

# Vitamin D Eksikliğinin ve Toksisitesinin Maternal-Fetal, İnfant ve Çocuk Sağlığı Üzerindeki Zararlı Sonuçları

## Deleterious Outcomes of Vitamin D Deficiency and Toxicity on Maternal-Fetal, Infant and Child Health

Aydan ÇAĞLAYAN,<sup>a</sup>  
Doruk Cevdi KATLAN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Farmasötik Toksikoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,  
Süleymaniye Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Eğitim ve  
Araştırma Hastanesi,  
İstanbul, TÜRKİYE

Received: 12.12.2017  
Received in revised form: 05.02.2018  
Accepted: 06.02.2018  
Available online: 28.11.2018

Correspondence:  
Aydan ÇAĞLAYAN  
Hacettepe Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Farmasötik Toksikoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
aydanc@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** Vitamin D eksikliği, dünya çapında ve ülkemizde genel nüfusu etkileyen ve oldukça yaygın görülen bir halk sağlığı sorunu olmakla birlikte; özellikle gebeler, emziren kadınlar, yenidoğan, infant ve çocuklar için bir risk oluşturmaktadır. Maternal sağlık açısından vitamin D esansiyeldir ve gebelerin %20-85'inde vitamin D eksikliği görülmektedir. Gebelikte vitamin D ve kalsiyum metabolizmasındaki karmaşık fizyolojik değişimler ile birlikte, maternal vitamin D düzeyi de yetersizse maternal-fetal vitamin D homeostazı bozulmakta ve gebelerde, fetus, infant ve çocuklarda çok sayıda ciddi sağlık sorunu ortaya çıkabilmektedir. Düşük vitamin D düzeyleri, gebelerde başlıca pre-eklampsi, gestasyonel diyabet gibi hastalıklarla; hipokalsemik infantta, beyin, kalp, kas-iskelet sistemini etkileyen rahatsızlıklarla; çocuklarda, düzensiz kemik gelişimi, raşitizm, Tip 1 diyabet, şizofreni ve astım ile ilişkilendirilmektedir. Diğer taraftan, gebelik ve emzirme dönemlerinde yeterli vitamin D düzeylerinin sağlanması amacıyla genellikle vitamin D desteği önerilse de hekimler tarafından uygun görülen dozda/sürede kullanımına uyulmaması ve gıdalara destek amaçlı eklenen dozlarda ya da destek ürünlerinin üretimi aşamasında yapılan hatalardan dolayı yanlışlıkla fazla miktarda maruz kalınması gibi nedenlere bağlı olarak zehirlenmeler görülebilmektedir. Vitamin D toksik düzeyleri hem annede hem de infant ve çocuklarda hiperkalsemi, nöromusküler işlev bozuklukları, poliüri, hayatı tehdit eden dehidrasyon ve nefrokalsinoza neden olmaktadır. Dolayısıyla, vitamin D maternal-fetal ve infant sağlığı üzerindeki kısa/uzun dönem olumlu etkileriyle toplum sağlığının geliştirilmesine oldukça önemli katkı sağlasa da ancak bireysel, etnik, genetik ve çevresel etmenler dikkate alınarak hekimler tarafından önerilen doz ve sürede kullanımı ile güvenli görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D eksikliği; Vitamin D toksisitesi; hamilelik; laktasyon; preeklampsi; gestasyonel diyabet; bebek, yenidoğan; rikets

**ABSTRACT** Vitamin D deficiency is a widespread public health problem that affects general population in all over the world and also in our country as well as it poses a particular risk for pregnant and lactating women, newborns, infants and children. It is essential in terms of maternal health and the deficiency presents in 20-85% of pregnant women. If vitamin D is inadequate along with several complex physiologic alterations in vitamin D and calcium metabolism in pregnancy, the maternal-fetal vitamin D homeostasis breakdowns and it leads to numerous and serious health problems in pregnant women, fetus, infant and children. Low levels of vitamin D are associated with preeclampsia and gestational diabetes mellitus in pregnant women; brain, heart, musculoskeletal system disorders in hypocalcemic infant; anormal bone development, rickets, Type 1 diabetes mellitus, schizophrenia and asthma in children. On the other hand, vitamin D supplements are generally suggested to obtain adequate levels during pregnancy and lactation. However intoxication may occur due to misuse of vitamin D and/or excessive exposure originating from wrong practices in food fortification and food supplement manufacturing. The toxic levels may cause hypercalcemia, neuromuscular function disorders, polyuria, life threatening dehydration and nephrocalcinosis both in mother and infants. Therefore, although vitamin D contributes to the development of public health through the short-term and long-term favourable effects on maternal-fetal and infant health, it seems to be safer when the dose/duration determined and suggested by physicians based on individual, ethnic, genetic and environmental factors are used.

**Keywords:** Vitamin D deficiency; Vitamin D toxicity; pregnancy; lactation; preeclampsia; gestational diabetes mellitus; infant, newborn; rickets

Vitamin D; başlıca kalsiyum homeostazi ve kemik mineralizasyonunda, immün işlevlerin düzenlenmesinde, hücresele proliferasyon ve farklılaşmanın kontrolünde ve bazı hastalıkların görülmesi ya da gelişiminde klasik/klasik olmayan yollar üzerinden göstermiş olduğu çok çeşitli etkileriyle oldukça önemli bir prohormondur.<sup>1,2</sup> Son yıllarda, kadın üreme sistemindeki rolü ve önemine dair yapılan çalışmalar ise büyük ivme kazanmıştır. Vitamin D'nin yumurtalık granüloza hücrelerinde foliküllerin nihai olgunlaşmasına katkıda bulunabileceği, böylelikle foliküler farklılaşma ve gelişimde rol oynayabileceği ileri sürülmektedir.<sup>3</sup> Ayrıca, 17β-hidroksi steroid dehidrogenaz, aromataz gibi çeşitli enzimlerin ekspresyonu ve aktivitesi üzerindeki etkileriyle cinsiyet hormonlarının düzenlenmesinde ve salgılanmasında da rolü olduğu düşünülmektedir.<sup>2,3</sup> İmmün sistem ve endokrin sistem dışında yumurtalıklar, uterus/endometriyum, fallop tüpü epitel hücreleri, plasenta ve desidua da vitamin D reseptörü (VDR) ve VDR haberleşme yollarının varlığı, gebelik döneminde VDR ekspresyonunda artış gözlenmesi, 1,25-dihidroksivitamin D<sub>3</sub> [1,25(OH)<sub>2</sub>D]<sup>3</sup>'ün insan plasental laktojeni düzenlediği, insan koryonik gonadotropin ekspresyonu/salgılanması ile plasentadaki kalsiyum transportunda görev aldığı ve fetoplasental birimin oluşumu ile belirli bir süre devamlılığının sağlanmasında immün baskılayıcı etkileriyle katkıda bulunduğu görüşleri, vitamin D'nin dişi üreme sisteminde önemli işlevleri olabileceğine işaret etmiştir.<sup>2,4</sup> Ayrıca, [1,25(OH)<sub>2</sub>D]<sup>3</sup>'nin hamilelik döneminde, embriyo implantasyonunda esas olan desidualizasyonu uyarması,<sup>1,5</sup> pro-inflamatuar sitokinlerin (Th1) üretimini/salımını engellerken, implantasyonda baskın olan sitokinlerin (Th2) salımını artırıp immün sistemin düzenlenmesine katkıda bulunarak implante olmuş embriyonun ayrılmasına engel olması, dolayısıyla normal gebelik sürecinin gerçekleşmesini sağlaması, çeşitli plasental hormonların salgılanmasını kontrol etmesi ve kalsiyum dengesi üzerinden fetal gelişimi desteklemesi gibi klasik olmayan etkileriyle kadın üreme sistemindeki önemi daha da artmıştır.

Gebelik, maternal vitamin D ve kalsiyum dengesindeki değişimin de dâhil olduğu çok çeşitli sistemik, metabolik ve hormonal değişikliklerin

meydana geldiği bir dönemdir. Vitamin D'nin gebelikte çeşitli pleiotropik ve/veya otokrin-parakrin mekanizmalarla etkin rol oynadığı ve eksikliği/yetersizliği durumunda çok çeşitli maternal-fetal olumsuz sonuçlara neden olabileceği bildirilmektedir. Düşük maternal vitamin D düzeyleri; gebelerde; preeklampsi (PE), gestasyonel diyabet (GDM), insülin direnci, gebelik kolestazı, bakteriyel vajinozis, erken doğum, düşük doğum ağırlığı gibi istenmeyen bazı hastalık ve durumlarla ilişkilendirilmiştir. Maternal vitamin D yetersizliğinin derecesine bağlı olarak da fetüs, yenidoğan ve infansta düşük kemik mineralizasyonu, iskelet sistemi kusurları ve hastalıkları, gestasyonel yaşa göre gerilik, hipokalsemi ve buna bağlı beyin ve kalp üzerinde olumsuz etkiler gözlemlendiği rapor edilmiştir. Yetersizliğin devam etmesi/televi edilmemesi durumunda ise çocukların ileri gelişimsel dönemlerinde kemiklerde zayıflık, raşitizm, Tip 1 diyabet (Tip 1 DM), astım, şizofreni gibi rahatsızlıklara neden olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>5-10</sup>

Bu çalışmada; i) Gebelik ve emzirme dönemlerinde, maternal vitamin D eksikliği/yetersizliğinin maternal-fetal, infant ve çocuk sağlığı açısından olumsuz sonuçlarının, ii) Bu sonuçların bertaraf edilmesi amacıyla tüm dünyada ve ülkemizde vitamin D kullanımına genel bakışın, iii) Vitamin D toksisitesinin ve tedavi yaklaşımlarının, kapsamlı şekilde sunulması amaçlanmıştır.

## GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ PREVALANSI

Gebelikte vitamin D eksikliği, bulunulan ülkenin konumu ve bölgesel/kültürel giyinme alışkanlıklarıyla ilişkili olarak %18-84 prevalans göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde gebe kadınların %5-50'sinde görülmekte iken, Afro Amerikalı kadınlarda bu riskin artmış cilt pigmentasyonu ve düşük diyetsele alım sonucu daha yüksek olduğu bildirilmektedir.<sup>10</sup> ABD Ulusal Sağlık ve Beslenme Araştırması [National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES, 2004-2008)], Amerikan Endokrin Derneği sınıflandırmasını esas alarak gebelik döneminde vitamin D eksikliği (<20 ng/mL) sıklığının %29 (% kümülatif) olduğunu bildirmiştir.<sup>5</sup> Ülkemizde ise gebelerde D vitamini ek-

sikliği/yetersizliğini gösteren kapsamlı bir araştırma henüz bulunmamakla birlikte, mevcut çalışmalardan elde edilen bilgiler gebe ve emzirme dönemlerindeki kadınların %46-80'inde ciddi düzeyde eksiklik (<10 ng/mL) görüldüğünü bildirmektedir. Bu kadınların ortalama diyetel vitamin D alımı (185 IU±117/gün) önerilen günlük alım miktarı ([reference daily intake (RDA)]'nın altında bulunmuştur.<sup>11,12</sup> Bu sebeple, ülkemizde 2011 Mayıs tarihinde, T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü yürütücülüğünde; annelere doğum öncesi dönemde 12. haftadan itibaren, gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası dönemde altı ay olmak üzere toplam bir yıl süreyle tek doz 1.200 IU/gün vitamin D verilmesini hedefleyen bir program başlatılmıştır.<sup>13</sup>

Günümüzde 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] düzeylerinin doğru bir gösterge olarak kullanılması ve bu amaçla altın standart bir testin tanımlanması konularında bir fikir birliği bulunmaması sebebiyle gebelerde vitamin D düzeylerinin değerlendirilmesinde henüz standart bir yaklaşım bulunmamaktadır. Vitamin D sisteminin karmaşık olması nedeni ile gebe olsun olmasın tüm kadınlarda ya da gebeliğin tüm dönemlerinde 25(OH)D düzeyleri üzerinden benzer değerlendirmeler yapılmasının doğruluğu da bir diğer tartışma konusudur. Gebe olmayan kadınlar için belirlenen ideal düzeylerin, gebelikte ne derece yeterli olacağı konusunda bilgiler ise kısıtlıdır ve henüz netlik kazanmamıştır. Vitamin D eksikliği, yetersizliği ya da normal düzeylerinin değerlendirilmesinde farklı kuruluşlarca farklı eşik değerler seçilmiştir (Tablo 1).<sup>5,14</sup> Farklı eşik değerlerin kullanılması ve bireysel/ırksal etmenlere bağlı olarak vitamin D düzeylerinin değişkenlik göstermesi, gebelikte net bir değerlendirme yapabilmeyi güçleştirirse de mutlaka

dikkate alınması gereken hususlardır. ABD Tıp Enstitüsü [Institute of Medicine (IOM)], 20 ng/mL (50 nmol/L)'nin üstündeki vitamin D düzeylerinin hem gebe hem de genel nüfus için yeterli olduğunu bildirmektedir (Tablo1).<sup>15</sup> Bazı araştırmacılar ise parathormon (PTH) düzeylerinde baskılanma, kalsiyum absorpsiyonu ve kemik kütlelerinde artış ile kemik kaybı/çatlak/kırıklarda azalma sağladığı gerekçesiyle 32 ng/mL (80 nmol/L) civarındaki düzeylerin optimal olduğunu ileri sürmektedir.<sup>16</sup>

### GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN MATERNAL SAĞLIK ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Vitamin D maternal sağlık açısından esansiyeldir. Uzun yarılanma ömrü ( $t_{1/2}$ : ~2-3 hafta) ve karmaşık olmayan homeostatik kontrolü nedeni ile dolaşımdaki 25(OH)D düzeyi gebelerde vitamin D durumunu yansıtan etkin bir biyogöstergeci.<sup>17,18</sup> Genel olarak <32 ng/mL altındaki düzeyler yetersizlik ya da eksiklik; ~32-80 ng/mL arasındaki düzeyler normal kabul edilmektedir. Toksik düzey ise çeşitli kurum ve kuruluşlarca farklı (>50 ng/mL, >100 ng/mL ya da >150 ng/mL) değerlendirilmektedir (Tablo 1). Gebelikte görülebilen ~%20-85 vitamin D eksikliği başlıca PE, GDM, insülin direnci, gebelik kolestazi, bakteriyel vajinozis gibi hastalıklar ya da erken/sezaryen doğum gibi diğer durumlarla ilişkilendirilmektedir (Tablo 2).<sup>1,7,10,19</sup>

### GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE PREEKLAMPSİ

Preeklampsi, gebeliklerin %5-8'ini etkileyen ve gebelikte 20. haftadan sonra ortaya çıkan, yetersiz/azalmış trofoblastik invazyon, bozulmuş plasentasyon, maternal endotelial ve immün işlev bozukluğu, hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize ciddi bir gebelik komplikasyonudur. Bu komplikasyon, plasentanın ayrılmasıyla sonuçlanabilmektedir ve maternal-fetal morbidite/mortaliteye

**TABLO 1:** Dolaşımdaki vitamin D konsantrasyonları esas alınarak hazırlanan vitamin D düzeyi sınıflaması.<sup>5,14</sup>

Vitamin D düzeyi	Amerika Birleşik Devletleri Tıp Enstitüsü (IOM)	Amerikan Endokrin Derneği
Eksiklik	<12 ng/mL (30 nmol/L)	<20 ng/mL (50 nmol/L)
Yetersizlik	12-20 ng/mL (30-50 nmol/L)	21-29 ng/mL (52,5-72,5 nmol/L)
Normal düzey	>20 ng/mL (50 nmol/L)	>30 ng/mL (75 nmol/L)
Toksosite	>50ng/mL (125 nmol/L)	>150 ng/mL (375 nmol/L)

**TABLO 2:** Maternal vitamin D eksikliĝinin, anne, fetüs, yenidoĝan, infant ve çocuk saĝlığı üzerindeki zararlı etkileri.<sup>10</sup>

Düzyey	Serum 25(OH)D ng/mL	Maternal etkileri	Fetüs, yenidoĝan, infant üzerinde etkileri	Çocuklar üzerinde etkileri
Ciddi yetersizlik ve yetersizlik	≤ 32	Preeklampsi	Düşük gestasyonel yaş	Kemiklerde zayıflık
		(PE, gebelik zehirlenmesi)	Düşük doğum ağırlığı	Raşitizm
		Gestasyonel diyabet (GDM)	Kemik mineral yoğunluğunda azalma	Tip 1 diyabet (Tip 1 DM)
		Bakteriyel vajinozis	Kranyotabes (kafatası yumuşaklığı)	Şizofreni
		Sezaryenle doğum	Rahim içi femur gelişim geriliği	Astım
		Kalsiyum malabsorpsiyonu	Diş minesini kusurları	
		Yüksek PTH düzeyleri	Konjenital raşitizm	
		Kemik kaybı	Neonatal hipokalsemi	
		Yersiz kilo alımı	Hipokalsemik nöbetler	
		Subklinik miyopati	İnfanitil kalp yetersizliğı	
		Akut alt solunum yolları enfeksiyonları		
Normal düzey	32-100	Normal kalsiyum dengesi ve paratiroid hormon düzeyleri	Normal kalsiyum dengesi ve paratiroid hormon düzeyleri	Normal kalsiyum dengesi ve paratiroid hormon düzeyleri
Toksisite	>100	Hiperkalsemi Hiperkalsüri	İnfanitil idiyopatik hiperkalsemi	Hiperkalsemi Hiperkalsüri

neden olabilmektedir. Günümüzde ise hâlen etkin koruyucu ve terapötik yaklaşımlar yeterli değildir.<sup>1,10,16,20,21</sup> İleri yaş, obezite, ilk gebelik ve önceden PE öyküsü mevcudiyeti, PE risk etmenleridir. GDM ise ciddi/orta düzey PE ve gestasyonel hipertansiyon ile ilişkilendirilmektedir.<sup>10</sup>

PE, maternal vitamin D düzeyleriyle ilişkili olarak en fazla araştırılan kadın üreme saĝlığı sorunudur.<sup>16</sup> Kış aylarında güneş ışığına baĝlı 25(OH)D üretiminin azaldığı dönemlerde hastalığın görülme oranının artış kaydettiğı, yaz aylarında ise tam tersi azalma gösterdiği; vitamin D eksikliĝinin PE riskini artırdığı, kullanımının ise bu riski azalttığı bildirilmesi hem vitamin D'nin hem de güneş ışığının hastalığın ortaya çıkışında önemli rolleri olduğunu düşündürmektedir.<sup>1,16,22</sup> Vitamin D ve PE arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar (1992-2012) değerlendirildiğinde, çalışmaların yarısından çoğunda vitamin D eksikliğı PE ile ilişkilendirilmiş ve vitamin D desteğinin PE riskini azalttığına dair veriler elde edilmiştir.<sup>23</sup> Vitamin D'nin PE'de hem kalsiyum homeostazı üzerindeki etkisi hem de immün düzenleyici/antiinflamatuvar etkileriyle özellikle trofoblastik invazyonun bozulmasına baĝlı gelişen hipoksik ortamda açığa çıkan proinflamatuvar sitokinler, anti-anjiyojenik etmen-

ler ve reaktif oksijen bileşiklerine karşı koruyucu mekanizmalara katkıda bulunarak önemli rol oynayabileceğı ileri sürülmektedir.<sup>5,20</sup>

Preeklampitik gebelerde; düşük idrar kalsiyum atılımı, düşük iyonize kalsiyum, yüksek PTH ve düşük [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeylerinin varlığı gösterilmiştir. Düşük plazma kalsiyum düzeylerinin renal renin ve PTH düzeylerinde artış gibi hipertansiyonla ilişkili çeşitli mekanizmaları uyardığı bilinmekle birlikte, aktif vitamin D sentezinde azalmaya neden olan plasental hasarların kalsiyum düzeylerinde azalmaya neden olarak hastalığın gelişimine katkıda bulunabileceğı ileri sürülmektedir.<sup>10</sup> Diğer taraftan, vitamin D'nin kan basıncı, elektrolit ve plazma hacminin homeostazında etkin renin-anjiyotensin sistemindeki renin biyosentezinin güçlü bir endokrin baskılayıcısı olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla, normal vitamin D düzeylerinin bu sistemi baskılayarak hipertansiyonun önlenmesinde görev aldığı düşünülmektedir. Vitamin D'nin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu baskılayarak da kan basıncı üzerinde etkili olabileceğı ileri sürülmektedir.<sup>21</sup> Nitekim Reslan ve ark., vitamin D eksikliğı olan bireylerdeki preeklampitik değışimlerin vitamin D'nin immün düzenleyici etkilerinden ziyade azalmış kalsiyum absorpsiyono-

nuyla ilişkisini araştırmışlardır. Kalsiyum absorpsiyonunda etkili bir kofaktör olan azalmış plazma kalsiyumu, artmış kan basıncı ve idrarda protein atımıyla ilişkilendirilmiştir. Düşük plazma kalsiyumunun, sıçanlarda anjiyotensin II'nin vasküler düz kas kontraksiyonuna yol açan etkisini artırdığı, gebe koyunlarda ise PE benzeri etkilere neden olduğu bildirilmiş ve düşük vitamin D düzeylerinin kalsiyum absorpsiyonunu düşürmesi üzerinden PE'nin sistemik etkilerine katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür.<sup>24</sup> Ancak, yine de kalsiyum ve/veya vitamin D desteğinin hastalığın insidansını düşürmedeki rolü ve etkinliğini araştıran geniş çaplı girişimsel çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Moleküler düzeyde ise PE dolaşımdaki düşük insülin benzeri büyüme faktörü [insulin-like growth factor-1 (IGF-1)] düzeyleriyle ilişkilendirilmiş ve IGF-1'in normal gebeliklerden elde edilen plasenta primer insan sinsityotrofoblastlarda *in vitro* [1,25(OH)<sub>2</sub>D] üretimini artırdığı, ancak PE'li hamileliklerden elde edilen plasental primer sinsityotrofoblastlarda bu etkinin gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu sinsityotrofoblastlarda 1 $\alpha$ -hidroksilaz ekspresyonu ve aktivitesinin sınırlı olması, hastalığın plasental bölgedeki etkileri açısından vitamin D'nin önemli olduğuna işaret etmiştir. Tüm bu veriler; plasental trofoblast invazyonunun, normal implantasyon, implantasyon toleransı ve anjiyogenez ile ilişkili genlerin transkripsiyon ve işlevlerinin düzenlenmesinde vitamin D'nin rolünü desteklemektedir.<sup>21,25,26</sup> Bununla birlikte, preeklampatik gebelerin plasentalarından izole edilen trofoblastların komplike olmayan gebeliklerde plasentadan izole edilen trofoblastlara kıyasla 1/10 CYP27B1 enzim aktivitesi gösterdikleri bildirilmektedir.<sup>1</sup> İmplantasyon toleransı dikkate alındığında, normal gebeliğin sürdürülebilmesi için Th2 hücre indüksiyonu kritik bir basamak iken PE'de bozulmuş implantasyon ve maternal metabolizmanın fetüse zıt etkileri Th1 sitokinler aracılıklı görülmektedir.<sup>16</sup> Dolayısıyla, PE'de vitamin D'nin rolü tam olarak aydınlatılamamış olsa da düşük vitamin D düzeylerinin normal Th1/Th2 sitokin dengesini bozduğu ve artmış Th1 sitokin ekspresyonunun embriyo implantasyonunun immunolojik toleransını olumsuz yönde etkilediği hipotezleri desteklenmektedir.<sup>1</sup>

Gebeliğin sağlıklı şekilde sonuçlanabilmesi için normal plasental gelişim ve işlev gerekmektedir. PE, plasental işlev bozukluğu ve azalmış fetoplasental vitamin D havuzuyla ilişkilendirilmiştir.<sup>21</sup> PE'deki azalmış plasental perfüzyona maternal yanıtın da vitamin D düzeyleriyle ilişkili olduğu bildirilmiş ve düşük maternal vitamin D düzeylerinin vasküler endotelial büyüme faktörünün de dâhil olduğu anjiyogenez gen transkripsiyonuna doğrudan etkileri üzerinden endotelial işlev bozukluğuna ve PE'yi karakterize eden inflamatuvar yanıtlarda artışa neden olabileceği görüşleri bildirilmiştir.<sup>16</sup> *In vitro* kanıtlara dayanarak, yetersiz vitamin D düzeylerinin gebe olmayan kadınlarda inflamasyonu artırdığı bilinmektedir. Gebelikte ise vitamin D'nin maternal kan basıncının düşük olmasına katkı sağlayan antiinflamatuvar interlökin (IL-10) ekspresyonunu artırdığı, doğrudan ya da IL-10 üzerinden de Th1 inflamatuvar sitokin (IFN $\gamma$ , IL-2, TNF $\alpha$ , vb.) ekspresyonlarını düşürdüğü rapor edilmiştir.<sup>20</sup> Nitekim Royle ve ark., bozulmuş trofoblastik invazyonun IL-10'daki azalma ve TNF- $\alpha$ 'daki artış üzerinden PE gelişimine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir, hipoksik koşullarda plasental IL-10 salgılanmasının belirgin derecede düştüğünü, ancak TNF- $\alpha$  ve sFlt-1 ekspresyonunun değişmediğini bildirmişlerdir.<sup>27</sup> Darby ve ark. ise PE'li gebelerin dolaşımdaki [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeylerinde kontrole kıyasla bir fark olmasa da preeklampatik plasentaları olanların yüksek inflamatuvar sitokin ve düşük IL-10 düzeylerine sahip olduklarını; proinflamatuvar sitokinlerin üretimine ve salınımına neden olan hipoksik koşullarda vitamin D desteğiyle ise preeklampatik plasenta kültürlerinde hipoksiyle indüklenen anti-anjiyojenik etmen sFlt-1'in düşük olduğunu ve IL-6 üretiminin sınırlandırıldığını bildirmişlerdir.<sup>28</sup> Xu ve ark. na ait retrospektif bir araştırmada ise üçüncü trimesterdeki PE'li ve normotansif kadınlarda maternal vitamin D ve IL-6 düzeyleri araştırılmış, vitamin D eksikliği olan kadınlarda vitamin D düzeyleri yeterli olanlara kıyasla PE gelişme riskinin beş kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, aynı araştırmacı grubu, vitamin D eksikliğinin PE'deki artan inflamasyonla ilişkisini incelemişler ve artan IL-6 düzeylerinin PE insidansıyla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak, düşük plazma vita-

min D ve yüksek IL-6 düzeyleri arasında herhangi bir ilişki bulunamasa da her ikisinin de PE ile ilişkili olduğu görülmüştür.<sup>29</sup>

Bir diğer açıdan [1,25(OH)<sub>2</sub>D]'nin insan plasenta ve desiduası tarafından üretilerek salgılanması ve plasental trofoblastlarda VDR ekspresyonu ya da 1 $\alpha$ -hidroksilaz gen transkripsiyonunun gerçekleşmesi gibi nedenler, trofoblastlar içinde vitamin D haberleşme yolları için otokrin bir döngünün olduğunu düşündürmektedir.<sup>21</sup> Nitekim Zehnder ve ark., ilk ve ikinci trimesterde 1 $\alpha$ -hidroksilaz mRNA ekspresyonunun üçüncü trimesterdekiye kıyasla daha yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir.<sup>30</sup> Bu durum, vitamin D eksikliğinin PE ile ilişkili olabileceğine dair olası moleküler mekanizmalardan biri olarak ileri sürülmüştür.

Düşük maternal 25(OH)D düzeylerinin yüksek PE riskiyle ilişkilendirildiği çeşitli çalışmalar mevcuttur.<sup>31-35</sup> PE'li gebelerin normotansif gebelere kıyasla dolaşımında daha düşük [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] düzeylerine sahip oldukları bildirilmiştir.<sup>31,36-39</sup> Ancak, hipertansif gebelerin plazma düzeltilmiş kalsiyum ve fosfatı ile idrar kalsiyum ve fosfat atılımlarının normotansifler ile kıyaslandığında farklı olmadığı gözlenmiş; sadece total ve serbest kalsitriol indeksleri düşük bulunmuştur.<sup>40</sup> Küme olgu-kontrol çalışmalarında, maternal [1,25 (OH)<sub>2</sub>D] düzeyleri <50 nmol/L olan gebelerde ciddi PE gelişme olasılığının yaklaşık dört kat, <37,5 nmol/L altında olanlarda ise bu riskin beş kat arttığı bildirilmiştir.<sup>36,41</sup> Ayrıca, hamileliğin 22. haftasından önce görülen vitamin D eksikliğinin, PE klinik tablosunun ortaya çıkmasında bağımsız bir risk etmeni olduğu belirtilmiştir.<sup>41</sup>

PE'nin önlenmesi amacıyla, vitamin D desteğinin uygulandığı çalışmalar ise koruyucu bazı etkilerin gözlenmesiyle sonuçlanmıştır.<sup>42-44</sup> İlk kez, Londra'da 1940-1950 yılları arasında 5.644 kadınla gerçekleştirilen bir kontrollü çalışmada, balık yağıyla birlikte 2.500 IU vitamin D desteği alanlarda PE gelişme riskinin %31,5 düşük olduğu; Norveç'te hiç doğum yapmamış 23.423 kadınla yapılan diğer bir çalışmada ise günlük 400-600 IU vitamin D alan kadınlarda bu riskin %27 azaldığı rapor edilmiştir.<sup>42,44</sup> Hypponen ve ark.nın yaptığı bir doğum ko-

hort çalışmasında ise ilk bir yaşlık infantil dönemde vitamin D desteğinin erişkinlikteki ilk gebelik döneminde PE riskini %50 azalttığı bildirilmiş ve bebeklik döneminde alınan vitamin D'nin immün sistem işlevlerinin düzenlenmesinde rol oynayabileceği ve hatta immün sistem programlanmasına katılabileceği ileri sürülmüştür.<sup>43</sup>

Tüm bu çalışmaların yanı sıra, küçük popülasyonlarda yapılmış PE varlığı ile yetersiz vitamin D düzeylerinin ilişkilendirilemediği az sayıda birkaç çalışma da mevcuttur.<sup>36,45,46</sup> Suboptimal vitamin D düzeylerinin hastalığın görülmesinde bir sebep mi yoksa hastalığın etkisi sonucu mu olduğu ise hâlen tartışmalı bir araştırma konusudur. Vitamin D destek tedavisinin düşük maliyetli ve noninvaziv bir yöntem olması nedeni ile PE'nin önlenmesi ve tedavisinde kullanılmasına dair ise mevcut olumlu verileri destekleyip güçlendiren ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

## GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE GESTASYONEL DİYABET

GDM; anormal maternal glukoz toleransı ile karakterize, gebelik döneminde oluşan/teşhis edilen ve yaklaşık olarak gebe kadınların %7 (1-14%)'sini etkileyen bir rahatsızlıktır.<sup>16,21</sup> Gebelikte, annede fizyolojik insülin direncinin gelişmesi fetüsün daha fazla besin maddesi almasını kolaylaştırmaktadır. Maternal postprandiyal (tokluk) hiperglisemisi, fetüsün plasenta yoluyla daha çok karbonhidrat ve aminoasit alımına neden olmaktadır. Eğer anne bu durumu pankreatik  $\beta$ -hücreleri aracılı insülin salgımadaki artışla dengeleyemezse, oluşan metabolik dengesizlik sonucu GDM görülebilmektedir. Glukoz metabolizması ile vitamin D yolları arasında güçlü bir bağ mevcuttur.<sup>21</sup> Gebeliğin erken dönemlerinde görülen vitamin D eksikliğinin sonraki dönemlerde GDM riskini önemli ölçüde artırdığı bildirilmektedir.<sup>15</sup> GDM; doğumlarda istenmeyen etki riskinde artışa ek olarak, doğum sonrası yıllarda annede Tip 2 diyabet, yenidoğanda ise uzun dönemde çocukluk obezitesi ve bozulmuş glukoz toleransı gibi sağlık sorunları riskinde artışa neden olabilmektedir.<sup>16</sup> GDM; insülin direnci, inflamasyonda artış ve takiben oksidatif stres artışı ile ilişkilendirilmektedir.<sup>5</sup> İnsülin direnci, glukoz

intoleransı ve diyabetin ise vitamin D eksikliği ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. [1,25(OH)<sub>2</sub>D], pankreatik β-hücreleri aracılı insülin salımını uyarıp insülin direncini azaltmakta ve bu durum dolaşımdaki glukoz düzeylerini etkilemektedir. Bu sebeple düşük 25(OH)D düzeyleri glukoz intoleransı ve GDM için birer risk faktörü iken, yüksek serum düzeyleri insülin duyarlılığını düzeltebilmektedir.<sup>1,21</sup> Vitamin D desteğinin kan şekeri düzeylerini normalize etmesi ve GDM insidansını düşürmesi görüşleri oldukça ilgi gören bir araştırma alanıdır.<sup>5</sup> Bununla birlikte, vitamin D polimorfizmleri metabolik mekanizmalarla ilişkilendirilmiş ve CYP27B1 polimorfizmi sonucu GDM hastalarında [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeylerinin değişiklik gösterebileceği bildirilmiştir.<sup>16</sup>

Zhang ve ark.nın yaptığı bir küme olgu-kontrol çalışmasında, GDM teşhisi konmuş kadınların ilk trimester 25(OH)D düzeylerinin kontrole kıyasla düşük olduğu (p<0,001); maternal serum [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeyleri <50 nmol/L (20 ng/mL) (IOM normal eşik düzey) olanların gebeliğin ilerleyen dönemlerinde GDM görülme riskinde 2,7 kat artış gözleendiği; 25(OH)D düzeylerinde görülen her 12,5 nmol/L (5 ng/mL)'lik azalmanın ise GDM riskinde 1,29 katlık artışla ilişkilendirildiği bildirilmiştir.<sup>47</sup> Ayrıca, gebeliğin orta dönemindeki [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeyleriyle insülin duyarlılığı veya açlık/iki saatlik kan glukoz ve HbA1c düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyonlar, [1,25(OH)<sub>2</sub>D] kullanımıyla glukoz ve insülin düzeylerinde azalma bildiren çalışmalar mevcuttur.<sup>48-51</sup> Gebeliğinin 25. haftasında olan kadınlara 400 IU/günlük vitamin D<sub>3</sub> verilmesinin insülin ve glukoz metabolizmasına etkisini araştıran bir çalışmada, dokuz haftalık uygulama sonucu plasebo grubuna kıyasla serum insülin, açlık plazma glukozu, yüksek duyarlı C-reaktif protein [high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)] ve kan basıncı seviyelerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, düşük destek dozuyla her ne kadar olumlu etkiler gözlenirse de çalışma grubunun (%41,7'si, Amerikan Endokrin Derneği; %20,8'i, IOM) ve kontrol grubunun (%83'ü, Amerikan Endokrin Derneği; %54,2'si IOM) vitamin D düzeylerinin normal eşik düzeyin altında kalarak eksik olduğu

belirlenmiştir.<sup>51</sup> Asemi ve ark.nın yaptığı bir dizi çalışmada ise öncelikle gebeliğinin 24-28. haftaları arası GDM teşhisi konmuş kadınlara 50.000 IU vitamin D<sub>3</sub> desteği verilmesiyle serum insülin, insülin direnci indeksi (HOMA-IR), açlık plazma glukozu, düşük yoğunluklu lipoprotein [low density lipoprotein (LDL)] ve total kolesterol düzeylerinde iyileşme gözlenir iken; polihidramniyoz olgusunun gözlenmediği, yenidoğan hiperbilirübini oranlarında düşüklük kaydedildiği bildirilmiştir.<sup>52,53</sup> Vitamin D ile beraber kalsiyum uygulandığında ise serum insülin, açlık plazma glukozu, HOMA-IR, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ve LDL düzeylerinde benzer sonuçlar elde edilmekle birlikte, hs-CRP düzeylerinde değişiklik gözlenmezken plazma glutatyon düzeylerinde artış ve malondialdehit artışında azalma bildirilmiştir. Sonuç olarak, vitamin D desteğinin GDM üzerinde olumlu etkilerinin kalsiyum kullanımıyla daha da iyileştirilebileceği ileri sürülmüştür.<sup>54</sup> Gebe 120 kadınla yapılan kesitsel bir çalışmada ise vitamin D'nin doz yanıt etkileri test edilmiş ve artan vitamin D dozlarıyla yüksek serum insülin ve HOMA-IR düzeylerinde doz-yanıt ilişkili bir azalma olduğu bildirilmiştir.<sup>55</sup> Ancak, literatürde düşük maternal 25(OH)D düzeyleriyle GDM riski arasında anlamlı bir ilişki kurulamayan gözlemsel çalışmalar da mevcuttur.<sup>56,57</sup> Zuhur ve ark., düşük düzey vitamin D düzeyleri ve GDM riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda maternal yaş, etnisite, ailesel diyabet öyküsü, gebelik öncesi beden kitle indeksi gibi risk oluşturabilecek etmenlerin iyi belirlenmesi ve değerlendirmelerin bu etmenler dikkate alınarak düzenlenmesi gerektiğini vurgulamıştır.<sup>58</sup>

Özetle, vitamin D kullanımının, gebeliğinde GDM teşhisi alanların metabolik parametrelerinde genellikle olumlu gelişmelere neden olduğu rapor edilse de GDM riskini azaltıp azaltmadığına dair randomize kontrollü çalışmalara; GDM'ye ilişkin makrozomi, solunum sıkıntısı, postnatal hipogliseminin de dâhil olduğu istenmeyen çeşitli sonuçlar üzerine vitamin D desteğinin ve hangi formülasyon/uygulama yolu/doz(lar)ın etkin olduğunun belirlenmesi için ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.<sup>5,16</sup>

## GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİ VE DİĞER İLİŞKİLİ RAHATSIZLIKLAR

Erken doğum (<37 hafta); rahim içi enfeksiyon ve inflamasyon gibi çok sayıda patofizyolojik etmenin rol aldığı bir durumdur. Vitamin D'nin sitokinlerin üretim/işlevlerinin ve nötrofil degranülasyon ürünlerinin düzenlenmesi gibi çeşitli immün düzenleyici ya da antiinflamatuvar özellikleriyle erken doğumda mikrobiyal invazyonu önleyerek koruyucu etki gösterdiği düşünülmektedir.<sup>16</sup> Ayrıca, inflamasyonun miyometriyumda kasılmayla ilişkili etmenlerin ekspresyonunu artırması nedeni ile erken doğum altında yatan mekanizmalardan biri olarak sayılabileceği bildirilmektedir. Nitekim, vitamin D uygulamasının rahim miyometriyal düz kas hücrelerinde NFκB yolağı üzerinden inflamasyonla indüklenen sitokinleri ve kasılmayla ilişkili proteinleri azalttığı rapor edilmiştir.<sup>59</sup>

Bakteriyel vajinozis; normal vajen florasının, inflamatuvar sitokinler, prostaglandinler ve fosfolipaz A2 salımına yol açan anaerobik bakteri sayısındaki artış ile bozulması olup, erken doğum açısından en önemli risk etmenlerinden biri sayılmaktadır.<sup>16</sup> Bodnar ve ark., gebeliğin erken dönemlerinde maternal vitamin D düzeyleriyle bakteriyel vajinozis arasında doğrusal zıt yönlü bir doz-yanıt ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir.<sup>60</sup> Hensel ve ark.nın, 3.523 gebeyle yaptıkları bir çalışmada, düşük [1,25(OH)2D] düzeyleri (<75 nmol/L), bakteriyel vajinozis ile ilişkilendirilmiştir.<sup>61</sup> Ayrıca, siyah ırkta beyaz ırka kıyasla daha düşük 25(OH)D düzeyleri ölçüldüğünden ve vitamin D eksikliği görülme sıklığı altı kat daha yüksek olduğundan, bakteriyel vajinozisin daha yaygın görüldüğü bildirilmektedir.<sup>1,62</sup> Esas mekanizma olarak, vitamin D'nin immün sistem, sitokinler ve antibakteriyel peptitler üzerindeki etkileriyle bakteriyel florayı düzenlediği düşünülmektedir. Diğer bir ifadeyle, IL-1, IL-6, TNF-α gibi erken doğumla ilişkili olduğu düşünülen sitokinlerin üretimini azaltarak hücrel immüniteye katıldığı ve miyometriyum üzerindeki etkilerinin de erken doğum riskini önlemeye yönelik olduğu düşünülmektedir. Miyometriyal kontraktilete, kas hücrelerinden kalsiyum salımına bağlı olup, bu işlev vitamin D tarafından düzenlenmektedir.<sup>1,22</sup> Birinci trimesterdeki 4.225

kadının dâhil olduğu bir kohort çalışmada, erken doğum (<34 hafta) yapmış 40 kadının [1,25-(OH)2D] düzeyleri <50 nmol/L altında ölçülerek, kontrole kıyasla düşük bulunmuştur.<sup>63</sup> Ayrıca, erken doğum prevalansı, yaz ve sonbahar aylarında gebe kalınması durumunda düşük bulunur iken, kış ve ilkbahar aylarında yüksek bulunmuştur.<sup>16</sup> Deneysel veriler ilginç ve ümit verici olsa da vitamin D eksikliği ile erken doğum riski arasındaki ilişkiyi destekleyen daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Hiç doğum yapmamış kadınlarda, serum 25(OH)D düzeyleriyle sezaryen doğum oranı arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu kaydedilmiştir. 25(OH)D düzeyleri <37,5 nM/L (15 ng/mL) olanlarda riskin dört kat daha yüksek olduğu bildirilmiştir. VDR ve [1,25(OH)2D] klasik olarak kasiskelet işlevini düzenlemektedir. Ancak, vitamin D eksikliği proksimal kas zafiyetine neden olabilmekte ve alt ekstremitelerde kas işlevlerini azaltabilmektedir. Bu durumun sezaryen doğum riskindeki artışa katkıda bulunduğu düşünülmektedir.<sup>1</sup> Ayrıca, daha önceden hiç doğum yapmamış Pakistanlı term gebelerde yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında, normal doğumu tıbbi çeşitli nedenlerle engellenmiş olduğundan, sezaryen yapılmasını gerektiren doğumlar ile vitamin D düzeyleri arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir.<sup>64</sup> Dolayısıyla, doğum şekli ve vitamin D ilişkisini araştıran daha fazla sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

Vitamin D, gebelik sürecinde görülebilen enfeksiyon hastalıklarının seyrine de etki edebilmektedir. Sınırlı sayıdaki çalışmada, HIV pozitif gebelerdeki düşük vitamin D düzeyleri artmış mortalite ve anneden bebeğe HIV geçişi ile ilişkilendirilmiştir. VDR geninde bir polimorfizm HIV-AIDS yönlü ilerleyiş sıklığında artış ile ilişkili bulunmuştur.<sup>1</sup>

## GEBELİKTE VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN FETÜS, YENİDOĞAN, İNFANT VE ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Vitamin D'nin, çoğu fetal gelişimle ilişkili 3.000'den fazla geni indüklediği bilinmektedir. Bu sebeple, optimal olmayan bir rahim içi çevrenin,



fetal/neonatal gelişimde bazı epigenetik değişikliklere neden olarak, çocukluk/erişkinlik gibi yaşamın ileri dönemlerinde kronik hastalıkların ortaya çıkmasına aracılık edebileceğini ileri süren “fetal programlama hipotezi” ile vitamin D düzeylerinin ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Vitamin D düzeyi düşük olan annelerin çocuklarında, hırıltılı solunum, astım, şizofreni, multipl skleroz, Tip 1 DM, insülin direnci gibi hastalıkların daha sık görülmesi fetal programlama hipotezini destekleyen bir bulgu olarak ileri sürülmektedir. Rahim içi çevrenin uzun dönem etkileri altında yatan mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamış olsa da endokrin sistemde yapısal ve işlevsel kalıcı değişikliklere neden olabilen epigenetik mekanizmalara dair çeşitli hipotezler kurulmuştur.<sup>16,22</sup>

Epigenetik değişiklikler, metilasyon, fosforilasyon, histon asetilasyonunun da dâhil olduğu çeşitli DNA post-translasyonel modifikasyonlarını yansıtmaktadır. Vitamin D, VDR üzerinden histon asetilasyonu ve metilasyonunun düzenlenmesine katılmakta ve bu durum bazı genlerin aktivasyonu ya da susturulması ile sonuçlanmaktadır. Gelişim sürecinde vitamin D ile indüklenen epigenetik değişikliklerin allerji, kanser gibi çok çeşitli hastalıklara yatkınlığı artırdığı ileri sürülmektedir.<sup>5</sup> Dolayısıyla, gebelik döneminde yeterli vitamin D alımı ve maternal-fetal transferi, anne sağlığı kadar fetüs sağlığı ve hatta doğum sonrası ileri gelişimsel dönemlerde uzun dönem optimal sağlığın korunması bakımından da oldukça önemlidir. Ancak, gebelikte vitamin D eksikliği sıklıkla gözlenmekte olup, anne ve çocuk sağlığı üzerinde olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (Tablo 2).<sup>1,8,10,19</sup>

Vitamin D'nin kemik metabolizmasında ve postmenopozal kadınlarda görülen osteoporozu önlemedeki etkinliği bilinse de maternal-fetal kemik sağlığı hakkında bilinenler sınırlıdır. Yenidoğan vitamin D düzeyinin iskelet mineral konsantrasyonu üzerindeki etkisini araştıran sistemik çalışmalar mevcut değil iken; vitamin D ve kalsiyumun etkilerini birbirlerinden ayırarak değerlendirme yapan çalışmalar da oldukça az sayıdadır.<sup>22</sup> Bununla birlikte, yenidoğanda vitamin D eksikliğine bağlı olarak rahim içi zayıf kemik mineralizasyonuna bağlı bozulmuş iskelet gelişimi, kraniyotabes, daha

büyük fontaneller, konjenital raşitizm gibi rahatsızlıklar görülebilmektedir. Konjenital raşitizm, çok ciddi vitamin D yetersizliği veya osteomalaziye sahip annelerin çocuklarında görülen nadir bir durum olmakla birlikte, annenin vitamin D düzeyindeki eksiklik, bozulmuş fetal kemikleşme ile ilişkilendirilmiştir.<sup>10</sup> Literatürde, yenidoğan büyüklüğü ile vitamin D düzeylerinin ilişkili olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur ve vitamin D düzeyleri yeterli olan annelerin bebeklerinin, ortalama doğum uzunluklarının daha yüksek, doğum ağırlıklarının daha fazla ve ilk yıl doğrusal gelişim hızlarının daha büyük olduğu bildirilmiştir.<sup>1,10</sup>

Özetle, gebelik döneminde maternal vitamin D eksikliği sonucu hipokalsemik infantta, başlıca beyin, kalp ve kas-iskelet sistemini etkileyen çeşitli rahatsızlıklar (nöronal yapıda ve nörotransmisyonunda görevli bazı genlerin ekspresyonunda azalma, nöronal kök hücre proliferasyonu ve programlı hücre ölümü arasındaki dengede bozulma, neonatal nöbetler, konjenital raşitizm, sıklıkla raşitizmle beraber görülen kalp yetersizliği, aritmiler, kardiyojenik şok ve ölümlere neden olabilen dilate kardiyomiopati, akut alt solunum yolları enfeksiyonu vb.); çocuklarda ise düzensiz kemik gelişimi, raşitizm, astım, şizofreni ve diyabet görülebilmektedir (Tablo 2).<sup>2,10,15,65</sup>

Son 10 yılda, annenin vitamin D düzeyi ile yenidoğanda allerjik hastalıklar gelişme riski arasındaki ilişkiye dair yapılan araştırmalarda ise her ne kadar çelişkili sonuçlar elde edilmişse de yeterli vitamin D düzeylerinin genellikle hastalığın semptom şiddetinin azaltılmasına ya da tedavisine yönelik olumlu katkılarının olabileceği bildirilmektedir. Bu araştırmalarda, gebelikte belirlenen yüksek maternal vitamin D düzeyleriyle astım, allerjik rinit, hırıltılı solunum, ekzema gibi erken çocukluk döneminde rastlanılan rahatsızlıklar arasında zıt yönlü bir ilişki varlığı rapor edilmiştir.<sup>5</sup>

Altta yatan hipotez ve mekanizmalar incelendiğinde; vitamin D haberleşme yolları ve reseptör polimorfizmlerinin Th1 ve Th2 sitokin dengesi, düz kas kontraksiyonları, solunum yolu inflamasyonu, prostaglandinlerin düzenlenmesi gibi astım kontrolünü sağlayan mekanizmalar üzerine olası etkileri, vitamin D eksikliğinin astımla ilişkilendirilmesinde

önemli kabul edilmektedir. Ayrıca, hayvan modelleriyle yapılan çalışmalar, vitamin D'nin rahim içi akciğer gelişimini düzenlediğini göstermiştir. Bu bilgiler esas alınarak yapılan araştırmalarda; yetersiz vitamin D alımı, çocukların ilk bir yıllık dönemde görülebilen hırıltılı solunumları ya da zayıf akciğer işlevleriyle ilişkilendirilmiştir.<sup>10</sup> Çok sayıda infant (n=922) ile yapılan bir çalışmada, kordon kanı 25(OH)D düzeyleri <25 nmol/L olanların  $\geq$ 75 nmol/L olanlara kıyasla üçüncü ayda solunum yolu enfeksiyonlarına (soğuk algınlığı, öksürük, boğmaca, göğüs ve kulak enfeksiyonları) yakalanma riski daha yüksek Odds oranı "Odds ratio (OR)" [2,04, (1,13, 3,17)] bulunmuştur.<sup>66</sup> Buna karşılık, dokuzuncu aya kadar çocukların izlem altına alındığı bir kohort çalışmada, gebeliklerinin son dönemlerinde 25(OH)D düzeyleri diğer annelere kıyasla nispeten yüksek olan annelerin çocuklarında bronşiyolit ve pnömoni görülme olasılığı [OR 4,80 (1,01, 22,73)] da yüksek bulunmuş; ancak solunum yolu enfeksiyonları, göğüs enfeksiyonları ya da bronşit teşhisi konulması açısından gruplar arası bir fark gözlenmemiştir.<sup>67</sup> Grant ve ark., gebeliğin üçüncü trimesterinden doğum sonrası 6. aya kadar uzanan bir dönemde anne ve infantlara vitamin D uygulanmasıyla akut solunum yolu enfeksiyonlarında birinci basamak tedavi sayısı ve sıklığında azalma gözlendiğini bildirmişlerdir.<sup>68</sup> Devam etmekte olan Vitamin D Doğum Öncesi Astımı Azaltma Çalışması (2014)'nda ise ikinci trimesterde vitamin D başlanmasıyla, ilk olarak, üç yaşa kadar infantlarda allerjik rahatsızlıkların gelişim riskinin araştırılması hedeflenmiştir. Bu amaçla, günlük 4000 IU vitamin D<sub>3</sub>+400 IU vitamin D<sub>3</sub> içeren multivitamin alan kadınlardan elde edilen verilerin plasebo+400 IU vitamin D<sub>3</sub> içeren multivitamin alanları ile kıyaslanması planlanmıştır. Ayrıca, çalışmada astım teşhisinin en sık konulduğu altı yaşa izlem yapılarak, maternal vitamin D düzeyinin yenidoğan ve çocuklarda allerji/astım gelişimi üzerine etkisine dair önemli bilgiler elde edileceği düşünülmektedir. Maternal vajinal flora ve maternal/infant barsak floraları ile ilgili yardımcı verilerin de yapılan değerlendirmelere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.<sup>69</sup>

Jones ve ark.nın yakın dönemde yaptığı bir araştırmada ise düşük kordon 25(OH)D düzeyleri

6-12 aylık infantlarda ekzema gelişimiyle ilişkilendirilirken; hırıltılı solunumla ilişkilendirilememiş olup, ileri dönem allerjik fenotipin oluşumunda erken dönem gelişimsel etkilerin olabileceği vurgulanmıştır.<sup>70</sup> Bir diğer çalışmada ise 25(OH)D düzeyleri infantlarda gıda allerjen hassasiyeti riski ve atopik dermatit ile ilişkilendirilmiştir. Gıda allerjen hassasiyeti sayısı ve derecesi özgül immünglobulin-E (IgE) düzeylerinin ölçümüyle belirlenmiş olup, 25(OH)D düzeyleriyle ters orantılı olduğu rapor edilmiştir.<sup>71</sup>

Diğer taraftan şaşırtıcı şekilde yüksek maternal 25(OH)D düzeylerinin de çocukluk allerjik rahatsızlıklarıyla ilişkilendirildiği çalışmalar mevcuttur.<sup>72-74</sup> Tucson İnfant İmmün Çalışması sonuçlarına göre, kordon kanı 25(OH)D düzeyleri <50 nmol/L ve  $\geq$ 100 nmol/L olduğunda total ve inhalan allerjen-özgül IgE düzeylerinin 50-99,9 nmol/L arasında, U-şeklinde bir grafik oluşturduğu rapor edilmiştir.<sup>74</sup>

Vitamin D eksikliği ve diyabet riski arasındaki olası ilişki incelendiğinde ise islet hücrelerine karşı otoantikörler ile gebelikte maternal vitamin D alımı arasında zıt yönlü bir ilişki olduğu; ilk bir yıl vitamin D alımıyla çocuklarda Tip 1 DM gelişim riskinin %80'lere kadar düştüğü, ilk bir yıl vitamin D eksikliğiyle ise bu riskin 2,4 kat arttığı rapor edilmiştir.<sup>10</sup> Tip 1 DM, insülin üreten pankreatik islet  $\beta$ -hücrelerinin otoimmün harabiyeti ile karakterize bir endokrin hastalıktır. Vitamin D eksikliğinin doğal bağışıklıkta makrofaj ya da  $\beta$ -hücrelerinin işlevlerinin bozulmasına neden olarak Tip 1 DM gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir. Bu etkilerin ortaya çıkmasında ise in vivo vitamin D eksikliğine bağlı olarak immün işlevlerin düzenlenmesinde ve insülin salgılamasında etkin bir iyon olan kalsiyum düzeylerinin düşmesinin rolü olduğu ileri sürülmektedir. Ayrıca, in vitro [1,25(OH)<sub>2</sub>D]'nin  $\beta$ -hücrelerinin inflamatuvar sitokinlerce harabiyetini önlediği ve makrofajların inflamatuvar profilini sınırlandırdığına dair bilgiler mevcuttur.<sup>19</sup>

Özetle; gebelikte maternal vitamin D eksikliğinin fetüs, yenidoğan, infant ve çocuklarda istenmeyen olası zararlı etkilerinin daha iyi aydınlatılmasına ve vitamin D desteğinin bu riskli gruplarda ortaya çıkan astım, Tip 1 DM gibi hasta-

lıkların tedavisinde etkinliğinin araştırılmasına yönelik olarak daha çok sayıda kapsamlı çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

### VİTAMİN D EKSİKLİĞİNİN TEDAVİSİ

Kış mevsimini yaşayan ve/veya kuzey enleminde yer alan bölgeler başta olmak üzere, vitamin D sentezi için gerekli ultraviyole B (UVB) ışınlarının yoğunluğunun azaldığı her koşul ve ortamda doğrudan vitamin D desteğinin, fortifiye edilmiş besinler ya da özel katkı maddelerinin kullanımı gerekli görülmektedir. Diğer taraftan, UVB ışınlarının fazlası da karsinogenik etki gösterebileceğinden, maruziyetinden kaçınılması gereken koşullarda, vitamin D eksikliğinin giderilmesi amacıyla besin destekleri mutlaka önerilmektedir. Ancak yine de optimal serum düzeylerine erişebilmek için destekleyici tedavi haricinde günlük güneşlenme miktarının da yeterli olması gerekmektedir.<sup>16</sup> Bununla birlikte, gebeler, yenidoğan ve infantlar vitamin D eksikliğine en duyarlı gruplar olduğundan, doğum öncesi dönemde vitamin D desteğinin klinik önemi mutlaka dikkate alınmalıdır.

Bu amaçla, çeşitli sağlık örgütleri, her ne kadar önerilen günlük alım miktarları bakımından aralarında fikir birliği olmasa da sağlıklı bir gebelik/doğum süreci geçirilmesi ve sağlıklı yenidoğanların dünyaya getirilmesi amacıyla, hem gebelik hem

de emzirme dönemlerinde vitamin D kullanımını önermektedir (Tablo 3).<sup>5,14,15,75,76</sup> Gebelerde RDA değeri, IOM, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Akademisi tarafından 600 IU/gün; Birleşik Krallık Ulusal Klinik Uygulamaları Değerlendirme Enstitüsü tarafından ise 400 IU/gün olarak belirlenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü [World Health Organization (WHO)], gebeler için diğer kurum ve kuruluşlarca önerilen dozlara kıyasla, en düşük RDA'yı (200 IU/gün) önermiştir.<sup>5,14,76</sup> Diğer taraftan, WHO'nun yayınladığı 2012 kılavuzunda vitamin D'nin gebelikte PE gelişimi ve komplikasyonlarının önlenmesi amacıyla kullanımı önerilmemekte, ayrıca maternal vitamin D eksikliğiyle ilişkilendirilen diğer durumlarla yarar/zarar oranının değerlendirilmesi öncelikli olsa da rutinde doğum öncesi vitamin D düzeylerinin izleminin gerekmediği ileri sürülmektedir.<sup>77</sup> Amerika ve Kanada'da gebe ve emziren kadınlar için önerilen 600 IU/gün RDA değerinin, 50 nmol/L'lik 25(OH)D düzeylerinin sağlanması için gerekli günlük gereksinimin %97,5'ini karşılayabileceği bildirilmiştir.<sup>78</sup> Amerikan Endokrin Derneği'ne göre ise yaş aralığı 19-50 yıl olan üreme çağındaki kadınlarda 25(OH)D düzeylerinin  $\geq 30$  ng/mL'nin üzerine çıkabilmesi için günlük gereksinim 1.500-2.000 IU olarak belirlenmiştir.<sup>5</sup> Yapılan çalışmalarda, 400 IU RDA'nın gebelerde

**TABLO 3:** Vitamin D'nin yaş gruplarına göre önerilen diyet referans değerleri.<sup>5,14</sup>

Yaş	IOM		Amerikan Endokrin Derneği		Avustralya NHMRC**		WHO
	RDA	UL	Günlük gereksinim	UL	AI	UL	RNI
0-6	400 IU (10 µg)*	1.000 IU (25µg)	400-1.000 IU	2.000 IU (50 µg)	200 IU (5 µg)	1.000 IU (25 µg)	200 IU (5 µg)
7-12 ay	400 IU (10 µg)*	1.500 IU (38 µg)	400-1.000 IU	2.000 IU (50 µg)	200 IU (5 µg)	1.000 IU (25 µg)	200 IU (5 µg)
1-3 yaş	600 IU (15 µg)	2.500 IU (63 µg)	600-1.000 IU	4.000 IU (100 µg)	200 IU (5 µg)	3.200 IU (80 µg)	200 IU (5 µg)
4-8 yaş	600 IU (15 µg)	3.000 IU (75 µg)	600-1.000 IU	4.000 IU (100 µg)	200 IU (5 µg)	3.200 IU (80 µg)	200 IU (5 µg)
14-18 yaş	600 IU (15 µg)	4.000 IU (100 µg)	600-1.000 IU	4.000 IU (100 µg)	200-400 IU	3.200 IU (80 µg)	200 IU (5 µg)
19-50 yaş	600 IU (15 µg)	4.000 IU (100 µg)	1.500-2.000 IU	10.000 IU (250 µg)	200-400 IU	3.200 IU (80 µg)	200 IU (5 µg)

Önerilen günlük alım miktarı (RDA): tolere edilebilir maksimum alım düzeyi; (UL): referans besin alım düzeyi, (RNI): \* Yeterli alım miktarı; (AI): \*\*Ulusal Sağlık ve Tıbbi Araştırma Konseyi (NHMRC); IOM: Amerika Birleşik Devletleri Tıp Enstitüsü; WHO: Dünya Sağlık Örgütü.

vitamin D düzeylerinin iyileştirilmesine katkısı olmadığı; günlük 800 IU gibi daha yüksek dozların ya da aylık tek doz/dozlara bölünerek verilen 200.000 IU bolus dozun daha etkin olduğu gösterilmiştir.<sup>79</sup> Buna rağmen birçok çalışmada, popülasyonun ancak ~%30'unda yeterli düzeylere erişilmiştir. Randomize-kontrollü bir çalışmada, tekli gebelik gösteren kadınlara gebeliklerinin 12-16. haftaları arasında 400, 2.000 veya 4.000 IU vitamin D<sub>3</sub>/gün başlanıp doğuma kadar uygulanmış, günlük 400 IU alanların %43'ünde 25(OH)D kan düzeylerinin  $\geq 80$  nmol/L üzerine çıktığı, 4000 IU alanların ise %68'inde bu düzeylerin saptandığı rapor edilmiştir.<sup>80</sup> Tüm bu verilere ek olarak, vücut ağırlığı normal erişkinler, gebe ve emziren kadınlarda 4.000 IU/gün dozun aşılması gerektiği, kış aylarında ve daha az güneş alan bölgelerde yaşayan gebelerde ise 1.500-4.000 IU/gün (37,5-50 µg/gün) dozun uygun olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur.<sup>81-84</sup>

Diğer taraftan, vitamin D eksikliği bulunan annelerin bebeklerinin hipokalsemi ve konjenital/erken dönem raşitizm geliştirme riskleri yüksek olduğundan, ülkemizde infantlara verilmesi önerilen 400 IU/gün dozun profilakside kimi zaman yetersiz kalabildiği bildirilmektedir. Ayrıca; ülkemiz sağlık alanında yaygın bir uygulama olan, bebeğin doğumundan iki hafta sonra vitamin D desteğine başlanması yerine; kullanımına mümkün olduğunca ilk hafta başlanmasının ve 12 ay boyunca sürdürülmesinin daha etkin olacağı ileri sürülmektedir. Ancak bu konuda, ülkemiz aile hekimleri arasında yapılan bir araştırma göstermiştir ki pediatristlerin sadece %85'i, pratisyen hekimlerin ise %54'ü ilk ay vitamin D kullanımını önermektedir. Ayrıca, hekimler tarafından vitamin D kullanımı önerilse ve reçetelense bile ailelerin büyük bir kısmının 12 ay boyunca bu uygulamayı düzenli ve etkin şekilde sürdür(e)medikleri görülmüştür. Dolayısıyla, raşitizmin önlenmesine yönelik olarak 2003 yılında pediatrik endokrinologlar tarafından Türk Pediatrik Endokrin Derneği içerisinde bir "Vitamin D Çalışma Grubu" oluşturulmuştur. Türk Tıp Derneği de özellikle yüksek risk grupları olan infant, çocuk, ergenler ile gebe/emziren kadınlarda yeterli vitamin D düzeylerine ulaşılması ve raşitizmde/osteo-

malazide erken teşhis/tedavinin sağlanması hedeflerine aile hekimleri aracılığıyla destek vermiştir. Yeterli güneş ışığına maruziyet konusunda halkın bilincinin artırılması, doğumdan itibaren tüm infantlara 400 IU/gün vitamin D verilmesi, aile hekimlerinin raşitizm/osteomalazi teşhisi/ tedavisi konularında eğitimi başta olmak üzere, çeşitli halk sağlığı stratejileri belirlenmiştir. 2004 yılında T.C. Sağlık Bakanlığına başvurulmuş, 2005 Mayıs tarihinde, 1 milyon bebeğe 400 IU/gün vitamin D uygulamasının bir yıl süreyle verilmesi hedefli, "T.C. Sağlık Bakanlığı D Vitamini Yetersizliğini Önleme ve Kemik Sağlığını Koruma Bilim Kurulu" iş birliğinde ve "Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü" yürütücülüğünde beş yıllık bir program başlatılmıştır. Bu programın özellikle raşitizmin yaygın görüldüğü Erzurum bölgesinde ara değerlendirmesi yapılmış ve 0-3 yaş arası grupta prevalansın %6,1 (1998)'den %0,1 (2008)'e gerilediği bildirilmiştir.<sup>12</sup>

## VİTAMİN D VE EMZİRME

Doğum sonrası ilk altı-sekiz haftalık dönemde, yenidoğanın vitamin D düzeyi çoğunlukla rahim içinde plasental transfer yoluyla elde edilen vitamin D'ye bağlı olup, bu durum anne ve kordon kanı 25(OH)D düzeyleri arasındaki korelasyon ile açıklanmaktadır. Çoğu infantta, anneden kazanılan vitamin D depoları yaklaşık sekiz haftaya kadar boşalmaktadır ve bu dönemden sonra diyet, güneş ışığı ve dışarıdan vitamin D alımı ile gerekli vitamin D düzeyleri sağlanmaktadır. Ayrıca, tek başına anne sütüyle beslenen bebeklerde vitamin D eksikliği görülme riski daha yüksek bulunmuştur. Anne sütünün çok düşük konsantrasyonlarda vitamin D (yaklaşık olarak 20-60 IU/L, maternal düzeyin %1,5-32'si) içermesi, ayrıca altı aydan küçük bebeklerin doğrudan güneş ışığına maruz kalmasının sakıncalı görülmesi ve koruyucu kıyafetlerin kullanımı ile infantlarda optimal vitamin D düzeylerinin sağlanması zorlaşmaktadır. Infantta kutanöz vitamin D sentezinin düşük olmasının yanı sıra, maternal UVB maruziyetinin de mevsimsel değişkenlik göstermesi anne sütündeki vitamin D konsantrasyonlarını olumsuz etkilemektedir.<sup>5,10</sup>

Ayrıca, emzirme döneminde sütün içeriğindeki kalsiyumun çoğu maternal iskelet sisteminden sağlanmaktadır. Günde ortalama 210 mg/gün kalsiyumun süte geçmesiyle fetüs için gerekli kalsiyum düzeyleri sağlansa da annede kalsiyum dengesi bozulmaktadır.<sup>85</sup> Vitamin D eksikliği olan annenin sütüyle beslenen bebeklerde ise doğumdan sonra intestinal kalsiyum absorpsiyonu [1,25(OH)<sub>2</sub>D] düzeylerine bağlı olduğundan; nadiren de olsa hipokalsemik nöbetler, dilate kardiyomyopati, raşitizm ile ilişkili kalp yetersizliği gibi hayatı tehdit eden durumlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>1,85,86</sup> Bu sebeple Amerikan Pediatri Akademisi 2008 yılında; sadece anne sütüyle beslenen bebeklerde, doğumdan hemen sonra başlanmak ve çocukluk ile ergenlik döneminde devam etmek kaydıyla günlük 400 IU vitamin D desteğini önermiştir.<sup>84</sup> IOM ve Amerikan Endokrin Derneği de infantlarda bir yaş dönemine kadar en az 400 IU/gün vitamin D kullanımını önermektedir (Tablo 3).<sup>5,14</sup> Ayrıca, emzirme dönemi boyunca vitamin D yetersizliği olan annelerin 4.000 IU/gün vitamin D kullanımının, anne sütündeki vitamin D düzeylerini artırarak hem annede hem de anne sütüyle beslenen bebeklerde eksikliğe bağlı gelişen komplikasyonların giderilmesinde etkili olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>84</sup> Altı aylık izlemin gerçekleştirildiği bir pilot çalışmada ise 6.000 IU/gün maternal vitamin D alımının yenidoğanda eksiklik gözlenmemesi için yeterli olabileceği vurgulanmıştır.<sup>87</sup>

## VİTAMİN D TOKSİSİTESİ VE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Vitamin D; sağlık üzerine yararlı etkileri bulunan, ancak doktor tarafından önerilen doz ve sürede kullanıldığı zaman güvenli bir vitamindir. Vitamin D'nin yüksek doz alınmasına bağlı zehirlenmeler, doktorun reçete ettiği dozların yanlış uygulanması, gıdalarda fortifikasyon dozlamalarında ve reçetesiz satılan destek ürünlerinin üretim aşamasında yapılan hatalar sonucu görülebilmektedir. Örneğin, Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Başkanlığı'nın vitamin D destek ürünlerini sıkı denetleyip düzenlememesi üretime güveni sorgulatmış, nitekim ABD'de üretilen 15 reçetesiz vitamin D ürünü incelendiğinde, içlerinden beşinde, kutusu üzerinde

bildirilen vitamin D düzeylerinden %90-120 oranlarında farklı düzeyler ölçüldüğü bildirilmiştir.<sup>88</sup>

Vitamin D toksisite riski, bireylerin vitamin D düzeylerinin belirlenmesinde önemli rolleri olan ve serum 25(OH)D düzeylerinin belirgin değişimine yol açabilen 7-dehidrokolesterol redüktaz, CYP2R1 ve vitamin D bağlayıcı protein genetik polimorfizmleriyle de ilişkilendirilmektedir. CYP24A1 işlevinin azalması da vücutta D vitamini bileşiklerinin inaktive edilmesini zorlaştırarak toksisiteye katkıda bulunabilmektedir.<sup>89</sup> Ayrıca, 25(OH)D'nin [1,25(OH)<sub>2</sub>D]'ye kıyasla daha uzun yarılanma ömrüne sahip olması ve yağ dokusunda depolanması, vitamin D toksisitesi açısından önemli olan doz ve uygulama sürelerinin belirlenmesinde dikkate alınması gerekli diğer etmenlerdir.<sup>90,91</sup>

Zehirlenme klinik bulguları; hiperkalsemi, iştahsızlık, kilo kaybı, abdominal ağrı, kusma, poliüri, polidipsi, hayatı tehdit eden dehidrasyon ve nefrokalsinoz ile karakterizedir. Biyokimyasal bulgular ise hiperkalsemi, yüksek 25(OH)D, normal/yüksek fosfor, normal/düşük alkalin fosfataz, düşük serum PTH düzeyleri ve yüksek kalsiyum/kreatinin oranıdır.<sup>5,90,91</sup>

Yüksek düzeyde 25(OH)D ve [1,25(OH)<sub>2</sub>D], barsaklarda kalsiyum absorpsiyonunu artırarak hiperkalsemiye neden olmaktadır. Hiperkalsemiye bağlı olarak en başta nöromusküler işlev bozukluğu (hipotoni, konstipasyon, kardiyovasküler rahatsızlıklar) görülebilmektedir. Fazla kalsiyumu süzmek için böbreklere kapasitesini aşacak düzeyde yük binmesi ise hiperkalsüriye ve idrar konsantrasyonlarının düzenlenmesinin bozulmasına bağlı olarak poliüri ve dehidrasyona yol açabilmektedir. Kendisine eşlik eden hiperfosfatemi ile birlikte hiperkalseminin devam etmesi durumunda, glomerüler filtrat kalsiyumu çözünürlüğünü aşmakta olduğundan renal tübüllerde birikmekte, nefrokalsinoz ve/veya ürolitiazaya neden olmaktadır. Ayrıca, miyokard/kan damarları ve yumuşak dokularda kalsifikasyon da gelişebilmektedir. Nefrokalsinoz, yaklaşık olarak zehirlenme hastalarının %25'inde görülmektedir ve özellikle çocuklarda görülen nefrokalsinozun %10'u vitamin D intoksikasyonu ile ilişkili bulunmuştur.<sup>5,15,90,91</sup> IOM ve Amerikan Endokrin Derneği'nin, toksisite eşik değerleri (>50

ng/mL, >150 ng/mL, sırasıyla) birbirinden farklılık göstermektedir. Ancak, bu düzeyler sadece toksisite riskini göstermekle birlikte, hangi toksik belirtilerin hangi düzeyde gözlenebileceği bilinmemektedir.<sup>5</sup>

Tedavi yaklaşımları, semptomatik hiperkalsemi olanları hedef almaktadır. Tedavide ilk basamak, vitamin D düzeylerinin normal sınırlara çekilebilmesi için vitamin D kaynağının uzaklaştırılması/alımın durdurulması ve düşük kalsiyum-fosfor-vitamin D içerikli bir diyetin uygulanmasıdır. Vitamin D'nin uzun yarılanma ömrüne sahip olmasından dolayı maruziyet engellense bile vitamin D düzeyleri yükselmeye devam etmektedir. Dolayısıyla yüksek 25(OH)D düzeylerine sahip olan hastalarda, serum kalsiyum düzeylerinin izlemi ve belirtilerin uzun süre monitörizasyonu gerekmektedir. Hiperkalseminin tedavisinde ilk olarak, intravenöz hidrasyon ile glomerüler filtrasyon hızını ve kalsiyum itrahını artırma tercih edilmektedir. İntravenöz hidrasyona, bazen kalsiyum itrahını artıran kıvrım diüretikleri de (genellikle furosemid, 1-2 mg/kg/gün, 4-6 saatte bir) eklenmektedir. Diğer taraftan, distal tübülde kalsiyum reabsorpsiyonunu artırdıklarından, tiyazid diüretiklerinin kullanımından mutlaka kaçınılmalıdır.<sup>15,90,91</sup>

Hidrasyon ve diüretik kullanımına rağmen, semptomatik hiperkalsemi devam ediyor ise, ikinci basamakta glukokortikoidler ve/veya kalsitonin kullanımı önerilmektedir. Glukokortikoidler, hem renal kalsiyum hem de [1,25(OH)<sub>2</sub>D] üretim ve aktivitesini baskılayarak intestinal kalsiyum absorpsiyonunu önlemektedir. Bu amaçla vitamin D zehirlenmelerinde, çocuklarda genellikle prednizon (1-2 mg/kg/gün, iki haftaya kadar 4 saatte bir) tercih edilmekte olup, etkisini 24-72 saat içinde göstermeye başladığı bildirilmektedir. Daha ciddi hastalarda steroidler, serum kalsiyumu üzerine hızlı etkisi olan kalsitonin (2-4 IU/gün, 6-12 saatte bir) ile birlikte kullanılmaktadır. Ancak, kalsitoninin terapötik kullanımı, taşiflaksi, anaflaktik şok gibi zıt etkilerinden dolayı sınırlıdır. Bazen de zehirlenmeye bağlı olarak kemik rezorpsiyonu artmış olduğundan, kemik yıkımını azaltıcı etkisi ile, kemik birim hacmindeki mineral yoğunluğunu

güçlü şekilde artıran bifosfanatlar (pamidronat, 0,5-1 mg/kg/doz alendronat, 5-10 mg/doz vb.) ile anti-rezortif tedavi uygulanarak, serum kalsiyum düzeylerinin düşmesi desteklenmektedir. Oral alendronat ile steroidlere kıyasla dört kat daha hızlı normokalsemi değerlerine ulaşıldığı bildirilmektedir. Bütün bu tedavilere yanıt alınamayan, hayatı tehdit eden durumlarda (akut/kronik renal yetmezlik, hiperkalsemik kriz) ise serum kalsiyum düzeylerinin çok hızlı şekilde düşürülmesinin hedeflendiği hemodiyaliz ya da transfüzyon tercih edilmektedir.<sup>15,90,92</sup>

### VİTAMİN D TOKSİSİTESİNİN MATERNAL-FETAL, İNFANT VE ÇOCUK SAĞLIĞI ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Anne, infant ve çocuklarda vitamin D intoksikasyonu olguları incelendiğinde, hasta sayısı fazla olmasa da istenmeyen ciddi sonuçlarının olduğu görülmektedir. Gebelik döneminde vitamin RDA ve UL değerleri 200-2.000 IU/gün ve 3.200-10.000 IU/gün arasında değişmekte olup, vitamin D optimal serum düzeyleri ve desteği konusunda tam bir netlik bulunmamaktadır.<sup>5,22</sup> Dawodu ve ark.; vitamin D eksikliği bulunan gebelere, 12-16. haftadan itibaren doğuma kadar 4.000 IU/gün, 2.000 IU/gün ve veya 400 IU/gün vitamin D başlamışlar ve 4.000 IU/gün dozun, doğumda serum ( $\geq 32$  ng/mL) ve kordon kanı düzeylerini ( $\geq 20$  ng/mL) üzerine çekmesiyle, en etkin (%79) olduğunu gözlemişlerdir. 400 IU/gün uygulamayla ise, aynı biyolojik örneklerde sırasıyla, ancak %10'luk ve %21'lik artışlar gözlenmiştir. Ayrıca bu dozların uygulanmasıyla, gruplarda serum ve idrar kalsiyum düzeylerinde değişiklik ve buna bağlı istenmeyen etkiler gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>93</sup> Bu çalışmanın sonuçları, karma etnik gruplar içeren diğer randomize kontrollü çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur.<sup>84,94,95</sup> Bir diğer çalışmada ise üçüncü trimester süresince 35.000 IU/hafta vitamin D ile yeterlilik eşik değeri üzerinde (IOM ve Amerikan Endokrin Derneği Kılavuzları'na göre), 25(OH)D düzeylerine sahip Bangladeşli kadınların doğum sırasındaki serum 25(OH)D düzeyleri  $\geq 130$  ng/mL olarak kaydedilmiştir. Bu durumda olası zıt ekiler gözlenmediği, aksine infant gelişiminde olumlu sonuçlar gözlenmediği bildirilmiştir.<sup>95,96</sup>

Emzirme dönemindeki kadınlarla yapılan bir çalışmada ise dört hafta boyunca 5.000 IU/gün doz ya da 150.000 IU/tek doz olarak uygulanmasıyla maternal ve infant 25(OH)D düzeylerinin belirgin artış gösterdiği, tekli dozun daha hızlı bir artışa neden olduğu, ancak 28 günlük uygulama sonucu elde edilen serum düzeyleriyle kıyaslandığında bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Günlük dozlama yapılan gruptaki dört ve tek doz grubundaki üç kadında ise idrar kalsiyum/kreatinin oranları referans aralığının üzerinde bulunsa da serum kalsiyum düzeylerinde fark olmadığı rapor edilmiştir.<sup>97</sup>

İnfant ve çocuklarda IOM verilerine bakıldığında; infant ve çocuk UL değerlerinin 0-6 aylık için 1.000 IU (25 µg), 7-12 aylık için 1.500 (38 µg), 1-3 yaş için 2.500 IU (63 µg), 4-8 yaş için 3.000 IU (75 µg), 9-13 yaş için ise hem kız hem erkeklerde 4.000 IU (100 µg) olduğu görülmektedir. Ancak, bazı patolojik durumların varlığı (kronik granülatöz, bazı malignansiler, masif osteoliz, primer hiperparatiroidizm, bazı ailevi hiperkalsemi ve hiperkalsüri) ve bazı ilaçların kullanımı (glukokortikoid, fenobarbiton) bu değerlerden daha düşük ya da daha yüksek vitamin D düzeylerinde toksisite görülmesine neden olabilmektedir.<sup>15</sup> Vitamin D toksisitesine ilişkin çalışmalar değerlendirildiğinde; toksisitenin, annenin yanlışlıkla yüksek doz alımına, vitamin D içeren ürünün etiketindeki miktar bildirim hatasına ve infantın genetik yatkınlığına (düşük vitamin D dozlarında bile, 24-hidroksilaz işlev kaybı mutasyonlarıyla ilişkili idiyopatik infantil hiperkalsemi gelişmesi gibi) bağlı olarak ve genellikle de 50.000-600.000 IU gibi oldukça yüksek dozlarda alım sonucu ortaya çıktığı anlaşılmaktadır.

Yakın dönemde Ketha ve ark., sadece anne sütüyle beslenen ve reçetesiz sıvı vitamin D alan dört aylık bir infanta; 25(OH)D düzeyinin 294 ng/mL olduğunu, ciddi hiperkalsemi, hiperkalsüri ve nefrokalsinoz gözlemlendiğini bildirmişlerdir. İrritabilite, dehidrasyon, anoreksi ve gastrointestinal rahatsızlıklar da toksisite semptomlarına dâhil edilmiştir. Toksisitenin, annenin yanlışlıkla fazla doz vermesi ve ürünün etiketinde bildirilen vitamin D miktarının aslında üç katı bulunması sonucu, infantın iki ay boyunca yaklaşık olarak 50.000 IU/gün dozda vitamin D alımına bağlı olarak çıktığı düşünülmüş-

tür. Destek kesildikten 89 gün sonra yapılan ölçümlerde serum düzeyinin 54 ng/mL'ye düştüğü, ancak nefrokalsinozun düzelmediği rapor edilmiştir.<sup>98</sup> Bir başka hastada, 1,5 aylık kız infanta, annenin yanlışlıkla bir ayda toplam 200.000 IU vermesiyle 25(OH)D düzeyinin >400 nmol/L (50-125 nmol/L), total kalsiyumunun 2.72 mmol/L (2,2-2,7 mmol/L) ve PTH'sinin 6,6 pg/mL (10-69 pg/mL) ve 24 saatlik idrarda kalsiyum/kreatinin oranının 1,6 (yedi aydan küçük infantlar için ≤0,8) olduğu belirlenmiştir. Vitamin D hipervitaminozu teşhisinden sonra infanta prednizolon (2 mg/kg gün), fenobarbital (3 mg/kg gün) ve furosemid (2 mg/kg gün) ile steroid ülser ve intestinal kalsiyum absorpsiyonunun önlenmesi amaçlı ranitidin tedavisi uygulanmıştır. Tedavide kullanılan ilaçlar kademeli olarak kesilerek ölçülen tüm biyokimyasal parametrelerde ancak dört ay sonra normal değerler elde edilmiştir.<sup>99</sup> Vitamin D intoksikasyonunun değerlendirildiği sekiz aylık erkek infanta ise hasta; kusma, yemek yememe ve ekstremitelerde seğirme şikâyetleri ile acile getirilmiş ve yapılan tahlillerde serum kalsiyum düzeyinin 7.8 mg/dL ölçülmesiyle doktor tarafından tek doz, kas içi (intramusküler), 600.000 IU vitamin D ve 500 mg/gün kalsiyum önerilmiştir. Ancak, ailenin doktorun tavsiyesi dışında tedaviyi iki hafta daha sürdürüp toplam üç enjeksiyon uygulaması sonucu hastada son uygulamadan bir hafta sonra kusma şikâyetleri yeniden başlamış, hastaneye başvurulmasını takiben yapılan tahlillerde serum kalsiyum düzeyinin 11,5 mg/dL olduğu ve giderek yükseldiği (12,5 ve 14,5 mg/dL) belirlenmiştir. Bunun üzerine, vitamin D toksisitesinden şüphelenilmesiyle yapılan analizlerde, 25(OH)D düzeyinin >100 ng/mL'yi aştığı ve PTH düzeyinin deteksiyon limiti altında olduğu rapor edilmiştir. Hemen kalsitoninle tedaviye başlanmış olmasına rağmen, infanta bilateral medüller nefrokalsinozun geliştiği ve teşhisten 42 ay sonrasında bile bu durumun geçmediği bildirilmiştir.<sup>100</sup>

Çocuklarda vitamin D zehirlenmesinin değerlendirildiği bir hastada, iki yaşındaki erkek çocukta kusma, letarji, abdominal ağrı ve konstipasyon görülmesi üzere ailesi tarafından acile başvurulmasını takiben anneden alınan anamnezde, annenin ço-

cuğa günde 1-2 damla Raquiferol<sup>(TM)</sup> vermesi (2.500-5.000 IU/gün vitamin D) gerekirken, bir ampül (600.000 IU /ampül/gün, dört gün süreyle) verdiği ve çocuğun toplamda 2.400.000 IU aldığı belirlenmiştir. Diğer bir ifadeyle çocuk, IOM'ye ait UL değerinin (2.500 IU) 240 katı kadar doz/gün almıştır. Hastaneye yatıştan hemen sonra yapılan laboratuvar tahlillerinde serum kalsiyumu 14,4 mg/dL (8,4-10,2 mg/dL) ve vitamin D konsantrasyonu 106 ng/mL (10-68 ng/mL) ölçülmüştür. Hastaneye yatışı takiben iki haftalık süreçte intravenöz %5 dekstroz, furosemid, kalsitonin ve intravenöz hidrokortizon uygulanmıştır. Tüm bu tedavilere rağmen kalsiyum düzeyi tedavinin ikinci günü 15,0 mg/dL'ye yükselmiş ve ancak iki hafta sonunda 11,0 mg/dL'ye düşürülebilmştir. Vitamin D düzeyi ise tedavinin üçüncü gününde 470 ng/mL'ye yükselmiş ve 389 ng/mL'ye düştükten sonra hasta hâlen vitamin D düzeyi yüksek olsa da vitamin D içermeyen diyet uygulaması ve güneş ışığından korunması kaydıyla taburcu edilmiştir.<sup>101</sup>

Ülkemizde ise besin desteği alınmasına bağlı olarak ortaya çıkan vitamin D zehirlenmesi ilk kez 2011 yılında 7 (0,7-4,2 yaş) çocuğun birbirinin ardı sıra hâlsizlik, bulantı, kusma, iştah kaybı, konstipasyon, poliüri, polidipsi gibi şikâyetlerle hastaneye başvurması sonucu görülmüştür. Hastalara ait anamnez alındığında, hepsinin de içerisinde omega-3 yağ asitleri, çinko, vitamin D<sub>3</sub>, vitamin A vb. vitaminleri içeren balık yağı desteği (T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı onaylı, kayıt tarihi: 19 Nisan 2012, Kayıt No: G-55-1147) aldığı öğrenilmiştir. Ürünün etiketinde, 200 IU (5 µg) vitamin D<sub>3</sub>/5 mL bilgisi yer alsa da üretici firmadan istenen ürünün beş farklı lotunda, T.C. Sağlık Bakanlığına bağlı ilaç ve kozmetik araştırma laboratuvarında, gaz kromatografisi-kütle spektrometrisi (GC-MS) ile analizler yapılmış ve ilk gelen lotta, 144.000 IU vitamin D<sub>3</sub>/(3,6 mg) vitamin/g balık yağı olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, destekleyici ürünün etiketinde bildirilen miktarın aslında 4.000 katı 800.000 IU (~20 mg)/5 mL vitamin D<sub>3</sub> içerdiği ve hastaların 15-60 gün süreyle bu desteği kullandıkları dikkate alındığında, UL değerlerinin 177-320 kat üstünde vitamin D'ye maruz kaldıkları bildirilmiştir. Hastaneye başvuru gün yapılan tahlillerde serum kalsiyum dü-

zeyleri ortalaması 16,5 mg/dL (13,4-18,8 mg/dL), 25(OH)D düzeyleri ortalaması 620 ng/mL (340-962 ng/mL) ve idrar kalsiyum/kreatinin oranı ortalaması da 1,3 mg/mg (0,5-3,4 mg/mg) olarak belirlenmiştir. Tüm hastalara kalsiyum ve vitamin D'den fakir diyet başlanmış; intravenöz hidrasyon, furosemid (1-2 mg/kg/gün), pamidronat (1 mg/kg/doz) ortalama dört gün (iki-yedi gün) uygulanmıştır. Prednizolon sadece hastalardan birine verilmiştir. Tek ya da iki doz pamidronat uygulamasının serum kalsiyum düzeylerini ortalama üç gün (iki-beş gün) içinde normale (8,8-10,8 mg/dL) çektiği gösterilmiştir. İdrar kalsiyum/kreatinin oranlarının 2 hafta içinde, serum 25(OH)D düzeylerinin ise 2-3 ay içerisinde kademe olarak normal değerlerine (<0,2 mg/mg ve 30-80 ng/mL, sırasıyla) gerilediği görülmüştür. Ayrıca, hastalarda zehirlenmeye bağlı olarak belirgin hiperkalsemi saptanmış olsa da yapılan ultrason muayeneleri sonucu sadece ikisinde orta düzeyde renal medullada artmış ekojenite görülüp nefrokalsinoz teşhisi konmuş, ancak yaklaşık bir yıllık izlem sonunda bu görüntülerin de kaybolduğu bildirilmiştir. Bu hastayla birlikte, üreticilerin son ürünlerini piyasaya sürmeden önce belirli standartlara uygun olarak test etmesi ve ilaç endüstrisinde olduğu gibi devletin ilgili resmi kurumlarının besin destekleriyle ilgili olarak da sıkı denetimler yapması gerekliliğine dikkat çekilmiştir. Ayrıca, ülkemizde bazı gıda desteği ürünlerinin ilaç olarak değil de gıda olarak ruhsat almasının ne derece tehlikeli olabileceği vurgulanmıştır.<sup>102</sup>

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Vitamin D eksikliği, klinikte sıklıkla semptomlar göstererek ortaya çıkmasa da serum düzeylerinin belirlenmesi amacıyla yapılan laboratuvar tahlillerinin kolay olması, tedavisinin pahalı olmaması, ağız yolundan tedavi toleransının ve etkinliğinin yüksek olması gibi sebeplerle önlenbilir/tedavi edilebilir bir durumdur. Maternal sağlık açısından vitamin D esansiyeldir. Gebelerin %20-85'inde vitamin D eksikliği görülmekte olup, maternal-fetal vitamin D homeostazının bozulmasıyla gebelerde, fetüs, infant ve çocuklarda çok çeşitli sağlık sorunları ortaya çıkabilmektedir.<sup>1,7,10,19</sup> NHANES, gebelik döneminde vitamin D eksikliği (<20 ng/mL)



sıklığını %29 (% kümülatif) olarak bildirmiştir.<sup>5</sup> Farklı ülkelere ait çalışmalardan elde edilen verilere bakıldığında bu oranın %18-84 (%7-90) arasında değişmekte olduğu görülmüştür.<sup>10,103</sup> Ülkemizde ise gebelerde D vitamini eksikliği/yetersizliğini gösteren kapsamlı bir araştırma henüz bulunmamaktadır. Andıran ve ark.nın 2002 yılında yaptığı bir çalışmada, maternal vitamin D düzeylerinin %64'ü ve yenidoğan vitamin D düzeylerinin %80'i 25 nmol/L'nin altında bulunmuştur.<sup>104</sup> Halıcıoğlu ve ark.nın, 2008 yılı Mart-Mayıs tarihleri arasında, 491'er adet anne ve infantta yaptığı ölçümlerde ise her iki grupta %90,3 oranında vitamin D eksikliği ( $\leq 20$  ng/mL) ve hatta ~%50'sinde orta ve ciddi düzeyde eksiklik bulunduğu bildirilmiştir.<sup>105</sup> Gür ve ark.nın 2009-2010 yılları arasında gerçekleştirdiği çalışmada da maternal vitamin D eksikliği %62,6 bulunur iken, yetersizliği %18,2 olarak saptanmış; yenidoğanlarda bu oranların sırasıyla %58,6 ve %15,2 olduğu rapor edilmiştir.<sup>106</sup> Mevcut ve benzeri çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde ülkemiz genelinde gebelik/emzirme dönemlerindeki kadınların %46-80'inde ciddi düzeyde eksiklik görüldüğü belirlenmiş ve ilgili dönemlerde özellikle de kış aylarında mutlaka vitamin D desteği almaları önerilmiştir.<sup>12,104-107</sup>

Çocuklar ve ergenlerde ise dünyanın çeşitli bölgelerinden elde edilen araştırma sonuçlarına göre vitamin D eksikliği ( $< 50$  nmol/L) ve yetersizliği ( $< 75$  nmol/L) sırasıyla; (%10-95 ve %26-98, çocuk) ve (%8-91 ve %32-84, ergen) olarak bildirilmiştir.<sup>103,108</sup> Ülkemizde her iki grupta eksiklik görülme sıklığı da genel olarak %8-61 şeklinde rapor edilmiştir.<sup>109</sup> Ancak, yakın dönemde yapılan çalışmalar incelendiğinde, vitamin D eksikliği/yetersizliği, Ankara'da 2008-2010 yılları arasında 0-16 yaş grubu çocuklar ve ergenlerde %40, Trabzon'da 2014 yılında, okul çağı çocuklarında ise mevsimsel etmenler de dikkate alındığında eksiklik ve yetersizlik düzeyleri yaz sonrası dönemde sırasıyla %71 ve %94 iken, kış sonrası dönemde %93 ve %99,7 olarak bildirilmiştir.<sup>110,111</sup> 2011-2013 yılları arasında, Ege Bölgesi'ndeki infant, çocuk ve ergenlerdeki vitamin D düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada da çocuklarda eksiklik prevalansı %41,6 (dört-alt yaş), %49,8 (7-12 yaş) ve ergenlerde

%61,9 (13-17 yaş) olarak belirlenmiş olup, prevalans sonbahar/kış aylarında ilkbahar/yaz aylarına göre belirgin daha yüksek bulunmuştur.<sup>112</sup> 2014 yılında ortalama yaşları 11,78±4 (3-18) yıl olan çocuklarla yapılan bir diğer çalışmada ise kızların %90,4'ünde, erkeklerin %81'inde ve toplamda çocuk ve ergenlerin %86,4'ünde vitamin D eksikliği/yetersizliği ( $\leq 20$  ng/mL) saptanmıştır.<sup>113</sup> Bununla birlikte, genellikle kızlarda erkeklere kıyasla daha yüksek sıklıkta vitamin D eksikliği gözlemlendiği belirlenmiştir.<sup>110,111,113</sup>

Ancak, eğer annede vitamin D eksikliği/yetersizliği de mevcut ise vitamin D eksikliği yönünden en büyük risk grubunu "sadece anne sütü ile beslenen infantlar" oluşturmaktadır. Maternal vitamin D düzeyinin eksik/yetersiz olması, anne sütündeki düzeyin düşük bulunması, anne aracılığıyla kazanılan vitamin D depolarının ~8 haftada boşalması ve infantın doğrudan güneş ışığına maruz kalmasının sakıncalı görülmesi ya da infanta koruyucu kıyafetler giydirilmesi gibi etmenler infanttaki vitamin D eksikliğini şiddetlendirmektedir.<sup>5,10</sup> Dolayısıyla bu nedenler de dikkate alınarak, T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu tarafından aile sağlığı merkezleri ve diğer ilgili birimlere gönderilen yenidoğan bebek bakımı ve 12-24 aylık bebek beslenmesi ile ilgili bilgilendirme broşürlerinde, bebeklere ilk altı ay mutlaka anne sütü verilmesi ve emzirmenin iki yaş ve ötesine kadar da sürdürülmesi gerekliliği özellikle vurgulanmıştır. Buna rağmen, T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016'daki emzirme sürelerine ilişkin verilere bakıldığında, bebeklerin sadece %30,8'inin 0-6 ay, %22'sinin de 7-12 ay anne sütüyle beslendiği görülmektedir.<sup>114</sup> Ülkemiz genelinde maternal vitamin D düzeylerinin yanı sıra anne sütü ile beslenme sürelerinin de düşük bulunması, infantların ihtiyaç duydukları vitamin D düzeylerini sağlamaları açısından herhangi bir vitamin D desteği almadan sadece anne sütüyle beslenmelerinin yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir.

İnfantlardaki bu eksikliğin önüne geçilebilmesi amacıyla, T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından "1 milyon bebeğe bir yıl süreyle 400 IU/gün vitamin D

uygulaması” programı başlatılmıştır.<sup>12</sup> Bu program çerçevesinde uygulanmakta olan vitamin D dozu; IOM, Amerikan Endokrin Derneği ve Amerikan Pediatri Akademisi tarafından infantlar (0-12 ay) için özellikle de rikets gibi önemli sağlık sorunlarının önlenmesi için hem tüm dünyada hem de ülkemizde yeterli görülen ve önerilen 400 IU/gün doz ile uyumludur.<sup>115-117</sup> Çocuklar ve ergenlerde (1-18 yıl) ise IOM ve Amerikan Endokrin Derneği 600 IU/gün vitamin D alınmasını önermektedir.<sup>5,14,84</sup> Ancak, vitamin D eksikliği açısından herhangi bir risk mevcut ise Amerikan Endokrin Derneği bu dozların infantlar için 400-1.000 IU/gün, çocuk ve ergenler için ise bir yaşından itibaren 600-1.000 IU/gün olması gerektiğini bildirmektedir.<sup>108</sup>

2011 Mayıs tarihinde ise T.C. Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü yürütücülüğünde “Annelere gebeliğin 12. haftasından itibaren gebelik süresince altı ay ve doğum sonrası dönemde altı ay olmak üzere toplam bir yıl süreyle tek doz 1.200 IU/gün vitamin D verilmesi” programı başlatılmıştır.<sup>13</sup> Bu programa yönelik olarak T.C. Sağlık Bakanlığı, Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğüne hazırlanan ve 2014 yılında Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Kadın ve Üreme Daire Başkanlığınca güncellenen “Doğum Öncesi ve Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberleri” hazırlanmıştır. Doğum öncesi bakım yönetim rehberine göre; gebelikte ilk izlem döneminde (ilk 14 hafta) tüm gebelere serum 25(OH)D düzeyine bakılmaksızın 12. haftadan itibaren 1.200 IU (dokuz damla) günlük tek doz vitamin D preparatı başlanması, takiben hiperkalsemi bulguları hakkında bilgilendirme, izlem ve değerlendirme yapılması ve eğer hiperkalsemi bulguları mevcut değilse doğum sonu altıncı ay sonuna kadar anneye vitamin D desteğinin devam edilmesi önerilmektedir.<sup>118</sup> Doğum sonrasında ise doğum sonu bakım yönetim rehberine göre, doğumu takip eden hastanedeki üçüncü izlem döneminde (ilk 6-24. saatler arası) anneye D vitamini desteği konusunda danışmanlık hizmeti verilmesi, evdeki ya da sağlık kuruluşundaki dört (2-5. günler), beş (13-17. günler) ve altı (30-42. günler) izlem dönemlerinde de bu bilgilerin verilmesinin sürekliliği vurgulanmıştır.<sup>119</sup>

Ülkemizde başlatılmış olan ilgili programları takiben vitamin D eksikliğinin maternal-fetal, infant ve çocuk sağlığı üzerindeki olumsuz etkilerinin ne sıklıkta görüldüğünü değerlendirmek için yapılan istatistiksel çalışmalar araştırıldığında ise bunların oldukça yetersiz olduğu görülmüştür. Ulusal düzeyde öngörülen nitelik taşıyan tek çalışma Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)’nin “Türkiye Sağlık Araştırması” ile yapılmış ve bu çalışmada D vitaminiyle ilişkili olarak sadece 0-6 yaş grubundaki çocukların son altı ay içerisinde geçirmiş olduğu başlıca hastalık/sağlık sorunlarının araştırılması kapsamında, D vitamini eksikliğine bağlı kemik bozukluklarından riketsin incelemeye alındığı görülmüştür.<sup>114,120</sup> Riketsin dair ilk olarak, 2005 yılı programının bölgesel ara değerlendirmesi yapıldığında bu durumun yaygın görüldüğü Erzurum bölgesinde 0-3 yaş arası grupta prevalansın %6,1 (1998)’den %0,1 (2008)’e gerilediği bildirilmiştir.<sup>12</sup> TÜİK verilerine göre ise 0-6 yaş grubundaki çocuklarda bu değerlerin 2008 yılında toplamda %4,8 iken, 2014 yılında %2,3 ve 2016 yılında ise %1,8 olduğu belirlenmiştir.<sup>114,120</sup> Prevalansın yıllara göre giderek azalma eğilimi göstermesi hem 2005 hem de 2011 yıllarında başlatılmış programların infant ve çocuk sağlığı üzerinde en azından riketsin önlenmesi konusunda olumlu etkilerinin olabileceğini düşündürmüştür. Ancak, ülkemizde uygulanan D vitamini profilaksisine rağmen eski sıklıkta olmasa da çeşitli nutrisyonel rikets olguları görülmeye devam etmektedir.<sup>121-123</sup>

UK kılavuzlarına göre, vitamin D eksikliğinin giderilmesi için infantlarda (<6 ay) 3.000 IU/gün, infant ve çocuklarda (6 ay-12 yıl) 6.000 IU/gün, ergenlerde (12-18 yıl) 10.000 IU/gün dozların 8-12 hafta uygulanması önerilmektedir. US kılavuzlarına göre ise çocuk ve ergenler (>12 ay) için 5000 IU/gün 8-12 hafta kullanımı, alternatif olarak ise (>1 ay) infantlarda oral yoldan 100.000-600.000 IU yüksek doz ya da yine oral yoldan 50.000 IU/hafta sekiz hafta kullanımı önerilmektedir.<sup>108</sup> Vitamin D eksikliği mevcut infant, çocuk ve ergenlerde bu kılavuzlarla birlikte diğer ülkelere ait uygulamalar ve bölgesel/mevsimsel ortalama eksiklik/yetersizlik değerleri de dikkate alınarak ülkemizde yapılan araştırmalar incelenmeli, hiperkalsemi gibi çeşitli

risk etmenlerinin en düşük bulunduğu/bulunmadığı uygun tedavi rejimleri mutlaka belirlenmelidir.<sup>108,121,124,125</sup>

Sonuç olarak; infant, çocuk ve ergenlerde vitamin D/kalsiyum eksiklikleri ve nütrisyonel rikets her ne kadar küresel halk sağlığı problemleri olsa da önlenilebilmektedir. İlgili yaş gruplarında riketsin de dâhil olduğu vitamin D eksikliğine bağlı ortaya çıkabilen rahatsızlıkların görülme sıklığında azalma sağlamak amacıyla gebelerin doğum öncesi ve sonrası D vitamini kullanımı konusunda bilinç düzeylerinin yükseltilmesi için danışmanlık hizmetlerinin aksatılmadan verilmesi ve ara izlemlerle kullanımının sıkı şekilde izlem altına alınması önemlidir. Bu amaçla başlatılmış olan gebelere, emziren kadınlara ve infantlara vitamin D desteği verilmesine ilişkin programlara ait uygulamaların mutlaka yaygınlaştırılması gerekmektedir. Ayrıca, ülkemizde hem gebelerde hem de infant, çocuk ve ergenlerde vitamin D eksikliği/yetersizliği ve ilişkili olabileceği düşünülen hastalıklara dair çeşitli istatistiklerin de yer aldığı kapsamlı bir sağlık programına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konuyla ilgili duyarlılığın artırılması için ise etkin ulusal politikaların belirlenmesi önemlidir.

Diğer taraftan, gebelik ve doğum yaşamın sadece 9-10 aylık görece kısa bir sürecini kapsadığından, vitamin D eksikliğine bağlı maternal istenmeyen olumsuz sonuçların bazen bu dönemde çıkmayabileceği ileri sürülmektedir. Ancak, üreme çağındaki kadınlarda uzun dönem yüksek doz vitamin D kullanımına dair yeterli veri de mevcut değildir. Konsepsiyon sırasında vitamin D düzeyi yeterli olan ve sonrasında yüksek dozlarda vitamin D kullanan kadınların gebeliği üzerinde olumsuz etkilerin gelişip gelişmediğini araştıran çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bununla birlikte, gebe ve emzirme dönemindeki kadınlarda günlük/tek doz uygulamalar güvenli bulunsa da referans vitamin D düzeyi yeterli olan bireylere yüksek doz uygulamalarında dikkat edilmesi gerekmektedir. Tek doz yüksek vitamin D alımının dolaşımdaki 25(OH)D düzeylerini akut olarak ne derece artırdığı ve buna bağlı olarak fetüs/infant üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Dolayısıyla gebelikte yük-

sek doz bolus uygulamaların, yenidoğanın ileriki yaşantısında istenmeyen sağlık sorunlarına neden olup olmayacağına dair de uzun dönem çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Kadınlarda vitamin D eksikliği, raşitizm, osteoporoz ve osteomalazi gibi klasik hastalıklara ek olarak; düşük doğurganlık ve maternal-fetal istenmeyen olumsuz etkilerle de ilişkilendirilmektedir. Ancak, bu alanda yapılan çalışmaların çoğu hayvan ve laboratuvar çalışmaları olup, elde edilen bilimsel veriler nedenselliği araştırmakta kimi zaman yetersiz kalmaktadır. Araştırmalarda farklı metodolojik yöntemlerin kullanılmasının yanı sıra bireyler arası etnik, genetik, hormonal çeşitli farklılıkların bulunması ve çevresel etmenlerin varlığı da çelişkili sonuçlara neden olabilmektedir. Farklı etnik gruplara farklı vitamin D dozlarının verilmesiyle yapılan çalışmalar aracılığıyla referans 25(OH)D düzeyinin belirlenmesinin gebelik döneminde etnisiteye göre bireysel doz önerilerinde bulunulmasını sağlayabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, olası karışıklığa neden olabilecek etmenlerin standardize edildiği, uzun dönem izlemin yapıldığı, çok iyi planlanmış ileri klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Tüm bunlara ek olarak, üreme çağında vitamin D'nin vücutta klasik olmayan etkilerini gösterebilmesi için gerekli optimal düzeyler de henüz net olarak belirlenmemiştir. Bu anlamda, yüksek kalitede, geniş çaplı randomize kontrollü çalışmalar ile deneysel gözlemlerin sonuçlarının desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır. Bununla birlikte, gebelik ve emzirme dönemlerinde vitamin D desteği mutlaka önerilse de vitamin D düzeylerinin ölçülmesinde kullanılan farklı matematiksel yaklaşımlar ile eksikliğinin/yetersizliğinin/yeterliliğinin belirlenmesinde kullanılan farklı 25(OH)D düzeyi sınıflandırmaları ile bireysel ve çevresel etmenlerin olası katkıları da dikkate alınarak, en uygun vitamin D tedavi rejiminin seçilmesi gerekmektedir. Bir diğer önemli husus, anne ve çocuk sağlığı açısından kısa-uzun dönem olumlu etkileri bilinmesine rağmen, maternal-fetal sağlığın korunması açısından gebelik döneminde kullanılan vitamin D ürünlerinin hangi doz/sıklık/süre tercih edilerek en fazla etkinlik sağladı-

ğına dair yeterli verinin mevcut olmayışıdır. Dolayısıyla, bu alanda da vitamin D metabolizması ve diğer hormonal ya da metabolik yollar arası ilişkileri değerlendiren ek randomize klinik çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

### Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

### Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Aydan Çağlayan; **Tasarım:** Aydan Çağlayan; **Denetleme/Danışmanlık:** Aydan Çağlayan, Cevdi Katlan; **Analiz ve/veya Yorum:** Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan; **Kaynak Taraması:** Aydan Çağlayan; **Makalenin Yazımı:** Aydan Çağlayan; **Eleştirel İnceleme:** Aydan Çağlayan, Doruk Cevdi Katlan.

## KAYNAKLAR

- Shin JS, Choi MY, Longtine MS, Nelson DM. Vitamin D effects on pregnancy and the placenta. *Placenta* 2010;31(12):1027-34.
- Anagnostis P, Karras S, Goulis DG. Vitamin D in human reproduction: a narrative review. *Int J Clin Pract* 2013;67(3):225-35.
- Shahrokhi SZ, Ghaffari F, Kazerouni F. Role of vitamin D in female reproduction. *Clin Chim Acta* 2016;455:33-8.
- Christakos S, Dhawan P, Benn B, Porta A, Hediger M, Oh GT, et al. Vitamin D: molecular mechanism of action. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1116:340-8.
- Sowell KD, Keen CL, Uriu-Adams JY. Vitamin D and reproduction: from gametes to childhood. *Healthcare (Basel)* 2015;3(4):1097-120.
- Agarwal S, Kovilam O, Agrawal DK. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: a critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2016;24:1-15.
- Weinert LS, Silveiro SP. Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J* 2015;19(1):94-101.
- Principi N, Bianchini S, Baggi E, Esposito S. Implications of maternal vitamin D deficiency for the fetus, the neonate and the young infant. *Eur J Nutr* 2013;52(3):859-67.
- Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2012;24(2):57-64.
- 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.
- Açıkgöz A, Günay T, Uçku R. [Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy]. *TAF Prev Med Bull* 2013;12(5): 597-608.
- Hatun Ş, Ozkan B, Bereket A. [Vitamin D deficiency and prevention: Turkish experience.] *Acta Paediatr* 2011;100(9):1195-9.
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı. [Gebelikte beslenme ve nutrisyonel destek]. Seçil Ö, Bekir K, Sema S, Zübeyde ÖA, editörler. Gebe Bilgilendirme Sıfırı Eğitim Kitabı. Yayın No: 955. Ankara: Anıl Reklam Matbaa Ltd Şti; 2014. p.30-5.
- 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(7):1911-30.
- Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. In: Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Institute of Medicine (US) Guideline 2011. 1<sup>st</sup> ed. Washington (DC): National Academies Press; 2011. p.1132.
- Triunfo S, Lanzone A. Potential impact of maternal vitamin D status on obstetric well-being. *J Endocrinol Invest* 2016;39(1):37-44.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69(5):842-56.
- Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010;74(1):71-5.
- Muscogiuri G, Mitri J, Mathieu C, Badenhoop K, Tamer G, Orio F, et al. Mechanisms in endocrinology: vitamin D as a potential contributor in endocrine health and disease. *Eur J Endocrinol* 2014; 171(3):R101-10.
- Smith TA, Kirkpatrick DR, Kovilam O, Agrawal DK. Immunomodulatory role of vitamin D in the pathogenesis of preeclampsia. *Expert Rev Clin Immunol* 2015;11(9):1055-63.
- Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: an overview on a hot topic. *Biomed Res Int* 2015;2015:986281.
- Grundmann M, von Versen-Höyneck F. Vitamin D-roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol* 2011;9(1): 146-58.
- Arain N, Mirza WA, Aslam M. Review-vitamin D and the prevention of preeclampsia: a systematic review. *Pak J Pharm Sci* 2015;28(3): 1015-21.
- Reslan OM, Khalil RA. Molecular and vascular targets in the pathogenesis and management of the hypertension associated with preeclampsia. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2010;8(4):204-26.
- Diaz L, Arranz C, Avila E, Halhali A, Vilchis F, Larrea F. Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(8):3876-82.
- Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. *J Soc Gynecol Invest* 2004;11(5):263-71.
- Royle C, Lim S, Xu B, Tooher J, Ogle R, Hennessy A. Effect of hypoxia and exogenous IL-10 on the pro-inflammatory cytokine TNF- alpha and the anti-angiogenic molecule soluble Flt-1 in placental villous explants. *Cytokine* 2009;47(1):56-60.
- Darby MM, Wallace K, Cornelius D, Chatman KT, Mosely JN, Martin JN, et al. Vitamin D supplementation suppresses hypoxia-stimulated placental cytokine secretion, hypertension and CD4+ T cell stimulation in response to placental ischemia. *Med J Obstet Gynecol* 2013;1(2):1-11.
- Xu L, Lee M, Jayabalan A, Roberts JM. The relationship of hypovitaminosis D and IL-6 in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(2):149.e1-7.
- Zehnder D, Evans KN, Kilby MD, Bulmer JN, Innes BA, Stewart PM, et al. The ontogeny of 25-hydroxyvitamin D(3) 1alpha-hydroxylase expression in human placenta and decidua. *Am J Pathol* 2002;16(1):105-14.
- Robinson CJ, Alanis MC, Wagner CL, Hollis BW, Johnson DD. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203(4):366.e1-6.
- Hyppönen E, Cavadino A, Williams D, Fraser A, Vereczkey A, Fraser WD, et al. Vitamin D and pre-eclampsia: original data, systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2013;63(4): 331-40.

33. Tabesh M, Salehi-Abargouei AL, Tabesh M, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(8):3165-73.
34. Bodnar LM, Simhan HN, Catov JM, Roberts JM, Platt RW, Diesel JC, et al. Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology* 2014;25(2):207-14.
35. Achkar M, Dodds L, Giguère Y, Forest JC, Armon BA, Woolcott C, et al. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(4):511. e1-7.
36. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, et al. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension* 2010;56(4):758-63.
37. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Espinola JA, Stuebe AM. A nested case-control study of mid-gestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(11):5105-9.
38. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(6):556.e1-4.
39. Halhali A, Tovar AR, Torres N, Bourges H, Garabedian M, Larrea F. Preeclampsia is associated with low circulating levels of insulin-like growth factor I and 1,25-dihydroxyvitamin D in maternal and umbilical cord compartments. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5): 1828-33.
40. Lalau JD, Jans I, el Esper N, Bouillon R, Fournier A. Calcium metabolism, plasma parathyroid hormone, and calcitriol in transient hypertension of pregnancy. *Am J Hypertens* 1993;6(6 Pt 1):522-7.
41. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Robert JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(9):3517-22.
42. Olsen SF, Secher NJ. A possible preventive effect of low-dose fish oil on early delivery and pre-eclampsia: indications from a 50-year-old controlled trial. *Br J Nutr* 1990;64(3):599-609.
43. Hyppönen E, Hartikainen AL, Sovio U, Järvelin MR, Pouta A. Does vitamin D supplementation in infancy reduce the risk of pre-eclampsia? *Eur J Clin Nutr* 2007;61(9):1136-9.
44. Haugen M, Brantsaeter AL, Trogstad L, Alexander J, Roth C, Magnus P, et al. Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women. *Epidemiology* 2009;20(5):720-6.
45. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Huh SY, Kleinman K, Litonjua AA, Oken E, et al. Vitamin D status and hypertensive disorders in pregnancy. *Ann Epidemiol* 2014;24(5):399-403.e1.
46. Shand AW, Nassar N, Von Dadelszen P, Innis SM, Green TJ. Maternal vitamin D status in pregnancy and adverse pregnancy outcomes in a group at high risk for pre-eclampsia. *BJOG* 2010;117(13):1593-8.
47. 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.
48. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008;24 (1):27-32.
49. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabet Med* 2008;25(6): 678-84.
50. Rudnicki PM, Mølsted-Pedersen L. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997;40(1):40-4.
51. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Shakeri H, Esmailzadeh A. Vitamin D supplementation affects serum high-sensitivity C-reactive protein, insulin resistance, and biomarkers of oxidative stress in pregnant women. *J Nutr* 2013;143(9): 1432-8.
52. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M, Samimi M, Esmailzadeh A. Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013;9(6):1425-32.
53. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Favorable effects of vitamin D supplementation on pregnancy outcomes in gestational diabetes: a double blind randomized controlled clinical trial. *Horm Metab Res* 2015;47(8):565-70.
54. Asemi Z, Karamali M, Esmailzadeh A. Effects of calcium-vitamin D co-supplementation on glycaemic control, inflammation and oxidative stress in gestational diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Diabetologia* 2014;57 (9):1798-806.
55. Soheilykha S, Mojibian M, Moghadam MJ, Shojadiny-Ardekani A. The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(4):396-9.
56. Makgoba M, Nelson SM, Savvidou M, Messow CM, Nicolaides K, Sattar N. First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(5):1091-3.
57. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. First-trimester maternal vitamin D status and risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):164-8.
58. Zuhur SS, Erol RS, Kuzu I, Altuntas Y. The relationship between low maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels and gestational diabetes mellitus according to the severity of 25-hydroxyvitamin D deficiency. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68(5):658-64.
59. Thota C, Laknaur A, Farmer T, Ladson G, Al-Hendy A, Ismail N. Vitamin D regulates contractile profile in human uterine myometrial cells via NF-κB pathway. *Am J Obstet Gynecol* 2014;210(4):347.e1-347.e10.
60. Bodnar LM, Krohn MA, Simhan HN. Maternal vitamin D deficiency is associated with bacterial vaginosis in the first trimester of pregnancy. *J Nutr* 2009;139(6):1157-61.
61. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204(1):41.e1-9.
62. Davis LM, Chang SC, Mancini J, Nathanson MS, Witter FR, O'Brien KO. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(1):45-52.
63. Baker AM, Haeri S, Camargo CA Jr, Stuebe AM, Boggess KA. A nested case-control study of first-trimester maternal vitamin D status and risk for spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2011;28(9):667-72.
64. Brunvand L, Shah SS, Bergström S, Haug E. Vitamin D deficiency in pregnancy is not associated with obstructed labor. A study among Pakistani women in Karachi. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998;77(3):303-6.
65. Borel P, Caillaud D, Cano NJ. Vitamin D bioavailability: state of the art. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2015;55(9):1193-205.
66. Camargo CA Jr, Ingham T, Wickens K, Thadhani R, Silvers KM, Epton MJ, et al. Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011;127(1):e180-7.
67. Gale CR, Robinson SM, Harvey NC, Javaid MK, Jiang B, Martyn CN, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008;62(1):68-77.
68. Grant CC, Kaur S, Waymouth E, Mitchell EA, Scragg R, Ekeroma A, et al. Reduced primary care respiratory infection visits following pregnancy and infancy vitamin D supplementation: a randomised controlled trial. *Acta Paediatr* 2015;104(4):396-404.
69. Litonjua AA, Lange NE, Carey VJ, Brown S, Laranjo N, Harshfield BJ, et al. The vitamin D Antenatal Asthma Reduction Trial (VDAART): rationale, design, and methods of a randomized, controlled trial of vitamin D supplementation in pregnancy for the primary prevention of asthma and allergies in children. *Contemp Clin Trials* 2014;38(1):37-50.
70. Jones AP, D'Vaz N, Meldrum S, Palmer DJ, Zhang G, Prescott SL. 25-hydroxyvitamin D3 status is associated with developing adaptive and innate immune responses in the first 6 months of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45(1): 220-31.
71. Baek JH, Shin YH, Chung IH, Kim HJ, Yoo EG, Yoon JW, et al. The link between serum vitamin D level, sensitization to food allergens, and the severity of atopic dermatitis in infancy. *J Pediatr* 2014;165(4):849-54.e1.
72. Weisse K, Winkler S, Hirche F, Herberth G, Hinz D, Bauer M, et al. Maternal and newborn vitamin D status and its impact on food allergy development in the German LINA cohort study. *Allergy* 2013;68(2):220-8.
73. Heimbeck I, Wjst M, Apfelbacher CJ. Low vitamin D serum level is inversely associated with eczema in children and adolescents in Germany. *Allergy* 2013;68(7):906-10.
74. Rothers J, Wright AL, Stern DA, Halonen M, Camargo CA Jr. Cord blood 25-hydroxyvitamin D levels are associated with aeroallergen sensitization in children from Tucson, Arizona. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(5):1093-9.e1-5.
75. ACOG Committee Opinion on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 495: vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2011;118(1):197-8.
76. Mousa A, Abell S, Scragg R, de Courten B. Vitamin D in reproductive health and pregnancy. *Semin Reprod Med* 2016;34(2):e1-13.
77. World Health Organization Guidelines Review Committee. Guideline: vitamin D supplementation in pregnant women. Geneva: WHO Press; 2011. p.1-30. [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vit\\_d\\_supp\\_pregnant\\_women/en/](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/vit_d_supp_pregnant_women/en/)

78. Dawodu A, Akinbi H. Vitamin D nutrition in pregnancy: current opinion. *Int J Womens Health* 2013;5:333-43.
79. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;15(2):CD008873.
80. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2341-57.
81. Rosen CJ, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo-Arvizu RA, et al. IOM committee members respond to endocrine society vitamin D guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(4):1146-52.
82. 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):53-8.
83. Pludowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and group at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol* 2013;64(4):319-27.
84. Wagner CL, Greer FR; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding; American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122(5):1142-52.
85. Kovacs CS. Maternal vitamin D deficiency: fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013 Feb 13. Doi: 10.1016/j.siny.2013.01.005. [Epub ahead of print].
86. Höglér W. Complications of vitamin D deficiency from the foetus to the infant: one cause, one prevention, but who's responsibility? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2015;29(3): 385-98.
87. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006;1(2):59-70.
88. LeBlanc ES, Perrin N, Johnson JD Jr, Ballatore A, Hillier T. Over-the-counter and compounded vitamin D: is potency what we expect? *JAMA Intern Med* 2013;173(7):585-6.
89. Schlingmann KP, Kaufmann M, Weber S, Irwin A, Goos C, John U, et al. Mutations in CYP24A1 and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med* 2011;365(5):410-21.
90. Ozkan B, Hatun S, Bereket A. Vitamin D intoxication. *Turk J Pediatr* 2012;54(2):93-8.
91. Vogiatzi MG, Jacobson-Dickman E, DeBoer MD; Drugs, and Therapeutics Committee of The Pediatric Endocrine Society. Vitamin D supplementation and risk of toxicity in pediatrics: a review of current literature. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99(4):1132-41.
92. Çağlayan A, Koçer-Gümüşel B, Başaran N. [Secondary osteoporosis induced by hormonal therapy and treatment approaches: review]. *Turkiye Klinikleri J Pharm Sci* 2014;2(2):74-84.
93. Dawodu A, Saadi HF, Bekdache G, Javed Y, Altaye M, Hollis BW. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(6):2337-46.
94. Wagner CL, McNeil R, Hamilton SA, Winkler J, Rodriguez Cook C, Warner G, et al. A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(2): 137.e1-13.
95. Roth DE, Al Mahmud A, Raqib R, Akhtar E, Perumal N, Pezzack B, et al. Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AVIDD trial. *Nutr J* 2013;12(47):1-16.
96. Roth DE, Perumal N, Al Mahmud A, Baqui AH. Maternal vitamin D3 supplementation during the third trimester of pregnancy: effects on infant growth in a longitudinal follow-up study in Bangladesh. *J Pediatr* 2013;163(6):1605-11.e3.
97. Oberhelman SS, Meekins ME, Fischer PR, Lee BR, Singh RJ, Cha SS, et al. Maternal vitamin D supplementation to improve the vitamin D status of breastfed infants: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2013;88(12):1378-87.
98. Ketha H, Wadams H, Lteif A, Singh RJ. Iatrogenic vitamin D toxicity in an infant—a case report and review of literature. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;148:14-8.
99. Radlović N, Leković Z, Ristić D, Radlović V, Djuričić G, Dimitrijević A, et al. Case report of acute vitamin D intoxication in an infant. *Srp Arh Celok Lek* 2014;142(11-12):736-9.
100. Khadgawat R, Goswami R, Gupta N, Seith A, Mehta AP. Acute vitamin D toxicity in an infant. *Clin Pediatr Endocrinol* 2007;16(4):89-93.
101. Barrueto F Jr, Wang-Flores HH, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS. Acute vitamin D intoxication in a child. *Pediatrics* 2005;116(3): e453-6.
102. Kara C, Gunindi F, Ustoyl A, Aydın M. Vitamin D intoxication due to an erroneously manufactured dietary supplement in seven children. *Pediatrics* 2014;133(1):e240-4.
103. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;144 Pt A: 138-45.
104. Andiran N, Yordam N, Özön A. Risk factors for vitamin D deficiency in breast-fed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002;18(1): 47-50.
105. Halicioğlu O, Aksit S, Koc F, Akman SA, Albudak E, Yaprak I, et al. [Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey.] *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(1):53-60.
106. Gür G, Abaci A, Köksoy AY, Anik A, Cattil G, Kışlal FM, et al. [Incidence of maternal vitamin D deficiency in a region of Ankara, Turkey: a preliminary study.] *Turk J Med Sci* 2014;44(4): 616-23.
107. Çuhacı-Çakır B, Demirel F. [Effects of seasonal variation and maternal clothing style on vitamin D levels of mothers and their infants.] *Turk J Pediatr* 2014;56(5):475-81.
108. Saggese G, Vierucci F, Boot AM, Czech-Kowalska J, Weber G, Camargo CA Jr, et al. Vitamin D in childhood and adolescence: an expert position statement. *Eur J Pediatr* 2015;174(5):565-76.
109. Özkan B, Karagüzel G. [Çocuklarda D vitamini eksikliği, tanısı, tedavisi ve korunması]. Saka N, Akçay T, editörler. *Çocuk Endokrinolojisinde Uzlaşa, Çocuk Endokrinolojisi ve Diyabet Derneği Yayınları-V. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2014. p.183-9.*
110. Andiran N, Çelik N, Akça H, Doğan G. Vitamin D deficiency in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2012;4(1):25-9.
111. Karagüzel G, Dilber B, Çan G, Ökten A, Değer O, Holick MF. Seasonal vitamin D status of healthy schoolchildren and predictors of low vitamin D status. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58(5):654-60.
112. Doğan N, Aydoğdu Çolak A, Güden N, Üstüner F. Vitamin D deficiency in children in Aegean Region in Turkey. *Cumhuriyet Medical Journal* 2015;37(1):17-22.
113. Demiral M, Sırmagül B, Kirel B. [Vitamin D levels in children who admitted to the endocrine outpatient clinic]. *J Curr Pediatr* 2016;14(2): 60-6.
114. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü. [Risk faktörleri]. Başara B, Güler C, Soyutun Çağlar İ, Özdemir TA, editörler. T.C. Sağlık Bakanlığı Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2016. Yayın No: 1083. Ankara: Sağlık Araştırmaları Genel Müdürlüğü; 2017. p.47-64.
115. Beser E, Cakmakci T. Factors affecting the morbidity of vitamin D deficiency rickets and primary protection. *East Afr Med J* 1994;71(6): 358-62.
116. Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, et al. Global consensus recommendations on prevention and management of nutritional rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(2):394-415.
117. Mutlu GY, Kusdal Y, Ozu S, Cizmecioglu FM, Hatun S. Prevention of vitamin D deficiency in infancy: daily 400 IU vitamin D is sufficient. *Int J Pediatr Endocrinol* 2011;2011(1):1-4.
118. T.C. Sağlık Bakanlığı. [Gebeye verilecek ilaç desteği, başışıklama ve tedavileri]. Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Yayın No: 924. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı; 2014. p.1-30.
119. T.C. Sağlık Bakanlığı. [Bakım ve danışmanlık]. Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi. Yayın No: 925. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı; 2014. p.15-44.
120. Türkiye İstatistik Kurumu. [0-6 yaş grubundaki çocukların son 6 ay içinde geçirdiği başlıca hastalıkların cinsiyete göre dağılımı]. Türkiye Sağlık Araştırması, Sağlık İstatistikleri, İstatistiksel Tablolara ve Dinamik Sorgulama. [http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt\\_id=1095](http://www.tuik.gov.tr/PreTablo.do?alt_id=1095)
121. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. [Vitamin D deficiency and nutritional rickets today]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003;46(3):224-41.
122. Torun E, Bayraktar S, Gönüllü E. [Nutritional rickets and the importance of vitamin D: case report]. *J Child* 2011;11(4):181-4.
123. Karacan Küçükali G, Kurnaz E, Savaş Erdeve Ş, Aycan Z. [An on-going problem despite vitamin D prophylaxis in our country: nutritional rickets]. *Turkish J Pediatr Dis* 2017;2:98-102.
124. Ozkan B. Nutritional rickets in Turkey. *Eurasian J Med* 2010;42(2):86-91.
125. Pettifor JM. Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D, Pike JW, Adams JS, eds. *Vitamin D*. 3<sup>rd</sup> ed. London, New York: Academic Press; 2011. p.1107-28.