T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU GEBELERDE 25-(OH) D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Narin Ece Rol

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU GEBELERDE 25-(OH) D VİTAMİNİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Narin Ece Rol

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Alev Atış Aydın

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL-2023

TEŞEKKÜR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ndeki uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, sonsuz enerjisi ve bilgisi ile hepimizi aydınlatan çok sevgili Prof. Dr. Alev Aydın hocama, sayın Doç. Dr. Hüseyin Kıyak'a, sevgili Op. Dr. Sibel Gülova hocama; hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen ve daima tecrübeleri ile bizi aydınlatan ve eğitimime çok büyük katkılar sağlayan sevgili Doç. Dr. Cengiz Andan' a, Op. Dr. Erdal Girgin'e, Op. Dr. Aylin Öztarhan'a, Op. Dr. Erhan Toy'a, Op. Dr. Savaş Gündoğan'a, Op. Dr. Betül Koç'a;

Tezime vermiş olduğu sonsuz destekten ötürü çok kıymetli Op. Dr. Gül Özel Doğan 'a;

Tabii ki aynı mesleği yapmaktan dolayı çok büyük onur duyduğum ve mesleğe dair pek çok şey öğrendiğim Op. Dr. Sadık Gündüz'e, Op. Dr. Zuat Acar abime;

Bana mesleğe dair çok şey öğretmiş olan sevgili kıdemlilerime; birlikte çalıştığım, çalışkan, emektar bütün asistan arkadaşlarıma ve doğumhane, servis, poliklinik, acil hemşirelerine, çalışkan tıbbi sekreterlerimize, sevgili ameliyathane hemşire ve personel ekibine

Daima desteğini, sevgisini, şefkatini hissettiğim, bu zamanlara gelmemdeki en büyük emek sahibi ve destekçim olan, yıllarca neredeyse benimle birlikte tıp fakültesini okumuş ve nöbet tutmuş, gururlandırmaktan dolayı onur duyduğum iki muhteşem insana, kelimelerle ifade edemeyeceğim sonsuz yoğun hislerle, sevgili anneme ve babama,

Hayatta tüm zorlukları birlikte aşmış ve aşacak, birlikte yürüdüğümüz bu yolda her anımızın birlikte geçtiği, bana canımdan yakın kız kardeşim Bilge'ye

Ve her zaman sevgisini ve desteğini yanımda hissettiğim sevgili nişanlım Burak Çakmak'a

Sonsuz teşekkürlerle.

Dr. Narin Ece Rol

İstanbul - 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
KISALTMALAR iii
TABLOLAR iv
ŞEKİLLER v
ÖZET vi
ABSTRACT vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
3. GEREÇ ve YÖNTEM 19
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 28
6. SONUÇ 32
7. KAYNAKÇA 33

KISALTMALAR

GDM : Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Tip 2 DM : Tip 2 Diyabetes Mellitus

OGTT : Oral Glikoz Tolerans Testi

ACOG : Amerikan Kadın Hastalıkları Derneği

DKA : Diyabetik Ketoasidoz

ADA : Amerikan Diyabet Derneği

HAPO : Hiperglisemi ve Gebelik Sonuçları Çalıştayı

DBP : D vitamini Bağlayıcı Protein

25-(OH) D : 25 Hidroksi D vitamini

1,25-(OH) D : 1-25 Hidroksi D vitamini

HOMA-IR : Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

TABLOLAR

Tablo 1: 75 gr OGTT'ye göre GDM Tanı Kriterleri 5
Tablo 2: 100 gr OGTT' ye göre GDM Tanı Kriterleri 6
Tablo 3: Vitamin D Metabolizması..... 15
Tablo 4: Genel Popülasyondaki Vitamin D Sınır Değerleri 16
Tablo 5: GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikler Açısından Karşılaştırılması..... 23
Tablo 6: GDM ve Kontrol Grupları Arasındaki 25-(OH) D vitamini Karşılaştırması 24
Tablo 7: GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verilere Göre 25- (OH) D Vitamini Seviyelerinin Karşılaştırılması..... 26

ŞEKİLLER

Şekil 1: İnsülin Analogları 11
Şekil 2: GDM ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH) D Vitamini Düzeyleri 25
Şekil 3: GDM ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH) D Vitamini Düzeyleri 25
Şekil 4: GDM Grubundaki Serum 25-(OH) D Vitamini Seviyesi 27

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebelikte 25-(OH) D vitamini seviyelerinin gestasyonel diyabet ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç Ve Yöntem: Tek merkezli ve prospektif olan bu çalışmaya 1 Mart 2023- 1 Haziran 2023 tarihleri arasında hastanemize kan şeker takibi ya da doğum amacıyla başvuran, gebelik haftası 28-40 hafta arasında olan, gestasyonel diyabet tanılı 60 adet gebe hasta grubunu; aynı gebelik haftalarında başvurup gestasyonel diyabeti olmayan gebe ve benzer yaş aralığında olup gebe olmayan toplam 148 kadın hasta da kontrol grubunu oluşturmuştur. Tüm hastaların demografik özellikleri, gebelik bilgileri ve tıbbi geçmişleri kaydedildi. Hastalardan alınan serum örneklerinde 25-(OH) D vitamini düzeyleri ölçüldü.

Bulgular: Serum 25-(OH) D vitamini seviyeleri; gestasyonel diyabetli gebeler, gestasyonel diyabeti olmayan gebeler ve aynı yaş kadın hasta grupları arasında karşılaştırılmıştır. GDM'si bulunan hasta grubunda 25-(OH) D vitamini seviyesi ortalama (10,81±9,24), GDM si olmayan kontrol grubu gebelerde ortalama (10,41±7,49) ve gebe olmayan kontrol grubu kadın hastalarda ortalama (11,56±7,25) olarak sonuçlanmıştır. (p= 0,203) Bu sonuçlara bakılarak gruplar arasında 25-(OH) Vitamin D seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Buna rağmen tüm gruplarda 25-(OH) 25-(OH) D vitamini eksikliği belirgindir.

Sonuç: 25-(OH) D vitamini yetersizliği anne ve yenidoğan için oldukça önemli bir sağlık sorunudur. Yaptığımız çalışma sonucunda 25-(OH) D vitamini eksikliğinin GDM oluşumu üzerine anlamlı etkisinin olmadığı sonucuna varmış olmakla birlikte; taradığımız tüm hastalarda 25-(OH) D vitamini düzeylerinin oldukça düşük olduğunu ve D vitamini takviyesinin önemini vurguladık.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabet, 25-(OH)Vitamin D, Oral Glukoz Tolerans Testi

ABSTRACT

Objectives: The purpose of this study is to examine the association of maternal serum 25- (OH)Vitamin D concentrations with gestational diabetes mellitus.

Methods: In this single-centered and prospective study, 60 pregnant patients with a diagnosis of gestational diyabetes who applied at their 28-40 gestational week to our hospital between March 1, 2023 and June 1, 2023 for blood sugar monitoring or delivery; Pregnant women at similar gestational weeks without gestational diabetes and a total of 148 female patients of similar age who were not pregnant formed the control group. Demographic characteristics, pregnancy information and medical histories of all patients were recorded. 25- (OH)Vitamin D levels were measured in serum samples taken from the patients.

Results: Serum 25-(OH) vitamin D levels; were compared between pregnant women with gestational diabetes, pregnant women without gestational diabetes and non-pregnant female patient groups of the same age. The mean 25-(OH) vitamin D level in the patient group with GDM (10.81±9.24), the mean (10.41±7.49) in the control group without GDM, and the mean in the non-pregnant control group female patients (11.56±7.25). (p= 0.203) Based on these results, there was no statistically significant difference in 25-(OH) Vitamin D levels between the groups. Despite this, 25-(OH) vitamin D deficiency was evident in all groups.

Conclusion: 25-(OH) vitamin D deficiency is a very important health problem for mother and newborn. As a result of our study, we concluded that 25-(OH) vitamin D deficiency does not have a significant effect on the formation of GDM; and we emphasized that 25-(OH) vitamin D levels were quite low in all the patients we screened and the importance of vitamin D supplementation.

Key Words: Gestational diabetes, Vitamin D deficiency, Oral glucose tolerance test

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), ilk olarak gebelik sırasında saptanan çeşitli derecelerde glukoz intoleransı olarak tanımlanır ve olumsuz maternal ve fetal sonuçlarla ilişkilidir. Son birkaç on yılda, GDM yaygınlığı sürekli artmış olup, halk sağlığı için giderek daha büyük bir endişe kaynağı oluşturmaktadır (2).

25-(OH) D vitamin, yağda çözünen bir vitamin olup, son yıllarda kemik sağlığı başta olmak üzere çeşitli fizyolojik süreçlerdeki potansiyel rolü nedeniyle önemli bir dikkat çekmektedir (2,3). 25-(OH) D vitamini eksikliği, tüm yaş ve gruplardaki insanları etkileyen küresel bir sağlık sorunudur. 25-(OH) D vitaminii eksikliğinin, diyabet gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmektedir . Yeni ortaya çıkan kanıtlar, 25-(OH) D vitaminii eksikliğinin, GDM'nin patogenezinde ve yönetiminde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir (4).

25-(OH) D vitamini eksikliğinin GDM üzerindeki etkilerini anlamak, bu durumun önlenmesi, teşhisi ve yönetimi açısından değerli bilgiler sunabilir. Araştırmamızın amacı gestasyonel diyabetli hastalarda serum 25-(OH) D vitamini düzeylerinin sağlıklı gebelere ve aynı yaş grubunda olup gebe olmayan kadın hastalara göre farklı olup olmadığını saptamak ve bunun sonucunda gebelik kontrolleri sırasındaki rutin değerlendirmelerde 25-(OH) D vitamini değerinin önemini ortaya koymaktır.

Diğer bir amacımız ise gestasyonel diyabetten korunmaya yönelik gebelik boyunca atılacak adımların önemini belirlemektir. Bu tez, mevcut literatürü kapsamlı bir şekilde gözden geçirmeyi, mevcut kanıtları değerlendirmeyi ve D vitamini eksikliğinin GDM bağlamında olası klinik sonuçları üzerine ışık tutmayı amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANIMI

Gestasyonel kelimesi gebeliğin indüklediği diyabeti anlamına gelmektedir. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelik sırasında fark edilen herhangi bir derecede glukoz intoleransı olarak tanımlanır (1,2). Tüm gebeliklerin yaklaşık %7'si GDM ile komplike hale gelir ve yılda 200.000'den fazla vakaya neden olur. Prevalans, çalışılan popülasyona ve kullanılan tanısal testlere bağlı olarak tüm gebeliklerin %1 ila %14'ü arasında değişebilir. (1,3) Gestasyonel diyabet uzun yıllardır araştırmacıların bildiği bir durum olsa da; tanı ve tarama yöntemleriyle ilgili halen fikir birliği oluşmamıştır.

Ulusal Sağlık ve Beslenme Değerlendirmeleri Anketi 4' ün (NHANES) sonuçlarında göre, gebe olmayan yetişkin 1500'den fazla kadını içeren analizlerde Karve ve Hayward (2010), bozulmuş açlık glikozu ya da glikoz intoleransı bulunanların yalnızca %4,8' inin tanılarının farkında olduğu ortaya çıkmıştır. (22) Geçmişte şiddetli hiperglisemi ile nadiren komplike olmasına rağmen, dünya çapında yaygınlaşan diyabet ve obezite salgınları ve özellikle obezite ve erken başlangıçlı diyabetin de yaygın olduğu bölgelerde daha geç yaşta çocuk doğurmaya yönelik toplumsal eğilim görülen hiperglisemi oranlarını arttırmıştır. Ayrıca önemli olarak gestasyonel diyabeti bulunan kadınların yarısından fazlasında sonraki 20 yıl içerisinde aşikar diyabet oluşacağı da ortaya konmuştur. (5, 22) Bu durum, gestasyonel diyabet tarama ve tedavisinin öneminin altını çizmektedir.

GDM ile komplike olmuş gebelikler, sezaryen ve operatif vajinal doğum, makrozomi, omuz distosisi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi ve hiperbilirubinemi riskini artırdığından hem anne hem de yenidoğan için oldukça önemlidir. Gestasyonel diyabeti olan anne bebeklerinin aynı zamanda erken çocukluk çağı dönemlerinde de obezite, bozulmuş glukoz toleransı ya da diyabet geliştirme oranlarının, sağlıklı anne bebeklerine göre daha yüksek olduğu ortaya konmuştur. (7)

İlk poliklinik başvurusunda GDM için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek GDM riski taşıyan kadınlar (belirgin obezite, 25 yaşından büyük olmak, anormal glikoz metabolizmasıyla ilgili hastalık öyküsü, glikozüri veya ailede güçlü bir diyabet öyküsü ya da yüksek diyabet oranlarına sahip etnik gruplardan köken almak)

mümkün olan en kısa sürede glikoz testinden geçmelidir. Bu ilk taramada kan şekeri regüle olan hastalar, 24 ila 28. gebelik haftaları arasında tekrar test edilmelidir. (1,3,7)

2.1.1 Epidemiyoloji ve Patofizyoloji

GDM için tarama standartlarında ve tanı kriterlerinde fikir birliği olmaması nedeniyle, ülkeler ve bölgeler arasındaki yaygınlığı karşılaştırmak zordur. GDM'nin belgelenmiş prevalansı, dünya çapında %1 ile %30 arasında değişir. GDM prevalansının en yüksek görüldüğü yerler Orta Doğu ve bazı Kuzey Afrika ülkeleri (median %15, 2), olmakla birlikte bunu Güneydoğu Asya, Batı Pasifik, Güney ve Orta Amerika, Sahra Altı Afrika ve Kuzey Amerika ve Karayipler takip etmektedir. En düşük GDM prevalansı ve yaygınlıktaki en geniş varyasyon Avrupa'da görülmektedir (median %6, 1). (5)

GDM'nin altında yatan metabolik anomaliler insülin direncindeki artış ve β-hücrelerinde gelişen defekttir. Bu kusurlar, çoğu vakada, özellikle yüksek diyabet ve obezite oranlarına sahip popülasyonlarda, büyük olasılıkla gebe kalmadan önce mevcuttur. (7) İnsülin direnci bir seviyeye kadar tüm gebeliklerde izlenen normal bir süreçtir; ancak bazı kadınların bunu telafi edememesi sonucunda GDM gelişir. (1,7) Gebelik sırasındaki metabolik adaptasyonlar, β-hücreleri üzerinde ek stres oluşturur. GDM öyküsü olan kadınlarda gebelikten sonraki yıllarda artan Tip 2 DM riski, hem önceden var olan (genellikle teşhis edilmemiş) temel anormalliklerle hem de GDM gebeliği sırasında aşırı kilo alımı ve insülin direncinde artış gibi faktörlerle ilişkili ilerleyici β-hücre disfonksiyonuyla ilişkilidir. GDM'li kadınların sadece küçük bir kısmında (% 2-13) spesifik β-hücre antijenlerine karşı antikorlar bulunurken; yaklaşık %5'inde GCK (glukokinaz) enzimindeki mutasyonlarla ilişkili diyabetin monogenik varyantları bulunur. (7)

2.1.2 Tarama ve Tanı

Gestasyonel diyabet, klinisyen ve araştırmacıların uzun yıllar ilgi alanındaki bir konu olmuştur. Tüm araştırmacılardaki ortak kanı; gebenin ilk poliklinik ziyaretinde risk faktörleri belirlenmeli ve hastaya spesifik tarama ve tedavi yöntemleri seçilmelidir. Gebede obezite, önceki gebeliklerinde GDM öyküsü, glikozüri ya da aile öyküsünde diyabet bulunması halinde bu hastanın yüksek risk grubunda olduğunu

gösterir ve bu ilk başvuruda kan glikoz değerlendirilmesi yapılmalıdır. Eğer glikoz sonucu normal sınırlar içerisinde gelirse, 24-28. haftalar arasında OGTT yapılmalıdır. Bir gebede açlık kan glikoz değeri ≥126 ya da tokluk kan glikoz değeri ≥ 200 olması diyabet açısından tanı koydurucudur. (4)

Kırk yıldan fazladır süren araştırmalara rağmen, 24-28. Haftalar arasında yapılan gestasyonel diyabet taramalarından hangisinin optimum olduğuna karşıt görüşler sebebiyle henüz evrensel bir karar alınamamıştır. Tarama yöntemi tek aşamalı test (2 saat süren, 75 gr oral glikoz tolerans testi- OGTT) ya da iki aşamalı test (3 saat süren, önce 50 gr oral glikoz ile tarama yapılıp ardından 100 gr ile tanı konulan OGTT) olarak yapılabilir.

Tek aşamalı test Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu (İADPSG) tarafından geliştirilmiş ve birçok uluslararası organizasyonlar tarafından da kabul görmüştür. Bu test Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından da onaylanmıştır ve Avrupa, Avustralya ve Asya' da kullanılmaktadır. İki aşamalı test ise Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Birliği (ACOG) ve Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından benimsenmiş olup Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanılmaktadır. Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Birliği, ACOG ve İADPSG nin stratejilerini modifiye edip kendi ülkelerinde kullanmaktadır. Sonuç olarak birçok ülke GDM tarama testi kılavuzlarına uyum sağlamıştır.

Tek aşamalı test (75 gr OGTT): Bu test 75 gr glikoz yüklemesini baz alarak yapılan bir tarama testidir. Bu yükleme miktarı ayrıca gebe olmayan hastalarda diyabet ve bozulmuş glikoz toleransı teşhisi konmasında da kullanılmaktadır. (7) GDM ile ilgili yapılan en büyük çalışmalardan biri olan Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçlar (HAPO) çalışmasına göre oluşturulmuş bu tarama yönteminde GDM tanısının eşik sınırı düşürülmüştür. Bu teste göre hastadan 12 saatlik açlık sonrası alınan kan glikozu 0. Dakika olarak değerlendirilir. Bu ilk kan alımından sonra 75 gr'lık OGTT solüsyonu hasta tarafından içilir ve bundan 1 saat ve 2 saat sonra alınan kan şeker glikoz değerleri ölçülür. Bu değerlerin normal sınıra eşit ya da sınırın üzerinde olması hastada GDM tanısını doğrular.

Tablo 1: WHO'ya göre 75 gr OGTT Testi ile GDM Tanı Kriterleri (1)

Açlık Plazma Glikozu	5.1-6.9 mmol/L **(92-125 mg/dL)**
75 gr oral glikoz yüklemesinden 1 saat sonra	≥ 10.0 mmol/L **(180 mg/dL)**
75 gr oral glikoz yüklemesinden 2 saat sonra	8.5-11.0 mmol/L **(153-199 mg/dL)**
Plazma açlık glikozu ≥ 126 mg/dL, ve/veya **OGTT nin 2. Saatinde plazma glikozu ≥ 200** mg/dL, ve/veya **rastgele bakılan plazma glikozu ≥ 200 mg/dL** ise GDM tanısı konmuş olur.	

Bu kriterlerlerden 1 ya da 2 tanesinin bulunması gebeliğin herhangi bir döneminde gestasyonel diyabet tanısını koyar.

İki Aşamalı Test (100 gr OGTT): Bu test hastanın açlık durumundan bağımsız olarak gerçekleştirilir. Hasta 24-28. Haftalar arasında başvurur ve hastaya ilk olarak 50 gr glikoz solüsyonu tükettirilir. Aradan 1 saat geçtikten sonra hastanın serum glikoz konsantrasyonu değerlendirilir. Plazma glikoz seviyesinin 130-140 mg/dl arasında ölçülmesi tarama testinde tanısal 100 gr OGTT aşamasına geçilmesi için sınır değer olarak kabul edilir. Plazma glikoz seviyesinin 185 mg/dl üzerinde olması durumunda hastada başka bir teste ihtiyaç duyulmaksızın GDM tanısı konmuş olur.

100 gr OGTT su standart koşullar altında gerçekleştirilmelidir;

- Hasta en az 3 gün boyunca, içinde 150 gr dan fazla karbonhidrat bulunan kısıtlama yapılmamış diyet ile beslenmiş olmalı ve test sırasında dinlenmelidir.
- 8-14 saat açlık sonrası 100 gr glikoz en az 400 ml suyun içine karıştırılarak (ya da 100 gr glikoz solüsyonu olarak) oral olarak verilmelidir.
- OGTT sonucunda elde edilen 4 glikoz değerinden 2 sinin normal değerlerin üst limitlerine eşit ya da onlardan fazla olması halinde GDM tanısı konmuş olur.

Tablo 2: 100 gr OGTT'ye Göre GDM Tanı Kriterleri (2)

Test Zamanı	Serum Glikoz Konsantrasyonu (mg/dl)
Açlık	95
1.Saat	180
2.Saat	155
3.Saat	140

GDM tanısının konabilmesi için, tablodaki plazma glikoz konsantrasyonlarının iki veya daha fazlası karşılanmalıdır.

Ayrıca, gebeliğin daha erken haftalarında (24-28. hafta öncesinde) açlık glikozunun ölçülmesiyle önceden var olan diyabetin taranması garanti edilir. Pregestasyonel diyabet; gebelik öncesinde ve ilk trimesterde kontrol altına alınmamış kan glikoz seviyeleri ile fetal malformasyonlara, perinatal ölümlere ve maternal mobidite ve mortaliteye sebep olabileceğinden çok önemli bir sağlık sorunudur.

2.1.3 Maternal Komplikasyonlar

2.1.3.1 Diyabetik Ketoasidoz

Bu ciddi komplikasyon, diyabetik gebelerin yaklaşık %1 inde gelişir ve en sık Tip 1 diyabeti bulunan kadınlarda görülür. Tip 2 diyabet ve gestasyonel diyabet tanısı olan gebelerde de giderek sıklığı artmaktadır. (6) Stres, enfeksiyon (örn; idrar yolları enfeksiyonu) ya da insülin dozunun atlanması ketoasidozu tetikleyebilir. Diyabetik gebelerde beta sempatomimetik ajanların kullanılması da DKA 'a sebep olabilir.

2.1.3.2 Diyabetik Retinopati

Retinal vaskülopati, Tip 1, Tip 2 DM ve gestasyonel diyabeti bulunan hastalarda oldukça spesifik bir komplikasyondur. (6) Diyabetik retinopati hastalığın evre olarak proliferatif ve non-proliferatif olmak üzere iki ayrı evreye ayrılır. Non-proliferatif evre de kendi içerisinde hafif, orta ve şiddetli olmak üzere aşamalara ayrılır. Hafif hastalık tablosunda birden fazla mikroanevrizma izlenir. Orta non-proliferatif evre tablosunda mikroanevrizmalara ek olarak venöz kanama alanları,

yumuşak eksuda ve/veya şiddetli evreden daha az olmakla birlikte intraretinal mikrovasküler bozukluklar izlenir. Şiddetli non-proliferatif retinopati tanımı Amerika Birleşik Devletleri ve diğer ülkeler arasında farklı olsa da; klinik bulgular olarak intraretinal ve venöz kanamalar ve intraretinal mikrovasküler bozukluklar ortaktır. Proliferatif evre iste neovaskülarizasyon ve/veya vitröz veya preretinal kanama ile karakterizedir. (6) Glisemik kontrolün takibi ve düzenli oftalmolojik muayenelerle evreler arasındaki progresyon yavaşlatılabilir.

2.1.3.3 Diyabetik Nöropati

Periferik simetrik sensorimotor diyabetik nöropati gebe hastalarda nadirdir. Ancak diyabetik gastropati olarak bilinen bir formu gebelik esnasında ortaya çıkabilir ve hastada bulantı, kusma, beslenme sorunları ve buna bağlı glikoz kontrolünde zorluklara sebep olabilir. Gastroparezisi olan gebelerde yüksek morbidite ve kötü perinatal sonuçlarla ilişkili riskler olduğu ortaya konmuştur. (6)

2.1.3.4 Diyabetik Nefropati

Diyabet, son dönem böbrek hastalığının en önemli sebeplerinden biri ve Tip 1 ve Tip 2 diyabette en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Klinik olarak saptanabilen nefropati mikroalbüminüri ile başlar. (6) Mikroalbüminüri değeri 24 saat içerisinde 30 ile 300 mg'dır. Diyabetik böbrek hastalığının tanısı albüminüri (>30 mg/g kreatinin) ve böbrek fonksiyonunun ölçümünde de kullanılan glomerüler filtrasyon hızının (<60 mL/min/1.73 m2) hesaplanması ile konur. Diyabetli gebe kadınların yaklaşık %5' inde zaten böbrek tutulumu vardır ve bunların yaklaşık %40 'ı preeklampsi geliştirecektir. (6) Buna rağmen doğumdan sonra böbrek fonksiyonları, proteinüri ve hipertansiyon değerleri gebeliğin ilk trimesterindeki değerlere geri döner. Diyabetik böbrek hastalığı olan gebe hastalarda, anne ve bebeğin gelişimi sıkı takip edilmeli; gebelik boyunca yeterli yatak istirahati yapılmalı, düzenli aralıklarla böbrek fonksiyonları ve durumu değerlendirilmeli, tansiyon takibi yapılmalı ve hipertansiyon gelişmesi durumunda metildopa, vazodilatör ajanlar ve beta-blokerler kullanılarak tedavi edilmelidir. (2)

2.1.3.5 Obezite

Gebelikte diyabet ve kontrolsüz glisemik indeks, maternal obezite gelişmesine; buna bağlı olarak hipertansiyon riskinin artmasına, fetal büyümenin hızlanmasına, enstrümental doğum oranın artmasına ve bebekteki obezite riskinin artmasına sebep olur.

2.1.4. Fetal Komplikasyonlar

Gestasyonel diyabetin maternal sonuçları olduğu kadar, olumsuz fetal sonuçları da mevcuttur. Bu bebeklerin hayatlarının erken dönemlerinde Tip 2 diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve kalp hastalığı geliştirme riskleri artmıştır. GDM'si olan hastaların bebeklerinde doğum travması olma ihtimali daha yüksektir. Ayrıca ADA (Amerikan Diyabet Derneği)'nin 2003 yılında yayınladığı çalışmaya göre; açlık hiperglisemi düzeyinin 105 mg/dl' den fazla olmasının son 4-8 hafta boyunca artmış fetal ölüm riskiyle ilişkili olabileceği sonucu ortaya çıkmıştır. (6) Bu sebeple gestasyonel diyabet tanılı hastaların ilerleyen gebelik haftalarında fetal ve serum kan şekeri değerlendirmeleri daha sık yapılır. Güncel çalışmalar GDM' ye bağlı ölü doğum oranlarının azalmasının sebebi olarak artan tarama ve tedavi bilinci olduğunu ortaya koymaktadır.

Maternal hiperglisemi özellikle gebeliğin 2. Yarısında fetal hiperinsülinemiye neden olur ve bu da aşırı somatik büyümeyi uyarır. Bu bebeklerin perinatal takibi sırasında, makrozomiye bağlı zor doğum ve omuz distosisi gibi doğum travmalarından kaçınmaktır. Cheng ve arkadaşları (2013) doğum ağırlığı $\leq$ 3500 gr olanlarla karşılaştırıldığında, doğum ağırlığı $\geq$ 4200 gr olan yenidoğanlarda omuz distosisi riskinin 76 kat arttığını hesaplamışlarıdr. (8) Ayrıca HAPO (Hiperglisemi ve Gebelik Sonuçları Çalıştayı) çalışması, sezaryen oranı ile maternal glisemi arasında doğrudan bir ilişki olduğunu öne sürmüştür.(3)

Neonatal hiperinsülinemi doğumdan sonra dakikalar içinde hipoglisemiye neden olabilir. Neonatal hiperglisemi sıklığı %1-2 arasında değişmekle birlikte, açlık serum glikoz düzeyleri ≥100 mg/dl olan kadınlarda %4,6 kadar yüksektir. (8)

2.1.5. Yönetim

Gebelikte diyabet yönetiminde amaç; perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır ve bu amaca ulaşabilmek için anne ve bebek yakın gözlem altında tutulmalı, sıkı glikoz kontrolü yapılmalıdır. Gestasyonel diyabet tanısı konmuş hastalara; diyabetle ilgili gerekli bilgi ve eğitim verildikten sonra öncelikle diyabetik diyet, egzersiz ve düzenli glikoz izlemi gibi ilaç dışı tedaviler başlanır. 2015 yılında yayınlanan bir meta-analiz, on beşinci gebelik haftasından önce başlatılan yaşam tarzı değişikliklerinin (diyet, fiziksel aktivite veya her ikisi) GDM riskini azaltabileceğine dair bazı kanıtlar sunmaktadır (5)

ADA; diyabetik diyet tedavisinin bireysel boy ve kiloya göre bireyselleştirilmiş beslenme danışmanlığı olarak verilmesinin önermektedir. (8) Bu yönergedeki amaç, normoglisemiyi sürdürmek ve ketozisten kaçınmak için karbonhidrat kontrollü bir diyet uygulamaktır. Bu diyetle günde ortalama 30-35 kcal/kg alınması hedeflenmektedir.

Gestasyonel diyabetli hastalarda egzersiz birçok klinisyen tarafından araştırılmıştır. Dempsey ve arkadaşları, gebelik sırasında fiziksel aktivitenin gestasyonel diyabet riskini azalttığını ortaya koymuş; Brankston ve arkadaşları ise güç egzersizleri yapan gebelerde insülin tedavisi gereksiniminin azaldığını bildirmişlerdir. (8)

Kan şeker takibi, diyabetik gebelik yönetiminin ana dayanak noktası haline gelmiştir. Günümüzde ev kullanımına uygun olarak küçük, pille çalışan kan şekeri ölçen cihazlar mevcuttur. Özellikle diyetle tedavi edilen hastaların evde glikoz takibinin yapılması desteklenmelidir. ACOG, bu hastalarda uygulanacak izlem tedavisinin açlık ve her öğünden sonra 1. Veya 2. Saat tokluk kan glikozlarına bakılacak şekilde günde 4 kez olmasını önermiştir.

Non farmakolojik tedavi ve yaşam tarzı değişikliklerini 1-2 haftadan uzun süredir devam edilmesine rağmen; hastanın açlık kan glikozu 95 mg/dl; veya postprandial 2. Saatteki kan glikozu 120 mg/dl ‘nin altında tutulamıyorsa, genellikle farmakolojik tedaviye geçilir. (6,8)

2.1.5.1 İnsülin Tedavisi

Tarihsel olarak insülin, gestasyonel diyabetli kadınlarda beslenme ve egzersiz aracılığı ile hedef glikoz düzeyleri sağlanamadığı durumlarda standart tedavi olarak düşünülmüştür. Geleneksel olarak insülin tedavisi öncelikle tercih edilen ajan olarak karşımıza çıkmaktadır.

İnsülin etkilidir ve plasentadan geçmemesi sebebiyle fetüs için güvenlidir. (5) Oral antidiyabetik ajanlar genel olarak gebelikte tercih edilmemekle birlikte yapılan son çalışmalarda bu genel fikir değişmeye başlamıştır. İngiltere'de yapılan bir randomize kontrollü klinik çalışma sonucunda göre, insülin ve oral antidiyabetik kullanan gebeler arasında gebelik sonuçları açısından bir fark bulunamamıştır. (4) Bu konuyla ilgili görüş birliğine varabilmek için daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tipik olarak gestasyonel diyabetli kadınlarda açlık glikoz düzeyi 95 mg/dl nin üzerinde seyrediyorsa insülin tedavisine başlanır. ACOG 2013 yılında yayınladığı kılavuzda, postprandial 1. Saat kan glikoz düzeyi 140 mg/dl; veya 2. Saat kan glikoz düzeyi 120 mg/dl 'nin üzerinde olan kadınlarda insülin tedavisine geçilmesini önermektedir. (8) İnsülin başlanacaksa, başlangıç dozu genellikle bölünmüş dozlar halinde olmak üzere 0,7-1 ünite/kg/gün olarak ayarlanır. Hastaya başlanacak insülin tipi ve tedavi dozu, bazal ve postprandial serum glikoz seviyelerini düşürmek amacıyla ayarlanır. Bazal insülin değerini korumak için insülin pompası ya da çoklu doz enjeksiyon halinde yapılan uzun etkili insülinler kullanılırken; yemeklerle ilişkili olan hiperglisemi tedavisi de kısa etkili insülinler kullanılır. (1)

İnsan insülini ve çeşitli insülin analogları (örneğin insülin aspart, insülin lispro ve insülin detemir) resmi olarak test edilmiştir ve gebelikte kullanımları güvenli kabul edilmektedir. Her üç ilaç da önceden var olan ve gestasyonel diyabeti olan kadınlarda yapılan klinik çalışmalarda test edilmiştir ve insanlarda yapılan çok sayıda çalışma, gebelik sırasında bu ajanlara maruz kalan fetüslerde konjenital anomaliler için daha büyük bir risk göstermemiştir.(4) İnsülin glarjin de gebelerde sıklıkla kullanılmaktadır ve bu ajanın kullanımını destekleyen randomize çalışmalar olmamasına rağmen, yayınlanmış kohort çalışmalardan oluşturulan bir sentez sonucunda , insülin glarjinin de gebelikte kullanımının uygun olduğu ortaya çıkmıştır. (5) İnsülin detemir, yavaş etkili insan nötr protamin Hagedorn (NPH) insülininden daha az hiperglisemi ve hipoglisemi ile ilişkilendirilmiştir.

Tip	Özellik	Ajanlar	FDA Kategorisi	Kanıt
Hızlı etkili	• Enjeksiyondan 15 dk sonra etkisi başlar • 30-90 dk arasında pik etkisine ulaşır • 5 saate kadar etkili	Lispro—Humalog	B	Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda çalışmalar
		Aspart—NovoLog	B	Tip 1 ve gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda çalışmalar
		Glulisin—Apidra	C	Tip 1, tip 2 ve gestasyonel diyabetli izole hastalarda vaka serileri ve üreticinin dahili kullanım veri tabanının gözden geçirilmesi
Uzun etkili	• Enjeksiyondan 1 saat sonra etkisi başlar • Çok yavaş ve dengeli salınır • Etki sırasında pik yapmaz • 24 saat boyunca etkisini gösterir	Glarjin—Lantus	C	Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabeti olan hamile kadınlarda sınırlı çalışma
		Determir—Levemir	B	T Tip 1, Tip 2 ve gestasyonel diyabeti olan gebe kadınlarda çalışmalar
		Degludek—Tresiba	C	Tip 1 ve Tip 2 diyabetli kadınlarda sınırlı vaka serileri

Şekil 1: İnsülin Analogları (8)

2.1.6. Doğum Zamanı ve Yönetim

Diyabetli gebe hasta ve fetüsü sıkı metabolik kontrol ve antepartum gözetim altındaysa, doğumun çoğu vakada terme veya spontan eylemin başlangıcına kadar güvenli bir şekilde ertelenebileceği artık dünya çapında kabul edilmektedir. ACOG 2013 yılında yayınladığı kılavuzda, gestasyonel diyabetli kadınlarda doğum zamanı ile ilgili kanıta dayalı öneri yapılamayacağı sonucuna varmıştır. (5,22)

2.1.7. Doğum Eylemi ve Doğum Sırasında Yönetim

Doğum eylemi ve doğum sırasında, neonatal hipoglisemiden kaçınmak için maternal öglisemiyi sürdürmek gereklidir. Diyabetli kadınlarda doğum sırasında indüklenen maternal hiperglisemi, neonatal hipoglisemi ile ilişkilidir. Bu nedenle hedef, doğum sırasında glikoz seviyelerini 70 ila 90 mg/dL arasında tutmak olmalıdır. (5)

Doğum indüksiyonu yapılan hastalarda sabah insülin dozları verilmemeli ve evde şeker ölçüm cihazı ile saatte bir kez glikoz seviyeleri belirlenmelidir. İyi kontrol edilen hastalarda, glikoz seviyesini 70 ila 90 mg/dL arasında tutmak için genellikle saatte 1 U insülin ve saatte 3 ila 6 g glikoz gerekir. Başlangıç glikoz seviyesi 80 ile 120 mg/dL arasında ise, 10 U regüler insülin, 1000 mL %0.5 normal salin içindeki %5 dekstroza veya %5 dekstroz ve Ringer laktat içine eklenebilir ve 125 mL/saat. infüzyon hızında uygulanabilir. Başlangıç glukoz seviyeleri 70 mg/dL'nin altındaysa, doğum boyunca başlangıçta insülinsiz suda 100 ila 120 mL/saat hızında %5 dekstroz verilmesi önerilir. (4)

Hasta spontan doğum yapıyorsa ve sabah orta etkili insülinini almışsa, doğum ve doğum sırasında ek insülin gerekmeyebilir, ancak sürekli bir glukoz infüzyonu gerekli olacaktır (125 mL/saat su içinde %5 dekstroz). (4)

Elektif sezaryen ile doğum planlandığında, önceki gece verilen orta etkili insülin dozunun etkisi nedeniyle glukoz seviyeleri genellikle normal aralıktayken işlem sabah erkenden planlanmalıdır. Glikoz içermeyen infüzyon tercih edilir (örn, normal salin) ve glikoz seviyeleri sık sık izlenir. Hasta bölgesel anestezi altındaysa hipoglisemi belirtilerini tespit etmek daha kolaydır.(4)

Doğumdan sonra, anti-insülin etkisi olan plasental hormonların düzeyindeki belirgin azalma nedeniyle, insülin ihtiyacında dramatik bir azalma neredeyse kuraldır. Doğum sonrası sıkı glikoz kontrolüne gerek yoktur ve 200 mg/dL'nin altındaki glikoz seviyeleri tatmin edicidir.(22)

2.1.8. Postpartum Değerlendirme

Gestasyonel diyabet tanısı almış gebelerin postpartum dönemde izlemlerinin temel sebebini 1982 de O'Sullivan ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla ortaya koymuştur; bu hastalarda 20 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişme olasılığının %50 'dir.

(22) 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalıştayı Konferansında gestasyonel diyabet tanısı almış kadınların, postpartum 6.-12. Haftalarda ve daha sonra farklı aralıklarla 75-gr OGTT yaptırılarak değerlendirilmesi önerilmiştir.

Gestasyonel diyabet öykisi olan hastalar aynı zamanda metabolik sendromun komponentleri olan dislipidemi, hipertansiyon, ve abdominal obezite ve bunlarla ilişkili kardiovasküler komplikasonlar açısından dikkatli takip edilmelidir.

2.2. D Vitamini Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D, gün ışığından ve besinlerden alınan, hücresel fonksiyonlarda ve kalıtsal immünitede rol oynayan steroid yapılı bir hormondur. Vitamin D'nin gebelikte erken plasental gelişimde gen regülasyonu ve ekspresyonu, fetomaternal immünolojik tolerans ve anti inflamatuar cevaplar gibi pek çok gebelikle ilgili değişim ile bağlantısı vardır.

2.2.1. D vitamini Sentezi

D vitamini, aslında bir vitamin olmaktan çok vücudumuzda sentezlenen bir preprohormondur. D vitamini diyetle alınır (süt ürünleri ve balık yağlarından) veya deride ultraviyole güneş ışıkları aracılığıyla ile sentezlenir. 7-dehidrokolesterol tarafından üretilen D vitamini, mevsime ve enleme göre değişen UV dalgasının yoğunluğuna bağlıdır. (23) Vücuttaki D vitamini sentezinin büyük çoğunluğu ciltte sentezlenerek oluşturulur.

D vitamininin ergokalsiferol D2 ve kolekalsiferol D3 şeklinde iki formu mevcuttur. İnsanlarda D2 ve D3'ün iki hali de metabolize edilebilir ancak de novo olarak yalnızca D3 sentezlenir. İnsanda D3 vitaminin sentezlenmesi deride 7-dehidrokolesterol veya D3 provitamini ile başlar. 280-320 nm aralığında ultraviyolet B ışığına maruz kalındığında 7-dehidrokolesterol previtamin D3'e dönüşür. Yeterli termal reaksiyon sonucunda ciltte previtamin D3, vitamin D3'e izomerize olur.

2.2.2 D Vitamini Metabolizması

D3 vitamini ciltte sentezlendikten sonra D vitamini Bağlayan Proteinlere (DBP) bağlanarak hedef organlara taşınmak amacıyla dolaşıma katılırlar. Diyetle alınan D vitamini, enterositlerden absorbe edildikten sonra şilomikronlar içinde taşınır.

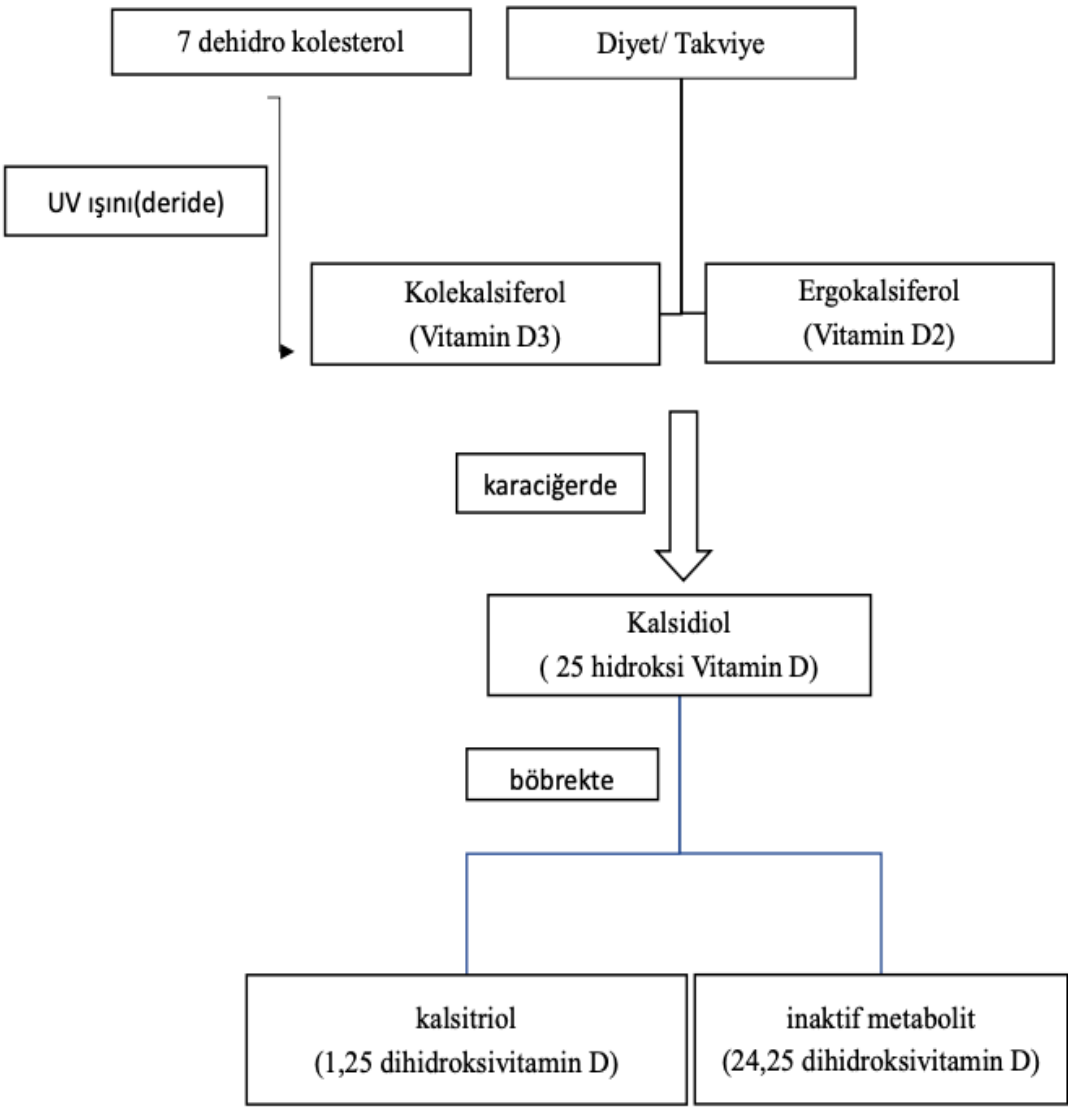
Çölyak, Crohn hastalığı, pankreas yetmezliği, kistik fibrozis ve kolestazla seyreden karaciğer hastalığı gibi yağ malabsorbsiyonu ile ilişkili hastalıklar D vitamini eksikliğine neden olabilir.

Şilomikronlar portal dolaşım aracılığıyla karaciğere ulaşır. Burada 25-hidroksilaz enzimi tarafından hidroksilasyona uğrar ve 25-hidroksivitamin D (25-(OH) D vitamini) oluşur. Bu sentezi takiben 25 hidroksi vitamin D, dolaşıma girer ve DBP'ye yeniden bağlanır. Çok az miktarda 25-(OH) Vitamin D, DBP'e bağlı değildir ve serbesttir.

25-(OH) vitamin D dolaşıma katılarak böbreğe gelir ve böbreğin proksimal tübülünün epitel hücreleri tarafından alınarak bir mitokondriyal enzim olan 1-alfa hidroksilaz enzimi tarafından 25-(OH) D vitaminin aktif formu olan dihidroksi vitamin D (1,25-(OH) D ya da kalsitriol) 'ye dönüştürülür. 1,25-(OH) D , D vitaminin fizyolojik olarak aktif formudur. 25-(OH) D vitaminii ve 1,25-(OH) D'nin sentezi, kalsiyum dengesi ile yakın ilişki içindedir ve parathormon (PTH), serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ile düzenlenir. Hipokalsemi gelişirse, serum PTH konsantrasyonu artar ve kalsiyumun böbrekte tübüler geri emilimi arttığı gibi alpha-1- hidroksilaz aktivitesinde artış da görülür. 1,25-(OH) D üretimi artar ve intestinal kalsiyum emilimi artar.

Serum D vitamini düzeyi, prohormon 25-(OH) D vitaminin ölçümüne dayanmaktadır. Serumda D vitaminin en stabil ve fazla bulunan metaboliti olan 25-(OH) D'nin 3 haftalık yarı ömrünün olması, D vitamini düzeyini belirlemede en uygun gösterge olmasına neden olmaktadır. D vitamini eksikliği serum 25-(OH) D düzeyinin 10 ng/ml'nin (2,496 ile çarpılarak nmol/L'ye çevrilebilir) altında olması olarak kabul edilir. D vitamini IU (international unit) veya mikrogram olarak ölçülür ve 40 IU, 1 mikrograma eştir.

Tablo 3: D Vitamini Metabolizması



2.2.3. D vitamini Eksikliği

D vitamini eksikliği dünyada yaygın bir sorundur ve iyi güneş alan ülkelerde dahi insidansı % 30-50 arasındadır. (26) Bunun sebebi diyetle eksik alım olabileceği gibi daha yaygın sebebi deride eksik sentezidir. İlk akla gelen en yaygın sebep güneş ışığına az maruz kalmadır. (kuzeyde yaşama, kapalı alanlarda daha çok vakit geçirme, koyu renk deriye sahip olma, güneşten koruyucu kıyafetler kullanma veya çok fazla güneş koruyucu krem kullanma gibi sebeplerden dolayı) Glukokortikoid, antikonvülzanlar, kalsiyum kanal blokörleri gibi ilaçlar da D vitamini katabolizmasını etkileyerek D vitamini eksikliğine sebep olur. (28)

D vitamini eksikliği ve yetersizliği için farklı sınır değerler tanınmanmıştır. ACOG (American Collage of Obstetric and Gynaecology)'e göre serum 25-(OH) D vitamini konsantrasyonunun 20 ng/mL'nin altında olması D vitamini eksikliği olarak tanımlanırken, 32 ng/mL'nin altında olmasın D vitamini yetmezliği olarak tanımlanır. Canadian Paediatric Society'e göre 10 ng/mL'nin altı eksiklik, 30 ng/mL'nin altı yetmezlik olarak tanımlanır. IOM (Instutie of Medicine)'a göre ise 12 ng/mL'nin (30 nmol/L) altındaki 25(OH) D vitamini seviyesi eksiklik, 20 ng/mL'nin altı yetmezlik olarak tanımlanır. (28)

Tablo 4: Genel Popülasyondaki Vitamin D Sınır Değerleri

Normal vitamin D seviyesi.	≥50 nmol/L
Hafif vitamin D eksikliği	30-49 nmol/L
Orta şiddetli vitamin D eksikliği	12,5-29 nmol/L
Şiddetli vitamin D eksikliği	≤12,5 nmol/L

Biz kendi çalışmamızda D vitamini cut off değer ve tanımlarını;

- <12 ise = D vitamini eksikliği
- 12-20 arasında ise = D vitamini yetersizliği
- >20 ise = Yeterli D vitamini seviyesi

olarak belirledik.

25-hidroksi vitamin D düzeylerinin gebe olmayan birinde 20-40 ng/mL (50- 100 nmol/L) olması gerekmektedir.(28)

2.3. Gebelikte D Vitamini Fizyolojisi

25-(OH) D, D vitaminin ölçülen ve dolaşımda olan formudur. Vitamin D'nin aktif formu, böbreklerde 1 alfa redüktaz enzimi ile aktive olan 1,25- dihidroksivitamin D (1,25-(OH) D)'dir. 1 alfa redüktaz aynı zamanda plasenta, dendritik hücreler, paratroid bezi, epidermis ve kemiklerde de bulunur. Gebelik boyunca maternal kandaki 25-(OH) D vitamini seviyeleri genellikle sabittir. Umblikal korddaki 25-(OH) D vitamini seviyeleri ise genellikle anne kanındaki değerlerin % 60-89 kadarıdır. (27)

Gebelikte bir başka önemli gelişme, (Vitamin D bağlayıcı protein) DBP' nin artışıdır. Dolaşımda dolaşan vitamin D, böbrek glomerüllerinde filtrasyona uğrayıp proksimal tübüllerden reabsorbe olan vitamin DBP'ye bağlanır. DBP özellikle gebelikte D vitaminin fonksiyonunda ve metabolizmasında önemli bir rol oynar. 1,25-(OH) D'ye kıyasla 25-(OH) D'ye olan afinitesi daha yüksektir ve böylece 25-(OH) D'nin glomerüler filtrasyonda reabsorbe olmasında önemli bir rol oynamaktadır.

Vitamin D aynı zamana, human chorionic gonadotropin (hCG), human plasental lactogen (hPL), östradiol ve progesteron gibi hormonların ekspresyonunda rol oynar; bu da fetüsün reddinin önlenmesi için önemlidir. Sonuç olarak D vitaminin gebelikte implantasyondan, immün fonksiyonlara; anjiogenezdan, inflamasyon ve plasental gelişime kadar önemli süreçlere büyük etkileri vardır.

Gebelikte optimal 25-(OH) D vitamini düzeyi tam olarak bilinmese de yapılan çalışmalar en azından 20 ng/mL (50 nmol/L) olması gerektiğini göstermiştir. Gebelikte D vitamini eksikliğinde, günlük 1000-2000 IU (25-50 mikrogram) vitamin D dozları güvenlidir ve serum 25- hidroksi vitamin D seviyesinin 30 ng/mL üzerinde tutulması gerekir. (28)

2.4. Gestasyonel Diyabet ve D Vitamini Eksikliği

Yapılan epidemiyolojik çalışmalar D vitamini eksikliği ile Tip 2 Diyabetes Mellitus riski arasında anlamlı bir bağlantı bulamamış olsa da 25-(OH) D vitamin düzeyleri ve GDM arasındaki bağlantı halen net değildir. Bu konuda çok sayıda makale bulunmaktadır.

GDM ve bozulmuş glikoz toleransının nedenleri arasında olduğu düşünülen D vitamini eksikliği halen artan bir ilgiyle devam eden aktif bir araştırma alanıdır. Hayvanlarda 25-(OH) D vitamini seviyesi ile insülin ve glikoz metabolizması arasındaki bağlantı yaklaşık 30 yıldır bilinmektedir. Bu ilişki yakın zamanda Pittas ve Dawson-Hughes tarafından yayımlandı ve hem hayvan hem de insan çalışmalarından elde edilen bulgulara dayanan çeşitli mekanizmaları özetledi. Bu mekanizmaların en başında, dolaşımda bulunan aktif D vitamini formu olan 1,25- (OH) D vitaminin pankreatik β-hücre hücrelerine bağlanması ve bunun sonucunda bu hücrelerin fonksiyonunun düzenlenmesi ve insülin sekresyonu üzerindeki etkisi gelmektedir. Ayrıca, 25-(OH) D vitamininin, insülin reseptör ekspresyonunu uyararak insülin

duyarlılığını artırarak, insülin aracılı glikoz taşınmasını artırabileceği ortaya konmuştur. (17)

Bazı gözlemsel çalışmalar, düşük 25-(OH) D vitamini düzeyi ile artmış GDM riski arasında bir ilişki bulmuştur. GDM'li 54 İranlı kadın ve 11 normoglisemik gebe kontrol grubu hastası üzerinde yapılan eşleştirilmiş bir vaka kontrol çalışmasında, Soheilykhah ve ark. 24-28. gebelik haftalarında maternal 25-(OH) D vitamini konsantrasyonlarının GDM'li kadınlarda önemli ölçüde daha düşük olduğunu bulmuşlardır. (10) Clifton-Bligh ve arkadaşları Avustralya'da 264 kadın üzerinde çalıştmış ve GDM'li kadınların %32' sinde 25-(OH) D vitamini düzeylerinin normoglisemik kadınlara kıyasla önemli ölçüde daha düşük olduğunu buldular. (11)

D vitamini eksikliği açısından yüksek risk taşıyan İranlı kadınlarla yapılan başka bir çalışmada; Hossein-Nezhad ve arkadaşları 741 kadının %29'unun 25-(OH) D vitamini düzeylerinin <15 nmol/L olduğunu; ve bu alt grupta GDM prevalansının 25-(OH) D vitamini seviyeleri > 35 nmol/L olan kadınlarla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Buna rağmen yapılan bazı araştırmalarda 25-(OH) D vitamini ile GDM arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Farrant ve arkadaşları Hindistan'da 559 hamile kadını inceledi ve ikinci trimester 25-(OH) D vitamini seviyeleri ile GDM arasında bir ilişki bulamadı. Baker ve meslektaşları, Amerika Birleşik Devletleri'nde rutin birinci trimester serum anöploidi tarama kan örneklerini kullanarak bir vaka kontrol çalışması yürüttüler ve daha sonra GDM geliştiren 60 kadın ile geliştirmeyen 120 kontrol arasında yaptıkları karşılaştırmada araştırmacılar, 25-(OH) D vitamini düzeyi ile GDM olasılığı arasında ilişki bulunamadı.

Biz de kendi merkezimizde yaptığımız bu prospektif kontrollü çalışmayla, bu araştırmalara katkıda bulunmayı amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızda 1 Mart 2023 - 1 Haziran 2023 tarihleri arasında Şişli Hamidiye Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine kan şeker takibi veya doğum amacıyla yatışı yapılmış, gebelik haftası 28-40 hafta arasında olan gestasyonel diyabetes mellitus tanısı bulunan 60 gebe hasta grubunu oluşturacaktır. Bu hastalarla, aynı gebelik haftalarında bulunup, gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olmayan 88 gebe ile aynı yaş aralığında olup gebe olmayan 60 kadın hastanın serum 25-(OH) D vitamini düzeyleri karşılaştırılacaktır. Hem hasta hem kontrol gruplarında yaş, gravide, parite, hastaneye interne edildiği hafta, internasyon endikasyonu ve bmi bilgileri hastanemiz elektronik dosya sisteminden saptanarak ve hastadan ayrıntılı anamnez alınarak çalışmamızda yer alacaktır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümüne çalışma ile ilgili bilgi verilmiş ve sözel olarak onamları alınmıştır.

Çalışmamızdaki hasta grubu gebeler; kliniğimize kan şeker regülasyonu ya da doğum amacıyla interne edilen gestasyonel diyabet tanısı bulunan gebeler arasından seçilmiştir. Bu gebeler arasında çalışmaya dahil olma kriterleri;

- 18-40 yaş arası hastalar
- Dosya tarama çalışmalarında bilgilerine net olarak ulaşılabilen ve gebeliğinin 24-28. haftalar arasında yaptırdığı Oral Glukoz Tolerans Testi sonuçları Sağlık Bakanlığı kayıtlarında saptanabilen
- Gebeliğinin 28-40. Haftaları arasında olan hastalar olarak belirlenmiştir.

Kontrol grubuna dahil olma kriterleri olarak;

- Hastanemizde doğum ya da gebelik takibi açısından interne edilen veya poliklinikten takibi olan Oral Glukoz Tolerans Testi sonuçları normal sınırlarda değerlendirilmiş, gebelik haftalarının 28-40. Haftalarında olan gebeler
- Hastanemiz polikliniğine başvuran 18-40 yaş arasında bulunan gebe olmayan kadın hastalar
- Dosya tarama çalışmalarında bilgilerine eksiksiz olarak ulaşabilen ve Sağlık bakanlığı kayıtlarında Oral Glukoz Tolerans Testi sonuçları Sağlık Bakanlığı kayıtlarında saptanabilen kadınlar olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızdan dışlama kriterleri;

- Kliniğimize doğum ya da gebelik takibi açısından interne edilen 18 yaş altı ve 40 yaş üstü gebeler
- Gebeliğinin 24-28. haftaları arasında Oral Glukoz Tolerans Testi yaptırmamış gebeler
- Gebelik haftası 28 haftadan küçük ya da 40 haftadan büyük olan gebeler
- Hastane elektronik dosya sisteminden bilgilerine eksiksiz olarak ulaşılamayan hastalar
- Gebelik öncesine dair bilinen aşikar diyabet tanısı olan hastalar
- Kalsiyum ve 25-(OH) D vitamini metabolizmasını etkileyen ilaç veya Oral kontraseptif kullanımı olan hastalar (gebelikte rutin alınanlar multivitaminler haricinde)
- Tiroid, paratiroid ya da böbrek ile ilgili kronik hastalığı olan kadınlar
- Çoğul gebeliği bulunan hastalar
- Poliklinikten takip edilen 18 yaş altı ve 40 yaş üstü gebe olmayan kadın hastalar

olarak belirlenmiştir.

Hastanemizde OGTT yöntemi olarak 75-gr ‘lık OGTT kullanılmaktadır. 24-28. Gebelik haftasındaki hastalara biyokimya tarafından randevu verilip, hastadan sabah 8 de 12 saat açlık ile laboratuvara başvurması istenir. Açlık serum kan glikoz değeri için kan örneği alındıktan sonra gebeye 300 ml su içerisinde 75 gr glikoz bulunan çözelti içirilir ve 1 saat sonra 1. Saat serum kan glikoz değeri için kan örneği alınır. Bu değer alındıktan yine 1 saat sonra da 2. Saat kan glikoz değeri için son kan örneği alınır ve test sonlanmış olur. Aynı gün içinde sonuçlanan bu test ile hastalar polikliniğe başvurur ve sonuçları değerlendirilir.

OGTT sınır değerleri olarak;

Açlık: 92,

1. Saat: 180,

2. Saat: 153 değerleri kullanılmaktadır.

25-(OH) D vitamini tayini için alınan venöz kan örnekleri jelli biyokimya tüplerine alınıp santrifüj edildikten sonra; elde edilen serum örnekleri çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Serum 25-(OH) D vitaminii düzeyi ölçümü kemilüminesan immünometrik yöntemle Centaur XP (Siemens Healthcare United Kingdom) cihazı kullanılarak yapıldı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında 25-(OH) D vitamini değeri µg/L cinsinden sonuçlanır. Kliniğimizde 25-(OH) D vitamini cut-off değerleri olarak;

- <12 ise = D vitamini eksikliği
- 12-20 arasında ise = D vitamini yetersizliği
- >20 ise = Yeterli D vitamini seviyesi

olarak kabul edilmektedir. Biz de çalışmamıza başlarken bu ilke ve yöntemleri esas aldık.

Bu çalışma, T.C. Sağlık Bakanlığı Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulunun olur kararı ile Helsinki Deklarasyonu kurallarına uygun olarak yapıldı.

Çalışmamızda herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

3.1. İSTATİSTİK METOD

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler ortalama, standart sapma, minumum, maksimum, median olarak verildi. Sayısal değişkenler normal dağılım koşulu sağlanmadığından bağımsız iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile bağımsız ikiden çok grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile yapıldı. Alt grup analizleri Mann Whitney U testi ile yapılıp Bonferroni Düzeltmesi ile yorumlandı. Gruplarda oranlar Ki Kare Testi ile karşılaştırıldı. Kesim Değeri incelemeleri ROC Curve analizi ile incelendi. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 25-(OH) D vitamini düzeyleri açısından karşılaştırılmak üzere 56 GDM'li gebe, 82 sağlıklı gebe ve 58 sağlıklı kadın hasta dahil edildi. GDM grubunun yaş ortalaması, parite sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (p=0,037 p=0,020). GDM'li hasta grubunun C/S oranı kontrol grubuna göre yüksekti.

GDM grubu, OGTT normal gebe grubu ve Kontrol grubunun hasta yaşı, gravida, parite, abortus sayıları, doğum şekli, hastaya GDM tanısının konduğu hafta, hastanın interne edildiği gebelik haftası düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırası ile p=0,001 p=0,028 p=0,018 p=0,016p=0,009 p=0,033 p=0,009 p<0,001 p<0,001 p<0,001). GDM olmayan gebe grubunun yaş ortalaması GDM'li hasta grubu ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (her ikisi için p=0,002).

GDM grubunun gravida ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek, OGTT Normal gebe grubunun parite ortalaması kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük, GDM'li hasta grubunun abortus ortalaması OGTT Normal gebe grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0,021 p=0,009 p=0,005). GDM'li hasta grubunda OGTT yapıldığı gebelik haftası OGTT normal gruba göre istatistiksel olarak daha ileri bir haftadır. GDM grupta hastanın interne edildiği gebelik haftası OGTT normal gebe grubuna göre düşüktü. GDM Grupta OGTT 0-60-120 dk kan şekeri ortalamaları OGTT normal gebe grubuna göre yüksekti.

Grupların Serum 25-(OH) D vitaminii Seviyesi ortalamalarında ve 25-(OH) D vitaminii <20 oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,203 p=,689). Aynı zamanda grupların BMİ' ları arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Tablo 5: GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri Açısından Karşılaştırılması

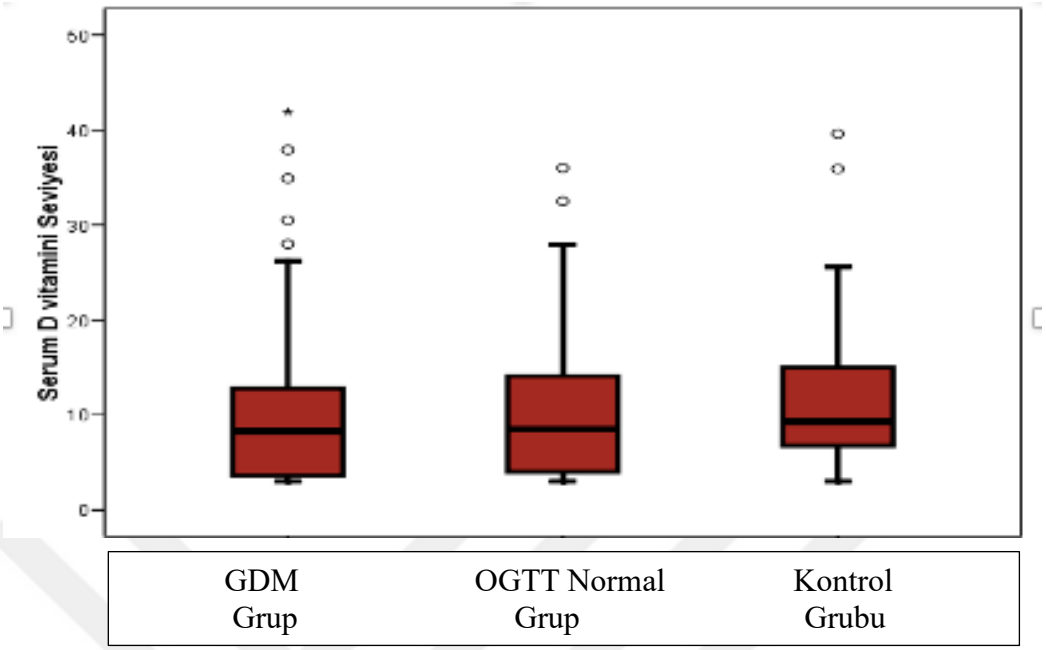
		GDM Grup	OGTT Normal Grup	Kontrol Grubu	
		Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	Ort.±SD Min-Maks (Median)	p
Hasta Yaşı		32,4±5,6 18-41 (33,5)	29,3±5,9 18-42 (29)	32,4±6,2 20-41 (34)	0,001
G		2,52±1,51 1-8 (2)	1,96±1,04 1-5 (2)	1,90±1,88 0-7 (2)	0,028
P		1,10±1,00 0-3 (1)	0,80±0,88 0-3 (1)	1,61±1,65 0-6 (1)	0,018
A		2,18±1,17 1-5 (2)	1,20±0,41 1-2 (1)	2,00±1,15 1-4 (2)	0,016
Doğum Şekli	**NSD**	14 (23,3)	20 (22,5)	26 (42,6)	0,009
	C/S	21 (35,0)	27 (30,3)	8 (13,1)	
	NSD+C/S	4 (6,7)	1 (1,1)	2 (3,3)	
	Doğum Yok	21 (35,0)	41 (46,1)	25 (41,0)	
BMİ		30,8±5,3 22-59 (30)	29,6±3,9 21-39 (30)	30,2±5,5 16-45 (31)	0,619
Hastanın GDM Tanısının Konduğu hf.		24,9±1,3 24-30 (24)	24,4±0,9 24-29 (24)		0,033
Hastanın İnterne Edildiği Gebelik	**hf**	35,5±3,9 24-41 (36,5)	37,0±3,3 25-42 (38)		0,009
	gün	2,9±2,1 0-6 (3,5)	2,6±2,1 0-6 (2)		0,403
OGTT 0		108,2±32,7 67-250 (98)	84,5±5,5 70-92 (85)		<0,001
OGTT 60'		181,8±13,7 164-206 (185)	132,2±19,2 87-178 (133)		<0,001
OGTT 120'		143,3±25,6 86-168 (154)	106,8±18,2 47-151 (110)		<0,001

Tedavi Şekli	**İnsülin**	11 (18,3)	-		
	Diyet	49 (81,7)			
	Yok	-	89 (100)		
Serum 25-(OH) D vitaminii Seviyesi		10,81±9,24 3-41,9 (8,285)	10,41±7,49 3-36 (8,5)	11,56±7,25 3-39,6 (9,26)	0,203
Serum 25-(OH) D vitaminii	**≤20**	51 (85,0)	78 (87,6)	55 (90,2)	0,689
	>20	9 (15,0)	11 (12,4)	6 (9,8)	
Serum 25-(OH) D vitaminii	**<12**	43 (71,7)	62 (69,7)	38 (62,3)	0,478
	12-20	8 (13,3	16 (18,0)	16 (26,2)	
	>20	9 (15,0)	11 (12,4)	7 (11,5)	

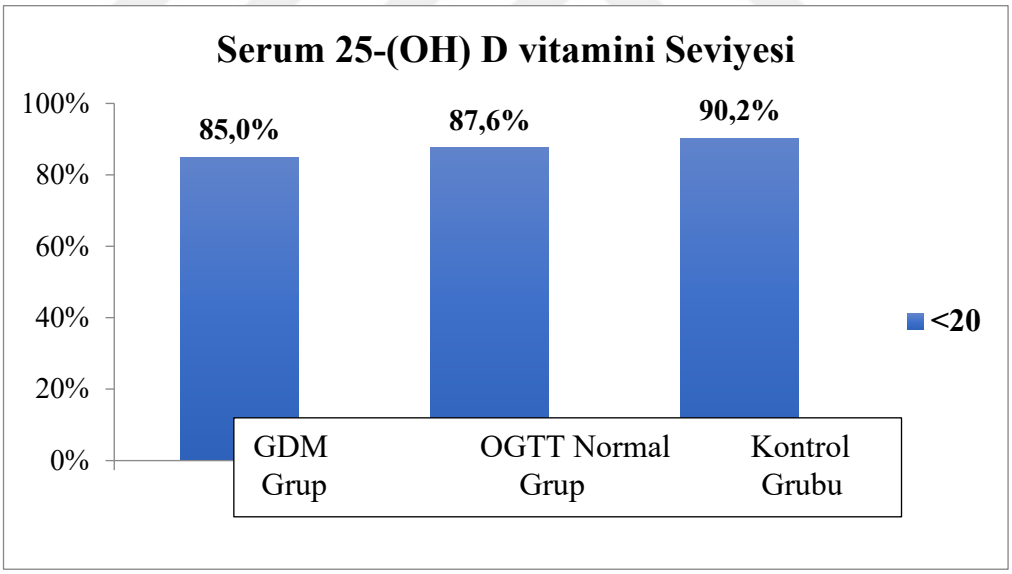
Tablo 6: GDM ve Kontrol Grupları Arasındaki 25-(OH) D vitamini Karşılaştırması

		Hasta Yaşı	**G**	**P**	**A**	**BMİ**	**Serum 25-(OH) D vitaminii Seviyesi**
		p*	p*	p*	p*	p*	p*
GDM Grup vs.	**OGTT Normal Grup**	0,002	0,025	0,066	0,005	0,338	0,871
	Kontrol Grup	0,839	0,021	0,201	0,703	0,940	0,111
OGTT Normal Grup vs.	**Kontrol Grup**	0,002	0,329	0,009	0,053	0,508	0,124

Bonferroni düzeltmesi p<0,001 Koşul sağlanmazsa en düşük p değeri



Şekil 2: GDM ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH) D vitamini Düzeyleri



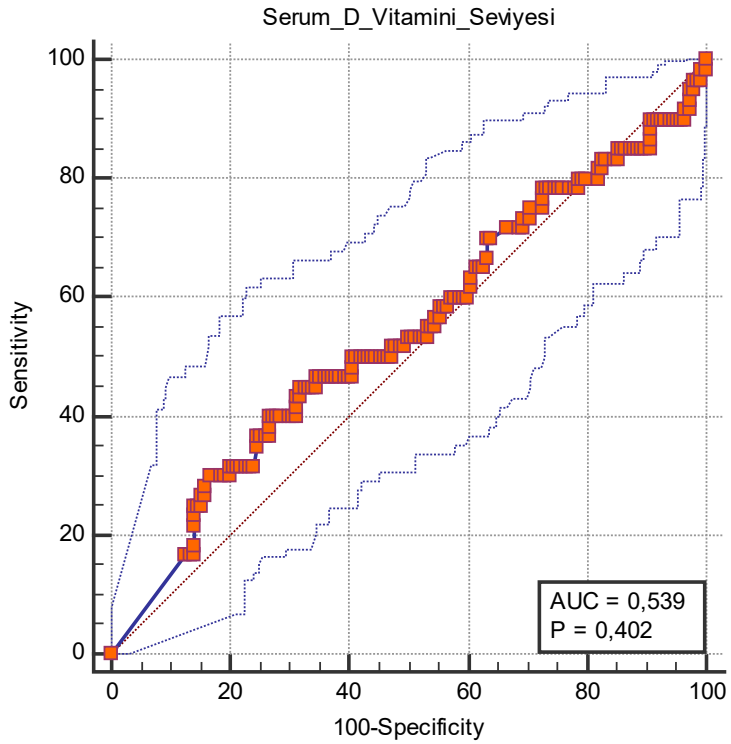
Şekil 3: GDM ve Kontrol Gruplarının Serum 25-(OH) D vitamini Düzeyleri

OGTT normal gebe grubundaki serum 25-(OH) D vitamini seviyesi hasta yaşı ile pozitif yönde, hastanın interne edildiği gebelik haftası ile negatif yönde çok zayıf düzeyde; GDM grubunda OGTT 60 dk düzeyi ile pozitif yönde orta düzeyde, OGTT normal gebe grupta hastanın interne edildiği gebelik haftası ile negatif yönde çok zayıf

düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişkili saptandı (p=0,037 p=0,042 p=0,035 p=0,032).

Tablo 7: GDM ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Verilere Göre 25-(OH) D vitamini Seviyelerinin Karşılaştırılması

	Kontrol grup		**GDM Grup**		**GDM Grup**		**OGTT Normal Grup**	
	Serum 25-(OH) D vitamini Seviyesi		**Serum 25-(OH) D vitamini Seviyesi**		**Serum 25-(OH) D vitamini Seviyesi**		**Serum 25-(OH) D vitamini Seviyesi**	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Hasta Yaşı	0,162	0,217	0,171	0,037	0,162	0,217	0,194	0,069
G	-0,056	0,669	-0,008	0,919	-0,056	0,669	0,028	0,795
P	-0,021	0,875	-0,031	0,703	-0,021	0,875	-0,050	0,641
A	0,088	0,798	-0,155	0,448	0,088	0,798	-0,174	0,536
BMİ	0,067	0,609	-0,042	0,608	0,067	0,609	-0,102	0,342
GDM Tanısının Konduğu hf			-0,075	0,360	-0,088	0,505	-0,059	0,584
İnterne edildiği gebelik hf.			-0,167	0,042	-0,080	0,541	-0,228	0,032
OGTT 0			-0,072	0,380	-0,016	0,906	-0,134	0,212
OGTT 60			0,021	0,831	0,547	0,035	-0,002	0,983
OGTT 120			0,105	0,299	-0,253	0,453	0,118	0,270



Şekil 4: GDM Grubundaki Serum 25-(OH) D vitamini Seviyesi

Area under the ROC curve (AUC)	0,539
Standard Error [a]	0,0462
95% Confidence interval [b]	0,469 to 0,608
z statistic	0,839
Significance level P (Area=0.5)	**0,4016**
Youden index J	0,1333
Associated criterion	≤3,93
Sensitivity	30,00
Specificity	83,33

GDM grubu ile kontrol grupları arasında Serum 25-(OH) D vitaminii Seviyesi farklarını saptamak için yapılan ROC Curve Analizinde Youden index ile anlamlı bir kesim değeri saptanmadı (AUC 0,539).

5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabet (GDM), ilk defa gebelikte başlayan ya da farkedilen bir karbonhidrat intoleransıdır. Tüm gebe popülasyonunun yaklaşık %14'ünü etkilemesinin yanında, maternal ve fetal komplikasyonların da bilinmesi ve önüne geçilebilecek koruyucu mekanizmaların araştırılması önem arz etmektedir.

Gebelikte GDM patogenezinde 25-(OH) D vitaminini rolünü araştırmak, risk grubundaki hastaları belirleyebilmek ve gebelik sonuçlarını iyileştirmek için, D vitamini suplementasyonunun önemini araştırıp bulduğumuz sonuçlarla ilerde yapılacak çalışmalara ışık tutmayı planladık.

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, serum 25-(OH) Vitamin D düzeyi ile glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (17). Agarval ve arkadaşları tarafından 71 diyabetik olmayan postmenopozal kadında serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada insülin direnci (HOMA-IR; homeostasis model assessment of insulin resistance) ve 25-(OH) Vitamin D arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (29). Ayrıca yapılan gözlemsel çalışmalarda da 25-(OH) D vitamini düzeyi ve Tip 2 DM arasında ilişki saptanmıştır. Serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri ile tip 2 DM insidansı arasındaki ilişkinin değerlendirildiği 21 prospektif çalışmanın meta analizinde, serum 25-(OH) Vitamin D ve Tip 2 DM insidansı arasında negatif yönde olumlu bir ilişki olduğu belirtilmiştir (30).

GDM ve Tip 2 DM gelişimi için en önemli risk faktörlerinden biri de obezitedir. Obezite hipovitaminozis D ile de ilişkili bulunmuştur. Bu durum 25-(OH) D vitaminin yağ dokusunda depolanması nedeniyle aktif haline dönüşememesiyle açıklanabilir.

Sağlıklı hafif şişman ve obez bireylerde serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri ve insülin direnci arasındaki ilişkinin değerlendirildiği bir çalışmada serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri ile Vücut Kitle İndeksi (VKİ), bel çevresi, açlık plazma insülin ve HOMA-IR değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu ve obez bireylerde düşük serum 25-(OH) Vitamin D düzeylerinin insülin direnci ve/veya hiperinsülinemiden sorumlu olduğu belirlenmiştir (31). Biz kendi çalışmamızda hasta ve her iki kontrol

grubunda da 25-(OH) D vitamini düzeyleri ve BMİ parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulamadık.

Lacroix ve arkadaşlarının yaptığı 655 gebeyi içeren çalışmasında ilk trimesterdeki 25-(OH) Vitamin D seviyeleri ölçülmüş, ikinci trimesterde ise kan glukoz ve insülin değerlerine bakılmıştır. IADPSG ölçütleri esas alındığında katılımcıların %8,2'sinde GDM saptanmıştır. İlk trimesterde 25-(OH) D vitamini seviyesi düşük çıkması GDM gelişmesi ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuş ve 25-(OH) D vitamini eksikliğinin GDM gelişmesinde önemli bir etmen olduğu yorumu yapılmıştır (36)

Zhang ve arkadaşlarının yayımladığı metaanalize göre maternal GDM tanılı gebelerde diğer sağlıklı gebelere nazaran istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük 25-(OH) D vitamini seviyesi olduğu bulunmuştur ancak bölgesel farklılıklar olacağına da vurgu yapılmıştır (37). Bu metaanalize benzer şekilde literatürde sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, serum 25-(OH) Vitamin D düzeyi ile glukoz konsantrasyonu ve insülin direnci arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (38). 25-(OH) D vitamininin diyabet patogenezinde rolü olduğu ileri çalışmalarda da gösterilmiştir.

Soheilykhah ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel bir çalışmada, 24-28. gebelik haftalarında serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri GDM'li kadınlarda diyabetik olmayan gebe kadınlara göre daha düşüktü. (39)

Clifton-Bligh ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada, GDM tarama testi sırasında ölçülen maternal serum 25-(OH) Vitamin D konsantrasyonları, açlık glikozu ile anlamlı ve ters bir şekilde ilişkiliydi, ancak 25-(OH) D vitamininin GDM riski ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Yine Farrant ve arkadaşları tarafından Hintli bir popülasyonda yapılan bir çalışma sonucunda da 25-(OH) Vitamin D konsantrasyonları ile GDM riski arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya konmuştur. (40) Bizim bulgularımız da bu iki çalışmayla da uyumludur.

Türkiye'de bu konuda yapılmış bir çalışmada ise Mertoğlu ve arkadaşları tarafınca 28 sağlıklı gebe, 15 GDM tanılı gebe ve 30 sağlıklı genç kadın üzerinde 25-(OH) D vitamini seviyeleri üzerine yapılmış olup gruplar arasında 25-(OH) D vitamini seviyesi açısından anlamlı fark saptanmadığı bulunmuştur (39) Bu çalışma; belirlenen

hasta ve kontrol grupları açısından bizim çalışmamıza benzer olup; sonuçları da bizim çalışmamızla koraledir.

Parildar ve arkadaşları gebelerde 25-(OH) D vitamini eksikliği sıklığını ve 25-(OH) D vitamini eksikliğinin glukoz parametreleri ve gestasyonel diyabet insidansı ile olan ilişkisini değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada 42 GDM'li gebe ve 78 GDM olmayan gebe değerlendirilmiştir. Tüm bireylerin serum 25-(OH) Vitamin D düzeyleri değerlendirilmiş olup, serum 25-(OH) Vitamin D düzeyi <20 ng/mL olması 25-(OH) D vitamini yetersizliği olarak belirlenmiştir (32). Çalışmaya katılan GDM'li kadınlar ve kontrol gurubunda 25-(OH) D vitamini yetersizliği prevalansı istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı bulunmuştur. GDM'li bireylerde (n=42), 25-(OH) D vitamini yetersizliği olan ve olmayan grubun açlık plazma glukozu, açlık insülin ve HbA1c düzeyleri arasında önemli bir fark tespit edilmemiştir.

İstanbul bölgesinde yapılan bir çalışmada (15); gebeliğin ilk üç ayında 44 gebede 25-(OH) D vitamini ortalaması 11,1±3,80 ng/mL olarak bulunmuştur. Olguların %70.45 'inde 25-(OH) D vitamini 10 ng/ml'nin altında bulunmuştur. (40)

Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre serum 25-(OH) D vitamini düzeyi üç grupta da birbirinden farklı değildi (p=0.203). Ancak 25-(OH) D vitamini düzeyi sağlıklı gebelerde (ortalama±SD; 10.1±7.49 µg/L), Gestasyonel diyabetik gebelerde (10.81±9.24 µg/L), ve sağlıklı genç kadınlarda (11.56±7.25 µg/L) yani tüm gruplarda eksik olarak bulunmuştur (Tablo 5). 25-(OH)-25-(OH) D vitamini düzeyi; GDM'li gebelerin %71'inde eksiklik (≤12 µg/L), %13'ünde yetmezlik (12-20 µg/L), %14'ünde yeterlilik (20-32 µg/L) düzeyinde bulunmuştur. Sağlıklı gebelerin; %69'ında eksiklik, %18'inde yetmezlik, %12'sinde yeterlilik düzeyinde bulunmuştur. Sağlıklı genç kadınların; %62 'sinde eksiklik, %26'sında yetmezlik, %11'inde yeterlilik düzeyinde bulunmuştur (Tablo 5).

Hindistan'da 559 gebede, Çek Cumhuriyeti'nde 76 gebede yapılan çalışmalarda gestasyonel diyabetik gebelerle, sağlıklı gebelerde 25-(OH) D vitamini düzeyi farklı bulunmazken, her iki gebe grubunda da 25-(OH) D vitamini düzeyi eksik olarak bulunmuştur. (42,40) Tüm bu sonuçlar ile benzer şekilde biz de gestasyonel diyabetik grup ile sağlıklı gebe grubu arasında 25-(OH) D vitamini düzeyi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulamazken, her iki grupta da yüksek oranda 25-(OH) D vitamini eksikliği tesbit ettik. Bu çalışmada; 25-(OH) D vitamini düzeyini

sağlıklı gebelerde, gestasyonel diyabetik gebelerde ve sağlıklı genç kadınlarda yani tüm gruplarda eksik olarak bulduk. 25-(OH) D vitamini eksikliği tüm dünyada ve ülkemizde olduğu gibi bölgemizde de yaygın olarak görüldüğü bu çalışmada ortaya konulmuştur. GDM'li gebelerin ve sağlıklı gebelerin %70'inde, sağlıklı genç kadınların % 62'sinde ciddi (≤12 µg/L) 25-(OH) D vitamini yetersizliği görülürken; tüm gruplardaki 25-(OH) D vitamini eksikliği (12-20 µg/L), ortalama % 19'dur. 3 grupta da yeterli 25-(OH) D vitamini seviyesi (20-32 µg/L) olan kadın sayısı ortalama %12 dir. Bu sonuçlar ışığında 25-(OH) D vitamini eksikliğinin hem gebede hem de gebe olmayan kadında göze çarpan bir problem olduğunu görmekteyiz.

Yaptığımız çalışmanın birkaç kısıtlılığı olarak, geç trimesterde alınan serum 25-(OH) Vitamin D konsantrasyonları, tüm gebelik dönemi boyunca maternal 25-(OH) D vitamini durumunu göstermeyebilir ve bu nedenle GDM gelişimi ile 25-(OH) D vitamini durumu arasındaki ilişkiyi belirlemekte yanıltıcı olabilir. Ayrıca benzer konularda yapılmış çalışmalara kıyasla daha az hasta ve kontrol grubu sayımız olması da başka bir limitasyon noktasıydı.

Bu çalışma sonucunda; GDM'si olan ve olmayan hastalarda 25-(OH) D vitamini eksikliği açısından anlamlı fark çıkmamasını Vitamin D eksikliği prevelansının yüksek olmasına bağladık.

Sonuç olarak 25-(OH) D vitamini eksikliği genç kadınlarda ve tüm gebelerde çok yaygındır ve preeklamsi, gestasyonel diyebet, erken doğum, bozulmuş glukoz toleransı, artmış sezeryan oranı gibi birçok komplikasyonla ilişkilendirilmektedir. Gebelikte multivitamin supplementasyonunun önemi aşikar olsa da; gestasyonel diyabet oluşumunda 25-(OH) D vitamini eksikliğinin etkisi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Gestasyonel diyabet, çok ciddi maternal ve fetal komplikasyonları olan, bu sebeple tanı koymanın, tedavini ve korunmanın büyük önem taşıdığı gebelik hastalıklarından biridir. Sarıyer Hamidiye Etfal Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirdiğimiz bu çalışmada amacımız, D vitamini eksikliği ile gestasyonel diyabet oluşumu arasındaki ilişkiyi incelemekti. Hastanemize başvuran hastalardan, 75 gr OGTT sonuçlarına göre GDM tanısı almış 60 gebe hasta grubunu, 75 gr OGTT testi normal sonuçlanan 88 gebe ve aynı yaş aralığında yer alan 60 gebe olmayan kadın hasta iki kontrol grubunu oluşturmuştur. Elde ettiğimiz sonuçlar ışığında gestasyonel diyabet oluşumunda D vitamini eksikliğinin istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz. Bununla birlikte, Türk toplumundaki tüm hastalara benzer şekilde, bizim gruplarımızda da D vitamini eksikliği göze çarpmaktadır. Sonuç olarak çalışmamızda limitasyonlarımızdan biri olan hasta ve kontrol örneklem gruplarının sayıca daha az olmasının ve ayrıca toplumdaki D vitamini eksikliği prevelansının yüksek olmasının etkisi olduğunu düşünüyoruz.

Literatürde bu sonuçların aksi yönünde sonuçlar saptanmış çalışmalar olsa da; bizim çalışmamızın sonuçlarını destekleyen yayınlar da mevcuttur. Bu yüzden bu konuyu aydınlığa kavuşturmak için hala daha fazla çalışma ve araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların kesin sonuçlara ulaşmasıyla gestasyonel diyabet oluşumunda D vitamininin etkisi aydınlatılmış olup; maternal ve fetal olumlu sonuçlar elde edilmiş olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Jovanovic L. Gestational Diyabetes Mellitus. JAMA. 2001 Nov 28;286(20):2516.
2. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diyabetes mellitus. Journal of Clinical Investigation. 2005 Mar 1;115(3):485–91.
3. Kampmann U. Gestational diyabetes: A clinical update. World J Diyabetes. 2015;6(8):1065.
4. Gestational Diyabetes Mellitus. Diyabetes Care. 2004 Jan 1;27(suppl_1):s88–90.
5. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diyabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 11;5(1):47.
6. Kjos SL, Buchanan TA. Gestational Diyabetes Mellitus. New England Journal of Medicine. 1999 Dec 2;341(23):1749–56.
7. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diyabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. 2019 Jul 11;5(1):47.
8. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EMJ. Gestational diyabetes: The consequences ofnot treating. Am J Obstet Gynecol. 2005 Apr;192(4):989–97.
9. Atıcı D,Alptekin H, İmamoğlu İ, /Altun H (2017). Impact of gestational diyabetes mellitus on fetal cardiovascular development. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 37(7),805-810.
10. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Litonjua AA, Huh SY, Rich-Edwards JW, et al. Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diyabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol. 2012 Sep;207(3):182.e1-182.e8.
11. Lu M, Xu Y, Lv L, Zhang M, Zhang S, Li J, et al. The association between vitamin D deficiency and gestational diyabetes mellitus: a meta-analysis. Frontiers in Endocrinology. 2020;11:274.
12. Holick MF. Vitamin D deficiency. New England Journal of Medicine. 2007;357(3):266-281.
13. Wacker M, Holick MF. Sunlight an25-(OH) D vitamini D: a global perspective for health.Dermato-Endocrinology. 2013;5(1):51-108.

14. Powe CE. Maternal vitamin D deficiency, gestational diyabetes mellitus, and fetal growth restriction. Current Opinion in Endocrinology, Diyabetes, and Obesity. 2010;17(4):259-264.
15. Clifton-Bligh, R. J., McElduff, P., & McElduff, A. (2008). Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diyabetes. Diyabetic Medicine, 25(6), 678–684. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02422.x.
16. Burris, H. H., Rifas-Shiman, S. L., Kleinman, K., Litonjua, A. A., Huh, S. Y., Rich-Edwards, J. W., … Gillman, M. W. (2012). Vitamin D deficiency in pregnancy and gestational diyabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 207(3), 182.e1–182.e8.doi:10.1016/j.ajog.2012.05.022.
17. Y.H.M. Poel, P. Hummel, P. Lips, F. Stam, T. van der Ploeg, S. Simsek, Vitamin D and gestational diyabetes: A systematic review and meta-analysis, European Journal of Internal Medicine, Volume 23, Issue 5, 2012, Pages 465-469, ISSN 0953-6205, https://doi.org/10.1016/j.ejim.2012.01.007.
18. Soheilykhah, S., Mojibian, M., Rashidi, M., Rahimi-Saghand, S., & Jafari, F. (2010). Maternal Vitamin D Status in Gestational Diyabetes Mellitus. Nutrition in Clinical Practice, 25(5), 524–527.doi:10.1177/0884533610379851.
19. RT Journal Article, Alzaim A, Maysa W, Richard J, Vitamin D and gestational diyabetes mellitus, JF Nutrition Reviews JO Nutr Rev, YR 2013, DO 10.1111/nure.12018, VO 71, IS 3, SP 158, OP 167, SN 0029-6643.
20. Burris, H. H., & Camargo, C. A. (2013). Vitamin D and Gestational Diyabetes Mellitus. Current Diyabetes Reports, 14(1).doi:10.1007/s11892-013-0451-3.
21. Zhang M-X, Pan G-T, Guo J-F, Li B-Y, Qin L-Q, Zhang Z-L. Vitamin D Deficiency Increases the Risk of Gestational Diyabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2015; 7(10):8366-8375. https://doi.org/10.3390/nu7105398.
22. Cunninghan G, Leveno K, Bloom S, Spong C, Dashe J, Hoffman B, Casey B, Sheffield J, Williams Obstetric 24th Edition, Nobel Tıp Kitabevi, 2016.
23. Christakos, S., Ajibade, D. V., Dhawan, P., Fechner, A. J., & Mady, L. J. (2012). *Vitamin D: Metabolism. Rheumatic Disease Clinics of North America, 38(1), 1–11*.doi:10.1016/j.rdc.2012.03.003.

24. Lehmann, B., & Meurer, M. (2010). *Vitamin D metabolism. Dermatologic Therapy, 23(1), 2–12.*doi:10.1111/j.1529-8019.2009.01286.x.
25. DeLuca, H. F. (1978). *Vitamin D Metabolism and Function. Archives of Internal Medicine, 138(Suppl_5), 836.*doi:10.1001/archinte.1978.03630300004002.
26. Karras, S. N., Wagner, C. L., & Castracane, V. D. (2018). Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. Metabolism, 86, 112–123. doi:10.1016/j.metabol.2017.10.001.
27. GRAY, T. K., LOWE, W., & LESTER, G. E. (1981). Vitamin D and Pregnancy: The Maternal-Fetal Metabolism of Vitamin D. Endocrine Reviews, 2(3), 264–274. doi:10.1210/edrv-2-3-264.
28. Yavuz, D. , Mete, T. , Yavuz, R. & Altunoğlu, A. (2014). 25-(OH) D vitaminii, Kalsiyum & Mineral Metabolizması, 25-(OH) D vitaminiin İskelet Dışı Etkileri ve Kronik Böbrek Yetmezliğinde Nutrisyonel 25-(OH) D vitaminii Kullanımı . Ankara Medical Journal , 14 (4) , 162-171 . DOI: 10.17098/amj.19812.
29. Agarwal N, Mithal A, Kaur P, Dhingra V, Godbole M, Shukla M. Vitamin D And Insulin Resistance In Postmenopausal Indian Women. Indian J Endocrinol Metab 2014; 1): 89–93.
30. Song Y, Wang L, Pittas A, Gobbo L, Zhang C, Manson JE et al. Blood 25 Hydroxy Vitamin D Levels And Incident Type 2 Diyabetes A Meta-Analysis Of Prospective Studies. Diyabetes Care 2013; 36: 1422–1428.
31. Pergola GD, Nitti A, Bartolomeo N, Gesuita A, Giagulli VA, Triggiani Vet al. Possible Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Lower Vitamin D Levels in Overweight and Obese Patients. BioMed Research International 2013, Article ID 921348.
32. Parildar H, Unal A, Desteli G, Cigerli Ö, Demirağ N. Frequency of Vitamin D deficiency in pregnant diyabetics at Baskent University Hospital, Istanbul. Pak J Med Sci 2013; 29 (1):15-21.
33. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M, Rahimi-Saghand S, Jafari F. Maternal Vitamin D status in gestational diyabetes mellitus. Nutr Clin Pract. 2010;25(5):524–527.
34. Clifton-Bligh RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal Vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diyabetes. Diyabet Med. 2008;25(6):678–684.

35. Farrant HJ, Krishnaveni GV, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diyabetes or variation in newborn size. Eur J Clin Nutr. 2009;63(5):646–652.
36. Lacroix M, Battista MC, et al. Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diyabetes mellitus. Acta Diyabetol. 2014;51(4):609- 616.
37. Zhang Y, Gong Y, et al. Vitamin D and gestational diyabetes mellitus: A systematic review based on data free of Hawthorne effect. BJOG. 2018;125(7):784-793.
38. Tai K, Need AG, et al. Vitamin D, glucose, insulin, and insulin sensitivity. Nutrition. 2008;24(3):279-285.
39. Mertoğlu C, Günay M, ve ark. Gebelikte, gestasyonel diyabette ve üreme çağı kadınlarında 25-(OH) D vitaminii düzeyi. Van Tıp Dergisi. 2017;24(4): 328-332.
40. Erol M, Kemal F, Kucur M, Hac M. Orijinal Araflt › rma Original Investigation Annede 25-(OH) D vitaminii eksikliğinin değerlendirilmesi Evalution of maternal vitamin D deficiency 2007; 42: 29-32.
41. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña Rosas JP . Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. J Steroid Biochem Mol Biol 2016; 164: 148-155.
42. Farrant HJW, Krishnaveni G V, Hill JC, Boucher BJ, Fisher DJ, Noonan K, et al. Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but is not associated with gestational diyabetes or variation in newborn size. Eur J Clin Nutr 2009.