

Perinatal D vitamini yetersizliği

Gül Yeşiltepe-Mutlu¹, Şükrü Hatun²

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Pediyatri Uzmanı, ²Pediyatri Profesörü

SUMMARY: Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. (Department of Pediatrics, Kocaeli University Faculty of Medicine, Kocaeli, Turkey). Perinatal vitamin D deficiency. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2011; 54: 87-98.

Clinical problems due to vitamin D deficiency, such as rickets and osteomalacia, are still important despite the improvement in public health. Within the last two decades, attention has remained focused on vitamin D deficiency as being a common problem for both mother and fetus (baby). Therefore, the definition of “perinatal vitamin D deficiency” has become a more significant issue. Maternal vitamin D deficiency is the most important risk factor for rickets in neonates and early infancy. On the other hand, in terms of extraskeletal effects, the results of vitamin D deficiency during pregnancy may continue lifelong. Vitamin D supplementation from the first days of life with 400 U/day is common, but adequate supplementation for pregnant (2000 U/day) is usually not administered. The campaign of free vitamin D for all babies is very effective in our country; however, there is a need of expansion in this campaign to cover pregnant in order to prevent maternal/perinatal vitamin D deficiency.

Key words: vitamin D, fetus, pregnant, neonate.

ÖZET: D vitamini yetersizliğine bağlı klinik problemler (rikets ve osteomalazi) halk sağlığındaki gelişmelere rağmen günümüzde de önemini korumaktadır. Son 20 yılda dikkatler anne ve bebeğin biyolojik birliği temelinde D vitamini eksikliğinin anne ve bebeğin ortak bir sorunu olduğuna yoğunlaşmış ve bu çerçevede perinatal D vitamini eksikliği tanımlaması önem kazanmıştır. Maternal D vitamini eksikliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve ‘infantil rikets’ için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra D vitamininin özellikle kemik dışı etkileri bakımından gebelik döneminin kritik bir dönem olabileceği, gebelikteki D vitamini eksikliğinin fetus üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürebileceği üzerinde durulmaktadır. Yenidoğan döneminden itibaren bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini suplemantasyonu yapılması genel kabul görürken, gebelere yeterli dozda (2000 IU/gün) D vitamini suplemantasyonu yapılmadığı görülmektedir. Ülkemizde bütün bebeklere ücretsiz D vitamini verilmesine dayalı programın çok etkili olduğu görülmekle beraber maternal/perinatal D vitamini yetersizliğini önlemek amacıyla bu programın gebeleri kapsayacak şekilde genişletilmesine ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: D vitamini, fetus, gebe, yenidoğan.

Rikets, ilk kez XVII. yüzyılda Daniel Whistler ve Francis Glisson tarafından İngiltere’de “English Disease” olarak tanımlanmış; D vitamini ile insan sağlığı arasındaki ilişki ise rikets tedavisinde 1900’lerin başında D vitaminin etkili olduğunun gözlenmesi ile kurulmuştur. Rikets, vitamin D’nin formülize edilmesi ve besinlerin vitamin D ile zenginleştirilmesi ile birlikte gelişmiş ülkelerde büyük ölçüde “eradike” edilirken, gelişmekte olan ülkelerde halk sağlığı sorunu olmaya devam etmiştir. Son yıllarda

ise ABD, Kanada (iki yılda 104), Avustralya (on yılda 126) ve İngiltere gibi ülkelerden geniş vaka serileri yayınlanmıştır^{1,2}. D vitamini yetersizliğine bağlı klinik problemlerin (rikets ve osteomalazi) günümüzde önemini koruması yanında D vitamini son yıllarda esas olarak iskelet sistemi dışındaki etkileri nedeniyle “popülerize” olmuştur.

Son 20 yılda dikkatler anne ve bebeğin biyolojik birliği temelinde D vitamini eksikliğinin anne ve

bebeğin ortak bir sorunu olduğuna yoğunlaşmış ve bu çerçevede perinatal D vitamini eksikliği tanımlaması önem kazanmıştır³. Maternal D vitamini eksikliğinin yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve “infantil rikets” için en önemli risk faktörü olmasının yanı sıra, bu bakış açısıyla D vitamininin özellikle kemik dışı etkileri bakımından gebelik döneminin kritik bir dönem olabileceği, gebelikteki D vitamin eksikliğinin fetus üzerindeki etkilerinin yaşam boyu sürebileceği üzerinde durulmaktadır. Bu yazıda esas olarak gebelik dönemindeki D vitamini eksikliğinin anne ve bebek üzerindeki etkileri ve D vitamini eksikliğinin önlenmesi üzerinde durulacaktır.

D vitamini metabolizması ve D vitamininin fonksiyonları

Bir ön hormon olan D vitamininin kolekalsiferol (vitamin D₃) ve ergokalsiferol (vitamin D₂) olmak üzere iki kaynağı vardır. Vitamin D₃, hayvansal kaynaklı iken vitamin D₂ bitkisel kaynaklıdır⁴. D₂ vitamini karbon 22 (C22) ile karbon 24 (C24) arasında çift bağa sahip olması ve karbon 24'te (C24) metil grubu içermesiyle D₃ vitaminden ayrılır; bu durum D₂ vitaminin biyolojik etkinliğinin D₃'e göre 3-10 kat daha az olmasına yol açar^{5,6}. UV (ultraviyole) ışını etkisiyle, bitkisel bir sterol olan ergosterol'den vitamin D₂ (ergokalsiferol), 7- dehidrokolesterol (provitamin D₃)'den ise vitamin D₃ (kolekalsiferol) sentezlenir⁵. Provitamin D₃, epidermiste 290-315 nm dalga boyundaki UV-B ışının etkisiyle previtamin D₃'e dönüşür. Previtamin D, daha sonra vitamin D'ye izomerize olarak hücre dışı boşluğa ve dermal kapiller damarlara geçerek dolaşımda vitamin-D bağlayıcı proteine (DBP) bağlanır ve bu şekilde karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilasyona uğrayarak (25-alfa hidroksilaz: CYP27 enzimi aracılığıyla) 25-OH-D (kalsidiol)'e dönüşür. 25-OH-D fizyolojik konsantrasyonlarda biyolojik aktiviteye sahip olmamasına rağmen vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan parametredir. 25-OH-D, dolaşıma geçerek böbreğe taşınır ve burada 1-α hidroksilasyona uğrayarak (1- alfa hidroksilaz: CYP27B1 enzimi aracılığıyla) aktif metabolit olan 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol)'e dönüşür⁷. Renal dokudaki 1-alfa hidroksilaz aktivitesi parathormon (PTH) tarafından kontrol edilmektedir. Son zamanlarda 1-alfa hidroksilaz enziminin böbrek dışında

barsak, epidermis, makrofajlar, prostat, meme, pankreas ve paratiroid bezinde de bulunduğu; dolayısıyla böbrek dışı dokularda da 25-OH-D düzeylerinin yeterli düzeylerde olmasının aktif D vitamini üretimi için gerekli olduğu gösterilmiştir⁵. 1,25(OH)₂D₃ aktif metabolit olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğundan (4-6 saat) vücuttaki D vitamini durumunu göstermek için iyi bir parametre değildir. Serum ve dokularda kalsiyum ve fosfor seviyesinin artışı ve FGF23 (fibroblast growth factor 23) CYP27B1 ekspresyonunu baskılayarak 1-hidroksilaz aktivitesini inhibe ederken, paratiroid hormon ve düşük kalsiyum/fosfor düzeyleri ise 1-hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25(OH)₂D₃ üretimini arttırır^{5,8}. 1,25(OH)₂D₃'ün inaktivasyonu böbrekte 24 hidroksilasyon (24-hidroksilaz: CYP24A1 aracılığıyla) ile 24,25 (OH)₂D₃'e dönüşmesi ile gerçekleşir. Hiperkalsemi, hiperfosfatemi ve kalsitriol CYP24A1 ekspresyonunu arttırırken, hipokalsemi ve PTH azaltır⁵.

D vitamininin kemik dokusu üzerine etkileri

Aktif D vitaminin temel görevi bağırsaklardan kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini düzenlemektir. D vitamini düzeyi yeterli olduğunda net intestinal kalsiyum emilimi %30-80 arasında değişirken, D vitamini yetersizliğinde bu oran yalnız %10-15 dolayındadır⁹. Aktif D vitamini, kalsiyum taşıyıcı ve kanal genlerinin (örneğin kalbindin-D₂₈, kalbindin-D_{9K}, TRPV5, TRPV6) ekspresyonunu arttırarak böbrekten de kalsiyum ve fosforun geri emilimini arttırır. Ayrıca endokondral kemik oluşumunu uyarır ve kıkırdak matriksinin mineralizasyonunu, kondrositlerin farklılaşmasını ve proliferasyonunu, epifizyel hacmi arttırmak yoluyla uzun kemiklerin dayanıklılığını arttırır¹⁰. D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda, kalsiyum düzeyindeki düşüklüğe bağlı sekonder hiperparatiroidizm meydana gelir ve artan PTH etkisi ile bir taraftan renal tübüllerden kalsiyum geri emilimi ve kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonu artar. Öte yandan 1-α-hidroksilaz aktivitesi de artar ve aktif D vitamini sentezi artarak kompensasyon sağlanmaya çalışılır. Yüksek PTH düzeyi ayrıca böbrekten fosfor kaybını da arttırır. Böylece düşük kalsiyum ve fosfor düzeyleri kemik mineralizasyonunun aksamasına yol

açar. Bunlara ek olarak düşük fosfor düzeyi, hipertrofik kondrositlerin apoptosizini inhibe ederek hücrelerde “balonlaşma” ve büyüme plağında “dezorganizasyon”a neden olur. Osteoid dokudaki mineralizasyon yetersizliği, epifizler kapanmadan önce rikets, kapandıktan sonra ise osteomalazi olarak bilinen klinik tablolar ile sonuçlanır^{9,11}.

Aktif D vitamini (kalsitriol), vitamin D reseptörüne bağlanarak (VDR) etkilerini gerçekleştirir. VDR, 11-ekzon VDR geni tarafından kodlanan 427 amino asitten oluşan bir proteindir¹². VDR nakavt edilmiş fare modeli üzerinde yapılan çalışmalarda kalsitriolün intestinal kalsiyum emilimini uyarması, PTH gen transkripsiyonunun baskılanması, kemik matriks proteinlerinin düzenlenmesi ve -RANK (receptor activator of nuclear factor κB) ekspresyonunu indüklemek yoluyla- osteoklast farklılaşmasına katkıda bulunmak gibi etkilerinin olduğu gösterilmiştir (13). Aynı çalışmada; D vitamini eksikliğinde ortaya çıkan iskelet bulgularından asıl olarak hipofosfateminin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum, kondrosit farklılaşmasından sorumlu olmakla beraber, serum fosforu düşüğünde hipertrofik kondrositlerin terminal farklılaşması için gerekli olan apoptozis inhibe olmaktadır¹³.

D vitamininin kemik dokusu dışındaki etkileri

Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma kemik dışında da çok sayıda dokunun (beyin, prostat, meme, kolon, immün hücreler gibi) VDR içerdiğini göstermiştir^{4,8,14,15}. Prospektif ve retrospektif çok sayıda çalışma D vitamininin yetersiz olduğu durumlarda kolon, prostat ve meme kanserinin daha sık görüldüğünü ortaya koymuştur¹⁶⁻²⁰. Ayrıca D vitamini yetersizliği ile multipl skleroz, romatoid artrit, osteoartrit, tip 1 diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki kurulmaktadır²¹⁻²⁶. Son yıllarda VDR nakavt fare modelinden elde edilen bilgiler vitamin D eksikliği durumunda immün sistemin büyük ölçüde normal olduğunu fakat tetik çekici faktörlerin varlığında tip 1 diyabet, enflamatuar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin arttığını; spontan kanser oluşumunda artma olmadığını, fakat onkogen ve kemokarsinojenlerin kolaylaştırdığı tümörlere eğilimin arttığını; ayrıca renin yüksek hipertansiyon kardiyak hipertrofi ve tromboz

eğiliminde artışın söz konusu olduğunu göstermiştir²⁷. Bu araştırmalar dikkatleri D vitamininin kemik dışı (klasik olmayan) etkilerine yöneltmiştir.

Perinatal D vitamini metabolizması

Gebelikte D vitamini ihtiyacında değişim

Gebelik boyunca, fetal kemik mineralizasyonunun gelişmesi için gereken kalsiyumun sağlanması amacıyla maternal D vitamini ve kalsiyum metabolizmasında belirgin değişiklikler meydana gelir. Fetus, kemik gelişimi ve dokuların büyümesi, fonksiyon kazanabilmesi için gerekli olan kalsiyum ve fosfor bakımından bütünüyle anneye bağımlıdır. Gebeliğin sonunda (büyük kısmı üçüncü trimesterde olmak üzere) fetusa yaklaşık 25-30 gr kalsiyum geçmiş olur. Fetusa üçüncü trimester boyunca günde yaklaşık olarak 250 mg kalsiyum geçtiği tahmin edilmektedir²⁸⁻³¹. Annenin, fetal büyüme için gerekli olan bu kalsiyum desteğini üç yolla sağladığı tahmin edilmektedir: (1) diyetle alınan kalsiyumun barsaktan emilimini arttırarak, (2) böbrekte kalsiyum tutulumunu arttırarak, (3) kemikten kalsiyum mobilizasyonunu arttırarak. Bunlardan en etkin olanı intestinal kalsiyum emilimindeki artıştır. Özellikle üçüncü trimesterde fraksiyone kalsiyum emilimi gebelik öncesine göre %35-60 oranında artmıştır³².

Gebeliğin ilk üç ayında maternal serum kalsiyum düzeyi düşer; serum albümin düzeyindeki düşüş ve ekstrasellüler sıvı kompartmanının genişlemesi nedeniyle bu durum gebelik boyunca devam eder. Ancak iyonize kalsiyum ve fosfor düzeyleri görece olarak sabit kalır. İlk trimesterde PTH düzeyi gebelik öncesi PTH düzeyinin %10-30'una kadar düşer; gebeliğin ikinci yarısında yine gebelik öncesi düzeye döner. Gebeliğin erken döneminden itibaren plasenta, amnion, desidua, umbilikal kord, meme ve fetal paratiroidden “PTH-related peptid” (PTHrP) salgılanır ve gebelik boyunca miktarı artar. Serum kalsitriol düzeyi gebelik ilerledikçe iki kattan fazla artış gösterir. Vitamin D bağlayıcı protein konsantrasyonunun artmasına rağmen serbest 1,25(OH)₂D₃ (kalsitriol) konsantrasyonu da gebelik boyunca yüksek kalır. Gebelikte renal kalsitriol sentezi PTHrP yanında prolaktin, östrojen ve insan koryonik somatomammotropin ile de uyarılır. Kalsitriol, annenin renal dokusunun yanı

sıra plasenta, desidua ve fetal böbrekten de salgılanır ve annenin ince bağırsaklarından kalsiyum emilimini artırır³³⁻³⁵.

Çok sayıda çalışma bütün bu değişikliklerin annede gebelik sonrası kemik mineral dansitesinde %2-4 oranında azalmaya yol açtığını göstermiş olup, bu azalma en çok omurga ve distal radiusta gözlemlenmiştir³⁵⁻⁴⁰.

Maternal D vitamininin fetus üzerine etkileri

Gebelik süresince maternal D vitamini düzeyinin fetal kemik gelişimi, diş enamel yapısının oluşumu, ayrıca fetal büyüme ve gelişme için önemli olduğu bilinmektedir. Bu etkilerinin yanı sıra, maternal D vitamini düzeyinin hem doğumdan hemen sonraki, hem de hayatın daha sonraki dönemlerinde nörolojik gelişim, immün fonksiyonlar ve kronik hastalık eğilimi ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir⁴¹. Merkezi sinir sisteminde birçok bölgede VDR reseptörü bulunmakta ve beyin dokusunda 1- α -hidroksilaz aktivitesi olduğu bilinmektedir⁴². Farelerde gebelik dönemindeki D vitamini eksikliğinin bebeklerde ventriküllerde genişleme, "sinir büyüme faktörü" içeriğinde azalma, nöronal yapı ve nörotransmitter oluşumunu sağlayan gen aktivitelerinde düşüklük gibi erişkin döneme kadar süren değişikliklere neden olduğu bildirilmiştir⁴³. Yine fare araştırmalarında gebelikteki D vitamini eksikliği ile şizofreni benzeri tablolar arasında ilişki olduğunu düşündüren bulgular saptanmış; bununla insanlarda şizofreni sıklığının yükseklerde ve ilkbahar aylarında doğanlarda sık olması arasında ilişki kurulmaya çalışılmıştır⁴⁴. Benzer şekilde gebelere yeterli D vitamini verilmesinin tip 1 diyabet sıklığını azalttığını destekleyen gözlemsel veriler yayımlanmıştır⁴⁵.

Yine gebeliğin geç dönemindeki maternal 25-OH-D vitamini düzeyinin, dokuz yaşındaki tüm vücut, lomber spinal kemik mineral içeriği, kemik yaşı ve kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir⁴⁶. Kanada'da yapılan bir çalışmada maternal süt alımı ile D vitamini alımının yenidoğanların büyüme parametreleri üzerine etkileri karşılaştırılmış ve D vitamini alımının doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu; her 40 IU D vitamini alımı ile doğum tartısında 11 gr artış meydana geldiği saptanmıştır⁴⁷. Maternal D vitamini durumunun

intrauterin etkilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada ise umbilikal kordon kanındaki 25-OH-D vitamini düzeyi ile postnatal üçüncü ve altıncı aylardaki baş çevresi ölçümünün korele olduğu bulunmuştur⁴⁸. Vitamin D eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin diğer bebeklere göre 200 gr civarında daha düşük doğum ağırlığı ile doğdukları bildirilmektedir⁴⁹. Yakın zamanda Japonya'da yapılan bir çalışmada yenidoğan bebeklerdeki "fizyolojik" kraniotabes sıklığının D vitamini düşüklüğü ile bağlantılı olduğu ve bu durumun intrauterin dönemdeki D vitamini eksikliğinin bir sonucu olduğu vurgulanmıştır⁵⁰.

Gebelikteki D vitamini düzeyinin bebek D vitamini düzeyi üzerine etkileri

Umbilikal kordon D vitamini düzeyi, maternal D vitamini durumu (serum 25-OH-D vitamini düzeyi) ile yakından ilişkilidir⁵¹. Fetusun doğum anında (kordon kanında), maternal dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonunun %50-60'ı kadar 25(OH)D konsantrasyonuna sahip olduğu gösterilmiştir. Bu ilişkinin doğrusal olduğu ve farmakolojik dozlarda D vitamini alımında da geçerli olduğu saptanmıştır⁵². Önceki yıllarda ise kordon kanı 25(OH)D düzeyinin maternal 25(OH)D konsantrasyonundan en az %20 oranında daha düşük olduğu ileri sürülmüştür^{53,54}.

Son zamanlarda birçok farklı ülkede yapılmış çalışmalar maternal 25(OH)D düzeyi ile bebek 25(OH)D düzeyi arasındaki ilişkiyi doğrulamakta ve bu çalışmalar erken süt çocukluğunda görülen D vitamini yetersizliğinin intrauterin dönemde başladığını göstermektedir^{52,55-61}. Maternal 25(OH)D düzeyleri doğumun gerçekleştiği mevsimle yakın ilişki göstermektedir. Yaz ve sonbahar aylarında doğum yapan annelerin 25(OH)D düzeyleri, kış ve ilkbahar aylarında doğum yapanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca koyu deri rengine sahip anneler ve siyah ırktan olan annelerin 25(OH)D düzeyleri daha düşüktür^{58,60,61}.

Gebelik boyunca anneye uygulanan D vitamini suplementasyon dozu ile (dolayısıyla maternal 25(OH)D düzeyi ile) kord kanında ölçülen 25(OH)D ve kalsiyum düzeyleri de yakın ilişki göstermektedir. Örneğin 1980 yılında 1139 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, gebeliğin 12. haftasından itibaren 400 IU/gün vitamin

D alan ve D vitamini içermeyen plasebo alan gebelerin, gebeliğin 24. ve 34. haftalarında alınan kordon kanı ile bebeklerinden postnatal altıncı günde alınan kan örnekleri 25(OH)D, kalsiyum, fosfor açısından karşılaştırılmıştır. 25(OH)D düzeyi, D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin kordon kanında ve bebeklerinde daha yüksek bulunurken, postnatal altıncı günde bakılan kalsiyum düzeyleri de D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin bebeklerinde anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır⁶². Başka bir çalışmada ise gebeliğin 28-32. haftasından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu uygulanan gebeler ile plasebo verilenler karşılaştırılmış ve D vitamini suplemante edilen grupta maternal kalsiyum düzeyleri daha yüksek saptanırken kordon kanında kalsiyum düzeyleri arasında fark görülmemiştir. Ancak D vitamini suplemante edilen annelerin bebeklerinde postnatal üçüncü ve altıncı günde kalsiyum düzeyleri anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur⁴⁸. Yine gebeliklerinin altıncı ayından itibaren 1000 IU/gün D vitamini suplementasyonu alan anneler ile sadece diyet yoluyla D vitamini alan annelerin (kontrol grubu) karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise kordon kanı örneklerinde 25(OH)D ve 1,25(OH)₂D düzeyleri, D vitamini suplementasyonu alanlarda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır⁶³.

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

Maternal D vitamini düzeyinin anne sütündeki D vitamini miktarı üzerine etkileri

Anne sütündeki D vitamini içeriği ilk kez 1980'lerin başında ligand bağlayıcı analiz yoluyla ölçülmüştür⁶⁴⁻⁶⁶. Anne sütündeki D vitamini aktivitesinin en önemli kaynakları

vitamin D₃, vitamin D₂ ve metabolitleri, 25(OH)D₃, 25(OH)D₂dir. Diğer metabolitler ise (1,25 (OH)₂D₃ ve 25(OH)₂ D₂) ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde bulunur^{64,67-69}. Anne sütündeki vitamin D'nin esansiyel şekilleri olan vitamin D ve 25(OH)D, vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karşılıklı ilişki içindedir. DBP'nin 25(OH)D ile bu çok sıkı olan bağı UVB ile karşılaşma ve vitamin D alımındaki değişikliklere rağmen 25(OH)D düzeyini sabit tutarken, vitamin D; UVB ile karşılaşmadaki ve vitamin D alımındaki değişikliklerden önemli ölçüde etkilenir^{70,71}.

Anne sütündeki 25(OH)D konsantrasyonu, maternal dolaşımdaki 25(OH)D konsantrasyonunun %1'ini temsil ederken D vitamini konsantrasyonu maternal dolaşımdaki D vitamini %20-30'u kadardır. Bu durum annenin dışarıdan D vitamini alımı veya daha fazla UVB ışını ile karşılaşmasıyla anne sütündeki D vitamini konsantrasyonunun arttırılabileceğini göstermektedir⁷¹⁻⁷³. Bu bilgiler ışığında anne sütünün D vitamini aktivitesinin maternal vitamin D durumuna bağlı olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır⁷²⁻⁷⁵. Yaz mevsiminde, her gün, gün ortasında 30 dakika güneş ışını görme ile emziren kadınların sütlerindeki D vitamini düzeyinin 48. saatte en yüksek düzeye çıktığı, yedi gün sonra ise eski haline döndüğü; aynı zamanda maternal 25(OH)D düzeyinde de artış olduğu, ancak sütteki 25(OH)D konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir⁷².

D vitamini düzeyi yeterli olan annelerin sütlerindeki D vitamini içeriği ortalama 22 IU/L (15-50 IU/L)'dir ve bu bebeklerin günlük D vitamini ihtiyaçlarından (400 IU/gün) oldukça düşüktür⁷⁶. Günlük 400 IU D vitamini suplementasyonu yapılan annelerin sütlerindeki D vitamini içeriği de 25-78 IU/L arasında değişmektedir^{64,72,73,75,77,78}. Yüksek doz D vitamini desteği verilen (günde 6400 IU'ye kadar) annelerinde herhangi bir D vitamini intoksikasyon bulgusu gelişmeksizin, sütlerinde D vitamini konsantrasyonunun 873 IU/L'ye kadar çıktığı gösterilmiştir^{77,78}. Bununla birlikte anne sütündeki D vitamini düzeyini yeterli hale getirmek için annelere yüksek doz D vitamini verilmesi henüz kabul gören bir yaklaşım değildir.

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

Maternal D vitamini yetersizliği

Tanı ölçütleri

Erişkinlerde ve gebelerde D vitamini durumunu gösteren 25(OH)D düzeyinin normal değerleri ve D vitamini yetersizliği/eksikliği için hangi eşik değerlerin kullanılacağı konularında tartışmalar halen sürmekte olup bu konuda henüz kesin bir görüş birliği oluşmamıştır. Bundan yaklaşık 40 yıl önce yapılmış olan bir çalışmada sağlıklı olduğu bilinen bir popülasyonda 25(OH)D düzeyi ölçülmüş ve D vitamini düzeyi için normalin alt sınırı olarak 10-15 ng/ml olarak belirlenmiştir⁷⁹. Son zamanlarda ise 25(OH)D düzeyi 32 ng/ml (80 nmol/L)'nin altına düştüğünde sekonder hiperparatiroidi olduğu, dolayısıyla D vitamini yetersizliği için eşik değer olarak 32 ng/ml'nin alınması gerektiği üzerinde durulmaktadır⁸⁰⁻⁸³. Bu bilgiler ışığında, erişkinlerde D vitamini eksikliği 25(OH)D düzeyinin 50 nmol/L'nin (25 ng/ml) altında olması, D vitamini yetersizliği ise 25(OH)D düzeyinin 50-80 nmol/L (25-32 ng/ml) arasında olması olarak tanımlanmaktadır (84). Çocuklarda ise yakın zamanda Lawson Wilkins Pediatrik Endokrinoloji Derneği'nin İlaç ve Teröpatikler Komitesi tarafından düzenlenen 25(OH)D düzeyine göre D vitamini durumunu gösteren tabloya göre değerlendirme yapılması önerilmektedir (Tablo I)⁸⁵.

Son zamanlarda farklı ülkelerdeki doğurganlık çağındaki kadınlarda, gebelerde ve emziren annelerde D vitamini eksikliğini sık görüldüğüne ve bu durumun hem anneler hem de bebekler için önemli riskler yarattığına ilişkin raporlar yayınlanmaktadır⁸⁶⁻⁹².

Maternal D vitamini yetersizliği bundan yaklaşık 20 yıl önce de dökümanite edilmiştir (52,93). En son veriler, İngiltere'de gebe kadınların %18'inde, Birleşik Arap Emirlikleri'nde %25'inde, İran'da %80'inde,

Kuzey Hindistan'da %42'sinde, Yeni Zelanda'da %61'inde, Hollanda'da (Batı kökenli olmayan) %60-84'ünde 25(OH)D düzeyleri 25 nmol/L'nin altında olduğunu göstermiştir^{46,55-57,94,95}.

Ülkemizde de maternal D vitamini eksikliği sık görülmekte olup ciddi bir sağlık sorunu olarak önemini korumaktadır. 1981 yılında yapılan bir çalışmada gebeliklerinin büyük kısmı kış aylarında geçen annelerin %20'sinde serum 25(OH)D düzeyleri düşük bulunmuştur. 1989'da başka bir çalışmada doğumdan hemen sonra annelerin %55'inde 25(OH)D düzeylerinin düşük olduğunu gösterirken, 1998'de İstanbul'da yapılan çalışmada da reproduktif çağıdaki kadınların %66,6'sında 25(OH)D düzeyleri düşük saptanmıştır. Ankara'da gerçekleştirilen bir çalışmada ise Ekim ve Kasım ayında doğum yapan annelerin %80'inde serum 25(OH)D düzeyi 40 nmol/L'nin altında ölçülmüştür. Kocaeli'de ise 75 gebe kadının D vitamini durumunun incelendiği çalışmada üçüncü trimesterde olguların %94,8'inde 25(OH)D düzeyi 25 nmol/L'nin altında bulunmuştur⁹⁶⁻⁹⁹. Son olarak Ankara'da yapılan bir çalışmada gebe kadınların % 27'sinde, bebeklerin kordon kanında ise % 64 oranında D vitamini eksikliği bildirilmiştir¹⁰⁰. İleri yaşlardaki osteoporozla bağlantılı olarak yapılan erişkin çalışmalarında ülkemizdeki 60 yaş üstündeki bireylerde de % 33,4-51 arasında D vitamini eksikliği rapor edilmektedir^{101,102}.

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

Maternal D vitamini yetersizliğinin anne ve bebeklik dönemine etkileri

Gebelik sırasında yetersiz D vitamini düzeyi vitamin D'nin transplasental geçişinin

Tablo I. 25(OH)D düzeyine göre vitamin D durumu.

Vitamin D durumu	25(OH)D düzeyi mmol/L (ng/ml)
Ağır eksiklik	≤12.5 (5)
Eksiklik	≤37.5 (15)
Yetersizlik	37.5-50 (15-20)
Yeterlilik	50-250 (20-100)
Fazlalık	>250 (100)
İntoksikasyon	>375 (150)

Dünyada ve ülkemizde maternal D vitamini eksikliği

azalmasına yol açmanın yanı sıra annenin sağlığı üzerinde de olumsuz etkilere neden olmaktadır. Gebelikte D vitamini yetersizliğinin anoreksi ile ilişkisi bilinmektedir. Bu durum gebelikte yetersiz kilo alımına yol açabilir⁴⁸. Ayrıca D vitamini yetersizliği ile gebelik sırasında oluşan insülin direnci ve gestasyonel diyabet arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür¹⁰³. Bu olumsuz etkilerin dışında D vitamini yetersizliğinin preeklampsi için de risk faktörü olabileceği üzerinde durulmaktadır. 2007 yılında yapılan bir çalışmada maternal 25(OH)D düzeyindeki her 50 nmol/L'lik düşüşün preeklampsi riskini iki kat arttırdığı, ayrıca preeklampatik annelerden doğan yenidoğanların 25(OH)D düzeylerinin kontrol grubuna göre 37.5 nmol/L daha düşük olduğu gösterilmiştir¹⁰⁴.

Maternal D vitamini eksikliği yenidoğan ve erken bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği ve rikets için en önemli risk faktörüdür. Ülkemizden yapılan bir çalışmada annelerin 25(OH)D düzeyinin 25 nmol/L'den düşük olması bebeğin 25(OH)D düzeyinin düşüklüğü için en önemli faktör olduğu gösterilmiştir (OR = 15.2, p = 0.02)⁹². Klasik olarak D vitamini eksikliğine bağlı rikets 6 ay- 2 yaş arasındaki dönemde görülürken maternal D vitamini eksikliği durumunda erken bebeklik döneminde (ilk altı, özellikle de ilk üç ayda) rikets görülme sıklığı artmaktadır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada yalnızca anne sütü ile beslenen üç ayın altında 42 rikets vakası bildirilmiş ve bu vakaların % 78'nin hipokalsemik nöbet ile hastaneye getirildiği, en sık başvurunun ilkbahar ve kış aylarında olduğu bildirilmiştir. Bu dönemde görülen rikets vakalarında klinik ve radyolojik bulgular belirsiz olabilmekte ve vakalar evre I'den evre II'ye geçmeden (kompansasyon yetersizliği) hipokalsemi ile başvurmaktadır. Bu nedenle de erken dönem rikets vakalarında hipofosfatemi kadar normo- ve hiperfosfatemi görülebilmektedir¹⁰⁵. Bizim gibi ülkelerde erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi vakalarında mutlaka D vitamini eksikliği düşünülmeli ve gerekli vakalarda derum 25-OH-D düzeyi bakılmalıdır. Ortadoğu, Asya, ABD, İngiltere, Kanada gibi gelişmekte ve gelişmiş ülkelerden bildirilen infantil rikets vakalarında maternal D vitamini eksikliği, anne sütü ile beslenme, yetersiz güneş ışığı ile karşılaşma, koyu renk derili olmak gibi ortak risk faktörleri üzerinde durulmaktadır³.

Gebelerde ve bebeklerde D vitamini eksikliğini önlenmesi

Gebelerde ve bebeklerde D vitamini eksikliğini önlenmesi için gebelik ve süt verme döneminde yeteri kadar güneş görülmesi, gebe ve emzikli kadınlara D vitamini suplementasyonu yapılması ve beslenme biçimine bakılmaksızın bütün yenidoğanlara ilk günlerden itibaren günde en az 400 IU D vitamini ek olarak verilmesi gereklidir. Bu önerilere karşın birçok hekim güneşli bölgelerde D vitamini desteğine ihtiyaç olmadığı ya da anne sütünün bütün besin öğelerini kapsadığı ("anne sütü mükemmeldir") gibi düşüncelerle gebelere ve bebeklere D vitamini suplementasyonundan kaçındıkları görülmektedir^{106,107}.

Yakın zamanda gebelik döneminde 800-1600 IU/gün D vitamini verilmesinin serum 25-OHD düzeylerinin normal olmasını sağlamadığı gösterilmiştir¹⁰⁸. Bu nedenle gebelerde genel olarak günde en az 2000 IU D vitamini suplementasyonu yapılması ve D vitamini suplementasyonun antenatal bakımın bir parçası haline getirilmesi önerilmektedir^{3,109}. Süt verme döneminde 4000-6000 IU/gün D vitamini verilmesi ile anne sütündeki D vitamini düzeyinin yeterli duruma gelebileceği konusunda çalışmalar olmakla birlikte bu dönemde de 2000 IU D vitamini yeterli olduğu kabul edilmektedir.

Yenidoğan ve bebeklik döneminde ise anne sütü alan bebeklere ek mama verilmesine bakılmaksızın yaşamın ilk günlerinden itibaren günde en az 400 IU D vitamini verilmesi konusunda görüş birliği oluşmuştur¹¹⁰.

Ülkemizde D vitamini yetersizliği çalışmaları ve ücretsiz D vitamini destek programı

Eski yıllarda ülkemizdeki 0-3 yaş grubundaki çocuklarda %1.67-19 arasında değişen rikets sıklığı bildirilmiştir^{111,112}. Erzurum'da 1998'de çocuk polikliniğine başvuran 0-3 yaş grubundaki vakalar arasında rikets sıklığı %6 bulunmuştur¹¹³. Benzer şekilde Ankara'da 2002-2003 yılları arasında bir yıllık dönemde polikliniğe başvuran 0-3 yaş grubundaki çocuklarda % 6.8 oranında rikets saptanmıştır¹¹⁴. Bu araştırmalarda rikets tanısı alan çocukların düşük D vitamini alımı olduğu vurgulanmaktadır. Ortadoğu ülkeleri ve Türkiye'de yapılan bir çalışmada sosyoekonomik ve maternal faktörler ve yetersiz D vitamini

desteğinin ülkemizde rikets için başlıca risk faktörleri olduğu, bunun yanında hem Türkiye’de hem de Mısır’da riketsli hastalarda D vitamini eksikliğinin yanı sıra kalsiyum alımının da düşük olması etiyolojide kalsiyum alımı yetersizliğinin de katkısı olduğunu üzerinde durulmaktadır¹¹⁵. Ülkemizde Çocuk Endokrinoloji ve Diyabet Derneği Kemik Sağlığı Grubu’nun girişimleri ile Sağlık Bakanlığı tarafından 2005’de ücretsiz D vitamini desteği programı başlatılmış ve program çerçevesinde 2009 sonu itibarıyla 6 milyon bebeğe D vitamini damlası dağıtılmıştır^{116,117}. Erzurum bölgesinde bu kez daha geniş bir toplulukta ve D vitamini destek programı sonrasında 2008’de 0-3 yaş grubunda ve polikliniklere başvuran 39133 çocuk üzerinde yapılan bir çalışmada ise rikets sıklığı %0.09 bulunmuştur¹¹⁸. Bu araştırma ve bireysel gözlemler ülkemizde klinik rikets sorununun belirgin şekilde azaldığını göstermektedir. Adolesan yaş grubunda ise çeşitli klinikler seyrek olarak adolesan rikets vakaları bildirilmektedir.

Bebeklik döneminde rikets sıklığında bir düşüş olmasına karşın ülkemizdeki bebeklerde subklinik D vitamini yetersizliği sorunu sürmektedir. Yakın zamanda Van’da çocuk polikliniğine başvuran 0-36 ay arası sağlıklı 112 çocukta serum 25-OHD düzeyi araştırılmış ve D vitamini destek programına karşın bu çocukların çocukların %13.3’ünde şiddetli yetersizlik saptanmıştır (Cesur Y, yayımlanmamış veri). Bir başka çalışmada yaşları 2-24 ay arasındaki 148 çocuk incelenmiş ve 400 IU/gün D vitamini alan bebeklerden 2-6 ay arasında olanların %27.3’ünde, 6-12 ay arasındaki bebeklerin %8.3’ünde ve 12-24 ay arasındaki bebeklerin %30’unda serum D vitamini düzeyi 15 ng/ml’nin altında (eksiklik) bulunmuştur (119). Bu veriler ülkemizdeki D vitamini destek dozunun 400 IU/gün’ün üzerine çıkarılması ve sürmekte olan programın güçlendirilmesine ihtiyaç olduğunu düşündürmektedir.

Sonuçlar ve öneriler

Günümüzde anne ve bebeklerde ortak nedenlere bağlı D vitamini eksikliği sık görülen bir sorun olmaya devam etmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde maternal D vitamini eksikliği ve bunun sonucu olan infantil riketsin önlenmesi için ek çabalara ihtiyaç vardır. Yenidoğan döneminden itibaren bütün bebeklere günde 400 IU D vitamini suplementasyonu yapılması

genel kabul görürken, gebelere yeterli dozda (2000 IU/gün) D vitamini suplementasyonu yapılmadığı görülmektedir. Ülkemizde bütün bebeklere ücretsiz D vitamini verilmesine dayalı program çok etkili olmuştur. Bu programın güçlendirilerek sürdürülmesi ve gebeleri kapsayacak şekilde genişletilmesine ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Robinson PD, Hogler W, Craig ME, et al. The re-emerging burden of rickets: a decade of experience from Sydney. *Arch Dis Child* 2006; 91: 564-568.
2. Ward LM. Vitamin D deficiency in the 21st century: a persistent problem among Canadian infants and mothers. *CMAJ* 2005; 172: 769-770.
3. Thandrayen K, Pettifor JM. Maternal vitamin D status: implications for the development of infantile nutritional rickets. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2010; 39: 303-320.
4. Holick MF, Garabedian M. Vitamin D photobiology, metabolism, mechanism of action and clinical application. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 106-114.
5. Bikle DD. What’s new in vitamin-D: 2006-2007. *Curr Opin Rheumatol* 2007; 19: 383-388.
6. Armas LA, Hollis BW, Heaney RP. Vitamin D₂ is much less effective than vitamin D₃ in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5387-5391.
7. Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (Suppl): 1678S-1688S.
8. Holick MF. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 2006; 116: 2062-2072.
9. Holick MF. Vitamin D. In: Shils ME, Olson J, Shike M, Ross CA (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease* (9th ed). Baltimore, MD: Williams and Williams, 1999: 329-345.
10. Xue Y, Karaplis AC, Hendry GN, et al. Exogenous 1,25 dihydroxyvitamin D₃ exerts a skeletal anabolic effect and improves mineral ion homeostasis in mice that are homozygous for both the 1- α -hydroxylase and parathyroid hormone null alleles. *Endocrinology* 2006; 147: 4801-4810.
11. Pettifor JM. Nutritional and drug induced rickets and osteomalacia. In: Favus MJ (ed). *Nutritional and Drug Induced Rickets and Osteomalacia: Primer on the Metabolic and Bone Diseases and Disorders of Bone Metabolism* (5th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 330-338.
12. Malloy PJ, Pike JW, Feldman D. The vitamin D receptor and the syndrome of hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D-resistant rickets. *Endoc Rev* 1999; 20: 156-188.

13. Demay Marie B, Sabbagh Y, Carpenter TO. Calcium and vitamin D: What is known about the effects on growing bone? *Pediatrics* 2007; 119: 141-144.
14. Bouillon R. Vitamin D: from photosynthesis, metabolism and action to clinical applications. In: De Groot LJ, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 2001: 1009-1028.
15. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: 8-28.
16. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 97: 179-194.
17. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB, et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 451-459.
18. Ahonen MH, Tenkanen L, Teppo L, et al. Prostate cancer risk and prediagnostic serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 847-852.
19. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS, et al. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 1502-1508.
20. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, et al. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health* 2006; 96: 252-261.
21. Zittermann A. Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. *Prog Biophys Mol Biol* 2006; 92: 39-48.
22. Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832-2838.
23. Merlino LA, Curtis J, Mikuls TR, et al. Vitamin D intake is inversely associated with rheumatoid arthritis: results from the Iowa Women's Health Study. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 72-77.
24. McAlindon TE, Felson DT, Zhang Y, et al. Relation of dietary intake and serum levels of vitamin D to progression of osteoarthritis of the knee among participants in the Framingham study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 353-359.
25. Hyponen E, Laara E, Reunanen A, et al. Intake of vitamin D and risk of type-1 diabetes: a birth-cohort study. *Lancet* 2001; 358: 1500-1503.
26. Rostand SG. Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences. *Hypertension* 1997; 30: 150-156.
27. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev* 2008; 29: 726-776.
28. Widdowson EM. Changes in body composition during growth. In: Davis JA, Dobbings J (eds). *Scientific Foundations of Pediatrics*. London: WM Heinemann Medical Books, 1981: 330-342.
29. Kovacs CS. Skeletal physiology: fetus and neonate. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). Washington DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 50-55.
30. Kovacs CS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocr Rev* 1997; 18: 832-872.
31. Kovacs CS, Kronenberg HM. Skeletal physiology: pregnancy and lactation. In: Favus MJ (ed). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism* (6th ed). Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2006: 63-70.
32. Kent GN, Price RI, Gutteridge DH, et al. The efficiency of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation. *Calcif Tissue Int* 1991; 48: 293-295.
33. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H. Influence of the vitamin D binding protein on the serum concentration of 1,25 dihydroxyvitamin D. *J Clin Invest* 1981; 67: 589-596.
34. Bikle DD, Gee E, Halloran B, et al. Free 1,25 dihydroxyvitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects and subjects with liver disease. *J Clin Invest* 1984; 74: 1966-1971.
35. Naylor KE, Iqbal P, Fledelius C, Fraser RB, Eastell R. The effect of pregnancy on bone density and bone turnover. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 129-137.
36. Black AJ, Topping J, Durham B, Farquharson RG, Fraser WD. A detailed assessment of alterations in bone turnover, calcium homeostasis and bone density in normal pregnancy. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 557-563.
37. Shefras J, Farquharson R. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65: 171-174.
38. Drinkwater BL, Chesnut CH III. Bone density changes during pregnancy and lactation in active women: a longitudinal study. *Bone Miner* 1991; 14: 153-160.
39. Bjorklund K, Naessen T, Nordstrom ML, Bergstrom S. Pregnancy-related back and pelvic pain and changes in bone density. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 681-685.
40. Kolthoff N, Eiken P, Kristensen B, Nielsen SP. Bone mineral changes during pregnancy and lactation: a longitudinal cohort study. *Clin Sci* 1998; 94: 405-412.
41. Hollis BW, Wagner CL. Nutritional vitamin D status during pregnancy: reasons for concern. *CMAJ* 2006; 174: 1287-1290.
42. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat* 2005; 29: 21-30.

43. Feron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental vitamin D₃ deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65: 141-148.
44. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses* 2010; 74: 71-75.
45. Zipitis CS, Akobeng AK. Vitamin D supplementation in early childhood and risk of type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2008; 93: 512-517.
46. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367: 36-43.
47. Mannion C, Gray-Donald K, Koski KG. Association of low intake of milk and vitamin D during pregnancy with decreased birth weight. *CMAJ* 2006; 174: 1273-1277.
48. Brooke DG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *Br Med J* 1980; 280: 751-754.
49. Bowyer L, Catling-Paull C, Diamond T, et al. Vitamin D, PTH and calcium levels in pregnant women and their neonates. *Clin Endocrinol* 2009; 70: 372-377.
50. Yorifuji J, Yorifuji T, Tachibana K, et al. Craniotabes in normal newborns: the earliest sign of subclinical vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1784-1788.
51. Ala-Houhala M, Koskinen T, Terho A, et al. Maternal compared with vitamin D supplementation. *Arch Dis Child* 1986; 61: 1159-1163.
52. Hollis BW, Wagner CL. Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 717-726.
53. Lamberg-Allardt C, Larjosto M, Schultz E. 25-hydroxyvitamin D concentrations in maternal and cord blood at delivery and in maternal blood during lactation in Finland. *Hum Nutr Clin Nutr* 1984; 38: 261-268.
54. Kuoppala T, Tuimala R, Parviainen M, et al. Serum levels of vitamin D metabolites, calcium, phosphorus, magnesium and alkaline phosphatase in Finnish women throughout pregnancy and in cord serum at delivery. *Hum Nutr Clin Nutr* 1986; 40: 287-293.
55. Dawodu A, Agarwal M, Patel M, et al. Serum 25 hydroxyvitamin D and calcium homeostasis in the United Arab Emirates mothers and neonates: a preliminary report. *Middle East Paediatr* 1997; 2: 9-12.
56. Bassir M, Laborie S, Lapillonne A, et al. Vitamin D deficiency in Iranian mothers and their neonates: a pilot study. *Acta Paediatr* 2001; 90: 577-599.
57. Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1060-1064.
58. Hollis BW, Pittard WB. Evaluation of the total fetomaternal vitamin D relationships at term: evidence for racial differences. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 652-657.
59. Pawley N, Bishop NJ. Prenatal and infant predictors of bone health: the influence of vitamin D [review]. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1748-1751.
60. Nicolaidou P, Hatzistamatiou Z, Papadopoulou A, et al. Low vitamin D status in mother-newborn pairs in Greece. *Calcif Tissue Int* 2006; 78: 337-342.
61. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr* 2007; 137: 447-452.
62. Cockburn F, Belton NR, Purvis RJ, et al. Maternal vitamin D intake and mineral metabolism in mothers and their newborn infants. *Br Med J* 1980; 23: 1-10.
63. Delvin EE, Salle BL, Glorieux FH, et al. Vitamin D supplementation during pregnancy: effect on neonatal calcium homeostasis. *J Pediatr* 1986; 109: 328-334.
64. Hollis BW, Roos BA, Draper HH, Lambert PW. Vitamin D and its metabolites in human and bovine milk. *J Nutr* 1981; 111: 1240-1248.
65. Hollis BW, Roos BA, Lambert PW. Vitamin D in plasma: quantitation by a nonequilibrium ligand binding assay. *Steroids* 1981; 37: 609-619.
66. Horst RL, Reinhardt TA, Beitz DC, Littledike ET. A sensitive competitive protein binding assay for vitamin D in plasma. *Steroids* 1981; 37: 581-591.
67. Hollis BW. Individual quantitation of vitamin D₂, vitamin D₃, 25-hydroxyvitamin D₂, and 25-hydroxyvitamin D₃ in human milk. *Anal Biochem* 1983; 131: 211-219.
68. Reeve LE, Chesney RW, De Luca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 122-126.
69. Weisman Y, Bawnik JC, Eisenberg Z, Spirer Z. Vitamin D metabolites in human milk. *J Pediatr* 1982; 100: 745-748.
70. Haddad JG, Stamp TC. Circulating 25(OH)D in man. *Am J Med* 1974; 57: 57-62.
71. Hollis BW, Pittard WB, Reinhardt TA. Relationships among vitamin D, 25-hydroxyvitamin D and vitamin D-binding protein concentrations in the plasma and milk of human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 41-44.
72. Greer FR, Hollis BW, Cripps DJ, Tsang RC. Effects of maternal ultraviolet B irradiation on vitamin D content of human milk. *J Pediatr* 1984; 105: 431-433.
73. Specker BL, Tsang RC, Hollis BW. Effect of race and diet on human milk vitamin D and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1134-1137.
74. Greer FR, Hollis BW, Napoli JL. High concentrations of vitamin D₂ in human milk associated with pharmacologic doses of vitamin D₂. *J Pediatr* 1984; 105: 61-64.
75. Cancela L, Le Boulch N, Miravet L. Relationship between the vitamin D content of maternal milk and the vitamin D status of nursing women and breast-fed infants. *J Endocrinol* 1986; 110: 43-50.
76. Leerbeck E, Sondergaard H. The total content of vitamin D in human milk and cow's milk. *Br J Nutr* 1980; 44: 7-12.

77. Wagner CL, Hulsey TC, Fanning D, Ebeling M, Hollis BW. High dose vitamin D₃ supplementation in a cohort of breast-feeding mothers and their infants: a six month follow-up pilot study. *Breastfeed Med* 2006; 1: 59-70.
78. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements during lactation: high dose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1752-1758.
79. Haddad JG, Chyu K. Competitive protein-binding radioassay for 25-hydroxycholecalciferol. *J Clin Endocrinol Metab* 1971; 33: 992-995.
80. Gloth FM, Tobin JD, Sherman SS, Hollis BW. Is the recommended daily allowance for vitamin D too low for the homebound elderly? *J Am Geriatric Soc* 1991; 39: 137-141.
81. Harkness L, Cromer B. Low levels of 25-hydroxy vitamin D are associated with elevated parathyroid hormone in healthy adolescent females. *Osteoporos Int* 2005; 16: 109-113.
82. Sherman SS, Hollis BW, Tobin J. Vitamin D status and related parameters in a healthy population: the effects of age, sex and season. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 405-413.
83. Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age related changes in 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 185-191.
84. Wagner CL, Greer FR, and the Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents: clinical report. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
85. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122: 398-417.
86. Nesby-O'Dell S, Scanlon K, Cogswell M, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: Third National Health and Nutrition Examination Survey: 1988-1994. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 187-192.
87. Rucker D, Allan JA, Fick GH, et al. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *CMAJ* 2002; 166: 1517-1524.
88. Dawodu A, Absood G, Patel M, et al. Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J Biosoc Sci* 1998; 30: 431-437.
89. Gannage-Yared MH, Chemali R, Yaacoub N, et al. Hypovitaminosis D in a sunny country: relation to lifestyle and bone markers. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1856-1862.
90. Ghannam NN, Hammami MM, Bakheet SM, et al. Bone mineral density of the spine and femur in healthy Saudi females: relation to vitamin D status, pregnancy, and lactation. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 23-28.
91. Green TJ, Skeaff CM, Rockell JE, et al. Vitamin D status and its association with parathyroid hormone concentrations in women of child-bearing age living in Jakarta and Kuala Lumpur. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 373-378.
92. Mishal AA. Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 931-935.
93. Specker B. Vitamin D requirements during pregnancy (review). *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1740-1747.
94. Judkins A, Eagleton C. Vitamin D deficiency in pregnant New Zealand women. *N Z Med J* 2006; 119: U2144.
95. Van der Meer I, Karamali N, Boeke A. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 350-353.
96. Hasanoğlu A, Özalp I, Özsoylu Ş. Anne ve kordon kanında serum 25-hidroksikolekalsiferol değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1981; 24: 207-214.
97. Alagöl F, Shihadeh Y, Boztepe H, et al. Sunlight exposure and vitamin D deficiency in Turkish women. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 173-177.
98. Andıran N, Yordam N, Özön A. The risk factors for vitamin D deficiency in breastfed newborns and their mothers. *Nutrition* 2002; 18: 47-50.
99. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, et al. Maternal vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315-320.
100. Ergur AT, Berberoglu M, Atasay B, et al. Vitamin D deficiency in Turkish mothers and their neonates and in women of reproductive age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2009; 1: 266-269.
101. Basaran S, Guzel R, Coskun-Benlidayi I, Guler-Uysal F. Vitamin D status: effects on quality of life in osteoporosis among Turkish women. *Qual Life Res* 2007; 16: 1491-1499.
102. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, Shafaei AR, Larijani B. Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 27-32.
103. Bodnar M, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3517-3522.
104. Hatun S, Ozkan B, Orbak Z, et al. Vitamin D deficiency in early infancy. *J Nutr* 2005; 135: 279-282.
105. Pehlivan İ, Toprak F, Hatun S. Ülkemizdeki çocuk hekimlerinin D vitamini desteği ve raşitizm konusundaki tutumları. *Çocuk Dergisi* 2004; 4: 42-45.
106. Gedikbaş D, Hatun S. D vitamini yetersizliği ve D vitamini desteği konusunda pratisyen hekimlerin tutumları. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2004; 13: 16-18.
107. Datta S, Alfaham M, Davies DP, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women from a non-European ethnic minority population—an interventional study. *BJOG* 2002; 109: 905-908.

108. Mulligan ML, Felton SK, Riek AE, Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 429.e1-9.
109. American Academy of Pediatrics. Clinical Report: Prevention of Rickets and Vitamin D Deficiency: New Guidelines for Vitamin D. *Pediatrics* 2003; 111: 908-911.
110. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122: 1142-1152.
111. Durmuş S, Çelikan T, Kural N ve ark. Eskişehir yöresinde 1987 yılında rikets tanısı alan olguların değerlendirilmesi. *Anadolu Tıp Dergisi* 1989; 1: 235-242.
112. Öztürk A, Hasanoğlu A, Vurgun N. Kayseri ve çevresinde 0-3 yaş grubu çocuklarda raşitizm görülme sıklığı. *Erciyes Tıp Dergisi* 1989; 11: 212-216.
113. Özkan, B, Büyükcavcı M, Aksoy H, Tan H, Akdağ R. Erzurum'da 0-3 yaş grubu çocuklarda nutrisyonel rikets sıklığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1999; 42: 389-396.
114. Tezer H, Şıklar Z, Dallar Y, Doğançoç Ş. Early and severe presentation of vitamin D deficiency and nutritional rickets among hospitalized infants and the effective factors. *Turk J Pediatr* 2009; 51: 110-115.
115. Baroncelli GI, Bereket A, El Kholy M, et al. Rickets in the Middle East: role of environment and genetic predisposition. *J Clin Endocrin Metab* 2008; 93: 1743-1750.
116. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi* 2003; 11-12: 405-435.
117. Hatun S, Bereket A, Ozkan B, Coşkun T, Köse R, Calıkoğlu AS. Free vitamin D supplementation for every infant in Turkey. *Arch Dis Child* 2007; 92: 373-374.
118. Ozkan B, Doneray H, Karacan M, et al. Prevalence of vitamin D deficiency rickets in the eastern part of Turkey. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 95-100.
119. Onal H, Adal E, Alpaslan S, Ersen A, Aydın A. Is daily 400 IU of vitamin D supplementation appropriate for every country: a cross-sectional study. *Eur J Nutr* 2010; 49: 395-400.