

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MATERNAL D VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİMESTERLER ARASI
DEĞİŞİMİ, D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN OBSTETRİK VE
NEONATAL SONUÇLAR

UZMANLIK TEZİ
DR. BİLGE PINAR KESKİNSOY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERİH BAYRAM

ANKARA
NİSAN 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

MATERNAL D VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİMESTERLER ARASI
DEĞİŞİMİ, D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN OBSTETRİK VE
NEONATAL SONUÇLAR

UZMANLIK TEZİ
DR. BİLGE PINAR KESKİNSOY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MERİH BAYRAM

ANKARA
NİSAN 2019

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki asistanlık eğitimim süresince beni yetiştiren tüm hocalarıma, üzerimdeki emekleri ve değerli katkıları için tez hocam Prof. Dr. Merih Bayram'a, acısıyla tatlısıyla hayatıma çok şey katan sevgili asistan arkadaşlarıma; ihtisas hayatım boyunca olan büyük emekleri için, sevgili eşim Ömer Keskinsoy'a, desteklerini hiçbir zaman eksik etmeyen babam Ramazan Önder Çalışkan'a, annem Neziya Çalışkan'a ve kardeşim Şamil Furkan Çalışkan'a teşekkür ederim.

Dr. Bilge Pınar KESKİNSOY

ÖZET

MATERNAL D VİTAMİN DÜZEYİNİN TRİMESTERLER ARASI DEĞİŞİMİ, D VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNDE GÖRÜLEN OBSTETRİK VE NEONATAL SONUÇLAR

Vitamin D, diyetle alınabilen, temelde ultraviole ışınları etkisi altında sentezlenebilen, kolesterolden derive prohormondur. Vitamin D eksikliği tüm dünyada yaygın bir problemdir. Vitamin D; plasental implantasyon, immün fonksiyonlar, inflamatuvar yanıt ve glukoz homeostazı üzerine etkilidir. Plazma 25(OH)D, vitamin D eksikliğini, endojen vitamin sentezini ve vitamin D takviyesini en iyi gösteren biyomarkerdir. D vitamininin yeterli seviyelerinin cut off değerlerini tanımlamak için kullanılan çalışmaların çoğunda farklılıklar vardır. Gebelikte optimal vitamin D düzeyleri belirlenmemiştir ve bu konu araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında takip edilip, her üç trimesterde D vitamin düzeyi değerlendirilen ve doğum yapan 179 hasta çalışmaya dahil edildi. Veriler, arşiv bilgilerinden ve elektronik data analizlerinden edinilerek kaydedildi. Hastaların tamamı Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından 'Gebelere D Vitamini Destek Programı' kapsamında 12. gebelik haftasından itibaren günde tek doz 1200 IU (9 damla) D vitamini desteği almaktaydı. Vitamin D düzeyleri; 20 ng/ml üzerinde olanlar yeterli, 20 ng/ml altında olanlar eksik olarak tanımlandı. Bu iki grup arasında doğum şekli, gestasyonel diyabet eşlik etmesi, preeklampsi gelişmesi, preterm doğum, SGA, düşük doğum ağırlığı, bebek doğum kilosu ve boyu gibi antenatal ve neonatal sonuçlar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi planlandı. Eş zamanlı

kord kanı D vitamin düzeyi değeriendirilen hastalarda, D vitamin eksikliğinin yenidoğan üzerindeki etkisi hakkında da değeriendirme yapılması planlanmıştır.

Çalışmamızda vitamin D yetersizliği, ilk trimesterde %59, ikinci trimesterde %72, üçüncü trimesterde %62 olarak saptanmıştır. Üçüncü trimesterde ölçülen ortanca vitamin D düzeyi, birinci ve ikinci trimestere göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,001$). Bebek kord kanı vitamin D düzeyi ile üçüncü trimester maternal vitamin D düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$ / $R:0,694$). Ayrıca kord kanı D vitamin düzeyi yetersiz olan grupta bebek doğum kilosu ve doğum haftası anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Maternal vitamin D düzeyi yetersiz olan grup ile GDM, preeklampsi, doğum şekli, doğum zamanı arasında ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda, üçüncü trimester D vitamin düzeyi <20 ng/ml olan grupta SGA bebek oranı yüksek saptanmıştır ($p:0,045$). Bebek doğum kilosu 2500 gr altında olan düşük doğum ağırlıklı grupta preterm doğum oranı yüksek gözlenmiştir ($p:0,025$). Düşük doğum ağırlığı olan grupta üçüncü trimester 25(OH)D vitamin düzeyleri yetersiz saptanmıştır ($p:0,045$).

Çalışmadan elde edilen bulgular ışığında; D vitamini desteği verilen gebelerde 25(OH)D düzeyi ilk trimesterden gebeliğin sonuna kadar anlamlı olarak yükselse bile ortanca değeriin istenilen düzeylere ulaşmadığı gözlenmiştir. Bu durum verilen dozların hastalar tarafından düzenli kullanılmaması ile, verilen dozun yetersizliği ile, ilacın veriliş şeklinin farklılığıyla ilgili olabilir. Bu nedenle öncelikle gebeler bilinçlendirilmelidir. Oral damla, intranasal ya da intramuskuler kullanım yolları da denenebilir. Maternal serum D vitamin düzeyi kord kanı ile koreledir ve yetersizliğinde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sıklığı artmaktadır.

Prematüritenin getirdiği komplikasyonlardan kaçınılması için D vitamini durumu daha sıkı takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: 25(OH)D, gebelik, vitamin D yetersizliği, neonatal sonuçlar, obstetrik komplikasyonlar.

ABSTRACT

CHANGE OF MATERNAL VITAMIN D LEVELS BETWEEN TRIMESTERS, OBSTETRIC AND NEONATAL OUTCOMES IN VITAMIN D DEFICIENCY

Vitamin D is a cholesterol-derived, prohormone that can be taken on a diet and can be synthesized under the influence of ultraviolet rays. Vitamin D deficiency is a common problem all over the world. Vitamin D, is effective on placental implantation, immune functions, inflammatory response and glucose homeostasis. Plasma 25(OH)D is a biomarker that best demonstrates vitamin D deficiency, endogenous vitamin synthesis and vitamin D supplementation. There are differences in most of the studies used to define the cut off values of adequate levels of vitamin D. Optimal vitamin D levels were not determined during pregnancy and this topic remains a research area.

The study included 179 patients who were followed-up between January 2016-December 2017 at the Gazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, who had been evaluated for vitamin D levels in all three trimesters and delivered in our clinic. Data were obtained from archival information and electronic data analysis. All of the patients received a single dose of 1200 IU (9 drops/day) vitamin D daily from the 12th gestational week within the scope of the Vitamin D Support to Pregnant Women Program by the General Directorate of Maternal and Child Health and Family Planning. Vitamin D levels; those who were above 20 ng/ml were identified as adequate, and those below 20 ng/ml were defined as deficiency. It was planned to evaluate whether there were any differences between antenatal and neonatal outcomes such as delivery type, gestational diabetes, preeclampsia development, preterm delivery, SGA, low birth weight, infant birth weight and height. It was planned to evaluate the effect of

vitamin D deficiency on neonates in patients with concurrent cord blood vitamin D levels.

In our study, vitamin D deficiency was found as 59% in the first trimester, 72% in the second trimester and 62% in the third trimester. The median vitamin D level measured in the third trimester was significantly higher than the first and second trimesters ($p < 0,001$). A moderate positive correlation was found between the level of maternal vitamin D in third trimester and baby cord blood ($p < 0,001$ / $R: 0,694$). In addition, in the group with inadequate cord blood vitamin D levels, birth weight and birth week were significantly lower. There was no relationship between the group with inadequate maternal vitamin D levels and GDM, preeclampsia, type of delivery and delivery time. In our study, SGA infant rate was found to be high in the group with a vitamin D level < 20 ng / ml in the third trimester ($p: 0,045$). Preterm delivery rate was found to be high in the low birth weight group with a birth weight below 2500 g ($p: 0,025$). In the low birth weight group, 25(OH)D vitamin levels were found to be insufficient in the third trimester ($p: 0,045$).

In the light of the findings obtained from the study; although 25(OH)D levels increased significantly from the first trimester to the end of the pregnancy, it was observed that the median value did not reach the desired levels in the pregnant women who were given vitamin D supplementation. This may be related to the lack of regular use of the given doses by the patients, the insufficiency of the given dose and the difference in the mode of administration of the drug. Therefore, pregnant women should be informed firstly. Oral drops, intranasal or intramuscular routes of administration can also be tried. The maternal serum vitamin D level is correlated with cord blood, and the incidence of low birth

weight infants is increasing. Vitamin D status should be followed more strictly in order to avoid complications caused by prematurity.

Keywords: 25 (OH) D, pregnancy, vitamin D deficiency, neonatal outcomes, obstetric complications.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Vitamin D	3
2.1.1. Vitamin D ve Kalsiyum İlişkisi	3
2.1.2. Vitamin D ve Kalsiyum Metabolizması.....	5
2.2. Maternal D Vitamin Eksikliği.....	6
2.2.1. Tanım.....	6
2.2.2. Maternal D Vitamin Eksikliğinin Önemi – Prevalansı	7
2.2.3. Maternal D Vitamin Eksikliği Etyolojisi	8
2.3. Vitamin D Eksikliğinin Maternal Etkileri.....	9
2.3.1. Vitamin D Preeklampsisi İlişkisi.....	9
2.3.2. Vitamin D Gestasyonel Diyabetes Mellitus İlişkisi	11
2.3.3. Vitamin D Doğum Şekli İlişkisi	13
2.3.4. Vitamin D Preterm Doğum İlişkisi	14
2.3.5. Vitamin D Diğer İlişkiler	15
2.4. Maternal D Vitamin Eksikliğinin Fetal Etkileri.....	16
2.4.1. SGA İlişkisi.....	17
2.4.2. Longitudinal Büyüme İlişkisi	18
2.4.3. Diğer İlişkiler	18
2.5. Maternal Vitamin D Kord Kanı Vitamin D İlişkisi	20
2.6. Türkiye’de Vitamin D ve Gebelik	21
3. MATERYAL VE METOD	23
3.1. Çalışma Populasyonu.....	23
3.2. İstatistiksel Yöntemler	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	36
6. KAYNAKLAR	46
7. EKLER.....	58

KISALTMALAR

25(OH)D	:	25-hidroksivitamin D
GDM	:	Gestasyonel Diabetes Mellitus
Tip 2 DM	:	Tip 2 Diabetes Mellitus
SGA	:	Gebelik haftasına göre küçük olan bebek
PTH	:	Parathormon
PTHrP	:	Parathormon ilişkili peptid
VDR	:	Vitamin D Reseptörü
1,25(OH)₂D	:	1,25 dihidroksivitamin D
NF-KB	:	Nükleer Faktör Kappa B
BMI	:	Beden Kitle İndeksi
PAI-1	:	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
DDA	:	Düşük doğum ağırlığı
IUGR	:	Intrauterin gelişme geriliği
CPD	:	Baş pelvis uygunsuzluğu
AFD	:	Akut fetal distres
C/S	:	Sezaryen

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Trimesterlere göre Vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

Şekil 2: Bebek vitamin D düzeyi ile annenin üçüncü trimester vitamin D düzeyi ile Korelasyon Grafiği

Şekil 3: Vitamin D Metabolizması Şematik Görünümü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Tablo 2: Trimesterlere göre vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

Tablo 3: Bebek kord kanı vitamin D düzeyi ile annenin üçüncü trimester vitamin D düzeyi ile Korelasyon Analizi

Tablo 4: Birinci Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması

Tablo 5: İkinci Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması

Tablo 6: Üçüncü Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması

Tablo 7: DDA Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması

Tablo 8: Bebek kord kanı vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması

1. GİRİŞ

Vitamin D yakın geçmişe kadar vücutta kalsiyum ve fosfor düzeylerini regüle eden, kemik mineralizasyonundaki önemli rolü ile bilinen bir prohormon olarak bilinmekteydi [1, 2]. Günümüzde vitamin D reseptörlerinin pek çok farklı hücre çeşidinde bulunduğu ve biyolojik etkilerinin mineral metabolizması kontrolünün çok ötesinde olduğu anlaşılmıştır. Diyetle alınan ve deriden endojen üretilen vitamin D, karaciğerde hidroksilasyona uğrayarak 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşür. Ardından çoğunlukla böbreklerde hidroksilasyon ile fizyolojik olarak aktif formu olan 1,25 hidroksivitamin D'ye dönüşür [3, 4].

Gebelikte maternal vitamin D düzeyleri, maternal ve fetal kalsiyum homeostazını etkiler. Fetus; vitamin D ihtiyacını anneden, plasental geçiş yolu ile sağlar [5]. Erken neonatal dönemde vitamin D eksikliğinin önlenmesi ancak annenin vitamin D düzeyinin yeterli olmasıyla sağlanabilir. Yenidoğan kord kanı 25(OH)D düzeyi anne kanı ile koreledir [6]. Ayrıca, D vitamininin beyin gelişimi ve fonksiyonundaki rolüne de ilgi artmaktadır [7]. Vitamin D; plasental implantasyon, immun fonksiyonlar, inflamatuvar yanıt ve glukoz homeostazı üzerine etkilidir [8-11].

Vitamin D eksikliği dünyada yaygın bir sağlık problemidir [12-14]. D vitamini, bir çok hastalık ile bağdaştırılmış ve bunun üzerine çok sayıda çalışma yapılmıştır. Maternal düşük D vitamin düzeyleri ile obstetrik komplikasyonlar arasında ilişkiler saptanmıştır. Bunlar arasında preeklampsi [15-21], gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) [22-25], gebelik haftasına göre küçük (SGA) bebek

doğumu [12, 26, 27], preterm doğum [28-31], sezaryen doğum oranı artışı [32], enfeksiyon [33] bulunmaktadır.

Bu çalışmada maternal vitamin D eksikliği, eksikliğin maternal ve fetal etkileri ele alınmıştır. Gebelikte trimesterler arası 25(OH)D düzeyi değişimi, hangi trimesterdeki değerin bebek kord kanındaki değeri en iyi yansıttığı değerlendirilmiştir. Çalışmamız maternal D vitamini eksikliğinin önlenmesi ve olası komplikasyonlar açısından önlemler alınması için yol gösterici olabileceği düşünülerek planlanmıştır.

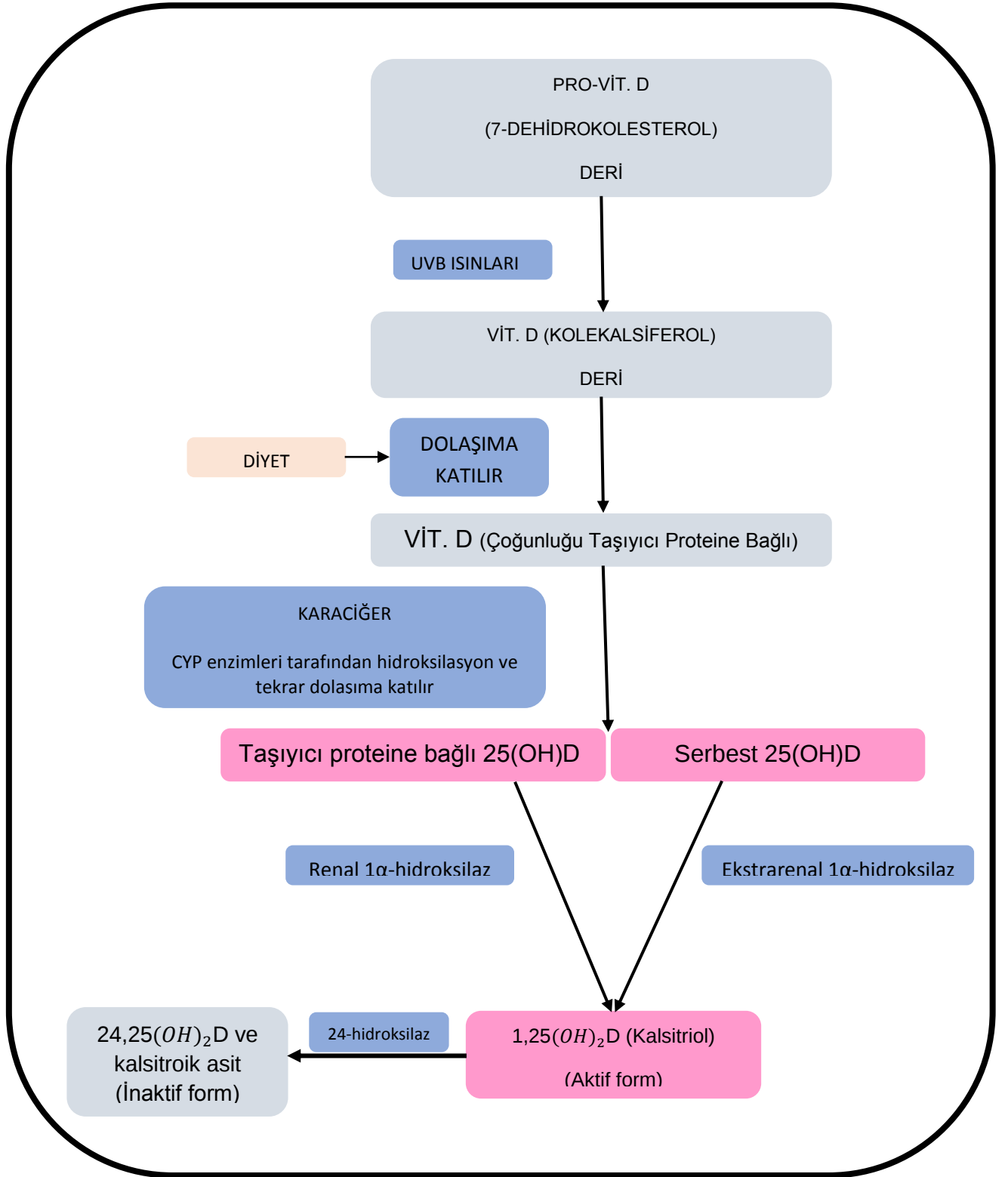
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Vitamin D

2.1.1. Vitamin D ve Kalsiyum İlişkisi

Vitamin D, diyetle alınabilen ancak temelde ultraviolet ışınları etkisi altında ciltten sentezlenebilen, yağda çözünen bir vitamindir [1]. Kolesterolde derive bir prohormondur [2]. Besinlerle alınan D vitamini bağırsakta emilir veya güneş ışığı ile derideki prekürsörlerinden D vitamini sentezlenir. Sentezlenen D vitamini plazmada α -1 globuline bağlanarak karaciğere taşınır. Karaciğerde bir 25-hidroksilaz ile 25(OH)Dye dönüşür. Daha sonra 25(OH)D böbrekte 1α hidroksilaz ile 1,25(OH)₂D'ye dönüşür. Bu, biyolojik olarak vitamin D'nin en aktif şeklidir [34]. Aktif biyolojik form olan 1,25 hidroksi vitamin D, etkisini D vitamininin hedef organları olan barsak, kemik, böbrek ve paratiroid bezlerinde gösterir. Barsaklarda kalsiyum bağlayıcı proteinlerin ve kalsiyum kanallarının sentezini gerçekleştirir ve böylece kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D eksikliğinde, intestinal kalsiyum ve fosfor absorpsiyonu azalır. Serum iyonize kalsiyum düzeyleri düşer. Parathormon sentezi stimüle olur [2].

Böbreklerde 1,25 hidroksivitamin D'nin sentezi, parathormon (PTH) , kalsiyum ve fosfor düzeylerine göre düzenlenir. D vitamini metabolitlerine, 24-hidroksilaz enzimi ile ayrılır. Kalsitroik aside dönüştürülür ve vücuttan uzaklaştırılır [35].



Şekil 3: Vitamin D Metabolizması Şematik Görünümü

2.1.2. Vitamin D ve Kalsiyum Metabolizması

Gebelikte maternal vitamin D ve kalsiyum metabolizmasında; fetal kemik, mineral ihtiyacını karşılamak amacıyla önemli değişiklikler olur. Kalsiyum konsantrasyonunun düzenlenmesi magnezyum, fosfat, PTH, D vitamini, kalsitonin fizyolojisiyle ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada kemik metabolizmasıyla ilişkili tüm göstergelerin gebelik boyunca attığı ancak postpartum 12. haftada bazal düzeyine indiği gösterilmiştir [36].

İlk trimesterde, fetal iskelet 2-3mg/gün kalsiyum biriktirir [37]. Gebelik boyunca serum iyonize kalsiyumun stabil kalması; intestinal absorpsiyonun artırılması ve üriner kalsiyum atılımının artırılması dengesi kurularak sağlanır [38, 39]. Fetal iskeletin maturasyonu için, özellikle üçüncü trimester boyunca yaklaşık 30 gr kalsiyum gerekmektedir. Emilen toplam kalsiyum miktarı gebelik boyunca kademeli olarak artar ve üçüncü trimesterde yaklaşık 400 mg/gün seviyesine ulaşır. Artmış kalsiyum emilimi yükselmiş 1,25 hidroksivitamin D konsantrasyonları ile sağlanmaktadır [39-41]. Aktif D vitamininin üretiminin artması, hem PTH hem de PTH-ilişkili peptidin (PTHrP) plasental üretimine bağlıdır. Bu peptid gebelikte belirgin olarak yükselir, hem fetal paratroid glandlar, plasenta hem de maternal meme dokusunda üretilir. PTHrP maternal dolaşıma geçebilir. Ayrıca 1,25 hidroksivitamin D' nin sentezindeki artış, maternal böbreklerdeki 1 α hidroksilasyondaki ivmelenmeye ve olasılıkla artmış plasental ve desidual 1 α hidroksilaz aktivitesine bağlıdır [42-44].

Gebelikte aktive kalsiyum homeostazını ve vitamin D sentezini regüle eden diğer mekanizmalar; prolaktin, plasental laktojen, kalsitonin, osteoprotegrin ve östrojendir. Östrojen eksikliği kemik resorpsiyonuna ve PTH düzeylerinin supresyonuna neden olur. PTHrP düzeyleri eleve olur ve PTH için bir öncü gibi hareket eder. Böylece üriner kalsiyum geri Emilimi ve kemik resorpsiyonu ile kalsiyum Emilimi sağlanmış olur [45-47].

2.2. Maternal D Vitamin Eksikliği

2.2.1. Tanım

Plazma 25(OH)D düzeyi, vitamin D eksikliğini; endojen vitamin sentezini ve vitamin D takviyesini en iyi gösteren biyomarkerdir.

Vitamin D'nin yeterli seviyelerinin cut off değerlerini tanımlamak için kullanılan çalışmaların çoğunda farklılıklar vardır. 2010 yılında Amerika Tıp Enstitüsü raporunda; vitamin D eksikliği 25(OH)D düzeyini 20 ng/ml (50nmol/l) altında olarak tanımladı [48]. Vitamin D eksikliği tanımlanmasında 12,5nmol/l-50nmol/l aralığı; yetersizliğinde 37,5-80 nmol/l aralığı, yeterli tanımında 50 ya da 80nmol/l den büyük olduğu çalışmalarda mevcuttur [47]. Endokrin Derneği tarafından oluşturulan yeni öneri cut-off değer 30ng/ml (75nmol/l) olması yönündedir [48].

Bazı uzmanlar vitamin D aktivitesinin; PTH, kalsiyum absorpsiyonu ve kemik mineral aktivitesi belirteçlerine bakarak; vitamin D eksikliğinin düzeyini 25(OH)D düzeyinin 32 ng/ml(80nmol/l) altında olması olarak tanımlamıştır [49]. Çoğu görüş yeterli vitamin D düzeyinin; kemik problemlerinden kaçınmak için en az 20 ng/ml (50nmol/l) olması yönündedir [50-53]. 137 farklı gözlemsel çalışma ve randomize kontrollü çalışmayı ele alan bir derlemede; kanser, kognitif fonksiyonlar, bulaşıcı hastalıklar, otoimmün hastalıklar ile ilgili metaanalizlerin bulunmadığı ortaya konulmuştur. Vitamin D konsantrasyonları ile doğum ağırlığı, çocuklarda diş çürükleri, diyaliz gerektiren kronik böbrek hastalarındaki PTH düzeyleri ile ilişkili olması muhtemel olarak raporlanmıştır. Son raporlar gözlemsel çalışmalar ile randomize kontrollü çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu ortaya koymuştur. Bu durum da D vitamininin genel sağlık için korelasyonlu bir belirteç olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve nedensel olarak bir hastalığa dahil olmadığını belirtmiştir [54]. Gebelikte optimal vitamin D düzeyleri belirlenmemiştir ve bu konu araştırma alanı olmaya devam etmektedir [55].

2.2.2. Maternal D Vitamin Eksikliğinin Önemi – Prevalansı

Vitamin D eksikliği ülkemizde olduğu gibi tüm dünyada da yaygın bir sağlık problemidir [5, 50, 52, 56-58]. Vitamin D düzeyleri Ortadoğu'da bazı ülkeler, Amerika, Hindistan, Japonya, Avustralya gibi çeşitli ülkelere tüm yaş gruplarında düşük bulunmuştur [53]. Kuzey Amerika'da ikamet eden siyah ve beyaz tenli kadınlarda gebelikte vitamin D eksikliği yaklaşık olarak sırası ile ;

%29 ve %5 olarak bulunmuştur [59]. Yapılan bir çalışmada siyah ve beyaz ırklarda vitamin D metabolik lokuslarına bakılmıştır. VDR, CYP27B1 varyantları ile maternal 25(OH)D konsantrasyonlarını arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Metabolizma üzerindeki genetik çeşitliliğin D vitamini düzeylerini değiştirdiğini ortaya konulmuştur [60]. Afrikalı-Amerikan adolesan gebelerde [61], Asyalı gebelerde [62, 63], İran, Hindistan, Pakistanlı gebelerde [64-66], Tahran'da [67], beyaz tenli gebelerde yapılan çalışmalarda; Birleşik Krallık'ta, İrlanda'da [68], İsviçre'de [69] vitamin D eksikliğinin yüksek prevalansta olduğu gösterilmiştir. Avrupa, Güney Asya, Ortadoğu ve Afrika'dan etnik azınlık gruplarındaki kadınlar en yüksek risk altındadır [70, 71].

2.2.3. Maternal D Vitamin Eksikliği Etyolojisi

Vitamin D eksikliğinin en temel nedeni güneş ışığına yeterince maruz kalamamaktır. Uzun süre iç ortamlarda kalma ve yaygın güneş koruyucu kullanımı; daha az vitamin D üretimine neden olmuştur. Hangi enlemde ve yılın hangi sezonunda olduğuna bağlı olarak ultraviyole ışınlarının miktarı ve kalitesi değişir [72]. Vitamin D üretimini azaltan diğer faktörler; yaşlanma, koyu tenli olma, kapalı giyim, obezite, vejeteryan olma, sigara kullanımı, malabsorbsiyona neden olacak hastalığa (kistik fibrozis, kolestatik karaciğer hastalığı, inflamatuvar barsak hastalığı, kısa barsak sendromu vb.) sahip olmaktır [2]. Kış aylarında yaz ayları ile kıyaslanınca daha yüksek prevalansta vitamin D eksikliği görülmektedir [73].

2.3. Vitamin D Eksikliğinin Maternal Etkileri

2.3.1. Vitamin D Preeklampsia İlişkisi

Preeklampsia; gebeliklerin %2-8' ini komplike eden, 20. gebelik haftasından sonra yüksek kan basıncı ve proteinüri ile giden gebeliğe özgü multisistemik bir hastalıktır [74, 75]. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013 preeklampsia tanı kriterlerine göre gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan hipertansiyon (140-159/90-109 mmHg 4 saat arayla veya $\geq 160/110$ mmHg birkaç dakika ara ile) ve proteinüri eşlik etmesi (spot idrar protein /kreatinin $\geq 0,3$ veya 24 saatlik idrarda ≥ 300 mg proteinüri olması veya $\geq 1 +$ dipstick test olması) veya proteinüri olmaksızın trombositopeni (platelet $< 100.000/dl$), karaciğer fonksiyon bozukluğu (> 2 transaminaz düzeyi), renal yetmezlik (kreatinin $\geq 1,2$, başka renal hastalık yok iken 2 katına çıkması) pulmoner ödem , serebral yada görsel semptomlardan birinin eşlik etmesidir.

Preeklampsia sadece hipertansif bir durum değil multisistemik tutulum ile giden bir hastalıktır. Dünya genelinde yılda yaklaşık 50.000-60.000 preeklampsia ile ilişkili ölüm bildirilmiştir. Maternal risk olarak akut dönemde, eklampsia, stroke, plasenta dekolmanı, dissemine intravasküler koagülasyon, HELLP sendromu, karaciğer rüptürü, pulmoner ödem, akut respiratuvar distres sendromu, akut renal yetmezliğe sebep olabiliyorken; kronik dönemde hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, nörolojik defisitlere de sebep olabilmektedir. Perinatal morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir.

Fetusta gelişme geriliği, prematürite, neonatal ölüm ve mental-motor fonksiyonlarda kayıp etyolojisinde rol oynamaktadır [76-79].

Birçok gözlemsel çalışmada maternal vitamin D düzeyi ile preeklampsî arasındaki ilişki tanımlansa da bulgular değişkendir. Yapılan bir çalışmada gebeliğin 22. haftasından önce olan D vitamin eksikliğinin preeklampsî için güçlü ve bağımsız bir risk faktörü olduğu öne sürülmüştür [80, 81]. Sekiz ilgili çalışmayı içeren bir meta-analiz, gebelikte D vitamin eksikliğinin preeklampsî olasılığını önemli ölçüde artırdığını göstermiştir [82, 83]. Baker tarafından yapılan başka bir kontrol çalışmasında son trimesterde D vitamini eksikliği ile şiddetli preeklampsî riskinde artış olduğu ortaya konulmuştur [84]. Norveç'ten 23423 nullipar kadını içeren geniş bir prospektif çalışma, D vitamini replasmanının preeklampsî riskini azaltacağı hipotezini desteklemiştir [85]. Maternal vitamin D eksikliğinin preeklampsî patofizyolojisine katkısının altında yatan birçok olası biyolojik mekanizma vardır. Anormal plasenta implantasyonu, maternal-fetal arayüzde vasküler endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamasyon preeklampsiyi karakterize eder [86]. D vitamini erken dönemde implantasyonla ilişkili genlerin düzenlenmesi yoluyla plasentadaki gelişim üzerinde etkilidir. Preeklampsinin ilk evresinde bu gelişim bozulur [87]. Zayıf perfüzyonlu plasenta preeklampsinin ikinci evresi olarak endotel disfonksiyonuna sekonder olduğu öne sürülen çoklu sistem sekeline başlatan endotelyal adezyon molekülleri üretir [88]. 1,25(OH)₂D, immünmodülatör özelliklere sahiptir; vasküler endotel büyüme faktörü salgılanmasını ve D vitamini reseptörü (VDR) aracılı yollardan antioksidan süperoksit dismutaz ekspresyonunu teşvik ederek anjiyogenik işlemleri düzenler

[89]. İn vitro çalışmalar 1,25(OH)₂D' nin entotel progenitör hücre göçünü ve anjiyogenezi düzenleyebileceğini göstermiştir [90-92]. Gebelikte D vitamin eksikliği, plasental dokuda uygun olmayan nükleer faktör kappa b (NF-KB) aktivasyonuna katkıda bulunabilir, bu da pro-inflamatuar sitokinlerin aşırı ekspresyonuna ve maternal-fetal arayüzde aşırı inflamasyona yol açabilir [93].

Bazı gözlemsel çalışmalarda D vitamin eksikliği ve preeklampsii arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır [94-97]. Bu alanda araştırmaları ilerletmek için, preeklampsinin kesin tanımlarını içeren vakaları klinik alt tiplere ayıran, büyük kohortlara ihtiyaç vardır.

2.3.2. Vitamin D Gestasyonel Diyabetes Mellitus İlişkisi

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve bozulmuş glukoz toleransı maternal, fetal ve neonatal iyilik halini etkiler. Tüm dünyada GDM gebeliklerin %15-20' sini komplike eder ve insidansı, obezitenin de artışıyla gittikçe artmaktadır [98-100]. GDM hem maternal hem neonatal kötü sonuçlarla ilişkilidir. Annenin ve çocuğun sonraki yaşantısında obezite, metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalık riskini artırır [101]. GDM' li gebelerin fetuslarında, makrozomi, doğum travması, respiratuar distres sendromu, sarılık ve hipoglisemi riski mevcuttur [102]. D vitamin eksikliği GDM ile ilişkilendirilmiştir, ancak kanıtlar tutarsızdır [103]. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda vitamin D eksikliği ve tip 2 DM riski arasında [104, 105], obezite ile GDM arasında [106, 107], obezite

ve vitamin D eksikliği arasında [50, 108, 109] tutarlı ilişkiler gösterilmiştir. D vitamin eksikliği ve GDM arasındaki ilişki ile ilgili bulguların çoğu, potansiyel bir seçim yanlılığı içerebilecek vaka kontrol çalışmalarına dayanmaktadır [110].

D vitamini ve GDM arasındaki ilişkinin olası biyolojik mekanizmaları insülin sensitif dokular, pankreastaki kalsiyum havuzu, genetik çeşitlilik ve inflamasyon üzerinedir [111]. Vitamin D, doğrudan pankreatik β hücreleri etkiler. Pankreatik β hücrelerinde hem VDR hem de 1 α hidroksilaz eksprese edildiği bulunmuştur [112]. Vitamin D intrasellüler kalsiyumu, insülin rezistansını arttırarak regüle eder, glukozun hedef dokulara transportunu kolaylaştırır. Ayrıca, diabette insülin direnci ile ilgili sistemik inflamasyonu azaltır [113].

Vitamin D ve glukoz metabolizması arasındaki ilişki 2007-2011 arasında 7 gözlemsel çalışma ile araştırılmıştır. Farklı ülke ve etnisiteden 2146 kadın alınmıştır ve bunların 433' ü GDM'dir. Maternal beden kitle indeksi (BMI), yaş ve etnisite ayarlanmış; serum 25(OH)D düzeyi ve GDM insidansı arasında anlamlı ters ilişki bulunmuştur. Bu çalışmalar arasında heterojeniteler (metodolojik faktörler, mevsimsel farklılıklar gibi) vardır. Ayrıca bu çalışmalarda kan örnekleme farklı trimesterlerde yapılmıştır [114]. Bu sonuçlar sistematik reviewlerle konfirme edilmiştir [83, 115, 116]. Bu reviewde heterojenite yoktur, karıştırıcı faktörler ayarlanmıştır. 11 ülkeden farklı etnisitede 25 (OH)D düzeyleri geniş yelpazede olan gebeler ele alınmıştır. Bu gebelerin bulguları genellenebilir. Vitamin D düzeylerini yeterli seviyeye getirecek, günlük D vitamini alımı yarar sağlayabilir ve bu randomize kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir [83, 117].

Vitamin D eksikliğinin CYP24A1 (vitamin D'nin katabolik enzimi)'in yüksek plasental ekspresyonu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. GDM'li Kanada'lı kadınlar; normal glukoz toleranslı ve düşük serum antiinflamatuvar ve metabolik regulatuvar (adiponektin, resistin, plazminojen aktivatör inhibitör-1(PAI-1)gibi) düzeyi olan kadınlarla karşılaştırılınca yüksek vitamin D eksikliği insidansına sahiptir [118].

Birçok çalışmada vitamin D eksikliği ve GDM arasında ilişki saptanırken karşıt görüşte olan çalışmalar da mevcuttur [119]. Prospektif bir çalışmada, birinci trimester 25(OH)D düzeyi ve sonra GDM gelişmesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [120]. Çok ırklı bir populasyon dayalı çalışmada, vitamin D eksikliği ve GDM arasında ilişki saptanmamıştır [121].

2.3.3. Vitamin D Doğum şekli İlişkisi

Vitamin D eksikliği ile sezaryen doğum ve prematürite arasındaki ilişki araştırma konusu olmuştur. Vitamin D eksikliği ile oluşan düşük kalsiyum seviyeleri, gebelerde kas ve iskelet sisteminde zayıflığa sebebiyet vererek erken doğumlara neden olabilmektedir. Yapılan bir prospektif çalışmada 253 vakanın 43 tanesi (%17'si) primer sezaryen ile doğum yapmıştır. Sezaryen endikasyonları; güven vermeyen fetal kalp trasesi, malprezentasyon, sefalopelvik uyumsuzluk olarak saptanmıştır. Maternal vitamin D eksikliği primer sezaryen sıklığının artışıyla ilişkili bulunmuştur [122]. Başka bir çalışmada endikasyonlar incelendiğinde, D vitamin eksikliği olan grupta travay sresinin uzadığı ve

sezaryenle olan doğumların iki kat arttığı saptanmıştır [123]. Aksine gebeliğin 11-13 haftaları arasında maternal D vitamini eksikliği olan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada; normal vajinal yolla doğum ile elektif ve acil sezaryen ile doğum oranları arasında anlamlı fark saptanmamıştır [124]. D vitamin eksikliğinin Çinli gebe kadınlarda ciddi bir sorun olduğunun ortaya konulduğu bir çalışmada ise; maternal 25(OH)D vitamin konsantrasyonlarının sezaryen riskinin artması ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt yoktur [125].

2.3.4. Vitamin D Preterm Doğum İlişkisi

Gebelikte serum kalsiyum düzeyindeki yetersizlik ve D vitamin eksikliği ile preterm doğum arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Hollanda’da yapılan populasyon temelli prospektif bir çalışmada, ikinci trimester maternal D vitamin konsantrasyonları ile preterm doğum risk artışı ve düşük doğum ağırlığı ile ilişki saptanmıştır [126]. Kore’de erken doğan bebeklerin %79,8 inde doğum anında D vitamin eksikliği olduğu saptanmıştır [127]. Hindistan’da yapılan bir analizde gebeler arasında D vitamin eksikliği insidansının oldukça yüksek olduğu saptanmıştır. Maternal ve fetal D vitamin konsantrasyonları arasında mükemmel bir ilişki olduğu gösterilmiştir. D vitamin eksikliği artmış sezaryen oranı, preterm doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebekler ile ilişkiliydi [128]. 2017 yılında yapılan bir metaanalizde, D vitamin eksikliği ile spontan abortus ve ölü doğum arasında ilişki olmadığı ve preterm doğum ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Tam aksini gösteren yayınlar da mevcuttur [129].

Serum 25(OH)D konsantrasyonu Tayland popülasyonunda erken doğum eylemini öngörememiştir [130].

2.3.5. Vitamin D Diğer İlişkiler

Maternal D vitamini eksikliği enfeksiyon riskini artıran bir faktördür. Son yıllarda yapılan çalışmalarda dolaşımdaki kalsitriol ve plasental kalsitriol üretiminin gebelikte fetal maternal enfeksiyon transfer riskine aracılık etmede önemli rol oynadığı saptanmıştır. Bu popülasyonda ölçülen 25(OH)D konsantrasyonları, 25(OH)D taşıma proteinleri cubulin ve megalinin plasental mRNA ekspresyonu ile ters ilişkili bulunmuştur. Plasental kalsitriol üretimi için substrat sağlamada 25(OH)D'nin rolü ve kalsitriolün plasenta gen ekspresyonunu etkileme becerisi göz önüne alındığında, bu metabolitlerin her ikisi de mikrobiyal kolonizasyon ve hayatta kalma mücadelesinde önemli rol oynayabilir. Bulgular plasental D vitamini azalmasının, maternal fetal arayüzde enfeksiyonlara yatkınlığı artırabileceğini göstermiştir. Preterm doğumların büyük bir kısmına rahim içi enfeksiyonların aracılık ettiği düşünülürse, gebelikte enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilgili değiştirilebilir faktörlerin belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [131]. Yüksek inflamatuvar biyobelirteçlerin olumsuz gebelik sonuçları ile bağlantılı olduğu göz önüne alındığında, D vitamini desteğinin maternal inflamatuvar yanıtları değiştirip değiştiremediğini ve gebe popülasyonlarda, özellikle de yüksek enfeksiyon riski ve D vitamini eksikliği riski olanlarda sağlıklı doğum sonuçlarını teşvik edip edemediğini belirlemek için daha

fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [132]. Son yıllarda vitamin D düzeyi ile antepartum ve postpartum depresyon arasında ilişkiler, mekanizması net olmasa da ortaya konulmuştur. Mümkün bir açıklama beyindeki VDR lerin yeridir. D vitamini eksikliği saptanan grupta postpartum depresyonu önleyebilen proinflamatuvar sitokinlerin üretiminin azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca, D vitamininin bireyleri heyecanlandırmaya teşvik eden biyobelirteçler olan norepinefrin ve dopaminin sentez sürecinin bir parçası olduğu belirtilmiştir. Doğumdan 4-8 hafta sonraki D vitamin düzeyi ile depresyon arasındaki ilişki hakkında kanıtlar sunulmuş ve postpartum depresyon seviyelerinin azaltılmasında günlük 2000 IU vitamin D3 kullanımının etkili olduğu sonucuna varılmıştır [133].

2.4. Maternal D Vitamin Eksikliğinin Fetal Etkileri

Fetüs, tamamen maternal 25(OH)D ve kalsiyum depolarına bağımlıdır. İskelet mineralizasyonu, annenin fetal kan dolaşımına doğru aktif bir taşıma yoluyla sağlaması gereken yüksek miktarda kalsiyum gerektirir. Gebelik süresince yalnızca uzun süredir devam eden kalsiyum eksikliği doğumda iskelet kusurlarına neden olurken, D vitamini eksikliği nedeniyle yenidoğanlarda hipokalsemi ve raşitizm genellikle doğumda teşhis edilmez, doğum sonrası gelişir [134]. Bir dizi çalışma, maternal D vitamini düzeyleri ile femur hacmi, kemik mineral içeriği ve tibial kesit alanı gibi neonatal kemik gelişimi arasında korelasyon göstermiştir [135]. Bununla birlikte, 3960 anne çocuğu çifti içeren geniş bir kohort çalışması, gebelikte maternal D vitamini durumu ile 9 ila 10 yaş arasında çocuk kemik

kitlesi arasında bir ilişki bulamamıştır [136]. D vitamin eksikliği prevalansı yüksek olan bir kohort çalışmasında, maternal D vitamin düzeyleri ile yenidoğan antropometrik ölçümlerinin hiçbiri arasında bağımsız bir ilişki saptanmamıştır [137].

2.4.1. SGA İlişkisi

Bazı gözlemsel çalışmalar, gebelik sırasındaki D vitamin seviyelerinin fetal kemik gelişimi ve büyümesi üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir [83, 138, 139]. 3000'den fazla gebenin katıldığı bir diğer multi-etnik kohort çalışmada; 13 haftalık gebelikte vitamin D eksikliği, düşük doğum ağırlığı ve artmış SGA riski ile ilişkilendirilmiştir [139]. 500 gebe ile İran'da yapılan randomize kontrollü çalışmada, D vitamin replasmanı yapılan ve maternal D vitamin eksikliği olan grup arasında doğum kilosu, antropometrik ölçümler açısından anlamlı fark saptanmamıştır [140]. 2017 yılında yayınlanan populasyon temelli prospektif kohort çalışmasında, analizlere etnik köken dahil etmeden önce, maternal 25 (OH) D ve doğum ağırlığı arasında güçlü bir ilişki saptanmıştır. Maternal 25 (OH)D ile baş çevresi, karın çevresi arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur [137]. Birleşik Devletler çalışmasında; 26. gebelik haftasından önce 25(OH)D düzeyi 15 ng/ml üzerinde olanlar; yüksek doğum ağırlığı, büyük baş çevresi ve yarıya inmiş SGA riski ile ilişkili bulunmuştur [141]. Çin'de yapılmış büyük bir kohort çalışmasında, ilk vizitte bakılan maternal D vitamini durumu ile yenidoğan ve plasenta ağırlığı arasındaki ilişkiye bakılmıştır. Maternal D vitamini

yetersizliğinin sık görüldüğü ve bebeklerde düşük doğum ağırlığı ve yüksek SGA riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [142].

2.4.2. Longitudinal Büyüme İlişkisi

Fetal iskeletin maturasyonu için, özellikle üçüncü trimester boyunca yaklaşık 30 gr kalsiyum gerekmektedir. Maternal D vitamini düzeyleri ile femur hacmi, kemik mineral içeriği ve tibial kesit alanı gibi neonatal kemik gelişimi arasında korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur [135]. 2017 yılında yapılan 27 çalışmayı içeren bir metaanalizde, antenatal dönemdeki D vitamin desteğinin doğum ağırlığı ve boy uzunluğuna ve bir yıl boyunca olan artışa katkıda bulunduğunu göstermiştir. Kemik yoğunluğu; vitamin D düzeyi düşük olan gebelerin yenidoğanlarında daha düşük raporlanmıştır [143]. Bununla birlikte 3960 anne ve çocuğu içeren kohort çalışmasında 9-10 yaşındaki kemik kitlesi ile maternal D vitamini düzeyi ilişkisi bulunamamıştır [136].

2.4.3. Diğer İlişkiler

D vitamini, cathelicidin gibi antimikrobiyal peptidlerin üretiminde, upregüle edilmiş 25(OH)D reseptörlerinin aktifleşmesi yoluyla doğrudan role sahiptir. Bu sayede gebelik ve infant dönemde enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir rol oynar [129]. Gebelikte D vitamini eksikliğinin obezite, astım gibi sonuçlarına etkisi hakkında karışık sonuçlar mevcuttur; ancak en ayrıntılı kanıt

iskelet gelişimi üzerine olan etkisidir [144]. Annelerinde gebelikte yüksek vitamin D alımı olan ve kord kanında vitamin D düzeyi yüksek olan çocuklarda tekrarlayan wheezing riski daha düşük görülmektedir. Egzema, atopik dermatit, alerjik rinit, besin alerjisi gibi diğer atopik durumların riski, maternal vitamin D düzeyleri ile pozitif ilişkili olabilir. İnfantlarda yaşamın ilk bir yılı esnasında yapılan bir çalışmada, kord kanı vitamin D düzeyi 20ng/ml altında olanlar arasında, egzema riski daha yüksek bulunmuştur [145]. Hem düşük hem de yüksek D vitamini seviyelerinin çocuklukta veya daha sonraki yaşamlarda immünolojik olarak ortaya çıkan hastalıklar için artmış bir risk ile ilişkili olduğu gösterildiğinden, şu ana kadar mevcut literatürden kesin sonuçlar çıkarılmamaktadır [146].

Otoimmün bir hastalık olan tip 1 diyabet, intrauterin dönemde pankreas beta hücrelerinin tahrip olmasıyla görülür. D vitamininin immünsüpresif etkileri, tip 1 diyabetin gelişimi sırasında pankreas beta hücrelerinin yıkımını olumlu yönde etkileyebilir. Bazı araştırmalar gebelik sırasında düşük 25(OH)D konsantrasyonları ile çocuklarda tip 1 diyabet riski arasında ilişki olduğunu göstermiştir [147]. Tersine, bir Finlandiya çalışmasında çocuklarında tip 1 DM gelişen ve gelişmeyen kadınların vitamin D düzeyleri arasında fark saptanmamıştır [148].

2.5. Maternal Vitamin D Kord Kanı Vitamin D İlişkisi

Maternal fetal arayüzde D vitamini durumunun karakterizasyonu, kord kanında D vitamini yetersizliğinin tespit edilme oranlarının artması, yenidoğan ve infantlarda sağlık komplikasyonları için risk riski nedeniyle klinik olarak önemlidir. Tayland'da kordon kanındaki D vitamini durumunu, beslenme raşitizminin önlenmesi ve yönetimi ve maternal D vitamini durumu ile ilişkilendirilmesi ile ilgili genel fikir birliği önerilerini tanımlayıp, değerlendiren bir çalışmadır. Çalışmada, maternal kan ve kord kanı D vitamini düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon olduğunu gösterilmiştir [149]. Marshall ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, genç anne yaşı ve artmış gebelik sayısının kordon kanı vitamin D eksikliği veya yetersizliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Kord kanındaki D vitamin eksikliği ya da yetersizliği ile çeşitli infant popülasyonlarındaki sonuçların riskini değerlendiren ilk çalışmadır [150]. Maternal obezitenin maternal D vitamin düzeyi üzerinde etkisi de araştırılmıştır. Gebe obez kadınlarda, yüksek diyet D vitamini alımı ve benzer D vitamini takviyesi kullanımı rapor edilmesine rağmen, ilk trimesterde dolaşımdaki 25(OH)D düzeyi, gebe normal kilolu kadınlara göre daha düşük saptanmıştır. Ancak ikinci ve üçüncü trimesterde obezitenin, dolaşımdaki 25(OH)D düzeyi üzerinde büyük bir etkisi olmadığı gösterilmiştir [151]. Maternal D vitaminini fetal büyümeye makul bir şekilde bağlayan birkaç biyolojik mekanizma vardır. Klasik fonksiyonlarla, maternal D vitamini eksikliği kalsiyum emilimindeki tipik artışı engelleyebilir ve sırayla fetal kemik birikimini azaltmak için kemik

metabolizmasını etkiler, ancak bu hipotez yeterince test edilmemiştir. Hormonun biyolojik etkilerine aracılık eden D vitamini reseptörlerinin yanı sıra, 25(OH)D' yi 1,25(OH)₂D 'ye hidroksile eden CYP27B1 enzimi, plasentada eksprese ve fonksiyoneldir. D vitamini reseptörleri ve 1,25(OH)₂D, insan plasental laktojeni ve fetal enerji ihtiyaçlarını sağlamak için maternal glikoz ve yağ asidi metabolizmasını etkileyen diğer hormonların plasental salgılanmasını düzenler. Bu nedenle, D vitaminin yenidoğan kitlesini, transplasental glikoz ve yağ asidi taşınması ve yağ ve iskelet dışı yağsız kütlenin birikmesi üzerindeki etkisiyle etkileyebileceği düşünülmüştür [141].

2.6. Türkiye’de Vitamin D ve Gebelik

Ülkemizde gebelerde D vitamini eksikliği ve yetersizliğini yansıtan ülkeyi temsil eden büyük çaplı yapılmış çalışma bulunmamaktadır. Ülkemizde gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda D vitamini eksikliğinin (<10 ng/ml) %46-80 arasında olduğu; bu yüksek oranın yetersiz D vitamini alımı, örtünme ve yaşam tarzına bağlı olarak güneşin UV ışınlarıyla karşılaşılmasında yetersizlik gibi nedenlerden kaynaklandığı belirtilmektedir [152]. Gebelikte yetmezlik saptandığında, ACOG tarafından günlük 1000-2000 IU vitamin D replasmanı önerilmektedir. Yetmezlik olmadığında ise tahmini günlük ihtiyaç ve diyetle alınması önerilen miktar sırasıyla 400 ve 600 IU/d’dir ve günlük tolere edilebilir üst alım sınırı 4000 IU’dir [55]. Gebelerin yaşam alışkanlığı ve giyim tarzı, deri rengi, kilosu gibi özelliklerine göre haftada en az üç kez doğrudan güneş

ışınlarıyla karşılaşması önerilmelidir. D vitamini eksikliği bakımından sosyoekonomik ve kültürel düzeyi düşük olanlar, beslenme bozukluğu olan riskli grupların da D vitamini eksikliği yönünden izlenmesi gerekmektedir. Gebelere D vitamini destek programına göre D vitamini desteği verilen gebeler ve doğan bebekler mutlaka izlenmeli ve bilimsel olarak sonuçları paylaşılmalıdır.

Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından ‘Gebelere D Vitamini Destek Programı’ konusunda bir genelge yayınlanarak Mayıs 2011’den itibaren bu programın tüm ülke çapında uygulanmaya başlanması hedeflenmiştir. Bu program kapsamında tüm gebelere günde tek doz 1200 IU (9 damla) D vitamini on ikinci haftadan sonra başlanarak doğum sonrası altı ay süresince verilmesi önerilmekte, böylece her anneye 12 ay boyunca D vitamini desteği sağlanacağı belirtilmiştir.

Çalışmamızda maternal vitamin D eksikliği, eksikliğin maternal ve fetal etkileri ele alınmıştır. Gebelikte trimesterler arası 25(OH)D düzeyi değişimi, hangi trimesterdeki değerin bebek kord kanındaki değeri en iyi yansıttığı değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Çalışma, maternal D vitamini eksikliğinin önlenmesi ve olası komplikasyonlar açısından önlemler alınması için yol gösterici olabileceği düşünülerek planlanmıştır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışma retrospektif ve tek merkezli olarak planlandı. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında takip edilen, her üç trimesterde D vitamin düzeyi değerlendirilen ve kliniğimizde doğum yapan 179 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tamamı Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü tarafından 'Gebelere D Vitamini Destek Programı' kapsamında 12. gebelik haftasından itibaren günde tek doz 1200 IU (9 damla/gün) D vitamini desteği almaktaydı. Laboratuvar değerleri, dosyalarından edinilen gebelik bilgileri, gebelik komplikasyonları, bebek doğum boy, kilo ölçümleri arşiv bilgilerinden ve elektronik data analizlerinden edinilerek kaydedildi. Çoğul gebelikler ve erken membran rüptürü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nca, 24074710-8 sayı numaralı kararla onay verildi.

Kayıt formunda; hastaların yaşı, gebelik haftası, kaçınıcı gebeliği olduğu, gebelik öncesi beden kitle indeksleri, sigara kullanım öyküsü, ek hastalık varlığı not edildi. Çalışmada; karaciğer, böbrek ve inflamatuvar barsak hastalıkları ve enteropatiye neden olabilecek hastalıklara sahip olan gebeler, önceden diabetes mellitus tanısı olan hastalar dışlandı.

Vitamin D düzeyleri; 20 ng/ml üzerinde olanlar yeterli, 20 ng/ml altında olanlar eksik olarak tanımlandı. Bu iki grup arasında doğum şekli, gestasyonel diyabet eşlik etmesi, preeklampsi gelişmesi, preterm, SGA, bebek doğum kilosu, doğum boyu gibi antenatal ve neonatal sonuçlar arasında fark olup olmadığının değerlendirilmesi planlanmıştır. D vitamini belirli bir referans değerinin altında olan hastalarda hangi antenatal ya da neonatal durumun sıklığının arttığını gözlemlemek esas alınmıştır. Eş zamanlı kord kanı D vitamin düzeyi görülen hastalarda anne serum D vitamin düzeyi ile yenidoğan üzerindeki etkisi hakkında da değerlendirme yapılması planlanmıştır. Aynı zamanda D vitamin düzeyinin trimesterlar arasındaki değişimi gözlemlenecektir.

Gebelerde GDM, preeklampsi olup olmadığı medikal kayıtlardan araştırıldı. GDM tanısı, 24-28 haftalar arasında, 75 gr OGTT (oral glukoz tolerans testi) uygulanarak, açlık ve 1.st, 2.st glukoz düzeyi ölçülerek kliniğimizde değerlendirilmektedir. Normal değerleri açlık <92mg/dl, 1.st <180 mg/dl, 2.st <153 mg/dl normal değer aralıkları olarak alınmıştır. En az 1 adet yüksek değeri olan hastaya GDM tanısı konulmuştur. GDM tanısı konulan hastaların 75 gr oral glukoz tolerans testi sonuçları elektronik datalardan doğrulanarak, kayıt edildi.

Preeklampsi tanısı; 20. gebelik haftasından sonra kan basıncının 140/90 mmHg ve üstünde olmasına; proteinüri (24 saatlik idrarda 300mg protein veya idrar protein/kreatinin oranı $\geq$ 0.3 veya spot idrarda dipstickle +1 protein saptanması) eşlik etmesi veya trombositopeni (platelet <100.000/ μ L), renal yetmezlik (kreatinin > 1.1mg/dl veya bazaline göre ikiye katlanması), karaciğer tutulumu (serum transaminaz düzeylerinin ikiye katlanması), serebral semptomlar

(başağrısı, vizüel semptomlar, konvülzyonlar), pulmoner ödem semptomlarından ve laboratuvar bulgularından birinin eşlik etmesi ile konulan hastalar kayıt altına alındı.

Doğum şekli ve doğum zamanı, preterm ya da term doğum olduğu kayıtlara eklendi. Preterm doğum tanımlaması için 37 hafta altı doğumlar ele alındı. Gebelik haftası ise; maternal son adet tarihi ya da ilk üç ayda yapılan ultrasonografik crown-rump length (CRL) ölçümüne göre belirlendi. Yenidoğanların boy, kilo ve cinsiyetleri not edildi.

Gebelerden her üç trimesterde alınan ve doğum sonrası fetal korddan alınan kanın EDTA'lı tüplere konulduğu; alınan kanların, Thermo scientific marka Heraeus Megafuge 40R Centrifuge model cihazda 3800 RPM' de 5 dakika santrifüjlendiği, plazmaları ayrılarak kanlar -80°C dolaba kaldırıldığı, tüm numuneler toplandığında, numuneler dolaptan çıkarılarak LC-MS/MS yöntemi ile THERMO- SCIENTIFIC ULTIMATE 3000 cihazı ile D vitamini düzeyi ölçüldüğü merkez biyokimya laboratuvarından öğrenildi.

3.2. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analiz için IBM SPSS 20 (Statistics Programme for Social Scientists) (USA) programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu için Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli veriler Ortalama $\pm$ Standart Sapma, normal dağılıma uymayan sürekli veriler Ortanca ve

min-maks olarak, kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Bağımsız gruplar arasında normal dağılıma uymayan iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi; normal dağılım gösteren iki grup verilerinin karşılaştırılmasında Student-t testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı ikiden fazla değişkenin karşılaştırılmasında Friedman testi kullanıldı, değişkenler arasında fark tespit edildiğinde ise gruplar ikili olarak Wilcoxon testi ile karşılaştırılarak farkı yaratan grup tespit edildi. Değişkenler arasında korelasyon tespiti için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. Bağımsız kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare veya Fisherin Exact testi kullanıldı ve $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir. Hastaların ortalama yaşı $29\pm5,4$ idi. Ortalama gravida $2\pm0,9$; ortalama parite $1\pm0,7$ idi. Hastaların 21’i (%11,7) sigara içmekteydi. Hastaların 101’inin (%56,4) doğum şekli NVYD iken 78’inin (%43,6) C/S idi.

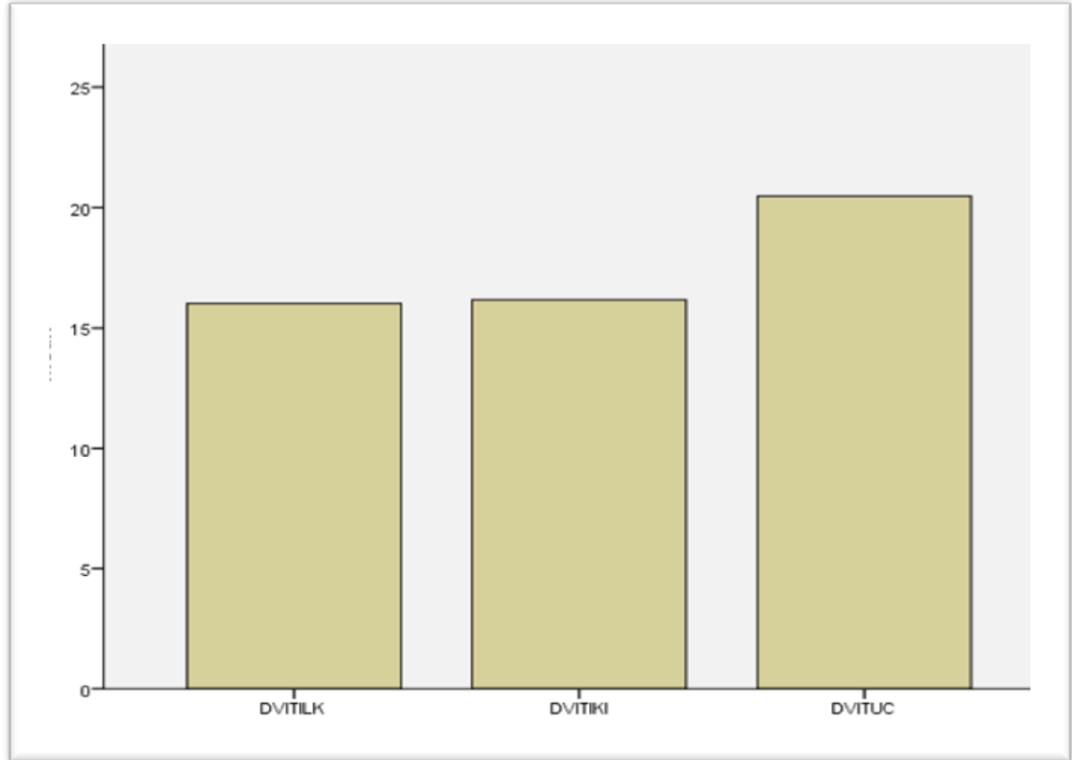
Tablo 1: Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri		
		n:179
Yaş, ortalama (ss)		$29\pm5,4$
Gravida, ortalama (ss)		$2\pm0,9$
Parite, ortalama (ss)		$1\pm0,7$
Sigara içen, n (%)		21 (11,7)
Hipotiroidi, n (%)		13 (7,3)
Doğum şekli	NVYD, n (%)	101 (56,4)
	C/S, n (%)	78 (43,6)
C/S Endikasyonu	Mükerrer, n (%)	39 (21,8)
	CPD, n (%)	17 (9,5)
	Makrozomi, n (%)	8 (4,5)
	Prezentasyon anomalisi, n (%)	3 (1,7)

	AFD, n (%)	6 (3,4)
	Elektif, n (%)	4 (2,3)
Primipar- multipar	Primipar, n (%)	84 (46,9)
	Multipar, n (%)	56 (31,3)
Doğum haftası, ortalanca (min-maks)		39 (32-41)
GDM, n (%)		8 (4,5)
Preeklampsi, n (%)		5 (2,8)
Doğum kilosu, g (ss)		3270±440
Makrozomi, n (%)		14 (7,8)
DDA, n (%)		7 (3,9)
Preterm doğum, n (%)		11 (6,1)
SGA, n (%)		2 (1,1)
Kolestaz, n (%)		1 (0,6)

Trimesterlere göre Vitamin D düzeyinin karşılaştırılması Tablo 2’ de gösterilmiştir. Üçüncü trimesterde ölçülen ortalama vitamin D düzeyi birinci ve ikinci trimestere göre belirgin olarak yüksek saptandı (p değeri her ikisi için de <0,001). Bir ve ikinci trimesterde ölçülen vitamin D düzeyleri ise benzer idi (p:0,961) (Şekil 1).

Tablo 2: Trimesterlere göre vitamin D düzeyinin karşılaştırılması				
	Trimester I	Trimester II	Trimester III	p
Vitamin D, ortalama (IQR)	12 (10-21)	15 (10-20)	17 (12-23)	<0,001

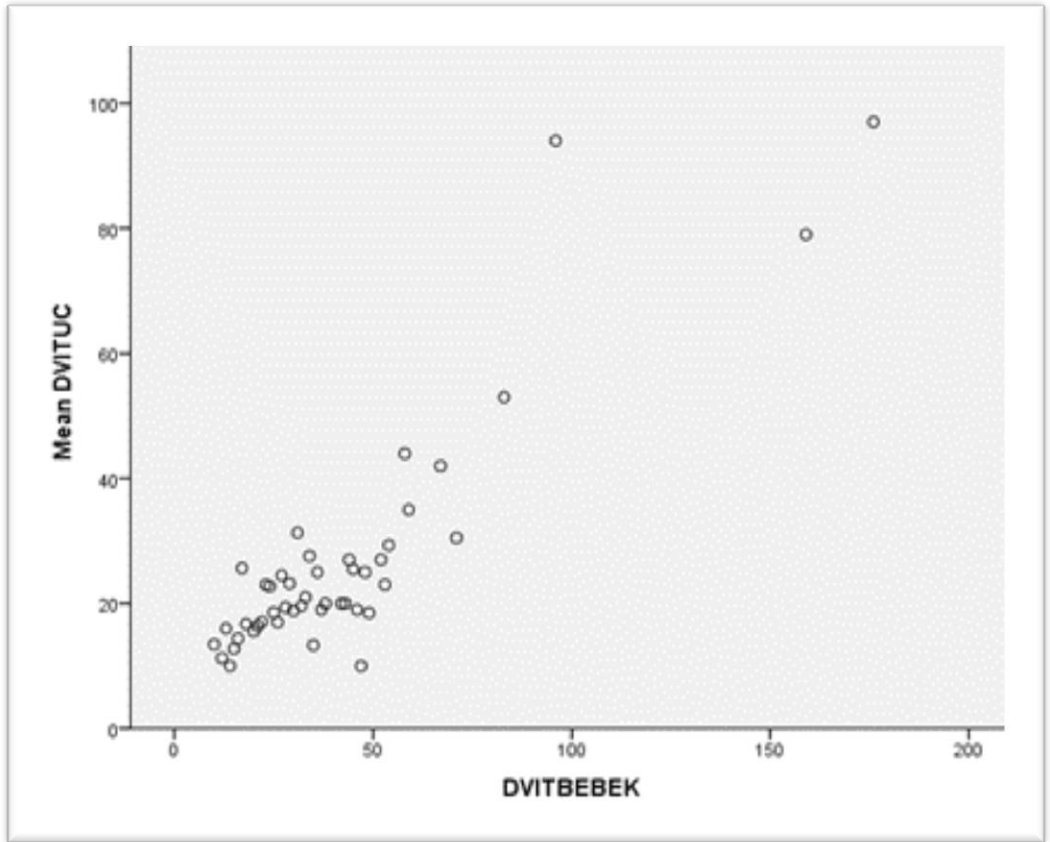
Friedman, Wilcoxon testi



Şekil 1: Trimesterlere göre Vitamin D düzeyinin karşılaştırılması

Bebek vitamin D düzeyi ile annenin üçüncü trimester vitamin D düzeyi ile korelasyon analizi Tablo 3’ de gösterilmiştir. Bebek vitamin D düzeyi ile üçüncü trimester anne vitamin D düzeyi arasında ise pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$ / $R: 0,694$).

Tablo 3: Bebek kord kanı vitamin D düzeyi ile annenin üçüncü trimester vitamin D düzeyi ile Korelasyon Analizi		
	Vitamin D III. Trimester	
	R	p
Vitamin D Bebek	0,694	<0,001



Şekil 2: Bebek vitamin D düzeyi ile annenin üçüncü trimester vitamin D düzeyi ile Korelasyon Grafiği

Birinci trimester vitamin D düzeyi yetersiz olanlar ile olmayanların karşılaştırılması Tablo 4’ de gösterilmiştir. İki grubun da ortalama yaş değeri benzer idi (p: 0,051). Gruplar arasında GDM, preeklampsi, makrozomi, SGA, C/S ile doğum, preterm doğum, IUGR görülme sıklığı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Her iki grupta hipotiroidik olanlar, sigara kullananlar benzer oranda idi. Her iki grubun ortalama BMI’si benzer idi.

Tablo 4: Birinci Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması			
	Vitamin D Düzeyi Birinci Trimester		
	<20ng/ml n:106	≥20ng/ml n:73	p
Yaş, ortalama yıl (min-maks)	28 (19-41)	30 (20-47)	0,051
GDM, n (%)	3 (2,8)	5 (6,9)	0,272
Preeklampsi, n (%)	3 (2,8)	2 (2,7)	1,000
Makrozomi, n (%)	7 (6,6)	7 (9,6)	0,465
SGA, n (%)	5 (4,7)	2 (2,7)	0,702
C/S, n (%)	23 (26,4)	15 (28,8)	0,758
Preterm doğum, n (%)	4 (3,8)	3 (4,1)	1,000
IUGR, n (%)	8 (7,5)	3 (4,1)	0,529
Hipotiroidi, n (%)	9 (8,5)	4 (5,5)	0,446
Sigara, n (%)	11 (10,4)	10 (13,7)	0,497
BMI, kg/m ² (ss)	26±4,3	25±4,3	0,626

Ki-kare, Fisherin Exact testi

İkinci trimester vitamin D düzeyi yetersiz olanlar ile olmayanların karşılaştırılması Tablo 5’ de gösterilmiştir. İki grubun da ortalama yaş değeri benzer idi (p: 0,096). Gruplar arasında GDM, preeklampsi, SGA, C/S ile doğum, preterm doğum, IUGR görülme sıklığı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Vitamin D düzeyi yeterli olanlarda makrozomik bebek sıklığı (%20) yetersiz olanlardan (%3,7) belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p <0,001). Her iki grupta hipotiroidik olanlar, sigara kullananlar benzer oranda idi.

Tablo 5: İkinci Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması			
	Vitamin D Düzeyi İkinci Trimester		
	<20 ng/ml n:134	≥20 ng/ml n:45	p
Yaş, ortalama yıl (min-maks)	28 (19-47)	31 (20-41)	0,096
GDM, n (%)	5 (3,7)	3 (6,8)	0,410
Preeklampsi, n (%)	4 (3,0)	1 (2,2)	1,000
Makrozomi, n (%)	5 (3,7)	9 (20)	0,001
SGA, n (%)	6 (4,5)	1 (2,2)	0,681
C/S, n (%)	29 (27,4)	9 (27,3)	0,992
Preterm, n (%)	3 (2,2)	4 (8,9)	0,068
IUGR, n (%)	8 (6,0)	3 (6,7)	1,000
Hipotiroidi, n (%)	8 (6,0)	5 (11,1)	0,317
Sigara, n (%)	16 (11,9)	5 (11,1)	0,881
BKİ, kg/m ² (ss)	26±4,3	26±4,2	0,880

Ki-kare, Fisherin Exact testi

Üçüncü trimester vitamin D düzeyi yetersiz olanlar ile olmayanların karşılaştırılması Tablo 6’ da gösterilmiştir. İki grubun da ortanca yaş değeri benzer idi (p: 0,107). Gruplar arasında GDM, preeklampsi, makrozomi, C/S ile doğum, preterm doğum, IUGR görülme sıklığı açısından belirgin bir fark izlenmedi. Vitamin D düzeyi yetersiz olanlarda SGA bebek sıklığı (%6,3) yeterli olanlardan (%0) belirgin olarak yüksek saptanmıştır (OR:1,067 (1,017-1,120) p: 0,045). Her iki grupta hipotiroidik olanlar, sigara kullananlar benzer oranda idi. Her iki grubun ortalama BMI’si benzer idi.

Tablo 6: Üçüncü Trimester Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması			
	Vitamin D Düzeyi Üçüncü Trimester		
	<20ng/ml n:111	≥20ng/ml n:68	p
Yaş, ortanca yıl (min-maks)	28 (19-47)	30 (19-41)	0,107
GDM, n (%)	5 (4,5)	3 (4,5)	1,000
Preeklampsi, n (%)	4 (3,6)	1 (1,5)	0,651
Makrozomi, n (%)	6 (5,4)	8 (11,8)	0,124
SGA, n (%)	7 (6,3)	0 (0)	0,045
C/S, n (%)	23 (26,1)	15 (29,4)	0,676
Preterm doğum, n (%)	3 (2,7)	4 (5,9)	0,429
IUGR, n (%)	8 (7,2)	3 (4,4)	0,537
Hipotiroidi, n (%)	10 (9,0)	3 (4,4)	0,375
Sigara, n (%)	12 (10,8)	9 (13,2)	0,625
BMI, kg/m ² (ss)	26±4,5	25±3,9	0,068

Ki-kare, Fisherin Exact testi

DDA olanlar ile olmayanların karşılaştırılması Tablo 7’ de gösterilmiştir. DDA görülenlerde preterm doğum (%28,6) ve IUGR (%71,4) sıklığı görülmeyenlere göre (%2,9 ve %3,5) belirgin olarak yüksek saptanmıştır. DDA görülenlerin üçüncü trimesterde ölçülen vitamin D düzeyi yetersiz olan hasta oranı (%100); DDA görülmeyenlerden belirgin olarak yüksek saptanmıştır (p:0,045).

Tablo 7: DDA Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması			
	DDA		
	Olmayan n:172	Olan n:7	p
Yaş, ortalanca yıl (min-maks)	28 (19-47)	30 (19-41)	0,797
GDM, n (%)	8 (4,7)	0 (0)	1,000
Preeklampsi, n (%)	4 (2,3)	1 (14,3)	0,183
Makrozomi, n (%)	14 (8,1)	0 (0)	1,000
C/S, n (%)	35 (26,3)	3 (50,0)	0,345
Preterm doğum, n (%)	5 (2,9)	2 (28,6)	0,025
IUGR, n (%)	6 (3,5)	5 (71,4)	<0,001
Hipotiroidi, n (%)	13 (7,6)	0 (0)	1,000
Sigara, n (%)	20 (11,6)	1 (14,3)	0,589
Vitamin D birinci trimester<20ng/ml	101 (58,7)	5 (71,4)	0,702
Vitamin D ikinci trimester<20ng/ml	123 (71,5)	6 (85,7)	0,675
Vitamin D üçüncü trimester<20ng/ml	104 (60,5)	7 (100)	0,045
BMI, kg/m ² (ss)	26±4,5	25±3,9	0,068

Ki-kare, Fisherin Exact testi

Doğumdan sonra bebek kord kanından bakılan D vitamin düzeyi yetersiz olan grupta bebek doğum kilosu belirgin olarak düşük saptanmıştır (p:0,006). Bu grupta ortalama doğum zamanı ise 38. gebelik haftasıdır. D vitamin düzeyi yeterli olan grupta ise ortalama doğum zamanı 39. gebelik haftasıdır. Her iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır (p:0,027).

Tablo 8 :Bebek kord kanı Vitamin D Düzeyi Yetersiz Olanlar İle Olmayanların Karşılaştırılması			
	Vit D Düzeyi		
	<20 ng/ml n:55	≥20 ng/ml n:124	p
Bebek kilosu (gr)	3115±548,3	3332±370,2	0,006
Doğum haftası, (IQR)	38 (37-39)	39 (38-40)	0,027

Bağımsız örneklem t testi

Mann-Whitney U testi

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ülkemizde gebelerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda D vitamini eksikliğinin ortalama %64 olduğu; bu yüksek oranın yetersiz D vitamini alımı, yaşam tarzına bağlı olarak güneşin UV ışınlarıyla karşılaşılmasında yetersizlik gibi nedenlerden kaynaklandığı belirtilmektedir [152]. Vitamin D eksikliği, çalışmalarda değişik prevalanslarda görülmektedir. Bu duruma farklı kültürlerin, farklı giyim tarzlarının ve yaşanan enlemin etkisi büyüktür.

Çalışmamızda ilk trimesterde D vitamini yetersizliği %59, ikinci trimesterde D vitamini yetersizliği %72, üçüncü trimesterde D vitamini yetersizliği %62 olarak saptandı.

Vitamin D eksikliğinin uzun dönem sonuçları henüz aydınlatılamamıştır. Bu konuda ülkemizde ve dünya çapında yapılmış olan çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmaların bir kısmında D vitamini yetmezliği ile gebelik komplikasyonları ve fetal gelişim arasında anlamlı ilişki gösterilmişken, bir kısmında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmaların büyük çoğunluğunda ilk trimester ya da ikinci trimesterde ölçülen maternal vitamin D düzeyinin gebelik ve neonatal sonuçları değerlendirilmiştir. Son raporlar gözlemsel çalışmalar ile randomize kontrollü çalışmalar arasındaki uyumsuzluğu ortaya koymuştur. Bu durum da D vitamininin genel sağlık için korelasyonlu bir belirteç olma ihtimalinin daha yüksek olduğunu ve nedensel olarak bir hastalığa dahil olmadığını belirtmiştir [54]. Gebelikte optimal vitamin D düzeyleri belirlenmemiştir ve bu konu araştırma alanı olmaya devam etmektedir.

Çalışmamızda her üç trimester döneminde bakılan D vitamin düzeyleri karşılaştırılmıştır. Ve bu düzeylerin doğumda bebek kord kanında bakılan D vitamin düzeyi ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Literatürde her üç trimester değerlerini karşılaştıran, obstetrik ve neonatal sonuçlara etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

Birinci trimester vitamin D ortanca değeri 12 ng/ml, ikinci trimester ölçülen vitamin D ortanca değeri 15 ng/ml, üçüncü trimesterde bakılan vitamin D ortanca değeri ise 17 ng/ml olarak saptandı. Üçüncü trimesterde ölçülen ortanca vitamin D düzeyi, birinci ve ikinci trimestere göre belirgin olarak yüksek saptandı (p değeri her ikisi için de $<0,001$). Bir ve ikinci trimesterde ölçülen vitamin D düzeyleri ise benzer idi (p:0,961). Bebek kord kanı vitamin D düzeyi ile üçüncü trimester maternal vitamin D düzeyi arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon saptanmıştır (p $<0,001$ / R: 0,694). Kord kanında D vitamini yetersizliğinin tespit edilme oranlarının artması, yenidoğan ve infantlarda sağlık komplikasyonları riski nedeniyle klinik olarak önemlidir. 2016 yılında Dangard ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada üçüncü trimesterde bakılan 25(OH)D vitamin düzeyleri ile fetal gelişim arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bebek doğum kilosu ve ilk 14 gün içinde ölçülen boy uzunluğu ele alınmıştır. Maternal üçüncü trimester 25(OH)D vitamin düzeyi ile bebek boy uzunluğu ölçümünün korele olduğu, bebek kilosu ile ilişki olmadığı ortaya konmuştur. Maternal D vitamin konsantrasyonlarının gebeliğin geç dönemlerinde, kord kanından daha yüksek olduğunu göstermişlerdir [153]. Çalışmamızda, üçüncü trimester maternal D vitamin düzeyi ile bebek kord kanı D vitamin düzeyi arasında pozitif yönde orta

düzeyde bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca kord kanı D vitamin düzeyi yetersiz olan grupta bebek doğum kilosu ve annenin doğum yaptığı hafta anlamlı olarak düşük saptanmıştır. 2014 yılında Slovenya’da Dovnik ve ark.’nın yapmış olduğu yayında, çalışmamızda da saptadığımız gibi yenidoğanların ortalama D vitamini düzeyleri annelerinden daha yüksek saptanmıştır, ancak maternal ve yenidoğan D vitamini değerleri arasında kuvvetli düzeyde korelasyon olduğu gösterilmiştir [154]. 2017 yılında Eggemoen ve ark.’nın 719 ikinci trimesterde olan gebe ile yaptığı çalışmada; maternal 25(OH)D düzeyi yetersiz ve normal aralıkta olan gruplar arasında, bebek doğum kilosu, boy uzunluğu, abdominal çevre ölçümü açısından bakıldığında fark saptanmamıştır [137]. 2017 yılında 1040 Avustralyalı gebe ile yapılan çalışmada kord kanı 25(OH)D vitamin düzeyleri ile doğum ölçüleri, nörogelişimsel durumları arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bulguları kordon kanı 25(OH)D’nin genel büyümeyi veya nörogelişimi etkilemesinin muhtemel olmadığını, ancak bebeklik döneminde dil gelişimi ile zayıf şekilde ilişkili olabileceğini göstermiştir [7].

Preeklampsi; gebeliklerin %2-8’ini komplike eden, 20. gebelik haftasından sonra yüksek kan basıncı ve proteinüri ile giden gebeliğe özgü multisistemik bir hastalık olması nedeni klinik öneme sahiptir. Literatürde preeklampsi ve D vitamini eksikliği ilişkisini araştıran çalışmalar mevcuttur. Maternal vitamin D eksikliğin preeklampsi patofizyolojisine katkısının altında yatan birçok olası biyolojik mekanizma vardır. Anormal plasenta implantasyonu, maternal-fetal arayüzde vasküler endotel disfonksiyonu ve aşırı inflamasyon preeklampsiyi karakterize eder [84]. Bu nedenle; preeklampsi ile arasında ilişki olabileceğini

vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Buna karşın; bu ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da vardır. Çalışmamızda her üç trimester 25(OH)D vitamin düzeyi ile ilgili değerlendirme yapılmıştır. D vitamin düzeyi yetersiz olan grupta preeklampsi sıklığı sayısal olarak fazla gözükse bile D vitamin düzeyi yetersiz olan ve normal aralıktaki olan iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Çalışmamızda olduğu gibi Amerika’da 200 hasta ile preeklampsi, Malezya’da 680 hasta ile gebelik sonuçları, 2011 yılında multi-etnik kökenli 151 hasta ile yapılmış, preeklampsi ve diyabetes mellitus ile ilişkinin araştırıldığı her üç yayında da D vitamin düzeyi yetersiz olan hastalarla preeklampsi sıklığı arasında fark saptanmamıştır [94, 96, 97]. Bodnar ve ark.’nın yaptığı bir diğer çalışmada; maternal vitamin D eksikliği ile şiddetli preeklampsi arasında ilişki olabileceği bulunmuş ama hafif tipi ile ilişki ortaya konulamamıştır [80]. Wei ve ark.’nın yaptığı çalışmada vitamin D eksikliğinde preeklampsi riski artmış olarak bulunmuştur. Bu çalışmada destekleyici faktör olarak, plasental büyüme faktörü de anlamlı olarak düşük bulunmuştur [155]. 2016 yılında, 2539 hasta ile, on üç farklı merkezde, Amerika’da yapılan çalışmada, ikinci trimesterde olan gebelerde 25(OH)D düzeyi ölçülmüş ve yetersizlik olan ($<30\text{nmol/l}$) grupta erken başlangıçlı preeklampsi görülme sıklığı 2,1 kat yüksek saptanmıştır. Ayrıca 35 hafta altında olan preterm doğum sıklığı da 1,48 kat fazla grlmştir. İnflamasyon, preeklampsi, preterm eylem ve vitamin D düzeyleri ile ilişkilendirildiğinden çalışmada c-reaktif protein (CRP) düzeyleri de değerlendirilmiştir [18]. D vitamininin biyolojik olarak aktif metaboliti olan kalsitriolün, sinstiyotrofoblastta estradiol üretimini uyarak veya D vitamini

reseptörlerinin bulunduğu vasküler düz kas hücrelerinde lokal etkilerle maternal kan basıncını etkileyebileceği düşünülmektedir. Araştırmalar erken başlangıçlı preeklampsinin kötü implantasyon, spiral arter remodellingi ve plasental gelişimden kaynaklandığını göstermektedir. Placenta tarafından üretilen, kalsitriolün gen transkripsiyonunu etkilediği başta VEGF olmak üzere anjiyogenik ve anti-anjiyogenik faktörler maternal dolaşımda serbest bırakılır ve bu faktörler, erken dönem preklampsiye yol açan maternal vasküler hasar için en muhtemel adaylar gibi görülmektedir. Bu açıklamalar sadece hipotez olarak kalmıştır, altta yatan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. 2018 yılında Callaghan ve Kiely tarafından yapılan derlemede 37 adet sistematik review ve gözlemsel çalışma ele alınmıştır. Maternal vitamin D durumu veya diyetle alınan D vitamin replasmanının gebelikteki hipertansif hastalıkların görülme sıklığına etkisini ortaya koymaya çalışmışlardır. Bugüne kadar yapılan sistematik incelemeler, D vitamininin gebelik hipertansif hastalıklarına karşı korunma potansiyeli ile ilgili kesin sonuçlar çıkaramamıştır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar preeklampsinin önlenmesiyle sınırlıdır ve mevcut kanıt temeli zayıftır ve yüksek bias riskine tabidir. Gözlemsel kohort çalışmaları, D vitamini eksikliği ile artan preeklampsi riski arasında pozitif bir ilişki olduğunu göstermektedir, ancak sonuçlar suboptimal klinik fenotipleme, eksik konu karakterizasyonu ve çalışmalar arasındaki büyük heterojenlik nedeni ile yol gösterememektedir [21].

GDM, tüm dünyada gebeliklerin %15-20' sini komplike eder ve insidansı, obezitenin de artışıyla gittikçe artmaktadır. D vitamini ve GDM arasındaki ilişkinin olası biyolojik mekanizmaları insülin sensitif dokular, pankreastaki

kalsiyum havuzu, genetik çeşitlilik ve inflamasyon üzerinedir [111]. Vitamin D, doğrudan pankreatik β hücreleri etkiler. Pankreatik β hücrelerinde hem VDR hem de 1 α hidroksilaz eksprese edildiği bulunmuştur [112]. Vitamin D intrasellüler kalsiyumu, insülin rezistansını arttırarak regüle eder, glukozun hedef dokulara transportunu kolaylaştırır. Ayrıca, diabette insülin direnci ile ilgili sistemik inflamasyonu azaltır [113]. GDM ile D vitamini eksikliği ilişkisini destekleyen çalışmalar mevcuttur. 515 gebe ile Suudi Arabistan'da yapılan kohort çalışmasında GDM tanısı 75 gr OGTT ile konulmuştur ve maternal 25(OH)D düzeyi 50mmol/l nin altında olan grupta GDM sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. GDM saptanan grupta gebelik öncesi BMI, HbA1c de korele edilmiştir [156]. Bao ve ark.'nın yaptığı çalışmada, diyet ve toplam D vitamini alımları da GDM riski ile ters ilişkili bulunmuştur, ancak değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır [25]. Hu ve ark.'nın yaptığı 29 gözlemsel çalışmayı içeren metaanalizde, 28982 hasta dahil edilmiştir. GDM diagnostik kriterleri ve vitamin D cut off değerleri çalışmalar arasında farklılık gösterse de; 25(OH)D düzeyi GDM olan olgularda anlamlı olarak düşük saptanmıştır [116]. Finlandiya'da 2017 yılında yapılan çalışmada 11. gebelik haftasında ve doğum anında bebek kord kanında 25(OH)D düzeyleri değerlendirilmiştir. Maternal 25(OH)D konsantrasyonları GDM ve GDM olmayan annelerde benzer olduğu görülmüştür. İlginç bir şekilde, gebelik D vitamini durumu doğum ağırlığıyla pozitif olarak ilişkilendirilmiş, ancak yenidoğan D vitamini durumu ile doğumdaki baş çevresi arasında ters bir ilişki gözlenmiştir [157]. Çalışmamızda olduğu gibi, Eggemoen ve ark.'nın 745 farklı etnik kökünde gebe ile yaptığı

Çalışmada, D vitamin eksikliğinin GDM ve glukoz metabolizması üzerinde etkili olmadığını gösterilmiştir [121]. Park ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışmada; 3 trimesterde 25(OH)D düzeylerine bakılmış, GDM ile arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada ayrıca; 1.trimester vitamin D düzeyi ile insülin direnci ve β hücre fonksiyonu arasındaki ilişki de değerlendirilmiş ve anlamlı ilişki saptanmamıştır [158]. Bu alışma da çalışmamızdaki sonuçları desteklemektedir.

Çalışmamızda, makrozomik fetüs sıklığı literatürde belirtilenin aksine ikinci trimester D vitamin düzeyi normal olan grupta anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p:0,001). Bu durum, makrozomik fetüs sayısının ve örneklemdeki hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir, tesadüfi saptanılan bir bulgu olduğu düşünülmüştür.

Bazı gözlemsel çalışmalar, gebelik sırasındaki D vitamin seviyelerinin fetal kemik gelişimi ve büyümesi üzerinde etkili olabileceğini göstermiştir. Gebelikte serum kalsiyum düzeyindeki yetersizlik ve D vitamin eksikliği ile preterm doğum arasında ilişkiyi araştıran birçok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda, nc trimester D vitamin düzeyi <20 ng/ml olan grupta SGA bebek oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p:0,045). Ayrıca bebek doğum kilosu 2500 gr altında olan düşük doğum ağırlıklı grupta preterm doğum oranı anlamlı olarak yüksek gözlenmiştir (p:0,025). Düşük doğum ağırlığı olan grupta üçüncü trimester 25(OH)D vitamin düzeyleri anlamlı olarak yetersiz saptanmıştır (p:0,045). Hollanda'da Miliku ve ark.'nın ikinci trimesterde 25(OH)D vitamin düzeyi baktığı 7098 gebeyi içeren çalışmada, düşük vitamin D

konsantrasyonlarının orantılı fetal büyüme kısıtlılığı, SGA ve preterm doğum sıklığında artışla ilişkili olduğunu saptamışlardır [126]. 2017 yılında Mohamed ve ark. tarafından yapılan çalışmada maternal 25(OH)D vitamin ve kortikotropin releasing hormon (CRH) düzeyleri ile preterm doğum sıklığı değerlendirilmiştir. CRH ve D vitamininin inflamatuvar süreçle ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Düşük maternal D vitamini düzeyi ve dolaşımdaki yüksek kortikotropin salgılayan hormon, preterm doğum ile ilişkilidir. Ancak term doğumlarda ilişki saptanmamıştır. Bu risk faktörlerinin bağımsız mı yoksa ilişkili mi olduğu ortaya konulamamıştır [159]. Bahsedilen yayınlar çalışmamızı destekler niteliktedir. Tam aksini iddia eden çalışmalar da mevcuttur. 2017 yılında Tayland'da yapılan çalışmada, serum 25-hidroksivitamin D konsantrasyonları, D vitamini eksikliği ve yetersizliğinin prevalansı preterm doğum eylemi ve kontrol grubu arasında farklı saptanmamıştır. Maternal serum 25(OH)D vitamin düzeyleri Tayland popülasyonunda erken doğum eylemini tahmin edememiştir [130].

Çalışmamızda her üç trimesterde bakılan 25(OH)D düzeyleri yetersiz olan grupta C/S ile doğum sayıca fazla olsa da anlamlı fark saptanmamıştır. Yuan ve ark.'nın 1924 gebe ile yaptığı yayında, D vitamini eksikliğinin, Çinli gebe kadınlarda oldukça ciddi bir sorun olduğuna değinilmiş ancak maternal serum 25(OH)D konsantrasyonlarının sezaryen riskinin artmasıyla ilişkili olduğuna dair kanıt saptanmamıştır. Sadece anormal gebelik öyküsü olmayan kadınlarda, daha yüksek 25(OH)D (> 75.0 nmol / L) konsantrasyonlarının sezaryen riskini önemli ölçüde azaltabileceği gösterilmiştir [125]. Scholl ve ark.'nın yaptığı çalışmada 1153 düşük gelirli ve azınlık bir grupta prospektif veriler kullanılarak D vitamini

eksikliği ile sezaryen doğum riski arasındaki ilişkiyi incelenmiştir. D vitamini eksikliği olan kadınlarda sezaryen doğum riski anlamlı derecede artmış olarak saptanmıştır. Özel endikasyonlar incelendiğinde ise uzamış doğum eylemi ve sezaryen ile doğum sıklığında 2 kat artmış risk saptanmıştır [123].

2018 yılında Avustralya ve Yeni Zelandalı gebe kadın popülasyonundaki D vitamini durumu hakkındaki mevcut literatüre katkı ve gebeliğin erken döneminde normal dolaşımdaki 25(OH)D seviyelerine ilişkin görüş sağlamak amacıyla dizayn edilmiş çalışmada, gebelik sonuçları değerlendirilmiştir. İlk trimester yüksek serum 25(OH)D'nin GDM gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Diğer sonuçlarla ilişkili anlamlı fark saptanmamıştır [14]. Yine Hindistan'da 826 gebe ile yapılan maternal D vitamin düzeyleri ve neonatal sonuçlarla ilişkinin değerlendirildiği çalışmada, yenidoğanın antropometrik ölçümleri, SGA, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum ile maternal D vitamin düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır [58]. Lee ve ark.'nın 575 gebe ile yaptığı vitamin D eksikliğinin gebelik sonuçlarına etkisini değerlendirdikleri çalışmada, 412 hastada D vitamin düzeyleri düşük (20 ng/ml) saptanmıştır. Bu bulgu çalışmamızdaki ile benzerdir. Maternal D vitamin düzeyi düşük saptanan grupta yalnızca GDM sıklığında artış saptanmıştır. Gebeliğin hipertansif hastalığı, preeklampsi, preterm doğum, IUGR, antenatal enfeksiyon, anemi, doğum şekli, neonatal antropometrik ölçümleri açısından fark saptanmamıştır [97].

Sonuç olarak; çalışmamızda preeklampsi, GDM, doğum şekli, doğum haftası ile D vitamin eksikliği ilişkisi saptanmamıştır. Üçüncü trimester 25(OH)D vitamin düzeyinin kord kanı ile korele olduğu izlenmiştir. Bebek kord kanında D

vitamin düzeyi 20 ng/ml altında olan grupta bebek doğum kilosu ve doğum haftası anlamlı olarak düşük saptanmıştır. D vitamini eksikliği ile SGA ve düşük doğum ağırlığı arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir. Vitamin D eksikliği dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygın görülen bir durumdur. Vitamin D eksikliği sonucunda ortaya çıkabilecek maternal ve fetal komplikasyonlar hala araştırılmaktadır, daha kapsamlı ve fazla hasta ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Weinert, L.S. and S.P. Silveiro, *Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review*. Matern Child Health J, 2015. 19(1): p. 94-101.
2. Mulligan, M.L., et al., *Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation*. Am J Obstet Gynecol, 2010. **202**(5): p. 429 e1-9.
3. Perez-Lopez, F.R., P. Chedraui, and A.M. Fernandez-Alonso, *Vitamin D and aging: beyond calcium and bone metabolism*. Maturitas, 2011. **69**(1): p. 27-36.
4. De-Regil, L.M., et al., *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012(2).
5. Parlak, M., et al., *Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey*. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2015. **28**(5): p. 548-551.
6. Halicioglu, O., et al., *Vitamin D deficiency in pregnant women and their neonates in spring time in western Turkey*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 2012. **26**(1): p. 53-60.
7. Gould, J.F., et al., *Association of cord blood vitamin D with early childhood growth and neurodevelopment*. Journal of Paediatrics and Child Health, 2017. **53**(1): p. 75-83.
8. Brannon, P.M., *Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: beyond bone health and growth*. Proceedings of the Nutrition Society, 2012. **71**(2): p. 205-212.
9. Grundmann, M. and F. von Versen-Hoynck, *Vitamin D - roles in women's reproductive health?* Reproductive Biology and Endocrinology, 2011. **9**.
10. Shin, J.S., et al., *Vitamin D effects on pregnancy and the placenta*. Placenta, 2010. **31**(12): p. 1027-1034.
11. Tamblyn, J.A., et al., *Immunological role of vitamin D at the maternal-fetal interface*. Journal of Endocrinology, 2015. **224**(3): p. R107-R121.
12. Leffelaar, E.R., T.G.M. Vrijkotte, and M. van Eijsden, *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort*. British Journal of Nutrition, 2010. **104**(1): p. 108-117.
13. Prentice, A., *Vitamin D deficiency: a global perspective*. Nutrition Reviews, 2008. **66**(10): p. S153-S164.

14. Wilson, R.L., et al., *Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome*. BMC Pregnancy and Childbirth, 2018. **18**.
15. Bodnar, L.M., et al., *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2007. **92**(9): p. 3517-3522.
16. Baker, A.M., et al., *A Nested Case-Control Study of Midgestation Vitamin D Deficiency and Risk of Severe Preeclampsia EDITORIAL COMMENT*. Obstetrical & Gynecological Survey, 2011. **66**(5): p. 282-283.
17. Powe, C.E., et al., *First Trimester Vitamin D, Vitamin D Binding Protein, and Subsequent Preeclampsia*. Hypertension, 2010. **56**(4): p. 758-763.
18. Gernand, A.D., et al., *Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial*. Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2017. **124**(12): p. 1874-1882.
19. Zhao, X., et al., *Maternal Vitamin D Status in the Late Second Trimester and the Risk of Severe Preeclampsia in Southeastern China*. Nutrients, 2017. **9**(2).
20. Lechtermann, C., et al., *Maternal Vitamin D Status in Preeclampsia: Seasonal Changes Are Not Influenced By Placental Gene Expression of Vitamin D Metabolizing Enzymes*. Endocrine Reviews, 2014. **35**(3).
21. O'Callaghan, K.M. and M. Kiely, *Systematic Review of Vitamin D and Hypertensive Disorders of Pregnancy*. Nutrients, 2018. **10**(3).
22. Savvidou, M.D., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D levels at 11(+0)-13(+6) weeks in pregnant women with diabetes mellitus and in those with macrosomic neonates*. Bjog-an International Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2011. **118**(8): p. 951-955.
23. Hu, L.M., et al., *Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis*. Cellular Physiology and Biochemistry, 2018. **45**(1): p. 291-300.
24. Ates, S., et al., *Association Between Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women*. Haseki Tip Bulteni-Medical Bulletin of Haseki, 2017. **55**(1): p. 15-20.
25. Bao, W., et al., *Prepregnancy habitual intake of vitamin D from diet and supplements in relation to risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study*. Journal of Diabetes, 2018. **10**(5): p. 373-379.

26. Bodnar, L.M., et al., *Maternal Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentrations Are Associated with Small-for-Gestational Age Births in White Women*. Journal of Nutrition, 2010. **140**(5): p. 999-1006.
27. Wang, H.P., et al., *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring*. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology, 2018. **175**: p. 146-150.
28. Dunlop, A.L., et al., *Maternal Micronutrient Status and Preterm Versus Term Birth for Black and White US Women*. Reproductive Sciences, 2012. **19**(9): p. 939-948.
29. Tabatabaei, N., et al., *Maternal Vitamin D Insufficiency Early in Pregnancy Is Associated with Increased Risk of Preterm Birth in Ethnic Minority Women in Canada*. Journal of Nutrition, 2017. **147**(6): p. 1145-1151.
30. Mohamed, S.A., et al., *Vitamin D and corticotropin-releasing hormone in term and preterm birth: potential contributions to preterm labor and birth outcome*. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. **31**(21): p. 2911-2917.
31. Yuan, Y.D., et al., *Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population*. International Journal of Medical Sciences, 2017. **14**(10): p. 1008-1014.
32. Merewood, A., et al., *Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section*. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2009. **94**(3): p. 940-945.
33. Akoh, C.C., et al., *Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy*. Reproductive Sciences, 2018. **25**(3): p. 414-423.
34. Ergur, A.T., et al., *Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age*. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2009. **1**(6): p. 266-9.
35. Holick, M.F., *Vitamin D and bone health*. Journal of Nutrition, 1996. **126**(4): p. S1159-S1164.
36. More, C., et al., *The effects of pregnancy and lactation on hormonal status and biochemical markers of bone turnover*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **106**(2): p. 209-13.
37. Abrams, S.A., *In utero physiology: role in nutrient delivery and fetal development for calcium, phosphorus, and vitamin*. American Journal of Clinical Nutrition, 2007. **85**(2): p. 604s-607s.

38. Ritchie, L.D., et al., *A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses*. American Journal of Clinical Nutrition, 1998. **67**(4): p. 693-701.
39. Cross, N.A., et al., *Calcium Homeostasis and Bone Metabolism during Pregnancy, Lactation, and Postweaning - a Longitudinal-Study*. American Journal of Clinical Nutrition, 1995. **61**(3): p. 514-523.
40. Bikle, D.D., et al., *Free 1,25-Dihydroxyvitamin-D Levels in Serum from Normal Subjects, Pregnant Subjects, and Subjects with Liver-Disease*. Journal of Clinical Investigation, 1984. **74**(6): p. 1966-1971.
41. Wilson, S.G., et al., *Serum Free 1,25-Dihydroxyvitamin-D and the Free 1,25-Dihydroxyvitamin-D Index during a Longitudinal-Study of Human-Pregnancy and Lactation*. Clinical Endocrinology, 1990. **32**(5): p. 613-622.
42. Turner, M., et al., *Does the Maternal Kidney Contribute to the Increased Circulating 1,25-Dihydroxyvitamin-D Concentrations during Pregnancy*. Mineral and Electrolyte Metabolism, 1988. **14**(4): p. 246-252.
43. Gray, T.K., W. Lowe, and G.E. Lester, *Vitamin-D and Pregnancy - the Maternal-Fetal Metabolism of Vitamin-D*. Endocrine Reviews, 1981. **2**(3): p. 264-274.
44. Hewison, M., et al., *Vitamin D and barrier function: a novel role for extra-renal 1 alpha-hydroxylase*. Molecular and Cellular Endocrinology, 2004. **215**(1-2): p. 31-38.
45. Kovacs, C.S., *Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies*. American Journal of Clinical Nutrition, 2008. **88**(2): p. 520s-528s.
46. Baksi, S.N. and A.D. Kenny, *Acute effect of estradiol on the renal vitamin D hydroxylases in Japanese quail*. Biochem Pharmacol, 1978. **27**(24): p. 2765-8.
47. Nassar, N., et al., *Systematic review of first-trimester vitamin D normative levels and outcomes of pregnancy*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **205**(3): p. 208 e1-7.
48. Holick, M.F., et al., *Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. **97**(4): p. 1153-8.
49. Hollis, B.W. and C.L. Wagner, *Normal serum vitamin D levels*. N Engl J Med, 2005. **352**(5): p. 515-6; author reply 515-6.
50. Holick, M.F., *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(3): p. 266-81.

51. Bouillon, R., A.W. Norman, and P. Lips, *Vitamin D deficiency*. N Engl J Med, 2007. **357**(19): p. 1980-1; author reply 1981-2.
52. *Vitamin D supplementation: Recommendations for Canadian mothers and infants*. Paediatr Child Health, 2007. **12**(7): p. 583-98.
53. De-Regil, L.M., et al., *Vitamin D supplementation for women during pregnancy*. Cochrane Database Syst Rev, 2012(2): p. CD008873.
54. Theodoratou, E., et al., *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials*. BMJ, 2014. **348**: p. g2035.
55. Practice, A.C.o.O., *ACOG Committee Opinion No. 495: Vitamin D: Screening and supplementation during pregnancy*. Obstet Gynecol, 2011. **118**(1): p. 197-8.
56. Prentice, A., *Vitamin D deficiency: a global perspective*. Nutr Rev, 2008. **66**(10 Suppl 2): p. S153-64.
57. Wilson, R.L., et al., *Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome*. BMC Pregnancy Childbirth, 2018. **18**(1): p. 251.
58. Hemalatha, R., et al., *Maternal Vitamin D Status and Neonatal Outcomes*. Indian J Pediatr, 2018. **85**(5): p. 403-404.
59. Lee, J.M., et al., *Vitamin D deficiency in a healthy group of mothers and newborn infants*. Clin Pediatr (Phila), 2007. **46**(1): p. 42-4.
60. Baca, K.M., et al., *Vitamin D metabolic loci and vitamin D status in Black and White pregnant women*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018. **220**: p. 61-68.
61. Davis, L.M., et al., *Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents*. J Pediatr Adolesc Gynecol, 2010. **23**(1): p. 45-52.
62. Alfaham, M., et al., *Vitamin D deficiency: a concern in pregnant Asian women*. Br J Nutr, 1995. **73**(6): p. 881-7.
63. Wang, Y., et al., *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of adverse neonatal outcomes in the Chinese population: A prospective cohort study*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0195700.
64. Sachan, A., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(5): p. 1060-4.

65. Kazemi, A., et al., *High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population*. J Womens Health (Larchmt), 2009. **18**(6): p. 835-9.
66. Nasir, J.A., M. Imran, and S.A.A. Zaidi, *Pattern of Vitamin D among Pakistani Pregnant Women*. J Coll Physicians Surg Pak, 2018. **28**(3): p. 233-237.
67. Naseh, A., S. Ashrafzadeh, and S. Rassi, *Prevalence of vitamin D deficiency in pregnant mothers in Tehran and investigating its association with serum glucose and insulin*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2018. **31**(17): p. 2312-2318.
68. O'Riordan, M.N., et al., *Prevalence of suboptimal vitamin D status during pregnancy*. Ir Med J, 2008. **101**(8): p. 240, 242-3.
69. Krieger, J.P., et al., *Prevalence and determinants of vitamin D deficiency in the third trimester of pregnancy: a multicentre study in Switzerland*. Br J Nutr, 2018. **119**(3): p. 299-309.
70. Egge-moen, A.R., et al., *Vitamin D deficiency and supplementation in pregnancy in a multiethnic population-based cohort*. BMC Pregnancy Childbirth, 2016. **16**: p. 7.
71. Toher, C., et al., *Relationship between vitamin D knowledge and 25-hydroxyvitamin D levels amongst pregnant women*. J Hum Nutr Diet, 2014. **27**(3): p. 261-9.
72. Webb, A.R., L. Kline, and M.F. Holick, *Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin*. J Clin Endocrinol Metab, 1988. **67**(2): p. 373-8.
73. Sloka, S., et al., *Seasonal variation of maternal serum vitamin D in Newfoundland and Labrador*. J Obstet Gynaecol Can, 2009. **31**(4): p. 313-321.
74. Steegers, E.A., et al., *Pre-eclampsia*. Lancet, 2010. **376**(9741): p. 631-44.
75. James, J.L., G.S. Whitley, and J.E. Cartwright, *Pre-eclampsia: fitting together the placental, immune and cardiovascular pieces*. J Pathol, 2010. **221**(4): p. 363-78.
76. Lindheimer, M.D., S.J. Taler, and F.G. Cunningham, *Hypertension in pregnancy*. J Am Soc Hypertens, 2010. **4**(2): p. 68-78.
77. Bulletins--Obstetrics, A.C.o.P., *ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002*. Obstet Gynecol, 2002. **99**(1): p. 159-67.

78. Jim, B. and S.A. Karumanchi, *Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications*. Semin Nephrol, 2017. **37**(4): p. 386-397.
79. Gernand, A.D., et al., *Vitamin D, pre-eclampsia, and preterm birth among pregnancies at high risk for pre-eclampsia: an analysis of data from a low-dose aspirin trial*. BJOG, 2017. **124**(12): p. 1874-1882.
80. Bodnar, L.M., et al., *Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia*. Epidemiology, 2014. **25**(2): p. 207-14.
81. Bodnar, L.M., et al., *Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3517-22.
82. Tabesh, M., et al., *Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. **98**(8): p. 3165-73.
83. Aghajafari, F., et al., *Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies*. BMJ, 2013. **346**: p. f1169.
84. Baker, A.M., et al., *A nested case-control study of midgestation vitamin D deficiency and risk of severe preeclampsia*. J Clin Endocrinol Metab, 2010. **95**(11): p. 5105-9.
85. Haugen, M., et al., *Vitamin D supplementation and reduced risk of preeclampsia in nulliparous women*. Epidemiology, 2009. **20**(5): p. 720-6.
86. Laresgoiti-Servitje, E., *A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia*. J Leukoc Biol, 2013. **94**(2): p. 247-57.
87. Diaz, L., et al., *Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts*. J Reprod Immunol, 2009. **81**(1): p. 17-24.
88. Diaz, L., et al., *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): p. 3876-82.
89. Zhong, W., et al., *Activation of vitamin D receptor promotes VEGF and CuZn-SOD expression in endothelial cells*. J Steroid Biochem Mol Biol, 2014. **140**: p. 56-62.
90. Brodowski, L., et al., *Vitamin D prevents endothelial progenitor cell dysfunction induced by sera from women with preeclampsia or conditioned media from hypoxic placenta*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e98527.
91. Maynard, S.E. and S.A. Karumanchi, *Angiogenic factors and preeclampsia*. Semin Nephrol, 2011. **31**(1): p. 33-46.

92. Grundmann, M., et al., *Vitamin D improves the angiogenic properties of endothelial progenitor cells*. Am J Physiol Cell Physiol, 2012. **303**(9): p. C954-62.
93. Jablonski, K.L., et al., *25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults*. Hypertension, 2011. **57**(1): p. 63-9.
94. Wetta, L.A., et al., *Is midtrimester vitamin D status associated with spontaneous preterm birth and preeclampsia?* Am J Perinatol, 2014. **31**(6): p. 541-6.
95. Fernandez-Alonso, A.M., et al., *First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D(3) status and pregnancy outcome*. Int J Gynaecol Obstet, 2012. **116**(1): p. 6-9.
96. Azar, M., et al., *Serum carotenoids and fat-soluble vitamins in women with type 1 diabetes and preeclampsia: a longitudinal study*. Diabetes Care, 2011. **34**(6): p. 1258-64.
97. Lee, C.L., et al., *Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes*. Horm Mol Biol Clin Investig, 2017. **31**(3).
98. Jovanovic, L. and D.J. Pettitt, *Gestational diabetes mellitus*. JAMA, 2001. **286**(20): p. 2516-8.
99. American Diabetes, A., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2013. **36 Suppl 1**: p. S67-74.
100. American Diabetes, A., *Standards of medical care in diabetes--2014*. Diabetes Care, 2014. **37 Suppl 1**: p. S14-80.
101. Damm, P., et al., *Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark*. Diabetologia, 2016. **59**(7): p. 1396-1399.
102. Kjos, S.L. and T.A. Buchanan, *Gestational diabetes mellitus*. N Engl J Med, 1999. **341**(23): p. 1749-56.
103. Burris, H.H. and C.A. Camargo, Jr., *Vitamin D and gestational diabetes mellitus*. Curr Diab Rep, 2014. **14**(1): p. 451.
104. Ozfirat, Z. and T.A. Chowdhury, *Vitamin D deficiency and type 2 diabetes*. Postgrad Med J, 2010. **86**(1011): p. 18-25; quiz 24.
105. Pittas, A.G., et al., *The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis*. J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(6): p. 2017-29.

106. Chu, S.Y., et al., *Maternal obesity and risk of gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2007. **30**(8): p. 2070-6.
107. Solomon, C.G., et al., *A prospective study of pregravid determinants of gestational diabetes mellitus*. JAMA, 1997. **278**(13): p. 1078-83.
108. Parikh, S.J., et al., *The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxy vitamin D concentrations in healthy adults*. J Clin Endocrinol Metab, 2004. **89**(3): p. 1196-9.
109. Cheng, S., et al., *Adiposity, cardiometabolic risk, and vitamin D status: the Framingham Heart Study*. Diabetes, 2010. **59**(1): p. 242-8.
110. Thuesen, B., et al., *Determinants of vitamin D status in a general population of Danish adults*. Bone, 2012. **50**(3): p. 605-10.
111. Triunfo, S., A. Lanzone, and P.G. Lindqvist, *Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus*. J Endocrinol Invest, 2017. **40**(10): p. 1049-1059.
112. Rejnmark, L., et al., *Non-skeletal health effects of vitamin D supplementation: A systematic review on findings from meta-analyses summarizing trial data*. PLoS One, 2017. **12**(7): p. e0180512.
113. Alvarez, J.A. and A. Ashraf, *Role of vitamin d in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis*. Int J Endocrinol, 2010. **2010**: p. 351385.
114. Poel, Y.H., et al., *Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. Eur J Intern Med, 2012. **23**(5): p. 465-9.
115. Wei, S.Q., et al., *Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(9): p. 889-99.
116. Hu, L., et al., *Maternal Vitamin D Status and Risk of Gestational Diabetes: a Meta-Analysis*. Cell Physiol Biochem, 2018. **45**(1): p. 291-300.
117. Martineau, A.R. and K. Khan, *Maternal vitamin D insufficiency is associated with adverse pregnancy and neonatal outcomes*. Evid Based Med, 2014. **19**(1): p. e4.
118. McManus, R., et al., *Maternal, umbilical arterial and umbilical venous 25-hydroxyvitamin D and adipocytokine concentrations in pregnancies with and without gestational diabetes*. Clin Endocrinol (Oxf), 2014. **80**(5): p. 635-41.

119. Bao, W., et al., *Prepregnancy habitual intake of vitamin D from diet and supplements in relation to risk of gestational diabetes mellitus: A prospective cohort study*. J Diabetes, 2018. **10**(5): p. 373-379.
120. Makgoba, M., et al., *First-trimester circulating 25-hydroxyvitamin D levels and development of gestational diabetes mellitus*. Diabetes Care, 2011. **34**(5): p. 1091-3.
121. Eggemoen, A.R., et al., *Vitamin D, Gestational Diabetes, and Measures of Glucose Metabolism in a Population-Based Multiethnic Cohort*. J Diabetes Res, 2018. **2018**: p. 8939235.
122. Merewood, A., et al., *Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section*. J Clin Endocrinol Metab, 2009. **94**(3): p. 940-5.
123. Scholl, T.O., X. Chen, and P. Stein, *Maternal vitamin D status and delivery by cesarean*. Nutrients, 2012. **4**(4): p. 319-30.
124. Savvidou, M.D., et al., *First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery*. Br J Nutr, 2012. **108**(11): p. 1972-5.
125. Yuan, Y., et al., *Association of Maternal Serum 25-hydroxyvitamin D Concentrations in Second Trimester with Delivery Mode in A Chinese Population*. Int J Med Sci, 2017. **14**(10): p. 1008-1014.
126. Miliku, K., et al., *Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes*. Am J Clin Nutr, 2016. **103**(6): p. 1514-22.
127. Kim, I., et al., *Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants*. Korean J Pediatr, 2018.
128. Arora, S., et al., *Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns and Its Association with Pregnancy Outcomes: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India*. J Obstet Gynaecol India, 2018. **68**(5): p. 389-393.
129. Amegah, A.K., M.K. Klevor, and C.L. Wagner, *Maternal vitamin D insufficiency and risk of adverse pregnancy and birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. PLoS One, 2017. **12**(3): p. e0173605.
130. Bhupornvivat, N. and V. Phupong, *Serum 25-hydroxyvitamin D in pregnant women during preterm labor*. Asia Pac J Clin Nutr, 2017. **26**(2): p. 287-290.
131. Akoh, C.C., et al., *Vitamin D mediates the relationship between placental cathelicidin and group B streptococcus colonization during pregnancy*. J Reprod Immunol, 2017. **121**: p. 42-48.

132. Akoh, C.C., et al., *Low Vitamin D is Associated With Infections and Proinflammatory Cytokines During Pregnancy*. *Reprod Sci*, 2018. **25**(3): p. 414-423.
133. Wang, J., et al., *Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. *Arch Gynecol Obstet*, 2018. **298**(6): p. 1045-1059.
134. von Websky, K., et al., *Impact of vitamin D on pregnancy-related disorders and on offspring outcome*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. **180**: p. 51-64.
135. Curtis, E.M., et al., *Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life*. *Curr Osteoporos Rep*, 2014. **12**(2): p. 194-204.
136. Lawlor, D.A., et al., *Association of maternal vitamin D status during pregnancy with bone-mineral content in offspring: a prospective cohort study*. *Lancet*, 2013. **381**(9884): p. 2176-83.
137. Egge-moen, A.R., et al., *Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study*. *Br J Nutr*, 2017. **117**(7): p. 985-993.
138. Bodnar, L.M., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women*. *J Nutr*, 2010. **140**(5): p. 999-1006.
139. Leffelaar, E.R., T.G. Vrijkotte, and M. van Eijsden, *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort*. *Br J Nutr*, 2010. **104**(1): p. 108-17.
140. Mojibian, M., et al., *The effects of vitamin D supplementation on maternal and neonatal outcome: A randomized clinical trial*. *International Journal of Reproductive Biomedicine*, 2015. **13**(11): p. 687-696.
141. Gernand, A.D., et al., *Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and measures of newborn and placental weight in a U.S. multicenter cohort study*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013. **98**(1): p. 398-404.
142. Wang, H., et al., *Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring*. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2018. **175**: p. 146-150.

143. Roth, D.E., et al., *Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials*. BMJ, 2017. **359**: p. j5237.
144. Litonjua, A.A., et al., *Effect of Prenatal Supplementation With Vitamin D on Asthma or Recurrent Wheezing in Offspring by Age 3 Years: The VDAART Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2016. **315**(4): p. 362-70.
145. Wei, Z., J. Zhang, and X. Yu, *Maternal vitamin D status and childhood asthma, wheeze, and eczema: A systematic review and meta-analysis*. Pediatr Allergy Immunol, 2016. **27**(6): p. 612-9.
146. Fried, D.A., et al., *Maternal and cord blood vitamin D status and childhood infection and allergic disease: a systematic review*. Nutr Rev, 2016. **74**(6): p. 387-410.
147. Sorensen, I.M., et al., *Maternal serum levels of 25-hydroxy-vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring*. Diabetes, 2012. **61**(1): p. 175-8.
148. Miettinen, M.E., et al., *Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring*. Diabetologia, 2012. **55**(5): p. 1291-4.
149. Ariyawatkul, K. and P. Lersbuasin, *Prevalence of vitamin D deficiency in cord blood of newborns and the association with maternal vitamin D status*. Eur J Pediatr, 2018. **177**(10): p. 1541-1545.
150. Marshall, I., et al., *Prevalence and risk factors for vitamin D insufficiency and deficiency at birth and associated outcome*. BMC Pediatr, 2016. **16**(1): p. 208.
151. Karlsson, T., et al., *Lower vitamin D status in obese compared with normal-weight women despite higher vitamin D intake in early pregnancy*. Clin Nutr, 2015. **34**(5): p. 892-8.
152. Kisa, B., et al., *Severe 25-OH vitamin D deficiency as a reason for adverse pregnancy outcomes*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: p. 1-5.

7. EKLER

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU									
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUNUN ADI		Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu						
	AÇIK ADRES		Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara						
	TELEFON		0312 202 69 58						
	FAKS		0312 202 46 73						
	E-POSTA		tipetikkurul@gazi.edu.tr						
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Gebelerde her üç trimestrdeki D vitamini düzeyi değişimi, D vitamini eksikliği saptanan grup ile eksiklik olmayan grupta obstetrik ve neonatal sonuçlarının değerlendirilmesi						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		Prof. Dr. Merih BAYRAM						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI/UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ		Kadın Hast. ve Doğum AD. / G.Ü.T.F.						
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)								
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ		Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları – Uzmanlık Tezi						
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER		TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐			
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Tarihi	Ver.No	Dili				
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ		15.01.2018	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐				
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU				Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐				
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı				Açıklama				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ			☐					
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU			☐					
DİĞER				☐					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 37		Toplantı tarihi: 22.01.2018						
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.								
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Canan ULUOĞLU							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza			
Prof. Dr. Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐				
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	Katılmadı			

Prof. Dr. Bulent BOYACI ÜYE	Kardiyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L. BOYUNAGA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D.	G.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aşlı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD.	Ank. Numune Eğt. ve Araşt. Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ ÜYE	Çocuk Sağlığı ve Hast. AD.Ç. Nör. BD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖKSU ÜYE	Hukukçu	G.Ü. Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER ÜYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma