

# Maternal Vitamin D Düzeyi Kötü Obstetrik Prognozla İlişkili Mi?

## Is Maternal Vitamin D Levels Related to Poor Obstetric Prognosis?

A. Yasemin Karageyim Karşıdağ<sup>1</sup>, Yunus Emre Purut<sup>1</sup>, Esra Esim Büyükbayrak<sup>1</sup>,  
Asuman Orçun<sup>2</sup>, Mehmet Menke<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

<sup>2</sup> Biyokimya Kliniği, Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Türkiye.

### Öz

**Amaç:** Birinci trimester 25 hidroksi vitamin D seviyesi ve kötü obstetrik prognoz arasındaki ilişkiyi belirlemeyi amaçladık.

**Yöntem:** Birinci trimesterde 11-14 hafta taraması için başvuran 180 tekil gebelik olgusundan ardışık olarak kan örneği alındı. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi ve 144 hasta çalışmayı tamamladı. Tüm hastaların 11-14 haftada birinci ve 22-24 haftada ikinci trimester ultrasonografi ve Doppler incelemeleri yapıldı. Serum 25 hidroksi vitamin D düzeyi 11-14 hafta arasında ölçüldü. Fetal ölüm, preeklampsi, gebeliğin tetiklediği hipertansiyon, gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı bebek (SGA) doğumu, preterm doğum ve gestasyonel diyabet gelişimi kötü obstetrik prognoz olarak kabul edildi.

**Bulgular:** Kötü obstetrik prognoz gelişen gebeliklerdeki 25 hidroksi vitamin D düzeyi normal prognoz ile sonuçlanan gebeliklerdekinden daha düşüktü, fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p<0,05$ ).

**Sonuç:** Vitamin D yetersizliği taramasının, gebelik öncesi dönemde yapılmasının daha uygun olacağını düşünmekteyiz. Gebelik istemi olan kadınlar, vitamin D yetersizliğinin yol açtığı perinatal komplikasyonlar için bilgilendirilmeli ve gebelik öncesi dönemde vitamin D desteği uygulanmalıdır. ( *Sakarya Tıp Dergisi* 2016, 6(3):130-135 )

**Anahtar Kelimeler:** Vitamin D yetersizliği, 25 hidroksi vitamin D, kötü obstetrik prognoz, gestasyonel diyabet

### Abstract

**Objective:** We aim to assess the association of 25- hydroxy vitamin D levels in first trimester and poor obstetric prognosis..

**Materials and Methods:** Blood samples were collected from 180 singleton pregnant women in the first trimester screening period consecutively. All of the patients were followed up until delivery and 144 of them completed the study. All patients had first and second trimester ultrasound evaluations and Doppler velocimetry studies at 11-14 and 22-24 weeks of gestation. The serum level of 25- hydroxyl vitamin D levels was measured at 11-14 weeks of gestation. Pregnancy outcome was defined as adverse if one of the following outcomes were observed; fetal death, preeclampsia, pregnancy induced hypertension, delivery of a small infant for gestational age [SGA], preterm delivery, and gestational diabetes.

**Results:** The 25- hydroxy vitamin D serum levels of the pregnancies with poor obstetric outcome were lower than the pregnancies with normal outcome but these results were not significantly different ( $p<0.05$ ).

**Conclusion:** We suggest that the screening for vitamin D deficiency may be more appropriate in preconceptional period. Women seeking pregnancy are informed about the perinatal complications of vitamin D deficiency and vitamin D supplementation is applied in preconceptional period. ( *Sakarya Med J* 2016, 6(3):130-135 )

**Keywords:** Vitamin D deficiency, 25-hydroxy vitamin D, poor obstetric outcome, gestational diabetes

## GİRİŞ

Vitamin D yetersizliği, büyüme ve gelişmeyi etkilemekte ve gebelikte eksikliği hem anne hem de bebek için önemli sağlık sorunlarına neden olabilmektedir.<sup>1</sup> Vitamin D plasentayı geçer ve maternal vitamin D düzeyi ile doğumda bebeğin vitamin D konsantrasyonu ilişkilidir.<sup>2</sup> En önemli vitamin D kaynağı, güneş ışığı (ultraviyole –B) ile deride sentezdir, diyet ile alım ise bu kaynağın küçük bir bölümünü oluşturmaktadır.<sup>1</sup> Vitamin D yetersizliği prevalansı literatürde %15-80 olarak bildirilmiştir ve etnik köken, ırk, ülkelerin iklimi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>3,4</sup>

Vitamin D ihtiyacı gebelik haftası ilerledikçe ve laktasyon döneminde artmaktadır.<sup>5</sup> Gebelikte maternal ve fetal sağlık hali ve kötü obstetrik prognozdan korunmak için vitamin D yeterli alınmalıdır.<sup>5</sup> Gebelikte vitamin D yetersizliği preeklampsi, gestasyonel diyabet, bakteriyel vajinozis ve artmış sezaryen doğum riski ile ilişkili bulunmuştur.<sup>5-7</sup>

Gebelikte riskli durumlar dışında rutin vitamin D taraması önerilmemektedir.<sup>5,8</sup> Erken gebelikte vitamin D durumunu saptamak için, 25 hidroksi vitamin D (25 OH-vit D) ölçümü yapılmaktadır<sup>8</sup> ancak kullanılan analiz metotlarının standardizasyonu henüz sağlanamamıştır.<sup>5</sup> Tam bir görüş birliği olmasa da 30ng/ml (75nmol/l) altındaki ölçümler yetersizlik olarak kabul edilmektedir.<sup>8</sup> Gebelikte ise bu sınır 20ng/ml (50nmol/l) olarak kabul edilmiştir.<sup>5</sup> D vitamini yetersizliği 21 - 29 ng/ml arası, D vitamini eksikliği ise < 20 ng/ml olarak adlandırılmaktadır. Serum 25 hidroksi vitamin D konsantrasyonu 11 - 20 ng/ml arasında ise hafif, 5 - 10 ng/ml arasında ise orta ve < 5 ng/ml ise şiddetli D vitamini eksikliği olarak tanımlanmaktadır.

Gebelikte kullanılan vitamin preparatlarındaki 600IU vitamin D yeterli doz olarak kabul edilmektedir.<sup>5</sup> Gebelikte ek vitamin D verilmesi ise risk altındaki kadınlara önerilmektedir; beslenme bozukluğu, güneş ışığından faydalanamama gibi.<sup>5</sup> Ülkemizde yapılan çalışmalarda, maternal D vitamini yetersizliği yüksek saptanmaktadır.<sup>9-11</sup> Bu nedenle Sağlık Bakanlığı gebelere 12. haftadan postpartum 6. aya kadar 1200IU günlük D vitamini destek programı başlatmıştır.<sup>12</sup>

Biz bu çalışmada, birinci trimesterde ölçülen maternal D vitamini düzeyi ile obstetrik komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu prospektif çalışma, şubat 2014 - şubat 2015 tarihleri arasında hastanemizde yapıldı. Hastanemiz etik kurul onayı ve ayrıca her hastadan yazılı onam alındı. 11-14 haftalar arasında birinci trimester taraması için kan veren tekil gebeliği olan hastalarda 25 hidroksi vitamin D düzeyine bakıldı. Çalışmaya takiplere kliniğimize geleceğini beyan eden hastalar başvuru sırasına göre dahil edildi. Kronik hipertansiyon, diabetes mellitus, endokrin hastalık, kronik böbrek hastalığı gibi medikal problemi olan gebeler, ikili test sonucu yüksek riskli çıkan hastalar ve konjenital anomali saptanan gebeler çalışmaya dahil edilmedi. Toplam 180 gebe çalışmaya alındı ancak 144 tanesi çalışmayı tamamladı.

Birinci trimester taraması için başvuran hastalardan açlık kan örneği alındı. Serum elde etmek için kan örnekleri jelli kuru tüplere alındı. Fibrin oluşumu ve hemolize bağlı yanlış sonuçları engellemek için tüpler 30 dakika boyunca kanın pıhtılaşması için bekletildi. Sonrasında 4000 rpm'de 10 dakika boyunca santrifüje edildi. 25 OH Vit D çalışılacak serumlar eppendorf tüplerine alınıp -80C çalışma gününe kadar saklandı. 25 OH-vit D ölçümü için -80C muhafaza edilen serum örneklerinin oda sıcaklığında çözümleri beklendi. Çözülen numuneler mikserde homojenize edildi ve COBAS e411 (Roche diagnostics GmbH Mannheim, Germany) marka cihazda elektrokemilüminesan metot ile çalışıldı. Testin analitik sensitivitesi 3ng/ml; 15ng/ml'de total CV'si %5,1; 28 ng/ml'de total CV'si %3,1 olarak verilmişti.

Tüm gebelerin birinci ve ikinci trimester ultrasonografi taramaları aynı perinatolog tarafından aynı ultrason cihazı ile yapıldı (General Electric, Voluson E6, Austria GmbH & Co OG abdominal konveks prob 2-7 MHz, RAB6-D). Tüm gebeler doğuma kadar izlendi. Doğum şekli, doğum haftası ve doğum kilosu kaydedildi. Gebelere, gebeliğin 12. haftasından itibaren Sağlık Bakanlığı tarafından önerilen 1200IU günlük D vitamini destek programı başlandı. Gebelerin 25 OH Vit D serum düzeyleri çalışma sonunda topluca çalışıldı dolayısıyla takip eden ekip ile D vitamini düzeylerini bilmemekte idi.

Fetal ölüm, preeklampsi (20. gebelik haftasından sonra gelişen generalize ödem, renal hastalığa bağlı olmayan  $\geq 300$  mg / 24 saat proteinüri ve 140/90 mmHg üstünde kan basıncı ölç-

çümü), gebeliğin tetiklediği hipertansiyon (gebelikte gelişen, proteinürü saptanmayan hipertansiyon), düşük doğum ağırlıklı bebek doğuma (SGA - gebelik yaşına göre doğum kilosunun <10. persantil saptanması) ve preterm doğum (< 34 haftada doğum) kötü obstetrik prognoz olarak kabul edildi.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilks testi ile değerlendirildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma ve frekans) yanı sıra normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Student t testi, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi, Fisher's Exact Ki-kare testi ve Continuity (Yates) düzeltmesi kullanıldı. Anlamlılık p <0,05 düzeyinde değerlendirildi.

## BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya hastanemiz perinatoloji kliniğine 2'li test yaptırmak için başvuran ve onam veren 180 hasta ardışık olarak dahil edildi. Takipler sırasında 11 – 14. hafta arası yapılan ikili test sonucunda kromozom anomalisi olasılığı 1/370'den yüksek olanlar çalışmadan çıkarıldı. Yine morbid obezitesi olanlar, kronik hipertansif hastalığı olanlar, gebelik öncesi renal sebeplerle proteinürisi olan hastalar ve takiplere gelmeyen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Böylece çalışmamız 144 hasta ile tamamlandı.

Tüm hastalar gebeliği boyunca uygun aralıklarla takip edildi. İzlemler esnasında 13 hastaya preeklampsi tanısı konuldu, çalışma grubumuzdaki preeklampsi oranı yaklaşık % 9 olarak hesaplandı. Üç hastada gestasyonel hipertansiyon gelişirken; 6 hastada preterm eylem, 12 hastada intrauterin gelişme geriliği ve beraberinde 7 olguda oligohidramnios, 5 hastada intrauterin mort fetüs tespit edildi. Diğer komplikasyonlar grubu içinde gestasyonel trombositopeni gelişen 2 hasta ve gebelik kolestazi gelişen 1 hasta sınıflandı. Sonuç olarak tüm hastaların 36 tanesinde bir veya daha fazla kötü obstetrik sonuç gelişmişti.

Bir hasta 34. gebelik haftasında eklampsi nöbeti sonrası ma-

ternal hematüri ve bilinç kaybı ile hastanemize getirildi. Muayenesinde intrauterin fetal ölüm de saptanan hasta sezaryen sonrası bir hafta içinde tüm müdahalelere rağmen DiC'e (dissemine intravasküler koagülopati) bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi.

Olguların klinik özellikleri Tablo 1' de verildi. Olguların özgeçmişinde, 117'sinde (% 81,3) ek hastalık bulunmamakta iken, 7'sinde (% 4,9) daha önceki gebeliklerinde preeklampsi gelişimi ve 5'inde (% 3,5) hematolojik bozukluk mevcuttu.

25 hidroksi vitamin D düzeyine göre hastalar 3 gruba ayrıldı: şiddetli eksik (<5ng/ml), orta derecede eksik (5-10 ng/ml) ve hafif eksik (11-20 ng/ml) (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların klinik ve biyokimyasal özellikleri

	Min-Maks	Ortalama ± SD
Maternal yaş (yıl)	18-40	29,15±4,90
Doğum haftası	21-42	38,49±2,31
Doğum kilosu (gr)	550-4900	3297,52±533,74
25 hidroksi D Vitamin düzeyi (ng/ml)	3-20,14	6,62±4,77
<b>D vitamini (ng/ml)</b>	n	%
Şiddetli eksik (<5)	78	54,2
Orta derecede eksik (5-10)	34	23,6
Hafif eksik (11-20)	32	22,2
<b>Fetal cinsiyet</b>		
Erkek	73	50,7
Kız	70	48,6
Ex fetus (cinsiyet belirsiz)	1	0,7
<b>Parite</b>		
Nullipar	33	22,9
Primipar / multipar	111	77,1

Hastaların 115'inde (% 79,9) gebelik süresince herhangi bir komplikasyon gelişmezken, 6'sında (% 4,2) preterm eylem, 12'sinde (% 8,3) intra uterin gelişme geriliği, 5'inde (% 3,5) intrauterin mort fetüs ve 3'ünde (% 2,1) diğer komplikasyonlar gelişti. Olguların 128'i (% 88,9) normotansif iken, 13'ünde (% 9) preeklampsi, 3'ünde (% 2,1) gestasyonel hipertansiyon saptandı. Olguların %16'sı sigara kullanmaktaydı. Çalışmamızda özgeçmişinde preeklampsi saptanan 7 hastanın 4'ünde (% 57,1) tekrar preeklampsi gelişti.

Kötü obstetrik sonuç gelişen olgular ile gelişmeyen olgular D vitamini düzeyine göre karşılaştırıldı (Tablo 2). İn utero mort fetalis dışındaki obstetrik kötü prognoz gelişen gebelerde, şiddetli eksik düzey daha fazla saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Orta ve hafif eksiklik saptanan olgular birleştirildiğinde de preeklampsi, preterm eylem ve SGA gelişen gebelerde şiddetli eksiklik saptanan olgular daha fazla saptansa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 3).

hayvan deneyinde, vitamin D yetersizliği endotel disfonksiyonu ve maternal hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur.<sup>15,16</sup> Literatürdeki bazı çalışmalar D vitamini endotel hücre proliferasyonunu azalttığını bazıları ise etkilemediğini göstermiştir.<sup>17,18</sup> Bu çelişkili sonuçlar, çalışılan endotel hücre tipleri heterojenitesi ile açıklanmaya çalışılmıştır.<sup>16</sup> Çalışma grubumuzda da preeklampsi gelişen olguların %53,8'inde D vitamini şiddetli yetersiz saptanmıştı ancak istatistiksel anlamlı düzeyde değildi. Çok az çalışmada, diyabetik gebelikler ve SGA fetus olan ge-

Tablo 2: Kötü obstetrik prognoz gelişmesi ve maternal D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi

	D vitamini				p <sup>1</sup>
		Şiddetli eksik	Orta eksik	Hafif Eksik	
Preeklampsi	Var (n=13)	7 (%53,8)	3 (%23,1)	3 (%23,1)	0,997
	Yok (n=131)	71 (%54,2)	31 (%23,7)	29 (%22,1)	
Hipertansif Hastalık	Var (n=16)	7 (%43,8)	5 (%31,2)	4 (%25,0)	0,648
	Yok (n=128)	71 (%55,5)	29 (%22,7)	28 (%21,9)	
Preterm Eylem	Var (n=16)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0 (%0)	0,286
	Yok (n=128)	73 (%52,9)	33 (%23,9)	32 (%23,2)	
SGA	Var (n=12)	9 (%75,0)	2 (%16,7)	1 (%8,3)	0,293
	Yok (n=132)	69 (%52,3)	32 (%24,2)	31 (%23,5)	
İntrauterin Mort Fetus	Var (n=5)	2 (%40)	0 (%0)	3 (%60)	0,093
	Yok (n=139)	76 (%54,7)	34 (%24,5)	29 (%20,9)	
Gestasyonel Diyabet	Var (n=16)	7 (%43,8)	4 (%25,0)	5 (%31,3)	0,549
	Yok (n=122)	69 (%56,6)	28 (%23,0)	25 (%20,5)	
Kötü Obstetrik prognoz	Var (n=36)	22 (%61,1)	7 (%19,4)	7 (%19,4)	0,623
	Yok (n=108)	56 (%51,9)	27 (%25,0)	25 (%23,1)	

<sup>1</sup>Ki-kare Test

## TARTIŞMA

Kliniğimiz gebe popülasyonunda D vitamini yetersizliği belirgindi ve tüm sonuçlar gebelik için alt sınır kabul edilen 20 ng/ml altında idi. Bu durum, kliniğimiz gebe grubunun sosyo-ekonomik düzeyi düşük, beslenmesi yetersiz, dini inançları gereği kapalı giyinen ve güneşten faydalanamayan kişilerden oluşması ile açıklanabilir.

Vitamin D yetersizliğinde, preeklampsi gelişme riski 5 kat kadar artmış bulunmuştur.<sup>13</sup> Vitamin D; implantasyon, trofoblast invazyonu ve maternal desidua ile fetal trofoblastlardaki anti-inflamatuar cevapları düzenlemede rol oynamaktadır.<sup>14</sup> Bir

beliklerde fetal endotel koloni formasyon hücrelerinin sayısında ve koloni formasyonunda azalma saptanmıştır<sup>19,20</sup> ve bu patolojik süreç D vitamini tarafından düzeltilmektedir.<sup>16</sup> Dolayısıyla D vitamini yetersizliği gestasyonel diyabet ve SGA gibi kötü gebelik prognozunda rol oynamaktadır. Düşük doğum ağırlığı ve D vitamini arasında bir ilişki saptamayan yayınlarda literatürde mevcuttur.<sup>21,22</sup> Çalışmamızda da bu iki grup hastada D vitamini yetersizliği istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha fazla saptanmıştır.

D vitamini konsantrasyonu arttıkça erken doğum riskinin azaldığına dair literatürde çalışmalar mevcuttur.<sup>21,23</sup> D vitamini

yetersizliğine bağlı artmış bakteriyel vajinozis riski preterm doğum ile ilişkilendirilmiştir.<sup>21,24</sup> Sistematik bir derlemede ise D vitamini ve preterm doğum arasında bir ilişki saptanamamıştır.<sup>25</sup> Ancak bu derleme, olgu sayısı daha az çalışmaları içerdiği için (180- 350 hasta) sonuçlarının dikkatle yorumlanması gerektiği belirtilmiştir.<sup>21</sup> Bizim olgu sayımız 144 idi ve preterm doğum gerçekleşen 6 hastamızın 5 tanesinde şiddetli D vitamini yetmezliği, 1 tanesinde de orta derecede D vitamini yetmezliği mevcuttu; ancak yine sonuçlarımız istatistiksel olarak anlamlı değildi.

**Tablo 3: Hafif ve orta düşük D vitamini düzeyi olan olgular birleştirildiğinde kötü obstetrik öykü ve maternal D vitamini düzeyinin değerlendirilmesi**

	D vitamini			p <sup>1</sup>
		Şiddetli eksik	Orta eksik	
Preeklampsi	Var (n=13)	7 (%53,8)	6 (%46,2)	1,000
	Yok (n=131)	71 (%54,2)	60 (%45,8)	
Hipertansif Hastalık	Var (n=16)	7 (%43,8)	9 (%56,3)	0,535
	Yok (n=128)	71 (%55,5)	57 (%44,5)	
Preterm Eylem	Var (n=6)	5 (%83,3)	1 (%16,7)	0,219
	Yok (n=138)	73 (%52,9)	65 (%47,1)	
SGA	Var (n=12)	9 (%75,0)	3 (%25,0)	0,226
	Yok (n=132)	69 (%52,3)	63 (%47,7)	
İntrauterin Mort Fetus	Var (n=5)	2 (%40)	3 (%60)	0,661
	Yok (n=139)	76 (%54,7)	63 (%45,3)	
Gestasyonel Diyabet	Var (n=16)	7 (%43,8)	9 (%56,2)	0,483
	Yok (n=122)	69 (%56,6)	53 (%43,4)	
Kötü Obstetrik prognoz	Var (n=36)	22 (%61,1)	14 (%38,9)	0,440
	Yok (n=108)	56 (%48,1)	52 (%48,1)	

<sup>1</sup>Continuity (yates) düzeltmesi

Literatürdeki çalışmalarda D vitamini düzeyleri gebelikte genellikle son trimesterde bakılmıştır.<sup>21,26</sup> Bizim D vitaminini özellikle ilk trimesterde bakmamızın amacı, hem kadınların gebelik başlangıcındaki durumlarını belirlemek hem de Sağlık Bakanlığı tarafından tüm gebelere 12. haftadan itibaren D vitamini destek programı önerildiği için, tedavi öncesi D vitaminini ölçmektir. Tüm gebelerimiz gebelikleri süresince Bakanlıkça önerilen dozda D vitamini kullandığı için 2. ve 3. trimesterde tekrar D vitamini düzeyleri ölçülmedi; bu çalışmamızın bir kısıtlılığı olabilir. Çalışmamızın diğer bir kısıtlılığı ise hasta sayımızın

düşük olmasıdır. Ancak poliklinik sayımız yüksek olsa da eğitim düzeyi düşük hasta popülasyonumuzda gebelik süresince düzenli takiplere gelmesi için hastayı ikna etmek bu kısıtlılığın önemli nedenlerinden birisidir. Daha yüksek sayıda hasta ile çalışılsa belki sonuçlarımız istatistiksel anlamlı düzeye ulaşabilirdi.

## SONUÇ

Ülkemiz güneş açısından şanslı olsa da, D vitamini yetersizliği halen ciddi bir sorundur ve birçok kadın gebeliğe düşük D vitamini düzeyi ile başlamaktadır. Gebelik istemi olan kadınları, D vitamini yetersizliğinin gebelik ve fetüs üzerine olumsuz etkileri için aydınlatmak ve D vitamini açısından tarayıp yetersizlik olanları gebelik öncesi D vitamini ile desteklemek daha uygun olabilir. Ayrıca ülkemizde D vitamini ve kötü obstetrik sonuç ilişkisini araştırmak için daha geniş katılımlı hatta çok merkezli çalışmalara gerek vardır.

## Çıkar ilişkisi:

Yazarların herhangi bir çıkar dayalı bir ilişkisi yoktur.

1. Wagner CL, Taylor SN, Dawodu A, Johnson DD, Hollis BW. Vitamin D and its role during pregnancy in attaining optimal health of mother and fetus. *Nutrients* 2012; 4: 208–230.
2. Greer FR. 25-Hydroxyvitamin D: functional outcomes in infants and young children. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 529S–533S.
3. Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, Mousavinasab N. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Womens Health (Larchmt)* 2009; 18: 835–839.
4. Bener A, Al-Ali M, Hoffmann GF. High prevalence of vitamin D deficiency in young children in a highly sunny humid country: A global health problem. *Minerva Pediatr* 2009; 61: 15–22.
5. Kaushal M, Magon N. Vitamin D in pregnancy: A metabolic Outlook. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(1): 76–82
6. Marya RK, Rathee S, Manrow M. Effect of calcium and vitamin supplementation on toxemia of pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 24: 38–42.
7. Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 820–825.
8. McCarty CA. Sunlight exposure assessment: Can we accurately assess vitamin D exposure from sunlight questionnaires? *Am J Clin Nutr* 2008;87:51097–1101.
9. Hatun Ş, Bereket A, Çalikoğlu AS, Özkan B. Günümüzde D vitamini yetersizliği ve nutrisyonel rikets. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; 46: 224–241.
10. Sarıkaya S, Çam H, Aydın A, Haktan M. Annede ve erken yenidoğan dönemindeki bebeklerde kan Ca, P, Mg, PTH ve vitamin D düzeyleri. *Türk Pediatri Arşivi* 1992; 3-4: 92–97.
11. Pehlivan I, Hatun S, Aydoğan M, Babaoğlu K, Gökalp AS. Maternal vitamin D deficiency and vitamin D supplementation in healthy infants. *Turk J Pediatr* 2003; 45: 315–320.
12. <http://www.saglik.gov.tr/ITR/belge/1-12659/gebelere-dvitamini-destek-programi-rehberi.html>.07.01.2012.
13. Tabesh M, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 3165–3173.
14. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placentaldecidualfunction. *J Soc Gynecol Invest* 2004; 11: 263–271.
15. Liu NQ, Ouyang Y, Bulut Y, Lagishetty V, Chan SY, Hollis BW, et al. Dietary vitamin D restriction in pregnant female mice is associated with maternal hypertension and altered placental and fetal development. *Endocrinology* 2013; 154: 2270–2280.
16. Brodowski L, Burlakov J, Myerski AC, Von Kaisenberg CS, Grundmann M, Hubel CA, 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): e98527
17. Mantell DJ, Owens PE, Bundred NJ, Mawer EB, Canfield AE. 1alpha,25-dihydroxyvitamin D(3) inhibits angiogenesis in vitro and in vivo. *Circ Res* 2000; 87: 214–220.
18. Chung I, Han G, Seshadri M, Gillard BM, Yu WD, Foster BA, et al. Role of vitamin D receptor in the antiproliferative effects of calcitriol in tumor-derived endothelial cells and tumor angiogenesis in vivo. *Cancer Res* 2009; 69: 967–975.
19. Ingram DA, Lien IZ, Mead LE, Estes M, Prater DN, Derr-Yellin E, et al. In vitro hyperglycemia or a diabetic intrauterine environment reduces neonatal endothelial colony-forming cell numbers and function. *Diabetes* 2008; 57: 724–731.
20. Sipos PI, Bourque SL, Hubel CA, Baker PN, Sibley CP, Davidge ST, et al. Endothelial colony-forming cells derived from pregnancies complicated by intrauterine growth restriction are fewer and have reduced vasculogenic capacity. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4953–4960.
21. Hanieh S, Ha TT, Simpson JA, Thuy TT, Khuong NC, Thoang DD, et al. Maternal Vitamin D Status and Infant Outcomes in Rural Vietnam: A Prospective Cohort Study. *Plos One* 2014; 9(6): e99005
22. De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, Kulier R, Pena-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 2:CD008873.
23. Shibata M, Suzuki A, Sekiya T, Sekiguchi S, Asano S, Udagawa Y, et al. High prevalence of hypovitaminosis D in pregnant Japanese women with threatened premature delivery. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 615–620.
24. Hensel KJ, Randis TM, Gelber SE, Ratner AJ. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 41 e41–49.
25. Thorne-Lyman A, Fawzi WW. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 Suppl 1: 75–90.
26. Kaya A, Güven AS, Gültekin A, İçağasıoğlu FD, Cevit Ö. Anne-bebek ikilisinde perinatal D vitamini profilaksisinin önemi. *Perinatoloji Dergisi* 2012; 20(1): 18–23.

# Kaynaklar

