



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. SAMİ
ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU
GEBELERDE, FETAL AORTİK İSTMUS
DOPPLER İNCELEMESİ**

Dr. Sarper Sapcı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ DR. SAMİ
ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU
GEBELERDE, FETAL AORTİK İSTHMUS
DOPPLER İNCELEMESİ**

Dr. Sarper Sapcı

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Zehra Vural Yılmaz**

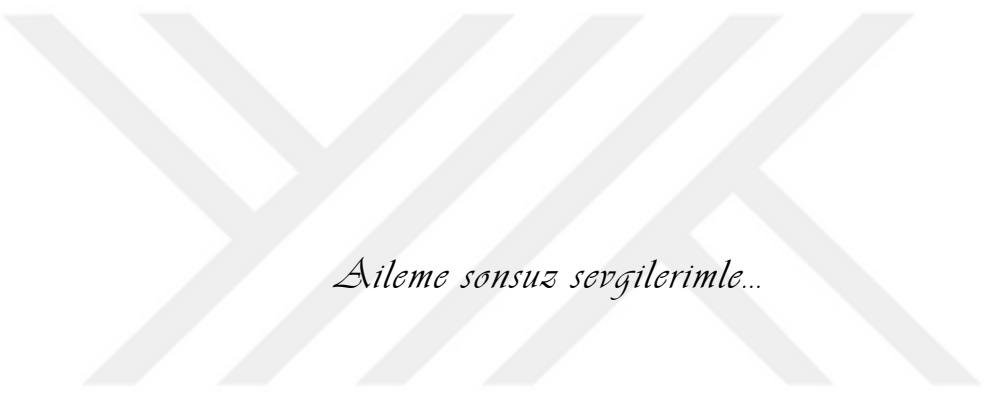
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA / 2021

ÖNSÖZ

Hastanemizin çalışma koşulları ve eğitim altyapısına verdiği desteklerden dolayı başhekimimiz Sayın Op. Dr. Çağanay Soysal'a, uzmanlık eğitimim süresince ve tez hazırlamamda, bilgi ve deneyimini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, sabırlı ve hoşgörülü kişiliği ile bizleri yönlendiren, hiçbir zaman destek ve imkanlarını esirgemeyen ve asistanlık dönemim boyunca eğitimime yaptığı katkılardan ve bizlere kazandırdığı akademik bakış açısından dolayı eğitim sorumlumuz değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Tuncay Küçüközkan'a, asistanlık dönemim boyunca ve tez çalışmam sırasında bilgi, deneyim ve tecrübelerini esirgemeyen, her konuda bana yardım eden Sayın Hocalarım Doç. Dr. Zehra Vural Yılmaz ve Doç. Dr. Elif Yılmaz'a, cerrahi nosyonuma bambaşka bir perspektif kazandırmış çok sevdiğim ve örnek aldığım Hocam Sayın Doç. Dr. İ. Burak Gültekin'e, mesleki bilgi ve tecrübelerini esirgemeyip tüm içtenliği ile aktaran, asistanlık eğitimim süresince büyük emekleri geçen uzmanlarımıza, birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, asistanlığım boyunca desteklerini gördüğüm ve uyumla çalıştığım tüm ebe, hemşire ve hastane çalışanlarına, tez hazırlık sürecimde ve her konuda yardımlarını esirgemeyen tecrübelerini benimle paylaşan çok sevdiğim değerli iş arkadaşlarım Sayın Dr. M. Yasir Çelenk, Dr. Cemre B. Çelik, Dr. Işın Mutlu ve Dr. İrem Terin'e, asistanlık sürecinin stresli ve yorucu günlerinde moral ve motivasyonumu kaybetmememi sağlayan değerli arkadaşlarım Ertuğrul Alsan, A. İnanc Büyükkırcalı, Batuhan Bulduk, Oğuzhan Erdem ve H. Atakan Keskin'e; bugünlere gelmemde şüphesiz en kıymetli yere sahip olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, bana azim veren ve yol gösteren annem ve aynı zamanda meslektaşım olan Dr. Handan Sapcı'ya ve daima yanımda olan, her zaman desteklerini ve güvenini hissettiğim ve hissedeceğim sevgili abim Ecz. Bahadır Sapcı ve babam Ecz. Cumhur Gürsel Sapcı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sarper SAPCI



Aileme sonsuz sevgilerimle...

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
KISALTMA LİSTESİ	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xiii
GİRİŞ	17
GENEL BİLGİLER	19
GEREÇ ve YÖNTEM	112
BULGULAR	131
TARTIŞMA	148
SONUÇ ve ÖNERİLER	157
EKLER	163
KAYNAKLAR	179

KISALTMA LİSTESİ

- **ACOG** : The American College of Obstetricians and Gynecologists
- **ADA** : American Diabetes Association
- **AKŞ** : Açlık Kan Şekeri
- **ALARA** : As Low as Reasonably Achievable
- **Anj2** : Anjiyotensin 2
- **ANP** : Atrial Natriuretic Peptide
- **AoI** : Aortik İsthmus
- **BNP** : Brain Natriuretic Peptide
- **CDA** : The Canadian Diabetes Association
- **D** : Diyastol
- **DKA** : Diyabetik Ketoasidoz
- **DM** : Diyabetes Mellitus
- **EAH** : Eğitim ve Araştırma Hastanesi
- **EDV** : End-Diastolic Velocity
- **ERAS** : Enhanced Recovery After Surgery
- **FDA** : Food and Drug Administration
- **FIGO** : The International Federation of Gynecology and Obstetrics
- **GDM** : Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- **HbA1c** : Glikozile Hemoglobin
- **HDL** : High Density Lipoprotein
- **hPL** : Human Plasental Laktojen
- **Hz** : Hertz
- **IADPSG** : The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
- **IFI** : Isthmic Flow Index
- **IGF-1** : Insuline Like Growth Factor-1
- **IUGG** : İntrauterin Gelişim Geriliği
- **LSD** : Least Significant Difference
- **MI** : Mekanik İndeks
- **MVE** : Maksimum Velocity Envelope
- **NRP** : Neonatal Resusitasyon Programı
- **NST** : Nonstress Test
- **OGTT** : Oral Glukoz Tolerans Testi

- **PCR** : Polymerase Chain Reaction
- **PGDM** : Pregestasyonel Diyabetes Mellitus
- **PI** : Pulsatility Index
- **PSV** : Peak Systolic Velocity
- **RI** : Resistive Index
- **S** : Sistol
- **SBÜ** : Sağlık Bilimleri Üniversitesi
- **SGA** : Small for Gestational Age
- **T1DM** : Tip 1 Diyabetes Mellitus
- **T2DM** : Tip 2 Diyabetes Mellitus
- **TAMAX** : Time Averaged Maximum Velocity
- **TG** : Trigliserit
- **TI** : Termal İndeks
- **TNF- α** : Tümör Nekrozis Faktör- α
- **TnT** : Kardiyak Troponin T
- **TUEK** : Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurumu
- **USG** : Ultrason
- **VKİ** : Vücut Kitle İndeksi
- **VLDL** : Very Low Density Lipoprotein
- **WMF** : Wall Motion Filter

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo - 1: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Olarak Sınıflaması	20
Tablo - 2: Tip 1 Diyabetes Mellitusta İzlenen Fetal Konjenital Anomaliler	23
Tablo - 3: Diyabetik Ketoasidoza Klinik Açıdan Yaklaşım	29
Tablo - 4: İnsülin Preparatları ve Etki Profilleri	39
Tablo - 5: Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Risk Grupları	45
Tablo - 6: Ağırlık Sınıflamalarının Sınır Değerleri	51
Tablo - 7: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısında Kan Glukoz Düzeyleri	54
Tablo - 8: 100 gr OGTT Alt Sınır Değerleri	56
Tablo - 9: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Takibinde Kan Şekeri Takip Düzeyleri	58
Tablo - 10: Travay veya Sezaryen Sırasında İnsülin İnfüzyonu Doz Ayarlaması	67
Tablo - 11: Termal İndeks Değerine Göre Belirlenmiş Maruziyet Süreleri	84
Tablo - 12: Aortik İsthmus Akımlarının Klinik Olarak Yorumlanması	105
Tablo - 13: Aortik İsthmus Akım İndeksine Ait Referans Değerleri-1	109
Tablo - 14: Aortik İsthmus Doppler Referans Değerleri-2	110
Tablo - 15: Aortik İsthmus Doppler Referans Değerleri-3	111
Tablo - 16: Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Özellikler	132
Tablo - 17: Çalışma Gruplarının Vücut Kitle İndeksine Göre İncelenmesi	133
Tablo - 18: Çalışma Gruplarının Muayenedeki Gebelik Haftalarının Dağılımı	134
Tablo - 19: Çalışma Gruplarının Bebek Doğum Ağırlıklarının Değerlendirilmesi	134
Tablo - 20: Çalışma Gruplarının Doğum Yöntemi ve Haftasının İncelenmesi	135
Tablo - 21: Hasta Gruplarının Oral Glukoz Tolerans Testi Düzeylerinin Analizi	136
Tablo - 22: Hasta Gruplarının HbA1c Düzeylerinin İncelenmesi	136
Tablo - 23: Çalışma Gruplarının Kord pH Seviyelerinin Karşılaştırılması	137
Tablo - 24: Hasta Gruplarının Bebeklerinin Kan Glukoz Düzeylerinin İncelenmesi	138
Tablo - 25: Hasta Gruplarının Neonatal Hipoglisemi Sıklığının İncelenmesi	139
Tablo - 26: Çalışma Gruplarının Neonatal Sonuçlarının İncelenmesi	140
Tablo - 27: Çalışma Gruplarının Neonatal Sonuçlarının İncelenmesi	141
Tablo - 28: Çalışma Gruplarına Ait Bebeklerin APGAR Skorlarının	143
Tablo - 29: Çalışma Gruplarının Peak Systolic Velocity Düzeylerinin İncelenmesi	144
Tablo - 30: Çalışma Gruplarının End-diastolic Velocity Düzeylerinin İncelenmesi	144
Tablo - 31: Çalışma Gruplarının Pulsatilité İndeksi Düzeylerinin Karşılaştırılması	145
Tablo - 32: Çalışma Gruplarının Rezistif İndeks Düzeylerinin Karşılaştırılması	145

Tablo - 33: Çalışma Gruplarının Stuart İnceksi Düzeylerinin Karşılaştırılması	146
Tablo - 34: Çalışma Gruplarının Ortalama Akım Düzeylerinin Karşılaştırılması	146
Tablo - 35: Hasta Gruplarının Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları, APGAR Skorları ve Doppler Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi	147



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil - 1: Hba1c Düzeyleri ile Fetal Malformasyon Gelişme Sıklığı	22
Şekil - 2: Obstetrik Dönemde Gelişen Diyabetik Ketoasidozun Klinik Yönetimi	28
Şekil - 3: Gebelikte İnsülin Tedavisindeki Doz Dağılım Şeması	62
Şekil - 4: Fetal Dolaşımın Anatomik Temsili	74
Şekil - 5: Thomas Young	75
Şekil - 6: Tom Brown	75
Şekil - 7: Ian Donald	75
Şekil - 8: Dasonograf ve Arthur Johnson	76
Şekil - 9: Dasonograph'ın kontrol panelini ve konsolunun tasarımını	76
Şekil - 10: M-Mod görüntüleme ile Oluşturulmuş Ultrason Görüntüsü	79
Şekil - 11: Ring-down Etkisi	80
Şekil - 12: Akustik Gölgeleme Etkisi	80
Şekil - 13: Artırma Artefaktının Etkisi	81
Şekil - 14: Ayna Artefaktı Oluşumu ve Mekanizması	81
Şekil - 15: Duplikasyon Oluşumu ve Mekanizması	82
Şekil - 16: Termal ve Mekanik İndeksin Gösterimi	85
Şekil - 17: Doppler Fiziği ve Denklemi	88
Şekil - 18: İnsonasyon Açısının Doppler Ekranındaki Görüntüsü	89
Şekil - 19: Skala Ayarı ve Görüntüsü	90
Şekil - 20: Renkli Doppler Görüntüleri	91
Şekil - 21: Kan Akım Yönünün Doppler Eğrisi Üzerine Etkisi	92
Şekil - 22: Pulse Doppler ile Uterin Arter Görüntülemesi	92
Şekil - 23: Power Doppler Modu	93
Şekil - 24: Powergain Ayarı ve Etkisi	95
Şekil - 25: Aliasing Görüntüsü	95
Şekil - 26: Odak Noktası ve Görüntüsü	96
Şekil - 27: Gate Aralığı ve Görüntüsü Ultrason Ekranı Üzerindeki Görüntüsü	96
Şekil - 28: Doppler Eğrisi ve Akış Hızı Ölçümünde Kullanılan Hız Endeksleri	97
Şekil - 29: Aortik İsthmus Sagittal Kesit Görüntüsü	99
Şekil - 30: Fonksiyonel Açından Aortik İsthmus Çizim Örneği	100
Şekil - 31: Gestasyonel Yaşa Göre Aortik İsthmus Doppler Eğrisinin Değişimi	103
Şekil - 32: İstmik Akım İndeks Tipleri	106

ÖZET

Amaç: Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hastanın gebe kalması ile başlayan veya ilk teşhisi gebeliğin devamı sürecinde koyulan bir karbonhidrat intoleransı durumudur. Fetomaternal açıdan GDM, bir veya birden fazla komplikasyona neden olabilir. İntrauterin gelişim geriliği (IUGG) yönetiminin ve prognozunun belirlenmesi açısından için aortik isthmus (AoI) değerlendirilmesinin potansiyel bir rolü vardır. Bu çalışmadaki amacımız; GDM saptanmış gebelerde, IUGG beklenmemesine rağmen, AoI doppler değerinin nasıl değiştiğini ortaya koymaktır. Yapmış olduğumuz literatür araştırmamızda GDM bulunan gebeliklerde; AoI doppler sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından bu tez çalışmasını gerçekleştirme ihtiyacı doğmuştur.

Gereç ve Yöntem: Hasta grubu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan oluşturulmuştur. Araştırmamız prospektif tanımlayıcı kesitsel türde bir çalışmadır. Bir kontrol grubu ve iki hasta grubu oluşturulmuştur. Hasta grupları diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri regülasyonunu sağlanan hastalar ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastalar olmak üzere iki gruptan oluşmuştur. Araştırmamız kapsamına alınan hastaların gruplar arasındaki tanımlayıcı verileri ile sosyodemografik bilgileri eşleştirilmiştir. Ultrason (USG: Ultrasonography) değerlendirmesi fetus midsagittal plandayken sol subklavian arterin aortik arkta çıktığı bölgenin hemen distalinden, tüm hastalar için aynı araştırmacı tarafından aynı teknik ile insonasyon açısı kullanılmadan gerçekleştirilmiştir. Hastaların tanımlayıcı verileri, AoI doppler bulguları, doğuma ilişkin obstetrik verileri ve aktif travay sürecine ait verileri, postpartum dönemde gerçekleşen maternal ve neonatal sonuçları, takip sürecinde ölçülen glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeyleri, kord kan gazı pH düzeyleri, oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına ait laboratuvar verileri kaydedilmiştir.

Bulgular: Araştırmamızda kontrol grubu ile hasta gruplarının bulunduğu gebelerin doppler bulguları kıyaslandığında, fetal AoI'ya ait pik sistolik akım (PSV: Peak systolic velocity), diyastol sonu akım (EDV: End-diastolic velocity), Pulsatilite indeksi (PI), Rezistif indeks (RI) ve S/D değerlerinin, değerlendirilen gebelerin bulunduğu gebelik haftasına ait referans aralıklarına göre normal aralıklarda veya anormal değere sahip

olma sıklıkları incelendiğinde 3 grup arasında da anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. PSV, PI, RI, S/D ve time averaged mean velocity (TAMEAN) değerleri incelendiğinde de 3 grup arasında da anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Ancak; GDM bulunan hasta gruplarındaki gebelerde EDV değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında ise de pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Çalışmamızda GDM tanısı bulunan gebelerdeki neonatal sonuçlara ait APGAR skorları ile OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Araştırmamızda GDM tanısı bulunan gebelerde 24-28. gebelik haftalarında tarama ve tanı dönemindeki Hb1Ac düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GDM tanılı gebelerde doğumdan hemen önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan hemen önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Elde ettiğimiz diğer bulgular literatürdeki verileri doğrular nitelikte elde ettiğimiz anlamlı sonuçlardan oluşmaktadır.

Sonuç: AoI doppler bulgularının faydalı sonuçlarının araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda AoI'da EDV kaybı bulunmasının obstetrik açıdan olumsuz sonuçları öngörmede önemli bir indikatör olduğu vurgulanmıştır. Araştırmamızda GDM'nin intrauterin dönemin erken haftalarında maternal diyabet oluşturmadığı için fetal hemodinamikler açısından AoI doppler parametreleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını tespit etsek de hasta gruplarına ait bebeklerde neonatal sonuçlar açısından anlamlı farklılıklar elde ettiğimizden GDM kliniğinde izlenen EDV düşüklüğünün neonatal sonuçlar üzerinde potansiyel bir indikatör olduğunu düşünmekteyiz. Araştırmamızda GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bu durum PSV değerinin yüksek seyretmesinin kötü glisemik kontrol indikatörü olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak, GDM'nin intrauterin dönemin erken haftalarında maternal diyabet oluşturmadığı için fetal hemodinamikler açısından AoI doppler parametleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını tespit etsek de hasta gruplarında anlamlı neonatal sonuçlar elde ettiğimizden GDM kliniğinde

izlenen EDV düşüklüğünün neonatal sonuçlar üzerinde etkisinin olduğunu ve kötü glisemik kontrol belirteci olarak da laboratuvar verilerine ek olarak PSV takibinin de yapılabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda GDM'si bulunan gebelerin OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri ile bebeklerinin 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bu nedenle OGTT sonuçları ne kadar yüksek değerde olursa GDM kliniğinin daha ciddi seyredeceğini, postpartum fetal komplikasyonların daha sık yaşanacağını ve postpartum dönemde neonatal sonuçların da fetal iyilik hali açısından olumsuz yöne gideceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda GDM tanısı esnasındaki HbA1c düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Kan glukoz düzeyindeki regülasyon ne düzeyde bozulursa, HbA1c düzeyleri de bir o kadar etkileneceğinden, tespit edilen negatif yönlü ilişkinin OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi sonuçları ile aynı paralellikte olması bize HbA1c'nin de diagnostik aşamadaki yüksekliğinin APGAR sonuçları üzerinde etkisi olacağını düşündürmektedir. Bu nedenle HbA1c yüksekliği seviyesinin GDM kliniğinin seyri açısından tanı ve takipteki yeri literatür tarafından belirlenmiş olsa da APGAR skorları ile de ilişkisi açısından anlamlı bir prekürsör olarak rol alabileceğini düşünmekteyiz. Literatürde bu veriyi destekleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan az sayıda çalışmada neonatal dönemdeki kalp sorunlarında ve pregestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebeliklerde N-terminal atrial natriuretic peptide ve N-terminal brain natriuretic peptide düzeylerinin artmış olduğunun yanısıra ve GDM'li gebelerde maternal serumda atrial natriuretic peptide ve brain natriuretic peptide düzeylerinde de artış olduğu gösterilse de; hayatın intrauterin evresindeki dönemde GDM bulunan gebeliklerdeki fetal natriüretik peptit düzeyleri ile ilgili postpartum erken dönemde yapılan çalışmalar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle T1DM ve GDM'li hasta gruplarının oluşturularak fetal natriüretik peptit düzeylerinin de eklenmesiyle birlikte AoI doppler sonuçlarının karşılaştırılması metodolojisine yönelik ileri çalışmaların yapılmasını önermekteyiz. Çalışmamızda tespit edilen diğer obstetrik, fetal ve neonatal verilerin değerlendirmesi sonucu elde ettiğimiz sonuçlar da literatürdeki veriler ile uyumaktadır. Hasta gruplarındaki hastaların önceki gebelikleri arasındaki geçen sürenin kısa olması ve bu süreçte hastaların metabolik kontrolünün yeterince kontrol altında tutulmaması nedeniyle uygun hedef kiloya ulaşmadan yeniden gebeliğin oluşmasıyla hastaların vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması yükseldiğinden hem gebelik yaşı hem de VKİ'ye bağlı insülin direnci yükselir. Bu nedenlerle, postpartum süreçte tip 2 diyabetes mellitus

(T2DM) gelişmesi riski taşıyan ve sonraki gebeliklerinde GDM oluşması için komorbiditeleri bulunan tüm hastaların aile planlamasına yönlendirilmesi, gerekirse kontrasepsiyon metodları hakkında bilgilendirilmesi ve yaşam tarzı değişikliğine yönelik uygulamalara devam etmesi sağlanmalıdır. Sonuç olarak GDM tanısı almış olan gebelere sonraki hamilelik süreçlerinde veya obstetrik dışı hayatlarının ilerleyen yıllarında T2DM ortaya çıkma riskinin artacak olduğu bilgisi verilmeli; egzersiz yapma, doğru beslenme, kilo kontrolü ve uzun dönemde metabolik takip yaptırmanın önemi vurgulanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, aortik isthmus, ultrason, doppler



ABSTRACT

Objective: Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. GDM may lead to various fetomaternal complications. Evaluation of the aortic isthmus (AoI) parameters has a potential role in determining the prognosis and management of intrauterine growth restriction (IUGR). The present study aims to reveal the AoI doppler changes in pregnant women with GDM, although no IUGR is expected. Upon our review of the literature, the lack of sufficient data on AoI doppler parameters in pregnant women with GDM has given rise to the need to carry out this thesis.

Material and Method: The patient group consisted of pregnant women who applied to the Health Sciences University, Dr. Sami Ulus Obstetrics, Gynecology, and Pediatrics Training and Research Hospital, Gynecology and Obstetrics Clinic. Our study was designed as a prospective descriptive cross-sectional study. One control group and two patient groups were formed for the study. The patient groups were divided into two groups: the patients whose blood sugar was regulated by diet and exercise programs and the patients whose blood sugar was regulated by insulin therapy. Descriptive patient data and sociodemographic information were matched between the groups. Ultrasound (USG) evaluation was performed by the same investigator for all patients with the same technique, without using the insonation angle, while the fetus was located in the midsagittal plane, just distal to the region where the left subclavian artery emerges from the aortic arch. Descriptive patient data, AoI doppler findings, obstetric and active labor features, maternal and neonatal outcomes in the postpartum period, glycated hemoglobin (HbA1c) levels during follow-up, cord blood gas pH, and laboratory results of oral glucose tolerance test (OGTT) were recorded.

Results: In our study, a comparison of the Doppler findings among pregnant women in the control and patient groups revealed no significant difference between the 3 groups in terms of the fetal AoI Doppler parameters such as peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV), pulsatility index (PI), resistive index (RI) and S/D values based on the evaluation of the frequency of abnormal values or normal ranges according to gestational age-specific reference intervals. Comparison of PSV, PI, RI, S/D and time-averaged mean velocity (TAMEAN) values also revealed no significant difference

between the 3 groups. However, EDV was significantly lower among pregnant women in the patient groups with GDM. On the other hand, a positive significant relationship was found between maternal serum HbA1c levels and AoI PSV levels before delivery in pregnant women with GDM. In our study, pregnant women with GDM were compared in terms of the correlation between neonatal APGAR scores and 1-hour OGTT blood glucose, and a negative significant correlation was found between 1-hour OGTT blood glucose levels and 1-minute and 5-minute APGAR scores. The results of our study revealed a negative significant correlation between baseline HbA1c levels at 24-28 weeks of gestation, and 1-minute and 5-minute APGAR scores in pregnant women diagnosed with GDM. A negative significant correlation was found between maternal serum HbA1c levels and 5-minute APGAR scores before delivery in pregnant women with GDM. A positive significant relationship was found between maternal serum HbA1c levels and AoI PSV levels before delivery in pregnant women with GDM. Other findings we obtained consist of significant results that confirm the data in the literature.

Conclusion: Available studies in which the beneficial effects of AoI doppler parameters were studied emphasized that the presence of EDV loss in AoI is an important indicator for predicting adverse obstetrics outcomes. In our study, although we found that GDM did not have a significant effect on AoI doppler parameters in terms of fetal hemodynamics as it did not induce maternal diabetes in the early weeks of the intrauterine period, we are of the opinion that low EDV observed in GDM patients is a potential indicator for neonatal outcomes since we obtained significant differences in neonatal outcomes among infants in the patient groups. In our study, a positive significant relationship was found between maternal serum HbA1c levels and AoI PSV levels before delivery in pregnant women with GDM. This suggests that elevated PSV levels may be an indicator of poor glycemic control. In conclusion, although we found that GDM did not have a significant effect on AoI doppler parameters in terms of fetal hemodynamics as it did not induce maternal diabetes in the early weeks of the intrauterine period, we are of the opinion that low EDV may be an indicator for GDM prognosis since we obtained significant differences in neonatal outcomes among infants in the patient groups and that PSV should be monitored in addition to laboratory data as an indicator of poor glycemic control. In our study, a negative significant correlation was found between the 1-hour OGTT blood glucose levels of the pregnant women with

GDM and neonatal 1-minute and 5-minute APGAR scores. Therefore, we believe that higher OGTT levels are associated with increased severity in the clinical course of GDM, increased frequency of postpartum fetal complications, and negative neonatal outcomes in terms of fetal well-being in the postpartum period. In our study, a negative significant correlation was found between baseline HbA1c levels at diagnosis and 1-minute and 5-minute APGAR scores. As an impaired regulation of blood glucose parallelly affects HbA1c levels, the presence of a negative relationship in parallel with the 1-hour OGTT blood glucose indicates that high levels of baseline HbA1c will also have an effect on APGAR scores. Therefore, although the importance of HbA1c elevation in diagnosis and follow-up of GDM is outlined by the literature, we think that it may play a role as a significant precursor in terms of its relationship with APGAR scores. There are few studies on this subject in the literature. Although a limited number of studies reported elevated levels of N-terminal atrial natriuretic peptide and N-terminal brain natriuretic peptide in the neonatal period in pregnant women with heart problems and pregestational diabetes mellitus, as well as elevated levels of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in maternal serum in pregnant women with GDM, available studies conducted in the early postpartum period do not provide sufficient data on fetal natriuretic peptide levels in the intrauterine period in GDM patients. In this regard, we suggest that further studies be conducted on the methodology of AoI doppler parameters with the addition of fetal natriuretic peptide levels in patient groups with T1DM and GDM. The evaluation of other obstetric, fetal and neonatal outcomes determined in our study revealed consistent results with the data in the literature. Short intervals between previous pregnancies among the patients in the patient groups and the absence of adequate metabolic control in this process lead to higher average BMI with the occurrence of pregnancy again before reaching the appropriate target weight, which results in increased insulin resistance due to both gestational age and BMI. Consequently, it is suggested that patients who are at risk of developing type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the postpartum period and who have comorbidities indicated for GDM in future pregnancies should be directed to family planning, informed about contraception methods if necessary, and ensured to maintain practices for lifestyle changes. In conclusion, pregnant women diagnosed with GDM should be informed about the increased risk of T2DM in future pregnancies or in later stages of life; and the importance of exercise, proper nutrition, weight control and long-term metabolic monitoring should be emphasized.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, aortic isthmus, ultrasound, doppler



1. GİRİŞ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), hastanın gebe kalması ile başlayan veya ilk teşhisi gebeliğin devamı sürecinde koyulan bir karbonhidrat intoleransı durumudur. Bu karbonhidrat intoleransı durumu gebelik süresince çeşitli derecelerde olabilir [1].

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik döneminde en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu durum gebelikte iki farklı şekilde gerçekleşir. Hastaların gebelik öncesinde diyabetik olmasına pregestasyonel diyabetes mellitus (PGDM) denilirken; gebelik esnasında başlangıcı tespit edilen duruma ise GDM denmektedir [2]. Gebelikle birlikte vücutta insülin direnci oluşur ve hiperinsülinemi gelişir. İnsülin direnci, plasental hormonlar ve maternal fizyolojide oluşan hormonal değişim sonucunda oluşur. Predispozan faktörler nedeniyle insülin direnci bulunan ve bu nedenle GDM'ye yatkınlığı olan kadınlarda, pankreas fonksiyonel açıdan oluşan insülin direncini karşılayamaz. Bu nedenle GDM kliniği ortaya çıkar [3].

Fetomaternal açıdan GDM, bir veya birden fazla komplikasyona neden olabilir. Fetal makrozomi, fetal hepatomegali, fetal kardiyak anomaliler gibi fetal organomegaliler ve çeşitli fetal metabolik (hipokalsemi, hiperbilirubinemi, neonatal hipoglisemi, polisitemi vs.) komplikasyonlar GDM nedeniyle oluşan komplikasyonların önemli bölümüdür [4].

Gestasyonel diyabetes mellitus dolayısıyla oluşan maternal hiperglisemi, fetal pankreatik β hücrelerinin aşırı büyümesine neden olan fetal hiperglisemiye neden olur. Hiperinsülineminin anabolik ve mitojenik etkileri vardır ve dolaşımdaki büyüme faktörü düzeylerini yükseltir. Natriüretik peptid ve anjiyotensin 2 (Anj2) konsantrasyonları fetal kardiyak büyümeyi artırır. Kord kanı serumunda saptanmış atriyal natriüretik peptit (ANP: Atrial natriuretic peptide), B-tipi natriüretik peptit (BNP: Brain natriuretic peptide) ve kardiyak troponin T (TnT: Cardiac troponin T) konsantrasyonları, maternal glikozile hemoglobin (HbA1c) düzeylerinin artmasıyla korelasyon gösterir, bu da zayıf maternal glikoz kontrolünün fetal kalbi etkileyebileceğini düşündürür [5].

Doppler ultrason (USG: Ultrasonography) ile fetal hemodinamiğin takibi, maternal tip 1 diyabetes mellitus (T1DM) bulunan yüksek riskli gebeliklerde perinatal morbiditeyi azaltır. Maternal T1DM bulunan gebeliklerde, fetal kardiyak fonksiyon üzerine yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Yüksek miyokard duvar kalınlıkları bildirilmiştir ve duvar kalınlığı ile kordon kanından elde edilen serumda insülin benzeri büyüme hormonu-1 (IGF-1: Insuline like growth factor-1) seviyeleri arasında korelasyon olduğu görünmektedir [5].

Aortik isthmus (AoI), fetal yaşamda sağ ventrikülü sola bağlar. Bu bölgedeki kan akışı, iki ventrikülün çıkışı ile vasküler direnç arasındaki dengenin bir yansımasıdır. Supradiyafragmatik ve subdiyafragmatik vasküler sistemler arasındaki vasküler empedans farkı, semilunar valvler kapalıyken diyastol sırasında isthmik akışın yönünü belirler. İsthmik akış normalde düşük plasental direnç nedeniyle antegraddır; ancak artan plasental dirençle birlikte, aortik istmustaki diyastol sırasında retrograd akışla sonuçlanabilen serebral vazodilatasyon vardır. Dolayısıyla, intrauterin gelişim geriliği (IUGG) yönetimi ve prognozun belirlenmesi açısından için AoI değerlendirilmesinin potansiyel bir rolü vardır. Diyabetes mellitusun eşlik ettiği gebeliklerde, kan şekeri regülasyonu sağlanmadığı takdirde fetoplasental üniteye vasküler yetersizlik, fetal majör kardiyak ve vasküler anomaliler yaptığı anlaşılmıştır[4]. AoI doppler değerlendirmesinin, IUGG takip ve doğum zamanı planlanmasında anlamlı olduğuna dair deliller mevcuttur [5].

Bu çalışmadaki amacımız; GDM saptanmış gebelerde, IUGG beklenmemesine rağmen, AoI doppler değerinin nasıl değiştiğini ortaya koymaktır. T1DM'nin eşlik ettiği gebeliklerde fetoplasental vasküler patolojiler, büyük damar anomalileri, kardiyak anomaliler beklenebildiğinden; GDM bulunan gebelerde IUGG olmaksızın aortik isthmus doppler değerlerinin incelenmesi amacıyla bu tez çalışmasını yapmaktayız. Yapmış olduğumuz literatür araştırmamızda GDM bulunan gebeliklerde; AoI doppler sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından bu tez çalışmasını yapma ihtiyacı doğmuştur.

Hasta grubu, Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi (EAH) Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran hastalardan oluşacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Gebelikte Diyabetes Mellitus

Dünya üzerinde obezite sıklığının artmasıyla son 20 yılda diyabet tanısı alan hastaların sayısı 3 kattan fazla artmıştır. Bu veriler ışığında yapılan tahminlere göre ortalama 30 yıl sonra ABD'deki en az beş insandan birinin diyabetes mellitus hastası olacağı öngörülmektedir. Bu nedenle diyabetik gebelerdeki araştırmalar hız kazanmıştır ve intrauterin yaşamın diyabetik ortamdaki seyrinin, fetusun hayatının ileriki dönemlerinde de diyabetin komplikasyonlarına yönelik riske sahip olacağı düşünülmektedir[6]. Maternal glukoz seviyesinin iyi ayarlanmadığı diyabetik gebelerde fetal yağ dokusu hiperinsülinemi dolayısıyla daha hızlı gelişir ve büyür. Bu durum sonucunda yapılan geniş kapsamlı çalışmalara göre bu bebeklerin doğum sonrasındaki takiplerinde hayatlarının ileriki dönemlerinde obezite ve bozulmuş glikoz toleransına sahip olduğu tespit edilmiştir[7].

2.2 Gebelikte Diyabetes Mellitus Sınıflaması

Gebelik dışında diyabet sınıflaması yapılırken öncelikle diyabetin etiyolojisi ve fizyopatolojisi göz önüne alınmalıdır. İnsülin yetmezliğinin olduğu diyabet T1DM'yi tanımlarken, insülinin periferik etkilerine bağlı gelişen yanıtın azalması sonucu oluşan tabloya ise tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) denilir. T1DM genellikle 30 yaşının altında görülmektedir. T2DM ise insülin direncine bağlı olduğundan daha ileri yaşta beklenmekte iken; obezite oranının artması ile genç erişkin hasta grubunda da giderek artan sıklıkta görülmeye başlanmıştır. Diyabetes mellitusun etiyolojik olarak sınıflandırması aşağıda Tablo 1'de gösterilmiştir[8, 9].

Tablo - 1: Diyabetes Mellitusun Etiyolojik Olarak Sınıflaması

Etiyolojik Sınıf	Etiyolojik Neden
T1DM	Pankreasta adacık hücre yıkımı sonucu oluşur. İnsülin eksikliği görülür. Otoimmün mekanizmalar veya idiyopatik aracılıdır.
T2DM	Genel sebebi insülin rezistansıdır. Direnç artışına bağlı insülin salınımındaki yetersizlik ile birlikte de bulunabilir.
Diğer Tipler	- Bazı endokrin hastalıklar; feokromasitoma cushing sendromu ve ilgili diğer endokrinolojik hastalıklar - Egzokrin pankreas patolojilerinden olan pankreatit ve kistik fibrozis gibi hastalıklar - Glukortikoidler, β-agonistler, tiazid grubu diüretikler ve ilgili bazı ilaçların kullanımı - İnsülinin hedef organ üzerindeki etkilerinin azalmasına neden olan genetik problemler - Nadir görülen genetik sendromlardan down, klinefelter ve turner sendromu gibi genetik sorunlar - Pankreas adacık hücrelerinin fonksiyon kaybına neden olan genetik mutasyonlardan olan MODY 1-6 ve diğer mutasyonlar - Rubella, koksaki ve sitomegalovirüs gibi bazı enfeksiyöz durumlar
GDM	Gebeliğe bağlı ortaya çıkan insülin direncine bağlı oluşan kan şekeri yüksekliği
Tablo - 1 Kısaltmalar: OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitus T2DM: Tip 2 Diyabetes Mellitus VKİ: Vücut Kitle İndeksi	

2.3 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

Genç yaşlarda obezite sıklığının artmasından dolayı T2DM sıklığında izlenen artış gebelik döneminde görülen diyabetes mellitus sıklığını arttırmıştır[10]. Tek başına obezite prevalansının bu denli artıyor oluşu PGDM insidansını en az 3 kat yükseltmiştir. Bu nedenle GDM tanısı koyulmamış birçok gebede aslında PGDM olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle yapılan çalışmalarda GDM'li kadınların en az %10'unda postpartum diyabetes mellitus geliştiği tespit edilmiştir[11, 12].

2.3.1 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusun Tanısı

Klinik anlamda PGDM'si bulunan kadınlarda, maternal serum glukoz düzeyinin yüksek olması, glikozüri bulunması veya diyabetik ketoasidoz (DKA) gibi durumlarda tanıya ulaşmak daha kolaydır. Örneğin benzer kliniğe sahip bir hastada sık idrara çıkma, hızlı kilo kaybı gibi semptomlar mevcutken herhangi bir zamanda ölçülen maternal kan glukoz düzeyinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması veya maternal açlık kan glukoz düzeyinin 125 mg/L'nin üzerinde olması aşikar diyabetes mellitus tanısının koyulmasını sağlar[13]. Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Derneği (IADPSG: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) gebelik ve gebelik öncesi dönemde hem açlık kan şekeri (AKŞ) düzeyinin hem de HbA1c düzeyleri ile PGDM tanısının koyulabileceği yönünde görüşler bildirmiştir. Yine de gebelik döneminde tespit edilmiş PGDM'nin tanısının doğruluğu için postpartum süreçte hastanın diyabetes mellitusa yönelik takibinin yapılması gerekmektedir[13].

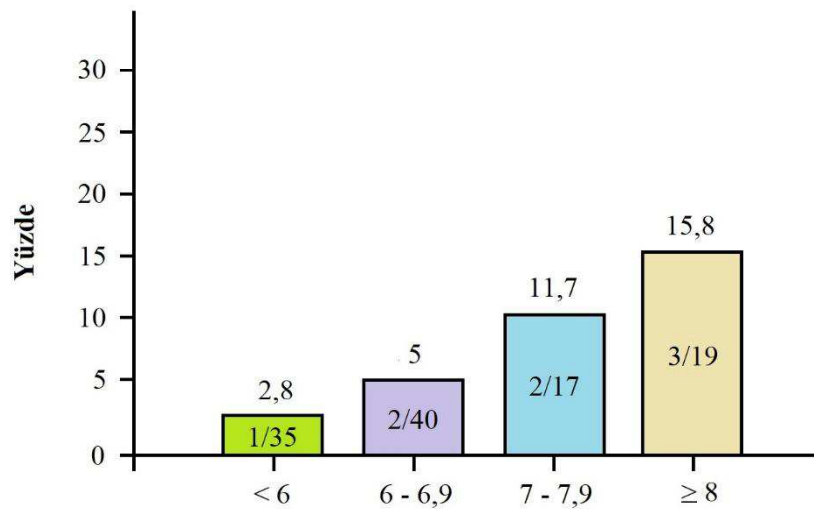
Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre gebelik döneminde PGDM tanısı koyabilmek için bazı eşik değerler belirlenmiştir. Bu verilere göre maternal serumda AKŞ düzeyinin 126 mg/dL'den yüksek olması, HbA1c düzeyinin %6,5'ten yüksek olması ve gün içerisinde herhangi bir saatte örneklenmiş maternal serum glukoz düzeyinin 200 mg/dL'den yüksek olması tanıya ulaşmada patognomonik etkiye sahiptir[14].

2.3.2 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusun Fetomaternal ve Neonatal Açıdan Etkileri

Gebelik süresince kan glukoz düzeyleri yüksek bulunan gebelerde fetomaternal komplikasyon oranlarında artış olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda uygun tedavi, diyet ve hayat değişikliği ile bu durum kontrollü olarak takip edilse dahi T2DM önemli bir olgudur ve yakın takip gerektirir. Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde PGDM'nin takip kontrollerinin düzenli yapılmasıyla oluşabilecek komplikasyonlar oldukça azaltılmıştır[15]. GDM'nin sonraki gebeliklerde sebat etmesi ve gebelik sonrası kliniğin düzelmemesi ise uzun dönemde izlenen önemli komplikasyonlardır. Sonuç olarak bu gebelerde ilerleyen dekalarda T2DM oluşma riski artmaktadır[16]. Yapılan bir çalışmaya göre PGDM'de beklenen komplikasyonların, kan glukoz düzeyleri ve HbA1c değerleri ile korele olarak arttığı belirtilmiştir[17].

2.3.2.1 Fetal Komplikasyonlar

Prepartum HbA1c düzeyleri ile sınıflandırılmış PGDM'si bulunan annelerin bebeklerinde görülen konjenital anomalilerin sıklığı aşağıda Şekil 1 ve Tablo 2'de gösterilmiştir[18, 19].



Şekil - 1: Pregestasyonel Diyabetes Mellitusu Bulunan Gebelerde, HbA1c Düzeyleri ile Fetal Malformasyon Gelişme Sıklığı

Şekil - 1 Kısaltmalar:

- **HbA1c:** Hemogloblin A1c

Tablo - 2: Norveç'te Tip 1 Diyabetes Mellitusu Bulunan Kadınların Fetuslarındaki Konjenital Anomaliler

Etkilenen Organ Sistemleri	Etkilenen Bebekler n (%)
Kardiyovasküler	47 (52)
Kas-iskelet	8 (9)
Ürogenital	8 (9)
Merkezi sinir sistemi	4 (4)
Gastrointestinal	2 (2)
Kromozomal	3 (3)
Diğer	9 (10)
Multiorgan	7 (8)

Gebelik yaşına göre doğum ağırlığı büyük fetus (LGA: Large for Gestational Age) ve makrozomi: Makrozomi veya LGA olmak üzere her iki durum için kullanılan ortak ifadeye yüksek fetal büyüme denilir. LGA genel olarak gebelik yaşına göre 90 persentil veya daha üzerinde fetal ya da neonatal ağırlık olarak tanımlanmaktayken; makrozomi de 4500 gram ve üzeri doğumları belirtmek için kullanılmaktadır[20]. LGA ve makrozomi, genellikle gebeliğin 3. trimesterinde oluşan ve gelişen diyabet sonucu en yüksek oranda görülen neonatal komplikasyonlardan biridir. Kanıta dayalı verilere istinaden; GDM tanılı anne bebeklerindeki LGA insidansı %47'dir[21]. Gebeliğin 2. trimesterinde oluşan fetal hiperinsülinemiden dolayı fetal büyüme hızlanır ve makrozomi oluşur. Santral sinir sistemi dışındaki çoğu fetal organ makrozomiden etkilenir. Bu bebeklerin LGA bebeklere göre ayrımı baş gövde oranlarının standart antropometrik ölçümlere uymamasıyla yapılır[22, 23].

Yapılan çalışmalarda maternal serum glukoz seviyesinin gebelik takipleri boyunca ortalama 130 mg/dL'nin üzerinde seyretmesinin fetal makrozomi riskini arttırdığı tespit edilmiştir[24]. GDM'li gebelerin fetal doğum ağırlıklarının normal gebeliklere kıyasla daha yüksek persentile sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu persentil oranı, kötü glisemik kontrole sahip gebelerde daha erken obstetrik haftalarda daha yüksek olarak bulunmuştur[25, 26].

Fetal büyüme kısıtlaması: İntrauterin gelişme geriliği, fetus cinsiyet ve ırksal özelliklere bağlı olarak değişiklik gösteren ve bebeğin büyüme potansiyeli bakımından normal durumdan daha az oranda büyümesi olarak tanımlanmıştır. IUGG tablosunda, gebelik süresince farklı nedenlerden dolayı intrauterin büyümede yavaşlama olabilir ve IUGG'li bebekler normal bir doğum ağırlığına sahip olabilir. Bu sebepten dolayı IUGG klinik bir tanı olarak kabul edilir. IUGG maternal, fetal, plasental ve genetik sebeplere bağlı olarak oluşabilir. IUGG daha çok konjenital anomaliler veya plasental vasküler yatakta diyabete bağlı oluşan vasküler yetmezlikten dolayı oluşan fetal dolaşım bozukluğuna bağlı oluşur.[27, 28].

Malformasyonlar: Konjenital malformasyonlarda PGDM bir risk faktörü olarak tanımlanmaktadır. Glikoz seviyesi ne kadar kontrol edilse de PGDM'li gebeler normal gebeler ile kıyaslandığında, bu gebelerde konjenital malformasyon görülme oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir[29]. Gebeliğin 1. trimesterinde yapılan bir çalışmada, HbA1c düzeyinin yüksek seyretmesi ile konjenital malformasyon görülme sıklığı arasında anlamlı oranda bir ilişki olduğu tespit edilmiştir[30]. Yapılan bir diğer çalışmada, yüksek seyirli HbA1c değerlerinin, nöral tüp ve kardiyak defekt oluşumu riskinin artışı ile olan ilişkisi tanımlanmıştır[18, 31]. Fetal malformasyon oluşumu PGDM'li gebeliklerde perinatal kayıpların %50'sini oluşturmaktadır. Fetal kayıplara neden olan bu anomalilerin de yaklaşık yarısı kardiyak anomalilerden oluşmaktadır[19]. Yapılan bir araştırmada kötü glisemik kontrolün hücrese düzeyde 3 mekanizmayı etkileyerek malformasyon riskini arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır. Bu durumlar; lipid metabolizmasında hücrese düzeyde değişiklik olması, serbest oksijen radikallerinin aşırı miktarda üretimi ve programlanmış apoptozis aktivasyonunun artışıdır[32]. Farklı bir araştırmada ise hiperglisemi sonucu oluşan serbest oksijen radikallerinin rat embriyolarında kardiyak nöral krest hücrelerinin migrasyon kapasitesini azalttığı tespit edilmiştir[33].

Erken spontan abortus: Pregestasyonel diyabetes mellitus tablosu, erken spontan abortus gelişiminde yüksek bir risk teşkil etmektedir. Çoğunlukla glisemik kontrolü doğru bir şekilde sağlanamamış hastalarda görülür. Bu sebepten dolayı PGDM'li hastalarda glisemik kontrol doğru bir şekilde regüle edilmelidir[34]. Glisemik kontrolü sağlanamamış, birinci trimesterde tespiti sağlanmış PGDM ve hiperglisemi bulunan gebelerde %15-20 oranında spontan abortus veya %5-10

oranında erken obstetrik komplikasyonlar görülmektedir. Yapılan bir çalışmada T1DM bulunan 215 kadında erken gebelik kaybının oranı %24 olarak tespit edilmiştir. Yine T1DM bulunan 127 hasta üzerinde yapılan farklı bir çalışmada HbA1c konsantrasyonunun %7'den büyük olmasının spontan abortus riskini 3 kat arttırdığı tespit edilmiştir[18, 35].

Açıklanamayan fetal ölüm: Açıklanamayan fetal ölüm PGDM'li ve GDM'li gebelerde karşılaşılabilecek en ağır tablolardan biridir. Bu durum genellikle kötü glisemik kontrol sonucu oluşur. Açıklanamayan fetal ölümler incelendiğinde, ölümlerin büyük bir çoğunluğunun yapılan ultrason ölçümlerine göre büyük olan fetuslarda veya 35 hafta ve üzeri gebelikleri kapsadığı tespit edilmiştir. Açıklanamayan fetal ölümlere sebep olan mekanizmalarla ilgili çeşitli görüşler öne sürülmüştür. Bu görüşlerden biri; glikozun, fetal eritrositlere bağlanarak oksijen tutulumuna sebep olması ve bunun neticesinde hipoksi meydana gelmesi ve elektrolit dengesinde oluşan bozulmadır. Diğer bir görüşe göre, fetal insülin düzeylerindeki yükselme, fetus metabolizmasını ve oksijen gereksinimini arttırmaktadır. Sonuç olarak fetal ölüm gerçekleşmiş anne fetusunda yapılan araştırmalarda, fetus makrozomik bulunmuş ve plasentada bulunan koryonik villuslarda yaygın ödem tespit edilmiştir[36-39]. Bir diğer görüş ise artmış maternal laktik asit düzeylerine bağlı henüz tam açıklanamamış mekanizmalar ile oluşan fetal kayıptır. Fetal insülin düzeyi ile umbilikal kordon venöz kan gazı pH değerinin ilişkisinin bulunması bu görüşü desteklemektedir[40, 41].

Preterm doğum: Preterm doğumlar, gebeliğin 37. haftasından önce meydana gelen doğumlardır[42]. PGDM'li ve GDM'li hastalarda, tedavi ve takip düzenli bir şekilde yapıldığında perinatal morbidite ve mortalite oranlarında anlamlı oranda azalma görülse de bu hastalar normal gebelere kıyasla preterm doğum açısından yine de belirli bir risk altındadırlar. Norveç'te yapılan çalışmalarda T1DM bulunan hastaların genel popülasyona göre preterm doğum yapma oranı 3 kat daha yüksekti. Bu durumun ana sebebi T1DM'ye bağlı oluşan diğer fetal ve obstetrik komplikasyonlardan dolayı acil doğum kararı alınması gereken vakalardan oluşmasıydı[19, 43].

Polihidroamnios: Polihidroamnios, özellikle GDM tablosunda sıklıkla görülmekle birlikte, PGDM'de polihidroamnios gelişme ihtimali ortalama %1,5-66

olarak tespit edilmiştir. Tanım olarak; amniyotik sıvı indeksi (ASI, Amniotic Fluid Index-AFI) değerinin dört cep olmak üzere toplam 25 cm veya en derin cepte 8 cm'den fazla olması durumudur. Bu durumun olası sebeplerinden birinin fetal hiperglisemiye bağlı oluşan fetal poliüri olduğu düşünülmektedir. PGDM'li gebelerin amniyotik sıvılarındaki glukoz konsantrasyonunun normal gebeliklere göre daha yüksek bulunması bu durumu desteklemektedir. Yapılan bir çalışmada, tüm polihidroamnioslu gebelerde, ölü doğum riskinin anlamlı oranda arttığı belirlenmiştir[44-49].

2.3.2.2 Maternal Komplikasyonlar

Diyabetik ketoasidoz (DKA): Diyabetik gebelerde glisemik kontrolün doğru bir şekilde sağlanması ve sürdürülmesi büyük önem taşımaktadır. Gebelik boyunca devam eden fizyolojik süreç ve oluşabilecek patolojik süreç glisemik kontrolün sağlanmasını zorlaştırabilir. Ketoasidoz tablosunun diyabetik annelerde görülme sıklığı %0,5-3 oranındadır. T1DM bulunan gebelerde daha yüksek oranda görülür. T2DM ve GDM bulunan gebelerde ise daha sık görülmeye başlanmıştır[50]. DKA'nın meydana gelme nedenleri şu şekilde gösterilebilir; insülin eksikliği ve glisemik kontrolün sağlanmasında görev alan hormonlardan glukagon yüksekliği, büyüme hormonu kullanımı ve fetal akciğer olgunlaşması için kullanılan steroidler başlıca sebeplerdendir. Gebelikte glisemik kontrolün sağlandığı tedavi döneminde, sistemik enfeksiyonlar nedeniyle serum katekolamin düzeyinin yükselmesine bağlı oluşan ek insülin direnci sonucu insülin tedavisi sürecinde yaşanan doz eksikliklerine bağlı olarak da DKA oluşabilir. Annede şiddetli hiperglisemi oluşması osmotik diüreze neden olur ve uterus perfüzyonu bozulur. Böylece DKA'yla birlikte seyreden hipoksemi ve fetal asidoz tablosu oluşabilmektedir[51, 52].

Diyabetik ketoasidozda ani fetal kayıp gerçekleşme ihtimali %20'lere kadar yükselmektedir. Yapılan çalışmalarda gebelerde DKA gelişmesi için gerekli olan minimum kan şekeri düzeyinin gebe olmayan kadınlara göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Gebe olmayan insanlarda kan şekeri düzeyi ortalama 500 mg/dL ve üzerinde DKA kliniği oluşurken; kan şekeri ölçümü 87 mg/dL düzeyinde olup DKA gelişen bir gebeliğe dair vaka çalışması literatürde bulunmaktadır. Bu nedenle DKA tanısı için tek başına maternal serum glukoz düzeyi ölçümünün yanıltıcı olabileceği unutulmamalıdır[53-55]. DKA'da klinik olarak tanıya gidilirken hem laboratuvar hem

de hastanın fizik muayene bulguları kullanılır. DKA'lı bir hastada aşağıda listelenen klinik durumların görülmesi beklenebilir.

- Somnolans ve/veya koma
- Bulantı, kusma ve/veya karın ağrısı
- Poliüri ve polidipsi
- Dehidratasyon
- Hiperpne, kussmaul solunum paterni ve nefeste aseton kokusu olması
- Halsizlik ve iştahsızlık
- Genellikle sıcak ve kuru cilt
- Taşikardi ve çarpıntı hissi

Diyabetik ketoasidozlu hastada beklenen laboratuvar bulguları ise aşağıda listelenmiştir.

- Serum kan glukoz düzeyinin 250 mg/dL'den yüksek olması
- 3 mmol/L'den yüksek ketonemi veya “++” veya daha yüksek seviyede ketonüri bulunması
- Venöz kan gazında pH değerinin 7,30'un altında ve/veya bikarbonat düzeyinin 15 mEq/L'nin altında olması

Diyabetik ketoasidoz tanısının koyulması için yukarıdaki laboratuvar bulgularından 3 tanesinin de bulunması gerekir[56].

Diyabetik ketoasidoz tedavisi: Diyabetik ketoasidozis genellikle T1DM'nin bir sonucudur. Nadir de olsa GDM'de de izlenen bu durumun gebelikteki yönetimi basitçe aşağıdaki Şekil 2'de özetlenmiştir[57]. DKA ile oldukça detaylı bir kılavuza göre de DKA'nın detaylı yönetim şeması Şekil 2 ve Tablo 3'te açıklanmıştır[58].

OBSTETRİK AÇIDAN DİYABETİK KETOASİDOZ YÖNETİMİ

HASTA HAZIRLIĞI

- Hastanın vital parametreleri, idrar çıkışı ve fetal iyilik hali yakın takip edilmelidir.
- Hastaya bolus mayi gönderilebilecek boyutta periferik damar yolu açılmalıdır.
- Sıvı replasmanı perfüzör kullanılarak sağlanmalıdır.

LABORATUVAR TETKİKLERİ

- 1-2 saatte 1 kez olmak üzere serum elektrolit, glukoz ve keton düzeyleri ölçülmelidir.
- Saatlik olarak arterial kan gazı örnekleme yapılmalıdır.

İNTRA VENÖZ SIVILAR

- İlk 12 saat içerisinde 4000-6000 cc'lik sıvı replase edilmelidir.
- Başlangıçta mayi olarak sodyum klorürlü kristaloit mayiler tercih edilmelidir.
- Kliniğin şiddetine göre ilk 1 saat 1000-2000 cc mayi yüklemesi yapılmalıdır.
- Gebenin hidrasyon durumuna bağlı ilk 8 saat en az 250-500 cc/saat sıvı idamesine devam edilmelidir.
- Kan elektrolitleri takibinde sodyum değeri yükseliyorsa %4,45'lik sodyum klorürlü mayi kullanılmalıdır.
- Serum kan glukoz düzeyi 200 mg/dL'nin altına indiğinde kullanılan mayinin yarısı iyatrojenik hipoglisemi gelişmemesi açısından %5'lik dektrozlu mayi ile değiştirilmelidir.
- 8 saatlik replasmanın ardından infüzyon hızı 125 cc/saat olarak belirlenmelidir.

İNSÜLİN TEDAVİSİ

- Regüler insülin preparatları tercih edilmelidir.
- Önerilen yükleme dozu intravenöz yol kullanılarak kan glukoz düzeyine bağlı şekilde 0,1-0,2 U/kg'dır.
- İnsülin idame dozu 0,1 U/kg/saat'tir.
- Tedavi başlangıcından sonraki kan glukoz düzeyi ilk 1 saatte 50-70 mg/dL kadar düşürülemezse saatlik uygulanan insülin dozu 2 katına çıkarılmalıdır.
- Kan glukoz düzeyi 200 mg/dL ve altına indiğinde infüzyon dozu 0,05-0,1 U/kg/saat olarak ayarlanmalıdır.
- Diyabetik ketoasidoz kliniği düzelene kan glukoz seviyesi 100-150 mg/dL aralığında tutulmalıdır.

POTASYUM DÜZEYİNİN TAKİBİ

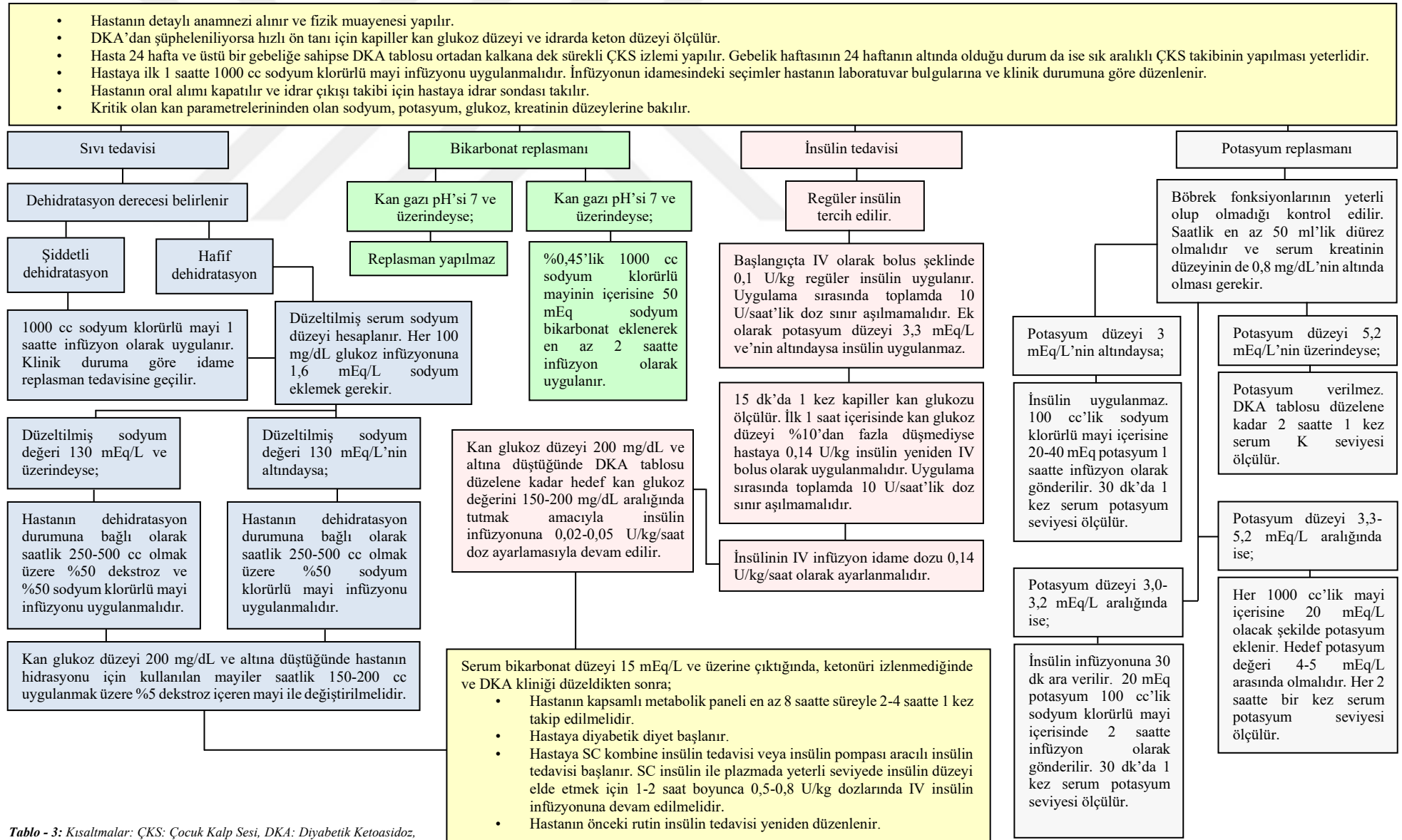
- Etkin bir regülasyon için böbrek fonksiyonlarının yeterli olması ve saatlik idrar çıkışının minimum 50 cc olması gerekir.
- Serum potasyum düzeyi 3,3 mEq/L'nin altına düştüğünde bu değerin üzerine çıkılana kadar insülin infüzyonu durdurulur ve saatte 20-30 mEq potasyum replasmanı yapılır.
- Serum potasyum düzeyi 3,3 mEq/L'nin üzerinde ise 5,3 mEq/L değerinin üzerine çıkılmayacak şekilde replasmanda kullanılan mayilerin her litresine 20-30 mEq potasyum eklenerek replasmana devam edilmelidir. Hedef potasyum değeri 4-5 mEq/L aralığında tutulmalıdır.
- Serum potasyum düzeyi 5,3 mEq/L'nin üzerine çıktığında potasyum replasmanı durdurulur ve her 2 saatte bir kez serum potasyum düzeyi ölçülür.

BİKARBONAT KULLANIMI

- Bikarbonatın kullanımı kan pH'sına göre değerlendirilir.
- Kan pH'sı 7'nin üzerinde olduğu sürece bikarbonat replasmanına ihtiyaç yoktur.
- Kan pH'sı 6,9-7,0 aralığında ise 200 cc mayi ile dilüe edilmiş 10 mEq sodyum bikarbonat perfüzör kullanılarak 1 saat süreyle infüzyon olarak uygulanmalıdır. Kan pH'sı 7'nin altında olduğu sürece uygulama devam etmelidir.
- Uygulama boyunca saatlik serum potasyum düzeyi takibi yapılmalıdır.

Şekil - 2: Obstetrik Dönemde Gelişen Diyabetik Ketoasidozun Klinik Yönetimi

Tablo - 3: Diyabetik Ketoasidoza Klinik Açıdan Yaklaşım



Tablo - 3: Kısaltmalar: ÇKS: Çocuk Kalp Sesi, DKA: Diyabetik Ketoasidoz, IV: Intravenöz (Intravenöz), K: Potasyum, SC: Subcutaneous (Subkutanöz)

Nefropati: Nefropati 24 saatlik idrarda 300 mg/gün ve üzerinde protein atılımı olması demektir. İdrardaki albümin miktarı sağlıklı bir insanda 20 mg/gün seviyesinde iken, 30-300 mg/gün olması mikroalbüminüri olarak tanımlanmaktadır. Mikroalbüminüri klinik nefropatiden önce tespit edilen en önemli bulgudur. Nefropati, gebelikte bazı olumsuz etkilere neden olmaktadır. HbA1c düzeyi %10 ve üzerinde ise nefropati riskinde anlamlı oranda artış görülmüştür. Bunun yanında, nefropati gelişimi preeklampsi ve hipertansiyon riskini arttırmaktadır[59, 60]. Makroalbüminüri oluşması klinik durumun ilerlediğini göstermektedir. T1DM bulunan gebelerde bu durumun oluşma ihtimali %30'ları bulurken T2DM bulunan gebelerde ise bu oran %4-20 aralığında değişmektedir[61]. Yapılan bir çalışmada HbA1c konsantrasyonundaki %10'luk her düşüşün nefropati gelişme riskini %25 azalttığı tespit edilmiştir[62]. PGDM bulunan gebelerin yaklaşık %5'inde renal tutulum önceden başlamıştır. Ek olarak bu gebelerin yaklaşık %40'ında gebeliğe bağlı hipertansiyon ve preeklampsi oluşması beklenir. Kronik hipertansiyon varlığında ise klinik duruma nefropati eklendiğinde preeklampsinin görülme oranı %60'lara kadar yükselmektedir[63, 64].

Yapılan uzun dönem çalışmalardaki bulgulara göre gebelikte diyabetik nefropatinin seyrinin değişmediği anlaşılmıştır. Ancak nefropati kliniği şiddetli ise gebelik nefropatinin derecesini ilerletebilir[63]. Bu nedenle diyabetik nefropati bulunan gebelerde belirgin proteinüri ve kontrolsüz hipertansiyon varlığı renal yetmezlik kliniğine ilerleyebileceğinden bu hastaların böbrek fonksiyonları yakından izlenmelidir. Yapılmış çalışmalarda serum kreatinin düzeyinin 1,4 mg/dL'den yüksek olması ve günlük renal protein kaybının 1 gr/dL'den yüksek olmasının böbrek fonksiyonları üzerinde kötü prognostik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. [65, 66].

Retinopati: ABD'de 60 yaş altı bireylerdeki görme kaybının en büyük sebebi diyabetik retinopatidir[67]. Retinopati, diyabetin göz retinasına verdiği hasar olmakla birlikte, retinadaki hasarın derecesine bağlı olarak ikiye ayrılır. Bu durumun oluşması için tespit edilmiş risk faktörleri hipertansiyon, serum IGF-1 düzeyinin yüksek olması ve gebelik döneminde oluşan makula ödemidir[68]. Nonproliferatif diyabetik retinopatide, retinal damarlarda oklüzyon, mikroanevrizmalar ve bunun sonucunda anevrizmalara bağlı retina içi kanamalar görülebilir ve retina içi kanamanın bulunduğu bölgelerde seröz vasıfta sıvı koleksiyonu oluşur. Bu aşamada görme kaybı bulanık görme semptomları şeklinde gelişir. Bu nedenle bu aşamada kanama gerçekleşmeden

fotokoagülasyon uygulanması kalıcı görme kaybının oluşmaması için gerçekleştirilecek en önemli uygulamadır. Klinik bulgular ilerledikçe retinal damarlarda oklüzyon derinleşir ve retinal enfarktların boyutu giderek artarak göz dibinde atılmış pamuk manzarasının gelişmesine neden olur. Bu durum retinopatide proliferatif fazın oluştuğuna işaret eder. Proliferatif diyabetik retinopatide ise retinal iskemi ve fibroproliferatif bantlar oluşur ve bu durum da göz tansiyonu yükselmesi ile neovasküler glokom oluşumuna neden olur[69-71]. Akut olarak başlanan sıkı glisemik kontrolün akut fazda iken retinopatinin ilerlemesine neden olabilir ancak yapılan geniş çaplı çalışmalar akut fazdaki klinik kötüleşmeye rağmen uzun dönemde retinopatinin seyrinin yavaşladığını ortaya çıkarmıştır.[72] Gebelikte diyabetik retinopati takibi ve tedavisi yapılması gereken bir durumdur. Bu nedenle gebelik öncesinde ve ilk trimesterde her gebenin göz muayenesinin yapılması gerekmektedir.

Nöropati: Diyabetik nöropati vücudun farklı bölgelerinde yüksek kan şekeri nedeniyle hasar görmüş olan sinirlerin sendromlarını tanımlayan hastalıktır. Bu nedenle, vücudun nöronal ağ tarafından kontrol edilen fonksiyonlarından bazıları düzgün fizyolojik aktivite gösterememektedir. Yine de diyabetik annelerde otonom ve periferik sinir sistemlerinde tutulum nadir rastlanılan bir komplikasyondur[73].

Enfeksiyonlar: İmmün sistemdeki değişimlerden dolayı gebelik çeşitli enfeksiyonlara açık bir dönemdir. Diyabeti olmayan gebelerde enfeksiyon görülme riski %20-25 iken PGDM'si bulunan gebelerde bu risk %83'e yaklaşmaktadır. Sağlıklı gebelere kıyasla, postpartum dönemde enfeksiyon riski 5 kat artmış olarak saptanmıştır[74]. Gebelik döneminde en sık görülen enfeksiyonlar, vulva ve vajina kandidiyazisi, akut sistit ve üst solunum yolları enfeksiyonlarıdır. Daha nadir olarak postpartum erken dönemde pelvik taban enfeksiyonları izlenebilmektedir[75-77].

Preeklampsi: Gestasyonel diyabetes mellituslu kadınlarda preeklampsi gelişme riski, GDM'li olmayan kadınlara göre daha yüksektir. İnsülin direnci GDM için bir risk faktörü olmakla birlikte, GDM'li kadınlarda oluşabilecek preeklampsi ile de ilişkili olabileceği tespit edilmiştir. Preeklampsi PGDM'li kadınlarda preterm doğumun en önemli sebebidir ve gestasyonel hipertansiyonla da ilişkilidir. Preeklampsik PGDM'li gebelerde normotansif bulunan gebelere göre preterm görülme sıklığı 20 kat daha fazladır. Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra, öncesinde

normotansif olan bir gebeye iki saat aralıklarla yapılan ölçümler sonucunda, sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da diastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması yanında proteinüri varlığı, proteinüri varlığı tespit edilemeyen vakalarda hipertansiyon başlangıcı ve organ disfonksiyonu semptomları eşliği ile tanı almaktadır[78-83]. Bu durumun patofizyolojisinde PGDM'ye bağlı oluşan serbest oksijen radikallerinin plasental yatakta vasküler hasarlanmaya neden olduğu düşünülmektedir. Ancak yakın zamanda tamamlanmış, C ve E vitaminleri gibi güçlü antioksidan özelliği bulunan vitaminlerin kullanıldığı prospektif araştırmalarda preeklampsi oranlarının değişmediği tespit edilmiştir[84]. Yapılan farklı bir çalışmada ise iyi glisemik kontrole sahip PGDM'li gebelerde HbA1c düzeyi ile preeklampsi gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir[85].

2.3.2.3 Neonatal Komplikasyonlar

Geçmişte PGDM'li gebelerde açıklanamayan fetal ölümlerin önüne geçmek için, doğum erken gebelik haftalarında yaptırılırdı. Ancak yenidoğan bakımında meydana gelen gelişmeler ile PGDM'li annelerin doğumlarında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Yine de preterm doğuma bağlı olarak gelişen morbidite riski mevcuttur[86].

Hipoglisemi: Yenidoğanda kan glikoz seviyesinin 40 mg/dL'nin altında olması durumuna hipoglisemi denmektedir. Diyabetes mellituslu anne bebeklerinde ve yenidoğanlarda ilk 24 saatte sıklıkla rastlanılan bir tablodur. Hipoglisemi tablosu glisemik kontrolü doğru sağlanamamış PGDM'li ve GDM'li anne yenidoğanlarında görülmektedir. Doğum sonrasında, yüksek maternal glikoz seviyesinin ani olarak kesilmesine bağlıdır ve intrauterin dönemde oluşan hiperinsülinizm kaynaklı meydana gelmektedir. Hiperinsülinizmin sebebi ise maternal hiperglisemiye bağlı oluşan fetal pankreastaki adacık hücre hiperplazisidir. Sıklıkla LGA ve glisemik kontrolü doğru sağlanamamış annenin yenidoğanlarında hiperinsülinemi ve buna bağlı olarak gelişen hipoglisemi riski daha yüksektir[21, 87-89].

Respiratuvar distres sendromu (RDS): Respiratuvar distres sendromu, prematüre bebeklerde ciddi morbidite ve ölümlerle sonuçlanan bir hastalıktır. Bu sendrom akciğerde yapısal immatüriteyle birlikte seyreden alveolar sürfaktan eksikliğinden dolayı meydana gelmektedir. Sürfaktan, bir fosfolipid karışımı olup

yüzey aktif özellik göstermektedir. Sürfaktan alveolleri genişleterek, alveolar basıncı azaltmakta, yüzey gerilimini düşürerek stabilliteyi sağlamaktadır. Sürfaktan eksikliğinde, yenidoğanlarda alveolar kompartımanların yeterli oranda şişirilmesi için gerekli basınç sağlanamayabilir ve bu durum atelektazi gelişmesine sebep olabilmektedir[90]. PGDM’de oluşan RDS’nin yüksek fetal büyümeye bağlı yetersiz sürfaktan üretimine bağlı olduğuna dair düşünceler mevcuttur ancak bu düşünceleri destekleyecek yeterli düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Yapılan son çalışmalarda ise PGDM’li ve GDM’li annelerin bebeklerinde RDS riskinin arttığına dair delil elde edilememiştir[88].

Hipokalsemi: Yenidoğan serum kalsiyum seviyesinin 7 mg/dL’nin altında olması durumuna hipokalsemi denir ve PGDM’li anne bebeklerinde %5-30 oranında görülmektedir. Gebelikte glisemik kontrol optimal olarak sağlandığında hipokalsemi görülme riski azalmaktadır. Hipokalsemi genellikle asemptomatiktir ve tedaviye gerek kalmadan düzelme görülür[89, 91].

Kardiyomiyopati: Pregestasyonel diyabetes mellituslu anne bebeklerinde geçici hipertrofik kardiyomiyopati riski bulunmaktadır. Kardiyomiyopati, makrozomik yenidoğanlarda ve glisemik kontrolü doğru sağlanamamış PGDM’li anne bebeklerinde daha sık görülmektedir. En belirgin değişiklikler, ventrikül boyutundaki küçülme ile birlikte izlenen interventriküler septumun kalınlığında artma ve sol ventrikül çıkışındaki daralmaya bağlı olarak oluşan sol ventrikül çıkışındaki tıkanıklıktır. Bu hipertrofik kardiyomiyopati tablosu, doğum sonrası serum insülin düzeyi normalleştikçe düzelen geçici bir durumdur. Semptomu bulunan yenidoğanlar yoğun bakım ünitesinde ortalama iki hafta süreli destek tedavisi ile normale döner ve bunun yanı sıra, ekokardiyografik bulguların normale dönmesi 6 ayı bulabilmektedir[92-94].

Hiperbilirubinemi: 35 hafta ve üstünde doğmuş olan yenidoğanlarda toplam plazma ve serum bilirubin seviyesinin 95 persentil ve üzerinde olma durumu hiperbilirubinemi olarak tanımlanmıştır. Kanıta dayalı olarak yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre, PGDM’li anne bebeklerinde hiperbilirubinemi görülme sıklığı %11-29 oranındadır. Bunun yanı sıra, makrozomi, polisitemi ve maternal glisemik kontrolün doğru bir şekilde sağlanamaması PGDM’li anne bebeklerinde

hiperbilirubinemi görölme riskini artırmaktadır. Hiperbilirubinemi ile ilişkili faktörlerin polisitemiye bağılı oluşan hemoliz ve preterm doğum olduğı düşünölmektedir. Polisiteminin ise fetal hipoksiye karşı verilen yanıtı bağılı olduğı düşünölmektedir[24, 95-97].

Polisitemi: Polistemi tablosu santral venöz hematokrit değerinin %65 ve üzerinde olması durumudur. GDM’li ve PGDM’li anne bebeklerinde, GDM’li olmayan anne bebeklerine göre daha sıklıkla rastlanmaktadır. Yapılan çalışmalara göre, PGDM’li annelerde hiperglisemiye bağılı olarak gelişen kronik fetal hipoksemi ve bu sebepten dolayı oluşan eritropoetin konsantrasyonundaki artma sebebiyle polisitemi meydana geldiğı düşünölmektedir[89, 98].

Doğum travmaları: Doğum travmalarının temel sebebi fetal makrozomidir ve genellikle omuz distosisine neden olur. Makrozomi tespit edilmiş GDM’li veya PGDM’li anne bebeklerinin artmış toraks-baş oranı ve omuz-baş oranı nedeniyle neredeyse üçte birinde omuz distosisi görölebilmektedir. Klavikula ve humerus kırığı sebebiyle brakial pleksus hasarı riski de artmaktadır[89, 99-101].

Uzun dönem bilişsel gelişim: Yapılan çalışmalar sonucunda iyi maternal glisemik kontrolün bilişsel fonksiyonlar üzerinde etkisinin olduğı ispatlanmıştır. İsveç’te yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada annelerinde PGDM öyküsü bulunan insanların ortalama IQ seviyesinin 2 puan daha düşük olduğı tespit edilmiştir. Yine yapılan farklı bir çalışmada PGDM’li annelerin bebeklerindeki hafıza becerisinin, 1 yaşında iken yaşıtlarına oranla daha düşük olduğı tespit edilmiştir. Ek olarak PGDM’li annelerin bebeklerinde otizm spektrum bozukluğu görölme riskinin arttığı bildirilmiştir[102-104].

Kalıtımsal açıdan diyabet: Kalıtımsal yönden PGDM’de ailesel geçiş söz konusudur. Anne veya babadan yalnızca birinde diyabetes mellitusun bulunması fetusun hayat boyunca T1DM’ye yakalanma ihtimali %4’tür. T2DM’nin ise genetik aktarımı T1DM’ye göre daha fazladır. Anne ve babada T2DM varlığı fetusta hayatın ileriki dönemlerinde diyabetes mellitus gelişme ihtimali %40’lara kadar çıkmaktadır. Anne yaşı ilerledikçe T1DM için genetik aktarım riski de yükselmektedir[105]. T1DM açısından risk grubunda olan çocuklarda anne sütünün T1DM riskini arttırdığına yönelik

fikirler mevcut iken 2017 yılında tamamlanan geniş çaplı bir çalışmada anne sütü yerine hidrolize formüle sahip mamaların kullanımının bu oranı arttırmadığı tespit edilmiştir[106].

2.3.3 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus ve Gebelik Takibi

Gebelik döneminin kendi barındırdığı riskler ve diyabete bağlı gebelik döneminde oluşabilecek komplikasyonlar göz önüne alındığında kan şekeri regülasyonu için uygulanacak tedavi metodu bazen agresif olabilmektedir. Bu nedenle PGDM'un yönetimi gebelik öncesinde başlamalıdır. Gebenin bulunduğu trimestere göre ise PGDM'ye yönelik yönetim farklılık göstermektedir[8].

2.3.3.1 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusta Gebelik Öncesi Yönetim

ABD'deki gebeliklerin büyük bir kısmında kan şekeri regülasyonu suboptimaldir[107]. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA: American Diabetes Association) göre gebelik döneminde önce insülin tedavisi kullanan hastaların gebe kalmadan önce kan şekeri regülasyonu etkin bir şekilde denetlenmelidir ve AKŞ'nin düzeyi 70-100 mg/dL, en yüksek gün içi kan şekeri düzeyi 129 mg/dL, ortalama kan şekeri düzeyleri ise 110 mg/dL'nin altında olmalıdır[108]. Gebelik öncesi dönemde kan şekeri regülasyonun sağlanması ve hayat kalitesini iyileştirici yaşam tarzı değişikliği programlarının başlanmasıyla birçok fetomaternal komplikasyonun önüne geçilmiş olunur[109]. ADA'ya göre uzun dönem metabolik takipte kullanılan HbA1c düzeyi de gebelik öncesi dönemde ve gebelik dönemindeki PGDM sürecinde takipte kullanılabilir. HbA1c düzeyinin %7'nin altında olması önerilir. Yapılan çalışmalarda HbA1c düzeyinin %6,9'un olduğu gebeliklerde PGDM'ye bağlı doğumsal anomali görülme insidansının artmadığı tespit edilmiştir. Ek olarak HbA1c düzeyi %10 ve üzerinde olduğunda ise bu riskin 4 kat arttığı tespit edilmiştir. Gebelik öncesinde diyabeti bulunan her gebenin diyabete bağlı diğer maternal komplikasyonlardan olan retinopati ve nefropati açısından ilgili branşlara konsültasyonu sağlanmalıdır[8, 13, 110].

2.3.3.2 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusun 1. Trimesterde Takibi

Pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunan hastalarda fetal anomali ve ani fetal kayıp riski arttığı için Amerikan Jinekolojik ve Obstetrik Hekimler Birliği (ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists) bu hastaların daha yakın takibini önerir. Bu nedenle klinisyenlerin bu hastaları hospitalize edip tedaviye yönelik eğitim programları başlaması gerekir. Bu durumun nedeni kötü glukoz regülasyonudur ve PGDM'li gebelerde glisemik kontrol sağlanamadığında da bu risklerin artması beklenir. Bu sayede diyabete bağlı oluşacak fetomaternal vaskülopatilerin önüne geçilmiş olur[8].

2.3.3.3 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusun 2. Trimesterde Takibi

Gebeliğin 2. trimesterinde nöral tüp defektleri ve özellikle fetal vücut bütünlüğünün etkilendiği durumların tespitinde kullanılan maternal serum α -fetoprotein, PGDM'si bulunan gebelerde normale göre daha düşük seyredebilir. Bu nedenle gebeliğin 18-20. haftalarında uygulanan ayrıntılı USG değerlendirmesinde bu durum göz alınmalıdır. Yapılan hayvan deneylerinde maternal hipergliseminin olduğu intrauterin dönemdeki embriyoda artmış oksidatif strese bağlı olarak nöral tüp gelişiminde apoptozis gelişiminin arttığı izlenmiştir[111].

Pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunan gebelerin bebeklerinde kardiyak anomali görülme sıklığı diyabetin bulunmadığı gebeliklere oranla 5 kat fazla olduğundan ayrıntılı USG değerlendirmesinde fetal ekokardiyografi değerlendirmenin önemli bölümünü oluşturmaktadır[112].

Gebeliğin 2. trimesterinde kan şekeri regülasyonu, hastanın evdeki takipleriyle kan şekerini kontrol etmesine dayanır. Gebelik öncesinde veya 1. trimesterde kan şekeri regülasyonu sağlanırsa 2. trimesterde kan şekeri düzeyi genellikle stabil seyreder. Ancak; yapılan çalışmalar gebeliğin daha da ileri dönemlerinde oluşan periferik insülin direncine bağlı, günlük uygulanan insülin dozunun 3 kat artırılması gerekebileceğini ortaya çıkarmıştır[113].

2.3.3.4 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusun 3. Trimesterde Takibi

Yapılan çalışmalarda geçtiğimiz yıllarda PGDM'ye bağlı term gebeliklerdeki ani fetal kayıp insidansı arttığından dolayı PGDM'si bulunan hastaların antenatal takiplerinde yeni metodolojilerin gelişmesini sağlamıştır. Yeni takip metotları bebek hareketlerinin gün içerisindeki sayımını, modifiye biyofizik profilini ve oksitosin stres testini içerir. ACOG'a göre bu testlere PGDM'si bulunan hastalarda 32-34. gebelik haftaları arasında başlanması önerilir[114].

Parkland Health & Hospital System kliniğindeki PGDM'li kadınlar 14 günde 1 kez yüksek riskli gebelik uzmanları tarafından değerlendirilmektedir ve rutin poliklinik vizitlerinde glisemik kontrolleri ve tedavileri gözden geçirilir. Gebeliğin 34. haftasında insülin kullanan hastalar hospitalize edilerek takip edilir ve haftada 3 kez NST takibi yapılır. 38. Gebelik haftasını tamamlamış gebelerde ise doğum indüksiyonu ile doğum gerçekleştirilir. İnsülin kullanan tüm gebeler 3. trimesterde bebek hareketlerini hospitalizasyonda dahi takip etmelidir[8].

Doğum yöntemi olarak fetal makrozomi gelişmediyse ve servikal uygunluk doğuma elverişli aşamada ise vajinal doğum uygulaması denenmelidir. Fetal makrozomi şüphesi var ise olası doğum travmalarının önlenmesine yönelik sezaryen planlanmalıdır. Özellikle PGDM'si bulunan gebelerde vasküler patoloji varlığında term öncesi doğum indüksiyonun başarısız olmasından dolayı sezaryen oranları giderek artmıştır. Yapılan çalışmalar bu oranın PGDM bulunan kadınlarda %70'lere kadar ulaştığı tespit edilmiştir ve bu hastalar henüz doğum eylemine girmemiştir. Aynı çalışmada VKİ'si 25'ten büyük ve bishop skorunun düşük olmasının sezaryen ile doğumu etkilediği sonucuna da ulaşılmıştır[115]. Yapılan farklı bir çalışmada HbA1c düzeyinin %6,4'ten büyük olmasının da sezaryen oranları ile korele olduğu bilgisine ulaşılmıştır. Bu nedenle PGDM'de iyi glisemik kontrolün sezaryen oranlarını düşüreceğine inanılmaktadır[116].

Pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunan gebelerin doğumunun gerçekleştirileceği gün içerisindeki uzun etkili insülin preparatlarının dozlarının azaltılarak kesilmesi gerekmektedir. Doğum yönetimi boyunca kan şekeri regülasyonu kısa etkili insülin preparatlarıyla sağlanmalıdır ve kan şekeri düzeyi yakından takip

edilmelidir. Bu durumun nedeni postpartum süreçte insülin gereksiniminin azalmasıdır. Bu nedenle doğum gerçekleştirildikten sonra maternal hipoglisemiye önlemek için hastaya yeterince hidrasyon sağlanmalı ve glukoz içeren kolay sindirilebilir besinler başlanmalıdır. Doğum eylemindeki bir PGDM'li hastanın insülin tedavisinde uygulanması gereken tedavi aşağıdaki maddeler ile açıklanmıştır[117-120].

- Orta etkili insülin preparatları kullanılacaksa tercihen gece yatmadan önce kullanılması önerilir.
- Sabahki insülin dozunun atlanarak kapiller kan şekeri takibi ile yakın izlem önerilir.
- Hastayı hipergliseminin hiperosmolar ortamından korumak için sodyum klorürlü mayi tercih edilmelidir.
- Doğum eyleminin aktif fazında veya maternal serum kan glukoz düzeyi 70 mg/dL'nin altına indiğinde mayi olarak %5 dekstroz içeren mayiler tercih edilmelidir. Bu değişimden sonra hedef maternal serum kan glukoz düzeyi 100 mg/dL seviyesinde tutulmaya çalışılmalıdır. Bu hedef değer için perfüzör yardımıyla saatte ortalama 100-150 cc mayi gönderilmelidir.
- Hedeflenen glukoz değeri 100 mg/dL'nin üzerinde seyrettiğinde maternal kan şekerini yeniden regüle edebilmek için infüzyon mayisine 1,25 U/saat hızında kısa etkili insülin eklenmelidir.

2.3.3.5 Pregestasyonel Diyabetes Mellitus ve Puerperal Dönem Takibi

Pregestasyonel diyabetes mellitus veya GDM'si bulunan gebelerin postpartum süreçte ortalama 24 saat boyunca insüline ihtiyacı olmayabilir. Bunun nedeni insülin direncine neden olan gebelik fizyolojisindeki bazı değişimlerin doğum sonrası ortadan kalkmasıdır. Postpartum süreçte dikkat edilecek en önemli nokta maternal enfeksiyöz durumların ivedi olarak tedavi edilmesi gerektiğidir. Ek olarak diyabete bağlı obstetrik komplikasyon riskini en aza indirmek için kan şekeri regülasyonu sağlanana dek yeni gebelik önerilmemeli ve kontrasepsiyon metotları hakkında hasta bilgilendirilmelidir[8].

2.3.3.6 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisinin Etkileri

İnsülin tedavisi obstetrik durumların da de içinde bulunduğu diyabet olgularının tümünde ana tedavi modalitesini oluşturur. Her ne kadar oral tedavi metotları GDM’de bazı durumlar için kullanılabilir olsa da aşikar diyabetin ve gebeliğin birlikte bulunduğu durumlarda önerilmemektedir[120].

İyi glisemik kontrolün sağlanabilmesi için uzun ve kısa etkili insülin preparatlarının birlikte kullanılmasının yanı sıra diyet programlarının da oluşturulması gerekir. Aşağıdaki Tablo 4’te insülin preparatları ve özellikleri belirtilmiştir[8].

Tablo - 4: İnsülin Preparatları ve Etki Profilleri

İnsülin Türü		Etki Başlangıcı	Pik Etki	Etki Süresi
Kısa Etkili İnsülin	Lispro	< 15 dk	30-90 dk	3-4 saat
	Glulisin	< 15 dk	30-90 dk	3-4 saat
	Aspart	< 15 dk	30-90 dk	3-4 saat
	Regüler	30-60 dk	60-90 dk	4-6 saat
Uzun Etkili İnsülin	Detemir	1-4 saat	Minimal	24 saat
	Glarjin	1-4 saat	Minimal	24 saat
	NPH	1-4 saat	6-10 saat	10-16 saat
Tablo - 4 Kısaltmalar: • NPH: Neutral Protamine Hagedorn				

İnsülin tedavisini hastanın kendine uygulayabilmesinin yanı sıra, gebelik süresince insülin pompası da kullanılabilir. Yapılan geniş çaplı meta analizlerde insülin pompası kullanımının diğer uygulama yöntemlerine göre üstünlüğünün olduğu gösterilememiştir. Her iki uygulamanın fetomaternal komplikasyon gelişimi açısından birbirine üstünlüğü bulunmamıştır. Dikkate alınacak en önemli durum insülin pompası kullanan gebelerde DKA tablosunun daha sık geliştiğidir. Yapılan son çalışmalarda insülin pompasının kullanıldığı T1DM bulunan gebeliklerde ilerleyen gebelik haftalarında insülin ihtiyacının 3 kata kadar arttığı tespit edilmiştir[113, 121, 122].

2.3.3.7 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusta Kan Şekeri Takibi

Pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunan her gebenin glukometre ile parmak ucu kan şekeri takibi yapması önerilir. Subkutanöz (SC: Subcutaneous) yöntemle sürekli olarak kan şekeri takibinin yapılmasını sağlayan monitörizasyon ile ise klasik yöntemler ile saptanamayan gün içerisindeki hiperglisemik dönemler tespit edilebilir. Yapılan randomize kontrollü deneylerde glukoz monitörizasyonunun sağlandığı gebeliklerde maternal serum HbA1c düzeylerinin, parmak ucu kan şekeri takibi uygulanan gebeliklere göre daha düşük seviyelerde olduğu ve bu gebeliklerde fetal makrozomi gelişme riskinin daha az olduğu tespit edilmiştir. Gebelik boyunca yapılan maternal kan glukoz düzeyi takiplerinde önerilen değerler aşağıda maddeler halinde listelenmiştir[8, 123, 124].

- Açlık kan glukoz düzeyi 95 mg/dL ve altında tutulmalıdır.
- Preprandial kan glukoz düzeyi 100 mg/dL ve altında tutulmalıdır.
- Postprandial 1. saatte kan glukoz düzeyi 140 mg/dL ve altında tutulmalıdır.
- Postprandial 2. saatte kan glukoz düzeyi 120 mg/dL ve altında tutulmalıdır.
- Gece ve sabaha karşı olan kan glukoz düzeyi 60 mg/dL ve üzerinde olmalıdır.
- HbA1c düzeyinin hedef değeri gebelik boyunca %6 ve altında tutulmalıdır.

2.3.3.8 Pregestasyonel Diyabetes Mellitusta Diyet Düzenlemesi

Pregestasyonel diyabetes mellitusu bulunan gebelerin diyet programlarındaki temel amaç gebelik süresince uygun miktarda kilo alımının sağlanmasıdır. Metabolik dengenin kurulması için hasta tercihleri, boy, kilo ve glukoz intoleransına göre hastaya spesifik olan uygun diyet programları ayarlanmalıdır. Günlük alınması gereken minimum karbonhidrat miktarı 175 gr'dır. Bu miktarın tamamı gün içerisinde ana ve ara öğünler arasında dağıtılmalıdır. Hastanın VKİ'si çok yüksek ise orta düzeyde kalori kısıtlaması gerekir. Gebelik döneminde tavsiye edilen besin öğelerinin dağılımı %55 karbonhidrat, %25 yağ, %20 protein şeklindedir[125].

2.4 Gestasyonel Diyabetes Mellitus

2.4.1 Tarihçe

Diyabet, tarihte bilinen ilk hastalıklardandır. Kapadokya’da, Aretaeus “diyabet” kelimesini hastalık olarak; “mellitus” kelimesini ise “tatlı, bal” sözcükleriyle nitelendirmiştir. Kelimelerin etimolojik kökenleri Latinceye dayanmaktadır. Matthews Duncan ve Bennewitz, 1882’de gebelikte oluşan diyabet ile ilgili araştırmalarını bildirmişlerdir. Bu durumun, ilk olarak gebelikte beraber başladığını, gebelik boyunca devam ettiğini ve gebeliğin sonlanmasından itibaren de bir süre daha kliniği devam eden hastalık olarak tanımlamışlardır. Bununla birlikte tarihte GDM’nin tanımını ilk olarak Jorgen Pedersen, 1913 yılında yapmıştır. Tanımlamasında, maternal hiperglisemi gelişmesi sonucunda, fetal pankreasta adacık hücrelerinde hipertrofi sonucu fetal insülin üretiminin arttığını belirtmiştir.

İnsülin icat olmadan önce diyabete bağlı nedenlerle oluşan infertilite toplumda daha sık bulunmaktaydı. İnsülin tedavisinin 1921’de bulunması GDM’nin klinik yönetiminde çok önemli bir tedavi modalitesinin oluşmasını sağlamıştır. Böylelikle reproduktif çağıdaki kadınlarda GDM veya PGDM varlığında doğurganlık düzeyi %30 oranında artmıştır. İnsülinin keşfiyle birlikte son yapılan çalışmalarda, kan şekeri regülasyonu sağlandığı takdirde, PGDM dahil olmak üzere, GDM’de perinatal mortalite riskinin normal popülasyon ile hemen hemen aynı olduğu tespit edilmiştir. O’Sullivan ise 1960 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, GDM saptanmış gebelerde postpartum süreçte diyabet riskinin arttığını ifade etmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebelerde, normal gebeliklere kıyasla, obstetrik komplikasyonlar, sezaryen ile doğum ve doğum sonrası yenidoğan bakım ihtiyacı artmıştır. Bu nedenle GDM’nin tanı, tedavi ve takibi fetomaternal açıdan önem arz etmektedir[126-133].

2.1.2 Tanımlamalar

Gestasyonel diabetes mellitus, hastanın gebe kalması ile başlayan veya ilk teşhisi gebeliğin devamı sürecinde koyulan bir karbonhidrat intoleransı durumudur. Bu tanımlama gebenin tedaviye insülin kullanarak başlaması için de geçerli kılınmıştır. Bu karbonhidrat intoleransı durumu gebelik süresince çeşitli derecelerde olabilir. GDM, gebelik döneminde en sık görülen komplikasyonlardan biridir. Bu durum gebelikte iki farklı şekilde gerçekleşir. Hastaların gebelik öncesinde diyabetik olmasına PGDM denilirken; gebelik esnasında başlangıcı tespit edilen duruma ise GDM denilmektedir[1, 2]. Kısaca GDM, gebeliğin 2. veya 3. trimesterinde oluşan ve tanı alan diyabet şeklinde tanımlanmaktadır[134].

2.1.3 Epidemiyoloji

Gestasyonel diabetes mellitusun prevelansı net olarak bilinmemektedir. Toplumsal sosyodemografik ayrımlar, ırksal özellikler GDM'nin prevelansını etkileyen unsurlardandır. Yapılan çalışmalara göre ortalama sıklığı toplumsal farklılıklara göre %1-14 arasında tespit edilmiştir. ABD'deki -Güney Amerika-insidansı genel toplum ortalamasına kıyasla yüksek bulunurken; beyaz ırkta bu riskin daha düşük olduğu belirtilmiştir. Dünyada ise nüfusun %60'ını kapsayan Asya kıtasında ise GDM prevelansının giderek arttığını ve %30'lara kadar ulaştığını gösteren deliller mevcuttur. Ülke gelişmişlik düzeyine göre yapılan araştırmalarda, gelişmemiş veya gelişmekte olan ülkelerde GDM prevelansı %0,4-27,5 arasındayken; gelişmiş ülkelerde ise bu değer %0,4-24,3 arasındadır.

Gestasyonel diabetes mellitus prevelansının bu denli değişkenlik gösteriyor oluşu, etnik köken, anne yaşı, sosyodemografik durum, VKİ, genetik patern ve tanı testlerinin ve yaklaşımın her bölgede aynı olmamasındandır. GDM için risk faktörleri artmış olan toplumlarda GDM prevelansının da yükseldiği tespit edilmiştir. Maternal yaş ve VKİ'nin artmasıyla bu risk artmaktadır. Bu nedenle toplumda Tip 2 DM prevelansı arttıkça GDM prevelansı da artmaktadır. Sonuç olarak sedanter yaşam, kilo alımı ve maternal yaştan artması GDM riskini dolayısıyla prevelansını arttırmaktadır. Yapılmış bir çalışmaya göre, maternal yaştan 25 yaş ve üzerinde olduğu gebeliklerde GDM prevelansının yaklaşık 8-10 kat arttığı tespit edilmiştir.

Amerika Ulusal Sağlık İstatistikleri Merkezi'nin analizlerine göre; ABD'de diyabetes mellitus tanısı alan erişkinlerin oranı 1991 yılından 2011 yılına kadar 3 kat artmıştır. Bu verilerin analizleri sonucunda da Amerika Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi ABD'de yaşayan insanların 2050 yılında en az %20'sinin diyabet hastası olacağını öngörmektedir. Bu durum endemik obezite ile diyabetes mellitusun bir arada görüldüğü toplumlarda diyet ve egzersiz programlarıyla yaşam tarzı değişikliği uygulamalarının ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Obezitenin ve obezite sonucu oluşan insülin direncinin seyrinde en başarılı tedavi sonuçları yaşam tarzı değişikliğiyle mümkündür.

Türkiye'de diyabetes mellitus prevalansının %13,7 olmasından dolayı Türkiye, GDM açısından orta riskli bölgede kabul edilmektedir. Bu nedenle GDM'nin sıklığının ülkemizde %4-10 arasında olduğu düşünülmektedir. ABD'de de ise bu oran ortalama %7'dir[135-140].

2.1.4 Risk Faktörleri

Gestasyonel diyabetes mellitusun risk faktörlerinin tespiti hem gebeliğin devamı açısından hem de hastalığın tespiti ve yönetimi açısından önemlidir. GDM prevelansını arttıran risk faktörleri aşağıda belirtilmiştir:

- Ailesel diyabetes mellitus öyküsünün bulunması
- Hastanın özgeçmişinde GDM öyküsünün bulunması
- T2DM için yüksek riskli sosyodemografik popülasyonda bulunmak
- Polikistik over sendromu, metabolik sendrom, steroid kullanımı, yüksek tansiyon bulunması
- VKİ > 30 olması
- Gebelikte aşırı kilo alımı (Hedeflenen kilonun %10'dan fazla aşılması)
- Gebelikler arasında normalden fazla kilo alımının bulunması
- Maternal yaşı 25'in üzerinde olması
- 4100 gr ve üzerinde doğum yapmış olmak
- Nedeni bilinmeyen ölü doğum yapmış olmak veya fetal anomalili doğum öyküsünün olması
- Kontrollerde glukozüri tespit edilmesi
- Maternal doğum ağırlığı > 4100 gr veya < 2700 gr olması
- HDL'nin 35 mg/dL'nin altında; trigliserid düzeyinin ise 250 mg/dL'nin üzerinde olması

Yukarıda belirtilen risk faktörlerine göre tarama testi yapıp yapılmamasına yönelik 3 risk grubu mevcuttur. Her risk grubunun klinik özellikleri GDM'nin seyrini farklı etkileyebileceğinden klinik yaklaşım türünü de değiştirmektedir. Risk durumuna göre yaklaşım şekli ve yönetimi Tablo 5'te gösterildiği gibidir[141-145].

Tablo - 5: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Risk Grupları

Risk Düzeyi	Sınıflama Kriterleri	Önerilen Yaklaşım
Düşük Risk	- Normal VKİ'ye sahip olma 25 yaşından genç olmak ve 1. Dereceden akrabalarda DM öyküsünün olmaması - Normal kan şekeri düzeylerine sahip olmak - Kötü obstetrik öykünün bulunmaması	Tüm kriterler sağlanıyorsa OGTT önerilmez.
Orta Risk	- Yüksek prevalansa sahip popülasyonda veya etnik kökende olmamak - Düşük ve yüksek riskli gruptaki koşullardan herhangi birinin bulunmaması - Erken gebelik döneminde yüksek riskli sınıfta bulunuyorken gebeliğin ilerleyen dönemlerinde GDM tanısının koyulmaması.	24-28. gebelik haftalarında OGTT yapılması önerilir.
Yüksek Risk	- Obezite - Hastanın 1. dereceden akrabalarda DM bulunması - Hastanın özgeçmişinde GDM öyküsünün bulunması - Gebelik öncesinde tespit edilmiş glukoz intoleransının bulunması - Gebeliğin ilk muayenesinde idrarda glukozüri saptanması.	Tek veya iki basamaklı yönetimle erken dönemde tarama testi yapılmalıdır. GDM tanısı koyulmaz ise 24-28. haftalar arasında test tekrar edilmelidir.

Tablo - 5 Kısaltmalar:

- DM:** Diyabetes Mellitus
- GDM:** Gestasyonel Diyabetes Mellitus
- OGTT:** Oral Glukoz Tolerans Testi
- VKİ:** Vücut Kitle İndeksi

Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan hastalarda hayatlarının ileri dönemlerinde T2DM gelişme riski bulunur. Bu durumun ortaya çıkması risk faktörlerinin (obezite, ailesel T2DM öyküsü, gebelikte insülin gereksinimi, diyet düzeni vs.) varlığıyla artar.

2.1.5 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezi

Maternal fizyolojide normal bir gebelikte karbonhidrat metabolizması genellikle açlık hipoglisemisi, tokluk hiperglisemisi ve buna bağlı oluşan hiperinsülinemi şeklindedir. Oral glukoz alımından hemen sonra maternal serum insülin düzeyinin yükselmesi glukoz alımına yönelik oluşturulmuş birden fazla yanıtla ilişkilidir. Gebelik döneminin ilk yarısı anabolizmanın baskın olduğu ve maternal yönden protein, yağ ve karbonhidrat depolarının arttığı dönemdir. Bu nedenle açlık ve tokluk kan şekeri düzeyleri, gebeliğin ilk trimesterinde gebelik öncesine göre normal düzeylerin altına inmiş olup ortalama HbA1c seviyelerinde de yaklaşık %20 düşüş izlenir. Bu sayede embriyo, gelişimini sürdürürken hipergliseminin olumsuz etkilerinden korunur. Gebeliğin ikinci yarısında ise maternal fizyolojide katabolizma hakimiyeti vardır ve fetal büyüme arttığından, maternal kan şekeri düzeyleri, fetusun artan metabolik gereksinimini karşılamak için hem açlık hem de tokluk halinde yüksek tutulur. Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde depolanmış olan enerji, gebeliğin ileri evrelerinde fetal enerji ihtiyacı için kullanılır. Bu değişim başta plasenta tarafından üretilen human plasental laktojen (hPL) olmak üzere büyüme hormonu (GH: Growth Hormone), östrojen, progesteron, kortizol ve prolaktin hormonlarının insülin karşıtı etki göstererek diyabetojen bir ortam oluşturmaları ile sağlanır. Bu hormonlar karbonhidrat ve lipid metabolizmasını etkileyerek fetusa olan glukoz transferinin kolaylaşmasını sağlarlar.

Gebelik döneminde beslenme sonrası maternal serum glukagon düzeyleri aşırı düştüğü için hiperglisemi ve hiperinsülinemi gelişir. Gebelikte insülinin yarı ömrü değişmediği için bu olay insülin metabolizmasında azalma ile açıklanamaz. Bu durumun ana nedeni gebeliğe bağlı oluşan periferik insülin rezistansıdır. Bu mekanizmanın sonucunda da fetusa olan glukoz transferi kolaylaştırılmış olur. Gebeliğin 2. trimesterinde, maternal fizyolojide oluşan bu duruma diyabetojenik değişim denir. Sonuç olarak gebeliğin erken dönemlerinde maternal yağ dokusu

arttığından anabolik yapım artmışken, ilerleyen evrelerde metabolik faaliyetler katabolizma lehine kayar[37, 146-148].

Gebeliğin ilk trimesterinde kan östradiol düzeylerindeki yükselme olur. Bu yükselme maternal pankreasta β hücrelerinin hiperplazisine neden olur. Bu sayede maternal insülin sekresyonu artmış olur. Bu nedenle ilk trimesterde maternal açlık kan glukoz seviyelerinde ortalama 15 mg/dl düşme izlenir. Bu nedenle ilk trimesterde özellikle geceleri fetusa glikoz sunumu artışından dolayı sıklıkla maternal hipoglisemi görülür. Ancak; gebeliğin 3. trimesterinde diyabetojenik hormonların etkisi ve risk faktörlerinin de eklenmesiyle insülin rezistansı artar ve gebeliğe bağlı oluşan postprandial mide boşalmasının gecikmesi ile tokluk kan şekeri yükselişe geçer. Sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen hPL, plasental gelişim ile korele olarak artar. HPL'nin artması ile lipolizde de artış gerçekleşir, böylelikle serum trigliserit (TG), yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL: High density lipoprotein), çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL: Very low density lipoprotein) ve serbest yağ asitleri düzeyleri de yükselmiş olur. Bunun sonucunda serbest yağ asitleri, aminoasitler ve glukozun fetusa geçişi kolaylaşır. Fetus artmış olan bu glukozu trofoblastik glukoz transporter-1 ile aktif transport şeklinde veya kolaylaştırılmış difüzyon ile direkt olarak kullanır[146].

Gestasyonel diyabetes mellitusun etiyolojisindeki en önemli mekanizma insülin rezistansıdır. Gebelik ilerledikçe insülin direnci %33-78 seviyelerine kadar yükselir. Buna rağmen hastaların yalnızca %5-10 kadarında GDM kliniği gelişir[149]. HPL, 3. trimesterde en yüksek değerine ulaşır ve gebelik dönemindeki insülin direncinden sorumlu en önemli hormondur[150]. HPL'nin yükselmesiyle, fosforile insülin reseptör substrat-1 sayısı azalır ve insülinin reseptörüne olan afinitesi azalır. Bu nedenle insüline karşı direnç gelişir. HPL'nin yükselmesi sonucu maternal dolaşımda kortizol, leptin ve prolaktin gibi hormonların ve serbest yağ asitlerinin düzeyinin artması sonucu insülin direncinde artış daha da belirginleşir[151-154].

Gebelikte tokluk kan şekerinin yüksek olduğu evre, kan glukoz seviyesinin ve alanin benzeri aminoasitlerin ani olarak azalmasıyla açlık evresine dönüşür. Bu durum maternal kanda serbest yağ asitleri, TG ve kolesterol gibi maddelerin artmasına neden olur. Gebeliğin neden olduğu ve enerji kaynaklarının glukoz yerine lipitlere kaydığı bu duruma hızlandırılmış açlık denilir. Bu nedenle gebelik döneminde uzamış açlık

durumlarında ketonemi gelişme ihtimali yüksektir[155].

Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebelerde oluşan insülin direnci β hücre disfonksiyonuna neden olur ve nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Olası mekanizmalar arasında otoimmünite, genetik anormallikler olduğu düşünülmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda sulfonilüre ve islet cell reseptör genlerinde bozukluk olduğu görülmüştür. Bu nedenle serumdaki glukozun hücre içine erişimi zorlaşır. Normal gebeliklere göre daha abartılı seyreden insülin direnci GDM'li gebelerde β hücre disfonksiyonuna neden olmakta ve insülinin glukozun kullanımını uyarmasına bir direnç oluşmaktadır. Böylece hiperglisemi ile seyreden GDM tablosu gelişir[1, 156, 157].

Gebeliğin 3. trimesterinde insülin duyarlılığının %44'e kadar azaldığı tespit edilmiştir. Diyabetik komorbidite bulunmayan gebelerde bu azalma, insülin sekresyonundaki artış ile kolaylıkla tolere edilebilir. İnsülin rezervi yeterli olmayan gebeler de ise gebeliğin ilerleyen dönemlerinde insülin rezistansının artması ile hiperglisemi oluşur. Sonuç olarak yeterli insülin rezervine sahip olup gebeliğin diyabetojenik etkisinden dolayı oluşan insülin direncini kıramayan gebelerde GDM kliniği ortaya çıkar. GDM, postpartum süreçte insülin direncinin azalması ile klinik anlamda geriler ancak; bu kadınların hayatlarının ileri dekadlarında diyabetes mellitus oluşturma ihtimali normal popülasyona göre yüksektir[156, 158, 159].

Yapılan son çalışmalardaki verilere göre tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), leptin gibi mediatörlerin de insülin direncine sebep olduğuna yönelik deliller mevcuttur. Özellikle TNF- α 'nın insülin direnci üzerine etkisinin GDM patofizyolojisindeki yerinin yaklaşık yarısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu durum hiperglisemik bir metabolizmada oksidatif hücre hasarının ve inflamasyona bağlı hücresel düzeyde ve doku düzeyindeki değişimlerin nedenini açıklar. Bu değişikliğin temelini, insülinin postreseptör düzeyinde fosforilasyonunun bozulması oluşturur[160, 161].

2.1.6 Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Fetomaternal ve Neonatal Etkileri

Gestasyonel diyabetes mellitusta fetomaternal açıdan komplikasyon beklenme ihtimali PGDM'ye göre daha düşüktür. Ek olarak GDM'de fetal malformasyon oranlarında artış bulunmamıştır. Yapılan geniş çaplı araştırmalarda GDM'ye bağlı majör malformasyon ve ölü doğum insidansının anlamlı derecede artmadığı tespit edilmiştir. Her ne kadar GDM'de ölü doğum oranlarında anlamlı artma gerçekleşmese de aynı çalışmada GDM'si olan tokluk plazma glukoz düzeyleri normal ancak açlık plazma glukoz düzeyi yüksek seyreden gebelerde bu oranın arttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak PGDM riski var ise, bu durumun gebeliğin erken dönemlerinde tanı almasının önemi anlaşılmıştır. Farklı bir çalışmaya göre de gebeliğin terme yakın son 4-8 haftalarında maternal serum glukoz düzeylerinin ortalama 105 mg/dL'nin üzerinde seyretmesinin de fetal kayıp riskini arttırdığı tespit edilmiştir[162-164]

2.1.6.2 Fetal Makrozomi

Gestasyonel diyabetes mellitusta beklenen esas fetal komplikasyon fetal makrozomidir. Maternal serum kan glukoz düzeyinin yüksek seyretmesi gebeliğin ilerleyen dönemlerinde fetusta hiperinsülinemi gelişimine zemin hazırlar ve fetal büyüme hızlanır. Bu da zor doğum ve omuz distosisi gibi kötü obstetrik öykü yaşanmasına zemin hazırlar. Yapılan çalışmalarda fetal ağırlığın 4200 gr ve üzerinde olduğu gebeliklerde doğum eyleminde omuz distosisi görülme riskinin yaklaşık 76 kat arttığı bildirilmiştir[165]. Bu nedenle makrozomik bir fetus, fetal omuz ve fetal abdomene aşırı yağ depolanması sonucu doğum şeklinin sezaryen olarak belirlenmesine sebebiyet verir[23]. Yapılan çalışmalarda GDM'si bulunan gebelerin maternal serum kan glukoz düzeyleri iyi regüle edildiğinde fetal makrozominin gelişmediği gözlenmiştir[37].

İnsülin ve polipeptit yapıdaki proinsülinlerin fetal gelişimde büyüme üzerine önemli etkileri vardır. Proinsülin benzeri polipeptit yapıdaki bu maddeler IGF-1 ve 2'dir. Bu moleküller fetusa ait hemen her dokuda üretilebilir ve fetal ağırlığın belirlenmesinde önemli rol oynar[166].

2.1.6.3 Neonatal Hipoglisemi

Gestasyonel diyetabetes mellitus bulunan gebeliklerde neonatal insülin düzeyleri normal gebeliklere oranla daha yüksek olduğundan postpartum süreçte kısa sürede neonatal hipoglisemi gelişebilir. Yapılan çalışmalar oral glukoz tolerans testi (OGTT) değerlerindeki bozulmanın daha yüksek olduğu gebelerin bebeklerinde neonatal hipoglisemi sıklığının arttığını göstermiştir. Benzer bir çalışmada da maternal serum kan glukoz düzeyi kontrolünün, umbilikal kordon kanındaki insülin düzeyleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur[167-169].

2.1.6.4 Maternal Obezite

Yapılan araştırmalar VKİ'nin tek başına yüksek olmasının fetal makrozomi ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle maternal obezite varlığı fetal makrozomiye neden olduğundan GDM tanısında karışıklığa yol açmaktadır. Geniş çaplı çalışmalardan elde edilen verilere göre VKİ'deki her 1 kg/m² artışın GDM sıklığında %1'lik yükselmeye neden olduğu tespit edilmiştir.

Trunkal obezite GDM sıklığını arttırmaktadır. Bu durum gebelik dönemindeki kilo dağılımının GDM ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Yapılan bir USG çalışmasında VKİ'ye bağlı oluşan GDM tanısı için en spesifik bulgunun maternal karın ön duvarındaki adipoz doku kalınlığının 18-22. gebelik haftalarındaki artma miktarının ölçümü olduğu tespit edilmiştir. GDM'li kadınlar gebelik döneminde daha fazla kilo almaktadır. Bu nedenle VKİ'nin artışı GDM'li kadınların gebeliklerinde fetal makrozomi açısından ek bir risk oluşturmaktadır[170-173].

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ, WHO: World Health Organization) vücut ağırlık sınıflamalarını VKİ'ye göre 5 gruba ayırmıştır. Tablo 6'da bu sınıflar ve özellikleri açıklanmıştır[174].

Tablo - 6: Dünya Sağlık Örgütüne Göre Ağırlık Sınıflamalarının Sınır Değerleri

Vücut Kitle İndeksi	Sınıflama	Sınıf Özellikleri
< 15,5 kg/m ²	Zayıf	İnce vücut yapısı
18,5-24,9 kg/m ²	Normal	Sağlıklı ve normal vücut yapısı
25-29,9 kg/m ²	Grade 1 kilolu	Kilolu
30,0-39,9 kg/m ²	Grade 2 kilolu	Obez
≥ 40 kg/m ²	Grade 3 kilolu	Morbid obez

2.1.7 Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tarama ve Tanı

Gebelikte GDM taramasının yapılması, potansiyel birçok fetomaternal komplikasyonun önlenmesini sağlar. Bu komplikasyonlar; omuz distosisi, fetal makrozomi, preeklampsi, fetomaternal morbidite şeklinde sıralanabilir. Uygun tedavi ile birçok komplikasyon önlenabilmektedir.

Tarama testlerinden beklenen özellikler ekonomik, güvenli, kolay ulaşılabilir ve uygulanabilir olmasıdır. GDM tarama ve tanısında uygulanan testlerin metodolojisinde oral glukoz solüsyonları kullanımı ve kullanım sonrası yapılan maternal kan glukoz düzeyi ölçümleri bulunur. Yapılan testlerin fetomaternal açıdan yan etkisi bulunmamaktadır. Ancak; osmolaritesi yüksek olan bu solüsyonların oral alımı kolay tolere edilemeyebilir. Bu nedenle gebeliğe bağlı bulantı ve kusmaya olan yatkınlık dolayısıyla hastaların yaklaşık %10'u testi sonlandıramaz[175]. Testin sonlanma nedenlerinden diğeri de 8 saatlik açlık şartı aranan 75-100 gr OGTT uygulaması esnasında reaktif hipoglisemi gelişmesidir[176].

Gebelikte ilk kez kontrole gelen her hasta risk faktörlerine yönelik değerlendirilmelidir. Risk gruplarına göre tarama, tanı ve tedavi protokolleri belirlenir. Sonuç olarak düşük risk grubuna girmeyen tüm gebelere tarama testi uygulanmalıdır. Bazı kaynaklar, tarama testlerinin risk gruplarına göre planlanması gerektiğini savunsa da GDM'nin fetomaternal mortalite üzerine etkisi göz önüne alındığında, tüm gebeliklere 24-28. haftalarda tarama testi uygulanmasının; yüksek risk grubundaki gebelere ise ilk kontrollerinde tarama testi uygulanmasının daha doğru olduğu düşünülmektedir[177, 178]. Standart yönetime göre diyabetes mellitus taraması açlık AKŞ düzeyinin, herhangi bir zamanda ölçülen kan şekeri ve HbA1c düzeylerinin

tayiniyle yapılır. Orta ve yüksek risk grubundaki gebelerde, AKŞ 126 mg/dl'nin altında olsa dahi 75 gr OGTT yapılması gerekir[134].

Reprodüktif dönemdeki kadınlarda obezite oranlarındaki artış nedeniyle diyabet prevelansının arttığı düşünülmektedir. ABD'de yapılan bir çalışmada reprodüktif dönemdeki kadınların %30'unun bozulmuş glukoz toleransına veya diyabetes mellitusa sahip olduğu belirtilmiştir. Ayrıca GDM tanısı alan kadınların %20'sinde ise herhangi bir risk faktörü gösterilmemiştir[179]. Bu nedenle, bu gebelerin, erken gebelik döneminde saptanması halinde, PGDM'si olan gebelere uygulanan mevcut tedaviler başlanmasıyla, GDM'ye bağlı konjenital anomalisi bulunan bebek doğum oranlarının azaltılacağı düşünülmektedir[180, 181]. ADA verilerine göre, yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde, düşük risk grubunda bulunup tarama testi yapılmayan gebelerin %4'ünün GDM olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yine yapılan farklı bir araştırmada GDM tanısı bulunan gebelerin %2,7-20'sinde risk faktörü olmadığı tespit edilmiştir. 29 randomize kontrollü çalışmayı kapsayan bir meta analizde GDM taramalarında kullanılan risk faktörlerinin bozulmuş glukoz toleransı bulunan kadınları tespit etmede zayıf bulunduğu görülmüştür. Sonuç olarak ACOG da tüm gebelerde tarama testi yapılmasının en doğru yaklaşım olduğunu savunmaktadır[179, 182, 183].

Türkiye'de GDM için tarama testleri 24-28. haftalarda yapılmaktadır. Risk grubunda bulunan gebelerde ilk kontrollerde tarama sonuçları normal olsa da 24-28. haftalarda yeniden tarama testi yapılması önerilir. ABD'deki bir çalışmaya göre 24. gebelik haftası ve sonrasında yapılan tarama testlerinin daha iyi sonuç verdiği sonucuna ulaşılmıştır[184-186].

Gestasyonel diyabetes mellitus açısından değerlendirilen bir gebede günün herhangi bir zamanında ölçülen kan glukoz düzeyi 200 mg/dl'nin üzerinde veya AKŞ 126 mg/dl'nin üzerinde ise diyabetes mellitus tanısı koyulur. Bu gebelere tarama testi yapılmasına gerek yoktur. Hangi tarama testinin kullanılacağına dair ise net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Ancak hem ADA hem de ACOG tarama testi olarak 50 gr OGTT'yi önerir. 50 gr OGTT uygulamasında açlık şartı aranmadığından bu test, kolay uygulanabilir oluşu ile ön plana çıkmaktadır. Farklı olarak IADPSG ise GDM taramasında ve tanısında tek aşamalı test olan 75gr OGTT'nin kullanımını

önermektedir[3, 179, 183, 187].

Gestasyonel diyabetes mellitus değerlendirmesinde tanı ve tarama tek veya iki aşamalı olabilir. İki aşamalı testlerde, ilk aşamada gebelerin hangi risk grubuna ait olduğu saptanır. Risk grubunda bulunan gebeler tespit edildikten sonra ikinci aşama olan tanısal test aşamasına geçilir. Özetle tanı testleri tarama testleri bozuk ve/veya risk tespit edilmiş gebelere uygulanır. Farklı bir uygulama olarak tanısal testler tek basamaklı test gibi uygulanarak hem tarama hem tanı testi olarak da kullanılabilir. Dolayısıyla tek veya iki basamaklı yaklaşımlar ile farklı tanısal yaklaşımlar da kullanılabilir.

Tarama ve tanı testlerinin yararı erken gebelik döneminde net olarak gösterilememiş olsa da; henüz tanı koyulmamış T2DM şüphesi ve risk faktörleri bulunan yüksek VKİ sahip kadınlara diyabetes mellitusa yönelik tanı ve tarama testlerinin gebeliğin erken döneminde tercihen gebelik öncesinde uygulanması önerilir. Bu kriterler aşağıdaki belirtilmiştir ve bu kriterlerden 1 veya daha fazlasının bulunduğu hastalara erken dönemde tarama testi yapılması önerilir.[188].

- Önceki gebeliğinde GDM öyküsü bulunan hastalar
- Ailesel diyabetes mellitus öyküsü bulunan hastalar
- Yüksek riskli popülasyonda bulunan hastalar
- 4000 gr üzerinde doğum öyküsü bulunan hastalar
- Hipertansiyonu bulunan hastalar
- Kan lipid profilinde bozukluk bulunan gebeler (HDL > 35 mg/dL, Trigliserit > 200 mg/dL)
- Kardiyovasküler komorbiditesi bulunan hastalar
- İnsülin direncine işaret eden bulgular (Akantozis nigrikans, VKİ > 40 kg/m²)
- Polikistik over sendromu bulunan hastalar
- HbA1c düzeyi 5,7'den büyük veya bozulmuş glukoz toleransı bulunan hastalar

2.1.7.1 Tek Aşamalı Tanı Testi

Tek basamaklı yaklaşıma göre, hastanın en az 8 saatlik açlık hali mevcutken, 75 gr glukoz içeren solüsyonu içmesinin ardından, 2 saatlik süre boyunca, her saat başında venöz kan şekeri düzeyi ölçülür. Bu sonuçlar hangi topluluğun/kaynağın verilerine göre değerlendirilecekse, 1 veya 2 tanesinin normal değerin üzerinde gelmesi ile klinisyene GDM tanısını koydurur. Tablo 7’de farklı topluluklar / kaynaklar için alt sınır değerleri verilmiştir. Bu değerlere göre, ADA ve Kanada Diyabet Cemiyeti (CDA: The Canadian Diabetes Association) için en az 2 değer, IADPSG için en az 1 değerin yüksek gelmesi testi anlamlı kılmaktadır. Tek aşamalı tanı testi 100gr’lık ve 3 saatlik OGTT’den daha kolay uygulanabilir ve tolere edilebilir olduğundan kötü obstetrik sonuçları öngörmede daha iyi bir seçenektir[189]. Ancak; günümüzde tek aşamalı tanı testinin iki aşamalı tanı testine göre daha üstün olduğuna yönelik bir fikir birliği bulunmamaktadır. ACOG, tek aşamalı tanı testi hakkında yeterli veri bulunmadığından GDM prevalansını ve erken doğum indüksiyonunu arttırdığını öne sürmektedir[190, 191].

Tablo - 7: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Tanısında Referans Olan Kan Glukoz Düzeyleri

	Açlık	1. Saat	2. Saat
ADA	95 mg/dl	180 mg/dl	155 mg/dl
IADPSG	92 mg/dl	180 mg/dl	153 mg/dl
CDA	95 mg/dl	191 mg/dl	160 mg/dl

Tablo - 7 Kısaltmalar:

- **ADA:** American Diabetes Association
- **CDA:** The Canadian Diabetes Association
- **IADPSG:** The International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups

2.1.7.2 İki Aşamalı Tanısal Testler

24-28. haftalarda bulunan bir gebeye herhangi bir zamanda 50 gr OGTT uygulandıktan sonra 1. saatte ölçülen kan şekeri düzeyi 140 mg/dl ve üzerinde bulunursa, gebe diyabet açısından riskli kabul edilir. Bu gebelere tanı testi yapılması önerilir. Carpenter ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, 50 gr OGTT sonrası

1. saatte ölçülen venöz kan glukoz düzeyinin 182 mg/dl'den yüksek olması durumunda hastada GDM bulunma ihtimalinin %95 olduğunu açıklamışlardır. 50 gr OGTT testi için kabul edilen en düşük değer konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Testin üst sınır değeri, 130 mg/dl kabul edildiğinde, testin sensitivitesi %88-99, spesifitesi %66-77 bulunurken; üst değer 140 mg/dl olarak ele alındığında ise sensitivite %70-88, spesifite %69-89 olarak belirlenmiştir. Ancak; gerek yanlış pozitiflik oranının artmaması gerek test özgüllüğünün artması adına en çok kabul gören değer 140 mg/dl'dir. Bu sayede maternal açıdan tolerasyonu zor olan ve hastaların uygulamaktan çekindiği 3 saatlik 100 gr OGTT testinin gereksiz yere uygulanması azaltılmıştır[192, 193].

İki aşamalı test için önce 50 gr OGTT ile tarama testi uygulanır. Uygulama esnasında hastada açlık şartı aranmaz, gün içerisinde herhangi bir zamanda uygulanabilir. Hastadan 50 gr glukoz içeren solüsyonu içtikten 1 saat sonra venöz kandan glukoz düzeyi ölçülür. 1. saat venöz kan şekeri düzeyi ölçümü 140 mg/dl ve üzerinde gelen hastalara tanısal amaçla 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır. 50 gr'lık tarama testinde 1. saat venöz kan şekeri düzeyi ölçümünün 180 mg/dl üzerinde bulunması ise GDM için diagnostiktir ve tanısal amaçlı OGTT yapılması gerekmez[194].

50 gr OGTT tarama test sonuçları pozitif gelen gebelere tanısal amaçlı 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanması gerekir. 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanırken bazı kriterlere dikkat edilmelidir. Bu kriterler aşağıda belirtilmiştir[195]:

- Bu testte açlık şartı aranır ve hastanın en az 8 saat aç olması gerekir.
- Test süresince sigara, tütün mamulleri vb. ürünler kullanılmamalıdır.
- Su içilebilir, haricinde oral alım kapatılmalıdır.
- Test öncesindeki 3 gün yeterli beslenme (Günlük 150 gr karbonhidrat) sağlanmalı ve fiziksel aktivite kısıtlaması koyulmamalıdır.
- Karbonhidrat düzeyini etkileyecek ilaçlar kullanılmamalı, herhangi bir enfeksiyon hali olmamalıdır.

3 saatlik 100 gr OGTT uygulamasından sonra, venöz kan glukoz düzeylerinden en az 2 sonucun yüksek gelmesi hastaya GDM tanısını koydurur. Test sonuçlarından

yalnızca 1 tanesi yüksek gelen hastalarda gestasyonel glukoz intoleransı olduğu düşünülür. Bu hastaların takibinde GDM takibinde uygulanan metodoloji önerilir. 3 saatlik 100 gr OGTT’de, venöz kan sonuçlarının en az 2’sinin yüksek gelmesi GDM tanısını koydurur. Bu değerler farklı toplulukların görüşleri doğrultusunda Tablo 8’de gösterildiği gibidir[196-198].

Tablo - 8: 100 gr OGTT Alt Sınır Değerleri

Glukoz Değeri	ADA	TEMD
AKŞ	95 mg/dl	95 mg/dl
1. Saat	180 mg/dl	180 mg/dl
2. Saat	155 mg/dl	155 mg/dl
3. Saat	140 mg/dl	140 mg/dl
Tablo - 8 Kısaltmalar: • ADA: American Diabetes Association • AKŞ: Açlık Kan Şekeri • TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği		

Oral glukoz tolerans testinde kullanılan solüsyonlar hiperosmolar oldukları için bazı hastalar test esnasında gastrik irritasyon sonucu bulantı ve kusma sorunu yaşayabilir ve test tamamlanamayabilir. Bu hastalar için OGTT’ye alternatif olarak şu tavsiyeler mevcuttur[175]:

- Testin farklı bir zamana ertelenmesi
- Her vizitte düzenli açlık ve tokluk kan glukoz düzeyi ölçümü
- Karbonhidrat düzeyi belirlenmiş şekerleme, yemek veya meşrubat kullanımı (Yeterli çalışma olmadığından ADA ve ACOG onaylamamıştır)
- Parenteral glukoz infüzyonu (OGTT’nin kabul görmüş ölçümlerine eşdeğer nitelikte sonuçlar için yeterli çalışma yoktur)

2.1.8 Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Klinik Takibi ve Kan Glukoz Düzeyi Regülasyonunun Ayarlanması

Gebelik döneminden önce kilo vermek, VKİ’nin normal sınırlara ulaşması ve GDM’nin erken tespiti, gebelikte izlenen fetomaternal komplikasyonları azaltır.

Yapılan geniş kapsamlı randomize çalışmalara göre GDM'nin tedavi edilmesiyle omuz distosisi, brakiyal plexus sinir hasarı, preeklampsi ve perinatal mortalitenin azaldığı tespit edilmiştir.

Neonatal ve maternal mortalitenin azalması açısından GDM tanısı koymak önem arz eder ve hasta açısından tedavinin en zorlayıcı yanı hastanın takibinin sık aralıklarla yapılmasıdır. GDM tanısı almış, uygun diyet ve egzersiz programı başlanmış kadınlarda neonatal yağ düzeyinin azaldığı ve makrozomi gelişme ihtimalinin düştüğü izlenmiştir. Bu nedenle GDM tanısı alan hastalara öncelikle diyet ve egzersiz programı başlanmalıdır; bu hayat tarzı değişikliğine rağmen kan glukoz düzeyi regülasyonu sağlanamıyorsa medikal tedavi seçenekleri önerilmez[109].

Kan glukoz seviyelerinin takibi: Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebelerde kan şekeri takibine yönelik belirlenmiş bir konsensüs bulunmamaktadır. Günde 1 kez açlık ve 3 öğün sonrası 1. saat tokluk kan şekeri ölçümü bakılması önerilmektedir. Hastanın mevcut takiplerinde kan şekeri düzeyleri diyet ile kontrol altında ise ölçüm sayısı azaltılabilir. Yapılan çalışmalarda gün aşırı ölçümler ile her gün yapılan ölçümler arasında fetal komplikasyon gelişmesi açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Böylelikle ölçüm sıklığı azaltılarak hasta konforu artırılabilir.

Gestasyonel diyabetes mellituslu hastaların patofizyolojisinde insülin rezistansı bulunduğundan, yalnızca AKŞ düzeyinin ölçülmesi postprandial glukoz düzeylerinin yüksekliğinin atlanmasına neden olabilir. Sonuç olarak gebelikte hem açlık hem de tokluk kan şekeri düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Kan şekeri ölçümlerinin kayıt altına alınmasıyla hastaya başlanacak olan tedavi için uygun metodolojik yaklaşım belirlenir. GDM'li gebelerdeki patofizyolojide, insülin rezistansı bulunduğundan tokluk kan glukoz düzeyinin ölçülmesi daha anlamlıdır. Açlık kan glukoz düzeylerine göre medikal tedavi başlanması önerilmemektedir. GDM'li hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada, postprandial 1. saatte yapılan kan glukoz düzeyi ölçümlerinin, fetal makrozomi nedeniyle sezaryen oranları, omuz distosisi, neonatal hipoglisemi üzerine daha olumlu sonuçları olduğu anlaşılmıştır[109, 199].

Yapılan literatür araştırmalarından elde edilen veriler değerlendirildiğinde, fetal makrozomi gelişmesini önlemek için önerilen kan şekeri takip düzeyleri Tablo

9’da gösterilmiştir. Kan şekeri düzeylerinin belirtilen hedeflerin altında seyretmesi halinde fetal komplikasyonların azaldığına dair veriler bulunsun da; GDM’de kan şekeri regülasyonunda hedef değerlerin normalin daha altında tutulmasının IUGG sıklığını arttırdığına dair çalışmalar da mevcuttur[200].

Tablo - 9: Gestasyonel Diyabetes Mellitus Takibinde Önerilen Kan Şekeri Takip Düzeyleri

	ADA	ACOG
AKŞ Düzeyi	< 95 mg/dl	< 95 mg/dl
TKŞ Düzeyi 1. Saat	< 140 mg/dl	< 140 mg/dl
TKŞ Düzeyi 2. Saat	< 120 mg/dl	< 120 mg/dl

Tablo - 9 Kısaltmalar:

- **ACOG:** The American College of Obstetricians and Gynecologists
- **ADA:** American Diabetes Association
- **AKŞ:** Açlık Kan Şekeri
- **TKŞ:** Tokluk Kan Şekeri

2.1.9 Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tedavi Basamakları

Gestasyonel diyabetes mellitusta, tedavide iki ana yaklaşım vardır. Hayat tarzı değişikliği ve farmakolojik tedavi metotları bunları oluşturur. Hasta uyumu göz önünde bulundurulduğunda, klinik durumlarda tedavi başarısı için her ikisini birden uygulamak gerekebilir. GDM’nin tedavisinin iyi glisemik kontrol ile sağlandığı gebeliklerde preeklampsi, fetal makrozomi ve omuz distosisi sıklığını azalmaktadır. Ancak her ne kadar iyi bir glisemik kontrol sağlansa da GDM’li anne bebeklerinde neonatal hipoglisemi riskinin azaldığına dair bir veri elde edilememiştir. Ek olarak GDM’li olup iyi glisemik kontrole sahip gebelerin çocuklarının, hayatlarının ileriki evrelerinde olumsuz metabolik sonuçlarla karşılaşabileceklerine dair yeterli veri de bulunmamaktadır[1, 168, 201].

2.1.9.1 İlaç Dışı Tedavi Metotları

Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisindeki ilk basamak hastanın yaşam tarzı değişikliğine yönlendirilmesidir. Bunu da hastaya özel olarak oluşturulmuş diyet ve egzersiz programları oluşturur. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre diyet

ve egzersiz yapan gebelerde fetal makrozomi insidansının azaldığı tespit edilmiştir.

Diyabetik diyet programları: Gestasyonel diyabetes mellitusta hayat tarzı değişikliği için uygulanan metotlardan biri hastaya özel olarak hazırlanmış diyet programı başlanmasıdır. Hastaya uygun diyet programının oluşturulması için hasta diyetisyene yönlendirilir. Oluşturulan diyet programı sayesinde uygun kilo alımı sağlanır, hastada ketosiz oluşması önlenir ve fetal komplikasyonlar azaltılmış olur. GDM’de, ilk basamak tedavide, uygun diyet programı başlanmış hastaların en az %70’inin normoglisemik kaldığı tespit edilmiştir[202].

Klinik olarak hastaya uygulanması düşünülen diyet programında her hastaya, hastanın VKİ’sine göre ayarlanmış bireyselleştirilmiş diyet programı uygulanmalıdır. Bu kalori dağılımı oluşturulurken, normal vücut ağırlığındaki gebelere 30 kcal/kg/g, kilolu (Obez) gebelere 25 kcal/kg/g, aşırı kilolu (Morbid obez) gebelere ise 14 kcal/kg/g değerleri esas alınır. Sonuç olarak günlük kalori alımı 1800-2500 kcal aralığında olmalıdır. Buradaki en önemli unsur ketozisi önlemek için günlük alınması gereken minimum kalori miktarının 1800 kcal olmasıdır. Gebelik süresince tahmini kilo artışının en fazla 10-12 kg aralığında olması gerektiğinden, ilk trimesterde diyetteki kalori miktarının arttırılması önerilmezken, 2. trimesterde toplam 340 kcal/g, 3. trimesterde ise toplam 452 kcal/g kalori diyete eklenebilir.

Diyette günlük olarak alınması gereken minimum besin öğelerinden olan 175 gr karbonhidrat, 71 gr protein, 18 mg/g demir, 1200 mg/g kalsiyum, 400 mcg/gün folik asit, 1000 IU/g D vitamini 28gr lif diyetinde bulunmalıdır. Kan glukoz düzeyi regülasyonun dengeli olması için 3 ana öğün yanında en az 2 ara öğün önerilmelidir[187, 194]. Diyet programındaki ana besin maddelerinin dağılımının %40’ının karbonhidrat, %40’ının yağ ve kalan %20’sinin protein olarak ayarlanması önerilmektedir. Karbonhidrat seçiminde, insülin direncini azalttığı için tokluk hiperglisemisi oluşturma ihtimali daha az olan kompleks karbonhidratların kullanılması önerilir[203].

Fiziksel aktivite programları: Sedanter yaşamdan uzak kalmak ve egzersiz yapmak, kas dokusunun insüline olan duyarlılığının artmasını sağlar. Bu sayede açlık ve tokluk kan şekeri seviyeleri kontrol altına alınabilir. Mevcut çalışmalarda, GDM’li

gebelerde iyi uygulanmış bir diyet ve egzersiz programıyla, hastaların büyük bölümünün insülin ihtiyacının azaldığı ve gebelik boyunca uygulanan fiziksel aktivite programlarının GDM riskini azalttığı belirtilmiştir. GDM'li hastalara önerilen egzersiz programları ağır ölçekli olmamalı ve ortalama fiziksel kondisyona sahip bireylerin yapabileceği düzeyde olmalıdır. Önerilen fiziksel aktivite limitleri de haftalık minimum 150 dk veya en az 5 gün olmak üzere günlük ortalama 30 dk'lık egzersiz programlarından oluşmalıdır. Fetal hipoksi riskini arttırdığından dolayı, sırt üstü egzersizler önerilmez[118, 204, 205].

2.1.9.2 İlaç Tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitusu bulunan gebelerde uygun diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri düzeyleri istenilen seviyelere düşürülemezse medikal tedavi seçeneklerine geçilmelidir. ADA ve ACOG'un önerilerine göre gebelikte kullanılması gereken 1. seçenek antidiyabetik ilaç tercihi, plasentadan geçmemesi dolayısıyla halen obstetrik yönetim açısından güvenliği kabul edilmiş olan insülin olmalıdır. Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA: U.S. Food and Drug Administration), oral antidiyabetiklerin GDM'de kullanımının güvenli olmadığını açıklasa da yapılan son çalışmalarda metforminin de ilk basamak yaklaşımında kullanılabileceği öne sürülmüştür[132, 197, 206]. Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Federasyonu'na göre (FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics) göre medikal tedaviye geçiş önerileri şu şekildedir;

- Tanı, 20. hafta ve daha erken gebelik haftalarında konuldu ise medikal tedavi ile başlanması önerilir.
- Uygun diyet ve egzersiz programları başlanan hastada; 30. gebelik haftası ve sonrasında kan şekeri düzeylerinde istenen düzeyler elde edilemiyor ise (AKŞ > 110 mg/dl, 1. saat tokluk kan glukoz düzeyi > 140 mg/dl veya gebelik süresince toplam kilo artışının 12 kg ve üzerinde olması) insülin tedavisine geçiş önerilir.

Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Uzmanları Birliği'ne göre ise tüm yaşam tarzı değişikliklerine rağmen, AKŞ düzeyi 95 mg/dL'nin altında tutulamıyor veya postprandial 1. saatte 140 mg/dL ve 2. saatte yapılan ölçümlerde 120 mg/dL altına

düşülemiyorsa ise medikal tedaviye geçilmelidir.[126, 207]

İnsülin tedavisi: Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisinde obstetrik açıdan en çok tercih edilen müstahzar insülinidir. İnsülin, ADA ve ACOG'a göre GDM tedavisindeki medikal seçenekler arasında halen altın standarttır. GDM tedavisinde kullanılan insülin preparatları belirtilmiştir:

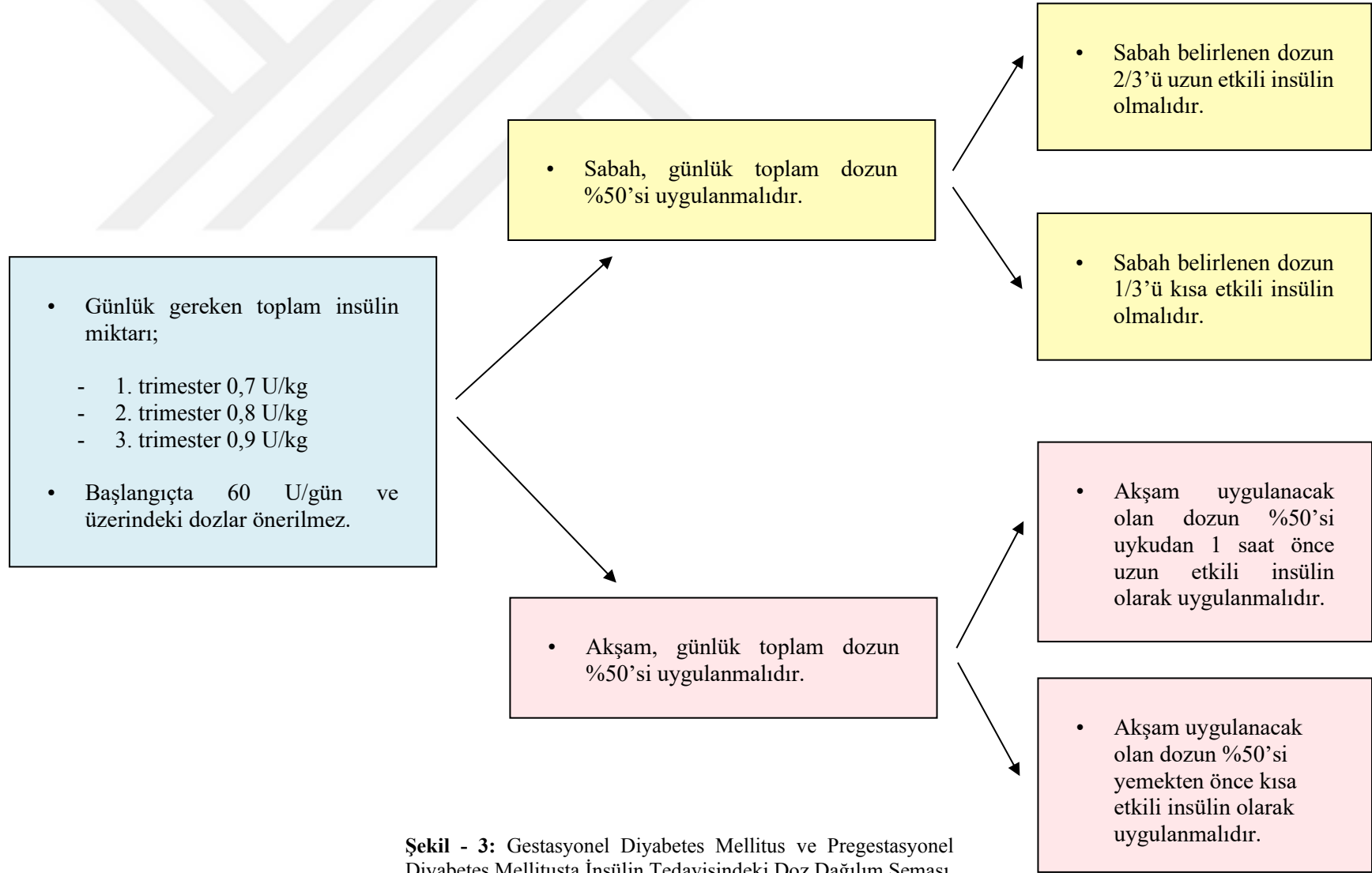
- Kısa etkili insülin : Human regüler insülin
- Hızlı etkili insülin : İnsülin aspart ve lispro insülin
- Orta etkili insülin : Nötral protamin hagedorn
- Uzun etkili insülin : İnsülin detemir

Bu preparatların gebelikte kullanımı güvenlidir. Ancak glarjin insülin ile ilgili obstetrik açıdan yeterli sayıda çalışma bulunmadığından güvenli grupta bulunmasına rağmen GDM'de kullanılabileceğine dair onay yoktur.

AKŞ düzeylerinin yüksek seyrettiği gebeliklerde insülin tercih edilecekse orta etkili NPH insülin 0,2 U/kg başlangıç dozuyla tedaviye eklenir. Uygulama, gece uykusundan önce veya sabah ve gece olmak üzere iki doza bölünerek uygulanabilir.

Tokluk kan şekeri düzeylerinin yüksek seyrettiği gebeliklerde ise postprandial kan şekeri düzeylerini düşürmek için kısa ve hızlı etkili insülin grubundan insülin aspart, insülin lispro tercih edilmelidir. Uygulama, her ana öğünden yaklaşık 15 dk önce, alınan her 10 gr karbonhidrat için 1,5 U insülin kullanımı şeklinde olmalıdır.

Hem açlık hem tokluk kan şekeri düzeyleri yüksek seyrediyorsa tedaviye uzun ve kısa etkili insülin seçenekleri ile kombine olarak başlanabilir. Tedavi dozlarındaki toplam insülin dozu ayarlaması hesaplanırken; tedavi ilk trimesterde uygulanacak ise 0,7 U/kg, 2. trimesterde uygulanacak ise 0,8 U/kg, 3. trimesterde uygulanacak ise 36. gebelik haftasına kadar 0,9 U/kg, 36. gebelik haftasından sonra 1 U/kg toplam insülin dozu olarak başlanması önerilir. Hastada komorbidite olarak obezite bulunuyorsa tedavi kişiselleştirilerek başlangıç dozu 2 U/kg'ye kadar yükseltilebilir[178, 208-212]. Günlük uygulanması gereken toplam insülin dozları belirlendikten sonra PDGM veya GDM'de doz dağılımları için önerilen uygulama Şekil 3'te belirtilmiştir[213].



Şekil - 3: Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve Pregestasyonel Diyabetes Mellitusta İnsülin Tedavisindeki Doz Dağılım Şeması

Oral antidiyabetik tedavisi: Gestasyonel diyabetes mellitus tedavisinde insülin altın standart olarak belirlenmiştir. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre metformin ve gliburidin obstetrik sonuçlar üzerine olan etkisinin benzer olduğu görülmüş ve kullanımını artmıştır. Metformininin kord kanındaki düzeyi, maternal serumdaki düzeyinden yaklaşık 2 kat daha fazladır. Metformin kullanan GDM’li gebeliklerin fetal sonuçları üzerinde yeterli çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle tüm topluluklar tarafından onay almadığından yeri halen tartışmalıdır. Sonuç olarak oral antidiyabetiklerin kullanımının uzun dönem sonuçları bilinmediğinden her gebeye tedavi hakkında detaylı bilgilendirmede bulunulmalıdır.

Metformin, glukozun periferik dokularda hücre içine alımını kolaylaştıran biguanid türevi bir ilaçtır. GDM’si bulunan veya T2DM tanı almış hastalar üzerinde yapılan meta analiz çalışmalarından elde edilen verilere göre metforminin 2. ve 3. trimesterde kullanımı güvenli bulunmuştur. Aynı çalışmada metformin ve insülinin kullanan gruplar üzerinde obstetrik ve neonatal komplikasyonlar ve sonuçları değerlendirildiğinde anlamlı farklılık bulunamamıştır. Polikistik over sendromu nedeniyle metformin kullanan hastalarda GDM sıklığının azaldığı bildirilmiştir. Ek olarak metformin kullanan hasta grubunun %33’ünde gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kan şekeri regülasyonu tek başına metformin ile kontrol altına alınamadığından insülin kullanma gereksinimi doğmuştur.

Metforminin gastrointestinal sistem üzerinde olumsuz yan etkileri (dispepsi, bulantı, kusma, tat bozukluğu vs.) bulunduğundan, tedavide doz ayarlaması yapılırken, hasta tolerasyonunu arttırmak için, doz arttırımı kademeli olarak yapılır. Günlük 500 mg doz ile başlanan tedaviye haftalık olarak 500 mg kademeli artış eklenerek lüzum gereğinde toplam doz gün içerisinde 3’e bölünerek 3000 mg’ye kadar arttırılabilir. Bu doz arttırımı ile tedaviyi hastaların yalnızca %2’si tolere edemediği için bırakmıştır.

Gestasyonel diyabetes mellituslu gebelerde kullanılabilen diğer oral antidiyabetik 2. nesil sülfonilüre grubundan gliburiddir. Gliburidin plasentadan geçtiğine dair çalışmalar vardır. İnsülin ve gliburidin karşılaştırıldığı çalışmalarda, gliburid kullanılan gebeliklerde obstetrik ve neonatal komplikasyonların daha sık olduğu ancak; maternal kan şekeri kontrolü açısından anlamlı fark izlenmediği

belirtilmiştir. Maternal serum glukoz düzeyinin 110 mg/dL'nin üzerinde seyrettiği gebeliklerde gliburid tedavisinin başarısız olduğuna dair yayınlar mevcuttur. Gliburidin en sık izlenen maternal yan etkisi hipoglisemidir ve bu yan etkinin görülme oranı insülin ile kıyaslandığında daha yüksek bulunmuştur. Gliburidin fetal etkileri üzerine uzun dönemli yeterli çalışma bulunmadığından GDM tedavisinde henüz onay almamıştır ancak gliburide yönelik herhangi bir teratojenite henüz bildirilmemiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitusu bulunan ve oral antidiyabetikler ile tedavi edilen hastalardan oluşan sistematik derlemeler ve meta analizlerde, insülin tedavisine kıyasla olumsuz fetomaternal veya neonatal sonuçların artmadığı bildirilmiştir. Ek olarak yaşam tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı için metformin veya gliburid tedavisinin kullanıldığı randomize kontrollü bir çalışmada, gliburid kullanan hasta grubunun %16'sında, metformin grubundaki hastaların ise %33'ünde insülin gereksinimi olmuştur. Sonuç olarak oral antidiyabetiklerin GDM tedavisinde kullanılmasına yönelik yeterli veri bulunmadığından FDA ve TEMD insülini önermektedir[214-222].

2.1.10 Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Antenatal Takip

Gestasyonel diyabetes mellitusun kliniğinde, takip sıklığı ile ilişkili geniş çaplı bir çalışma bulunmadığından hastaneye ziyaret sayısı açısından net bir metodolojik yaklaşım yoktur. Hastalığın ileri hafta yönetiminde, muayeneye erişim ve takip sıklığını arttırmak amacıyla, hastanın klinik durumu, sosyoekonomik düzeyi, klinisyenin kendi yönetimi daha ön plana çıkar.

Gestasyonel diyabetes mellitus kliniğinde kan şekeri yüksekliği insülin direncine bağlı olarak ilk trimester sonrasında başladığı için majör organomegali genellikle beklenmez. Ancak kan şekeri regülasyonu yeterince sağlanmadığında fetal anomali beklenebilir. Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre oral antidiyabetik veya insülin kullanan ancak glisemik kontrolü iyi sağlanamayan GDM'li gebelerin PGDM kliniğine uygun takip edilmesi önerilir. Bu hasta grubuna 32. gebelik haftası tamamlandıktan sonra, haftada 2 kere nonstress test (NST) uygulaması ve amniyon mayi miktarı takibi önerilir. Bu nedenle oral tedavi veya insülin tedavisi başlanan hastalarda kan şekeri regülasyonu sağlansa dahi fetal açıdan olumsuz sonuç gelişimini

önlemek için antenatal takip sıklığını arttırmak önerilir[223-225].

2.1.11 Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Doğum Zamanı ve Yönetimi

Kan şekeri regülasyonu yaşam tarzı değişikliğiyle sağlanmış ve ek komorbiditesi bulunmayan hastalarda doğum için terme kadar beklenebilir. Yapılan randomize kontrollü bir GINEXMAL araştırmasına göre GDM'si olan hastaların bir bölümü 38. gebelik haftasında doğum için indüklenmiş bir bölümü de 41. gebelik haftasına kadar spontan olarak eyleme girmesi için beklenmiştir. Doğum için erken indüksiyon alan grupta neonatal hiperbilirubinemi insidansı yükselirken, sezaryen oranlarında ise anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yapılan benzer bir çalışmada fetal makrozomi dolayısıyla sezaryen uygulanan hastaların oranında anlamlı bir farklılık saptanmazken; indüksiyon uygulanan hastalarda normal doğum esnasında omuz distosisi %1,4 iken ekspektan tedavi uygulanan hastaların %10'unda normal doğum esnasında omuz distosisi izlenmiştir. Bu veriler doğrultusunda ACOG, GDM'si bulunan ve kan şekeri regülasyonu için medikal tedaviye ihtiyaç duymayan gebelerin doğumunun 39-41. haftalar arasında olmasını önerirken, kan şekeri regülasyonu oral antidiyabetikler veya insülin tedavisi ile sağlanmış hastalarda doğum zamanlamasının 39-40. haftalarda olmasını önerir. Medikal tedaviye ve hospitalizasyona rağmen kötü kan şekeri regülasyonuna sahip gebelerde ise ACOG, doğum zamanının 37-39. haftalar arasında olmasını önerir.

Komplike GDM'si bulunan gebeliklerde normal doğum eyleminde omuz distosisi riski yükseldiği için sezaryen ile doğum önerilir. Fetal brakiyal pleksus hasarından korunmak için önerilen tahmini fetal ağırlık 4500gr ve üzeridir. ACOG, fetal makrozomi tespit edilen gebeliklerde elektif sezaryen riskleri ve neonatal faydaları üzerine hastalara doğum öncesinde bilgilendirme yapılmasını önermektedir. Fetal makrozominin geliştiği gebeliklerde brakiyal pleksus hasarını önlemek için sezaryen ile doğum tercih edilmelidir. ACOG, USG kontrollerinde tahmini fetal ağırlığın 4500gr ve üzeri ölçüldüğü gebeliklerde doğum şeklinin sezaryen olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmektedir. Ancak, brakiyal pleksus hasarı üzerine yapılmış, 16000'den fazla hastayı içeren geniş çaplı bir retrospektif değerlendirmede, tahmini fetal ağırlığı 4500gr ve üzerinde tespit edilen gebeliklerde, doğum yöntemi olarak elektif sezaryen tercih edilmesine rağmen brakiyal pleksus hasarının

önlenmesinde anlamlı bir sonucu varılamamıştır.

Gestasyonel diyabetes mellitusu bulunan gebelerin doğum eylemi sırasında takip edilen kan glukoz düzeylerinin yüksek seyretmesinin neonatal açıdan risk oluşturmadığı tespit edilmiştir. GDM'li gebeliklerin bebeklerinde neonatal hipoglisemi riski fetal pankreas hiperplazisinden dolayı yükseldiğinden doğum eylemi yönetilirken neonatal hipoglisemi gelişme riski her zaman göz önüne alınmalıdır. Doğum eylemi sürerken GDM'ye yönelik hastanın mevcut tedavisine devam edilmelidir.

Yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla takip edilen hastalarda, travay esnasında saatlik 100-150 cc intravenöz (IV: Intravenous) %0,9'luk sodyum klorürlü mayi infüzyonu önerilirken, kan glukoz düzeyinin 126 mg/dl'nin üzerinde seyretmesi durumunda ek insülin tedavisi başlanması önerilir. İnsülin tedavisi alan gebelere ise travay esnasında kısa etkili insülin infüzyonu verilmesi önerilir. Önerilen insülin infüzyon dozları Tablo 10'da açıklanmıştır. Her iki hasta grubunda da kan glukoz düzeyleri her 2 saatte bir ölçülmelidir. Yapılan yazılı bildirilere göre intrapartum kan glukoz düzeylerinin 72-126 mg/dl arasında tutulması tavsiye edilir. Doğum elektif sezaryen şeklinde gerçekleştirilecekse, preop 12 saat önce oral antidiyabetiklerin veya insülin tedavisinin kesilmesi önerilir[178, 194, 207, 213, 226, 227].

Tablo - 10: Travay veya Sezaryen Sırasında İnsülin İnfüzyonu Gereken Durumlarda Doz Ayarlaması

Maternal Serum Kan Glukoz Düzeyi (mg/dL)	Regüler İnsülin Dozları (U/Saat)	Sıvı Replasmanı 125 cc/saat
< 60	0	Hastaya 50 cc %50 dekstroz bolus olarak uygulanır. Hipoglisemi kliniği daha hafif ise %5 dekstrozlu mayi uygulaması da yapılabilir.
60-100	Hasta GDM ise tedavi gerekmez ancak; hasta PGDM ise bazal insülin düzeylerini korumak için 0,5 U/saat insülin başlanmalıdır.	%5 dekstroz içeren mayi tercih edilmelidir.
101-140	1,0 U/saat doz ile infüzyona başlanır ve lüzum halinde doz arttırımı yapılabilir.	%5 dekstroz içeren mayi tercih edilmelidir.
141-180	1,5 U/saat doz ile infüzyona başlanır ve lüzum halinde doz arttırımı yapılabilir. Doz arttırımına ek olarak bolus insülin uygulaması gerekebilir.	%5 dekstroz içeren mayi tercih edilmelidir.
181-220	2 U/saat doz ile infüzyona başlanır ve lüzum halinde doz arttırımı yapılabilir. Doz arttırımına ek olarak bolus insülin uygulaması gerekebilir.	%5 dekstroz içeren mayi tercih edilmelidir.
> 220	2,5 U/saat doz ile infüzyona başlanır ve lüzum halinde doz arttırımı yapılabilir. Doz arttırımına ek olarak bolus insülin uygulaması gerekebilir.	%0,9'luk sodyum klorürlü mayi tercih edilmelidir.
Tablo - 10 Kısaltmalar: • ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists • ADA: American Diabetes Association • AKŞ: Açlık Kan Şekeri • GDM: Gestasyonel Diyabetes Mellitus • PDGM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus • TKŞ: Tokluk Kan Şekeri		

2.1.12 Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Postpartum Takip

Doğum sonrası dönemde insülin rezistansına neden olan hormonların düzeyi azaldığından GDM'li gebelerdeki insülin ihtiyacı azalır. Bu hastalarda hayatlarının ileriki dekadlarında T2DM gelişimi normal popülasyona göre artmıştır. Bu durumun gelişebileceğini öngören en önemli bulgu gebelik süresince takip edilmiş AKŞ düzeyidir. Gebelikte AKŞ düzeyleri 120 mg/dl ve üzerinde seyreden hastaların postpartum süreçte diyabet olma riski yaklaşık 21 kat yükselmektedir. Farklı bir çalışmada GDM'si bulunan kadınların yarısında 20 yıl içerisinde aşikâr diyabetes mellitus geliştiği tespit edilmiştir. Bu nedenle GDM tanısı almış kadınların yaklaşık üçte birine postpartum süreçte tarama testleriyle diyabet tanısı koyulmaktadır.

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği postpartum 24-72 saat süresince kan şekeri takibi yapılmasını önerir. AKŞ > 126 mg/dl veya herhangi bir saatte bakılan kan şekerinin 200 mg/dl üzerinde gelmesi durumunda tedavi başlanması önerilir. ADA, postpartum süreçte, AKŞ düzeyleri 126 mg/dl ve üzerinde bulunan hastalara 4-12. haftalar arasında 2 saatlik 75gr OGTT uygulanmasını önerir. ACOG ise AKŞ düzeylerine bakılmaksızın tüm GDM'li gebelerin postpartum 4-12. haftalarda OGTT ile taranmasını önerir. Tarama sonuçları normal saptanan hastaların ileride gelişebilecek T2DM riskine yönelik 1-3 yılda bir kez OGTT ile taranması önerilir. Alınan her tedbire rağmen hastaların sonraki gebeliklerinde yeniden GDM olma riski ortalama %30-69 olarak tespit edilmiştir.

Gestasyonel diyabetes mellitus ve T2DM riski gebelik öncesi VKİ ile yükselir. Bu nedenle hastalara postpartum süreçte iyi bir diyet ve egzersiz programı başlanması ve hastanın programa uyum sürecinin takip edilmesi önerilir. Hastanın fazla kilolarından kurtulması tedavinin önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Ek olarak hastaya hiperglisemi semptomları detaylı olarak anlatılmalıdır. Herhangi bir semptom mevcudiyeti halinde hastaneye başvurusu sağlanmalıdır.

Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü bulunan kadınlarda ileriki yaşlarda metabolik sendroma bağlı kardiyovasküler sorunların görülme riski artmıştır. Bu duruma abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi neden olur. Yapılan geniş çaplı bir araştırmada GDM öyküsü bulunan kadınların kardiyovasküler nedenlerden

dolayı hastaneye yatma ihtimalinin 2,6 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu hastaların postpartum uzun dönem takiplerinde açlık plazma serum glukoz düzeylerinin 100 mg/dL'den yüksek seyretmesi metabolik sendromun bir bulgusu olabilir.

2.1.13 Kontrasepsiyon

Postpartum süreç içerisinde diyabetes mellitus gelişmesi için risk bulunan hastalar aile planlamasına yönlendirilmelidir. Bu hastalara hedef VKİ elde edilmeden yeniden gebe kalmamaları konusunda detaylı bilgilendirme sağlanmalıdır. Bu süreç boyunca korunma metodları konusunda hasta bilgilendirilmeli ve uygun metod seçilmelidir. Korunma amacıyla kombine oral kontraseptifler tercih edilecekse metabolik yan etkileri dolayısıyla düşük doz östrojen ve progesteron içeren müstahzarlar tercih edilmelidir. Elde edilen verilere göre oral kontraseptif kullanımının sonraki gebeliklerde GDM gelişimine neden olmadığı saptanmıştır. GDM dolayısıyla oluşan komorbidetelerden olan obezite, dislipidemi ve hipertansiyon dolayısıyla kardiyovasküler komplikasyon gelişme riski yükseldiğinden bu hastalar için rahim içi araç yöntemi daha iyi bir seçenektir[178, 228-233].

2.1.14 Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Uzun Dönem Değerlendirmesi

Gestasyonel diyabetes mellitus öyküsü bulunmayan kadınların 2. gebelik taramalarında yalnızca %4,2'si GDM tanısı almıştır. GDM öyküsü bulunan kadınların ise %41'inde GDM'nin tekrarladığı tespit edilmiştir. VKİ'si yüksek kadınların sonraki gebeliklerinde, bozulmuş glukoz intoleransı görülme ihtimali artmıştır. Bu nedenle gebelik döneminden sonra uygulanan yaşam tarzı değişikliği GDM'nin bir sonraki gebelikte görülme ihtimalini azaltır[234-236].

2.2 Fetal ve Neonatal Dolaşım Fizyolojisi

2.2.1 Fetal Dolaşım Fizyolojisi

Fetal dolaşım sisteminin anatomisi ve fizyolojisi erişkin dolaşım sisteminden farklıdır. Doğuma kadar olan süreçteki çalışma dinamikleri ile doğumdan sonraki

süreçte izlenen çalışma dinamikleri birbirinden büyük oranda farklıdır ve bu değişim doğumu takiben dakikalar içerisinde gerçekleşir. Fetal kan oksijenizasyonu için pulmoner sistem intrauterin dönemde görev yapmadığından, sağ ventrikül içerisindeki kanın büyük bir bölümü akciğerlere uğramaz. Bu durum erişkin dolaşım sisteminin seri, fetal dolaşım sisteminin ise paralel bağlı iki ayrı dolaşım sisteminden oluşması sonucu oluşur. Sonuç olarak özellikle fetal beyine ve iç organlara daha fazla miktarda oksijenlenmiş kanın iletilmesi sağlanır.

Fetal gelişim için gerekli olan her şey anneden bebeğe olan tek kan akımı olan umblikal ven ile iletilir. Umblikal kord içerisinde bulunan bu ven fetusla buluştuktan hemen sonra fetal karaciğer içerisinde 2 ayrı venöz yapıya drene olur. Bu yapıların ilki ductus venosustur ve umblikal vendeki kanın büyük miktarının drene olduğu ana dalı oluşturur. Ductus venosus karaciğer içerisinde geçerek doğrudan vena cava inferiora (VCI) drene olur. Ductus venosusa gelen bu kan, içinde bulunduğu dokulara oksijen sunmadığından fetal dolaşımdaki en yüksek oksijenasyona sahiptir ve VCI ile doğrudan fetal kalbe taşınır. Umblikal venin drene olduğu ikinci yapıya portal sinüs denir. Portal sinüse direne olan kan, karaciğerin solundaki hepatik venlere iletilir ve bu bölgede oksijen saturasyonun bir miktarını kaybeder. Ardından ductus venosusa göre daha az oksijen içeren bu kan da VCI'ya drene olarak fetal vücudun alt yarısından gelen daha az oksijen içeren kan ile karışmış olur. Sonuç olarak VCI'dan kalbe taşınan kanın oksijen saturasyonu plasental kanın oksijen saturasyonundan düşük olacaktır.

Fetal kalp içerisindeki dolaşım sistemi de erişkin kalbinin çalışma dinamiklerinden farklıdır. Erişkin kalp odacık sistemleri birbirine seri bağlı çalışırken fetal dolaşımda bu sistem birbirine paralel çalışır. Bu sistemin iki farklı dolaşım sistemine dönüşmesini sağlayan en önemli anatomik yapı sağ atriyumdur. Bu mekanizma sağ atriyumun kaval sistemden gelen kanı oksijen içeriğine göre etkin bir şekilde sağ ventrikül veya sol atriyuma yönlendirebilmesi sayesinde gerçekleşir. Bu mekanizmaya yardımcı olan önemli diğer bir durum VCI içerisindeki kan akım düzenidir. Duktus venosusdaki akım hızı VCI'daki akım hızından daha hızlı olduğundan duktal akım VCI içerisinde merkeze yakın konumda ilerler. Kaval sistemden gelen kan sağ atriyuma ulaştığında interatriyal septumun üst bölgesindeki crista dividends, VCI 'nın orta bölgesinden gelen duktal akım hakimiyetinden dolayı yüksek oksijen saturasyonuna sahip olan kanı anatomik yapısından dolayı foramen

ovaleye yönlendirir. Foramen ovale aracılığı ile sol ventriküle dökülen yüksek oksijen içeriğine sahip bu kan sol ventrikül sistolü ile özellikle fetal baş olmak üzere vücudun üst yarısına iletilmiş olur. Vücudun üst yarımına iletilen bu kan ilgili organları perfüze ettikten sonra daha az oksijen içeriğiyle vena kava superior yokuyla sağ kalp sistemine döner[237, 238].

Daha az oksijene sahip ve VCI'nın yan duvarına yakın duktal akıma ait kandan nispeten uzak ve daha yavaş akım hızına sahip kan ise sağ atriyumun içine gelir ve triküspit kapağı geçerek sağ ventriküle dökülür. Vücudun üst yarısını besleyen ve vena kava superior aracılığıyla sağ atriyumdan içeri giren kan atriyum içerisinde giriş açısına bağlı olarak nispeten öne ve aşağıya ilerler. Bu durum kaval sistemden gelen kirliliğin sağ kalbe yönlendirilmesini garantilenmiş olur. Koroner sinusun ağzının triküspit kapağın üzerinde bulunması da bu mekanizmaya yardımcı olur. Böylece kaval sistemden gelen düşük oksijen saturasyonuna sahip kan akımları birbirleriyle karışırken momentumlarını sağ atriyuma yönlendirir ve bu momental denge arasında duktal akıma ait nispeten hızlı akım foramen ovale aracılığı ile sol ventriküle geçme fırsatı elde eder. Sonuç olarak sol ventriküle iletilen kanın oksijen saturasyonunun sağ ventriküldeki oksijen saturasyonuna göre %15-20 arasında daha yüksek olması sağlanmış olur.

Pulmoner vasküler direnç intrauterin dönemde yüksek olduğundan sağ ventrikül sistolüyle iletilen kanın %10-15'i, total kardiyak outputun ise ortalama %8'i akciğerlere iletilir. Dolayısıyla sağ ventrikülden çıkan kanın yaklaşık %90'ı ductus arteriosusla vasküler direncin düşük olduğu plasental yatağa doğru yönlendirilmiş olur. İnen aortaya iletilen bu kan distal yönde ilerledikçe sağ ve sol common iliac arterden çıkan iki hipogastrik arterin umbilikal arter halini almasıyla 2 arterli sistem halinde umbilikal korda iletilir ve plasentaya ulaştırılmış olur. Sonuç olarak plasentaya ulaşan bu kan maternal dolaşımdan gelen oksijen ve fetal gelişim gerekli olan her şeyi toplar ve umbilikal ven vasıtasıyla yeniden fetal dolaşıma yönlendirilmiş olur[238, 239].

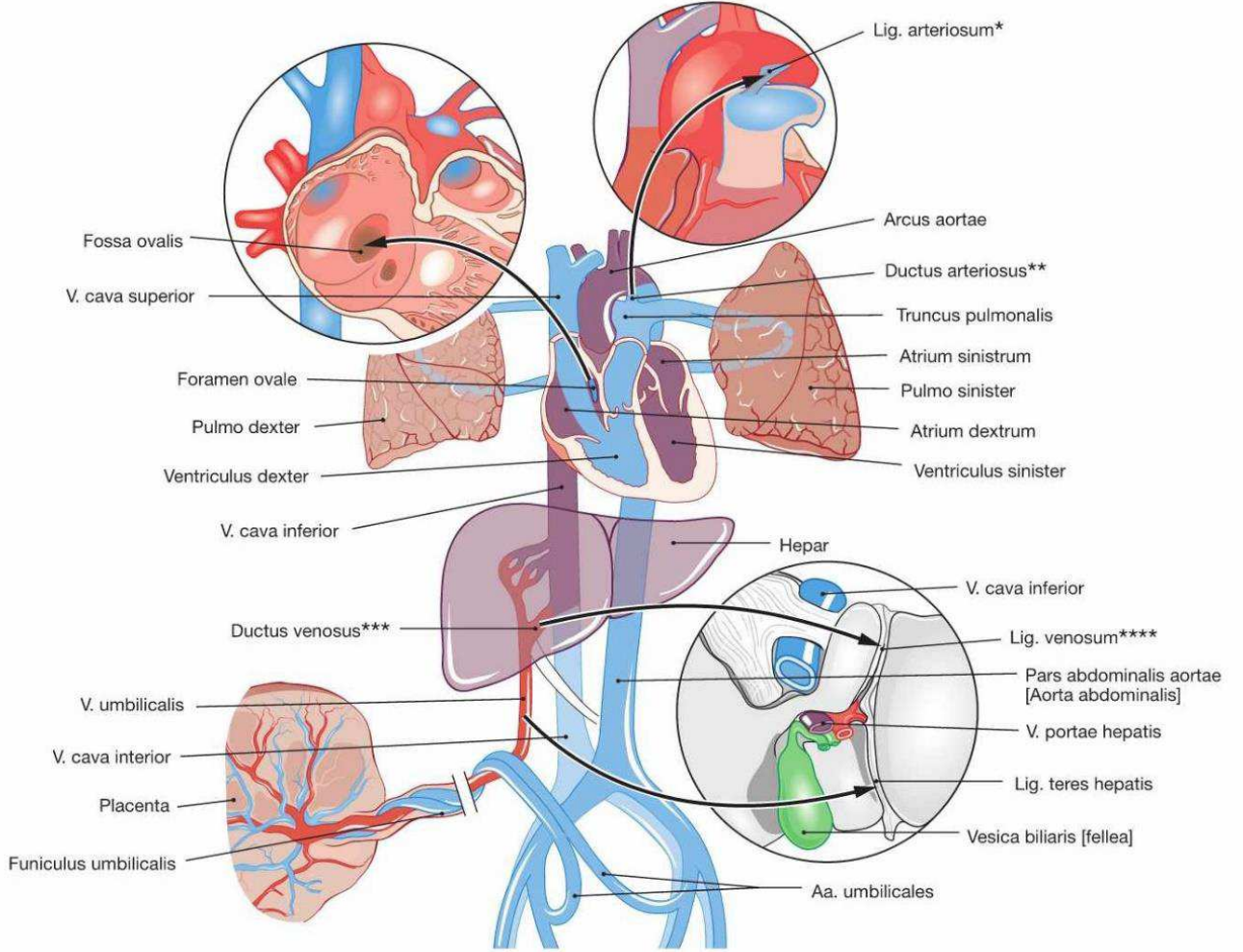
2.2.2 Neonatal Dolaşım Fizyolojisi

Doğum sonrası dönemde fetal dolaşımda izlenen ilk değişiklik plasental kan akımının aniden kesilmedir. Bu durum doğumdan hemen sonra aorta, sol ventrikül ve

sol atriyumdaki kan basıncının artmasına neden olarak sistemik dolaşımdaki vasküler direncin aniden 2 katına çıkmasına neden olur. Sekonder olarak fetal inspirasyon sayesinde pulmoner sistem oksijen ile ventile olur ve pulmoner genişleme gerçekleşir. Fetal solunum sisteminin aktif olarak çalışmaya başlamasıyla pulmoner sistemdeki hipoksik ortam düzelir ve pulmoner sisteme ait vasküler yatakta vazodilastasyon gelişir. Bu durum pulmoner vasküler rezistansın kademeli bir şekilde azalarak 2-3 gün içerisinde normal değerine ulaşmasını sağlar. Sonuç olarak pulmoner arter basıncı azalır dolayısıyla sağ ventrikül ve sağ atriyal basınç düşürülmüş olur.

Sol kalp sistemindeki basıncın artıyor olup sağ kalp sistemindeki basıncın azalıyor oluşu fetal dönemde sağ atriyumdan sol atriyuma olan kan akış yönünün neonatal dönemde sol atriyumdan sağ atriyuma dönmesine neden olur. Bu sayede intrauterin dönemde sağdan sola şant görevi gören foramen ovalenin üzerindeki flep görevi gören kapakçık kapanarak soldan sağa şant engellenmiş olur. Neonatal dönemde, yaşamın ilk birkaç saati ile birkaç günü arasındaki süreçte, pulmoner arter ile arcus aorta arasında şant görevi gören ductus arteriozus fizyolojik olarak kapanır. Fizyolojik kapanma genelde 10-15 saatte tamamlanırken; fonksiyonel kapanma ortalama 1-8 günde, anatomik kapanma ise 1-4 ayda gerçekleşir. Neonatal dönemde solunum sisteminin aktif olarak çalışması ile parsiyel oksijen basıncının artmasına ek olarak prostasiklin ve prostaglandin E2 gibi vazodilatör maddelerin sistemik dolaşımdan uzaklaşması sayesinde ductus arteriozusun fizyolojik olarak kapandığı düşünülmektedir. Prostaglandin yapımında önemli bir rolü olan plasentanin doğumdan sonra fetal dolaşımla bağlantısının kesilmesinin vazodilatör olarak etki eden otakoidlerin sistemik dolaşımdaki düzeylerinin düşmesinde önemli bir etkisi vardır. Özetle foramen ovale flebinin kapanması ve ductus arteriozusun obliterasyonu neticesinde sol kalp sistemi ile sağ kalp sistemi birbirinden tamamen ayrılarak pulmoner ve sistemik dolaşım şeklinde birbirine seri bağlı iki farklı dolaşım sistemi kurulmuş olur[238, 240].

Fetal dolaşıma ait çizilmiş bir görsel aşağıda Şekil 4’te gösterilmiştir[241].



Şekil - 4: Fetal Dolaşımın Anatomik Temsili

2.3 Ultrason ile Obstetrik Açıdan Doppler Değerlendirmesi

2.3.1 Ultrason Tarihçesi

Ultrasound, kelimesinin dilimizdeki karşılığı “yüksek ses” anlamına gelir. Sound, kelimesi etimolojik olarak, İngilizcede, denizcilik terimi olarak kullanılmaktadır ve o dönemlerde deniz suyunun derinliğinin ölçülmesinde kullanılan ifadelerde yer almıştır. Sound kelimesine “ultra” kelimesinin eklenmesiyle, insan kulağının işitme frekans aralığının ötesinde bulunan 20000 hertz (Hz) ve üzerinde bulunan ses frekansları tanımlanır.

17. yy’da Robert Hooke, ses dalgaları ile vücudun iç yapısının gözlemlenebileceğini bildirmiştir[242]. Eski Yunan tarihinde uzun bir iple kontrol edilen metal bir cismin suda çıkardığı ses ile denizin derinliğinin tayini sık kullanılan bir ölçüm tekniğiydi. Yazar Henry David Thoreau 1800’lerde bu tekniği kullanarak Massachusetts’te Walden Pond gölünün tümünün derinlik haritasını çizmiştir.



Şekil - 5: *Thomas Young*
(1773-1829)

Thomas Young [243] (Bkz: Şekil 5), ışık dalgalarının kayma prensibini 1801 yılında keşfettikten sonra, ileriki yıllarda girişim modellemesi ile görüntü elde edilmesi prensibinin önü açılmıştır. Bu gelişme modern dünyadaki 3 boyutlu görüntüleme sistemlerinin temelini oluşturur. Yine 1842’de Christian Doppler araştırmalarında, yıldızların hareket prensipleri ile ilgili oluşturduğu terorisinde, günümüzde fetal damar

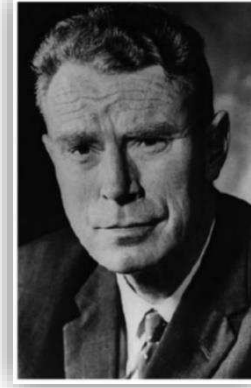
görüntülemesinin temelini oluşturan doppler etkisini tanımlamıştır.

Curie kardeşlerin piezoelektriği 1880 yılında keşfetmesiyle, bu elektrik sinyalleri, Lee de Forest'in 1907'de keşfettiği triyot kuvvetlendirici tüp ile entegre edilmiş ve modern denizaltı derinlik tayini prensiplerinin temeli atılmıştır. Ardından Paul Langevin'in 1915'te hidrofonu icat etmesiyle denizaltıların su altındaki konum tespiti daha hassas hale gelmiştir.

Dünyanın farklı bölgelerinde, eş zamanlı olarak, benzer teknoloji kullanılarak elde edilen veriler ve yayınlanan çalışmalar sayesinde birçok yüzeyel kitlenin USG ile teşhisinin mümkün olabileceğine yönelik görüşler artmıştır. 1949 yılında Massachusetts Üniversitesi'nde George Ludwig, safra taşlarının yüzeyel değerlendirmeler ile USG cihazıyla görüntülenebileceğini bildirmiştir. 1953 yılında Dr. I. Edler ve Prof. C. Hertz kalp hareketlerinin izlenmesi ve değerlendirilmesi için ekokardiyografi adı verilen sistemi kullanmaya başlamışlardır.



Şekil - 6: Tom Brown
(1933-2019)

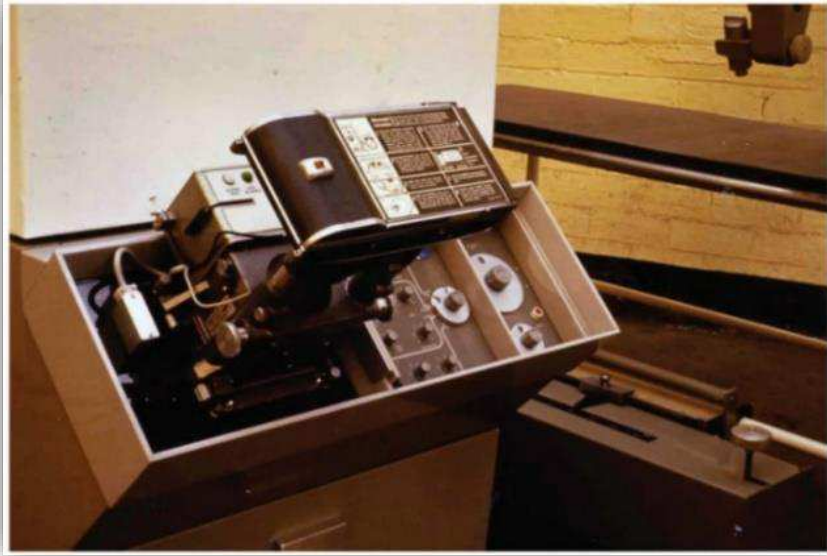


Şekil - 7: Ian Donald
(1910-1987)

John Read, meme tümörlerinin iki boyutlu görüntülemesini 1952 yılında bildirmiştir. USG mühendisliğindeki hızlı ilerlemeler sonucunda 1958 yılında Mühendis Tom Brown (Bkz: Şekil 6) ve Dr. Ian Donald (Bkz: Şekil 7) "Diasonography" cihazını (Şekil 8-9) duyurmuş ve cihazın sonuçlarını Lancet dergisinde yayınlamıştır. Bu yayın ile USG, gerçek anlamda dünya üzerinde kullanılmaya kabul görmüştür[244-246].



Şekil - 8: 1964 yılında Hillington'da, Kelvin Hughes'de icat edilen ilk Dasonograf'ı görmekteyiz. Cihazın yanında ise proje ekibinden Arthur Johnson yer almaktadır. Fotoğrafçı, Dugald Cameron olarak kayıtlara geçmiştir.



Şekil - 9: Cameron tarafından dizayn edilen Dasonograph'ın üç seviyeli kontrol panelini ve polaroid kameralı konsolunun tasarımını görmekteyiz. Fotoğrafçı, Dugald Cameron olarak kayıtlara geçmiştir.

Dasonography cihazının klinik kullanımı cihaz kaynaklı teknik nedenlerden dolayı oldukça zordu. Görüntü kalitesinin iyi olmasına rağmen 2,5 metreye varan boyutundan dolayı insanlar arasında “Dinosaurograph” olarak da isimlendirilmiştir. Sonraki gelişmeler ile Picker şirketi dünyanın ilk artikülasyonlu probuna sahip USG cihazı olan “Physionics” isimli cihazı Denver’de üretti. Bu cihazın görüntü kalitesi

Diasonograph'a göre daha kötü olmasına rağmen, üzerinde artikülasyonlu prob teknolojisi sayesinde Horace Thomson tarafından fetal görüntüleme amacıyla klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Benzer cihazların üretimi teknolojik üretimin dünyanın birçok noktasında yaygınlaşmasıyla artmıştır. Japonya'da Aloka ve Kopenhag'da Hewlett Packard da üretime katılmıştır. Almanya'da Siemens'te çalışan Mühendis Richard Soldner, gerçek zamanlı tarayıcı özelliğine sahip olan dünyanın ilk USG cihazını üretmiştir. Bu cihazın görüntü kalitesi Diasonograph'a göre daha kötü olmasına rağmen kullanım kolaylığının öne çıkmasıyla 1960'ların sonlarında tüm Avrupa'ya hızla yayılmıştır.

Günümüzdeki USG teknolojisinin geldiği nokta göz önünde bulundurulduğunda, 1980'li yıllardan bu yana renkli doppler teknolojisinin hızlı gelişmesi ile insan bedenindeki kan akım fizyolojilerinin aydınlatılmasına kadar uzanan bu teknoloji prensipleri ile denizin 3657 metre altında bulunan Titanik'in enkazına ulaşılmıştır[247].

Kretztechnic ile Aloka şirketleri 1970'li yıllarda açılı problemler, mobilite ve gerçek zamanlı görüntüleme alanlarında öncü gelişmeler sayesinde USG cihazı kullanan ve eğitimini alan klinisyenlerin sayısı hızla yükselmiş ve obstetrik açıdan USG cihazının kullanılabilirliğine yönelik bir merak oluşmuştur. Bu arz doğrultusunda Martin Wilcox şirketi, dünyanın ilk obstetrik modlu, gerçek zamanlı tarayıcı özelliği bulunan ADR isimli USG cihazını piyasaya sürmüştür. İn vitro fertilizasyon uygulamasında kullanılmak üzere tasarlanan ilk transvajinal prob, 1985'te Kretztechnic şirketi bünyesinde üretilmiştir.

Üç boyutlu gerçek zamanlı görüntüleme teknoloji üzerine radikal gelişmeler 1990 yılında Voluson 530D cihazıyla Dr. Bernard Benoit tarafından bildirilmiştir. Dr. Bernard Benoit son geliştirilen HD*live* teknolojisi ile fetusun cilt renginin dahi erken haftalarda tespit edilebildiğini bildirmiştir[248].

2.3.2 Ultrason

Tanısal anlamda USG teknolojisi yaklaşık olarak 50 yılı aşkın süredir

kullanılmaktadır. Non-invaziv görüntüleme ve tanı metotları arasında en çok geliştirilen teknolojidir[249]. Bu nedenle USG hem kullanım kolaylığı hem doktor ve hasta açısından zararlı ışın yaymaması hem de özel yalıtımlı bir oda gereksinimi bulunmayışı nedeniyle en çok tercih edilen görüntüleme aracı olmuştur.

Ultrasondaki ses dalgası pulse niteliğindedir ve belirlenen bir frekans aralığında üretilir. Ses dalgasının ölçülmesinde kullanılan frekans birimine ise Hertz (Hz) denir. USG’de kullanılan ses aralığı yaklaşık 2-10 mhz aralığındadır. Hz aralığının belirlenmesiyle dalga boyu da belirlenmiş olur. Hz arttıkça dalga boyu kısalır. Bu da USG’deki görüntünün çözünürlüğünün artmasını sağlar. Dalga boyunun kısalması ile ses dalgasının penetrasyon gücü azalır. Bu da USG cihazının daha derin dokularda görüntüleme performansını azaltır. Belirlenen Hz değeri, USG cihazının kullanım moduna göre otomatik veya manuel olarak kontrol edilebilir

Ultrason, ses dalgalarının elektrik sinyaline dönüştürülmesini sağlayan bir araçtır. Bu olay, piezoelektrik kristallerinin ses dalgaları ile titreştirilmesi sonucu oluşan elektrik sinyallerinin bir sensör ile yakalanması ile başlar. Oluşturulan bu elektrik sinyalleri, bir bilgisayar tarafından değerlendirilerek USG görüntüsüne dönüştürülür[250]. Bu ses dalgalarını üreten bir kaynak vardır ve ses dalgalarının dağılımı bulunan dokunun özelliklerine göre farklı yayılım paternleri gösterir. Bu nedenle USG’de üretilen ses dalgası görüntülüne yapılan dokunun özelliklerine göre yayılım gösterir.

Ultrason cihazı kullanım modlarına göre basitçe 3’e ayrılır.

- **A-mod:** Kullanılan ilk görüntüleme tekniğidir. Jinekoloji ve obstetri pratiğinde artık kullanılmamaktadır.
- **B-mod:** Jinekoloji ve obstetride en çok kullanılan görüntüleme tekniğidir. Hedef organdan dönen tüm ekoyu, doku yoğunluğuna uygun olarak farklı ekojenitede ekrana yansıtan metodoloji ile çalışmaktadır. Piksel tabanlı çalışma mekanizmasına sahiptir.
- **M-mod:** Bu mod özellikle kardiyologlar tarafından kullanılır. Ancak

Figure 1 shows two panels comparing 3D reconstructions of the left ventricle (LV) and right ventricle (RV) from a CT scan. The left panel displays the LV reconstruction with a red arrow indicating the LVWT measurement. The right panel displays the RV reconstruction with a red arrow indicating the RVWT measurement. The right panel also includes a table of parameters and their values:

Parameter	Value
LVWT	1 D 0.24cm
IVST	2 D 0.24cm
RVWT	3 D 0.26cm

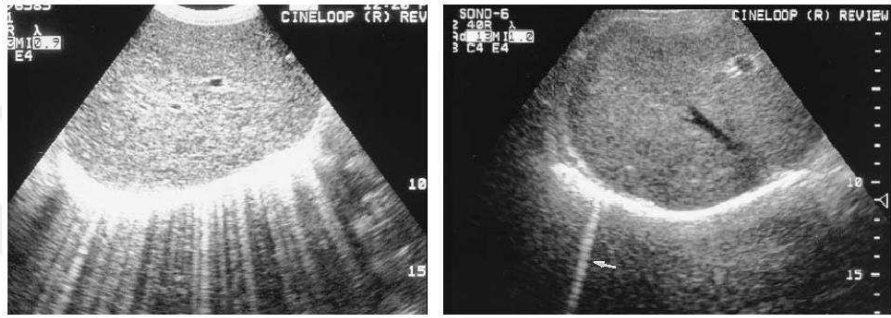
2.3.2.1 Ultrason Sinyalini Etkileyen Faktörler

Kırılma (Refraction): Farklı yoğunluklardaki akustik empedansa sahip dokularda, USG sinyali ilerlerken, dokular arasındaki geçişlerde farklı bir açıyla hareket eder.

Güçsüzleşme (Attenuation): Ultrason dalgası doku içerisinde ilerlerken enerjinin bir kısmı doku içerisinde ısı enerjisine dönüşür. Bu durumu en çok akustik empedans belirler[242, 244, 247, 253, 254].

Görüntü artefaktları: Ultrasonografi cihazında görüntüleme yapılırken doku farklılıklarından ve vücuttaki implant benzeri yapılardan dolayı görüntüleme artefaktları oluşabilir.

Yansımaya bağlı oluşan artefakta, comet-tail veya ring-down denilir. USG dalgalarının metal bir objeye örneğin rahim içi araca çarpmasıyla oluşan etkiye ring-down etkisi denilir. Amniyosentez gibi işlemlerde de iğnenin lokalizasyonunun tespiti ring-down etkisiyle sağlanır. Şekil 11’de ring-down etkisi gösterilmiştir[255, 256].



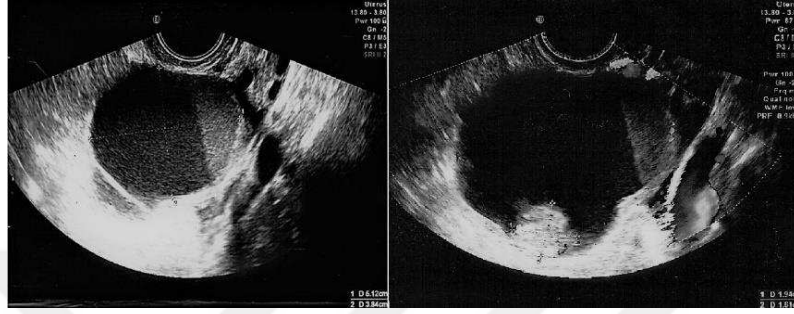
Şekil - 11: Ring-down Etkisinin Görüntüye Yansıması

İncelenen hedef bölgeden yansıyan dalga'nın güçlü bir reflektörün arkasında kalmasından dolayı oluşan görüntü kaybına akustik gölgelenme veya shadowing denilir. Akustik gölgelenme, kırılma, absorpsiyon ve refleksiyona bağlı oluşabilir. Dokudaki kalsifikasyonlar veya intestinal sistemdeki hava odakları, dermoid kist içerisindeki yoğun içerikli patolojiler gölgelenmeye neden olabilir. Hava nedeniyle oluşan görüntü daha dağınık olup yansıma artefaktlarına neden olabilirken; kemik gibi sert dokuların gölgelenme etkisi daha temiz gölgelenmeye neden olur. Akustik gölgelenmenin örneği Şekil 12’de gösterilmiştir[255, 257].



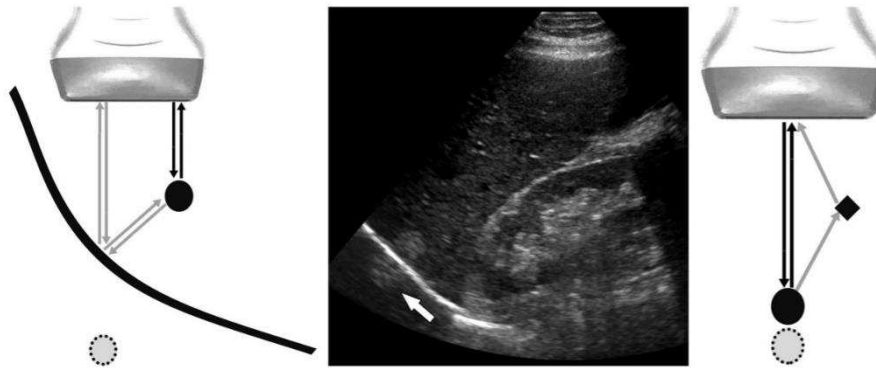
Şekil - 12: Akustik Gölgeleme Etkisi

Ultrason dalgasının, daha kolay hareket ettiği dokularda ilerlerken, hipoekoik yapıların arkasında kalan dokunun normale göre daha hiperekojen olarak izlenmesine ise artırma veya enhancement denir. Bu artefakt ile görüntülenmek istenen dokunun arkasında bulunan görüntüdeki refle artışı ile kist tayini lehine yorum yapılabilir. Artırma etkisinin örneği Şekil 13'te gösterilmiştir[255, 258].



Şekil - 13: Artırma Artefaktının Etkisi

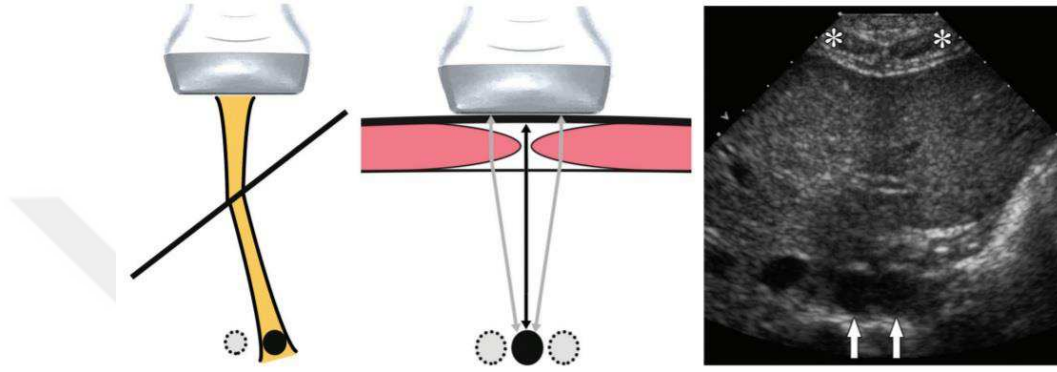
Görüntülenmek istenen dokunun değerlendirilmesi sırasında probdan çıkan ses dalgalarının doku içerisinde ilerlediği yol ile hedef dokudaki yansıma sonucu proba geri döndüğü yolun farklı olması sonucu oluşan artefakta ise ayna veya mirror multipath ismi verilir. Bu durum sonucu oluşan görüntü en deneyimli radyologların dahi yanlışmasına neden olabilir. Klinisyeni hatalı tanıya yönlendirebilecek bir artefakt olduğundan olumsuz sonuçlara neden olabilir. Örnek olarak mesane ekosunun uterus arkasında, rektum bölgesinde ayna görüntüsü oluşturması over kisti olarak yorumlanabilir. Şekil 14'te ayna etkisi gösterilmiştir[255, 257].



Şekil - 14: Ayna Artefaktı Oluşumu ve Mekanizması

Nadir izlenen bir diğer artefakt ise refraksiyon veya duplikasyon adıyla bilinen artefaktır. Bu durum genellikle midline değerlendirme yapılırken oluşur. Örneğin

USG probu linea alba trasesi üzerinde transvers kesit ile görüntüleme yaptığında, cihazdan çıkan ses dalgası rektus kasından geri yansırarak orta hat yapılarının çift olarak görünmesine neden olabilir. Bu artefakt sonucunda klinisyenler, normal gebelikleri ikiz gebelik olarak, normal uterus fundal değerlendirmeyi ise bikornuat uterus olarak değerlendirebilir. Şekil 15'te duplikasyon örneği gösterilmiştir[255, 257].



Şekil - 15: Duplikasyon Oluşumu ve Mekanizması

2.3.3 Ultrasonografinin Obstetrik Açıdan Güvenliği

Ultrason, ses dalgasının yüksek frekanslı olarak üretilmesine ve iletilmesine yarayan bir teknoloji olduğundan, dokulara bu enerji vasıtasıyla ısısal ve mekanik etkilerde bulunabilir. USG'de elde edilen enerjinin doku düzeyinde zararlı olduğuna yönelik deliller bulunmamaktadır. Bu nedenle obstetrik açıdan değerlendirmede güvenli görüntüleme metodu olarak yeri üstündür. Ancak teknolojinin ilerlemesi ile günümüzdeki USG cihazlarının ses dalgası çıkış gücü giderek artmıştır. Özellikle USG ile doppler alanındaki geliştirmeler sonucu, bu enerji düzeyi sayısal olarak belirli aralıklarla nitelendirilmiştir. Çünkü bir USG cihazının kullanımı esnasında doppler modunun aktif edilmesi daha yüksek enerji çıkışına neden olur.

2.3.3.1 Enerji Ölçümü, Termal İndeks ve Mekanik İndeks

Ultrasonografide tanı koymak için yeterli olan minimal enerji kullanılarak görüntü edilmesi prensibine ALARA (As low as reasonably achievable) prensibi denmektedir. Günümüzdeki USG cihazlarında enerji çıkışlarının hesaplanması sonucu doku üzerinde olumsuz etki oluşturabilecek 2 etken tespit edilmiştir. Bunlar termal

indeks (TI) ve mekanik indekstir (MI).

Termal indeks: Ses dalgaları doku tarafından absorbe edilirken bu enerjinin bir kısmı ısı enerjine dönüşür. Bu ısı sonucu oluşan sıcaklık artışı miktarının ölçü birimine TI denir. USG cihazlarıyla oluşturulan hipertermi, yapılan hayvan deneylerinde teratojen olarak nitelendirilmiştir ve nöral tüp defektleri, mikrosefali, mikroftalmi ve katarakt gibi defektler bildirilmiştir. USG dalgası doku içerisinde ilerlerken absorpsiyon ve attenüasyon etkisiyle enerjisi azalır ve bu enerji termodinamik yasaları gereği ısı enerjisine dönüşür.

Yapılan çalışmalardan elde edilen verilere göre 1,5°-2°C artışın fetal gelişim açısından olumsuz sonuçlara neden olabileceği belirtilmiştir. Sonuç olarak USG'deki 1 saatlik maruziyetin doku üzerinde 2,5°C'lik artışa neden olacağı düşünülmektedir. Bu riskin en fazla olduğu doku santral sinir sistemidir. Bu nedenle santral sinir sistemi doppler değerlendirmesinde TI aralıkları aşılmamalıdır. Yapılan bir çalışmadan elde edilen verilere göre fizyolojik sınırdan 1,5°C daha az artışa neden olan TI değerleri güvenli kabul edilmektedir. Bilinen en yüksek termal maruziyet USG cihazının spektral doppler modu ile kullanımı esnasında oluşur.

Termal indeks 3 grup altında incelenir. Bunlar; yumuşak doku, kemik doku ve kranial kemik termal indeksi şeklindedir ve incelenen bölgedeki doku dağılımına, tercihen trimestere de göre göre hangi ölçüm metodolojisinin tercih edileceği belirlenmelidir. İlk trimesterde yumuşak doku termal indeksi önerilir. 2. ve 3. trimester değerlendirmesinde kemik doku termal indeksi tercih edilmelidir. Kranial kemik termal indeksi ise fetal pozisyon kranial değerlendirme için uygun olduğunda kullanılmalıdır[259-263].

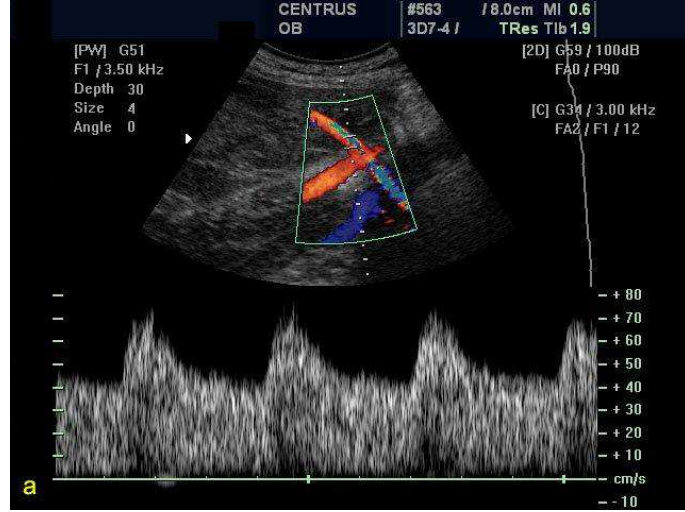
2009 yılında yayınlanan ve obstetride USG'nin güvenli kullanımına dair oldukça detaylı bir kılavuza göre TI'ya yönelik izin verilen güvenli değerlendirme süreleri aşağıda Tablo 11'de gösterildiği gibidir[264].

Tablo - 11: Termal İndeks Değerine Göre Belirlenmiş Maruziyet Süreleri

TI	Maksimum Maruziyet Süresi (dk)
0,7	60
1,0	30
1,5	15
2,0	4
2,5	1
Tablo - 11 Kısaltma: • TI: Termal İndeks	

Mekanik indeks: USG cihazında üretilen ses dalgalarının oluşturduğu kompresyon mekanizması sonucu dokuda oluşan mekanik hasarı tespit etmeye yarar. Bu olaya kavitasyon denir. Bu hareket, doku çevresindeki gaz moleküllerinin doğrusal hareketleri veya sönümlenmeleri şeklinde gerçekleşir. Bu dönüşüm esnasında yüksek miktarda ısı salınımı olur ve yüksek basınçlı şok dalgası meydana gelir. Bu durum da serbest oksijen radikalleri oluşmasına neden olarak periferik doku hasarlanmasına neden olur. Memeli gelişiminde gaz molekülleriyle doku yüzey komşuluğu olmadığından kavitasyon beklenmez. $MI < 1,0$ durumunda oluşabilecek doku hasarı riski yok kabul edilebilir. Güvenlik açısından MI'nın üst sınır değeri ise 1,9 olarak kabul edilmiştir[259, 263, 265].

Termal ve mekanik indeksin USG ekranı üzerindeki temsili Şekil 16'da gösterilmiştir[267].



Şekil - 16: Termal ve Mekanik İndeksin Gösterimi

Şekil - 16 Kısaltmalar:

- *MI: Mekanik İndeks*
- *TI: Termal İndeks*

Aşağıdaki maddelerde USG'nin termal olmayan etkileri laboratuvar koşullarında gerçekleştirilen hayvan deneyleri sonucunda gösterilmiştir[266].

- Hücre içi serbest radikal düzeyi artışı
- Eritrosit kümelenmesi
- Hücre zarı permeabilitesinin artışı
- Fetal gelişme geriliği
- DNA zincir kırılmaları
- Artmış kromatid değişimi ve mutasyon sıklığı
- Kapiller düzeyde peteşi oluşumu
- Vazokonstriktif etki
- Akciğer dokusunda mikrovasküler düzeyde hemoraji oluşumu
- İntestinal sistemde mikrovasküler düzeyde hemoraji oluşumu
- Nöronal migrasyon kusurları
- Prematür kardiyak atım oluşumu
- Kohlear stimülasyon

2.3.3.2 Ultrason ve Güvenilirlik

Bir klinisyene, USG muayenesi sırasında en çok yöneltilen sorulardan biri “Ultrason cihazı hamileliğime zarar verir mi?” şeklindedir. USG cihazının fetal açıdan tespit edilmiş belirgin bir yan etkisi yoktur. Ancak Ang ve arkadaşlarının yapmış olduğu rat çalışmalarında, rat beyin dokusunun, 30 dk USG dalgasına maruz bırakılmasının nöronal migrasyonun bozduğu tespit edilmiştir. WHO’nun yapmış olduğu meta analizlere göre ise erkek cinsiyette, sol el dominasyonunun artmış olduğu tespit edilmiştir.

Fetal güvenlik açısından dikkat edilmesi gereken ana nokta TI değeridir. Normal USG değerlendirmesinde B-mode kullanıldığından embriyogenez aşamasındaki fetuslar için güvenlidir. Spektral doppler değerlendirmesinde ise prob üzerindeki tüm kristal odak belirlenen küçük bir odak üzerine yoğunlaştığından yüksek enerji üretir. Bu durum istenmeyen boyutlarda ısı artışı yaratabilir. Bu nedenle spektral doppler değerlendirme ilk trimesterde dikkatlice uygulanmalıdır. Yapılan son çalışmalarda USG’nin kullanımıyla son zamanlarda insidansı daha da yükselen otizm spektrum bozukluklarının etiolojisinde USG ile ilgili net bir ilişki bulunamamıştır.

Sonuç olarak USG, klinik olarak araştırılması gereken konu üzerinde uzmanlaşmış klinisyenler tarafından, hastaya medikal anlamda fayda sağlamak için kullanılmalıdır[268-271].

2.3.4 Doppler Ultrasonografi

Doppler USG’nin temelinde insan dolaşım sistemini araştırmak yatar. Doppler tanımını ilk olarak Avusturyalı bilim adamı Johan Chiristian Doppler yapmıştır. Bunun üzerine 1977 yılında doppler teknolojisi, Fitzgerald ve Drumm çalışmalarıyla obstetride kullanılmaya başlamıştır. Doppler teknolojisi sayesinde fetal iyilik halinin değerlendirilmesi daha güvenilir olmuştur. Basit, tekrarlanabilir ve risksiz oluşu nedenleriyle doppler USG incelemesi, 20 yıldan uzun süredir obstetrik değerlendirmelerde halen kullanılmaktadır. Bu durum USG kullanımını günümüzde daha avantajlı duruma getirmiştir. Hastalar açısından da renkli doppler sistemleri ile hem değerlendirme kolaylaşmış hem de daha küçük arteriyel yapılar görüntülenebilir

hale gelmiştir[272].

2.3.4.1 Doppler Görüntüsünün Oluşturulması

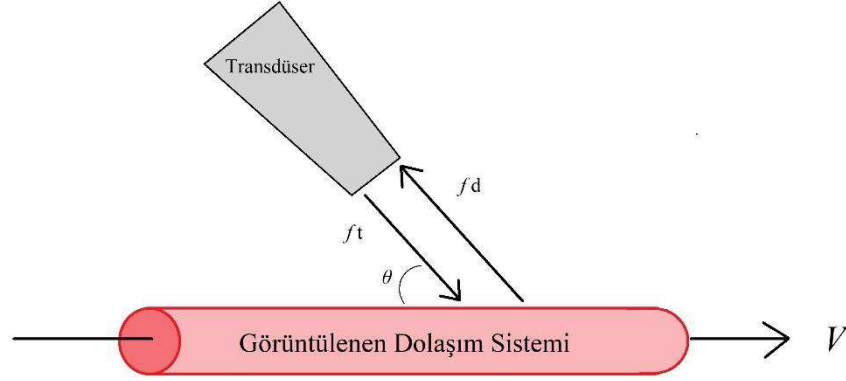
Doppler dalgası görüntülenmek istenen yüzey üzerinde ilerlerken birçok parametreden etkilenir. Dokunun türü, dalganın ilerlediği mesafe ve refleksiyon yüzey türü bu parametrelerdendir.

Teorik olarak bir USG cihazıyla doppler değerlendirmesi yapılırken transdüser bir diğer ismiyle alıcı sabittir; ancak yansıyan dalga arter veya ven gibi hareket halindeki bölgeden döndüğü için yolun uzunluğunu değiştirir. Bu değişime doppler etkisi denir. Transdüser ve hedef organ arasındaki yol uzunluğu akım hareketine bağlı değiştiği zaman bu etki oluşur. Damar içerisindeki kan akımı transdüsera yaklaşıyor ise mesafe kısılacığı için refleksiyon yükselir ve sinyal artar; uzaklaşıyor ise mesafe uzar ve sinyal azalır. Doppler sinyalindeki bu değişim şu parametrelerden etkilenir:

- Görüntülenen bölgenin derinliği
- Kan akım hızı
- USG cihazının Hz ayarı
- Doppler dalgaları ile akım yönü arasındaki açılanma

Doppler prensiplerine göre tanısal yaklaşımda etkisi bulunan hareket değişimini damar içerisindeki eritrosit hareketi sağlar. Yani USG cihazındaki temel prensip, hareketli bir cismin hızının ölçülmesidir.

Bu hareket değişiminden veri sağlanması için doppler kayması denklemini oluşturulmuştur ve aşağıda Şekil 17’de gösterilmiştir.



$$\text{Doppler Frekansı} = f_d = \frac{2V \cdot f_t \cdot \cos\theta}{c}$$

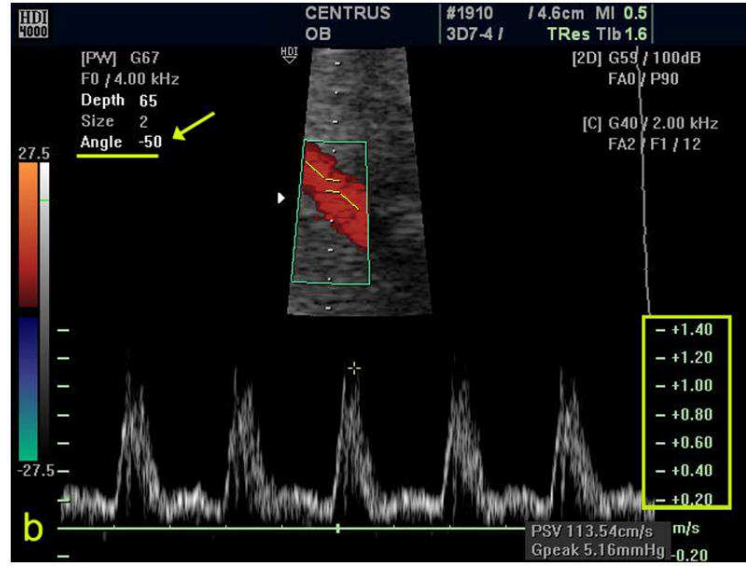
Şekil - 17: Doppler Fiziği ve Denklemini

Şekil - 17 Açıklamaları:

- **f_d:** Doppler Frekansı
- **f_t:** İletilen Ultrason Hertz
- **V:** Kan Akım Hızı
- **θ:** Doppler Dalga Yönü ile Kan Akım Yönü Arasındaki Açı

Doppler denklemine göre; kan akım hızı ve USG Hz’si arttıkça doppler frekansı yükselir, doppler dalgası ile akım yönü arasındaki açı arttıkça doppler frekansı azalır. Bu açıya insonasyon açısı denilir.[273].

İnsonasyon açısı, doppler dalgaları ile görüntülenen akım yönü arasındaki açıya denir. Kan akım hızı için önerilen metot, akım yönünün USG dalgalarına doğru ve paralel olmasıdır. Bu nedenle kan akımı prob üzerine doğru yönlendirilmelidir. Bu sayede açı sifıra iner ve $\cos 0^\circ$ doppler yasası denklemindeki en yüksek değerine ulaşmış olur. Bu koşullar her zaman sağlanamayabilir ancak; doğru sonuçlar elde etmek için 60° üzerinde ölçüm alınmaması gerekir. Klinisyenlerin en sık yaptığı hata, ölçüm esnasında insonasyon açısına dikkat edilmemesidir. Bu nedenle bilimsel araştırmaların sonuçlarında büyük sapmalar meydana gelir. Bu nedenle insonasyon açısı akım yönüne en fazla 60° ile düşürülmedir. İnsonasyon açısının USG ekranındaki görüntüsü Şekil 18’de gösterilmiştir.



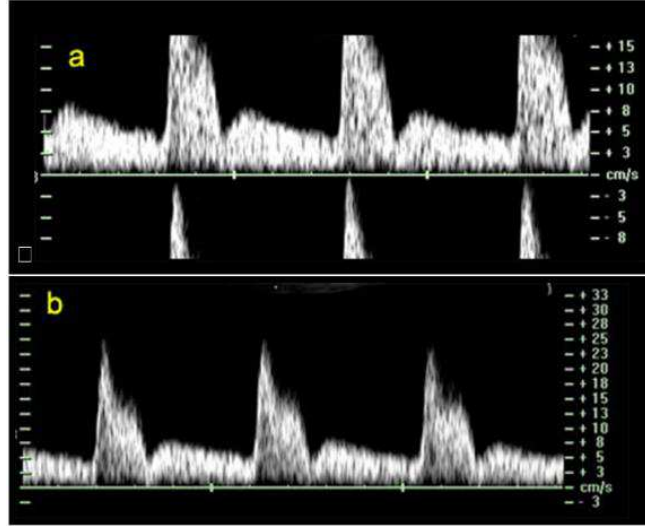
Şekil - 18: İnsonasyon Açısının Doppler Ekranındaki Görüntüsü

Şekil - 18 Açıklamalar:

- Sarı ok ile belirtilen bölge insonasyon açısı değerini belirtmektedir. Doppler alanı içerisindeki gate bölgesini kesen sarı çizgi ise insonasyon eğrisini göstermektedir.

Doppler dalgasının şeklini belirleyen en önemli unsur fetal kalbin sistolik ejeksiyonu ve bu harekete karşı direnç oluşturan periferik vasküler rezistansdır. Doppler dalgasının, akım hızının şeklini oluşturması kardiyak siklus süresince oluşan kan akım hızındaki değişiklikler sayesinde oluşur. Sistol sırasında kan akım hızı maksimumdayken, periferik vasküler rezistans nedeniyle diyastolde kan akım hızı azalır. Bu nedenle periferik vasküler rezistans düşük olduğunda diyastol sırasında kan akım hızı artar ve diyastolik hızlar daha yüksek bulunur[274].

Skala, renkli ve pulse doppler görüntüsünü değiştirmek için kullanılan önemli ayarlardan biridir. Skala, hareket değişiminin saptanması için gerekli olan doppler frekansını belirler. Sonuç olarak akım hızı düşük bir damar görüntülenecek ise skala düşük tutulmalıdır, akım hızının yüksek olduğu bir damar görüntülenecek ise skala artırılarak doppler frekansı yükseltilmelidir. Akım hızının yüksek olduğu bir damarda düşük skala kullanılırsa nyquist sınırı aşılır ve aliasign adıyla bilinen görüntü oluşur. Bu görüntü varlığında akım hızı ve yönü yanlış tayin edilebilir. Hatalı skala ayarı ve düzeltilmiş hali Şekil 19'da gösterilmiştir. [267, 275, 276].



Şekil - 19: Skala Ayarsız ve Ayarlı İki Ultrason Görüntüsü

Şekil - 19 Açıklamalar:

- “a” ile belirtilen resimde hatalı skala ayarı izlenirken, “b” ile belirtilen resimde düzeltilmiş skala ayarı ile elde edilen görüntü izlenmektedir.

2.3.4.2 Ultrasonda Doppler Modları

Renkli (Color) doppler: Bu mode kullanıldığında B-mode üzerinde seçilmiş bir alan vektörel hız açısından taranır. Standart ayarda doppler cihazına yaklaşan akımlar kırmızı uzaklaşan akımlar ise mavi renk olarak gösterilir. Bu renk sistemi, vektörel açıdan kullanıcı tarafından değiştirilebilir. Damar içerisindeki akım hızı ölçümü insonasyon açısına bağlı olarak değişir. Bu nedenle insonasyon açısı arttıkça renk görüşü azalır.

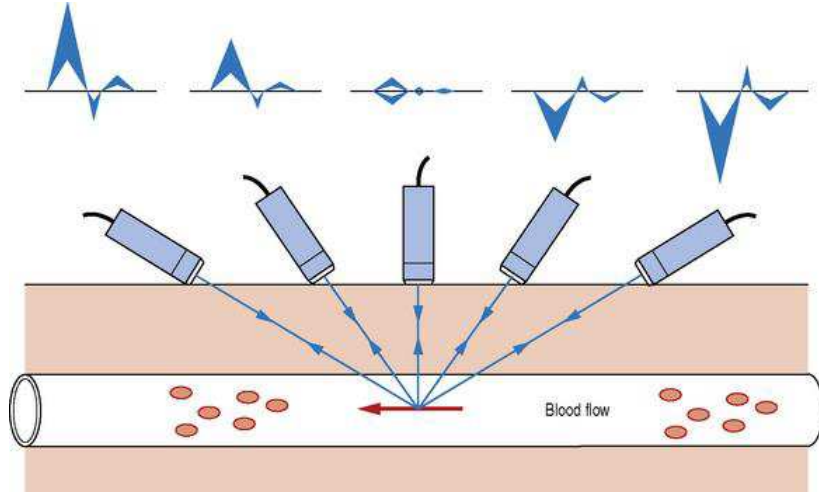
Renkli doppler modu açıldığında cihazın bir saniyede oluşturduğu görüntü sayısı ve uzaysal çözünürlüğü azalır, bu nedenle cihaz çalışma hızı yavaşlar ve termal indeks değeri yükselir. Bu nedenle inceleme süresince sınır değerlerin aşılmasından dikkatli olunmalıdır. Klasik bir renkli doppler görüntüsü Şekil 20’de gösterilmiştir[267, 277].



Şekil - 20: Renkli Doppler Görüntüleri

Pulse (Pulsed wave) doppler: Bu metot ile doppler görüntüsü elde etmek için belirlenen bir bölgeye doppler kutusu yerleştirilir. Bu bölge üzerindeki akım bulunan yere örnekleme alanı yerleştirilir ve ölçüm alınır. Bu inceleme hedeflenen bölge üzerindeki akım hızı ve hız değişikliğini gerçek zamanlı olarak sunar. İnsonasyon açısı gerçek hız değerlerinin elde edilmesi için mecburi olarak ayarlanmalıdır.

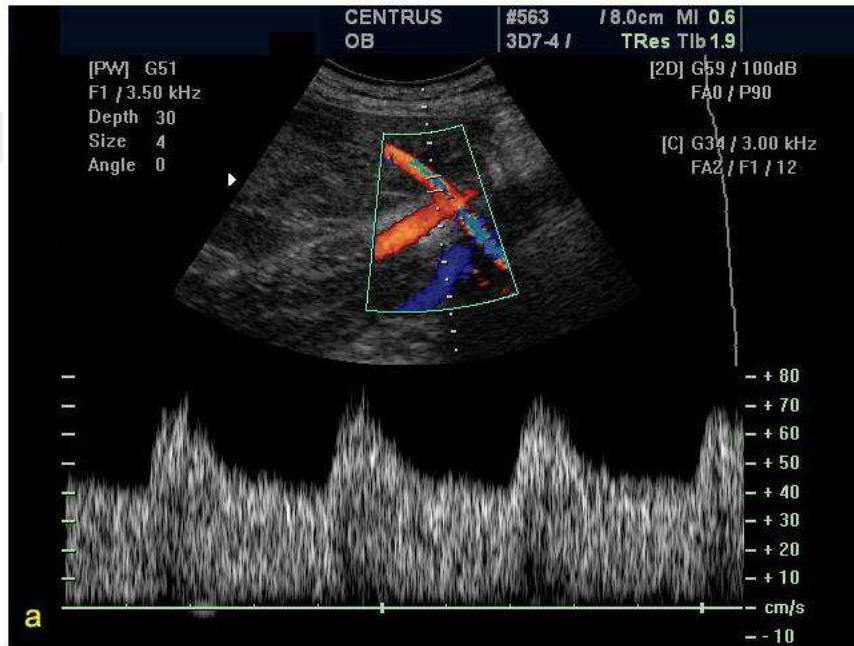
Transüderden uzaklaşan ters akım USG ekranı üzerinde ters olarak çizilse de kullanıcı tarafından yazılımsal olarak düzeltilebilir. Vektörel anlamda oluşan bu farklılık Şekil 21’de gösterilmiştir. Pulse doppler örnek görüntüsü ise Şekil 22’de gösterilmiştir[267, 277].



Şekil - 21: Kan Akım Yönünün Doppler Eğrisi Üzerine Etkisi

Şekil - 21 Açıklamalar:

- Kan akım yönü ve transüder açısına bağlı vektörel olarak hesaplanan kuvvetlere göre oluşturulmuş doppler eğrileri gösterilmektedir.



Şekil - 22: Pulse Doppler ile Uterin Arter Görüntülemesi

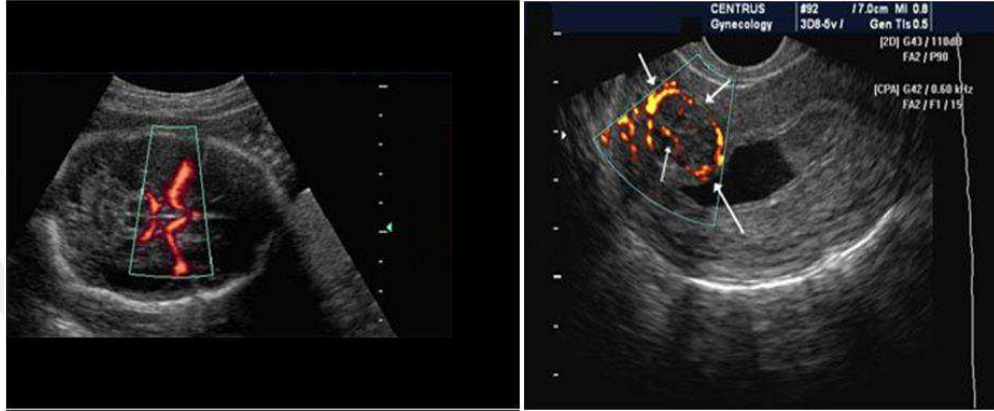
Şekil - 22 Açıklamalar:

- Uterin arterin ve a. iliaca ve v. iliaca ile olan komşuluğunu ultrason görüntüsünde görmekteyiz.

Şekil - 22 Kısaltmalar:

- A: Arteria
- V: Vena

Power doppler: Bu mode akım sinyalinin amplitüdünü gösterir. Amplitüd düzeyi, akımın hız ve yönünden bağımsızdır. Bu nedenle akım yönü ve hızı net saptanamaz. Daha hassas bir doppler değerlendirmesi olduğundan, düşük hızlı akımların bulunduğu veya yavaş hareketlerin olduğu durumlarda kullanılması önerilir. Power doppler görüntüsü Şekil 23'te gösterilmiştir[267, 275, 276].



Şekil - 23: Power Doppler Moduna Ait Görüntü

Şekil - 23 Açıklamalar:

- Soldaki görüntü fetal willis poligonuna ait bir görüntü olup her iki MCA'da ekranda gösterilmiştir, sağdaki görüntü ise fibroid tümöre ait vasküler yapılanmayı gösteren power doppler görüntüsüdür. Soldaki görüntüde her iki MCA'nın doppler görüntüsü izlenmektedir.
- Power dopplerde daha küçük boyutlu vasküler sistemlerin doppler görüntülemesinin renkli dopplere göre daha iyi sonuç verdiği görülmektedir. Bu nedenle daha hassas bir değerlendirme sunan power dopplerin bir dezavantajı ise akım yönüne dair bilgi sunmamasıdır. Bu nedenle USG cihazı doppler eğrisini oluştururken akım yönünden etkilenmez.

Şekil - 23 Kısaltmalar:

- **MCA:** Medial Cerebral Artery
- **USG:** Ultrasonography (Ultrason)

2.3.4.3 Doppler Görüntüsünün Optimizasyonu

Ultrason cihazlarında obstetrik amaçlı önceden optimize edilmiş; 1. trimester, 2. ve 3. trimester, fetal ekokardiyografi gibi hazırlanmış ön ayarlar mevcuttur. Bu nedenle uygulama sırasında çoğu ayarın değiştirilmesi gerekmez. Ancak doppler değerlendirmesinde optimal sonuçların elde edilmesi için cihaz ayarlarına müdahale etmek gerekebilir.

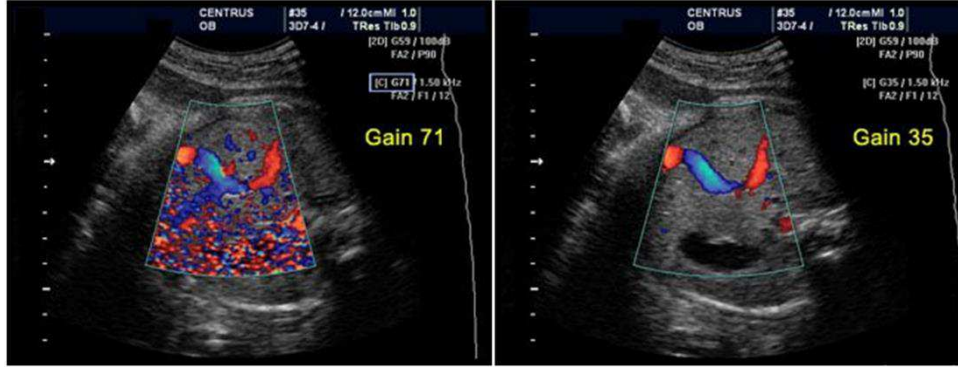
Cihaz Seçimi: Fetal ve plasental yapılar değerlendirilmeden önce obstetrik nitelikleri ön planda olan cihaz seçimi önemlidir ve incelenecek hedefe yönelik ayarları

kullanmak gerekir. Bu sayede ölçüm hataları azalır ve elde edilen veriye yönelik güvenilirlik artar. Optimal bir doppler değerlendirmesi USG cihazında olması gereken özellikler aşağıda listelenmiştir[278].

- Renkli doppler ve spektral doppler bulunmalıdır.
- Ekranda skala, doppler frekansı, MI ve TI bulunmalıdır.
- USG cihazı, maksimum akımlara ait hareketli ortalama (MVE: Maximum velocity envelope) ölçümü yaparak spektral doppler eğrisini gösterebiliyor olmalıdır. MVE, manuel veya otomatik olarak gösterilebilmelidir.
- Sistemdeki bilgisayar yardımıyla MVE eğrisi kullanılarak, pik sistolik hız (PSV: Peak systolic velocity), diyastol sonu hız (EDV: End diastolic velocity), ortalama en yüksek hız (TAMAX: Time averaged maximum velocity) otomatik olarak hesaplanabilmelidir.
- Cihazdaki yazılım pulsatil indeks (PI: Pulsatility index), rezistif indeks (RI: Resistive index), pik sistolik akım ile diyastol sonu akım hızlarının oranı (S/D, SID) gibi en çok kullanılan doppler parametrelerini otomatik olarak hesaplamalıdır.

Renkli doppler ve power doppler optimizasyonu: Bu mode için uygun preset seçilmelidir. Görüntülenecek olan damar, ekrandaki doppler hattına mümkün olduğunca paralel olmalıdır. Bu koşullar sağlandığında en doğru doppler eğrisi elde edilir. Transüder ile akım yönü arasındaki sapma 10° olduğunda %2, 20° olduğunda ise %6 ölçüm hastasına neden olur. Bu nedenle açıda düzeltme işlemi uygulandıysa yapılan düzeltmenin derecesi de kaydedilmelidir.

Powergain diğer adıyla güç kazancı ayarı periferel dokulardan gelecek olan paraziti önleyecek kadar açılmalıdır. Powergain ayarının USG ekranı üzerindeki etkisi Şekil 24'te gösterilmiştir.

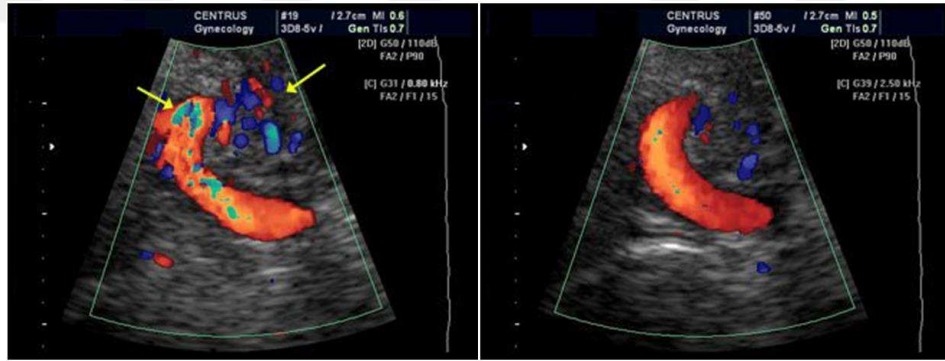


Şekil - 24: Powergain Ayarının Ultrason Görüntüsüne Olan Etkisi

Şekil - 24 Açıklamaları:

- Soldaki şekil, yüksek powergain ayarı neticesinde olan parazitlenmeyi gösterirken; sağdaki şekil optimal powergain ayarı ile oluşturulmuş ultrason görüntüsüne aittir.

Hız skalası ayarı aliasing oluşmasını önlemek için, kan akım hızının düşük olduğu bölgelerde düşük, yüksek olduğu bölgelerde yüksek olarak seçilmelidir. Power dopplerde akım yönüne yönelik değerlendirme yapılamayacağından aliasing oluşmaz. Aliasing oluşumu ve düzeltilmiş görüntüleme ayarı Şekil 25’te gösterilmiştir[267].

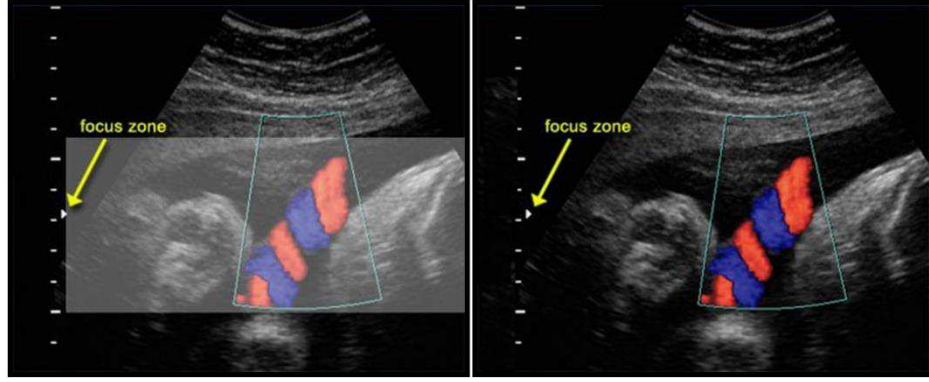


Şekil - 25: Aliasing Görüntüsü

Şekil - 25 Açıklamalar:

- Soldaki şekilde aliasing izlenirken sağdaki şekilde düzeltilmiş hali görülmektedir.

Doppler odak noktası tam olarak ölçüm yapılacak nokta üzerinde olmalıdır. Doppler odak alanını gösteren doppler kutucuğunun boyutu bölgedeki anatomiye klinisyene belirtecek mümkün olan en küçük boyutta olmalıdır. Bu sayede birim alana düşen doppler sinyal miktarı artar. Böylelikle uzaysal çözünürlük yükselir ve anatomik yapılar özellikle de arter ve ven duvarları daha da belirgin hale getirilmiş olur. Odak noktasının USG ekranındaki yerleşimi Şekil 26’da gösterilmiştir.

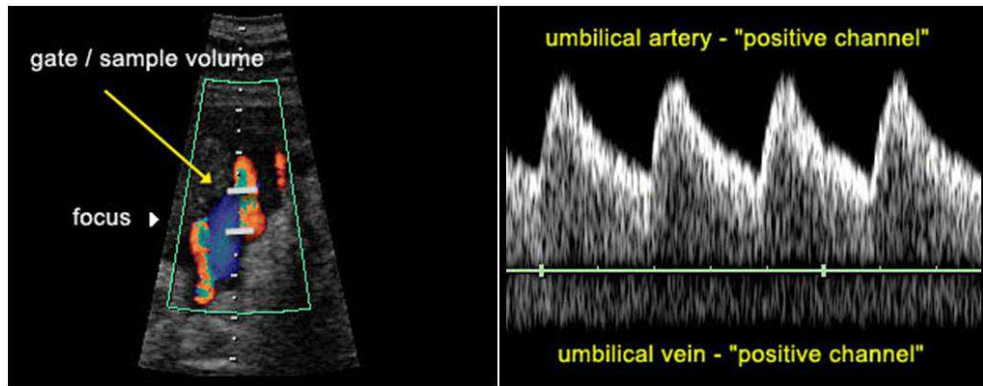


Şekil - 26: Ultrason Ekranında Odak Noktası Gösterimi

Şekil - 26 Açıklamalar:

- “Focus zone” tanımlaması ile sarı ok ile gösterilen bölge ultrason cihazının odak noktasını göstermektedir.

Pulse doppler optimizasyonu: Powergain ayarı optimal düzeyde tutulmalıdır. Hız skalası ayarı, kan akım hızının düşük olduğu bölgelerde düşük, yüksek olduğu bölgelerde yüksek olarak seçilmelidir. Gate genişliği damar kesitinin tamamını içine alacak şekilde ayarlanmalıdır. Büyük gate aralığı periferal diğer akımlardan etkilenebileceği için sonucu etkileyebilir. İnsonasyon açısının 60° altında tutulması gerekir. Damar duvarı filtresi (WMF: Wall motion filter), arter duvarlarının hareketlerinden dolayı oluşan düşük frekanslı parazitleri gidermek için kullanılır. Bu ayar optimal sonuç için mümkün olan en düşük konumda olmalıdır. WMF, aorta değerlendirmesindeki MVE için oldukça kullanışlıdır[267, 275, 276, 278]. Pulse doppler gate ayarı ve ekran üzerindeki örneği Şekil 27’de gösterilmiştir.



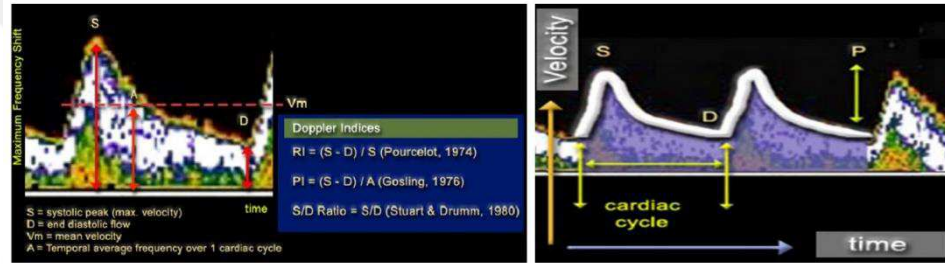
Şekil - 27: Gate Aralığının Ultrason Ekranı Üzerindeki Görüntüsü

Şekil - 27 Açıklamalar:

- Geniş tutulan gate aralığından dolayı umbilikal arter ve umbilikal venin doppler sinyalinin eş zamanlı görüntülemesi gösterilmektedir.

Kullanıcı dışındaki diğer durumlar: Obstetrik açıdan doppler değerlendirmesi yaparken, supin hipotansiyon sendromu gelişmemesi için hastanın hafif sol yanına yatık pozisyonda değerlendirilmesi gerekir. Fetusun hareketleri ve solunumu, fetal aorta, serebrovasküler yapılar ve kord dolaşımı doppler sonuçlarını etkileyebilir. Gerekirse anne de kısa süreliğine nefesini tutabilir. Bu nedenle doppler inceleme yapılırken fetal hareketlerin bulunmadığı en az 5 kardiyak siklus kaydedilmelidir ve bu kayıtlardan belirgin farklılık bulunmayan en az 3 kardiyak siklus ortalaması alınmalıdır. Doppler kaydı esnasında belirgin farklılıklar izlenmesi ilk olarak fetal solunum hareketlerini düşündürür[272, 279].

2.3.4.4 Doppler Eğrisi



Şekil - 28: Doppler Eğrisi ve Akış Hızı Ölçümünde Kullanılan Hız Endeksleri

Klasik anlamda bir doppler eğrisi Şekil 28’de gösterilmiştir. Bir kardiyak siklus boyunca doppler eğrisinin oluşumu ve bu eğri ile elde edilen değerlerin sembolleri gösterilmektedir[275, 278]. Ticari ekipmanlarda en çok bulunan ve yaygın olarak en çok kullanılan endeksler şunlardır:

Pik sistolik akım: Sistolik kan akım hızının en yüksek olduğu noktadaki akım hızı değerine denir.

Diyastol sonu akım: Diyastolik kan akım hızının en düşük olduğu noktadaki değerine denir.

Sistol / Diyastol (S/D) oranı: Doppler eğrisi oluşturulduğunda; sistolik akım hızının en yüksek olduğu andaki değer, diyastol sonu akım hızının en düşük olduğu değere oranlanması sonucu elde edilen sayıya S/D oranı, diğer ismiyle Stuart İndeksi denilir. USG cihazının yerleşik yazılımıyla kolayca elde edilen bu değer günlük

pratikte sık kullanılır. Eğer diyastolik akım kaybı mevcut ise payda sıfır olacağından bu oran hesaplanamaz. Genel yaklaşıma göre 8,0 ve üzerinde hesaplanan değerler aşırı yüksek olan grup kategorisinde değerlendirilir.

Pulsatilité indeksi: Pik sistolik akım değerinden EDV değerinin çıkarılması sonucu elde edilen değer, ortalama maksimum akım hızına (TAMAX: Time average maximum velocity) oranlanmasıyla elde edilen değere denir. Kardiyak siklus boyunca oluşan akım değişimlerinin maksimum değerlerinin ölçülmesiyle elde edilen veriye denir. Birçok cihazda bu değer otomatik olarak hesaplanmaktadır.

Rezistif indeks: Pik sistolik akım değerinden EDV değerinin çıkarılması sonucu elde edilen değer, PSV değerine bölünmesiyle elde edilen veriye denir. Bu değer yüksekliği yüksek dirençli akım anlamına gelir. Bu nedenle, EDV değeri azaldıkça elde edilen değer yükseleceği için EDV kayıpları vasküler direnç artışının bir belirtisi olarak da yorumlanır. EDV, 0 olduğunda ise RI, 1 olarak hesaplanarak maksimum değerine ulaşır. Bu durum da yüksek dirençli akım varlığını gösterir.

2.4 Aortik İsthmus ve Ultrason Değerlendirmesi

Paralel akım yönüyle tasarlanmış, iki farklı dolaşım sistemi ile oluşturulan fetal dolaşım mekanizması, şant olarak ductus arteriosus varlığının gösterilmesiyle uyuşmamaktadır. Bu şantın fonksiyonuna uygun arteriyal yapı aortik isthmus'tur.

J.C. Fouron

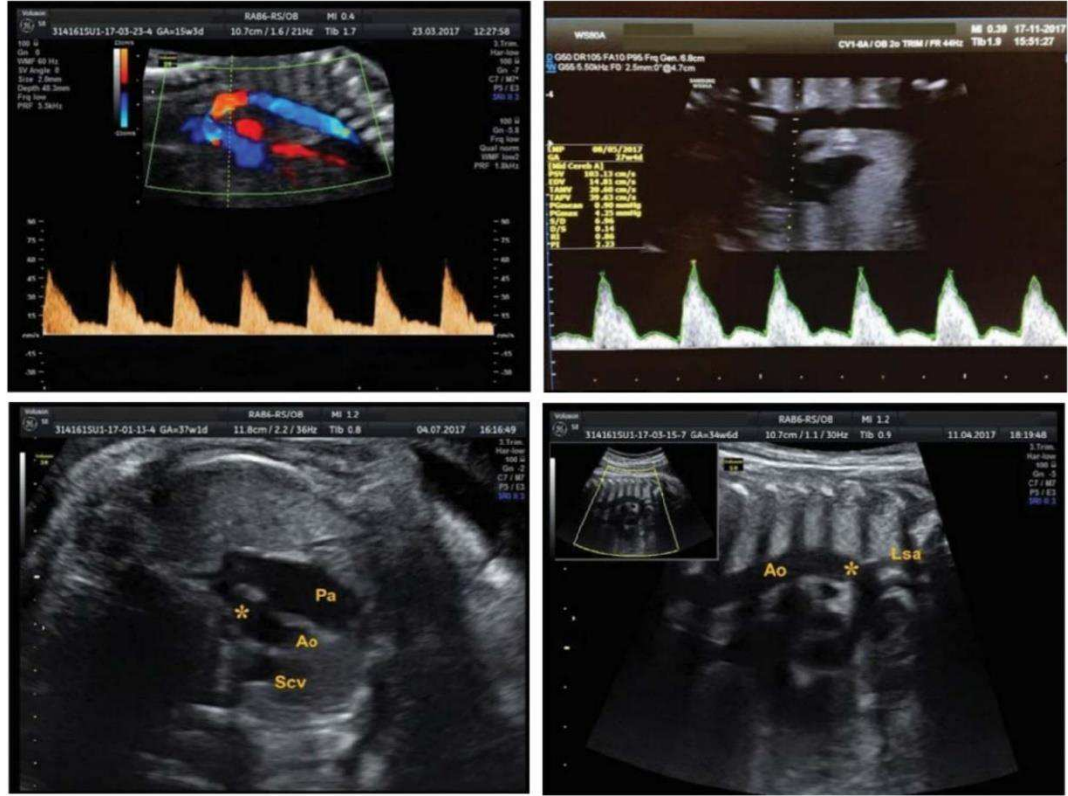
2.4.1 Aortik İsthmus'un Anatomik Değerlendirmesi

Aortik isthmus, fetusta arteria subclavia dexter ile ductus arteriosus arasında bulunan vasküler yapıda olan bir aorta segmentidir. Postpartum süreçte ductus arteriosus'un oblitere olarak ligamentum arteriosus'a dönüşmesiyle, bu bölge AoI'un distal bölgesi yerine geçer.

"Isthmus" kelimesi terimsel olarak "dar geçit" anlamına gelir. İntrauterin gelişim esnasında AoI'nın damarsal genişliği, arcus aorta'ya göre daha dardır. Bu

nedenle AoI'dan geçen kan akımı, gebeliğin geç dönemlerinde aort koarktasyonunun tanısısal değerlendirmesinde önemli bir role sahiptir[280, 281].

Ultrason ekranında uygun perspektif ile görüntülenen aortik isthmus kesiti Şekil 29'da gösterilmiştir.



Şekil - 29: Aortik İsthmus Sagittal Kesit Görüntüsü

Şekil - 29 Açıklamalar:

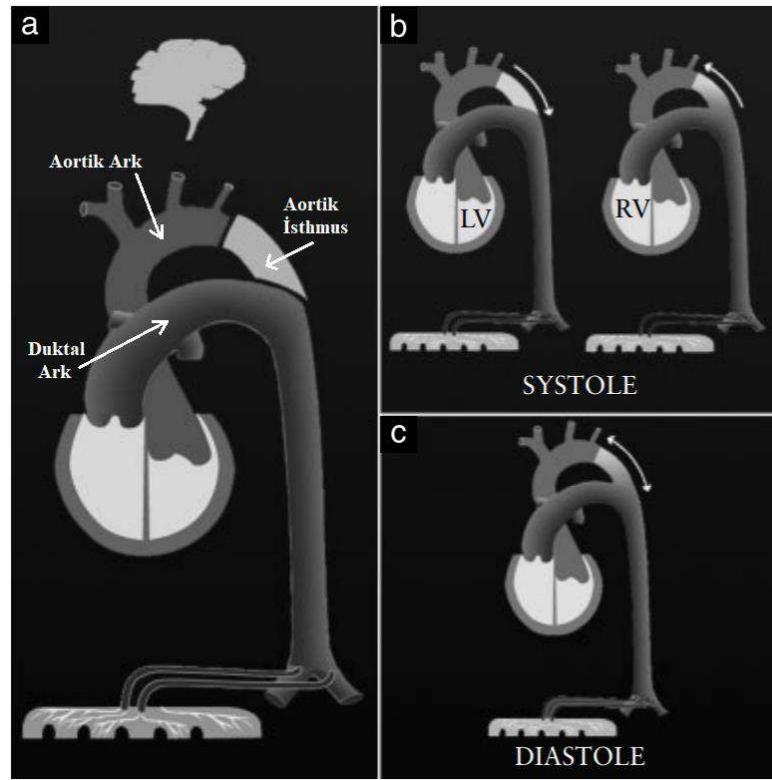
- Doppler gate aralığının bulunduğu lokalizasyon ve yıldız “*” sembolünün bulunduğu nokta, aortik isthmus'un anatomik yerleşiminin ultrason ekranındaki lokalizasyonunu göstermektedir.

2.4.2 Hemodinamik Açıdan Aortik İsthmus

Kardiyovasküler ünite hayatın tüm dönemlerinde iki ana dolaşım sisteminden oluşur. İntrauterin yaşamda bu iki dolaşım sistemi birbiriyle paralel bağlı devre sistemine benzer bir şekilde çalışmakta iken; postpartum süreçten itibaren seri bağlı devre sistemine geçer. İntrauterin dönemde caval sistem aracılığıyla kalbe ulaşan kan, önce sağ atriyuma ardından sağ ventriküle ulaşır. Bu kan oksijen satürasyonu açısından düşüktür. Pulmoner arter ile sağ ventrikülden pulmoner dolaşıma yönlendirilmek istenen bu kan, pulmoner vasküler rezistansın yüksek olmasından dolayı ductus

arteriosus aracılığıyla inen aorta'ya yönlendirilir. Sonuç olarak yönlendirilen kan pulmoner dolaşıma uğramadan subdiyafragmatik dolaşıma yönlendirilmiş olur.

Plasental akımdan köken alan ve umbilikal ven ve ductus venosus aracılığıyla sağ atriya'ya ulaşan oksijen satürasyonu açısından oldukça doygun olan kan ise foramen ovale şantı sayesinde sol atriya'ya ardından sol ventriküle yönlendirilir. Sol ventrikül sistolü ile arcus aorta'ya iletilen bu kan hem kalbi hem de santral sinir sistemini besler. Şekil 30'da AoI'nın fonksiyonel çizimi gösterilmiştir[282].



Şekil - 30: Fonksiyonel Açıdan AoI Çizim Örneği

Şekil - 30 Açıklamalar:

- *Fetal dolaşım sistemin fonksiyonel sisteminin demonstraif çizimidir. A: Şekilde aortik isthmusun aortik ve duktal arklar arasında bulunduğu gösterilmektedir. Fonksiyonel açıdan her iki dolaşım sistemini birbirine bağlayan yapının aortik isthmus olduğu görülmektedir. B: Kardiyak siklusun sistolik evresinde, sağ ve sol ventriküllerin ejeksiyonu aortik isthmus üzerinde birbirine zıt akımlar oluşturur. C: Kardiyak siklusun diyastolik evresinde, isthmik kan akım yönünü belirleyen ana unsur periferik vasküler empedanstır.*

Şekil - 30 Kısaltmaları:

- **AoI:** Aortik İsthmus
- **LV:** Sol ventrikül
- **RV:** Sağ ventrikül

Aortik isthmus fizyolojik olarak, fetusta paralel çalışan her iki arteriyal dolaşım arasındaki bağlantıyı sağlayan tek anatomik yapıdır. Sol ventrikül aracılı beyin perfüzyonuna yönelik dolaşıma sefalik dolaşım denilirken; sağ ventrikül aracılı, daha az oksijen saturasyonuna sahip olan, periferik dolaşımı sağlayan ve umbilikal arter ile plasentada sonlanan dolaşıma ise subdiyafragmatik dolaşım denilir.

Aortik isthmus ile şant oluşturulan kan akımındaki akış yönü ve akım hacmi, her iki dolaşım sistemi arasındaki basınç farklılığına bağlı belirlenir. Bu basınç farkının belirlenmesini sağlayan faktörler şunlardır:

- Plasental ünite ve subdiyafragmatik dolaşım rezistansı
- Sefalik dolaşım rezistansı
- Sol ventrikül atım hacmi
- Sağ ventrikül atım hacmi

Kardiyak siklusun sistolik evresinde sol ventriküldeki kanın akış yönü antegrad iken; sağ ventriküldeki kanın akış yönü ise retrograddır. Kardiyak siklusun diyastolik evresinde ise bu akım yönlerinin belirleyicisi, sefalik ve subdiyafragmatik yataktaki vasküler empedanstır. AoI, doppler USG ile değerlendirilirken bu hemodinamiklerin göz önüne alınması doğru değerlendirme sonuçları için esastır[282, 283].

2.4.3 Aortik İsthmus Görüntüleme Teknikleri

Aortik isthmus'un değerlendirilmesi için fetusun midsagittal düzlemde olması gerekir. Fetal omurganın altta olması net görüntüleme açısından önemlidir. Uygun kesit oluşturulduktan sonra, fetal kalbin 4 oda görüntüsü elde edilerek değerlendirmeye başlanır. Daha sonra arcus aorta'nın sagittal kesitini elde etmek için USG probu 90° çevrilir. Elde edilen görüntüde optimal örnekleme noktası arteria subclavia sinister'in hemen sonrasındaki bölgedir. İnsonasyon açısı 30° 'yi geçmemelidir. Değerlendirme boyunca optimal kesit elde edilmeye çalışılmalı, mümkünse insonasyon açısı verilmemelidir.

Aortik isthmus görüntülemesindeki bir diğer perspektif, USG ekranında 3 damar görüntüsü kesitinin elde edilmesiyle başlar. Bu metodun daha kolay

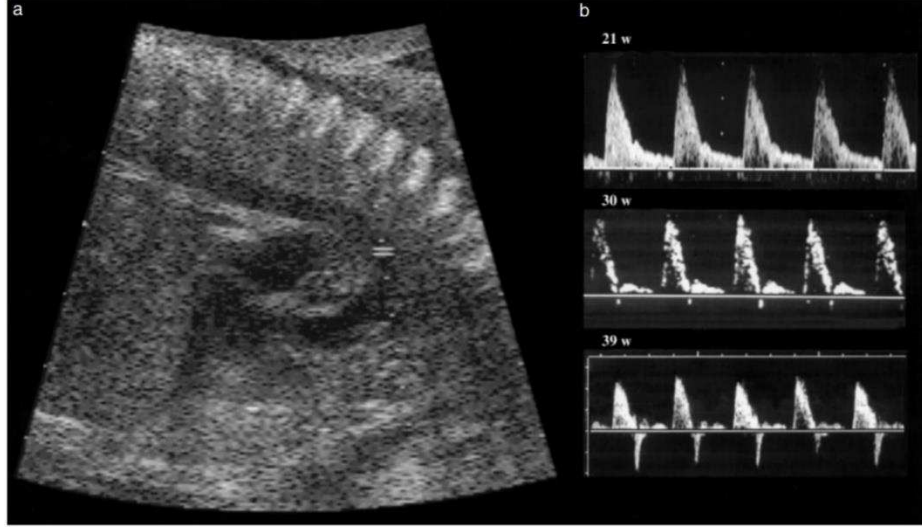
uygulanabilir oluşu değerlendirme süresinin kısalmasını sağlar. AoI değerlendirmesindeki en önemli nokta her iki kesitten elde edilen PI değerlerinin birbirine yakın sonuçlar vermesidir. Ölçülen PI değerleri arasındaki fark ne kadar az ise elde edilen verinin güvenilirliği o kadar yükselmiş olur[284, 285].

Tüm değerlendirme boyunca fetal hareketlere dikkat edilmelidir. Değerlendirme boyunca fetus hareketsiz olmalı ve fetal solunum hareketleri olmamalıdır. Optimal veri elde edilmesi için en az 5 kardiyak siklus kaydedilmelidir.

2.4.4 Aortik İsthmus Doppler Eğrisinin Obstetrik Süreçteki Değişimi

Aortik isthmus'a özgül doppler eğrisinin morfolojisi gebelik haftası ilerledikçe değişken bir yapıya sahiptir. AoI'da, 30. gebelik haftasına kadar olan süreçte tüm kardiyak siklus boyunca ileri yönlü akım vardır. Sistolik akım oluşurken doppler eğrisinde keskin bir yükselme oluşur. Ardından kademeli ve düzgün diyastolik faz gelir ve doppler eğrisinde deselerasyon oluşumu izlenir.

Gebeliğin 30. haftasından sonra sistolik evrenin sonunda doppler eğrisinde ufak bir çentik belirir. Gebelik haftası ilerledikçe bu çentiğin oluşturduğu derinlik de giderek artar. Gebeliğin sonlarına doğru ise bu çentiğin morfolojisi doppler eğrisine sistol sonu kısa bir ters akım oluşturarak yansır. Color doppler USG değerlendirmesinde, aortik isthmus'taki bu değişimin ductus venosus'tan gelen akım ile oluşturulduğunu gözlemlemek değerlendirme açısından önemlidir. Şekil 31'de gestasyonel yaşa bağlı AoI doppler eğrilerinin fizyolojik ve patolojik değişimleri gösterilmiştir[282, 283].



Şekil - 31: Gestasyonel Yaşa Göre Aortik İsthmus Doppler Eğrisinin Değişimi

Şekil - 31 Açıklamaları:

- *Doppler incelemede aortik isthmus'un konumunu gösteren aortik arkın gerçek zamanlı ultrason görüntüsü gösterilmektedir. Gebelik haftası ilerledikçe antegrad diyastolik hızlardaki ilerleyici düşüşü gösteren doppler örnekleri ve aortik isthmusdaki doppler akış hızı dalga biçimlerinin örneklerini izlemekteyiz.*

Fetal aortik isthmus akım paternini objektif olarak monitörize edebilmek için isthmik akım indeksi (IFI: Isthmic flow index) kullanılmaktadır. IFI ile bu vasküler segmentten geçen hem kan miktarı hemde kan yönü ifade edilir. Bu indeks sistolik (S) ve diyastolik (D) doppler akımlarının integrallerinin toplamalarının sistolik (S) doppler akım hızının integraline bölünmesi ile hesaplanır: $IFI = (S + D)/S$. Pozitif ve negatif bulgular antegrad ve retrograd olarak sırasıyla akım yönünü gösterir.

2.4.5 Aortik İsthmus Doppler İndeksleri

Aortik isthmus'un dalga formunun değerlendirilmesi için kullanılan IFI değeri, USG cihazının yazılımsal özelliği değerlendirme esnasında otomatik olarak hesaplanabilmektedir. Doppler eğrisinin eğri altında kalan alan miktarının dayanan bu bulgu, integral denklemleriyle ifade edildiğinden analitik açıdan oluşan akımın vektörel yönünü de tayin eder. Özetle sistolik ve diyastolik akımların doppler eğrisindeki integrallerinin toplamı ile AoI'daki kan akım yönü de vektörel açıdan tespit edilmiş olur. Sağlıklı gebeliklerde AoI'daki kan akım yönü sürekli antegraddır. Terme çok yakın gebeliklerde ise kardiyak siklus'un diyastolik evresinde kısa süreli reverse akım izlenebilir. Diyastolik evrede oluşan reverse akım düzeyi sistolik akım düzeyini geçmez.

Aortik isthmus'ta oluşan kan akım paternleri 5 tipten oluşmaktadır. Tip 1 AoI doppler eğrisi, normal gebeliklere en sık gözlenen paterndir ve IFI antegrad olup her zaman 1'den büyüktür. Normal gebeliklerde, gebeliğin ilerleyen haftalarında tip 2 patern bulunabilir. Bu gebeliklerde AoI'daki net kan akımı halen antegraddır. Ancak; kardiyak siklusun diyastolik evresinde diyastolik akım kaybı izlenebilir veya çok kısa süreli reverse akım oluşumu izlenebilir. Ancak; AoI'da retrograd dominant kan akımı her zaman patolojik kabul edilir[282, 283].

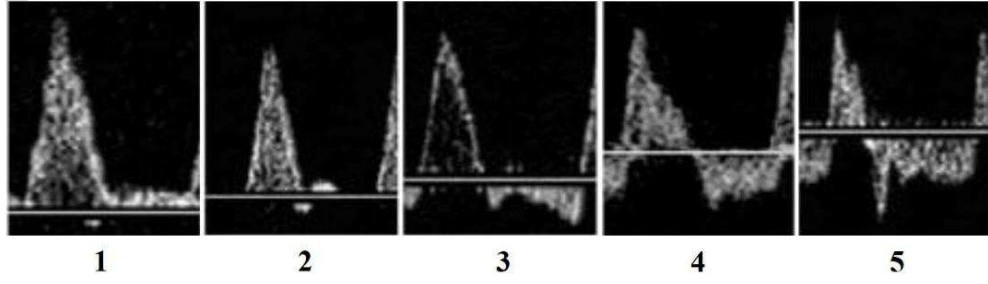
2.3.6 Anormal Aortik İsthmus Doppler Eğrisinin Klinik Anlamı

İstmik bölgede reverse akım oluşumuna neden olan durumlar, sol ventrikülde fonksiyon bozukluğuna neden olan patolojiler, plasental vasküler yatakta direnç artışı, fetoplasental üniteye periferik direnç artışına karşı azalmış fetal serebral yanıt varlığı, ciddi fetal anemi varlığı şeklinde sıralanabilir[282, 286].

İleri derecede intrauterin gelişim geriliği bulunan fetuslarda AoI doppler eğrisinde bozulmalar saptanabilir. İstmik akımın, akım yönüne ve değerine göre yorumlanması ve gruplara ait doppler indeksleri Tablo 12'de ve Şekil 32'de gösterilmiştir[283, 287, 288].

Tablo - 12: Aortik İsthmus Akımlarının Klinik Olarak Yorumlanması

İstmik Akım Yönünün Yorumlanması			
Akım Tipi	IFI	Akım Yönü	Sistolik ve Diyastolik Akım Yönü
Tip 1	$IFI > 1$	Antegrad	Sistol ve diyastolde ileri yönlü akım
Tip 2	$IFI = 1$	Antegrad	Sistolde ileri yönlü akım, diyastolik akımda kayıp oluşması
Tip 3	$0 < IFI < 1$	Antegrad	- Sistolde ileri yönlü akım, diyastolde reverse akım oluşumu - Sistolik VTI, diyastolik VTI'dan büyük olduğundan net akım ileri yönlüdür.
Tip 4	$IFI = 0$	Sıfır	- Sistolde ileri yönlü akım, diyastolde reverse akım oluşumu - Sistolik ve diyastolik VTI'lar birbirine eşittir.
Tip 5	$IFI < 0$	Retrograd	- Sistolde ileri yönlü akım, diyastolde reverse akım oluşumu - Diyastolik VTI, sistolik VTI'dan büyük olduğundan net akım geri yönlüdür.
Tablo - 12 Kısaltmalar: IFI: Isthmic Flow Index VTI: Hız-Zaman İntegrali			



Şekil - 32: İstmik Akım İndeks Tipleri

Şekil - 32 Açıklamalar:

- *Tip 1’de reverse akım bulunmazken; Tip 2’de diyastolik akım kaybı izlenmektedir. Tip 3 ile birlikte izlenen reverse akım, Tip 4’te sistolik akım miktarı ile eşitlenirken tip 5’te ise retrograd hakimiyet izlenmektedir.*

Klasik bir AoI doppler eğrisinde izlenmesi beklenen ilk değişim diyastol esnasında oluşan reverse akımın izlenmesidir. Zaman ile izlenen bu reverse akım bir miktar daha belirgin hale gelir. Şayet reverse akım düzeyi retrograd net akım oluşturacak düzeye gelirse klinik açıdan olumsuz fetal sonuçları olabilir. Bu nedenle retrograd akım yönü endişe verici bir bulgudur.

Yapılan çalışmalar, AoI’daki retrograd net akımın, fetal sefalik oksijenasyonun azalmasına neden olduğunu düşündürmektedir. Bu da fetal hipoksiye neden olur. Bu durumun patofizyolojisinde, sağ atriyumdan yönlendirilen oksijen satürasyonu düşük düzeyde olan kanın, sol ventriküldeki sefalik dolaşıma iletilen yüksek oksijen satürasyonuna sahip kan ile karışması bulunur. IFI kullanılarak kategorize edilen retrograd akım düzeyi, hipoksik iskemik ensefalopati gelişmesi riski ile koreledir. IFI değeri ne kadar düşüğe bu risk o denli yükselmektedir.

Daha önceden yapılmış çalışmalardan elde edilen verilere göre plasental yetmezlik nedeni IUGG’de, arteriyel ve venöz değişiklikler, erken ve geç değişiklikler olarak belirlenmiştir. Erken gebelik döneminde ve büyüme geriliği henüz meydana gelmemişken ortaya çıkmış olan umbilikal arter kan akımındaki vasküler empedansın artması sonucu; önemli vital organlardan olan fetal beyin, kalp ve adrenallere yeterli kan akımını sağlamak amacıyla kan akımında redistribüsyon yapılması ile bazı adaptif hemodinamik değişimler indüklenir. Hipoksiye yanıt olarak, medial serebral arterde otoregülasyon gerçekleşir, bu sayede vazodilatasyon ve vasküler dirençte düşüş ile serebral kan akımı yeterli düzeyde sağlanmış olur. Bu adaptif değişikliğe beyin

koruyucu etki bir diğer adıyla “brain sparing effect” denilir. Erken dönemde meydana gelen bu adaptif değişikliklerden birkaç hafta sonrasında hemodinamik dekompanzasyonunu gösteren ve sağ atrium basıncında artış ve/veya ductus venosus dilatasyonunu işaret eden anormal venöz doppler bulguları ortaya çıkmaktadır. Gebeliğin ileri dönemlerinde diğer ismiyle “late onset” adıyla da bilinen dönemde ductus venosus akımındaki anomaliler, akut miyokardiyal aktivite bozukluğunu gösterir ve asidemi gelişimine neden olur. Klinik olarak bu durumun gelişmesi sonucu kardiyak output bozulacağından, organ otoregülasyonu olumsuz etkilenir ve ileri düzeyde bozulmuş ductus venosus doppler bulgularının oluşmasına neden olur. Sonuç olarak obstetrik açıdan acil olan bu durumda doğum planlanmaz ise intrauterin fetal kayıp gerçekleşebilir.

Yapılan çalışmalarda, geç dönemde tespit edilmiş anormal venöz sistem doppler bulgularının fetal outcome açısından olumsuz olduğu ve gelişen hipoksi ve asidemiden dolayı nörolojik hasarla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle geç dönem bulgularının oluşmasından önce, hastanın klinik yönetiminde, hipoksi ve asidemi gelişimini ve fetal mortaliteyi daha önceden öngörebilecek bir belirtece gereksinimi duyulmuştur. İlgili belirteç; savunma mekanizmalarını devreye sokmuş, asidemi gelişen ve ciddi hipoksemiye karşı intrauterin iyilik hali bozulmaya başlamak üzere olan fetüsleri saptayabilme özelliğinde olmalıdır.

Hayatın intrauterin döneminde, AoI’daki akım yönü retrograd yönde olduğunda, doğum sonrası takip edilen çocuklarda, 2-4 yaş arasında, nörogelişimsel gerilik riskinin 2 kat arttığı tespit edilmiştir. IFI değeri 0,7’nin altında olduğunda klinik olarak bu durumun oluşması beklenildiğinden obstetrik yönetimde hasta yakın takipte olmalıdır.

Isthmic flow index değerinde bozulma oluşan, gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığına sahip (SGA: Small or gestational age) fetüslarda; RDS, intraventriküler hemoraji, bronkopulmoner displazi, nekrotizan enterokolit gelişme riski artmıştır ve bu bebeklerin postpartum yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı süresi daha uzundur. AoI’da retrograd akım baskın olduğunda ise perinatal mortalite riski %5’ten %70’e yükselir.

Aortik isthmus'un USG ile değerlendirilmesi antenatal sonuçlar için oldukça önemlidir. Çünkü AoI'daki retrograd akım yönünün gelişmesi umbilikal arterdeki reverse akımdan daha önce oluşur. Yine aynı şekilde AoI'daki retrograd akım gelişen fetusların %80'inde, yapılan doppler incelemelerinde ductus venosus bozukluğu saptanmamıştır. Sonuç olarak AoI doppler eğrisinin morfolojisi bozulmadan diğer fetoplasental doppler parametreleri bozulmayacaktır.

Aortik isthmus'a ait kan akım yönü, sistol süresince iki ventrikülün atım hacmi yanı sıra, subdiyafragmatik ve sefalik dolaşım sistemleri arasındaki empedans farklılığı ile belirlenirken; kardiyak siklusun diyastolik evresinde ise seminular kapaklar kapalı olduğunda ise AoI'da oluşan kan akımı bu iki dolaşım arasındaki empedans dengesini yansıtır.

Aortik isthmus'a ait bu özellikler, perinatal dönemde IUGG'li fetüslerde değerlendirildiğinde ve postpartum süreçte nörolojik açıdan gelişen sorunlar ile birlikte değerlendirildiğinde, fetal hemodinamiklerin bozulacağı yönünde güvenilir bir indikatör potansiyelinin olduğunu düşündürmektedir. AoI doppler USG değerlendirilmesinde, kantitatif olarak velosite, semikantitatif olarak PI ve IFI; kalitatif olarak da diastolik akım yönünün antegrad veya retrograd oluşunun tespiti gibi parametreler kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, AoI ve perinatal sonuçlar arasındaki en başarılı bulgunun, doppler paterninin antegrad veya retrograd olarak sınıflandırılmasıyla elde edildiğini ortaya koymuştur. Aynı çalışmada, sürekli değişken bir parametre olarak ifade edilen AoI PI'nın, olumsuz perinatal sonuç gelişmesi ihtimali ile anlamlı oranda ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Ductus venosusun doppler eğrisi, AoI doppler eğrisinin bozulmasından ortalama 1 hafta sonra (en erken 24-48 saat) etkilenir. Bu nedenle AoI doppler incelemesi, hipoksiye olan yanıtı yetersiz olan fetüslerin tespitinde öncelikli bir yardımcı bir değerlendirme aracıdır[282, 289-297].

Yapılan bilimsel araştırmalardan elde edilen verilere göre AoI değerlendirmesinde kullanılan doppler parametrelerinin referans aralıkları Tablo 13-15'te gösterilmiştir[297]. AoI hemodinamiklerinin değerlendirilmesinde doppler parametrelerine ek olarak IFI'nın da kullanılması gerekir[282, 283].

Tablo - 13: Aortik İsthmus Akım İndeksine Ait Referans Değerleri-1

Aortik İsthmus Akım İndeksi Değer Aralıkları			
Gebelik Haftası	Ortalama	%95 CI	SD
18	1,327	1,263 – 1,392	0,033
19	1,323	1,247 – 1,399	0,039
20	1,318	1,230 – 1,406	0,045
21	1,313	1,213 – 1,413	0,045
22	1,309	1,197 – 1,420	0,057
23	1,304	1,180 – 1,428	0,063
24	1,299	1,164 – 1,435	0,069
25	1,295	1,147 – 1,442	0,075
26	1,290	1,130 – 1,449	0,081
27	1,285	1,114 – 1,456	0,087
28	1,280	1,097 – 1,464	0,094
29	1,276	1,081 – 1,471	0,100
30	1,271	1,064 – 1,478	0,106
31	1,266	1,047 – 1,485	0,112
32	1,262	1,031 – 1,493	0,118
33	1,257	1,014 – 1,500	0,124
34	1,252	0,997 – 1,507	0,130
35	1,247	0,981 – 1,514	0,136
36	1,243	0,964 – 1,521	0,142
37	1,238	0,948 – 1,529	0,148
38	1,233	0,931 – 1,536	0,154
39	1,229	0,914 – 1,543	0,160
Tablo - 13 Kısaltmalar: • CI: Güven Aralığı • SD: Standart Sapma			

Tablo - 14: Aortik İsthmus Doppler Referans Değerleri-2

	EDV (cm/sn)			PSV (cm/sn)			TAMAX (cm/sn)		
Hf	p5	Mean	p95	p5	Mean	p95	p5	Mean	p95
19	- 1,2	8,3	17,8	58	67	77	20	25	29
20	- 1,2	8,3	17,9	62	72	82	22	26	31
21	- 1,2	8,4	17,9	67	76	86	23	28	32
22	- 1,1	8,4	17,9	71	80	90	25	29	34
23	- 1,1	8,4	17,9	74	84	94	26	30	35
24	- 1,1	8,5	18,0	78	88	97	27	32	36
25	- 1,0	8,5	18,0	81	91	100	28	33	37
26	- 1,0	8,5	18,0	84	94	103	29	34	38
27	- 1,0	8,5	18,1	86	96	106	30	35	39
28	- 1,0	8,6	18,1	89	98	108	31	36	40
29	- 0,9	8,6	18,1	91	100	110	32	36	41
30	- 0,9	8,6	18,2	92	102	112	32	37	41
31	- 0,9	8,7	18,2	93	103	113	33	37	42
32	- 0,8	8,7	18,2	94	104	114	33	38	42
33	- 0,8	8,7	18,2	95	104	114	33	38	42
34	- 0,8	8,8	18,3	95	104	114	33	38	42
35	- 0,7	8,8	18,3	94	104	114	33	38	42
36	- 0,7	8,8	18,3	94	103	113	33	38	42
37	- 0,7	8,8	18,4	92	102	112	33	37	42

Tablo - 14 Kısaltmalar:

- **EDV:** End Diastolic Velocity (Diyastol Sonu Akım)
- **PSV:** Peak Systolic Velocity (Pik Sistolik Akım)
- **TAMAX:** Time Average Maximum Velocity (Ortalama En Yüksek Hız)

Tablo - 15: Aortik İsthmus Doppler Referans Değerleri-3

	RI			PI		
Hf	p5	Mean	p95	p5	Mean	p95
19	0,88	0,91	0,94	2,16	2,55	2,94
20	0,88	0,91	0,94	2,16	2,56	2,97
21	0,88	0,91	0,94	2,15	2,58	3,00
22	0,88	0,91	0,95	2,15	2,60	3,04
23	0,88	0,91	0,95	2,15	2,61	3,07
24	0,88	0,92	0,95	2,14	2,63	3,11
25	0,88	0,92	0,95	2,14	2,64	3,14
26	0,88	0,92	0,95	2,14	2,66	3,18
27	0,89	0,92	0,95	2,13	2,67	3,21
28	0,89	0,92	0,95	2,13	2,69	3,25
29	0,89	0,92	0,95	2,12	2,70	3,28
30	0,89	0,92	0,95	2,12	2,72	3,32
31	0,89	0,92	0,95	2,12	2,73	3,35
32	0,89	0,92	0,95	2,11	2,75	3,38
33	0,89	0,92	0,95	2,11	2,76	3,42
34	0,89	0,92	0,95	2,11	2,78	3,45
35	0,89	0,92	0,95	2,10	2,80	3,49
36	0,89	0,92	0,96	2,10	2,81	3,52
37	0,89	0,92	0,96	2,09	2,83	3,56
Tablo - 15 Kısaltmalar: • PI: Pulsatil İndeks • RI: Rezistif İndeks						

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Araştırma Türü

Çalışmamız, SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği polikliniklerine başvuran, kliniğimizce takip edilen gebe popülasyona ait hastalar ile yapılmış prospektif tanımlayıcı kesitsel türde bir çalışmadır.

3.2 Araştırmanın Kapsamı ve Tasarımı

3.2.1 Hasta seçimi

Çalışmanın popülasyonunu SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları Doğum Kliniğinin Gebe-1 ve Perinatoloji Polikliniğine, 2021 yılının mayıs, haziran ve temmuz aylarında başvuran hastalar oluşturmaktadır. Bir kontrol grubu, iki hasta grubu olmak üzere üç grup oluşturulmuştur. Araştırmamız GDM tanısı almış 73 gebe ve kontrol grubunu oluşturan 35 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 108 gebe ile gerçekleştirilmiştir. GDM tanısı almış kadınların 36'sı insülin tedavisi ve diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri regülasyonunu sağlayan olan 1. hasta grubunu oluşturmuş; GDM tanısı almış kadınların 36'sı ise yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri regülasyonunu sağlayan 2. hasta grubunu oluşturmuştur.

Oluşturulan gruplar arasında veri uyumluluğunun sağlanması amacıyla, her grup için benzer klinik özelliklere sahip olan hastaların seçilebilmesi için ayrı ayrı dahil ve hariç olma kriterleri düzenlenmiştir. Dahil olma kriterlerinin hepsini karşılayan hastalar çalışmaya alınırken hariç olma kriterlerinden en az birine sahip olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Gruplar arasındaki seçim kriterlerinin belirlenmesinde, araştırma hedefine benzer paralellikte ulaşan kriterler oluşturulmuştur. Bu düzenlemedeki metodolojinin temelinde hasta seçimlerine bağlı olan değişkenleri en aza indirmeye amacı taşımaktayız.

Çalışmaya dahil edilen tüm gebeler kliniğimize ait gebe okuluna

yönlendirilmiştir. Bu okulda, gebelere, gebelikte sıkça sorulan sorulara dair konular, gebelikte sık karşılaşılan sorunlar, gebelik döneminde dikkat edilmesi gereken durumlar ve doğum eylemi süreci ve sonrasına ait anne sütü, lohusalık süreci ve emzirme pratiği ile ilgili kapsamlı bir eğitim verilmektedir.

Çalışmaya dahil olma kriterleri, aşağıdaki maddelere göre belirlenmiştir:

A) Kontrol grubu dahil olma kriterleri:

- 19-40 yaş aralığındaki gebe kadınlar
- Kliniğimiz tarafından takip edilen, antenatal tarama (genel biyokimya ve hematoloji testleri, TORCH değerlendirmesi, 2'li ve 3'lü tarama testleri, ayrıntılı ultrason değerlendirmesi, OGTT vs.) ve takiplerinde eksik vizit ve anormal bulgu saptanmayan hastalar
- 32 hafta ve üstü ve miadına ulaşmış kabul edilen gebelikler
- Gestasyonel diyabetes mellitus için tarama ve gerekirse tanısal OGTT testi yapılmış ve GDM saptanmamış gebelikler
- Hasta grupları ile aynı maternal yaş ve aynı obstetrik hafta uyumuna ek olarak, her iki hasta grubuna ait popülasyon ile birebir eşleştirilmiş, sosyodemografik özellikleri benzer olan, rutin poliklinik kontrolüne başvuran hastalar

B) Hasta grubu dahil olma kriterleri:

1- Tarama (50 gr OGTT) ve tanı testleri (75-100 gr OGTT ve HbA1c) ile GDM tanısı almış diyetle regüle kan şekeri sahip hasta grubu:

- 19-40 yaş aralığındaki gebe kadınlar
- 32 hafta ve üstü kabul edilen gebelikler
- Diyet ile kan şekeri profili regülasyonu sağlanmış takipli gebeler
- Hastanemizde takipli olan, antenatal tarama (Genel biyokimya ve hematoloji testleri, TORCH değerlendirmesi, 2'li ve 3'lü tarama testleri, ayrıntılı ultrason değerlendirmesi) ve takiplerinde eksik vizit ve anormal bulgu saptanmayan hastalar

- Kontrol grubu ile aynı maternal yaş ve aynı obstetrik hafta özelliklerine ek olarak, kontrol grubu popülasyonu ile birebir eşleştirilmiş, sosyodemografik özellikleri benzer, rutin poliklinik kontrolüne başvuran hastalar
- 2- Tarama (50 gr OGTT) ve tanı testleri (75-100gr OGTT ve HbA1c) ile GDM tanısı alan, diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanamayan veya direkt olarak insülin tedavisi başlanmış hasta grubu:
- 19-40 yaş aralığındaki gebe kadınlar
 - 32 hafta ve üstü kabul edilen gebelikler
 - İnsülin tedavisi başlanmış GDM tanısı olan takipli gebeler
 - Hastanemizde takipli olan, antenatal tarama (Genel biyokimya ve hematoloji testleri, TORCH değerlendirmesi, 2'li ve 3'lü tarama testleri, ayrıntılı ultrason değerlendirmesi) ve takiplerinde eksik vizit ve anormal bulgu saptanmayan hastalar
 - Kontrol grubu ile aynı maternal yaş ve aynı obstetrik hafta özelliklerine ek olarak, kontrol grubu popülasyonu ile birebir eşleştirilmiş, sosyodemografik özellikleri benzer, rutin poliklinik kontrolüne başvuran hastalar

Hariç olma kriterleri, aşağıdaki kriterlere göre belirlenmiştir:

- Kliniğimizde takipli olmayan, antenatal tarama (Genel biyokimya ve hematoloji testleri, TORCH değerlendirmesi, 2'li ve 3'lü tarama testleri, ayrıntılı ultrason değerlendirmesi, OGTT) ve takiplerinde eksik vizit ve anormal bulgu saptanan veya belirlenen tahmini doğum zamanı öncesinde obstetrik acil komplikasyon gelişen hastalar
- Kronik sistemik hastalığı bulunan gebelikler (Kronik anemi, hipotiroidi, hipertiroidi, hipertansiyon, astım hastalığı, T1DM, T2DM, kronik böbrek ve karaciğer yetmezliği, kronik kalp hastalığı, kanser, sistemik etkileri olan diğer obstetrik ve obsterik dışı hastalıklar ve genetik hastalıklar)
- 18 yaş ve altında veya 40 yaşın üstünde bulunan hastalar

- 32 haftanın altında kalan ve miad aşımı/sürmatürite gebelikleri
- Sigara, alkol ve narkotik düzeyde madde kullanımı olan hastalar
- Çoğul gebelikler
- Gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, eklampsi, HELLP sendromu, DKA gelişen gebelikler
- Ultrason değerlendirmelerinde IUGG tanısı almış gebelikler
- Fetal makrozomik gebelikler veya takiplerinde fetal makrozomi gelişen gebelikler
- Fetal enfeksiyon gelişimi
- Covid-19 geçirmiş olmak
- Fetal/plasental yapısal veya morfolojik anomali bulunması ve/veya fetal/plasental kromozomal anomali bulunması
- Ultrason ile yapılan değerlendirme sonucu IFI'nin 1'den küçük olduğu veya dopplerde AoI bölgesinde retrograd akım varlığı tespit edilmiş hastalar

Çalışmaya katılan hastalar seçilirken, bir sosyodemografik anket formu düzenlenmiştir. Bu anket ile hastalardan toplanan veriler, kliniğimize ait veri tabanında tutulan anamnez formlarındaki veriler ile eşleştirilmiştir ve sosyodemografik olarak tüm gruplarda benzer özelliklere sahip hastalar tercih edilmiştir. Sonuç olarak elde edilen veriler ile gruplar arası homojen dağılım sağlanırken, hasta kaynaklı bağımsız değişkenler de benzer özelliklerde eşleştirilmiş olup çalışmanın güvenilirlik düzeyinin yükseltilmesi amaçlanmıştır. Elde edilen veriler, yalnızca araştırmacılar tarafından kullanılmış olup kişisel verilerin korunmasına dikkat edilerek araştırmacılar tarafından saklı tutulmuştur. Çalışma için hazırlanan “Sosyodemografik Veri Formu” Ek-1’de sunulmuştur.

Hastalar, çalışmaya dahil edilmeden önce sözlü ve yazılı şekilde çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiştir. Yapılacak çalışmaya dair ilgili onam formu hastalara okutularak yazılı ve sözlü onayları alınmıştır. Çalışma için hazırlanan “Hasta Onam Formu” Ek-2’de sunulmuştur. Onam formunda hastalara belirtilen kriterlere göre Hastaların bu çalışmadaki sorumlulukları aşağıdaki gibidir:

- Diyet ve egzersiz programı başlanan gebelerin, uygulanan tedavi

protokollerine uyması gerekmektedir.

- İnsülin tedavisi ve gerekirse diyet programı başlanan gebelerin, uygulanan tedavi protokollerine uyması gerekmektedir.
- Hasta, rutin poliklinik kontrollerine aksatmadan gelmelidir.
- Hasta, çalışma doğruluğu ve güvenilirliği açısından özgeçmiş, tıbbi öykü ve sosyodemografik bilgiler yönünden hatalı bilgi vermemelidir.

Hastanın araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek nedenler aşağıda belirtilmiştir:

- Hastanın rutin takiplerine ve kontrol muayenelerine gelmemesi
- Hastaya başlanan, diyet, hafif egzersiz ve tedavi protokollerine hastanın uyumsuzluğu ve uygunsuz kilo alımı bulunması
- Hastanın takiplerine farklı merkezde devam etmesi
- Doğumun farklı hastanede gerçekleşmesi
- Hastanın değerlendirmesi tamamlandıktan sonraki süreçte tespit edilen geçirilmiş fiziksel travma öyküsünün bulunması
- Çalışmaya dahil edilen hastalarda sonradan fetal/plasental yapısal veya morfolojik anomali tespit edilmesi ve/veya fetal/plasental kromozomal anomali bulunması
- Çalışmaya dahil edilen hastanın takiplerinde covid-19 enfeksiyonu geçirmesi
- Hastanın daha sonradan araştırmacılar tarafından belirlenmiş hariç tutma kriterlerinden birine sahip olması

Çalışmaya katılmaya uygun bulunan gönüllülerden elde edilen verilerin derlenmesi, hastaların obstetrik sonuçlarının sonradan takibine devam edilebilmesi ve hastaların tanımlayıcı özelliklerinin araştırılması adına çalışmaya yönelik “Hasta Veri Toplama ve Takip Formu” oluşturulmuştur. Bu formda hastanın gravida, parite, abortus ve yaşayan çocuk sayısı, yaş, VKİ, hasta grubu, muayene sırasındaki gebelik haftası ve diğer tanımlayıcı verilerine ek olarak; fetal AoI doppler bulgularından PSV, EDV, PI, RI, S/D, time averaged mean velocity (TAMEAN); laboratuvar bulgularından OGTT 0. saat ve 1. saat maternal serum glukoz düzeyi, 75-100gr OGTT testi sırasında ve doğumdan kısa süre önce maternal serumdan ölçülen HbA1c düzeyi;

neonatal sonuçlar açısından yenidoğan doğum ağırlığı, kord kanı pH değeri, postpartum 0. dk ve 6. saatteki kapiller glukoz düzeyi, 1. dk'daki APGAR skoru, 5. dk'daki APGAR skoru, intrapartum komplikasyonlar, postpartum yenidoğan komplikasyonları, postpartum uygulanan neonatal tedaviler, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış gerekliliği ve endikasyonu, yenidoğan 2. saat glukoz düzeyi; obstetrik sonuçlar açısından doğum haftası, doğum şekli, sezaryen endikasyonları, fetomaternal doğum komplikasyonları, postpartum gelişen fetomaternal komplikasyonlar gibi bilgilere yer verilmiştir.

3.2.2 Araştırmada Kullanılan Araç Gereçler ve Araştırmanın Tasarımı

3.2.2.1 Ultrason Değerlendirmesi

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan USG cihazı Toshiba Aplio 500 Ultrasound System'dir. Transdüser olarak Toshiba PVT-674bt kullanılmıştır. USG değerlendirmeleri araştırmacı perinatolog ve pediatrik kardiyolog denetiminde ve gözetiminde her hastada için aynı araştırmacı tarafından aynı USG cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Cihaz kalibrasyonları ve kalibrasyon geçerlilik tarihi kontrol edilmiştir ve uygulama sırasında USG cihazı doğrudan doğru akım prizine bağlanmıştır. USG değerlendirmesi boyunca fetomaternal güvenlik açısından TI ve MI üst sınır değerlerine dikkat edilmiştir.

Değerlendirme B-mod ve pulse doppler ile yapılmıştır. Değerlendirme sırasında USG cihaz ayarları optimize edilmiş ve görüntü artefaktlarının bulunmadığı optimal kesitler tercih edilmiştir.

İnceleme sırasında supin hipotansif sendrom gelişmemesi için maternal pozisyona dikkat edilmiştir. Doppler USG değerlendirmesi için transdüser, fetal pozisyona göre konumlandırılmıştır. Transdüserin fetal pozisyona göre konumlandırılması sayesinde USG ekranındaki kesitlerde fetal vertabraların görüntü kesitlerinde dorsal planda, AoI'nın ise ventral planda kalması sağlanarak akustik gölgelenme artefaktının oluşmaması sağlanmıştır. Bu sayede ve aortik ark ve torasik

aorta ortak görüntü kesiti içerisinde alınmış olup fetal AoI'nın midsagittal planda kalması sağlanmıştır. Ölçümler sol subklavian arterin aortik arkta çıktığı bölgenin hemen distalinden gerçekleştirilmiştir. Sonuç olarak doppler değerlendirmesinde aorta midsagittal düzlem üzerinde olduğundan insonasyon açısı değiştirilmemiştir. Böylelikle insonasyon açısı farklılıklarına bağlı oluşabilecek veri hatalarının önüne geçilmiştir.

Doppler kayıtları alınırken fetal solunum ve ekstremit hareketlerinin olmadığı en az 5 kardiyak siklus kaydedilmiştir. Doppler sonuçlarının fetal ağırlıktan etkilenmesini önlemek amacıyla gruplar arasında ortalama tahmini fetal ağırlık eşleştirmesini kolaylaştırmak için AoI doppler değerlendirmesinin yapıldığı gebelik haftaları ve ortalamaları da tüm gruplar arasında eşleştirilmiştir. Elde edilen doppler eğrilerinin USG cihazına ait yazılım ile değerlendirilmesi ile elde edilen ortalama değerler veri formuna kaydedilmiştir. Veri formuna kaydedilen USG verilerinin istatistiksel analizi yapılırken literatürdeki AoI referans değerleri kullanılmıştır[283, 297].

3.2.2.2 Laboratuvar Değerlendirmesinde Kullanılan Cihazlar

Yapılan hematolojik tetkiklerin tümü SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir. Tetkik cihazlarının kalibrasyon tarihleri veri doğruluğu açısından kontrol edilmiştir.

Hastalara uygulanan OGTT ve kan glukoz düzeyi ölçümleri Beckman Coulter AU680 cihazı kullanılarak gerçekleştirilirken, HbA1c düzeyinin ölçümünde ise Trinity Biotech Premier HB9210 cihazı kullanılmıştır. Neonatal iyilik halinin değerlendirilmesi için alınan kordon kan gazı örnekleme sinin tayini ise Radiometer ABL 90 FLEX cihazı kullanılarak yapılmıştır.

3.2.2.3 Antenatal Dönemde Takip

Çalışmaya katılan hastaların tümüne takiplerinde 24-28. haftalar arasında, tarama testi olarak 50 gr, tanı testi olarak 75 gr OGTT uygulanmıştır. Kontrol grubuna

dahil edilen hastaların rutin takiplerinde periferik kandan açlık ve 1. saat tokluk kan şekeri ölçümü kullanılırken; hasta gruplarına dahil edilen hastalara kan şekeri ölçüm cihazı reçetesi düzenlenmiş ve glukometre temin edilmesi sağlanmıştır. Cihaz kalibrasyonu ve ayarları kontrol edildikten sonra hastalar cihaz kullanım eğitiminden geçirilmiştir ve ardından evde kan şekeri takibi yapmaları söylenerek ölçümleri poliklinikte temin ettirilen kan şekeri takip çizelgesine kaydetmeleri söylenmiştir. Hasta gruplarındaki hastalara takip başlangıcında sabah açlık ve postprandial 1. saatte olmak üzere günde 4 ölçüm yapması söylenmiştir. Rutin kontrollerinde kan şekeri ölçümü takipleri normal sınırlarda seyreden hastaların postprandial ölçüm sayıları azaltılmıştır. Hasta grubundaki hastaların rutin takiplerinde periferik kandan açlık ve 1. saat tokluk kan şekeri ek olarak HbA1c düzeyi de kullanılmıştır.

Tanı testleri sonucunda GDM tanısı alan hastaların takibine başlandıktan sonra hastalara eş zamanlı olarak yaşam tarzı değişikliğine yönelik diyet ve egzersiz programları da başlanmıştır ve kilo artış uygunluğu takibe alınmıştır. Bu hastalar hastanemiz diyetisyenliğine konsültasyona gönderilmiştir. Hazırlanan diyet programları, hastanın yaşam tarzına uygun şekilde oluşturulmuştur ve takibi kliniğimiz diyetisyenliğinde araştırmacıların da kontrolüyle devam etmiştir. Hazırlanan egzersiz programları ise obstetrik açıdan güvenli bulunmuş günlük 30 dakikalık hafif tempoda yürüyüş ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik hastanemize ait gebe okulunda verilen eğitim programlarından oluşmaktadır. İnsülin tedavisi başlansın veya başlanmasın diyet ve egzersiz programı oluşturulan tüm hastaların hayat tarzı değişikliklerini minimum süre olarak doğum gerçekleşene kadar uygulaması söylenmiştir. Diyet ve egzersiz programı başlanan gebelerin takiplerinde en geç 10-14 gün içerisinde kan şekeri regülasyonu sağlanamadığı takdirde bu hastalar kliniğimizde bulunan dahiliye uzmanına konsültasyona gönderilmiştir ve insülin tedavisi düzenlenmiştir. İnsülin kullanan gebeler AKŞ ve postprandial 1. saat olmak üzere günde 4 kez kan şekeri ölçümüne ölçüm sayısı azaltılmadan devam ettirilmiştir ve kan şekeri profili takibi tedaviyi başlatan dahiliye uzmanı ve araştırmacı kontrolünde sürmüştür.

İnsülin kullanan hasta grubunun NST değerlendirme ve fetal biyofizik skoru takibine 32-34. haftalarda, diyet ve egzersiz programı uygulayan hasta grubun da ise 35-37. haftalarda başlanmıştır. Geçirilmiş uterin cerrahisi bulunan ve insülin kullanan hastaların sezaryen ile doğum planlaması 38. gebelik haftası olarak belirlenmişken,

diyet ve egzersiz programı uygulayan hasta grubunun sezaryen planlaması ise 39. gebelik haftası olarak belirlenmiştir. Geçirilmiş uterin cerrahisi ve GDM'ye bağlı fetal makrozomi ve diğer fetomaternal sorunlar bulunmayan ve servikal uygunluğu normal doğuma uygun bulunan insülin kullanan hasta grubunda doğum zamanlaması 38. gebelik haftası olarak belirlenmişken, diyet ve egzersiz programı uygulayan hasta grubunda ise 39-41. gebelik haftası olarak belirlenmiştir.

3.2.2.4 Travay Takibi ve Sezaryen Yönetimi

Pandemi koşulları gereği, doğumlarını geçirilmiş uterin cerrahi nedeniyle elektif sezaryen olarak gerçekleştirecek gebeler doğum öncesi preop değerlendirme için anestezi muayenesinden geçtikten sonra operasyon tarihinden 5 gün önce covid-19 PCR (Polymerase chain reaction) testinden geçirilmiştir. Kliniğimize yatışı verilen her hastadan da pandemi koşulları gereği covid-19 PCR testi alınmaktadır.

Doğum amaçlı hastanemiz doğumhanesine yatışı verilen her hastaya araştırmacılar tarafından kliniğimize ait hasta dosyası düzenlenmiştir ve hasta takibi bu dosya ve kliniğimize ait hasta takip programı aracılığıyla yapılmıştır. Hastaneye yatan her gebeye yatış işlemleri gerçekleştirildikten sonra kliniğimize ait bir oryantasyon hemşiresi tarafından hastaneye yatış sürecine ve taburculuk sonrası süreçte ait eğitim verilmektedir.

Araştırmacılar tarafından, hastalara, yatış sonrası yapılacak olan tüm işlemler ile ilgili yazılı ve sözlü olarak detaylı bilgi verilmiştir ve onamları alınmıştır. Hastanemiz kliniğine yatışı verilen her gebeye yatışı esnasında rutin uygulamalarımızdan olan IV kateter uygulaması yapılmış, vital parametreleri ve kapiller kan glukoz düzeyi ölçülmüştür. Alınan veriler hasta dosyasına kaydedilmiştir. Tüm gebeler, doğumhane yatışı yapıldıktan sonra ilk olarak araştırmacılar tarafından değerlendirmeye alınmıştır. İlk değerlendirme esnasında hastaların yatış endikasyonları, obstetrik bilgileri, anamnezleri, bazı sosyodemografik bilgileri, tıbbi öyküsü ve doğumhanede takipleri için olan veya gerekirse preoperatif hazırlık amaçlı verileri hasta dosyasına kaydedilmiştir. Araştırmacılar tarafından yapılan ilk değerlendirmede, hastalara, obstetrik USG değerlendirmesi, fetal biyofizik skoru değerlendirmesi, servikal değerlendirme ve NST tetkiki uygulanmıştır elde edilen

bulgular hasta dosyasının ilgili hasta takibi bölümlerine kaydedilmiştir. Her hasta grubuna yatış süreleri boyunca kan şekeri profili takibi uygulanmıştır.

Normal doğum takibi: İlk değerlendirme sonrası travay takibine alınan tüm hasta gruplarının oral alımları, maternal hipoglisemi gelişmemesi adına kolay sindirilebilir olan karbonhidrat ağırlıklı clear liquid gıdalar ile rejim 1 olarak düzenlenmiştir. Kontrol grubuna ait hasta grubuna kan şekeri takibi yapılmamıştır. Hasta gruplarının kan şekeri ölçümleri ise kapiller glukoz tayini ile yapılmış ve kan şekeri takip çizelgesine kaydedilmiştir. Hasta gruplarının travay boyunca kan şekeri regülasyonu yakından izlenmiş olup şiddetli maternal hipoglisemi veya hiperglisemi gelişmesi önlemek için yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla takip edilen hastalarda, travay esnasında saatlik 100-150 cc IV sodyum klorürlü mayi infüzyonu ve kan şekeri yüksekliklerinde SC regüler insülin tedavisi uygulanmışken; insülin tedavisi alan gebelere ise travay esnasında hiperglisemi geliştiğinde o anki kapiller kan glukoz düzeyine göre %5'lik dekstroz içerisinde 1-2,5 U/kg regüler insülin infüzyon şeklinde veya SC olarak, uygun dozda uygulanmıştır. Bu sayede hasta grubundaki gebelerin ortalama kapiller kan glukozu düzeyleri 72-126 mg/dL aralığında tutulmuştur. Travay takibi boyunca hiçbir hastada kapiller kan glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altına düşmemiş ve 220 mg/dL'nin üstüne çıkmamıştır.

Normal doğum planlanmış ve yeterli servikal olgunluğa ulaşmamış tüm gebelere servikal olgunlaştırma metotları uygulanmıştır. Bishop skoru uygun olan tüm gebelere ise doğum indüksiyonu başlanmıştır. Doğumun aktif fazına kadar olan süreçte hastalara 3 saatte 1 kez NST takibi uygulanırken, aktif travay fazında ise NST takip sıklığı çocuk kalp sesi trasesinin prognozuna göre sık aralıklı veya sürekli olarak uygulanmıştır. Normal doğum eylemindeki her hasta, travayın ilerleme hızı ve doğum eyleminin diğer parametrelerinin takibinin yönetilmesi için T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 57536863 sayı numaralı genelgesiyle sağlık hizmetine sunduğu kliniğimize ait hasta takip dosyasının içerisinde de bulunan partograf ile takip edilmiştir. Ek-4'te ilgili partografin örneği sunulmuştur.

Takiplerinde acil cerrahi obstetrik müdahale gereksinimi gelişmeyen tüm gebelere doğum odasında normal doğum gerçekleştirilmiştir. İntrapartum süreçte doğum odasında doğum amaçlı uygulanan müdahale ve manevralar hasta veri toplama

ve takip formuna kaydedilmiştir. Normal doğumdan hemen sonra yenidoğanın iyilik halinin uygun bulunduğu durumlarda kanguru anne prosedürlerinden olan ten tene temas uygulanmıştır ve umbilikal kord 30. saniyede kesilmiştir[298]. Göbek kordonu klemplendikten hemen sonra fetal iyilik halinin tayini açısından plasental taraftaki venöz kordon kanından heparinli enjektöre kan örneği alınmıştır. Alınan örnek, kan gazı seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla soğuk zincir şartlarında en geç 1 dk içerisinde kliniğimiz laboratuvarlarında tetkik edilmiştir. Elde edilen pH değeri hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. Doğumdan hemen sonra yenidoğanın iyilik halinin kötü saptandığı durumlarda ise kordon gecikmeksizin klemplenerek kesilmiş ve yenidoğan ekibine teslim edilmiştir.

Normal doğum sırasında yaşanan fetomaternal komplikasyonlar ve travay süresince takip edilen ve acil obstetrik endikasyonlar dolayısıyla sezaryen kararı alınan gebeliklerin sezaryen endikasyonları, hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. Bu hastaların mevcut diyabet tedavisi ve takibi değiştirilmeden devam ettirilmiştir. Tüm travayın pre-postpartum yönetimi ve travay boyunca yaşanan acil obstetrik durumlar ile ilgili yaklaşımlar ve cerrahi metot kliniğimizin standartlarınca literatür bazlı yönetim modelleri olup her gebeye gebenin klinik durumuna uygun olarak eşit yaklaşımda bulunulmuştur.

Sezaryen ile doğum takibi: Doğumunu geçirilmiş uterin cerrahiye bağlı elektif sezaryen olarak gerçekleştirecek hastalar preoperatif hazırlık amaçlı 8 saat aç bırakılmıştır. İnsülin kullanan hasta grubunun insülin dozları preoperatif 12 saat önce kesilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gebelerin ilk değerlendirmeleri araştırmacılar tarafından yapıldıktan sonra preoperatif hazırlıkları doğumhanede tamamlanmış ve hasta gruplarına ait gebelerin kapiller kan glukozu takibine başlanmıştır. Kontrol grubuna ait hasta grubuna kan şekeri takibi yapılmamıştır.

Tüm elektif ve acil sezaryen ameliyatlarında gebelere anestezi türü olarak spinal anestezi uygulanmıştır. En az 8 saatlik açlık süresi dolayısıyla spinal anesteziye bağlı intraoperatif hipotansiyon geliştiğinde hasta toleransını arttırmak için kliniğimiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı'nın ortak önerileri doğrultusunda elektif sezaryen olacak hastalara preoperatif dönemde 1000 cc sodyum klorürlü mayi yüklemesi yapılmıştır.

Hasta gruplarının kan şekeri ölçümleri kapiller glukoz tayini ile yapılmış ve kan şekeri takip takip çizelgesine kaydedilmiştir. Hasta gruplarının pre-intraoperatif süreç boyunca kan şekeri regülasyonu yakından izlenmiş olup şiddetli maternal hipoglisemi veya hiperglisemi gelişmesi önlemek için yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla takip edilen hastalarda, saatlik 100-150 cc IV sodyum klorürlü mayi infüzyonu ve kan şekeri yüksekliklerinde ise SC regüler insülin tedavisi uygulanmışken; insülin tedavisi alan gebelere ise pre-intraoperatif süreç boyunca hiperglisemi geliştiğinde %5'lik dekstroz içerisinde 1-2,5 U/kg regüler insülin infüzyon şeklinde veya SC olarak, o anki kapiller kan glukoz düzeyine göre belirlenen dozda uygulanmıştır. Bu sayede hasta grubundaki gebelerin ortalama kapiller kan glukozu düzeyleri 72-126 mg/dL aralığında tutulmuştur. Pre-intraoperatif süreç takibi boyunca hiçbir hastada kapiller kan glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altına düşmemiş ve 220 mg/dL'nin üstüne çıkmamıştır.

Tüm sezaryen yönetimi, operasyon boyunca yaşanan acil obstetrik durumlar ve komplikasyonlar ilgili yaklaşımlar ve cerrahi metot kliniğimizin ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standartlarınca literatür bazlı olarak belirlenmiş yönetim modelleri olup her gebeye gebenin klinik durumuna uygun olarak eşit yaklaşımda bulunulmuştur. İntraoperatif süreçte yaşanan tüm fetomaternal komplikasyonlar hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

Sezaryen sırasında yenidoğanın neonatal iyilik halinin durumuna göre umbilikal kord 30. saniyede kesilmiştir. Bebeğin göbek kordonu klemplendikten hemen sonra fetal iyilik halinin araştırılması amacıyla plasental taraftaki kordondan heparinli enjektöre venöz kan örnekleme yapılmıştır. Alınan örnek, kan gazı seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla soğuk zincir şartlarında en geç 1 dk içerisinde kliniğimiz laboratuvarlarında tetkik edilmiştir. Elde edilen pH değeri hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

3.2.2.4 Travay Takibi ve Sezaryen Yönetimi

Pandemi koşulları gereği, doğumlarını geçirilmiş uterin cerrahi nedeniyle elektif sezaryen olarak gerçekleştirecek gebeler doğum öncesi preop değerlendirme için anestezi muayenesinden geçtikten sonra operasyon tarihinden 5 gün önce covid-

19 PCR testinden geçirilmiştir. Ek olarak kliniğimize yatışı verilen her hastadan da pandemi koşulları gereği covid-19 PCR testi alınmaktadır.

Doğum amaçlı hastanemiz doğumhanesine yatışı verilen her hastaya araştırmacılar tarafından kliniğimize ait hasta dosyası düzenlenmiştir ve hasta takibi bu dosya ve kliniğimize ait hasta takip programı aracılığıyla yapılmıştır. Hastaneye yatan her gebeye yatış işlemleri gerçekleştirildikten sonra kliniğimize ait bir oryantasyon hemşiresi tarafından yatış ve taburculuk sürecine ait eğitim verilmektedir.

Araştırmacılar tarafından, hastalara, yatış sonrası yapılacak olan tüm işlemler ile ilgili yazılı ve sözlü olarak detaylı bilgi verilmiştir ve onamları alınmıştır. Hastanemiz kliniğine yatışı verilen her gebeye yatışı esnasında rutin uygulamalarımızdan olan IV kateter uygulaması yapılmış, vital parametreleri ve kapiller kan glukoz düzeyi ölçülmüştür. Alınan veriler hasta dosyasına kaydedilmiştir. Tüm gebeler doğumhane yatışı yapıldıktan sonra araştırmacılar tarafından ilk değerlendirmeye alınmıştır. İlk değerlendirme esnasında hastaların yatış endikasyonları, obstetrik bilgileri, hastadan alınan anamnezler, bazı sosyodemografik bilgiler, hastanın tıbbi öyküsü ve doğumhane takipleri için veya gerekirse preoperatif hazırlık amaçlı verileri hastanın dosyasına kaydedilmiştir. İlk değerlendirmede araştırmacılar tarafından, hastalara, obstetrik USG değerlendirmesi, fetal biyofizik skoru değerlendirmesi, servikal değerlendirme ve NST tetkiki uygulanmıştır elde edilen bulgular hasta dosyasının ilgili hasta takibi bölümlerine kaydedilmiştir. Her hasta gruplarına kan şekeri kan şekeri takibi uygulanmıştır.

Normal doğum takibi: İlk değerlendirme sonrası travay takibine alınan tüm hasta gruplarının oral alımları, maternal hipoglisemi gelişmemesi adına kolay sindirilebilir olan karbonhidrat ağırlıklı clear liquid gıdalar ile rejim 1 olarak düzenlenmiştir. Kontrol grubuna ait hasta grubuna kan şekeri takibi yapılmamıştır. Hasta gruplarının kan şekeri ölçümleri ise kapiller glukoz tayini ile yapılmış ve kan şekeri takip çizelgesine kaydedilmiştir. Hasta gruplarının travay boyunca kan şekeri regülasyonu yakından izlenmiş olup şiddetli maternal hipoglisemi veya hiperglisemi gelişmesi önlemek için yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla takip edilen hastalarda, travay esnasında saatlik 100-150 cc IV sodyum klorürlü mayi infüzyonu ve kan şekeri yüksekliklerinde SC regüler insülin tedavisi uygulanmışken; insülin

tedavisi alan gebelere ise travay esnasında hiperglisemi geliştiğinde o anki kapiller kan glukoz düzeyine göre %5'lik dekstrozu içerisinde 1-2,5 U/kg regüler insülin infüzyon şeklinde veya SC olarak, uygun dozda uygulanmıştır. Bu sayede hasta grubundaki gebelerin ortalama kapiller kan glukozu düzeyleri 72-126 mg/dL aralığında tutulmuştur. Travay takibi boyunca hiçbir hastada kapiller kan glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altına düşmemiş ve 220 mg/dL'nin üstüne çıkmamıştır.

Normal doğum planlanmış ve yeterli servikal olgunluğa ulaşmamış tüm gebelere servikal olgunlaştırma metodları uygulanmıştır. Bishop skoru uygun olan tüm gebelere ise doğum indüksiyonu başlanmıştır. Doğumun aktif fazına kadar olan süreçte hastalara 3 saatte 1 kez NST takibi uygulanırken, aktif travay fazında ise NST takip sıklığı çocuk kalp sesi trasesinin prognozuna göre sık aralıklı veya sürekli olarak uygulanmıştır. Normal doğum eylemindeki her hasta travayın ilerleme hızı ve doğum eyleminin diğer parametrelerinin takibinin yönetilmesi için T.C. Sağlık Bakanlığı'nın 57536863 sayı numaralı genelgesiyle sağlık hizmetine sunduğu kliniğimize ait hasta takip dosyasının içerisinde de bulunan partograf ile takip edilmiştir. Ek-4'te ilgili partografin örneği sunulmuştur.

Takiplerinde acil cerrahi obstetrik müdahale gereksinimi gelişmeyen tüm gebelere doğum odasında normal doğum gerçekleştirilmiştir. İntrapartum süreçte doğum odasında doğum amaçlı uygulanan müdahale ve manevralar hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. Normal doğumdan hemen sonra yenidoğanın iyilik halinin uygun bulunduğu durumlarda kanguru anne prosedürlerinden olan ten tene temas uygulanmıştır ve umbilikal kord 30. saniyede kesilmiştir[298]. Göbek kordonu klemplendikten hemen sonra fetal iyilik halinin tayini açısından plasental taraftaki venöz kordon kanından heparinli enjektöre kan örneği alınmıştır. Alınan örnek, kan gazı seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla soğuk zincir şartlarında 1 dk içerisinde kliniğimiz laboratuvarlarında tetkik edilmiştir. Elde edilen pH değeri hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. Doğumdan hemen sonra yenidoğanın iyilik halinin kötü saptandığı durumlarda ise kordon gecikmeksizin klemplenerek kesilmiş ve yenidoğan ekibine teslim edilmiştir.

Normal doğum sırasında yaşanan fetomaternal komplikasyonlar ve travay süresince takip edilen ve acil obstetrik endikasyonlar dolayısıyla sezaryen kararı alınan

gebeliklerin sezaryen endikasyonları, hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. Bu hastaların mevcut diyabet tedavisi ve takibi değiştirilmeden devam ettirilmiştir. Tüm travayın pre-postpartum yönetimi ve travay boyunca yaşanan acil obstetrik durumlar ile ilgili yaklaşımlar ve cerrahi metot kliniğimizin standartlarınınca literatür bazlı yönetim modelleri olup her gebeye gebenin klinik durumuna uygun olarak eşit yaklaşımda bulunulmuştur.

Sezaryen ile doğum takibi: Doğumunu geçirilmiş uterin cerrahiye bağlı elektif sezaryen olarak gerçekleştirecek hastalar preoperatif hazırlık amaçlı 8 saat aç bırakılmıştır. İnsülin kullanan hasta grubunun insülin dozları preoperatif 12 saat önce kesilmiştir. Çalışmaya katılan tüm gebelerin ilk değerlendirmeleri araştırmacılar tarafından yapıldıktan sonra preoperatif hazırlıkları doğumhanede tamamlanmış ve hasta gruplarına ait gebelerin kapiller kan glukozu takibine başlanmıştır. Kontrol grubuna ait hasta grubuna kan şekeri takibi yapılmamıştır.

Tüm elektif ve acil sezaryen ameliyatlarında gebelere anestezi türü olarak spinal anestezi uygulanmıştır. En az 8 saatlik açlık süresi dolayısıyla spinal anesteziye bağlı intraoperatif hipotansiyon geliştiğinde hasta toleransını arttırmak için kliniğimiz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Departmanı'nın ortak önerileri doğrultusunda elektif sezaryen olacak hastalara preoperatif dönemde 1000 cc sodyum klorürlü mayi yüklemesi yapılmıştır.

Hasta gruplarının kan şekeri ölçümleri kapiller glukoz tayini ile yapılmış ve kan şekeri takip takip çizelgesine kaydedilmiştir. Hasta gruplarının pre-intraoperatif süreç boyunca kan şekeri regülasyonu yakından izlenmiş olup şiddetli maternal hipoglisemi veya hiperglisemi gelişmesi önlemek için yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla takip edilen hastalarda, saatlik 100-150 cc IV sodyum klorürlü mayi infüzyonu ve kan şekeri yüksekliklerinde ise SC regüler insülin tedavisi uygulanmışken; insülin tedavisi alan gebelere ise pre-intraoperatif süreç boyunca hiperglisemi geliştiğinde %5'lik dekstroz içerisinde 1-2,5 U/kg regüler insülin infüzyon şeklinde veya SC olarak, o anki kapiller kan glukoz düzeyine göre belirlenen dozda uygulanmıştır. Bu sayede hasta grubundaki gebelerin ortalama kapiller kan glukozu düzeyleri 72-126 mg/dL aralığında tutulmuştur. Pre-intraoperatif süreç takibi boyunca hiçbir hastada kapiller kan glukoz düzeyi 60 mg/dL'nin altına düşmemiş ve

220 mg/dL'nin üstüne çıkmamıştır.

Tüm sezaryen yönetimi, operasyon boyunca yaşanan acil obstetrik durumlar ve komplikasyonlar ilgili yaklaşımlar ve cerrahi metot kliniğimizin ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standartlarınca literatür bazlı olarak belirlenmiş yönetim modelleri olup her gebeye gebenin klinik durumuna uygun olarak eşit yaklaşımda bulunulmuştur. İntraoperatif süreçte yaşanan tüm fetomaternal komplikasyonlar hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

Sezaryen sırasında yenidoğanın neonatal iyilik halinin durumuna göre umbilikal kord 30. saniyede kesilmiştir. Bebeğin göbek kordonu klemplendikten hemen sonra fetal iyilik halinin araştırılması amacıyla plasental taraftaki kordon venöz kanından heparinli enjektöre kordon kanı örneği alınmıştır. Alınan örnek, kan gazı seviyelerinin değerlendirilmesi amacıyla soğuk zincir şartlarında en geç 1 dk içerisinde kliniğimiz laboratuvarlarında tetkik edilmiştir. Elde edilen pH değeri hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

3.2.2.5 Neonatal Yönetim

Normal doğum veya sezaryen ile doğum sonrası göbek kordonuyla irtibatlanması kesilen tüm bebekler, hasta öyküsü ve varsa komorbiditeleri açısından önceden bilgilendirilmiş sorumlu pediatri ekibine teslim edilmiştir. Yenidoğanın ilk muayenesi önceden ısıtılmış gelişmiş radyant ısıtıcı altında gerçekleştirilirken, neonatal resüsitasyon programı (NRP) uygulayıcı sertifikası olan araştırmacılar tarafından muayene sırasında 1. ve 5. dk APGAR skoru değerlendirmesi yapılmıştır ve 7 ve üzeri puan alan bebekler fetal iyilik hali açısından normal kabul edilmiştir[299]. Ek olarak; neonatal nedenlerden dolayı yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırışı olan bebeklerin yatış endikasyonları kaydedilmiştir. Fetal iyilik halinin takibi açısından postpartum 0. dk içerisinde ve 6. saatte emzirme ve/veya beslenme sonrası neonatal kan glukoz düzeyi ölçümü yapılmış, 0. saat ölçümünün 40 mg/dL'nin, 6. saat ölçümünün 45 mg/dL'nin altında gelmesi neonatal hipoglisemi kabul edilmiş ve elde edilen sonuçlar hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir. 37 haftanın altında olan doğumlar preterm doğum olarak kaydedilmiştir[42].

Neonatal sürecin yönetiminde yapılan tüm işlemler kliniğimizin ve T.C. Sağlık Bakanlığı'nın standartlarınca, literatür bazlı olarak belirlenmiş yönetim modelleri olup her yenidoğanın klinik durumuna uygun olarak eşit yaklaşımda bulunulmuştur.

Neonatal sürecin ilk 0-48 saatlik döneminde yenidoğana ait; postpartum komplikasyonlar, postpartum takip sürecinde yapılan müdahale ve tedaviler, yenidoğan yoğun bakım ünitesi gerekliliği ve yenidoğanın yoğun bakıma yatış endikasyonları şeklindeki tüm veriler hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

3.2.2.6 Postpartum Süreçteki Maternal Yönetim

Normal doğum sonrası süreçte bulunan tüm lohusalar postpartum sürecin ilk 2 saatini erken gelişen obstetrik ve cerrahi olası komplikasyonlara yönelik hastanemiz doğumhanesinde yakın takip altında sonraki süreci taburculuğa kadar kliniğimize ait lohusa servisinde geçirmiştir. Sezaryen ile doğum sonrası süreçte bulunan tüm lohusalar ise postpartum sürecin ilk 6 saatini hastanemiz uyandırma servisinde yakın takip altında, sonraki süreci ise taburculuğa kadar kliniğimize ait lohusa servisinde geçirmiştir. Normal doğum yapan ve takiplerinde anormal bulgu bulunmayan tüm lohusalar erkenden mobilize edilmiş ve laktasyonu iyileştirmek adına oral alımları rejim 2 veya 3 olarak yeniden düzenlenmiştir. Sezeryan ile doğum yapan tüm lohusalara ise düşme skorları güvenli seviyeye ulaştığında erken mobilizasyon uygulanarak oral alımları rejim 1 olarak açılmış ve uygunluk halinde rejim 2 veya 3 olarak yeniden düzenlenmiştir. Tüm gebelerin postpartum süreçteki klinik takibi ve yönetimi T.C. Sağlık Bakanlığı'mızca yayınlanan Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi'ne ve ERAS (Enhanced recovery after surgery) protokollerine göre yapılmıştır[300-302].

Normal doğum veya sezaryen ile doğum yapan tüm lohusalar uygun bulunan en yakın zamanda emzirme teknikleri için uygulamalı eğitime alınmıştır. Bebeği anne yanında bulunan tüm lohusalar bekletilmeden ilk emzirmelerini gerçekleştirmiştir. Anne yanında bulunmayan yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen, emme refleksi yeterli ve beslenme kontrendikasyonu bulunmayan bebekler, anne dostu hastane programı sayesinde annenin yoğun bakım ünitesine uygun şartlar eşliğinde

vizitleri sayesinde anne sütüyle beslenmiştir[303]. Emme refleksi yetersiz, anne sütü alımına uygun tüm bebekler annede yeterli laktasyon varsa süt sağım pompalarıyla veya manuel sağma teknikleriyle elde edilen anne sütü ile beslenmiştir. Anne sütü alımına uygun bulunmayan tüm bebekler ise pediatri kliniğimizin uygulamalarıyla beslenmiştir. Sonuç olarak ilk beslenmenin anne sütü ile olması amaçlanmış ve olası iyatrojenik neonatal hipoglisemi gelişmesi önlenmek istenmiştir. Postpartum sürecin 6. saatinde bulunan annelerin bebeklerinden emzirmeden veya beslenmeden kısa süre sonra kapiller kan glukoz düzeyi ölçümü yapılmıştır. Elde edilen veriler hasta veri toplama ve takip formuna kaydedilmiştir.

Postpartum süreçte insülin rezistansı doğum sonrası maternal metabolizmadaki değişimlere bağlı azaldığı için günlük gerekli olan toplam insülin miktarı azalsa da Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin önerileri doğrultusunda hasta gruplarında bulunan lohusaların postpartum 24-72 saat boyunca kan şekeri ölçümlerine devam edilmiştir. İnsülin kullanan hasta grubunda, postpartum dönemde, hastanın rutin tedavisindeki insülin dozları önce yarıya düşürülmüş daha sonra da azaltarak kesilmiştir. Her iki hasta grubunda da hiperglisemi gelişmesi durumunda kan şekeri profiline göre ek insülin tedavisi düzenlenerek kan glukoz düzeyleri 72-126 mg/dL aralığında tutulmuştur.

3.2.2.7 Taburculuk Sonrası Süreç

Taburculuk döneminde çalışmaya dahil edilen tüm hastalar taburculuk sonrası süreç hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiştir ve taburculuk eğitiminden geçirilmiştir. Postpartum VKİ'si 30 kg/m²'den yüksek olan ve/veya kontrasepsiyon gereksinimi olan lohusalar taburculuk öncesinde aile planlamasına; diyet ve egzersiz programlarının yeniden düzenlenmesi amacıyla da diyetisyen konsültasyonuna gönderilmiştir. Postpartum dönemde AKŞ değerleri 126 mg/dL'nin üzerinde seyreden lohusalara taburculuk sonrası 4-12. haftalar arasında OGTT testi için poliklinik başvurusu önerilmiştir. Çalışmamızın hasta takibi ve veri kaydetme süreci hasta ve bebeğinin taburculuğu ile sonlandırılmıştır.

3.3 Veri Analizi ve İstatistiksel Yöntemler

Yapılan güç analizi sonucunda yapmış olduğumuz çalışmanın tüm popülasyonu temsil edebilmesi için gereken minimum hasta sayısı oluşturulan her grup başına 29 olarak tespit edilmiştir.

Değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir ve normal dağılıma uyan değişkenler ortalama ve standart sapma değerleri ile; uymayan değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerleri ile verilmiştir. İki grup arasındaki farkların analizinde Bağımsız Örneklem t ve Mann Whitney U; 3 veya daha fazla grup arasındaki farklar için ANOVA ve Kruskal Wallis H testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkiler korelasyon analizi ile incelenmiştir. Kategorik değişkenlerin analizinde Pearson ki-kare ve Fisher'in Kesin Ki-Kare testleri kullanılmıştır. İstatistiksel metot olarak kullanılan yöntemler bazı tabloların altında belirtilmişken diğer tablolar için metin içerisinde geçen yöntemler kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 22.0 programında yapılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alınmıştır.

3.4 İzinler ve Etik Konular

Araştırma için kliniğimize ait, SBÜ Dr.Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na ve Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurulu'na (TUEK) başvuruda bulunulmuş ve yazılı onaylar alınmıştır. İlgili etik kurul ve TUEK onay formu Ek-5 ve Ek-6'da sunulmuştur.

Kesitsel olarak dosya ve parametrelerin taranması aşamasında Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'nun şartlarına uyulmuştur.

3.5 Çıkar Çatışması

Araştırmacılar ve yazarlar arasında çıkar çatışması bulunmamaktadır.

4. BULGULAR

Araştırmamız GDM tanısı almış 63 gebe ve kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı gebe olmak üzere toplam 93 gebe ile gerçekleştirilmiştir. GDM tanısı almış kadınların 32 tanesi insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu olan 1. hasta grubunu oluşturmuş; 30 tanesi ise yalnızca diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri regülasyonunu sağlayan 2. hasta grubunu oluşturmuştur. Çalışma dahil edilip daha sonradan hariç tutma ve/veya dışlama kriterlerinden en az birine sahip olduğu tespit edilen toplam 15 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastaların çalışma dışı bırakılmasının sebepleri şu şekilde belirlenmiştir:

- 3 kadın doğumunu farklı bir klinikte gerçekleştirdiği için çalışma dışı bırakılmıştır.
- Diyet ve egzersiz programına uymayan 4 hasta çalışmadan çıkartılmıştır.
- 1 hasta takiplerinde preeklampsi gelişmesinden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.
- 2 hasta takiplerinde gebelik koletazı gelişmesinden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.
- 2 hasta takiplerinde fetal makrozomi gelişmesinden dolayı çalışma dışı bırakılmıştır.
- 3 hasta gebelik döneminde covid-19 enfeksiyonu geçirdiği için çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1 Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Özelliklerin Analizi

Tablo - 16: Katılımcılara Ait Tanımlayıcı Özellikler

		Frekans	Yüzde
Yaş	30 yaş ve altı	62	66,7
	30 yaş üzeri	31	33,3
Vücut Kitle İndeksi	Obezite yok	63	67,7
	Obezite var	30	32,3
Gebelik Sayısı	1	26	28,0
	2	32	34,4
	3	25	26,9
	4	9	9,7
	5	1	1,1
	0	33	35,5
Doğum Sayısı	1	37	39,8
	2	22	23,7
	4	1	1,1
Düşük Sayısı	0	64	68,8
	1	24	25,8
	2	5	5,4
	0	39	41,9
Yaşayan Çocuk Sayısı	1	34	36,6
	2	20	21,5

Araştırma kapsamında yer alan katılımcıların %66,7'si 30 yaş ve altında, %33,3'ü 30 yaş üzerindedir. Katılımcıların 32,3'ünde obezite bulunurken, %67,7'sinde ise obezite bulunmamaktadır. Katılımcıların %28'i tek gebelik, %34,4'ü iki gebelik, %26,9'u üç gebelik, %9,7'si dört gebelik, %1,1'i ise beş gebelik öyküsüne sahiptir. Katılımcıların %39,8'i tek doğum, %23,7'si iki doğum, %1,1'i 4 doğum sayısına sahiptir. Katılımcıların %35,5'i doğum yapmamıştır. Katılımcıların %25,8'i bir, %5,4'ü iki düşük yapmıştır. Katılımcıların 68,8'i ise hiç düşük yapmamıştır. Katılımcıların %36,6'sı tek çocuğa, %21,5'i iki çocuğa sahiptir. Katılımcıların %41,9'unun ise yaşayan çocuğu bulunmamaktadır.

Tablo - 17: Kontrol Grubu, Diyet ve Hayat Tarzı Değişikliği ile Kan şekeri Regülasyonu Sağlanan Grup ve İnsülin Tedavisi Kullanan Grupların Yaşlarına ve Vücut Kitle İndeksi Durumlarına Göre İncelenmesi

		Kontrol Grubu	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	p değeri
Yaş	30 yaş ve altı	30 100,0%	17 53,1%	15 48,4%	<0,001
	30 yaş üzeri	0 0,0%	15 46,9%	16 51,6%	
VKİ	Obezite yok	27 90,0%	21 65,6%	15 48,4%	0,002
	Obezite var	3 10,0%	11 34,4%	16 51,6%	
p<0,05, Pearson Ki-Kare Analizi					

Kontrol grubundaki hastaların tümü 30 yaşın altındadır. Diyet ve hayat tarzı değişikliği uygulayan hasta grubunda 17 hasta 30 yaşın altındayken, 15 hasta 30 yaşın üzerindedir. İnsülin kullanan hasta grubunda ise 15 hasta 30 yaşın altındayken, 16 hasta ise 30 yaşın üzerindedir. Araştırma kapsamında yer alan hasta grupları yaş ve vücut kitle indeksi kategorilerine göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Kontrol grubunda yer alan katılımcılardan 30 yaş ve altında olanların oranı diğer gruplara kıyasla daha yüksek olup tüm hastaların sayısına göre oranı %53,1'dir. Diyet ve hayat tarzı değişikliği uygulayan hasta grubu ve insülin kullanan hasta grubu arasında ise yaş bakımından anlamlı farklılık bulunmamaktadır.

Kontrol grubunda bulunan hastalardan 3 tanesinde obezite mevcuttur. Diyet ve hayat tarzı değişikliği uygulayan hasta grubunda bulunan 11 hastada obezite mevcuttur. İnsülin kullanan hasta grubunda ise 16 hastada obezite mevcuttur. Kontrol grubuna ait hastalarda obezite oranları %10 olarak bulunmuşken; diyet ve hayat tarzı değişikliği uygulayan hasta grubunda %65,6, insülin kullanan hasta grubunda ise %51,6 olarak bulunmuştur. Hasta gruplarının VKİ'si kontrol grubuna ait VKİ'den anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

4.2 Obstetrik Değerlendirmeler

Tablo - 18: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarına Ait Ultrason Muayenesi Yapıldığında Gebelik Haftalarının Dağılımı

	N	Ort.	Ss.
Kontrol Grubu	30	37,33	2,04
Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Hasta Grubu	63	35,76	2,01

Araştırmamıza katılan GDM’li gebelerin USG değerlendirmesinin yapıldığı gebelik haftası ortalaması $37,33 \pm 2,04$, kontrol grubu gebelerin $35,76 \pm 2,01$ olarak bulunmuştur.

Tablo - 19: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarına Ait Bebeklerin Doğum Ağırlıklarının Değerlendirilmesi

Bebek Doğum Ağırlığı	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	3240,00	364,98	0,031
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	3264,37	404,09	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	3022,09	401,60	

Çalışmaya dahil edilen gebelerin bebek doğum ağırlıkları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiş olup kontrol grubunda bulunan gebelerde 3240 ± 364 gr, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu grupta 3264 ± 404 gr ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu grupta ise 3022 ± 401 gr olarak tespit edilmiştir. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu gruptaki ortalama bebek doğum ağırlıkları insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gruptaki gebelerin bebeklerinin ortalama doğum ağırlığından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,05$).

Tablo - 20: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarında Bulunan Gebelerin Doğum Haftası ve Doğum Şekillerinin İncelenmesi

Hasta Grubu	Doğum Şekli	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	Sezaryen	16	38,56	1,54	0,311
	Normal Doğum	14	39,07	1,07	
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	Sezaryen	18	37,39	1,75	0,089
	Normal Doğum	14	38,36	1,21	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	Sezaryen	21	37,38	1,96	0,782
	Normal Doğum	10	37,60	2,22	

Çalışmaya dahil edilen gebelerin doğum şekilleri değerlendirildiğinde kontrol grubuna ait gebelerde 14 normal doğum, 16 sezaryen ile doğum gerçekleşmiştir. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu grupta 14 normal doğum, 18 sezaryen ile doğum gerçekleşmiştir. İnsülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların olduğu grupta 21 sezaryen, 10 normal doğum gerçekleşmiştir. Çalışma kapsamına alınan hastaların tümünün doğum haftaları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiş olup, kontrol grubundaki gebelerde sezaryen ile doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması $38,56 \pm 1,54$ hafta olarak bulunmuşken, normal doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması ise $39,07 \pm 1,07$ hafta olarak bulunmuştur. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu grupta sezaryen ile doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması $37,39 \pm 1,75$ hafta olarak bulunmuşken, normal doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması ise $38,36 \pm 1,21$ hafta olarak bulunmuştur. İnsülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin olduğu grupta sezaryen ile doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması $37,38 \pm 1,96$ olarak bulunmuşken, normal doğum yapan gebelerin doğum haftası ortalaması ise $37,60 \pm 2,22$ hafta olarak bulunmuştur. Gruplar arasında doğum şekilleri ve ortalama doğum haftaları analizi yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$).

4.3 Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Tablo - 21: Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerin 75 gr OGTT 0. Saat Açlık Kan Glukoz Düzeyi ile OGTT 1. Saat Kan Glukoz Düzeylerinin Analizi

		N	Ort.	Ss.	P değeri
OGTT 0. Saat Açlık Kan Glukoz Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	95,56	13,63	0,000
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	118,42	24,95	
OGTT 1. Saat Kan Glukoz Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	183,56	23,88	0,054
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	195,32	23,52	

Araştırmamızda GDM tanısı olan gebelerin bulunduğu hasta grupları arasında OGTT 0. saat açlık kan glukoz düzeyi değerleri incelendiğinde insülin kullanan gebelerle (118,42±24,95), diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebeler (95,56±13,63) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (p<0,05). İnsülin kullanan gebelerin OGTT değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek bulunduğu tespit edilmiştir. GDM tanılı gebelerin bulunduğu hasta grupları arasında ise OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p>0,05).

Tablo - 22: Gestasyonel Diyabetes Mellitus'u Bulunan Gebelerin İlk Tanısında ve Doğumdan Hemen Önce Ölçülen HbA1c Düzeylerinin İncelenmesi

		N	Ort.	Ss.	p değeri
Tanı Sırasında HbA1c Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	5,45	0,27	0,000
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	5,91	0,57	
Doğum Öncesi HbA1c Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	5,34	0,23	0,000
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	5,61	0,28	

Araştırmamıza katılan GDM tanılı gebelerin HbA1c değerleri incelendiğinde; ilk tanı sırasında ölçülen HbA1c düzeyleri ve doğumdan hemen önce ölçülen HbA1c düzeyleri incelendiğinde; diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebeler ile insülin tedavisi alan gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur($p<0,05$). Her iki HbA1c değerinde de insülin kullanan gebelerin düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebelerde, GDM tanısı koyulduğunda tespit edilmiş ortalama HbA1c düzeyi $5,45\pm0,27$ iken, insülin tedavisi alan grupta $5,91\pm0,57$ olarak bulunmuştur. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebelerde, doğumdan hemen önce ölçülen HbA1c düzeyi $5,34\pm0,23$ iken, insülin tedavisi alan grupta $5,61\pm0,28$ olarak bulunmuştur.

Tablo - 23: Kontrol Grubu, Diyet ve Hayat Tarzı Değişikliğiyle Kan Şekeri Regülasyonu Sağlayan Hasta Grubu ve İnsülin Kullanan Hasta Grubu Arasında Kord pH Seviyelerinin Karşılaştırılması

	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	7,35	0,055	0,729
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	7,34	0,086	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	7,33	0,111	

Postpartum 0. saatte ölçülen kord kanı kan gazı değerlendirmesinde kontrol grubuna ait ortalama pH değeri $7,35\pm0,055$, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan hasta grubuna ait ortalama pH değeri $7,34\pm0,086$ ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubuna ait ortalama pH değeri $7,33\pm0,111$ olarak bulunmuştur. Ölçülen pH değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo - 24: Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerin Bebeklerinde Doğumdan Hemen Sonra Bakılan Kord Kanı Glukoz Düzeyi ile Postpartum 6. Saatte Beslenme Sonrası Bakılan Kapiller Kan Glukoz Düzeylerinin İncelenmesi

		N	Ort.	Ss.	p değeri
Postpartum 0. Saat Neonatal Kordon Kanı Glukoz Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	73,81	6,92	0,127
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	70,06	11,74	
Postpartum 6. Saatte Beslenme Sonrası Ölçülen Neonatal Kapiller Kan Glukoz Düzeyi	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	53,96	14,67	0,211
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	50,19	7,96	

Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı olan diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebelerin bebeklerinde postpartum 0. saatte ölçülen kord kanı glukoz düzeyi ortalaması $73,81 \pm 6,92$ olarak bulunmuşken, insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde postpartum 0. saatte ölçülen kord kanı glukoz düzeyi ortalaması $70,06 \pm 11,74$ olarak bulunmuştur. GDM tanısı olan diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebelerin bebeklerinde postpartum 6. saatte beslenme sonrası ölçülen kapiller kan glukozu düzeyi $53,96 \pm 14,67$ bulunmuşken, insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde postpartum 6. saatte beslenme sonrası ölçülen kapiller kan glukozu düzeyi $50,19 \pm 7,96$ olarak bulunmuştur. Araştırmamızda her iki hasta grubuna ait ortalama neonatal kan glukozu değerleri değerlendirildiğinde sonuçlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

4.3 Hasta Gruplarına Ait Neonatal Sonuçların İncelenmesi

Tablo - 25: Diyet ve Hayat Tarzı Değişikliğiyle Kan Şekeri Regülasyonu Sağlayan Gebelerin Bebekleriyle İnsülin Tedavisi ile Kan Şekeri Regülasyonu Sağlanan Gebelerin Bebeklerinde Postpartum 6. Saatte Ölçülen Kapiller Kan Glukoz Düzeylerine Göre Neonatal Hipoglisemi Görülme Sıklığının İncelenmesi

		Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	p değeri
Neonatal Hipoglisemi	Yok	24	23	0,941
		75%	74,20%	
	Var	8	8	
		25%	25,80%	
<i>p<0,05, Pearson Ki-Kare Analizi</i>				

Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan hasta grubunda bulunan 8 bebek ile insülin tedavisiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan hasta grubunda bulunan 8 bebekte postpartum 6. saatte beslenme sonrası ölçülen kapiller kan glukozu seviyesine göre neonatal hipoglisemi tespit edilmiştir. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlayan gebelerin bebekleri ile insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebekleri arasında beslenme sonrası 6. saatte ölçülen kapiller kan glukozu düzeyine göre neonatal hipoglisemi görülmesi sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo - 26: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Neonatal Sonuçlar Açısından; Doğum Sonrası Yenidoğan Yoğun Bakıma Yatış Olması Durumu ve Yenidoğan Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonlarının Sıklığının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	p değeri
Doğum Sonrası Yoğun Bakıma Yatış Olması *	Hayır	26 86,70%	23 71,90%	20 64,50%	0,132
	Evet	4 13,30%	9 28,10%	11 35,50%	
Preterm Doğum **	Yok	29 96,7%	28 87,5%	28 90,3%	0,524
	Var	1 3,3%	4 12,5%	3 9,7%	
Erken Neonatal Sepsis **	Yok	29 96,7%	31 96,9%	30 96,8%	0,999
	Var	1 3,3%	1 3,1%	1 3,2%	
Hiperbilirubinemi **	Yok	29 96,7%	30 93,8%	30 96,8%	0,999
	Var	1 3,3%	2 6,3%	1 3,2%	
Respiratuvar Distress Sendromu **	Yok	30 100,0%	31 96,9%	27 87,1%	0,081
	Var	0 0,0%	1 3,1%	4 12,9%	

*p<0,05, *Pearson Ki-Kare Analizi, **Fisher'ın Kesin Ki-Kare Testi*

Araştırma kapsamına giren hastalardan kontrol grubuna hastaların bebeklerinin 4 tanesinde (%13,3), diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların bebeklerinin 9 tanesinde (%28,1) ve insülin tedavisi alan hastaların bebeklerinin 11 tanesinde (%35,5) postpartum süreçte yoğun bakım gereksinimi olmuştur.

Kontrol grubuna ait gebelerin bebeklerinin 1 (%3,3) tanesi preterm doğum, 1 tanesi (%3,3) erken neonatal sepsis, 1 (%3,3) tanesi hiperbilirubinemi, 1 (%3,3) tanesi de RDS nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubuna ait bebeklerin 4 (%12,5) tanesi preterm doğum, 1 tanesi (%3,1) erken neonatal sepsis, 2 (%6,3) tanesi

hiperbiliribunemi, 1 (%3,1) tanesi de RDS nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir. İnsülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanmış hasta grubuna ait gebelerin bebeklerinin 3 (%9,7) tanesi preterm doğum, 1 tanesi (%3,2) erken neonatal sepsis, 1 (%3,2) tanesi hiperbiliribunemi, 4 (%12,9) tanesi de RDS nedeniyle yoğun bakım ünitesine kabul edilmiştir.

Araştırma kapsamında yer alan hasta grupları arasında postpartum süreçte gerçekleşen yenidoğan yoğun bakım gereksinimi durumu ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimine ait yatış nedenlerinden preterm doğum, erken neonatal sepsis, hiperbiliribunemi ve RDS sayıları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Tablo - 27: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Neonatal Sonuçlar Açısından; Doğum Sonrası Postpartum Fetal Komplikasyon Yaşanması Durumu ve Oluşan Komplikasyonların Gruplar Arasındaki Sıklığının Karşılaştırılması

		Kontrol Grubu	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	p değeri
Postpartum Fetal Komplikasyon *	Hayır	22 73,3%	15 53,6%	14 45,2%	0,075
	Evet	8 26,7%	13 46,4%	17 54,8%	
Yenidoğanın Geçici Takipne *	Yok	27 90,0%	21 75,0%W	18 58,1%	0,017
	Var	3 10,00%	7 25,00%	13 41,90%	
Erken Neonatal Sepsis **	Yok	28 93,3%	27 96,4%	27 87,1%	0,495
	Var	2 6,7%	1 3,6%	4 12,9%	
Hiperbiliribunemi **	Yok	27 90,0%	23 82,1%	27 87,1%	0,685
	Var	3 10,0%	5 17,9%	4 12,9%	
Respiratuvar Distress Sendromu **	Yok	30 100,0%	26 92,9%	27 87,1%	0,115
	Var	0 0,0%	2 7,1%	4 12,9%	

$p<0,05$, *Pearson Ki-Kare Analizi, **Fisher'in Kesin Ki-Kare Testi

Tablo 27’de “postpartum fetal komplikasyon” satırındaki verilerde “hayır” kategorisindeki veriler postpartum fetal komplikasyon görülmeyen bebek sayısını nicelerken, “evet” kategorisindeki veriler ise grup içerisinde yaşanan “postpartum toplam fetal komplikasyon” sayısını nicellemektedir.

Araştırma kapsamına giren hastalardan kontrol grubuna ait hastaların bebeklerinde toplam 8 (%26,7), diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların bebeklerinde toplam 13 (46,4) ve insülin tedavisi alan hastaların bebeklerinde toplam 17 (%54,8) postpartum fetal komplikasyon gerçekleşmiştir.

Kontrol grubuna ait gebelerin bebeklerinde toplam 3 (%10) tane yenidoğanın geçici takipnesi, toplam 2 tane (%6,7) erken neonatal sepsis, toplam 3 (%10) tane hiperbilirubinemi komplikasyonları görülmüştür. Diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubuna ait gebelerin bebeklerinde toplam 7 (%25) tane yenidoğanın geçici takipnesi, toplam 1 tane (%3,6) erken neonatal sepsis, toplam 5 (%17,9) tane hiperbilirubinemi, toplam 2 (%7,1) tane RDS görülmüştür. İnsülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubuna ait gebelerin bebeklerinde toplam 13 tane (%41,9) yenidoğanın geçici takipnesi, toplam 4 tane (%12,9) erken neonatal sepsis, toplam 4 (%12,9) tane hiperbilirubinemi, toplam 4 (%12,9) tane RDS görülmüştür.

Araştırma kapsamında yer alan kontrol grubu, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubu ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubu arasında toplam postpartum fetal komplikasyon olması durumu ve erken neonatal sepsis, hiperbilirubinemi ve RDS komplikasyonları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p>0,05$).

Yenidoğanın geçici takipnesi komplikasyonunun görülme sayısı ise gruplara göre anlamlı farklılık göstermektedir ($p<0,05$). Yenidoğanın geçici takipnesi en yüksek oranda insülin kullanan hasta grubunda (%41,9) izlenirken, 2. sırada diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan grupta (%25) olduğu tespit edilmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi komplikasyonunun en az görüldüğü grubun ise kontrol grubu (%10) olduğu tespit edilmiştir.

Tablo - 28: Kontrol Grubu ve Hasta Gruplarına Ait Bebeklerin Postpartum Değerlendirmesinde 1. Dk APGAR Skoru ile 5. Dk APGAR Skoru Düzeylerinin Karşılaştırılması

		N	Ort.	Ss.	p değeri
APGAR Skoru (1. dk)	Kontrol Grubu	30	8,67	0,60	0,008
	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	7,63	1,66	
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	7,81	1,51	
APGAR Skoru (5. dk)	Kontrol Grubu	30	9,80	,40	0,004
	Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	9,22	1,00	
	İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	9,13	0,92	

Araştırmaya katılan gebelerin bebeklerinin 1. dk APGAR skorları ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiş olup, kontrol grubuna ait gebelerin bebeklerinde $8,67 \pm 0,60$, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde $7,63 \pm 1,66$, insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde ise $7,81 \pm 1,51$ 'dir. 5. dk APGAR skorları ise kontrol grubuna ait gebelerin bebeklerinde $9,80 \pm 0,40$, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde $9,22 \pm 1,00$ ve insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerin bebeklerinde ise $9,13 \pm 0,92$ olarak tespit edilmiştir. İki zaman diliminde yapılan skorlamada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır. 1 ve 5. dk APGAR skoru değerlerinde kontrol grubundaki hastalara ait değerlerin istatistiksel açıdan daha yüksek skorlarda olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$).

4.4 Hasta Gruplarına Ait Ultrason Sonuçlarının İncelenmesi

Tablo - 29: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus Peak Systolic Velocity Düzeylerinin Karşılaştırılması

Peak Systolic Velocity	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	73,26	12,47	0,332
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	67,72	24,45	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	66,74	15,52	

Kontrol grubu ile GDM'nin bulunduğu gebelerde PSV değerleri incelendiğinde, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde PSV ortalaması ($67,72 \pm 24,45$), insülin kullanan gebelerde ($66,74 \pm 15,52$) ve kontrol grubuna ait gebelerde ise ($73,26 \pm 12,47$) olarak bulunmuştur. PSV değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Tablo - 30: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus End-diastolic Systolic Velocity Düzeylerinin Karşılaştırılması

End Diastolic Velocity	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	15,58	8,02	0,049
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	12,15	6,99	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	11,65	4,61	

Kontrol grubu ve GDM'nin bulunduğu gebelerde EDV değerleri incelendiğinde, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde EDV ortalaması ($12,15 \pm 6,99$), insülin kullanan gebelerde ($11,65 \pm 4,61$) ve kontrol grubuna ait gebelerde ise ($15,58 \pm 8,02$) olarak bulunmuştur. EDV değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,05$). Farklılığı test etmek için least significant difference (LSD) analizi sonucunda kontrol

grubunda gebelerin EDV değerlerinin, diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerden ve insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,049$).

Tablo - 31: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus Pulsatilite İndeksi Düzeylerinin Karşılaştırılması

Pulsatilite İndeksi	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	2,95	1,51	0,570
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	3,09	1,25	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	2,76	0,97	

Kontrol grubu ve GDM'li gebelerde PI değerleri incelendiğinde, PI değerlerinin ortalaması diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:32; $3,09\pm1,25$), insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:31; $2,76\pm0,97$) ve kontrol grubu gebelerde ise ($2,95\pm1,51$) olarak saptanmıştır. PI değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo - 32: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus Rezistif İndeks Düzeylerinin Karşılaştırılması

Rezistif İndeks	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	0,7723	0,13637	0,229
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	0,8113	0,09990	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	0,8148	0,07451	

Kontrol grubu ve GDM'li gebelerde RI değerleri incelendiğinde, RI değerlerinin ortalaması diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:32; $0,8113\pm0,09990$), insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:31;

0,8148±0,7451) ve kontrol grubu gebelerde ise (0,7723±0,13637) olarak saptanmıştır. RI değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo - 33: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus Stuart İnceksi Düzeylerinin Karşılaştırılması

S/D	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	5,89	3,01	0,637
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	6,53	2,86	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	6,34	2,18	

Kontrol grubu ve GDM'li gebelerde S/D değerleri incelendiğinde, S/D değerlerinin ortalaması diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:32; 6,53±2,86), insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde (n:31; 6,34±2,18) ve kontrol grubu gebelerde ise (5,89±3.01) olarak saptanmıştır. S/D değerlerine göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo - 34: Kontrol Grubu ve Hasta Grupları Arasında Fetal Aortik İsthmus Ortalama Akım Düzeylerinin Karşılaştırılması

TAMEAN	N	Ort.	Ss.	p değeri
Kontrol Grubu	30	13,12	6,81	0,317
Diyet & Hayat Tarzı Değişikliği Uygulayan Hasta Grubu	32	11,75	7,77	
İnsülin Kullanan Hasta Grubu	31	10,45	5,75	

Kontrol grubu ve GDM'li gebelerde TAMEAN değerleri incelendiğinde TAMEAN değerlerinin ortalaması diyet ve hayat tarzı değişikliğiyle kan şekeri

regülasyonu sağlanan gebelerde ($11,75 \pm 7,77$), insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanan gebelerde ($10,45 \pm 5,75$) ve kontrol grubu gebelerde ise ($13,12 \pm 6,81$) olarak saptanmıştır. TAMEAN değerlerinin ortalamalarına göre, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo - 35: Gestasyonel Diyabetes Mellitusu Bulunan Gebelerin Oral Glukoz Tolerans Testi Sonuçları, APGAR Skorları ve AoI Doppler Bulguları Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

		OGTT 0. Saat Açlık Kan Glukoz Düzeyi	OGTT 1. Saat Kan Glukoz Düzeyi	Tanı Sırasında HbA1c Düzeyi	Doğum Öncesi HbA1c Düzeyi	Postpartum 0. Saat Neonatal Kordon Kanı Glukoz Düzeyi	Postpartum 6. Saatte Beslenme Sonrası Ölçülen Neonatal Kapiller Kan Glukoz Düzeyi
Pik Systolic Velocity	r	-0,004	-0,132	-0,146	-0,104	0,036	0,378**
	p	0,976	0,302	0,253	0,417	0,779	0,002
End Diastolic Velocity	r	-0,174	-0,152	-0,069	-0,008	-0,029	0,106
	p	0,172	0,235	0,593	0,952	0,821	0,407
Pulsatilité İndeksi	r	-0,083	0,079	-0,041	-0,095	0,011	0,124
	p	0,517	0,538	0,751	0,460	0,930	0,333
Rezistif İndeks	r	0,130	0,119	-0,068	-0,046	0,062	0,129
	p	0,310	0,352	0,595	0,719	0,629	0,314
Stuart İndeksi	r	0,111	0,014	-0,074	-0,042	0,053	0,057
	p	0,385	0,914	0,564	0,746	0,678	0,658
Ortalama Akım Düzeyi	r	-0,091	-0,212	-0,123	-0,114	-0,017	0,213
	p	0,480	0,096	0,337	0,372	0,896	0,093
APGAR Skoru 1. dk	r	-0,134	-0,250*	-0,338**	-0,209	0,048	0,116
	p	0,297	0,048	0,007	0,100	0,710	0,363
APGAR Skoru 5. dk	r	-0,143	-0,284*	-0,404**	-0,291*	0,117	0,170
	p	0,264	0,024	0,001	0,021	0,363	0,182

Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebelerdeki AoI doppler parametreleri ile OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi ile 1. dk'daki APGAR skoru ($r = -0,250$; $p = 0,048$) ve 5. dk'daki APGAR skoru ($r = -0,284$; $p = 0,024$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Tanı sırasında Hb1Ac düzeyi ile 1. dk'daki APGAR skoru ($r = -0,338$; $p = 0,007$) ve 5. dk'daki APGAR skoru ($r = -0,404$; $p = 0,001$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Doğum öncesinde ölçülen Hb1Ac düzeyi ile 5. dk'daki APGAR 5. dk ($r = -0,291$; $p = 0,021$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Doğum öncesinde ölçülen Hb1Ac düzeyi ile PSV ($r = 0,378$; $p = 0,002$) düzeyi arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Bu araştırmadaki amacımız; GDM saptanmış gebelerde, AoI doppler değerinin nasıl değiştiğini ortaya koymaktır. T1DM'nin eşlik ettiği gebeliklerde fetoplasental vasküler patolojiler, büyük damar anomalileri, kardiyak anomaliler beklenebildiğinden; GDM bulunan gebelerde IUGG olmaksızın AoI doppler değerlerinin incelenmesi amacıyla bu tez çalışmasını yapmaktayız. Yapmış olduğumuz literatür araştırmamızda GDM bulunan gebeliklerde; AoI doppler sonuçlarıyla ilgili yeterli veri bulunmadığından bu tez çalışmasını gerçekleştirme ihtiyacı doğmuştur.

Aortik isthmus, sağ ventrikül ile sol ventrikül arasındaki tek arteriyel bağlantıdır. Bu, AoI kan akımı paterninin ventriküler çıkışlar arasındaki dengeyi yansıttığı ve plasental veya serebral vasküler sisteme ait vasküler empedanstaki farklılıklara dair kanıt sağladığı anlamına gelmektedir[282, 289, 304]. Bu nedenle, AoI'daki kan akım paterni, fetusta fetal hemodinamik bozulmanın ilerleyişinin güvenilir bir göstergesi olarak işlev görebilmektedir. AoI, üst (beyin dahil) ve alt (plasenta dahil) vücut dolaşimleri arasındaki arteriyel dönüm (birleşim) noktasını temsil eder. Bu nedenle AoI'daki kan akımı plasental ve serebral vasküler rezistans değişiminden dolayı etkilenir.

Lara Lehtoranta ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada, PGDM bulunan gebelerde daha sık oranda hipertansiyon, preeklampsi ve tiroid disfonksiyonu görüldüğünü bildirmiştir. Aynı çalışmada, PGDM bulunan gebelerin fetal miyokardiyal duvar kalınlıkları artmış ve kardiyak outputları azalmış, AoI ve VCI'daki PI değerlerinin yüksek olduğu ve ek olarak PGDM bulunan gebelerde kordon kanında N-terminal atrial natriuretic peptide (NT-proANP) ve N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) düzeylerinin artmış olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, fetal kardiyovasküler ve plasental vasküler yapıların oluşumunda önceden var olan maternal diyabetojenik ortamın olumsuz etkilere neden olduğunu düşündürmektedir. PGDM'li gebelerde diyabetojenik bir ortamda gelişen organogenezis ve fetal büyümenin plasental vasküler ve fetal kardiyovasküler etkileri düşünüldüğünde, hiperinsülinemi ve maternal hiperglisemik durumda gelişen vasküler patolojilere bağlı oluşan plasental

rezistans artışına bağlı oluşan vasküler yetmezlik nedeniyle miyokardiyal duvar kalınlığının kompensasyon olarak artması ve buna bağlı olarak NT-proBNP'nin yükselmesi, farklı diğer majör kardiyak anomali oluşumları ve fetal açıdan olumsuz sonuç anlamı taşıyan IUGG gelişimi beklenebilir[5].

Araştırmamızda kontrol grubu ile hasta gruplarının bulunduğu gebeler kıyaslandığında, fetal AoI'ya ait PSV, EDV, PI, RI ve S/D doppler bulgularının, değerlendirilen gebelerin bulunduğu gebelik haftasına ait referans aralıklarına göre normal aralıklarda veya anormal değere sahip olma sıklıkları incelendiğinde 3 grup arasında da anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. AoI doppler incelemelerinde PSV, PI, RI, S/D ve TAMEAN değerleri incelendiğinde anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Ancak; EDV değerlerinin hasta grubunda bulunan gebelerde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelendiğinde Karsdorp ve ark. yaptığı bir çalışmada AoI'nın doppler değerlendirmesinde ters akım varlığının veya diyastol sonu akım kaybı bulunmasının daha çok intrauterin gelişme geriliği ve preeklampsinin birlikte bulunduğu gebeliklerde izlendiği belirtilmiştir. Alfrevic ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada fetal AoI doppler bulgularının faydalı sonuçlarının araştırılması amacıyla elde edilen verilere göre AoI'da EDV kaybı bulunmasının obstetrik açıdan olumsuz sonuçları öngörmeye önemli bir indikatör olduğu vurgulanmıştır. Karsdorp ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada hipertansiyon ve IUGG bulunan gebelerde umbilikal arter doppler değerlendirilmesinde ters akım veya diyastol sonu akım kaybına rastlama olasılığının arttığını belirtmişlerdir. Tüm bunlara ek olarak da bu fetüsler için preterm doğum, perinatal mortalite ve neonatal morbidite risklerinin yüksek olduğunu öne sürmüşlerdir[305, 306]. Ek olarak araştırmamızda GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında da pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Bu durum PSV değerinin yüksek seyretmesinin de kötü glisemik kontrol indikatörü olabileceğini düşündürmektedir. Özetle GDM'nin intrauterin dönemin erken haftalarında maternal diyabet oluşturmadığı için fetal hemodinamikler açısından AoI doppler değerleri üzerinde belirgin bir etkisinin olmadığını tespit etsek de hasta gruplarında neonatal sonuçlar anlamlı sonuçlar elde ettiğimizden GDM kliniğinde izlenen EDV düşüklüğünün neonatal sonuçlar üzerinde etkisinin olduğunu ve kötü glisemik kontrol belirteci olarak laboratuvar verilerine ek olarak PSV takibinin de yapılabileceğini

düşünmekteyiz. Literatürü taradığımızda benzer bulgulara sahip çalışmalara rastlamadığımızdan bu aşamada çalışmamızın daha geniş popülasyonlarda yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda iyi glisemik kontrole sahip PGDM'u bulunan gebelerin dahi fetal interventriküler septum kalınlıklarının arttığı tespit edilmiştir. Bu nedenle gebeliğin erken dönemlerinde fetal neovaskularizasyon ve organogenezis üzerinde önceden var olan diyabetojenik ortamın etkisinin önemli olduğunu ve uzun süreli intrauterin takiplerde major fetal kardiyak anomalilere neden olmasa da AoI doppler sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz[5, 27, 28].

Araştırmamızda gruplar arası eşleştirilmiş tanımlayıcı hasta verileri, aynı araştırmacı tarafından aynı ultrason tekniği uygulama, sosyodemografik hasta eşleştirmesi ve tahmini fetal doğum ağırlıklarının yakın persentilde tutulması gibi metodoloji bulunduğundan EDV ve PSV verileriyle ilişkili anlamlı bulduğumuz sonuçlarımızın objektifliğinin yüksek olduğunu düşünmekteyiz. Elde edilen bu verilerin analizinin belirli standartlar çerçevesinde oluşturulabilmesi amacıyla da çalışmamızda hastalar arasında IUGG veya fetal makrozomi komplikasyonları dışlandığından doppler sonuçlarının fetal ağırlıktan etkilenmesini önlemek amacıyla, gruplar arasındaki ortalama tahmini fetal ağırlık eşleştirmesini kolaylaştırmak için AoI doppler değerlendirmesinin yapıldığı gebelik haftası dağılımları ve hafta ortalamaları da tüm gruplar arasında eşleştirilmiştir. Sonuç olarak AoI doppler değerlendirmesinin yapıldığı gebelik haftası her iki hasta grubunda da ortalama $37,33 \pm 2,03$ olarak bulunmuştur.

Araştırmaya katılan GDM'li gebelerin yaş ortalamalarının kontrol grubunda yer alan gebe kadınlardan anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuç literatürdeki veriler ile uyumaktadır. Yaş faktörünün gebeliklerde GDM için bir risk etkeni olduğu bilinse bile hangi yaştan sonra riskin daha fazla olduğuna dair kesin bir yargı söz konusu değildir. Fakat incelemelerde GDM görülen gebelerin %80'inin 25 yaş üstü olduğu belirtilmektedir[1]. Lara Lehtoranta ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada PGDM bulunan gebelerde yaş ile herhangi bir fetal kardiyovasküler

parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır[5].

Hasta grubu gebelerde gebelik haftası ortalamalarının preterm eylem nedeniyle 35,76 olmasının sebebi GDM'ye bağlı gelişen obstetrik komplikasyonlar olarak yorumlanabilir. Diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubunda 5 (%16, 5/31) hastada preterm eylem sonucu doğum gerçekleşmişken, insülin tedavisi alan hasta grubunda ise 7 (%23, 7/31) hastada preterm eylem sonucu doğum gerçekleşmiştir. Bu oran kontrol grubunda ise %3 (1/30) olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizlerimizde preterm doğum sayıları arasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmese de preterm doğum sayısındaki artış katsayısı literatürdeki veriler aynı doğrultuda bulunmuştur[19].

Çalışmamızda insülin kullanan gebelerde gravida ve parite seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir. Bu durum da gebelik ve doğum sayısındaki artışın insülin direncinin artışında bir risk faktörü olduğunu gösterebilir. Bu durum tarafımızca, hasta gruplarındaki hastaların önceki gebelikleri arasında metabolik kontrolünün yeterince sağlanamaması ve uygun hedef kiloya ulaşmadan yeniden gebeliğin oluşmasıyla ortalama VKİ'nin artmasına ek olarak çok sayıda gebelik öyküsünün bulunduğu kadınlarda maternal yaşın nulligravid kadınlara göre daha ileride olması sonucu insülin direncinde oluşan potansiyalizasyonun bir sonucu olarak yorumlanmıştır. Bu nedenle bu multigravid ve multipar hastaların gebelik döneminde ek insülin tedavisine ihtiyaç duyma ihtimallerinin artmış olduğu düşünülmektedir. Bu aşamadan sonra yapılacak olan benzer çalışmalarda hasta gruplarının primigravid kadınlardan seçilmesinin insülin gereksinimine neden olan farklılığın maternal yaş ve VKİ'ye bağlı olduğunu doğrular nitelikte olacaktır. Literatürde kabul görmüş mevcut güncel veriler gebelik yaşının ve obezitenin insülin rezistansını arttırdığı yönündedir[141-144].

Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre araştırmamızda bulunan hasta grubundaki gebelerin %42,8'inin obez olduğu ve obezite insidansının kontrol grubundaki gebelere göre anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Literatür incelemelerinde de görüldüğü üzere maternal obezite ve ileri anne yaşı GDM için bir risk etkenidir. Çalışma özgünlüğü açısından hasta gruplarındaki hastaların VKİ'leri ve yaşları eşleştirilmiştir. Literatürü doğrular nitelikte GDM'li gebelerin

sosyodemografik bilgilerinde yaş dağılımı 30 üzeri olup VKİ dağılımı obez sınıfına uyum sağlamaktadır. Literatüre göre VKİ artışı ile GDM görülme sıklığı arasında anlamlı ilişkiler vardır ve GDM'nin oluşması daha çok 25 yaşından sonra beklenir[5,20,21]. VKİ'nin arttığı gebeliklerde, VKİ'nin normal bulunduğu gebeliklere oranla insülin direnci görülme sıklığı daha fazladır. Obez gebelerde artış gösteren insülin salınımına karşı gelişen insülin direncinin tolere edilememesi ile GDM görülmektedir[307].

Çalışmamızda GDM tanısı olan gebelerin 75 gr OGTT 0. saat açlık kan glukoz düzeyi değerleri incelendiğinde tedavide insülin kullanan gebelerle (118,42±24,95), diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanan gebeler (95,56±13,63) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. İnsülin kullanan gebelerin OGTT 0. saat açlık kan glukoz düzeylerinin daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu durum OGTT'de 0. Saat kan glukoz düzeyinin yüksek olmasının tedavi ve takip sürecinde insülin gereksinimine ihtiyaç olunacağını erken tespitinde ve yorumlanmasında kullanılabilir. Gebelerin VKİ'sinin plazma glukoz değerleri ile ilişkisinin incelendiği bir araştırmada VKİ'deki bir birimlik artışın 75 gr OGTT'de 2. saat glukoz değerini 0,022 oranında artırdığı tespit edilmiş ve regresyon analizinde zayıf doğrusal bir ilişki olduğu bulunmuştur[308].

Alan araştırması yapıldığında Ekelund ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada HbA1c'nin %5,7'den büyük olmasının gebelikten sonraki 5 yıl içinde diyabet geliştirme riskini 4-6 kat arttırdığı bildirilmiştir[309]. Araştırmamızda GDM tanısı olan gebelerin, tanı esnasında ve doğum öncesinde HbA1c düzeylerinin hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir ($p<0,05$). Her iki HbA1c değeri analizlerinde de insülin kullanan hasta grubundaki düzeylerin daha yüksek olduğu anlaşılmıştır. Claesson ve ark. HbA1c testinin obstetrik açıdan daha az zararlı ve pratik olduğunu düşünseler de OGTT'nin GDM tanısında HbA1c testine göre daha duyarlı olduğunu belirtmişlerdir. Yapılan önceki araştırmalarda 3. trimesterde ölçülen HbA1c değerinin GDM tanısında kullanılabileceği öne sürülmüş olup postpartum süreçte diyabet gelişiminin de bir göstergesi olabileceği saptanmıştır[310, 311].

İnsülin kullanan GDM'li kadınların bebek doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ancak doğum sonrası ölçümler sonucu elde edilen değerler fetal makrozomi ve IUGG tanımlamalarına girmeyen normal persentil aralığında olduğundan patofizyolojik açıdan ilişki kurulmamıştır.

Araştırmamızda GDM'li gebelerin bebeklerinde postpartum süreçte 0. ve 6. saatlerde ölçülen serum kan glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmese de kontrol grubunda bulunan hastaların kontrollerinde neonatal hipoglisemi izlenmezken, diyetle kan şekeri regülasyonu sağlanan 8 hastanın (%25, 8/32) ve insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan 8 (%25,7, 8/31) hastanın bebeğinde postpartum 6. saatteki kontrollerinde neonatal hipoglisemi gelişmiştir. Hasta grubu; kontrol grubuna göre incelendiğinde neonatal hipoglisemi görülen hasta sayısının daha fazla olduğu görülmekte ve elde edilen veri literatüre uymaktadır[167-169]. Ek olarak çalışmamızda diyet ve yaşam tarzı değişikliğiyle kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların bebekleriyle insülin tedavisi ile kan şekeri regülasyonu sağlanan hastaların bebeklerinin 6. saatte ölçülen serum kan glukoz değerlerine göre yapılan araştırmamızda, neonatal hipoglisemi görülme insidansı arasında her iki hasta grubu arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Bu durum, GDM kliniğinin daha şiddetli başladığı insülin tedavisi başlanan hastalarla, hayat tarzı değişikliği sayesinde kan şekeri regülasyonu sağlanmış klinik olarak daha iyi başlangıca sahip hastalar arasında, tedavi seçenekleri değişse de kan şekeri regülasyonu sağlandığı sürece GDM'ye sahip olmanın neonatal hipoglisemi açısından GDM'de daha önemli bir etken olduğunu düşünmemize neden olmuştur. Cordero ve ark. yaptığı bir çalışmada ise kan şekeri regülasyonu iyi sağlanamamış hastalarda neonatal hipoglisemi insidansının sıklığının arttığı bildirilmiştir.

Araştırmamızda neonatal sonuçlar açısından kord pH değerleri incelendiğinde, GDM'li gebeler ile sağlıklı gebeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemekle birlikte kord pH değeri ortalamaları her 3 grupta da 7,34'tür. Alanda yapılan araştırmalar sonrasında kan gazları normlarımızın literatürle uyum sağladığı belirlenmiştir[312]. Lara Lehtoranta ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada PGDM'li gebelerde doğum sonrası ölçülen kord pH düzeylerinde anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu durum diyabet hastalığı bulunan gebelerde kord pH'sının farklı

komorbidetiler bulunmadığı müddetçe GDM nedeniyle direkt olarak etkilenmediğini düşündürmektedir[5].

Araştırmamızda, neonatal dönem sonuçlarının değerlendirilmesi açısından, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım gereksiniminin olup olmadığı ve yenidoğan yoğun bakım gereksinimine ait endikasyonların sayısı 3 grup arasında incelenmiştir. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen toplam hasta sayıları ile; Preterm doğum, erken neonatal sepsis, hiperbilirubinemi ve RDS endikasyonlarıyla yenidoğan yoğun bakım ünitesine kabul edilen hasta sayıları arasında 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Araştırmamızda neonatal sonuçlar açısından 3 grup arasında postpartum dönemde oluşan neonatal komplikasyonlar kaydedilmiş ve gruplar arası görülme sıklıkları karşılaştırılmıştır. Yapılan analizler sonucu araştırılan komplikasyonlardan olan hiperbilirubinemi, erken neonatal sepsis ve RDS'nin postpartum dönemde görülme sıklığı 3 grup arasında anlamlı farklılık göstermezken; yenidoğanın geçici takipnesinin görülme sıklığı 3 grup arasında da anlamlı farklılık göstermektedir. Her iki hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek oranda görülen bu durum en yüksek oranda (%54,8) insülin kullanan grupta, daha sonra ise diyet ve yaşam tarzı değişikliğiyle kan glukoz düzeyi regülasyonu sağlanmış hasta grubunda (%46) görülmekteyken; sağlıklı olan kontrol grubunda ise en az sayıda (%26,7) görülmektedir. GDM'nin yenidoğanın geçici takipnesi gelişiminde bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki veriler ile uyumaktadır. Bu durumun oluşumuna neden olan patofizyolojide, hiperglisemik ortamdan dolayı sürfaktan metabolizmasında oluşan bozulmanın olduğu öne sürülmektedir. Altunhan ve ark. yapmış olduğu çalışmada benzer sonuçlar elde edilmiştir[313].

Araştırmamızda Aol PI düzeyleri ile APGAR değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Literatürde yapılan farklı çalışmalarda farklı sonuçlar gözlenmiştir. Familiari ve ark. GDM'si bulunan 130 olgu takibi ile gerçekleştirdikleri prospektif bir çalışmada, medial serebral arter (MCA: Medial Cerebral Artery:) PI değerinin düşük APGAR skoru, fetal asidemi ve kötü perinatal sonuçlar için tek başına en yüksek prediktif değeri olan marker olduğunu belirtmiştir. Literatürü incelediğimizde antegrad akımın baskın olduğu AoI doppler eğrisindeki PI değerlerinin IUGG tanısında

kötü neonatal sonuçlar açısından MCA PI değeri kadar önemli bir indikatör olmadığını düşünmekteyiz[314]. Farklı bir çalışmada ise araştırmamıza paralel olarak Dantas ve ark. yapmış olduğu 115 GDM'li hastanın, 123 sağlıklı kontrol grubu gebeliği sonuçlarının karşılaştırıldığı vaka kontrol çalışmasında gruplar arasında fetal MCA PI değerleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır[315]. APGAR skorunun belirlenmesinde fetal merkezi sinir sistemi faaliyetlerinin dominant oluşu skor puanının yüksekliğini en çok etkileyen durum olduğundan incelenen vasküler yapıların bulunduğu bölgelerin farklı anatomik bölgelerde bulunuyor oluşundan dolayı özellikle MCA'nın merkezi sinir sisteminde oluşu göz önüne alındığında MCA PI değerinin APGAR skoru üzerinde daha spesifik bir indikatör olduğu düşünülmektedir. Kontrol grubunda bulunan gönüllülerin bebeklerinin 1. ve 5. dk APGAR skoru değerleri GDM'li kadınlara göre daha yüksek skorlara sahiptir ve çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum GDM'nin neonatal mortalite ve morbidite üzerine olumsuz etkilerinin bulunmasıyla açıklanabilir.

Çalışmamızda GDM bulunan gebelerdeki neonatal sonuçlara ait APGAR skorları ile OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri arasındaki ilişki incelendiğinde; OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). OGTT sonuçları ne kadar yüksek değerde olursa GDM kliniğinin daha ciddi seyredeceğini, postpartum fetal komplikasyonların daha sık yaşanacağını ve postpartum dönemde neonatal sonuçların da fetal iyilik hali açısından olumsuz yöne gideceğini düşünmekteyiz. Geniş çaplı literatür taraması yaptığımızda Ying Yu ve ark. OGTT 2. saat kan glukoz düzeyi sonuçlarının gebelikte APGAR skorları üzerine etkisinin olmadığı sonucuna ulaşan çalışmalarına rastlasak da OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi sonuçları ile APGAR skorlarının incelendiği bir çalışmaya rastlamadık[316]. Benzer şekilde GDM tanısı esnasındaki HbA1c düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ($r = -0,338$; $p = 0,007$) ve 5. dk'daki APGAR skorları ($r = -0,404$; $p = 0,001$) arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür ($p < 0,05$). Kan glukoz düzeyindeki regülasyon ne düzeyde bozulursa HbA1c düzeyleri de bir o kadar etkileneceğinden tespit edilen negatif yönde ilişkinin OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi sonuçları aynı paralellikte olması bize HbA1c'nin de diagnostik aşamadaki yüksekliğinin APGAR sonuçları üzerinde etkisi olacağını düşündürmektedir. Bu nedenle HbA1c yüksekliğinin seviyesinin GDM kliniğinin seyri açısından tanı ve takipteki yeri literatür tarafından belirlenmiş olsa da APGAR skorları

ile de ilişkisi açısından anlamlı bir prekürsör olarak rol alabileceğini düşünmekteyiz. Füchtenbusch ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada T1DM bulunan gebelerde ve HbA1c düzeyinin yüksek oluşunun olumsuz neonatal sonuçlarla ve düşük APGAR skorlarıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir. Mousavi ve ark. yapmış olduğu benzer bir çalışmada ise GDM taraması sırasında ölçülen HbA1c düzeyleri tanı alan GDM'li kadınların bebeklerinde doğum sonrası APGAR skorları arasında ilişkiye rastlanılmamıştır. Literatüre baktığımızda OGTT 1. saat kan glukoz düzeyi sonuçları ve HbA1c düzeylerinin neonatal dönemdeki APGAR skorları ile ilişkisine dair fazla sayıda yayın bulunmamaktadır. Elde ettiğimiz veriyi desteklemek adına literatürde daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır[317, 318].



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan gebeliklerde AoI doppler değerlerinin incelenmesi amacıyla yapmış olduğumuz bu çalışmada literatürde GDM’li gebeliklere ait AoI doppler sonuçlarıyla ilişkili yeterli veri bulunmadığından bu tez çalışmasını yapmış bulunmaktayız. Yapmış olduğumuz bu çalışmada istatistiksel olarak elde ettiğimiz anlamlı sonuçlar maddeler halinde aşağıda sunulmuştur:

1. Gestasyonel diyabetes mellitus bulunan ve uygun tedavi ile takip edilen gebelerde AoI doppler sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle EDV düzeyleri hariç diğer AoI doppler sonuçlarının gruplar arasında değişmediği tespit edilmiştir. Sonuç olarak GDM’si bulunan hasta gruplarındaki gebelerin AoI doppler sonuçları incelendiğinde EDV değerleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

2. Gestasyonel diyabetes mellitus tanısı bulunan gebelerde doğumdan önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

3. İnsülin kullanan GDM’li gebelerde OGTT 0. saat kan glukoz düzeyi sonuçları ile HbA1c’nin tanı aşamasında ve doğum öncesindeki düzeylerinin GDM öyküsü bulunmayan gebelere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edilmiştir.

4. Araştırmaya katılan GDM’li gebelerin yaş ortalamalarının ve VKİ’lerinin kontrol grubunda yer alan gebelerden anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

5. Obezite sıklığının GDM’li hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

6. Hasta grubundaki gebelerde doğum zamanı ortalamasının preterm eylem nedeniyle 35,76 olmasının sebebi GDM’ye bağlı gelişen obstetrik komplikasyonlar olarak yorumlanmıştır.

7. İnsülin kullanan gebelerde gravida ve parite seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir.

8. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre araştırmamızdaki gebelerin %46,2'sinin obez olduğu tespit edilmiştir ve GDM'li gebelerin VKİ değerlerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır.

9. Araştırmamızda GDM tanısı olan gebelerin 75 gr OGTT 0. saat açlık kan glukoz düzeyleri incelendiğinde tedavide insülin kullanan hasta grubunun sonuçlarının, diyet ve egzersiz programlarıyla kan şekeri regülasyonu sağlanan hasta grubunun sonuçlarından daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

10. Araştırmamızda GDM tanısı olan gebelerin, tanıda ve doğum öncesinde HbA1c düzeylerinin hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir. Her iki HbA1c değerinin de insülin kullanan hasta grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.

11. İnsülin kullanan GDM'li kadınların bebek doğum ağırlıkları anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur.

12. Araştırmamızda GDM'li gebelerin bebeklerinde postpartum süreçte 0. ve 6. saatlerde ölçülen serum kan glukoz değerleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmese de hasta gruplarına ait bebeklerde oluşan neonatal hipoglisemi insidansı kontrol gruplarına göre fazladır.

13. Araştırmamızda GDM bulunan hastaların bebeklerinde, postpartum süreçte yenidoğanın geçici takipnesi komplikasyonunun, neonatal takip sürecinde kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta görüldüğü tespit edilmiştir.

14. Çalışmamızda GDM bulunan gebelerdeki neonatal sonuçlara ait APGAR skorları ile OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri arasındaki ilişki düzeyi incelendiğinde; OGTT 1. saat kan glukoz düzeyleri ile 1. dk'daki APGAR skorları ve 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

15. Kontrol grubunda bulunan gönüllülerin 1. ve 5. dk APGAR skoru değerleri GDM'li kadınlarda daha yüksek skorlara sahiptir ve çalışmamızda da istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur.

16. Araştırmamızda GDM tanısı bulunan gebelerde 24-28. gebelik haftalarında tarama ve tanı dönemindeki Hb1Ac düzeyleri ile 1. dk APGAR skorları ve 5. dk APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

17. GDM tanılı gebelerde doğumdan hemen önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile 5. dk'daki APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur.

18. GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan hemen önce bakılan maternal serum Hb1Ac düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızın negatif yanlarına baktığımızda doppler sonuçlarına pulmoner arter değerlendirmesini de eklenebileceğini düşünmekteyiz. Bu sayede GDM bulunan gebeliklerde, pulmoner vasküler yataktaki rezistansın artmamasına bağlı olarak soldan sağa olan şantın değişmeyeceği sonucuna varılarak dolaylı yoldan AoI doppler parametrelerinin hasta grupları arasında neden değişmediğine dair elde ettiğimiz sonuçları güçlendirmiş olurduk.

Bu çalışmada IFI değeri normal sınırlarda bulunan, IUGR veya fetal makrozomi bulunmayan gebeler çalışmaya alınmıştır. Aynı sosyodemografik yapıya sahip ve benzer tanımlayıcı veriler ile eşleştirilmiş hasta gruplarına IUGR ve/veya fetal makrozomi komplikasyonları bulunan hastaların da dahil edilmesiyle çalışmanın obstetrik sonuçlarının genişletilebileceğini ve ortak yayınlar oluşacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışma kapsamına kordon kanı serumundan NT-proANP ve NT-proBNP düzeylerinin bakılması eklenerek, hasta gruplarındaki gebelerde, tanı anında ve doğum öncesinde HbA1c düzeyleri ile AoI doppler sonuçları arasında karşılaştırma da yapılabilirdi. Bu sayede GDM'nin AoI doppler sonuçları üzerine etkisi bulunmaksızın,

hemodinamik kompensasyon mekanizmalarında görevli hormonların düzeyini etkileyip etkilemediğinin daha iyi anlaşılabilceğini düşünmekteyiz. Literatürde PGDM bulunan gebeliklerde bu hormonların kordon kanı serum düzeylerinin arttığını bildiren yayınlar bulunmaktadır[5].

Bu çalışmada GDM'si bulunan ve uygun tedavi ile takip edilen gebelerde AoI doppler sonuçlarının kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesiyle EDV dışındaki diğer AoI doppler değerlerinin gruplar arasında değişmediği tespit edilmiştir. Bu durum GDM bulunan gebelerde AoI doppler değerlerinin belirgin olarak etkilenmediği sonucuna varmamızı sağlamıştır.

Araştırmamızda GDM tanısının koyulduğu dönemde ölçülen HbA1c değerleri ile 1. dk APGAR skorları ve 5. dk APGAR skorları arasında negatif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Sonuç olarak, HbA1c yüksekliğinin seviyesinin GDM kliniğinin seyri açısından tanı ve takipteki yeri literatür tarafından belirlenmiş olsa da APGAR skorları ile de ilişkisi açısından anlamlı bir prekürsör olarak rol alabileceğini düşünmekteyiz. Ancak; literatürde bu veriyi destekleyecek daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duymaktayız. Ek olarak GDM tanısı bulunan gebelerde doğumdan hemen önce bakılan maternal serum HbA1c düzeyleri ile AoI PSV düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki görülmüştür. Literatürde maternal serum kan glukoz düzeyleri ve PSV'ye yönelik araştırma yapıldığında ikisi arasındaki ilişkiyi tanımlayacak oldukça az veri bulunmaktadır. 2012 yılında Chen ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada GDM'li gebelerde fetal aortik PSV ve sol kardiyak output parametrelerini karşılaştırmışlar ve kan şekeri regüle olmayan hasta grubunda tüm gebelik haftalarında bu parametrelerin kontrol grubuna göre yüksek olduğu bulmuşlardır; kan şekeri regüle olan hasta grubuyla kontrol grubunu karşılaştırdıklarında ise bu sonuçların yalnızca 28. gebelik haftası ve üzerinde yüksek olduğu görülmüştür[319]. Aynı çalışmada aorta, AoI bölgesinden değerlendirilmediğinden, bu iki verinin doğruluğunun araştırılması için benzer çalışmaların daha geniş popülasyonlara uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Lara Lehtoranta ve ark. yaptığı bir çalışmada neonatal dönemdeki kalp sorunlarında ve PGDM bulunan gebeliklerde fetal kordon kanına ait NT-proANP ve NT-proBNP düzeylerinin artmış olduğunun yanısıra ve GDM'li gebelerde maternal serumda ANP ve BNP düzeylerinde de artış olduğu gösterilse de hayatın intrauterin evresindeki dönemde GDM bulunan gebeliklerdeki fetal natriüretik peptid düzeyleri ile

ilgili postpartum erken dönemde yapılan çalışmalar ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu nedenle T1DM ve GDM’li hasta gruplarının oluşturularak fetal natriüretik peptit düzeylerinin de eklenmesiyle birlikte AoI doppler sonuçlarının karşılaştırılması metodolojisine yönelik ileri çalışmaların yapılmasını önermekteyiz.

Gestasyonel diyabetes mellitusta yaşam tarzı değişikliği bazı hastalar üzerinde zorlayıcı olabilmekte ve hastaların tedavi süreçlerine olan adaptasyonları kolay olmayabilmektedir. Hastaların mevcut risk faktörlerinden dolayı rutin kontrollerinin sıklığının klinisyen tarafından artırılması ve rutin kontrollerine aksatmadan gelebilmesi, takip, tedavi ve diyet programlarını eş zamanlı yürütebilmesi için gereken ek zahmetlerden dolayı hastalar takiplerini aksatabilmektedir. Bu nedenle GDM’si bulunan gebelere; özellikle GDM açısından yüksek riske sahip hastalara, GDM’nin olumsuz sonuçları hakkında detaylı bilgi verilmelidir ve rutin takiplerine aksatmadan devam etmelerinin ani fetal kayıp riski gibi olumsuz birçok sonucun insidansını azaltacağı bilgilerinin verilmesi önerilir.

Covid-19’un gebelik döneminde kardiyovasküler, mikro ve makrovasküler dolaşım sistemi üzerindeki etkileri konusunda toplumlar arasında ortak bir konsensüs bulunmadığından; gebelik döneminde covid-19 enfeksiyonu geçiren tüm hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu nedenle covid-19 enfeksiyonu geçiren hastalar için bir kontrol grubu belirlenerek ayrı bir çalışma yapılmasının doğru olacağını düşünmekteyiz.

Gestasyonel diyabetes mellitus, gebelik sürecinde fetomaternal açıdan önemli bir risk teşkil etmektedir. Bu riskler PGDM sonucu oluşmuş risklere nazaran genellikle daha benign karakterde fetomaternal ve/veya obstetrik sorunlara neden olur. Gebeliğin ilerleyen süreçlerinde GDM’ye bağlı fetal ve maternal komplikasyonlar gelişebilir ve nadiren de olsa de novo gebelik kaybı da yaşanabilir.

Hasta gruplarındaki hastaların önceki gebelikleri arasındaki geçen sürenin kısa olması ve bu süreçte hastaların metabolik kontrolünün yeterince kontrol altında tutulmaması nedeniyle uygun hedef kiloya ulaşmadan yeniden gebeliğin oluşmasıyla hastaların VKİ ortalaması yükselmektedir. Bu durum hem gebelik yaşı hem de VKİ’ye bağlı insülin direncinin artmasına neden olacağından bu metabolik kısır döngünün

kırılması adına, postpartum süreçte, bu özelliklere sahip tüm hastalar aile planlamasına yönlendirilmeli ve gerekirse kontrasepsiyon metodları hakkında bilgilendirilmelidir. Postpartum süreçte T2DM gelişme riski bulunan tüm gebelere postpartum döneme yönelik hastaya özel hazırlanmış diyet ve egzersiz programlarına devam etmesi söylenmelidir ve risk faktörü bulunan tüm GDM’li gebelere postpartum süreçte kontrol amaçlı yeniden OGTT tarama testi uygulanmalıdır. Özet olarak GDM tanısı almış olan gebelere sonraki hamilelik süreçlerinde veya obstetrik dışı hayatlarının ilerleyen yıllarında T2DM ortaya çıkma riskinin artacak olduğu bilgisi verilmeli; egzersiz yapma, doğru beslenme, kilo kontrolü ve uzun dönemde metabolik takip yaptırmanın önemi vurgulanmalıdır.



7. EKLER

Ek-1: Sosyodemografik Veri Formu

Ek-2: Bilgilendirilmiş Onam Formu

Ek-3: Hasta Veri Toplama ve Takip Formu

Ek-4: Partograf

Ek-5: Etik Kurul Onay Formu

Ek-6: Tıpta Uzmanlık ve Eğitim Kurumu Onay Formu

Ek-7: Turnitin İntihal Raporu

Ek-8: Dijital Kopya (CD)

(Ek-1)

SOSYODEMOGRAFİK VERİ FORMU

Hastanın Adı Soyadı:

Tarih: .../.../.....

Yaş:

Telefon:

Mail Adresi:

Adres:
.....

Yaşadığı Yer :	Büyükşehir	[]	Şehir	[]
	İlçe	[]	Köy	[]
Sosyal Güvence :	Özel sağlık sigortası	[]	SGK	[]
	Yeşil Kart	[]	Yok	[]
Medeni Durum :	Evli	[]	Bekar	[]
	Eşi vefat etmiş	[]	Boşanmış	[]
Kaldığı Ev :	Kendisine ait	[]	Ailesine ait	[]
	Kira	[]		
Yaşadığı Ev :	Apartman dairesi	[]	Müstakil	[]
	Misafirhane-otel vb.	[]	Bakım evi	[]
	Diğer	[]		
Yaşama Ortamı :	Tek başına	[]	Eşiyle	[]
	Eşi ve çocuklarıyla	[]	Bakıcı ile	[]
Evcil Hayvan :	Var	[]	Yok	[]
				
Eğitim Durumu :	Okuryazar değil	[]	İlkokul	[]
	Ortaokul	[]	Lise	[]
	Üniversite	[]		
İşi :	Çalışmıyor	[]	Emekli	[]
	Masabaşı iş	[]	Fiziksel iş	[]
Gelir Düzeyi :	Asgari ücret altı	[]	Asgari ücret	[]
	Asgari ücretin 2 katı	[]	Asgari ücretin 2 katı	[]
	Asgari ücretin > 3 katı	[]		
Aile İçi Huzur Düzeyi :	İyi	[]	Orta	[]
	Kötü	[]		
Kendisine Ait Ulaşım Aracı :	Var	[]	Yok	[]

(Ek-2)

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

LÜTFEN BU FORMU OKUMAK İÇİN ZAMAN AYIRINIZ.

Ortalama okuma süresi 9 dk'dır.

Sizi Asist. Dr. Sarper SAPCI tarafından yürütülen, Doç. Dr. Zehra Vural YILMAZ tarafından denetlenen “Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerde, Fetal Aortik İsthmus Doppler İncelemesi” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın **neden ve nasıl yapılacağını ve yürütüleceğini bilmenizi sağlamak istiyoruz**. Bu nedenle bu formun okunarak anlaşılması büyük önem arz etmektedir. Şayet, anlayamadığınız ve sizin için anlaşılabilirliği açık olmayan şeyler varsa ya da daha fazla bilgi isterseniz **lütfen yalnızca Doç. Dr. Zehra Vural YILMAZ’a veya Asist. Dr. Sarper SAPCI’ya danışınız**.

Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra **herhangi bir anda koşul gerekmeksizin** çalışmadan **çıkma** hakkına sahipsiniz. **Çalışmamıza katılmanız için bu formu okuyup yazılı olarak onaylamanız yeterlidir**. Araştırmaya katılım için onay verdiğiniz takdirde, çalışma boyunca toplanan sosyodemografik verileriniz ve muayene süresince elde edilecek verileriniz yalnızca araştırmacılar tarafından kullanılacaktır. Çalışmaya katılımınız dahilinde size verilen **sosyodemografik veri formundaki** soruları yanıtlarken lütfen kimsenin baskısı veya telkini altında olmayınız.

A- Araştırmayla İlgili Bilgiler:

1- Araştırmanın Amacı: Tanı ve tarama amaçlı görüntüleme metotları ve doğum öncesi tarama testleri gebelik sürecinde gereklidir. Gebelikte tanısal ultrasonun güvenliği ve güvenilirliği yapılan bilimsel araştırmalarla sağlam bir şekilde belirlenmiştir. Gelişen ultrason teknolojisi ile yapılan incelemeler sayesinde gebelikte oluşan birçok durumun önceden tespiti mümkün kılınır hale gelmiştir.

Gebelikte boyunca annenin kan şekerinin düzenli olmaması ve yüksek olması, bebeğin (fetus) pankreasında büyümeye neden olur. Bu durum fetustaki kan şekeri düzeyinin yüksek olmasına neden olur. Fetal koyunlar üzerinde yapılan çalışmalar, annedeki kontrolsüz seyirli şeker hastalığının fetal kalbi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Annede tip 1 şeker hastalığının bulunduğu gebeliklerdeki ölü doğum sayısı, sağlıklı kadınların gebeliklerine göre dört kat fazla olduğu; doğum sonrasında oluşan erken bebek ölümü oranının ise iki kat fazla olduğu tespit edilmiştir. Fetal ölümün rahim içerisinde bulunan fetusun oksijensiz kalmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Fetustaki kan şekeri düzeylerinin yüksek seyretmesi fetusun büyüme hızını artırır. Dolayısıyla fetusun ihtiyaç duyduğu oksijen düzeyi de artmış olur. Ancak, tip 1 şeker hastalığı bulunan annelerin gebeliklerinden elde edilen sonuçlara göre fetusa oksijen sunumunda azalma ve oksijensizliğe duyarlılıkta artış tespit edilmiştir. Ek olarak kontrolsüz şeker hastalığı bulunan gebeliklerde fetus ve eşinde (plasenta) ciddi kalp ve damar hastalıkları oluşabileceği belirtilmiştir. Dolayısıyla bu gibi durumlarda ultrason ile fetustaki kan akım değerlerinin yakından incelenmesi doğum öncesi ve doğum sonrası oluşan ani bebek kayıplarının önüne geçmektedir.

İntrauterin gelişme geriliği (IUGG), ölü doğuma neden olabilen, fetus ve anne kaynaklı çoklu damar hastalıkları vs. anormalliklerinden kaynaklanabilen çok etkenli bir oluşumdur. Altta yatan sebebi ne olursa olsun, IUGG için kesin bir tedavi yoktur. Bu durumun yönetimi

erken doğum (prematüre) sonucu oluşan fetal sağkalım ihtimali ile doğum öncesi fetal kaybın gerçekleşmesi riskinin arasında bulunan dengeyi sağlamak için doğum zamanının en optimal noktada planlanmasına bağlıdır. Fetus ile plasenta arasındaki fetal kan dolaşımını temsil eden çeşitli damarların, ultrason ile incelemesi ile elde edilen verilerde öngörülebilir değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Göbek kordonu atar damarları (Umbilikal arter-UA) ve fetal beyni besleyen atar damarların ultrason ile değerlendirilmesinden elde edilen sonuçların, olumsuz gebelik sonuçlarını önceden tahmin ettikleri kanıtlanmıştır. Özellikle geç başlangıçlı IUGG durumunda daha sık sayıda obstetrik muayene ile doppler değerlendirmesine ihtiyaç duyulur.

Aortik isthmus (AoI); fetus kalbinden çıkan ve vücuda kan sunumu sağlayan ana atar damarın (aorta) bir bölümüdür. AoI'ya ait kan akışı değerlendirilmelerin, IUGG bulunan gebeliklerin değerlendirilmesinde potansiyel rolü olduğu ispatlanmıştır.

Şeker hastalığının eşlik ettiği gebeliklerde, kan şekeri kontrolü sağlanmadığı takdirde, fetusa oksijen sunumunda yetersizlik olduğu ve fetal kalp hastalıkları, fetal ve plasental damar hastalıkları olduğu anlaşılmıştır. AoI'nın ultrason ile değerlendirilmesinin IUGG takibinde ve doğum zamanı planlanmasında anlamlı olduğuna dair deliller de mevcuttur. Annede şeker hastalığı bulunan gebeliklerde, bazı büyüme faktörleri fetal kan dolaşımında yükseldiği için fetusun erken büyümesine neden olabilir ve fetusta bazı damar akımlarında anormalliklere neden olabilir. Bu çalışmanın anahtar noktası bu iki veri grubu üzerine dayanmaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız; gebelik nedeniyle şeker hastalığı oluşmuş ve bu durumun tespit edildiği gebelerde, fetal gelişimde IUGG gelişmemesine ve beklenmemesine rağmen, AoI'nın ultrason sonuçlarının hasta grupları arası nasıl değiştiğini ortaya koymaktır.

Araştırmamızdan beklenen faydalar, gebeliğe bağlı oluşan şeker hastalığı bulunan gebelerde IUGG beklenmese de AoI değerlendirmesinin ve muayene sonuçlarının gruplar arasında değişebileceğini ispatlamaktır. Dolayısıyla araştırmamızdan elde edilecek sonuçlar ile gebeliğe bağlı oluşan şeker hastalığı bulunan gebelerin takiplerinde AoI değerlendirmesinin ve muayene sonuçlarının ve oluşabilecek olumlu veya olumsuz fetal sonuçlar üzerine etkisi de ortaya koyulacaktır. Elde edilen sonuçların anlamlı çıkması dahilinde, çalışma literatür kapsamında geliştirilebilir ve gebeliğe bağlı oluşan şeker hastalığı bulunan gebelerin takibinde yeni belirteç (indikatör) olarak kullanılabilir.

2- Araştırmanın İçeriği: Araştırmamız, SBÜ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 22/05/2021 – 22/07/2021 tarihleri arasında yapılacaktır. Araştırmamızda, yapılan istatistiksel hesaplamalara toplamda 87 hasta bulunacaktır.

Gebeliğe bağlı oluşan şeker hastalığı bulunan gebelerde, IUGG olmaksızın AoI ultrason değerlerinin incelenmesi amacıyla yapmış olduğumuz bu araştırmanın benzeri literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle araştırmamız literatür bazında ilk çalışmadır.

Yapılan çalışmada kullanılan ana materyal ultrason cihazıdır ve hasta üzerinde olumsuz yan etkileri bulunmamaktadır. Kliniğimizde, gebeliğe yönelik poliklinik başvurularında hastalara ultrason ile değerlendirme rutin olarak uygulanmaktadır. Bu nedenle çalışmaya katılacak olan hastanın 32. haftadan sonra rutin poliklinik takiplerine aksatmadan gelmesi yeterlidir. Ek olarak kliniğimizde 32. haftaya kadar yapılacak olan gebelik takiplerinden elde edilen veriler ve sonuçlar hasta takip formundan elde edilen bilgilerle birleştirilecektir.

Çalışma süresi boyunca hastalar hiçbir ek bir muayeneye çağırılmayacaktır. Araştırma deneysel bir çalışma olmadığından araştırma boyunca tarafınıza yeni bir tedavi uygulanmayacaktır ve ek bir tetkik yapılmayacaktır. Uygulanan ve uygulanacak olan değerlendirmelerin tümü literatür kapsamlı olup gebelik süresince yapılan ve yapılması önerilen rutin takiplerimizden oluşmaktadır.

Hasta muayene esnasında değerlendirme boyunca bilgilendirilecektir. Ultrason ile yapılan ek değerlendirmenin sizin ve bebeğinizin açısından zararı bulunmamaktadır. Ultrason ile yapılacak olan değerlendirmenin süresi yaklaşık olarak 1 dakikadır.

Hastaların bu çalışmadaki sorumlulukları aşağıda listelenmiştir:

- Diyet ve egzersiz programı başlanan gebelerin, uygulanan tedavi protokollerine uyması gerekmektedir.
- İnsülin tedavisi ve gerekirse diyet programı başlanan gebelerin, uygulanan tedavi protokollerine uyması gerekmektedir.
- Hasta, rutin poliklinik kontrollerine aksatmadan gelmelidir.
- Hasta, çalışma doğruluğu ve güvenilirliği açısından özgeçmiş, tıbbi öykü ve sosyodemografik bilgiler yönünden hatalı bilgi vermemelidir.

Hastaların çalışmaya katılabilmesi için katılım kriterlerini sağlamış olması gerekir. Uygun bulunan hastaların çalışmaya katılabilmeleri için kendi istekleri ve onayları yeterlidir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalara, çalışma içeriği detaylı olarak araştırmacılar tarafından anlatılacaktır.

Hasta bu onam formunu okuyup form üzerinde bulunan metin bölgelerini doldurduktan sonra çalışma hastası olarak çalışmaya dahil edilir. Katılan katılımcı hiçbir koşula bağlı kalmaksızın çalışmadan ayrılabilir. Çalışmadan çıkma hakkı çalışma süresince herhangi bir zamanda kullanılabilir. Hastanın araştırmaya katılımının sona erdirilmesini gerektirecek nedenler aşağıda belirtilmiştir:

- Hastanın rutin takiplerine ve kontrol muayenelerine gelmemesi
- Hastaya başlanan, diyet, hafif egzersiz ve tedavi protokollerine hastanın uyumsuzluğu ve uygunsuz kilo alımı bulunması
- Hastanın takiplerine farklı merkezde devam etmesi
- Doğumun farklı hastanede gerçekleşmesi
- Hastanın değerlendirmesi tamamlandıktan sonraki süreçte tespit edilen geçirilmiş fiziksel travma öyküsünün bulunması
- Çalışmaya dahil edilen hastalarda sonradan tespit edilmiş veya gelişmiş fetal/plasental yapısal veya genetik problem tespit edilmesi
- Çalışmaya dahil edilen hastanın takiplerinde covid-19 enfeksiyonu geçirmesi
- Hastanın daha sonradan araştırmacılar tarafından belirlenmiş hariç tutma kriterlerinden birine sahip olması

Çalışmaya dahil edilen hastanın araştırmacılar tarafından çalışmadan çıkarılması durumunda hastaya çalışmadan çıkarıldığına dair bilgi verilecektir.

Verileriniz Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na uygun olarak saklanacaktır. Hastanemizde kullanılan veri paylaşım programları yalnızca yetkili kişilerin kullanıcı adı ve şifresi ile açılmaktadır. Muayene ile ilgili verilerinize yalnızca hastanede çalışan ve muayene bilgilerini görme yetkisi olan kişiler erişebilmektedir. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler

yalnızca araştırmacılar tarafından değerlendirilecektir 2. ve 3. şahıslar ile bilgi paylaşımında bulunulmayacaktır. Çalışmayı denetleyen kurumsal otoriteler, izleyiciler, etik kurul ve diğer sağlık otoritelerinin orijinal tıbbi kayıtlara erişimi bulunabilir. Bu form katılımcı tarafından okunup onaylandığı takdirde, katılımcı bu erişime de izin vermiş sayılır. Araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde katılımcının kimliği araştırmacılar tarafından saklı tutulacaktır. Muayene esnasında sesli veya görüntülü kayıt yapılmayacaktır.

Çalışma süresince tarafınızdan, maliyet oluşturan ek bir ücret ve maddi bedel talep edilmeyecektir. Çalışmanın kapsamı gönüllülük esaslı olduğundan tarafınıza herhangi bir maddi ödemede bulunulmayacaktır.

B- Çalışmaya Katılım Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce katılımcıya verilmesi gereken bilgileri okudum, katılmam istenen çalışmanın kapsamını, amacını ve gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen araştırmacı tarafından yapıldı, soru sorma ve tartışma imkânı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Tarafıma çalışmanın olası sonuçları ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Bu çalışmayı istediğim zaman ve herhangi bir neden belirtmek zorunda kalmadan bırakabileceğimi ve bıraktığım takdirde herhangi bir olumsuzluk ile karşılaşmayacağımı anladım.

Onam formunu okudum ve anladım. Yapılan araştırmaya, kendi isteğimle, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum. (El yazısı ile yazılacak)

--

Katılımcının (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

(Varsa) Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin;

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Not: Bu form, iki nüsha halinde düzenlenir. Bu nüshalardan biri imza karşılığında gönüllü kişiye verilir, diğeri araştırmacı tarafından saklanır.

A) Hasta Bilgileri:

- Ad Soyad:
- Yaş:
- Protokol Numarası:
- Adres:

B) Hasta Grupları:

- ☐ Kontrol Grubu
- ☐ Diyetle Regüle Hasta Grubu
- ☐ İnsülin Kullanan Hasta Grubu

C) Özgeçmiş, Tıbbi Öykü ve (varsa) Geçmiş Obstetrik Öykü:

- Boy:
- Kilo:
- Vücut Kitle İndeksi:

D) Obstetrik Bilgiler-1:

- | | | |
|---------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| • Gravida: | • Parite: | • Abortus: |
| • Yaşayan Çocuk Sayısı: | • Son Adet Tarihi: | • Gebelik Haftası: |
| • Antenatal Takip Sayısı: | • Doğum Haftası: | |
| • Müdahaleli Doğum: | Evet ☐ | Hayır ☐ |
| • Yapılan Müdahaleler: | | |

- | | | |
|-------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| • Doğum Şekli | ND ☐ | C/S ☐ |
| • Sezaryen Endikasyonu: | | |

D) Obstetrik Bilgiler-2:

- Fetal Doğum Komplikasyonları:
- Maternal Doğum Komplikasyonları:
- Postpartum Maternal Komplikasyonlar:

E) Laboratuvar Tetkikleri:

- HbA1c (Tanı Anı):
- HbA1c (Doğum Öncesi):
- OGTT 1:
- OGTT 2:
- Kord Kanı pH:
- Kord Kanı Glukoz Düzeyi (PP 0. Saat):
- Yenidoğan 6. Saat Serum Kan Glukoz Düzeyi (Emzirme Sonrası):

F) Ultrasonografi Bulguları (AoI Doppler):

- PSV:
- EDV:
- PI:
- RI:
- S/D:
- TAMEAN:

G) Neonatal Bulgular ve Takip Süreci:

- 1. Dk APGAR Skoru:
- 5. Dk APGAR Skoru:
- Postpartum Fetal Komplikasyonlar:
- Postpartum Müdahale & Tedavi:

Yoğun Bakım Gereksinimi

Var ☐

Yok ☐

Yoğun Bakıma Yatış Endikasyonları:

☐ Hasta çalışmadan çıkarılmıştır.
Gerekçe:

(Ek-4)

PARTOGRAF			
Hasta Adı Soyadı:	Gravida:	Parite:	Protokol No:
Yatış Tarihi:	Başvuru Saati:	Membran Ruptürü: saat	

Fetal Kalp Atım Hızı

200
190
180
170
160
150
140
130
120
110
100
90
80

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Amniyon Sıvısı

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Serviks Açıklığı

10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Uyarı Müdahale

Baş Seviyesi

3
2
1
0
-1
-2
-3

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

Kontraksiyon Süresi

5
4
3
2
1
0

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12

İzlem Yapanın Adı Soyadı:

İzlemi Devir Alanın Adı Soyadı:

Başlama Saati:

Başlama Saati:

(Ek-5)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU GEBELERDE, FETAL AORTİK İSTHMUS DOPPLER İNCELEMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/06-181
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H. BABÜR CAD. NO:44 (06080)ALTINDAĞ /ANKARA
	TELEFON	0312 305 61 83
	FAKS	---
	E-POSTA	suetikkurul@hotmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. ZEHRA VURAL YILMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	SBÜ. ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	DOÇ. DR. ELİF YILMAZ			
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İnvitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
Diğer ise belirtiniz. UZMANLIK TEZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Prof. Dr. Can D. Karacan
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU GEBELERDE, FETAL AORTİK İSTHMUS DOPPLER İNCELEMESİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2021/06-181

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
	DİĞER:	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2021-181	Tarih: 02.06.2021				
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF. DR. CAN DEMİR KARACAN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım	
Prof. Dr. Can Demir KARACAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. İlknur BOSTANCI	Çocuk İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Saliha ŞENEL	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐
Prof. Dr. Aysegül ZENCİROĞLU	Yenidoğan	SBÜ ANKARA DR.SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐

Prof. Dr. Can Demir KARACAN
Etik Kurul Başkanı
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSLU GEBELERDE, FETAL AORTİK İSTHMUS DOPPLER İNCELEMESİ					
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU		2021/06-181					
Prof. Dr. Ayşe KARAMAN	Çocuk Cerrahisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Prof. Dr. Şenay SAVAŞ ERDEVE	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Melikşah KESKİN	Çocuk Endokrinoloji	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Fatma Nur ÖZ	Çocuk Enfeksiyon	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Ali FETTAH	Çocuk Hematolojisi ve Onkolojisi	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Doç. Dr. Elif YILMAZ	Kadın Hastalıkları ve Doğum	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☐	K ☒	E ☒	H ☐	E ☐
Doç. Dr. Leyla AYDIN	Fizyoloji	ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Uzm. Dr. Murat BÜYÜKŞEKERCİ	Farmakoloji	ANKARA MESLEKİ VE ÇEVRESEL HASTALIKLARI HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒
Dr. Öğretim Üyesi Hülya ŞİRİN	Halk Sağlığı	ANKARA GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Aysun ÖZDEMİR SOYDAN	Avukat	ANKARA İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒
Kenan AKŞİN	Sivil Savunma Sorumlusu	SBÜ ANKARA DR.SAMI ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒

*:Toplantıda Bulunma
 Prof. Dr. Can Demir KARACAN
 Etik Kurul Başkanı
 İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

(Ek-6)



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve
Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi



Sayı : 2021/4-22
Konu: Tez Hk.

...../...../2021

DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU
08/04/2021 tarihinde saat 14:00' da toplanarak aşağıdaki kararı almıştır.

Hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olarak görev yapmakta olan Dr. Sarper SAPCI' nın Doç. Dr. Zehra VURAL YILMAZ danışmanlığında "Gestasyonel Diyabetes Mellituslu Gebelerde, Fetal Aortik İsthmus Doppler İncelemesi" başlıklı tez konusu, Hastanemiz Tıpta Uzmanlık Eğitimi Kurulunca uygun görülerek Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na onay için gönderilmiştir.

Not: Bütün Çalışma başvurularında Etik Kurul Onayı alınması gereklidir.

Prof. Dr. Dilek DİLİ

Doç. Dr. Elif YILMAZ
İlve

Doç/Dr. Şanlıay ŞAHİN

Prof. Dr. Nilde TUYGUN
Kurul Başkan Yardımcısı

Doç. Dr. A. Zülfikar AKELMA
Kurul Başkanı

(Ek-7)

İNTİHAL RAPORU TEZ 26.11.2021

ORIGINALITY REPORT

3%

SIMILARITY INDEX

2%

INTERNET SOURCES

1%

PUBLICATIONS

2%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

docplayer.biz.tr

Internet Source

<1 %

2

istanbulsaglik.gov.tr

Internet Source

<1 %

3

Submitted to Kahramanmaraş Sütçü İmam
University

Student Paper

<1 %

4

Submitted to Karabük Üniversitesi

Student Paper

<1 %

5

www.hindawi.com

Internet Source

<1 %

6

diyetisyenbasakgunay.wordpress.com

Internet Source

<1 %

7

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

Internet Source

<1 %

8

medcraveonline.com

Internet Source

<1 %

9

www.turkiyeklinikleri.com

Internet Source

<1 %

10	Submitted to Celal Bayar Üniversitesi Student Paper	<1 %
11	www.forumginekologiczne.pl Internet Source	<1 %
12	www.istanbulsaglik.gov.tr Internet Source	<1 %
13	pfizer.com.tr Internet Source	<1 %
14	Submitted to Marmara University Student Paper	<1 %
15	YILDIRIMTÜRK, Özlem, KILIÇGEDİK, Mehtap, TUĞCU, Aylin, EYTEKİN, Vedat and AYTEKİN, Saide. "Tip 2 diyabetli asemptomatik hastalarda mikroalbüminüri ile sol ventrikül fonksiyonları ve sessiz miyokart iskemisi arasındaki ilişki", Türk Kardiyoloji Derneği, 2009. Publication	<1 %
16	9lib.net Internet Source	<1 %
17	aysetugbasengel.com Internet Source	<1 %
18	library.cu.edu.tr Internet Source	<1 %

19	BAYDUR ŞAHİN, Serap, AYAZ, Teslime, İLKKILIÇ, Kadir, SEZGİN, Hacer and METE URAL, Ülkü. "Gestasyonel Diyabette İnsülin Tedavi Gereksinimini Artıran Risk Faktörleri", Fırat Üniversitesi, 2014. Publication	<1 %
20	www.acarindex.com Internet Source	<1 %
21	www.ncbi.nlm.nih.gov Internet Source	<1 %
22	www.selcukmedj.org Internet Source	<1 %

Exclude quotes Off
Exclude bibliography On

Exclude matches Off

8. KAYNAKLAR

1. Metzger, B.E., et al., *Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2007. 30(Supplement 2): p. S251-S260.
2. Getahun, D., et al., *Gestational diabetes in the United States: temporal trends 1989 through 2004*. Am J Obstet Gynecol, 2008. 198(5): p. 525.e1-5.
3. Derneği, T.E.v.M., *Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2019. 13: p. 23.
4. DODD, J.M., et al., *Screening for gestational diabetes: The effect of varying blood glucose definitions in the prediction of adverse maternal and infant health outcomes*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007. 47(4): p. 307-312.
5. Lehtoranta, L., et al., *Fetal cardiovascular hemodynamics in type 1 diabetic pregnancies at near-term gestation*. Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica, 2021. 100(2): p. 263-271.
6. Saudek, C.D., *Progress and promise of diabetes research*. JAMA, 2002. 287(19): p. 2582-2584.
7. Silverman, B.L., et al., *Impaired glucose tolerance in adolescent offspring of diabetic mothers: relationship to fetal hyperinsulinism*. Diabetes care, 1995. 18(5): p. 611-617.
8. F. Gary Cunningham, K.J.L., Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, Jeanne S. Sheffield, *Williams Obstetrics*. 2014. 24th Edition: p. 1125-1143.
9. Longo, D., et al., *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*. 2011: McGraw-Hill Education.
10. Ferrara, A., *Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective*. Diabetes care, 2007. 30(Supplement 2): p. S141-S146.
11. Feig, D.S. and V.A. Palda, *Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern*. The Lancet, 2002. 359(9318): p. 1690-1692.
12. Baraban, E., L. McCoy, and P. Simon, *Peer Reviewed: Increasing Prevalence of Gestational Diabetes and Pregnancy-Related Hypertension in Los Angeles County, California, 1991–2003*. Preventing chronic disease, 2008. 5(3).
13. *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care, 2012. 35 Suppl 1(Suppl 1): p. S11-63.
14. Diabetes, I.A.o. and P.S.G.C. Panel, *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes care, 2010. 33(3): p. 676-682.
15. Hewapathirana, N.M. and H.R. Murphy, *Perinatal outcomes in type 2 diabetes*. Curr Diab Rep, 2014. 14(2): p. 461.
16. Hopmans, T.E., et al., *[Increased risk of type II diabetes mellitus and cardiovascular disease after gestational diabetes mellitus: a systematic review]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2015. 159: p. A8043.
17. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2008. 358(19): p. 1991-2002.
18. Galindo, A., et al., *Outcome of fetuses in women with pregestational diabetes mellitus*. 2006.

19. Eidem, I., et al., *Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes*. Diabetologia, 2011. 54(11): p. 2771-2778.
20. *Practice Bulletin No. 173: Fetal Macrosomia*. Obstet Gynecol, 2016. 128(5): p. e195-e209.
21. Persson, M., et al., *Birth size distribution in 3,705 infants born to mothers with type 1 diabetes: a population-based study*. Diabetes Care, 2011. 34(5): p. 1145-9.
22. McFarland, M.B., C.G. Trylovich, and O. Langer, *Anthropometric differences in macrosomic infants of diabetic and nondiabetic mothers*. J Matern Fetal Med, 1998. 7(6): p. 292-5.
23. Durnwald, C., et al., *Evaluation of body composition of large-for-gestational-age infants of women with gestational diabetes mellitus compared with women with normal glucose tolerance levels*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. 191(3): p. 804-808.
24. Hay, W.W., *Care of the infant of the diabetic mother*. Current diabetes reports, 2012. 12(1): p. 4-15.
25. Bradley, R., K. Nicolaides, and J. Brudenell, *Are all infants of diabetic mothers "macrosomic"?* BMJ: British Medical Journal, 1988. 297(6663): p. 1583.
26. Ben-Haroush, A., et al., *Accuracy of a single fetal weight estimation at 29-34 weeks in diabetic pregnancies: can it predict large-for-gestational-age infants at term?* American journal of obstetrics and gynecology, 2007. 197(5): p. 497. e1-497. e6.
27. Sharma, D., et al., *Intrauterine growth restriction - part I*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016. 29(24): p. 3977-87.
28. Bernstein, P.S. and M.Y. Divon, *Etiologies of fetal growth restriction*. Clin Obstet Gynecol, 1997. 40(4): p. 723-9.
29. Johansen, M.N. and E. Garne, *[Maternal diabetes and congenital malformations]*. Ugeskr Laeger, 2005. 167(32): p. 2877-9.
30. Greene, M.F., et al., *First-trimester hemoglobin A1 and risk for major malformation and spontaneous abortion in diabetic pregnancy*. Teratology, 1989. 39(3): p. 225-31.
31. Macintosh, M.C., et al., *Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales, and Northern Ireland: population based study*. Bmj, 2006. 333(7560): p. 177.
32. Eriksson, U.J. *Congenital anomalies in diabetic pregnancy*. in *Seminars in fetal and neonatal medicine*. 2009. Elsevier.
33. Morgan, S.C., et al., *Oxidative stress during diabetic pregnancy disrupts cardiac neural crest migration and causes outflow tract defects*. Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology, 2008. 82(6): p. 453-463.
34. Feig, D.S., et al., *Diabetes in pregnancy outcomes: a systematic review and proposed codification of definitions*. Diabetes Metab Res Rev, 2015. 31(7): p. 680-90.
35. Ornoy, A., et al., *Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes*. Birth Defects Res C Embryo Today, 2015. 105(1): p. 53-72.
36. Baird, J. *The state of the art in diabetic pregnancy, diabetes Mellitus Pathophysiology and Therapy*. 1988. Springer Verlag, Bayer Symposium.
37. Landon, M.B., et al., *A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes*. N Engl J Med, 2009. 361(14): p. 1339-48.

38. Salvesen, D.R., M.J. Brudenell, and K.H. Nicolaides, *Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 1992. 166(4): p. 1287-93.
39. Jaeggi, E.T., J.C. Fouron, and F. Proulx, *Fetal cardiac performance in uncomplicated and well-controlled maternal type I diabetes*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. 17(4): p. 311-5.
40. Lauenborg, J., et al., *Audit on stillbirths in women with pregestational type I diabetes*. Diabetes care, 2003. 26(5): p. 1385-1389.
41. Salvesen, D.R., et al., *Fetal plasma erythropoietin in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus*. American journal of obstetrics and gynecology, 1993. 168(1): p. 88-94.
42. *ACOG Practice Bulletin Number 49, December 2003: Dystocia and augmentation of labor*. Obstet Gynecol, 2003. 102(6): p. 1445-54.
43. *Obstetric Care Consensus No. 1: Safe Prevention of the Primary Cesarean Delivery*. Obstetrics & Gynecology, 2014. 123(3): p. 693-711.
44. Shoham, I., et al., *Gestational diabetes complicated by hydramnios was not associated with increased risk of perinatal morbidity and mortality*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2001. 100(1): p. 46-9.
45. Biggio, J.R., Jr., et al., *Hydramnios prediction of adverse perinatal outcome*. Obstet Gynecol, 1999. 94(5 Pt 1): p. 773-7.
46. Pilliod, R.A., et al., *The risk of fetal death in nonanomalous pregnancies affected by polyhydramnios*. Am J Obstet Gynecol, 2015. 213(3): p. 410.e1-6.
47. Cardwell, M.S., *Polyhydramnios: a review*. Obstet Gynecol Surv, 1987. 42(10): p. 612-7.
48. Boylan, P. and V. Parisi, *An overview of hydramnios*. Semin Perinatol, 1986. 10(2): p. 136-41.
49. Dashe, J.S., et al., *Correlation between amniotic fluid glucose concentration and amniotic fluid volume in pregnancy complicated by diabetes*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 182(4): p. 901-904.
50. Hawthorne, G., *Maternal complications in diabetic pregnancy*. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2011. 25(1): p. 77-90.
51. Sibai, B.M. and O.A. Viteri, *Diabetic ketoacidosis in pregnancy*. Obstet Gynecol, 2014. 123(1): p. 167-178.
52. Kitabchi, A.E., et al., *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes*. Diabetes Care, 2001. 24(1): p. 131-53.
53. Pedersen, J., L. Mølsted-Pedersen, and B. Andersen, *Assessors of fetal perinatal mortality in diabetic pregnancy: analysis of 1,332 pregnancies in the Copenhagen series, 1946–1972*. Diabetes, 1974. 23(4): p. 302-306.
54. Guo, R.X., et al., *Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2008. 34(3): p. 324-330.
55. Chico, M., S. Levine, and D. Lewis, *Normoglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy*. Journal of Perinatology, 2008. 28(4): p. 310-312.
56. Grubu, U.D.K., *Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberi*. 2019, Türkiye Diyabet Vakfı. p. 87.
57. Landon, M.B., P.M. Catalano, and S.G. Gabbe, *Diabetes mellitus complicating pregnancy*. Gabbe's Obstetrics Essentials: Normal & Problem Pregnancies E-Book, 2018: p. 300.

58. Kitabchi, A.E., et al., *Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes*. Diabetes care, 2009. 32(7): p. 1335-1343.
59. Spotti, D., *Pregnancy in women with diabetic nephropathy*. J Nephrol, 2019. 32(3): p. 379-388.
60. de Boer, I.H., et al., *Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort*. Arch Intern Med, 2011. 171(5): p. 412-20.
61. Reutens, A.T., *Epidemiology of diabetic kidney disease*. Medical Clinics, 2013. 97(1): p. 1-18.
62. *Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus*. Jama, 2002. 287(19): p. 2563-9.
63. Vidaeff, A.C., E.R. Yeomans, and S.M. Ramin, *Pregnancy in women with renal disease. Part II: specific underlying renal conditions*. American journal of perinatology, 2008. 25(07): p. 399-405.
64. How, H.Y., et al., *Is early-pregnancy proteinuria associated with an increased rate of preeclampsia in women with pregestational diabetes mellitus?* American journal of obstetrics and gynecology, 2004. 190(3): p. 775-778.
65. Abe, S., *An overview of pregnancy in women with underlying renal disease*. American journal of kidney diseases, 1991. 17(2): p. 112-115.
66. Imbasciati, E., et al., *Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes*. American journal of kidney diseases, 2007. 49(6): p. 753-762.
67. Frank, R.N., et al., *Temporal variation in diabetic macular edema measured by optical coherence tomography*. Ophthalmology, 2004. 111(2): p. 211-217.
68. Bargiota, A., et al., *Diabetic papillopathy in pregnancy: a marker for progression to proliferative retinopathy*. Obstetrics & Gynecology, 2011. 118(2): p. 457-460.
69. Moloney, J.B. and M.I. Drury, *The effect of pregnancy on the natural course of diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 1982. 93(6): p. 745-56.
70. Aiello, L.M., *Perspectives on diabetic retinopathy*. Am J Ophthalmol, 2003. 136(1): p. 122-35.
71. *Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group*. Diabetes Care, 2000. 23(8): p. 1084-91.
72. Arun, C. and R. Taylor, *Influence of pregnancy on long-term progression of retinopathy in patients with type 1 diabetes*. Diabetologia, 2008. 51(6): p. 1041-1045.
73. Dyck, P.J., et al., *The prevalence by staged severity of various types of diabetic neuropathy, retinopathy, and nephropathy in a population-based cohort: the Rochester Diabetic Neuropathy Study*. Neurology, 1993. 43(4): p. 817-24.
74. Stamler, E.F., et al., *High infectious morbidity in pregnant women with insulin-dependent diabetes: an understated complication*. Am J Obstet Gynecol, 1990. 163(4 Pt 1): p. 1217-21.
75. Hill, J.B., et al., *Acute pyelonephritis in pregnancy*. Obstetrics & Gynecology, 2005. 105(1): p. 18-23.
76. Takoudes, T.C., et al., *Risk of cesarean wound complications in diabetic gestations*. American journal of obstetrics and gynecology, 2004. 191(3): p. 958-963.
77. Alvarez, J.R., et al., *Asymptomatic bacteriuria in pregestational diabetic pregnancies and the role of group B streptococcus*. American journal of perinatology, 2010. 27(03): p. 231-234.

78. Casey, B.M., et al., *Pregnancy outcomes in women with gestational diabetes compared with the general obstetric population*. Obstet Gynecol, 1997. 90(6): p. 869-73.
79. Yogev, et al., *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia*. Am J Obstet Gynecol, 2010. 202(3): p. 255.e1-7.
80. Bryson, C.L., et al., *Association between gestational diabetes and pregnancy-induced hypertension*. Am J Epidemiol, 2003. 158(12): p. 1148-53.
81. *ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia*. Obstet Gynecol, 2019. 133(1): p. 1.
82. Magee, L.A., et al., *Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary*. J Obstet Gynaecol Can, 2014. 36(5): p. 416-41.
83. Sibai, B.M., et al., *Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus*. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol, 2000. 182(2): p. 364-9.
84. McCance, D.R., et al., *Vitamins C and E for prevention of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes (DAPIT): a randomised placebo-controlled trial*. The Lancet, 2010. 376(9737): p. 259-266.
85. Temple, R., et al., *Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. 113(11): p. 1329-1332.
86. Spong, C.Y., et al., *Timing of indicated late-preterm and early-term birth*. Obstet Gynecol, 2011. 118(2 Pt 1): p. 323-333.
87. Piper, J.M., *Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test*. Semin Perinatol, 2002. 26(3): p. 206-9.
88. Bental, Y., et al., *Impact of Maternal Diabetes Mellitus on Mortality and Morbidity of Preterm Infants (24–33 Weeks' Gestation)*. Pediatrics, 2011. 128(4): p. e848-e855.
89. Cordero, L., et al., *Management of infants of diabetic mothers*. Arch Pediatr Adolesc Med, 1998. 152(3): p. 249-54.
90. Avery, M.E., *Surfactant deficiency in hyaline membrane disease: the story of discovery*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(4 Pt 1): p. 1074-5.
91. Demarini, S., et al., *Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study*. Obstet Gynecol, 1994. 83(6): p. 918-22.
92. Veille, J.C., et al., *Interventricular septal thickness in fetuses of diabetic mothers*. Obstet Gynecol, 1992. 79(1): p. 51-4.
93. Ullmo, S., et al., *Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study*. Eur Heart J, 2007. 28(11): p. 1319-25.
94. Way, G.L., et al., *The natural history of hypertrophic cardiomyopathy in infants of diabetic mothers*. J Pediatr, 1979. 95(6): p. 1020-5.
95. Maisels, M.J., et al., *Hyperbilirubinemia in the newborn infant > or =35 weeks' gestation: an update with clarifications*. Pediatrics, 2009. 124(4): p. 1193-8.
96. Rosenn, B., M. Miodovnik, and R. Tsang, *Common clinical manifestations of maternal diabetes in newborn infants: implications for the practicing pediatrician*. Pediatr Ann, 1996. 25(4): p. 215-22.

97. Peevy, K.J., S.A. Landaw, and S.J. Gross, *Hyperbilirubinemia in infants of diabetic mothers*. Pediatrics, 1980. 66(3): p. 417-9.
98. Widness, J.A., et al., *Direct relationship of antepartum glucose control and fetal erythropoietin in human type 1 (insulin-dependent) diabetic pregnancy*. Diabetologia, 1990. 33(6): p. 378-83.
99. Nesbitt, T.S., W.M. Gilbert, and B. Herrchen, *Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California*. Am J Obstet Gynecol, 1998. 179(2): p. 476-80.
100. Michael Weindling, A., *Offspring of diabetic pregnancy: short-term outcomes*. Semin Fetal Neonatal Med, 2009. 14(2): p. 111-8.
101. Gregory, K.D., et al., *Maternal and infant complications in high and normal weight infants by method of delivery*. Obstet Gynecol, 1998. 92(4 Pt 1): p. 507-13.
102. Fraser, A., et al., *Maternal diabetes in pregnancy and offspring cognitive ability: sibling study with 723,775 men from 579,857 families*. Diabetologia, 2014. 57(1): p. 102-109.
103. DeBoer, T., et al., *Explicit memory performance in infants of diabetic mothers at 1 year of age*. Developmental medicine and child neurology, 2005. 47(8): p. 525-531.
104. Krakowiak, P., et al., *Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders*. Pediatrics, 2012. 129(5): p. e1121-e1128.
105. McKinney, P.A., et al., *Perinatal and neonatal determinants of childhood type 1 diabetes. A case-control study in Yorkshire, UK*. Diabetes Care, 1999. 22(6): p. 928-932.
106. Knip, M., et al., *Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes: The TRIGR Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. 319(1): p. 38-48.
107. Finer, L.B. and M.R. Zolna, *Unintended pregnancy in the United States: incidence and disparities, 2006*. Contraception, 2011. 84(5): p. 478-485.
108. Kitzmiller, J.L., et al., *Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care*. Diabetes care, 2008. 31(5): p. 1060-1079.
109. Crowther, C.A., et al., *Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes*. N Engl J Med, 2005. 352(24): p. 2477-86.
110. Jensen, D.M., et al., *Microalbuminuria, preeclampsia, and preterm delivery in pregnant women with type 1 diabetes: results from a nationwide Danish study*. Diabetes care, 2010. 33(1): p. 90-94.
111. Sugimura, Y., et al., *Prevention of neural tube defects by loss of function of inducible nitric oxide synthase in fetuses of a mouse model of streptozotocin-induced diabetes*. Diabetologia, 2009. 52(5): p. 962-971.
112. Fouda, U.M., et al., *Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2013. 26(6): p. 571-575.
113. Roeder, H.A., T.R. Moore, and G.A. Ramos, *Insulin pump dosing across gestation in women with well-controlled type 1 diabetes mellitus*. American journal of obstetrics and gynecology, 2012. 207(4): p. 324. e1-324. e5.
114. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *ACOG practice bulletin no. 201: pregestational diabetes mellitus*. Obstetrics and gynecology, 2018. 132(6): p. e228-e248.
115. Lepercq, J., et al., *Factors associated with cesarean delivery in nulliparous women with type 1 diabetes*. Obstetrics & Gynecology, 2010. 115(5): p. 1014-1020.

116. Miaillhe, G., et al., *Factors associated with urgent cesarean delivery in women with type 1 diabetes mellitus*. *Obstetrics & Gynecology*, 2013. 121(5): p. 983-989.
117. Reece, E.A., *Diabetes-induced birth defects: what do we know? What can we do?* *Current diabetes reports*, 2012. 12(1): p. 24-32.
118. Jovanovic-Peterson, L., E.P. Durak, and C.M. Peterson, *Randomized trial of diet versus diet plus cardiovascular conditioning on glucose levels in gestational diabetes*. *Am J Obstet Gynecol*, 1989. 161(2): p. 415-9.
119. Jovanovic, L. and C.M. Peterson, *Management of the pregnant, insulin-dependent diabetic woman*. *Diabetes Care*, 1980. 3(1): p. 63-68.
120. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, *Pregestational diabetes mellitus. ACOG practice bulletin no. 60*. *Obstet Gynecol*, 2005. 105(3): p. 675-85.
121. Mukhopadhyay, A., et al., *Continuous subcutaneous insulin infusion vs intensive conventional insulin therapy in pregnant diabetic women: a systematic review and metaanalysis of randomized, controlled trials*. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2007. 197(5): p. 447-456.
122. Farrar, D., et al., *Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(6).
123. Combs, C.A., *Continuous glucose monitoring and insulin pump therapy for diabetes in pregnancy*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. 25(10): p. 2025-2027.
124. Murphy, H.R., et al., *Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial*. *Bmj*, 2008. 337.
125. Bantle, J.P., et al., *Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association*. *Diabetes Care*, 2008. 31 Suppl 1: p. S61-78.
126. Mark, B., et al., *The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus*. *ACOG Practice Bulletin*, 2013: p. 406-16.
127. Ignell, C., et al., *Trends in the prevalence of gestational diabetes mellitus in southern Sweden, 2003–2012*. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 2014. 93(4): p. 420-424.
128. Köşüş, A., N. Köşüş, and N.Ö. Turhan, *Gestational diabetes: comparison of the carpenter and the coustan thresholds with the new thresholds of Turkish women and implications of variations in diagnostic criteria*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2012. 25(6): p. 616-622.
129. Karcaaltincaba, D., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria*. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2009. 106(3): p. 246-249.
130. Oztas, E., et al., *Prediction of gestational diabetes mellitus by first trimester serum secreted frizzled-related protein-5 levels*. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016. 29(9): p. 1515-1519.
131. Bellamy, L., et al., *Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis*. *The Lancet*, 2009. 373(9677): p. 1773-1779.
132. Hoet, J.P., *Carbohydrate metabolism during pregnancy*. *Diabetes*, 1954. 3(1): p. 1-12.
133. Lakhtakia, R., *The history of diabetes mellitus*. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 2013. 13(3): p. 368.

134. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, T.v.İ.K., *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu*. 2018. 10. basım: p. 170.
135. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. Obstet Gynecol, 2018. 131(2): p. e49-e64.
136. Turok, D.K., S.D. Ratcliffe, and E.G. Baxley, *Management of gestational diabetes mellitus*. Am Fam Physician, 2003. 68(9): p. 1767-72.
137. Marquette, G.P., V.R. Klein, and J.R. Niebyl, *Efficacy of screening for gestational diabetes*. Am J Perinatol, 1985. 2(1): p. 7-9.
138. Jiwani, A., et al., *Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012. 25(6): p. 600-10.
139. Chiefari, E., et al., *Gestational diabetes mellitus: an updated overview*. J Endocrinol Invest, 2017. 40(9): p. 899-909.
140. Kanguru, L., et al., *The burden of diabetes mellitus during pregnancy in low- and middle-income countries: a systematic review*. Glob Health Action, 2014. 7: p. 23987.
141. Kim, C., et al., *Does frank diabetes in first-degree relatives of a pregnant woman affect the likelihood of her developing gestational diabetes mellitus or nongestational diabetes?* Am J Obstet Gynecol, 2009. 201(6): p. 576.e1-6.
142. Hedderson, M.M., et al., *Body mass index and weight gain prior to pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 2008. 198(4): p. 409.e1-7.
143. Carreno, C.A., et al., *Excessive early gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus in nulliparous women*. Obstet Gynecol, 2012. 119(6): p. 1227-33.
144. Hartling, L., et al., *Screening and diagnosing gestational diabetes mellitus*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2012(210): p. 1-327.
145. Danilenko-Dixon, D.R., et al., *Universal versus selective gestational diabetes screening: application of 1997 American Diabetes Association recommendations*. Am J Obstet Gynecol, 1999. 181(4): p. 798-802.
146. Korgun, E.T., et al., *Do glucose transporters have other roles in addition to placental glucose transport during early pregnancy?* Histochem Cell Biol, 2005. 123(6): p. 621-9.
147. Phelps, R.L., B.E. Metzger, and N. Freinkel, *Carbohydrate metabolism in pregnancy: XVII. Diurnal profiles of plasma glucose, insulin, free fatty acids, triglycerides, cholesterol, and individual amino acids in late normal pregnancy*. American journal of obstetrics and gynecology, 1981. 140(7): p. 730-736.
148. Lind, T., et al., *Insulin disappearance rate in pregnant and non-pregnant women, and in non-pregnant women given GHRIH*. European journal of clinical investigation, 1977. 7(1): p. 47-51.
149. Shao, J., et al., *Decreased insulin receptor tyrosine kinase activity and plasma cell membrane glycoprotein-1 overexpression in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes mellitus (GDM): evidence for increased serine/threonine phosphorylation in pregnancy and GDM*. Diabetes, 2000. 49(4): p. 603-10.
150. Handwerger, S. and M. Freemark, *The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2000. 13(4): p. 343-56.
151. Hod, M. and Y. Yogev, *Goals of Metabolic Management of Gestational Diabetes*. Is it all about the sugar?, 2007. 30(Supplement 2): p. S180-S187.

152. Di Cianni, G., et al., *Intermediate metabolism in normal pregnancy and in gestational diabetes*. Diabetes Metab Res Rev, 2003. 19(4): p. 259-70.
153. Butte, N.F., *Carbohydrate and lipid metabolism in pregnancy: normal compared with gestational diabetes mellitus*. Am J Clin Nutr, 2000. 71(5 Suppl): p. 1256s-61s.
154. Freemark, M., *Regulation of maternal metabolism by pituitary and placental hormones: roles in fetal development and metabolic programming*. Hormone Research in Paediatrics, 2006. 65(Suppl. 3): p. 41-49.
155. Freinkel, N., S.L. Dooley, and B.E. Metzger, *Care of the pregnant woman with insulin-dependent diabetes mellitus*. New England Journal of Medicine, 1985. 313(2): p. 96-101.
156. Herrera, E., et al., *Intermediary metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkel era*. Diabetes, 1991. 40 Suppl 2: p. 83-8.
157. Jovanovic, L. and C.M. Peterson, *Optimal insulin delivery for the pregnant diabetic patient*. Diabetes Care, 1982. 5 Suppl 1: p. 24-37.
158. Catalano, P.M., et al., *Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women*. Am J Obstet Gynecol, 1991. 165(6 Pt 1): p. 1667-72.
159. S., S.T.K., *Gebelik ve Diabetes Mellitus*. Endokrinoloji "temel ve klinik", 1996. 1: p. 501-512.
160. Kirwan, J.P., et al., *TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy*. Diabetes, 2002. 51(7): p. 2207-13.
161. Plagemann, A., *Maternal diabetes and perinatal programming*. Early Hum Dev, 2011. 87(11): p. 743-7.
162. Sheffield, J.S., et al., *Maternal diabetes mellitus and infant malformations*. Obstetrics & Gynecology, 2002. 100(5): p. 925-930.
163. Fadl, H.E., et al., *Maternal and neonatal outcomes and time trends of gestational diabetes mellitus in Sweden from 1991 to 2003*. Diabetic Medicine, 2010. 27(4): p. 436-441.
164. Mellitus, G.D., *American diabetes association publication*. Diabetes care, 2003. 26(supplement 1): p. S103-S105.
165. Cheng, Y.K.-Y., et al., *Use of birth weight threshold for macrosomia to identify fetuses at risk of shoulder dystocia among Chinese populations*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2013. 120(3): p. 249-253.
166. Luo, Z.-C., et al., *Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes*. The Journal of Clinical Endocrinology, 2012. 97(5): p. 1720-1728.
167. Cornblath, M., et al., *Controversies regarding definition of neonatal hypoglycemia: suggested operational thresholds*. Pediatrics, 2000. 105(5): p. 1141-1145.
168. Metzger, B.E., et al., *Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics*. Diabetes, 2008.
169. Leipold, H., et al., *Fetal hyperinsulinism and maternal one-hour postload plasma glucose level*. Obstetrics & Gynecology, 2004. 104(6): p. 1301-1306.
170. Egan, A.M., et al., *ATLANTIC-DIP: excessive gestational weight gain and pregnancy outcomes in women with gestational or pregestational diabetes mellitus*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2014. 99(1): p. 212-219.

171. Suresh, A., et al., *Comparison of maternal abdominal subcutaneous fat thickness and body mass index as markers for pregnancy outcomes: A stratified cohort study*. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2012. 52(5): p. 420-426.
172. Torloni, M., et al., *Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis*. Obesity reviews, 2009. 10(2): p. 194-203.
173. Stuebe, A.M., et al., *Maternal BMI, glucose tolerance, and adverse pregnancy outcomes*. American journal of obstetrics and gynecology, 2012. 207(1): p. 62. e1-62. e7.
174. Seidell, J.C. and K.M. Flegal, *Assessing obesity: classification and epidemiology*. British Medical Bulletin, 1997. 53(2): p. 238-252.
175. Agarwal, M.M., J. Punnonen, and G.S. Dhatt, *Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test*. Diabetes Res Clin Pract, 2004. 63(1): p. 73-4.
176. Altıntaş, Y., *Postprandial Reactive Hypoglycemia*. Sisli Etfal Hastan Tip Bul, 2019. 53(3): p. 215-220.
177. Metzger, B.E., et al., *International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy*. Diabetes Care, 2010. 33(3): p. 676-82.
178. Blumer, I., et al., *Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab, 2013. 98(11): p. 4227-49.
179. Avalos, G.E., L.A. Owens, and F. Dunne, *Applying current screening tools for gestational diabetes mellitus to a European population: is it time for change?* Diabetes Care, 2013. 36(10): p. 3040-4.
180. McIntyre, H.D., *Discovery, Knowledge, and Action—Diabetes in Pregnancy Across the Translational Spectrum: The 2016 Norbert Freinkel Award Lecture*. Diabetes Care, 2018. 41(2): p. 227-232.
181. Coustan, D.R., et al., *Maternal age and screening for gestational diabetes: a population-based study*. Obstet Gynecol, 1989. 73(4): p. 557-61.
182. Chevalier, N., et al., *Universal two-step screening strategy for gestational diabetes has weak relevance in French Mediterranean women: should we simplify the screening strategy for gestational diabetes in France?* Diabetes Metab, 2011. 37(5): p. 419-25.
183. ACOG Practice Bulletin. *Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes*. Obstet Gynecol, 2001. 98(3): p. 525-38.
184. Moyer, V.A., *Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement*. Ann Intern Med, 2014. 160(6): p. 414-20.
185. Alper Sönmez, M.K., *Gestasyonel Diyabet Güncel Tarama ve Tanı Yöntemleri*. Türkiye Klinikleri Endocrinology, 2010. 3(1): p. 1-5.
186. Jovanovic, L. and C.M. Peterson, *Screening for gestational diabetes. Optimum timing and criteria for retesting*. Diabetes, 1985. 34 Suppl 2: p. 21-3.
187. *Gestational Diabetes Mellitus*. Diabetes Care, 2004. 27(suppl 1): p. s88-s90.
188. Association, A.D., *2. Classification and Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care, 2017. 40(Supplement 1): p. S11-S24.

189. Caissutti, C., et al., *Are women positive for the One Step but negative for the Two Step screening tests for gestational diabetes at higher risk for adverse outcomes?* Acta Obstet Gynecol Scand, 2018. 97(2): p. 122-134.
190. Vandersten, J.P., et al., *NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus.* NIH Consens State Sci Statements, 2013. 29(1): p. 1-31.
191. Saade, G.R., *Expanding the screening for diabetes in pregnancy: overmedicalization or the right thing to do?* Obstet Gynecol, 2013. 122(2 Pt 1): p. 195-197.
192. Flores-le Roux, J.A., et al., *A prospective evaluation of neonatal hypoglycaemia in infants of women with gestational diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract, 2012. 97(2): p. 217-22.
193. Donovan, L., et al., *Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force.* Ann Intern Med, 2013. 159(2): p. 115-22.
194. TEMD, *Diyabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu.* 2019. 12: p. 171-84.
195. Ferrara, A., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus detected by the national diabetes data group or the carpenter and coustan plasma glucose thresholds.* Diabetes Care, 2002. 25(9): p. 1625-30.
196. TEMD, *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği.* 2018. 10: p. 171.
197. ADA, *Gestational Diabetes Mellitus Clinical Practise Recommendations.* Diabetes Care, 2002: p. 94-96.
198. Association, A.D., *Standarts of Medical Care in Diabetes - Clinical Practise Recommendations.* 2007. 30: p. 42-47.
199. de Veciana, M., et al., *Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy.* N Engl J Med, 1995. 333(19): p. 1237-41.
200. Hernandez, T.L., et al., *Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged?* Diabetes Care, 2011. 34(7): p. 1660-8.
201. Hartling, L., et al., *Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research.* Ann Intern Med, 2013. 159(2): p. 123-9.
202. *14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019.* Diabetes Care, 2019. 42(Suppl 1): p. S165-s172.
203. Moses, R.G., et al., *Can a low-glycemic index diet reduce the need for insulin in gestational diabetes mellitus? A randomized trial.* Diabetes Care, 2009. 32(6): p. 996-1000.
204. Artal, R., R. Wiswell, and Y. Romem, *Hormonal responses to exercise in diabetic and nondiabetic pregnant patients.* Diabetes, 1985. 34 Suppl 2: p. 78-80.
205. Dempsey, J.C., et al., *Prospective study of gestational diabetes mellitus risk in relation to maternal recreational physical activity before and during pregnancy.* American journal of epidemiology, 2004. 159(7): p. 663-670.
206. *SMFM Statement: Pharmacological treatment of gestational diabetes.* Am J Obstet Gynecol, 2018. 218(5): p. B2-b4.
207. *Practice Bulletin No. 137: Gestational diabetes mellitus.* Obstet Gynecol, 2013. 122(2 Pt 1): p. 406-416.

208. Association, A.D., *Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. Diabetes care, 2014. 37(Supplement 1): p. S81-S90.
209. Mathiesen, E.R., et al., *Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes*. Diabetes Care, 2012. 35(10): p. 2012-7.
210. Nicholson, W.K., et al., *Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes*. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), 2008(162): p. 1-96.
211. Langer, O., *Management of gestational diabetes: pharmacologic treatment options and glycemic control*. Endocrinol Metab Clin North Am, 2006. 35(1): p. 53-78, vi.
212. Price, N., C. Bartlett, and M. Gillmer, *Use of insulin glargine during pregnancy: a case-control pilot study*. Bjog, 2007. 114(4): p. 453-7.
213. Rosenberg, V.A., et al., *Intrapartum maternal glycemic control in women with insulin requiring diabetes: a randomized clinical trial of rotating fluids versus insulin drip*. American journal of obstetrics and gynecology, 2006. 195(4): p. 1095-1099.
214. Schwartz, R.A., et al., *Glyburide transport across the human placenta*. Obstet Gynecol, 2015. 125(3): p. 583-588.
215. Sénat, M.V., et al., *Effect of Glyburide vs Subcutaneous Insulin on Perinatal Complications Among Women With Gestational Diabetes: A Randomized Clinical Trial*. Jama, 2018. 319(17): p. 1773-1780.
216. Song, R., et al., *Comparison of glyburide and insulin in the management of gestational diabetes: A meta-analysis*. PLoS One, 2017. 12(8): p. e0182488.
217. Landi, S.N., et al., *Association of Long-term Child Growth and Developmental Outcomes With Metformin vs Insulin Treatment for Gestational Diabetes*. JAMA Pediatr, 2019. 173(2): p. 160-168.
218. Vanky, E., et al., *Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome*. Fertil Steril, 2005. 83(5): p. 1575-8.
219. Glueck, C., et al., *Metformin during pregnancy reduces insulin, insulin resistance, insulin secretion, weight, testosterone and development of gestational diabetes: prospective longitudinal assessment of women with polycystic ovary syndrome from preconception throughout pregnancy*. Human Reproduction, 2004. 19(3): p. 510-521.
220. Langer, O., et al., *A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus*. New England Journal of Medicine, 2000. 343(16): p. 1134-1138.
221. Conway, D., O. Gonzales, and D. Skiver, *Use of glyburide for the treatment of gestational diabetes: the San Antonio experience*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2004. 15(1): p. 51-55.
222. Moore, L.E., et al., *Metformin compared with glyburide in gestational diabetes: a randomized controlled trial*. Obstetrics & Gynecology, 2010. 115(1): p. 55-59.
223. Lurie, S., V. Insler, and Z.J. Hagay, *Induction of labor at 38 to 39 weeks of gestation reduces the incidence of shoulder dystocia in gestational diabetic patients class A2*. Am J Perinatol, 1996. 13(5): p. 293-6.
224. Melamed, N., et al., *Induction of labor before 40 weeks is associated with lower rate of cesarean delivery in women with gestational diabetes mellitus*. Am J Obstet Gynecol, 2016. 214(3): p. 364.e1-8.

225. Alberico, S., et al., *Immediate delivery or expectant management in gestational diabetes at term: the GINEXMAL randomised controlled trial*. Bjog, 2017. 124(4): p. 669-677.
226. Ryan, E.A. and R. Al-Agha, *Glucose control during labor and delivery*. Curr Diab Rep, 2014. 14(1): p. 450.
227. Gonen, R., D. Bader, and M. Ajami, *Effects of a policy of elective cesarean delivery in cases of suspected fetal macrosomia on the incidence of brachial plexus injury and the rate of cesarean delivery*. American journal of obstetrics and gynecology, 2000. 183(5): p. 1296-1300.
228. Woerle, H.J., et al., *Diagnostic and therapeutic implications of relationships between fasting, 2-hour postchallenge plasma glucose and hemoglobin A1c values*. Arch Intern Med, 2004. 164(15): p. 1627-32.
229. Cheung, N.W. and D. Helmink, *Gestational diabetes: the significance of persistent fasting hyperglycemia for the subsequent development of diabetes mellitus*. J Diabetes Complications, 2006. 20(1): p. 21-5.
230. Maser, R.E., et al., *Detection of subsequent episodes of gestational diabetes mellitus: a need for specific guidelines*. J Diabetes Complications, 2004. 18(2): p. 86-90.
231. O'Sullivan, J.B., *Body weight and subsequent diabetes mellitus*. Jama, 1982. 248(8): p. 949-952.
232. Kessous, R., et al., *An association between gestational diabetes mellitus and long-term maternal cardiovascular morbidity*. Heart, 2013. 99(15): p. 1118-1121.
233. Akinci, B., et al., *Prediction of developing metabolic syndrome after gestational diabetes mellitus*. Fertility and sterility, 2010. 93(4): p. 1248-1254.
234. Holmes, H.J., et al., *Likelihood of diabetes recurrence in women with mild gestational diabetes (GDM)*. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2003. 189(6): p. S108.
235. Kim, C., Y.J. Cheng, and G.L. Beckles, *Cardiovascular disease risk profiles in women with histories of gestational diabetes but without current diabetes*. Obstetrics and gynecology, 2008. 112(4): p. 875.
236. Getahun, D., M.J. Fassett, and S.J. Jacobsen, *Gestational diabetes: risk of recurrence in subsequent pregnancies*. American journal of obstetrics and gynecology, 2010. 203(5): p. 467.e1-467.e6.
237. Dawes, G., *The umbilical circulation*. American journal of obstetrics and gynecology, 1962. 84(11): p. 1634-1648.
238. Snarr, B.S., T.C. McQuinn, and A. Wessels, *50 - Cardiovascular Development*, in *Fetal and Neonatal Physiology (Fifth Edition)*, R.A. Polin, et al., Editors. 2017, Elsevier. p. 515-522.e2.
239. Clyman, R.I. and M.A. Heymann, *Pharmacology of the ductus arteriosus*. Pediatric Clinics of North America, 1981. 28(1): p. 77-93.
240. Hall, J.E.H.M.E.G.A.C., *Guyton and Hall textbook of Medical Physiology*. 2021. p. 1061-1070.
241. Paulsen, F. and J. Waschke, *Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol. 3, 15th ed., English/Latin: General Anatomy and Musculoskeletal System*. 2013. p. 24.
242. J., T., *Sound 3*. Grren and Co., 1985. 41.
243. Inc., W.F. Thomas Young. 2021; Available from: https://tr.wikipedia.org/wiki/Thomas_Young.
244. Donald, I., J. Macvicar, and T.G. Brown, *Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound*. Lancet, 1958. 1(7032): p. 1188-95.

245. Macdonald, A.S., *From first concepts to Diasonograph: The role of product design in the first medical obstetric ultrasound machines in 1960s Glasgow*. Ultrasound, 2020. 28(3): p. 187-195.
246. Society, T.B.M.U. Tom Brown. 2021; Available from: <https://www.bmus.org/information-about-bmus/honorary-members/mr-tom-brown/>.
247. J., M., *Down into the deep*. TIME, 1986. 128: p. 48-54.
248. Sifferlin, A. *HD Ultrasounds: 4D Imaging of Your Unborn Child is the Future*. 2013 [cited 2013 DECEMBER 19, 7:00 AM]; Available from: <https://time.com/3805926/hd-ultrasounds-4d-imaging-of-your-unborn-child-is-the-future/>.
249. Abramowicz, J., et al., *Bioeffects and safety of fetal ultrasound exposure: why do we need epidemiology*. Textbook of epidemiology in perinatology. New York, NY: Nova Science Publishers, Inc, 2010.
250. Evans, D.H. and W.N. McDicken, *Doppler ultrasound: physics instrumentation and clinical applications*. 1989: John Wiley & Sons Incorporated.
251. Shipp, T.D., D. Levine, and V. Barss, *Basic principles and safety of diagnostic ultrasound in obstetrics and gynecology*. UpToDate. Literature review April, 2016.
252. Tedesco, G.D., et al., *Reference ranges of fetal cardiac biometric parameters using three-dimensional ultrasound with spatiotemporal image correlation M mode and their applicability in congenital heart diseases*. Pediatric cardiology, 2017. 38(2): p. 271-279.
253. Hsieh, J., *Medical CT and Ultrasound: Current Technology and Applications*. Kapitel Image artifacts, cause and correction. Advanced Medical Publishing, 1995. 5: p. 4.
254. Edler, I., *Early echocardiography*. Ultrasound Med Biol, 1991. 17(5): p. 425-31.
255. Zalud, I. and F. Rocha, *Artifacts, pitfalls and normal variants*. Donald School J. Ultrasound Obstetrics Gynecology, 2012. 6(1): p. 1-8.
256. Lim, J.H., et al., *Ring-down artifacts posterior to the right hemidiaphragm on abdominal sonography: sign of pulmonary parenchymal abnormalities*. Journal of ultrasound in medicine, 1999. 18(6): p. 403-410.
257. Baad, M., et al., *Clinical significance of US artifacts*. Radiographics, 2017. 37(5): p. 1408-1423.
258. Woodard, T.L., A.O. Awonuga, and E. Puscheck, *Malignant transformation of endometrioma in a woman with a history of ovulation induction and in vitro fertilization*. Case reports in medicine, 2012. 2012.
259. Zeqiri, B., *Exposure criteria for medical diagnostic ultrasound: II. Criteria based on all known mechanisms:(NCRP Report No. 140) National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), 2002*. Ultrasound in Medicine and Biology, 2003. 29(12): p. 1809.
260. Shaw, G.M., et al., *Maternal illness, including fever, and medication use as risk factors for neural tube defects*. Teratology, 1998. 57(1): p. 1-7.
261. Edwards, M., *Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance*. Teratogenesis, carcinogenesis, and mutagenesis, 1986. 6(6): p. 563-582.
262. Edwards, M.J., R.D. Saunders, and K. Shiota, *Effects of heat on embryos and fetuses*. International journal of hyperthermia, 2003. 19(3): p. 295-324.
263. Sheiner, E. and J.S. Abramowicz, *A symposium on obstetrical ultrasound: is all this safe for the fetus?* Clinical obstetrics and gynecology, 2012. 55(1): p. 188-198.

264. BMUS, B., *guidelines for the safe use of diagnostic ultrasound equipment 2009*. 2014.
265. Nyborg, W.L., *Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review*. *Ultrasound in medicine & biology*, 2001. 27(3): p. 301-333.
266. Stratmeyer, M.E., et al., *Fetal ultrasound: mechanical effects*. *Journal of ultrasound in medicine*, 2008. 27(4): p. 597-605.
267. Nicolaides, K., et al., *PRINCIPIOS BASICOS*.
268. Torloni, M.R., et al., *Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2009. 33(5): p. 599-608.
269. Callen, P.W., *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology E-Book*. 2011: Elsevier Health Sciences.
270. Abramowicz, J., et al., *Safety Statement, 2000 (reconfirmed 2003) International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG)*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2003. 21(1): p. 100-100.
271. Abramowicz, J.S., *Ultrasound and autism: association, link, or coincidence?* *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2012. 31(8): p. 1261-1269.
272. Lee, W., et al., *Time-domain ultrasonography during pregnancy*. *J Ultrasound Med*, 1994. 13(6): p. 457-63.
273. Burns, P.N., *The physical principles of Doppler and spectral analysis*. *Journal of Clinical Ultrasound*, 1987. 15(9): p. 567-590.
274. Arias, F. and H. Retto, *The use of Doppler waveform analysis in the evaluation of the high-risk fetus*. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1988. 15(2): p. 265-81.
275. Lees, C., C.R. Deane, and G. Albaiges, *Making Sense of Obstetric Doppler Ultrasound: A Hands-on Guide*. 2003: Arnold.
276. Oates, C., *Cardiovascular haemodynamics and Doppler waveforms explained*. 2001: Cambridge University Press.
277. SONOSIF, <https://www.sonosif.com/clinical-apps/speed-and-direction-of-blood-flow/>. 2021.
278. Bhide, A., et al., *ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics*. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2013. 41(2): p. 233-239.
279. Kremkau, F.W., *Diagnostic ultrasound: principles and instruments*. 2002: Saunders.
280. Nomiya, M., et al., *Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2002. 19(2): p. 153-157.
281. Carvalho, J., *Re: Fetal aortic isthmus growth and morphology in late gestation*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2002. 20(1): p. 100-101.
282. Fouron, J.C., *The unrecognized physiological and clinical significance of the fetal aortic isthmus*. 2003, Wiley Online Library.
283. Ruskamp, J., et al., *Reference values for an index of fetal aortic isthmus blood flow during the second half of pregnancy*. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2003. 21(5): p. 441-444.

284. Del Rio, M., et al., *Doppler assessment of fetal aortic isthmus blood flow in two different sonographic planes during the second half of gestation*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2005. 26(2): p. 170-174.
285. Rizzo, G., et al., *Use of the 3-vessel view to record Doppler velocity waveforms from the aortic isthmus in normally grown and growth-restricted fetuses: comparison with the long aortic arch view*. Journal of Ultrasound in Medicine, 2008. 27(11): p. 1617-1622.
286. Ramaswamy, P., et al., *Enhanced coronary blood flow and abnormal blood flow in the aortic isthmus in severe fetal anemia*. Pediatric cardiology, 2004. 25(2): p. 157-159.
287. Fouron, J.-C., et al., *Flow velocity profile of the fetal aortic isthmus through normal gestation*. The American journal of cardiology, 1994. 74(5): p. 483-486.
288. Schmidt, K.G., N.H. Silverman, and A.M. Rudolph, *Phasic flow events at the aortic isthmus-ductus arteriosus junction and branch pulmonary artery evaluated by multimodal ultrasonography in fetal lambs*. American journal of obstetrics and gynecology, 1998. 179(5): p. 1338-1347.
289. Fouron, J.-C., et al., *Relationship between flow through the fetal aortic isthmus and cerebral oxygenation during acute placental circulatory insufficiency in ovine fetuses*. American journal of obstetrics and gynecology, 1999. 181(5): p. 1102-1107.
290. Fouron, J.-C., et al., *Correlation between prenatal velocity waveforms in the aortic isthmus and neurodevelopmental outcome between the ages of 2 and 4 years*. American journal of obstetrics and gynecology, 2001. 184(4): p. 630-636.
291. Fouron, J.-C., et al., *The relationship between an aortic isthmus blood flow velocity index and the postnatal neurodevelopmental status of fetuses with placental circulatory insufficiency*. American journal of obstetrics and gynecology, 2005. 192(2): p. 497-503.
292. Del Rio, M., et al., *Doppler assessment of the aortic isthmus and perinatal outcome in preterm fetuses with severe intrauterine growth restriction*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2008. 31(1): p. 41-47.
293. Hecher, K., et al., *Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2001. 18(6): p. 564-570.
294. Bonnin, P., et al., *Quantitative assessment of circulatory changes in the fetal aortic isthmus during progressive increase of resistance to umbilical blood flow*. Circulation, 1993. 88(1): p. 216-222.
295. Figueras, F., et al., *Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: longitudinal changes in ductus venosus and aortic isthmus flow*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2009. 33(1): p. 39-43.
296. Kennelly, M., et al., *Aortic isthmus Doppler velocimetry: role in assessment of preterm fetal growth restriction*. Prenatal Diagnosis: Published in Affiliation With the International Society for Prenatal Diagnosis, 2010. 30(5): p. 395-401.
297. Del Rio, M., et al., *Reference ranges for Doppler parameters of the fetal aortic isthmus during the second half of pregnancy*. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 2006. 28(1): p. 71-76.
298. Çetinkaya, E. and G. Ertem, *Ten tene temasın anne-preterm bebek üzerine etkileri: sistematik inceleme*. Hemşirelikte Eğitim ve Araştırma Dergisi, 2017. 14(2): p. 167-175.

299. Ehrenstein, V., *Association of Apgar scores with death and neurologic disability*. Clin Epidemiol, 2009. 1: p. 45-53.
300. Müdürlüğü, T.C.S.B.H.S.G., *Doğum Sonu Bakım Yönetim Rehberi*. 2018. Yayın No: 295.
301. Wilson, R.D., et al., *Guidelines for Antenatal and Preoperative care in Cesarean Delivery: Enhanced Recovery After Surgery Society Recommendations (Part 1)*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2018. 219(6): p. 523.e1-523.e15.
302. Pędziwiatr, M., et al., *Current status of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol in gastrointestinal surgery*. Medical Oncology, 2018. 35(6): p. 1-8.
303. BAŞGÖL, Ş. and Ü. OSKAY, *ANA ÇOCUK SAĞLIĞI HİZMETLERİNİN GELİŞTİRİLMESİNDE ANNE DOSTU HASTANE MODELİ*. Anadolu Hemşirelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi, 2014. 17(2): p. 125-129.
304. Mäkilä, K., P. Jouppila, and J. Räsänen, *Retrograde aortic isthmus net blood flow and human fetal cardiac function in placental insufficiency*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. 22(4): p. 351-7.
305. Alfirevic, Z. and J.P. Neilson, *Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analysis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. 172(5): p. 1379-1387.
306. Karsdorp, V., et al., *Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery*. The Lancet, 1994. 344(8938): p. 1664-1668.
307. Schwartz, R. and K.A. Teramo, *Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn*. Semin Perinatol, 2000. 24(2): p. 120-35.
308. Berntorp, K., et al., *The relative importance of maternal body mass index and glucose levels for prediction of large-for-gestational-age births*. BMC pregnancy and childbirth, 2015. 15(1): p. 1-8.
309. Ekelund, M., et al., *Prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus*. Diabetologia, 2010. 53(3): p. 452-457.
310. Claesson, R., et al., *HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus*. Primary care diabetes, 2017. 11(1): p. 46-51.
311. Megia, A., et al., *The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2012. 119(7): p. 891-894.
312. ŞENER, T., et al., *Komplikasyonsuz Gebeliklerde Umbilikal Kord Kan Gazı Değerleri ve Apgar Skorlarının Yenidoğan Morbiditesinin Belirlenmesindeki Tanısal Değeri*. Perinatoloji Dergisi, 1996. 4: p. 141-4.
313. Altunhan, H., et al., *The incidence of congenital anomalies associated with cleft palate/cleft lip and palate in neonates in the Konya region, Turkey*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2012. 50(6): p. 541-544.
314. Familiari, A., et al., *Fetal Doppler parameters at term in pregnancies affected by gestational diabetes: role in the prediction of perinatal outcomes*. Ultraschall in der Medizin-European Journal of Ultrasound, 2020. 41(06): p. 675-680.
315. Dantas, A.M., et al., *Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus*. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2019. 144(2): p. 174-179.

316. Yu, Y., et al., *Effect of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis*. The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2018. 31(12): p. 1632-1637.
317. Fuchtenbusch, M., et al., *APGAR scores are lower in offspring from mothers with type 1 diabetes—results from the BABY DIAB study*. Diabetologie und Stoffwechsel, 2007. 2(S 1): p. P201.
318. Mousavi, S.N., et al., *The Best Cut-Off Value for HbA1c as a Screening Tool in Iranian Women With Gestational Diabetes Mellitus*. J Family Reprod Health, 2017. 11(1): p. 37-42.
319. Chen, C., et al., *The impacts of maternal gestational diabetes mellitus (GDM) on fetal hearts*. Biomedical and Environmental Sciences, 2012. 25(1): p. 15-22.

