

Gebelikte Vitamin Desteği

Yakup Erkan ERATA, Serkan GÜÇLÜ
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İZMİR

ÖZET

GEBELİKTE VİTAMİN DESTEĞİ

Gebelikte vitamin desteği obstetri uygulamasında standart hale gelmiştir. Fetusün büyümesi ve gelişmesi annenin aldığı esansiyel besinler ve vitaminlere bağlıdır. Gebelikteki vitamin takviyesi için bilimsel kanıtlar yetersiz olsa da gebelikte vitamin desteği potansiyel faydaları olan zararsız bir tedavidir. Yeni veriler bize spesifik hastalıkların önlenmesinde vitamin desteğinin yararlı olduğunu göstermektedir. Örnek olarak nöral tüp defektini önlemek için kullanılan vitaminler ve intestinal malabsorbsiyonu olan gebelerde kullanılan K vitamini sayılabilir. Diğer yandan kontrolsüz vitamin kullanımı özellikle de megavitaminler gebelikte riski arttırabilir. Bu derlemede gebelik sırasında rutin vitamin kullanımını konusunu inceleyeceğiz.

Anahtar kelimeler: Gebelik, vitamin ve mineral desteği.

SUMMARY

VITAMIN SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY

The prescribing of vitamin supplements during pregnancy has become standard in obstetric practice. It is obvious that the growth and development of the fetus depend on maternal supply of essential nutrients, e.g vitamins. While it is generally agreed that the scientific evidence for universal vitamin supplementation during pregnancy is ambiguous, when undertaken with reason, it represents a benign therapy with potential for improved outcome. Newer data support more conclusively the therapeutic benefit of some vitamin supplementation to prevent specific diseases. Examples are vitamin use for the prevention of neural tube defects or vitamin K supplementation in pregnant women with intestinal malabsorption. On the other hand, frequently uncontrolled vitamin use, especially of megavitamins, may cause increased risks for pregnancies. In this review we aimed to investigate whether we should use vitamins routinely in pregnant women.

Key words: Pregnancy, vitamin and mineral supplementation

Gebelikte vitamin takviyesi obstetri uygulamasında standart hale gelmiştir. Açıkta ki fetusün büyümesi ve gelişmesi, annenin aldığı esansiyel besinler ve vitaminlere bağlıdır. Bazı çalışmalar göstermiştir ki hamilelikte vitamin eksikliği megaloblasti, nöral tüp defektleri, plasenta ve fetus defektleri, düşük doğum ağırlığı ve prematür doğum ile sonuçlanabilir. Fakat bu konular halen incelenmektedir. Çünkü maternal ve fetal iyilik halini desteklediği düşünülen bu takviye önerisi hakkında yapılan çalışmaların halen ciddi eksiklikleri vardır. Dahası, gebelikte artan vitamin gereksinimi uygun kalorili ve hayvansal protein içerikli dietlerle bile tam olarak sağlanamayabilir. Vitaminlerin plasentadan geçişi ile ilgili bilgilerin çoğu hayvan deneylerine ve basit olgu raporlarına dayanmaktadır. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda vitaminler tamamen diyetten çıkarılarak ya da aşırı miktarlarda kullanılan yöntemlerle yapılmıştır. İleri derece malnütrisyonu olan annelerde veya megadoz vitamin alanlarda bile bu tip çalışmaların insan deneylerine uygulan-

ması oldukça zordur. Vitamin yetmezliklerine bağlı gebelik komplikasyonları ile ilgili insan çalışmaları genellikle kontrolsüzdür ve sıklıkla bu çalışmalar, genelde kötü beslenen, vitamin ve mineral eksikliği bulunan popülasyonlarda yapılır. Bu nedenle, bu bilgiler dengeli beslenen, nutrisyonel olarak diyetleri tam olan gebelere genellenemez. Sonuçta, gebelikte vitaminlerin serum düzeyleri konusunda bir fikir birliği yoktur. Gebe olmayan kadınlar için geçerli olan normal seviyeler, gebe kadınlar için uygun değildir. Gebelik ilerledikçe maternal vitamin düzeyleri düşer, ortaya çıkan bu hipovitamini gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında normal kabul edilebilir, hatta vitamin kullanan gebelerde bile bu durum normaldir. Bu durum anneden fetusa artmış plasental vitamin transferi, ayrıca gebelikte meydana gelen fizyolojik değişimler sonucu azalan bağlayıcı globulinler ve plazma volümündeki artma ile ilgilidir. Bu makalede gebelerde rutin vitamin kullanımının gerekip gerekmediğini inceledik.

Yazışma Adresi: Yakup Erata

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir

Vitaminlerin plasental geçişi:

Genel olarak yağda çözünen vitaminler suda çözünenlere göre plasentayı daha kolay geçerler.

Vitaminlerin ve minerallerin plasentayı geçişi diğer tüm besinsel maddeler gibi kimyasal ve fiziksel bir çok mekanizmayı içerir. Bu transport için temel iki mekanizma "aktif transport" ve "basit difüzyon"dur [19]. Basit difüzyonda geçiş konsantrasyon gradiyentine göre olur. Fetal kompartmana geçen maternal madde miktarı, maternal kompartmandaki madde konsantrasyonu ve maddenin elektrokimyasal özellikleri ile doğru orantılıdır. Fetal konsantrasyonlar, maternal konsantrasyondan genelde daha düşüktür. Basit difüzyonda rol oynayan faktörler; yağda çözünürlük, maddenin moleküler ağırlığı, membranların kalınlığı ve plasental membranın yüzey alanı ile membranın kimyasal pozisyonudur. Bu mekanizmayı kullanarak geçen maddeler yağda eriyen vitaminleri içerir. Yağda eriyen A, D, E ve K vitaminleri karaciğerde depolanır ve ihtiyaç halinde kullanılır. Klinikte yağda eriyen vitamin eksiklikleri nadirdir. Bununla birlikte, suda eriyen vitaminlere ters olarak idrarla atılımı genellikle sınırlıdır. Bu nedenle, yağda eriyen vitaminlerle yapılan megadoz tedaviler toksisite ile sonuçlanabilir. Aktif transportta, maddeler bir gradiente karşı pompalandığı için enerji tüketimi vardır. Aktif transportta, anneden fetusa transfer edilen maddeler, fetusa daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir, basit difüzyonda bu beklenmez. Aktif transportla plasentadan geçen vitaminler ve mineraller içinde suda eriyen vitaminler, kalsiyum, magnezyum ve demir gibi bazı iyonlar bulunur.

Trimesterlere göre gebelikte vitamin profili:

Gebelikte vitamin ihtiyacını değerlendirmek için her trimesterde normal vitamin değerlerini bilmemiz gerekir. Elimizde gebeliklerinde multivitamin kullanmayan gebelere ait vitamin seviyelerini gösteren bilgi yoktur. Bugünkü bilgilerimize göre normal, sağlıklı, iyi beslenen multivitamin kullanan gebe kadınlarla gebe olmayan kadınların vitamin seviyelerini karşılaştıran sadece bir çalışma vardır [5]. Bu yayında trimesterlerine göre gruplandırılan 563 gebe kadın kanı 11 vitamin ve karotenlere sensitiv ve spesifik metodoloji ile çalışılmıştır. Gebele- rin 132'si 1.trimester, 198'i 2. trimester, 233'ü 3. trimesterdedir. 5000 IU vit A (%50 beta karoten), 400IU vit D, 30IU vit E, 120 mg vit C, 1.0 mg folik asid, 3.0 mg tiamin, 3.4 mg riboflavin, 10 mg vit B6, 12 mcg vitB12, 20 mg nikotinamid, 30 mcg biotin, 10 mg Ca pantotenat, 150 mcg potasyum iyodür, 200 mg kalsiyum karbonat, 27 mg ferröz fumarat, 25 mg magnezyum oksit, 2.0 mg bakır oksit, 25 mg çinko oksit, 25 mcg krom klorit, 25 mcg molibden, 5 mg mangan sülfat ve 20 mcg sodyum selenit içeren tabletler kullanılmıştır. Gebele- rin yaşları 20-39 arasındadır. Her trimester için kanlar tiamin, biotin, B12, B6, pantotenat, riboflavin ve

nikotinad konsantrasyonu vitamene sensitiv ve pro- tozolojik metodlarla belirlenmiştir [2,17,36]; folat lactobasillus casei ile belirlenirken; vit A, E, C ve total karoten spektrofotometrik yöntemlerle analiz edilmiştir. Vitamin desteği yapılmayan sağlıklı, iyi beslenen yaşları 24-36 olan 83 gebe olmayan kadın- nın kan vitamin durumları çıkarılmıştır ve bu gö- nüllüler gebelikte vitamin desteğinin kan vitamin konsantrasyonuna etkisini karşılaştırmak için bir 'referans aralığı' sağlamıştır Gebeler normovitami- nemik (referans değerleri arasında), hipovitamini- mik (referans değerinin altında) veya hipervitami- nemik (referans aralığının üstünde) olarak sınıflan- dırılmıştır. Bu çalışmada yüksek oranda tek veya birlikte tiamin (B1), niasin (B5), vit A, B6, B12 ek- siklikleri bulunmuştur. Özellikle tek niasin eksikli- ği 1. trimesterde görülmüştür; gebeliğin ilerleme- siyle daha da şiddetlenir, bu her trimesterde rastla- nabilen en ciddi hipovitaminozdu. Aynı çalışmada vit B12 eksikliği klinik ve biokimyasal sonuçlarda minimal olarak saptanmıştır. Vit B12 eksikliği birin- ci trimesterde minimal iken gebeliğin ilerleyen haf- talarında artar.

Trimesterler boyunca vitamin E, C ve total ka- roten eksikliği minimum düzeydedir. Vitamin B12 eksikliği 2. ve 3. trimester boyunca artar. Bu durum göstermektedir ki gebelik ilerledikçe fetusun ihti- yacı olan Vit B12 miktarı artmaktadır. Vitamin ek- sikliğinde ilerleyen gebelikte seyreden maternal vi- tamin düzeylerinde düşüş vardır. Vitamin eksikliği olan gebeler vitamin düzeyleri azalmış bebekler doğururlar. Bu durum yeni doğanın metabolik akti- vitesine zarar verir [4]. Vitamin düzeyinin azalma- sı gebelik sırasında gelişen hemodilüsyona sekon- der olmaz [2,11]. Hemodilüsyon vitamin konsan- trasyonunda büyük değişiklikler yapmaz. Serumda- ki vitaminler serum proteinlerine bağlanırlar. Vita- min konsantrasyonundaki sapmalar, hemodilus- yondan değil, mevcut vitamin miktarıyla ilişkilidir [12]. Bu durum, metaller, vitamin A, C ve total ka- roten için de gözlenir [10,11]. Bütün trimesterlerde biotin, riboflavin ve pantothenate seviyeleri en yüksek limitlerin de üstündedir. Bu durum yüksek miktarlarda vitamin alınmasından kaynaklanır. Bu yüksek kan seviyeleri multivitamin eksikliklerinin malabsorbsiyondan kaynaklanmadığını gösteren bir faktördür. Niasin, vitamin A, B12, B6 ve tiamin kombinasyonundan oluşan multivitamin defisiti, gebeliğin her trimesterinde görülebilir. Buradan da anlaşılmaktadır ki gebelikte izole vitamin eksikliği olmamaktadır. Anneden fetusa olan artmış transp- lasental vitamin transferi annede gelişen vitamin eksikliğinden sorumlu olabilir [3,4,28]. Suda eriyen vitaminler plasentayı kolaylıkla geçerler. Gebelikte fetus metabolizması ve gelişmesi için Vitamin B12'de olduğu gibi spesifik vitaminlere (örneğin ni- asin, tiamin, vit A ve B6 gibi) ihtiyaç duyar. Bu du-

rumda anne dolaşımından, annede herhangi bir klinik etkiye sebep olmadan vitamin çekilmesine sebep olur [17]. Ağır hipovitaminozların eklampsiye, fetal strese, neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olduğuna dair kanıt olmadığı kabul edilmiştir [26,35]. 1500 gramdan düşük ağırlıklı yenidoğanların % 53'ünde anahtar besinlerin (örneğin niacin, tiamin, Vit A, B₁₂ ve B₆) eksikliği ile istatiki bir korelasyon yoktur. Fakat diğer yazarlar [4,26,29] pozitif hatta negatif vitamin dengesiyle doğum ağırlığı arasında korelasyon bulmuşlardır [26,35]. Bu konuyla ilgili yapılan hayvan deneyleri bu korelasyonu göstermiş olup henüz insan deneyleri sonuca varmamıştır [26]. Hayvanlar üzerinden insana uyarılma çalışmaları her zaman vardır. Annede ağır eksiklik olmadan prenatal mikrobeseinlerin azalmasının fetal ağırlık ve gestasyon üzerinde hissedilebilir etkisi öngörülemez.

Gebelikte D vitamini desteği:

Vitamin D (Vit D) diyetten ve güneş ışığının deri üzerindeki etkisinden sağlanır. Bu nedenle Vit D eksikliği yetersiz diet ve kapalı ortamlarda yaşayan ya da yeterli güneş ışığı geçirmeyen kıyafetler veya güneşsiz iklimler sebebiyle olur. Vit D eksikliği çok nadir bir durum olmasına rağmen, gebelikte neonatal tetani, anormal diş gelişimi, fetal rikets ve postnatal riketik kemik değişikliklerine neden olabilir [27]. Diğer yağda çözünen vitaminler gibi Vit D, eksikliğinden ziyade fazlalığı daha önemli problemlere sebep olabilir. Gebe deney hayvanlarına verilen çok yüksek düzeydeki vit D diş oluşumunda defektlere ve bu hayvanların döllerinde aortik lezyonlara sebep olmaktadır [13]. Bu durum insanlar içinde geçerlidir fakat buna sebep olacak düzey konusu hala muallaktır. Bilinen 6 adet Vit D suplementasyon çalışmalarından 2 tanesinin (UK 1980 ve Fransa 1986) klinik sonuçları rapor edilmiştir [9,18]. Londra çalışması aynı veri tabanından oluşan klinik ve biokimyasal sonuçları iki ayrı rapor halinde toplamıştır. Diğer çalışma kuzey batı Fransa'da yapılan sadece klinik sonuçları rapor etmiştir. Londra çalışmasında anneler günlük ortalama kilo alımından fazla ve infantlar düşük doğum ağırlıklı bulunmuştur. Fakat Devlin'in 1986'da yaptığı çalışmada olduğu gibi Fransa çalışmasında Vit D suplementasyonu yapılan grup düşük doğum ağırlıklıdır. Londra çalışmasında neonatal hipokalsemi suplementasyon yapılmayan grupta daha nadir bulunmuştur (0/107'ye 6/96). Kraniotabes 6 bebekte saptanmış olup, buna karşın suplementasyon yapılan grupta 2 tane kraniotabes tespit edilmiştir. Semptomatik neonatal hipokalsemi bu sonuçları rapor eden 2 çalışmada uyumlu patern göstermiştir. Doğum ağırlığı hakkında çelişkili veriler çalışmalardaki anne sayısının az olmasından kaynaklanabilir. Günümüze kadar yayınlanan çalışma-

larda Vit D suplementasyonunun iyi tolere edilebilir olduğu halde güvenilirliği hakkında yeterli bilgi yoktur. Uzun kış mevsiminin olduğu iklimlerde yaşayan insanlara gebeliğin ilerleyen haftalarında vit D suplementasyonu verilmesi kaçınılmazdır. Vit D suplementasyonunun neonatal ve maternal sonuçlarını ve etkilerini araştıran, doz şemalarını karşılaştıran geniş çalışmalar suplementasyonun daha ileri rolünü açıklığa kavuşturmak için sonuçlandırılmadığıdır.

B₂ Vitamini –Riboflavin

Riboflavin oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, solunum yoluyla enerji üreten dokular da koenzim olarak görev yapar. Protein ve enerji metabolizması ve eritropoezis ile de ilişkilidir. Agte ve arkadaşları [1], büyüme parametrelerinde gebelikte kazanılan ortalama ağırlıkta 21.gündeki ortalama fetus ağırlığında ve hemoglobin yüzdesinde riboflavin suplementasyonun, farelerde anlamlı iyileşmeler yaptığını rapor etmiştir. Riboflavinin kompleks yapma kapasitesi vardır. Böylece demir ve çinko absorpsiyonunu hücrenel trasportu artırarak artırır. Bu nedenle riboflavinin büyüme üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Plasentadan olan riboflavin transportunun kesin mekanizması iyi çalışılmamıştır. Bir hipoteze göre FAD anne kanından plasentaya girer, orada ayrışır, fetal dolaşıma katılır ve sonrasında fetus kendi FAD'ını riboflavinden sentezler.

Afrika'da rapor edilen riboflavin eksikliğinin anlamlı klinik değişikliklere sebep olduğuna dair çok az delil vardır. Bir çalışmaya göre riboflavin eksikliğinin anemi, prematürite, intrauterin fetal ölümle ilişkili olduğu varsayılmıştır. Fakat daha yeni yapılan bir çalışma annesel riboflavin eksikliğinin fetal yada neonatal dönem üzerinde zararlı etkilerine dair bir kanıt bulamamıştır [14]. Riboflavin eksikliğinin olduğu ratların yavrularında bazı araştırmacılar [23] konjenital malformasyon oluşumunda artış rapor etmelerine rağmen bu insan deneylerinde kanıtlanamamıştır. Bu hayvan çalışmalarında böyle bir sendromun ortaya çıkması için riboflavin, folik asit ve vitB₁₂'nin total eksikliği gerekmektedir. Bu klinik durum insanlarda çok ağır açıklık durumu olmadıkça meydana gelmez. Gebelikte riboflavin suplementasyonu tavsiye edilmektedir. Fakat bu görüş tartışmalıdır. Yüksek doz riboflavinin insan ve hayvanlar üzerinde toksik etkisi rapor edilmemiştir.

B₃ Vitamin –Pantotenik asit

Pantotenik asitin gebe olan ve olmayan kişilerdeki kesin gereksinimi tespit edilmemiştir. Gebele-re pantotenik asit suplementasyonu yapılınca düzeyi artar. Pantotenik asit eksikliğinin sıçanlarda serebral bozukluklarla [23] ilişkili olmasına rağmen

bu durumun insanlarda konjenital malformasyona sebep olduğuna ait delil yoktur.

B₁ Vitamini-Tiamin

Gebelik sırasında yaklaşık olarak %50 oranında biyokimyasal tiamin eksikliği gelişir, serum düzeyi düşer fakat bir çok kadında normal sınırlar içinde kalır. Tiamin glukoz oksidasyonu için pankreatik beta hücrelerinden insülin üretimi ve hücre büyümesi için gereklidir. Tiamin verilmesi, gebelerde glukoz toleransını artırır, intrauterin büyümeyi sağlar ve düşük doğum ağırlığını önler [6]. Düşük doğum ağırlığı olan ve vitamin eksikliği bulunan 77 gebenin % 19'undan doğan ve vitamin eksikliği bulunan yenidoğanlarda aynı zamanda tiamin eksikliği de mevcuttur [4]. Tüm yenidoğanların tiamin konsantrasyonu gebelerden daha yüksektir. Aynı zamanda gestasyonel diyabet (GDM) nedeniyle insülin tedavisi alan annelerin kord kanında tiamin konsantrasyonu da daha yüksektir. GDM tedavisi alan annelerden doğan bebeklerde belirgin bir kilo azalması gözlenmektedir. Sağlıklı gebelerin makrozomik bebek doğurmalarına neden olabilir fakat yalnızca diyabet tedavisi almış makrozomik bebeklerin kan değerlerinde belirgin bir tiamin konsantrasyon düşüklüğü saptanır. Vitamin takviyesine rağmen subklinik tiamin düşüklüğü tesbit edilmiştir.

Tiaminden zengin diet nedeniyle Amerikan gebeler popülasyonunda tiamin eksikliği seyrek. Bununla birlikte 3. dünya ülkelerinde Kore, Filipinler ve Vietnam gibi pirinç ve tahıldan eksik ve bakteriler tarafından (tiaminaz) kontamine olmuş çığ balık yiyen ülkelerde beriberi gebelerde büyük bir problem olabilir [20]. Yeterli beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin gerekli olduğuna dair bilimsel kanıt yoktur. Buna rağmen dengesiz ve yetersiz beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin faydaları olabilir.

Büyük oranda tiamin alınması bazende terapötik dozları bulantı, kusma letarji ve anoreksiye neden olabilir [20]. Bu sendromun meydana gelmesi için gereken doz megadoz düzeyinden daha yüksektir.

Vit B₅-Nikotinik Asit - Niasin

Niasin glukoliz ve doku solunumundaki iki enzimin önemli bir komponentidir. NAD ve NADP'nin bulunduğu birçok enzim reaksiyonunun içinde nikotinamid komponenti bulunmaktadır. Gebelikte niasin serumda azalır ve niasin metabolitleri idrarda artar [23]. Bu düşüş şüphelidir, çünkü belki de bunun sebebi kan hacminin artması veya glomeruler filtrasyon hızının artmasıdır. Genelde niasin eksikliğine seyrek olarak rastlanır ve gebelerde düşük veya yüksek oranda niasinin herhangi bir etki yaptığı kaydedilmemiştir.

Vit B₆- Piridoksin

B₆ vitamini merkezi sinir sistemi gelişmesine yardımcı olur. Vit B₆ düzeyleri gebelikte düşmekteyse de, gebeliğin vit B₆ eksikliğiyle giden bir süreç olup olmadığı ve bu eksikliğin önemli bir klinik tabloyla ilişkili olup olmadığı belli değildir. Gebelikte piridoksin tedavisi bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla araştırılmaktadır. Piridoksin placentel vasküler yatağın korunmasından dolayı da ilgi çekicidir. Aynı zamanda diş çürüklerine karşı da koruyucudur. Hillman ve arkadaşları [15] iki tip piridoksin tedavisinin diş çürükleri üzerine etkisini araştırmışlardır. Lokal ve sistemik piridoksin tedavisinin diş çürüklerini plaseboya göre önlediği görülmüştür. Swartwout ve arkadaşları [32] antenatal olarak verilen piridoksin ve plasebonun placentel arterioller üzerine olan histolojik etkisini araştırmış. Temesvari ve arkadaşları [34] antenatal olarak piridoksin ve plasebo verilen gebelerin kord kanında prolaktin hormonu düzeyini ölçmüşler ve anlamlı bir sonuç bulmamışlardır. Bu bilgilere rağmen piridoksin kullanımı gebelikte tavsiye edilmektedir. Yetişkinlerde toksisite oluşması için çok yüksek doz (2-6 gr/d) gerekir. Bu toksisite karpal tünel sendromu ve preeklampsi tedavisi için verilen mega dozlarda meydana gelir [20]. Doz aşımına bağlı fetusta bir etki rapor edilmemiştir.

Vit B₁₂- Kobalamin

Vit B₁₂ eritropoez ve lipid,protein,karbohidrat metabolizması için gerekli olan bir ko-enzimdir. Karaciğerde sentezlenir ve ekstrensek faktör olarak isimlendirilir. Tüm hücrelerde etki göstermekle beraber kemik iliği, gastrointestinal sistem (GİS), merkezi sinir sisteminde (MSS) major rolü oynar. Kemik iliğinde DNA sentezinde için ko-faktör olarak görev alır. Eksikliğinde yetersiz DNA sentezine bağlı olarak eritroblastlar bölünemez ve eritroblastlar megaloblast olarak kana verilir ve megaloblastik anemi meydana gelir. Bu anemiye Vit B₁₂ eksikliği yanında folat eksikliğinin de katkı yapmış yapıp yapmadığı belli değildir.

Gebelikte B₁₂ vitamin ihtiyacıyla ilgili elimizde çok az veri olmasına rağmen bazı çalışmalara göre serum B₁₂ vitamin değerleri ilerleyen gebelik haftalarında düşmektedir. Gebelikte meydana gelen bu düşüşü yerine koyma çabaları başarısız olmuştur. Bu gerçek serum B₁₂ vitamin seviyesinin diyetten bağımsız olduğu teorisini desteklemekte ve bu düşüş maternal vitamin deposundaki azalmayı zorunlu kılmamaktadır [25]. Hayvan deneylerinde B₁₂ vitamin eksikliğinin intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGR) ve hidrosefaliye neden olduğu gösterilmiştir [24]. İnsanlarda nöral tüp defektlerinde (NTD) kobalamin seviyelerinde düşüklük gösterilmiştir. Folik asit desteği tekrarlayan NTD riskini düşürürken, folik asit ve kobalamin eksikliği bir birinden

bağımsız olarak NTD için risk faktörü olabilir. Folata bağımlılık ve bozulmuş homosistein remetilasyonu NTD'nin mekanizması olarak gösterilmiştir. Steen ve arkadaşları [31] NTD olan gebelerin amniyon sıvılarında B₁₂ konsantrasyonu düşük olarak bulmuşlar, homosistein remetilasyon substratlarının oranlarının erken ikinci trimester boyunca fetal kompartmandaki methionin sentaz aktivitesinin bozulduğunu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Ortalama dengeli bir diet gebelik boyunca gerekli olan vitamin B₁₂ miktarını sağlamakta yeterlidir. Wald ve arkadaşları [37] NTD olan gebe popülasyonunda B₁₂ vitamini ve folik asit düzeylerini düşük bulmuştur, randomize çalışmalar folik asidin NTD'ye karşı koruyucu olduğunu göstermektedir. Vit B₁₂'nin yüksek dozlarının anne ve fetusa da toksisite yaptığına dair bir kanıt yoktur. Vit B₁₂ bağlayıcı protein miktarı vücutta vitamin miktarını sınırlar. Proteine bağlanmamış B₁₂ vitamini idrarla atılır.

Vit C Askorbik Asit

Vit C doku kollajeni, demir emilimi ve folik asit metabolizması için esansiyel bir vitamindir. Vit C serum değerleri 40. gebelik haftasında yarı yarıya düşer. Göbek kordonundaki konsantrasyonu anneye göre %50 daha yüksektir [24]. Vit C eksikliği gelişmiş ülkelerde nadir olup gebelikteki eksikliğin klinik önemi iyi bilinmemektedir. Vitamin C eksikliğinin erken membran rüptürü (EMR), preeklampsi ve konjenital anomalilerle ilişkili olduğuna dair geçerliliği kanıtlanmamış raporlar vardır. Mevcut bilgilerimize göre reaktif oksijen radikalleri fetal membranda hasara neden olabilir ve ikinci trimester düşük C vitamini seviyeleri EMR ile ilişkili olabilir [38].

Preterm eylemde olan gebelere uygulanan kısa dönem anti oksidan vitamin (betakaroten, A, C) desteği doğum sırasında annedeki ve muhtemelen de bebekteki oksidatif stresi önlemektedir. Bu tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır [8].

Vitamin C'nin aşırı dozlarının fetustaki potansiyel toksisitesi henüz değerlendirilememiştir (örneğin gripi engellemek için 5 gr/günlük dozun kullanılması gibi). Bununla birlikte, fazladan alınan vitaminin büyük kısmı depo edilmekten ziyade atılmaktadır. Hamile kadınlar, özellikle ilk trimesterde yüksek dozlarda vitamin C kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Gebelik esnasında önerilen ihtiyaç, normal günlük diet ile sağlanabilmektedir ve desteğe gerek yoktur.

Vitamin -A Retinol

Görme, epitel dokusunun gelişmesi, kemik büyümesi, spermatogenez ve birçok organ sisteminin fetal gelişimi için vitamin A'ya ihtiyaç vardır. Vitamin A ve onun öncüsü karotenin, maternal se-

viyeleri hamilelik süresince değişkendir; fakat genellikle terme kadar gitgide azalmaktadır. Vitamin A'nın plasentayı basit difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir. Karoten ve vitamin A'nın fetal seviyeleri genellikle maternal seviyelerinden biraz daha azdır. Vitamin A'nın maternal serum seviyeleri, sosyoekonomik sınıf, fetal cinsiyet ve vitamin desteklenmesi tarafından etkilenebilir. Vitamin A'nın eksikliği, hayvanlarda konjenital malformasyonlar [7] ile ilişkilidir, fakat bu insanlarda doğrulanmamıştır. Hipervitaminoz A'nın, hayvan deneylerinde teratogenez ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Gebelikleri sırasında aşırı dozlarda vitamin A alan annelerin, yenidoğanlarında renal konjenital malformasyonlar ve santral sinir sistemi anomalileri olduğunu bildiren raporlar vardır [7]. Birçok hamile kadın, ek vitamin desteğine gerek kalmadan gerekli vitamin A miktarını günlük dietlerinden elde edebilirler.

Vitamin A'nın, HIV ile enfekte gebelerde, HIV'in anneden çocuğa geçiş (MTCT) riskini azalttığı öne sürülmüştür. Bir Cochrane gözden geçirmesinde, 5 uygun deneme tanımlanmıştır ki bunlardan sadece 2'si vitamin A desteklenmesinin daha önceden belirlenen en az bir çıktı üzerine tahmini etkisini içermektedir [30]. Bu 2 denemeye dayanılarak, total 1813 katılımcıyla birlikte, vitamin A desteklenmesinin HIV'in MTCT'si üzerine bir etkisi olduğuna dair kanıt yoktur. (OR 1.09, 95 % CI 0.81-1.45). Denemeler arasında heterojenitenin kanıtı yoktur (p=0.37) ve HIV'le enfekte kadınlarda ölü doğumlar üzerine (OR 1.07, 95% CI 0.63-1.80), aşırı preterm doğumlar üzerine, örneğin 34 haftalık gebelikten önce olanlar (OR 0.86, 95% CI 0.57-1.31), tüm preterm doğumlar üzerine, örneğin 37 hafta gebelikten önce olanlar (OR 0.88, 95% CI 0.68-1.13), düşük doğum ağırlığı üzerine, örneğin 2500 gramdan az (OR 0.86 95 % CI 0.64-1.17), çok düşük doğum ağırlığı üzerine, örneğin 2000 gramdan az (OR 0.71, 95% CI 0.40-1.28), ve postpartum CD4 seviyeleri üzerine (ortalama fark yaklaşık 4.00, 95% CI 51.06-43.06) vitamin A desteklenmesinin bir etkisinin olduğuna dair kanıt yoktur. Sadece 3 tane maternal ölüm meydana geldiği için, vitamin A'nın maternal mortalite üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Şu anda, HIV'in MTCT'sini ve HIV le enfekte hamileler arasında kötü gebelik sonuçlarını azaltmak için antenatal ve intrapartum A vitamini desteğinin tavsiye edilmesi için yeterli kanıt yoktur.

Vitamin E- Tokoferol

Vitamin E'ye bağlanan ana fizyolojik etki, bir antioksidan olmasıdır. Vitamin E'nin maternal seviyesi gebelik sırasında artar, yaklaşık 37 hafta civarında zirve yapar ve doğumdan hemen sonra gebelik öncesi seviyelerine döner [22]. Gebelik sırasın-

daki vitamin E'deki artışın etyolojisi, fetal büyümeden dolayı olan artmış ihtiyaca bağlanabilir, fakat olasılıkla gebelik ile ilişkili olan normal hiperlipidemik durumu yansıtır. Maternal dolaşımdan fetal dolaşıma vitamin E taşınmasının mekanizması açık değildir, fakat kord kanının serum tokoferol seviyesi, annedeki seviyelerin yaklaşık üçte biridir. Hayvanlarda vitamin E eksikliği gonadal atrofi, plasentanın dejenerasyonu, embriyonun olası rezorpsiyonu, eritrositlerde artmış hemoliz ile ilişkilidir. Japonya'da yapılan çalışmalarda, insan gebeliklerinde vitamin E eksikliği, düşük tehditi, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal hemolitik anemiyle ilişkili bulunmuştur [33]. Enfeksiyon, sigara dumanı, kanama veya kokain kullanımı gibi birçok zararlı duruma karşı vücudun cevabı olarak ortaya çıkan reaktif oksijen türleri kollajenolitik enzimleri aktive edebilir ve fetal membran bütünlüğünü bozabilir. Yağda eriyen antioksidan vitamin E, plazmada reaktif antioksidanların membran bozucu etkilerini yok eder, kollajen sentezini uyarır ve kollajeni korur [38]. Daha önceki kanıtlar: (a) reaktif oksijen türleri fetal membran bütünlüğünü bozabildiğini, (b) azalmış gestasyon ortası vitamin C seviyelerinin preterm prematür membran rüptürü ile ilişkili olduğunu ve, (c) bu vitaminlerin güvenli ve etkili olarak gestasyonel dokulara dağıldığını ve emildiğini göstermiştir. Şu anki prenatal vitamin ilaçları, sırasıyla 1/3 ve 1/10'dan daha az konsantrasyonlarda vitamin C ve E içerirler; bu seviyeler etkili antioksidan koruma için önerilmiştir. Hamilelik sırasında, vitamin C ve E'nin artmış gıdasal tüketimi veya desteklenmesinin, fetal membranların aşırı peroksidasyonu ile oluşan, membranların preterm prematür rüptürünün risklerini fizyolojik olarak azaltabileceği hipotez edilmiştir. Bununla birlikte, vitamin E'nin gıdasal kaynakları yaygındır ve hamile kadınlarda desteklenmesi gereksizdir.

K Vitamini

K vitamini karaciğerde protrombin, faktör 7, 9 ve 10'un üretimi için bir kofaktör olarak fonksiyon görür. Perinatal dönemde K vitamini ile ilgili tek klinik uygulama, prematür bebeklerin term bebeklerden daha sık vitamin K eksikliği geliştirdiği gerçeğine dayanır. Bu, azalmış doku depolarından ve bozulmuş intestinal emilimden dolayı gelişir. Bundan dolayı, prematür bebekler vitamin K'nin eksikliğinin bir bulgusu olarak daha sık koagülasyon bozukluğu gösterirler. Hamilelikleri sırasında kumadin, bir K vitamini antagonisti, tedavisi alan gebeler, fetuslarıyla birlikte intrauterin kanama tehlikesiyle karşı karşıya kalırlar. K vitamininin plasentadan geçişinin tam mekanizması anlaşılmamıştır. Ratlarda yapılan çalışmalar bir kolaylaştırılmış difüzyon yolağını öne sürmüştür. Yüksek dozlarda A

ve E vitamini, K vitamininin barsaktan emilimine engel olabilir. Sulfa ilaçlarının ve diğer oral antibiyotiklerin, örneğin neomisin, oral alımı da K vitamininin emilimini engelleyebilir. Safra yollarında tıkanıklık, malabsorpsiyon sendromları ve karaciğer hastalıklarının hepsi K vitamini eksikliğiyle sonuçlanabilir. Menger ve arkadaşları [21], 3 tane K vitamini eksikliği embriyopatisi vakası rapor etmişlerdir. Bu çalışmada, 3 tane birbiri ile ilişkili olmayan bebek, radyografik noktasal kalsifikasyonlar, nasal hipoplazi ve omurga anormallikleri ile karşımıza çıkmaktadır. Ek anomaliler olarak, 2 hastada kulak anomalileri, Dandy-Walker malformasyonu ile birlikte olan hidrosefalus, konjenital kataraktlar ve periferik pulmoner arter stenozu vardı. Bu 3 hastanın annelerinde, değişik zaman periyotlarında total parenteral nütrisyona ihtiyaç duyan intestinal malabsorpsiyonlarla ilişkili kronik durumlar vardı. Malabsorpsiyonun altında yatan nedenler sırasıyla, çöliak hastalığı, cerrahi rezeksiyona ikincil kısa barsak sendromu ve jejuno-ileal bypass'dı. Kanama diatezi, 2. ve 3. trimesterlerde K vitamini desteklenmesine ihtiyaç duyacak şekilde bir kadında meydana geldi. Bu çocuklardaki kondrodizplazia punktata ve diğer anormalliklere, gebeliğin erken dönemlerinde ortaya çıkan akkiz maternal K vitamini eksikliğinin neden olduğu speküle edilebilir. Fakat, diğer vitamin eksikliklerinin bu konuyla ilgisi ekarte edilemez. Bununla birlikte, maternal malabsorpsiyona ikincil embriyonun K vitamini eksikliği, warfarin embriyopatisi ve epoksidoredüktaz eksikliğine (psödo-warfarin embriyopati) ek olarak kondrodizplazia punktataya yol açan bir başka K vitamini ilişkili mekanizmadır.

Epilepsi hastalarındaki antikonvülzan terapi K vitamini eksikliğine neden olur. Howe ve arkadaşları [16] retrospektif olarak tanımlanmış, prenatal olarak fenitoine (genellikle diğer antikonvülzanlarla kombine olarak) maruz kalmış maksilloanasal hipoplazili (Binder sendromu) 10 hasta rapor etmişlerdir. Yüz anomalilerine ek olarak, hastaların 6'sı neonatal radyolojik olarak görüntülenmiştir ve kondrodizplazia punktatanın karakteristiği olan noktasal kalsifikasyonlar göstermiştir. Bu çocuklarda görülen yüz anomalilerin antikonvülzanların indüklediği K vitamini eksikliğinin neden olduğuna dair kanıt vardır (Nazal septumun anormal gelişmesine neden olur). Riskli gebeliklerde K vitamininin erken desteklenmesi, bazı hastalarda ciddi olarak görüntüyü bozan ve büyük duygusal stres oluşturan maksilloanasal hipoplazinin gelişmesini önleyebilir.

Bütün yağda çözünen vitaminlerde olduğu gibi, K vitamininin aşırı dozları vücutta birikir ve toksik olur. Bununla birlikte normal ortalama diet yeterli miktarlardaki K vitamininden fazlasını karşılar, ve hamilelikte rutin desteklenmesine gerek yoktur.

Fakat bazı belirli endikasyonlarla K vitamini desteği önerilir.

SONUÇ

Hamilelik sırasında, universal vitamin desteklenmesinin bilimsel kanıtlarının belirsiz olduğu konusunda genel olarak uzlaşılsa da, bu uygulamaya mantık olarak iyi bir sonuç potansiyeli olan benign bir terapidir. En yeni veriler, spesifik hastalıkları engellemede bazı vitaminlerin desteklenmesinin terapötik yararını daha kesin olarak desteklemektedir. Buna nöral tüp defektlerinin engellenmesi için vitamin kullanılması veya intestinal malabsorpsiyonu olan hamile kadınlarda K vitamini desteklenmesi örnek olarak verilebilir. Diğer taraftan, sık olarak kontrolsüz vitamin kullanılması da, özellikle megavitaminlerin, hamilelikler için artmış risklere neden olabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. AgteVV, KM Paknikar, SA Chiplonkar: Effect of riboflavin supplementation on zinc and iron absorption and growth performance in mice. *Biol Trace Elem Res* 65 (1998) 109
2. Baker H, O Frank, AD Thomson, A Langer, ED Munves, B DeAngelis, HA Kaminitzky: Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. *Am J Clin Nutr* 28 (1975) 59
3. Baker H, O Frank, B DeAngelis, S Feingold, HA Kaminitzky: Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 792
4. Baker H, S Hockstein, B DeAngelis, BK Holland: Thiamin status of gravidas treated for gestational diabetes mellitus compared to their neonates at parturition. *Int J Vitam Nutr Res* 70 (2000) 317
5. Baker H, B DeAngelis, B Holland, GT Williams, T Barrett: Vitamin profile of 563 gravidas during trimesters of pregnancy. *J Am Coll Nutr* 21 (2002) 33
6. Bakker SJ, JC ter Maaten, RO Gans: Thiamine supplementation to prevent induction of low birth weight by conventional therapy for gestational diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 55 (2000) 88
7. Bernhardt JB, DJ Dorsey: Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol* 43 (1974) 750
8. Bolisetty S, D Naidoo, K Lui, TH Koh, D Watson, J Whitehall: Antenatal supplementation of antioxidant vitamins to reduce the oxidative stress at delivery—a pilot study. *Early Hum Dev* 67 (2002) 47
9. Brooke OG, IFP Brown, CDM Bone, ND Carter, HJW Cleve, JD Maxwell: Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1 (1980) 751
10. Dawson EB, RR Clark, WJ McGanity: Plasma vitamins and trace metal changes during teen-age pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 104 (1969) 952
11. Dostalova L: Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. *Dev Pharmacol Ther* 4 (1982) 45
12. Frank O, AV Luisada—Oppper, S Feingold, H Baker: Vitamin binding by human and some animal plasma proteins. *Nutr Repts Internat* 1 (1970) 161
13. Friedman WF, LF Mils: The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 43 (1969) 12
14. Heller S, RM Salkfeld, WF Korner: Riboflavin status in pregnancy. *J Clin Nutr* 27 (1974) 1225
15. Hillman RW, PG Cabaud, RA Schenone: The effects of pyridoxine supplements on the dental caries experience of pregnant women. *Am J Clin Nutr* 10 (1962) 512
16. Howe AM, AH Lipson, LJ Sheffield, EA Haan, JL Halliday, F Jenson, DJ David, WS Webster: Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and a possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 58 (1995) 238
17. Leevy CM, L Cardi, O Frank, R Gelenle, H Baker: Incidence and significance of hypovitaminemia in a randomly selected municipal hospital population. *Am J Clin Nutr* 17 (1965) 259
18. Mallet E, B Gugi, P Brunelle, A Henocq, JP Basuyau, H Lemeur: Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 68 (1986) 300
19. Malone JL: Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol* 2 (1975) 295
20. McCormick DB: Thiamin. In: Shils M, Young V, eds: *Modern nutrition in Health and disease*. 7th ed. Philadelphia 1988
21. Menger H, AE Lin, HV Toriello, G Bernert, JW Spranger: Vitamin K deficiency embryopathy: a phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet* 72 (1997) 129
22. Mino N, H Nishimo: Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J Nutr Sci Vitaminol* 19 (1973) 475
23. Moghissi KS: Risks and benefits of nutritional supplements during pregnancy. *Obstet Gynecol* 58 (1981) 68
24. Newberne PM, WR Young: Marginal vitamin B12 intake during gestation in the rat has long term effects on the offspring. *Nature* 242 (1973) 263
25. Pitkin RM: Vitamins and minerals in pregnancy. *Clin Perinatol* 2 (1975) 221
26. Ramakrishnan U, R Manjrekar, J Rivera, CT Gonzales, R Martorell: Micronutrients and pregnancy outcome: A review of the literature. *Nutr Res* 19 (1999) 103
27. Roberts SA, MD Cohen, JO Farfar: Antenatal factors associated with neonatal hypocalcemia convulsions. *Lancet* 2 (1973) 809
28. Schenker S, RF Johnson, AM Hoyumpa, GI Henderson: Thiamine-transfer by human placenta: Normal transport and effects of ethanol. *J Lab Clin Med* 116 (1990) 106
29. Scholl TO, ML Hediger, JL Scholl, CS Khoo, RL Fischer: Dietary and serum folate: Their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 63 (1996) 520
30. Shey WI, P Brocklehurst, JA Sterne: Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003648
31. Steen MT, AM Boddie, AJ Fisher, W Macmahon, D Saxe, KM Sullivan, PP Dembure, LJ Elsas: Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 18 (1998) 545
32. Swartwout JR, WG Ungalub, RC Smith: Vitamin B6, serum lipids and placental arteriolar lesions in human pregnancy. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 8 (1960) 434
33. Tateno M, A Ohshima: The relationship between serum vitamin and levels in the perinatal period and the birth weight of the neonate. *Acta Obstet Gynecol Jap* 20 (1972) 177
34. Temesvari P, I Szilagyi, E Eck, D Boda: Effects of an antenatal load of pyridoxine (vitamin B6) on the blood oxygen affinity and prolactin levels in newborn infants and their mothers. *Acta Paediatr Scand* 72 (1983) 525
35. Vir SC, AHG Love, W Thomson: Thiamin status during pregnancy. *Internat J Vit Nutr Res* 50 (1980) 131
36. Voight MN, Ertenmiller: Microbiological assays. In Augustin J, Klein BP, Becker DA, Venugopal PB (eds): *Methods of vitamin assay* 4th edit. New York 1985
37. Wald NJ, AD Hackshaw, R Stone, NA Sourial: Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1996) 319
38. Woods JR Jr, MA Plessinger, RK Miller: Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001) 5