



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN MİAD GEBELERDE D
VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GEBELİK SONUÇLARINA
ETKİSİ

Dr. Ömer BARDAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA/2020



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

OBEZ VE OBEZ OLMAYAN MİAD GEBELERDE D
VİTAMİNİ EKSİKLİĞİNİN GEBELİK SONUÇLARINA
ETKİSİ

Dr. Ömer BARDAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC

KONYA/2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Obezite.....	3
2.2 Gebelikte Obezite ile İlişkili Maternal ve Fetal Komplikasyonlar.....	5
2.2.1 Antepartum Dönem Komplikasyonları.....	5
2.2.2 İntrapartum Dönem Komplikasyonları.....	8
2.2.3 Postpartum Dönem Komplikasyonları.....	10
2.2.4 Uzun Dönem Riskler.....	11
2.3 Obezite ve D vitamini.....	11
2.3.1 Yağ Dokunun Endokrin Fonksiyonları.....	12
2.3.2 D vitamini ve Adipositler.....	15
2.3.3 Klinik Korelasyon.....	16
2.4 Vitamin D.....	16
2.4.1 Maternal Vitamin D Eksikliği.....	17
2.4.2 Vitamin D Eksikliği ve Olumsuz Gebelik Sonuçları.....	19
3. MATERYAL-METOD.....	24
3.1 İstatistiksel Analiz.....	26

4.BULGULAR.....	27
5.TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	37
7. KAYNAKLAR.....	38



TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince ve tez sürecimde benden deneyimlerini esirgemeyen Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği eğitim sorumlusu ve tez danışmanım olan Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan GÜNENC'e

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübesini hiçbir zaman benden esirgemeyen, maddi manevi her konuda varlığını daima arkamda hissettiğim, asistanlık hayatıma yön veren, tezimde benden çok emeği olan, hakkını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim ve satırlara sığdıramayacağım değerli hocam Perinatolog Doç. Dr. Sibel ÖZLER'e

Dr. Öğr. Üyesi Ümmügülsüm ESENKAYA ve Dr. Öğr. Üyesi Feyza Nur İNCESU ÇİNTESUN hocalarıma,

Klinikte beraber çalıştığımız tüm uzman abi ve ablalarıma,

Jinekolojik/Onkolojik vakalarda bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan Jinekolojik Onkoloji Uzmanı Dr. Fatih YILMAZ'a

Asistanlık süresince her türlü mutluluğu ve üzüntüyü beraber yaşadığımız çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizde çalışan personel, hemşire, ebe ve sekreter arkadaşlarıma,

Ameliyathanede Jinekoloji ve Sezaryen masalarımızda çalışan tüm arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan kıymetli anneme, babama ve kız kardeşlerime,

Bu hayattaki en büyük şansım ve her zaman destekçim olan biricik eşim Fatmanur'a ve eviminiz neşesi minik kızım Beren'e teşekkür ederim.

Dr. Ömer BARDAK

KISALTMALAR

ACOG : Amerikan Obstetrisyenler ve Jinekologlar Derneği (American College of Obstetrics and Gynecologists)

DSÖ : Dünya Sağlık Örgütü

EDTA : Etilen Diamin Tetra Asetik Asit

FSH : Follikül Stimüle Edici Hormon

GDM : Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT-4 : Glukoz Taşıyıcı Tip 4

HbA1c : Hemoglobin A1c (Glikozillenmiş Hemoglobin)

IDF : Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation)

IFN- γ : İnterferon Gama

IL-6 : İnterlökin 6

IL-1Ra : İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti

IUGR : İntrauterin Gelişme Geriliği (Intra Uterine Growth Retardation)

IVF : İnvitro Fertilizasyon

KC : Karaciğer

LPL : Lipoprotein Lipaz

NC : Boyun Çevresi (Neck Circumference)

PKOS : Polikistik Over Sendromu

PPAR- γ : Peroksizom Proliferatör Aktive Edici Reseptör Gama

PPD : Postpartum Depresyon

SGA : Gebelik Haftasına Göre Doğum Ağırlığı Küçük Bebek (Small for Gestational Age)

TEMĐ : Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

Tip 2 DM : Tip 2 Diabetes Mellitus

TNF- α : Tumor Nekroz Faktör Alfa

TURDEP : Türk Diyabet Epidemiyoloji Projesi

UVB : Ultraviyole B

VDR : Vitamin D Reseptörü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

VLDL : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

VTE : Venöz Trombo Emboli

WC : Bel Çevresi (Waist circumference)

25(OH)D : 25-hidroksivitamin D

1,25(OH)₂D : 1,25 dihidroksivitamin D

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflaması

Tablo 2. Obezite Etyolojisinde Rol Oynayan Etmenler

Tablo 3. VKİ'ne Göre Gebelikte Önerilen Kilo Alımı

Tablo 4. Vitamin D Düzeyine Göre Tanımlamalar

Tablo 5. Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 6. Grupların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 7. Grupların Yenidoğan Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 8. Tüm Gebelerde Olumsuz Perinatal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 9. Obez Gebelerde Olumsuz Perinatal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

Tablo 10. Obez ve Obez Olmayan Gebelerde Olumsuz Maternal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Vitamin D Metabolizması



ÖZET

Obez ve Obez Olmayan Gebelerde D Vitamini Eksikliğinin Gebelik Sonuçlarına Etkisi

Amaç: Obezite önemli bir sağlık sorunu olup teknolojinin ilerlemesiyle ve beslenme alışkanlıklarının değişmesiyle birlikte giderek artmaktadır. Gebelikte obezitenin gestasyonel diyabet, hipertansiyon, fetal makrozomi, omuz distozisi, sezaryen ile doğum gibi ciddi maternal-fetal komplikasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Obez bireylerde D vitamini düzeyinin eksikliği bilinmektedir. D vitamini eksikliğinin de tek başına olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizde çalışmamızda D vitamini eksikliğini obez ve obez olmayan gebelerde oluşan olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.

Yöntem: Retrospektif vaka-kontrol çalışması olarak planlanan araştırma Haziran 2016 - Aralık 2018 yılları arasında SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütüldü. Araştırmaya miad doğum yapan hiçbir ek hastalığı olmayan 80 obez ve 80 obez olmayan gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin gebelik öncesi VKİ \geq 30 kg/m² olanlar obez kabul edildi, VKİ<30 kg/m² olanlar non-obez kabul edildi. Hastaların ve bebeklerin verileri ve laboratuvar sonuçları dosyalar geriye doğru taranarak elde edildi. Gruplar arasındaki verilerin analizinde Sample-t test kullanıldı. Olumsuz perinatal sonuçların analizinde logistik regresyon analizi yapılarak değerlendirildi. Analiz sonuçlarında $p < .05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Obez gebelerde D Vitamini 10.72 \pm 8.24 ng/ml ve obez olmayan gebelerde 15.03 \pm 9.83 ng/ml idi. Obez gebelerde D vitamini istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük düzeydeydi ($p=.003$). Obez gebelerde bel çevresi ve kalça çevresi obez olmayan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p<.001$ ve $p<.001$). Obez gebelerde total kolesterol ve LDL düzeyi obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p=.020$ ve $p=.002$). Obez gebelerin yenidoğan doğum kilosu obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p<.001$). D vitamini düzeyindeki yetersizlik ve yenidoğan doğum ağırlığındaki düşüklük düşük doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörleri idi (OR:0.869, %95CI:0.747-1.012, $p=.049$ ve OR:0.997, %95CI:0.995-0.999, $p<.001$). Bel çevresi (OR:1.076, %95CI:1.026-1.128, $p=.003$), bel/kalça oranı (OR: 5.000, %95CI:0.688-36.461, $p=.017$), HbA1c (OR: 4.701, %95CI:1.056-20.918, $p=.042$), VLDL (OR: 1.031,

95%CI:1.003-1.060, $p=.032$) ve trigliserit (OR: 1.006, %95CI:1.001-1.012, $p=.032$) düzeyleri gebelerde fetal makrozomi ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlendi. Obez gebelerde yalnızca bel çevresindeki artış fetal makrozomi ile ilişkili risk faktörü olarak belirlendi (OR:1.065, %95CI:1.000-1.134, $p=.049$).

Sonuç: Maternal D vitamini yetersizliğinin obeziteden bağımsız olarak tüm gebelerde düşük doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörü olduğunu saptadık.

Anahtar Kelimeler: Obezite, D vitamini, Maternal ve Fetal Sonuçlar



ABSTRACT

Effects on Pregnancy Results of Vitamin D Deficiency in Obese and Non-obese Pregnants

AIM:

Obesity is an important health problem that is gradually increasing with the advancement of technology and with the change in nutrition habits. Gestational obesity during pregnancy is known to cause maternal-fetal complications, such as diabetes, hypertension, fetal macrosomia, shoulder dystocia, cesarean delivery. Vitamin D lack of level is known in obese people. Vitamin D deficiency alone is associated with negative perinatal results. In our study, our purpose was to determine the relationship of Vitamin D deficiency in obese and non-obese pregnant women.

MATERIAL AND METHODS:

Research planned as a retrospective case-control study was carried out at SBU Konya Training and Research Hospital Gynecology-Obstetrics Clinic between June 2016-December 2018. 80 obese and 80 non-obese pregnant women were included in the study that gives birth at term and under elective conditions. In this study, pregnant, who had a $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ before pregnancy, were considered obese, and pregnant who had $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$ were considered non-obese. Data of patients and infants and laboratory results were obtained by scanning files backward. Sample-t test was used to analyze the data between the groups. In the analysis of negative perinatal outcomes, logistic regression analysis was performed and evaluated. In the analysis results, $p < .05$ was considered significant.

RESULTS:

Vitamin D in obese pregnant was $10.72 \pm 8.24 \text{ ng/ml}$ and was $15.03 \pm 9.83 \text{ ng/ml}$ in non-obese pregnant. Statistically, Vitamin D was significantly lower in obese pregnant women ($p = .003$). Waist circumference and hip circumference in obese pregnant women were statistically significantly higher than non-obese women. ($p < .001$ ve $p < .001$). In obese pregnant women, total cholesterol and LDL levels were significantly lower than non-obese pregnant women ($p = .020$ ve $p = .002$) Newborn birth weight of obese pregnant women was significantly more as compared to non-obese pregnant women ($P < .001$). Deficiency in vitamin D level was determined as a risk factor to a newborn with low weight. (OR:0.869,95%CI:0.747-1.012, $p = .049$ ve OR:0.997, %95CI:0.995-0.999, $p < .001$). Waist

circumference (OR: 1.076, 95% CI: 1.026-1.128, $p = .003$), waist/hip ratio (OR: 5.000, 95% CI: 0.688-36.461, $p = .017$), HbA1c (OR: 4.701, 95% CI: 1.056-20.918, $p = .042$), VLDL (OR: 1.031, 95% CI: 1.003-1.060, $p = .032$) and triglyceride (OR: 1.006, 95% CI: 1.001-1.012, $p = .032$) levels was determined as the risk factors associated with fetal macrosomia in pregnant women. In obese pregnant women, only the increase in waist circumference was determined as the risk factor associated with fetal macrosomia (OR: 1.065, 95% CI: 1.000-1.134, $p = .049$).

CONCLUSION:

We found that there is a risk factor of low birth weight associated with maternal vitamin D deficiency in all pregnant women regardless of obesity.

KEYWORDS: Obesity, Vitamin D, Maternal and Fetal Results

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Obezite, diyabet, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar ve kanser gibi çeşitli hastalıkların altında yatan faktör olarak kabul edildiğinden, önemli bir sağlık sorunu ve mevcut yaşta büyüyen bir tehlikedir (1, 2). Obeziteyi tanımlarken en sık kullanılan parametre Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'dir. $VKI = \frac{\text{ağırlık(kg)}}{\text{boy(m}^2)}$ formülü ile değerlendirilmektedir. VKİ'nin >25 olması aşırı kiloluluk, ≥ 30 olması obezite olarak tanımlanmaktadır (3).

Dünya Sağlık Örgütü'nün(DSÖ) 2016 yılındaki verilerine göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin 1,9 milyardan fazlası aşırı kilolu bunlarında 650 milyondan fazlası obezdir. Obezite sıklığı tüm dünyada 1975-2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır (4).

Yağ doku sadece bir depo organı olmayıp birçok metabolik olayda görev almaktadır. Yağ doku adipokinler olarak adlandırılan biyoaktif ürünler ve 250'den fazla farklı peptid/protein sentezleyebilmektedir (5). Yağ dokuda sentezlenen adipokinler kan basıncı regülasyonu, lipit ve karbonhidrat metabolizması gibi fizyolojik fonksiyonların korunmasında etkin rol oynamaktadır (6).

Yağ dokusunda D vitamini aktivasyonunu sağlayan enzimlerin bulunduğu ayrıca hücresel düzeyde D vitamini reseptörünün aktif olarak görev aldığı gösterilmiştir (7). D vitamini temel kaynağı olarak güneş ışığı etkisiyle ciltte 7-dehidrokolesterolden sentezlenirken, daha az miktarda da gıdalarla alınmaktadır. D vitamini KC'de hidroksillenerek 25(OH)D'ye dönüşür. Vitamin D renal proksimal tübüllerde 1α -hidroksilaz enzimi ile aktif formu olan $1,25(OH)_2D$ 'ye dönüşür. Maternal D vitamini düzeyi fetal kalsiyum dengesinde önemlidir (8).

25(OH)D vitamini eksikliği ve obezitede hangisinin diğerinin nedeni olduğu halen tartışmalıdır. Yapılan çalışmaların çoğunda obez hastalarda 25(OH)D vitamin düzeyinin düşük olduğu bildirilmiştir. Obezitenin temelini oluşturan yağ doku artışı ve dislipideminin 25(OH)D vitamini ile birliktelik göstermesi, 25(OH)D vitamini eksikliğinin obezitenin patogenezinde rol aldığını düşündürmektedir (9).

Obezlerde D vitamininin aktif formunun yağ dokusundaki dağılımını nedeniyle serum seviyesindeki yetersizlikleri bilinmektedir. Gebelerde fetüs D vitamini ihtiyacını plasental yolla anneden karşılar. D vitamini plasental implantasyon, glukoz metabolizması, immün ve inflamatuvar yanıtta önemlidir (10).

Gebelerdeki düşük D vitamini düzeyleri preeklampsi, GDM, SGA, preterm doğum gibi obstetrik komplikasyonlara neden olmaktadır (11).

Çalışmamızda D vitamini eksiliğinin obez ve obez olmayan gebelerde oluşan olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkisini belirlemeyi amaçladık.



2.GENEL BİLGİLER

2.1 Obezite

Obezite, sağlığı bozacak düzeyde vücut yağ oranının artmasıdır. Obeziteyi tanımlarken en sık kullanılan parametre Vücut Kitle İndeksi (VKİ)'dir. $VKI = \frac{\text{ağırlık(kg)}}{\text{boy(m}^2\text{)}}$ formülü ile değerlendirilmektedir. VKİ'nin ≥ 30 olması obezite olarak tanımlanmaktadır. VKİ'ye göre obezite sınıflandırılması Tablo 1'de görülmektedir (3).

Tablo 1. Vücut Kitle İndeksine Göre Obezite Sınıflaması

Vücut Kitle İndeksi Sınıflaması	
Düşük Ağırlık	$VKI < 18.5 \text{ kg/m}^2$
Normal Ağırlık	$VKI 18.5-24.9 \text{ kg/m}^2$
Aşırı Kilolu	$VKI 25-29.9 \text{ kg/m}^2$
Obezite	$VKI \geq 30 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf I	$VKI 30-34.9 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf II	$VKI 35-39.9 \text{ kg/m}^2$
Obezite Sınıf III	$VKI \geq 40 \text{ kg/m}^2$

Erişkinlerde vücut ağırlığının erkeklerde %15-20, kadınlarda %25- 30'u yağ dokudan oluşmaktadır. Obezite başka bir deyişle; erkeklerde bu oranın %25'nin, kadınlarda da %30'un üzerine çıkmasıdır (12).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) 2016 yılındaki verilerine göre 18 yaş ve üstü yetişkinlerin 1,9 milyardan fazlası aşırı kilolu bunlarında 650 milyondan fazlası obezdir. 18 yaş ve üstü erkeklerin %39'u, kadınların ise %40'ı fazla kiloludur. Dünya da yetişkin nüfusta erkeklerin %11'i kadınların ise %15'i obezdir. Obezite sıklığı tüm dünyada 1975-2016 yılları arasında yaklaşık üç kat artmıştır.1975'te 5-19 yaş arası çocukların ve ergenlerin% 1'inden daha azı obez iken, 2016'da 124 milyon çocuk ve ergen (kızların% 6'sı ve erkeklerin% 8'i) obezdir (4).

Türkiye'de 1997-98 yıllarında yapılan, 20 yaş ve üstü 24788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışması'nda, obezite prevalansının %22,3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) olduğu saptanmıştır. TURDEP-I Çalışması'ndan 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II Çalışması'nda ise obezite sıklığı, genel toplumda %35 (kadınlarda %44, erkeklerde %27) bulunmuştur. Türkiye'de yetişkin toplumda

obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmüştür. Obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır (13).

Erişkin erkek ve kadınlarda yağ dokunun vücutta dağılımı farklı bölgelerdedir. Yağ dokunun kalçalarda daha fazla toplanmasına armut tipi (jinoid tip) denir, kadınlarda daha sık görülür ve yağ doku hücrelerinin hiperplazisi ile ilgilidir. Yağ dokunun bel ve üst karında daha fazla birikmesi ise elma tipi (android tip) obezitedir, erkeklerde daha sık görülür ve yağ hücrelerinin hipertrofisi ile ilgilidir (14).

Obezitenin diğer bir önemli boyutu da vücuttaki abdominal yağlanmadır. Abdominal yağlanmayı ve dolayısıyla obeziteyi değerlendirmek için kullanılabilecek diğer bir ölçüm metodu da bel çevresi ölçümüdür. İntraabdominal yağlanma miktarı bel çevresi ölçümü ile korelasyon göstermektedir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2005 yılında metabolik sendromu tanımlarken, obezite tanımında popülasyona özgü bel çevresi kesim noktalarının kullanılmasının uygun olduğunu belirtmiştir. Avrupa'da bu değerler hamile olmayan kadınlar için ≥ 80 cm ve erkekler için ≥ 94 cm olarak kabul edilmektedir. Amerikalılar için bel çevresinin erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm kabul edilmiştir. Türk toplumu için yapılan iki ayrı çalışmadan yayınlanmamış TURDEP verilerine göre bel çevresinin erkeklerde ≥ 96 cm, kadınlarda ≥ 90 cm; yayınlanmış TEMD obezite-lipid metabolizması-hipertansiyon çalışma verilerine göre erkeklerde ≥ 100 cm, kadınlarda ≥ 90 cm olması abdominal obezite kriteri olarak kabul edilmiştir (13).

Obezite temelde beslenmedeki artış ve fiziksel aktivitedeki azalma sonucu meydana gelse de obeziteyi etkileyen endojen ve eksojen birçok faktör vardır. Genetik, metabolik, hormonal, hipotalamik, psikolojik, sosyo-ekonomik düzey gibi birçok etmen obeziteye neden olmaktadır (15).

Tablo 2. Obezite Etiyolojisinde Rol Oynayan Etmenler

Yaş	Hormonal ve metabolik etmenler
Cinsiyet	Psikolojik problemler
Genetik	Sigara-Alkol
Eğitim düzeyi	İlaçlar
Sosyo ekonomik düzey	Doğum sayısı ve doğumlar arası süre

Aşırı ve yanlış beslenme alışkanlıkları	Yetersiz fiziksel aktivite
---	----------------------------

2.2 Gebelikte Obezite ile İlişkili Maternal ve Fetal Komplikasyonlar

Obez gebe kadınlar bir dizi maternal ve perinatal komplikasyon için yüksek risk altındadır ve maternal obezite arttıkça risk artmaktadır. Gebelik komplikasyonlarının dörtte biri (örn., Gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi, gestasyonel diyabet, erken doğum) maternal aşırı kilo/obezite ile ilişkilidir (16). Maternal kilo alımı morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Gebelikte önerilen VKİ'ne uygun kilo alımı Tablo 3.'te gösterilmiştir (17).

Tablo 3. VKİ'ne Göre Gebelikte Önerilen Kilo Alımı

Gebelik Öncesi VKİ(kg/m ²)	Önerilen Kilo Alımı(kg)
VKİ<18.5 kg/m ² (Düşük Ağırlık)	12.5-18 kg
VKİ 18.5-24.9 kg/m ² (Normal Ağırlık)	11.5-16 kg
VKİ 25-29.9 kg/m ² (Fazla Kilolu)	7.5-11.5 kg
VKİ≥30 kg/m ² (Obez)	5-9 kg

Çok sayıda gebe kadının dahil edildiği bir çalışmada, VKİ arttıkça "ciddi maternal morbidite veya mortalite" oranları artmaktadır (18). VKİ normal aralıktaki kadınlarla karşılaştırıldığında, aşırı kilolu kadınlarda ve sınıf 1, 2 ve 3 obezitesi olan kadınlarda küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir. VKİ> 50 kg/m² olan kadınların olumsuz maternal ve perinatal sonuçlar açısından çok yüksek riski vardır (19).

2.2.1 Antepartum Dönem Komplikasyonları

Erken Gebelik Kaybı

Maternal obezite hormonal endometrial değişikliklere bağlı endometrial implantasyonu bozarak ve öploid ovumların kaybına bağlı anöploidi oranlarının artması sonucunda erken gebelik kaybına neden olmaktadır (20,21).

Bir diğerk mekanizma PKOS'da görülen düşük dereceli kronik inflamasyonun gebelikte daha da kötüleştiği ve erken gebelik kaybına yol açtığıdır. PKOS'lu gebelerde erken gebeli kaybı riski genel popülasyona göre %20-40 artmıştır (22).

Obezite, erken gebelik kaybı riskini artırmaktadır. Retrospektif bir çalışmada fetal kayıp oranları 1 veya daha fazla spontan abortus öyküsü olan normal kilolu kadınlarda %10.7, fazla kilolu kadınlarda %11.8 ve obez kadınlarda %16.6 olarak bulunmuştur (23). Tekrarlayan düşük yapma öyküsü olan obez kadınların, normal VKİ olan kadınlara kıyasla gelecekteki gebelik kaybı riski artmaktadır (24).

Diyabet

Hem obezitenin hem de Tip 2 diyabetin temelinde insülin direnci vardır. Abdominal bölgede biriken yağ dokusunda LPL aktivitesinin azalması, lipoliz ve lipogenez sonucunda serbest yağ asitleri orataya çıkar. Bu yağ asitlerinin portal vende birikmesiyle KC'de glukoneogenez ve glikoz üretimi artar. Bu olay glikojenolizi ve KC'de insülinin kullanımını azaltır. KC'den kana VLDL salınımı olur. Artan serbest yağ asitleri iskelet kasında glikojen sentezini ve glukoz alımını azaltır. Bunun yanında pankreasın beta hücreleri glukozu karşı insülin cevabını azaltarak insülin salınımını azaltır. Yağ dokudan sekrete edilen tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α), insülin reseptör tirozin kinazı inhibe eder, glukoz taşıyıcı protein glukoz transporter tip 4 (GLUT-4)'ün ekspresyonunu azaltır ve bu yolla insülin direncine yol açar (14).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM), ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya önceden varolup gebelikte tanı alan karbonhidrat intoleransıdır. Diyabetik kadınların %90'ı GDM'li hastalardır (25). Obez kadınlarda GDM prevalansı genel obstetrik popülasyona göre daha yüksektir. GDM riski VKİ arttıkça artmaktadır. GDM riskindeki artış obez gebelerde artmış insülin direnci ile ilişkilidir (26).

GDM riski obez kadınlarda 6.3 kat, morbid obez kadınlarda 9.5 kat artmıştır (27).

Hipertansiyon

Obezlerde sistemik vasküler direnç ve kardiyak output artar. Bu artışta temel mekanizma renin-anjiyotensin-aldosteron aktivitesinin artması, insülin direnci ve hiperinsülinemidir. Ayrıca leptin-melanokortin yolağının ve obeziteye eşlik eden uyku-apne

sendromunun rolü vardır. İnsülin vazodilatör etkiye sahiptir. İnsülin direnci olduğunda sempatik sistem aktive olmakta bu da böbreklerden su ve tuz geri emiliminin artmasına, endotel disfonksiyonuna ve vasküler sistemde musküler hipertrofiye yol açarak hipertansiyona neden olmaktadır (28).

Maternal VKİ hem preeklampsi hem de gestasyonel hipertansiyon için bağımsız bir risk faktörüdür. Preeklampsi riski obez kadınlarda 3 kat, morbiz obez kadınlarda 6.3 kat artış göstermektedir (29). Preeklampsi riski gebelik öncesi VKİ'deki her 5-7 kg/m² artış için iki kat artmaktadır (26).

Obezitenin preeklampsi için artmış bir risk oluşturduğu mekanizma iyi tanımlanmamıştır. Obezite ile ilişkili kardiyovasküler riskler, insülin direnci, hiperlipidemi ve subklinik inflamasyon gibi patofizyolojik değişikliklerin obez gebelerde preeklampsi insidansının artmasından sorumlu olduğu düşünülmektedir (30).

Konjenital Anomali

Yapılan çalışmalar obez kadınların, nöral tüp defekti, kardiyak malformasyon, orofasiyal defekt ve ekstremitte redüksiyon anomalisi gibi konjenital anomalili fetüse sahip olma riskinin arttığını göstermektedir. VKİ arttıkça konjenital anomali riski artmaktadır. Obez ve diyabetli gebelerdeki insülin direnci ve hiperglisemi konjenital anomalilerinden oluşumundan sorumlu tutulmaktadır (31).

Spontan Preterm Doğum

Obezite diyabet, preeklampsi, hipertansiyon gibi maternal komplikasyonlar nedeniyle preterm doğuma neden olmaktadır. VKİ arttıkça risk artmaktadır. Obezitenin inflamatuvar regülasyonu artırması ve bunun yanında diğer faktörlerin (örn.Genital enfeksiyon) olması preterm doğumu riskini artırmaktadır (32).

Postterm Gebelik

Mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber bu konuyla ilgili iki hipotez vardır. Bunlardan birincisi obez kadınların menstrüel siklusları oligoovulatuvar olma eğilimindedir bu da son adet tarihine göre hesaplanan yaşı gerçek gestasyonel yaştan büyük göstermektedir. İkinci hipotez ise obezite ile ilişkili hormonal değişikliklerin, doğumun başlangıcını başlatan hormonal değişikliklere engel olabileceğini varsaymıştır. Obez kadınlarda postterm gebelik oranı minimal artış göstermektedir (33).

Çoğul Gebelik

Obez gebelerde dizigotik ikiz gebelik insidansında artış olmaktadır. Bu artışın sebebi obez gebelerdeki FSH yüksekliğine bağlanmıştır. Obezite ve yüksek FSH arasında doğrudan bir ilişki gösterilmemesine rağmen, ortalama FSH seviyeleri daha önce iki ikiz gebeliği olan kadınlarda yüksek seviyede, tek ikiz gebelik öyküsü olan kadınlarda orta seviyede ve ikiz gebeliği olmayan kadınlarda en düşük seviyede izlenmiştir (34).

Karpal Tünel Sendromu

Obez gebelerde karpal tünel sendromu riski artmıştır. Gebelikte vücutta artmış su tutulumu ve ödeme ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son trimesterde ortaya çıkar ancak herhangi bir gebelik haftasında da ortaya çıkabilir (35).

2.2.2 İntrapartum Dönem Komplikasyonları

Travayın İlerlemesi

Doğurganlık çağındaki kadınlar arasında obezite ve aşırı kilo prevalansı artmaktadır. Normal kilolu kadınlarda travayın ilerlemesi obez kadınlara göre daha hızlı olmaktadır. Gözlemsel bir çalışmada aşırı kilolu ve obez kadınlarda servikal açıklığın 4-6 cm olduğu doğumun latent fazından aktif fazına kadar geçen süre normal kilolu kadınlara göre daha uzundur. Normal kilolu ve obez kadınlarda aktif faz süresi açısından fark yoktur (36).

İndüksiyon Sorunları

Obezitede artmış gebelik komplikasyonlarına bağlı olarak obez gebelerde doğum indüksiyonu daha sık kullanılmaktadır. Ayrıca obez gebelerde doğum indüksiyonu süresi uzamakta ve indüksiyon başarısızlığı artmaktadır (37).

Sezaryen ile Doğum

Maternal obezitede makrozomik fetüs, preterm ve postrem doğum gibi gebelik komplikasyonları artmaktadır. Bunlarda sezaryen ile doğum riskini artırmaktadır. Ayrıca obez gebelerde travayın uzaması ve sefalopelvik uyumsuzluk sıklığı normal kilolu gebelere göre yaklaşık 3 kat artmıştır (38).

Maternal obezite hem elektif hem de acil sezaryen ile doğum için bir risk faktörüdür. Gebelik öncesi maternal VKİ'ndeki her bir birim artış sezaryen ile doğum riskini %7 artırmaktadır (39).

Sezeryan Doğum Sonrası Normal Doğum Denemesi

Sezaryen doğum sonrası normal doğum denemesi obez gebelerde vajinal doğumla sonuçlanma ihtimali düşüktür. VKİ arttıkça başarısız doğum denemesi de artmaktadır. Uterus rüptürü oranları da VKİ ile birlikte artış göstermektedir (40).

Fetal Makrozomi

4000 ila 4500 gramdan daha büyük bir fetus makrozomik olarak kabul edilir. Fetal makrozomi GDM'si olan gebelerde daha sık görülmektedir. VKİ artışı da fetal makrozomi görülme ihtimalini artırmaktadır (41). Maternal obezite, multiparite, ileri anne yaşı, diyabetik anne, erkek cinsiyet, postterm gebelik, 4000 gramın üzerinde doğum öyküsü makrozomi için risk faktörleridir (3).

Fetal makrozomi oluşumunda temel mekanizma maternal glikoz düzeylerinin yüksek olmasına bağlı olarak fetüste insülin üretiminin artmış olmasıdır. Fetal insülin salınımı büyüme faktörlerini ve fetal yağ birikimi artırarak fetüsün makrozomik olmasına neden olmaktadır (42). Maternal lipit düzeyleri de makrozomi için önemlidir (43).

Makrozomik bebeklerde iskelet sistemi çok fazla etkilenmezken özellikle omuz ve gövdede aşırı yağ birikimi olmaktadır. Bu bebeklerde baş/omuz oranı azalmıştır. Omuz genişliği ve cilt altı doku kalınlığı artmıştır. Bu durum doğum sırasında omuz distozisi riskini artırarak brakial pleksus hasarı ve klavikula kırıklarına neden olabilmektedir (44).

Asfiksi ve Fetal Ölüm

Maternal obezite varlığında fetal ölüm, ölü doğum, doğum asfiksisi ve bebek ölümü riskleri artmaktadır. Maternal VKİ'ndeki minimal artışlar bile fetal ölüm, ölü doğum ve bebek ölümü riskini artırmaktadır (45).

Obezite proinflatuar ve patofizyolojik bir durum olup gelişmekte olan fetüsün intrauterin ortamını değiştirerek olumsuz yenidoğan sonuçlarına sebep olabilir. Obez kadınlar, obez olmayan kadınlardan daha fazla diyabet ve hipertansiyon riskine sahiptir. Diyabet ve hipertansiyonun komplikasyonlarına bağlı olarak fetal ölüm görülebilir (46).

2.2.3 Postpartum Dönem Komplikasyonları

Venöz Tromboemboli

Obezite, hem gebelerde hem de lohusalarda maternal morbidite ve mortalitenin önemli bir nedeni olan VTE için risk faktörüdür (47). Gebelik ve lohusalıkta Virchow triadı; venöz staz, endotel hasarı ve hiperkoagülobilite her üçünde olması VTE riskinin artmasına neden olmaktadır (48).

Gebelik başlı başına bir risk faktörü olup gebe olmayanlara göre VTE riski 4-50 kat artmıştır. Riskin en yüksek olduğu zaman postpartum ilk 6 haftalık dönemdir (49). Acil sezaryen, ölü doğum, varisli damarlar, preeklampsi/eklampsi, obezite, diyabet, ileri anne yaşı, sigara kullanımı VTE için önemli risk faktörleridir (50,51).

Enfeksiyon

Obez gebeler doğum şeklinden bağımsız olarak ve profilaktik antibiyotik kullanımına rağmen sezaryen doğum sonrası yara yeri enfeksiyonu, vajinal yolla doğum yapanlarda epizyotomi enfeksiyonu ve ayrıca endometrit için daha yüksek risk altındadırlar. Subkutan yağ dokunun vaskülaritesinin azalması, seroma ve hematoma oluşumu yara yeri enfeksiyonu riskinin artmasına neden olur (52).

Postpartum Depresyon

Doğumdan sonraki ilk 4 hafta içinde gelişen duygudurum değişikliğidir. Farklı kaynaklarda doğum sonrası 3, 6, 12. aya kadar meydana gelebildiği belirtilmiştir. PPD'un prevalansı net olarak bilinmemekle beraber %9-10 olduğu tahmin edilmektedir (53). Türkiye de yapılan çalışmalarda PPD sıklığı %5-61 arasında değişmektedir. Ortalama sıklık %23 civarında olup gelişmiş illerde daha sık görülmektedir (54).

PPD etyolojisi net olarak bilinmemektedir. Madde bağımlılığı, düşük sosyoekonomik düzey, düşük eğitim düzeyi ,adölesan gebelik, ilk gebelik, istenmeyen gebelik, gebeliğin kayıpla sonlanması, annenin geçmişinde depresyon öyküsü, aile içi şiddet gibi risk faktörleri olan kadınlarda daha fazla görülmektedir (55).

2014 yılında yapılan bir meta-analizde obez kadınlarda postpartum depresyon için artmış risk olduğu gösterilmiştir (56).

2.2.4 Uzun Dönem Riskler

Obez bir ebeveyne sahip olan çocukların çocukluk çağı obezite riski yaklaşık 2 kat artırmaktadır. Hem annenin hem de babanın obez olması riski daha da artırmaktadır. Maternal obezite nedeniyle fetüsün obezogenik ve hiperglisemik bir ortamda gelişmesi fetal metabolik yollarda kalıcı değişikliklere yol açabilir. Böylece obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık gibi çocukluk çağı ve yetişkinlik dönemi hastalık riskini artırabilir (26).

Maternal obezite ile ilgili değişiklikler fetal beynin uyumsuz programlanmasına katkıda bulunabilir. Prenatal ve laktasyonel dönemde maternal obezite ve yüksek yağlı diyetle maruziyet çocuklarda bilişsel bozukluk, otizm spektrum bozuklukları, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu, anksiyete ve depresyon, şizofreni gibi nörogelişimsel ve psikiyatrik bozukluklara ve yeme bozukluklarına yol açabilmektedir (57). Aşırı kilolu ve obez annelerin çocuklarında serebral palsi riski artmıştır. VKİ arttıkça risk göreceli olarak artmaktadır (58).

Nöroinflamasyon, artmış oksidatif stres, düzensiz insülin, glikoz ve leptin düzeyleri, serotonerjik ve dopaminerjik yollardaki sinyal bozuklukları çocuklarda olumsuz nörogelişimsel etkiler için temel mekanizmaları oluşturmaktadır (57).

Astım intrauterin dönemde başlayan kalıtsal ve çevresel faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanabilmektedir. Hamilelik sırasında maternal sigara kullanımı çocuklarda astım riskini artırır ve astımı olan çocuklar arasında hava yolu hiperreaktivitesinde yaşa bağlı iyileşmeyi engelleyebilir. Maternal obezite ile astım arasındaki mekanizma bilinmemektedir. Obezite ile ilişkili inflamatuvar yollardaki değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmektedir (59).

2.3 Obezite ve D vitamini

Günümüzde obezite ve D vitamini arasındaki ilişki üzerinde durulan konulardandır. D vitamini eksikliği obezitenin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu konusu netliğe kavuşmamıştır. Yapılan birçok çalışmada D vitamininin yağ dokuda depolanması ve aktif forma dönüşmemesi obez bireylerde D vitamini seviyesinin düşük olmasının ana nedeni olarak belirtilmiştir. Ayrıca D vitamininin yağ dokuda depolanmasıyla adipositlerde hücre içi kalsiyum miktarını artırarak lipogenezi tetikleyebileceği düşünülmektedir (60).

D vitamininin eksikliğinin etyopatogenezi multifaktöriyel olup malnütrisyon (yetersiz balık, kırmızı et, peynir, yumurta alımı), malabsorpsiyon (çölyak hastalığı, kistik fibrozis, inflamatuvar bağırsak hastalığı, ince bağırsak rezeksiyonu) ve yetersiz güneş ışığı maruziyetidir. Yetersiz güneş ışığı maruziyetinde etnik köken, ten rengi, coğrafi lokalizasyon, yılın mevsimi ve ayı önemlidir. Yapılan çalışmalar obezitenin D vitamini eksikliğini artırdığını göstermiştir. Obez bireylerde D vitamini eksikliğinin patogenezinde genetik faktörler, beslenme eksiklikleri ve D vitamininin yağ dokuda hücresel dağılımı vardır (61).

2015 yılında yapılan bir meta-analizde obez bireylerde D vitamini eksikliği normal kilolu gruba göre %35 ve aşırı kilolu gruba göre %24 daha fazla bulunmuştur (62). 2016 yılında Aridi ve ark tarafından yapılan çalışmada VKİ > 50 kg/m² olup bariatrik cerrahi için başvuran 840 hastanın yaklaşık %69'unda D vitamini seviyeleri < 19.9 ng/ml bulunmuştur (63).

2.3.1 Yağ Dokunun Endokrin Fonksiyonları

Yağ dokusu önemli bir enerji depolama alanıdır. Besin homeostazının düzenlenmesinde endokrin organ olan yağ dokusu önemli rol oynamaktadır. Yağ dokusu kan basıncı regülasyonu, lipit ve karbonhidrat metabolizması gibi fizyolojik fonksiyonların korunmasında etkin rol oynayan leptin, adiponektin, visfatin, rezistin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α), interlekin-6 (IL-6), anjiyotensinojen gibi sitokinleri salgılar (64).

Adiponektin

Adiponektin yağ dokusunda ekspres edilen kolajen benzeri bir plazma proteindir. İnsülin duyarlı dokularda insülin sinyalini düzenleyerek ve yağ asitlerinin metabolizmasını artırarak glikoz ve lipit metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır (65).

Adiponektin ekspresyonu düşük seviyelerdeki 25-hidroksivitamin-D [25(OH)D] seviyelerine bağlı olarak azalmaktadır. Bu durum 25(OH)D seviyelerinin düşük olduğu kiş

aylarında yağ asidi rezervlerini koruyucu bir mekanizmadır. Obeziteye bağlı insülin direncinde, hem adiponektin düzeyi azalır hem de adiponektin reseptörleri down regüle olur ve 25(OH)D konsantrasyonları daha düşüktür. Adiponektin ayrıca, interlökin-10 gibi çeşitli anti-enflamatuar sitokinleri indükleyerek hasar görmüş vasküler duvarların aterosklerotik hastalığın ilerlemesine karşı korunmasında rol oynamaktadır (66).

Adiponektin sekresyonu TNF- α ile azaltılır ve bu adiponektin seviyelerinde azalmaya ve adipozitede artışa neden olabilir (67).

Leptin

Leptin esas olarak yağ dokusundan ve daha az ölçüde mide epitelinden, bağırsaktan, plasentadan, iskelet kasından, meme epitelinden ve beyinden üretilen bir hormondur (68). Leptin çevresel ve genetik faktörlerle vücudun yağ miktarını düzenlemektedir (69).

Leptin yağ asidi sentezinde hız kısıtlayıcı basamakta görevli olan asetil KoA-karboksilaz enzimi inhibe etmektedir. Asetil KoA-karboksilaz enzim inhibisyonu yağ asidi ve trigliserit sentezini azaltıp, yağ asidi oksidasyonunu artırarak yağ depolanmasını azaltır (70).

Leptinin üreme sistemi, anjiogenez, hematopoez, bağışıklık sistemi ve kemik metabolizması üzerinde de önemli fizyolojik etkileri vardır (71).

Leptin salınımı insülin, glukokortikoidler, prolaktin, enflamasyon ile artarken; tiroid hormonları, androjenler, somatostatin, serbest yağ asitleri, uzun süre soğukta kalma ve katekolaminler leptin salınımını baskılamaktadır (72). Obezlerde leptin düzeyleri artmış ve dolaşımdaki leptin konsantrasyonları VKİ ile ilişkilidir (73).

Bazı obez hastalarda leptine karşı direnç gelişir. Leptinin obezlerde etkili olmamasının nedeni leptine karşı gelişen dirençtir. Direncin yenilmesi için daha çok leptine ihtiyaç vardır. Yağ dokunun daha çok leptin üretmesi yağ dokuyu artırır. Leptin reseptörlerinde veya post reseptör fonksiyon bozuklukları direncin temelini oluşturmaktadır. Leptinin kan beyin bariyerini geçememesi de dirence neden olmaktadır (68).

Visfatin

Visfatin, IL-7 ve kök hücre faktörünün etkisini artırarak B hücre maturasyonunu sağlamaktadır. Bu nedenle pre B hücre koloni arttırıcı faktör olarak da bilinmektedir (74).

Visfatin temel olarak visseral yağ dokusunda sentezlenmekte fakat tek kaynak yağ dokusu değildir. Lenfosit, monosit, nötrofil, hepatosit ve pnömositlerde de visfatin sentezi olmaktadır (75).

Visfatin lökosit adezyonunu, adezyon molekül sentezini, ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, TNF- α ve IL-6 üretimini de artırırken, nötrofil apoptozisini inhibe eder. Visfatin doz bağımlı olarak IL-1, TNF- α ve IL-6 sentezini indüklemekte ve yüksek dozlarda ise IL-10 ve interlökin 1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi antiinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu artırmaktadır (76).

Visfatin obezite, tip 2 diyabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda artmaktadır (77). Visfatin, visseral yağ dokudan sentezlendiği için VKİ ile arasındaki ilişki araştırılmış. Yapılan çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda obezitede visfatin seviyelerinin yükseldiği bazı çalışmalarda da düşük seyrettiği bulunmuştur (78).

Rezistin

Rezistin yağ hücrelerinden salgılanan; immünite, obezite ve insülin direnci ile ilişkili bir adipositokindir (79). Rezistin başlıca kaynağı yağ dokuyu infiltre eden makrofajlar olup akciğer, plasenta ve pankreasın β hücrelerinden de daha düşük seviyelerde eksprese edilmektedir (80,81). Rezistin miktarını TNF- α , β , PPAR- γ ve adrenerjik uyarı azaltırken; inflamatuvar süreçler, glikokortikoidler ve lipopolisakkaritler artırmaktadır (82).

Obezite de serum rezistin düzeyleri yüksek olmaktadır. Ancak bu durum VKİ'den daha çok visseral obezite ve bel çevresi artışı ile ilişkilidir. Erkeklerde rezistin düzeyleri kadınlardan daha düşüktür (83).

Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

TNF-alfa, en çok monosit ve makrofajlardan üretilirken, bazen de T lenfosit, nötrofil, fibroblast, mast hücresi ve endotel hücrelerinden üretilmektedir. Fiziksel stres ve doku hasarı sonrası kanda saptanan ilk sitokin TNF- α 'dır (84).

Gram pozitif bakteriler, virüsler, parazitler, tümör hücreleri, immün kompleksler, kompleman sisteminin aktivasyonu, IL-1, IL-2 ve interferon gama (IFN-gama) TNF- α 'nın ekspresyonunu artırır. Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α düşük konsantrasyonda enfeksiyonlara karşı vücut savunma mekanizmalarını aktive ederken yüksek konsantrasyonlarda doku harabiyetine neden olmaktadır (85).

TNF- α obezite ve diyabette insülin direncine neden olmakta, obezite ve diyabette konsantrasyonu artmaktadır. İnsülinin kas ve yağ dokusu üzerine olan etkilerini bloke etmektedir. Diyabet tedavisi ve kilo verme TNF- α konsantrasyonunu azaltmaktadır (86). TNF- α 'nın etkisinin inhibisyonu obezite gelişimini azaltıp, leptin ve insülin düzeylerini düşürmüştür (87).

İnterlökin-6 (IL-6)

İnterlökin-6 (IL-6) damar endotel hücreleri, mononükleer fagositler, fibroblastlar, yağ doku hücreleri ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilen bir sitokindir. IL-6, IL-1 ve TNF- α 'nın etkisiyle enfeksiyon ve doku hasarına cevap olarak salınır (88).

Yağ dokudaki üretimi ve dolaşımdaki miktarı kilo kaybıyla azalırken; insülin direnci, bozulmuş glukoz toleransı ve obeziteyle artmaktadır. IL-6 adipogenezi inhibe edip adiponektin salınımını baskılar. Karaciğerde fibrinojeni ve prokoagülan maddeleri artırmasının yanında endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınmasında pozitif yönde etki yapar (89).

Anjiyotensinojen

Anjiyotensinojen karaciğer ve yağ dokuda sentezlenmektedir. Anjiyotensin I ve II'nin meydana gelmesini sağlayan öncül bir moleküldür. Anjiyotensin II'nin kan basıncının düzenlenmesi önemli rolü vardır. Obezlerde yağ doku kaynaklı anjiyotensinojen konsantrasyonları yüksektir. Bu durum obezlerdeki hipertansiyonun nedeni olarak kabul görmektedir (90).

VKİ ile anjiyotensinojen seviyeleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur (91). Yağ doku kaynaklı anjiyotensinojen sistemik renin-anjiyotensin sistemine etki ederek kan basıncı regülasyonunda görev almaktadır (92).

2.3.2 D vitamini ve Adipositler

D vitamini eksikliği ve obezite çeşitli yollarla birbiriyle ilişkilendirilmiştir. Obezite, D vitamininin daha fazla aktivasyonu için bir substrat olarak gerekli olan 25 (OH) D'yi oluşturan 25-hidroksilaz üretimini azaltarak, CYP2R1 geninin azalmış aktivitesine bağlanmıştır. Farelerde yapılan çalışmada karaciğerde eksprese edilen CYP2R1 mRNA'nın obez farelerin karaciğerlerinde normal kilolu olanlara göre belirgin düşük olduğu saptanmıştır. D vitamini

metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olan 25-hidroksilazlar (CYP27A1, CYP3A4) ve katabolik enzim CYP24A1 ise diyetle indüklenen obezite de değişmemiştir (61).

Nükleer reseptör süper ailesinin bir üyesi olan D vitamini reseptörü adipogenezde önemli rol oynamaktadır (93). D vitamini reseptörü tarafından düzenlenen gen ekspresyonu adiposit farklılaşmasının erken aşamasını inhibe etmektedir (94). Adipoz dokuda D vitamini reseptörünün ekspresyonunun azalması yağ kütlelerini artırırken enerji metabolizmasını azaltır (95). D vitamini reseptörünün aşırı eksprese olması ise plazma lipit konsantrasyonlarını azaltır, böylece enerji tüketiminin artmasına neden olur (96).

2.3.3 Klinik Korelasyon

Obezite ve düşük D vitamini seviyeleri arasındaki ilişki bu konuda sınırlı veri olmasına rağmen belirgindir. Yapılan kesitsel ve prospektif çalışmalar visseral dokudaki yağ kütlelerinin azaltılmasında D vitamininin etkin olduğunu ortaya koymuştur (97).

Obez bireylerde değişen D vitamini fizyolojisi ve paratroid hormon fizyolojisi ile birlikte yağ dokuda artmış adiposit miktarı 25(OH)D'nin biyoyararlanımını azaltmaktadır (98). Obezite ile birlikte VKİ arttıkça D vitamini konsantrasyonları düşmektedir fakat düşük seviyedeki D vitamini konsantrasyonlarının obeziteye olan etkisi minimaldir (99).

Çocuklarda ve adölesanlarda yapılan çalışmalarda düşük D vitamini seviyelerine sahip çocuklar ilerleyen yıllarda total vücut yağlanması, metabolik sendrom ve hipertansiyon açısından daha yüksek riski sahip bulunmuşlardır (100).

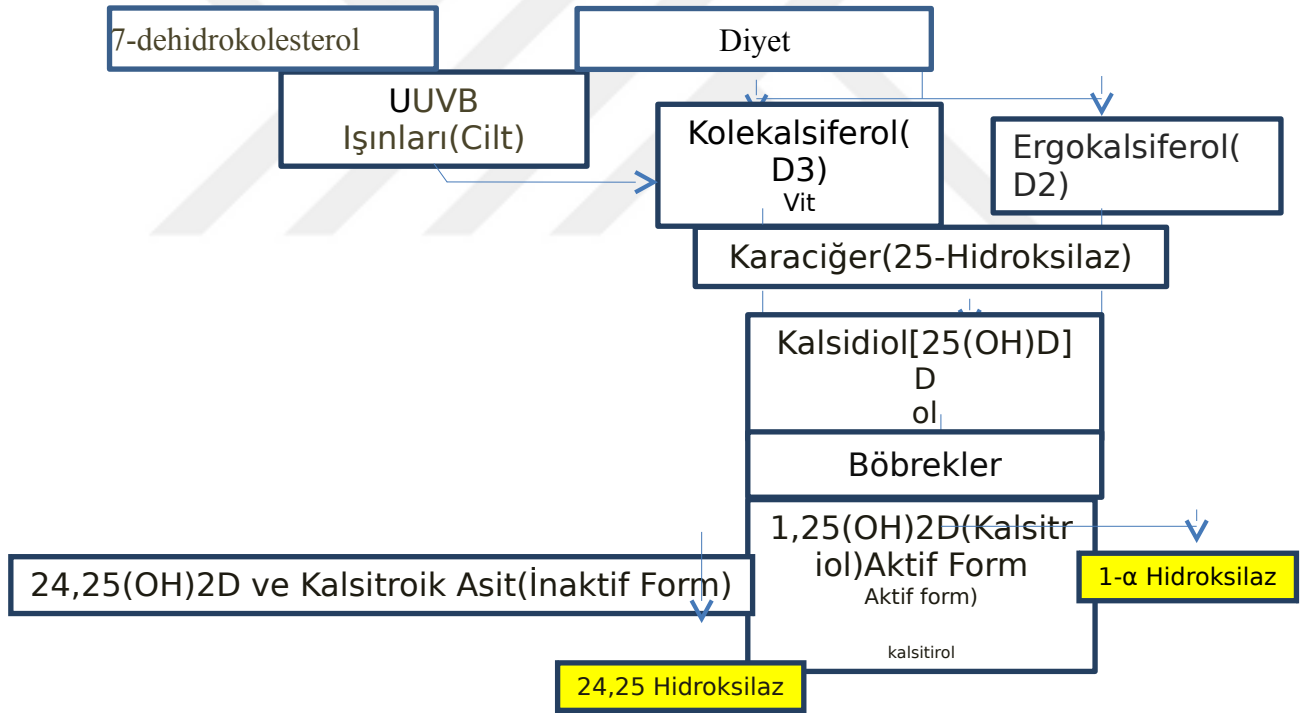
D vitamini dolaşımdaki inflamatuvar belirteç seviyelerini azaltmada rol oynamaktadır. Klinik çalışmalar D vitamini takviyesinin C-reaktif protein ve İL-6 seviyelerini azaltırken, TNF- α seviyelerini değiştirmediğini göstermiştir (101).

2.4 Vitamin D

Vitamin D(kalsiferol) yağda çözünen bir vitamin olup temel kaynağı cildin ultraviyole B (UVB) ışınlarına maruziyetiyle 7-dehidrokolesterol'den D₃ vitamini (kolekalsiferol) sentezlenmektedir. Ayrıca besin yoluyla da D₂ vitamini (ergokalsiferol) şeklinde alınmaktadır. Besin maddeleri yeterli D vitamini içermediği için diyetle alınan D vitamini yeterli düzeyde kaynak oluşturamaz. Yaz aylarında güneş ışınlarına maruziyet daha fazla olduğu için D vitamini seviyeleri kış aylarına göre daha yüksektir (102,103).

Diyetle alınan D2 vitamini ve ciltten sentezlenen D3 vitamini biyolojik aktif olmadıkları için D vitamini taşıyıcı protein ile karaciğere taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz ile 25(OH)D'ye dönüşür. Vitamin D'nin aktif hale gelmesi için renal proksimal tübüllerde 1 α -hidroksilaz (CYP27B1) enzimi ile 1,25-dihidroksi vitamin D(kalsitriol)'ye [1,25(OH)₂D] dönüşür. Bu form vitamin D'nin en aktif formudur (104).

Vitamin D'nin aktif formu etkisini paratroid bezleri, böbrek, barsak ve kemik üzerinde gösterir. Barsaklarda kalsiyum metabolizmasını düzenleyerek kalsiyum emilimini sağlar. Vitamin D eksikliğinde kalsiyum ve fosfor emilimi azalır. Kalsiyum seviyelerinin düşmesi Parathormon sentezini artırır (105). Kalsiyum, fosfor ve parathormon düzeylerine göre böbreklerde 1,25 hidroksivitamin D sentezlenir. Vitamin D 24,25-hidroksilaz(CYP24) ile metabolitlerine ayrılır (106).



Şekil 1. Vitamin D Metabolizması

2.4.1 Maternal Vitamin D Eksikliği

Tanım

Vitamin D düzeyinin en iyi gösteren parametre plazma 25(OH)D düzeyidir. Hem vitamin D alımını hem de endojen yapımı gösteren 25(OH)D'nin yarı ömrü yaklaşık 3 haftadır. Aktif form olan 1,25(OH)₂D'nin yarı ömrü çok kısadır ve dolaşımdaki düzeyi 25(OH)D'den yaklaşık 1000 kat düşüktür (107).

25(OH)D'nin optimal düzeyi tartışma konusu olsa da çoğunluk 20 ng/ml'nin altındaki değerleri eksiklik olarak kabul etmektedir. 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olması ciddi eksiklik, 20 ng/ml'nin altındaki düzeyi eksiklik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik, 30 ng/ml'nin üzerindeki düzeyi yeterli ve 150 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlar ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (108).

Tablo 4. Vitamin D Düzeyine Göre Tanımlamalar

Tanımlar	Vitamin D Düzeyi(ng/ml)
Ciddi Eksiklik	≤10
Eksiklik	10-20
Yetersizlik	20-30
Yeterli	≥30
İntoksikasyon	≥150

Prevalans

Gebelik döneminde Vitamin D ihtiyacı artmakta ve bu nedenle gebeler eksiklik yönünden riskli hale gelebilmektedir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sağlık sorunudur (109). Vitamin D eksikliği ve yetersizliği ABD'nin kuzey bölgelerinde, Orta Doğu ülkelerinde, Hindistan, Japonya ve Avustralya gibi farklı ülkelerde sık görülmektedir. Kapalı giyim tarzı ve ülkelerin coğrafi konumlarından dolayı tüm dünyada gebelerde vitamin D eksikliği %18 ile %84 arasında değişen oranlarda görülmektedir (110).

Ülkemizde D vitamini eksikliği veya yetersizliği konusunda geniş çaplı çalışmalar olmasa da küçük çaplı çalışmalarda vitamin D eksikliği üreme çağındaki kadınlarda yaklaşık %80'lerde, gebe kadınlarda ise %25 civarında tespit edilmiştir (111).

Etyoloji

D vitamini eksikliğinin en sık nedeni güneş ışığına yetersiz maruz kalmadır. Diyetle alımın yetersiz olması, koyu tenli olma, malabsorbsiyon durumları, obezite, güneş koruyucu krem kullanımı, antikonvülsan ve glikokortikoid ilaç kullanımı diğer nedenler arasında

sayılabilir. Coğrafi konum ve yılın mevsimine göre güneş ışınlarının kalitesi ve miktarı değişmektedir. Bundan dolayı kış aylarında vitamin D seviyeleri daha düşüktür (107).

İleri yaş, genetik, sigara, kapalı giyinme, güneş kremi kullanımı, karaciğer hastalığı, böbrek hastalığı, obezite, sık aralarla hamile kalma, malabsorbsiyon durumları, laktasyon, vitamin D'nin metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı vitamin D eksikliği için risk faktörleridir (112).

2.4.2 Vitamin D Eksikliği ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

Preeklampsi

Gebeliklerin %3-10' unu komplike eden, 20. gebelik haftasından sonra yeni başlangıçlı hipertansiyon ve proteinüri ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Gelişmiş ülkelerde preeklampitik gebelerde perinatal mortalite, preeklampitik olmayan gebelere göre 5 kat daha fazladır. Ayrıca preeklampitik preterm doğumların yaklaşık %15'inden sorumludur. Vitamin D'nin preeklampsi patofizyolojisinde anormal plasental implantasyon, hipertansiyon, anjiyogenez, maternal-fetal arayüzde vasküler endotel disfonksiyonu, aşırı inflamasyon, immün disfonksiyon gibi değişik fonksiyonları vardır (113,114).

Preeklampsi gelişen gebelerde dekolman plasenta, akut böbrek yetmezliği, nörolojik ve kardiyovasküler komplikasyon riski yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde anne ölümlerinin %20-80'i preeklampsi nedeniyle olmaktadır (115).

D vitamini eksikliği ilk aşamada plasental implantasyonla ilişkili genler üzerinden plasental gelişimi bozar. Bunun sonucunda plasental perfüzyon bozulur. Zayıf perfüzyonlu plasenta endotelial adezyon moleküllerini üreterek endotel hasarına neden olur ve böylece preeklampsi gelişimine neden olur (116).

Liu NQ ve ark, yaptıkları çalışmada düşük D vitamini seviyelerinin gebe kadınlarda düzensiz plasental gelişim ve kan basıncı yüksekliğine neden olduğunu bulmuşlardır (117).

D vitamini immün modülatör özelliklere sahiptir. Vitamin D tarafından T hücre proliferasyonunun baskılanması, sitokin ekspresyonunda değişiklik, IL-2 ve interferon- γ üretiminin azalması preeklampsi ile ilişkilidir (118).

Yapılan çalışmalarda vitamin D eksikliği ile preeklampsi arasında ilişki saptanmasına rağmen bazı çalışmalarda da preeklampsi ile D vitamini arasında ilişki gösterilememiştir (119).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebeliğin en sık komplikasyonlarından biri olup ilk kez gebelik sırasında tanı alan veya ortaya çıkan glikoz tolerans bozukluğudur (120). GDM ve bozulmuş glukoz toleransı maternal, fetal ve neonatal iyilik halini etkilemektedir. GDM sıklığı tüm gebeliklerin %1-14'ü arasında iken, Türkiye'de sıklığı %4-10 arasında değişmektedir. Obezite artışına paralel olarak sıklığı artmaktadır (121,122).

GDM hem annede hem de yenidoğanda kötü sonuçlara neden olabilmektedir. GDM ile annenin ve bebeğin ileriki yaşamlarında obezite, diyabet, metabolik sendrom ve kalp hastalıkları riski artmaktadır (123). GDM'li annelerin bebeklerinde makrozomi, hipoglisemi, sarılık, polisitemi, solunum sıkıntısı ve hipokalsemi riski artmıştır (124).

Son yıllarda D vitamini eksikliği ile ilgili çalışmalar çokça yapılmaktadır. GDM ile D vitamini eksikliği ilişkilendirmiş fakat sonuçlar tutarsızdır. Epidemiyolojik çalışmaların bazılarında D vitamini eksikliği ile Tip2 DM arasında, obezite ve D vitamini eksikliği arasında ve obezite ile GDM arasında tutarlı sonuçlar elde edilmiştir (125).

İnsülin duyarlı dokular, genetik çeşitlilik, inflamasyon ve pankreatik kalsiyum havuzu GDM ile D vitamini eksikliği arasındaki mekanizmaları oluşturmaktadır (126). GDM'li gebelerin plasenta dokularında 1,25 (OH)₂ vitamin D'yi katabolize eden CYP24A1 enzim ekspresyonu artmış olup plazma vitamin D düzeyi ile CYP24A1 enzimi arasında negatif korelasyon vardır. GDM'li gebelerin plasentalarında artan CYP24A1 üretimi Vitamin D eksikliği ile ilişkilidir (127).

GDM ile D vitamini eksikliği arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için yapılan çalışmaların sonuçları tutarsız olduğundan geniş katımlı, prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preterm Doğum

37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğum olarak tanımlanmaktadır. Sıklığı tüm gebeliklerde yaklaşık %10'dur (128). Gebelikte annenin immun sistemi allojenik olan fetusa uyum sağlar. D vitamini çeşitli sitokinlerin salınımı ve nötrofil fonksiyonlarını düzenleyerek

immünmodülatör ve antiinflamatuvar etki gösterir. Böylece preterm doğumu önlemede rol alır (129).

Gebelikte D vitamini eksikliği ile preterm doğum arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma vardır. Çalışmaların bir çoğunda preterm doğum riski ile D vitamini eksikliği arasında ilişki saptanmıştır (130). Kore’de yapılan bir çalışmada erken doğum öyküsü olan bebeklerin yaklaşık %80’inde doğum anındaki D vitamini seviyeleri düşük bulunmuştur (131). Yapılan başka bir çalışmada artmış sezeryan oranları, düşük doğum ağırlıklı bebek doğurma ve artan sezaryen oranları D vitamini eksikliği ile ilişkili bulunmuştur (132).

Doğum Şekli

Vitamin D eksikliği olan kadınlarda doğum şekli araştırma konusu olmuştur. D vitamini eksikliği kalsiyum düzeylerini düşürerek annenin pelvik kas gücünü ve iskelet kas gücünü zayıflatmıştır. Bu durumda vajinal doğumu zorlaştırarak sezaryen doğum riskini artırmaktadır. Sezaryen endikasyonları incelendiğinde D vitamini eksikliği olan grupta travayın uzadığı görülmüştür (133). 1.trimesterdeki gebelerde yapılan bir çalışmada D vitamini eksikliği olan gebelerde vajinal doğum ile sezaryen doğum arasında fark bulunamamıştır (134).

Postpartum Depresyon

Postpartum depresyon gebelik dönemi ve doğum sonrasında biyolojik, fiziksel ve sosyal değişikliklerle beraber depresyonun en sık görülen ruh hali bozukluğudur. PPD’nin sıklığı gelişmekte olan ülkelerde %20 oranında , gelişmiş ülkelerde ise %10-15 arasındadır (135). Antepartum ve postpartum depresyon düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve kötü anne-bebek etkileşimi gibi maternal-fetal olumsuz sonuçlarla ilişkilidir (136).

D vitamini eksikliği ile postpartum depresyon arasındaki ilişkinin mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber depresyonun patofizyolojisinde önemli olan hipokampus ve singulat girus da dahil olmak üzere beynin birçok bölgesinde D vitamini reseptörleri mevcuttur (137).

D vitamini eksikliği ile antepartum ve postpartum depresyon arasında çelişkili sonuçlar olsa da doğum sonrası dönemde 2000 IU D vitamini takviyesinin postpartum depresyon seviyelerinin azalmasında etkili olduğu bulunmuştur (138).

Fetal Kemik Gelişimi

Fetal iskelet mineralizasyon için yüksek oranda kalsiyuma ihtiyaç vardır. Gerekli olan kalsiyum, fetüs kalsiyum ve 25(OH)D için anneye bağımlı olduğundan maternal dolaşımdan aktif taşıma yoluyla fetüsün dolaşım sistemine aktarılır. Maternal gastrointestinal sistemden kalsiyum emiliminde 1,25(OH)₂D'nin önemli rolü vardır (139,140).

Doğumda iskelet kusurlarının olması için gebelikte ciddi kalsiyum eksikliğinin olması gerekir. D vitamini eksikliğinden kaynaklanan hipokalsemi ve raşitizm doğumda tanı almaz aksine doğum sonrası gelişir (141,142).

Düşük D vitamini konsantrasyonları doğumdan sonra yetersiz kemik boyutu ve yoğunluğuna neden olarak daha sonraki yaşamda osteoporotik kemik kırığı riskini artırır (143). Doğum sonrası D vitamini takviyesi, maternal D vitamini eksikliğinin neden olduğu kemik değişkenlerindeki farklılıkları kısmen ortadan kaldırabilir, bu da doğum öncesi D vitamini konsantrasyonunun iskelet gelişimi ve fetüsün büyümesinde hayati bir rol oynadığı anlamına gelir (144).

Yapılan bir dizi çalışmada D vitamini eksikliği ile femur hacmi, tibial kesit alanı ve kemik mineral içeriği gibi yenidoğanın kemik gelişimi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (145). 2017 yılında yayınlanan çok sayıda çalışmayı içeren bir meta-analizde gebelik süresince D vitamini takviyesinin doğum ağırlığı ve boy uzunluğuna katkıda bulunduğu bildirilmiştir. Ayrıca D vitamini eksikliği bulunan annelerin yenidoğanlarında kemik yoğunluğu düşük bulunmuştur (146).

SGA

SGA, doğum ağırlığının gebelik haftasına göre 10. persentilin altında olan yenidoğanlar olarak tanımlanmaktadır (147). Fetal büyüme uteroplental kan akımıyla fetüse besin maddelerinin aktarılması sonucu gerçekleşmektedir. Bu kan akımı preeklampsi, eklampsi, diyabetik vaskülopati gibi maternal hastalıklar, plasental nedenler, kromozomal ve konjenital anomaliler, konjenital enfeksiyonlar ve metabolik nedenler SGA etyolojisinde önemli rol oynamaktadır (148).

Sıklığı tanımlama da kullanılan kriterlere göre değişiklik göstermekle beraber gelişmiş ülkelerde canlı doğumların yaklaşık %10'u, düşük ve orta gelirli ülkelerde ise canlı doğumların %19,3'ü SGA olarak tanımlanmıştır (149).

D vitamini kalsiyum metabolizmasına bağlı kemik gelişimi ve plasental fonksiyon değişiklikleri ile bağlantılı olarak fetal büyümede önemli role sahiptir. 31 çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde maternal vitamin D konsantrasyonları ile fetal gelişim ve doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (150).

Chen Y ve ark tarafından 2015 yılında Çin'de 3658 anne-fetüs çiftinin katıldığı popülasyon temelli kohort çalışmasında maternal 25(OH)D seviyeleri ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (151). Morgan C ve ark tarafından 2016 yılında Kanada'da yapılan ve 7929 gebeyi içeren çalışmada kordon kanı D vitamini seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı ilişkili bulunmuştur (152). Çok sayıda gebenin katıldığı multi-etnik kohort çalışmasında ilk trimesterde D vitamini eksikliği düşük doğum ağırlığı ve artmış SGA riski ile ilişkili bulunmuştur (153). 2017 yılında yayınlanan bir prospektif kohort çalışmasında D vitamini ile doğum ağırlığı arasında ilişki saptanmış, maternal vitamin D seviyeleri ile karın ve baş çevresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (154).

3.MATERYAL VE METOD

Retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanan araştırma Haziran 2016-Aralık 2018 yılları arasında SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde yürütüldü. Araştırmaya miad doğuma alınan hiçbir ek hastalığı olmayan 80 obez ve 80 obez olmayan gebe dahil edildi. Hastaların ve bebeklerin verileri dosyalarından, laboratuvar verileri hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Çalışmaya Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu(TUEK)'nun 03.01.2019 tarihli 01-10 numaralı kararıyla onay verilmiştir.

Maternal çalışmaya dahil kriterleri:

1. 37 haftayı tamamlamış term gebe
2. 20-40 yaş arası gebe
3. Gebeliğinde D vitamini eksikliği saptanan fakat tedavi verilmesine rağmen kullanmayan ve/veya düzenli kullanımı olmayıp miad dönemde D vitamini düzeyi 20 ng/ml olan yada takipsiz aşağıdaki dışlama kriterlerinde herhangi biri olmayıp miad doğum için başvuran D vitamini yetersizliği olan gebeler.

Maternal çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Gebeliğinde ve/veya gebeliğinden önce D vitamini tedavisi alan
2. Kalp hastalığı, renal ve/veya karaciğer hastalıkları, karaciğer ve/veya renal transplantasyon olan, tip1 ve tip2 diyabet, otoimmün hastalıklar, hiperparatroidi ve/veya hipoparatroidi, karaciğer ve/veya böbrek fonksiyonlarını etkileyecek ilaç kullanımı, yağ emilim bozuklukları, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, kanser, psikiyatrik hastalık gibi kronik hastalığı olan
3. Gebeliğe bağlı preeklampsi, gebelik kolestazi gibi karaciğer ve böbrek fonksiyonlarını etkileyen hastalık olması
4. Herhangi bir kırık, kemik hastalığı, tümör, ailesel D vitamini eksikliği,
5. Geçirilmiş obezite cerrahisi olan

6. < 20 yaş ve > 40 yaş olması

Fetal çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Ultrasonografik ve/ veya sitogenetik fetal anomalisi olmayan
2. Spontan tekiz gebelikler

Fetal çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Ultrasonografik ve/ veya sitogenetik fetal anomali saptanan (iskelet displazisi, anöploidi, yapısal defekt, konjenital anomali)
2. IUEX, IUGR, bozulmuş doppler, hidrops fetalis, polihidroamniyon
3. İkiz gebelik
4. IVF gebelikleri

Ayrıca, çalışmaya alınan tüm olgular vücut kitle indeksleri <30 ve \geq 30 olacak şekilde gruplandırıldı. DSÖ önerileri doğrultusunda VKİ<30 olanlar obez olmayan, VKİ \geq 30 olanlar ise obez olarak kabul edildi (13).

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine hasta kabulünde olumsuz Neonatal sonuçların değerlendirilmesinde aşağıdaki kriterler kullanılmıştır (155).

Neonatal near miss kriterleri:

1. APGAR 5. dk < 7
2. Solunum sıkıntısı (çekilme-inleme)
3. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış.

Vitamin D düzeyleri; gebelerdeki D vitamini yetersizliğinin kesin bir cut-off değeri olmamasına rağmen 2011 yılında ACOG'un yayınladığı "Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy" isimli komite görüşüne göre 20 ng/ml altındaki serum düzeyleri gebelerde D vitamini eksikliği olarak değerlendirildi. 20 ng/ml cut-off değeri olarak alındı (156).

Gebelerden alınan kanın EDTA'lı tüplere konulduğu ve alınan bu kanların 3600 RPM'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra plazmadan ayrılarak elde edilen serumların kemilüminesans yöntemiyle IRL98400939 seri numaralı Siemens ADVIA Centaur XP İmmunoassay System(USA) cihazlarda orijinal Siemens kitlerle D vitamini düzeyi ölçüldüğü merkez biyokimya laboratuvarından öğrenildi.

3.1 İstatistiksel analiz

Veri analizi için, IBM-Statistical Package for the Social Sciences (IBM-SPSS) 22.0 ve PASTE programları kullandık. Verilerin normal dağılıma uygunluğunu belirlemek için Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılan değişkenlerin analizi için parametrik test (Sample t-test) kullandık. Normal dağılmış değişkenler için tanımlayıcı analizler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edilir. Kategorik veriler Pearson's chi-square test ile analiz edildi ve n (sayı) ve yüzdeler (%) ile gösterildi. Obez ve obez olmayan gebelerde olumsuz maternal sonuçlar ve olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili risk faktörlerini belirlemek için tek ve çok kategorili logistik regresyon analizi kullanıldı. Veriler % 95 güven aralığında incelendi ve istatistiksel anlamlılığı gösteren p-değeri $<.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya herhangi bir ek hastalığı olmayan toplam 160 gebe dahil edildi. 80 gebe obez ve 80 gebe obez olmayan grup idi. Obez ve obez olmayan grubunu oluşturan gebelerin demografik ve klinik özellikleri Tablo 5’te verilmiştir. Obez gebelerin ortalama yaşları 30.39 ± 5.14 ve obez olmayan gebelerin ise 29.05 ± 5.86 idi. Gruplar arasında gebelerin yaşları arasında fark yoktu ($p=.127$). Gebelikte alınan kilo obez grubunda ortalama 12.06 ± 5.74 ve obez olmayan grupta ise 11.68 ± 4.96 idi. Gruplar arasında gebelikte alınan kilo arasında istatistiksel fark izlenmedi ($p=.649$). Gravida açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmedi ($p=.076$). Doğumdaki gebelik haftası obez grubunda 38.48 ± 0.72 ve obez olmayan grupta 38.33 ± 0.95 idi. Doğumdaki gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ($p=.265$). Obez gebelerde bel çevresi 123.08 ± 11.87 , kalça çevresi 120.03 ± 10.65 idi, obez olmayan gebelerde ise bel çevresi 105.40 ± 8.37 ve kalça çevresi 104.26 ± 8.53 idi. Obez gebelerde bel çevresi ve kalça çevresi obez olmayan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti ($p < .001$ ve $p < .001$) (Tablo 5).

Tablo 5. Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Gebe Parametreleri	Obez (n=80)	Non-Obez (n=80)	p değeri
Yaş (yıl)*	30.39 ± 5.14	29.05 ± 5.86	.127
Gebelikteki Kilo Alımı (kg)*	12.06 ± 5.74	11.68 ± 4.96	.649
Bel Çevresi (cm)*	123.08 ± 11.87	105.40 ± 8.37	<.001
Kalça (cm)*	120.03 ± 10.65	104.26 ± 8.53	<.001
Bel/Kalça Oranı*	1.02 ± 0.08	1.01 ± 0.06	.219
Gravida**	Primigravida	40 (50%)	.076
	Multigravida	40 (50%)	
Doğumda Gebelik Haftası *	38.48 ± 0.72	38.33 ± 0.95	.265

Sonuçlar Sample t-test (Mean \pm SD)*, Pearson chi-square test (yüzde; %)** ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi.

Gruplar arasında laboratuvar değerlerine baktığımızda, obez gebelerde D Vitamini 10.72 ± 8.24 ve obez olmayan gebelerde 15.03 ± 9.83 idi. Obez gebelerde D vitamini istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük düzeydeydi ($p=.003$). Obez gebelerde HbA1c 5.61 ± 0.41 ve obez olmayanlarda 5.33 ± 0.40 idi. Obez gebelerde HbA1c istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p<.001$). Total kolesterol ve LDL düzeyi obez gebelerde sırası ile 249.68 ± 47.22 ve 137.03 ± 37.02 , obez olmayan gebelerde 266.78 ± 44.63 ve 155.44 ± 36.83 idi. Obez gebelerde total kolesterol ve LDL düzeyi obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha düşük idi ($p=.020$ ve $p=.002$). Glukoz, HDL, VLDL, trigliserit, AST, ALT, hemoglobin, WBC ve trombosit düzeyleri obez ve obez olmayan gebeler arasında farklı değildi (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Laboratuvar Parametreleri	Obez (n=80)	Non-Obez (n=80)	p değeri
D-Vitamini	10.72 ± 8.24	15.03 ± 9.83	.003
Glukoz ($\mu\text{mol/L}$)	84.89 ± 10.12	85.50 ± 11.86	.726
HbA1C	5.61 ± 0.41	5.33 ± 0.40	<.001
Total Kolesterol	249.68 ± 47.22	266.78 ± 44.63	.020
HDL	61.19 ± 12.84	64.74 ± 11.85	.071
LDL	137.03 ± 37.02	155.44 ± 36.83	.002
VLDL	51.43 ± 19.57	46.46 ± 15.48	.077
Trigliserit	257.15 ± 97.86	232.27 ± 77.41	.077
AST (U/L)	18.91 ± 6.71	20.66 ± 6.15	.088
ALT (U/L)	10.80 ± 6.87	12.07 ± 5.72	.204
Hemoglobin	12.25 ± 1.36	12.22 ± 1.27	.905
WBC	10.36 ± 3.12	9.63 ± 2.10	.085
Trombosit	224.58 ± 60.71	215.63 ± 65.92	.373

Sonuçlar Sample t-test (Mean \pm SD), ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri $<.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi. HbA1C; hemoglobin A1c, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein, VLDL; çok düşük yoğunluklu lipoprotein, AST; Aspartat Transaminaz ALT; Alanin aminotransferaz WBC; beyaz kan hücresi.

Obez ve obez olmayan gebelerdeki yenidoğan özelliklerini değerlendirdiğimizde yenidoğan doğum ağırlığı obez gebelerde 3424.63 ± 510.46 ve obez olmayan gebelerde ise 3105.45 ± 397.07 idi. Obez gebelerin yenidoğan doğum kilosu obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha fazla idi ($p=<.001$). Yenidoğanın baş çevreleri, boy ve cinsiyetleri gruplar arasında farklı değildi (Tablo 7).

Tablo 7. Grupların Yenidoğan Özelliklerinin Karşılaştırılması

Yenidoğan Parametreleri		Obez (n=80)	Non-Obez (n=80)	p değeri
Yenidoğan Doğum Ağırlığı (Kg)		3424.63 ±510.46	3105.45 ±397.07	<.001
Yenidoğan Baş Çevresi (cm)		34.71 ±1.85	34.65 ±2.05	.735
Yenidoğan Boy (Cm)		49.54 ±2.46	49.68 ±2.66	.840
Bebeklerin cinsiyeti	Kız	44 (55%)	34 (42.5%)	.077
	Erkek	36 (45%)	57.5 (%)	

Sonuçlar Sample t-test (Mean ± SD)*, Pearson chi-square test (yüzde; %)** ile analiz edildi. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi.

Miadında doğum yapan ve herhangi ek hastalığı olmayan çalışmaya dahil edilen tüm gebelerin olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olası risk faktörlerini belirlemek için Logistik Regresyon analizi yapıldı. Tekli değişkenli istatistiksel analize göre anlamlı bulunan değişkenler gebelerde olumsuz perinatal sonuçların olası risk faktörlerini değerlendirmek için çok değişkenli logistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 8). Gebelerde D vitamini düzeyindeki ve yenidoğan doğum ağırlığındaki düşüklük düşük doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörleri idi (OR:0.869, 95%CI:0.747-1.012, $p=.049$ ve OR:0.997, %95CI:0.995-0.999, $p=<.001$). Bel çevresi (OR:1.076, %95CI:1.026-1.128, $p=.003$), bel/kalça oranı (OR: 5.000, %95CI:0.688-36.461, $p=.017$), HbA1c (OR: 4.701, %95CI:1.056-20.918, $p=.042$), VLDL (OR: 1.031, 95%CI:1.003-1.060, $p=.032$) ve trigliserit (OR: 1.006, %95CI:1.001-1.012, $p=.032$) düzeyleri gebelerde fetal makrozomi ile ilişkili risk faktörleri olarak belirlendi. Yenidoğan yoğun bakıma gitme ile ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar herhangi bir değişken risk faktörü değildi (Tablo 8).

Tablo 8. Tüm Gebelerde Olumsuz Perinatal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

	Düşük Doğum Ağırlığı		Makrozomi		Yenidoğan Yoğun Bakıma Gitme	
	OR (CI%95)	p değeri	OR (CI%95)	p değeri	OR (CI%95)	p değeri
Yaş (Yıl)	0.961(0.853-1.082)	.510	1.103(0.979-1.242)	.107	1.020(0.937-1.110)	.646
Gebelikteki Kilo Alımı (Kg)	1.012 (0.901-1.137)	.839	1.033(0.925-1.153)	.568	1.026(0.944-1.116)	.542
Bel Çevresi	0.960(0.909-1.014)	.148	1.076(1.026-1.128)	.003	0.987(0.953-1.024)	.494

(Cm)						
Kalça (Cm)	0.964(0.910-1.021)	.213	1.044(0.996-1.094)	.072	0.977(0.938-1.017)	.250
Bel/Kalça Oranı	0.063(0.000-3.469)	.529	5.000(0.688-36.461)	.017	4.813(0.010-22.606)	.617
Doğumda Gebelik Haftası	0.749(0.360-1.560)	.440	2.707(1.156-6.337)	.052	1.084(0.620-1.895)	.777
D-Vitamini	0.869(0.747-1.012)	.046	1.030(0.968-1.065)	.352	0.971(0.917-1.029)	.324
Glukoz (µmol/L)	1.018(0.963-1.077)	.531	1.000(0.943-1.060)	.999	1.036(0.994-1.079)	.093
HbA1C	0.880(0.197-3.935)	.867	4.701(1.056-20.918)	.042	1.579(0.527-4.732)	.414
Total Kolesterol	1.011(0.997-1.025)	.117	0.989(0.974-1.004)	.138	1.004(0.994-1.014)	.413
HDL	1.040(0.994-1.088)	.092	0.947(0.887-1.011)	.102	1.042(1.006-1.079)	.022
LDL	1.014(0.997-1.031)	.100	0.986(0.968-1.004)	.122	1.004(0.992-1.016)	.522
VLDL	0.988(0.948-1.030)	.569	1.031(1.003-1.060)	.032	0.980(0.949-1.012)	.218
Trigliserit	0.998(0.989-1.006)	.570	1.006(1.001-1.012)	.032	0.996(0.990-1.002)	.218
AST (U/L)	0.952(0.843-1.074)	.423	0.890(0.766-1.035)	.129	0.965(0.888-1.049)	.401
ALT (U/L)	1.019(0.936-1.110)	.657	0.859(0.711-1.038)	.116	0.977(0.895-1.067)	.603
Hemoglobin	1.065(0.646-1.755)	.806	0.975(0.602-1.579)	.918	0.854(0.608-1.200)	.362
WBC	0.878(0.653-1.182)	.391	1.052(0.854-1.298)	.632	0.916(0.746-1.124)	.399
Trombosit	1.005(0.996-1.015)	.253	0.996(0.985-1.007)	.457	1.007(1.000-1.014)	.055
Yenidoğan Doğum Ağırlığı (Kg)	0.997(0.995-0.999)	<.001	1.766(0.00-7.992)	.955	1.000(0.999-1.001)	.932

Gebelerde, düşük doğum ağırlığı, makrozomi ve yenidoğan yoğun bakıma gitmeyi etkileyen olası risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon modeli (Tek ve Çoklu Kategorik İkili Lojistik Regresyon) kullanıldı. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri <.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi. OR; odds ratio.

Obez gebelerde olumsuz perinatal sonuçlar ile ilişkili olası risk faktörlerinin Logistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Tekli değişkenli istatistiksel analize göre anlamlı bulunan değişkenler obez gebelerde olumsuz perinatal sonuçlarının olası risk faktörlerini değerlendirmek için çok değişkenli logistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 9). Obez gebelerde düşük doğum ağırlığı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine gitme ile ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar herhangi bir değişken risk faktörü değildi. Obez gebelerde yalnızca bel çevresindeki artış fetal makrozomi ile ilişkili risk faktörü olarak belirlendi (OR:1.065, %95CI:1.000-1.134, $p=.049$) (Tablo 9).

Tablo 9. Obez Gebelerde Olumsuz Perinatal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

	Düşük Doğum Ağırlığı	Makrozomi	Yenidoğan Yoğun Bakıma Gitme
--	----------------------	-----------	------------------------------

	<i>OR (CI%95)</i>	<i>p değeri</i>	<i>OR (CI%95)</i>	<i>p değeri</i>	<i>OR (CI%95)</i>	<i>p değeri</i>
Yaş (Yıl)	1.039(0.826-1.306)	.745	1.092(0.939-1.270)	.253	1.028(0.907-1.165)	.669
Gebelikteki Kilo Alımı (Kg)	0.987(0.799-1.219)	.902	1.010(0.892-1.144)	.870	1.007(0.903-1.124)	.895
Bel Çevresi (Cm)	0.987(0.892-1.092)	.795	1.065(1.000-1.134)	.049	0.974(0.919-1.032)	.370
Kalça (Cm)	0.929 (0.805-1.071)	.310	1.030(0.968-1.097)	.350	0.947(0.879-1.020)	.151
Bel/Kalça Oranı	2.092(0.00-2.718)	.457	6.273(0.066-9.996)	.168	6.586(0.003-13.519)	.628
Doğumda Gebelik Haftası	0.378(0.071-2.026)	.256	2.434(0.823-7.193)	.108	0.781(0.323-1.890)	.584
D-Vitamini	0.935(0.755-1.158)	.538	1.054(0.978-1.135)	.169	0.980(0.900-1.068)	.646
Glukoz (µmol/L)	0.998(0.889-1.119)	.969	0.970(0.898-1.047)	.437	1.033(0.971-1.099)	.303
HbA1C	1.703 (0.111-26.110)	.702	8.869(1.420-15.411)	.020	2.186(0.475-10.062)	.315
Total Kolesterol	1.002(0.978-1.026)	.871	0.990(0.973-1.008)	.288	0.992(0.977-1.007)	.272
HDL	0.999(0.912-1.094)	.979	0.951(0.883-1.025)	.188	1.016(0.969-1.065)	.511
LDL	1.000(0.969-1.032)	.988	0.993(0.972-1.014)	.491	0.987(0.968-1.006)	.184
VLDL	1.009 (0.962-1.059)	.709	1.022(0.992-1.052)	.150	0.977(0.934-1.021)	.295
Trigliserit	1.002(0.992-1.012)	.706	1.004(0.998-1.010)	.150	0.995(0.987-1.004)	.295
AST (U/L)	1.029 (0.885-1.196)	.708	0.922(0.788-1.080)	.315	0.925(0.809-1.057)	.251
ALT (U/L)	1.056(0.968-1.153)	.218	0.894(0.720-1.111)	.314	0.946(0.811-1.103)	.476
Hemoglobin	1.293(0.467-3.582)	.621	0.922(0.553-1.539)	.756	0.984(0.618-1.565)	.944
WBC	0.765(0.426-1.373)	.370	1.015(0.811-1.271)	.896	0.931(0.730-1.87)	.564
Trombosit	1.004(0.986-1.022)	.688	0.997(0.984-1.010)	.658	1.011(1.000-1.021)	.052
Yenidoğan Doğum Ağırlığı (Kg)	0.999(0.997-1.001)	.399			1.001(0.999-1.002)	.254

Obez gebelerde, düşük doğum ağırlığı, makrozomi ve yenidoğan yoğun bakıma gitmeyi etkileyen olası risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon modeli (Tek ve Çoklu Kategorik İkili Lojistik Regresyon) kullanıldı. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri < .05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi. OR; odds ratio.

Obez ve obez olmayan gebelerde olumsuz maternal sonuçlar ile ilişkili olası risk faktörleri ayrı ayrı Logistik Regresyon analizi ile değerlendirildi. Tekli değişkenli istatistiksel analize göre anlamlı bulunan değişkenler obez ve obez olmayan gebelerde olumsuz maternal sonuçlara neden olabilecek olası risk faktörlerini değerlendirmek için çok değişkenli logistik regresyon analizi ile değerlendirildi (Tablo 10). Herhangi ek hastalığı olmayan obez ve obez olmayan gebelerde olumsuz maternal sonuçlar ile ilişkili demografik, klinik ve laboratuvar çalışmamızdaki herhangi bir değişkenin risk faktörü olmadığı saptandı (Tablo 10).

Tablo 10. Obez ve Obez Olmayan Gebelerde Olumsuz Maternal Sonuçlar ile İlişkili Risk Faktörleri

	Olumsuz Maternal Sonuçlar			
	Obez		Non-Obez	
	OR (CI%95)	p değeri	OR (CI%95)	p değeri
Yaş (Yıl)	0.984(0.846-1.145)	.834	1.132(0.931-1.378)	.214
Gebelikteki Kilo Alımı (Kg)	0.993(0.864-1.141)	.921	1.119(0.910-1.376)	.286
Bel Çevresi (Cm)	1.021(0.958-1.089)	.516	1.045(0.911-1.198)	.532
Kalça (Cm)	1.028(0.962-1.099)	.418	1.080(0.942-1.239)	.269
Bel/Kalça Oranı	0.608(0.00-6.459)	.916	0.002(0.00-1.814)	.500
Doğumda Gebelik Haftası	1.224(0.418-3.587)	.713	0.498(0.160-1.545)	.227
D-Vitamini	0.853(0.977-1.075)	.178	0.993(0.879-1.121)	.908
Glukoz (µmol/L)	0.992(0.917-1.072)	.838	1.044(0.956-1.140)	.341
HbA1C	1.020(0.154-6.752)	.984	0.171(0.012-2.448)	.193
Total Kolesterol	0.977(0.955-1.001)	.059	0.987(0.961-1.014)	.332
HDL	0.964(0.895-1.038)	.334	1.009(0.918-1.110)	.850
LDL	0.974(0.948-1.001)	.057	0.983(0.952-1.015)	.289
VLDL	0.951(0.892-1.014)	.122	0.983(0.908-1.065)	.681
Trigliserit	0.990(0.977-1.003)	.122	0.997(0.981-1.013)	.682
AST (U/L)	1.027(0.926-1.140)	.611	1.017(0.855-1.210)	.847
ALT (U/L)	0.893(0.707-1.126)	.338	0.986(0.797-1.221)	.899
Hemoglobin	0.813(0.490-1.348)	.423	3.256(0.970-10.932)	.056
WBC	0.817(0.568-1.175)	.276	1.383(0.831-2.302)	.213
Trombosit	1.002(0.990-1.015)	.700	1.000(0.983-1.018)	.978
Yenidoğan Doğum Ağırlığı (Kg)	1.000(0.999-1.002)	.862	1.000(0.997-1.002)	.810

Yenidoğan Baş Çevresi (cm)	0.832(0.589-1.175)	.296	1.338(0.832-2.154)	.230
Yenidoğan Boy (Cm)	0.937(0.704-1.247)	.656	2.145(0.838-5.487)	.111

Obez ve obez olmayan gebelerde, olumsuz maternal sonuçları etkileyen olası risk faktörlerini belirlemek için lojistik regresyon modeli (Tek ve Çoklu Kategorik İkili Lojistik Regresyon) kullanıldı. İstatistiksel anlamlık p-değeri ile gösterildi. p-değeri $<.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ve kalın siyah olarak işaretlendi. OR; odds ratio.



5.TARTIŞMA

Tüm dünyada ve ülkemizde obezite, teknolojinin ilerlemesi ve yeme alışkanlıklarının değişmesiyle sıklığı giderek artan önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Son yıllarda obezite ile D vitamini ilişkisi üzerinde durulmaktadır. D vitamini yağ dokuda depolandığından ve aktif forma dönüşmediğinden ayrıca hücre içi kalsiyumu artırarak adipositlerde lipogenezi indüklediğinden obezlerde D vitamini seviyeleri düşük olarak tespit edilmektedir (60).

25(OH)D'nin optimal düzeyi tartışma konusu olsa da çoğunluk 20 ng/ml'nin altındaki değerleri eksiklik olarak kabul etmektedir. 25(OH)D düzeyinin <10 ng/ml olması ciddi eksiklik, 20 ng/ml'nin altındaki düzeyi eksiklik, 20-30 ng/ml arası yetersizlik, 30 ng/ml'nin

üzerindeki düzeyi yeterli ve 150 ng/ml'nin üzerinde olduğu durumlar ise D vitamini intoksikasyonu olarak kabul edilmektedir (108).

Çalışmamızda gruplar arası D vitamini düzeyine baktığımızda, obez gebelerde D Vitamini 10.72 ± 8.24 ve obez olmayan gebelerde 15.03 ± 9.83 idi. Obez gebelerde D vitamini istatistiksel olarak düşük düzeydeydi. Ülkemizde gebelerde D vitamini eksikliği ile ilişkili Kısa B ve ark, 2019 yılında yaptıkları çalışmada D vitamini düzeyi <10 ng/ml olanlarda olumsuz gebelik sonuçları riskinin arttığını göstermişlerdir (157).

Pereira-Santos M ve ark, tarafından 2015 yılında yapılan 23 çalışmanın incelendiği meta-analizde obezlerde D vitamini eksikliği prevalansı normal kilolu gruba göre %35, aşırı kilolu gruba göre %24 daha yüksek bulunmuştur (158).

Gonzalez L ve ark, (2015) yapmış olduğu bir çalışmada yüksek VKİ ve bel çevresi ölçümüne sahip bireylerde belirgin bir şekilde düşük vitamin D seviyesi saptanmıştır (159).

Saraf ve ark, 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada gebelerin %75'inde D vitamini seviyelerini 20 ng/ml altında bulmuşlardır (160).

Literatürdeki çoğu çalışmada obezlerde D vitamini seviyelerinin düşük olduğu belirtilmekle beraber obezite ve D vitamini ilişkisinin incelendiği bazı çalışmalarda obez ve obez olmayanlarda D vitamini seviyelerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Bu duruma katılımcı sayısı, katılımcıların yaşadıkları coğrafi bölge, çalışmanın yapıldığı mevsim, D vitamini içeren besinlerin diyetle alımı, katılımcılar arasındaki genetik faktörler etkili olabilmektedir.

Mahmoud SZ ve ark, 2019 yılında yapılan erken gebelik dönemindeki obez ve obez olmayan gebelerin değerlendirildiği çalışmada D vitamini düzeyleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (161).

Lamendola ve ark, 2012'de yaptığı 78 katılımcıyı içeren çalışmada obez ve olmayan bireylerde D vitamini seviyeleri benzer bulunmuştur (162).

Obez ve obez olmayan gebelerdeki yenidoğan özelliklerini değerlendirdiğimizde yenidoğan doğum ağırlığı obez gebelerde 3424.63 ± 510.46 ve obez olmayan gebelerde ise 3105.45 ± 397.07 idi. Obez gebelerin yenidoğan doğum kilosunu obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha fazla idi.

Zhao R_ ve ark, 2018'de yapılan 1617 anne ve çocuğu içeren çalışmada maternal gebelik öncesi VKİ ve gebelikte kilo alımı ile yenidoğanın doğum kilosuna arasında pozitif korelasyon saptamıştır (163).

Shi XW ve ark, 2019'da yapılan çalışmada gebelik öncesi maternal VKİ, gebelikte kilo artışı ve yüksek doğum ağırlığı arasındaki ilişki incelenmiş ve gebelik öncesi maternal VKİ ile gebelikteki kilo artışı yüksek doğum ağırlığı ile korele bulunmuş ancak gebelik öncesi maternal VKİ ile gebelikte kilo artışı arasında ilişki gösterilememiştir (164).

Gilani S ve ark, tarafından 2019 yılında 19 makalenin dahil edildiği sistematik derlemede gebelerde D vitamini seviyeleri düşük bulunmuş ve bu durumun preeklampsi, GDM, sezaryen doğum, uzamış doğum eylemi, SGA ve preterm doğum maternal ve fetal olumsuz sonuçlara neden olduğu belirtilmiştir (165). Bizim çalışmamızda da gebelerde D vitamini düzeyindeki yetersizlik ve yenidoğan doğum ağırlığındaki düşüklük düşük doğum ağırlığı ile ilişkili risk faktörleri idi.

Zhao HU ve ark, 2018 yılında yapılan meta-analize 19027 katılımcıyı içeren 12 çalışma dahil edilmiş olup D vitamini seviyeleri <20ng/ml olan kadınlarda SGA oranında artış saptanmıştır. Katılımcılarda D vitamini eksikliğinin sıklığı %13.2 ile %53.3 arasında değişirken SGA sıklığı %11.7 bulunmuştur (166).

Chen Y ve ark tarafından 2015 yılında Çin'de 3658 anne-fetüs çiftinin katıldığı popülasyon temelli kohort çalışmasında maternal 25(OH)D seviyeleri ile yenidoğan doğum ağırlığı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (151).

Morgan C ve ark tarafından 2016 yılında Kanada'da yapılan ve 7929 gebeyi içeren çalışmada kordon kanı D vitamini seviyeleri ile düşük doğum ağırlığı ilişkili bulunmuştur (167).

Miliku K ve ark, 2016 yılında yaptıkları 7098 gebeyi içeren çalışmada düşük D vitamini konsantrasyonlarının SGA ile ilişkili olduğunu belirtmiştir (130).

Obez gebelerde yalnızca bel çevresindeki artış fetal makrozomi ile ilişkili risk faktörü olarak belirlendi.

Hançerlioğulları N ve ark, 2019 yılında yapılan retrospektif kohort çalışmasında düşük riskli gebe kadınlarda gebeliğin 11-13 +⁶. haftalarında vücut kitle indeksi, boyun çevresi (NC) ve bel çevresi (WC) ölçülmüş ve 361 kadından yenidoğanların % 8'i 4000 gramın üzerinde olup artan NC ve WC artışı ile fetal makrozomi oranının arttığı belirtilmiştir (168).

Dai RX ve ark, 2018 yılında yaptıkları 16 kohort çalışmasını içeren meta-analizde gebelik öncesi obezitenin makrozomi için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (169).

Vinturache AE ve ark, 2016 yılında yaptıkları çalışmada gebelik öncesi artan VKİ'nin normal kilolu gebelere göre fetal makrozomi riskini 1.5-2.3 kat artırdığını göstermişlerdir (170).



6.SONUÇ

Çalışmamızda obez gebelerde bel çevresi ve kalça çevresi obez olmayan gebelere göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti. Obez gebelerde D vitamini düzeyi obez olmayan gebelere göre daha düşük düzeyde bulundu. Obez gebelerin yenidoğan doğum kilosu obez olmayan gebelere göre anlamlı olarak daha fazla bulundu. Gebelerde D vitamini düzeyindeki yetersizlik ve yenidoğan doğum ağırlığındaki düşüklük SGA ile ilişkili risk faktörleri olarak bulunmuş olup SGA ile D vitamini yetersizliğinin ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Ülkemizde de D vitamini eksikliği sık görülmektedir gebelik boyunca yapılacak D vitamini takviyesinin gebelik sonuçlarına olumlu yönde etki edeceğini düşünmekteyiz. Ancak D vitamini eksikliğini neden olduğu olumsuz maternal ve fetal sonuçlar için daha kapsamlı ve daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: Implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.* 2013;7:e330–e341
2. WHO, <https://www.who.int/topics/obesity/en/> Erişim Tarihi: 17.02.2020
3. ACOG Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126:e112. Reaffirmed 2020.
4. WHO. Global Health Observatory (GHO) data, Overweight and Obesity (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>) Erişim tarihi:15.02.2020
5. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab*,2004;89(6):2548-2556
6. Feghaly, Julien, Paul Johnson, and Atul Kalhan. "Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update." *British Journal of Hospital Medicine* (2020): 1-5.
7. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep; 72(3):690-3.

8. De-Regil, L.M., et al., Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012(2).
9. Aydın M. Vitamin D ve Obezite. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatric Sciences*, 2012; 8(2): 88-90.
10. Parlak, M., et al., Severe vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in Turkey. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2015. 28(5): p. 548-551.
11. Agarwal, Shreya; Kovilam, Oormila; Agrawal, Devendra K. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Critical reviews in food science and nutrition*, 2018, 58.5: 755-769.
12. Şahin MK, Şahin G, Yarış F. Obezitenin önlenmesinde diyetetik yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri J Fam Medicine-Special Topics* 2014; 5(6): 61-7.
13. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Obezite Tanı ve Tedavi Klavuzu 2019- Ankara p.12-13. Erişim Tarihi:15.02.2020
14. Serter R. Obezite Atlası. 1. Basım, Karakter Color, Ankara, 2003.

15. James, W. Philip T., et al. Overweight and obesity (high body mass index). Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors, 2004, 1: 497-596.

16. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126:984.

17. Kominiarek MA, Peaceman AM. Gestational weight gain. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217:642.

18. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017; 318:1777.

19. McCall SJ, Li Z, Kurinczuk JJ, et al. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women with BMI >50: An international collaborative study. *PLoS One* 2019; 14:e0211278.

20. Landres IV, Milki AA, Lathi RB. Karyotype of miscarriages in relation to maternal weight. *Hum Reprod* 2010; 25:1123.

21. Bellver J, Cruz F, Martínez MC, et al. Female overweight is not associated with a higher embryo euploidy rate in first trimester miscarriages karyotyped by hysteroembryoscopy. *Fertil Steril* 2011; 96:931.

22. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N, Sieve-Smith L. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum Reprod* 2002; 17:2858.

23. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med* 2011; 29:507.

24. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, et al. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2019; 45:30.
25. Serlin DC, Lash RW. Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *American family physician.* 2009;80(1):57-62.
26. Ramsey, Patrick S.; Schenken, Robert S.; Pi-Sunyer, F. Xavier. Obesity in pregnancy: Complications and maternal management. UpToDate@[CJ Lockwood, F Pi-Sunyer and V Barss, editors]. <https://www.uptodate.com/contents/obesity-inpregnancy-complications-and-maternal-management>, 2017, 3-150.
Erişim Tarihi: 19.02.2020
27. Torloni MR, Betrán AP, Horta BL, et al. Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 10:194.
28. Kang, Young Sun. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. *Electrolytes & Blood Pressure*, 2013, 11.2: 46-52.
29. Gaillard R, Steegers EA, Hofman A, Jaddoe VW. Associations of maternal obesity with blood pressure and the risks of gestational hypertensive disorders. *The Generation R Study. J Hypertens* 2011; 29:937.
30. Lockwood CJ, Huang SJ, Chen CP, et al. Decidual cell regulation of natural killer cell-recruiting chemokines: implications for the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Am J Pathol* 2013; 183:841.
31. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; 301:636.
32. McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010; 341:c3428.
33. Kullinger M, Wesström J, Kieler H, Skalkidou A. Maternal and fetal characteristics affect discrepancies between pregnancy-dating methods: a population-based cross-sectional register study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017; 96:86.
34. Reddy UM, Branum AM, Klebanoff MA. Relationship of maternal body mass index and height to twinning. *Obstet Gynecol* 2005; 105:593.
35. Meems M, Truijens S, Spek V, et al. Prevalence, course and determinants of carpal tunnel syndrome symptoms during pregnancy: a prospective study. *BJOG* 2015; 122:1112.
36. Vahratian A, Zhang J, Troendle JF, et al. Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:943.
37. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:128.e1.
38. Rogers AJG, Harper LM, Mari G. A conceptual framework for the impact of obesity on risk of cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219:356.
39. Poobalan AS, Aucott LS, Gurung T, et al. Obesity as an independent risk factor for elective and emergency caesarean delivery in nulliparous women--systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Obes Rev* 2009; 10:28.
40. Faucett AM, Allshouse AA, Donnelly M, Metz TD. Do Obese Women Receive the Necessary Interventions to Achieve Vaginal Birth after Cesarean? *Am J Perinatol* 2016; 33:991.
41. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol* 2020; 135:e18.

42. Herring SJ, Oken E, Rifas-Shiman SL, et al. Weight gain in pregnancy and risk of maternal hyperglycemia. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:61.e1.
43. Wang J, Moore D, Subramanian A, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2018; 19:1256.
44. Chatfield J. ACOG issues guidelines on fetal macrosomia. *American College of Obstetricians and Gynecologists. Am Fam Physician* 64(1): 169-70, 2001
45. Aune D, Saugstad OD, Henriksen T, Tonstad S. Maternal body mass index and the risk of fetal death, stillbirth, and infant death: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2014; 311:1536.
46. Polnaszek BE, Raghuraman N, Lopez JD, et al. Neonatal Morbidity in the Offspring of Obese Women Without Hypertension or Diabetes. *Obstet Gynecol* 2018; 132:835.
47. Kevane B, Donnelly J, D'Alton M, et al. Risk factors for pregnancy-associated venous thromboembolism: a review. *J Perinat Med* 2014; 42:417.
48. Dado, Christopher Deeb; Levinson, Andrew Tobias; Bourjeily, Ghada. Pregnancy and pulmonary embolism. *Clinics in chest medicine* 2018, 39.3: 525-537.,
49. Morris JM, Algert CS, Roberts CL. Incidence and risk factors for pulmonary embolism in the postpartum period. *J Thromb Haemost* 2010; 8:998.
50. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK, et al. Postpartum venous thromboembolism: incidence and risk factors. *Obstet Gynecol* 2014; 123:987.
51. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, et al. Risks of Venous Thromboembolism After Cesarean Sections: A Meta-Analysis. *Chest* 2016; 150:572.
52. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1357.
53. O'Hara, M. W., & Wisner, K. L. (2014). Perinatal mental illness: definition, description and aetiology. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(1), 3-12.
54. Özcan NK, Boyacıoğlu NE, Dinç H. Postpartum Depression Prevalence and Risk Factors in Turkey: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Psychiatr Nurs [Internet]*. 2017 Aug [cited 2019 Jul 2];31(4):420–8.
55. Babacan Gümüş A, Keskin G, Alp N, Özyar S, Karsak A. Postpartum Depresyon Yaygınlığı ve İlişkili Değişkenler. *Çanakkale*; 2012
56. Molyneaux E, Poston L, Ashurst-Williams S, Howard LM. Obesity and mental disorders during pregnancy and postpartum: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2014; 123:857.
57. Mina TH, Lahti M, Drake AJ, et al. Prenatal exposure to maternal very severe obesity is associated with impaired neurodevelopment and executive functioning in children. *Pediatr Res* 2017; 82:47.
58. Xiao D, Qu Y, Huang L, et al. Association between maternal overweight or obesity and cerebral palsy in children: A meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13:e0205733.
59. Forno E, Young OM, Kumar R, et al. Maternal obesity in pregnancy, gestational weight gain, and risk of childhood asthma. *Pediatrics* 2014; 134:e535.
60. Rosenblum JL, Castro VM, Moore CE, Kaplan LM. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 2012; 95(1): 101-108.
61. Bouillon R, Bikle D. Vitamin D metabolism revised: fall of dogmas. *J Bone Miner Res.* 2019; jbmr.3884
62. Pereira-Santos, M., et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2015, 16.4: 341-349.
63. Aridi, Hanaa Dakour, et al. Prevalence of vitamin D deficiency in adults presenting for bariatric surgery in Lebanon. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 2016, 12.2: 405-411.
64. Feghaly, Julien, Paul Johnson, and Atul Kalhan. "Vitamin D and obesity in adults: a pathophysiological and clinical update." *British Journal of Hospital Medicine* 2020: 1-5.

65. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013;417:80–84.
66. Matsuzawa Y. The role of fat topology in the risk of disease. *Int J Obes*. 2008;32(S7) Suppl 7:S83–S92.
67. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care*. 2003;26(8):2442–2450.
68. Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annual review of physiology*. 2008;70:537-56.
69. Friedman JM, Leibel RL. Tackling a weighty problem. *Cell*. 1992;69(2):217-20.
70. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature*. 1996;380(6576):677
71. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review. *Obes Rev*. 2007;8(1):21-34.
72. Küçük Kurt İ. Leptin ve Diğer Hormonlar Üzerindeki Etkileri. *Kocatepe Vet J* 2015;8: 75-83.
73. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clinical chemistry*. 2004;50(9):1511-25.
74. Samal B, Sun Y, Stearns G, Xie C, Suggs S, McNiece I. Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony enhancing factor. *Mol Cell Biol* 1994;14(2):1431–7.
75. Kukla M, Mazur W, Bułdak RJ, Zwirska-Korczala K. Potential role of leptin, adiponectin and three novel adipokines-visfatin, chemerin and vaspin in chronic hepatitis. *Mol Med* 2011;17(11–12):1397–410.
76. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H, et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178(3):1748–58.
77. Chang YH, Chang DM, Lin KC, Shin SJ, Lee YJ. Visfatin in overweight/obesity type 2 diabetes mellitus insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: a meta-analysis and systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2011;27:515-527.
78. Uzun G, Özdem S. Visfatin ve etkileri. *Türkiye Klinikleri Biyokimya Dergisi* 2013;11(3):119-30
79. Banerjee RR, Lazar MA. Dimerization of resistin and resistin like molecules is determined by a single cysteine. *J Biol Chem* 2001;276:25970-3
80. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1394-7 108.
81. Minn AH, Patterson NB, Pack S. Resistin is expressed in pancreatic islets. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;310:641-5
82. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007;83:192-203
83. Rajala MW, Obici S, Scherer PE, Rossetti L. Adiposederived resistin and gut-derived resistinlike molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003;111:225-30.
84. Vilcek J. First demonstration of the role of TNF in the pathogenesis of disease. *J Immunol* 2008;181(1):5–6.
85. Çayakar A. Nedir bu tümör necrosis faktör alfa ? *Türkiye Klinikleri İç Hastalıkları Dergisi* 2018;3(2):67–76.
86. Warne JP. Tumour necrosis factor alpha: A key regulator of adipose tissue mass. *J Endocrinol* 2003;177:351-5.
87. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity linked-insulin resistance. *Science* 1993;259:87-91.
88. Turner MD, Nedjai B, Hurst T, Pennington DJ. Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. *Biochim Biophys Acta* 2014;1843(11):2563–8

89. Emral R. Adiponectin And Other Cytokines: Medical Education. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2006; 26:409-420.
90. Massiera, Florence, et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation. *The FASEB Journal*, 2001, 15.14: 2727-2729.
91. Bloem, Laura J., et al. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *The Journal of clinical investigation*, 1995, 95.3: 948-953.
92. Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, English VL, Rateri DL, Daugherty A, and Cassis LA. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012;302:R244-R251.
93. Kong J, Li YC. Molecular mechanism of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ inhibition of adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2006;290(5):E916–E924
94. Blumberg, Jeffrey M., et al. Complex role of the vitamin D receptor and its ligand in adipogenesis in 3T3-L1 cells. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281.16: 11205-11213.
95. Wong KE, Kong J, Zhang W et al. Targeted expression of human vitamin D receptor in adipocytes decreases energy expenditure and induces obesity in mice. *J Biol Chem.* 2011;286(39):33804–33810.
96. Narvaez CJ, Matthews D, Broun E, Chan M, Welsh J. Lean phenotype and resistance to diet-induced obesity in vitamin D receptor knockout mice correlates with induction of uncoupling protein-1 in white adipose tissue. *Endocrinology.* 2009;150(2):651–661
97. Hao Y, Ma X, Shen Y et al. Associations of serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels with visceral adipose tissue in Chinese men with normal glucose tolerance. *PLoS One.* 2014;9(1):e86773.
98. Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD. The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes.* 2012;36(3):387– 396.
99. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C et al; Genetic Investigation of Anthropometric Traits-GIANT Consortium. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383
100. Pacifico, L., et al. Low 25 (OH) D₃ levels are associated with total adiposity, metabolic syndrome, and hypertension in Caucasian children and adolescents. *European Journal of Endocrinology*, 2011, 165.4: 603.
101. Meireles, Marion Schneider, et al. Effect of cholecalciferol on vitamin D-regulatory proteins in monocytes and on inflammatory markers in dialysis patients: A randomized controlled trial. *Clinical nutrition*, 2016, 35.6: 1251-1258.
102. Weinert, L.S. and S.P. Silveiro, Maternal-fetal impact of vitamin D deficiency: a critical review. *Matern Child Health J*, 2015. 19(1): p. 94-101.
103. Mulligan, M.L., et al., Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(5): p. 429 e1-9.
104. Rakel RE, Rakel DP. *Rakel Textbook of Family Medicine*, 8th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2011;822.
105. Mulligan, M.L., et al., Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation. *Am J Obstet Gynecol*, 2010. 202(5): p. 429 e1-9.
106. Bess Dawson-Hughes, M. D.; Rosen, Clifford J. Vitamin D deficiency in adults: Definition, clinical manifestations, and treatment. UpToDate®. <https://www.uptodate.com/contents/vitamin-d-deficiency-in-adults-definition-clinical-manifestations-and-treatment>, 2020
107. Kara, İ.S., Peker, N.A. Çocukluk Çağında D Vitamini. *Erzincan Tıp Dergisi*, 2018. 1: p. 15-19
108. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu 2018: 119-27.
109. Wilson, R.L., et al., Vitamin D levels in an Australian and New Zealand cohort and the association with pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2018. 18(1): p. 251.

110. Bell DSH. Protean Manifestations of Vitamin D Deficiency, Part 1: The Epidemic of Deficiency. *Southern Medical Journal* 2011; 5(104): 331-344.
111. Öncül Börekçi N. D Vitamini Eksikliği ile İlgili Güncel Bilgiler. *Jour Turk Fam Phy* 2019; 10 (1): 35-42.
112. Fidan, F., Alkan, B.M., Tosun, A. Çağın pandemisi: D vitamini eksikliği ve yetersizliği. *Türk Osteoporoz Dergisi*. 2014. 20: p. 71-4.
113. Roberts JM. Pregnancy related hypertension. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal Fetal Medicine*. Philadelphia, Pa: W.B. Saunders; 1998:883–872.
114. Agarwal S1, Kovilam O2, Agrawal DK1. Vitamin D and its impact on maternal-fetal outcomes in pregnancy: A critical review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Mar 24;58(5):755-769.
115. Bodnar, L.M., et al., Maternal vitamin D status and the risk of mild and severe preeclampsia. *Epidemiology*, 2014. 25(2): p. 207-14
116. Diaz, L., et al., Expression and activity of 25-hydroxyvitamin D-1 alphahydroxylase are restricted in cultures of human syncytiotrophoblast cells from preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(8): p. 3876-82.
117. Liu NQ, Ouyang Y, Bulut Y, et al. Dietary vitamin D restriction in pregnant female mice is associated with maternal hypertension and altered placental and fetal development. *Endocrinology*. 2013;154:2270–2280.
118. Kamen DL, Tangpricha V. Vitamin D and molecular actions on the immune system: Modulation of innate and autoimmunity. *J Mol Med (Berl)* 2010;88:441-50.
119. Lee, C.L., et al., Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2017.
120. Gestayonel Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin No. 190*. American College of Obstetricians and Gynecologist. *Obstet Gyne-col* 2018;131:e49-64.
121. Cho, NH1, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 2018, 138: 271-281.
122. Aktun HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(1):25-9.
123. Damm, P., et al., Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*, 2016. 59(7): p. 1396-1399.
124. Kjos, S.L. and T.A. Buchanan, Gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1999. 341(23): p. 1749-56.
125. Burris, H.H. and C.A. Camargo, Jr., Vitamin D and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*, 2014. 14(1): p. 451.
126. Triunfo, S., A. Lanzone, and P.G. Lindqvist, Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*, 2017. 40(10): p. 1049-1059.
127. Cho GJ, Hong SC, Oh MJ, Kim HJ. Vitamin D Deficiency In Gestational Diabetes Mellitus And The Role Of The Placenta. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 561-568
128. Yadama, Aishwarya P., et al. Transcriptome analysis of early pregnancy vitamin D status and spontaneous preterm birth. *PloS one*, 2020, 15.1: e0227193.
129. Karras, S.N., Wagner, C.L., Castracane, V.D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: from physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2018. 86: p. 112-23.
130. Miliku, K., et al., Maternal vitamin D concentrations during pregnancy, fetal growth patterns, and risks of adverse birth outcomes. *Am J Clin Nutr*, 2016. 103(6): p. 1514-22.
131. Kim, I., et al., Association between vitamin D level at birth and respiratory morbidities in very-low-birth-weight infants. *Korean J Pediatr*, 2018.

132. Arora, S., et al., Vitamin D Status in Mothers and Their Newborns and Its Association with Pregnancy Outcomes: Experience from a Tertiary Care Center in Northern India. *J Obstet Gynaecol India*, 2018, 68(5): p. 389-393
133. Scholl, T. O., Chen, X., & Stein, P. Maternal Vitamin D Status and Delivery by Cesarean. *Nutrients*, 2012, 4(4), 319–330.
134. Savvidou, M.D., et al., First-trimester maternal serum vitamin D and mode of delivery. *Br J Nutr*, 2012, 108(11): p. 1972-5.
135. Wang, Jie, et al. Association between vitamin D deficiency and antepartum and postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2018, 298.6: 1045-1059.
136. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010, 67(10):1012–1024
137. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat*. 2005, 29(1):21–30
138. Vaziri F, Nasiri S, Tavana Z et al. A randomized controlled trial of vitamin D supplementation on perinatal depression: in Iranian pregnant mothers. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016, 16:239
139. Cross, Nanna A., et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study. *The American journal of clinical nutrition*, 1995, 61.3: 514-523.
140. Ritchie, Lorrene D., et al. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *The American journal of clinical nutrition*, 1998, 67.4: 693-701.
141. S. Uday, W. Högl, Nutritional rickets and osteomalacia in the twenty-first century: revised concepts, public health, and prevention strategies, *Curr. Osteoporos. Rep.* 15 (2017) 293–302.
142. C.S. Kovacs, Bone metabolism in the fetus and neonate, *Pediatr. Nephrol.* 29 (2014) 793–803.
143. Viljakainen, H. T., et al. Maternal vitamin D status affects bone growth in early childhood—a prospective cohort study. *Osteoporosis international*, 2011, 22.3: 883-891.
144. Mahon, Pamela, et al. Low maternal vitamin D status and fetal bone development: cohort study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2010, 25.1: 14-19.
145. Curtis, Elizabeth M., et al. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life. *Current osteoporosis reports*, 2014, 12.2: 194-204.
146. Roth, D.E., et al., Vitamin D supplementation during pregnancy: state of the evidence from a systematic review of randomised trials. *BMJ*, 2017. 359: p. j5237
147. Battaglia FC, Lubchenco LO. A Practical Classification of Newborn Infants by Weight and Gestational Age. *J Pediatrics* 1967; 71: 159-63.
148. Behrman RE, Shiono PH: Neonatal Risk Factors: Preterm, Low Birth Weight, and Small for Gestational Age. in Fanaroff AA, Martin RJ (eds): *Behrman's Neonatal Perinatal Medicine*, 6th. ed. 1997; p3-12.
149. Lee AC, Kozuki N, Cousens S, et al. Estimates of burden and consequences of infants born small for gestational age in low and middle income countries with Intergrowth-21st standard: analysis of Cherg datasets. *BMJ* 2017; 358:j3677.
150. Lo, Tzu-Hui, et al. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Tzu-Chi Medical Journal*, 2019, 31.4: 201.
151. Chen, Yuan-Hua, et al. Maternal vitamin D deficiency during pregnancy elevates the risks of small for gestational age and low birth weight infants in Chinese population. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100.5: 1912-1919.
152. Morgan C, Dodds L, Langille DB, Weiler HA. Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(4):731–8

153. Leffelaar, E.R., T.G. Vrijkotte, and M. van Eijsden, Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*, 2010. 104(1): p. 108-17.
154. Eggemoen, A.R., et al., Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: a longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr*, 2017. 117(7): p. 985993.
155. Santos, Juliana P., et al. Neonatal near miss: the need for a standard definition and appropriate criteria and the rationale for a prospective surveillance system. *Clinics*, 2015, 70.12: 820-826.
156. ACOG Committee on Obstetric Practice, et al. ACOG Committee Opinion No. 495: vitamin D: screening and supplementation during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 2011, 118.1: 197.
157. Kisa, Burcu, et al. Severe 25-OH vitamin D deficiency as a reason for adverse pregnancy outcomes. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2018, 1-5.
158. Pereira-Santos, M., et al. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity reviews*, 2015, 16.4: 341-349.
159. Gonzalez, Lilliana, et al. Vitamin D status is inversely associated with obesity in a clinic-based sample in Puerto Rico. *Nutrition research*, 2015, 35.4: 287-293.
160. Saraf R, Morton SM, Camargo Jr CA, Grant CC. Global summary of maternal and newborn vitamin D status—a systematic review. *Maternal & child nutrition*. 2016;12(4):647-68.
161. Mahmoud, Sally Z., et al. Serum level of 25-hydroxyvitamin D and obesity among early pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2019, 45.12: 2338-2342.
162. Lamendola, Cynthia A., et al. Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *The American journal of clinical nutrition*, 2012, 95.5: 1055-1059.
163. Zhao, R., et al. Maternal pre-pregnancy body mass index, gestational weight gain influence birth weight. *Women and Birth*, 2018, 31.1: e20-e25.
164. Shi, X. W., et al. Influence of pre-pregnancy parental body mass index, maternal weight gain during pregnancy, and their interaction on neonatal birth weight. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2019, 21.8: 783-788.
165. Gilani, S., & Janssen, P. Maternal Vitamin D Levels During Pregnancy and Their Effects on Maternal-Fetal Outcomes: A Systematic Review. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 2019
166. Zhao HU, Lu TANG, and Hui-Lan XU. Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2018 Dec; 47(12): 1785–1795.
167. Morgan, Catherine, et al. Cord blood vitamin D status and neonatal outcomes in a birth cohort in Quebec, Canada. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2016, 293.4: 731-738.
168. Hançerlioğulları, Necati, et al. Correlation of Maternal Neck/Waist Circumferences and Fetal Macrosomia in Low-Risk Turkish Pregnant Women, a Preliminary Study. *Fetal and pediatric pathology*, 2019, 1-8.
169. Dai, Rui-xue; HE, Xiu-Jie; HU, Chuan-Lai. Maternal pre-pregnancy obesity and the risk of macrosomia: a meta-analysis. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2018, 297.1: 139-145.
170. Vinturache AE, Chaput KH, Tough SC. Pre-pregnancy body mass index (BMI) and macrosomia in a Canadian birth cohort. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016:1–8