

GEBELİKTE BESLENMENİN FETAL BÜYÜME ÜZERİNE ETKİLERİ

E. Hilal EVCİL, M. Ali MALAS

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. ISPARTA

ÖZET

Amaç: Bu derlemede, daha önce yapılan gebelikte beslenmenin fetal büyümeye etkilerinin araştırıldığı literatür çalışmalarının gözden geçirilmesi amaçlandı. **Ana bulgular:** Yapılan bu çalışmalarda; gebelikte, maternal yaş, beslenme ve stres gibi faktörlerin fetal gelişim üzerine olumsuz etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. Gebelik öncesinde ve gebelikte maternal beslenmenin rolü çok önemlidir. Gebe kadınlara önerilen diyet birkaç istisna dışında normal kadınların diyetleri ile benzerdir ve tavsiye edilen sağlıklı ve dengeli beslenmedir. Bununla beraber doğum defektleri riskinin azalmasına yardımcı olan vitamin ve minerallerin gebelikte günlük alımları ile ilgili öneriler bulunmaktadır. Gebeliğin başlangıcında maternal beslenme durumu fetal büyüme ve gelişme için önemli bir belirteçdir. Literatürde maternal beslenme ile düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği ve spontan abortus ile ilişki belirtilmiştir. Ayrıca maternal beslenme nöral tüp defekti, yarık damak-dudak, kardiyovasküler, respiratuvar, üriner ve santral sinir sistemi defektleri gibi doğumsal defekt çeşitleri ile de ilişkilidir. **Sonuç:** Bu nedenle, maternal beslenmenin fetus üzerindeki etkilerinin araştırılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Fetus, fetal büyüme, beslenme, prenatal etki

Selçuk Tıp Derg 2008; 25: 49-59.

ABSTRACT

THE EFFECTS OF NUTRITION IN PREGNANCY ON THE FETAL DEVELOPMENT

Aim: The aim of this review is to evaluate recent literature regarding effects of nutrition on fetal development. **Main findings:** Previous studies show that maternal factors such as age, nutrition, and stress are able to have negative effects on fetal development during pregnancy. The role of maternal nutrition on human pregnancy is still unclear but undoubtedly crucial. The dietary recommendations for pregnant women before and during pregnancy are similar to those for other adults, with a few exceptions. The main recommendation is to keep a healthy and balanced diet; however, there are some specific recommendations related to daily supplementation of minerals and vitamins during pregnancy to reduce the risk of birth defects. Maternal nutritional status during the period of conception is an important determinant of fetal growth and development. The relationship between maternal nutrition and low birth weight, intrauterine growth retardation, and spontaneous abortus are reported in the literature. Furthermore, maternal nutritional factors associated

Haberleşme Adresi : **Arş. Gör. E. Hilal Evcil**

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Anatomi AD. 32260 / ISPARTA

e-posta: hilalevcil@hotmail.com

Geliş Tarihi: 12.10.2006

Yayına Kabul Tarihi: 18.07.2007

with different kinds of birth defects such as neural tube defects, oral cleft, cardiovascular, central neural, respiratory, and urinary system defects. **Result:** Therefore, further researchs are need for the effects of maternal nutrition on fetal growth

Keywords: Fetus, fetal development, nutrition, prenatal effect

Fetal büyüme, fetusun anatomik ölçülerinin zamanla değişimi, farklı doku ve organ kütlelerindeki koordine artış olarak tanımlanır (1). Fetal büyümeyi ya da fetusun intrauterin gelişimini etkileyen çok sayıda çevresel faktörler mevcuttur. Bu çevresel faktörler anne üzerinde bir takım etkiler ve değişiklikler meydana getirirken fetusun büyümesini etkileyen maternal faktörlerin ortaya çıkışına sebep olur. Bu maternal faktörlerin en önemlilerinden biri de annenin gebelik sırasında beslenmesidir (2). Normal fetal büyüme, besin maddelerinin yeterli miktarda temin edilmesine bağlıdır. Fetusa kan akımı ve bu yolla sağlanan besinler, büyümeyi kontrol eden önemli faktörlerdendir (1). Hayvanlar üzerinde yapılan araştırma sonuçları gebelikte sınırlanan çeşitli besin öğelerinin (vitamin A, çinko, iyot, demir, riboflavin, manganez, folik asit, protein v.b.) çeşitli konjenital bozukluklara yol açtığı açıkça gösterilmiştir (2).

Gebelikte Beslenmenin Önemi

Gebelikte beslenmedeki temel amaç; annenin fizyolojik gereksinmelerini karşılamak, annenin besin ögesi depolarını dengede tutmak ve fetusun normal büyüme ve gelişmesini sağlamak olarak sıralanabilir (2-4). Doğacak bebeğin büyümesi ve sağlıklı olması, ruhsal, fiziksel ve zihinsel yönden iyi gelişmesi annenin sağlığı ve dengeli beslenmesiyle orantılıdır ve fetus tamamen anneden alacağı besinlerle sağlıklı olacaktır. Annenin günlük yaşantısını sürdürecektir yeterli enerji ve besin öğelerini alırken doğal yollardan fazladan alacağı protein, enerji, vitamin ve mineraller hem kendisi hem de doğacak bebeğin sağlığı için önemlidir (3,4). Hamile anne iyi beslenmez ise; bebek, annenin vücudundaki besin depolarını tüketmeye başlar, anne ve bebeğin sağlığı tehlikeye girer. Normalin altındaki fetal büyüme ise fetal mortalite ve hatta neonatal ve yenidoğan (infant) morbiditesi

ve mortalitesi ile yüksek derecede ilişkilidir (5). Çeşitli araştırmalarda, beslenme ile bebeğin doğum ağırlığı, beyin gelişimi, intrauterin ölüm, prematürel ve preeklampsi arasındaki ilişkiler kanıtlanmıştır (6). Bazı ülkelerde maternal malnütrisyon intrauterin gelişme geriliği (IUGG) ve düşük doğum ağırlığının (DDA) en sık nedenlerindedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda IUGG'nin doğumdan sonra hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, diabetes mellitus (DM) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskini arttırdığı gösterilmiştir. Çalışmalarda malnütrisyonu olan gebelerin bebeklerinde DDA riski artışındaki sıklığa dikkat çekilmektedir (7). Fetal kronik malnütrisyonlu infantların daha zayıf, kısa boylu ve kafa çevresi daha küçük olduğu ve mental gelişiminde bozukluk olduğu görülmektedir (8). Gebeliği boyunca beslenme yetersizliğine maruz koyunlarda gebeliğin 45. gününde fetal toraks çevresi daha büyük, 90. gününde fetal beyin, timus ve overler daha hafif ölçülmüş, femur ve metatarsallar daha uzun bulunmuştur. 135. gününde ise fetal kalp, timus, pankreas, barsak ve böbrek daha hafif ölçülürken, humerus ve scapula daha kısa bulunmuştur (9). Bununla birlikte gebeliğin geç dönemlerinde yetersiz beslenmenin IUGG gözlenen yenidoğanlarda düşük vücut ağırlığı, düşük akciğer ağırlığı, düşük (akciğer/vücut ağırlığı) oranı, düşük akciğer hacmi ve düşük (akciğer hacmi/vücut ağırlığı) oranına neden olduğu gözlenmiştir. Ayrıca alveolar hacminde ve alveolar yüzey alanında önemli ölçüde düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir (10).

Gebelikte Beslenme Gereksinimleri

Gebelikte enerji:

Gebelikte alınan enerji fetusun oluşumu ve enerji ihtiyacı açısından gereklidir (11). Özellikle 20. haftadan itibaren gereksinimi (ihtiyacı) artan fetus enerji ve besin öğeleri gereksi-

nimini (ihtiyacını) annenin depolarından karşılamaktadır (6). Kalori ve protein alımının fazla olması doğum kilosunu rölatif olarak arttırmaktadır (12). Bununla beraber gebeliğin I. trimesterindeki ciddi enerji kısıtlamasının prematüre doğumların, perinatal mortalite ve özellikle spina bifida, hidrosefali gibi santral sinir sistemi malformasyonlarının insidansını arttırdığı, II. ve III. trimesterde ise temel olarak büyüme-gelişme geriliğine neden olduğu saptanmıştır (13). Gebe kadının diyet içeriği bebek boyutlarını etkileyebilir. Gebeliğinin erken dönemindeki (16. hafta) kadınlara proteinden zengin enerji diyeti (9,0 µj); gebeliğinin geç dönemindeki (30.-34. haftalar arası dönem) kadınlara ise karbonhidrattan zengin enerji diyeti (9,2 µj) uygulanmış. Erken dönemde proteinden alınan enerjinin bebeğin doğum kilosu ve plasental ağırlıkla anlamlı ilişki gösterirken gebeliğin erken ve geç gebelik dönemlerinde karbonhidrattan elde edilen enerji ile doğum kilosu ve plasental ağırlık arasında anlamlı ilişki olmadığı belirtilmiştir. Düşük enerji fetal büyümeyi etkilemenin yanı sıra mikrobeyinlerden yararlanımı da azaltmaktadır. Özellikle gebelikte ihtiyaç duyulan enerjinin tam olarak karşılanamaması ya da tüketimin alımdan daha fazla olması mikrobeyin eksikliğine neden olmaktadır (13).

1. Karbonhidratlar

Gebelikte gereğinden fazla karbonhidrat tüketimi önerilmemektedir (11). Fakat gebelik öncesi ve gebeliğin son haftalarında uygulanan karbonhidrattan zengin maternal diyetin DDA riskini azalttığı belirtilmektedir (14). Yapılan çalışmalarda gebelik süresince karbonhidrat sınırlamalarının, protein ve enerji yeterli miktarlarda alınsa bile fetusta beyin gelişimi, glikojen düzeyleri ve nörotransmitter sentezi üzerinde olumsuz etki yaptığı belirtilmektedir (5).

2. Yağlar

Gebeliğin son üç ayında hızla büyüyen beyinin %50-60'ı yağlardan oluşmaktadır. Kadınların gebelikte yağ asidi ve türevlerine gereksinimleri vardır. Özellikle gebeliğin geç dö-

nemlerinde alınan yağ asidi ve türevleri başta sinir sistemi olmak üzere kalp, damarlar ve gözlerin sağlıklı gelişimi, normal büyüme ve kognitif fonksiyonlar için gereklidir. En iyi kaynağı balık olan n-3 yağ asitleri bakımından yetersiz beslenen annelerin bebeklerinde beyin ve kalp işlev bozuklukları görülmektedir (11,15). Gebelikte balık tüketimi ile fetal büyüme arasında anlamlı ilişki bulunmaktadır. Balık tüketiminin gebeliğin erken dönemlerinde preterm doğum riskini azaltırken, prostaglandin sentezini, gebelik süresini ve doğum kilosunu arttırdığı, DDA riskini azalttığı belirtilmektedir (11,14). Gebelikte düşük balık tüketiminin ise prematüre doğum ve DDA riskini arttırdığı belirtilmektedir (11). Gebelik boyunca ve gebeliğin son dönemlerinde balık tüketimindeki artışın fetal büyüme oranını arttırdığı, IUGG sıklığını azalttığı belirtilmektedir (16). Yapılan çalışmalarda maternal beslenmedeki düzensizliğin erişkin dönemde hipertansiyona neden olduğu belirtilmektedir. Gebelik boyunca hayvansal yağ bakımından zengin diyetle beslenmenin yenidoğanların erişkin dönemde kan basıncında, insülin direncinde, dislipidemi, obezite ve arter endotelial fonksiyon bozukluğunda artışa neden olduğu gözlenmiştir (17).

3. Proteinler

Gebeliğin son 6 ayında fetusun hızla büyümesine bağlı olarak proteine olan gereksinimi artar (2). Gebeliğin erken dönemlerinde maruz kalınan protein malnutrisyonunun fetal kayıplara ve malformasyonlara neden olduğu, gebeliğin geç dönemlerinde maruz kalınan malnutrisyonda ise DDA'lı bebeklerin doğmasına neden olduğu belirtilmektedir (18). Ayrıca gebelikte maternal protein kısıtlamasının erkek üreme sistemi üzerine etkisi olduğu belirtilmektedir. Gebelikte protein malnutrisyonuna maruz annelerin bebeklerinde testosteron ve LH konsantrasyonlarında, vücut ve testis ağırlığında azalma, testiküler inişte gecikme, fertilité oranı ve sperm sayısında düşüş olduğu tespit edilmiştir (19,20). Hayvan araştırmaları beyin gelişimi açısından kritik dönemde sınırlı protein diyetiyle beslenen annelerden doğan bebeklerin nöron sayısının-

da önemli ölçüde azalma olduğu belirtilmektedir. Doğum öncesi kötü beslenmenin etkileri doğum sonrası beslenme koşulları tam olsa bile ikinci kuşaktan sonra ortaya çıkmakta, ikinci kuşak bebekler hala bir ölçüde kusurlu olmaktadır (21). Prenatal protein malnutrisyonunun hipokampal fonksiyon üzerinde etkili olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (22). Hipokampal bölgede fasiya dentatadaki nörogenezisin prenatal protein malnutrisyonundan etkilendiği bilinmektedir. Prenatal protein malnutrisyonunun fasiya dentatadaki granül hücrelerinin sayısını önemli ölçüde azalttığı gözlenmiştir (23).

Prenatal protein malnutrisyonu postnatal dönemde yenidoğanların gözlerinin açılmasında gecikmeye neden olmakla birlikte limbik sistemin gelişimini etkilediği ve ortama adaptasyonlarında gelişimsel defektler oluşturduğu belirtilmektedir (24). Maternal düşük protein alımının çoklu gebeliklerde büyüme geriliğine, erişkin dönemde ise hipertansiyon, renal fonksiyonda ve immün sistemde zayıflama gibi sağlık problemlerine neden olmaktadır (25). Bunların yanı sıra iskelet sistemini gelişimi üzerine de önemli etkileri olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmektedir (26,27). Yetersiz maternal beslenmenin epifizial gelişim plaklarına etkisi daha önceki çalışmalarda açıklanmıştır. Sıçanlarda düşük maternal beslenme sonucu intrauterin veya erken postnatal dönemde büyüme plaklarının gelişimi ve iskelet büyüme programının etkilenmiş olabileceği belirtilmektedir. Gebelik boyunca düşük protein diyeti ile beslenen annelerden doğan erişkin sıçanların kemik hacminde %10 azalma gözlenmiştir (28). Erken dönemde maruz kalınan maternal protein malnutrisyonunun osteoblastların normal proliferasyon ve farklılaşmasını geciktirdiği yani iskelet maturasyonunda önemli rolü olduğu belirtilmektedir (26). Protein-enerji malnutrisyonu sürecinde kullanılan muhtelif ilaçlar fetus gelişiminde büyük etkilere sahiptir. Protein yetersizliğinin ilaçların toksik etkisini arttırdığı belirtilmektedir (29). Yapılan çalışmalarda gebeliğin 13. gününde düşük proteinle birlikte kafein kullanımının beyin ağırlığı, beyin pro-

tein miktarı, RNA ve DNA değerlerinde anlamlı derecede artışa neden olduğu gözlenmiştir (30). Gebelik öncesi protein kısıtlamasının gebelikte yeterli miktarda alınsa bile yenidoğanda önemli etkiler yarattığı, bu yenidoğanların doğum kilosunu ve beyin, kalp, karaciğer, böbrek ağırlıklarının düşük olduğu belirtilmektedir (25).

4. Vitaminler

Vitamin yetersizliklerine ilişkin araştırmalar, bazı vitaminlerin yeterli miktarlarda alınmasının metabolik süreçler için önemli olduğunu, bazı vitaminlerin aşırı miktarlarda alınmasının ise zararlı olabileceğini düşündürmektedir. Beyin kapasitesinin bozulmasına özgü nörolojik problemlerinin vitamin eksikliğinden dolayı ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda tartışılmaktadır. Buna ek olarak vitamin etkileşimlerinin çeşitli gelişimsel anormallere yol açtığı belirtilmektedir (31).

4.1. A vitamini (Retinoik asit, Retinoidler)

Hüresel farklılaşma, üreme, immün sistem ve görme fonksiyonlarındaki rolü bakımından büyük öneme sahip A vitamini özellikle doku gelişimi ve büyümenin hızlı olduğu gebelik döneminde daha fazla önem kazanmaktadır (6). Gebelikte A vitamini fazla doz alınımı maternal doku büyümesi, fetus için gerekli depo ve fetal büyüme için gereklidir. Özellikle 3. trimesterde fetusun büyümesi oldukça hızlı olduğundan A vitamini ihtiyacı artar. Bu nedenle gebelik boyunca maternal A vitamini deposunun yeterli seviyede tutulması gerekmektedir (11). A vitamini eksikliğinde prematüre doğum, DDA, mikrosefali ve görme kusurları oluşmaktadır (6). Organ gelişiminin en hızlı olduğu I. trimesterde yetersiz düzeyde A vitamininin tüketiminin düşüklere ve konjenital anomalilere, III. trimesterde ise gece körlüğüne neden olduğu belirtilmektedir (27,32). Böbrek gelişiminde önemli rolü olan A vitamininin eksikliğinde renal hipoplaziye neden olduğu çalışmalarda belirtilmektedir (33). A vitamini eksikliği özellikle gelişmiş ülkelerin oldukça sık rastlanan bir problemi ve bu durum fetal ve infant mortalite ve

morbiditesi ile ilişkilidir. İntrauterin dönemde A vitamininden yetersiz beslenen yenidoğanların akciğer ağırlıklarında göreceli bir azalma gözlenirken kalp ağırlıklarında artış gözlenmiş ve normal beslenenlere göre hayatta kalma oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. Gebelikte A vitamini durumunun fetal kas gelişimi ve yenidoğanda kas fonksiyonu için önemli olabileceği belirtilmektedir (34). Ayrıca A vitamini yetersizliğinin demir kullanımını bozduğu ve anemiye neden olmaktadır (6). İnsan ve memelilerde retinoidin aşırılığı ya da azlığı beyin anomalilerine neden olmaktadır (31). Yüksek doz A vitamini spontan abortus, fetusta malformasyonlar, yarık damak, konjenital kalp hastalıkları gibi bozukluklara neden olabilmektedir. (6,35). Özellikle gebeliğin 7. haftasından önce yüksek dozda A vitamini tüketimi kraniyofasiyal ve merkezi sinir sistemi ile ilgili doğumsal anomalilere neden olabileceği belirtilmektedir (27,32). A vitamini türevi olan izotretinoin gebelikte kullanıldığında yarık damak, kalp defektleri, göz ve beyin anomalileri, hidrosefali ve ekstremitte anomalilerine neden olabilmektedir (35). Bu olayların tam olarak açıklanabilmesi ve gebelikte alınması gereken A vitamini güvenilir düzeyinin tespiti için daha fazla araştırmaya gerek olduğu belirtilmektedir (27,32).

4.2. D vitamini (Kalsiferol, Kolekalsiferol)

Fetal iskeletin kalsifikasyonu ve annenin kalsiyum depolarının korunması için özellikle gebeliğin geç dönemlerinde D vitamini ihtiyacının karşılanabilmesi önemlidir (6,11). Gebelikteki D vitamini eksikliğinin fetal gelişimi, kemikleşmeyi, diş minesini formasyonunu ve neonatal kalsiyum homeostazını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır (35). Çalışmalarda düşük maternal D vitamini durumunun yavruların kemik kütlelerindeki azalmaya ve ileriki yaşamlarında osteoporoza neden olabileceği belirtilmektedir (11). İntrauterin dönemde maruz kalınan D vitamini eksikliğinin erişkin dönemde beyinde kalıcı hasarlar bırakacağı belirtilmektedir (36). Ayrıca gebelikte D3 vitamini eksikliğinin yavruların beyin ağırlığında, ventrikül boyutlarında ve hücre prolifere-

rasyonunda artışa, kortikal kalınlıkta azalmaya neden olduğu gözlenmiştir (36). Prenatal dönemde D vitamini yetersiz alımı (hipovitaminosis) çeşitli vücut dokularının fonksiyonel özelliklerini etkileyerek erişkinde görülen osteomalasi ve osteoporozun dışında multipl skleroz, prostat kanseri, göğüs kanseri, kolorektal kanserler, insüline bağımlı diyabet ve şizofreni gibi birçok hastalık için risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır (37,38). Gebelikte aşırı dozda alınan D vitamini doğumsal defektlere neden olduğu, supravalyüler aortik stenoza ve mental retardasyona neden olabileceği bildirilmiştir (35). Bazı çalışmalarda, gebelik öncesi dönemde alınan vitamin takviyesinin yarık damak-dudak gibi doğumsal defektlerin önlenmesinde de etken olduğu gösterilmiştir (37,38).

4.3. E vitamini (Tokoferol (alfa, beta, gamma))

Preterm yenidoğanlar, antioksidan mekanizmasındaki yetersizlik nedeniyle kronik akciğer hastalıklarına ve retinopatiye karşı oldukça hassastırlar. Araştırmalara göre önemli bir antioksidan olan E vitamini fetusta III. trimester boyunca biriktirilmektedir (39). İntrauterin dönemde E vitamini eksikliğinin fetusta hidrosefali ve eksensefali (akrani)'ye, yenidoğanlarda ise subaraknoidal ve intraserebral hemorajiye neden olduğu çalışmalarda vurgulanmaktadır (31). Yapılan çalışmalarda E vitamini verilen gebelerde preeklampsi insidansında anlamlı bir azalma olduğu görülmüştür. Ayrıca vitamin ilavesinin doğum kilosu üzerinde etkili olmadığı fakat intrauterin ölüm sayısını azalttığı belirtilmektedir (40)

4.4. K vitamini (Koagülasyon vitamini)

Karaciğerde protrombin faktörünün teşekkülünde ve pıhtılaşma faktörlerinin sentezlenmesinde rolü vardır (3). Yapılan çalışmalarda maternal K vitamini eksikliğinin kraniyofasiyal gelişim üzerinde etkili olabileceği belirtilmektedir. Özellikle ilk trimesterde bu vitaminin eksikliği sonucunda yenidoğanda maksillofasial hipoplazinin ortaya çıktığı belirtilmektedir (41,42).

4.5. C vitamini (Askorbik asit)

Vücudun enfeksiyon ve toksinlere karşı korumasından sorumlu olan C vitamininin gebelikte gereksinimi, metabolizmanın hızlanmasına bağlı olarak artmıştır ve vücutta depolanmadığı için her gün belli bir miktar alınmalıdır (6). Çalışmalarda C vitamini eksikliğinin fetal ağırlıkta % 21 oranında düşüşe neden olduğu belirtilmektedir (43). Maternal C vitamini eksikliğinin fetal gelişim sırasında iskelet anomalilerine ve hematolojik sonuçlara yol açabileceği üzerinde durulmuştur. Vitamin eksikliği sonucunda fetusta morfolojik malformasyonlar gözlenmezken, uterus ve fetusta patolojiye neden olduğu, iskelet ossifikasyon düzeninde şiddetli bozulmalar gözlemlendiği fakat kalsifikasyon üzerinde etkili olmadığı belirtilmektedir (44,45).

4.6. B9 vitamini (Folik asit, Folat)

Fetusun merkezi sinir sisteminin gelişmesi için özellikle gebeliğin ilk haftalardan itibaren "B9 vitamini" yani folik asit alınması çok önemlidir. Folik asit eksikliğinde nöral tüp defekti (NTD) olgularının arttığı, annede megaloblastik anemi oluşumu ve buna bağlı olarak da DDA, prematüre doğum, ölü doğum ve maternal ölümlerin arttığı gözlenmiştir (6,46,47). İntrauterin yaşamın 4. haftasının sonuna kadar kapanması gereken nöral tüpün açık kalması sonucu anensefali, ansefaloşel, meningosel, meningomyelosel, spina bifida, hidrosefali gibi malformasyonlar görülebilir. Özellikle daha önce NTD'li çocuğa sahip olan annelere doğum öncesi dönemde folik asit takviyesi verilmesinin NTD sıklığını azalttığı belirtilmektedir (6,40). Planlı gebeliklerde gebeliğin ilk 3 ayı süresince 400 µg/gün folik asit kullanılması önerilmektedir [400 µg/gün tüm kadınlar, 1 mg/gün gebelikte, 4 mg/gün geçmişte NTD'li çocuk dünyaya getirmiş olan kadınların özellikle I. trimesterde alması gerekli doz] (5,11, 46,47). Folik asitin diyetle aşırı alınmasının ise vitamin B12 eksikliğine yol açabileceği vurgulanmıştır (6).

4.7. Diğer B-kompleks vitaminler (Tiamin (B1 vitamini), Riboflavin (B2 vitamini), Cobalamin (B12 vitamini), Niasin (PP vitamini, Nikotinik asit), Piridoksin (B6 vitamini), Pantotenik asit, Biotin)

Gebelikte, protein, demir, kalsiyum, C vitamini, magnezyum, fosfor, tiamin, riboflavin, niasin, pridoksin ve cobalamin tüketimindeki artışın gebeliğin erken dönemlerinde maternal ağırlık kazancına azalmaya, geç dönemlerinde ise küçük yağ depolanmalarına neden olduğu gözlenmiştir (48). Tiamin eksikliği periferik nöropatik lezyonların ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Şiddetli tiamin yetersizliğine intrauterin dönemde maruz kalan yenidoğanlarda bazal ganglionlar ve tr. piramidalis ile ilgili anomaliler görülebilmektedir (30). Nöral atrofi ve nöral hücre ölümleri santral sinir sisteminin ontogenesi sırasında tiamin yetersizliğinin sebep olduğu kaçınılmaz sonuçlardandır. Çalışmalarda intrauterin dönemde tiamin yetersizliğinin fetal hipokampus hücre boyutlarında azalmaya (%10.56) ve hücre yoğunluğunda ise daha şiddetli bir azalmaya (%27.20) neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca tiamin eksikliğinin teratojenik etkisini hücre atrofisinden çok hücre ölümlerine neden olduğuna dikkat edilmesi gerektiği belirtilmektedir (49). Maternal biotin ve tiamin eksikliği IUGG'den sorumlu olabilmektedir. Preterm biotin eksikliğine maruz yavrularda kısmen IUGG görülürken, her iki vitaminden yoksun olan grubun tüm fetal parametrelere bakıldığında şiddetli bir IUGG göstermekte olduğu belirtilmektedir (50). Yapılan hayvan çalışmaları sonuçlarında akut riboflavin (B2 vitamini) eksikliğinin çeşitli ekstremiteler, beyin, orafasiyal, gastrointestinal ve benzeri konjenital malformasyonlara neden olduğu belirtilmektedir (51). Cobalamin (B12 vitamini) insan beslenmesinde özellikle gebe beslenmesinde gerekli bir elementtir. B12 eksikliğinde gebelikte hızlı büyüyen dokulardan DNA sentezi yapılamaz. Sonuç olarak da megaloblastik anemi, doğumsal anomaliler ve sinir sisteminde olumsuzluklar oluşmaktadır (6,31,52). Piridoksin (B6 vitamini) eksikliğinde ise gözde re-

tinal tabakanın büyümesini etkilemektedir (31).

5. Mineraller

5.1. Kalsiyum (Ca)

Kalsiyum, gebeliğin 8. haftasından itibaren oluşmaya başlayan kemik ve dişlerin gelişimi için gerekli bir mineraldir. Gebeliğin ilerlemesiyle fetusun kalsiyum düzeyleri annedeki düzeylerin üzerine çıkar ve bu nedenle gebelik döneminde kalsiyum gereksinimi artmaktadır. Eğer anne yeterli miktarda kalsiyum almıyorsa, kemiklerden mobilize edilen kalsiyum fetusun ihtiyacını karşılamak üzere kullanılmakta ve bazı durumlarda gebe annede osteomalasi belirtileri teşekkül etmektedir (3). Hayvan deneylerinde kalsiyum embriyonik yaşamın başında gerekli bulunmuştur. Kalsiyum eksikliği genellikle son trimesterde erken doğum, gebeliğin hipertansif hastalığı gibi komplikasyonlara neden olabilir (35,36). Özellikle 25 yaşın altındaki gebelerde, kalsiyumun diyetle yetersiz alınmasının uzun vadede kemik mineralizasyonunda bozulmalara ve buna bağlı olarak menopozdan sonra osteoporoz ve kırık risklerinin artmasına neden olduğu bildirilmiştir. Ayrıca araştırmalarda gebelik sürecindeki yetersiz kalsiyum tüketiminin bebeğin gelişimini olumsuz yönde etkilediği, kalsiyum ilavesinin ise gebelikteki hipertansif hastalıkların riskini düşürdüğü saptanmıştır (53). Kalsiyumun fazla alınması gelişme geriliği, hiperparatiroidiye bağlı kalsiyum fazlalığı sonucunda ise yenidoğanda hipoparatiroidi ve hipokalsemi'ye neden olabilir (35,54).

5.2. Demir (Fe)

Gebelikte, fetüsün gereksinimleri ve kan hacmindeki artış nedeniyle demir gereksinimi 2. ve özellikle 3. trimesterde artmaktadır. Gebelerde demir absorpsiyonu artmaktaysa da diyetle alınan miktar gereksinimi karşılamaya yetmez. Bu nedenle gebeliğin ikinci yarısından itibaren annelerin Vücuttaki demir depolarının durumuna göre ek demir içeren preparatlar almaları önerilmektedir demir desteği gerekir (3, 55).

Gebelerde demir eksikliği; gebelikle ilgili olarak da maternal ve fetal mortalite ve morbiditede artma, DDA riskinde artma ve erken doğum gibi komplikasyonlara zemin hazırlar. Ayrıca bebekte motor gelişim ve koordinasyonda bozulma, büyüme gelişme geriliği, dil ve okul gelişiminde bozukluk, azalmış fiziksel aktivite, yorgunluk, dikkat eksikliği ve enfeksiyonlara karşı dirençte azalma gözlemlendiği belirtilmektedir (55). Beyin dokusu demir eksikliğine karşı çok hassastır. Perinatal dönemdeki demir eksikliğinin, omuriliğin beyin kıvrımlarının miyelizasyonunda, nörotransmitter sentezinde rol alan enzimler için ko-faktor olarak görev yapmaktadır (56). Ayrıca demir eksikliği anemisinin yeni doğan bebeğin sosyal, emosyonel ve kognitif gelişimini negatif yönde etkilediği belirtilmiştir (57). Demir eksikliği sadece demir metabolizmasını etkilemekle kalmaz aynı zamanda büyüme ve gelişmeyi düzenleyen plasental sitokinleri de etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda demir eksikliği gözlenen annelerin fetuslarının ve karaciğerlerinin normalden daha küçük, plasental/fetal ağırlık oranları ise daha büyük bulunmuştur (58). Bir çalışmada, demir eksikliği ve demir eksikliği anemisini önlemek için gebelikte alınması gereken en düşük demir dozunu tespiti amacıyla 427 gebe 4 gruba ayrılmıştır. Perinatal demir eksikliğinin postnatal dönemde demir eksikliği ve demir eksikliği anemisi prevalansını arttırdığı belirtilmektedir. Bu nedenle kadınlarda gebelik boyunca ve doğum sonrası demir eksikliği anemisinin önlenmesi için yeterli demir alımı ve özellikle II. trimesterden sonra demir ilavesinin önemi vurgulanmaktadır (59).

5.3. Çinko (Zn)

Büyüme ve gelişme, protein yapısındaki enzimlerin işlevleri, üreme için gerekli bir eser elementtir (6). Gebelik döneminde çinko gereksinimi önemli miktarda artmaktadır (3). Diyetteki çinko eksikliğinin IUGR, ölü doğumlar ve doğumsal anomalilere neden olduğu çoğu çalışmada vurgulanmıştır (6).

Gebelikte plazma ve saç çinko yoğunluğu %30 kadar azalmakta ve nöral tüp kapanma-

sı, hücrelerin büyüme ve farklılaşması bozulmaktadır. NTD'li bebeği olan annelerde yapılan çalışmalarda saç çinko, demir ve magnezyum düzeylerinin de oldukça düşük olduğu ve bu annelerin besin tüketimleri incelendiğinde %72'sinin çinkoyu yetersiz tükettikleri saptanmıştır (6). Serumda çinko düzeyleri düşük olan kadınlarda IUGG daha sık izlenmektedir. Diyetle yüksek doz çinko alınımının iskelet anomalilerine neden olduğu, açık NTD'i olan gebe kadınların amniyon sıvısı çinko oranlarının yüksek bulunduğu çalışmalarda gösterilmiştir (35).

5.4. Bakır (Cu)

Yapılan çalışmalarda bakırdan yetersiz beslenmenin anemi, arkus aorta anevrizması, osteoporoz ve diğer iskelet lezyonları, deri ve saçta anomalilere neden olduğu belirtilmektedir. Gebelik döneminde annenin alacağı bakır ilavesi bu hastalıkları önleyebilmektedir. Ayrıca hayvan çalışmaları sonucunda yavrularda enzootik ataksi'ye (spastik paralizi, arka ayaklarda koordinasyon bozukluğu, konvülsiyon ve körlükle karakterizedir) ve intrauterin dönem kökenli Menkes hastalığına sebep olduğu belirtilmektedir. Bu hastalık perinatal periyotta hipotermi, nöral dejenerasyon, deri ve saç anomalileri, bağ dokusu, kemik kırıkları ve yaygın vasküler anomaliler gibi birçok semptomu yol açar. Bakır yetersizliğine çiftleşme öncesi maruz kalınması üremede yetersizliğe ve erken embriyonel dönemde ise ölümlere neden olur. Gebelikte maternal bakır yetersizliği insanlarda teratojenik etki göstermektedir ve fetuslarda büyük yapısal anomalilere, iskelet, pulmoner ve kardiyovasküler defektleri içeren anomalilere neden olmaktadır. Prenatal bakır eksikliğinin neden olduğu akciğer anomalileri sonucunda yenidoğanların %35'inde respiratuvar distres sendromu görülmektedir ve bu durum beyin nörokimyasını etkilemektedir. İntrauterin dönemde bakır eksikliğine maruziyetin yavrularda noradrenalin seviyesinde düşüşe ve bölgesel dopamin seviyesinde artışa neden olduğu, yavruların yaşam süresini kısalttığı çalışmalarda ortaya konmuştur. Ayrıca bakır eksikliğine prenatal ve laktasyon döneminde

maruz kalınması uzun dönemli kardiyak anomalilere ve immün sistemin baskılanmasına neden olmaktadır (58). Bunların yanında 2003 yılında yapılan bir çalışmanın sonucunda gebelikte yetersiz bakır alımının konjenital anomalileri etkilemediği gösterilmiştir (60).

5.5. İyot

İyot insan vücudunda çok az miktarlarda bulunan eser bir elementtir. Gebelerin iyot gereksinimleri karşılanmaması durumunda iyot eksikliğine bağlı olarak bebeklerde doğumsal anomaliler ortaya çıkmaktadır. Fetusta iyot yetersizliği düşükler, ölü doğumlar, perinatal ölümler, ağır gelişme, cücelik, hipotiroidi, zekâ geriliği, konjenital sağırılık ve serebral palsi gibi sorunlara neden olmaktadır (6). Konjenital olarak tiroid hormon eksikliği olan bu bebeklerde fizik ve mental gelişme geriliği, kemiklerde ve yumuşak dokularda distrofi belirtileri mevcuttur (3). Gebelik döneminde ileri derecede iyot yetersizliği durumunda olan annelerin doğan çocuklarında endemik kretilizm belirtileri görülmektedir (61).

5.6. Magnezyum (Mg)

Birçok önemli enzimin yapısına katılan magnezyumun gebelikteki etkileri tam olarak bilinmemektedir (3).

5.7. Flor (F)

Kemik, diş, tiroid bezi ve deri dokularında yer alan bu mineral özellikle diş mineralinin sertleşmesinde ve dişlerin çürümeye karşı korunmasında rol oynamaktadır. Gebelik döneminde floridli tabletlerin ağız yoluyla alınmasının bebek ve annede diş çürümelerini önlemede yararlı olduğu belirtilmektedir (3).

5.8. Klor

Klor genellikle su dezenfeksiyonunda kullanılan halojen bir gazdır. Yüksek doz klorun sperm baş anomalilerine neden olduğu ve anti-tiroid bir madde etkisinde olduğu belirtilmektedir. Bunun yanında gebelikte yüksek dozda klor alımının konjenital anomali sıklığında bir artış olmadığı belirtilmektedir (3).

5.9. Selenyum (Se)

Vücut hücre ve dokularında bulunan selenyumun E vitamini ile birlikte yetersiz olduğu durumlarda hayvan ve insanlarda çeşitli patolojik durumlar oluşmaktadır. Gebelikteki etkileri bilinmemektedir (3).

Sonuç

Gebelik öncesi ve gebelikte sağlıklı ve dengeli beslenmenin fetal büyüme ve gelişim üzerinde etkilerinin olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konulmuştur. Gebelikte besin öğelerinin dengeli bir şekilde tüketilmesi gerektiğinin sıkça vurgulandığı çalışmalarda besin öğelerinin eksikliği ya da fazlalığı durumlarının prenatal ve postnatal etkilerinden bahsedilmektedir. Özellikle protein yetersizliğinin

fetal gelişimin her evresinde ve hemen hemen bütün fetal sistemler üzerinde etkili olduğu göze çarpmaktadır. Besin öğelerinin büyük bir kısmı üzerinde çalışmalar devam ederken vücut için gerekli olan bazı besin öğesinin gebelik döneminde fetuslar üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemekte ve merak edilmektedir. İntrauterin dönemde fetusun daha sağlıklı büyümesi için maternal beslenmenin içinde bulunduğu parametreler ile ilgili yapılacak çalışmaların ayrıntılarına ihtiyaç duyulmaktadır. Fetus gelişiminde fetal büyümeye menfi yönde etki eden maternal beslenmenin daha iyi tanımlanması, obstetri, perinatoloji ve yeni doğan gibi tıbbi branşlarda teşhis ve tedaviye daha fazla katkıda bulunacaktır.

KAYNAKLAR

1. Varol FG, Sayın NC. Fetal Büyüme. İçinden: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A. Obstetrik maternal fetal tıp ve perinatoloji. Medikal Nobel. Ankara,2001; 1040-54.
2. Baysal A. Beslenme. Hatipoğlu Yayınevi. 7. baskı, Ankara,1997; 9-474.
3. Köksal O. Gıda ve Beslenme. Erciyes Üniversitesi Yayınları, No:130 Kayseri, 2001; 1-507.
4. Özer S, Gebelik Döneminde Beslenme. http://www.ism.gov.tr/indir/gebe_beslenme.si.ppt, 07.06.2006.
5. Jakson AA, Bhutta ZA, Lumbiganon P. Nutrition as a preventive strategy against adverse pregnancy outcomes. J Nutr 2003;133:1589-91.
6. Köksal G, Gökmen H. Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi. Hatipoğlu Yayınları, Ankara, 2000; 15-825.
7. Mahajan SD, Singh S, Shah P, Gupta N, Kochupillai N. Effect of maternal malnutrition and anemia on the endocrine regulation of fetal growth. Endocr Res 2004;30:189-203.
8. Villar J, Altobelli L, Kestler E, Belizan J. A health priority for developing countries: the prevention of chronic fetal malnutrition. Bull World Health Organ 1986;64:847-51.
9. Osgerby JC, Wathes DC, Howard D, Gadd TS. The effect of maternal undernutrition on ovine fetal growth. J Endocrinol 2002;173:131-41.
10. Chen CM, Wang LF, Su B. Effects of maternal undernutrition during late gestation on the lung surfactant system and morphometry in rats. Pediatr Res 2004; 56: 329-35.
11. Williamson CS. Nutrition in pregnancy. Nutrition Bulletin. British Nutrition Foundation. 2006;31:28-59.
12. Lechtig A, Yarbrough C, Delgado H, Habicht JP, Martorell R, Klein RE. Influence of maternal nutrition on birth weight. Am J Clin Nutr 1975;28:1223-33.
13. Moore VM, Davies MJ, Wilson KJ, Worsley A, Robinson JS. Dietary composition of pregnant women is related to size of the baby at birth. J Nutr 2004;134:1820-26.
14. Mitchel EA, Robinson E, Clark PM, Becroft DMO, Glavish N, Pattison NS, Pryor JE, Thomson JMD, Wild CJ. Maternal nutritional risk factors for small for gestational age babies in a developed country: a case-control study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004; 89:431-35.
15. Rogers I, Emmett P, Ness A, Golding J. Maternal fish intake in late pregnancy and the frequency of low birth weight and intrauterine growth retardation in a cohort of British infants. J Epidemiol Community Health 2004;58:486-92.
16. Armitage JA, Taylor PD, Poston L. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. J Physiol 2005;3-8.

17. Armigate JA, Lakasing L, Taylor PD, Balachandran AA, Jensen RI, Dekou V, Ashton N, Nyengaard JR, Poston L. Developmental programming of aortic and renal structure in offspring of rats fed fat-rich diets in pregnancy. *J Physiol* 2005;171-184.
18. Department of nutritional sciences. Universty of Wisconsin-Madison. Biology of malnutrition. <http://www.nutrisci.wisc.edu/ns350/PPTs/BioMalnutritionP3.ppt>, 08.06.2006.
19. Zambrano E, Rodriguez-Gonzalez GL, Guzman C, Garcia-Becerra R, Boeck L, Diaz L, Menjivar M, Larrea F, Nathanielsz PW. Maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *J Physiol* 2005;15;563(Pt 1):275-84.
20. Zambarno E, Rodriguez-Gonzales GL, Guzman C, Garcia-Becerra R, Boeck L, Diaz L, Menejivar M, Larrea F, Nathanielsz PW. A maternal low protein diet during pregnancy and lactation in the rat impairs male reproductive development. *J Physiol* 2005;275-84.
21. Zamenhof S, Van Marthens E. Hormonal and nutritional aspects of prenatal brain development. *UCLA Forum Med Sci* 1971;14:329-59.
22. Tonkiss J, Foster GA, Galler JR. Prenatal protein malnutrition and hippocampal function: partial reinforcement extinction effect. *Brain Res Bull* 1991;27:809-13.
23. King RS, DeBassio WA, Kemper TL, Rosene DL, Tonkiss J, Galler JR, Blatt GJ. Effects of prenatal protein malnutrition and acute postnatal stress on granule cell genesis in the fascia dentata of neonatal and juvenile rats. *Brain Res Dev Brain Res* 2004;150:9-15.
24. Galler JR, Tonkiss J, Maldonado-Irizarry CS. Prenatal protein malnutrition and home orientation in the rat. *Physiol Behav* 1994; 55:993-6.
25. Joshi S, Garole V, Daware M, Girigosavi S, Rao S. Maternal protein restriction before pregnancy affects vital organs of offspring in Wistar rats. *Metabolism* 2003;52:13-8.
26. Oreffo ROC, Lashbrook B, Roach HI, Clarke NMP, Cooper C. Maternal protein deficiency affects mesenchymal stem cell activity in the maternal developing offspring. *Bone* 2003;33;100-7.
27. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen UDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995; 333:1369-73.
28. Mehta G, Roach HI, Langley-Evans S, Taylor P, Reading I, Oreffo ROC, Aihie-Sayer A, Clarke NMP, Cooper C. Intrauterine exposure to a maternal low protein diet reduces adult bone mass and alters growth plate morphology in rats. *Calcif Tissue Int* 2002;71:493-8.
29. Hobel C, Culhane J. Role of psychosocial and nutritional stress on poor pregnancy outcome. *Am S Nutr Science* 2003;1709-17.
30. Mori M, Wilber JF, Nakamoto T. Protein-energy malnutrition during pregnancy alters caffeine's effect on brain tissue of neonate rats. *Life Sciences* 1984;35:2553-60.
31. Ramakrishna T. Vitamins and brain development. *Physiol Res* 1999;48:175-87.
32. West KP Jr, Katz J, Khattry SK, Leclera SC, Pradhan EK, Shrestha SR, Cannon PB, Dali SM, Christian P, Pokhrel RP, Sommer A. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. *Br Med J* 1999;318:570-575.
33. Marlier A, Gilbert T. Expression of retinoic acid-synthesizing and -metabolizing enzymes during nephrogenesis in the rat. *Gene Expr Patterns* 2004;5:179-85.
34. Downie D, Antipatis C, Delday MI, Maltin CA, Sneddon AA. Moderate maternal vitamin A deficiency alters myogenic regulatory protein expression and perinatal organ growth in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288:73-9.
35. Atasü T, Gezer A, Erel T. Gebelik ve çevresel etkiler. İn: Atasü T. Gebelikte fetusa ve yenidoğana zararlı etkenler. Nobel Tıp Kitapevleri 2. baskı, 2000;477-520.
36. Feron F, Burne THJ, Brown J, Smith E, McGrath JJ, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D3 deficiency alters adult brain development. *Brain Research Bulletin* 2005;65:141-8.
37. McGrath J. Does 'imprinting' with low prenatal vitamin D contribute to risk of various adult disorders?. *Med Hypotheses* 2001;56:367-71.
38. McGrath J, Eyles D, Mowry B, Yolken R, Buka S. Low maternal vitamin D as risk factor for schizophrenia: a pilot study using banked sera. *Schizophr Res* 2003; 63:73-8.
39. Chan DK, Lim MS, Choo SH, Tan IK. Vitamin E status of infants at birth. *J Perinat Med* 1999;27:395-8.
40. Fall CHD, Yajnik CS, Rao S, Davies AA, Brawn N, Farrant HJ. Micronutrients and fetal growth. *J Nutr.* 2003;133:1747-56.
41. Howe AM, Webster WS. Vitamin K its essential role in craniofacial development. A review of the literature regarding vitamin K and craniofacial development. *Aust Dent J* 1994;39:88-92.
42. Howe AM, Lipson AH, Sheffield LJ, Haan EA, Haliday JL, Jenson F, David DJ, Webster WS. Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and a possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 1995;58:238-44.

43. Ramirez RJ, Hubel CA, Novak J, DiCianno JR, Kagan VE, Gandley RE. Moderate ascorbate deficiency increases myogenic tone of arteries from pregnant but not virgin ascorbate-dependent rats. *Hypertension* 2006;47:454-60.
44. Wegger I, Palludan B. Vitamin C deficiency causes hematological and skeletal abnormalities during fetal development in swine. *J Nutr* 1994;124:241-8.
45. Chen TL, Raisz LG. The effects of ascorbic acid deficiency on calcium and collagen metabolism in cultured fetal rat bones. *Calcif Tissue Res* 1975;17:113-27.
46. Czeizel AE. Controlled studies of multivitamin supplementation on pregnancy outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678:266-275.
47. Mahomed K, Williams MA, Woelk GB, Jenkins-Woelk L, Mudzamiri S, Longstaff L, Sorensen TK. Risk factors for pre-eclampsia among Zimbabwean women: maternal arm circumference and other anthropometric measures of obesity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:253-262.
48. Rush D, Sloan NL, Leighton J, Alvir JM, Horvitz DG, Seaver WB, Garbowski GC, Johnson SS, Kukla RA, Holt M et al. The National WIC Evaluation: evaluation of the Special Supplemental Food Program for Women, Infants, and Children. V. Longitudinal study of pregnant women. *Am J Clin Nutr* 1998;48:439-83.
49. Ba A, N'Douba V, D'Almeida MA, Seri BV. Effects of maternal thiamine deficiencies on the pyramidal and granule cells of the hippocampus of rat pups. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2005;65: 387-98.
50. Levin SW, Roecklein BA, Mukherjee AB. Intrauterine growth retardation caused by dietary biotin and thiamine deficiency in the rat. *Res Exp Med (Berl)* 1985;185:375-81.
51. Kalter H. Analysis of the syndrome of congenital malformations induced in genetically defined mice by acute riboflavin deficiency. *Teratog Carcinog Mutagen* 1990;10:385-97.
52. Sugita Y, Yamauchi H, Omine M, maekawa T. Elevated deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase (dUTPase) activity in the cobalamin-deficient megaloblastic bone marrow cells. *Int J Hematol*. 1996;64:203-12.
53. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Calcium supplements during pregnancy for prevention of hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006. Issue 3.
54. Prentice A. Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1994;59: 477-83.
55. Gebelikte demir destek programı uygulaması. TC Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü. Genelge 2005/147 http://www.bsm.gov.tr/mevzuat/docs/G_29092005_1pdf, 02.05.2007
56. Batro J, Seth PK. Effects of iron deficiency on developing rat brain. *Indian J Biochem.* 2002;17:108-14.
57. Bread JL. Does iron deficiency cause low birth weight, prematurity, anemia, and mortality in early infancy?. In: Delange FM, West KP Jr. Micronutrient deficiencies in the first months of life. Nestle Nutrition Workshop Series Pediatric Program, 2003;52:129-41.
58. Gambling L, McArdle HJ. Iron, copper and fetal development. *Proceeding of the Nutrition Society* 2004;64:553-62.
59. Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg K-E, Graudal N, Pedersen P, hertz J. Iron prophylaxis during pregnancy- How much iron is needed? A randomized dose- response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:238-47.
60. Keen CL, Hana LA, Lanoue L, Uriu-Adams JY, Rucker RB, Clegg MS. Developmental consequences of trace mineral deficiencies in rodent: Acute and long-term effects. *J Nutr* 2003;133: 1477-80.
61. Mahomed K, Gülmezoglu A. Maternal iodine supplements in areas of deficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000. Issue 2.