

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANILI GEBELERDE
25-0H VİTAMİN D DÜZEYİNİN GESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA ALBAYRAK

SAKARYA, 2014

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS TANILI GEBELERDE
25-0H VİTAMİN D DÜZEYİNİN GESTASYONEL DİYABETES
MELLİTUS İLE İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mustafa ALBAYRAK

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN

SAKARYA, 2014

ONAY

Sakarya Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Eğitimi çerçevesinde ve Prof. Dr. Selçuk Özden danışmanlığında Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa Albayrak tarafından tez başlığı “Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanılı Gebelerde 25-OH Vitamin D Düzeyinin Gestasyonel Diabetes Mellitus İle İlişkisinin Değerlendirilmesi” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı/... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Yüksek Lisans/Doktora Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Unvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Unvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

.....
Enstitü Müdürü

BEYAN

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Etik Kurulu'ndan 18/06/2013 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tarih: .../.../2014

Dr. Mustafa ALBAYRAK

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum ihtisasım sırasında bilgi ve tecrübelerini bizden esirgemeyen, eğitimimiz için şartları zorlayan, her koşulda bize destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Selçuk ÖZDEN, Prof. Dr. Orhan Ünal ve Prof. Dr. Arif Serhan CEVRİOĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini benimle paylaşan tüm uzman doktorlara, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, hemşirelere, sekreterlere ve klinik personellerine teşekkür ederim.

Bu tezde ve hayatımda karşılaştığım tüm zorluklarda sevgisi ve özverisi ile yanımda olacağını bilerek huzurlu olmamı sağlayan eşim Pelin ALBAYRAK'a, hayatıma gireceğini duyduğum andan itibaren hayata bakışımı değiştiren, sabırsızlıkla beklediğim kızıma, yaşamım boyunca gösterdiği direnç ve kararlılıkla en güçsüz zamanlarımda bile yeniden ayağa kalkmamı sağlayan rol modelim ve kahramanım Babam'a, çocukluğumdan beri evimizin gizli kahramanı olan Annem'e ve büyüdükçe kardeşin ne demek olduğunu bana hissettiren Kardeşim'e teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Mustafa ALBAYRAK

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY	i
BEYAN.....	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. DM'UN TARİHÇESİ.....	4
2.2. DM'UN EPİDEMİYOLOJİSİ.....	5
2.3. DM'UN TANI KRİTERLERİ.....	5
2.3.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri.....	6
2.4. DM SINIFLAMASI	8
2.5. GDM PATOGENEZİ.....	9
2.5.1. Hemoglobin A ₁ C (HbA ₁ C):.....	11
2.6. VİTAMİN D VE GDM ARASINDAKİ İLİŞKİ.....	11
2.7. D VİTAMİNİ.....	14
2.7.1. D vitaminin Kimyasal Yapısı	14
2.7.2. D vitaminin Sentezi ve Metabolizması.....	14
2.7.3. Vitamin D'nin Etkileri	15
2.7.4. Vitamin D Düzeyinin Düzenlenmesi.....	16
2.7.4.1. D vitamini düzeyinin kısa sürede düzenlenmesi.....	16

2.7.4.1.1.Paratiroit Hormonu	17
2.7.4.1.1.1. Paratiroit Hormonun Yapısı.....	17
2.7.4.1.1.2. Paratiroit Hormonun Etkileri	17
2.7.4.1.1.3. PTH salıverilişinin kontrolü	18
2.7.4.1.2. Ca Metabolizması.....	18
2.7.4.1.2.1. Kemik Doku ve Ca Dengesi	18
2.7.4.1.2.2 Ca Regülasyonu	20
2.7.4.2. D vitamini düzeyinin uzun sürede düzenlenmesi	20
3. ÇALIŞMA VE YÖNTEM	26
4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	30
5. BULGULAR.....	31
6. TARTIŞMA ve SONUÇ	38
7. ÖZET.....	46
9. ABSTRACT	48
10. KAYNAKLAR	50

TABLULAR

SAYFA

Tablo 1: ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) Tanı Kriterleri	7
Tablo 2: Kontrol ve hasta grubunun karakteristik özellikleri	32
Tablo 3: Kontrol ve hasta grubundaki gebelerin etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi.....	32
Tablo 4: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında karakteristik özellikleri	35
Tablo 5: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi.....	36
Tablo 6: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi.....	37

KISALTMALAR

DM	: Diyabetes mellitus
Ca	: Kalsiyumun
1-25 (OH)₂D₃	: 1-25 Dihidroksi Vitamin D
VDR	: Vitamin D Reseptörü
GDM	: Gestasyonel Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
NDDG	: Ulusal Diyabet Veri Grubu
ACOG	: Amerika Jinekoloji Ve Obstetri Derneği
ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
OGTT	: Oral Glikoz Tolerans Testi
AKŞ	: Açlık kan şekeri
EASD	: Avrupa Diyabet Çalışma Birliği
IFG	: Bozulmuş açlık glukozu
BGT	: Bozulmuş glukoz toleransı
PPAR	: Peroksimal proliferatör aktivatör reseptörleri
SREBP	: Sterol düzenleyici element bağlayan proteinlerdir
GLUT	: Glukoz transporter
Hba_{1c}	: Hemoglobin A _{1c}
PTH	: Parathormon
IFN-γ	: İnterferon gama
MHC	: Majör histokompatibilite faktör
Th₂	: T-Helper tip 2
Tc₂	: T-Sitotoksik
Th₁	: T-Helper tip 1

CD	: Cluster of designation
IL	: İnterlökin
D₂	: Ergokalsiferol
D₃	: Kolekalsiferole
UV	: Ultraviyole
DBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
25(OH)D	: 25 Hidroksikolekalsiferole
1,25 DHCC	: 1,25 Dihidroksikolekalsiferole
24,25DHCC	: 24,25 Dihidroksikolekalsiferol
Mrna	: Messajcı Ribonükleik Asit
RANKL	: Receptor aktivator of nuklear faktor Kb ligand
ANP	: Atrial natriüretik peptid
FGF 23	: Fibroblast growth factor 23
Camp	: Siklik Adenozin Monofosfat
Car	: Ca algılayan reseptörler
IU	: İnternational unite
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
TL	: Türk Lirası
Agilent 1100 HPLC	: Yüksek performanslı sıvı kromatografisi tekniği cihazı
EDTA	: Etilen diamin tetra asetik asit
SPSS	: Statistical Package For Social Sciences
TSH	: Tiroid stimulan hormon
St₄	: Serbest tiroksin
AFİ	: Amniyotik sıvı hacmi
VKİ	: Vücut kitle indeksi
Multivit	: Multivitamin

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabetes mellitus (DM), endojen insülin üretiminin tam ya da kısmi eksikliği veya periferik dokularda insülin direncinin sebep olduğu kronik hiperglisemi, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklarla seyreden ve bunların sonucunda membran kapiller geçirgenliğinde değişikliklerin, aterosklerozun geliştiği bir hastalıktır (1-3).

Değişen yaşam tarzı neticesinde yeryüzünde gelişmiş ve gelişmekte olan tüm toplumlarda DM sıklığı artmaktadır. Etyolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler bir arada yer almaktadır (4).

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre 200 milyon civarında olduğu tahmin edilen diyabet nüfusunun yaklaşık 10 yıl sonra 1,5 katına çıkarak 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Hastalık her kıtada ve tüm toplumlarda görülebilmektedir (5,6).

Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak dünya üzerindeki değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet , %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (7,8).

Diyabetle komplike olmuş gebelikler normal gebelere göre birtakım maternal ve fetal riskler içermektedir. 1900'lü yılların başlarında başlarında diyabetle komplike olmuş gebeliklerde maternal mortalite %45 ve perinatal mortalite %60' lar gibi çok yüksek oranlardaydı. 1920' lerde DM tedavisinde insülinin yerini almasıyla beraber hala bazı komplikasyonlar, bu gebeliklerde daha sık rastlansa da bu oranlar oldukça düşmüştür (9).

D vitamini seviyesinde görülen eksiklik, yine değişen yaşam tarzına bağlı olarak tıpkı yüksek tansiyon, şeker hastalığı gibi sıklığı artan modern çağın hastalıklarından biridir. Gün boyunca güneşi görmeyerek ofis, plaza, kamu binaları v.b. gibi kapalı mekânlarda çalışmak ya da vücudun güneş ışığı alınmasının engellenmesi D vitamini eksikliğine yol açan nedenlerdir. Çünkü D vitamininin sentezi için ultraviyole (UV)

ışını gereklidir. Bunun için ışık geçişine müsaade eden camlı mekânlar da bulunmak yeterli değildir. Çünkü cam UV ışınlarının geçişine engel olduğundan, bu şartlar altında yeterli D vitamini üretimi sağlanamayacaktır. Yine günümüzde görülen aşırı çay, kahve ve sigara tüketimi de D vitamini yetersizliğine neden olmaktadır (10).

Bazı çalışmalar neticesinde araştırmacılar, yüksek koruma faktörlü güneş kremlerinin de D vitamininde eksikliğe sebep olabileceğini savunmaktadır (11).

Son yıllarda artan obeziteyle mücadele amacıyla uygulanan bilinçsiz diyet yöntemleri de tek taraflı beslenme neticesinde D vitamini eksikliğinde sıklığın artmasına sebep olmaktadır. Bu amaçla kullanılan bazı bitkiler hem idrar çıkışını arttırmakta hem de intestinal sistemde D vitamini emilimini bozmaktadır. Bu faktörler özellikle kalsiyumun (Ca) emilimine ve D vitaminin üretimine zarar verebilir. Zayıflamaya çalışan kişilerin mutlaka içeriğinde D vitamini bulunan gıdalar tüketmesi, destek ürünlerini alması ya da güneş ışığından faydalanması önemlidir (12).

Pankreas β -hücrelerinde 1-25 dihidroksi vitamin D (1-25 (OH)₂D₃) reseptörleri bulunmuştur. Birkaç çalışmada vitamin D reseptörü (VDR) gen polimorfizminin Tip2 diyabet ile arasında bağlantı belirlenmiştir. Vitamin D insülin yapımını ve sekresyonunu artırırken insülin direncini azaltmaktadır (13).

Finlandiya'da yapılan bir çalışmada Tip1 diyabetli hastaların bebeklik dönemlerinde yeterli D vitamini almadıkları fark edilmiştir. Sonucunda süt çocukluğu döneminde D vitamini desteği sağlanmasının Tip1 diyabetten koruyucu olabileceği bildirilmiştir. D vitaminin pankreas beta hücrelerine karşı gelişen otoimmün zedelenmeyi inhibe etmesi immünmodülatör özelliklerinden biri sanılmaktadır. (14).

1-25 (OH)₂D₃ vitamininin insülin salgılanmasında görev aldığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)₂D₃ kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (15). D vitamini yalnızca beta hücrelerinin yapım kapasitesini artırmakla kalmayıp, proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (16). Farelerdeki D vitamini eksikliğinin insülin salgısında sorunlara yol açtığı görülmüştür.

Pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinde VDR'ye ek olarak vitamin D düzenleyici protein olan calbindinin de bulunduğu gösterilmiştir. D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci nedeniyle kan şekerindeki artışa yanıt olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını artırmaktadır. Bu nedenle D vitamini yetersizliği metabolik sendrom ve tip2 DM için risk faktörüdür ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve beta hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (17).

D vitamininin bu etkisini gösteren bir yayında ise D vitamini eksikliği olan Tip2 diyabetikler ve diyabetik olmayanlara D vitamini desteği verilmesiyle insülin salınımının düzeldiği gösterilmiştir (18). Vitamin D'nin insülin yapımı, sekresyonunu artırma ve insülin direncini azaltma etkisindeki yetersizliği Tip2 Diabetes Mellitus'a neden olduğu gösterilmiştir.

Bu bilgiler ışığında biz de bölgemizdeki gestasyonel giabetes mellitus (GDM) hastalarının etyopatogenezinde vitamin D eksikliğinin etkisini ve olası mekanizmaları araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DM'UN TARİHÇESİ

Diyabetes Grekçe'de sifon anlamına gelmekte olup çok miktarda idrar çıkarımını tanımlamak için kullanılmıştır. Mellitus ise yine Grekçe, bal anlamına gelmekte olan mel sözcüğünden üretilmiştir (19).

DM, endojen insülinin tam ya da kısmi eksikliği veya periferde insülin direncinin neden olduğu, kronik hiperglisemi, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizması bozukluklarıyla giden ve bunların sonucunda kapiller membran değişiklikleri ve hızlanmış aterosklerozun olduğu bir sendromdur (20).

DM'un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (21). Büyük Türk İslam alimi İbn-i Sina'da şeker hastalığını bugünkü tanımına yakın bir şekilde tarif etmiştir. 1674 yılında, Thomas Willis adlı anatomist bir bilim adamı, ilk kez diyabetik hastaların idrarlarının tatlı olduğunu göstermiştir. İdrarla şeker atıldığını ilk kez 1776 yılında İngiliz Matthew Dobsoy göstermiştir. İdrarı kaynatarak, buharlaştırmış sonra kurutmuş ve kristalleştirmeye terk etmiştir. 1777'de Pool ve 1778'de Cawley kimyasal olarak idrarda şeker bulmuş ve idrardaki şekerin glukoz olduğunu kanıtlamışlardır. İdrarda kantitatif olarak şeker arama metodunu, Fehling, 1850 yılında tarif etmiştir. Diyabetik komada idrarda aseton bulunduğunu ilk kez Prague'den Lerch tanımlamış, onu 1857 yıllarındaki çalışmalarıyla Williams Paters izlemiştir. Claude Bernard 1849-1855 tarihleri arasında yaptığı çalışmalarda hastalığın klinik bulguları yanı sıra, biyokimyasal bulgularıyla da ilgilenmiş ve glukozun karaciğerde glikojen olarak depolandığını göstermiştir. 1869 yılında Paul Langerhans pankreastaki hücre tiplerini belirlemiş ve Langerhans adacıklarını tanımlamıştır. 1889 yılında Minkowski, hayvan modelleri üzerinde yaptığı çalışmalarda pankreatektomi yapılan hayvanlarda DM geliştiğini göstermiştir. 1922'de Best ve Banting pankreas ekstresi insülini izole etmiş ve hastalık tedavisinde yeni bir çığır açmışlardır. 1926 yılında Frank bugünkü oral antidiyabetiklerin atası

synthalini bulmuş ve 1942'de Laubatie, sülfonamidlerin hipoglisemik etkisini bulduktan sonra Sulfanilüre türevleri tıp dünyasına girmiştir. 1946-1950 yıllarında çeşitli uzun etkili insülinler bulmuş. 1973'de Nova ve Leo firmaları antikor oluşturmayan ileri derecede saf insülini geliştirmişler, bu günümüzde kullanılan deoksiribonükleik asit (DNA) teknolojisiyle yapılmış olan insülinlere öncülük etmiştir (22).

2.2. DM'UN EPİDEMİYOLOJİSİ

DM'un prevalans ve insidansları coğrafi bölgelere, ırklara ve etnik gruplara göre farklılık gösterir. Bu durum çeşitli etnik gruplarda genetik ve çevre faktörlerinin derecesinin ve etkinliğinin ayrı oluşundan, sosyal ve ekonomik durumun değişik olmasından ve kullanılan araştırma metodlarının farklı olmasından kaynaklanmaktadır (23).

DM, bütün toplumlarda ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütünün verilerine göre 200 milyon civarında olduğu tahmin edilen diyabet nüfusunun yaklaşık 10 yıl sonra 1,5 katına çıkarak 300 milyona ulaşacağı öngörülmektedir. Hastalık her kıtada ve tüm toplumlarda gözükabilmektedir (5,6).

Toplumdaki yaygınlığına paralel olarak dünya üzerindeki değişik popülasyonlarda gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet , %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (7,8).

2.3. DM'UN TANI KRİTERLERİ

Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG) ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1979 ve 1985 yıllarında önerilen tanı kriterleri değişmiştir. Günümüzde kullanılan Amerikan Diyabet Birliğinin (ADA) 1997 yılında önerdiği tanı kriterleri kullanılmaktadır (24).

ADA, açlık kan şekerleri ve oral glikoz tolerans testi (OGTT) değerlerine göre şu katagorileri bildirmiştir (25).

Açlık kan şekeri (AKŞ) < 100 mg/dl: Normal açlık glikozu

AKŞ >100 mg/dl ve <126 mg/dl: Bozulmuş açlık glisemisi

2.3.1. Gestasyonel Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Yıllardır devam eden araştırmalara rağmen, gestasyonel diabetin taramasına yönelik optimal yaklaşım açısından görüş birliği sağlanamamıştır. Genel mi yoksa seçici tarama mı kullanılması, ayrıca hangi 50 g'lık glikoz yükleme test eşiğinin gestasyonel diabet riskindeki kadınları tanımlamak için en iyisi olduğu hala tartışılmaktadır (9).

Taramada amaç tanı değil risk altındaki grubu saptamaktır. Önceleri tarama için gebenin kişisel ve ailesel hikayesi kullanılıyordu. Ailede diabet öyküsü olan veya daha önceki gebeliklerde ölü doğum, makrozomik bebek hikayesi olanlar tanısal 3 saatlik 100 g OGTT'ne yönlendiriliyordu. Ancak bu şekilde hikayeye dayalı tarama ile GDM' lilerin %50 si tanınabiliyordu. Daha sonra O'Sullivan ve arkadaşları tarama için 1 saatlik 50 g yükleme testini ortaya attılar (9,26,27).

50 g tarama testinde 24-28. gebelik haftaları arasında günün herhangi bir saatinde ve son yemeğin saatine bakılmaksızın 50 g glikoz oral olarak verilir ve 1 saat sonra plazma glikozu ölçülür. Sonuç 140 mg/dl ve üzerinde ise hasta 100 g OGTT için yönlendirilir.

Bu testte eşik değer 140 mg/dl alındığında GDM si olanların %80 ni, 130 mg/dl alındığıdaysa %90 nı tanınabilir. Amerika Jinekoloji ve Obstetri Derneği (ACOG) ve ADA eşik değer olarak 140 mg/dl yi önermektedir (9,28,29).

Ayrıca birçok çalışmada 50 g tarama testinde çıkan sonuç yükseldikçe GDM riskinin arttığı gösterilmiştir. Sonuç 200 mg/dl ve üstünde ise hasta 3 saatlik OGTT yapılmadan GDM kabul edilmektedir (28).

GDM tanısı 100 g OGTT kullanılarak konulur. OGTT öncesinde bazı standart koşullar sağlanmalıdır; bunlar:

- 1) Testten önceki üç gün fiziksel aktivite kısıtlanmamalı, diet günde en az 150 g karbonhidrat içermelidir.
- 2) Test 8-14 saat gece açlığını takiben sabah uygulanmalıdır.

3) Test süresince hasta oturur durumda olmalı ve sigara içmemelidir.

4) Açlık kan şekeri için kan alındıktan sonra 1, 2 ve 3. saatlerde tekrar kan şekere bakılmalıdır.

Eğer bakılan kan şekeri düzeylerinden iki veya daha fazlası eşik değerleri aşarsa GDM tanısı konulur (29).

Tablo 1: ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) Tanı Kriterleri

Ölçüm Zamanı	ADA ve Avrupa Diyabet Çalışma Birliği (EASD) kriterleri
Açlık	95
1. Saat	180
2. Saat	155
3. Saat	140

Çevresel etkenlerden biri olan D vitamini eksikliğinin diyabet patogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir. Buna dair yapılan birçok güncel çalışma yanında son olarak VDR'si yok edilmiş farelerden elde edilen bilgiler D vitamini ile diyabet arasındaki ilişkiyi daha da güçlendirmiştir. Bu bilgilere göre VDR'si yok edilmiş veya vitamin D eksikliği durumunda immün sistemin, tetik çeken faktörlerin varlığında DM, inflamatuvar barsak hastalığı gibi otoimmün hastalık riskinin arttığı gösterilmiştir (30).

Güncel çalışmalarda, DM tanısı alan hastalarda, tanı anında D vitamini düzeyleri düşük saptanmıştır. D vitamini eksikliğinin, immün sistem üzerindeki etkileri sonucunda hücresel sitotoksosite ile hücre harabiyetine sebep olarak, ayrıca insülin sentez ve salınımını bozarak diyabete neden olduğu düşünülmektedir. (31).

Yeterli D vitamini düzeylerinin diyabet gelişimine karşı koruyucu rolüne yönelik araştırmalar yapılmıştır. Bu noktada gözler D vitamini destek programlarına çevrilmiştir. Gebelik döneminde, annelerin D vitamini içeren bileşikler kullanmaları, birçok çalışmada değerlendirmelere alınmış ve önerilmiştir.(32).

2.4. DM SINIFLAMASI

Temmuz 1997’de Amerikan Diyabet Cemiyeti 1979’da basılan Ulusal Diyabet Veri Grubunun kriterinin yerini alacak tanı ve sınıflama kriterini yayınlamıştır. Bu kriterler hastalığı anlamamız için ve bir önceki önerilerdeki genel yanlış anlaşılmalara düzeltilmek amacıyla 2003 yılında tekrar revize edilmiştir.

ADA’nın Diyabet Sınıflandırması

1. Tip 1 DM

- a) İmmunolojik tip
- b) İdiyopatik tip

2. Tip 2 DM

İnsülin direnci veya insülin salgı bozukluğu

3. Gestasyonel DM (glukoz intoleransının başlangıcı veya tanınması gebeliktedir.)

4. Pre-diyabet (açlık glukoz seviyesi veya glukoz toleransı test sonuçları normalin üzerinde, ancak diyabet için tanısal değil)

5. Diğer spesifik tipler

- a) Beta hücre fonksiyonunda genetik defekt
- b) İnsülin etkisinde genetik defekt
- c) Ekzokrin pankreas hastalıkları (Pankreotektomi, Pankreatit, Hemokromatozis)
- d) Endokrinopatiler (Akromegali, Cushing sendromu, Glukagonom, Feokromasitoma, Hipertiroidi, Karsinoid sendrom, Primer hiperaldosteronizm, Hiperprolaktinemi, Otoimmün poliglandüler sendrom, POEMS sendromu, Büyüme hormonu eksikliği, Hiperparatiroidi, Somatostatinoma, Pankreatik kolera sendromu, MEN sendromu)

e) İlaç ya da kimyasallara bağlı (Tiyazid diüretikler, beta blokerler, glukokortikoidler, Psikoaktif ajanlar, antikonvülzanlar, Antineoplastik ajanlar, Antiprotozoal ajanlar, Katyonlar)

f) İnfeksiyonlar (Konjenital rubella, sitomegalovirus)

g) İmmün diyabetin diğer şekilleri

h) Diğer genetik sendromlar (Tip A ve Tip B insülin direnci sendromları, Kistik fibrozis, Glikojen depo hastalıkları Laurence –Moon –Biedl sendromları, Down, Klinefelter ve Turner sendromları DIDMOAD (Wolfram) sendromu)

Diyabet tanısı konulması için yeterli olmayan hiperglisemi bozulmuş açlık glukozu (IFG) ve bozulmuş glukoz toleransı (BGT) ile karakterize olan durum, son zamanlarda pre-diyabet olarak adlandırılmaktadır. Bunun nedeni epidemiyolojik kanıtların düşük düzeyde olan karbonhidrat intoleransının, makrovasküler komplikasyonlarla birlikte olması ve sıklıkla diyabete ilerlemesidir.

Yeni sınıflamada prediyabet olarak sınıflandırılan grupta; açlık plazma glukozu 100-125 mg/dl ve OGTT'nin 2.saat ölçümü 140-199 olan hastalar yer alır. Bu kategorinin önemi, gelecekte diyabet ve kardiyovasküler hastalık için risk taşımasıdır (33).

GDM ilk kez gebelikte tanısı konulan ya da gebelik sırasında ortaya çıkan, herhangi bir derecedeki glikoz intoleransıdır. Bu tanımlama, kişinin insülin veya diyet tedavisi alması ile veya glikoz intoleransının gebelik sonrası devam edip etmediği ile ilişkili değildir. Yine bu tanımlama, daha önce tespit edilememiş glikoz intoleransının gebelikten önce başlamış olabileceği ihtimalini tanım dışında bırakmaz (25,24,7,34,35).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %7 si GDM ile komplike olmaktadır ve bu oran farklı popülasyonlarda %1 ile %14 arasında değişmektedir (7).

2.5. GDM PATOGENEZİ

Glukoz homeostazisi göz önüne alındığında klinik açıdan GDM, tipik olarak şu patofizyolojik fenomen ile karakterizedir:

1. İnsülin duyarlılığında azalma,

2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu.

İnsülin etkisi ile oluşması beklenen glukozun hücre içine alınmasında azalma veya insüline periferik dokularda direnç GDM gelişiminde tespit edilen fonksiyon bozukluklarıdır. Glukozun hücre içerisine alınmasındaki azalma insüline duyarlılıkta da azalmaya sebep olur (22). Irk, yaş, vücut kitle indeksi, cins, fiziksel aktivite, kan basıncı, sigara kullanımı, ailede diyabet öyküsü ve iskemik kalp hastalığı gibi birçok faktör insülin duyarlılığını etkilemektedir (22).

İnsüline bağımlı glukozun taşınması glukoz transport proteinleri vasıtasıyla gerçekleştirilir (36). Glukoz transport ailesi 11 adet farklı proteinden oluşmaktadır ve bu proteinler D-glukoz enerjisinin, konsantrasyon gradyanından bağımsız olarak hücre içine taşınmasını kolaylaştırırlar. Bu taşınma işleminden glukoz transporter (GLUT)-4 izoformu sorumludur. GLUT-4, iskelet kası ve yağ dokusunda hakim glukoz taşıyıcısıdır. Glukoz taşıyıcılarının hücre içinden plazma membranına kadar geri dönüşümlü dağılımıyla transport aktivitesi regüle edilir. Bu dağılımın düzenlenmesi ise vezikül transportu ile yapılır. Çoğu GLUT-4 glikoz taşıyıcıları, uyarılmamış adipositlerde hücre içi rezervuarda bulunurlar. Bu taşıyıcılar trans-golgi ağı ile ilişkili gibi görünmektedirler. İnsülin uyarısı ile GLUT-4 veziküllerinde ekzositoz hızı artar. Dolayısıyla insülin aracılığıyla plazma membranına bir GLUT-4 translokasyonu olur. Plazma membranındaki GLUT-4 taşıyıcıları, hormondan bağımsız ve sürekli olarak endozomal kompartmana alınırlar (36). GLUT-4 düzeylerindeki düşüklük insülin direncinden, GLUT-2 düzeylerindeki düşüklük ise glukozu karşı erken insülin cevabından sorumlu tutulmaktadır (37).

İnsülinin etkinliği, sadece glukoz uptake'i ile ilgili olaylarla sınırlı olmayıp pek çok farklı genlerin düzenlenmesinde de etkinliğe sahiptir. Bunlar insülin sekresyonu ve direnci, metabolik olarak aktif ve inaktif kas hücrelerinin oluşumu, mitokondride solunum hızı veya enerji tüketimi, hücre büyümesini etkileyen düzenleyici gen ağlarında değişiklikler, adipositlerin farklılaşması gibi pek çok farklı genlerin düzenlenmesidir. Bu etkideki değişikliklerle primer veya sekonder olarak

transkripsiyon faktörleri etkisiz hale gelebilir veya aktifleşebilir. İnsülin duyarlılığı ve hücre içi lipid metabolizması ile ilişkili besin molekülleri, metabolitler, hormonlar, büyüme faktörleri, inflamatuvar sinyaller ve ilaçlar tarafından indüklenen hücresel bilginin transkripsiyon faktörleri tarafından bütünleştirilmesine en iyi örnek peroksimal proliferatör aktivatör reseptörleri (PPAR) ve sterol düzenleyici element bağlayan proteinlerdir (SREBP). PPAR'ın farklı izoformları vardır. Alfa formu karaciğer tarafından eksprese edilir. Yağ asidi metabolizmasında temel rol oynar ve fibrat içeren ilaçlar için bir hedefdir. Bazı yağ asitleri tarafından düzenlendiği düşünülen ve çeşitli dokularda eksprese edilen formu ise beta/delta formudur. Gama formu ise adipojenez ve insülin duyarlılığının kontrolünde kilit rol oynar. (38).

Elimizdeki mevcut veriler ışığında GDM'lu hastalarda temelde fizyopatolojik olarak iki problem bulunmaktadır. Bu problemlerden ilki anormal insülin salgılanması ve periferik hedef dokularda insülin etkisine karşı direnç görülmesidir. Hangisinin önce olduğu ve temel oluşturduğu henüz net değildir.

2.5.1. Hemoglobin A₁C (HbA₁C):

Glukozun, hemoglobinin beta zincirinin N-terminal ucuna enzimatik olmayan yolla bağlanması ile oluşan glukozillenmiş hemoglobin (HbA₁C) ölçümü ile 2-3 aylık bir dönemdeki ortalama glukoz düzeyi değerlendirilebilir. Glukoz nonenzimatik yollarla diğer plazma proteinlerine de bağlanır. Daha kısa yarılanma sürelili bu glukozillenmiş proteinlerden, örneğin fruktozamin düzeyi 2-3 haftalık ortalama glukoz düzeyini gösterir (39). HbA₁C düzeyleri ölçüm yöntemlerine göre değişmekle birlikte genellikle normal kişilerde % 6'nın altındadır. Yaklaşık % 6,5-7,5 arası değerler iyi kontrolü, % 7,5-9 arası değerler orta kontrolü, %9,0 un üstündeki değerler de kötü kontrolü gösterir (40).

2.6. VİTAMİN D VE GDM ARASINDAKİ İLİŞKİ

Vitamin D bir immunomodülatördür. D vitamininin immunomodülatör etkisi, tüm immun sistem hücrelerinde bilhassa antijen sunan makrofaj, dendritik hücre ve aktive T lenfositlerde VDR reseptörünün bulunması ile kesinlik kazanmıştır (41). Makrofaj ve dendritik hücrelerin granüllerinde 1 α - hidroksilaz enzimi vardır. D vitamini

sentezinin son basamağındaki aktivasyonda etkili olan bu enzim makrofaj ve dendritik hücrelerce sentezlenip salınır (42). İmmun hücrelerde salınan 1α -hidroksilaz enzimi böbrekten salınan 1α -hidroksilaz enzimi ile benzerdir. Fakat iki enzimin salınımını kontrol eden sinyaller farklıdır. Böbrek kaynaklı 1α -hydroxylase enzimi esas olarak parathormon (PTH) hormonu ve D vitamini gibi Ca ve kemik kaynaklı sinyallerle kontrol edilirken, makrofaj kaynaklı 1α -hidroksilaz enzimi primer olarak interferon gama (IFN- γ) ve toll-like reseptör agonistleri gibi immün sinyaller ile kontrol edilir. D vitamini benzersiz immunomodulator özelliğini T hücrelerde uyaran etkisiyle gösterir, aynı zamanda antijen sunan hücrelere de etkisi sürekli (43).

İn vitro olarak $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini makrofajların fagositoz aktivitesini ve bakteri öldürmelerini stimüle ederken makrofajların ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitelerini baskılar (44).

D vitamini majör histokompatibilite faktör (MHC)-II molekülü ve adhezyon molekülerinin ekspresyonlarını stimüle ederken B-7.2 molekülünü baskılar (45). $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ vitamini antijen sunan hücreleri sitokinlerle aktive ederken T hücreleri direkt olarak etkiler.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ varlığında T-helper tip 2 (Th_2)/T-sitotoksik (Tc_2) hücre paterninin, T-helper tip1 (Th_1)/ Tc_1 hücrelere baskın gelmesinde, Th_1/Tc_1 supresyonu ile birlikte, D vitamininin interleukin (IL)-4 ile indüklenen Th_2/Tc_2 farklılaşması üzerindeki indükleyici etkisi beraber rol oynamaktadır. IL-6, Th_1 farklılaşmasını inhibe ederken, T lenfositlerinin de IL-4 sergilenmesini uyarak Th_2 hücre farklılaşmasını indükler. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliğinde IL-4 pozitif hücreler yetersiz kalır ve önemli miktar da IL-6 üretmezler. Bunun sonucunda da Th_1/Tc_1 baskılanması ve Th_2/Tc_2 indüksiyonu oluşamayacağından Th_1 lenfosit hâkimiyeti oluşur (46).

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ eksikliğinde makrofaj ve dendritik hücrelerden üretilen IL-12 proteini Th_1 lenfositlerin gelişimini stimüle eder. Makrofaj ve dendritik hücrelerden üretilen IL-12 proteini, CD4^+ Th_1 lenfositlerin gelişimini stimüle ederken CD4^+ Th_2 lenfositlerin gelişimini inhibe eder. Th_1 lenfositler bu sinyali yüzeylerindeki CD154 molekülünü dendritik hücrelerin yüzeylerindeki CD40 reseptörüne bağlayarak

oluştururlar(şekil:4). IL-12 sitokininin uyardığı Th₁ lenfositler büyük miktarda IFN- γ üretirler. IFN- γ makrofajları uyararak pankreas beta hücreleri için toksik maddeleri salgılatır. IFN- γ ve IL-2 sitotoksik CD8+ hücrelerden de beta hücreleri için toksik maddeleri salgılatır (47).

Th₁ lenfositler IFN- γ salgılayarak beta hücreleri direkt hasara uğratabilir. Uyarılmamış CD4+ Th₁ lenfositler tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) sekrete eder. 1,25(OH)₂D₃ vitaminin, IL-1 β veya IFN- γ ile indüklenen beta hücre inhibisyonunu önlediği in vitro olarak gösterilmiştir (48). Vitamin D 'nin immunomodülatör etkisindeki yetersizlik DM'a neden olur.

Vitamin D insülin yapımını ve sekresyonunu arttırırken, insülin direncini azaltmaktadır. 1,25(OH)₂D₃ vitamininin insülin salgılanmasında görev aldığı düşünülmektedir. D vitamini eksikliğinin insan ve hayvan deneylerinde bozulmuş insülin salınımı ile ilişkili olduğu ve bunun 1,25(OH)₂D₃ kullanılmasıyla normale döndüğü gösterilmiştir (15). D vitamini hem β hücrelerinin yapım kapasitesini artırır hem de proinsulinin, insüline dönüşümünü hızlandırır (16).

Yapılan deneylerde farelerde oluşturulan D vitamini eksikliğinin insülin salgısında problemlere yol açtığı görülmüştür. Pankreasın insülin salgılayan beta hücrelerinde VDR reseptörüne ek olarak vitamin D düzenleyici protein olan calbindinin de bulunduğu gösterilmiştir.

D vitamini çevre dokularda insülin direncini azaltmakta, böylece insülin direnci neticesinde kan şekerindeki artışa cevap olarak oluşan aşırı insülin salınımını azaltmakta ve insülin duyarlılığını arttırmaktadır. Bu sebeple D vitamini yetersizliği, metabolik sendrom ve Tip 2 DM için risk faktörüdür. Dolayısıyla D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve pankreas beta hücre işlev bozukluğu ile ilişkisi gösterilmiştir (17).

D vitamini eksikliği olan Tip 2 DM tanılı hastalara D vitamini desteği verilmesiyle insülin salınımının düzeldiğini gösteren çalışmada da D vitaminin bu etkisi insanlar üzerinde görülmüştür (18). Vitamin D'nin yetersizliği, insülin yapımında ve sekresyonunda eksikliğe, insülin direncinde artışa neden olarak DM'a neden olur.

2.7. D VİTAMİNİ

2.7.1. D vitaminin Kimyasal Yapısı

D vitamini bir siklopentanoperhidrofenentren türevidir. Bu halka sisteminin B halkasının 5., 6. ve 7., 8. karbonları arası ikişer çift bağı ve 9., 10. karbonları arası açılmış, diğer A, C, D halkaları ise doymuş durumdadır. İki önemli türevi vardır. Biri kolesterolün oksitlenmesi sonucu olan 7-dihidroksikolesterol (7-DHC)'den türeyen vitamin D₃ (kolekalsiferol), diğeri ergosterol'den türeyen vitamin D₂'dir (ergokalsiferol). Farkları 17 nolu karbon atomuna bağlı yan kolda, kolekalsiferol'de 8, ergokalsiferol'de 9 karbon atomu bulunması ve kolekalsiferolün doymuş olması, ergokalsiferolünse bir çift bağ taşımasıdır (49).

2.7.2. D vitaminin Sentezi ve Metabolizması

Vitamin D, ilk kez 1919-1920'lerde vitamin sınıflamasına dahil edilmiştir. Vücudun D vitamini ihtiyacı iki yolla karşılanmaktadır. Diyetle alınmakta ve endojen sentezlenmektedir. Ergosterol şeklinde bitkisel kaynaklı besinlerle (mantar ve maya) alınır ve ciltte depolanır. Derinin UV ışınlarına maruz kalması ile ergokalsiferol (D₂ vitamini) oluşur. Yine diyetle kolekalsiferol (vitamin D₃) şeklinde hayvansal besinlerle (balık, karaciğer ve yumurta) alınır. Gıdalarımızla alınan D₂ ve D₃ vitamini duodenum ve jejunumdan safra tuzları ve lumen içi lipidlerle lenfatik kanallara emilerek vücutta sentez edilen D₃ vitamini ile karışır. Endojen olarak derinin stratum granulosum tabakasında 5 α -kolestan'dan türeyen 7- Dehidrokolesterol, 290-310 nm dalga boyundaki UV ışınlarının etkisiyle kolekalsiferole (vitamin D₃) dönüşür (50). D₂ ve D₃ vitaminleri spesifik bir alfa-2 globulin olan vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25-hidroksilaz enzimi ile 25 hidroksiergokalsiferole veya 25 hidroksikolekalsiferole (25(OH)D) dönüşür.

25(OH)D, vitamin D'nin dolaşımdaki temel formudur, konsantrasyonu 1-25 dihidroksikolekalsiferolün (1-25(OH)₂D₃) yaklaşık 1000 katıdır ve inaktiftir (51). 25 (OH) kolekalsiferol ve 25 (OH) ergokalsiferol dolaşımda bir alfa-2 globulin olan

DBP protein ile böbreğe taşınır. Böbreğin proksimal tubul epitellerinde 1 alfa hidroksilaz enzimi aracılığı ile 25 hidroksi vitamin D, 1-25(OH)₂D₃'e dönüşerek, bilinen en aktif vitamin D metabolitini oluşturur. D vitamini sentezinde 1 alfa hidroksilaz enzimi anahtar enzimdir.

Plazma 1-25(OH)₂D₃ düzeyindeki artış 24 hidroksilaz enziminin salınımını arttırarak 1-25(OH)₂D₃ sentezini inhibe ederken 24,25 dihidroksikolekalsiferol (24-25DHCC) sentezini uyarır. 24-25 DHCC ise D vitamininin inaktif formudur (51).

2.7.3. Vitamin D'nin Etkileri

1- Vitamin D intestinal Ca ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın Ca/fosfor dengesini korur. 1-25(OH)₂D₃ barsak mukozası fırçamsı kenarındaki Ca bağlayan proteininin, Messajcı ribonükleik asit (mRNA)'in yapımını ve aktivitesinin artmasını sağlar. Bu protein varlığında Ca duodenumdan aktif olarak emilir. Vitamin D böbreklerden Ca ve fosfat atılımını azaltarak kan Ca ve fosfor düzeyini arttırır. Vitamin D yeterli düzeye ulaştığında paratiroid bezlerde PTH sentezini ve salınımını azaltır. Vitamin D sahip olduğu bu özelliklerden dolayı hormon olarak kabul edilmektedir (52).

2- Vitamin D'nin hem osteoblast hem de osteoklastik serinin farklılaşmasında rolü mevcuttur. Kemikte mineralizasyonu ve osteoblastik aktivasyonu arttırır. Ayrıca osteoklastik aktivasyonla eskimiş kemik dokusundan Ca mobilizasyonu sağlar. Bu sayede yeni kemik oluşumuna olanak sağlar. Vitamin D, reseptör aktivatorü nuklear faktor kB ligand (RANKL) ekspresyonunu arttırmaktadır. RANKL, preosteoklastlarda RANK ile etkileşime girerek preosteoklastların matur osteoklastlara dönüşümünü gerçekleştirir. Böylece kemik rezorpsiyonu artar (53).

Vitamin D'nin Ca/fosfor dengesini düzenlemedeki yetersizliği genç kuşaklarda raşitizm, kemik gelişimini tamamlamış kuşaklarda da osteomalasi denilen kemik deformasyonlarına ve bozukluklarına neden olur (49).

3- D vitamini kanserden koruyucu etki gösterir. Neoplastik hücrelerde D vitamini reseptörü bulunmaktadır. 1-alfa hidroksilaz enzimleri ile 25(OH)D₃ düzeyi 30

ng/ml'dan yüksek olduğunda 1-25(OH)₂D₃ oluşturmaktadırlar. 1-25(OH)₂D₃ ise kanseri önleyici özelliktedir. Proliferasyon, invazyon, anjiogenez, metastaz üzerine azaltıcı etkileri mevcutken diferansiasyon, apoptozis üzerine ise arttırıcı etkileri vardır (54). Vitamin D seviyesindeki yetersizlik kolon kanseri, pankreas kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri ve hodgkin lenfoma gibi kanserlerin görülme sıklığında artışa neden olur (55).

6- D vitamini kalp damar hastalıklarından koruyucudur. Renin sentezini azaltmaktadır. Kalp kası hücrelerine bağlanarak atrial natriüretik peptid (ANP)'i azaltır. Myokardial kontraktiletiyi arttırmaktadır (56). Vitamin D değerleri daha yüksek olan hastalarda daha az kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite görüldüğü bildirilmektedir. Kuzey ülkelerinde kalp hastalıklarının daha yüksek oranda görüldüğü ve kalp krizinin kış aylarında daha fazla geliştiği bildirilmektedir. Bu bulgular güneş ışınlarındaki azalmaya bağlı olarak kış aylarında görülen Vitamin D seviyesindeki azalmanın etkisinin olduğunu düşündürmektedir (57). Vitamin D düzeyindeki yetersizlik, kalp damar hastalıklarından koruyucu etkisinde azalmaya yol açarak hipertansiyon ve koroner damar hastalıklarına neden olur.

7- Vitamin D 200'den fazla genin kontrolünde yer almaktadır. Bu genler özellikle hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, apoptozis ve anjiogenez üzerine odaklanmaktadır. Hematopoiyetik kök hücrelerin farklılaşması ve olgunlaşmasında rol oynayan Vitamin D'nin yetersizliği raşitik anemiye neden olur (52).

2.7.4. Vitamin D Düzeyinin Düzenlenmesi

D vitamini düzeyinin düzenlenmesi kısa sürede ve uzun sürede olmak üzere iki şekilde gerçekleştirilir.

2.7.4.1. D vitamini düzeyinin kısa sürede düzenlenmesi

D vitamini, karaciğerde depo edilmekte ve yapımı negatif geri bildirim mekanizması ile kontrol edilmektedir. D vitamini düzeyinin kısa sürede düzenlenmesinde 1 α -hidroksilaz anahtar rol oynar. Bu enzimin düzenlenmesinde de PTH, Ca, fosfor ve

fibroblast growth factor 23 (FGF 23) rol oynar. Kısa sürede düzenlenmesi dört mekanizmayla gerçekleşir.

1- PTH, böbrek tubul hücrelerindeki 1- α hidroksilaz enzimini stimüle ederek aktif vitamin D düzeyini arttırmaktadır (58).

2- Serum Ca ve fosfor düzeyi düştüğünde 1- α hidroksilaz enzimi aktifleşerek vitamin D sentezi artmaktadır (58).

3- Kemikten salgılanan FGF 23 Vitamin D sentezini azaltmaktadır. FGF 23, 1-25(OH)₂D₃ yapımını baskılamakta ve 24 hidroksilaz enzimini aktive ederek 1-25(OH)₂D₃'yi inaktif formuna dönüştürmektedir (59).

4- 1-25(OH)₂D₃ yeterli düzeye eriştiğinde sitokrom P-450 enzimleri ve 24 hidroksilaz enzimi ile 24,25-dihidroksivitamin D₃ (24,25(OH)₂D₃) şekline dönüştürülerek metabolize edilir (60).

2.7.4.1.1.Paratiroid Hormonu

2.7.4.1.1.1. Paratiroid Hormonun Yapısı

PTH, paratiroid bezlerinden devamlı sentezlenip salıverilen bir polipeptid hormondur. Paratiroid hormon molekülü 84 aminoasitten oluşur. Karaciğerde metabolize olarak N- ve C- terminal parçalarına ayrılır. Moleküldeki ilk 1-29 veya 1-34 amino asit, biyolojik aktiviteden sorumludur; sonraki 50 amino asitlik kısım, periferik dokularda yıkılma ve inaktivasyonun geciktirilmesinden sorumludur (61).

2.7.4.1.1.2. Paratiroid Hormonun Etkileri

PTH, siklik adenozin monofosfat (cAMP) üzerinden, kemik ve böbrekler üzerine direkt, gastrointestinal traktus üzerine indirekt etkilidir. Bu etkiler;

1- PTH'un kemik üzerine direkt etkisi; prekürsör hücrelerin osteoblast ve osteoklastlara olgunlaşmasını sağlamak, osteositik ve osteoklastik osteolizisi artırmak ve kollajen sentezini inhibe etmek PTH'un kemik üzerine direkt etkisidir.

PTH, kemik üzerine indirekt etkisini böbrekte 1- α hidroksilaz aktivitesini artırarak ve dolaylı olarak 1-25(OH)₂D₃ vitamini sentezini artırarak gösterir. Sentezlenen 1-25(OH)₂D₃ kemikten Ca mobilizasyonunu artırır. Bu etkileriyle PTH kemikten Ca mobilizasyonunu yani kemik rezorpsiyonunu artırır.

2- PTH'un renal sistem üzerine direkt etkisi, distal tübüllerden Ca ve magnezyum geri Emilimi, potasyum, fosfat ve bikarbonat atılımı, aktif vitamin D₃ sentezi, ayrıca H⁺ ve NH₄⁺ atılımıyla sağlanmaktadır.

3- PTH, böbreklerde aktif vitamin D₃ oluşumunu artırır, aktif vitamin D₃ de intestinal mukoza hücreleri tarafından Ca ve fosforun Emilimini artırır (61). Bu da PTH'nun gastrointestinal sistem üzerine indirekt etkisini göstermektedir.

2.7.4.1.1.3. PTH salıverilişinin kontrolü

PTH, paratiroid bezinde sentezlenip salıverilir. Depo formu yoktur.

1- Plazma iyonize Ca düzeyiyle PTH salınımı arasında negatif feedback mekanizması mevcuttur. Plazma iyonize Ca düzeyindeki düşüş sonrası PTH salınımı artar.

2- 1-25(OH)₂D₃ konsantrasyonunda artış, PTH sentezini ve salınımını bastırır.

3- PTH salınımında hipofiz ve hipotalamusun etkisi yoktur (61).

2.7.4.1.2. Ca Metabolizması

2.7.4.1.2.1. Kemik Doku ve Ca Dengesi

İnsan vücudunda ortalama 1 kg Ca bulunmaktadır. Ca iskelet dokusu, yumuşak dokular ve hücre dışı sıvı olmak üzere başlıca üç bölümde yer alır. İskelet sistemi vücudun Ca miktarının %99'unu içermektedir. Yumuşak dokular ve hücre dışında ise vücut Ca'unun ancak %1'i bulunmaktadır. Kemik mineral kısmı ekstraselüler ve intraselüler havuz için Ca deposudur. Hücre sitozolündeki Ca yaklaşık 100 nmol/l'dir; bu da ekstraselüler Ca'un 1:10.000'idir. Hücre içi elemanlardan

mitokondri, sarkoplazmik retikulum ve endoplazmik retikulum en yüksek Ca konsantrasyonuna sahiptir. Kanda Ca iyonize ve bağılı olmak üzere iki ayrı formda bulunur; biyolojik olarak aktif olan iyonize formdur (62). Kandaki ortalama Ca konsantrasyonu 9,5 mg/dl olup bunun %50'si serbest ya da iyonize halde, %40'ı plazma proteinlerine bağılı (%80'i albumin, %20 globulin), %10'u diğeri anyonlarla kompleks halde (bikarbonat, laktat, fosfat ve sitratın da yer aldığı küçük çözünebilen inorganik ve organik anyonlarla kompleks halinde) bulunmaktadır. Plazmadaki serbest Ca konsantrasyonu Ca düzeyini regüle eden hormonlar olan PTH ve D vitamini dir.

İskelet sistemi hücre içi ve hücre dışı Ca kompartmanları için ana rezervuar görevi görmektedir. Hücre içi Ca, kas kontraksiyonu, hormon salgılanması, glikojen metabolizması ve hücre bölünmesi gibi önemli işlevlerde rol almaktadır. Hücre dışı Ca hücre içi Ca'unun korunmasını sağlar; ayrıca kemik mineralizasyonu için Ca iyonlarının sağlanmasında, koagülasyon zincirinde ve hücre zar potansiyelinin sürdürülmesinde önemli rol oynar.

Gebelikte hücre dışı sıvıdan büyük miktarda Ca transportu olmaktadır. Buna karşın serum Ca konsantrasyonu sıklıkla %10'un altında değişim gösterir. Serum seviyesinde görülen çok belirgin olmayan bu değişiklik barsaklar, kemik ve böbrekler arasında Ca'u düzenleyen ana hormonlar olan PTH ve 1-25(OH)₂D₃ tarafından sağlanır (62,63).

Serum iyonize Ca konsantrasyonundaki değişimler Ca algılayan reseptörlerce (CaR) tanınır. Bu reseptörler paratiroid bezi, böbrek, epitel dokusu ve diğeri hücrelerde bulunur. Serum iyonize Ca'unun düşmesi paratiroid bezlerdeki algılayıcı reseptörler ile tanınır. Bu durumda PTH sentezi artar (3). PTH'un Ca dengesinde üç ana işlevi vardır:

1. PTH proksimal ve distal kıvrımlı böbrek tübüllerde özelleşmiş PTH-1 reseptörü ile etkileşir ve renal ultrafiltrattan Ca geri emilimi artar.
2. PTH böbrek epitelinde 25(OH)D'den 1-25(OH)₂D₃'e dönüşümü uyarır.

3. $1-25(\text{OH})_2\text{D}_3$ tek başına barsaktan Ca emilimine etki eden ve düzenleyen bir hormondur; ince barsakta var olan özelleşmiş VDR'ye bağlanarak Ca emilimini arttırır. Bu reseptörler en fazla duodenumda, en az ileumda yerleşmişlerdir (64).

2.7.4.1.2.2 Ca Regülasyonu

Ca dengesi gastrointestinal sistemden emilen ve böbreklerden atılan Ca miktarı ile belirlenen tüm vücut Ca; ve Caun kemik ve hücre dışı kompartman arasında dağılımını belirleyen hormonal regülasyon ile sağlanmaktadır. Böbreklerle Ca atılımını düzenleyen en önemli hormon PTH'dur. PTH böbreklerde Henle çıkan kolu ve distal tübülden Ca reabsorbsiyonunu uyarmaktadır. PTH düzeyi arttığında idrar Ca atılımı azalır.

2.7.4.2. D vitamini düzeyinin uzun sürede düzenlenmesi

1- UV'ye ışığa maruz kalma şekli ve süresi vitamin D düzeyini belirlemede etkilidir.

Güneş ışığında üç tür UV ışın vardır. UV-A ışını uzun dalga (320- 400 nm) boyludur. Derinin derinlerine penetre olarak melanositleri etkiler. Bu nedenle melanoma kanseri yapabilir. Güneş kremleri bu dalga boyundaki ışının penetrasyonunu engelleyemez. UV-A ışını camı da kolaylıkla geçer. UV-B ışını, vitamin D sentezini sağlar. Kısa dalga boyundadır (280-320 nm). Güneş yanığına neden olur. Fakat derinin derinlerine penetre olamaz. Güneş kremleri bu ışını engelleyebilir. UV-B ışını camı geçemez. Bu sebeple camın arkasından alınan güneş ışını vitamin D sentezinde etkili olan güneş ışını UV-B olmayıp sentezde etkili olmayan UV-A ışınıdır. UV-C ışını en kısa dalga boyundadır (200-280 nm). Oksijen ve ozon tarafından yutulduğundan dünya yüzeyine erişemez. Güneş ışınlarının yeryüzüne eğik veya dik açıyla ulaşması UV radyasyon miktarını etkiler (65).

Güneşin gün içerisindeki konum değişikliği, atmosfer içerisinde geçen UV radyasyon miktarını etkiler. Sabah ve akşam saatlerinde güneş ışınları atmosfer içerisinde daha uzun bir mesafe kat ettiklerinden su buharı ile atmosfere ait diğer bileşenler tarafından saçılmaya uğrayabilir ve yutulabilirler. Güneşin en yüksek

noktasında olduğu gün ortası civarında, ışınların atmosferde daha kısa mesafe kaydetmesine bağlı olarak büyük miktarları dünyaya ulaşır (66).

Güneş ışığına maruz kalınması neticesinde ultraviyole ışık etkisi ile deride bitkisel kaynaklı ergosterolden, D₂ ve kolesterol kaynaklı 7-DHC'den, D₃ oluşur. Serum 25(OH)D düzeyi diyetle alınan D vitamini miktarına ve güneşten yararlanma derecesine bağlı olup, yaz ve kış mevsimi değerleri farklı bulunmuştur. Vitamin D sentezini güneş koruyucu kremlerin kullanımı kısıtlamaktadır (67).

Uzun süre güneş ışığına maruz kalınması sonucunda previtamin D₃ alternatif iki inert izomer (lumisterol ve tachysterol) sekline veya yeniden 7-DHC'e dönüşebilir (şekil:6). Bu nedenle D vitamini intoksikasyonu oluşmamaktadır. Oluşan izomerlerin, Ca metabolizması üzerine çok az etkili olduğu düşünölmektedir (61).

2- İnsanların deri rengi vitamin D düzeyini belirlemede etkilidir.

Açık renkte deriye sahip bir insan ekvator bölgesinde öğle vakti 20 dakika güneş maruz kalarak 20.000 international ünite (IU) D vitamini sentezleyebilir. Bu miktar günlük ihtiyacın dört katıdır. Siyah renkte tene sahip bir insansa aynı sürede altında biri kadar vitamin D sentezleyebilir. Bu nedenle ılıman ve soğuk kuşakta vitamin D eksikliği riskiyle karşı karşıya kalınır.

İnsan derisinde melanin pigmenti arttığı zaman, yeterli D vitamini sentezi için daha uzun süre UV ışığa ihtiyaç duyar. "Beyaz tenlilerin D vitamini eksikliği olmaması için elleri, kolları ve yüzü günde en az 15 dakika güneş ışığına maruz kalmalıdır. Kumral tenliler için bu süre 30 dakika, esmer tenliler içinse daha fazladır" (65).

Deride, kullanılandan daha fazla miktarda D vitamini sentezlendiğinde deri fazla miktarda melanin pigmenti üretir (66). Özellikle 40. enlem çizgisinin kuzeyinde oturanlarda yıllık ortalama UV ışık alımının düşük olmasının derideki pigment sıklığını düzenlediğini bildirmişlerdir. Ayrıca deri pigment durumunun D vitamini seviyesine bağlı olduğunu da bildirmişlerdir (66).

Jablonski ve chaplin pigment sıklığını izah etmede morötesi ışınımın iki seçilim faktöründen oluşan bir bileşimi tercih ediyorlar. Mor ötesi ışınımın

dezavantajlarından biri olarak derideki birçok bileşimin ışık yoluyla fotolize uğradığını ifade etmişlerdir. Bu bileşimlerden özellikle önemli olan folik asittir (B9 vitamini). Folat ihtiyaç duyulan bir vitamindir (66). Başka seçici faktörlerin yokluğu durumunda (morötesi ışınımı perdelemek ve fotolizi azaltmak için) insanların koyu renkte deriye sahip olması beklenirken, morötesi ışınımın D vitamini sentezini hızlandıran yararlı bir etkisi de olduğundan dolayı deri rengi, D vitamini sentezi için gerekli olan ışığın nüfuz etmesini kolaylaştıracak kadar açık, ancak folatın fotolizini engelleyecek kadar koyu renk tercihi arasında bir dengenin sonucu olarak belirleniyor (65, 66).

Bu denge morötesi ışınımın düşük olduğu yüksek enlemlerde yaşayan insanlarda açık renk tenin kendini göstermesiyle ortaya konuyor. Güney Afrika'da yaşayan albino (melatonin pigmentinin eksikliği nedeniyle ortaya çıkan cilt ve saç beyazlığı) çocuklar, optimum Ca ve D vitamini düzeyleri için gereken D vitamini besinlere, normal pigmentasyona sahip çocuklara göre daha az gereksinim duyuyorlar.

Dünya üzerindeki tüm topluluklarda kadınlar, erkeklerden daha açık renkte tene sahiptir. Bu durum hamilelikte ve laktasyonda kadınların daha fazla fazla Ca ve D vitaminine ihtiyaç duymasından kaynaklanmaktadır. Gebelik sırasında D vitamini metabolizmasına ait bilgiler halen kısıtlıdır. Yapılan çalışmalarda gebelik sırasında 1-25(OH)₂D₃ düzeylerinin anne kanında artarken, fetusta azaldığı gösterilmiştir. Buna karşın 24-25(OH)₂D₃ fetal dokularda birikmekte, anne kanında ise düzeyi azalmaktadır (68). Anne kanında 1-25(OH)₂D₃ düzeyleri 2. trimesterde %50- 100 artış göstermektedir ve 3. trimesterde %100 artış görülür. Gebelik döneminde D vitamini bağlayıcı proteinlerde de artış görülmektedir ancak 3. trimesterde 1-25(OH)₂D₃ düzeylerinin artışı bağlayıcı protein artışından bağımsız serbest formun artışı şeklindedir.

PTH, 25(OH)D₃'ün 1,25(OH)₂D₃'ye dönüşümünü böbreklerde hidroksilasyonu artırarak sağlamaktadır. Ancak, gebelikte PTH artışı gösterilememiştir; bu nedenle de 1-25(OH)₂D₃ artışının plasental kaynaklı olabileceği öne sürülmektedir (69).

Fetusta vitamin D ve metabolitlerinin kaynağı, metabolizması ve fizyolojik rolü ile ilgili çalışmalar gittikçe artmaktadır. Son çalışmalar fetoplazental üniteye bağımsız

bir vitamin D metabolizması olduğu üzerine odaklanmıştır (69). İnsan desiduası, plasentası ve rat plasenta ve böbreğinde 1-25(OH)₂D₃ ve 24-25(OH)₂D₃'ün sentez edildiği gösterilmiştir (70,71). Gebelik sonunda 25(OH)D₃, 24-25(OH)₂D₃ düzeylerinin azaldığı ve 1,25(OH)₂D₃ düzeyinin arttığı gösterilmiştir. Nedeninin son trimesterde fetusun Ca gereksiniminin artışına bağlı olduğu düşünülmektedir. Lazebnik ve ark. yaptığı çalışmada desidua ve plasantanın da 1,25(OH)₂D₃ ve 24-25(OH)₂D₃'ün kaynağı olduğu sonucuna varılmıştır (72).

Hasanoğlu ve ark. (73) yaptığı bir çalışmada anne kanında 25(OH)D düzeyini; kışın doğum yapan annelerin %20'sinde düşük bulmuşlardır. Yazın doğum yapanlarda ise annelerin hepsinin 25-(OH)D düzeyleri normal bulunmuştur. Aydın ve ark. (74) tarafından yapılan bir çalışmada yaz sonu doğum yapan annelerde ortalama 25(OH)D düzeyi 16,4 ng/dl, kış sonu doğum yapan annelerde ise 5,7 ng/dl saptanmıştır (10 ng/dl'nin altındaki değerler yetersizlik olarak alınmıştır). Yakın zamandaki çalışmalarda annelerin D vitamini yetersizliğinin sıklığında bir azalma olmadığını göstermektedir. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalar sonucunda özellikle kentsel bölgelerde yaşayan annelerin büyük çoğunluğunda (%46-80) orta veya şiddetli düzeylerde D vitamini yetersizliği sorunu olduğu bilinmektedir (73,74).

Vitamin D yetersizliği daha yüksek oranda kadınlarda görülmektedir (75). Bunun nedenlerine yönelik yapılan çalışmalarda; sosyoekonomik durumu, eğitimi, yaptığı doğum sayısı ve yaşı üzerinde durulmaktadır. Diyetle günlük D vitamini alımı yetersiz ya da güneş ışığı yetersiz olan ülkelerde gebelik sırasında D vitamini verilmelidir (76).

Morötesi ışınım ile ten rengi arasındaki bu kuvvetli ilişkiye açıklık getirmelerinde sonra Jablonski ve Chaplin, tüm kıtaları kapsayacak şekilde 85 farklı insan topluluğunu içine alan bir çalışmayla, morötesi ışınım düzeylerinin gerektirdiği ten renginden sapmaları derecelendiren bir tablo hazırlamışlardır (66). Daha önce renkli tabletlerle karşılaştırılarak nitel olarak ölçülen ten renklerine, Jablonski ve Chaplin derinin yansıtma spektrofotometrisine (deriden yansıyan ışığın şiddet ve tayfının ölçülmesi) dayanan sayısal değerler vermiş. Güneş ışığının şiddetinin bir göstergesi olarak yeryüzüne düşen morötesi radyasyon değerlerini almışlardır (66).

Aslında morötesi ışınım da enlem derecelerine bağlı olarak değişmektedir. Çünkü yüksek enlemlerde güneş ışınlarının atmosferde eğik bir açıyla daha uzun yol kat etmesi morötesi ışınların daha çok emilmesi ve saçılmasına neden oluyor. Ancak, morötesi ışınımın enlem dereceleriyle korelasyonu da mükemmel değildir. Atmosfer tabakasının incelendiği yüksek yerlerde, Örneğin, Tibet ve And Dağları platolarında, morötesi ışınım değerleri yüksektir. Ayrıca atmosferdeki yağmur, bulut ve nem biçiminde bulunan su buharına bağlı olarak da azalmaktadır. Örneğin, aynı enlemdaki diğer bölgelere göre daha kuru olan Şili'deki Atacama Çölü, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nin güneybatısı ve Afrika'nın Boynuzu'nda morötesi ışınım yüksektir (78). Sonuç olarak morötesi ışınım değerlerindeki değişimler derinin yansıtma ölçüsünü belirleyen en güçlü faktör olarak ortaya çıkar. Kuzey yarımkürede deri rengi dağılımının % 77'sini, güney yarımkürede de % 70'ini açıklamaktadır. Negatif farklar (derinin morötesi ışınım değerlerinin normalde gerektirdiğinden daha koyu olması durumu) sıralamasında en yüksek dördüncü sırada Grönland'da yaşayan inuit toplumu yer alıyor. Bu topluluğun yüksek enlemlerde olmasına rağmen koyu ten rengiyle yaşayabilmelerinin nedeni ihtiyaç duydukları D vitaminini deniz memelileri bakımından zengin bir beslenme şekliyle sağlıyor olmalarıdır. Fakat günümüzde foklar ve deniz ürünleri yerine işlenmiş ürünlerle beslenmeye başlayan modern İnuitlerin, D vitamini eksikliği belirtilerini en çok gösteren topluluklardan biri olmaları nihai bir sonuçtur. Tam tersi şekilde, pozitif farkların (derinin, olması gerekenden daha açık renkte bulunması) en yüksek olduğu dokuz toplumdan üçü de Asya kıtasının içlerinde, denizden çok uzakta yaşamaktadır (65).

3.Yaşanılan enlem D Vitamini düzeyini belirlemede etkilidir.

Ekvator'un 23° 27' kuzeyinden ve güneyinden geçen enlemlerine dönence denir. Kuzey yarımkürede olanına Yengeç Dönencesi, güney yarımkürede olanına da Oğlak Dönencesi adı verilir. Yengeç Dönencesi 21 Haziran'da, Oğlak Dönencesi 21 Aralık'ta güneş ışınlarını dik açı ile alır. Tropikal kuşak olarak adlandırılan bölge bu iki enlem arasındaki alandır (Zone 1). Bu bölgede yaşayan insanlar D vitamini sentezi için yeterli UV ışığı almaktadır. Ekvator'un 66,5° kuzey ve güney enlemlerine ise Kutup Daireleri denir. Kuzey Kutup Dairesi'nde 21 Haziran'da, Güney Kutup Dairesi'nde 21 Aralık'da 24 saat gündüz yaşanır. Dönencelerle kutup

daireleri arasında kalan bölgeye orta kuşak (Zon 2) adı verilir. Derilerinde orta derecede melanine sahip, ülkemizin de içinde bulunduğu Zon 2'de yaşayan topluluklar yılın en az bir ayı süresince D vitamini sentezi için gerekli UV ışınını alamamaktadır. 90° Kuzey ve Güney paralellere kutup noktaları denir. Bu noktalar bir yıl içerisinde 6 ay sürekli gündüzü, 6 ay sürekli geceyi yaşamaktadır. Kutup kuşağı (Zon 3) ise kutup dairelerinin 66,5° kuzey ve güney enlemleri ile Kuzey ve Güney kutupları arasında kalan bölgeye denmektedir. Bu zonda yaşayan topluluklar bütün bir yıl boyunca D vitamini sentezi için yeterli UV ışık alamamaktadır. Coğrafi olarak Ekvatordan, mevsimsel olarak yazdan ve gün içerisinde öğle vaktinden uzaklaştıkça vitamin D sentezi için gerekli UV ışın alımı azalır ama yine de ılıman kuşakta günlük ihtiyaç kadar vitamin D sentezi hala mümkündür (77).

3. ÇALIŞMA VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne ait gebe izlem polikliniklerinde hasta takipleri sırasında gerçekleştirildi.

Çalışma grubu

Çalışmaya 101 gebe dahil edildi. 24-28 gebelik haftası arasında, sağlıklı 50 gebe ve GDM tanılı 51 gebe çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı gebeler, kontrol grubu ve GDM'li gebeler hasta grubu olarak adlandırıldı. Kendi aralarında 25(OH)D düzeylerine göre yetersizliği olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Çalışma Planı

Kontrol grubumuz 24.- 28. gestasyonel haftada tarama amaçlı yapılan 50 g OGTT sonucunda 1. saat kan şekeri değeri 140 mg/dl'nin altında olan gebeleri kapsamaktaydı.

50 g OGTT sonucunda 1. saat kan şekeri değeri 140 mg/dl'nin üstünde ölçülen hastalardan tanı amaçlı 100 g OGTT istendi.

Hasta grubu, tarama testi olan 50 g OGTT sonucunda 1. saat kan şekeri değeri 140 mg/dl'nin üstünde ölçülen gebelerde tanı amaçlı yapılan 100 g OGTT sonucunda ADA ve EASD kriterlerine göre 4 değerden ikisi normalden yüksek hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin santimetre cinsinden boyları ve kilogram cinsinden ağırlıkları ölçülerek vücut kitle indeksleri hesaplandı.

Sosyokültürel seviye açısından gebeler okuma yazma bilmeyenler, ilkokul, ortaokul mezunu olarak bir gruba, lise ve üniversite mezunu şeklinde diğer bir gruba ayrılarak 2 grup oluşturuldu.

Gebeler, ailenin aylık kazancına göre 2000 Türk Lirası (TL) altı ve 2000 TL üstü olanlar olarak sınıflandırıldı.

Gebelikleri süresinde 24-. 28. gestasyonel hafta rutin kontrolüne kadar multivitamin preparatı kullanıp kullanmadıkları sorgulandı. Kullanmakta olanların tercih ettiği multivitamin prenatalın içeriğinde 500 IU kolekalsiferol D₃ vitamini mevcuttu.

Günlük aldıkları ortalama Ca miktarını belirleyebilmek adına haftada tüketilen bardak cinsinden (1 bardak 200 ml) süt, kase cinsinden yoğurt (1 kase 200 gr) ve gr cinsinden peynir miktarları sorgulandı. Bu sonuçlarla günlük aldıkları Ca miktarı mgr cinsinden hesaplandı.

Haftada kaç saat fiziksel aktivitede buldukları soruldu ve ailelerinde diyabet hastalığı olup olmadığı yönünden anamnez alındı.

Yapılan ultrasonografi muayenesi sonucunda intrauterin gelişme geriliği, makrozomi ve amniotik sıvı hacmi (santimetre cinsinden) açısından değerlendirilerek patolojik olanlar belirtildi.

Gebeliğin hipertansif hastalıkları (kronik hipertansiyon, gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi) mevcudiyeti yönünden değerlendirilerek çalışmaya dahil edilenler sınıflandırıldı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin Dünya Sağlık Örgütü tarafından gebeliğin 24.- 28. haftaları arası yapılması önerilen 50 g OGTT sırasında açlık kan şekeri için alınan kan örnekleri yarım saat bekletildikten sonra 6500 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve analiz edilinceye kadar – 80 °C'de derin dondurucuda saklandı.

Serum D vitamini değerleri tam kan tüplerine alınan kanlardan Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Moleküler Tanı Laboratuvarında High-performance liquid chromatography tekniği ile Shimadzu HPLC cihazında vitamin D düzeyi ölçüldü. Vitamin D (25 (OH)D) değerleri nmol/l olarak hesaplandı. 50 nmol/L altı eksiklik, 25 nmol/L altında olan değerlerse şiddetli eksiklik olarak kabul edildi.

1. Hastalardan alınan kanlar öncelikle enjeksiyona hazırlanır, bunun için 500 µl hasta plazması ve 50 µl internal standart karıştırılarak 5 saniye vortekslendi.
2. Karışıma 500 µl precipitasyon Reagent eklenerek 30 saniye vortekslendikten sonra +2-8 C⁰'de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. Karışım 13000 rpm'de 10 dakika santrifujlendikten sonra sample clean up kolona alınır. Sonra karışım 1500 rpm'de 2 dakika santrifujlendikten sonra eluent atıldı.
4. Kalan karışıma 2 ml yıkama tamponu-I eklenip ve 2500 rpm'de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent atıldı.
5. Karışıma 75 µl yıkama tamponu-II eklenip ve 1500 rpm'de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent atıldı.
6. Sample clean up kolon temiz bir tüpe alındı.
7. Karışıma 200 µl elüsyon tampon eklenip ve 1500 rpm'de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent alındı ve örnek enjeksiyona hazırlandı.
8. Cihazın pompasını, kolon fırını ve (25(OH)D) dedektörü açılır.
9. Cihaza (25 (OH)D) kolonunu takılır, CBM ünitesi ve bilgisayar açılır.
10. Standart çözeltinin okutulması ile hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre kontrol çözeltileri okutulur, uygun aralıktaysa numuneler de okutulur.

HbA₁C değerleri tam kan tüplerine alınan kanlardan Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Laboratuvarında yüksek performanslı sıvı kromatografisi tekniği (Agilent 1100 HPLC) cihazında % değer şeklinde ölçüldü. Ölçümde normal sınırlar % 4,4-5,7 referans aralığındaydı. Bu ölçüm için aşağıdaki sıra takip edildi.

1. İlk olarak antikoagülan 0,1mM Etilen diamin tetra asetik asit (EDTA) ve tampon çözelti 25 mM Tris HCl alınıp balon jode 500 ml distile su ile karıştırılarak PH=8,7 olan Hemolizat hazırlanır.

2. Kuyucuğa 1 ml hemolizat ve 5µl tam kan ilave edilerek pipetaj ile eritrositler parçalanır.
3. Karışım 37,2 C⁰'de 20 dakika inkübasyona bırakılır.
4. İnkübasyon sonunda örnek Agilent 1200 HPLC cihazına yüklenerek okutulur.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatiksel değerlendirme için SPSS 17.0 (SSPS Inc., Chiacago, İllinois, USA) paket bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki değerlerin karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için post-hoc Turkey testi kullanılarak varyans analiz (ANOVA) ve Mann-Whitney U yöntemi kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için ki-kare testi uygulandı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerin, gebelik süreleri 24 ile 28 gebelik haftası arasında idi.

Çalışma grubundaki gebelerin (n=101) 50'sinde (%49,5) GDM yok iken, 51'inde (%50,5) GDM mevcuttu.

Kontrol ve hasta grubu karakteristik özellikler açısından değerlendirildiğinde yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan, gebelik haftası, tiroid stimulan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT₄), haftalık fiziksel aktivite, vitamin D, amniyotik sıvı hacmi (AFİ) değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), VKİ (normal, fazla kilolu, obez), günlük Ca alımı, HbA₁C değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark görüldü (Tablo2-3).

Kontrol ve hasta grubu, vitamin D yetersizliği (hafif, orta, şiddetli) ve şiddetli vitamin D yetersizliği açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. GDM ve vitamin D yetersizliği etiyolojisine yönelik nedenler açısından bakıldığında sigara, eğitim düzeyi, demir replasmanı, multivitamin kullanımı, makrozomi açısından değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Aylık gelir ve diyabete yönelik aile öyküsü karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık saptandı (Tablo 3).

Tablo 2: Kontrol ve hasta grubunun karakteristik özellikleri

	KONTROL GRUBU (n=50)	HASTA GRUBU (n=51)	p
Yaş	30,7 ± 5,8	31,3 ± 5,2	0,48
Gravida	2,86 ± 1,9	2,8 ± 1,3	0,6
Parite	1,4 ± 1,7	1,4 ± 1,1	0,56
Abortus	0,4 ± 0,75	0,4 ± 0,77	0,99
Yaşayan	1,3 ± 1,6	1,4 ± 1	0,44
Gebelik haftası	25+8 ± 1,2	25+8 ± 1,1	0,93
Kilo (kg)	72,8 ± 13,7	78,4 ± 12,1	0,01
Boy (cm)	162 ± 6,1	158 ± 6,1	0,005
VKİ	27,6 ± 4,5	31,1 ± 4,8	0,0001
TSH	1,6 ± 0,86	1,53 ± 0,9	0,44
sT₄	12,5 ± 1,5	12,2 ± 1,7	0,48
Fiziksel aktivite (saat/hafta)	1,9 ± 2,5	2,4 ± 2,3	0,15
Vit D (ng/ml)	28,2 ± 12,8	28,6 ± 12,6	0,9
Günlük Ca kullanımı (mgr/gün)	817 ± 447	1030 ± 546	0,03
HbA_{1C}	4,86 ± 0,38	5,7 ± 1,26	0,0001
AFİ (cm)	16,3 ± 5,1	15,3 ± 3,4	0,47

Tablo 3: Kontrol ve hasta gruundaki gebelerin etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi

	KONTROL GRUBU (n=50)	HASTA GRUBU (n=51)	p
VKİ			
Normal	13 (%26)	5 (%9,8)	0,009
Fazla kilolu	22 (%44)	16 (%31,4)	
Obez	15 (%30)	30 (%58,8)	
Sigara			
içen	7 (%14)	9 (%17,6)	0,41
içmeyen	43 (%86)	42 (%82,4)	
Eğitim			
Lise altı	37 (%74)	35 (%68,6)	0,35
Lise ve üniversite	13 (%26)	16 (%31,4)	
Aylık gelir			
2000 Tl altı	35 (%70)	44 (%86,3)	0,04
2000 Tl üstü	15 (%30)	7 (%13,7)	
Fe replasmanı			
var	14 (%28)	19 (%37,3)	0,21
yok	36 (%72)	32 (%62,7)	
Multivit. kullanımı			
var	27 (%54)	22 (43,1)	0,18
yok	23 (%46)	29 (%56,9)	
Makrozomi			
var	1 (%2)	2 (%3,9)	0,5
yok	49 (%99)	49 (%96,1)	
Aile öyküsü			
var	13 (%26)	34 (%66,7)	0,0001
yok	37 (%74)	17 (%33,3)	
Vit D yetersizliği			
yok	3 (%6)	3 (%5,9)	0,95
hafif	24 (%48)	26 (%51)	
şiddetli	23 (%46)	22 (%43,1)	
Şiddetli Vit D yet.			
var	23 (%46)	22 (%43,1)	0,46
yok	27 (%54)	29 (%56,9)	

Kontrol ve hasta grubu kendi aralarında vitamin D yetersizliği olmayan, hafif ve şiddetli olan olarak üç gruba ayrıldığında kontrol grubu gebelerde karakteristik özellikler açısından değerlendirildiğinde yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan,

gebelik haftası, TSH, sT₄, haftalık fiziksel aktivite, AFİ, boy, VKİ, VKİ (normal, fazla kilolu, obez), günlük Ca alımı, HbA_{1C} değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken kilo ve vitamin D değerleri açısından anlamlı fark saptandı (Tablo 4-5).

Hasta grubu gebeler vitamin D yetersizliği olmayan, hafif ve şiddetli olan olarak üç gruba ayrıldığında sadece vitamin D değerleri açısından anlamlı fark saptanırken yaş, gravida, parite, abortus, yaşayan, gebelik haftası, TSH, sT₄, haftalık fiziksel aktivite, AFİ, boy, kilo, VKİ, VKİ (normal, fazla kilolu, obez), günlük Ca alımı, HbA_{1C} fark açısından anlamlı fark saptanmadı (tablo 4).

Kontrol grubu, vitamin D yetersizliği olmayan, hafif ve şiddetli olan olarak üç gruba ayrıldığında GDM ve vitamin D yetersizliği etiyojisine yönelik nedenler ve etkileri açısından bakıldığında sigara kullanımı, eğitim düzeyi, demir replasmanı, makrozomi, aylık gelir, aile öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Multivitamin kullanımıyla ilgili anlamlı fark görüldü (Tablo 5).

Hasta grubu, vitamin D yetersizliği olmayan, hafif ve şiddetli olan olarak üç gruba ayrıldığında GDM ve vitamin D yetersizliği etiyojisine yönelik nedenler açısından bakıldığında sigara kullanımı, eğitim düzeyi, demir replasmanı, aylık gelir, aile öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Multivitamin kullanımı ve makrozomiyle ilgili anlamlı fark görüldü (Tablo 5).

Tablo 4: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında karakteristik özellikleri

	KONTROL GRUBU (n=50)			p	HASTA GRUBU (n=51)			p
	DVİT YETERSİZ				DVİT YETERSİZ			
	YOK (n=3)	HAFİF (n=24)	ŞİDDETLİ (n=23)		YOK (n=3)	HAFİF (n=26)	ŞİDDETLİ (n=22)	
Yaş	31,6 ±5,6	30,7 ± 5,6	30,4 ± 6,2	0,94	34,6 ± 1,1	30,6 ± 5,9	31,6 ± 5,3	0,35
Gravida	3,6 ± 3,7	3,6 ± 1,3	3 ± 2,1	0,94	3,3 ± 1,5	2,26 ± 1,2	3 ± 1,3	0,58
Parite	3 ± 3,5	1,25 ± 1,1	1,5 ± 1,9	0,72	2 ± 1,7	1,3 ± 1,2	1,5 ± 1	0,58
Abortus	0 ± 0	0,4 ± 0,7	0,6 ± 0,9	0,38	0,3 ± 0,6	0,35 ± 0,7	0,5 ± 0,9	0,89
Yaşayan	2,3 ± 2,3	1,2 ± 1,1	1,43 ± 1,9	0,65	2 ± 1,7	1,2 ± 1,1	1,5 ± 1	0,5
Gebelik haftası	26,3 ± 0,5	25,8 ± 1,3	25,7 ± 1,2	0,66	25,6 ± 1,1	26 ± 1,1	25,7 ± 1,2	0,64
Kilo (kg)	64,6 ± 2,5	69 ± 12,1	77,7 ± 14,7	0,03	82 ± 12,2	80 ± 12,8	76 ± 11,3	0,56
Boy (cm)	161 ± 3,6	160 ± 5,7	164 ± 6,5	0,31	155 ± 12,6	159 ± 6	157 ± 5,1	0,36
VKİ	25 ± 0,41	26,7 ± 4,2	29 ± 4,9	0,1	34,3 ± 7,3	31,2 ± 5,1	30,6 ± 4,1	0,47
TSH	1,9 ± 1,4	1,5 ± 1	1,6 ± 0,6	0,77	2,5 ± 1	1,3 ± 0,6	1,6 ± 1	0,17
sT₄	13 ± 1,6	12,3 ± 1,6	12,6 ± 1,3	0,71	12 ± 1	12,1 ± 1,8	12,5 ± 1,7	0,66
Fiziksel aktivite (saat/hft)	3 ± 3,6	1,6 ± 2,4	2 ± 2,4	0,53	0,8 ± 1,4	2,7 ± 2,5	2,2 ± 1,8	0,39
Vit D Günlük Ca kullanımı (mgr/gün)	57,3 ± 4,8	35,2 ± 7	17,1 ± 3,7	0,0001	53,1 ± 1,3	35,8 ± 7,2	16,6 ± 4	0,0001
HbA₁C	633 ± 534	911 ± 450	750 ± 430	0,33	316 ± 256	1132 ± 614	1012 ± 416	0,04
AFİ (cm)	4,7 ± 0,2	4,7 ± 0,3	4,9 ± 0,4	0,17	5,2 ± 0,2	5,6 ± 0,9	5,9 ± 1,6	0,46
	14,3 ± 1,5	16,2 ± 5,4	16,8 ± 5,2	0,536	17,6 ± 9,8	15,6 ± 3	14,5 ± 2,5	0,26

Tablo 5: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi

	KONTROL GRUBU (n=50)			p	HASTA GRUBU (n=51)			p
	DVİT YETERSİZLİĞİ				D VİT YETERSİZLİĞİ			
	YOK (n=3)	HAFİF (n=24)	ŞİDDETLİ (n=23)		YOK (n=3)	HAFİF (n=26)	ŞİDDETLİ (n=22)	
Vki								
Normal	2 (%66,7)	7 (%29,2)	4 (%17,4)	0,41	0 (%0)	4 (%15,4)	1 (%4,5)	0,71
Fazla kilolu	1 (%33,3)	10 (%41,2)	11 (%47,8)		1 (%33,3)	7 (%26,9)	8 (%36,4)	
Obez	0 (%0)	7 (%29,2)	8 (%34,8)		2 (%66,7)	15 (%57,7)	13 (%59,1)	
Sigara								
İçen	0 (%0)	2 (%8,3)	5 (%21,7)	0,32	0 (%0)	4 (%15)	5 (%22,7)	0,57
İçmeyen	3 (%100)	22 (%91,7)	18 (%78,3)		3 (%100)	22 (%84,6)	17 (%77,3)	
Eğitim								
Lise altı	2 (%66,7)	15 (%62,5)	20 (%87)	0,15	1 (%33,3)	19 (%73,1)	15 (%68,2)	0,37
Lise ve üniversite	1 (%33,3)	9 (%37,5)	3 (%13)		2 (%66,7)	7 (%26,9)	7 (%31,8)	
Aylık gelir								
2000 TL altı	2 (%67,7)	16 (%66,7)	17 (%73,9)	0,85	2 (%67,7)	23 (%88,5)	19 (%86,4)	0,58
2000 TL üstü	1 (%33,3)	8 (%33,3)	6 (%26,1)		1 (%33,3)	3 (%11,5)	3 (%13,6)	
Fe replasmanı								
var	0 (%0)	5 (%20,8)	9 (%39,1)	0,2	0 (%0)	8 (%30,8)	11 (%50)	0,15
yok	3 (%100)	19 (%79,2)	14 (%60,9)		3 (%100)	18 (%69,2)	11 (%50)	
Multivit. kullanımı								
var	0 (%0)	8 (%33,3)	19 (%82,6)	0,001	1 (%33,3)	6 (%23,1)	15 (%68,2)	0,007
yok	3 (%100)	16 (%66,7)	4 (%17,4)		2 (%66,7)	20 (%76,9)	7 (%31,8)	
Makrozomi								
var	0 (%0)	1 (%4,2)	0 (%0)	0,57	1 (%33,3)	1 (%3,8)	0 (%0)	0,02
yok	3 (%100)	23 (%95,8)	23 (%100)		2 (%66,7)	25 (%96,2)	22 (%100)	
Aile öyküsü								
var	0 (%0)	5 (%20,8)	8 (%34,8)	0,31	2 (%66,7)	15 (%57,7)	17 (%77,3)	0,35
yok	3 (%100)	19 (%79,2)	15 (%65,2)		1 (%33,3)	11 (%42,3)	5 (%22,7)	

Kontrol grubu ve hasta grubu, kendi aralarında vitamin D yetersizliği şiddetli olanlar ve diğerleri olarak iki gruba ayrıldığında kontrol ve hasta grubundaki gebelerde etiyolojiye yönelik nedenler ve etkileri açısından bakıldığında VKİ, sigara kullanımı, demir replasmanı, makrozomi, aylık gelir, aile öyküsü değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. Multivitamin kullanımıyla ilgili her iki grupta anlamlı fark görülürken eğitim düzeyiyle ilgili fark sadece kontrol grubunda görüldü. (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol ve hasta grubunun Vit D yetersizliklerine göre gruplandırıldığında etyolojiye yönelik etkenler açısından değerlendirilmesi

	KONTROL GRUBU (n=50)		p	HASTA GRUBU (n=51)		p
	D VİT YET			D VİT YET		
	YOK (n=27)	VAR (n=23)		YOK (n=29)	VAR (n=22)	
VKİ						
Normal	9 (%33,3)	4 (%17,4)	0,43	4 (%13,8)	1 (%4,5)	0,49
Fazla kilolu	11 (%40,7)	11 (%47,8)		8 (%27,6)	8 (%36,4)	
Obez	7 (%25,9)	8 (%34,8)		17 (%58,6)	13 (%59,1)	
Sigara						
İçen	2 (%7,4)	5 (%27,1)	0,14	4 (%13,8)	5 (%22,7)	0,4
İçmeyen	25 (%92,6)	18 (%78,3)		25 (%86,2)	17 (%77,3)	
Eğitim						
Lise altı	17 (%63)	20 (%87)	0,05	20 (%69)	15 (%68,2)	0,95
Lise ve üniversite	10 (%37)	3 (%13)		9 (%31)	7 (%31,4)	
Aylık gelir						
2000 Tl altı	18 (%66,7)	17 (%73,9)	0,57	25 (%86,2)	19 (%86,4)	0,98
2000 Tl üstü	9 (%33,3)	6 (%26,1)		4 (%13,8)	3 (%13,6)	
Fe replasmanı						
var	5 (%18,5)	9 (%39,1)	0,09	8 (%27,6)	11 (%50)	0,08
yok	22 (%81,5)	14 (%60,9)		21 (%72,4)	11 (%50)	
Multivit. kullanımı						
var	8 (%29,6)	19 (%82,6)	0,0001	7 (%24,1)	15 (%68,2)	0,002
yok	19 (%70,4)	4 (%17,4)		22 (%75,9)	7 (%31,8)	
Makrozomi						
var	1 (%3,7)	0 (%0)	0,35	2 (%6,9)	0 (%0)	0,2
yok	26 (%96,3)	23 (%100)		27 (%93)	22 (%100)	
Aile öyküsü						
Var	5 (%18,5)	8 (%34,8)	0,19	17 (%58,6)	17 (%77,3)	0,16
yok	22 (%81,5)	15 (65,2)		12 (%41,4)	5 (%22,7)	

6. TARTIŞMA ve SONUÇ

Maghbolli ve ark. yaptığı 162'si GDM tanılı, 52'si BGT olan ve 527'si kontrol grubunda olan gebenin dahil edildiği çalışmada parite, gestasyonel hafta açısından fark saptanmazken VKİ, GDM ve BGT olanlarda, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur (78).

Zhang ve arkadaşlarının 57'si GDM tanısı konulmuş ve 114'ü ise sağlıklı gebeyi kapsayan çalışmada yaş, parite, sigara içimi açısından anlamlı fark bulunmazken, gebelik öncesi ve sonrası VKİ, GDM olanlarda anlamlı olarak daha fazla bulunmuş. GDM ve kontrol grubunda, DM aile hikayesi açısından istatistiksel fark saptanmazken GDM olanlarda aile öyküsü pozitif olanların yüzde olarak daha fazla olduğu görülmüştür. Aynı zamanda her iki grupta da VKİ yüksek olanların vitamin D seviyesinin daha düşük olduğu bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (79).

Farrant ve arkadaşlarının yaptığı 34'ü GDM tanısı almış ve 525'i normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil edildiği çalışmada gruplar D vitamin yetersizliği olan ve olmayan diye ikiye ayrıldığında D vitamini yetersizliği olanlarda VKİ'nin istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla olduğu ve iki grup arasında yaş dağılımında fark olmadığı gösterilmiştir (80).

Baker ve ark. yaptığı çalışmada kontrol grubu ve GDM olanlar karşılaştırıldığında yaş, parite açısından fark saptanmazken GDM olanlarda VKİ'nin daha fazla olduğu görülmüştür (81).

Bizim çalışmamızda kontrol ve hasta grubu, D vitamini yetersizliğine göre gruplandırıldığında sigara içimi, yaş, gravida, parite, abortus, gebelik haftası açısından bakıldığında tüm gruplar arasında istatistiksel açıdan fark bulunmamış olup bu yönde yapılan çalışmalarla da benzer özellikler taşıdığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrol grubuna göre diyabet aile hikâyesi açısından anlamlı fark saptanmış olup benzer çalışmalarla örtüşmektedir.

Bizim çalışmamızda hasta grubundaki gebelerin kilosunun ve VKİ'nin daha fazla olup, boyunun daha kısa olduğu görüldü. Bu sonuçlar da yapılan çalışmalarla benzer

özellikler taşımaktadır. Bu bulgu GDM 'nin kilo ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Aynı zamanda Farrant ve ark. ve Zhang ve ark. yaptığı çalışmaya benzer nitelikte bizim yaptığımız çalışmamızda da kontrol grubundakiler D vitamini yetersizliğine göre gruplara ayrıldığında orta ve şiddetli D vitamini yetersizliği olanlarda kilo açısından anlamlı yükseklik saptandı (79,80). Aynı grupta VKİ artışı yüzde olarak daha fazla bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hasta grubundaki gebeler D vitamini yetersizliğine göre gruplandırıldığında kilo ve VKİ açısından anlamlı fark bulunmadı. Bu neticenin GDM 'nin obeziteyle olan ilişkisine bağlı olduğu düşünülüp tüm gruplarda VKİ'nin yüksek olmasına bağlandı.

Farrant ve arkadaşlarının yaptığı 34'ü GDM tanısı almış ve 525'i normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil edildiği çalışmada 559 gebeden 156'sı günlük 100 IU ile 250 IU arasında değişen oranlarda vitamin D almaktaymış. Tümü sosyoekonomik seviyesi yüksek grupta olan bu gebelerin ortalama serum vitamin D seviyeleri, vitamin D tedavisi almayan sosyoekonomik seviyesi düşük gebelere göre daha düşük hesaplanmıştır (13.8 ng/ml ve 15.8 ng/ml). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ancak vitamin D seviyesi ile sosyoekonomik seviye arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (80).

Heaney ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada erişkin dönemden yaşlılığa kadar günlük 600 IU/gün vitamin D alımının, D vitamini eksikliğinin tedavisinde yetersiz kaldığı görülürken Cashman ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada günlük 1000 IU/gün vitamin D alımının, D vitamini seviyesinde 6 ile 10 ng/ml arasında artış sağladığı saptanmış (82,83).

Gallagher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise günlük 800 IU/gün vitamin D alımının postmenopozal beyaz kadınlarda vitamin D seviyesinin 30 ng/ml'e ulaşmasını sağlayabildiği ortaya konmuş. Bu çalışmaya katılan kadınların tamamında vitamin D seviyesi 20 ng/ml üzerinde hesaplanmış (84).

Toss ve arkadaşlarının 1600 IU/gün, Diamond ve arkadaşlarının 2000 IU/gün vitamin D tedavisi ile yaptıkları çalışmalarda da benzer sonuçlar bulunmuş (85,86).

Van Groningen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vitamin D seviyesini yükseltmek için haftalık alınması gereken kümülatif doz 3500 IU/gün hesaplanmıştır (87).

Kontrol ve hasta grubu D vitamini yetersizliğine göre gruplandırıldığında multivitamin kullanımının şiddetli D vitamini yetersizliği olanlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Multivitamin preparatlarının içerisinde 400 IU kolekalsiferol bulunmaktadır. Günlük 400 IU/gün kolekalsiferol alımının D vitamini eksikliğini tedavi edici olmadığı yapılan güncel çalışmalarda da ortaya konmaktadır

Çalışmamızda hasta grubunda günlük Ca alımı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. Ortalama aylık gelirin hasta grubunda anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür. Ayrıca GDM'nin eğitim seviyesiyle ve multivitamin kullanımıyla ilişkisi bulunmamıştır.

Hasta grubunda orta ve şiddetli D vitamini yetersizliği olanlarda günlük Ca alımı anlamlı olarak daha fazla bulundu. Kontrol grubunda orta ve şiddetli D vitamini yetersizliği olanlarda ise günlük Ca alımı açısından anlamlı fark görülmezken günlük Ca alımının orta ve şiddetli vitamin D yetersizliği olanlarda daha fazla olduğu görüldü. Farrant ve ark. yaptığı çalışmaya benzer nitelikte maddi durum ve eğitim seviyesi açısından bakıldığında vitamin D seviyesi ile anlamlı fark görülmedi.

Ancak hasta grubu şiddetli D vitamin yetersizliği olan ve olmayan diye iki gruba ayrıldığında şiddetli D vitamini yetersizliği olanlarda eğitim seviyesinde anlamlı düşüklük saptandı (80).

Zhang ve ark. yaptığı çalışmada fiziksel aktivite açısından GDM olan ve olmayan gebeler karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (79).

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta ve kontrol grubu D vitamini yetersizliğine göre ayrıldığında vitamin D seviyesi ile fiziksel aktivite açısından anlamlı fark görülmedi.

McLeod ve arkadaşlarının yaptıkları 110 GDM tanısı konulmuş, 329 normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil olduğu çalışmada tüm gebelerin ortalama vitamin D seviyesi 53 ± 17.6 ng/ml hesaplanmıştır (88).

Zhang ve arkadaşlarının 57'si GDM tanısı konulmuş ve 114'ü ise sağlıklı gebeyi kapsayan çalışmada plazmada D vitamini seviyesi, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (24,2 ng/ml ve 30,1 ng/ml)($p<0,001$). Bu çalışmada GDM tanısı koyulan gebelerin %33'ünde, kontrol grubundaki gebelerinse %14'ünde şiddetli vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) olduğu hesaplanmıştır (79).

Soheilykhah ve arkadaşlarının 54'ü GDM tanılı, 39'u BGT olan ve 111'i sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada GDM, BGT ve kontrol grubunda ortalama vitamin D seviyeleri sırasıyla 9,62 ng/ml; 6,6 ng/ml; 12,9 ng/ml hesaplanmıştır. Hem GDM ile kontrol grubu arasında ($p=0,03$) hem de BGT olanlarla kontrol grubu arasında bu değerler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,0001$). Aynı çalışmada, çalışmaya dahil edilen gebeler arasında şiddetli vitamin D eksikliği (<20 ng/ml) prevalansı %78,4 hesaplanmıştır (89).

Maghbooli ve arkadaşlarının yaptığı 162'si GDM tanılı, 52'si BGT olan ve 527'si kontrol grubunda olan gebenin dahil edildiği çalışmada vitamin D seviyesi sırasıyla $6,6\pm 4,2$ ng/ml; $7,6\pm 4,7$ ng/ml; $9,2\pm 7,3$ ng/ml olarak saptanmış ve istatistiksel olarak GDM tanılı gebelerin olduğu grupla kontrol grubu arasında ($p=0,009$) ve BGT olan gebelerin olduğu grupla kontrol grubu arasında ($p=0,013$) anlamlı fark saptanmıştır. Aynı zamanda çalışmaya dahil edilen gebeler arasında vitamin D eksikliği (<10 ng/ml) prevalansı %70,6, şiddetli vitamin D eksikliği (5 ng/ml) prevalansı %28,8 saptanmış. Şiddetli vitamin D eksikliği prevalansı GDM , BGT ve kontrol grubunda sırasıyla %44,2, %33,3, %23,5 olduğu görülmüştür (78).

Ou ve arkadaşlarının yaptığı 200 GDM tanısı konmuş ve 200 normal glukoz toleransına sahip gebeyi dahil ettikleri çalışmada GDM olan ve olmayanlarda serum vitamin D seviyeleri sırasıyla 9 ng/ml ve 10,3 ng/ml hesaplanmış. İki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$). GDM grubunda vitamin D'de şiddetli eksikliği olanlar (<10 ng/ml) %61, eksiklik olanlar %39, vitamin D düzeyi yeterli olanlar %0 olarak hesaplanmış. Kontrol grubunda ise vitamin D'de şiddetli eksikliği olanlar %46,5, eksiklik olanlar %46, vitamin D düzeyi yeterli olanlar ise %7,5 olarak hesaplanmış. Her iki grupta vitamin D seviyesindeki dağılım oranları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (90).

Parlea ve arkadaşlarının 118 GDM tanısı konmuş gebeden oluşan hasta grubu ile 219 sağlıklı gebeden oluşan kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmada tüm gebelerin ortalama vitamin D düzeyi 24,1 ng/ml hesaplanmış ve vitamin D düzeyi hasta grubu ile kontrol grubunda sırasıyla 22,5 ng/ml ve 24,8 ng/ml hesaplanmıştır. Hasta grubu ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,018$) (91).

Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlardan farklı olarak Clifton-Bligh ve arkadaşlarının 307 gebeyi dahil ettikleri başka bir çalışmada ise GDM ile D vitamin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bu çalışmada Clifton-Bligh ve arkadaşları gebelerin %11'inde şiddetli vitamin D eksikliği (<25 ng/ml) olduğunu saptamış ve ortalama vitamin D düzeyi ise 21,5 ng/ml hesaplanmışlardır (92).

Farrant ve arkadaşlarının yaptığı 34'ü GDM tanısı almış ve 525'i normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil edildiği çalışmada tüm gebelerin ortalama serum vitamin D seviyesi 15,1 ng/ml hesaplanmış. Bu çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin %66'sında vitamin D eksikliği (<20 ng/ml), %31'inde şiddetli vitamin D eksikliği (<11 ng/ml) olduğu hesaplanmıştır. GDM olan ve olmayanlarda ortalama serum vitamin D seviyeleri sırasıyla 15,5 ng/ml ve 15,1 ng/ml hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,8$). Vitamin D seviyesi düşük ve normal olan grupta GDM oranı benzer bulunmuştur (%7) (80).

Baker ve ark. 60 GDM tanısı konulan gebenin olduğu hasta grubu ile 120 sağlıklı gebenin dahil edildiği kontrol grubunu karşılaştırılarak yapıldığı çalışmada serum D vitamini düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki tüm gebeler dikkate alındığında ortalama vitamin D seviyesi 2,43 ng/ml hesaplandı (81).

Çalışmamızda kontrol grubundaki gebelerden 23 (%46)'ünde şiddetli (<25 ng/ml), 24(%48)'ünde hafif vitamin D yetmezliği (25- 50 ng/ml) olduğu, 3 (%6)'ünde ise vitamin D yetmezliğinin olmadığı hesaplandı. GDM tanısı almış olan hasta grubundaki gebelerinse 22 (43.1)'sinde şiddetli, 26 (%51)'inde hafif vitamin D

yetmezliği olduğu, 3 (%5.9)'ünde vitamin D yetmezliği olmadığı hesaplandı. Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,95$).

Bizim 51 GDM tanısı almış gebe ile 50 sağlıklı gebe üzerinde yaptığımız araştırmada hasta grupta ve kontrol grubunda ortalama vitamin D seviyesi sırasıyla $28,6\pm 12,6$ ng/ml ve $28,2\pm 12,8$ ng/ml olarak hesaplandı. Bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,9$).

McLeod ve arkadaşlarının yaptıkları 110 GDM tanısı konulmuş, 329 normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil olduğu çalışmada beyaz ırktan olanların, Asya'luların ve diğer etnik gruptan olan gebelerin ortalama vitamin D seviyeleri sırasıyla $54,2\pm 17$; $45,5\pm 12,3$; $34,8\pm 15,9$ ng/ml hesaplanmıştır. Etnisite ile vitamin D seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$) (88).

Clifton-Bligh ve arkadaşlarının 307 gebeyi dahil ettikleri çalışmada Avrupalı, Güneydoğu Asyalı, Asyalı ve Ortadoğulu gebelerin ortalama vitamin D düzeyi sırasıyla $24,9\pm 9,3$; $18,9\pm 7,3$; $13,8\pm 7,8$; $11,9\pm 6,5$ ng/ml olarak hesaplanmıştır. Etnisite ile vitamin D seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu bulunmuştur ($p<0,001$) (92).

Lau ve arkadaşlarının yaptığı 147 GDM tanılı gebeyi inceledikleri 2011 yılında yapılmış retrospektif çalışmada ortalama serum vitamin D seviyeleri beyaz ırkta, asyalılarda, hindlilerde ve orta doğulularda sırasıyla 24,8 ng/ml, 25,2 ng/ml, 15,2 ng/ml, 19,6 ng/ml olarak hesaplanmıştır. Ortadoğulular ve hindliler, asyalılar ve beyaz ırktan olanlarla ortalama vitamin D seviyesi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,01$) (93).

Bizim yaptığımız çalışmanın tek merkezli olması ve ülkemizin coğrafi özellikleri itibariyle Orta Doğu ve Asya'ya yakın olmasına bağlı olarak dahil edilen gebelerin ortalama vitamin D düzeyleri 28,43 ng/ml hesaplandı. Çalışmamıza katılan gebelerde vitamin D eksikliği prevalansı %94 olarak hesaplandı. GDM olan ve olmayanlarda vitamin D eksikliği açısından anlamlı fark çıkmamasını vitamin D eksikliği prevalansının yüksek olmasına bağladık. Vitamin D eksikliğinin bu denli sık görülmesini ise ülkemizin coğrafi özelliklerine bağladık.

Aynı zamanda Farrant ve arkadaşlarının yaptığı 34'ü GDM tanısı almış ve 525'i normal glukoz toleransına sahip gebenin dahil edildiği 2009 yılında yapılmış çalışmada ortalama serum vitamin D seviyesi Eylül- Şubat ayları arasında en yüksek, Mart-Ağustos ayında ise en düşük hesaplanmış. Bu dönemsel farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,0001$) (80). Lau ve arkadaşlarının yaptığı 147 GDM tanılı gebeyi inceledikleri retrospektif çalışmada ise yine benzer şekilde serum vitamin D seviyesi yaz mevsiminde ortalama 27,6 ng/ml, ilkbaharda 19,9 ng/ml hesaplanmış. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,01$). Bizim çalışmaya aldığımız gebelerin kan alınma zamanları da ilkbahar aylarında olduğu için vitamin D eksikliği prevalansının yüksek olmasının nedenlerinden birinin de mevsimsel özellik olduğunu düşündük.

Lau ve arkadaşlarının yaptığı 147 GDM tanılı gebeyi inceledikleri çalışmada serum vitamin D seviyesi ile HbA1C arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$) (93).

Lau ve arkadaşlarının yaptığı 147 GDM tanılı gebeyi inceledikleri çalışmada serum vitamin D seviyesi ≤ 20 ng/ml olanların HbA1C düzeyi, vitamin D seviyesi >20 ng/ml olanlardan daha düşük hesaplanmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,001$) (93).

Ou ve arkadaşlarının yaptığı 200 GDM tanısı konmuş ve 200 normal glukoz toleransına sahip gebeyi dahil ettikleri çalışmada GDM grubu ile kontrol grubu arasında HbA1C düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0,001$). Serum 25(OH) D düzeyi ile HbA1C arasında linner regresyon analizine göre anlamlı ilişki bulunmuş ($p=0,036$) (90).

Sonuç:

Bizim çalışmamızda GDM tanısı konulan hasta grubundaki gebelerle kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebelerin ortalama vitamin D seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmamasına bağlı olarak GDM patofizyolojisinde D vitamini yetersizliğinin rolü olmadığı saptandı. Ancak çalışmamıza katılan gebelerin D vitamini seviyeleri göz önüne alındığı takdirde D vitamini yetersizliği prevalansının her iki grupta da

yüksek olduğu ortaya çıkmıştır. D vitamini yetersizliğinin, kolekalsiferol içeren multivitamin preparatları kullanan gebelerde dahi yüksek olması, yapılmış çalışmalar ışığında yetersiz kolekalsiferol içeriğine bağlandı. Buna bağlı olarak GDM ile D vitamini seviyesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğuna kanaat getirildi.

7. ÖZET

Giriş ve amaç

Değişen yaşam tarzı neticesinde yeryüzünde gelişmiş ve gelişmekte olan tüm toplumlarda DM sıklığı artmaktadır. Etiyolojisinde genetik, otoimmün ve çevresel faktörler bir arada yer almaktadır (4). Bu yaygınlığa paralel gebeliklerin %1-14'ü gestasyonel diyabet , %0.5' i de pregestasyonel diyabet ile komplike olmaktadır (7,8). Moderleşme, kapalı ortamlarda kalıp güneş ışığı görmeme, güneş ışığı geçirmeyen camlı ofislerde çalışma, yüksek koruyucu güneş kremi kullanma, aşırı çay, kahve tüketimi, bilinçsiz yapılan diyetlerle birlikte D vitamini yetersizliği de giderek artmaktadır (10,11,12). Artan D vitamini yetersizliği ile birlikte eksikliğinin neden olabileceği hastalıklarla ilgili birçok araştırma ve hayvan deneyi yapılmıştır. D vitamini yetersizliğinin metabolik sendrom ve tip2 DM için risk faktörü olduğunu ve D vitamini yetersizliğinin insülin direnci ve beta hücre işlev bozukluğu ile ilişkisini gösteren bir çok çalışma mevcuttur (17).

Bu bilgiler ışığında biz de bölgemizdeki gestasyonel giabetes mellitus (GDM) hastalarının etiyopatogenezinde vitamin D eksikliğinin etkisini ve olası mekanizmaları araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne ait gebe izlem polikliniklerinde hasta takipleri sırasında gerçekleştirildi. Çalışmaya 101 gebe dahil edildi. 24-28 gebelik haftası arasında, sağlıklı 50 gebe ve gestasyonel DM tanılı 51 gebe çalışmaya dahil edildi. Sağlıklı gebeler ve GDM'li gebeler kendi aralarında 25(OH)D düzeylerine göre yetersizliği olan ve olmayan olarak iki gruba ayrıldı.

Bulgular

GDM olan gebeler ile olmayanlar D vitamini yetersizliği, ortalama vitamin D düzeylerine göre bakıldığında anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$). GDM olan gebelerde, olmayanlara göre kilo ve VKİ ortalaması ortalamaları daha fazlayken, boy

ortalamaları daha azdı (p <0,05). GDM olan gebelerin normal kilolu sıklığının daha az, obezitenin daha fazla, GDM olmayanlarda ise fazla kilolu olma sıklığının daha fazla olduğu görüldü (p <0,05). GDM olanlarda DM aile hikayesi olanların daha fazla oranda olduğu saptandı (p <0,05). GDM olmayanlarda, D vitamini yetersizliği olanların kilolarının daha fazla olduğu görüldü (p< 0,05). GDM olan gebelerin günlük daha fazla Ca aldıkları görüldü. (p< 0,05) ve bu grupta en fazla günlük Ca alımının D vitamini yetersizliği olanlarda olduğu görüldü (p< 0,05). GDM olan ve olmayanlarda D vitamini yetersizliği olanların multivitamin kullanımının daha fazla olduğu görüldü (p <0,05)

Sonuç

Bizim çalışmamızda DM ve GDM etyolojisinde bilinmekte olan aile öyküsü, obezite gibi faktörlerin etkili olduğu görüldü. Eş zamanlı olarak vitamin D yetersizliği olanlarda multivitamin kullanımının daha fazla olduğu görüldü, multivitamin içinde bulunan 400 IU D vitaminin tedavi edici olmadığını düşünebiliriz. Ayrıca günlük Ca kullanımının benzer olarak daha fazla olmasının da Ca alımının vitamin D alımında yetersizlik varsa anlamı olmadığını düşünebiliriz. Yaptığımız çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grubuna ait tüm gebelerde önemli ölçüde vitamin D eksikliği tespit edilmiştir. Ülkemiz coğrafi konumuna bağlı olarak zon 2 bölgesinde yer almakta olup yıl içerisinde 1 aydan daha fazla süre vitamin D sentezini yapamamaktadır. Orta Doğu'ya yakınlığı itibarı ile ten rengi de Avrupa ve Asya toplumuna göre daha koyu renkte olması dolayısıyla vitamin D eksikliği açısından risk oluşturmaktadır. Çalışmamız sonuçlarından yola çıkarak vitamin D eksikliğin GDM nedenlerinden biri olmadığı ortaya çıkmaktadır. Ancak araştırmaya dahil edilen gebeler arasında %94 olarak hesaplanan yüksek vitamin D eksikliği prevalansı nedeniyle GDM ile vitamin D eksikliği arasındaki ilişkinin araştırılmasında vitamin D seviyesi normal olan hastaların daha yüksek oranda olacağı çalışmaların ışık tutacağı kanaatine vardık.

9. ABSTRACT

Introduction and Purpose

As a result of changing lifestyles, the frequency of DM in developed and developing countries has been increasing. Genetic, autoimmune and environmental factors are ranked as its etiology (4). Parallel to this extent, 1-14% of the pregnancies are complicated by gestational diabetes and 0.5% of them are complicated by pregestational diabetes (7, 8). With modernization, not being exposed to enough sunlight, working in offices with sunlight proof glasses, putting on highly protective sunscreen, excessive coffee and tea consumption and unhealthy diets vitamin D deficiency is increasing day by day (10,11,12). With the increased vitamin D deficiency many research and animal experiments have been carried out related about the diseases which may be caused by this deficiency. There are several studies showing that vitamin D deficiency is a risk factor for metabolic syndrome and type 2 DM and its effect on the relationship between the insulin resistance and beta cell dysfunction (17).

In the light of this information, we aimed to investigate the effect of vitamin D deficiency in the etiopathogenesis of the gestational mellitus (GDM) patients and the possible mechanisms in our region.

Materials and Methods

This study was conducted during the patient follow-ups in the pregnant follow-up polyclinics in Sakarya University Training and Research Hospital, Clinic of Obstetrics and Gynecology. 101 pregnant women were included in the study. Healthy 50 and gestational DM diagnosed 51 pregnant women, between 24-28 weeks of pregnancy, were included in the study. Healthy pregnant women and the ones diagnosed with GDM were divided into two groups as deficient and non-deficient according to their 25 (OH) D levels.

Findings

No significant difference was found between the GDM and healthy pregnant women in terms of vitamin D deficiency and vitamin D levels ($p>0,05$). Weight and BMI average of the women diagnosed with GDM was more than the ones not diagnosed with GDM but their height average was less than the ones not diagnosed with GDM ($p<0,05$). The frequency of normal weight pregnant women with GDM was low but the frequency of obesity was high. On the other hand, the frequency of overweight healthy pregnant women was high ($p <0, 05$). DM family story was found to be more prevalent for the ones diagnosed with GDM ($p <0, 05$). It was found out that the pregnant women who were not diagnosed with GDM and lacked vitamin D were overweight ($p < 0, 05$). It was seen that the women with GDM took more Ca daily. ($p < 0,05$) and in this group, it was seen that maximum daily intake of Ca was carried out by the ones who had vitamin D deficiency ($p < 0,05$). It was seen that regardless of being diagnosed with GDM or not, the pregnant women who had vitamin D deficiency took more multivitamin ($p < 0, 05$).

Conclusion

In our study, factors such as family story and obesity known in its etiology were found to be effective. Simultaneously, it was found out that the ones with vitamin D deficiency took more multivitamin. 400 IU vitamin D, which is found in multivitamin, could be considered as non-therapeutic. Moreover, in case of vitamin D deficiency daily Ca intake could be considered as redundant. The patients included in our study and all pregnant women of the control group have been diagnosed with significant vitamin D deficiency. Depending on the geographical location, our country is in zone 2 and this is why, vitamin D cannot be synthesized more than 1 month in a year. Its closeness to the Middle East and the darker skin color of the population compared to the European and Asian populations poses the risk of vitamin D deficiency. Based on the findings of our study, vitamin D deficiency is not considered to be one of the reasons of GDM. However, due to the high prevalence of vitamin D deficiency, calculated as 94%, among pregnant women who were included in the study, we came to a conclusion that the studies which include more patients with normal levels of vitamin D will shed light on the studies researching the relationship between GDM and vitamin D deficiency.

10. KAYNAKLAR

1. Watkins P.J.,Drury P.L.,Howell S.L. :Diabetes and its management 5 th ed. Blackwell Co. P:3 (1996).
2. Tanyeri F:Diabetes mellitusun sınıflandırılması ve prevalansı, Aktüel Tıp dergisi,7:500-503 (1996).
3. International diabetes federation. Triennial (1991-1994) report and directory 1984.IDF, 4 D. Rue Washington,1050 Brussels Belgium
4. Zimmet P., Dowse G., Finch C., King H. The epidemiology and natural history of NIDDM -lessons from South Pasific. Diabetes Metabol Rev; 6: 91-124 (1990).
5. Zimmet P., Taft P., Thoma K., et al. The high prevalence of Diabetes mellitus on a central Pasific Island. Diabetologia;13: 111-115. (1997)
6. Zimmet P.Z. Diabetes epidemiology as a tool to trigger Diabetes research and care. Diabetologia; 13: 11-115 (1999).
7. American Diabetes Association: Gestational Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Vol 26, suppl 1, 103-105, 2003
8. Janice Falls, Lorraine Milio. Endocrine Disease in Pregnancy. İn: Brandon J.B, Amy E. H eds. The Johns Hopkins Manuel of Gynecology and Obstetrics. 2th ed. philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins:162-182,2002
9. Cunningham FG: Diabetes. İn: Cunningham FG, Mac Donald PC, Gant NF, et al: Eds. Williams Obstetrics 21' th ed. Appleton & Lange :567-618, 2001
10. Gunnarsson O., Indridason O.S., Franzson L., Sigurdsson G. Factors associated with elevated or blunted PTH response in vitamin D insufficient adults. Journal of internal Medicine. Apr;265 (4): 488-95 (2009).

11. Michael F. Holick. Vitamin D and Sunlight: Strategies for Cancer Prevention and Other Health Benefits. *Clin J Am Soc Nephrol* 3: 1548–1554, (2008).
12. Halliday T, Peterson N., Thomas J., Kleppinger K., Hollis B., Larson- Meyer D. Vitamin D Status Relative to Diet, Lifestyle, Injury and Illness in College Athletes. *Medicine and science in sports and exercise*. Jun 11. (2010)
13. Lee S., Clark S.A., Gill R.K., Christakos S. 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and pancreatic beta-cell function: vitamin D receptors, gene expression, and insulin secretion. *Endocrinology* 134:1602–1610 (1994).
14. Dahlquist G. and the EURODIAB Substudy 2 Study Group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia*; 42: 51-54 (1999).
15. Ye W.Z., Reis A.F., Dubois-Laforgue D., Bellanne-Chantelot C., Timsit J., Velho G., Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset. *Eur J Endocrinol*;145:181-6 (2001).
16. Bourlon P.M., Faure-Dussert A., Billaudel B. The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D₃ deficiency and is gradually restored by 1,25 dihydroxyvitamin D₃ repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol*;162:101-9 (1999).
17. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F., Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and β cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*; 79:820- 5 (2004).
18. Gedik O., Akalin S., Effects of vitamin D deficiency and repletion on insulin and glucagon secretion in man. *Diabetologia*; 29:142-5 (1986).
19. Sodeman W.A., Sodeman's Pathologic Physiology mechanisms of disease. Çevirenler: V.Cesur, N.Kemal.1.Baskı, Hekimler Birliği Vakfı Türkiye Klinikleri yayınevi, Ankara (1992).

20. Koloğlu S., Endokrinoloji, Temel ve Klinik, Medical Network, 1. baskı, Koloğlu S. Diabetes Mellitus, p: 367-386. Ankara, (1996).
21. Hatemi H. Diabetes Mellitusun Tarihcesi. Aktuel Tıp Dergisi 7: 497- 499, (1996).
22. Candeger Yılmaz, Temel Yılmaz, Şazi İmamoğlu, Diabetes Mellitus'un tarihçesi. In: Diabetes Mellitus .Mayıs 2000, Gri Tasarım, pp: 13-15, (2000).
23. Bağrıaçık N.,Tanı, komplikasyonlara yaklaşım, tedavi konsensus el kitabı .Novo Nordisk diabet servisi yayınları. İstanbul (1997).
24. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Diabetes Care, Volume 20, No 7; 1997
25. American Diabetes Association: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus; Diabetes Care, Volume 28, suppl 1, 37-42; 2005
26. İsmail D, Özlem Ö. Diabetes Mellitus ve Gebelik. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:435-450, 2006
27. O'Sullivan JB: Screening criteria for high risk gestational diabetic patients. Am J Obstet Gynecol. 116:895-900, 1973
28. Thomas R. Moore. Diabetes in pregnancy. In Creasy RK, Resnik R, eds. Maternal- Fetal Medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1023-1061, 2004
29. American College of Obstetricians and Gynecologists: Diabetes and pregnancy. ACOG Technical Bulletin. Washington, DC 1994
30. Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. Endocr Rev. 2008 Oct;29(6):726-76. Epub 2008 Aug 11

31. Luong K, Nguyen LT, Nguyen DN. The role of vitamin D in protecting type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2005 Jul-Aug;21(4):338-46
32. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type I diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000 Sep;43(9):1093-8.
33. 33-Erdoğan G., *Diabetes mellitusun tedavisi* 1. baskı. Bilimsel tıp yayınevi Ankara (1997).
34. Metzger BE, Couston DR; Proceedings of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 21, suppl 2, B167, 1998
35. Metin A, Göksun A.. *Diabetes Mellitusta tanı ve sınıflama. İç Hastalıkları* . 2. baskı. Güneş Kitabevi. Sayfa:2279-2331,2003
36. Joost H.G., Thorens B.. The extended GLUT-family of sugar/polyol transport facilitators:nomenclature, sequence characteristics and potential function of its novel members. *Mol. Memb. Biol.*;18:247-56, (2002).
37. Orhan Y., *Diabetes Mellitus.* In: *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*,ed. Sencer E, Nobel, İstanbul, sayfa 246-86, (2001).
38. Muller E., Drori S., Ajyer A., et al., Genetic analysis of adipogenesis through peroxisome proliferator activated receptor gamma isoforms. *J. Biol. Chem.*; 277:41925-30, (2002).
39. Court J.: *The Management of Diabetes Mellitus.* In: Brook CGD (ed). *Clinical Pediatric Endocrinology.* 3 th ed. London: Blackwell Science Ltd; 654- 677, (1995).
40. Kurtoğlu S., Yordam N., Öcal G., Günöz H., *Pediatric Endocrinoloji* 1. baskı *Pediatric Endocrinoloji ve Oksoloji Derneği Yayınları*, 1. 415-457, (2003).

41. Mathieu C., Van Etten E., Decallonne B. et al., Vitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) as modulators in the immune system. *J Steroid Biochem Mol. Biol.*, 89–90: 449–452, (2004).
42. Overbergh L., Decallonne B., Valckx D., et al. Identification and immune regulation of 25-hydroxyvitamin D-1-alpha-hydroxylase in murine macrophages. *Clin. Exp. Immunol.* 120: 139–146, (2000).
43. Adorini L., Penna G., Giarratana N., Et al., Dendritic cells as key targets for immunomodulation by vitamin D receptor ligands. *J. Steroid Biochem Mol. Biol.*, 89–90: 437–441, (2004).
44. Van Etten E., Decallonne B., Bouillon R., Mathieu C., NOD bone marrow-derived dendritic cells are modulated by analogs of 1,25-dihydroxyvitamin D, (3). *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 89–90: 457–459, (2004).
45. Griffin M.D., Lutz W.H., Phan. V.A., Bachman L.A., McKean D.J., Kumar R., Potent inhibition of dendritic cell differentiation and maturation by vitamin D analogs. *Biochem Biophys Res Commun* 270:701–708, (2000).
46. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J. Steroid Biochem Mol Biol*; 97:93-101, (2005).
47. Adorini L., Gregori S., Harrison L.C., Understanding autoimmune diabetes: insights from mouse models: *Trends in Molecular Medicine* 8 (1), (2001).
48. Hahn H.J., Kuttler B., Mathieu C., Bouillon R., 1,25-Dihydroxyvitamin D3 reduces MHC antigen expression on pancreatic beta-cells in vitro. *Transplant Proc.* 29: 2156–2157, (1997).
49. Prof. Dr. Tanju ASI. *Tablolarla Biyokimya. Cilt:2.* Ankara, (1999).
50. *Biyokimya Lippincott's Illustrated Reviews* 3. baskı, Sayfa 384-387, (2007)

51. Michael F. Holick. Vitamin D Deficiency Medical Progress. The New England Journal Of Medicine, Boston: Jul 19, Vol. 357, Iss. 3; pg. 266, (2007).
52. Jean T. Spence, MD, and Janet R. Serwint M.D., Secondary Prevention of Vitamin D-Deficiency Rickets. American Academy of Pediatrics;113; e70-e72, (2004)
53. Roxane Tenta, George Moschonis, Michael Koutsilieris, Yannis Manios, Calcium and vitamin D supplementation through fortified dairy products counterbalances seasonal variations of bone metabolism indices: the Postmenopausal Health Study. Eur. J. Nutr. DOI 10. s, 394-10, 142-7, (2007).
54. Speer G.,The role of vitamin D in the prevention and the additional therapy of cancers. Hungarian Oncology 54: 303–314, (2010).
55. Holick M.F., Vitamin D: Its role in cancer prevention and treatment. Prog. Biophys. Mol. Biol.; 92:49-59, (2006).
56. Li Y.C., Qiao G., Uskokovic M., Xiang W., Zheng W., Kong J., Vitamin D: negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. J. Steroid Biochem Mol. Biol., 89-90: 387-92, (2004).
57. Zittermann A., Vitamin D and disease prevention with special reference to cardiovascular disease. Prog Biophys Mol. Biol.; 92: 39- 48, (2006)
58. Haussler M.B., T.A. Mc Cain: Basic and clinical concepts related to vitamin D metabolism and action (second of two parts), N. Engl.. J. Med. 297 : 1041, (1977).
59. Bouillon R., Vitamin D: from photosynthesis, metabolism, and action to clinical applications. In:DeGroot L.J., Jameson J.L., eds. Endocrinology. Philadelphia: W.B. Saunders,;1009-28, (2001).
60. Holick M.F., High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin. Proc.; 81: 353-73, (2006).

61. Jameson J.L., Weetman A.P., Tiroid bezi hastalıkları. In: Braunwald E., Fauci A.S., Kasper D.L., Hauser S.L., Longo D.L., Jameson J.L., editors., Ceviri editoru: Sağlık Y., Harrison, İç Hastalıkları Prensipleri (15. Baskı), İstanbul: Nobel Matbaacılık; S. 2060-2075, (2004).
62. Cross HS, Baries P, Hofer H et al. 25(OH)D-1 alphahydroxylase and vitamin D receptor gene expression in human colonic mucosa is elevated during early cancerogenesis. *Steroids* 2001;66:287-292.
63. Shaw NJ, Pal BR. Vitamin D deficiency in UK Asian families: activating a new concern. *Arch Dis Child* 2002; 86:147-149.
64. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25(OH)D concentrations and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
65. Nina G., Jablonski and George Chaplin, The evolution of human skin coloration. *Journal of Human Evolution* 39, 57–106, (2000).
66. George Chaplin. Geographic Distribution of Environmental Factors Influencing Human Skin Coloration. *American of physical Anthropology*. 125:292–302, (2004).
67. Dawodu A., Absood G., Patel M., Agarwal M., Ezimokhai M., Abdulrazzaq Y., et al., Biosocial factors affecting vitamin D status of women of childbearing age in the United Arab Emirates. *J. Bios. Sci.*; 30: 431- 7, (1998).
68. Kumar R, Cohen WR, Silva P. Elevated 1,25(OH)2D plasma levels in normal human pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1979;63:342.
69. Noff D, Edelstein S. Vitamin D and its hydroxylated metabolites in the rat: placental and lacteal transport, subsequent metabolic pathways and tissue distribution. *Horm Res* 1978;9:292.
70. Weisman Y, Harell A, Edelstein S et al. 1,25(OH)2D3 invitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature* 1979; 281:317.

71. Tanaka Y, Halloran B, Schnoes HK et al. In vitro production of 1,25(OH)₂D₃ by rat placental tissue. *Proc Natl Acad Sci* 1979;76:5033
72. Lazebnik R, Eisenberg Z, Lazebnik N et al. Vitamin D metabolites in amniotic fluid: *J Clin Endocrinol Metabolism* 1982;632-634.
73. Hasanoğlu A, Özlap İ, Özsoylu Ş. Anne ve kordon kanında 25 hidroksikolekalsiferal değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1981;24:207-222.
74. Aydın A, Ilıkkın B, Haktan M, Kavunoğlu G. Doğum sırasında annelerdeki D vitamini düzeyleri ve bu düzeylerin mevsimlerle ilişkisi. XXVII. Türk Pediatri Kongresi, İstanbul: Kongre Kitabı;1988.s.98.
75. Rahman SA, Chee WS, Yasin Z, et al. Vitamin D status among postmenopausal Malaysian women. *J Clin Nutr* 2004;13:255-260.
76. Salle BL, Devlin EE, Lapilonne A, et al. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317S-1324S.
77. Engelsen O., Brustad M., Aksnes L., Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol.*; 81: 1287– 9, (2005).
78. Maghbooli Z., Hossein-Nezhad A., Karimi F., Shafaei A. R., & Larijani B., (2008). Correlation between vitamin D₃ deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes/ Metabolism Research and Reviews*, 24(1), 27-32, doi: 10.1002/dmrr.737.
79. Zhang C., Qiu C., Hu F. B., David R. M., van Dam R. M., Bralley A., & Williams M. A. (2008). Maternal plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and the risk for gestational diabetes mellitus. *PloS One*, 3(11), e3753, 1-6, doi:10.1371/journal.pone.0003753

- 80.** Farrant H. J., Krishnaveni G. V., Hill J. C., Boucher B. J., Fisher D. J., Noonan K., & Fall C. H. (2009). Vitamin D insufficiency is common in Indian mothers but it is not associated with gestational diabetes or variation in newborn size. *European Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 646-652. doi:10.1038/ejcn.2008.14.
- 81.** Baker M. A., Haeri S., Camargo C. A., Stuebe A. M., Boggess K. A., (2011). First-trimester maternal vitamin D status and the risk for gestational diabetes (GDM) a nested case-control study. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 164-168.
- 82.** Heaney, R.; Dowell, M.; Hale, C.; Bendich, A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *J. Am. Coll. Nutr.*, 2003; 22: 142-146.
- 83.** Cashman, K.; Fitzgerald, A.; Kiely, M; Seamans, K. A systematic review and meta-regression analysis of the vitamin D intake-serum 25-hydroxyvitamin D relationship to inform European recommendations. *Br. J. Nutr.*, 2011, 106, 1617-1627.
- 84.** Gallagher, J.C.; Sai, A.; Templin III, T.; Smith, L. Dose response to vitamin D supplementation in postmenopausal women. A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 2012, 156, 425-437.
- 85.** Toss, G.; Magnusson, P. Is a daily supplementation with 40 microgram vitamin D3 sufficient? A randomized trial. *Eur. J. Nutr.*, 2011, [Epub ahead of print].
- 86.** Diamond, T.; Wong, Y.K.; Golombick, T. Effect of oral cholecalciferol 2,000 versus 5,000 IU on serum vitamin D, PTH, bone and muscle strength in patients with vitamin D deficiency. *Osteoporos. Int.*, 2011, Epub ahead of print.
- 87.** van Groningen, L.; Opdenoort, S.; van Sorge, A.; Telting, D.; Giesen, A.; de Boer, H. Cholecalciferol loading dose guideline for vitamin D deficient adults. *Eur. J. Endocrinol.*, 2010, 162, 805-11.

- 88.** McLeod D. S. A., Warner J. V., Henman M., Cowley D., Gibbons K., McIntyre H. D.. Associations of serum vitamin D concentrations with obstetric glucose metabolism in a subset of the hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study cohort. *Diabetic Medicine*, doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03551.
- 89.** Soheilykhah S., Mohibian M., Rashidi M., Rahimi-Saghand S., Jafari F. (2010). Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus. *Nutrition in Clinical Practice*, 25, 524-527. doi: 10.1177/0884533610379851.
- 90.** Ou W., Min N., Ying Ying H., Kui Z., Wei L., Fan P., Jun Tao L., Li Meng C., Xiao Ping X.. Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci*, 2012, 25(4):399-406.
- 91.** Parlea L., Bromberg L. I., Feig D. S., Vieth R., Merman R., Lipscombe L. L.. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine*, doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03550.
- 92.** Clifton-Bligh R. J., McElduff P., McElduff A. (2008). Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine: A Journal of the British Diabetic Association*, 25(6), 678-684. doi:10.1111/j.1464-5491.2008.02422.
- 93.** Lau S. L., Gunton J. E., Athayde N. P., Byth K., Cheung N. W.. Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *Med J Aust*. 2011 Apr 4; 194(7): 334-7.