

# Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri

## Effects of vitamins B12, folic acid, A, D, E and C on maternal and fetal health

Seray KABARAN<sup>1</sup>, Aylin AYAZ<sup>2</sup>

### ÖZET

Gebelik döneminde yeterli dengeli beslenme ve uygun ağırlık kazanımı gebeliğe bağlı kısa ve uzun süreli komplikasyonlardan korunmak açısından önemlidir. Gebelik süresince enerji ve besin ögesi ihtiyacı artmaktadır. Gebelik süresince besin öğelerinin yeterli alımı hem annenin hem de gelişmekte olan fetüsün sağlığı üzerinde önemli etkilerle sahiptir. Gebelik döneminde vitamin eksiklikleri veya aşırı alımları maternal ve fetal sağlık sorunları riskinin artmasına neden olabilmektedir. Maternal dönemde folik asit, vitamin B12, A vitamini, D vitamini veya antioksidan vitaminlerin (E ve C vitamini) eksiklikleri fetal büyüme ve gelişme sorunlarına ayrıca preeklampsi veya gestasyonel diyabet gibi gebelik komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak maternal dönemde bu vitaminlerin yetersiz alımı bebeğin sağlığında da kalıcı sorunların oluşum riskini arttırmaktadır. Maternal dönem vitamin yetersizliklerinin çocuklarda bilişsel gelişimi de olumsuz etkileyebileceği belirtilmektedir. Günümüzde gebelik döneminde nöral tüp defekti riskini engelleyen folik asit dışındaki vitaminlerin genel bir besin desteği yapılmamakla birlikte, son yıllarda gebelik dönemi vitamin desteği ile ilgili çalışmalar yürütülmektedir. Folik asidin B12 vitamini ile birlikte homosistein düzeylerinin azaltılması yönündeki etkilerinin fetal büyüme yetersizliği ve düşük doğum ağırlığı riskinden koruyucu olabileceği de belirtilmektedir. Ayrıca D vitamininin kemik gelişim

### ABSTRACT

Adequate and balanced nutrition together with appropriate weight gain during pregnancy is important for being protected from short and long term complications. During pregnancy energy and nutrition requirements increase. Sufficient intake of nutrients has important effects on both the mother's and the developing fetus's health. Deficient or excessive intakes of important vitamins can increase the risk of maternal and fetal health problems. Folic acid, vitamin B12, vitamin A, vitamin D, or antioxidant vitamins (vitamin E and C) deficiencies can cause fetal growth and developmental disorders in addition to pregnancy complications such as preeclampsia and gestational diabetes. Moreover, insufficient intake of these vitamins during maternal period increases the risk of permanent health problems for the baby. Additionally, it is stated that vitamin deficiencies during the maternal period can have negative effects even on cognitive development of the children. Nowadays, only folic acid supplementation is applied to prevent the risk of neural tube defect, and recently studies are being conducted on vitamin supplementations in the maternal stage. It is stated that the effects of folic acid together with vitamin B12 on lowering the homocysteine levels can protect against the risks of insufficient fetal growth and low birth weight. Additionally, it is reported that vitamin D

<sup>1</sup> Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

<sup>2</sup> Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, ANKARA



İletişim / Corresponding Author : Seray KABARAN

Doğu Akdeniz Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gazimağusa, KKTC

Tel : +90 392 630 30 08

E-posta / E-mail : seray.kabaran@emu.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 12.07.2012

Kabul Tarihi / Accepted : 23.05.2013

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2013.48039

Kabaran S, Ayaz A. Maternal ve fetal sağlık üzerinde B12, folik asit, A, D, E ve C vitaminlerinin etkileri. Turk Hij Den Biyol Derg, 2013; 70(2): 103-12.

sorunları, diyabet, preeklampsi, inflamasyon ve enfeksiyon riskinden koruyabileceği bildirilmektedir. E ve C vitaminleri (antioksidan vitaminler) ile yürütülen çalışmalar ise preeklampsi riskinin engellenmesi üzerindeki etkilerine dayanmaktadır. Tüm etkileri göz önünde bulundurulduğunda bu vitaminlerin maternal dönemdeki kesin etkilerinin ve mekanizmalarının belirlenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Böylece gebeliğin ilerleyen dönemlerinde vitaminlerin besin desteği olarak verilmesi yönünde farklı uygulamalar yapılabilecektir. Günümüzde gebelik öncesi dönemden itibaren yeterli ve dengeli beslenmenin izlenmesi vitamin yetersizliklerinin erken dönemde belirlenmesini sağlayarak gebelik süresince ortaya çıkabilecek sorunların riskini azaltabilir. Bu derlemede vitamin B12, folik asit, A, D, E ve C'nin anne ve fetüsün sağlığı üzerindeki fizyolojik görevleri ve beslenme ile alım düzeylerine bağlı olarak anne ve bebek sağlığı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, fetüs, vitaminler, sağlık sorunları

can be protective against bone development problems, diabetes, preeclampsia, inflammation, and infection. Studies carried on vitamins E and C (antioxidant vitamins) were focused on their effects on preventing the risk of preeclampsia. Therefore, further studies are needed to determine the exact effects and mechanisms of vitamins during the maternal period. Future research in this area may lead to successful vitamin supplementation practices during pregnancies in the future. Nowadays, following a sufficient and balance diet starting at pre-gestational period leads to early determination of vitamin deficiencies and can decrease the risk of problems that may arise during pregnancy. This review was aimed to evaluate the physiological functions and effects of vitamins B12, folic acid, A, D, E, and C on the mother's and the fetus's health.

**Key Words:** Pregnancy, fetus, vitamins, health problems

## GİRİŞ

Yeterli ve dengeli beslenme ile vücuda gerekli olan enerji ve besin öğeleri alınmaktadır. Besin ögesi ihtiyacının arttığı büyüme ve gelişme, gebelik ve emzilik dönemi gibi özel dönemlerde özellikle demir, iyot, folik asit, D vitamini ve B12 vitamini gibi önemli mikro besin öğelerinin eksikliklerinin ortaya çıkma riski de artmaktadır (1). Gebelik döneminde maternal obezite, aşırı enerji alımı ve aşırı ağırlık kazanımı ile gestasyonel diyabet, preeklampsi, makrozomi gibi sağlık sorunları ortaya çıkabileceği gibi (2), vitamin ve mineral eksiklikleri sonucunda da malformasyonlar, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riski artmaktadır (1).

Mikro besin öğeleri biyolojik fonksiyonları, enzim aktivitesi, sinyal üretimi, transkripsiyon yolu ve oksidatif stres üzerindeki görevleri ile maternal ve fetal metabolizmada değişikliklere neden olmaktadır. Bazı besin öğelerinin besin desteği olarak verilmesi ile gebeliğe bağlı sağlık sorunları riskinin azaldığı

belirlenmiştir (1). Yine de maternal dönemde kompleks vitamin ve mineral desteğinin sağlık sorunlarının azaltılmasındaki etkisi tartışmalı bir konu olup, bu dönemde sadece folik asit ve demir desteği önerilmektedir (3).

Gebelik döneminde bazı vitaminlerin önemi, gebelik dönemindeki yetersizliklerine bağlı olarak yaşanabilecek sağlık sorunları ve yenidoğan sağlığı üzerindeki etkilerinin araştırılması amacı ile bu derleme yazıda folik asit, B12, A, D, E ve C vitaminleri tartışılmıştır.

### Folik Asit ve Vitamin B12 Eksikliğinin Homosistein Düzeyinde Artışı ile Gebelik Döneminde Görülen Sağlık Sorunları

Hiperhomosisteinemi genetik metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmi, folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 eksiklikleri ile ortaya çıkmaktadır. Bu vitaminlerin yetersiz alımı veya metabolizmalarındaki

sorunları, homosistein düzeylerinin yükselmesine neden olmaktadır (4, 5). Gebelik döneminde yüksek homosistein düzeyi plasenta abrupsiyonu, plasenta enfarktüsü ile sonuçlanmakta ve düşük riskinin artmasına neden olmaktadır (6). Ayrıca yüksek homosistein düzeylerinin preeklampsi patogenezinde de rol oynayabileceği düşünülmektedir (7). Bunlara ek olarak homosistein düzeylerindeki yükselmenin intrauterin büyüme yetersizliği (IUGR) ile ilişkili olabileceği belirtilmektedir. IUGR ise prenatal dönem mortalite ve morbidite riskinin artmasından sorumlu olmaktadır (8). Maternal yetersiz beslenme ve yetersiz vitamin B12 ve folat alımı sonucu homosistein düzeylerinin yükselmesinin de IUGR'ye neden olabilecek bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir (9). Bu nedenle gebelik döneminde folik asit ve vitamin B12 alımı önem taşımaktadır (8).

Üçüncü trimester döneminde olan 180 gebe kadın ile yürütülen bir çalışmada, normal gebeliklerle karşılaştırıldığında IUGR olanlarda kan homosistein düzeyi (sırasıyla;  $7,42 \pm 2,93$ ,  $11,14 \pm 4,05$   $\mu\text{mol/L}$ ) daha yüksek, folik asit (sırasıyla;  $15,20 \pm 3,41$ ,  $10,24 \pm 3,91$   $\text{ng/mL}$ ) ve vitamin B12 düzeyleri (sırasıyla;  $171,96 \pm 25,75$ ,  $146,99 \pm 43,51$   $\text{pg/mL}$ ) ise daha düşük bulunmuştur. Bu nedenle IUGR belirlenen ve homosistein düzeyi yüksek olan gebeliklerde folik asit ve vitamin B12 tedavisinin fetal ağırlığın iyileştirilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir (8). Yapılan bir çalışmada kan homosistein düzeyinin  $\leq 5,8$   $\mu\text{mol/L}$ , kan folat düzeyinin ise  $\geq 25,9$   $\text{nmol/L}$  olması referans değer olarak belirlenmiştir. Toplam 5.805 kadın ile yürütülen bu çalışmada gebeliğin erken döneminde homosistein düzeyinin yükselmesi ve folat düzeyinin düşmesi düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bulunmuş, B12 vitamini ile herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (10). Yapılan farklı bir çalışmada da serum folat ve vitamin B12 düzeyleri ile bebek doğum ağırlığı arasında düşük pozitif ilişki olduğu belirlenmiştir (11). Folatın nükleik asit sentezindeki rolü ile doğum ağırlığının ilişkili olabileceği düşünülmektedir (12). Farklı olarak yürütülen diğer bir çalışmada ise miadında, prematür I (25-30 hafta)

ve prematür II (31-36 hafta) doğum yapan annelerinin kan homosistein ve vitamin B12 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamış, prematür I ve prematür II gruplarında kan homosistein ve folik asit düzeyleri arasında ise negatif korelasyon bulunmuştur (13).

#### Folik Asit ve Vitamin B12 Düzeylerinin Nöral Tüp Defekti Üzerindeki Etkileri

Folik asit, amino asitlerin ve nükleik asitlerin metabolizmasında tek karbon ünitelerinin taşınmasında görevli olan koenzim tetrahidrofolatın (THF) prekürsörüdür. Folatın yetersiz alımı, DNA biyosentezinin azalması, hücre bölünmesinin azalması, anemi, lökopeni ve trombositopeni ile sonuçlanmaktadır (4). Gebelikte folat ihtiyacı fetüsün büyümesi, rahmin genişlemesi, plasentanın gelişimi ve maternal kırmızı kan hücre hacminin artışı için gereklidir (14). Folik asidin düşük riski, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme yetersizliğinden koruyabileceği belirtilmekte olup özellikle fetüsü nöral tüp defekti riskinden (NTD) koruduğu kesin olarak bilinmektedir (15, 16).

Gebelik süresince folat ihtiyacı %50 artarak  $600\mu\text{g/gün}$ 'e ulaşmaktadır (Tablo 1) (17). Folattan zengin besinler tüketilse de gebelik süresince artan gereksinimin karşılanması mümkün değildir. Bu nedenle NTD riskinden korunabilmek için gebe kalmayı planlayan tüm kadınlara  $400\mu\text{g/gün}$  folik asit

**Tablo 1.** Türkiye'ye özgü beslenme rehberi'ne göre 19-30 yaş arası kadınlar ve gebe kadınlarda bazı vitaminlerin günlük önerilen güvenilir alım düzeyleri (17)

	Kadınlar	Gebe Kadınlar
A vitamini (mcg)	700	770
D vitamini (mcg)	10	10
E vitamini (mg)	15	15
B12 vitamini (mcg)	2.4	2.6
Folat (mcg)	400	600
C vitamini (mg)	90	90

desteği önerilmektedir (15, 18). Gebelik süresince optimal folat seviyelerine nöral tüpün kapandığı 23-27. haftalara kadar ihtiyaç duyulmaktadır (4, 18). Daly ve ark., (19) kırmızı kan hücresi folat düzeyinin  $\geq 906$  nmol/L olması ile NTD riskinin maksimum düzeyde azaldığını belirlemişlerdir. Günümüzde önerilen 400  $\mu\text{g/gün}$  folik asit desteğinin (4) ise dört haftada kırmızı kan hücresi folat düzeyini 906 nmol/L'ye çıkarmada yetersiz kaldığı, kırmızı kan hücresi folat düzeylerinin 8-12 haftada optimal seviyelere ulaşabildiği belirlenmiştir. Bu nedenle folik asit alımına gebelik öncesi dönemden itibaren başlanması ve gebeliğin ilk trimesteri boyunca devam edilmesi gereklidir (18, 20). Folik asidin önemine rağmen Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadınların %29'unun gebeliğin hiç bir döneminde folik asit desteği almadığı saptanmış ve doğurganlık çağındaki kadınların bu konuda bilinçlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır (21).

Dünyada yaklaşık 50 ülkede unlar folik asit ile zenginleştirilmektedir. Folik asit zenginleştirilmesi ile NTD riski Amerika'da yaklaşık %26, Kanada'da %46 azalmıştır. Yüksek doz folik asit alımının yol açabileceği potansiyel risk faktörleri nedeni ile folik asit zenginleştirilmesi tartışmalı bir konudur (18). Ayrıca Tıp Enstitüsü (IOM) yetişkinler için günlük maksimum 1 mg folik asit alımını önermektedir (22).

Vitamin B12 ise insanlarda metionin sentaz ve metilmalonil-CoA mutaz enzimlerinin kofaktörü olup bu enzimlerdeki genetik varyasyonlar nedeni ile NTD'ye neden olabileceği düşünülmektedir (23). B12 eksikliği sonucu metionin düzeyi azalmakta, homosistein düzeyi yükselmektedir. Metionin düzeyinin düşmesi lipid, nükleik asit ve protein sentezinin bozulmasına neden olmaktadır. Ayrıca B12 eksikliği DNA sentezinde gerekli olan nükleotidlerin azalmasına neden olabilmektedir (4). Gebelik döneminde vitamin B12 ihtiyacı 2,6  $\mu\text{g/gün}$  olup (Tablo 1), dokuz çalışmanın meta-analizi sonucunda düşük maternal vitamin B12 düzeyinin de NTD için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (24). Türkiye'de

yapılan çalışmalarda da NTD olan çocukların annelerinde kan vitamin B12 düzeylerinin sağlıklı çocuğu olan annelerin kan vitamin B12 düzeylerine göre anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (25, 26). Gebelik döneminde vitamin B12 düzeyinin  $<250$  ng/L altında olmasının NTD riskini artırması nedeni ile gebe kalmadan önce 300 ng/L kan vitamin B12 düzeyinin sağlanması önerilmektedir (25). Bu nedenlerle gebelik öncesi dönemde folik asit gibi vitamin B12 desteğinin de yapılması önerilebilir (24).

### Folik Asidin Astım Riski Üzerindeki Etkisi

Metilasyonun artması, gen ekspresyonunun azalması ile ilişkilendirilmektedir. Bu da fetal dönemde folik asit desteğinin metil donörü olarak metilasyona duyarlı DNA bağlayıcı protein sentezini azaltarak epigenetik değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. İmmun sistem gelişimi ve farklılaşması da epigenetik düzenleme ile ilgilidir. Bu nedenle folat, fetal dönemde gen ekspresyonundaki değişiklikler nedeni ile alerjik fenotiplerin oluşmasında etkili olabilir. Farelerde fetal dönemde folata bağlı DNA değişikliklerinin T helper tip 2 sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek, inflamatuvar cevapları değiştirdiği ve alerjik sorunların riskinin arttığı belirlenmiştir (27, 28).

Toplam 32.077 çocuk ve anneleri ile yürütülen çalışmada, gebeliğin ilk trimester döneminde folat desteği, 18 aylık çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları ve hırıltılı solunum riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur. Maternal beslenme ile alınan metil donörlerinin epigenetik etkilerinin solunum sistemi sağlığı üzerinde etkilerinin bulunabileceği belirtilmiştir (29). Farklı bir çalışmada ise gebeliğin geç (30-34.haftalarda) döneminde folik asit desteği 3-5 yaş çocuklarda astım riskinin artması ile ilişkili bulunmuştur (30). Gebeliğin ilk trimester döneminde folik asit alımı ve miktarı ile altı yaş çocuklarda astım riski arasında ise herhangi bir ilişki belirlenmemiştir (31).

### Vitamin E ve Vitamin C'nin Oksidatif Stres ile Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkileri

Gebeliğin son trimester dönemi ve doğuma yakın dönemde sistemik oksidatif, metabolik ve inflamatuvar stresin artması ile preeklampsi riski de artmaktadır. Preeklampsi gebeliğe bağlı önemli bir komplikasyon olup hem maternal hem de fetal sorunlarla ilişkilidir. Preeklampsi maternal ölümlere, preterm doğuma, yenidoğan mortalite ve morbiditesinin artmasına neden olabilmektedir (32). Ayrıca preeklampsi durumunda hasar gören plasentanın fonksiyonel kapasitenin azalması fetal büyüme yetersizliği ile ilişkilendirilmektedir (14).

Anormal plasental oluşum ve anormal plasental geçirgenlik nedenleri ile artan inflamatuvar stres ve endotel disfonksiyon preeklampsiye neden olmaktadır (32). Sistemik oksidatif stres ve inflamatuvar durum sonucu pro-inflamatuvar sitokinlerin sentezi ve salınımı artmakta, serbest radikal sentezi, süperoksit türleri ve lipid peroksidasyonu yükselmektedir (33). Maternal beslenme ile ilgili faktörler de preeklampsinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (34). Oksidatif stres ile ilişkisi göz önünde bulundurulduğunda preeklampsi belirtilerinin gebeliğin erken döneminde antioksidan desteği ile azaltılabileceği düşünülmektedir (32). Preeklampsi durumunda plasental trofoblast hücrelerinde NADPH oksidazın serbest radikal oluşumuna önemli etkisi bulunmaktadır (33). Antioksidan olan vitamin E, NADPH oksidaz aktivasyonunu, inflamatuvar cevabı ve lipid peroksidasyonunu engellemektedir (35). Çok düşük plazma C vitamini konsantrasyonu da preeklampsi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (36). Gebelik döneminde beslenme ile günlük 90 mg C vitamini ile 15 mg E vitamini alımı önerilmektedir (Tablo 1). Yine de yüksek doz vitamin C (1000 mg) ve E (400 IU) desteğinin preeklampsi riskinin azaltılmasında kesin etkili olabileceğine dair yeterli veri bulunmamaktadır (36).

Yüksek preeklampsi riski taşıyan 283 kadın ile yürütülen bir çalışmada, gebeliğin 16-22. haftalarında vitamin E (400 IU/gün) ve C desteği (1000 mg/gün)

yapılan grup plasebo grubu ile karşılaştırıldığında; plasebo grubunun %17'sinde, vitamin desteği alan grubun %8'inde pre-eklampsi ortaya çıkmıştır (35). Farklı bir çalışmada ise gebeliğin 9-16. haftalarında yapılan vitamin C (1000 mg/gün) ve vitamin E (400 IU/gün) desteğinin preeklampsi riskini azaltmadığı belirlenmiştir (37). Gebeliğin 14-22. haftalarında vitamin E (400 IU/gün) ve C (1000 mg/gün) desteğinin preeklampsi, eklem, gestasyonel hipertansiyon, gestasyonel yaşa göre küçük doğum (SGA), perinatal ölüm riskini anlamlı yönde etkilemediği belirlenmiştir (38). Preeklampsi riski düşük olan gebe kadınlara gebeliğin 13-20. haftaları arasında günde 100 IU E vitamini verilmesinin de preeklampsi riski üzerinde etkisi olmadığı belirlenmiştir (39). Toplam 19.810 kadının değerlendirildiği dokuz randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde, vitamin E ve C desteğinin pre-eklampsi riskini etkilemediği belirlenmiştir (40).

Pre-eklempatik gebelerde intrasölüler NADPH aktivitesinin düzenlenmesi için gerekli olan hücrel glukoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesinin azaldığı belirlenmiştir. Azalan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz aktivitesi eritrositlerde redoks düzenlenmesini bozmakta ve antioksidan vitaminlerin oksidatif stres riskinden korumasını engellemektedir. Böylece antioksidanların preeklampsi riskinden koruyucu etki gösteremediği belirtilmektedir (41).

### A Vitamininin Gebeliğe Bağlı Sağlık Sorunları Üzerindeki Etkisi

Vitamin A retinoid metabolizmasında ve görsel fonksiyonlarda, embriyonik gelişimle ilgili hücrel farklılaşmada, akciğer olgunlaşmasında ve immün sistem gelişiminde temel rol oynamaktadır. Ayrıca karotenoidlerin antioksidan özellikleri de bulunmaktadır (4).

Fetal/neonatal retinol bağlayıcı protein sentezi karaciğer depolarını sağlamak için yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle maternal yeterli vitamin A alımı normal fetal büyüme ve gelişmenin sürdürülmesinde önem taşımaktadır. Günde 0,8 mg A vitamini alımı fetal yetersizliği engellemektedir (4). Gebelik süresince

vitamin A eksikliğinin preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve düşük neonatal karaciğer vitamin A deposu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yenidoğanlarda düşük vitamin A düzeyi bronkopulmoner displazi ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olan bir faktör olarak görülmektedir (42).

Yüksek doz vitamin A/retinoid desteği ise teratojenik etkiye sahip olup yenidoğanda merkezi sinir sistemi, renal sistem ve kalp damar sistemlerinde anormalliklerin oluşum riskini arttırmaktadır (43). Gebelik süresince 770 µg/gün A vitamini alımı önemli olup (Tablo 1), 3000 µg/gün üzerinde A vitamini alımı önerilmemektedir (4). Vitamin A'nın hem yetersiz hem de aşırı alımı fetal büyüme ve gelişmede sorunlara neden olabilmekte, bu nedenle gebelikte vitamin A kaynaklarının yeterli ve güvenilir olması gerekmektedir.

#### **D Vitamininin Gebeliğe Bağlı Sağlık Sorunları Üzerindeki Etkisi**

Gebelik döneminde beslenme ile günlük 10 µg D vitamini alımı önerilmekte olup (Tablo 1), D vitamini ultraviyole (UV) ışınları tarafından derinin epidermis tabakasında sentezlenmektedir. D vitamini ince barsak, karaciğer, paratiroid hormon ve böbreklerde bulunmakta bu nedenle kemik sağlığı, immun sistem, pankreas üzerinde etkisi bulunmaktadır. D vitamini preeklampsi riskinin azalmasını, kalsiyum malabsorbsiyonunun engellenmesini, kemik kaybının azalmasını sağlamaktadır (44). Vitamin D ve gebelik sonuçları ile ilgili klinik çalışmalar incelendiğinde, D vitamini eksikliğinin pre-eklampsi, gestasyonel diyabet, düşük doğum ağırlığı, preterm doğum, sezeryan ile doğum ve enfeksiyon hastalıkları riskinin artması ile ilgili olabileceği (44-46), fakat bu etkilerin kesinleşebilmesi için daha fazla randomize kontrollü çalışma yürütülmesi gerektiği belirlenmiştir (44, 46).

#### **D Vitamininin Gestasyonel Diyabet Riski Üzerindeki Etkisi**

Vitamin D'nin pankreastaki β-hücreler üzerindeki etkisi ile insülin salınımını arttırdığı ve insülin

direncini engellediği belirtilmektedir (44). Yapılan bir çalışmada gebeliğin 16. haftasında gestasyonel diyabetli kadınlarda plazma 25 (OH) D vitamini düzeyinin sağlıklı gebe kadınlara göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle maternal D vitamini eksikliğinin gebeliğin erken döneminde gestasyonel diyabet riskinin artması ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (47). Yedi gözlemsel çalışmanın meta analizi ile gestasyonel diyabetli kadınlarda serum 25 (OH) D vitamini düzeyinin düşük olduğu ve vitamin D eksikliğinin gestasyonel diyabet insidansını arttırdığı saptanmıştır (48). Son yıllarda yürütülen bir çalışmada gebelik döneminde düşük plazma 25 (OH) D vitamini düzeyinin çocuklarda tip 1 diyabet riskinin artmasından sorumlu olabileceği belirlenmiştir (49).

D vitamini direk veya indirekt olarak pankreatik β-hücre fonksiyonlarını ve salınımını düzenleyebilmektedir. D vitamininin aktif formu olan 1,25-(OH) D vitamini β-hücre vitamin D reseptörlerine bağlanmakta ve ekstraselüler ve intraselüler β-hücre kalsiyum havuzunun dengesini sağlamaktadır. İntraselüler kalsiyum havuzunun dengesi de dokuların insülin duyarlılığının artmasını sağlamaktadır. Ayrıca D vitamini, insülin reseptör sentezi ekspresyonu ile insülin duyarlılığını arttırılabilmekte; insülinin glukoz transportuna duyarlılığını arttırmaktadır (50, 51). Diğer bir olası etki ise D vitamininin UV ışınları ile aktif olması ve fiziksel aktivite alışkanlıkları ile ilişkilendirilmektedir. Gebe kadınlarda açık havada düzenli fiziksel aktivite alışkanlıklarına bağlı olarak insülin direnci ve gestasyonel diyabet gelişiminin engellenebileceği düşünülmektedir (52).

#### **D vitamininin Preeklampsi Riski Üzerindeki Etkisi**

D vitamini ve preeklampsi riski arasında da ilişki olabileceğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (53, 54). D vitamininin yer aldığı biyolojik ve moleküler yollar arasında olan plasental disfonksiyon veya yetersizlik, anormal anjiogenez, sistemik inflamasyon, hipertansiyon nedenleri ile pre-eklampsi riskinin artabileceği belirtilmektedir (55, 56).

Preeklampsi gelişen 55 ve preeklampsi gelişmeyen 219 gebe kadın ile yürütülen çalışmada, preeklampsi durumunda 25(OH) D vitamini düzeylerinin daha düşük olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle gebeliğin erken döneminde D vitamini desteğinin preeklampsi riskinin engellenmesine yardımcı olabileceği belirtilmiştir (53). Farklı bir çalışmada ise, 697 gebe kadın değerlendirilmiş ve gebeliğin 24-26. haftalarında 25 (OH) D vitamini düzeyi <50 nmol/L olanlarda preeklampsi riskinin arttığı belirlenmiştir (54). Yapılan diğer bir çalışmada ise gebeliğin ilk iki trimesterindeki maternal serum kalsiyum ve 25 (OH) D vitamini düzeyleri ile preeklampsi gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır (57) .

#### **D vitamininin İnflamasyon ve Enfeksiyon Riski Üzerindeki Etkisi**

D vitamini anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal özellikleri ile hücre proliferasyonunu engellemekte ve hücre farklılaşmasını uyarmakta böylece sistemik inflamasyon ile ilgili hastalıkların önlenmesine yardımcı olabilmektedir (58, 59). Vitamin D'nin immün sistem ve akciğer büyüme ve gelişimi üzerinde önemli etkisi bulunmaktadır (60). D vitamini immün sistem üzerindeki görevleri ile sitokin salınımını azaltmakta, uyarılabilen immunitiyi engellemekte, kalıtsal immunitiyi uyarmakta, düzenleyici T hücre salınımını arttırmaktadır (59). Böylece solunum yolu enfeksiyonlarının azalması, çocukluk dönemi akciğer fonksiyonlarının gelişimi, allerjenlere karşı immün sistem toleransı ile çocuklarda solunum yolu inflamasyonu ve hassasiyeti azalmaktadır (60). Gebelikte düşük maternal D vitamini alımı ile üç yaş çocuklarda hırıltılı solunum riskinin arttığı belirlenmiştir (61). Bu nedenlerle D vitamini solunum yolu hastalıkları için bir risk faktörü olarak düşünülebilir.

#### **D Vitamininin Kemik Metabolizması Üzerindeki Etkileri**

D vitamini kalsiyum metabolizması ve kemik dengesinin korunmasında temel rol oynamaktadır.

D vitamini kalsiyum geri emilimini artırmakta ve kalsiyum atımını azaltmaktadır (4). Gebelik döneminde D vitamini yetersizliği yenidoğan ve bebeklik dönemindeki D vitamini eksikliği için en önemli risk faktörüdür (62). Bu nedenle maternal vitamin D eksikliği neonatal hipokalsemi, kemik yoğunluğunun azalması ve rikets riskinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (46). Türkiye'de maternal D vitamini yetersizliği sık görüldüğünden erken bebeklik dönemindeki hipokalsemi durumundan D vitamini yetersizliğinin sorumlu olduğu belirtilmektedir (63).

Vücutta vitamin D'nin yeterli olması serum 25 (OH) D vitamini düzeylerinin 75 nmol/L olması olarak belirlenmiştir (64). UV ışınları deri pigmentleri tarafından emilmektedir bu nedenle koyu tenli bireylerde, kapalı giyinenlerde ve güneş ışınlarından yetersiz yararlanan kişilerde güneş ışınlarının vitamin D3 (1,25 (OH) 2D) üretimi yetersiz olmakta ve D vitamini eksikliği daha sık görülmektedir. Ayrıca beslenme ile yetersiz vitamin D alımı da düşük vitamin D konsantrasyonlarına neden olmaktadır (65). Türkiye'de yürütülen bir çalışmada 3. trimester dönemde düşük maternal 25 (OH) D3 düzeyinin beslenme ile yetersiz D vitamini alımı ve kapalı giyinme olduğu belirtilmektedir (66). Vitamin D'nin yetersizliği ile ilgili sorunlar gibi aşırı alımlarının neden olabileceği sağlık sorunlarının belirlenmesine yönelik araştırmalara da ihtiyaç duyulmaktadır (14).

#### **SONUÇ**

Maternal dönemde annenin sağlığının korunması, fetal büyüme ve gelişmenin sürdürülebilmesi için besin ögesi ihtiyacı artmaktadır. Vitaminler fonksiyonel ve metabolik görevleri nedeni ile gebelik süresince hem annenin hem de fetüsün sağlığı için önemlidir. Ciddi vitamin yetersizlikleri maternal komplikasyonların riskini arttırabilmekte, fetal büyüme ve gelişme bozukluklarına neden olabilmekte ve kalıcı sağlık sorunlarına yol açabilmektedir.

Gebelik öncesi dönemden itibaren ağırlık kontrolü ile birlikte diyetisyen tarafından yeterli ve dengeli beslenmenin izlenmesi gebelik süresince ortaya

çıkabilecek sorunların riskini azaltabilir. Düzenli olarak besin alımının takibi yetersizliklerin erken

dönemde belirlenmesini sağlayabilir. Böylece vitamin yetersizliklerine bağlı sağlık sorunları engellenebilir.

## KAYNAKLAR

1. McArdle HJ, Ashworth CJ. Micronutrients in fetal growth and development. *Br Med Bull*, 1999; 55: 499-510.
2. Kabaran S, Samur G. Maternal Obezite ve Gebelik. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 2010; 38 (1-2): 45-52.
3. Roberfroid D, Huybregts L, Lanou H, Habicht JP, Henry MC, Meda N, et al. Prenatal Micronutrient Supplements Cumulatively Increase Fetal Growth. *J Nutr*, 2012; 142: 548-54.
4. Zempleni J, Rucker RB, McCormick DB, Suttie JW. *Handbook of vitamins*. 4th ed. New York: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2007, 2-403.
5. Greene ND, Stanier P, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects. *Hum Mol Genet*, 2009; 18: 113-29.
6. El-Khairi L, Vollset SE, Refsum H, Ueland PM. Plasma total cysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 467-72.
7. Kale A, Kale E, Akdeniz N, Erdemoğlu M, Yalınkaya A, Yayla M. Preeklampitik gebelerde folik asit, vitamin B12, vitamin B6 ve homosistein düzeylerinin araştırılması. *Perinatoloji Dergisi*, 2006; 14 (1): 31-6.
8. Gadhok AK, Sinha M, Khunteta R, Vardey SK, Upadhyaya C, Sharma TK, Jha M. Serum homocysteine level and its association with folic acid and vitamin B12 in the third trimester of pregnancies complicated with intrauterine growth restriction. *Clin Lab*, 2011; 57 (11-12): 933-8.
9. Yajnik CS, Deshmukh US. Fetal programming: Maternal nutrition and role of one-carbon metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012; 13(2): 1-7.
10. Bergen NE, Jaddoe VWV, Timmermans S, Hofman A, Lindemans J, Russcher H, et al. Homocysteine and folate concentrations in early pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes: The generation R study. *BJOG*, 2012; 119 (6): 739-51.
11. Dorum BA, Şilfeler İ, Dorum S, Şilfeler DB, Canbak Y, Kurnaz H. Anne vitamin B12 ve folat düzeylerinin bebek doğum ağırlığı üzerine etkisi. *J Kartal TR*, 2009; 20 (3): 121-9.
12. Shaw GM, Carmichael SL, Nelson V, Selvin S, Schaffer DM. Occurrence of low birthweight and preterm delivery among California infants before and after compulsory food fortification with folic acid. *Public Health Rep*, 2004; 119: 170-3.
13. Dülger H, Reşber H, Şekeroğlu MR, Yılmaz C, Özcan S. Prematür bebeklerin annelerinde homosistein düzeylerinin araştırılması. *Tıp Araştırmaları Dergisi*, 2008; 6 (1): 7-12.
14. Berti C, Biesalski HK, Gärtner R, Lapillonne A, Pietrzik K, Poston L, et al. Micronutrients in pregnancy: Current knowledge and unresolved questions. *Clin Nutr*, 2011; 30: 689-701.
15. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr*, 2000; 71: 1295-300.
16. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Def Res (Part A)*, 2004; 70: 853-61.
17. Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü. Türkiye'ye özgü beslenme rehberi. T.C. Sağlık Bakanlığı Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü Beslenme ve Fiziksel Aktiviteler Daire Başkanlığı, 2004: 57-60.
18. McNulty H, Scott JM. Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *Br J Nutr*, 2008; 99: 48-54.
19. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. Implication for prevention. *JAMA*, 1995; 274: 1698-702.
20. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Brämswig S, Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*, 2006; 84: 156-61.



21. Çakmak P, Minareci Y, Yuvaç O, Var T, Güngör T, Mollamahmutoğlu L. Gebelik öncesi dönem ve gebelikte folik asit kullanımı. *J Turk Soc Obstet Gynecol*, 2006; 3 (3): 157-61.
22. Institute of Medicine. Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary Reference Intake; Thiamine, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington: National Academy Press, 1998.
23. Suarez L, Hendricks K, Felkner M, Gunter E. Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defect in a Texas-Mexico Border Population. *Ann Epidemiol*, 2003; 13: 81-8.
24. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B12 is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2012; 25 (4): 389-94.
25. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*, 2009; 123 (3): 917-23.
26. Karaca NE, Karaca E, Onay H, Gunduz C, Egemen A, Ozkinay F. Nöral tüp defektlerinde annelerde MTHFR gen polimorfizmleri ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi. *Ege Tıp Dergisi*, 2012; 51 (1): 37-42.
27. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest*, 2008; 118 (10): 3462-69.
28. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr*, 2007; 27: 363-88.
29. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child*, 2009; 94: 180-4.
30. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol*, 2009; 170: 1486-93.
31. Martinussen MP, Risnes KR, Jacobsen GW, Bracken MB. Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years. *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 206: 1-7.
32. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 180: 499-506.
33. Raijmakers MT, Dechend R, Poston L. Oxidative stress and pre-eclampsia; rationale for antioxidant clinical trials. *Hypertension*, 2004; 44: 374-80.
34. Perkins AV. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol*, 2006; 46: 77-83.
35. Chappell LC, Seed PT, Briley AL, Kelly FJ, Lee R, Hunt BJ, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet*, 1999; 354: 810-6.
36. Poston L, Briley AL, Seed PT, Kelly FJ, Shennan AH; Vitamins in Preeclampsia (VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2006; 367: 1145-54.
37. Roberts JM, Myatt L, Spong CY, Thom EA, Hauth JC, Leveno KJ, et al. Vitamins C and E to prevent complications of pregnancy-associated hypertension. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1282-91.
38. Villar J, Purwar M, Merialdi M, Zavaleta N, Thi Nhu Ngoc N, Anthony J, et al. World Health Organisation multicentre randomised trial of supplementation with vitamins C and E among pregnant women at high risk for pre-eclampsia in populations of low nutritional status from developing countries. *BJOG*, 2009; 116 (6): 780-8.
39. Özçelik B, Başbuğ M, Sarıkaya M, Serin İS, Tayyar M, Kendirci M. Low dose vitamin E supplementation is not effective in the prevention of preeclampsia in low risk women according to historical risk factors. *Gynecol Obstet Reprod Med*, 2004; 10: 167-71.
40. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP, Hassan SS. Supplementation with vitamins C and E during pregnancy for the prevention of preeclampsia and other adverse maternal and perinatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 2011; 204(6): 503. e1-12.
41. Afzhal-Ahmed I, Mann CE, Shennan AH, Poston L, Naftalin RJ. Pre-eclampsia inactivates glucose-6-phosphatase dehydrogenase and impairs the redox status of erythrocytes and fetal endothelial cells. *Free Radic Biol Med*, 2007; 42: 1781-90.

42. Strobel M, Tinz J, Biesalski HK. The importance of beta-carotene as a source of vitamin A with special regard to pregnant and breastfeeding women. *Eur J Nutr*, 2007; 46: 1-20.
43. Duerbeck NB, Dowling DD. Vitamin A: Too Much of a Good Thing? *Obstet Gynecol Surv*, 2012; 67: 122-8.
44. Urrutia RP, Thorp JM. Vitamin D in pregnancy: current concepts. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012; 24: 57-64.
45. Kurtoğlu S, Korkmaz L, Memur Ş. D vitamininin intrauterin etkileri. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci*, 2012; 8(2): 18-23.
46. Lapillonne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Med Hypotheses*, 2010; 74: 71-5.
47. Zhang C, Qiu C, Hu FB, David RM, van Dam RM, Bralley A, et al. Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PLoS ONE*, 2008; 3 (11): e3753 1-6.
48. Poel YHM, Hummel P, Lips P, Stam F, van der Ploeg T, Simsek S. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 2012; 23 (5): 465-9.
49. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, Eskild A, Torjesen PA, Stene LC. Maternal serum levels of 25-hydroxy vitamin D during pregnancy and risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes*, 2012; 61 (1): 175-8.
50. Peechakara SV, Pittas AG. Vitamin D as a potential modifier of diabetes risk. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 2008; 4: 182-3.
51. Teegarden D, Donkin SS. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*, 2009; 22: 82-92.
52. 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: 820-5.
53. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, Holick MF, Powers RW, Roberts JM. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007; 92: 3517-22.
54. Wei S, Audibert F, Hidiroglou N, Sarafin K, Julien P, Wu Y, et al. Longitudinal vitamin D status in pregnancy and the risk of pre-eclampsia *BJOG*, 2012; 119 (7): 832-9.
55. Evans KN, Nguyen L, Chan J, Innes BA. Effects of 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 on cytokine production by human decidual cells. *Biol Reprod*, 2006; 75: 816-22.
56. Saffery R, Ellis J, Morley R. A convergent model for placental dysfunction encompassing combined sub-optimal one-carbon donor and vitamin D bioavailability. *Med Hypotheses*, 2009; 73: 1023-8.
57. Perçin Z, Kurtoğlu E. The association of maternal serum calcium and 25-hydroxyvitamin D concentration in each trimester of pregnancy with preeclampsia. *J Exp Clin Med*, 2011; 28: 145-9.
58. Brannon PM. Symposium 3: Vitamin D and immune function: from pregnancy to adolescence: Vitamin D and adverse pregnancy outcomes: Beyond bone health and growth. *Proc Nutr Soc*, 2012; 71 (2): 205-12.
59. Hewison M. Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs*, 2008; 9: 485-90.
60. Litonjua AA. Vitamin D deficiency as a risk factor for childhood allergic disease and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2012; 12: 179-85.
61. Camargo Jr CA, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, Rich-Edwards JW, Weiss ST, Gold DR, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr*, 2007; 85: 788-95.
62. Yeşiltepe-Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2011; 54: 87-98.
63. Orbak Z, Hatun Ş, Özkan B, Döneray H, Çizmecioglu F, Toprak D. Erken bebeklik döneminde D vitamini yetersizliğinin özellikleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 2005; 48: 8-13.
64. Hollis BW. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*, 2005; 135: 317-22.
65. Bodnar LM, Simhan HN, Powers RW, Frank MP, Cooperstein E, Roberts JM. 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: 447-52.
66. Pehlivan İ, Hatun Ş, Aydoğan M, Babaoğlu K, Türker G, Gökalp AS. Maternal serum vitamin D levels in the third trimester of pregnancy. *Turk J Med Sci*, 2002; 32: 237-241.