	Karar No: 170	Tarih: 22.03.2017				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuruya dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL

İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Maternal D Vitamini Uygulanması Prematüre Bebeklerde Postnatal Etkileri									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU										
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU										
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu									
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL									
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile İlgili		Katılım *		İmza	
Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL	Tıbbi Farmakoloji	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Öğr.Gör Dr.Mustafa Levent ÖZGÖNÜL	Tıp Tarihi ve Etik	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof.Dr.Murat CANPOLAT	Biyo-medikal Optik Araştırma	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof.Dr.Necmiye HADİMOĞLU	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof.Dr.Dilare İNAN	Enfeksiyon Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Prof.Dr.Selahattin KUMRU	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☒	H ☐	E ☐	H ☒	Yardımcı Araştırmacı	
Doç.Dr.Gülsüm Özge BAYSAL	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç.Dr.Dile KİPMEN KORGUN	Biyokimya	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Doç.Dr.Öğüz DURSUN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Yrd.Doç.Dr.Mehtap TÜRKAY	Halk Sağlığı	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Yrd.Doç.Dr.Banu NUR	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Dr.Ünal HÜLÜR	Antalya İl Sağlık Müdürü	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	İZİNLI	
Turgut ALTUN	Antalya İl Sağlık Müdür Yardımcısı	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Av.Mustafa AÇIKEL	Hukukçu	Antalya İl Sağlık Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

HİZMETE ÖZEL



T.C
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.04.01-E.73758
Konu : Klinik Çalışma [16-AKD-57]

03.04.2017

Sn. Prof Dr Mustafa AKÇAKUŞ
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
ANTALYA

- İlgi : a) Kurum evrak kayıt 12.05.2016 tarihli, 132670 sayılı yazınız,
b) Kurum evrak kayıt 28.09.2016 tarihli, 242909 sayılı yazınız,
c) Kurum evrak kayıt 17.11.2016 tarihli, 289590 sayılı yazınız,
d) Kurum evrak kayıt 22.02.2017 tarihli, E.52742 sayılı yazınız,
e) Kurum evrak kayıt 29.03.2017 tarihli, E.90591 sayılı yazınız.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Maternal D Vitamini uygulamasının prematüre bebeklerde postnatal etkileri
Koordinatör:	Prof Dr Mustafa AKÇAKUŞ
Koordinatör Merkez:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Onay Veren Etik Kurulun Adı:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay İdari Dava Daireleri Kurulu YD İtiraz No: 2015/1239 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak yürütmeyi durdurma kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	04.01.2017	2
İzlem Formu	04.01.2017	
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	04.01.2017	2
Olgu Rapor Formu	21.03.2016	1
Bütçe	26 Eylül 2016 imza tarihli	
Etik Kurul Kararı	01.07.2016 17.08.2016 08.02.2017 22.03.2017	16-6/20 460 60 170

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Yazımızın bir örneğinin ilgili etik kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT
Kurum Başkanı a.
Daire Başkanı