

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEONATOLOJİ KLİNİĞİ

Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. H. Fahri Ovalı

GESTASYONEL DİYABETLİ ANNE BEBEKLERİNİN
KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARI İLE
VİTAMİN D DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

(Yenidoğan Yandal Uzmanlık Tezi)

Uz. Dr. Sevilay TOPCUOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Güner KARATEKİN

İstanbul - 2012

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ZEYNEP KAMİL KADIN VE ÇOCUK HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NEONATOLOJİ KLİNİĞİ
Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. H. Fahri Ovalı

GESTASYONEL DİYABETLİ ANNE BEBEKLERİNİN
KLİNİK VE EKOKARDİYOĞRAFİK BULGULARI İLE
VİTAMİN D DÜZEYİNİN İLİŞKİSİ

(Yenidoğan Yandal Uzmanlık Tezi)

Uz. Dr. Sevilay TOPCUOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Güner KARATEKİN

İstanbul - 2012

ÖNSÖZ

Yandal uzmanlığı eğitimim süresince görev yapan değerli başhekimlerimiz Prof. Dr. Ayşenur CELAYİR ve Prof. Dr. H.Fahri OVALI'ya,

Değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, akademik ve insani yönleri ile yol gösterici olan hocam Doç. Dr. Güner KARATEKİN' e,

Bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan kliniğimizin diğer eğitim görevlisi hocalarım Prof. Dr. H. Fahri OVALI ve Doç. Dr. Tuğba GÜRSOY' a,

Tezimin planlanmasında ve yapılmasında çok büyük emeği ve katkısı olan Doç Dr Taner YAVUZ'a,

Birlikte çalıştığım yenidoğan yandal uzmanı arkadaşlarım Uz Dr. Hande ÖZGÜN KARATEPE ve Atalay DEMİREL'e; yenidoğan yandal asistanı arkadaşlarım Uz. Dr. Taner HAFIZOĞLU, Egemen YILDIRIM, Elif ÖZALKAYA, Didem ARMAN, Seçil ERÇİN, Dilek YAVUZCAN ÖZTÜRK, Selim SANCAK, Özge SERÇE, Derya BENZER, Ebru YALIN İMAMOĞLU ve Leyla DABAN KOLSUZ'a,

Yandal asistanlık eğitimim süresince beraber çalıştığım pediatri uzmanı ve asistanı arkadaşlarıma, kliniğin diğer çalışanlarına,

Son olarak annem, babam, kardeşim ve biricik eşim Haluk R. Topcuoğlu'na sonsuz teşekkürler.

Uz. Dr. Sevilay TOPCUOĞLU

<u>İÇİNDEKİLER</u>	<u>SAYFA</u>
TABLO DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
SİMGE VE KISALTMALAR	v-vi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus	2
2.1.1 Gebelikte ve GDM’de karbonhidrat metabolizması	2
2.1.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı ve Taraması	3
2.1.3 Gebelikte Diyabet Tedavisi	3
2.1.4 Gestasyonel Diyabetin Etkileri	4
2.1.4.1 Obstetrik Komplikasyonlar	4
2.1.4.2 Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar	4
2.1.5 Diyabetik Anne Bebeğinin İzlemi	9
2.1.6 Uzun Dönem Sonuçlar	10
2.2 D Vitamini	11
2.2.1 D Vitamininin Sentezi ve Metabolizması	11
2.2.2 D Vitamininin Etkileri	12
2.2.2.1 Vitamin D ve Gebelik	12
2.2.2.2 Vitamin D’nin Fetüs ve Yenidoğan	
Üzerine Etkileri	13
3. GEREÇ ve YÖNTEM	16
4. BULGULAR	19
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	46
7. ÖZET	49
8. İNGİLİZCE ÖZET	51
9. KAYNAKLAR	53
EKLER	
EK-1 : Hasta Takip Formu	

TABLO DİZİNİ	SAYFA
Tablo 1: Annelere İlişkin Genel Özellikler	19
Tablo 2: Gruplara Göre Genel Özelliklerin Değerlendirilmesi	21
Tablo 3: Gruplara Göre Klinik Özelliklere İlişkin Değerlendirmeler	23
Tablo 4: Grupların Laboratuvar Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	24
Tablo 5: Gruplara Göre Vitamin-D Değerlendirmeleri	26
Tablo 6: Gruplara Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	27
Tablo 7: Gruplara ekokardiyografik ölçümlerin vücut yüzey alanına (VYA) oranına ilişkin değerlendirmeler	29
Tablo 8: Hipertrofik kardiyomyopati ve septal hipertrofi iki olgu çıkarıldığında Gruplara Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	30
Tablo 9: Doğum Mevsimine Göre Vitamin D Düzeyleri	31
Tablo 10: Vitamin-D Düzeylerine Göre Genel Özelliklerin Değerlendirmeleri	32
Tablo 11: Vitamin-D Düzeylerine Göre Bebeklerin Laboratuvar Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	33
Tablo 12: Vitamin-D Düzeylerine Göre Klinik Özelliklere İlişkin Değerlendirmeler	34
Tablo 13: Vitamin-D Düzeylerine Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	36
Tablo 14: Diyabetik Anne Bebeği Olmayan Olguların Vitamin D Düzeylerine Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler	37

ŞEKİLLER DİZİNİ	SAYFA
Şekil 1: Grupların anne yaşı ortalamasının şematik görünümü	20
Şekil 2: Gruplara göre doğum şekilleri dağılımı	22
Şekil 3: Gruplara göre hemoglobin düzeyleri değişimi	24
Şekil 4: Gruplara göre hematokrit düzeyleri değişimi	25
Şekil 5: Gruplara göre trombosit düzeyleri değişimi	25
Şekil 6: Gruplara göre kalsiyum düzeyleri değişimi	26
Şekil 7: Gruplara göre ekokardiyografi parametreleri dağılımı	28
Şekil 8: Gruplara göre LVM, EDV, LVM/EDV parametreleri dağılımı	28
Şekil 9: Bebeklerin aylara göre vitamin D düzeyi ortalamaları	31
Şekil 10: Vitamin-D düzeylerine göre LGA, SGA ve AGA dağılımları	33

KISALTMALAR

A	:Atrial faz ventriküler zirve akım hızı
ADA	:Amerikan Diyabet Birliği
AGA	:Gestasyon yasına uygun tartılı yenidoğan
ASD	:Atriyal septal defekt
C/S	:Sezaryen
CO	:Kardiyak debi
CPAP	:Sürekli Pozitif Havayolu Basıncı
DAB	:Diyabetik anne bebeği
DBP	:Vitamin D bağlayıcı protein
DT	:Deselerasyon süresi
E	:Erken faz ventriküler zirve akım hızı
EDV	:Diyastol sonu volüm
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
FS	:Fraksiyonel kısalma
FSA	:Fraksiyonel kısalma alanı
GDM	:Gestasyonel diyabetes mellitus
GLUT-1	:Glukoz Transporter 1
HbA1c	:Glikolize hemoglobin
Hct	:Hematokrit
Hgb	:Hemoglobin
HPL	:İnsan plasental laktojen
IDF	:Uluslararası Diyabet Federasyonu
IVSd	:Diyastolde interventiküler septum kalınlığı
IVSs	:Sistolde interventiküler septum kalınlığı
KMP	:Kardiyomiyopati

LGA	:Gestasyon yasına göre fazla tartılı yenidoğan
LVEDd	:Sol ventrikül diyastol sonu çapı
LVEDs	:Sol ventrikül sistol sonu çapı
LVM	:Sol ventrikül kütlesi
LVPWd	:Diyastol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
LVPWs	:Sistol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığı
NCSS	:Number Cruncher Statistical System
OGTT	:Oral glukoz tolerans testi
PASS	:Power Analysis and Sample Size
PDA	:Patent duktus arteriozus
PFO	:Patent foramen ovale
PGH	:Plasental büyüme hormonu
PTH	:Paratiroid hormon
RDS	:Respiratuar distres sendromu
SGA	:Gestasyon yasına göre düşük tartılı yenidoğan
SIMV	:Eşzamanlı Aralıklı Zorunlu Ventilasyon
TTN	:Yenidoğanın geçici takipnesi
VDR	:Vitamin D reseptörü
VSD	:Ventriküler Septal Defekt
VYA	:Vücut yüzey alanı
WHO	:Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı koyulan glukoz intoleransıdır (1). Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarına gestasyonel diyabet eşlik etmektedir (2).

Gelişen tedavi yöntemleri ve erken tanı ile kontrol altına alınabilmekle birlikte maternal diyabet gebelik süresince anne ve bebeği bir çok yönden olumsuz etkilemektedir. Yeterli glisemik kontrolün sağlanamadığı durumlarda anne ve bebekte komplikasyon gelişme riski de artmaktadır. Preeklampsi, polihidramnios, abortus, intrauterin ölüm, makrozomi, doğum travması, sezaryenle doğum ihtiyacında artış, perinatal mortalite, yenidoğanda solunum problemleri ve metabolik sorunlar gestasyonel diyabetin komplikasyonları arasında yer alır (3). Ayrıca uzun dönemde diyabetik anne bebeklerinin (DAB) glukoz metabolizması bozuklukları ve nörogelişimsel anormalliklere yatkın oldukları görülmüştür (4,5).

Son yıllarda, gestasyonel diyabet ve tip 2 diyabet riskinde artış ile vitamin D eksikliğinin ilişkili olduğunu destekleyen vaka-kontrol ve gözlemsel çalışmalar yapılmıştır (6). Vitamin D'nin, insülin salınımı ve/veya duyarlılığının düzenlenmesi üzerinden glukoz toleransı gelişiminde etkili olduğu düşünülmektedir (7).

Gebelikte normal maternal vitamin D düzeyinin fetüsün büyümesi ve kemik gelişimi üzerine etkilerinin yanı sıra postnatal dönemde ve hayatın daha sonraki dönemlerinde iskelet sistemi dışında nörogelişimsel sorunlar ve immünolojik hastalıklara eğilim ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (8). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ve hayvan deneylerinde vitamin D eksikliğinin myokardiyal hipertrofi ve disfonksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür.(9)

Bu çalışmada DAB'nin klinik özellikleri, vitamin D düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlarının kontrollerle karşılaştırılması; vitamin D'nin yenidoğan döneminde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ve Amerikan Diyabet Birliği (ADA) raporlarında gestasyonel diyabet gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı konulan çeşitli derecelerde hiperglisemiye neden olan karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmıştır (10,11,12). Gebelik öncesinde var olan fakat tanısı konulmamış karbonhidrat intoleransı da bu tanım içine girmektedir. Gestasyonel diyabetli bir gebe tanısı konmamış bir tip 1 diyabet, bozulmuş glukoz toleransı ile birlikte erken dönem bir tip 2 diyabet veya gebeliğin indüklediği glukoz intoleransına sahip olabilir (13). Tüm gebelerin yaklaşık %1-14 kadarı diyabet tanısı almaktadır (2). Özellikle birinci derece akrabalarda diyabet öyküsü varlığı, obezite, ileri anne yaşı, önceki gebeliklerde GDM, makrozomik, ölü veya malformasyonlu bebek doğum öyküsü ve çoğul gebelik GDM için risk faktörleridir (14).

2.1.1 Gebelikte ve GDM’de karbonhidrat metabolizması

Gebeliğin ikinci yarısındaki fetal büyümenin devamı için gebeliğin ilk yarısında yağ depolarında artış sağlamaya yönelik metabolik değişiklikler gerçekleşir. Estradiol düzeylerinin ilk trimesterde yükselmesiyle birlikte insülin duyarlılığında artış olur (15). Glukozun periferik kullanımının artması sonucunda açlık plazma glukoz düzeyi düşmeye başlar. Tokluk glukoz düzeyleri ise artış gösterir (16). Glukozun trofoblastlarda bulunan glukoz transporter aracılığıyla fetus tarafından kullanılması normal gebelik sırasında açlık ve tokluk kan şekeri düzeylerinin gebelik öncesi düzeylerin altında seyretmesine neden olur. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ise fetüsün artan glukoz ihtiyacının karşılanabilmesi için özellikle plasenta kaynaklı hormonların etkisiyle progresif olarak maternal insülin direnci artar. Başlıca human plasental laktojen (HPL), plasental büyüme hormonu (PGH), kortizol gibi insülin karşıtı ajanların varlığıyla diyabetojen bir ortam oluşur (17). Normal bir gebelikte son trimesterde insülin direnci %40-70 oranında artar. İnsülin direncine, reseptörlerin aktivasyon yollarında meydana gelen çok sayıdaki değişiklik neden olur. Pankreatik β hücreleri maternal kan şekerini normal sınırlarda tutmak için insülin salgılanmasını arttırırlar. Pankreas β hücrelerinde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelir (18).

Normal gebelerde bu fizyolojik değişiklikler tolere edilebilirken diyabet öyküsü olan veya gebelik öncesi diyabet tanısı almamış birçok kadında pankreastan insülin salınımı yeterince arttırılamadığı için bu değişiklikler kompanse edilememekte ve karbonhidrat metabolizmasının dengesi bozulmaktadır.

2.1.2 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanı ve Taraması

Gestasyonel diyabet açısından rutin tarama uygulanmasının hastalara daha erken tanı koyulmasını sağlayarak komplikasyonları azalttığı gösterilmiştir (19). Çok erken yapılan taramalarda bazı hastalar gözden kaçırılabilirken son trimesterde yapılan taramalar metabolik açıdan yönetimi geciktirmektedir. Bu nedenle GDM için risk faktörleri olan gebelere ilk trimesterde oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılması önerilmektedir. Bu risk faktörleri annenin 25 yaşından büyük olması, makrozomik bebek öyküsü, açıklanamamış fetal ölüm, gestasyonel diyabet öyküsü, birinci derece akrabalarda tip 2 diyabet veya gestasyonel diyabet varlığı, maternal obezite (>90kg), açlık kan şekerinin >140 mg/dl, herhangi bir zamanda kan şekeri düzeyinin >200mg/dl olmasıdır. Risk faktörü olan ancak ilk trimesterde OGTT normal saptanan kadınlara 24-28. haftalarda tekrar OGTT yapılması önerilmektedir. Risk faktörü olmayan gebelere ise 24-28. gestasyonel haftalar arasında OGTT uygulanır. Gestasyonel diyabetin kesin tanısı için 100g veya 75g glukoz ile OGTT yapılması gereklidir (20). Yetmiş beş gram OGTT için eşik kan şekeri değerleri; açlık 92mg/dl, birinci saat 180mg/dl, ikinci saat 153mg/dl olarak belirtilmiştir (12,21). Gestasyonel diyabet tanısı koyulabilmesi için en az bir değerin eşik sınırı geçmesi yeterlidir.

2.1.3 Gebelikte Diyabet Tedavisi

Gestasyonel diyabetin tedavisinde öncelikle karbonhidrattan kısıtlı diyet ve egzersiz önerilmektedir. Hastanın yakın kan şekeri takibi yapılmalıdır. ADA Ocak 2011 önerilerine göre GDM'li kadınlarda hedef kan şekeri düzeyleri açlıkta ≤ 95 mg/dL ve yemek sonrası 1. saat ≤ 140 mg/dL ya da yemek sonrası 2. saat ≤ 120 mg/dL'dir. Tip 1 veya tip 2 diyabetli gebelerde ise; yemek öncesi, yatma vakti ve gece ortalama kan şekeri düzeylerinin 60-99mg/dL, yemek sonrası kan şekeri düzeyinin 100-129mg/dL arasında olmasıdır (12).

Diğer tedavi seçenekleri öglisemiyi sağlamakta yetersiz kaldığında ilk seçilecek farmakolojik ajan insülinidir. Kullanımlarının kolay olması, hasta uyumunun daha iyi

olması ve ucuz olmaları nedeniyle oral antidiyabetik ajanlar özellikle glibürid (sülfonilüre) ve metformin gebelikte kan şekeri kontrolü için bir tedavi seçeneği olarak düşünülmeye başlanmıştır. Gözlemsel çalışmalarda fetüs üzerine olumsuz etki bildirilmemekle birlikte her ikisinin de plasentayı kolaylıkla geçiyor olması, fetal pankreas üzerindeki etkilerinin bilinmemesi kullanımlarını sınırlamaktadır (22).

2.1.4 Gebelikte Diyabetin Etkileri

Maternal diyabet gebelik süresince anne ve bebeği bir çok açıdan olumsuz etkilemektedir. Kesin bir eşik değeri belirtilememekle birlikte, gebenin açlık kan şekeri, OGGT esnasında ölçülen birinci ve ikinci saat kan şekeri düzeyleri arttıkça komplikasyon gelişme riski de artmaktadır (3). Preeklamps, polihidramnios, makrozomi, doğum travması, sezaryenle doğum ihtiyacında artış, perinatal mortalite, yenidoğanda solunum problemleri ve metabolik komplikasyonlar gebelikte diyabetin olumsuz sonuçları arasında yer alır.

2.1.4.1 Obstetrik komplikasyonlar

Preeklamps

Normotansif olanlarla karşılaştırıldığında diyabetik gebeliklerde perinatal mortalitede yaklaşık 20 kat artışa neden olan preeklamps, gebelik öncesi diyabeti olan kadınlarda olmayanlara göre 2-3 kat daha sık görülmektedir. Gebenin 20 yıldan uzun süredir diyabeti olması, nefropati ve hipertansiyon varlığı preeklamps gelişimi için en önemli risk faktörleridir (20).

Polihidramnios

Diyabetik gebelerin %10-20'sinde görülen polihidramnios özellikle kötü kontrollü diyabetlerde fetal glukozüriye bağlı olarak gelişmektedir. Preterm eylem, erken membran rüptürü, ablasio placentae, kordon sarkması riskini arttırması açısından önemlidir (20).

2.1.4.2 Fetal ve Neonatal Komplikasyonlar

Abortus ve Ölü Doğum

Diyabetik kadınlarda spontan düşük oranı %17'ye kadar çıkmaktadır (23). Kötü glisemik kontrolü olan gebelerde diyabet yaşamla bağdaşmayan konjenital malformasyon riskinde artışa bağlı düşüklere neden olmaktadır (24).

Diyabetik gebelerde ölü doğum riski normalden beş kat daha fazladır (25). Konjenital malformasyonların katkısı net olmamakla birlikte en büyük katkıyı kronik fetal hipoksi ve fetal asidozun yaptığı bilinmektedir (26). Fetal hiperinsülinemi nedeniyle hızlanan fetal metabolizma sonucunda artan oksijen ihtiyacının plasenta tarafından karşılanamaması ve glikolize hemoglobinin (HbA1c) oksijene affinitesinin daha fazla olması nedeniyle doku oksijenizasyonunun olumsuz etkilenmesi DAB'de asidoza yatkınlığı arttırmaktadır (26,27).

Perinatal Mortalite

Maternal kan şekerini normal sınırlarda tutmak için uygulanan tedavilere ve neonatal bakıma rağmen DAB'de perinatal mortalite diyabetle komplike olmayan gebeliklere göre iki kat daha yüksektir. Konjenital malformasyonlar, respiratuar distres sendromu (RDS), aşırı prematürite perinatal mortalitenin en önemli sebepleri arasındadır. Son on yılda perinatal bakımdaki gelişmeler diyabete bağlı intrauterin ölüm sıklığını azaltmakla birlikte intrapartum asfiksi ve fetal ölüm halen önemli sorun olmaya devam etmektedir (20).

Konjenital anomaliler

Konsepsiyon zamanı ve ilk trimesterde hiperglisemi, majör anomaliler ve spontan abortusa yol açan diyabetik embriyopatiye neden olur (28). Genel populasyonda %1-2 sıklığında görülen konjenital anomaliler özellikle gebelik öncesi kontrolsüz diyabeti olan anne bebeklerinde 4-8 kat daha fazladır (20). Diyabetik anne bebeklerinin en önemli perinatal ölüm nedeni konjenital anomalilerdir (29).

Bu bebeklerde konjenital anomalilerin yaklaşık üçte ikisini kardiyovasküler ve santral sinir sistemi anomalileri oluşturur (30). Diyabetik anne bebeklerinin %3-9'unda görülen kardiyovasküler malformasyonlar arasında en sık büyük arter transpozisyonu, çift çıkışlı sağ ventrikül, ventriküler septal defekt, trunkus arteriozus, triküspid atrezisi ve patent duktus arteriozus görülür (30,31). Anensefali ve spina bifida normal popülasyondan 13-20 kat daha siktir (30).

Küçük sol kolon sendromlu vakaların çoğunu diyabetik anne bebekleri oluşturur (32). Sakrum ve kısmen lomber vertebraların yetersiz gelişimi ile karakterize olan kaudal regresyon sendromu diyabetik anne bebeklerinde 200 kat daha sık görülmektedir (33).

Hipergliseminin hangi mekanizma ile embriyonik gelişimi olumsuz etkilediği kesin olarak bilinmemekle birlikte sorbitol ve serbest oksijen radikallerinin birikiminin, araşidonik asit ve myoinositol seviyelerindeki düşmenin gelişmekte olan dokuların vaskülarizasyonunu olumsuz etkilediği düşünülmektedir (20). Hayvan deneylerinde prostaglandin inhibitörleri, yüksek doz vitamin C ve E kullanımının dismorfogenezi engellediği görülmüştür (34,35). Gebeliğin erken döneminde HbA1c değerleri %7.1'in altında olan gebelerde konjenital anomalili bebek riski normal popülasyonla aynı düzeydedir (36).

Makrozomi

Diyabetle komplike olmuş gebeliklerin % 15-45'inde görülen makrozomi (doğum ağırlığının >90 persentil veya term bebekte >4000g olması), sezaryenle doğum ve önlenabilir doğum travmalarının ana nedenidir (37,38). Makrozomi bütün diyabet tiplerinde görülebildiği için ilk trimesterden çok ikinci ve üçüncü trimesterlerdeki metabolik kontrolden daha çok etkilendiği düşünülmektedir (20). Maternal hiperglisemiye yanıt olarak gelişen fetal hiperinsülinemi sonucu insüline duyarlı dokular olan karaciğer, yağ dokusu, kalp, adrenal bezler gibi organlar hipertrofi ve hiperplaziye uğrar. Maternal insülin rezistansı nedeniyle kullanımı azalan aminoasitler de fetal gelişimi hızlandırmaktadır (39). Fetüsün 24- 28. gebelik haftalarında başlayan ağırlık artışı 32. haftadan sonra hız kazanır (28). Gestasyonel diyabet varlığında plasentada GLUT-1 ekspresyonunun artması sonucu iyi kontrollü gestasyonel diyabetli anne bebeklerinde de makrozomi görülebilmektedir. Bu durumda anne kan şekeri düzeyi normal sınırlarda olsa bile fazla miktarda glukoz plasentadan bebeğe geçmektedir (40).

Doğum travması

Normal gebeliklerin %0.3-0.5'inde görülen omuz distosisi DAB'de 2-4 kat daha sık gelişmektedir (41). Diyabetik anne bebeklerinde abdominal ve interskapular alanlarda yağ birikimi sonucu göğüs/baş, omuz/baş oranında artış omuz distosisi riskini daha da arttırmaktadır (41). Omuz distosilerinin yarısı normal doğum ağırlıklı bebeklerin doğumunda oluşmakla birlikte 4000 g üstü bebeklerde bu sıklık 10 kat artmakta (%5-7), eğer annede diyabet varsa insidans %31'e kadar yükselmektedir (42). Bunun yanı sıra sefal hematoma, subdural kanama, fasiyal paralizi riski de DAB'de daha yüksektir (43).

Perinatal Asfiksi

Diyabetik anne bebeklerinin intrauterin ve/veya perinatal asfiksiye maruz kalma riski normal popülasyondan daha yüksektir (44). Doğum sırasında fetal kalp atımı anormalliklerinden düşük Apgar skoru ve intrauterin ölüme kadar geniş bir spektrumda etkilenebilirler. Maternal vasküler hastalık fetal hipoksi ve perinatal asfiksiye katkıda bulunabilir.

Respiratuar Distres Sendromu

Diyabetik olmayan anne bebeklerine göre daha sık prematürite ile dünyaya gelen DAB'de RDS daha sık görülmektedir (43). Prematüritenin yanı sıra fetal hiperinsülinemisinin, glukokortikoidleri inhibe ederek akciğer maturasyonunu engellediği ve RDS gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (45). Normal yenidoğanda 37. gestasyonel haftadan itibaren akciğer gelişimi tamamlanırken, DAB'de RDS riski 38.5 hafta sonrasında bile devam etmektedir. Bu nedenle çok acil fetal ve maternal endikasyonlar dışında 38.5 haftadan önce pulmoner matürite kanıtlanmadan doğum düşünülmemelidir (46). İyi kontrollü diyabeti olan anne bebeklerinde RDS sıklığı diyabeti olmayan anne bebeklerindeki kadar azalmaktadır (47,48).

Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Diyabetik anne bebeklerinde normalden 2-3 kat daha sık görülür (49). Diyabetik akciğerde sıvı klirensinin yetersiz olması ve diyabetik gebelere daha sık sezaryen uygulanması sorumlu olabilir (50).

Kardiyomiyopati

Kötü kontrollü diyabetik anne bebeklerinde miyokardiyumda kalınlaşma ve belirgin septal hipertrofi ile karakterize hipertrofik kardiyomiyopati DAB'nin %30'unda görülür (20). Septal hipertrofinin yol açtığı sol ventrikül çıkış darlığı mitral kapağın anterior sistolik hareketi ile daha da kötüleşebilir. Bebekler genellikle asemptomatik olmakla birlikte %5-10'unda solunum sıkıntısı ve kalp yetmezliği görülür (51). Fetal hiperinsülinemisinin insüline duyarlı olan miyokard hücrelerinde yağ ve glikojen depolanmasına yol açarak kardiyak hipertrofiye sebep olduğu düşünülmektedir (20). Hipertrofik kardiyomyopati özellikle kötü kontrollü DAB'nde gelişmekle birlikte iyi metabolik kontrollü DAB'nde de görülebilmektedir. Son yıllarda septal hipertrofisi olan DAB'nin annelerinde insülin benzeri büyüme faktörü-1'in yüksek saptanması bu faktörün hipertrofi gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir (52).

Semptomatik infantlara intravenöz sıvı desteği ve propranolol tedavisi uygulanabilir. Hipertrofik kardiyomyopati, insülin konsantrasyonu normal seviyeye düştükçe düzelmeye başlar ve genellikle 6-12 ay sonra ekokardiyografi bulguları normalleşir (51).

Bazı DAB’de perinatal asfiksi, hipokalsemi, hipoglisemi nedeniyle konjestif kalp yetmezliği görülür (20). Bu durum genellikle metabolik anormalliklerin düzeltilmesi ile birlikte hızla normale döner.

Hematolojik Sorunlar

Fetal hiperglisemi ve hiperinsülineminin kronik hipoksiye neden olarak eritropoetin üretiminin artmasına sebep olduğu ve bunun sonucunda polisiteminin geliştiği düşünülmektedir (53). Venöz hematokritin %65’in üzerinde olması olarak tanımlanan polisitemi DAB’nin %20-40’ında görülür (28). Neonatal polisitemi ve hiperviskosite varlığında dolaşımın yavaşlaması ile vital organlarda iskemi ve enfarkt gelişimine yol açabilir.

Eritropoez artışına bağlı olarak DAB’de ferritin düşer. Fetüsün plasentadan aldığı demiri artan eritropezi desteklemek üzere özellikle karaciğerde depolaması kalp ve beyin dokusunda demir eksikliğine neden olur. Myelinizasyon ve beyin enerji metabolizması için önemli olan demirin eksikliğine bağlı olarak DAB’de erken çocukluk döneminde bellek performansının olumsuz etkilendiği gösterilmiştir (54).

Diyabetik anne bebeklerinde kemik iliğinde kırmızı kan hücresi prekürsörlerinin artışı trombopoezi olumsuz etkileyerek trombositopeniye neden olabileceği gibi polisitemi de trombositopeni gelişimine katkıda bulunabilir (28).

Hiperbilirubinemi

Diyabetik anne bebeklerinin %11-29’unda hiperbilirubinemi gelişmektedir (49). Özellikle prematürite ve polisitemi primer katkıda bulunan nedenlerdir. Genellikle hafif orta derecededir.

Metabolik komplikasyonlar

Hipoglisemi

Kan şekerinin 40 mg/dl’nin altında olması olarak tanımlanan hipoglisemi diyabetik anne bebeklerinin %15-25’inde görülür (55). Etkilenmiş DAB’de doğumdan sonra ilk saatler içerisinde hipoglisemi görülmeye başlar. Bu nedenle bu bebeklerin doğumdan sonra hipoglisemi açısından yakından izlenmeleri gerekir. Makrozomik

DAB’de daha sık görülen hipoglisemi persistan hiperinsülinemi nedeniyle gelişir (56). Gebelik süresince diyabeti iyi kontrollü olan, öglisemik seyreden gebelerin bebeklerinde daha az rastlanmakla birlikte gebelikte sıkı glisemik kontrolün hipoglisemi riskini tamamen ortadan kaldırmadığı görülmüştür (57). Prematüre veya gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlıklı DAB de glikojen depolarının azlığı nedeniyle hipoglisemi açısından risk altındadırlar (58).

Hipokalsemi ve Hipomagnezemi

Diyabetik anne bebeklerinin %5-30’unda görülen hipokalsemi riski iyi glisemik kontrollü gebeliklerde azalmaktadır (49,59). Total serum kalsiyum konsantrasyonun 7 mg/dl, iyonize kalsiyumun 4 mg/dl’nin altında olması hipokalsemi olarak tanımlanır. Tipik olarak doğumdan 24-72 saat sonra görülür. Genellikle asemptomatik seyretmesi ve tedavisiz iyileşmesi nedeniyle rutin tarama önerilmez (49). Bununla birlikte tremor, letarji, nöbet, apne varlığında ve prematürite, asfiksi, solunum sıkıntısı tabloya eşlik ettiğinde kalsiyum düzeyine bakılması gerekir. Diyabetik gebelerde persistan kalsitonin yüksekliği olması ve paratiroid hormon (PTH) yanıtının sağlanamaması nedeniyle geliştiği düşünülmektedir (60). Genellikle yaşamın ilk üç gününde hipokalsemiye geçici hipomagnezemi (<1.5mg/dl) de eşlik eder. Diyabet nedeniyle idrarda magnezyum kaybedilmesi sonucunda oluşan maternal hipomagnezemiye sekonder geliştiği düşünülmektedir (60). Genellikle geçici ve asemptomatik olduğu için tedavi edilmesi gerekmez. Ancak hipomagnezemi PTH salınımı ve dokularda PTH yanıtını olumsuz etkilediği için hipomagnezemi tedavi edilmeden hipokalsemi düzeltilemeyebilir (61).

2.1.5 Diyabetik Anne Bebeğinin İzlemi

Rutin neonatal bakımın yanı sıra maternal hiperglisemi ile ilişkili komplikasyonların tedavi edilmesi gereklidir. Komplikasyonların riski gestasyonel yaş, doğum ağırlığı ve maternal hipergliseminin ciddiyetine göre değişmektedir. Konjenital anomaliler, doğum travmaları açısından tam fizik muayenenin yapılması gerekir. Kan şekeri takibine 30. dakikadan itibaren başlanmalı ve izlem ilk 24 saat doluncaya kadar devam etmelidir. Hipogliseminin engellenmesi için mümkün olduğunca erken beslenmeye başlanmalıdır. İlk 24 saatte kan şekerinde 40 mg/dl, 24 saatten sonra 50 mg/dl’nin altı değerler hipoglisemi olartak kabul edilir. Erken beslemeye rağmen sebat eden hipoglisemi varlığında IV glukoz infüzyonu başlanması gerekir. Semptomatik hipoglisemi durumunda 2cc/kg, %10 dekstrozu IV bolus ile müdahale edilmelidir.

Tedavi esnasında yakın kan şekeri takibi ile hiperglisemi gelişmesine izin verilmeyerek insülin sekresyonunda artışın önüne geçilmelidir (20).

Özellikle makrozomik infantlar polisitemi açısından doğumdan sonra ilk saatlerde venöz hematokrit ile değerlendirilmelidir. Hipokalsemi veya hipomagnezemi ile uyumlu semptomlar (tremor, konvüsiyon, letarji) görüldüğünde kan düzeylerinin kontrol edilmesi gerekir.

Siyanotik hastalar RDS, yenidoğanın geçici takipnesi, konjenital kalp hastalığı açısından değerlendirilmelidir.

2.1.6 Uzun Dönem Sonuçlar

Diyabetik anne bebeklerini uzun dönem verileri prenatal hiperglisemi maruziyetinin postnatal metabolik komplikasyonlara yol açtığını ve nörogelişimsel prognozu etkilediğini göstermektedir.

Genetik yatkınlığa bağlı olarak DAB’nde tip 1 ve 2 diyabet riski artmakla birlikte intrauterin metabolik çevrenin anormal olmasının da bu infantlarda ailede diyabet öyküsü ve vücut kitle indeksinden bağımsız olarak ileriki yaşlarda tip 2 diyabet gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir (62-64).

Fetal hiperinsülineminin fazla miktarda yağ depolanmasıyla vücut kitle indeksinde artış ve glukoz metabolizmasının olumsuz etkilenmesi ile obezite riskini arttırdığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelik öncesi diyabeti olan anne bebeklerinde makrozominin ilk yıl sonunda düzelmesine rağmen çocukluk döneminde obezitenin tekrarladığı ve glukoz toleransının bozulduğu görülmüştür (65,66). Benzer şekilde gebelikte diyabet gelişen anne bebeklerinde adolesan dönemde fazla kilolu olma, artmış bel çevresi ve açlık insülin düzeyleri, metabolik sendrom gelişimi açısından risk altında oldukları saptanmıştır (4).

İyi kontrollü DAB’de nörogelişimsel sonuçlar kontrollerle benzer olmakla birlikte kötü kontrollü olanlarda gelişimsel anormallikler daha sık görülmektedir. Bir çalışmada gebelikteki HbA1c düzeyleri ile 3 yaşındaki baş çevresi ölçümlerinin ters orantılı olduğu görülmüştür (5). Daha küçük baş çevresi entellektüel performansın olumsuz etkilenmesine yol açmaktadır. Başka bir çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde maternal keton konsantrasyonlarının 6-9 yaşlarındaki psikomotor gelişim ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (67).

2.2 D VİTAMİNİ

2.2.1 D Vitamininin Sentezi ve Metabolizması

Bir ön hormon olan D vitamininin biri cildin ultraviyole (UV) ışınlarına maruz kalması ile kolesterolün oksitlenme ürünü olan 7-dehidrokolesterol'den türeyen vitamin D3 (kolekalsiferol), diğeri bitkisel kaynaklı ergosterol'den türeyen vitamin D2 (ergokalsiferol) olmak üzere iki kaynağı vardır.

Hayvansal besinlerle alınan 7-Dehidrokolesterol (provitamin D3) 290-315 nm dalga boyundaki UV ışınlarının etkisiyle derinin stratum granulosum tabakasında kolekalsiferole (vitamin D3) dönüşür ve vitamin D bağlayıcı protein (DBP) ile karaciğere taşınır. Karaciğerde mikrozomal bir enzim olan 25- α hidroksilaz (CYP27) enzimi ile 25 (OH) vitamin D'ye dönüşür. Hidroksilasyonun %90'ı karaciğerde (CYP27A1, CYP2C11), %10'u fibroblast, böbrek, duodenum ve kemik gibi diğer dokularda (CYPA1) gerçekleşir. Konsantrasyonu 1,25(OH)₂D'nin yaklaşık 1000 katı olan 25(OH)D (Kalsidiol), vitamin D'nin dolaşımdaki major formudur. Biyolojik olarak aktif olmamakla birlikte yarı ömrünün 20 gün olması nedeniyle vücuttaki D vitamini deposunu en iyi yansıtan maddedir. DBP ile böbreğe taşınan 25 (OH) vitamin D proksimal tübül epitelinde, 1- α hidroksilasyona uğrayarak (1- α hidroksilaz, CYP27B1) 1,25 dihidroksikolekalsiferole (1,25(OH)₂D₃) dönüşür. Ayrıca meme dokusu, prostat, kolon, makrofajlar, epidermis ve paratiroid bezinde de 25(OH)D'nin, 1,25(OH)₂D₃'e dönüşebildiği gösterilmiştir. 1,25(OH)₂D₃ en aktif vitamin D metaboliti olmasına rağmen yarı ömrü çok kısa olduğu için (4-6 saat) vücuttaki D vitamini deposunu göstermek için iyi bir parametre değildir (68).

Paratiroid hormon ve düşük kalsiyum, fosfor düzeyleri 1- α hidroksilaz aktivitesini arttırarak 1,25 (OH)₂D₃ üretimini arttırır. Plazma kalsiyum ve fosfor seviyelerindeki artış ise CYP27B1 ekspresyonunu baskılayarak 1- α hidroksilaz aktivitesini inhibe eder. 1,25 (OH)₂D₃ düzeyinin yükselmesi ile 24 hidroksilaz (CYP24A1) enziminin salınımı artar. 24 hidroksilaz enzimi karaciğer ve böbreklerde 1,25 (OH)₂D₃'i inaktive ederek 24,25 (OH)₂D₃'e dönüştürür. 1,25 (OH)₂D₃'e göre suda daha iyi çözünen 24,25 (OH)₂D₃ idrar ve safra yoluyla atılır (68).

Aktif D vitamini, vücutta sentez edilmesi, bir yerde sentez edildikten sonra uzaktaki dokularda reseptörler aracılığıyla etki göstermesi, reseptörlerinin hücre

çekirdeğinde yerleşmesi ve geri bildirim kontrolünün olması gibi özellikleri nedeniyle bir vitaminden çok hormon gibi davranmaktadır.

2.2.2 D Vitamininin Etkileri

1,25 (OH)₂D₃, bir çok dokuda bulunan vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanarak etkilerini gerçekleştirir. Aktif vitamin D intestinal kalsiyum ve fosfor emilimini sağlayarak PTH ile birlikte organizmanın kalsiyum/fosfor dengesini düzenler. 1,25 OH₂D₃ kalsiyum taşıyıcı ve kanal genlerinin de (kalbindin) ekspresyonunu arttırarak böbrekten de kalsiyum ve fosfor geri emilimini arttırır. Vitamin D yeterli düzeye eriştiğinde PTH sentezi ve salınımı azalır (68).

D vitamini adaptif ve innate immün sistemi etkilemektedir. 1,25 (OH)₂D₃, T helper 1 (Th1) proliferasyonu inhibe ederken, T helper 2 (Th2) ve regülatuar T hücrelerinden sitokin salınımını indükler. Hayvan modellerinde vitamin D'nin romatoid artrit, tip 1 diyabet, inflamatuvar barsak hastalığı ve sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıkların supresyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (69,70).

Vaka-kontrol ve gözlemsel çalışmalar, vitamin D eksikliğinin artmış tip 2 diyabet riski ve gestasyonel diyabet ile ilişkili olduğunu desteklemektedir (6). Vitamin D, insülin salınımı ve/veya duyarlılığının düzenlenmesi üzerinden glukoz toleransı gelişiminde etkili olmaktadır (7). Pankreatik β hücrelerinde VDR ve lokal olarak 1,25 (OH)₂D₃ sentezlenmesini sağlayan 1- alfa hidroksilaz enzimi bulunmaktadır. VDR'ndeki polimorfizmin tip 1 ve 2 diyabetle ilişkili olduğu gösterilmiştir (71). Vitamin D eksikliği ve bozulmuş insülin duyarlılığı veya insülin salınımı gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitamin D düzeyi ve insülin duyarlılığı arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (72-74). D vitamininin insülin salgılanmasında rol aldığı düşünülmektedir. D vitamini β hücrelerinden insülin yapımını düzenlemekle birlikte proinsulin-insülin dönüşümünü de hızlandırır (75).

2.2.2.1 Vitamin D ve Gebelik

Gebelikte maternal fizyoloji fetüse kalsiyum geçişini kolaylaştıracak yönde değişir. Fetüs gelişimi süresince çoğunluğu üçüncü trimesterde olmak üzere 30g kalsiyuma ihtiyaç duyar. Paratiroid hormon ilişkili protein (Parathyroid hormone related protein, PTHrP) gebelikte artar. Fetal paratiroid bezi, miyometrium, plasenta, diğer fetal membranlardaki reseptörlere bağlanır. Böbrek ve plasentadaki 1-alfa hidroksilaz aktivitesini uyararak 1,25OH₂D₃ üretimini artmasına neden olur. 1,25OH₂D₃

seviyesindeki artış maternal PTH'nın düşmesine yol açar (76). Sonuç olarak maternal PTH biyoaktivitesi artmakla birlikte kalsiyum fetüse transfer edildiği ve idrarla kaybedildiği için serum kalsiyumu normal düzeylerde kalır.

Gebelikte maternal 1,25OH₂D₃ ilk trimestrden itibaren giderek yükselerek üçüncü trimesterde gebelik öncesi düzeyin iki katına ulaşır. Gebelik 1,25OH₂D₃ yıkımını etkilemez. Maternal kan düzeyindeki artış üretimin artmasıyla birlikte vitamin D bağlayıcı proteindeki artışa da bağlıdır (77). İnsan plasenta hücrelerinde VDR, CYP27B1, CYP24A1 saptanmış ve insan plasenta ve desidua hücrelerinin 1,25OH₂D₃ ve 24,25 OH₂D sentezlediği gösterilmiştir (78).

Literatürde bir çok çalışmada anne ve kordon kanında vitamin D düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür. Gebelik süresince fetal kalsiyum düzeyleri anneninkinden daha yüksek olmakla birlikte kord vitamin D konsantrasyonu maternal düzeyle hemen hemen aynıdır (79,80,81). Düşük vitamin D düzeyleri erken dönemde hipokalsemiye yol açarken ileriki aylarda raşitizm gelişimine neden olur.

Farklı ülkelerde değişmekle birlikte gebelik döneminde % 20-85 oranında vitamin D eksikliği görülmektedir (82). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu sıklık % 67.5-90 arasında değişmektedir (79,83).

Ciddi vitamin D eksikliğinin (<12.5 nmol/L), insülin rezistansı ve tip 2 diyabetle ilişkili olduğu gibi gestasyonel diyabetle de ilişkili bulunmuştur (84). Maternal vitamin D düzeyi ile açlık kan şekerinin ters orantılı olduğu görülmüştür (85). Vitamin D desteği verilen gestasyonel diyabetli hastalarda kan şekerinde farklılık olmamakla birlikte insülin seviyelerinin düştüğü görülmüştür (86).

Vitamin D eksikliği olan veya hamileliğinde eksiklik gelişen gebelerde preeklampsi yaklaşık 2.5 kat daha sık görülmektedir (87). Düşük VEGF ve yüksek proenflammatuar sitokin düzeyi preeklampsi ile ilişkilidir. Bu sitokinlerin regülasyonunda vitamin D de rol almaktadır (88-90).

2.2.2.2 Vitamin D'nin Fetüs ve Yenidoğan Üzerindeki Etkileri

Fetal vitamin D konsantrasyonunun maternal vitamin D düzeyine bağlı olduğu ve gebelikte normal maternal vitamin D düzeyinin fetüsün büyümesi ve kemik gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir. Bu etkilerin yanı sıra maternal vitamin D düzeyinin postnatal dönemde ve hayatın daha sonraki dönemlerinde iskelet sistemi dışında

nörogelişimsel ve immünolojik hastalıklara eğilim ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (8).

Maternal vitamin D düzeyinin infant kemik kütlesi/kemik mineral dansitesi üzerine etkileri in utero görülmeye başlanır. D vitamini seviyesi normal olan annelerin bebeklerinde kemik mineral içeriğinin daha yoğun olduğu, kesitsel tibia alanının daha geniş olduğu gösterilmiştir (91). Gebeliğin geç dönemindeki maternal vitamin D eksikliğinin, 9 yaşındaki kemik mineral yoğunluğunun düşük olmasıyla ilişkili olduğu görülmüştür (92). Postnatal vitamin D desteğinin kemik gelişimi ile ilgili sorunların kısmen düzelmesine yol açması intrauterin dönemde vitamin D eksikliğinin iskelet sisteminde kalıcı değişikliklere yol açtığının düşünülmesine neden olmaktadır. (93)

Düşük maternal vitamin D düzeyinin düşük doğum ağırlığı ve kısa boya neden olduğu, ilk bir yıldaki büyümeyi olumsuz etkilediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (94,95). Gestasyonel haftasına göre düşük doğum ağırlığının gelişiminde vitamin D reseptöründeki bazı tek nükleotid polimorfizmleri suçlanmaktadır (96).

Vitamin D seviyesi düşük olan yenidoğanlarda özellikle eşlik eden başka risk faktörlerinin de varlığında hipokalsemik nöbet geçirme riski artmaktadır (78). Vitamin D eksikliği hipokalsemi ile ilişkili ciddi dilate kardiyomyopati tablosuna yol açabilmektedir (78). Bu tablo vitamin D ve kalsiyum replasmanı ile düzeltilebilmektedir.

Kardiyak myositlerin nükleusunda ve t-tübul komşuluğunda VDR aktivitesi olduğu, myositlerde 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz bulunduğu gösterilmiştir (97,98). Erişkinlerde yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan hastalarda diyastolik disfonksiyon sıklığının arttığı görülmüştür (99). Literatürde rikets ve hipokalsemi ile ilişkili dilate kardiyomyopati, sistolik fonksiyonları bozulmuş pediatrik vakalar bildirilmiştir (9). Yenidoğanlarda bu konuda çalışma yapılmamış olmakla birlikte hayvan deneylerinde maternal vitamin D eksikliğinin myokardiyal hipertrofi ve disfonksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür (100,101).

Hayvan modellerinde vitamin D'nin in utero akciğer gelişiminin düzenlenmesine katkıda bulunduğu görülmüştür. (102). Klinik çalışmalarda, gebelikte vitamin D alımı ile yenidoğan döneminde alt solunum yolu enfeksiyonları, erken çocukluk döneminde tekrarlayan hışıltı ve astım gelişiminin ilişkili olduğu saptanmıştır. (83,103, 104).

Santral sinir sisteminde yaygın olarak VDR ve 1 alfa hidroksilaz aktivitesinin olduğu bilinmektedir (105). Hayvan deneylerinde maternal vitamin D eksikliğinin lateral ventriküllerde genişleme, sinir büyüme faktöründe azalma, nöronal yapı ve nörotransmitterler ile genlerin aktivitesinde azalmaya yol açtığı, hafıza ve öğrenmeyle ilgili sorunlara neden olduğu görülmüştür. (106, 107) Vitamin D eksikliği ile nöronal kök hücre çoğalması ve apoptosis arasındaki dengenin de bozulduğu saptanmıştır. (108)

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, Mart 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Neonatoloji kliniğinde yapıldı. Çalışma grubuna 75 veya 100g OGTT ile gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş olan diyabetik annelerin bebekleri alındı. Annesinde diyabet olmayan, çalışma grubundaki bebekler ile gestasyonel yaş ve ağırlıkları benzer yenidoğanlar kontrol olarak alındı. Konjenital anomalisi ve konjenital kalp hastalığı olan bebekler çalışmaya alınmadı. Araştırma için Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (Etik Kurul Tarih/No: 21.02.2012/ 2728). Çalışmaya alınan bebeklerin aileleri çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü onamları imzalatıldı.

Veri toplanması için, anne bilgileri (yaş, gebelik sayısı, eğitim durumu, gebelikte vitamin kullanımı, preeklampsi, HbA1c, diyabet için verilen tedavi), bebekle ilgili bilgiler (gestasyonel hafta, doğum şekli, vücut ağırlığı, laboratuvar ve klinik özellikler) ve bebeğin ekokardiyografik bulgularının yer aldığı bir form hazırlandı.

Kan Örneğinin Alınması

Kan örnekleri umbilikal korddan ya da bebeğe damaryolu açılırken jelli biyokimya tüplerine 1,5 ml kan örneği alındı. Örnekler, 5000 devirde, +4⁰C'de 5 dakika santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak çalışmanın yapılacağı güne kadar -30 ⁰C'de saklandı.

Vitamin D Çalışılması

Örnekler, kemilüminesan immün ölçüm yöntemi ile DiaSorin kiti (Diasorin Inc. Northwestern Ave-Stillwater, USA) kullanılarak Liaison cihazında, İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü, Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

Ekokardiyografik İnceleme

Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ekokardiyografik incelemeleri ilk 24-72 saat arasında, sedasyon uygulamadan, sırtüstü pozisyonda ve bebekler sakin durumdayken Philips EnVisor C HD (Royal Philips Electronics, Amsterdam, Netherlands) cihazıyla, 7.5 Mhz transducer kullanılarak yapıldı. Tüm incelemeler aynı pediatrik kardiyolog tarafından gerçekleştirildi. Kalbin yapısal anormalliklerini incelemek için iki boyutlu inceleme tamamlandıktan sonra, ardışık M-mod, iki-boyutlu ve Doppler ekokardiyografik incelemeler ile hemodinamik işlevler değerlendirildi.

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti'nin önerilerine uygun olarak M-mod ekokardiyografi ile kenardan-kenara metodu kullanılarak sol ventrikül diyastol sonu (LVEDd) ve sistol sonu çapları (LVEDs), sistol ve diyastol sonu sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWs, LVPWd), sistol ve diyastolde interventiküler septum kalınlığı (IVSs, IVSd) ölçüldü (109). Sol ventrikül kütlesi (LVM) hesaplanarak, Haycock formülü ile hesaplanan vücut yüzey alanına (VYA) oranlandı. $LVM (g) = 0,8 \times \{1,04 \times (LVDD + IVSD + PWD)^3 - LVDD^3\} + 0,6$, $VYA = 0,024265 \times \text{boy (cm)}^{0,725} \times \text{ağırlık (kg)}^{0,725}$ formülü ile hesaplandı (110, 111). Sol ventrikül kitlesi ve diyastol sonu volüm oranına (LVM/EDV) bakıldı.

Sistolik performansın değerlendirilmesi: Fraksiyonel kısalma (FS) hesaplanması için standart formül $FS(\%) = 100 \times (LVDD - LVDS) / LVDD$ kullanıldı. Parasternal kısa eksen planında, papiller kas seviyesinde diyastol sonu ve sistol sonunda endokardiyal sınır içinde kalan alanlar (ESA, EDA) ölçülerek bütün sol ventrikül duvar hareketini yansıtan fraksiyonel kısalma alanı (FSA) hesaplandı. $FSA(\%) = 100 \times (EDA - ESA) / EDA$ formülü kullanıldı.

Diyastolik fonksiyon ölçümü: Sol ve sağ ventrikülün ayrı ayrı diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla apikal dört boşluk pozisyonunda, PW Doppler ile, mitral ve triküspit kapaklardan diyastol esnasındaki akım hızları olan erken sol ve sağ ventriküler zirve akım hızı (E, cm/s), atriyal fazdaki sol ve sağ ventrikül zirve akım hızı (A, cm/s), E/A oranı, erken dolum esnasındaki deselerasyon süresi (DT, milisaniye) ölçüldü

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test; üç ve üzeri olan grupların karşılaştırmalarında Oneway Anova test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Tukey HSD test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U test; üç ve üzeri olan grupların karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden çıkan grubun tespitinde Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi, Fisher's Exact test ve

Yates Continuity Correction test kullanıldı. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

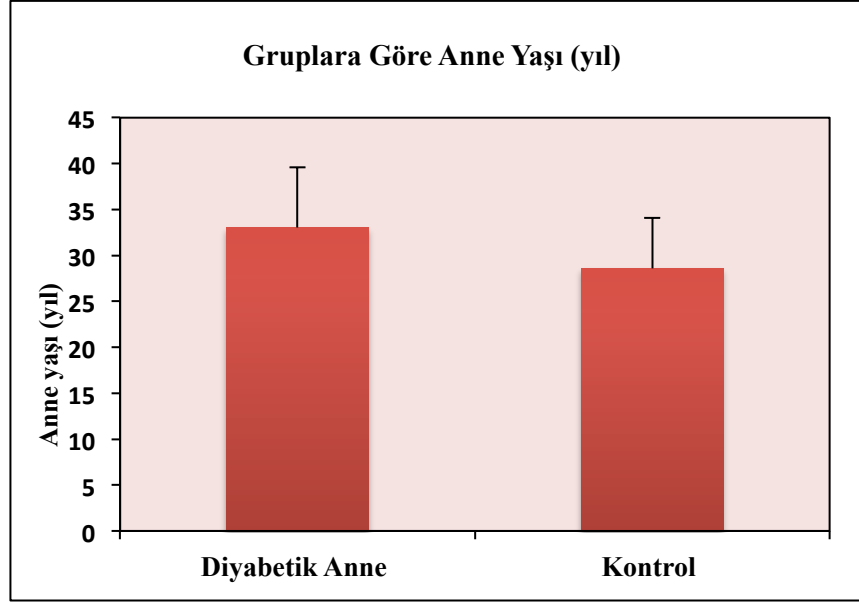
4. BULGULAR

Çalışma, Mart 2011-Mayıs 2012. tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Neonatoloji Kliniği'nde yapılmıştır. Çalışma grubu için 52 diyabetik anne bebeği, kontrol grubu için annesinde diyabet olmayan 53 yenidoğan çalışmaya alındı.

Tablo 1: Annelere ilişkin genel özellikler

	Diyabetik Anne (n=52)	Kontrol (n=53)	<i>p</i>
^a Anne Yaşı (yıl) ; <i>Ort±SD</i>	33,02±6,56	28,60±5,47	0,001*
^d Gebelik Sayısı; <i>Medyan (Min-Max)</i>	3 (1-6)	2 (1-7)	0,388
^c Preeklampsi; <i>n (%)</i>	14 (26,9)	0 (0)	0,001*
^b Polihidramnios; <i>n (%)</i>	3 (5,8)	0 (0)	0,118
^c Gebelikte Vitamin Kullanımı	25 (48,1)	17 (32,1)	0,140
^c Eğitim; <i>n (%)</i>	İlkokul	31 (59,6)	0,614
	Lise	21 (40,4)	
^a <i>Student t Test</i>	^b <i>Fisher's Exact Test</i>	[*] <i>p<0,01</i>	
^c <i>Yates Continuity Correction</i>	^d <i>Mann Whitney U Test</i>		

Gruplara göre annelerin yaşları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Diyabetik annelerin yaş ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksektir (Tablo 1, Şekil 1).



Şekil 1: Grupların anne yaşı ortalamasının şematik görünümü

Annelerin gebelik sayıları, eğitim düzeyleri, polihidramnios ve gebelikte vitamin kullanım oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara göre preeklampsi görülme oranları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0,01$). Kontrol grubu annelerde hiç preeklampsi görülmezken diyabetik annelerin %26,9’unda ($n=14$) preeklampsi görülmektedir.

Diyabetik annelerin %3,8’inin ($n=2$) herhangi bir tedavi almadığı, tedavi uygulanan 50 (%96,2) diyabetik annenin %68’inin ($n=34$) diyet ve %32’sinin ($n=16$) ise insülin tedavisi aldığı görüldü. Diyabetik annelerin HbA1c ölçümleri ortalaması $6,43\pm1,47$ g/dL idi.

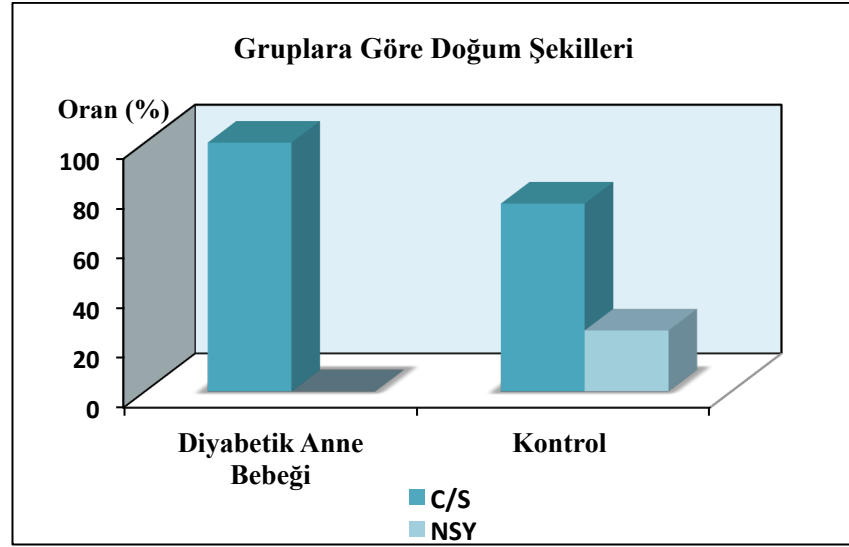
Tablo 2: Gruplara göre genel özelliklerin değerlendirmeleri

		Diyabetik Anne Bebği (n=52)	Kontrol (n=53)	<i>p</i>
^c Cinsiyet; <i>n (%)</i>	Erkek	31 (%59,6)	41 (%77,4)	0,080
	Kız	21 (%40,4)	12 (%22,6)	
Doğum Haftası; Ort±SD		35,92±2,92	36,40±3,33	0,441
^aDoğum Ağırlığı (gr); Ort±SD		3112,21±1165,48	3054,06±1089,94	0,792
^cLGA; <i>n (%)</i>		17 (%32,7)	16 (%30,2)	0,947
^bSGA; <i>n (%)</i>		5 (%9,6)	1 (%1,9)	0,113
^cAGA; <i>n (%)</i>		30 (%57,7)	36 (%67,9)	0,377
^aBoy (cm); Ort±SD		47,25±4,97	47,62±5,16	0,707
^aBaş Çevresi (cm); Ort±SD		33,27±2,67	33,06±2,50	0,675
^c Doğum Şekli; <i>n (%)</i>	C/S	52 (%100)	40 (%75,5)	0,001*
	NSY	0 (%0)	13 (%24,5)	
^b5.dk APGAR ≤ 5		2 (%3,8)	1 (%1,8)	0,618
^cAntenatal Steroid Kullanımı		9 (%17,3)	8 (%15,1)	0,966

^aStudent *t* Test^bFisher's Exact Test^cYates Continuity Correction**p*<0,01

Gruplara göre bebeklerin cinsiyet dağılımları, doğum haftaları ve doğum ağırlıkları, boy ve baş çevresi ölçümleri, 5.dk Apgar skorları, antenatal steroid kullanım oranları ve LGA, SGA, AGA bebeklerin dağılımları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (*p*>0,05, Tablo 2).

Bebeklerin doğum şekilleri dağılımları arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptanmıştır (*p*<0,01). Diyabetik anne bebeklerinin tamamı sezaryenle doğarken, kontrol grubundaki bebeklerin %75,5'i (*n*=40) sezaryenle doğmuştur (Tablo 2, Şekil 2).



Şekil 2: Gruplara göre doğum şekilleri dağılımı

Her iki grupta da bebeklerin hastaneye yatış dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Hastaneye yatırılan 88 bebeğin %48,6'sı ($n=41$) DAB ve %53,4'ü ($n=47$) kontrol grubu olup; gruplara göre bebeklere konulan hipoglisemi, polisitemi, hiperbilirubinemi, prematürite, RDS, TTN, pnömoni, dehidratasyon ve selülit tanısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Gruplara göre sürfaktan dozu ve mekanik ventilasyon oranlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Diyabetik anne bebeklerinde 9 (%17,3) olguya, $1,22\pm0,67$ gün süreyle; kontrol grubunda ise 3 (%5,7) olguya, $2,67\pm1,15$ gün süreyle SIMV uygulanmıştı. Diyabetik anne bebeklerinde 20 (%38,5) olguya, $1,55\pm0,99$ gün; kontrol grubunda ise 15 (%28,3) olguya, $1,87\pm1,12$ gün CPAP uygulanmıştı. Gruplara göre SIMV ve CPAP uygulama oranları ve süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$). Diyabetik anne bebeklerinde 27 (%51,9) olguya, $3\pm2,92$ gün; kontrol grubunda ise 33 (%62,3) olguya, $2,55\pm3,73$ gün oksijen desteği verilmiştir. Gruplara göre oksijen desteği verilme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 3).

Gruplara göre sepsis görülme oranları, antibiyotik kullanımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken ($p>0,05$); sepsis görülen olguların dağılımları Tablo 3'te görülmektedir.

Her iki gruptaki bebeklerin hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 3).

Tablo 3:Gruplara göre klinik özelliklere ilişkin değerlendirmeler

	Diyabetik Anne Bebeği (n=52)	Kontrol (n=53)	<i>p</i>	
^c Hastaneye yatış <i>n (%)</i>	41 (78,8)	47 (88,7)	0,270	
Yatış nedeni Tanı; <i>n (%)</i>				
^b Hipoglisemi	3 (7,3)	1 (2,1)	0,335	
^b Polisitemi	1 (2,4)	1 (2,1)	1,000	
^b Hiperbilirubinemi	4 (9,8)	6 (12,8)	0,745	
^c Prematürite	6 (14,6)	5 (10,6)	0,809	
^c RDS	7 (17,1)	6 (12,8)	0,728	
^c TTN	16 (39,0)	22 (46,8)	0,603	
^b Pnömoni	4 (9,8)	4 (8,5)	1,000	
^b Dehidratasyon	0 (0)	1 (2,1)	1,000	
^b Selülit	0 (0)	1 (2,1)	1,000	
^c Süfaktan Dozu; <i>n (%)</i>	8 (15,4)	4 (7,5)	0,339	
^c Mekanik Ventilasyon; <i>n (%)</i>	19 (36,5)	15 (28,3)	0,488	
^c SIMV (gün)	<i>n (%)</i>	9 (17,3)	3 (5,7)	0,117
	<i>Ort±SD (Medyan)</i>	1,22±0,67 (1)	2,67±1,15 (2)	
^c CPAP (gün)	<i>n (%)</i>	20 (38,5)	15 (28,3)	0,370
	<i>Ort±SD (Medyan)</i>	1,55±0,99 (1)	1,87±1,12 (1)	
^c Oksijen desteği (gün)	<i>n (%)</i>	27 (51,9)	33 (62,3)	0,382
	<i>Ort±SD (Medyan)</i>	3,00±2,92 (2)	2,55±3,73 (2)	
^b Sepsis; <i>n (%)</i>	5 (9,6)	4 (7,5)	0,741	
	Erken (n=6)	3 (60,0)	3 (75,0)	
	Geç (n=2)	1 (20,0)	1 (25,0)	
	E+G (n=1)	1 (20,0)	0 (0)	
^c Antibiyotik kullanımı; <i>n (%)</i>	7 (13,5)	9 (17,0)	0,818	
^c Fototerapi; <i>n (%)</i>	14 (26,9)	11 (20,8)	0,608	
^d Yatış süresi; <i>Ort±SD (Medyan)</i>	11,36±12,31 (6)	10,43±11,37 (6)	0,713	

^aStudent *t* Test

^bFisher's Exact Test

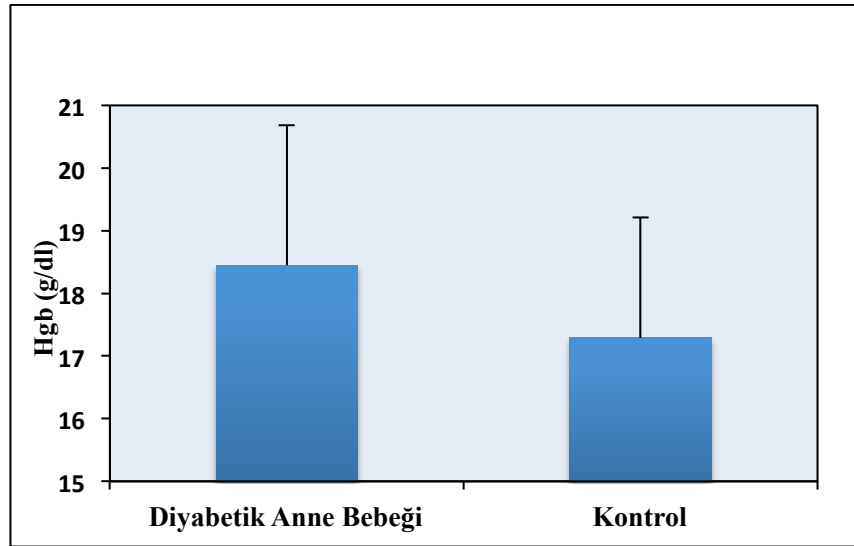
^cYates Continuity Correction

^dMann Whitney U Test

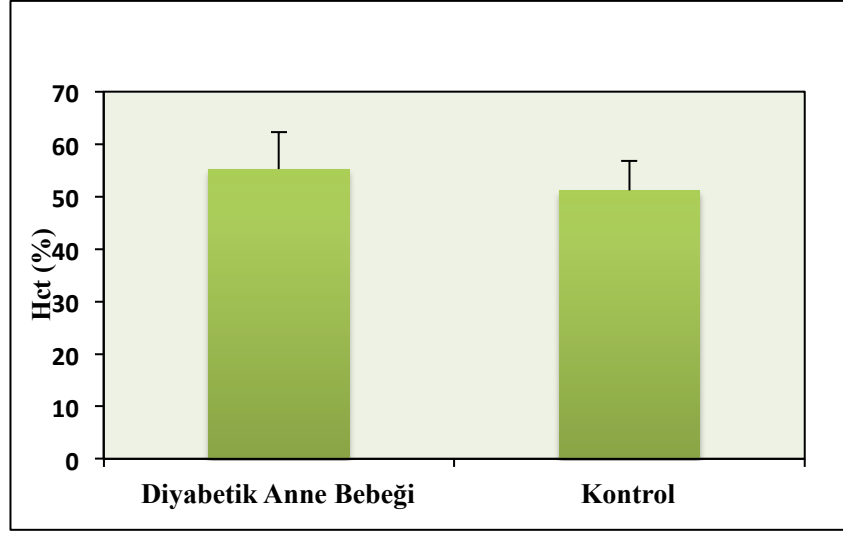
Gruplara göre bebeklerin hemoglobin ve hematokrit düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$, Tablo 4, Şekil 3 ve 4). Diyabetik anne bebeklerinde 6 hastada (%11,8), kontrol grubunda 1 hastada (%1,8) polisitemi saptandı ($p=0.06$).

Tablo 4: Grupların laboratuvar bulgularına ilişkin değerlendirmeler

	Diyabetik Anne Bebeği	Kontrol	
	(n=52)	(n=53)	p
	(Ort±SD)	(Ort±SD)	
Hemoglobin (g/dl)	18,45±2,23	17,29±1,92	0,005**
Hematokrit (%)	55,25±7,09	51,15±5,68	0,001**
Trombosit ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	192,79±66,67	216,81±69,21	0,039*
Kalsiyum (mg/dl)	8,03±1,00	8,70±0,84	0,002**
Magnezyum (mg/dl)	2,11±0,47	2,04±0,20	0,433
<i>Student t Test</i>	**$p<0,01$	*$p<0,05$	

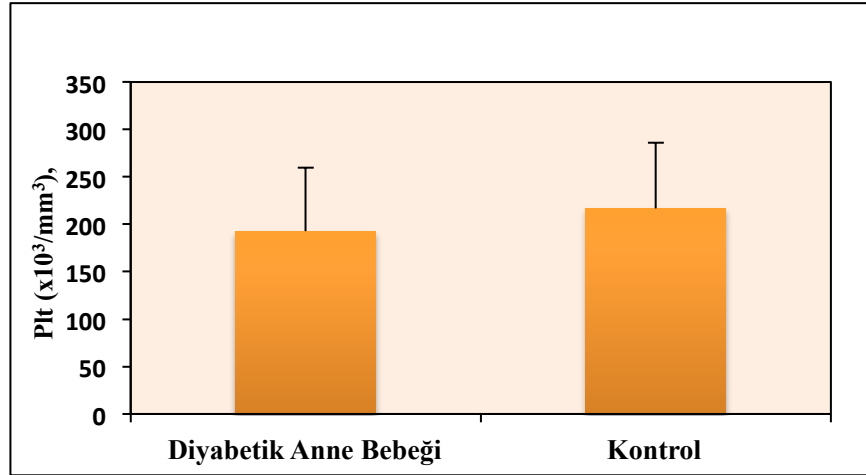


Şekil 3: Gruplara göre hemoglobin düzeyleri değişimi



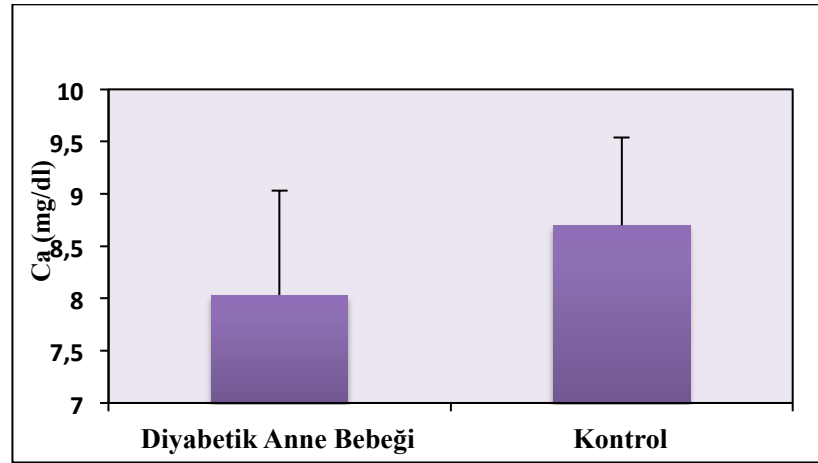
Şekil 4: Gruplara göre hematokrit düzeyleri değişimi

Gruplara göre bebeklerin trombosit düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Diyabetik anne bebeklerinin trombosit ölçümleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (Şekil 5).



Şekil 5: Gruplara göre trombosit düzeyleri değişimi

Gruplara göre bebeklerin kalsiyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık saptandı ($p<0,01$). Diyabetik anne bebeklerinin kalsiyum ölçümleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşüktü (Şekil 6). Gruplara göre bebeklerin magnezyum düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).



Şekil 6: Gruplara göre kalsiyum düzeyleri değişimi

Gruplara göre bebeklerin vitamin D düzeyleri, vitamin D eksikliği ve yetersizliği görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 5).

Tablo 5: Gruplara göre Vitamin-D değerlendirmeleri

	Diyabetik Anne Bebeği (n=52)	Kontrol (n=53)	<i>p</i>
D vitamini (ng/ml); Ort±SD	10,72±6,02	10,18±6,14	^a 0,651
Eksikliği; n (%)			
<20 mg/ml	48 (92,3)	47 (88,7)	^b 0,741
<10 ng/ml	26 (50,0)	29 (54,7)	^c 0,773
10-20 ng/ml	22 (42,3)	18 (34,0)	^c 0,497
Yetersizliği; n (%)			
20-32 ng/ml	4 (7,7)	6 (11,3)	^b 0,751

^aStudent t Test ^bFisher's Exact Test ^cYates Continuity Correction

Diyabetik anne bebeklerinin %75,0'sinin (n=39), kontrol grubun ise %86,8'inin (n=46) ekokardiyografi bulguları normaldi. Gruplara göre olgularda ekokardiyografi bulgularından PFO, septal hipertrofi ve hipertrofik KMP görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$).

Gruplara göre IVSs, LVPWd, LVM, LVM/BSA ve EDV ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); DAB'nin IVSd, LVPWs ve LVM/EDV ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$, Tablo 6, Şekil 7 ve 8).

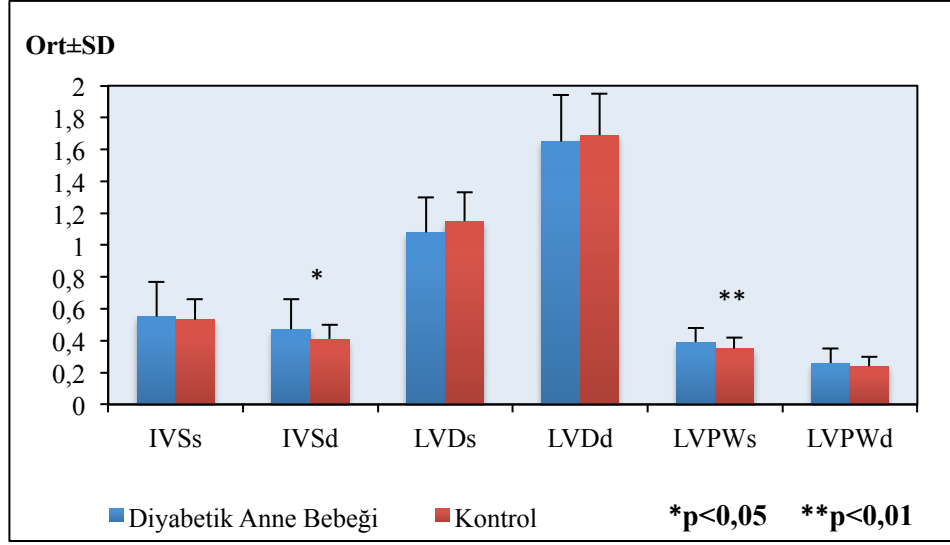
Tablo 6: Gruplara göre ekokardiyografi bulgularına ilişkin değerlendirmeler

	Diyabetik Anne Bebeği (n=52)	Kontrol (n=53)	<i>p</i>
	n (%)	n (%)	
^c PFO	6 (%11,5)	6 (%11,3)	1,000
^b Septal hipertrofi	1 (%1,9)	0 (%0)	0,495
^b Hipertrofik KMP	1 (%1,9)	0 (%0)	0,495
	Ort±SD	Ort±SD	
^a IVSs (cm)	0,56±0,24	0,53±0,13	0,509
^a IVSd (cm)	0,48±0,22	0,41±0,10	0,026*
^a LVPWs (cm)	0,39±0,10	0,35±0,07	0,006**
^a LVPWd (cm)	0,26±0,09	0,24±0,06	0,068
^a LVM (g)	9,45±6,35	7,68±2,81	0,070
^a EDV (ml)	5,18±2,72	4,72±2,32	0,343
^d LVM/ EDV; (Medyan)	1,97±1,07 (1,74)	1,82±0,58 (1,82)	0,818
Sistolik İşlevler			
^a EF	0,62±0,10	0,61±0,11	0,852
^a FS	33,37±5,89	31,99±5,30	0,212
^a FSA	47,65±8,10	47,18±8,80	0,780
^a SV (ml)	3,33±1,83	3,04±1,75	0,416
^a CO (L/dk)	0,46±0,25	0,40±0,21	0,203
Diyastolik İşlevler			
Sol Ventrikül			
^a Em (cm/sn)	40,17±9,51	44,49±11,63	0,040*
^a Am (cm/sn)	48,37±12,93	47,16±9,96	0,592
^d Em/ Am; (Medyan)	0,86±0,20 (0,79)	0,96±0,24 (0,88)	0,031*
^a DTm-msn	68,63±20,01	66,21±17,84	0,516
Sağ ventrikül			
^a Et (cm/sn)	32,31±7,70	35,40±8,08	0,048*
^a At (cm/sn)	52,38±9,99	54,21±9,32	0,336
^d Et/ At; (Medyan)	0,62±0,12 (0,62)	0,65±0,11 (0,66)	0,207
^a DTt-msn	60,06±14,39	59,55±14,24	0,856

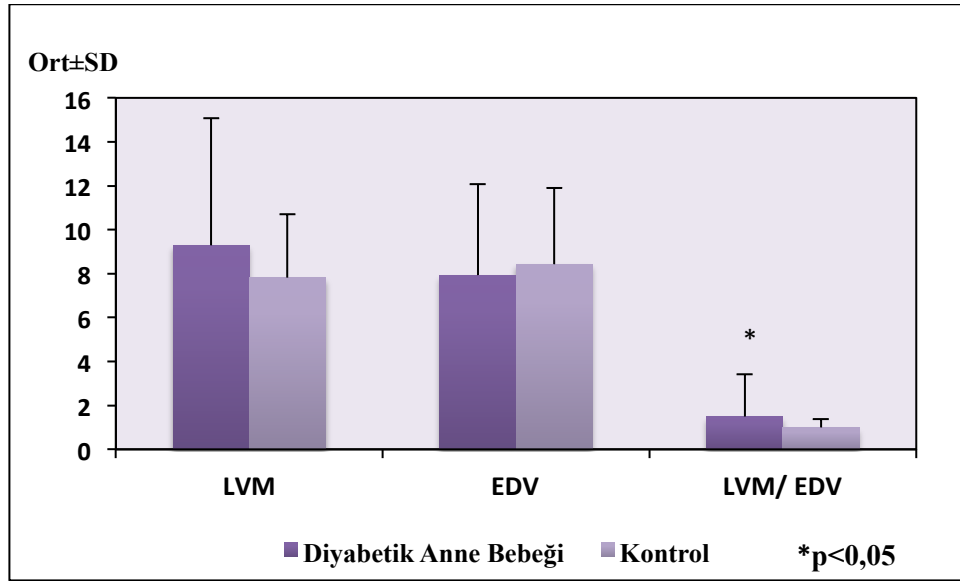
^aStudent t Test ^bFisher's Exact Test ^cYates Continuity Correction

^dMann Whitney U Test

* $p<0,01$



Şekil 7: Gruplara göre ekokardiyografi parametreleri dağılımı



Şekil 8: Gruplara göre LVM, EDV, LVM/EDV parametreleri dağılımı

Gruplara göre olguların sistolik işlevlerini gösteren EF, FS, FSA, SV ve CO istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p>0,05$).

Diyastolik işlevlerin değerlendirilmesinde olguların mitral kapak geç doluş zirve hızı (Am), DT, triküspid kapak geç doluş zirve hızı (At), Et/At ve DT arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0,05$); diyabetik anne bebeklerinin mitral kapak diyastolik erken doluş zirve hızı (Em), triküspid kapak diyastolik erken

doluş zirve hızı (At) ve Em/Am oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0,05$).

Tablo 7: Gruplara ekokardiyografik ölçümlerin vücut yüzey alanına (VYA) oranına ilişkin değerlendirmeler

	Diyabetik Anne Bebeği	Kontrol	
	(n=52)	(n=53)	p
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
IVSs/ VYA	2,69±0,71 (2,64)	2,66±0,56 (2,55)	0,974
IVSd/ VYA	2,33±0,66 (2,24)	2,05±0,48 (1,93)	0,011*
LVPWs/ VYA	2,00±0,50 (1,96)	1,77±0,38 (1,66)	0,010*
LVPWd/ VYA	1,32±0,36 (1,21)	1,21±0,35 (1,13)	0,097
LVM/ VYA	43,25±18,72 (38,24)	37,11±8,50 (37,20)	0,268
EDV/ VYA	24,35±9,24 (23,15)	22,39±8,23 (20,31)	0,243
Sistolik fonksiyonlar			
SV/ VYA	15,58±6,67 (14,11)	14,38±6,84 (12,24)	0,221
CO/ VYA	2,18±0,91 (1,97)	1,92±0,74 (1,70)	0,127
<i>Mann Whitney U Test</i>	*$p<0,05$		

Gruplara göre IVSs/VYA, LVPWd/VYA, LVM/VYA ve EDV/VYA ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); diyabetik anne bebeklerinin IVSd/VYA ve LVPWs/VYA ölçümlerinin kontrol grubuna göre yüksek saptanması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Gruplara göre sistolik işlevlerden SVI/VYA ve CO/VYA ölçümleri de istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 8: Hipertrofik kardiyomyopati ve septal hipertrofili iki olgu çıkarıldığında gruplara göre ekokardiyografi bulgularına ilişkin değerlendirmeler

	Diyabetik Anne Bebeği	Kontrol	^a <i>p</i>
	(n=50)	(n=53)	
	Ort±SD	Ort±SD	
IVSs/ VYA	2,62±0,58 (2,56)	2,66±0,56 (2,55)	0,782
IVSd/ VYA	2,26±0,52 (2,24)	2,05±0,48 (1,93)	0,023*
LVPWs/ VYA	1,99±0,51 (1,93)	1,77±0,38 (1,66)	0,016*
LVPWd/ VYA	1,29±0,34 (1,19)	1,21±0,35 (1,13)	0,170
LVM/ VYA	41,17±14,51 (37,51)	37,11±8,50 (37,20)	0,428
EDV/ VYA	24,62±9,32 (23,42)	22,39±8,23 (20,31)	0,185
^b LVM/ EDV; (Medyan)	1,83±0,77 (1,72)	1,82±0,58 (1,82)	0,557
Sistolik işlevler			
EF	0,61±0,10	0,61±0,11	0,986
FS	33,23±5,91	31,99±5,30	0,269
FSA	47,65±7,98	47,18±8,80	0,777
SV/ VYA	15,72±6,76 (14,51)	14,38±6,84 (12,24)	0,196
CO/ VYA	2,21±0,92 (1,99)	1,92±0,74 (1,70)	0,091
Diyastolik işlevler			
Sol Ventrikül			
Em (cm/sn)	40,42±9,48	44,49±11,63	0,055
Am (cm/sn)	48,18±12,70	47,16±9,96	0,649
^b Em/ Am; (Medyan)	0,86±0,20 (0,80)	0,96±0,24 (0,88)	0,056
DTm-msec	67,02±17,87	66,21±17,84	0,819
Sağ Ventrikül			
Et (cm/sn)	32,40±7,80	35,40±8,08	0,059
At (cm/sn)	52,56±10,10	54,21±9,32	0,393
^b Et/ At; (Medyan)	0,62±0,11 (0,62)	0,65±0,11 (0,66)	0,196
DTt-msec	59,92±14,50	59,55±14,24	0,897

^aStudent t Test

^bMann Whitney U Test

**p*<0,05

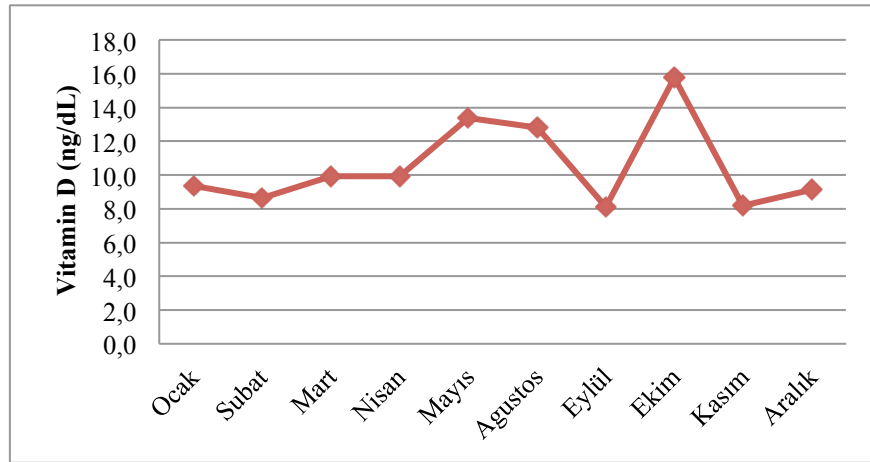
Diyabetik anne bebeği grubundaki hipertrofik kardiyomyopati ve septal hipertrofili olgular çıkarıldığında da DAB grubunun IVSd/ VYA ve LVPWs/ VYA ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksekti. Yine bu olgular çıkarıldığında DAB grubunun Em, Et ölçümleri kontrol grubuna göre daha uzun, Em/Am oranı daha düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 9: Doğum Mevsimine Göre Vitamin D Düzeyleri

	Kış-İlkbahar n=53	Yaz-Sonbahar n=52	p
^a Vitamin D düzeyi (ng/dL)	9,44±5,04	13,92±6,78	<0,01
^b Vitamin Kullanımı	18 (%34)	24 (%46)	0,16

^aPearson Ki-Kare Test ^bFisher's Exact Test

Yaz ve sonbaharda doğan bebeklerin vitamin D düzeyi (13,92±6,78 ng/dL), kış ve ilkbahar aylarında doğanlara (9,44±5,04 ng/dL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu(p=<0,01). Her iki gruptaki bebeklerin annelerinde vitamin kullanımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 9). Bebeklerin aylara göre vitamin D düzeyi ortalamaları Şekil 9'daki grafikte görülmektedir.

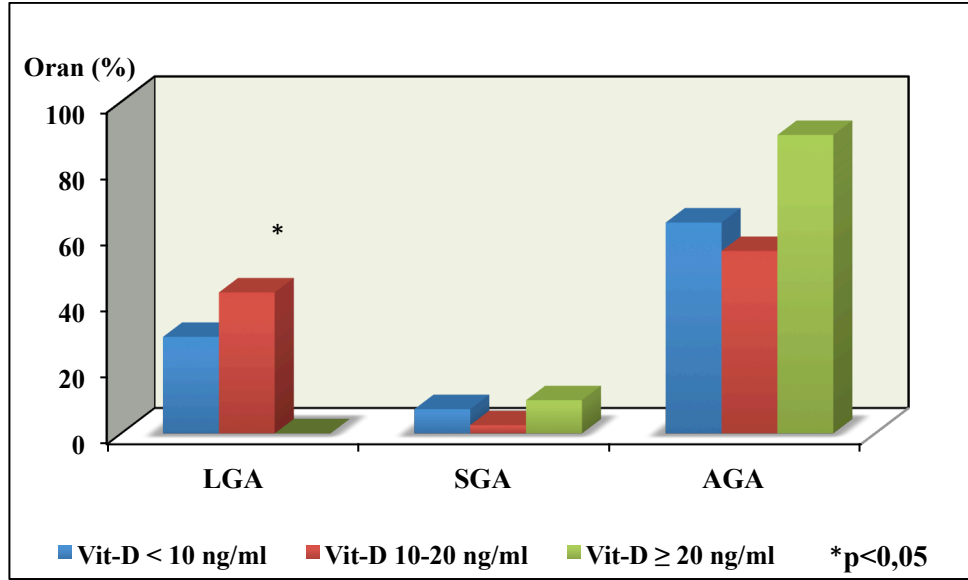
**Şekil 9: Bebeklerin aylara göre vitamin D düzeyi ortalamaları**

Vitamin-D düzeylerine göre bebeklerin doğum haftaları ve doğum ağırlıkları istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). LGA bebeklerin görülme oranları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0,05). LGA bebeklerin hepsinde vitamin d düzeyinin <20 ng/dl olduğu görüldü. Vitamin-D düzeylerine göre SGA ve AGA bebeklerin dağılımında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05, Tablo 10, Şekil 10). Vitamin-D düzeylerine göre bebeklerin

boy ölçümleri, baş çevresi ölçümleri, doğum şekilleri ve 5.dakika Apgar skorları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 10: Vitamin-D düzeylerine göre genel özelliklerin değerlendirilmesi

		Vitamin-D			<i>p</i>
		< 10 ng/ml (n=55)	10-20 ng/ml (n=40)	≥ 20 ng/ml (n=10)	
^a Doğum Haftası; <i>Ort±SD</i>		36,65±2,97	35,65±3,39	35,50±2,63	0,238
^a Doğum Ağırlığı; <i>Ort±SD</i>		3159,55±1059,83	3125,13±1275,61	2492,00±590,44	0,216
^c LGA; <i>n (%)</i>		16 (29,1)	17 (42,5)	0 (0)	0,035*
^c SGA; <i>n (%)</i>		4 (7,3)	1 (2,5)	1 (10,0)	0,508
^c AGA; <i>n (%)</i>		35 (63,6)	22 (55,0)	9 (90,0)	0,121
^a Boy; <i>Ort±SD</i>		47,98±4,73	47,33±5,68	44,90±3,38	0,205
^a Baş Çevresi; <i>Ort±SD</i>		33,42±2,35	33,00±2,97	32,40±2,06	0,459
^c Doğum Şekli; <i>n (%)</i>	C/S	46 (83,6)	37 (92,5)	9 (90,0)	0,420
	NSY	9 (16,4)	3 (7,5)	1 (10,0)	
^b 5.dk APGAR > 5		52 (94,5)	40 (100)	10 (100)	0,249
^a Oneway Anova Test		^b Kruskal Wallis Test			
^c Pearson Ki-Kare Test		* $p<0,05$			



Şekil 10: Vitamin-D düzeylerine göre LGA, SGA ve AGA dağılımları

Vitamin-D düzeylerine göre bebeklerin kalsiyum ve magnezyum düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$, Tablo 11).

Tablo 11: Vitamin-D düzeylerine göre bebeklerin laboratuvar bulgularına ilişkin değerlendirmeler

	Vitamin-D			<i>p</i>
	< 10 ng/ml	10-20 ng/ml	≥ 20 ng/ml	
	(n=55)	(n=40)	(n=10)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
Kalsiyum (g/dl)	8,36±0,99	8,36±1,04	8,61±0,63	0,792
Magnezyum (g/dl)	2,04±0,37	2,10±0,37	2,14±0,11	0,657

Oneway Anova Test

Tablo 12: Vitamin-D düzeylerine göre klinik özelliklere ilişkin değerlendirmeler

	Vitamin-D			<i>p</i>
	< 10 ng/ml (n=55)	10-20 ng/ml (n=40)	≥ 20 ng/ml (n=10)	
^a Hastaneye yatış; <i>n</i> (%)	47 (85,5)	32 (80,0)	9 (90,0)	0,664
^a Yatış nedeni Tanı; <i>n</i> (%)				
<i>Hipoglisemi</i>	2 (4,3)	1 (3,1)	1 (11,1)	0,591
<i>Polisitemi</i>	2 (4,3)	0 (0)	0 (0)	0,410
<i>Hiperbilirubinemi</i>	6 (12,8)	3 (9,4)	1 (11,1)	0,897
<i>Prematürite</i>	3 (6,4)	6 (18,8)	2 (22,2)	0,171
<i>RDS</i>	5 (10,6)	7 (21,9)	1 (11,1)	0,365
<i>TTN</i>	24 (51,1)	12 (37,5)	2 (22,2)	0,200
<i>PNömoni</i>	3 (6,4)	3 (9,4)	2 (22,2)	0,317
<i>Dehidratasyon</i>	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0,643
<i>Selülit</i>	1 (2,1)	0 (0)	0 (0)	0,643
^a Süpfaktan Dozu; <i>n</i> (%)	5 (9,1)	6 (15,0)	1 (10,0)	0,663
^a Mekanik Ventilasyon; <i>n</i> (%)	16 (29,1)	15 (37,5)	3 (30,0)	0,678
^a SIMV; <i>n</i> (%)	6 (10,9)	5 (12,5)	1 (10,0)	0,961
^a CPAP; <i>n</i> (%)	17 (30,9)	15 (37,5)	3 (30,0)	0,776
^a Oksijen desteği; <i>n</i> (%)	31 (56,4)	23 (57,5)	6 (60,0)	0,976
^a Sepsis; <i>n</i> (%)	4 (7,3)	4 (10,0)	1 (10,0)	0,883
Erken (n=6)	3 (75,0)	2 (50,0)	1 (10,0)	
Geç (n=2)	1 (25,0)	1 (25,0)	0 (0)	
E+G (n=1)	0 (0)	1 (25,0)	0 (0)	
^a Antibiyotik kullanımı; <i>n</i> (%)	7 (12,7)	7 (17,5)	2 (20,0)	0,740
^a Fototerapi; <i>n</i> (%)	14 (25,5)	7 (17,5)	4 (40,0)	0,300
^b Yatış süresi; <i>Ort±SD</i>	9,78±10,64 (5,5)	12,84±13,79 (7,0)	9,44±9,46 (7,0)	0,322
^a Pearson Ki-Kare Test	^b Oneway Anova Test			

Vitamin-D düzeylerine göre bebeklerin hastaneye yatış dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 12).

Hastaneye yatış yapan 88 bebeğin %53.4'ünün ($n=47$) vitamin D düzeyi “10 ng/ml'den az”, %36.4'ünün ($n=32$) “10-20 ng/ml” ve %10.2'sinin ($n=9$) “20 ng/ml ve üzeri” olup; vitamin D düzeylerine göre bebeklerin yatış tanısı oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$, Tablo 12).

Vitamin D düzeylerine göre sürfaktan dozu, mekanik ventilasyon, SIMV, CPAP ve oksijen desteği uygulama, hastaneye yatışının herhangi bir döneminde sepsis tanısı alma, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$, Tablo 12).

Vitamin-D düzeylerine göre IVSs/VYA, IVSd/VYA, LVPWs/VYA, LVPWd/VYA, LVM/VYA, EDV/VYA ve LVM/EDV, sistolik ve diyastolik fonksiyonlar için yapılan ölçümlerde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p>0,05$, Tablo 13).

Tablo 13: Vitamin-D Düzeylerine Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler

	Vitamin-D			^b <i>p</i>
	< 10 ng/ml (n=55)	10-20 ng/ml (n=40)	≥ 20 ng/ml (n=10)	
	Ort±SD	Ort±SD	Ort±SD	
IVSs/ VYA; (Medyan)	2,70±0,59 (2,62)	2,65±0,75 (2,49)	2,66±0,32 (2,75)	0,706
IVSd/ VYA; (Medyan)	2,17±0,55 (2,06)	2,27±0,68 (2,20)	1,94±0,27 (1,99)	0,399
LVPWs/VYA; (Medyan)	1,88±0,44 (1,84)	1,87±0,50 (1,83)	1,93±0,41 (1,69)	0,870
LVPWd/VYA; (Medyan)	1,24±0,36 (1,15)	1,29±0,36 (1,17)	1,31±0,30 (1,35)	0,633
LVM/ VYA; (Medyan)	40,24±12,62 (38,6)	40,84±18,50 (37,5)	36,90±7,87 (35,8)	0,821
EDV/ VYA; (Medyan)	23,99±9,05 (23,2)	22,00±7,99 (20,0)	25,31±10,15 (22,1)	0,482
LVM/EDV; (Medyan)	1,87±0,73 (1,78)	1,99±1,07 (1,81)	1,61±0,47 (1,63)	0,656
Sistolik fonksiyonlar				
^a <i>EF</i>	0,60±0,11	0,64±0,10	0,59±0,10	0,215
^a <i>FS</i>	33,46±5,92	32,04±5,18	30,88±5,36	0,273
^a <i>FSA</i>	47,16±9,22	48,01±8,06	46,44±5,11	0,829
SV/ VYA; (Medyan)	15,62±7,47 (13,94)	14,38±5,91 (13,16)	13,86±5,91 (12,54)	0,775
CO/ VYA; (Medyan)	2,07±0,84 (1,97)	2,05±0,88 (1,75)	1,97±0,72 (1,79)	0,890
Diyastolik Fonksiyonlar				
^a <i>Em</i>	43,54±11,49	40,13±9,84	44,75±10,03	0,243
^a <i>Am</i>	48,35±10,44	47,50±12,34	45,49±14,25	0,760
Em/Am; (Medyan)	0,92±0,25 (0,85)	0,87±0,20 (0,81)	1,02±0,19 (1,03)	0,215
^a <i>DTm-msec</i>	65,85±16,93	70,12±22,72	64,80±10,02	0,505
^a Oneway Anova Test	^b Kruskal Wallis Test		* <i>p</i> <0,05	** <i>p</i> <0,01

Tablo 14: Diyabetik Anne Bebeği Olmayan Olguların Vitamin D Düzeylerine Göre Ekokardiyografi Bulgularına İlişkin Değerlendirmeler

	Vitamin-D			<i>p</i>
	< 10 ng/ml	10-20 ng/ml	≥ 20 ng/ml	
	(n=29)	(n=18)	(n=6)	
	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	Ort±SD (Medyan)	
IVSs/ VYA	2,72±0,62 (2,55)	2,57±0,52 (2,54)	2,65±0,35 (2,75)	0,785
IVSd/ VYA	2,07±0,54 (1,92)	2,05±0,43 (2,08)	1,91±0,32 (1,97)	0,892
LVDs/ VYA	5,62±0,98 (5,46)	5,85±0,63 (5,93)	6,53±0,94 (6,59)	0,101
LVDd/ VYA	8,37±1,20 (8,12)	8,50±1,07 (8,39)	9,41±0,64 (9,46)	0,064
LVPWs/ VYA	1,76±0,40 (1,66)	1,74±0,36 (1,70)	1,85±0,34 (1,67)	0,716
LVPWd/ VYA	1,17±0,34 (1,09)	1,21±0,36 (1,13)	1,46±0,24 (1,47)	0,122
LVM/ VYA	38,38±8,63 (39,29)	34,28±7,73 (35,08)	39,47±9,35 (39,84)	0,256
EDV/ VYA	23,43±8,14 (21,87)	18,47±5,06 (18,39)	29,17±11,35(27,55)	0,038*
LVM/EDV	1,82±0,66 (1,78)	1,92±0,40 (1,90)	1,53±0,57 (1,56)	0,506
Sistolik İşlevler				
EF	0,60±0,11 (0,60)	0,64±0,10 (0,62)	0,59±0,12 (0,62)	0,602
FS	33,14±6,04 (34,0)	30,54±3,19 (30,0)	30,82±6,01 (30,4)	0,148
FSA	46,72±8,75 (47,0)	47,72±9,95 (45,9)	47,82±6,17 (47,7)	0,914
SV/ VYA	15,66±7,82 (13,8)	12,05±4,34 (11,2)	15,21±7,09 (12,5)	0,417
CO/ VYA	2,01±0,79 (1,87)	1,72±0,62 (1,50)	2,09±0,84 (1,77)	0,405
Diyastolik İşlevler				
Em	47,33±11,81 (46,5)	38,73±10,06 (38,6)	48,07±10,00 (47,9)	0,059
Am	49,65±8,49 (50,0)	44,02±10,86 (45,0)	44,53±12,17 (44,8)	0,192
Em/Am	0,97±0,27 (0,8)	0,89±0,20 (0,83)	1,10±0,14 (1,03)	0,128
DTm-msec	66,65±17,37 (64,0)	68,78±21,19 (62,5)	64,17±8,95 (61,0)	0,903
<i>Kruskal Wallis Test</i> *<i>p</i><0,05				

Diyabetik anne bebeği olmayan (Kontrol Grubu) olgularda vitamin-D düzeylerine göre IVSs/VYA, IVSd/VYA, LVDs/VYA, LVDd /VYA, LVPWs/VYA, LVPWd/VYA, LVM/VYA ve LVM/EDV ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermezken ($p>0,05$); EDV/VYA ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı

farklılık saptanmadı ($p < 0,05$). Farklılığı yaratan grubu belirlemek amacıyla yapılan ikili karşılaştırmalara göre; Vitamin-D düzeyi “10-20 ng/ml” olan olguların EDV/VYA ölçümleri Vitamin-D düzeyi “10 ng/ml ‘den az” ve “20 ng/ml ve üzeri” olan olgulardan anlamlı düzeyde düşüktü ($p = 0,044$; $p = 0,033$; $p < 0,05$). Vitamin-D düzeyi “10 ng/ml ‘den az” ve 20 ng/ml ve üzeri” olan olguların EDV/VYA ölçümleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,255$; $p > 0,05$).

Vitamin-D düzeylerine göre olguların EF, FS, FSA, SV/VYA, CO/VYA, Em, Am, Em/Am, DTm-msec ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemekteydi ($p > 0,05$, Tablo 14).

5. TARTIŞMA

Gestasyonel diyabet gebelikte en sık karşılaşılan komplikasyonlardan birisidir. Son yıllarda glukoz metabolizmasının daha iyi kontrol edilmeye başlanması, fetüsün gebelik süresince yakın izlemine rağmen perinatal mortalite ve morbidite halen diyabetik olmayan anne bebeklerine göre yüksektir (3). Bunlara ek olarak uzun vadede bu bebeklerin nörogelişimsel olarak yaşıtlarına kıyasla geri olduğu, metabolik anormallikler ve obezitenin daha sık geliştiği bilinmektedir (4,5).

Gestasyonel diyabet gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde fetüsün glukoz ihtiyacının karşılanması için plasentadan salınan hormonların neden olduğu insülin rezistansının tolere edilememesi sonucu gelişir (2). Gestasyonel diyabete preeklamps, polihidramnios, abortus, in utero ölüm gibi komplikasyonlar eşlik edebilir (3). Gebelikte insülin rezistansı ve preeklamps gelişimi arasında güçlü bir ilişki mevcuttur (OR 1,3-3,1) (112-114). Casey ve ark.'nın yaptığı çalışmada gestasyonel diyabeti olan kadınların % 17'sinde preeklamps geliştiği saptanmıştır (115). Preterm eylem, erken membran rüptürü, ablasio plasenta ve kordon sarkması riskini arttıran polihidramnios diyabetik gebelerin %10-20'sinde görülmektedir (20). Bizim çalışmamızda da diyabetik olmayan annelerin hiçbirisinde preeklamps ve polihidramnios görülmezken diyabetik annelerin %26.9'unda preeklamps, %5.8'inde polihidramnios olduğu saptandı. Gestasyonel diyabet varlığından bağımsız olarak yüksek anne yaşı, gebelik öncesi vücut kitle indeksi, gebelik süresince tartı alımı, sigara kullanımı preeklamps gelişimi için önemli risk faktörleridir (116). Diğer faktörlerin etkisi bilinmemekle birlikte bizim çalışmamızda GDM'li annelerin yaş ortalamasının kontrollere göre daha yüksek olması ($p<0,0001$) preeklamps sıklığının literatürden daha fazla saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir.

Gebelikte diyabetin etkin tedavisi diyet, yakın kan şekeri takibi ve diyetle hedef kan şekeri değerlerine ulaşamayan veya geç tanı alan hastalarda insülin uygulamasıdır. Uygun diyet programı ile kan şekerinde 15-20 mg/dl düşüş beklenmektedir. ADA kriterlerine göre hedef kan şekeri değerleri açlıkta ≤ 95 mg/dl, postprandial birinci saatte 140 mg/dl, postprandial ikinci saatte ≤ 120 mg/dl'dir (12). Bizim çalışmamızda diyabetik annelerin %68'ine diyet, %32'sine insülin tedavisi uygulanmıştır.

İkinci ve üçüncü trimesterde metabolik kontrolün yeterince sağlanamaması sonucu gelişen makrozomi DAB'nin %15-45'inde görülmektedir (37,38). Literatürle uyumlu olarak bizim hastalarımızın %32,7'si makrozomikti. Kontrol grubundaki makrozomi sıklığının (%30,2) hasta grubundakine yakın olması ekokardiyografik ölçümler için benzer doğum ağırlığı ve gestasyonel haftada doğan bebeklerin kontrol grubu olarak alınmasına bağlandı. Makrozominin önemli komplikasyonlarından birisi olan doğum travmasının hastaların hiçbirisinde görülmemesinde makrozomik bebeklerin doğumlarının sezaryen ile yapılmasının etken olduğu düşünüldü.

Doğumu takiben hiperinsülineminin devam etmesi, regülatuar hormonlar olan katekolamin ve glukagonun erken dönemde yeterince yükselmemesi sonucu gelişen hipoglisemi diyabetik anne bebeklerinin %15-25'inde görülür (55). Bizim çalışmamızda literatürden farklı olarak hipoglisemi bebeklerin %7.3'ünde görüldü. Çalışmaya alınan DAB'nin çoğunun hipoglisemi dışında çeşitli endikasyonlarla YYBÜ'ne yatırılarak erken dönemde sıvı desteği verilmesi nedeniyle potansiyel hipoglisemi vakalarının görülmediği düşünüldü.

Hipokalsemi, DAB'nin %5-30'unda görülür (49,59). Diyabetik gebede persistan kalsitonin yüksekliği, yetersiz PTH yanıtı, prematürite, hipomagnezemi ve asfiksi etiyolojide suçlanmaktadır. Bizim çalışmamızda da DAB'nin ortalama kalsiyum seviyesi ($8,03 \pm 1,00$ mg/dL) kontrol grubunun değerine göre ($8,7 \pm 0,84$ mg/dL) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,002$). Diyabetik anne bebeklerinden üç, kontrol grubundan bir hastaya hipokalsemi nedeniyle tedavi verildi.

Hiperglisemi ve hiperinsülinemi oksijen ihtiyacını ve tüketimini artırmakta, bunun sonucunda gelişen fetal hipoksemi de eritropoetin salınımını arttırarak polisitemiye neden olmaktadır. DAB'lerinde polisitemi sıklığı önceki yıllarda % 20-40 oranında görülürken gebe takibinin düzelmesi ve kan şekeri kontrolü ile % 12'lere gerilemiştir (28, 117). Bizim çalışmamızda DAB'nin hemoglobin ve hematokrit ölçümleri ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti. Literatüre benzer olarak DAB'nde 6 hastada (%11,8), kontrol grubunda 1 hastada (%1,8) polisitemi saptandı ($p=0,06$). Venöz hematokrit değeri %75 olan bir hastaya parsiyel kan değişimi uygulandı. Diyabetik anne bebeklerinde kemik iliğinde kırmızı kan hücresi prekürsörlerinin artışı ve polisiteminin trombositopeniye neden olabileceği

bilinmektedir (28). Bu çalışmadaki DAB grubunun trombosit değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,039$).

Diyabetik anne bebeklerinin %3-9'unda görülen kardiyovasküler malformasyonlar arasında en sık PDA %70, patent foramen ovale (PFO) %68, hipertrofik kardiyomiyopati %38, atrial septal defekt (ASD) %5, küçük muskuler ventrikuler septal defekt (VSD) %4, mitral kapak prolapsusu %2, büyük arterlerin D-transpozisyonu %1, hipoplastik sol kalp sendromu %1, pulmoner stenoz %1 ve fallot tetralojisi %1 oranında bildirilmiştir. (30,31,118). Bizim çalışmamızda 6 olguda (%11.5) PFO saptandı. İki DAB VSD tanısı aldığı için çalışmaya dahil edilmedi.

Fetal hiperinsülineminin insüline duyarlı olan miyokard hücrelerinde yağ ve glikojen depolanmasına yol açarak neden olduğu asimetrik septal hipertrofi DAB'lerinde en sık görülen kardiyak patolojilerden birisidir. Bu durum diyastolik disfonksiyon başta olmak üzere kalp fonksiyonlarında bozukluğuna neden olabilir. Diyabet kontrolü kötü olan gebelerin bebeklerinde %30'a varan sıklıkta görülebilir (20). Bizim hasta grubumuzda 1(%1,9) septal hipertrofi, 1(%1,9) hipertrofik kardiyomiyopati olmak üzere iki hastada kardiyak hipertrofi saptandı. Sadece iki hastada hipertrofi saptanmakla birlikte DAB'nin IVSd, LVPWs kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$, $p=0,01$). Bu iki hasta değerlendirmeden çıkarıldığında da anlamlı farklılığın devam ettiği görüldü ($p=0,023$, $p=0,016$). Sol ventrikül hipertrofisinin önemli göstergeleri olan LVM, LVM/VYA, LVM/EDV ölçümlerinin diyabetik anne bebeklerinde kontrollere göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve fraksiyonel kısalma (FS) miyokard kontraktilitesini her zaman doğru olarak yansıtmamasına rağmen miyokardın sistolik fonksiyonlarını ölçmede halen en sık olarak kullanılan yöntemlerdir (119). Bunlara ek olarak sol ventrikül duvarının bütününün hareketini yansıtan fraksiyonel kısalma alanı (FSA) da kullanılmaktadır (120). İskemiye maruz kalmamış, metabolik bozukluk ve çıkım yollarında daralma bulunmayan DAB'lerinde sistolik fonksiyon bozukluğu bildirilmemiştir. (120-122). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak M-mode ekokardiyografik incelemede, DAB ve kontrol grubunun EF, FS ve FSA ile

değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Ventrikül hipertrofisi, relaksasyonu ve kompliansını olumsuz etkileyerek diyastolik disfonksiyona neden olur. Hemodinamik olarak diyastol; ventriküler relaksasyon, hızlı kan doluşu, diastasis, ve atriyal kontraksiyondan oluşmaktadır. Kanın büyük bir kısmı erken fazda pasif akımla ventriküllere geçer, geriye kalan kısmın geç fazda atrial kasılma ile ventriküle geçişi sağlanır. Diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda azalmış miyokard kompliansı kanın pasif geçişine engel olduğu için kanın büyük bir kısmı atrial fazda ventriküllere dolar (123). Diyastolik fonksiyon, mitral ve triküspid kapaktan Doppler ile ölçülen hızlı ventriküler doluş tepe hızı (E), atrial kasılma sırasında ventriküler doluş tepe hızı (A), E/A oranı, deselerasyon süresi (zirve E dalgası bazal değere gerileyinceye kadar geçen süre, DT) ile değerlendirilebilir. Ventriküler dolumun %75-80'i ventrikül basıncının düşmesiyle erken fazda, %20-25'i atrial fazda gerçekleşir. E velositesi özellikle ventrikül relaksasyonundan etkilenir (119). Miyokardiyal relaksasyonun anormal olduğu durumlarda ventriküler dolumun büyük bir kısmı atrial kontraksiyon esnasında gerçekleşir. Bunun yansıması olarak ekokardiyografide E/A oranının düştüğü ve erken yavaşlama süresinin uzadığı görülür (123). Diyabetik anne bebeklerinin diyastolik fonksiyonlarının değerlendirildiği Weber ve ark'nın yaptığı çalışmada DAB'de E/A oranı normal saptanmış ancak erken doluş hızı değerlendirilmemiştir (124). Ancak DAB'de E/A oranında düşme, A hızında artış ve erken deselerasyon süresinde uzama olduğunu gösteren, DAB'nde diyastolik fonksiyon bozukluğu varlığını destekleyen çalışmalar da mevcuttur (120,125,126). Bizim çalışmamızda da erken deselerasyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle birlikte DAB'lerinde mitral ve triküspid kapaktan bakılan E hızları ile sol ventrikül E/A oranı anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır.

Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun hastaneye yatış oranı, yatış tanısı, mekanik ventilasyon süresi, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Literatürde bu bebeklerde RDS ve TTN'ye bağlı solunum sıkıntısı oranının kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (43,49). Bizim çalışmamızda örneklem grubunun küçük olmasının literatürle benzer sonuçların saptanmamasında etken olabileceği düşünüldü.

Fetal vitamin D konsantrasyonunun maternal vitamin D düzeyine bağlı olduğu ve gebelikte normal maternal vitamin D düzeyinin fetüsün büyümesi ve kemik gelişimi için önemli olduğu bilinmektedir (8). Literatürde bir çok çalışmada anne ve kordon kanında vitamin D düzeyi arasında güçlü bir korelasyon olduğu görülmüştür (79,80,81). Bu nedenle bu çalışmada bebeklerin umbilikal kordundan alınan vitamin D düzeyleri anne kan düzeyini yansıtacağı için annelerden vitamin D çalışması için kan alınmadı.

Farklı ülkelerde değişmekle birlikte gebelik döneminde % 20-85 oranında vitamin D eksikliği görülmektedir (82). Ülkemizde yapılan çalışmalarda bu sıklık % 67,5-90 arasında değişmektedir (79,83). Bizim çalışmamızda da bebeklerin %90,4'ünde (n=95) vitamin D eksikliği (<20ng/ml), %52,3'ünde (n=55) ciddi vitamin D eksikliği (<10 ng/ml) saptandı. Çalışmaya alınan hiçbir hastada vitamin D düzeyi normal sınırlarda (>32 ng/ml) saptanmadı. Hamileliği süresince vitamin desteği alan gebelerin bebeklerinde vitamin D düzeyi $15,6 \pm 5,1$ ng/dL, almayanların ise $7,3 \pm 3,2$ ng/dL saptandı ($p < 0.0001$). Gebelerin %40'ının vitamin desteği aldığı görüldü. Annelerin gebelikte genel olarak vitamin desteği almalarına rağmen vitamin D düzeylerinin düşük olması hastanemizin genel olarak gelir düzeyi düşük hasta popülasyonuna hizmet vermesi, besin kaynakları yoluyla yeterince vitamin D alınamaması ve güneş ışığından bilinçli olarak yararlanılamamasına bağlandı.

Kuzey yarım kürede, yengeç dönencesinin kuzeyinde kalan bölgelerde cilt vitamin D üretimi sonbahardan itibaren azalmaya başlar (127). Yapılan çalışmalarda yaz ve sonbahar aylarında doğan bebeklerin vitamin D düzeyinin kış ve ilkbahar aylarında doğanlara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (128,129). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yaz ve sonbaharda doğan bebeklerin vitamin D düzeyi ($13,92 \pm 6,78$ ng/dL), kış ve ilkbahar aylarında doğanlara ($9,44 \pm 5,04$ ng/dL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Her iki gruptaki bebeklerin annelerinde vitamin kullanımı açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Son yıllarda yapılan araştırmalarda vitamin D eksikliğin pankreatik β hücre disfonksiyonu ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğunun gösterilmesiyle birlikte gestasyonel diyabet gelişimi ve gebelikte sık görülen vitamin D eksikliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (84,128-130). Vitamin D düzeyi düşük olan gebelerde yaş, ırk, mevsim ve maternal ağırlıktan bağımsız olarak GDM

riskinin arttığını, vitamin D seviyesi normal olan gebelerde açlık kan şekeri seviyelerinin daha düşük seyrettiğini gösteren makaleler olmakla birlikte yakın dönemde yapılan bazı prospektif araştırmalarda vitamin D eksikliği ve GDM gelişim riski arasında ilişki saptanmamıştır (130). Bizim çalışmamızda da anne vitamin D düzeyini yansıtan DAB'nin vitamin D düzeyi ($10,72 \pm 6,02$ ng/dL) ile kontrol grubunun vitamin D düzeyi ($10,18 \pm 6,14$ ng/dL) arasında anlamlı fark saptanmadı. Her iki grup arasında ciddi eksiklik ve gebelikte vitamin kullanımı açısından da anlamlı fark yoktu. Ancak annelerin diyabet açısından aile öyküsü, gebelik öncesi vücut ağırlığı gibi GDM için diğer risk faktörlerinin bilinmemesi ve GDM tanısı alan annelerin yaş ortalamasının kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olması ($p=0,001$) vitamin D ve GDM arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini güçleştirmektedir. Henüz vitamin D desteğinin GDM gelişimini azaltıp azaltmayacağı konusunda randomize kontrollü bir çalışmanın yapılmamış olması, şimdiye dek yapılan çalışmalarda hasta gruplarının, çalışma dizaynlarının ve GDM tanı kriterlerinin çeşitliliği vitamin D eksikliğin GDM için bir risk faktörü olarak kabul edilmesini zorlaştırmaktadır.

Hayvan modellerinde vitamin D'nin in utero akciğer gelişiminin düzenlenmesine katkıda bulunduğu görülmüştür (102). Vitamin D eksikliği olan bebeklerde yenidoğan döneminde alt solunum yolu enfeksiyonu sıklığının kontrollere göre daha yüksek bildiren çalışmalar mevcuttur (83). Ancak bizim çalışmamızda vitamin D düzeylerine göre olguların demografik özellikleri, hastaneye yatış oranı, yatış tanısı, mekanik ventilasyon süresi, antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Kardiyak myositlerin nukleusunda ve t-tübül komşuluğunda VDR aktivitesi olduğu, myositlerde 1 α -hidroksilaz ve 24-hidroksilaz bulunduğu gösterilmiştir (97, 98). Vitamin D eksikliği ve hipokalseminin çocuklarda dilate kardiyomyopati ve sistolik fonksiyonlarda bozulmaya yol açabileceği bilinmektedir (9). Yakın zamanda erişkin hastalarla yapılan bir çalışmada vitamin D eksikliği olan hastalarda diyastolik disfonksiyon sıklığının da arttığı saptanmıştır (99). Hayvan deneylerinde maternal vitamin D eksikliğinin in utero myosit proliferasyon ve hipertrofisini olumsuz etkileyerek maturasyonu geciktirdiği ve ileriki dönemlerde bu hayvanlarda myokardiyal hipertrofi ve disfonksiyon geliştiği görülmüştür (100,101). Yenidoğanlarda bu konuda

Çalışma yapılmamış olmakla birlikte bizim çalışmamızda vitamin D düzeyleri ile kardiyak hipertrofi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda kardiyak hipertrofi tanısı almayan DAB'n de de septum ve posterior duvar kalınlığının vücut yüzey alanından bağımsız olarak kontrol grubundan daha kalın olduğu, diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilendiği görüldü. Bu nedenle asemptomatik olsa dahi bütün diyabetik anne bebeklerinin fonksiyonel açıdan ekokardiyografi ile değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü. Olguların hiçbirisinde vitamin D düzeyi normal sınırlarda saptanmadı. Diyabetik anne bebekleri ve kontrollerin vitamin D düzeyleri arasında farklılık saptanmadı. Erken neonatal vitamin D düzeyi ile erken dönemde kardiyak disfonksiyon arasında ilişki görülmemesi nedeniyle DAB'de kardiyak hipertrofi ve diyastolik disfonksiyon gelişminde, vitamin D düzeyinden bağımsız olarak hiperinsülinemi ve hipergliseminin etken olduğu düşünüldü. Ancak vitamin D'nin bu etkilerinin değerlendirilmesi için randomize kontrollü çalışmalar yapılması ve hastaların yenidoğan dönemi sonrasında da değerlendirilmesine gerek olduğu düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Bizim çalışmamızda diyabetik annelerin %68'ine diyet, %32'sine insülin tedavisi uygulanmıştı.
- Diyabetik olmayan annelerin hiçbirisinde preeklampsi ve polihidramnios görülmezken diyabetik annelerin %26,9'unda preeklampsi, %5,8'inde polihidramnios saptandı.
- Diyabetik anne bebeklerinin tamamı sezaryenle doğarken, kontrol grubundaki bebeklerin %75,5'i sezaryenle doğmuştur.
- Diyabetik anne bebeklerinin %32,7'si, kontrol grubunun %30,2 makrozomikti. Makrozomi sıklığının birbirine yakın olması ekokardiyografik ölçümler için benzer doğum ağırlığı ve gestasyonel haftada doğan bebeklerin kontrol grubu olarak alınmasına bağlandı.
- Hipoglisemi bebeklerin %7,3'ünde görüldü. Hipogliseminin literatürden daha düşük saptanması çalışmaya alınan DAB'nin çoğunun hipoglisemi dışında çeşitli endikasyonlarla YYBÜ'ne yatırılarak erken dönemde sıvı desteği verilmesine bağlandı.
- Diyabetik anne bebeklerinin ortalama kalsiyum seviyesi ($8,03 \pm 1,00$ mg/dL) kontrol grubunun değerine göre ($8,7 \pm 0,84$ mg/dL) anlamlı olarak daha düşüktü ($p=0,002$).
- Diyabetik anne bebeklerinde 6 hastada (%11,8), kontrol grubunda 1 hastada (%1,8) polisitemi saptandı ($p=0,06$).
- Diyabetik anne bebeklerinde trombosit değerleri de kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,039$).
- Diyabetik anne bebeklerinin ekokardiyografi incelemesinde 6 olguda (%11,5) PFO saptandı. İki DAB VSD tanısı aldığı için çalışmaya dahil edilmedi.
- Diyabetik anne bebeklerinde 1 (%1,9) septal hipertrofi, 1(%1,9) hipertrofik kardiyomyopati olmak üzere iki hastada kardiyak hipertrofi saptandı.
- Sadece iki hastada hipertrofi saptanmakla birlikte DAB'nin IVSd, LVPWs kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,011$, $p=0,01$). Bu iki hasta değerlendirmeden çıkarıldığında da anlamlı farklılığın devam ettiği görüldü ($p=0,023$, $p=0,016$).

- Sol ventrikül hipertrofisinin değerlendirilmesi için bakılan LVM, LVM/VYA, LVM/EVD ölçümlerinin diyabetik anne bebeklerinde kontrollere göre daha yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.
- Diyabetik anne bebeği ve kontrol grubunun EF, FS ve FSA ile değerlendirilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.
- Erken deselerasyon süresinde istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemekle birlikte DAB'lerinde mitral ve triküspid kapaktan bakılan E hızları ile sol ventrikül E/A oranı anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular DAB'de diyastolik disfonksiyonu desteklemektedir.
- Diyabetik anne bebekleri ve kontrol grubunun hastaneye yatış oranı, yatış tanısı, mekanik ventilasyon süresi, antibiyotik kullanımı ve hastanede yatış süresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.
- Bizim çalışmamızda bebeklerin %90,4'ünde (n=95) vitamin D eksikliği (<20ng/ml), %52,3'ünde (n=55) ciddi vitamin D eksikliği (<10 ng/ml) saptandı. Çalışmaya alınan hiçbir hastada vitamin D düzeyi normal sınırlarda (>32 ng/ml) saptanmadı.
- Hamileliği süresince vitamin desteği alan gebelerin bebeklerinde vitamin D düzeyi $15,6 \pm 5,1$ ng/dL, almayanların ise $7,3 \pm 3,2$ ng/dL saptandı ($p < 0,0001$).
- Gebelerin %40'ının vitamin desteği aldığı görüldü. Annelerin gebelikte genel olarak vitamin desteği almalarına rağmen vitamin D düzeylerinin düşük olması hastanemizin genel olarak gelir düzeyi düşük hasta popülasyonuna hizmet vermesi, besin kaynakları yoluyla yeterince vitamin D alınamaması ve güneş ışığından bilinçli olarak faydalanılamamasına bağlandı.
- Yaz ve sonbaharda doğan bebeklerin vitamin D düzeyi ($13,92 \pm 6,78$ ng/dL), kış ve ilkbahar aylarında doğanlara ($9,44 \pm 5,04$ ng/dL) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$).
- Anne vitamin D düzeyini yansıtan DAB'nin vitamin D düzeyi ($10,72 \pm 6,02$ ng/dL) ile kontrol grubunun vitamin D düzeyi ($10,18 \pm 6,14$ ng/dL) arasında

anlamli fark saptanmadı. Her iki grup arasında ciddi eksiklik ve gebelikte vitamin kullanımı açısından da anlamli fark yoktu.

- Vitamin D düzeylerine göre olguların demografik özellikleri, hastaneye yatış oranı, yatış tanısı, mekanik ventilasyon süresi, antibiyotik kullanımı, hastanede yatış süresinde istatistiksel olarak anlamli farklılık saptanmadı.
- Vitamin D düzeyleri ile kardiyak hipertrofi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir.

7. ÖZET

Giriş ve Amaç

Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ilk kez gebelikte ortaya çıkan veya gebelik sırasında tanı koyulan glukoz intoleransıdır (1). Tüm gebeliklerin yaklaşık %1-14 kadarına gestasyonel diyabet eşlik etmektedir (2). Perinatal dönemde morbidite ve mortalitede artışa yol açan GDM, uzun dönemde glukoz metabolizması bozuklukları ve nörogelişimsel anormalliklere yatkınlığa neden olmaktadır (4,5). Son yıllarda, gestasyonel diyabet ve tip 2 diyabet riskinde artış ile vitamin D eksikliğinin ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar yapılmıştır (6). Gebelikte düşük maternal vitamin D düzeyinin fetüsün büyümesi ve kemik gelişimi üzerine etkilerinin yanı sıra postnatal dönemde ve hayatın daha sonraki dönemlerinde iskelet sistemi dışında nörogelişimsel sorunlar ve immünolojik hastalıklara eğilim ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (8). Erişkinlerde yapılan çalışmalarda ve hayvan deneylerinde vitamin D eksikliğinin myokardiyal hipertrofi ve disfonksiyon ile ilişkili olduğu görülmüştür.(9)

Bu çalışmada DAB'nin klinik özellikleri, vitamin D düzeyleri ve kardiyak fonksiyonlarının kontrollerle karşılaştırılması; vitamin D'nin yenidoğan döneminde kardiyak fonksiyonlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya, Mart 2011- Nisan 2012 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Neonatoloji kliniğinde izlenen, annesine gestasyonel diyabet tanısı koyulmuş, term ve preterm bebekler ile kontrol grubu olarak gestasyonel yaş ve ağırlıkları benzer olan, annesinde diyabet olmayan bebekler kontrol alındı. Çalışmaya alınan hastalardan kemilüminesan immün ölçüm yöntemi ile vitamin D düzeyi çalışıldı ve ilk 24-72 saat arasında ekokardiyografi ile morfolojik ve hemodinamik açıdan değerlendirildi.

Bulgular

Diyabetik anne bebeklerinin %32,7'sinde makrozomi, %7,3'ünde hipoglisemi saptandı . Diyabetik anne bebeklerinin ortalama kalsiyum seviyesi (8.03 ± 1.00 mg/dL) ve trombosit değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p=0,002$, $p=0,039$). Bir hastada (%1,9) septal hipertrofi, bir hastada da (%1,9) hipertrofik kardiyomyopati

saptandı. Bu iki hasta değerlendirmeden çıkarıldığında da DAB'nin IVSd, LVPWs kalınlıkları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,023$, $p=0,016$). Grupların sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken DAB'lerinde mitral ve triküspid kapaktan bakılan E hızları ile sol ventrikül E/A oranı anlamlı bir şekilde kontrol grubundan daha düşük saptandı. Bebeklerin %90,4'ünde vitamin D eksikliği ($<20\text{ng/ml}$), %52,3'ünde ciddi vitamin D eksikliği ($<10\text{ ng/ml}$) saptandı. DAB'nin vitamin D düzeyi ($10,72\pm6,02\text{ ng/dL}$) ile kontrol grubunun vitamin D düzeyi ($10,18\pm6,14\text{ ng/dL}$) arasında anlamlı fark saptanmadı. Vitamin D düzeyleri ile kardiyak hipertrofi, sistolik ve diyastolik disfonksiyon arasında ilişki gösterilememiştir.

Sonuç

Bizim çalışmamızda kardiyak hipertrofi tanısı almayan DAB'n de de septum ve posterior duvar kalınlığının vücut yüzey alanından bağımsız olarak kontrol grubundan daha kalın olduğu, diyastolik fonksiyonların olumsuz etkilendiği görüldü. Diyabetik anne bebekleri ve kontroller arasında vitamin D düzeylerinde farklılık saptanmadı. Vitamin D düzeyi ile erken dönemde kardiyak disfonksiyon arasında ilişki saptanamadı.

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction

Gestational diabetes mellitus (GDM), defined by glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy (1). It accompanies 1-14% of all pregnancies (2). GDM increases morbidity and mortality in perinatal period and long term risk for glucose intolerance and neurodevelopmental abnormalities (4,5). Recently published studies have suggested vitamin D deficiency is associated with an increased risk of GDM and type 2 diabetes mellitus (6). It is known that maternal vitamin D deficiency has adverse effects on fetal growth and bone development in utero and early childhood. It is also suggested that low levels of vitamin D during pregnancy induces predisposition to neurodevelopmental problems and immunologic diseases in long term period (8). Several adult and animal trials have linked vitamin D deficiency with myocardial hypertrophy and dysfunction.

In this study, it is aimed to investigate vitamin D level, cardiac function, and clinical characteristics of infant of diabetic mother and impact of vitamin D level on cardiac functions in newborn period.

Material and Method

This study was conducted with infants of diabetic mother who were matched by gestational age and birthweight with infants born to nondiabetic mothers in Zeynep Kamil Maternity and Children Training and Research Hospital, Neonatology Unit between March 2011 and April 2012. Chemiluminescent immunoassay method was used to measure vitamin D levels. Echocardiography was performed for all patients in first 24-72 hours.

Results

Macrosomia and hypoglycemia were detected in 32,7% and 7,3% of infant of diabetic mothers, respectively. Calcium and thrombocyte levels of infant of diabetic mothers were lower than control group, significantly ($p=0,002$, $p=0,039$). Septal hypertrophy and hypertrophic cardiomyopathy were detected in two patients, separately. Even these two patients were excluded, IVSd and LVPWs of infants of diabetic mothers were still

thicker than control group's measurements ($p=0,023$, $p=0,016$). Left ventricular systolic functions of two groups were similar. Mitral and tricuspid E velocities and left ventricle E/A ratio of patient group were lower significantly. Of all subjects enrolled in study, 90,4% was diagnosed as vitamin D deficient (<20 ng/ml). Severe vitamin D deficiency (<10 ng/ml) was detected in 52,3 %. There was no significant difference between vitamin levels of infant of diabetic mothers ($10,72\pm6,02$) and control group ($10,18\pm6,14$). Vitamin D deficiency was not associated with neither development of cardiac hypertrophy, nor derangement in systolic and diastolic functions.

Conclusions

Independently from body surface area, infants of diabetic mothers without cardiomyopathy also have thicker septum and posterior wall, and worse diastolic functions than controls. There was no association between vitamin D deficiency and cardiac dysfunction in neonatal period.

9. KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007;30(suppl 2):S251-S260.
2. Dabelea D, Snell-Bergeon JK, Hartsfield CL, et al. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) over time and by birth cohort: Kaiser Permanente of Colorado GDM Screening Program. *Diabetes Care* 2005;28:579-584.
3. Landon MB, Mele L, Spong CY, et al. The relationship between maternal glycemia and perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2011; 117:218.
4. Vaarasmaki M, Pouta A, Elliot P, et al. Adolescent manifestations of metabolic syndrome among children born to women with gestational diabetes in general population birth cohort. *Am J epidemiol* 2009; 169:1209.
5. Sells CJ, Robinson NM, Brown Z, et al. Long term developmental follow up of infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1994; 125: S9.
6. Pittas AG, Lau J, Hu FB, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2017–2029
7. Alvarez JA, Ashraf A. Role of vitamin D in insulin secretion and insulin sensitivity for glucose homeostasis. *Int J Endocrinol* 2010; 2010. Epub ID 351-385.
8. Lapillone A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes. *Medical Hypotheses* 2010; 74:71-75
9. Pilz S, Tomaschitz A, Drechsler C, et al. Vitamin D deficiency and myocardial diseases. *Mol. Nutr. Food Res.* 2010; 54:1103-1113
10. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization 1999.
11. International Diabetes Federation. <http://www.IDF.org>.
12. American Diabetes Association Standart of Medical Care in Diabetes-2011, *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 1, January 2011.
13. Catalano PM, Huston L, Amini SB, Kalhan SC. Longitudinal changes in glucose metabolism during pregnancy in obese women with normal glucose tolerance and gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180:903-916.
14. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes *Diabet Med.* 2004;21:103-113.
15. Boden G. Fuel metabolism in pregnancy and gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin* 1996;23:1-10.

16. Mills JL, Jovanovic L, Knopp R, et al. Physiological reduction in fasting plasma glucose concentration in the first trimester of normal pregnancy: the diabetes in early pregnancy study. *Metabolism* 1998;47:1140-1144.
17. Handwerger S, Freemark M. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:343-356.
18. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, et al. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diab Care* 2007;30 (Suppl 2):112-119.
19. Griffin ME, Coffey M, Johnson H, et al. Universal vs. risk factor-based screening for gestational diabetes mellitus: detection rates, gestation at diagnosis and outcome. *Diabet Med* 2000Jan;17(1):26-32
20. Ramos GA, Moore TR. Endocrine disorders in pregnancy. In: Gleason CA, Devaskar SU. *Avery's Diseases of the Newborn*, 9th edition. 2012:75-91
21. IADSPG Consensus Panel. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care* 2010;33:676-682.
22. Dailey TL, Coustan DR. Diabetes in pregnancy. *Neoreviews* 2010;11:619-625
23. Wright AD, Nicholson HO, Pollock A, Taylor KG, Betts S. Spontaneous abortion and diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 1983;59:295-298.
24. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, Heyburn P, Sampson M, Stanley K. Association between outcome of pregnancy and glycemic control in early pregnancy in type 1 diabetes: population based study. *Br Med J* 2002;325:1275-1276.
25. Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in women with diabetes: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *Br Med J* 1997;315:279-281.
26. Milley JR, Papacostas JS. Effect of insulin on metabolism of fetal sheep hindquarters. *Diabetes* 1989;38:597-603.
27. Bradley RJ, Brudenell JM, Nicolaides KH. Fetal acidosis and hyperlacticaemia diagnosed by cordocentesis in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *Diabet Med* 1991;8:464-468.
28. Nold JL, Georgieff MK. Infants of diabetic mothers. *Pediatr Clin North Am* 2004;51:619.
29. Weintrob N, Karp M, Hod M. Short and long-range complications in offspring of diabetic mothers. *J Diabetes Complications* 1996; 10:294.
30. Becerra JE, Khoury MJ, Cordero JF, et al. Diabetes mellitus during pregnancy and the risks for specific birth defects: a population based case control study. *Pediatrics* 1990; 85:1.

31. Wren C, Birrel G, Hawthorne G. Cardiovascular malformations in infants of diabetic mothers. *Heart* 2003; 89:1217.
32. Ellis H, Kumar R, Kostyrka B. Neonatal small left colon syndrome in the offspring of diabetic mothers-an analysis of 105 children. *J Pediatr Surg* 2009; 44:2343.
33. Mills JL. Malformations in infants of diabetic mothers. *Teratology* 1982; 25:385.
34. Cederberg J, Eriksson UJ. Antioxidative treatment of pregnant diabetic rats diminishes embryonic dysmorphogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2005;73:498-505
35. El Bassiouni EA, Helmy MH, Abou Rawash N, et al. Embropathy in experimental diabetic gestation: assessment of axidative atress and antioxidant defence. *Br J Biomed Sci.* 2005;62:71-6
36. Temple R, Aldridge V, Greenwood R, et al. Association between outcome of pregnancy and glycaemic control in earl pregnancy type 1 diabetes: population based study. *BMJ* 2002; 325: 1275-6
37. Persson M, Pasupathy D, Hanson U, et al. Birth size distribution in 3705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population based study. *Diabetes Care* 2011; 34:1145.
38. Ahlsson F, Lundgren M, Tuvemo T et al. Gestational diabetes and Offspring body disproportion. *Acta Pediatr* 2010; 99:89.
39. Langer O. Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, 9th edition. 2011:291-303.
40. Gaither K, Quraishi AN, Illsey NP. Diabetes alter the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84: 695-701
41. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infant born in California. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:476.
42. Gilbert WM, Nesbitt TS, Danielsen B. Associated factors in 1611 cases of brachial plexus injury. *Obstet Gynecol.* 1999; 93: 536-60
43. Weindling MA. Offspring of diabetic pregnancy: short term outcomes. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14:111.
44. Mimouni F, Miodovnik M, Siddiqi TA, et al. Perinatal asphyxia in infants of insulin-dependent diabetic mothers. *J Pediatr* 1988; 113:345.
45. Gewolb IH, O'Brien J. Surfactant secretion by type II pneumocytes is inhibited by high glucose concentrations. *Exp Lung Res* 1997; 23:245
46. Moore TR. A comparison of amniotic fluid fetal pulmonary phospholipids in normal and diabetic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 641-50

47. Bental Y, Reichman B, Shiff Y, et al. Impact of maternal diabetes mellitus on mortality and morbidity of preterm infants (24-33 weeks gestation). *Pediatrics* 2011; 128: e848.
48. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol* 2002; 26:206.
49. Cordero L, Treuer SH, Landon MB, et al. Management of infants of diabetic mothers. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152:249.
50. Pinter E, Peyman JA, Snow K, et al. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na⁺,K⁺-ATPase expression. *J Clin Invest* 1991; 87:821.
51. Way GL, Wolfe RR, Eshaghpour E, et al. The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1979; 95:1020
52. Hayati AR, Cheah FC, Tan AE, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor expression in the placentae of diabetic and normal pregnancies. *Early Hum Dev.* 2007;83:41-6.
53. Widness JA, Teramo KA, Clemons GK, et al. Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy. *Diabetologia* 1990; 33:378.
54. Riggins T, Miller NC, Bauer PJ et al. Consequences of low neonatal iron status due to maternal diabetes mellitus on explicit memory performance in childhood. *Dev Neuropsychol* 2009; 34: 762-779
55. Alam M, Raza SJ, Sherali AR, et al. Neonatal complications in infants born to diabetic mothers. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2006; 16:212-5
56. Simmons D, Thompson CF, Conroy C. Incidence and risk factors for neonatal hypoglycemia among women with gestational diabetes mellitus in South Auckland. *Diabet Med* 2000; 17:830.
57. Aucott SW, Williams TG, HERS RH, et al. Rigorous management of insulin dependent diabetes mellitus during pregnancy. *Acta Diabetol* 1994; 31:126.
58. Kalhan SC, Savin SM, Adam PA. Attenuated glucose Production rate in newborn infants of insulin-dependent diabetic mothers. *N Engl J Med* 1977; 296:375.
59. Demarini S, Mimouni F, Tsang RC, et al. Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomised study. *Obstet Gynecol* 1994; 83:918.
60. Kalhan SC, Devaskar SU. Metabolic and endocrine disorders. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*, 9th edition. 2011:1497-1523
61. Benerjee S, Mimouni FB, Mehta R, et al. Lower whole blood ionised magnesium concentrations in hypocalcemic infants of gestational diabetic mothers. *Magn Res* 2003; 16:127.
62. Pettitt DJ, Aleck KA, Baird HR, et al. Congenital susceptibility to NIDDM. Role of intrauterine environment. *Diabetes* 1988; 37: 622.

63. Dabelea D, Hanson RL, Benneth PH, et al. Increasing prevalence of type II diabetes in American Indian Children. *Diabetologia* 1998; 41: 904.
64. Dabelea D, Knowler WC, Pettitt DJ. Effect of diabetes in pregnancy of offspring: follow up research in Pima Indians. *J Matern Fetal Med* 2000; 9:83.
65. Silverman BL, Rizzo TA, Cho NH, et al. Long term effects of intrauterin environment. The Northwestern University Diabetes in Pregnancy Center. *Diabetes Care* 1998; 21 Suppl 2: B142
66. Mughal MZ, Eello J, Roberts SA, et al. Body composition and bone status of children born to mothers with type 1 diabetes mellitus. *Arch Dis Child* 2010; 95:281.
67. Rizzo TA, Dooley SL, Metzger BE, et al. Prenatal and Perinatal influences on long term psychomotor development in offspring of diabetic mothers. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1753.
68. Yeşiltepe Mutlu G, Hatun Ş. Perinatal D vitamini yetersizliği. Kurtoğlu S Yenidoğan Dönemi Endokrin Hastalıkları 2011,225-233 Nobel Tıp Kitabevleri
69. Bikle D. Nonclassic actions of vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:26–34.
70. Mizwicki MT, Norman AW. The vitamin D sterol vitamin D receptor ensemble model offers unique insights into both genomic and rapid-response signaling. *Sci Signal* 2009;2:re4.
71. Guo SW, Magnuson VL, Schiller JJ et al. Meta-analysis of vitamin D receptor polymorphisms and type 1 diabetes: a HuGE review of genetic association studies. *Am J Epidemiol.* 2006; 164: 711–724.
72. Kayaniyil S, Vieth R, Retnakaran R, et al. Association of vitamin D with insulin resistance and beta-cell dysfunction in subjects at risk for type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010; 33: 1379–1381.
73. Liu E, Meigs JB, Pittas AG et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J Nutr.* 2009; 139: 329–334.
74. Chiu KC, Chu A, Go VL et al. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79: 820–825.
75. Bourlon P.M., Faure-Dussert A., Billaudel B., The de novo synthesis of numerous proteins is decreased during vitamin D3 deficiency and is gradually restored by 1,25 dihydroxyvitamin D3 repletion in the islets of Langerhans of rats. *J Endocrinol.* 1999;162:101-9
76. Kovacs CS & Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium, and lactation. *Endocr Rev.* 1997; 18: 832–872.
77. Bouillon R, Van Assche FA, Van Baelen H et al. Influence of the vitamin D-binding protein on the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D3. Significance of the free 1,25-dihydroxyvitamin D3 concentration. *J Clin Invest.* 1981; 67: 589–596.

78. Barret H, McElduff A. Vitamin D and pregnancy: An old problem revisited. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010; 24:527-539
79. Halıcıoğlu O, Akşit S, Koç F, et al. Vitamin D deficiency in pregnant women and Their neonates in spring time in western Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26:53-60
80. Yıldız Ö, Çolak AA, Çoker I, et al. Kış aylarında gebelerde anne-bebek D vitamini korelasyonu. *Turk J Biochem* 2012; 37 (2) ; 146–149.
81. Morley R, Carlin JB, Pasco JA et al. Maternal 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone concentrations and offspring birth size. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 906–912.
82. Shin JS, Choi MY, Longtine MS, et al. Vitamin D effects on pregnancy and placenta. *Placenta* 2010; 31:1027-1034
83. Karatekin G, Kaya A, Salihoğlu Ö, et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: 473-7
84. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F, et al. Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin rezistance in pregnancy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2008; 24:27-32
85. Clifton-Blight RJ, McElduff P, McElduff A. Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational dibetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25:678-684
86. Rudnicki PM, Molsted-Pedersen L. Effect of 1.25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40:40-44.
87. Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *JCEM* 2007; 92 (9): 3517–3522.
88. Grant WB. Role of vitamin D in up-regulating VEGF and reducing the risk of pre-eclampsia. *Clinical Science (London)* 2009;116(12): 871.
89. Cardus A, Panizo S, Encinas M et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates VEGF production through a vitamin D response element in the VEGF promoter. *Atherosclerosis* 2009; 204(1): 85–89.
90. Diaz L, Noyola-Martinez N, Barrera D et al. Calcitriol inhibits TNF-alpha-induced inflammatory cytokines in human trophoblasts. *Journal of Reproductive Immunology* 2009; 81(1): 17–24.
91. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T et al. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010; 95(4): 1749–1757.
92. Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC et al. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; 367(9504): 36–43.
93. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, placenta and pregnancy. *Arch. Biochem. Biophys.* 2012; 523: 37-47

94. Scholl TO & Chen X. Vitamin D intake during pregnancy: association with maternal characteristics and infant birth weight. *Early Human Development* 2009; 85(4): 231–234.
95. Sabour H, Hosein –Nezhad A, Maghbooli Z, et al. Relationship between pregnancy outcomes and maternal vitamin D and calcium intake: a cross-sectional study. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 585-9.
96. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM et al. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *Journal of Nutrition* 2010; 140(5): 999–1006.
97. Tischkoff DX, Nibbeling KA, Holmberg KH, et al. Functional vitamin D receptor (VDR) in the t-tubules of cardiac myocytes: VDR knockout cardiomyocyte contractility. *Endocrinology* 2008; 149: 558-564
98. Chen S, Glenn D, Ni W, et al. Expression of the vitamin D receptor is increased in the hypertrophic heart. *Hypertension* 2008; 52: 1106-1112.
99. Pilz S, Henry RM, Snijder MB, et al. Vitamin D deficiency and myocardial structure and function in older men and women: the Hoorn study. *J Endocrinol Invest.* 2010; 33:612-7
100. Morris GS, Zhou Q, Hegsted M, et al. Maternal consumption of a low vitamin D diet retards metabolic and contractile development in the neonatal rat heart. *J Mol Cell Cardiol.* 1995;27:1245-50.
101. Gezmish O, Tare M, Parkington HC, et al. Maternal vitamin D deficiency leads to cardiac hypertrophy in rat offspring. *Reprod Sci.* 2010 ;17:168-76.
102. Nguyen M, Trubert CL, Rizk-Rabin M, et al. 1,25-Dihydroxy vitamin D3 and fetal lung maturation: immunogold detection of VDR expression in pneumocytes type II cells and effect on fructose 1,6 biphosphatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004; 89-90
103. Nwaru BI, Ahonen S, Kaila M et al. Maternal diet during pregnancy and allergic sensitization in the offspring by 5 yrs of age: a prospective cohort study. *Pediatric Allergy And Immunology* 2010; 21: 29-37
104. Camargo CA Jr, Rifas-Shiman SL, Litonjua AA, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of recurrent wheeze in children at 3 y of age. *Am J Clin Nutr.* 2007 ; 85: 788-95.
105. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, et al. Distribution of vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. *J Chem Neuroanat.* 2005; 29: 21-30
106. Feron F, Burne TH, Brown J, et al. Developmental vitamin D3 deficiency alters the adult rat brain. *Brain Res Bull* 2005; 65:141-8
107. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, et al. Transient prenatal vitamin D deficiency is associated with subtle alterations in learning and memory functions in adult rats. *Behav Brain Res* 2005; 161: 306-12
108. Cui X, McGrath JJ, Burne TH, et al. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in developing rat brain. *Int J Dev Neurosci* 2007; 25:227-32

109. Sahn D, Demaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation*. 1978; 58: 1072-83
110. Devereux RB, Alonso DR, Lutas MR, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450-8
111. Haycock GB, Schwartzs GJ, Wisotsky DH. Geometric method for body surface area: a height-weight Formula validated in infants, children, and adults. *J Pediatr*. 1978; 93: 62-6
112. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: Preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 255.e1.
113. Sierra-Laguado J, Garcia RG, Celedon J, et al. Determination of insulin resistance using the homeostatic model assessment (HOMA) and its relation with the risk of developing pregnancy –induced hypertension. *Am J Hypertens* 2007; 20: 437.
114. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204: 327.e1.
115. Casey BM, Lucas MJ, McIntire DD, et al. Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population. *Obstet Gynecol* 1997; 90:869.
116. Schneider S, Freerksen N, Röhring S, et al. Gestational Diabetes and preclampsia- Similar risk factor profiles? *Early Hum Dev* 2012; 88: 179-84.
117. Tyralla EE. The infant of the diabetic mother. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:221- 41.
118. Abu-Sulaiman RM, Subaih B. Congenital heart disease in infants of diabetic mothers: echocardiographic study. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 137-40.
119. Colan SD. Assessment of ventricular and myocardial performance. In: *NADAS Pediatric Cardiology*. Eds. Keane JF, Lock JE, Fyler DC. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier Inc. 2006; 251-73.
120. Kozak-Barany A, Jokinen E, Kero P, et al. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Earl. Hum. Dev.* 2004; 77:13-22
121. Demirören K, Çam L, Oran B, et al. Echocardiographic measurements in infants of diabetic mothers and macrosomic infants of nondiabetic mothers. *J. Perinat. Med.* 2005;33: 232-235.
122. Turgertimur A, Schmer V, Sutija VG, et al. Neonatal echocardiograms of macrosomic neonates. *J. Perinat. Med* 2000; 28:432-5
123. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 50-60

124. Weber HS, Botti JJ, Baylen BG. Sequential longitudinal evaluation of cardiac growth and ventricular diastolic filing in fetuses of well controlled diabetic mothers. *Pediatr Cardiol.* 1994; 15: 184-9
125. Mehta S, Kuaman I, Kalhan S. Altered diastolic function in asymptomatic infants of mothers with gestational diabetes. 1991; 40: 56-60
126. Mehta S, Kuaman I, Kalhan S. Altered diastolic function in infants of mothers with gestational diabetes: no relation to macrosomia. *Pediatr Cardiol.* 1995; 16: 24-7
127. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:373-8.
128. Mcleod DSA, Warner JV, Henman M, et al. Associations of serum vitamin D concentrations with obstetric glucose metabolism in a subset of Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study cohort. *Diabet Med.* 2012; 29: 189-204.
129. Parlea L, Bromberg L, Feig DS, et al. Association between serum 25-hydroxyvitamin D in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1012; 29: e25-32
130. Poel YHM, Hummel P, Lips P, et al. Vitamin D and gestational diabetes: A systematic review and metaanalysis. *Eur J Intern Med* 2012; 12: 465-468

EK- 1:**DAB--D VİTAMİNİ DÜZEYİ İLİŞKİSİ**

AD-SOYAD/CİNSİYET:

DOĞUM TARİHİ:

SOYGEÇMİŞ: ANNE:

G/P/A:

VİT-D desteği- dozu- süresi:

Güneş ışığına maruziyet: Saat

Giyim şekli:

HbA1c:

Doğum öncesi VA/Boy:

ANTENATAL HİKAYE:

Koriyoamnionit

EMR (>24 ST)

Preeklampsi

Takipsiz gebelik

Antenatal steroid:

Kronik hastalık:

Sigara:

GDM / IDDM / NIDDM regüle

insülin süresi

organ tutulumu

DİĞER:

NATAL HİKAYE

Gestasyonel Yaş: SAT:

USG:

BALLARD:

Doğum şekli:

APGAR:

POSTNATAL:

D Ağırlığı :

Boy :

BÇ :

FM:

LABORATUAR:

CBC:

KŞ:

CA:

P:

ALP:

MG:

YYBÜ nde yatış

Tanılar :

hipoglisemi:

gph:

Polisitemi

RDS

Sürfaktan-Doz

BPD

Steroid

PHT

TTN

PnTx

IVK

PDA

NEK

ROP

Sepsis (erken/geç)

Solunum desteği:

SIMV

CPAP

oksijen

Hastanede yatış süresi:

İşitme: