

*Derleme*

## **Yüksek Doz A, D, E ve K Vitamini Uygulamalarının Prematüre Komplikasyonları Üzerine Etkisi**

Buse Akçay<sup>1</sup> , Derya Alkan<sup>2</sup> 

**Gönderim Tarihi:** 13 Temmuz 2020

**Kabul Tarihi:** 17 Şubat 2021

**Basım Tarihi:** 30 Nisan 2021

### **Öz**

Prematüre doğumlar tüm dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Prematüre bebeklerde nekrotizan enterokolit, neonatal sepsis, apne, hipoglisemi, hipotermi, hastaneye sık yatış, neonatal pnömoni, kanama ve beslenme sorunları sıklıkla görülen komplikasyonlardır. Bu nedenle prematüre bebekler sık aralıklarla izlenmeli ve ortaya çıkabilecek komplikasyonlara karşı korunmalıdır. Bazı vitaminler komplikasyonların önlenmesinde, bazı dokuların gelişiminde ve işlevinde oldukça önemlidir. A, D, E ve K gibi vitaminlerin spesifik etkilerinin olduğu düşüncesi vitamin desteklerine olan ilgiyi artırmış ve farklı doz uygulamalar ile çalışmaların yapılmasını sağlamıştır. Kemik sağlığı üzerine yapılan, yüksek doz D vitamini uygulanan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Yenidoğanlarda intestinal mikroorganizma florası tam olarak gelişmediğinden K vitamini yetersizliği ve sonucunda kanamalar görülebilmektedir. Pratikte hekimlerin gerekli duyduğu durumlarda K vitamini uygulanmakta, ülkemizde yenidoğanlarda rutin kullanımı bulunmamaktadır. Bununla birlikte erken doğmuş bebeklerde doğumda K vitamini profilaksisine yönelik öneriler, dozaj ve uygulamalar büyük farklılıklar göstermektedir. Prematüre bebeklerin doğumda A vitamini deposu yoktur. A vitamini eksikliği prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı gelişme riskini arttırmaktadır. E vitamininin yenidoğanlarda görülen solunum bozukluklarını ve E vitamininden fakir mamalarla beslenen prematüre bebeklerde ödem ve anemi gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda, yüksek doz E vitamini verilen bebeklerde kanama riskinde azalma görülmüş olsa da yüksek doz E vitamini kullanımı ile ilgili daha çok veriye ihtiyaç vardır. Bu çalışmada prematüre bebeklerde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi ve bu komplikasyonların tedavisi için yüksek doz vitamin uygulamalarının sonuçları derlenmiştir.

**Anahtar kelimeler:** *Prematüre, komplikasyon, yağda çözünen vitaminler*

<sup>1</sup>Buse Akçay. Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaçulha Mah., Çalıcı Mevkii, 48300, Fethiye, Muğla, Türkiye. E-posta: akcay.busee@gmail.com

<sup>2</sup>Derya Alkan (Sorumlu Yazar). Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi, Fethiye Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Karaçulha Mah., Çalıcı Mevkii, 48300, Fethiye, Muğla, Tel: 0(252)2111328. E-posta: deryaalkan@mu.edu.tr

Review

## Effects of High Dose A, D, E and Vitamin K Applications on Premature Complications

Buse Akçay<sup>1</sup> , Derya Alkan<sup>2</sup> 

Submission Date: 13 July 2020

Accept. Date: 17 February 2021

Pub. Date: 30 April 2021

### Abstract

Premature births are the leading causes of neonatal mortality and morbidity worldwide. Necrotizing enterocolitis, neonatal sepsis, apnea, hypoglycemia, hypothermia, frequent hospitalization, neonatal pneumonia, bleeding and nutritional problems are common complications in premature babies. For this reason, premature babies should be monitored frequently and protected against possible complications. Some vitamins are very important in preventing complications, in the development and function of some tissues. The idea that certain vitamins, such as A, D, E, and K, have specific effects, increased the interest in vitamin supplements and provided studies with different dose applications. There is a positive correlation between the vitamin D values of mothers and babies. For this reason, supplementation of appropriate doses of vitamin D in the last trimester of pregnancy is routine in many countries. In studies on high doses of vitamin D on bone health, the results are contradictory. Since intestinal microorganism flora is not fully developed in newborns, vitamin K deficiency and consequently bleeding can be seen. In practice, vitamin K is applied when physicians need it, and there is no routine use in newborns in our country. However, recommendations, dosage and applications for vitamin K prophylaxis at birth show great differences in preterm babies. Premature babies do not have a vitamin A store at birth. Vitamin A deficiency increases the risk of developing chronic lung disease in premature babies. It is thought that vitamin E may prevent the respiratory disorders in newborn and the development of edema anemia in premature babies fed with foods that are poor in vitamin E. According to some studies, decrease in the risk of bleeding was observed in babies who were given high-dose vitamin E, but more studies are needed for the use of high-dose vitamin E. In this study, the results of high-dose vitamin applications for the prevention of complications that may occur in premature babies and for the treatment of these complications are reviewed.

**Keywords:** *Premature, complication, fat-soluble vitamins*

<sup>1</sup>Buse Akçay. Muğla Sıtkı Koçman University, Fethiye Health Sciences Faculty, Nutrition and Dietetics Department, Karaçulha Mah., Çalica Mevkii, 48300, Fethiye, Muğla, Turkey. E-mail: akcay.busee@gmail.com

<sup>2</sup>Derya Alkan (Sorumlu Yazar). Muğla Sıtkı Koçman University, Fethiye Health Sciences Faculty, Nutrition and Dietetics Department, Karaçulha Mah., Çalica Mevkii, 48300, Fethiye, Muğla, Phone: 0(252)2111328, E-mail: deryaalkan@mu.edu.tr

## Giriş

Prematüre doğum, gelişmiş ülkeler de dahil dünyada neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelmektedir. Her yıl yaklaşık 15.000 bebek prematüre olarak doğmakta ve bu sayı toplam canlı doğumların %11'ini oluşturmaktadır. Bu doğum oranının büyük bir kısmını, Güney Asya ve Afrika ülkeleri oluşturmakla birlikte giderek tüm dünyada sayısı artmaktadır (Torchin, Ancel, Jarreau ve Goffinet, 2015; WHO 2019).

Normal gebelik sürecinde 37 hafta tamamlanmadan dünyaya gelen bebek prematüre olarak adlandırılır. Prematüre bebekler doğdukları haftalara göre üçe ayrılmaktadır. Gebeliğin 24-31. haftaları arasında doğanlar ileri derecede prematüre, 32-35. haftalar arasında doğanlar orta derecede prematüre, 36-37. haftalar arasında doğanlar ise sınırda prematüre olarak adlandırılır (Kültürsay, Bilgen, ve Türkyılmaz, 2018).

Prematürelerden özellikle çok düşük doğum ağırlıklı ve aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yeterli ve dengeli beslenememelerine bağlı olarak postnatal dönemde büyüme geriliği sorunu ortaya çıkmaktadır (Fanoro, 2002). Sağlıklı matür bebeklerde olduğu gibi prematüre bebeklerde de ideal besin anne sütüdür. Mümkün olduğunca doğumdan hemen sonra anne sütünün verilmesi amaçlanmalıdır (Köksal, Akpınar ve Köse, 2003; Sluncheva, 2010).

Prematüre bebeklerin ihtiyacı olan vitaminlerin karşılanması için enteral beslenmeyle birlikte vitamin takviyeleri de verilmektedir. Amerikan Klinik Beslenme Derneğinin belirlemiş olduğu prematüre bebekler için önerilen dozlar Tablo 1'de verilmiştir.

**Tablo 1:** Prematüre Bebekler için Önerilen Dozlar (Kültürsay, Bilgen, ve Türkyılmaz, 2018).

Vitaminler	Önerilen doz
A vitamini (IU)	1640
D vitamini (IU)	160
E vitamini (IU)	2.8
K vitamini (mcg)	80

Enteral beslenme ile vitamin desteği verilmesinin nedeni prematüre bebeğin günlük ihtiyacını karşılayabilmek, postnatal sağlığı koruyabilmektir. Vitaminler metabolik reaksiyonlar için gerekli olan ancak vücut tarafından sentezlenemeyen bileşikler olup prematüre yenidoğanların immatür metabolik, bağışıklık ve salgı fonksiyonları nedeniyle bu bileşiklere daha fazla ihtiyaçları olduğu bilinmektedir (Bülbül, Uslu ve Nuhoglu, 2013; Kültürsay, Bilgen ve Türkyılmaz, 2018).

Kullanılan enteral ve parenteral beslenme solüsyonları farklı vitamin değerlerine sahiptir ve bu farklılık prematüre bebeklerin gereksinimi için önemlidir. Her vitaminin birçok önemli fonksiyonu vardır. A, D, E ve K gibi bazı vitaminlerin, prematüre bebeklerde oluşabilecek komplikasyonlarda spesifik etkilerinin olduğu düşünülmektedir. Prematüre bebekler için önerilen vitamin dozlarının, bazı komplikasyonlarda tedavi edici etkileri olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda, prematüre bebeklerde oluşan komplikasyonların tedavisi için farklı dozlarda vitamin destekleri uygulanmaktadır. Bu derlemede prematüre bebeklere verilen vitamin destekleri ve sağlıkları üzerine olan etkileri literatür çalışmaları ışığında anlatılmıştır.

## **D Vitamini**

D vitamini; yağda çözünen vitaminler arasında yer almakta olup endojen olarak vücutta bazı hormon ve hormon öncüllerinin oluşumunda görevli bir grup steroldür. D vitamini etkinliği gösteren yaklaşık 10 tane molekül bulunmaktadır. Bu moleküllerden biri olan kolekalsiferol (D<sub>3</sub> vitamini) ise hayvansal kaynaklı olup 290-315 nm boyundaki UV ışınları etkisiyle deride 7-dehidrokolesterole dönüşür ve endojen D vitaminin temel kaynağıdır. D<sub>2</sub> ve D<sub>3</sub> vitaminleri bağırsaklardan emildikten sonra D vitamini bağlayıcı protein ile dolaşıma geçerek deri, karaciğer, bağırsak gibi dokuların yapısında depolanır (Gürdöl, 2018; Fidan, Alkan ve Türk, 2014; Pehlivan, Hatun, Aydoğan, Babaoğlu ve Gökalp, 2003).

Fetüs ve yeni doğanın kalsiyum gereksinimine uygun maternal yanıtın sağlanabilmesi için gebelik süresince D vitamini konsantrasyonlarının yeterli miktarda olması gerekmektedir. Annede oluşan D vitamini yetersizliği bebekte kemik döngüsünün artmasına, kemik kaybına ve osteomalazi gibi hastalıklara neden olmaktadır (Burriss ve diğ., 2012; Steven, 2013).

### **Prematüre Bebeklerde D Vitamininin Önemi**

Prematüre bebeklerin anne sütü içeriğinin, bebeğin ihtiyaçlarını karşılaması açısından, matür bebeklerin anne sütü içeriğine göre daha zengin olduğu bildirilmektedir. Prematüre ve matür yenidoğanların anne sütünün biyokimyasal karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmada, rastgele seçilen 58 anneden 3,7 ve 28. haftalarda süt örnekleri alınmış ve örneklerin biyokimyasal analizlerinin sonuçları karşılaştırılmıştır (Aydın ve diğ., 2009). Çalışmanın sonucunda, matür yenidoğanların anne sütü örneklerinde, trigliserit hariç tüm parametrelerin (protein, yağ, fosfor, kalsiyum, demir) anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Ancak prematüre anne sütü ilk 2-3 hafta boyunca yeterli besinsel öğeyi sağlamasına rağmen ilerleyen dönemlerde özellikle kalsiyum, D vitamini, fosfor, protein, enerji ve çinko bakımından yetersiz kalabilmektedir (Justyna, 2019). Örneğin 200-400 IU/gün D vitamini alması gereken prematüre bir bebek kilogramı başına 200 ml anne sütü tüketmesi durumunda 4 IU D vitamini alabilmektedir. Prematüre bebeklerin immatür metabolik ve salgı fonksiyonları nedeniyle daha fazla D vitaminine ihtiyaçları olduğundan günlük oral D vitamini alımının 100-350 IU/100 kkal olması önerilmektedir (Sluncheva, 2010; Kleinman ve Greer, 2014; Üstün ve Ovalı, 2018).

D vitamini eksikliği, prematüre raşitizmleri, prematüre osteopenisi veya prematüre metabolik kemik hastalığı gibi farklı kemik hastalıklarına yol açabilmektedir. Bu morbidite sıklığı <1000 gram ağırlığındaki bebeklerde %55'e kadar çıkabilmektedir. Gebelik yaşı 32. haftadan az olan prematüre bebeklerde osteopeni riskinin araştırıldığı bir çalışmada, doğumda düşük D vitamini seviyesi risk etmeni olarak bulunmuş ve sonucunda gebelik döneminde fosfor ve D vitamini takviyesinin önemi vurgulanmıştır (Backstrom, Kuusela ve Maki, 2000; Hitrova ve diğ., 2012).

Prematüre bebeklerde D vitamini takviyesinin dozu, güvenliği ve etkinliği tartışmalıdır. Kuzey Hindistanda yapılan randomize-çift kör bir çalışmada araştırmacılar 28-32 haftalık olan 96 bebeği iki gruba ayırmışlar, birinci gruba 400 IU/gün ve ikinci gruba 800 IU/gün D vitamini takviyesi vermişlerdir (Fort, Salas ve Ambalavanan, 2015). Üç ay boyunca takip edilen bu iki grup arasında kemik mineral yoğunluğu ve içeriği açısından anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Ayrıca 800 IU D vitamini verilen bir bebekte hipervitaminöz görülmüştür.

İngiltere'de 23-28 haftalık 100 bebek üzerinde yapılan bir çalışmada, bebekler plasebo, 200 IU/gün D vitamini alanlar ve 800 IU/gün D vitamini alanlar olarak üç gruba ayrılmıştır. Bir hafta sonunda en yüksek serum 25(OH) D vitamini günlük 800 IU/gün D vitamini alan grupta görülmüştür. Ancak bu üç grupta kemik hastalıkları, ölüm, nekrotizan enterokolit hastalık insidansları açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Bu iki çalışma prematüre bebeklerde yüksek doz D vitamini takviyesinin bebek üzerinde zararlı etkileri olabileceğini göstermiştir. (Terek, Köroğlu, Sözmen, Yalaz ve Kültürsay, 2015).

Doğumdan taburcu olana kadar geçen sürede, D vitamini takviyesi ile D vitamini yetersizliği arasındaki ilişkinin incelendiği yeni prospektif bir çalışma için Avustralya'da, 30-36 haftalık 28 bebek incelenmiştir. Bu çalışmanın sonucunda %32,1 olan D vitamini yetersizliği

oranının %7,1 e düştüğü görülmüştür. Ancak çalışmaya dahil edilen bebek sayısı oldukça azdır (Pinto, Collins, Gibson ve Andersen, 2015).

### **K Vitamini**

Danimarkalı bilim insanı Henrik Dam tarafından 1920'lerde keşfedilmiş ve kanın pıhtılaşmasındaki rolünden dolayı 'koagülasyon vitamini' olarak adlandırılmıştır. K vitamini etkinliği gösteren doğal ve sentetik birçok bileşik vardır. Bu bileşikler kimyasal olarak 2-metil-1,4 naftokinon halkası yapısındadır. Bitkiler tarafından sentezlenen K<sub>1</sub> ve bakteriler tarafından sentezlenen K<sub>2</sub> vitamini şeklinde iki doğal K vitamini vardır (Gürdöl, 2018; Önalı, 2013).

Isıya oldukça dayanıklı olan K vitamini yağda çözünebilen bir vitamindir. Bu nedenle emilimi için yağ asitlerine ve safra tuzlarına ihtiyacı vardır. Vücutta kalın bağırsak bakterileri tarafından K vitamini sentezlenebilmektedir. Sentezlenebilen bu vitamin K<sub>2</sub> vitamindir ancak vücutta yeteri kadar emilimi olmamaktadır. Bu nedenle başlıca besin kaynakları olan maydanoz, ıspanak, karalahana, et ürünleri ve yumurtanın düzenli tüketimi önerilmektedir. (Baysal, 2014; Greer, Marshall, Cherry ve Suttie, 2000; Önalı, 2013).

### **Prematüre Bebeklerde K Vitamininin Önemi**

Yenidoğanlarda K vitamini eksikliği sık görülen bir sorundur. Bu sorun, bakteriler tarafından yetersiz üretim, yetersiz plasental vitamin geçişi, anne sütündeki düşük konsantrasyonlar sebebi ile ortaya çıkmaktadır. (Bülbül ve diğ., 2013; Eugene ve Amanda, 2018). Prematüre bebeklerde karaciğerin tam olarak olgunlaşmamış olması, mikroflora ile gecikmiş bağırsak kolonizasyonu gibi faktörler sebebiyle K vitamini yetersizliğine bağlı kanama riski matür bebeklere göre daha yüksektir. (Clarke ve Mitchell, 2003).

Randomize kontrollü bir çalışmada 32. gestasyon haftasından önce doğmuş bebekler, birinci gruba 0.5 mg oral, ikinci gruba 0.2 mg intramusküler ve üçüncü gruba 0.2 mg intrevanöz K vitamini verilecek şekilde gruplandırılmıştır (Mitchell, ve diğ., 2006). Üç haftalık gözlem sonucunda protrombin düzeylerine bakılmış ve 0.2 mg intramuskular K vitamini verilen grupta başlangıçtaki serum K vitamini düzeyinin korunduğu gözlenmiştir.

Yapılan başka bir çalışmada 22-32 haftalık 80 prematüre bebek, birinci gruba 1 mg ve ikinci gruba 0.5 mg K vitamini intramusküler olarak verilmek üzere iki gruba ayrılmıştır (Costakos, Greer, Love, Dahlen ve Suttie, 2003). İkinci gün plazma K vitamini düzeylerinin normal yetişkinlere göre (0.9-11mcg) 1900 ile 2600 kat, onuncu gün ise 550-660 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda her iki grubun serum K vitamini düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Aynı zamanda serumdaki yüksek

K vitamini düzeylerinin olumsuz etkileri tam olarak bilinmemektedir. Bu iki çalışmanın sonuçları dikkate alındığında farklı K vitamini düzeyleri uygulanmış ancak ortak bir sonuç ortaya çıkmamıştır.

K vitamini eksikliği kanaması, prematüre bebeklerde nadirde olsa potansiyel olarak hayatı tehdit eden bir kanama bozukluğudur. K vitamini depoları doğumda henüz tamamlanmadığı için verilen K vitamini düzeyleri taburculuğa kadar dikkatle takip edilmelidir. Prematürelerde kullanılan enteral ve parenteral ürünler K vitamini içerdikleri için dikkatle kullanılmalıdır (Ipema, 2012).

### **A Vitamini**

A vitamini, 1937'de balık karaciğeri yağından kristaller halinde ayrılarak, kimyasal yapısı ortaya konmuştur. Ortamda yeterli yağ varken A vitamini %80 oranında, karotenoidler %40 oranında emilir. Karotenler ince bağırsak mukozaları ve karaciğer dokusunda retinole dönüşerek A vitamini etkinliği gösterir (Baysal, 2014).

Yaşamlarının ilk yıllarını risk altında geçiren bebekler ve küçük çocuklarda oluşabilecek, önlenemez körlüğün başlıca nedeni A vitamini eksikliğidir. Karanlıkta görme işlevi gören rodopsin ön maddesi aşırı ışıkta dağılır ve yeniden yapımı için A vitaminine ihtiyaç vardır. Bununla birlikte A vitamini, epitel bütünlük ve immün yanıt için de gereklidir (Gürdöl, 2018; Mactier ve diğ., 2012).

Emzirme ile yeterli A vitamini sağlanabilmesine karşın anne sütü yerine sulandırılmış süt kullanma ve erken süttten kesme gibi nedenlerle, bebekler için avitaminoz riski oluşabilmektedir. A vitamini yönünden zayıf bir diyetle beslenen bebeklerin, anne sütü ile beslenen bebeklere göre enfeksiyonlara karşı daha duyarlı oldukları belirtilmektedir. (Mactier ve diğ., 2012; Strobel, Tinz ve Biesalski, 2012).

### **Prematüre Bebeklerde A Vitamininin Önemi**

Çok düşük doğum ağırlıklı prematüre bebeklerde yapılan bir çalışmada yüksek doz A vitamini takviyesinden sonra idrar retinol atımı incelenmiştir (Schmiedchen ve diğ., 2016). Bu çalışmada toplam 63 bebekten 38'i kontrol grubunu oluşturmuş ve geri kalanına 4 hafta boyunca haftada üç kez 5000 IU A vitamini intramusküler olarak uygulanmıştır. Çalışmanın üçüncü ve 28. günlerinde idrar retinol atımı ve retinol bağlayıcı protein değerleri ölçülmüştür. Yaşamlarının üçüncü gününde A vitamini takviyesi alan çocuklarda retinol kaybının daha fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak yüksek idrar retinol atımının çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, A vitamini takviyesinin etkinliğini azaltabileceği öne sürülmüştür.

Prematüre bebekler doğumda düşük serum A vitamini seviyelerine sahiptir. Uberos, Baldo, Calero ve Lopez (2014) prematüre komplikasyonlarını önlemek için çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde A vitamini takviyesinin etkinliğini değerlendiren retrospektif bir çalışma yapmışlardır. Çok düşük doğum ağırlıklı 152 bebeğin dahil edildiği bu çalışmada 60 bebeğe yaşamın ilk 28 günü boyunca haftada üç kez intramusküler 5000 IU A vitamini verilmiştir. Araştırmacılar, A vitamini takviyesi verilen bebeklerde sepsis riskinin üç kat daha fazla olduğunu görmüşlerdir. Uberos ve diğerleri (2014) çalışmalarının sonucunda çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde evrensel olarak A vitamini profilaksisinin doğru olmadığını rapor etmişlerdir.

Wardle, Hughes, Chen ve Shaw (2001) prematüre bebeklerde kronik akciğer hastalığı (KAH) insidansını azaltmak için verilen oral A vitamini takviyesinin sonuçlarını araştıran bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya dahil edilen doğum ağırlığı <1000 g olan 154 prematüre bebekten 74 ü kontrol grubu olarak seçilmiş, geri kalan 74 bebeğe 5.000 IU A vitamini oral yoldan verilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda A vitamini takviyesi alan bebeklerin serum A vitamini düzeyleri ilk 24 saat daha yüksek olmasına rağmen 7. gün ve 28. günde önemli bir fark görülmemiştir. KAH riskinde ise anlamlı bir fark olmamıştır.

Özellikle bronkopulmoner displazi (BPD), çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda önemli bir komplikasyondur ve A vitamini eksikliği BPD riskini arttırmaktadır (Brion, Bell ve Raghuvver, 2003). Tayland'da aşırı düşük doğum ağırlığına sahip bebeklerde BPD riskinin A vitamini takviyesi ile ilişkisini araştıran bir çalışmada, <1500 g doğum ağırlıklı 80 prematüre bebek çalışmaya dahil edilmiştir (Kiatchoosakun ve diğ., 2014). Bebeklere intramusküler 5.000 IU A vitamini verilerek, enjeksiyon öncesi ve sonrası serum A vitamini düzeyleri 7, 14 ve 28. günlerde karşılaştırılmıştır. Bu çalışma sonucunda, A vitamini eksikliği bulgularının azaldığı, hastanede yatış günlerinin kısaldığı rapor edilmiştir.

Mactier ve diğerleri (2012) tarafından yürütülmüş çift kör randomize bir çalışmada erken dönemde yüksek doz A vitamini takviyesinin retina duyarlılığı üzerine etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, retina duyarlılığının erken yüksek doz A vitamini ile düzeliyor düzelmeyeceğini çift kör, randomize bir yöntemle araştırmışlardır. Otuz ikinci gestasyon haftasından önce doğmuş 89 bebeğin dahil edildiği bu çalışmada bebeklerin 47'sini kontrol grubu oluşturmaktadır. Kırk iki prematüre bebeğe haftada üç kez intramusküler 10.000 IU A vitamini uygulanmış ve 36 haftalık olduklarında sonuçlar değerlendirilmiştir. Sonuçta



prematüre retinopatisi riski taşıyan prematüre bebeklerde yüksek doz A vitamini takviyesi, retina fonksiyonunu iyileştirmiştir.

Yüz prematüre ve 100 matür bebeğin antioksidan kapasitelerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, A, E vitamini ve katalaz enzimi miktarları ölçülmüş ve prematüre bebeklerin antioksidan kapasitelerinin daha düşük olduğu görülmüştür (Ghany, Alsharany, Ali, Youness ve Hussein, 2016). Bu çalışmada ayrıca BPD ve nekrotizan enterokolit insidansı ile prematürelerin düşük antioksidan kapasitesi arasında pozitif ilişki rapor edilmiştir.

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde A vitamini takviyesi etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla bir meta-analiz yayınlanmıştır. Bu meta-analize, doğum ağırlığı <1500 gramın altında olan bebekleri, 4. ve 36. haftaları arasında inceleyen yedi çalışma dahil edilmiştir. Meta-analiz, A vitamini takviyesinin bir aylıkken ölüm riskini veya oksijen ihtiyacını azaltması bakımından fayda sağladığını ancak intramusküler A vitamininin düzenli uygulanımı için verilerin yetersiz olduğunu göstermiştir (Darlow ve Graham, 2002). Prematüre bebeklerde klinikte rutin A vitamini takviyesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

## **E Vitamini**

E vitamini ilk olarak yaklaşık 100 yıl önce bilim adamları tarafından, sıçanların normal üremeyi sürdürmeleri için gerekli olan temel bir diyet faktörü olarak tanımlanmıştır. E vitamini,  $\alpha$ -tokoferolün antioksidan aktivitesini gösteren tüm tokol ve tokotrienol türevlerini ifade eden genel bir terimdir. Yeşil bitkilerde önemli miktarlarda bulunmasına karşın çoğunlukla tohumlarda bulunur. Sıvı yağlar, yağlı tohumlar, buğday ve embriyosu en iyi kaynaklarıdır. (Blaner, 2013; Bülbül ve diğ., 2013).

E vitamininin yenidoğanlarda görülen solunum bozukluklarının kronikleşmesini ve E vitamini eksikliği olan prematüre bebeklerde ödem ve anemi gelişimini engelleyebileceği düşünülmektedir. Anne sütünde özellikle kolostrumun E vitamini miktarı oldukça fazladır. Doğumda yeterli depolara sahip olmayan matür bebeklerin kolostrum ile beslenmeleri E vitamini gereksinmelerini yeterince karşılamaktadır (Atalay ve Bilal, 2017; Blaner, 2013).

### **Prematüre Bebeklerde E Vitamininin Önemi**

Fetüsün E vitamini içeriği gebeliğin son üç ayında fetal yağ kütlesi ile artış gösterir. Bebeklerde yaşamın ilk altıncı haftasında E vitamini eksikliği görülebilir. Prematüre bebeklerde yeterli emme gücüne sahip olmama, yeterli beslenememe, yoğun bakım tedavisi gibi faktörler E vitamini eksikliği riskini arttırmaktadır. Bu nedenle prematüre bebek mamalarına E vitamini eklemesi yapılmalıdır. Prematüre mamalarla beslenen bebeklerin kan tokoferol düzeyleri anne

sütüyle beslenen bebeklerden daha düşük olmaktadır (Böhles, 2004; Ostrea, Balun, Winkler ve Porter, 1986).

Beslenme, maternal ve prenatal faktörler fetal ve bebek dönem akciğer olgunlaşmasında hayati bir rol oynar. Bu nedenle erken doğumlarda akciğerlerin normal gelişimi tam olarak tamamlanamayabilir. Özellikle çok erken doğmuş bebeklerde BPD sık görülen bir KAH' dır. BPD hastalığının oluşumunda, serbest radikal aktivitesinin ve akciğer hasarının artmış olması ve inflamasyon başlıca sebeplerdir (Brion, Bell ve Raghuveer, 2003; Mcevoy ve diğ., 2014; Stone ve diğ., 2018).

Serbest radikalleri nötralize eden ve oksidatif stresi azalttığı bilinen E vitamini hamilelik ve emzirme döneminde iyi tolere edilebildiği takdirde tedavide bir seçenek olabilir. Bununla birlikte, araştırmacılar yedi çalışmayı dahil ettikleri bir meta-analizde,  $\alpha$ -tokoferol takviyesinin BPD olan prematüre bebeklerde görülen oksidatif akciğer hasarını önlediğine dair net bir sonuç bulamamıştır (Brion ve diğ., 2003; Mcevoy ve diğ., 2014; Stone ve diğ., 2018). E vitamininin farmakolojik dozlarının kullanımı etkinlik ve güvenlik açısından besinsel E vitamininden oldukça farklıdır. Bu nedenle hem etkinlik hem toksisite açısından uygun dozları değerlendirilmelidir. Yapılan bir çalışmada altı ay boyunca E vitamini takviyesinin güvenilir olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, kullanılabilir dozun belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Salle, Delvin, Claris, Hascoet ve Levy, 2007).

Hemoglobin düzeylerini arttırmak için demir ile tedavi edilen prematüre bebeklerde, E vitamini ile kombine tedavi oluşturularak bu tedavinin, hemoglobin düzeyi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışma yapılmıştır (Pathak, Roth, Piscitelli ve Johnson, 2003). Bu çalışmada 32 haftalık 30 prematüre bebeğe demir ile 50 IU E vitamini takviyesi verilmiş ve sekizinci haftanın sonunda kontrol grubu ile serum E vitamini düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda, standart beslenme ile alınan E vitamini miktarının yeterli olduğu ve takviye olarak verilen E vitamininin, hemoglobin düzeyi üzerinde bir etkisi olmadığı gözlenmiştir.

### **Sonuç**

Anne sütü özellikle prematüre bebekler için mineral ve vitamin açısından yetersiz kalabilmektedir. Bunun için anne sütünün zenginleştirilmesi sağlanmakta ancak bu zenginleştirme erken doğum komplikasyonlarının önlenmesinde yeterli olmayabilmektedir. Prematüre bebeklerde, gece körlüğü, enfeksiyonlar, intraventriküler kanama, BPD gibi sorunlar hem gelişmeyi hem büyümeyi önemli ölçüde etkileyen komplikasyonlardandır. Bu

komplikasyonların önlenmesi için yüksek doz vitamin takviyesi uygulamalarının etkileri araştırılmaktadır.

Erken dönemde A vitamini takviyesinin KAH gelişimini önlemede etkisi olduğu açıktır ancak kullanılması gereken dozu ve uzun süreli etkileri bilinmemektedir. Erken doğumlarda sık görülen BPD’de, serbest radikaller risk faktörü olarak görülmektedir. Yapılan çalışmalarda serbest radikallerin olumsuz etkilerini önlemek için prematüre bebeklere antioksidan özelliği olan E vitamini uygulanmış ancak olumlu bir sonuç bulunamamıştır.

Doğumlarında düşük D vitamini düzeylerine sahip prematüre bebeklerin bazılarında, ileri dönemlerde yeterli kalsiyum emiliminin olmaması nedeniyle kemik hastalıklarına yakalanma riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda kullanılan yüksek dozların yarar sağlamadığı ve hipervitaminöze neden olduğu görülmüştür. Ancak güvenilir dozlarda D vitamini takviyesi serum D vitamini ve kalsiyum düzeylerini arttırmaktadır.

Prematüre bebeklerde mikrofloranın tam olarak gelişmemiş olması ve gecikmiş bağırsak kolonizasyonu gibi faktörler sebebiyle K vitamini yetersizliğine bağlı kanama riski matür bebeklere göre daha yüksektir. Bu nedenle doğumdan sonra tek dozluk K vitamini önerilmektedir. Ancak intraventriküler kanama riskinin azaltılmasına yönelik rutin yüksek doz K vitamini uygulaması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Serum K vitamini düzeylerinin çok yüksek olması durumunda yol açabileceği komplikasyonlar da tam olarak bilinmemektedir.

### Kaynakça

- Kleinman, R.E. & Greer F.R. (2014). Fat soluble vitamins (7.Baskı). *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition*, United States: Elk Grove Village.
- Atalay, H. & Bilal, T. (2017). Bir Antioksidan Olarak E Vitamini. *Balikesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 148-150.
- Aydın, İ., Özgürtaş, T., Turan, Ö., Koç, E., Hırfanoğlu, İ.M., Açikel, C.H. ve diğerleri. (2009). Preterm ve Term Yenidoğanların Anne Sütünün Biyokimyasal Karşılaştırması. *Türk Biyokimya Dergisi*, 34(4), 242-249.
- Backstrom, M.C., Kuusela, A.L. & Maki, R. (2000). Metabolic Bone Disease Of Prematurity. *Annals of Medical Research*, (28), 275–282.
- Baysal, A. (2014). *Beslenme İlkeleri*. (17. Baskı). Ankara, Hatipoğlu yayınları, 176-183.
- Blaner, W.S. (2013). Vitamin E: The Enigmatic One. *Journal Of Lipid Research*, 54(9), 2293-2294.
- Böhles, H. (2004). Antioxidative Vitamins İn Prematurely And Maturely Born Infants. *International Journal For Vitamin and Nutrition Research*, 67(5), 321-328.
- Brion, L.P., Bell, E.F. & Raghuvver R. (2003). Vitamin E Supplementation For Prevention Of Morbidity And Mortality İn Preterm Infants, *Cochrane Database Systematic Reviews*, (4), 366-375.
- Burris, H.H., Rifas-Shiman, S.L., Camargo, C.A., Litonjua, A.A., Huh, S.Y. & Rich-Edwards, J.W. (2012). Plasma 25-Hydroxyvitamin D During Pregnancy And Small-For-Gestational Age İn Black And White Infants. *Annals of epidemiology*, (22), 581-586.
- Bülbül, A., Uslu, H.S. & Nuhoğlu, A. (2013). *Prematüre Bebeğin Enteral Beslenmesi* (1.baskı) İstanbul, Tıp Kitapevi.
- Clarke, P. & Mitchell, S. (2003). Guidelines For Vitamin K Prophylaxis İn New Borns. *Paediatrics And Child Health*, 23(6), 394-397.
- Clarke, P., Mitchell, S.J., Pwynn, R., Sundaram, S., Speed, V. ve diğerleri. (2006). Vitamin K Prophylaxis For Preterm Infants: A Randomized, Controlled Trial Of 3 Regimens. *Pediatrics*, 118(6), 1657-1677.
- Costakos, D.T., Greer, F.R., Love, L.A., Dahlen, L.R. & Suttie, J.W. (2003). Vitamin K Prophylaxis For Premature Infants: 1 Mg Versus 0.5 Mg. *Journal Perinatol*, 20(8), 485-490.
- Darlow, B.A. & Graham, P.J. (2002). Vitamin A Supplementation For Preventing Morbidity And Mortality İn Very Low Birthweight Infants. *Cochrane Database System Review*, 19-60.
- Eugene, N.G. & Amanda, D.I. (2018). Guidelines For Vitamin K Prophylaxis İn Newborns. *Paediatrics and Child Health*, 23(6), 394-402.
- Fanoro, S. (2012). Strategies To Improve Feding Tolerance İn Preterm Infants. *Journal Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, (4), 54-56.
- Fidan, F., Alkan, B.M. & Türk, A.T. (2014) Çağın Pandemisi: D Vitamini Eksikliği ve Yetersizliği. *Osteoporoz Dergisi*, (20), 71-74.
- Fort, P., Salas, A.A. & Ambalavanan, N. (2015). Randomized Clinical Trial Of Vitamin D Supplementation İn Extremely Preterm Infants. *Journal Investigative Medicine High Impact Case Report*, (63), 417.
- Ghany, A., Alsharany, W., Ali, A.A., Youness, E.R. & Hussein, J.S. (2016). Anti-Oxidant Profiles And Markers Of Oxidative Stress İn Preterm Neonates. *Paeditrics And International Child Health*, 36(2), 134-140.
- Grant, C.C., Stewart, A.W., Scragg, R., Milne, T., Rowden, J., Ekeroma, A. Ve diğerleri. (2014). Vitamin D During Pregnancy And Infancy And Infant Serum 25-Hydroxyvitamin D Concentration. *Pediatrics*, 133(1), 143-53.
- Greene, H.L, Hambidge, K.M, Schanler, R. & Tsang, R.C., (1988). American Society for Clinical Nutrition, Subcommittee on Pediatric Nutrition requirements, from Committee on Clinical Practice Issues. *American Journal of Clinic Nutrition*, (48),1324-43.
- Greer, F.R., Marshall, S., Cherry, J. & Suttie, J.W. (2000). Vitamin K Status Of Lactating Mothers, Human Milk, and Breast-Feeding Infants. *Pediatrics*, 88(4), 751-756.

- Gürdöl, F. (2018). *Beslenme Biyokimyası*. (1.basım). Ankara:Nobel tıp kitapevi. 96-100.
- Hitrova, S.T., Slancheva, B., Popivanova, A., Vakrilova, L., Pramatarova, T., Emilova, Z. ve diğerleri. (2012). Osteopenia Of Prematurity--Prophylaxis, Diagnostics And Treatment. *Akusherstvo I Ginekologiya*, 51(7), 24-30.
- Ipema, H.J. (2012). Use Of Oral Vitamin K For Prevention Of Late Vitamin K Deficiency Bleeding In Neonates When Injectable Vitamin K Is Not Available. *The Annals Of Pharmacotherapy*, 46(6) 879-883.
- Justyna, C.K. (2019) Mineral and Nutritional Requirements Of Preterm Infant. *Seminars in Fetal Neonatal Medicine*, 25(1), 101-104.
- Kiatchoosakun, P., Jirapradittha, J., Panthongviriyakul, M.C., Khampitak, T., Yongvanit, P. & Boonsiri, P. (2014). Vitamin A Supplementation For Prevention Of Bronchopulmonary Dysplasia In Very-Low-Birth-Weight Premature Thai Infants: A Randomized Trial. *Association Medical Journal*, (10), 82-88.
- Köksal, N., Akpınar, R., Köse, H. & Sayım, K. (2003). Prematüre ve Yenidoğan Beslenmesi. *Güncel Pediatri Dergisi*, (1), 59-72.
- Kültürsay, N., Bilgen, H. Türkyılmaz, C. (2018). Prematüre ve Hasta Term Bebeğin Beslenme Rehberi 2018 Güncellemesi. *Türk Neotoloji Derneği Dergisi*, 1-13.
- Mactier, H., McCulloch, D.L., Hamilton, R., Galloway, P., Bradnam, M.S., Young, D. ve diğerleri. (2012). Vitamin A Supplementation Improves Retinal Function In Infants At Risk Of Retinopathy Of Prematurity. *Global Journal Of Pediatrics and Neonatal Care*, 160(6), 954-959.
- Mcevoy, C., Jain, L., Schmidt, B., Abman, S., Bancalari, E. & Aschner, J. (2014). Bronchopulmonary Dysplasia: NHLBI Workshop On The Primary Prevention Of Chronic Lung Diseases. *Annals Of The American Thoracic Society*,(11), 146–153.
- Natarajan, C.K., Sankar M.J., Agarwal, R., Pratap, O.T., Jain, V., Gupta, N. & (2012). Trial Of Daily Vitamin D Supplementation In Preterm Infants. *Pediatrics*, (133), 628–634.
- Ostrea, E.M., Balun, J.E., Winkler, R. & Porter, T. (1986). Influence Of Breast-Feeding On The Restoration Of The Low Serum Concentration Of Vitamin E And Beta-Carotene In The Newborn Infant. *American Journal Of Obstetrics And Gynecology*, 154(5), 1014-1027.
- Önalı, A. (2013). K Vitamini Tanımı Etkinliği. *Beslenme ve Diyet Dergisi*, 85-87.
- Pathak, A., Roth, P., Piscitelli, J. & Johnson, L. (2003). Effects Of Vitamin E Supplementation During Erythropoietin Treatment Of The Anaemia Of Prematurity. *Archives Of Disease In Childhood*, 88(4), 324-328.
- Pehlivan, İ., Hatun, Ş., Aydoğan, M., Babaoğlu, K. & Gökalp, A. (2003). Maternal Vitamin D Deficiency and Vitamin D Supplementation In Healthy Infants. *Türk Pediatri Dergisi*, 45(4), 315-320.
- Pinto, K., Collins, C.T., Gibson, R.A. & Andersen, C.C. (2015). Vitamin D In Preterm Infants: A Prospective Observational Study. *Journal Paediatr Children Health*, (51), 679–681.
- Salle, B.L., Delvin, E., Claris, O., Hascoet, J.M. & Levy, E. (2007). Is It Justifiable To Administrate Vitamin A, E And D For 6 Months In The Premature Infants. *American Academy Of Pediatrics*, 14(12), 1408-1412.
- Schmiedchen, B., Longardt, A.C., Loui, A., Bühner, C., Raila, J. & Schweigert, F.J. (2016). Effect of Vitamin A Supplementation on the Urinary Retinol Excretion in Very Low Birth Weight Infants. *European journal of Pediatrics*, 175(3), 365-372.
- Sluncheva, B. (2010). Strategies For Nutrition Of The Preterm Infant With Low and Very Low Birth Weight. *Akush Ginekol Journal*, 49(2), 33-39.
- Steven, A. (2013). Calcium And Vitamin D Requirements Of Enterally Fed Preterm Infants. *Pediatrics*, 131(5), 1676-83.
- Stone, C.A., Mcevoy, C.T., Aschner, J.L., Kirk, A., Mills, J., Moore, P.E. ve diğerleri. (2018). Update On Vitamin E And Its Potential Role In Preventing Or Treating Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*, 113(4), 366-378.

- Strobel, M., Tinz, J. & Biesalski, H.K. (2012). The Importance Of Beta-Carotene As A Source Of Vitamin A With Special Regard To Pregnant And Breastfeeding Women. *European journal of pediatrics* (1), 1-20.
- Terek, D., Köroğlu, Ö.A., Sözmen, E., Yalaz, M. & Kültürsay, N. (2015). Contents Of Breast Milk Obtained From Mothers Of Preterm and Term Newborn Infants. *The Journal Of Pediatric Research*, 2(4), 1-10.
- Torchin, H., Ancel, P.Y., Jarreau, P.H. & Goffinet, F. (2015). Epidemiology Of Preterm Birth: Prevalence, Recent Trends, Short And Longterm Outcomes. *European Journal Of Obstetrics, Gynecology And Reproductive Biology*, 44(8), 723-31.
- Uberos, J., Baldo, M., Calero, A.J. & Lopez, A.N. (2014). Effectiveness Of Vitamin A İn The Prevention Of Complications Of Prematurity. *Academic Journal Of Pediatric and Neonatology*, 55(5), 358-362.
- Üstün, N. & Ovalı, F. (2018). 0-1 Yaş Bebeklerde Vitamin, Mineral ve Eser Element Desteği, *Klinik Tıp Pediatri Dergisi*, 10(1), 1-5.
- Wardle, S.P., Hughes, A., Chen, S. & Shaw, N.J. (2001). Randomised Controlled Trial Of Oral Vitamin A Supplementation İn Preterm Infants To Prevent Chronic Lung Disease, *Archives Of Disease İn Childhood*, (1), 9-13.
- World Health Organization. (2019). 1 in 7 Babies Worldwide Born With A Low Birthweight -The Lancet Global Health. Technical review.