



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GESTASYONEL DİYABETİK OLGULARDA FETAL
BÜYÜMENİN GLİSEMİK KONTROL, FETAL
HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER VE FETAL KARDİYAK
REMODELİNG İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülay AZİMLİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ETLİK ŞEHİR HASTANESİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**GESTASYONEL DİYABETİK OLGULARDA FETAL
BÜYÜMENİN GLİSEMİK KONTROL, FETAL
HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER VE FETAL KARDİYAK
REMODELİNG İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Gülay AZİMLİ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Rahmi Sinan KARADENİZ

Yardımcı Tez Danışmanı

Doç. Dr. Kadriye YAKUT YÜCEL

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Yıllarca emek verdiğim tez çalışmamın oluşması aşamasında yoluma ışık tutan ve destekleriyle yanımda olan danışmanım Doç. Dr. Rahmi Sinan Karadeniz'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca kıymetli bilgi birikimini esirgemeyen ve tez sürecimde umutsuzluğa kapıldığım anlarda bana inanıp cesaretlendiren yardımcı tez danışmanım Doç. Dr. Kadriye Yakut Yücel'e,

Tecrübeleriyle destek olan ve bilimsel bilginin peşinden koşmamızı sağlayan Prof. Dr. Hüseyin Levent Keskin'e,

Tez çalışmam esnasında pratik ve teorik bilgileriyle yol gösteren Pediatrik Kardiyoloji Uzmanı Prof. Dr. Osman Yılmaz ve İç Hastalıkları Uzmanı Uzm. Dr. Zuhâl Köksal'a,

Her koşulda desteklerini hep hissettiğim; hayal edebileceğimden çok daha derin bir sevgi ve anlayışla yanımda olan ailem ve ailem bildiğim dostlarıma,

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

Dr. Gülay AZİMLİ

Ankara/2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR VE SİMGELER	iv
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS	2
2.1.1. Tanım ve Prevalans	2
2.1.2. Sınıflandırma	3
2.1.3. Risk Faktörleri	3
2.1.4. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi	3
2.1.5. Tarama ve Tanı	6
2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	11
2.1.6.1. Fetal kısa ve uzun dönem komplikasyonlar	12
2.1.6.2. Maternal kısa ve uzun dönem komplikasyonlar	21
2.1.7. Tedavi ve Yönetim	22
2.1.7.1. Maternal glisemik yönetim	22
2.1.7.2. Farmakolojik olmayan tedaviler	24
2.1.7.3. Farmakolojik tedaviler	25
2.1.7.4. Obstetrik yönetim ve doğumun planlanması	30
2.1.7.5. Doğum sonrası maternal takip	33
2.2. FETAL BÜYÜME	34
2.3. FETAL EKOKARDİYOĞRAFI VE KALPTE DÖRT ODACIK GÖRÜNÜMÜ	36
2.3.1. Fetal Kalpte Apikal Dört Odacık Görüntüsü	37
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	39
3.1. YÖNTEM	39

3.2. KONTROL VE HASTA GRUPLARI	39
3.2.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri.....	39
3.2.2. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri	39
3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	40
3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER.....	74
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	74
EK-2: HASTA TAKİP FORMU	77

KISALTMALAR VE SİMGELER

AC	: Abdominal Çevre
ACOG	: American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	: American Diabetes Association
AGA	: Appropriate for Gestational Age
BAL	: Bazal Apikal Uzunluk
BPD	: Biparietal Çap
CPR	: Serebroplasental Oran
CTCR	: Kardiyotorasik Çevre Oranı
DM	: Diyabetes Mellitus
DRGDM	: Diyetle Regüle Gestasyonel Diyabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
FL	: Femur Uzunluğu
GDM	: Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GLUT-4	: Glukoz Taşıyıcı-4
GSI	: Global Sferik İndeks
HAPO	: Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HC	: Baş Çevresi
hPL	: Human Plasental Laktojen
IADPSG	: The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups
IDF	: International Diabetes Federation
IGF-1	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü-1

IL-1β	: Interlökin-1 β
IL-6	: Interlökin 6
IVS	: İnterventiküler Septum
LGA	: Large for Gestational Age
LVSI	: Sol Ventriküler Sferik İndeks
MCA	: Middle Cerebral Artery
MVP	: Maximal Vertical Pocket
NDDG	: National Diabetes Data Group
NICHD	: Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development
NIH	: National Institutes of Health
NPH	: Nötral Protamin Hagedorn
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PGI2	: Prostrasiklin
PI	: Pulsatilite İndeksi
RVSI	: Sağ Ventriküler Sferik İndeks
S/D	: Sistol/Diyastol
SGA	: Small for Gestational Age
SI	: Sferik İndeks
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
TEMĐ	: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği
TFA	: Tahmini Fetal Ağırlık
TL	: Transvers Uzunluk
TNF-α	: Tömör Nekroz Faktör alfa
TxA2	: Tromboksan A2
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1:	Erken Gebelik Döneminde Diyabetes Mellitus Tarama Stratejileri.....	6
Tablo 2:	Aşık DM Tanı Kriterleri	7
Tablo 3:	IADPSG ve ADA Kriterlerine Göre 75 gram OGTT Eşik Değerleri	7
Tablo 4:	Carpenter-Coustan ve NDDG 100 g OGTT Eşik Değerleri	9
Tablo 5:	75 g ve 100 g OGTT Ön Koşulları	9
Tablo 6:	GDM Komplikasyonları	12
Tablo 7:	GDM Tanılı Hastalarda Antepartum Optimal Glisemik Hedefler	23
Tablo 8:	Sıklıkla Kullanılan İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri	29
Tablo 9:	GDM’de İnsülin Tedavi Şeması.....	30
Tablo 10:	GDM İle Komplike Gebelerin ACOG Doğum Zamanlaması Önerileri..	32
Tablo 11:	Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Doğum Sonrası Tarama.....	34
Tablo 12:	Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları.....	36
Tablo 13:	Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında Demografik Veriler, Ultrasonografik Ölçüm, Doppler Bulguları ve Glisemik Değerlerin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 14:	Hasta Gruplarında GDM Sınıflarının Dağılımı.....	49
Tablo 15:	Çalışma ve Kontrol Gruplarına Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	49
Tablo 16:	GDM Alt Grupları ve Kontrol Grubu Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	50
Tablo 17:	AGA GDM Grubunda GDM Sınıflarına Göre Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	52
Tablo 18:	LGA GDM Grubunda GDM Alt Sınıflarına Göre Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	52
Tablo 19:	GDM Alt Sınıfları Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması	53
Tablo 20:	GDM Olgularında HbA1c Değerleri İle Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin İlişkilerinin İncelenmesi	53

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: GDM’de Modifiye Pedersen Hipotezi ve Makrozomi Patofizyolojisi	15
Şekil 2: Fetal Kalp Apikal Dört Odacık Görünümü	38
Şekil 3: Umbilikal Arter Doppler Ölçümü.....	42
Şekil 4: MCA Doppler Ölçümü.....	42
Şekil 5: Kardiyotorasik Çevre Oranı Hesaplanması.....	43
Şekil 6: Fetal Kardiyak Geometrinin Belirlenmesi Amacıyla GSI, LVSI ve RVSI Ölçüm Yöntemleri.....	44
Şekil 7: Sol Ventriküler Sferik İndeks Ölçümü.....	45
Şekil 8: Sağ Ventriküler Sferik İndeks Ölçümü	45
Şekil 9: Global Sferik İndeks Ölçümü	46

ÖZET

Amaç: Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) ile komplike gebeliklerde fetal büyümenin; maternal glisemik kontrol, fetal doppler bulguları ve fetal kalpteki remodeling sürecine bağlı kardiyak morfolojik değişikliklerle olan ilişkisini belirlemek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tek merkezli olarak yürütülen prospektif kesitsel çalışmaya; gestasyonel yaşa göre 34 hafta ile 41 hafta arasında olan 159 gebe dahil edilmiştir. Bu kişilerden gebelik komplikasyonu olmayan 53 sağlıklı gebe kontrol grubuna alınmıştır. 75 gram veya 50 gram sonrasında yapılan 100 gram Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) ile GDM tanısı almış 106 gebe ise 2 eşit alt gruba ayrılmıştır. Tahmini fetal ağırlığı gestasyonel yaşla uyumlu olarak 10 ile 90 persentil arasında olan 53 GDM olgusu AGA (Aproprate for Gestational Age) GDM grubuna; tahmini fetal ağırlığı gestasyonel yaşa göre 90 persentil ve üzerinde olan diğer 53 GDM ile komplike olan gebeler ise LGA (Large for Gestational Age) GDM grubuna dahil edilerek çalışmada üç ayrı homojen grup oluşturulmuştur. Her bir hastanın demografik verileri sorgulanarak hastalara biyometrik ölçüm, en derin vertical tek cep amniyon ölçümü, fetal doppler ve fetal ekokardiyografi yapılmıştır. Hastaların kardiyak morfolojilerini belirlemek amacıyla kardiyotorasik çevre oranı (CTCR), interventriküler septum (IVS) kalınlık ölçümü, global sferik indeks (GSI), sol ventriküler sferik indeks (LVSI) ve sağ ventriküler sferik indeks (RVSI) değerleri ölçülmüştür. Bunlara ek olarak fetal hemodinamiyi saptamak amacıyla umbilikal arter doppler sistol/diyastol (S/D) ve pulsatilite indeksi (PI), orta serebral arter (MCA) doppler S/D ve PI ile serebroplasental oran (CPR) değerleri belirlenmiştir. Hastaların glisemik kontrol düzeylerini belirlemek amacıyla hemogloblin A1c (HbA1c) değeri çalışılmıştır. Elde edilen veriler gruplar arasında karşılaştırılarak GDM olgularında glisemik kontrol, fetal hemodinamik değişiklikler ve kardiyak yeniden yapılanma sürecinin fetal büyümeyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir.

Bulgular: Gruplar; gravida, parite, abortus sayısı ve gebelik haftaları açısından benzerdi ($p>0,05$). Fetal doppler bulguları, serebroplasental oran, en derin tek cep

amniyon mayii ölçümü ve hbA1c değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AGA ve LGA GDM grubundaki hastaların ultrasonografi anında saptanan vücut kitle indeksi (kg/m^2) değerleri; kontrol grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlendi ($p=0,004$). Çalışma ve kontrol grupları arasında kardiyotorasik çevre oranı açısından anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$). LGA GDM grubunda olanların interventriküler septum kalınlıkları; AGA GDM ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p<0,001$). GDM grubundaki hastaların GSI değerleri ($1,25\pm0,15$); kontrol grubuna ($1,26\pm0,16$) göre daha düşük olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). LGA GDM grubunda olanların GSI değerleri ($1,21\pm0,14$); AGA GDM grubunda olanların GSI değerlerine ($1,28\pm0,16$) göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p=0,047$). LVSI değerleri açısından GDM ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,751$). LGA GDM grubunun LVSI değerleri ($1,69\pm0,27$); AGA GDM grubunun LVSI değerlerine göre ($1,91\pm,33$) anlamlı düzeyde daha düşük olarak belirlendi ($p=0,001$). GDM grubundaki hastaların RVSI değerleri ($1,39\pm0,24$), kontrol grubunda olanlara göre ($1,63\pm0,26$) anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir ($p<0,001$). AGA ($1,43\pm0,26$) ve LGA ($1,35\pm0,22$); grubunda olanların RVSI değerleri; kontrol grubunda olanlara göre ($1,63\pm0,26$), anlamlı düzeyde daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,001$). GDM olgularında; HbA1c değerleri ile fetal kardiyak morfolojik parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Sonuç: Özellikle GDM'nin önemli komplikasyonlarından biri olan LGA'nın eşlik ettiği GDM ile komplike olan gebeliklerde fetal kardiyak yeniden yapılanma süreci kardiyak morfolojik değişikliklere neden olabilir. Bu değişiklikler esas olarak sağ ventrikül düzeyinde meydana gelir ve fetal doppler bulgularından bağımsız olduğu düşünülebilir. Çalışmayla elde edilen veriler; GDM tanılı olgularda fetal büyümeyle birlikte değişen çevreye adaptasyon olarak daha küresel bir kalp yapısına işaret etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gestasyonel diyabetes mellitus, fetal büyüme, kardiyak remodeling

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to determine the relationship between fetal growth in pregnancies complicated by Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and maternal glycemic control, fetal doppler findings, and cardiac morphological changes related to cardiac remodeling process.

Material and Methods: A total of 159 pregnant women between 34 and 41 weeks of gestation were included in this single center prospective cross-sectional study conducted at the Ankara Etlik City Hospital Obstetrics and Gynecology Clinic. Among them, 53 healthy pregnant women without pregnancy complications were included as the control group. One hundred and six pregnant women diagnosed with GDM based on the 75gram or 100 gram Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) were divided into two equal subgroups. Among these, 53 GDM cases with estimated fetal weight between the 10th and 90th percentiles for gestational age were classified as the Appropriate for Gestational Age (AGA) GDM group, while the remaining 53 GDM cases with estimated fetal weight above the 90th percentile were classified as the Large for Gestational Age (LGA) GDM group. Thus, three homogeneous groups were formed for the study. Demographic data of each patient were collected, and biometric measurements, maximal vertical pocket (MVP) amniotic fluid measurement, fetal Doppler, and fetal echocardiography were performed. Cardiac morphologies were determined using measurements of cardiothoracic circumference ratio (CTCR), interventricular septum (IVS) thickness, global sphericity index (GSI), left ventricular sphericity index (LVSI), and right ventricular sphericity index (RVSI). Additionally, umbilical artery Doppler systolic/diastolic (s/d) and pulsatility index (PI), middle cerebral artery (MCA) Doppler S/D and PI, and cerebroplacental ratio (CPR) values were determined to assess fetal hemodynamics. Hemoglobin A1c (HbA1c) levels were measured to determine glycemic control levels in patients. The obtained data were compared among groups to evaluate the relationship between glycemic control, fetal

hemodynamic changes, and cardiac remodeling process with fetal growth in GDM cases.

Results: The groups were similar in terms of gravidity, parity, number of abortions, and gestational weeks ($p>0.05$). No statistically significant difference was found between groups in terms of fetal Doppler findings, CPR, MVP, and HbA1c values ($p>0.05$). Body mass index (kg/m^2) values detected during ultrasound examination were significantly higher in AGA and LGA GDM groups compared to the control group ($p=0.004$). No significant difference was found between the study and control groups in terms of cardiothoracic circumference ratio ($p>0.05$). Interventricular septum thicknesses of those in the LGA GDM group were significantly higher compared to the AGA GDM group and control group ($p<0.001$). Although GSI values of GDM patients (1.25 ± 0.15) were lower compared to the control group (1.26 ± 0.16), no statistically significant difference was found ($p>0.05$). GSI values of those in the LGA GDM group (1.21 ± 0.14) were significantly lower compared to those in the AGA GDM group (1.28 ± 0.16) ($p=0.047$). There was no significant difference between GDM and control groups in terms of LVSI values ($p=0.751$). LVSI values of those in the LGA GDM group (1.69 ± 0.27) were significantly lower compared to those in the AGA GDM group (1.91 ± 0.33) ($p=0.001$). The RVSI values of the patients in the GDM group (1.39 ± 0.24) were significantly lower than those in the control group (1.63 ± 0.26) ($p<0.001$). The RVSI values of patients in the AGA (1.43 ± 0.26) and LGA (1.35 ± 0.22) groups were significantly lower than those in the control group (1.63 ± 0.26) ($p<0.001$). There was no statistically significant correlation between HbA1c levels and fetal cardiac morphologic parameters in GDM cases ($p>0.05$).

Conclusion: Particularly in pregnancies complicated by GDM accompanied by LGA, fetal cardiac remodeling process may lead to cardiac morphological changes. These changes primarily occur at the level of the right ventricle and may be independent of fetal Doppler findings. These findings suggest a more spherical cardiac structure as an adaptation to the changing environment with fetal growth in GDM diagnosed cases.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, fetal growth, cardiac remodeling

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM); gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan hastalarda ikinci trimesterde gebeliğin diyabetojenik etkisi nedeniyle ortaya çıkan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (1-4). Sıklığı; dünyadaki obezite epidemisine paralel olarak her geçen gün artmaktadır (5,6). 2019 yılında yayınlanan verilere göre; ülkemizde GDM prevalansı; %16.2 olarak belirtilmiştir (7).

Fetal kalp; embriyogenez sürecinde genetik ve çevresel faktörler arasındaki dinamik etkileşimin sonucu olarak gelişen ve işlevini yerine getiren ilk organlardan biridir. Prenatal kardiyak remodeling yani yeniden yapılanma; olumsuz intrauterin çevreye yanıt olarak fetal kalpte meydana gelen şekil, boyut gibi makroyapıdaki değişikliklerin ötesinde aynı zamanda lif oryantasyonu, kardiyomiyosit sayısı ve sarkomer uzunluğu gibi mikroyapıda da değişiklikler meydana gelerek kalbin fonksiyonunun da etkilenmesidir (8).

Bu araştırmayla; GDM'nin hiperinsülinemik çevreye cevap olarak fetal kardiyak yeniden yapılanma, fetal doppler bulguları ve maternal glisemik kontrol düzeyleri üzerine etkisini ve bu değişikliklerin derecesinin anormal fetal büyümeyle olan ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Prevalans

Gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından biri olan GDM; gebelik sırasında başlayan veya gebelik öncesinde de var olup tanısı ilk kez gebelikte konulan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanım; konsepsiyon öncesi var olan fakat tanı konmamış Tip 2 Diyabetes Mellitus (DM) veya nadiren de latent evredeki tip 1 DM olan gebeleri de kapsamaktadır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda diyabetes mellitus taraması yaygın olarak yapılmadığından dolayı gebelik öncesi tanı konmamış belli bir grup hasta; gebelikte teşhis edilebilmektedir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) aynı terminolojiyi kullansa da gebelikteki geçici insülin direnci ile ilişkili olan diyabetin diğerlerinden ayrı tutulmasını savunan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ve American Diabetes Association (ADA) gibi kuruluşlar mevcuttur. Bu kuruluşlar; gebelik döneminde 2. veya 3. Trimesterde gebeliğin diyabetojenik ortamı nedeniyle ortaya çıkan ve gebelik öncesinde aşikar diyabeti olmayan diyabeti ‘Gestasyonel Diyabet’ olarak tanımlayıp; gebeliğin insülin direncinin hakim olmadığı erken dönemlerinde tanı alan diyabeti ise ayrı tutup ‘Gebelikte Diyabetes Mellitus’ veya ‘Aşikar Diyabet’ olarak tanımlamaktadırlar (2,3,4).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus; dünya çapında maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (1). Sıklığı; kullanılan tarama ve tanı kriterlerine, çalışılan grubun etnik yapısına göre değişmekle birlikte tüm dünyada obezite (vücut kitle indeksi (VKİ) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$), ileri yaşta gebe kalınması ve sedanter yaşamın artmasıyla birlikte paralel bir artış göstermektedir (5,6). Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından 2021 yılında yayınlanan Diyabet Atlası’ndaki verilere göre doğum yapan 20-49 yaş arası 126.4 milyon kadının %16.7’sinin diyabet ile komplike olduğu ve bunların %80.3’ünün GDM olarak ortaya çıktığı ifade edilmiştir (2). 2019 yılında yayınlanan verilere göre ise ülkemizde GDM prevalansı; %16.2 olarak belirtilmiştir (7).

2.1.2. Sınıflandırma

Gestasyonel diyabetik olgular ACOG'a göre 2 gruba ayrılmaktadır.

Diyet ve egzersiz ile ögliseminin sağlandığı olgular A1GDM veya Diyetle Regüle GDM (DRGDM); hedeflenen plazma glukoz düzeylerine ulaşmak için medikal tedavi gerektiren olgular A2GDM olarak sınıflandırılmaktadır (1).

2.1.3. Risk Faktörleri

Önceki gebelikte GDM varlığı, ileri anne yaşı, yüksek parite, gebelikte aşırı kilo alımı, kötü obstetrik öykü (fetal kayıp, abortus), açıklanamayan fetal kayıp, önceki gebelikte makrozomi öyküsü, polikistik over sendromu, preeklampsi ve çoğul gebelik, ailede özellikle 1. Derece akrabalarda Tip 2 DM öyküsü; GDM için önemli risk faktörleri arasındadır (1,9,10).

2.1.4. Gebelikte Karbonhidrat Metabolizması ve GDM Patofizyolojisi

Gebelik süresince fetusun normal büyüme ve gelişmesini sağlamak amacıyla birtakım maternal fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir. İleri gebelik dönemlerindeki yüksek enerji ihtiyaçlarına hazırlık amacıyla erken gebelik dönemlerinde insülin duyarlılığı artmakta dolayısıyla insülin ihtiyacında azalma meydana gelmektedir ve yağ hücrelerine glukoz alımı kolaylaşmaktadır. Buna rağmen gebeliğin ilerleyen dönemlerinde özellikle ikinci trimesterde genellikle 20-24. gebelik haftalarında başlayıp üçüncü trimesterde pik yapan; progesteron, leptin, kortizol, human plasental laktojen (hPL) ve plasental büyüme hormonu gibi diyabetojenik plasental ve lokal hormonların ve Tümör Nekroz Faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlerin artması sonucunda insülin direnci meydana gelmektedir. Yani endojen veya ekzojen insüline hedef dokunun biyolojik yanıtı azalmaktadır. Özellikle hPL'nin; gebelik döneminde insülin etkisinin güçlü bir antagonisti olduğu düşünülmektedir. İnsülin direncinin etkisiyle kan glukoz seviyeleri artmakta ve artan glukoz plasenta aracılığıyla fetusa geçip fetusun büyümesi için gerekli enerjiyi oluşturmaktadır. Yani maternal glukoz tüketimi sınırlandırılarak fetus için temel enerji kaynağı olan glukoz sağlanmaktadır. Yağ dokuda insülin direncine cevap olarak lipoliz artmakta ve yağ asitleri maternal tüketime alternatif bir yakıt oluşturmaktadır. Bu insülin direnci; maternal serumdaki glukoz ve serbest yağ asitlerinin artmasına neden olmaktadır.

İnsülin duyarlılığındaki değişikliklerin sonucu ve artan insülin gereksinimine cevap olarak gebelerde pankreas beta hücrelerinden insülin üretimi artmaktadır (11,12,13,14). GDM; maternal pankreatik fonksiyonların gebeliğin diyabetojenik etkisini aşmada yetersiz kalması ve artan ihtiyacı karşılayamaması durumunda oluşmaktadır (15). Doğumdan sonra ise plasental hormon üretimi durmakta ve birkaç gün içerisinde insülin duyarlılığı gebelik öncesi seviyelerine ulaşmaktadır (16). Diyabetojenik hormonların etkisiyle gebelik; postprandiyal hiperglisemi, periferik insülin rezistansında artış ve hiperinsülinemi ile karakterizedir (17).

Pankreas otoimmün β -hücre disfonksiyonu, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozukluğu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler ve epigenetik değişiklikler, kronik inflamasyon, adipoz dokudan salgılanan adipositokinler, oksidatif stres ve plasental faktörler; GDM patofizyolojisinde rol oynamaktadırlar (15,18).

Pankreas beta hücreleri; kan glukoz konsantrasyonunu yeterince algılama ve yanıt olarak yeterli miktarda insülin salgılamaktadırlar. Kan glukoz seviyeleri arttığında; pankreas beta hücrelerinden cevap olarak insülin salgılanır ve insülin; karaciğerde glukoneogenezi ve yağ dokuda lipolizi azaltıp kas dokuya glukoz alımını artırarak kan glukozunu azaltmaktadır. Bu mekanizma ile kan glukoz seviyeleri dar bir aralıkta tutulmaktadır (19). Beta hücre fonksiyon bozukluğunun kronik yakıt fazlalığına yanıt olarak uzun süreli, aşırı insülin üretiminin sonucu olarak serum glukoz konsantrasyonunu algılama ve buna yanıt olarak yeterli insülin salgılama yeteneğini kaybetmesi sonucunda olduğu düşünülmektedir (18). Normalde gebeliğin artan metabolik ihtiyacını karşılamak amacıyla beta hücrelerde hipertrofi ve hiperplazi meydana gelmektedir. Gestasyonel diyabetik olgularda beta hücreleri gebeliğin artan ihtiyaçlarını karşılayamaz ve insülin duyarlılığında azalma ile birlikte hiperglisemi meydana gelir (19). Beta hücrelerindeki değişiklikler insülin sinyal yolağının herhangi bir aşamasında meydana gelebilir. Pro-insülin sentezi, post-translasyonel modifikasyon, depolama, kan glukoz konsantrasyonunu algılama veya ekzositoz aşamalarının herhangi birinde defekt meydana gelebilmektedir (18). İnsülin sinyalindeki disfonksiyon sonucunda; kas ve yağ doku hücrelerine insülin aracılı glukoz taşınmasından sorumlu olan Glukoz Taşıyıcı-4 (GLUT-4) de engellenmekte dolayısıyla insülin direncine katkı sağlamakta ve GDM tanılı gebelerde normal gebeliklere kıyasla insülin uyarımı ile hücre içine glukoz alımı azalmaktadır (11).

Nörohormonal disfonksiyonun da GDM patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Bu nörohormonal ağ bazal metabolizma hızını ve aktif enerji tüketimini düzenlemektedir. Nörohormonal ağ; kognitif ve görsel kortikal merkezleri içeren merkezi ve açlık-tokluk hormonlarını içeren çevresel sinyallerden oluşmaktadır. Bunlar yağlanmaya ve glukoz kullanımına etki ederek GDM oluşmasında katkıda bulunurlar. Leptin ve adiponektin gibi bazı önemli adipokinler nörohormonal metabolik kontrolün önemli düzenleyicileri arasındadır (18). Adiponektin ağırlıklı olarak maternal yağ dokuda üretilmektedir. Vücuttaki yağ asitlerinin parçalanmasının yanı sıra kan glukoz seviyelerinin düzenlenmesinde de rol oynar. Plazmadaki konsantrasyonu ise yağ dokusunun kütlesi ile ters orantılıdır. Adiponektin seviyelerindeki azalma da GDM ile ilişkilidir. Adiponektin; insülin duyarlılığını artırır ve glukoneogenez inhibisyonunu destekler. İnsülin sekresyonu adiponektin tarafından uyarılır. Adiponektin; insülin gen ekspresyonunu ve beta hücrelerinden insülin granüllerinin ekzositozunu artırır. Adiponektin ayrıca sinsityotrofoblastlar tarafından üretilmektedir ve bu üretim TNF- α , interferon gama gibi sitokinlerce düzenlenmektedir (20). Bununla birlikte yeni araştırmalar adiponektinin plasenta yoluyla amino asit taşınmasına engel olduğu ve dolayısıyla fetal büyümeyi sınırladığını ileri sürüyor (21). Leptin de yağ dokudan salgılanmakta ve vücuttaki enerji metabolizmasını düzenlemektedir. Hipotalamustaki arkuat çekirdekteki nöronları etkiler ve bu nöronlar da iştahı azaltıp enerji tüketimini artırır (22). Gebelik boyunca plazma leptinin büyük çoğunluğu plasentadan salgılanmaktadır (23). GDM’de plasental leptin üretimi muhtemelen insülin direnci sonucunda artmakta ve hiperleptinemi meydana gelmektedir. Gebelikteki leptin direnci; gebelik ve emzirme döneminde enerji depolanmasına neden olmaktadır. Bunun aynı zamanda plasentadan amino asit taşınmasını kolaylaştırdığı ve fetal makrozomiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir (24).

Son yıllarda yapılan çalışmalar; TNF- α , Interlökin-6 (IL-6) ve Interlökin-1 β (IL-1 β) gibi proinflamatuvar sitokinlerin de GDM’de plazma seviyelerinin yüksek olduğu ve farklı yollarla insülin duyarsızlaştırıcı etkide bulunduklarını ve GDM’deki kronik inflamasyona katkı sağladıklarını ortaya koymuştur. Yüksek TNF- α seviyelerinin temel kaynağı plasenta olarak görülmektedir. İn vitro çalışmalar TNF- α ’nın hücrelere insülin aracılı glukoz alımını inhibe ettiğini göstermektedir ve bunun

sonucunda da gebelikteki insülin direncinin bu sitokin aracılığıyla sağlanmış olduğu düşünülmektedir (11,25).

2.1.5. Tarama ve Tanı

Erken gebelik döneminde risk faktörleri olan asemptomatik kadınların ilk prenatal vizitte tanı almamış önceden var olan diyabetin taranması için ACOG ve ADA kuruluşları tarafından tarama stratejileri belirlenmiştir (4) (Tablo 1). Aşkar DM tanısı için bu tarama stratejileri ile belirlenen yüksek risk grubunda olan erken gebelik dönemindeki hastaları taramada; açlık plazma glukozu, random yani rastgele alınan plazma glukozu, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) 2. Saat plazma glukoz değeri ve HbA1c değerleri kullanılmaktadır (26) (Tablo 2). Bu değerler normal ise bu yüksek riskli grup ileri trimesterlerde tekrar taranmalıdır (27).

Tablo 1: Erken Gebelik Döneminde Diyabetes Mellitus Tarama Stratejileri

Obez ve fazla kilolu olan ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (Asyalı Amerikalılar için $VKİ \geq 23 \text{ kg/m}^2$) ve aşağıdaki risk faktörlerinden 1 veya daha fazlasına sahip bütün gebeler aşkar DM için taranmalıdır
ÖZGEÇMİŞ
• 4000 gr ya da üstünde infant doğum öyküsü • Önceki gebelikte GDM öyküsü • Kardiyovasküler hastalık öyküsü
ETNİSİTE
• Yüksek riskli ırk ve etnisite (Afro-amerikan, Latin Amerika yerlisi, Asya kökenli ve Pasifik Adalarında yaşayan Amerikalılar)
YAŞAM TARZI
• Fiziksel inaktivite
KLİNİK ÖZELLİKLER
• Hipertansiyon ($140/90 \text{ mmHg}$ ya da HT tedavisi alan) • HDL $< 35 \text{ mg/dl}$ (0.90 mmol/L), Trigliserid $> 250 \text{ mg/dl}$ (2.83 mmol/L) • PKOS tanısı olan olgular (insulin direncini artırması nedeniyle) • HbA1C ≥ 5.7, bozulmuş glikoz toleransı, önceki testinde bozulmuş açlık glikozu varlığı • İnsülin rezistansını gösteren diğer klinik durumlar (Akantozis nigrikans, pregestasyonel $VKİ > 40 \text{ kg/m}^2$ vb.)
SOYGEÇMİŞ
• 1.derece akrabalarında diyabetes mellitus öyküsü

HDL: High-Density Lipoprotein, HT: Hipertansiyon, PKOS: polikistik over sendromu

(Kaynak 4: American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1): S11–S24)

Tablo 2: Aşık DM Tanı Kriterleri

Aşık DM tanısı koyabilmek için 4 tanı kriterlerinden birinin varlığı yeterlidir:
○ Açlık plazma glukozu (≥ 8 saat açlık) ≥ 126 mg/dl ○ 75 gram OGTT ile 2.saat plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl ○ Rastgele alınan plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dl olması ve polidipsi, poliüri, açıklanamayan kilo kaybı gibi diyabet semptomlarının eşlik etmesi ○ HbA1c ≥ 6.5

(Kaynak 26: American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 1):S11-61.)

Bir hastalığı taramanın amacı; belirli bir hastalığa sahip olma veya gelişme olasılığı yüksek olan asemptomatik bireyleri belirlemektir (28). Gestasyonel Diyabetes Mellitus taraması için farklı kuruluşlar farklı görüşler benimsemişlerdir. Halen günümüzde ortak bir görüş birliği sağlanamamış ve tanı kriterleri açısından farklı stratejiler belirlenmiştir. GDM taraması genellikle gebeliğin diyabetojenik etkilerinin ortaya çıktığı zaman olan 24-28. gestasyonel haftalar arasında yapılmaktadır (1). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) Diyabet klavuzuna göre türk toplumunda riski olsun olmasın tüm gebelere 24-28. gebelik haftalarında tek aşamalı veya iki aşamalı GDM taraması yapılmalıdır (29).

- ✓ Tek Aşamalı Yaklaşım= The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) uluslararası alanda yaygın olarak benimsenen bu yaklaşımı tercih etmekte; ADA ise bunu iki aşamalı yaklaşıma kabul edilebilir bir alternatif olarak görmektedir. Bu yaklaşımda tüm gebelere 24-28. haftalar arasında 75 gram iki saatlik OGTT yapılır. Bu test; bir tanı testi olmakla birlikte, GDM tanısı açlık, 1. Saat veya 2. Saat plazma glukoz değerlerinin en az birinin eşik değerinin üzerine çıkmasıyla konmaktadır (Tablo 3) (1,30)

Tablo 3: IADPSG ve ADA Kriterlerine Göre 75 gram OGTT Eşik Değerleri

Açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL (5.1 mmol/L)
1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dL (10 mmol/L)
2. saat plazma glukoz değeri ≥ 153 mg/dL (8.5 mmol/mol)

- ✓ İki Aşamalı Yaklaşım: Tarama testi olarak 50 g 1 saatlik glukoz tarama testi kullanılır. Tarama testi pozitif olan gebelere kesin tanı için 100 g OGTT yapılmaktadır. ACOG iki aşamalı yaklaşımın tüm gebelere yapılmasını desteklemektedir. ADA ise bu yaklaşımı; kabul edilebilir bir seçenek olarak görüyor. 50 g glukoz tarama testi için hastanın aç olmasına gerek yoktur, günün herhangi bir saati yapılabilir ve eşik değer bildirilen çeşitli sensitivite ve spesifite oranlarına göre 130 mg/dl ile 140 mg/dl arasında değişmektedir. Daha düşük bir eşik değeri kullanmak duyarlılığı artırmaktadır fakat daha fazla hatalı pozitif sonuçla sonuçlanır ve daha fazla hastaya 100 g OGTT uygulanmasını gerektirir. Yüklemenin ardından 1. saat venöz plazma glukoz değeri ölçülür ve çıkan sonuç eşik değerin üzerinde ise tarama testi pozitif kabul edilir. Tarama testi pozitif çıkan gebeler GDM açısından yüksek risk altındadırlar. Tarama testi eşik değerin üzerinde olan tüm gebelere kesin tanı için 100 g OGTT yapılır. Hastanın ilk önce açlık plazma kan glukozu ölçülür ardından 100 g oral glukoz solüsyonu içirilir ve 1., 2. ve 3. saat plazma glukoz değerleri kaydedilir. Bu değerlerden en az 2 tanesi eşik değerin üzerinde ise hasta GDM tanısı almaktadır. Tarama testi sonucu ≥ 200 mg/dL çıkan gebeler eğer kesin tanı için 100 g OGTT yaptırmayı kabul etmiyorsa varsayımsal olarak GDM tanısı konmaktadır. Bu yaklaşımın temeli 50 g glukoz tarama testinde çok yüksek plazma glukoz seviyelerine sahip olan gebelerin 100 g OGTT sonuçlarının da anormal olma olasılığının yüksek olmasıdır; pozitif prediktif değeri test edilen popülasyondaki GDM prevalansına ve tanı için kullanılan OGTT kriterlerine bağlıdır (1,30). ACOG; 100 g OGTT için “Carpenter-Coustan” ve “National Diabetes Data Group (NDDG)” olmak üzere iki ayrı eşik değeri de kabul etmektedir (31,32,33) (Tablo 4) 100g OGTT’de tek değerin yüksek olması durumunda GDM tanısı konulmasa da 25 çalışmayı içeren 2016 tarihli sistematik bir derlemede; 100 g OGTT’de tek anormal değere sahip gebelerin genellikle iki anormal değeri olanlarla aynı kötü sonuçlara yönelik risklerin arttığını kaydetti. Bu hasta alt grubu fetal aşırı büyüme ve GDM’nin diğer olumsuz sonuçları açısından daha yakından izlenmesinin yanısıra gelecekte tip 2 DM gelişimi açısından daha yakından izlenmesini

gerektirebilir. Bu gebelerde özellikle fetal büyüme ve amniyon sıvı miktarının yakın takibi ve gerekirse diyet ve egzersiz ile kan şekerinin düzenlenmesi önerilir. (34,35)

Tablo 4: Carpenter-Coustan ve NDDG 100 g OGTT Eşik Değerleri

Plazma glukoz değeri	CARPENTER-COUSTAN (1982)	NDDG (1979)
AÇLIK	95 mg/dL (5.3 mmol/dL)	105 mg/dL (5,8 mmol/dL)
1. SAAT	180 mg/dL (10.0 mmol/dL)	190 mg/dL (10,6 mmol/dL)
2. SAAT	155 mg/dL (8.6 mmol/dL)	165 mg/dL (9,2 mmol/dL)
3. SAAT	140 mg/dL (7.8 mmol/dL)	145 mg/dL (8,0 mmol/dL)

(Kaynak 33: American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. Obstet Gynecol. 2013;122:406–416.)

Tablo 5’te 100 g ve 75 g OGTT için uyulması gereken ön koşullar gösterilmiştir. (36,37).

Tablo 5: 75 g ve 100 g OGTT Ön Koşulları

Test öncesi 8-14 saat açlık
En az 3 gün kısıtlanmamış diyet (≥ 150 gr/ karbonhidrat / gün) (Eğer hasta çok düşük karbonhidratlı bir diyet uygulamıyorsa, testten önceki üç gün boyunca karbonhidrat yüklemesi gereksizdir)
En az 3 gün kısıtlanmamış fiziksel aktivite
Test sırasında sigara içmemek
Test sırasında oturur pozisyonda olmak

(Kaynak 36: Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M, ‘Oral glucose tolerance test and the preparatory diet.’, Am J Obstet Gynecol. 2000;182(5):1052.)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanısı koymada en iyi yaklaşım halen tartışmalı olmaya devam etmektedir. HbA1c’nin 24-28. Gebelik haftalarında GDM tanısı için kullanılması oral glukoz tolerans testi kadar fonksiyonel değildir (30). Glikozüri için pozitif bir idrar dipstick testi GDM’yi çok iyi öngöremez; yine idrar ölçüm çubuğunun glikozüri için negatif olması GDM’nin yokluğunu yeteri kadar iyi öngöremez. Bu nedenle tanıyı dahil etmek veya dışlamak için kullanılmamalıdır. Gebelikte glukozun renal glomerüler filtrasyon hızının artıp reabsorbsiyonunun azalması nedeniyle glukoz

daha yüksek idrar atılım oranlarına sahiptir yani normal kan şekeri seviyesine sahip gebelerde glikozüri yaygındır (38). Tek aşamalı yaklaşımın kullanılması GDM tanısı alan hasta sayısını artırmakta ve dolayısıyla tıbbi sistem yükünü artırma potansiyeline sahiptir (39,40,41). Yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ve yenidoğan hipoglisemisi tek aşamalı yaklaşımda daha sık görülmektedir. Yapılan çalışmalar tek veya iki aşamalı yaklaşımın kısa dönem maternal ve neonatal sonuçların benzer olduğunu göstermiştir (41). Yapılan bazı çalışmalara göre ise 75 gram OGTT; gebelik hipertansiyonu, preeklampsi, LGA gibi olumsuz sonuç riski taşıyan gebeliğin belirlenmesinde 100 gr OGTT'ye göre daha duyarlıdır. Bunun nedeni; 75 g OGTT'nin glukoz eşik değerlerinin 100 g OGTT'ye göre biraz daha düşük olması ve test pozitifliği için yalnızca tek bir glukoz değerinin eşik değerin üzerinde olmasının yeterli olmasıdır (42,43). ACOG, 50 g glukoz yüklemesi ve sonrasında 100 g OGTT ile iki aşamalı taramayı önerse de IADPSG 75 g glukoz yüklemesi ile tek aşamalı bir tarama stratejisi önermiş ve bu ADA tarafından da kabul görmüştür (44,45)

Oral glukoz tolerans testi için kullanılan yüksek konsantrasyonlu hiperosmolar glukoz solusyonu; gastrik irritasyona, mide boşalmasının gecikmesine ve gastrointestinal ozmotik dengesizliğe neden olarak bulantıya ve hastaların küçük bir yüzdesinde kusmaya neden olabilir. Bu solüsyonu tolere edemeyen hastalara; antiemetik bir ilaçla premedikasyon ile test ertesi gün tekrarlanabilir (46). GDM açısından yüksek risk taşıyıp glukoz solüsyonunu tolere edemeyen kişiler periyodik açlık veya birinci veya ikinci saat tokluk kan şekeri bakılabilir. Örneğin 24 ile 28. hafta ve insülin direncinin pik yaptığı 32. gebelik haftaları arasında hastalar kendi kendilerine izledikleri glukoz değerlerinin kaydını tutabilirler. (47)

Hyperglisemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışması (2008); artan plazma glukoz seviyelerinin artan olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu göstermiştir (48). Bu çalışmada GDM tanısı için kullanılan 75 gr 2 saatlik OGTT'nin her bir değerindeki artışlar, GDM morbidite ve mortalitesindeki artışlar ile birliktedir (33). IADPSG tarafından tanımlanan 75 gramlık OGTT eşik değerleri HAPO çalışmasında bildirilen sonuç verilerine dayanmaktadır. IADPSG tarafından tanımlanan bu eşikler kısa dönem olumsuz sonuçların yanı sıra uzun vadede artmış diyabet ve metabolik sendrom riskini de öngörmektedir (49). 2013 yılında Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development

(NICHD)/National Institutes of Health (NIH) GDM tanısı için konsensüs oluşturma toplantısında GDM tanısı için iki basamaklı yaklaşımı (Carpenter-Coustan ya da NDDG kriterleri) kullanmaya devam edilmesini önermektedir. IADPSG tarafından önerilen tek basamaklı tanısal süreci benimsemek için yeterli kanıt bulunamamıştır ve tek aşamalı yaklaşım ile artan GDM insidansı sayesinde maternal veya perinatal sonuçlarda önemli bir klinik iyileşmeye yol açacağına dair bir kanıt bulunamamıştır. 2015 Cochrane derlemesi; optimal olduğu gösterilen spesifik bir tarama testinin olmadığını desteklemektedir (1). TEMD ise GDM risk faktörleri olan hastalara 1. trimesterde tarama yapılmasını ve eğer normal ise diğer trimesterlerde yeniden incelenmesini desteklemektedir. Ayrıca TEMD Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu; GDM taraması için tüm gebelerin 24-28. gebelik haftalarında taranmasını ve bu taramanın iki aşamalı yaklaşım (50 g glukoz ile ön tarama testini takiben 100 g 3 saatlik OGTT) veya tek aşamalı 75 g OGTT tanı yaklaşımı olarak her iki yöntemle de yapılabiliceğini savunmaktadır (2).

2.1.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un; anne ve fetus yaşamı üzerinde kısa dönem olumsuz sonuçları olduğu kadar anne ve çocuğu yaşamları boyunca etkileyebilen uzun dönem etkileri de mevcuttur (Tablo 6) (50). Olumsuz sonuçların önlenmesinde zamanında tanı ve doğru tedavi büyük önem taşımaktadır.

Tablo 6: GDM Komplikasyonları

	FETAL ve NEONATAL KOMPLİKASYONLAR	MATERNAL KOMPLİKASYONLAR
<u>KISA DÖNEM SONUÇLAR</u>	○ Makrozomi ve LGA ○ Omuz Distosisi ○ Polihidramnios ○ Ölü Doğum ve Perinatal Mortalite ○ Preterm Doğum ○ Düşük Doğum Ağırlığı ○ SGA ○ Respiratuar Distres Sendromu ○ Neonatal Hipoglisemi ○ Neonatal Hiperbilirubinemi ○ Neonatal Hipokalsemi ○ Neonatal Hipomagnezemi ○ Neonatal Polisitemi ○ Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesine Yatış	○ Preeklampsi, Eklampsi ve Gestasyonel Hipertansiyon ○ Doğum İndüksiyonu ○ Müdahaleli Vajinal Doğum ve Vajinal Laserasyonlar ○ Sezaryen ○ Postpartum Kanama ○ İdrar Yolu Enfeksiyonları ve Kandida Vajiniti
<u>UZUN DÖNEM SONUÇLAR</u>	○ Metabolik Sendrom ○ Obezite ○ Bozulmuş Glukoz Toleransı ○ Nörogelişimsel Bozukluklar ○ Kardiyovasküler Hastalıklar	○ Diabetes Mellitus (Özellikle Tip 2) ○ Metabolik Sendrom ○ Kardiyovasküler Hastalıklar

SGA= Small for Gestational Age, LGA= Large for Gestational Age

(Kaynak 50: Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2022 May 25;377:e067946.)

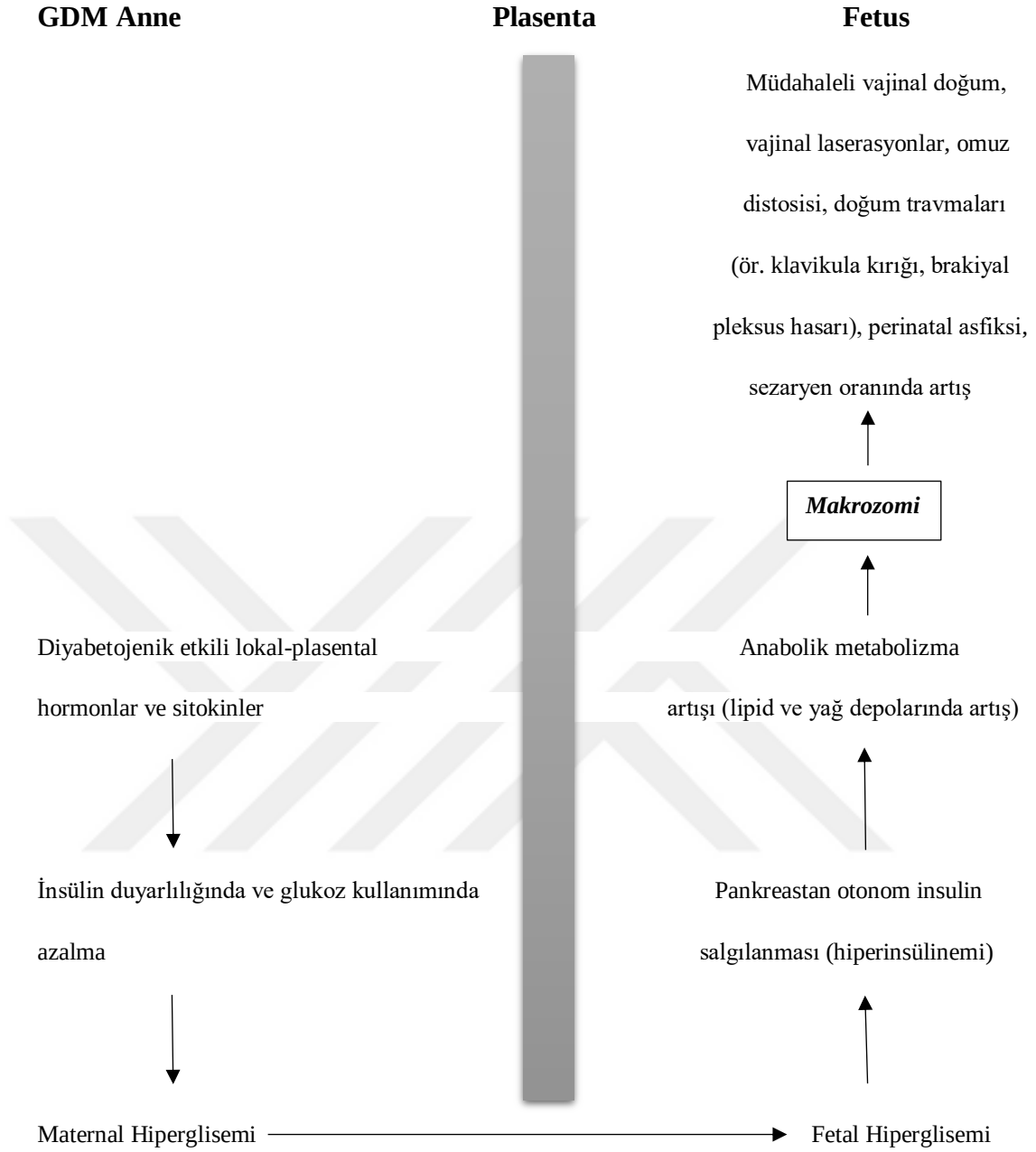
2.1.6.1. Fetal kısa ve uzun dönem komplikasyonlar

Doğum ağırlığının 4000 g veya 4500 g üzerinde olması şeklinde tanımlanan makrozomi komplike olmayan gebeliklerin yenidoğanlarını %12 etkilerken; GDM tanılı gebelerin yenidoğanlarında %15-45 oranlarında görülmektedir. GDM tanılı gebelerde artan makrozomi ve LGA (large for gestational age) yani gebelik haftasına göre büyük fetüs riski esas olarak annenin artan insülin direncinden kaynaklanmaktadır (16). Pedersen Hipotezi; gestasyonel diyabetle fetal makrozomi arasındaki ilişkinin temelini oluşturmaktadır. 1952 yılında Jorgen Pedersen; maternal hipergliseminin fetal hiperglisemiye neden olduğunu ve bunun sonucunda da fetal pankreas adacık hücrelerinde hipertrofiye ve dolayısıyla insülin hipersekresyonuna neden olduğunu öne sürdü (51). Gestasyonel diyabetik annelerdeki insülin duyarlılığında azalmanın bir sonucu olarak maternal serum glukoz seviyesi

yükselmektedir. Bunun sonucu olarak da glukoz plasentadan glukoz taşıyıcıları aracılığı ile kolaylaştırılmış difüzyonla fetusa geçmekte fakat annede üretilen veya ekzojen olarak verilen insülin plasentayı geçemez. Buna cevap olarak da ikinci trimesterde insülin salgılama kapasitesi oluşan fetal pankreas hiperglisemiye cevap olarak beta hücre hiperplazisi ve hipertrofisine yol açarak glukoz uyarımından bağımsız olarak otonom bir şekilde insülin salgılamakta ve dolayısıyla hiperinsülinemi ve hiperglisemi kombinasyonu meydana gelmektedir. Major anabolik hormon olan insülin ve major anabolik yakıt olan glukoz etkisiyle aşırı miktardaki glukoz vücutta glikojen ve yağ olarak depolanmakta, fetusun yağ ve protein depolarında artış ise makrozomi ile sonuçlanmaktadır. Ayrıca fetal hiperinsülinemi; karaciğerde glikojen depolanmasını uyarıp lipit sentezi için karaciğer enzimlerinin artışına neden olmaktadır. Lipit sentezi için artan hepatik enzimler metabolik hızda ve dolayısıyla fetal hipoksi ile sonuçlanan oksijen ihtiyacının artmasına neden olur. 2. ve 3. trimesterde prezente olan fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemi ve makrozomi birlikteliği diyabetik fetopati olarak tanımlanır ve fetal problemlerin çoğuna yol açar. Günümüzde Pedersen Hipotezi modifiye edilmiş ve fetal aşırı büyüme veya makrozomi kavramlarıyla ilişkilendirilmiştir (Şekil 1) (16,22,52). İlerleyen yıllarda ise Freinkel; diyabetik annelerin fetuslarında görülen makrozominin glukoz, lipit ve amino asit gibi genel substrat fazlalığının glukoz ve insülin hemostazını değiştirdiğini, fetusu etkilediğini ve gebelikteki hipergliseminin fetal beta hücrelerinde nesiller arası etkileri olabileceğini öne sürmüştür (52,53,54). Sonraki yıllarda McFarlane tarafından Pedersen hipotezi modifiye edilip genişletilmiştir. Genişletilmiş Pedersen Hipotezi'ne göre ise; fetal hiperinsülinemi nedeniyle erken dönemde gelişen fetal boyuttaki artıştan dolayı rölatif hipoksemi meydana gelmekte oksijen mevcudiyetindeki bu kısıtlanma yani fetal oksijenin göreceli yetersizliği dokunun glukoz kullanımında değişikliğe yol açarak fetal adipositlerde alfa-gliserol-fosfat sentezini arttırarak fetal yağlanmada daha fazla artışa yol açmaktadır (52,55). Maternal obezite, GDM ve fetal makrozomi ilişkisi ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal adipöz doku ve plasenta arasındaki metabolik ve immün etkileşimler ve adipositokinler üzerinde durulmaktadır. Aşırı maternal glukoz veya lipit düzeylerinin; fetal lipogenez için substrat olarak görev aldıkları öne sürülmektedir (56). Adiponektin; amino asitlerin plasenta boyunca taşınmasını bozarak fetal büyümeyi sınırlandırıp fetal makrozomi riskini azaltır.

GDM'li annelerde gen metilasyou aracılığı ile adipokin üretimi azalır. Adipokin düzeyi ile maternal yağ doku miktarı arasında ters korelasyon vardır dolayısıyla obez kadınlarda da fetal makrozomi riski artmıştır (57). Ayrıca GDM ve GDM tanısı olmayan kadınların plasentalarının karşılaştığı veri analizinde; GDM'deki mikroRNA değışikliklerinin fetal büyümeyi destekleyen epidermal büyüme faktörü reseptör sinyalinini artırarak fetal makrozomiye katkıda bulunabileceği bulunmuştur (58). Leptin ise plasentadan amino asit geçişini destekleyerek fetal makrozomiye katkıda bulunmaktadır. Yine de GDM'den ziyade leptin seviyelerinin ana belirleyicisi maternal obezite olarak düşünölmektedir (57).





Şekil 1: GDM’de Modifiye Pedersen Hipotezi ve Makrozomi Patofizyolojisi

(Kaynak 16: Kamana K, Shakya S, Zhang H. Macrosomic fetuses in diabetic pregnancies develop a unique pattern of overgrowth, involving the central deposition of subcutaneous fat in the Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia. Ann Nutr Metab. 2015;66(2):14-20.)

Makrozomi ve fetal trunkal asimetri; omuz distosisi ve bu sebeple brakial pleksus hasarı, klavikula kırığı gibi doğum travmalarına ve perinatal asfiksiye neden olabilmekte ayrıca yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış oranını artırabilmektedir (59).

Doğumda bebek artık yüksek glukoz seviyelerine maruz kalmıyor fakat bebeğin insülin seviyeleri referans değerlerine henüz dönemediğinden dolayı neonatal hipoglisemi GDM anne yenidoğanlarında sık görülmektedir. Hipoglisemi; mental retardasyon, nöbet, gelişimsel gecikme ve kişilik problemleri gibi uzun dönem sekellere neden olabilen şiddetli merkezi sinir sistemi hasarlarına neden olabilmektedir (16).

Gestasyonel diyabetik annelerin bebekleri erken doğum riskinin artması ve ayrıca tip-II alveol hücrelerinin geç olgunlaşması nedeniyle solunum sıkıntısına yatkındırlar. Fetal hiperinsülinemi; kortizolün etkisini antagonize ederek sürfaktan üretiminin baskılanmasına, fetal akciğerin olgunlaşmasına engel olur (60).

Gestasyonel diyabetik annelerdeki insülin direncinden dolayı adrenal medulla hücrelerindeki hipoglisemi; katekolamin salgısına neden olmakta ve plasental kan damarlarında vazokonstriksiyonu indükleyerek plasental kan akımını ve fetusa besin, oksijen taşınmasını azaltmaktadır. Sonuçta gestasyonel diyabetik anne bebeklerinde SGA yani gebelik haftasına göre küçük fetus ve intrauterin büyüme kısıtlılığı görülebilmektedir. Ayrıca fetusa sağlanan oksijen azlığının bir diğer sonucu olarak da eritropoetin artmakta ve eritropoez artışı neonatal polisitemiye neden olmaktadır. Polisitemi hiperviskoziteyle ilişkilidir ve hem arteriyel hem de venöz mikrovasküler trombüslerin oluşumuna neden olabilmektedir. Polisitemi neonatal eritrosit hücre yıkımını artırmakta ve bu hücrelerden kana bilirubin salgılanıp hiperbilirubinemi meydana gelmekte ve bilirubinin cilt altında birikmesi sonucunda neonatal sarılık oluşabilmektedir. Enteral beslenmenin gecikmesi durumunda da barsak motilitesi azalır ve bilirubinin enterohepatik dolaşımının artması da neonatal sarılığa neden olan faktörler arasındadır (16,61,62).

Yüksek plazma glukoz seviyeleri glukozüriye neden olur. Glukoz; su ve magnezyum gibi iyonları tutarak ozmotik diürece neden olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan hipomagnezemi; parathormon salgılanmasını azaltarak gastrointestinal sistemden kalsiyum emilimini, kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu ve böbreklerden kalsiyum reabzorpsiyonunu azaltarak neonatal hipokalsemiye neden olabilmektedir (62).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı kadınlar normal popülasyonla karşılaştırıldığında yüksek erken doğum riski altındadırlar. Bu artan risk; metabolik bozukluklara, eşlik eden komorbiditelere ve optimal olmayan glisemik kontrole bağlanabilir. Ayrıca bu gebelerde glukozüri, neden olduğu ozmotik diürez ve dolayısıyla fetal poliüri sebebiyle polihidramniyoz görülebilmektedir. Polihidramniyoz da preterm erken membran rüptürüne, servikse baskı yapıp erken dilatasyonuna neden olarak preterm doğuma katkı sağlayabilmekte ve perinatal mortalite riski artmaktadır (63).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı 103,000 gebeyi kapsayan sistematik bir incelemede; ölü doğum oranının GDM’li olmayan 1000 gebelikte 4 ölü doğumla karşılaştırıldığında 1000 GDM’li gebelik başına yaklaşık 6 ölü doğum olduğu rapor edilmiştir (50). Ancak ölü doğum riskinin artmasının zayıf glisemik kontrolle ilişkili olduğu görülmektedir (64-66). GDM’deki glukoz metabolizmasındaki değişikliklerin neden olduğu plasental vasküler değişiklikler ve kronik hipoksik ortam; açıklanamayan ölü doğumların temelini oluşturmaktadır.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı anne çocukları adölesan hayatlarında obezite riski ile karşı karşıyadırlar ve büyük olasılıkla ileriki yaşamlarında tip 2 diyabet tanısı alma olasılıkları da normal popülasyona göre artmıştır. Ayrıca yapılan çalışmalar GDM’li annenin fetusun uterusunda maruz kaldığı epigenetik değişikliklerin GDM ve tip 2 DM’nin nesiller arası aktarımı kaygı vericidir (16).

2.1.6.1.1. Gestasyonel diyabetes mellitus’un fetal kardiyak etkileri ve kardiyak remodeling

Hipoksi, besin yetersizliği, toksinler, aşırı hacim veya basınç yüklenmesi gibi olumsuz çevresel faktörler; fetüste bazı adaptasyonlara neden olmaktadır. Bu adaptasyonlar başlıca fetal kalpte meydana gelmektedir ve fetal kalpte bu etkilere cevap olarak yeterli fonksiyonunu sürdürmek yani organların ihtiyaç duyduğu perfüzyonu sağlamak amacıyla şekil, yapı, fonksiyon ve boyut değişiklikleri meydana gelmektedir. Bu değişiklikler; fetal kardiyak remodeling yani yeniden yapılanma olarak tanımlanmaktadır. Kardiyak remodelingin paterni; olumsuz faktörün çeşidine ve maruz kalma süresine bağlı olarak değişmektedir. İlk başlarda kompensatuar olarak meydana gelen bu yeniden yapılanma süreci; ilerleyen dönemlerde patolojik bir süreç

haline gelip kardiyak disfonksiyona neden olabilmektedir. Olumsuz çevre; fetal kalbi farklı mekanizmalarla etkileyebilmektedir (67):

– Direkt Myokardiyal Hasar:

Toksinler veya hipoksi ve dolayısıyla iskemi gibi durumlar direkt olarak miyokard hücrelerini etkileyip hücre hasarına, hücre kaybına veya kontraktilitenin azalmasına neden olabilir. Miyokard kontraktilitesindeki azalma genellikle miyokard hipertrofisi ile telafi edilir.

– Aşırı Basınç Yüklenmesi:

Devamlı aşırı basınç yüklenmesine neden olan hastalıklara cevap olarak fetal kalp duvar stresini daha iyi tolere edebilmek için ventriküler boşlukları azaltıp, daha küresel bir şekle dönüşmekte ve daha sonra da kasılma kuvvetini daha da artırmak amacıyla normal dış kalp boyutunu koruyarak miyokardiyal hipertrofi meydana gelebilmektedir. Basınç yüküne bağlı olarak gelişen konsantrik hipertrofi; kardiyomiyosit kesit alanı artmasının bir sonucu olarak duvar kalınlığında artma ve ventrikül lümeninde daralma ile karakterizedir.

– Hacim Aşırı Yüklenmesi:

Fetal kalp vücuttaki hacim aşırı yüklenmesine adaptasyon olarak; artan kan hacminin daha iyi üstesinden gelebilmek amacıyla kalp boyutlarını büyütmemektedir yani kardiyak dilatasyon olmaktadır böylece her atımda diyastol sonu volüm artırılarak atım hacmi artırılmış olur. Volüm yüküne bağlı gelişen eksantrik hipertrofi; kardiyomiyositin uzaması ve sonuç olarak ventriküler dilatasyon ile karakterizedir.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus da fetal kardiyak remodeling'e neden olan en önemli olumsuz faktörlerden biri. Kalpte meydana gelen yapısal değişikliklerin yanı sıra miyokardiyal fibrillerin mimarisini etkileyerek kalp geometrisinde ve fonksiyonlarında bozulma ile de ilişkilidir. Hayvanlar çalışmaları; intrauterin hiperglisemiye maruz kalmanın fetüste anormal glukoz metabolizmasına neden olabileceğini, bunun da lipid metabolizmasını değiştirerek reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimine neden olarak oksidatif strese yol açabileceğini göstermiştir. Araştırmalara göre; yüksek maternal kan glukoz seviyelerine maruz kalan fetüslerde kalp üzerinde teratojenik etkiye sahip olduğu ve miyokardiyal yeniden yapılanma

görüldüğü ortaya konmuştur. GDM'nin neden olduğu en yaygın kalp hastalığı; hipertrofik kardiyomyopati'dir. (68) Patofizyolojisine hiperinsülineminin aracılık ettiği kardiyomegali ile birlikte fetal miyokardiyal hipertrofi; fetal kalbin büyümesi, miyokardın kalınlaşması ve uzunlamasına hareketin artması ile karakterizedir. Miyokard hipertrofisi özellikle insülin reseptörlerinin fazla miktarda kümelenmiş olduğu intereventriküler septumu etkileyip asimetrik septal hipertrofiye ve sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonuna neden olabilir (67,69). Prenatal dönemdeki hiperglisemik çevre; hücre hasarına ve kardiyak yeniden yapılanmaya neden oluyor. Fetusun hiperglisemiye cevabı; maruziyetin süresi, şiddeti ve genetik yatkınlık gibi değişik birçok faktöre bağlıdır. Diyabetik anne bebeklerindeki kalp defektleri patogenezinde farklı mekanizmalar yer almaktadır. Reaktif oksijen radikalleri, genetik yollar ve epigenetik değişiklikler hiperglisemik çevreye cevap olarak fetal kardiyak değişikliklere neden olmaktadır. Kardiyak hipertrofinin altında yatan mekanizma fetal hiperinsülinemi ve insülin reseptör ekspresyon artışı ve bunun sonucunda miyokardiyal hücrelerde yağ ve glikojen sentez ve depolanmasının artışına bağlı olarak kardiyomyositlerin hipertrofi ve proliferasyonudur ve miyokardiyal lif mimarisinin etkilenmesidir. Morfolojik fetal kardiyak değişikliklerin fetal hiperinsülinemi ve insülin benzeri büyüme faktörü -1 (IGF-1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IGF-1; kardiyomyositlerde hipertrofiyi destekleyerek miyokardiyal kompliyansın azalmasına ve fonksiyonel bozulmaya yol açmaktadır. Maternal hiperglisemik çevre ayrıca maternal vasküler komplikasyonlara neden olabilmekte ve maternal-plasental kan akışını değiştirmekte ve konjenital kalp defektine neden olabilecek moleküler cevapları değiştirebilmektedir. (70,71,72) Ayrıca fetal hiperinsülinemi; metabolik hızı artırabilir ve aşırı hacim yüklenmesine ve hipoksiye karşı artan bir eğilime sahip olabilir. Fetal hipoksi nedeniyle adrenalin ve katekolaminler artarak kalpte hipertrofi ve remodelinge neden olarak fetal kardiyak fonksiyonu bozabilir. Buna ek olarak sıçan modeli içeren bir çalışma; fetal kalp elektrofizyolojisine ve kasılma fonksiyonuna aracılı eden temel düzenleyici faktör olan KCNIP2'nin ekspresyonunu down regüle ederek annedeki hipergliseminin fetal kalp fonksiyonunu değiştirebileceğini göstermiştir (68,73).

2.1.6.1.2. Gestasyonel diyabetes mellitus'un plasental vasküler yapılara etkisi

Gestasyonel diyabetes mellitus; endotel disfonksiyonuna neden olup plasental kan damarlarında morfolojik ve fonksiyonel patolojik değişikliklere yol açabilmektedir. Gebelik komplikasyonlarına da sıklıkla anne ve fetüs kan dolaşımı arasında bir bağlantı oluşturan plasentanın vasküler yapı ve fonksiyonundaki değişiklikler eşlik etmektedir. İlk trimesterde insülin direnci vasküler ve trofoblast hücreleri üzerindeki büyüme faktörlerinin etkisini bozarak plasental gelişim ve invazyonu olumsuz etkilemektedir buna rağmen gebeliğin ilerleyen dönemlerinde ise; kompensatuar olarak daha fazla büyüme faktörleri salgılanır ve plasentadaki kan damarlarının boyutu, ağırlığı ve sayısı daha da artırılmış olur. Fetoplasental damarlardaki anjiyogenez artışı; hiperglisemik ortama maruz kalan plasentanın tipik bir özelliğidir. Placenta aracılığı ile fetüse yeterli kan ve dolayısıyla besin ve oksijen akışının sağlanması ve kan hacminin korunması düşük dirençli vasküler yapılar sayesinde gerçekleşmektedir. Placentadaki vasküler tonusun düzenlenmesi placentada otonomik innervasyon olmaması nedeniyle miyojenik tonus ile birlikte humoral ve metabolik faktörler tarafından gerçekleşip kan akımıyla getirilen moleküller tarafından kontrol edilir. Prostaglandin, endotelin, serotonin, histamin, renin-anjiyotensin sistemi gibi kan dolaşımındaki vazoaaktif maddeler; plasental kan dolaşımının kontrolünde önemli rol oynamaktadırlar. Placenta da ayrıca dolaşımda belirleyici rol oynayan bu vazoaaktif maddeleri salgılayabilmektedir. Fetoplasental vasküler ve trofoblastik değişiklikler; fetüsü gelecekteki metabolik ve kardiyovasküler hastalıklara yatkın hale getirebilmektedir. İnsülin direnci, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve serbest yağ asitlerinin yüksek plazma konsantrasyonları ile karakterize GDM'deki glukoz metabolizmasındaki değişiklikler; vazokonstriksiyon, hipoksi ve plasental damarlarda reaktif oksijen radikallerinin üretimini artırarak oksidatif strese neden olmaktadır. Reaktif oksijen radikalleri ise; endotel hücrelerinde TxA₂ (tromboksan A₂)'yi artırarak vazokonstriksiyona eğilimi daha da kolaylaştırmaktadır. Buna ek olarak insülin direnci endotelial nitrik oksit sentaz fosforilasyonunu ve nitrik oksit üretimini azaltarak vazokonstriksiyonu artırmaktadır. Ayrıca GDM'de placenta; inflamatuvar sitokinleri eksprese etmektedir. Bu oksidatif ve inflamatuvar durum; metabolik ihtiyaçlara karşı vasküler yanıtı bozup fetüse besin transferini etkileyen endotel disfonksiyonunu indükleyecektir. Endotel disfonksiyonunun; ateroskleroz ve

kalp hastalıkları ve metabolik sendromun temelini oluşturduğu da unutulmamalıdır (61,74,75). GDM'de plasental vasküler dirençte artış olmaktadır ve bu artışın patofizyolojik temel nedeni olarak hiperglisemi suçlanmaktadır. Hipergliseminin umbilikal kordda ve plasentada tromboksan A2/prostasiklin (TxA2/PGI2) oranında artışa ve dolayısıyla vazokonstriksiyona ve plasental perfüzyonda azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (76).

2.1.6.2. Maternal kısa ve uzun dönem komplikasyonlar

Gestasyonel Diyabetes Mellitus'un sadece gebelik döneminde değil; anneyi hayatı boyunca etkileyen olumsuz sonuçları olduğunu bilmek ve önleyici stratejiler geliştirme farkındalığı kazanmak gün geçtikçe önemli hale gelmektedir.

Daha önce bahsedildiği gibi GDM; plasental yapıları ve damar paternlerini değiştirmektedir. Diyabetik ortamda yüksek plasental büyüme faktörleri; bazal trofoblast zarının neovaskülarizasyonuna ve kalınlaşmasına neden olur. Ayrıca vasküler düzensizlik, endotelyal proliferasyon, villöz alanın azalması, fetal vaskülit ve hipoksiye neden olmasının yanında GDM'li hastalardaki tüm vücutta ve böbreklerde katekolamin artışının neden olduğu vazokonstriksiyon ile birlikte hastalarda preeklampsi ve eklampsi riski artmaktadır (62).

Fetal makrozomi ise; sezaryen doğum, müdahaleli vajinal doğum, postpartum kanama ve vajinal laserasyonlar gibi maternal olumsuz sonuçlara neden olabilmektedir (16)

Glukozüri ve idrar retansiyonu; bakteri kolonizasyonu için predispozan bir durum oluşturarak; GDM tanılı hastalarda idrar yolu enfeksiyonları ve kandida vajinitine zemin hazırlayabilmektedir.

GDM öyküsü bulunan hastalarda ilerleyen yıllarda metabolik sendrom, DM, aterosklerik lipit profili ve vasküler disfonksiyon gelişme olasılığı GDM öyküsü bulunmayan kişilere göre daha yüksektir (77). GDM öyküsü bulunan hastalar üzerine yapılan bir çalışmada; hastaların %39'unda doğumdan sonraki ilk 2 ile 7 yıl içinde hiperglisemi, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile karakterize olan metabolik sendrom geliştiği rapor edilmiştir (78,79). Bir meta-analizde ise GDM'li hastaların

ilerleyen yıllarda tip 2 DM geliştirme riskinin normoglisemik gebelik öyküsü olan hastalara göre neredeyse 10 kat daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (79).

Gebelikte GDM tanısı almış hastalar ayrıca gelecekte koroner arter hastalığı açısından yüksek riskle karşı karşıyadırlar. Son yıllarda bu artan kardiyovasküler riskin; daha sonra ortaya çıkan diyabet ile ilişkilendirilmeyip, bağımsız bir risk faktörü olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (80).

2.1.7. Tedavi ve Yönetim

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tedavisinin primer amacı uygun yönetimle birlikte komplikasyonlara bağlı maternal, fetal ve neonatal morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır.

2.1.7.1. Maternal glisemik yönetim

2.1.7.1.1. Antepartum maternal kan glukoz izlemi, glisemik kontrol hedefleri ve intrapartum kan glukoz yönetimi

Hastaları düzenli doğum öncesi bakım ve her trimesterde kan şekerlerinin uygun şekilde taranması konusunda eğitmek ve tedaviye uyumlarını sağlamak; gestasyonel diyabete bağlı maternal ve perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltmak için alınması gereken önlemlerin başında gelmektedir (60). Glisemik kontrol; hastalarda açlık ve tokluk kan şekerlerinin diyabetes mellitus tanısı olmayan bir kişide olduğu gibi dar sınırlar içerisinde seyretmesini sağlayan daha fizyolojik kan şekeri değerlerinin korunması olarak tanımlanmaktadır. Hedef aralıktaki kan glukoz düzeylerine ulaşmak; GDM komplikasyonlarının şiddetini ve sıklığını azaltmaktadır. Bu bağlamda bu hastalarda doğum öncesi kan glukoz düzeyleri takip edilmelidir. GDM'li hastaların optimal kan şekeri takip sıklığı konusunda belirli bir konsensüs oluşturulmamıştır. Fakat mevcut veriler doğrultusunda genel öneri, glukoz izleminin gün içerisinde 1 açlık ve postprandiyal glukoz pikinin yaklaşık 90. dakikada olması nedeniyle her öğünden sonra tokluk 1. veya 2. saat olmak üzere toplam 4 defa olması şeklindedir (1). Bu nedenle komplikasyonları azaltmak amacıyla hastaların sadece klinik kontrollerde değil; günlük glukoz takibini kendileri yapmaları önemli hale gelmektedir. Gebelikte artan eritrosit döngüsü nedeniyle normal gebelik sırasında

HbA1c seviyelerinin düşmesinden dolayı GDM tanılı hastalarda kan şekeri monitorizasyonundan sonra ikincil olarak HbA1c değerinin kullanılması önerilmektedir. Ayrıca HbA1c seviyeleri; makrozominin altında yatan ana faktör olan postprandiyal hiperglisemiye yakalayamamaktadır (81).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda makrozomi riskini azaltmak ve annede glisemik kontrolün sağlanması amacıyla haftalık değerlendirilmesi önerilen kan glukoz hedefleri; ACOG, ADA ve TEMD tarafından belirlenmiştir (1,2) (Tablo 7).

Tablo 7: GDM Tanılı Hastalarda Antepartum Optimal Glisemik Hedefler

Açlık (preprandiyal) kan şekeri	<95mg/dL
Postprandiyal 1. saat kan şekeri	<140mg/Dl
Postprandiyal 2. saat kan şekeri	<120 mg/Dl
HbA1c	<%6

Doğum sırasındaki maternal hiperglisemi; fetal hipoksemi, neonatal hipoglisemi ve dolayısıyla yenidoğan yoğun bakıma yatış riskli ile doğrudan ilişkilidir. Ayrıca şiddetli neonatal hipoglisemi; nöbetlere ve uzun dönem nörolojik sekellere yol açabilir. İntrapartum glisemik yönetimi daha da karmaşık hale getiren şey ise; anneyi hipoglisemiden ve diyabetik ketoasidozdan korumak gerektiğidir. Bu nedenle risklerin azaltılması amacıyla travay sırasında ögliseminin sağlanması kritik öneme sahiptir. Bazı klinikler yönetim tutarlılığını desteklemek amacıyla annenin gereksinimlerine dayalı standardize edilmiş protokoller geliştirmiş olsalar da bunun yanı sıra hastaların ihtiyaçlarına yönelik bireyselleştirilmiş intrapartum bakım da göz ardı edilmemelidir (82).

Doğumun artan metabolik ihtiyaçları ve eğer gerekliyse yapılan yiyecek kısıtlaması gibi çeşitli faktörler doğum sırasında maternal kan glukoz düzeylerini etkilemektedir ve yönetimde dikkate alınmalıdır. Aktif fazda kasılan uterusun glukoz kullanımını nedeniyle serum kan glukoz seviyeleri düşmesi; doğum sırasında insülin ihtiyacını azaltmaktadır. Doğum ile birlikte plasental glukoz kaynağının kesilmesiyle birlikte hiperinsülinemik bebeklerde hala yüksek konsantrasyonlarda dolaşımdaki

insülin olması nedeniyle erken neonatal dönemde hipoglisemi gelişmesi muhtemeldir. İntrapartum optimal glisemik kontrolün nasıl sağlanacağına dair görüş birliği bulunmamaktadır ve ayrıca neonatal hipoglisemi riskini en aza indirmek amacıyla kullanılan kan glukoz hedefleri; klinisyenler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Kliniklerde farklılık göstermesine karşın maternal kan glukozu intrapartum ortalama 70-120 mg/dL hedef aralığında tutulmaya çalışılır. Gestasyonel Diyabetes Mellitus nadiren intrapartum hiperglisemiye neden olmakla beraber özellikle oral alımı kapalı olan hastaların kan glukoz seviyeleri hedef üst sınırı aşması durumunda; ringer laktat ile hidrasyon veya kan şekeri seviyelerine göre intravenöz insülin infüzyonu başlanabilmektedir (83).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı hastaların kan glukoz izleminde; endokrinolog, perinatolog ve diyetisyenin iletişim halinde olduğu multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.

Hedef kan şekeri düzeylerine ulaşmak ve bu değerlerin en uygun aralıkta tutulmasını sürdürmek amacıyla; tıbbi beslenme tedavisi, egzersiz, gebelikte kilo yönetimi gibi hayat tarzı değişiklikleri ve gerektiğinde farmakolojik tedaviler uygulanmaktadır.

2.1.7.2. Farmakolojik olmayan tedaviler

2.1.7.2.1. Yaşam tarzı değişiklikleri

Gestasyonel Diyabetes Mellituslu hastalarda tanı aldıktan sonraki izlenecek ilk adım yaşam tarzı değişikliği olmalıdır. Ögliseminin sağlanması ve idamesi için fiziksel aktivite, diyet ve stres kontrolü uygulanmalıdır.

Hastaların bir diyetisyen tarafından tıbbi beslenme danışmanlığı alması ve uygun bir kişiselleştirilmiş diyetle tabi tutulması ADA tarafından önerilmektedir. Tıbbi beslenme tedavisi; diyet planının GDM tanılı hastalar için tıbbi, yaşam tarzı ve kişisel faktörlere göre uyarlandığı, beslenme ile ilişkili hedef saptandığı ve beslenme eğitimini içeren müdahale ve izlemin olduğu bir süreçtir. Kişiselleştirilmiş uygun bir diyet programı ile; kan glukoz seviyelerinin en uygun aralık değerlerde tutulması, vücut kitle indeksi temel alınarak yeterli beslenme ve gebelikte uygun kilo alımı ile

birlikte fetal iyilik halinin de dolaylı yoldan sağlanması hedeflenmelidir (84). GDM tanılı hastalar için uygulanabilecek en uygun diyetle ilgili ortak bir görüş birliği sağlanmamıştır. VKİ normal aralıkta olan hastalara uygun bir diyet programına göre günlük ortalama 30 kcal/kg kalori alımı önerilmektedir (85). ACOG; karbonhidrat alımının kalori ihtiyacının %33-40'ı ile sınırlandırıldığı ve geri kalan kalorinin ise %20'sinin protein ve %40'ının yağlara bölünen toplam 3 ana öğün ve 2 ya da 3 ara öğün önermektedir (1). Alınan karbonhidratın türü ve miktarı glukoz seviyelerini etkileyecektir. Bu nedenle öğünde yüksek miktarda karbonhidrat alımı hiperglisemiye neden olabilir. Bununla birlikte karbonhidrat kısıtlaması yapılırken; normal fetal büyüme ve metabolizma için gerekli olan temel enerji substratının glukoz olduğu unutulmamalıdır (86). GDM'li hastalarda diyet müdahalesine ilişkin randomize çalışmaların bir meta analizinde ise; düşük karbonhidratlı diyetlerin tokluk kan şekeri konsantrasyonları üzerinde olumlu bir etkisi olduğu ve insülin tedavisi ihtiyacını azalttığı ancak anne ve yenidoğan sonuçları üzerinde bir etkisi olmadığı rapor edilmiştir (87).

Gebe olmayan bireylerde fiziksel aktivitenin glukoz taşıyıcıları aracılığıyla iskelet kası hücrelerine glukoz alımını ve dolayısıyla insüline karşı doku duyarlılığını artırdığı bilinmektedir. Ciddi hemodinamik bozukluk yaratacak kalp hastalığı, restriktif akciğer hastalığı, servikal yetmezlik, preterm eylem gibi fiziksel aktiviteye kontraendikasyon oluşturacak durumlar haricinde gebelikte fiziksel aktivite olumlu fetus sonuçlarını desteklemek amacıyla önerilmektedir. GDM tanılı gebelerde fiziksel aktivitenin kan şekeri düzeyleri ve glisemik kontrol üzerine etkisinin ele alındığı çalışmalar kısıtlı sayıdadır. Fiziksel aktivitenin uzun vadeli etkilerinin görülebilmesi için sürekli bir egzersiz programına ihtiyaç vardır (86). Yine ACOG; GDM tanılı hastaların haftada en az 5 gün 30 dakika orta dereceli aerobik egzersiz yapmasını önermektedir (1).

2.1.7.3. Farmakolojik tedaviler

Yaşam tarzı değişiklikleri ile birlikte hedeflenen optimal glukoz düzeyleri sağlanamıyorsa hastaların tedavisine farmakolojik ajanlar eklenmelidir. Farmakoterapinin metabolik açıdan birincil hedefi; herhangi bir hipoglisemi atağına neden olmadan glukoz düzeylerini referans aralıklarına getirmektir.

2.1.7.3.1. Oral antidiyabetikler

Gestasyonel Diyabetes Mellitus tedavisinde oral antidiyabetik ajanların kullanımı kısıtlıdır. Bunun en büyük nedeni; plasentayı geçip fetal kompartmanda yoğunlaşabilmeleri ve dolayısıyla potansiyel teratojenik etki oluşturabilmelerine dair duyulan endişelerdir. ADA ve ACOG gibi kuruluşlar; GDM tedavisi için oral antidiyabetikleri değil insülin tedavisini önermektedirler. Oral antidiyabetik ajanların en büyük potansiyel faydaları ise kullanım kolaylığı gibi görünüyor (88). Bu nedenle oral hipoglisemik ajanlar çoğu ülkede yalnızca insülin uygulamasının güvenli olmadığı veya uygulanamadığı, hasta reddi gibi durumlara alternatif olarak kullanılmaktadırlar. GDM tedavisinde tercih edilen oral antidiyabetik ajan da tartışmalıdır. GDM tedavisinde en yaygın kullanılan oral antidiyabetik ajanlar; Metformin ve Glubirid'dir. ADA insüline alternatif olarak Metformin veya Gliburid kullanılmasını; ACOG ise oral ajanların mecburen kullanımını gerektiren klinik durumlarda nadir olarak Gliburid fakat esasen Metformin kullanılmasını önermektedir (1,81).

Gliburid; Sülfonilüre grubundan ikinci kuşak oral hipoglisemik ilaçlardandır. Sülfonilüreler insülin salgılatıcı (sekretagog) ajanlardır ve pankreas beta hücre plazma membranındaki reseptörlerine bağlanıp dolaşımdaki glukoz seviyelerine göre insülin sekresyonunu uyarırlar. Yani bu ilaçların etki edebilmeleri için hastanın rezidüel beta hücre fonksiyonuna sahip olması gerekmektedir. Sülfonilüreler ayrıca hepatik glukoneogenezi azaltarak etki göstermektedirler. Ayrıca Sülfonilürelerin insüline periferik doku duyarlılığını artırebildikleri de gösterilmiştir. Gliburid'in temel yan etkisi doza bağlı hipoglisemi yapmasıdır. GDM tanılı gebelerde Gliburid'in pik plazma seviyesi ortalama 3 saat; yarı ömrü ise yaklaşık 8 saattir. Gebelikte Gliburid'in değerlendirildiği çalışmalarda günde 1 kez oral olarak 2.5 mg'lık başlangıç dozu kullanılmıştır. Glisemik kontrol sağlanamadığı takdirde dozaj; her yedi günde bir, günde 2.5 mg'lık artışlarla artırılabilir. Maksimum günlük doz 20 mg'dır. GDM tanılı hastalarda insülin ile Gliburid tedavisini karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışmada; glisemik kontrol, sezaryen doğum oranları veya preeklampsi açısından iki tedavi grubunda da istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Çalışmada Gliburid grubundaki %4 olguda insülin tedavisine geçiş gerekmiş ve neonatal

hipoglisemi, makrozomi ve LGA gibi neonatal olumsuz sonuçların her iki grupta da benzer olduğu rapor edilmiştir (88,89,90).

Biguanid grubu oral antidiyabetik ajanlardan olan Metformin; insülin duyarlılaştırıcı olarak görev yapmaktadır. Biguanidler; anaerobik glikolizi uyarıp, periferik dokuların glukoz alımını artırarak, hepatik glukoneogenezi ve ince barsaktan glukoz emilimini azaltarak etki gösterirler. Sadece insülin mevcudiyetinde etki ederler; insülin sekresyonunu uyarmazlar. Bu gruptaki ilaçların Sülfonilürelerden en büyük farkı; hipoglisemi yapıcı etkilerinin hemen hemen hiç olmamasıdır. Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi'ne göre Metformin'in gebelik kategorisi B olarak kabul edilmektedir. Metformin en yüksek plazma seviyesine 4 saatte ulaşmaktadır ve yarı ömrü 2 ile 5 saat arasında değişmektedir. Gebelerde Metformin dozu genellikle günde 500 mg olarak başlanıp; 1 hafta boyunca günde 500 mg kullanılmasının ardından günde 2x500 mg'a artırılır. Maksimum doz günde 2500-3000 mg olmak üzere 2 veya 3 doza bölünerek artırılabilir. Metformin'in en sık yan etkisi gastrointestinal sistem üzerine özellikle karın ağrısı ve ishaldir. GDM tanılı hastalarda Metformin ve insülin tedavi gruplarının karşılaştırıldığı geniş randomize kontrollü çalışmada; yenidoğan hipoglisemisi, solunum sıkıntısı, fototerapi ihtiyacı, doğum travması gibi neonatal komplikasyonlar, glisemik kontrol ve kord insülin düzeyinde her iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmamıştır. Metforminle neonatal hipoglisemi prevalansı ve annede kilo alımı daha az olduğu rapor edilmiştir. Metformin grubundan %46.3 hastada Metformin maksimum dozu ile glisemik hedeflere ulaşamadıklarından dolayı insülin tedavisine ihtiyaç duyulduğu gözlemlenmiştir (1,88,91).

2.1.7.3.2. İnsülin tedavisi

Gestasyonel diyabetes mellitus ile komplike olan hastalarda yaşam tarzı değişikliğine rağmen hedeflenen glukoz değerleri yakalanamadığında ve farmakolojik tedavi endikasyonu oluştuğunda tercih edilmesi gereken tedavinin insülin olması gerektiği; ACOG tarafından önerilmektedir (1). Bazen iyi glisemik kontrolü olan gebeliklerde yine de makrozomik fetüslerle karşılaşılabilir (83). Makrozomi oluşmasının tamamen önüne geçmek için ise insülin tedavisini planlamada maternal glukoz değerlerinin yanında uygulama zorluğu nedeniyle yaygın kullanıma girmeyen

amniyotik sıvı insülin seviyesi ölçümü ve ultrasonografi ile fetal karın çevresi ölçümü gibi fetal parametelerin tedavi planlamada alternatif yöntemler olarak kullanılmasını destekleyen klinisyenler de mevcuttur (92).

İnsülin; glukozun hücre içine girişini sağlar, glikojen depolanmasını artırır, hepatik glukoz çıkışını baskılar, periferik ve hepatik insülin duyarlılığını artırır, yağ ve proteinlerin yıkımını inhibe eder. İnsülinler genel olarak cilt altı enjeksiyon yolu ile kullanılırlar. İnsülin serbest halde plasentadan geçemez; plasentadan geçebilmesi için İmmünoglobülin G'ye bağlanması gereklidir. İmmünoglobülin G'ye bağlanma oranı yüksek olan insülin tiplerinin fetopati yapma riski yüksektir. Etki profillerine göre; çok hızlı etkili, hızlı etkili, kısa etkili, orta etkili, uzun etkili ve çok uzun etkili insülinler bulunmaktadır. İnsülinler; fizyolojik modele uygun tedavi imkanı sağlıyorlar. Kısa, hızlı ve çok hızlı etkili insülinler prandiyal yani öğün üzerine etkili insülin ihtiyacını karşılamaktadır. Orta, uzun ve çok uzun etkili insülinler ise; bazal insülin ihtiyacı için kullanılırlar. İnsan insülinleri ve bazı analog insülinler (lispro, aspartat ve detemir insülin) dışında yeni insülinlerin gebelikte kullanımına dair yeterli veri mevcut değildir. İnsülin tedavisinin en önemli ve en sık görülen komplikasyonu; hipoglisemidir. Randomize kontrollü bir çalışmada; GDM tanılı hastalarda insülin tedavisinin preprandiyal değil postprandiyal kan şekeri değerlerine göre ayarlanmasının; glisemik kontrolü iyileştirdiğini ve neonatal hipoglisemi, makrozomi ve sezaryen doğum riskini azalttığı gösterilmiştir (2,92,93).

Sıklıkla kullanılan insülin tipleri ve etki profilleri tablo 8'de gösterilmiştir (1,2).

Tablo 8: Sıklıkla Kullanılan İnsülin Tipleri ve Etki Profilleri

İNSÜLİN TİPİ	JENERİK ADI	ETKİ BAŞLANGICI	PİK ETKİ	ETKİ SÜRESİ
Kısa Etkili	Regüler U100	30-60 dakika	2-4 saat	5-8 saat
Hızlı Etkili	Glulisin	15-30 dakika	30-60 dakika	4 saat
	Lispro	15-30 dakika	30-90 dakika	3-5 saat
	Aspart	15 dakika	1-3 saat	3-5 saat
Orta Etkili	NPH	1-2 saat	4-10 saat	>14 saat
Uzun Etkili	Glargin U100	90 dakika	etki tepe noktası yok	24 saat
	Detemir	3-4 saat	6-8 saat	20-24 saat

NPH: Nötral Protamin Hagedorn

(Kaynak 2: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-(2022). Ankara; ISBN 978-605-66410-5-3)

Gebelikte sıklıkla kullanılan insülinler; Nötral Protamin Hagedorn (NPH), Regüler, Aspart, Lispro ve Detemir'dir. İnsülin seçiminde en önemli nokta insülinin normal fizyolojiyi en iyi şekilde taklit edebilmesi ve plasentayı geçmemesidir. İnsülin tedavi dozu kişiler arası farklılıklar göstermekle birlikte gebelik haftası ilerledikçe insülin direnci artacağından dolayı insülin ihtiyacı artmaktadır (17,93). GDM tanılı hastalarda insülin ihtiyacı; Pregestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı hastalardan genellikle daha düşük olmaktadır ve insülin düzeyleri hastanın kan glukoz seviyelerine ve vki'ne göre ayarlanmalıdır. TEMD önerisine göre; total doz; 0.1-0.5 IU/kg/gün aralığında değişmektedir (2). ACOG ise başlangıç dozunu genel olarak 0.7-1 Ü/kg/gün olarak bölünmüş dozlarda verilmesini önermektedir (1). Çoğu vakada tek gece dozu insülinle başlanır ve gerekli durumlarda öğün öncesine bolus insülin eklenir. Farklı kliniklerde farklı protokoller benimsenmiş olsa da TEMD tarafından önerilen GDM'de insülin tedavi şeması tablo 9'da gösterilmiştir (2). Örneğin sadece açlık değerleri yüksek olan bir hasta için orta etkili insülinin gece uygulanması; herhangi bir öğün sonrası yüksek kan şekeri değerleri olan hastada ise, o öğün öncesi kısa etkili insülin tedavisi uygun olacaktır (1).

Tablo 9: GDM’de İnsülin Tedavi Şeması

Açlık Plazma Glukoz Düzeyi (mg/dl)	Postprandiyal 1. Saat Plazma Glukoz Düzeyi (mg/dl)	İnsülin Tedavi Şeması	Doz (IU/kg/gün)
95-120	<140	Gece yatarken tek doz orta etkili (NPH/detemir)	0.1-0.15
>105	120-160	Günde iki doz orta etkili (NPH/detemir): ▪ Toplam dozun 2/3’ü sabah, 1/3’ü akşam öğün öncesi	0.3-0.4
>120	>180	Çoklu doz (bazal-bolus) insülin tedavisi: ▪ Sabah ve akşam orta etkili (NPH/detemir) ve ▪ Sabah-öğle-akşam kısa/hızlı etkili (kristalize/aspart, lispro)	0.5

(Kaynak 2: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-(2022). Ankara; ISBN 978-605-66410-5-3)

2.1.7.4. Obstetrik yönetim ve doğumun planlanması

Gestasyonel Diyabetes Mellitus ile komplike olan gebeliklerde ölü doğum riski artmaktadır. Bu risk; özellikle zayıf glisemik kontrolle ilişkilidir (64,83). Bu nedenle glisemik kontrolü iyi olmayan, medikal tedaviye ihtiyaç duyan Gestasyonel Diyabetes Mellitus tanılı hastalarda; 32. gebelik haftasından itibaren antenatal fetal testlere başlanmalıdır. Bu hastalarda fetal biyometrik ölçümlerle fetal büyümenin takibi ve fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için bu haftadan itibaren non-stres test ve biyofizik profil skorlama ile fetal iyilik hali takip edilebilir. Anne tarafından hissedilen fetal hareketlerin takibi de önemsenmelidir. Olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili faktörlerin gelişmesi durumunda bu testlere daha erken haftalardan itibaren başlanması önerilir. Hipertansiyon, intrauterin gelişme kısıtlılığı da eklenirse bu hastalarda doppler incelemeleri önem kazanmaktadır veya hipergliseminin göstergelerinden biri olan polihidroamnioz gelişen olgularda seri amniyotik sıvı ölçümleri kullanılması gibi yöntemler hastaların kliniğine göre bireyselleştirilebilir. Ek hiçbir olumsuz faktörün ve diğer morbiditelerin olmadığı, fetal hareketleri iyi olan ve iyi glisemik kontrollü medikal tedaviye ihtiyaç duymayan diyetle regüle hastalarda takip; normal gebeliklerin takiplerinden farklı değildir ve eğer antepartum fetal testler yapılacaksa

testlere erken gebelik haftalarında başlamaya gerek yoktur; 36. gebelik haftasında testlere başlanabilir (1,83).

Gestasyonel Diyabetik olgularda fetusun periyodik ultrason görüntülemesi ise; tahmini fetal ağırlığı (TFA) ve büyüme gidişatını tahmin etmek için kullanılır (83).

Preterm doğum riski olan GDM'li hastalar; komplike olmayan gebeliklerdeki gibi yönetilmektedir. Bu hastalarda tokoliz amacıyla gebelik haftasına göre seçilecek birinci basamak ilaçlar yine Nifedipin ve İndometazin'dir. Beta-2 adrenerjik agonistler; diyabetojeniktir ve pankreatik glukagon salgınımıyla uyarılan glukoneogenez ve glikojenoliz kombinasyonu nedeniyle hiperglisemiye neden olurlar. Bu nedenle GDM'li hastalarda beta-2 adrenerjik agonistlerin kullanımı mutlak kontrendike olmasa da rölatif kontrendikedir (94). Diğer tokolitik ilaçlar kontrendike ise ve mecburen beta mimetik ajanlar kullanılacaksa maternal kan glukoz değerleri yakın takip edilmelidir. Yine bu hastalarda preterm doğum riski durumunda doğum öncesi fetal akciğer olgunlaşmasını sağlamak ve 34. Gebelik haftasından önce doğan bebeklerde respiratuar distress sendromu sıklığını ve şiddetini azaltabilmek amacıyla kortikosteroid tedavisinin uygulanması maternal kan glukozunda geçici yükselmelere yol açabilmektedir. Kortikosteroidler; insülin antagonisti olarak görev yaparlar ve periferik dokulara insülin alımının inhibisyonu ve glukoneogenez ile glukozun hepatik sentezini destekler. Kortikosteroidlerin hiperglisemik etkisi ilk dozdan 12 saat sonra görülmeye başlayıp 5 gün boyunca devam etmektedir. Bu hastalarda da maternal kan glukozunu bu süre boyunca yakın takip etmek ve tedaviye insülin eklemek veya halihazırda insülin kullanan hastalarda da insülin dozu artırılmasının gerekebileceği unutulmamalıdır (95,96).

Gestasyonel Diyabetes Mellitus ile komplike gebeliklerde; özellikle maternal glukoz konsantrasyonları hedef aralıklarda olmadığında ve büyük olasılıkla fetüsün hiperinsülinemik olduğu durumlarda ölü doğum riski artmaktadır (83). Bu durum ve preterm doğum ile ilişkili artan perinatal morbidite ve mortalite göz önüne alınarak GDM ile komplike gebelerin doğum zamanlaması; hastanın kliniğine ve glisemik kontrolün durumuna göre farklılık göstermektedir. Tablo 10'da ACOG önerileri doğrultusunda bu hastaların doğum zamanlaması gösterilmiştir (1).

Tablo 10: GDM İle Komplike Gebelerin ACOG Doğum Zamanlaması Önerileri

TANI	DOĞUM ZAMANLAMASI
İyi glisemik kontrollü A1 GDM $\implies$	Full term= 39 0/7- 40 6/7 gebelik haftası
İyi glisemik kontrollü A2 GDM $\implies$	Full term= 39 0/7- 39 6/7 gebelik haftası
Kötü glisemik kontrollü GDM $\implies$	Geç preterm/Erken term= Bireyselleştirilmiş (Hospitalizasyona rağmen bozuk glisemik kontrollü veya anormal antepartum fetal test saptanan hastada geç preterm dönemde doğurtulmalıdır.)

(Kaynak 1: Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;131:e49–64)

Gestasyonel Diyabetes Mellitus; tek başına sezaryen endikasyonu değildir. Fakat doğum şekli; hastanın klinik durumuna, özgeçmişine ve ek komplikasyonların varlığına göre bireyselleştirilmelidir. Makrozomi, baş pelvis uygunsuzluğu, ikinci evrenin uzaması, yeterli eyleme rağmen servikal açılma ve inişin durması, omuz distosisi öyküsü olan hastalar gibi durumlarda olabileceği gibi sezaryen endikasyonu geniş yelpazede tutulmalıdır. Bunun yanında GDM’li hastalarda sezaryen sonrası artmış yara yeri enfeksiyonu riski de göz ardı edilmemelidir. GDM’li annenin makrozomik fetüsünün; GDM tanısı olmayan annenin benzer ağırlıktaki fetüsüyle karşılaştırıldığında omuz distosisi riski daha yüksektir (83). Özellikle tahmini fetal ağırlığı 4500g ve üzeri olan makrozomik ve GDM ile komplike gebeliklerde ACOG; ailelere planlı sezaryen doğumun faydaları ve riskleri hakkında danışmanlık verilmesini önermektedir (1). Yine de GDM’li hastaların fetüslerinde total vücut ağırlığından çok yağ dokunun asimetric dağılımı nedeniyle hastalarda omuz distosisi ve brakial pleksus hasarının öngörüledebileceği ve olgu bazında karar vermenin daha doğru olabileceği unutulmamalıdır (59). Bu sorunun önlenmesindeki en önemli yol; maternal kan glukozunun normalleştirilmesi gibi görünmektedir. Yine de bazen iyi glisemik kontrollü GDM ile komplike gebeliklerde de makrozomik bebekler doğabileceği unutulmamalıdır (83).

2.1.7.5. Doğum sonrası maternal takip

Gestasyonel Diyabetes Mellitus; anne ve bebek sağlığını sadece gebelik sırasında değil, doğum sonrası dönemde de etkilemektedir. Bu doğum sonrası risklerin kısa dönem olduğu kadar; etkileri yıllar sonra ortaya çıkabilen uzun dönem sonuçları da vardır. GDM'nin sonraki gebeliklerde tekrarlama ve metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, özellikle tip 2 DM olmak üzere aşikar diyabet gibi komplikasyonların; GDM öyküsü bulunan hastalarda uzun dönemde ortaya çıkma riski, bu hastalarda doğum sonrası değerlendirme önerilerinin temelini oluşturmuştur. Doğum sonrası taramayla birlikte; bu riskleri başlamadan önlemek veya geciktirmek için hastaları; diyet, yaşam tarzı modifikasyonu ve farmakolojik müdahaleleri benimsemeye teşvik etmek acil bir ihtiyaç olarak görülmektedir (79).

Doğum gerçekleştiğinde plasentanın çıkarılmasıyla birlikte insülin direncine neden olan hormonların ortadan kalkması sonucunda annenin insülin ihtiyacı doğum sonrası azalmaktadır ve glukoz düzeylerine göre insülin kesilebilmektedir. Bu nedenle erken postpartum dönemde hipoglisemiye dikkat edilmesi gerekir. Postpartum dönemdeki hiperglisemi ise; özellikle sezaryen sonrası yara iyileşmesini geciktirecektir (82).

Emzirme; özellikle maternal glukoz metabolizmasını düzenlemesi yanında uzun dönem metabolik faydaları nedeni teşvik edilmelidir. Ayrıca emzirmek GDM öyküsü bulunan hastalarda ilerleyen yıllarda tip 2 diyabet gelişme riskini azaltabilmektedir (81).

Uzun dönem komplikasyonlar göz önüne alındığında ise; ACOG ve ADA gibi kuruluşlar doğum sonrası kontrollerde bu hastaların değerlendirilmesini önermektedir ayrıca postpartum tarama sonucu normal olan GDM'li kadınlara testin 1-3 yılda bir tekrarlanmasını önermektedir. Aşikar diyabet tanısı için ACOG; tüm GDM'li kadınlara açlık plazma glukozu veya 75 g 2 saatlik OGTT ile postpartum 4-12 haftalarda tarama önermektedir (Tablo 11) (1). Bu taramayla birlikte ayrıca hala üreme çağında olan GDM öyküsü bulunan hastaların gelecekteki gebelikleri için de konsepsiyon öncesi bakım daha da değerli hale gelebilecektir (83). Ayrıca etkili gebelik öncesi bakımın önündeki en büyük engel; gebeliklerin çoğunun plansız olmasıdır. Komplikasyon riskini azaltmak için gerekli olan optimal glisemik hedeflere

ulaşmak amacıyla GDM öyküsü bulunup doğum sonrası taramalarında aşikar diyabet tanısı alan hastalarda gebeliğin planlanması kritik öneme sahiptir (81).

Tablo 11: Gestasyonel Diyabetli Hastalarda Doğum Sonrası Tarama

GDM'Lİ HASTADA POSTPARTUM 4-12. HAFTADA YAPILAN AKŞ VEYA 75g 2 SAATLİK OGTT İLE TARAMA	SONUÇ	YÖNETİM
AKŞ > 125 mg/dL veya 2. saat glukoz >199 mg/Dl	Diyabetes Mellitus	• Diyabet tedavisi için refere et
AKŞ 100-125 mg/dL veya 2. saat glukoz 140-199 mg/dL	Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı veya her ikisi	• Tedavi için refere et • Kilo kaybı ve fiziksel aktivite için konsültasyon • Bozulmuş açlık glukozu ve bozulmuş glukoz toleransı varsa; Metformin düşün • Medikal Beslenme Tedavisi • Yıllık glisemik durum incelemesi
AKŞ < 100 mg/dL veya 2. saat glukoz < 140 mg/Dl	Normal	• Her 1-3 senede bir glisemik durum incelemesi • Gerekirse kilo kaybı ve fiziksel aktivite için konsültasyon

AKŞ: Açlık Kan Şekeri

(Kaynak 1: Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;131:e49–64)

2.2. FETAL BÜYÜME

Fetal büyüme; doku ve organların büyümesi, farklılaşması ve matürasyonu ile karakterize fetüsün anatomik ölçülerinin zamanla değişimi olarak tanımlanan dinamik bir süreçtir (97). Fetal gelişim ise büyüyen hücre ve organın fonksiyon kazanmasıdır. Normal fetal büyüme; sağlıklı bir gebeliğin kritik bir komponentidir ve bebeğin uzun dönem sağlığını etkilemektedir (98). Embriyonik dönemde genlerle belirlenen büyüme; boyut arttıkça çevresel ve epigenetik değişikliklerin etkisinde kalmaktadır. Fetüse temin edilen substratlar, etnisite, nütrisyonel durum gibi maternal faktörler, fetüse sağlanan kan akımı ve bu yolla substrat transferinden sorumlu plasenta ve salgıladığı hormonlar ve genom tarafından yönetilen belirli bir büyüme potansiyeli olan fetüsün kendisi gibi bir çok faktör; fetal büyümenin ana belirleyicilerindendir (97).

Normal fetal büyüme üç faza bölünmüştür. Fetal büyüme; 16. gebelik haftasına kadar önce hücresel hiperplazi, 32. gebelik haftasına kadar olan ikinci faz süreci hem hiperplazi hem de hipertrofi, 32. gebelik haftasından itibaren ise hücresel hipertrofinin yanında fetal yağ ve glikojen depolanması ile karakterizedir (99). Gebelik haftasının doğrulanmasının ardından Leopold manevraları ve uterus fundus yüksekliği ölçümü gibi klinik olarak veya ultrasonografi ile fetal büyüme değerlendirilebilir. Fetal büyüme bozuklukları; artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

Fetal boyut; geçmiş fetal büyümenin statik bir ölçümüdür. Literatürde gestasyonel yaşa göre küçük yani SGA (small for gestational age) veya gestasyonel yaşa göre büyük yani LGA terimleri; anormal fetal büyümeyi tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu tanımlar; fetal büyüklüğün referans popülasyona göre istatistiksel bir sapmasıdır (100).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı ve SGA; yıllarca birbirlerinin yerine kullanılsa da SGA yani gestasyonel yaşa göre 10 percentilin altında olan fetüsler yapısal olarak küçük ve sağlıklı da olabilmekte iken intrauterine büyüme kısıtlılığı oksijen temini yetersizliği nedeniyle fetüsün hipoksik ve beslenmeden yoksun olduğu patolojik bir süreci tanımlamaktadır; fetüsün mutlak olarak küçük olması gerekmez. AGA (appropriate for gestational age) yani gebelik yaşına göre uygun büyümesi olan ve 10 percentil ile 90 percentil arasında olan fetüslerde de intrinsik büyüme potansiyeli daha yüksekse intrauterin büyüme kısıtlılığı görülebilmektedir. AGA olan fetal büyüme kısıtlılığına sahip fetüsleri gözden kaçırmamak amacıyla fetal biyometrik ölçümler ve fetal boyutun yanında doppler velosimetri ölçümleri ve boyut percentilindeki düşüşün gibi öğelerin değerlendirildiği ve bir konsensüs oluşturulduğu Delphi kriterleri tanımlanmıştır. 3. percentilden daha küçük bir fetal boyut ise herhangi bir gestasyonel yaşta fetal büyüme kısıtlılığını tanımlamak için izole bir kriterdir. Çünkü bu fetüsler ölü doğum ve yenidoğan sorunları açısından en yüksek risk altındadırlar (100).

Fetal büyüme bozukluğunun bir diğer ucu olan aşırı fetal büyüme için de farklı terimler kullanılmaktadır. LGA fetüsleri tipik olarak 90. percentil üzerinde TFA veya abdominal çevreye (AC) sahiptir, ancak literatürde 95. percentil, 97. percentil, +2 standart sapma ve Z-skoru sapması da kesme noktaları olarak kullanılmıştır. Makrozomi ise; gestasyonel yaştan bağımsız olarak genellikle sabit bir sınırın (4000 veya 4500 g) üzerindeki bir ağırlığı ifade eder (101). Özellikle diyabetli annelerin

fetüslerinde olduğu gibi makrozomide hiperglisemi ve hiperinsülineminin oksijen ihtiyacını artırdığı varsayılmaktadır. Yine büyüme yüzdelerinde orantısız eğimle birlikte aşırı büyümüş AGA fetüsler de fetal boyutları veya doğum ağırlıkları eşik değerin altında kalması nedeniyle tespit edilememiş olabilirler. Bu fetüsler de doğumdan sonra metabolik ve solunum problemleri açısından risk altındadırlar ve takip edilmelidirler (100).

2.3. FETAL EKOKARDİYOĞRAFI VE KALPTE DÖRT ODACIK GÖRÜNÜMÜ

Fetal kardiyovasküler sistemin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi; belirli endikasyonlarda gebelik öncesi bakımın bir parçası haline gelmiştir (Tablo 12). Kapsamlı bir transabdominal fetal ekokardiyogramın gerçekleştirilmesi için en uygun zamanlama; 18-22. gebelik haftaları arasındadır. Fetal vücut kitlesinin amniyotik sıvıya oranı arttıkça görüntüleri elde edilmesi daha zor olabilir. Fetal ekokardiyografi için kullanılan ultrason sistemleri; 2 boyutlu, M-mod ve Doppler görüntüleme yapabilme yeteneğine sahip olmalıdır (102).

Tablo 12: Fetal Ekokardiyografi Endikasyonları

MATERNAL ENDİKASYONLAR
Ailede veya önceki gebeliklerde konjenital kalp hastalığı öyküsü Metabolik hastalıklar (örneğin; diyabetes mellitus, fenilketonüri) Teratojenlere maruziyet Prostaglandin Sentetaz İnhibitörlerine maruz kalma (örneğin; İbuprofen, Salisilik Asit, İndometazin) Enfeksiyonlar (örneğin; Rubella, Parvovirüs B19) Otoimmün Hastalıklar (örneğin; SLE, Sjögren) Ailesel kalıtsal bozukluklar (örneğin; Marfan, Noonan) İn Vitro Fertilizasyon
FETAL ENDİKASYONLAR
Obstetrik ultrasonografide anormal bulgular Ekstrakardiyak anomali Kromozomal anomali Aritmi Hidrops İlk trimesterde Nukal Transluzensi artışı Çoğul gebelik ve İkizden İkize Transfüzyon Sendromu Şüphesi

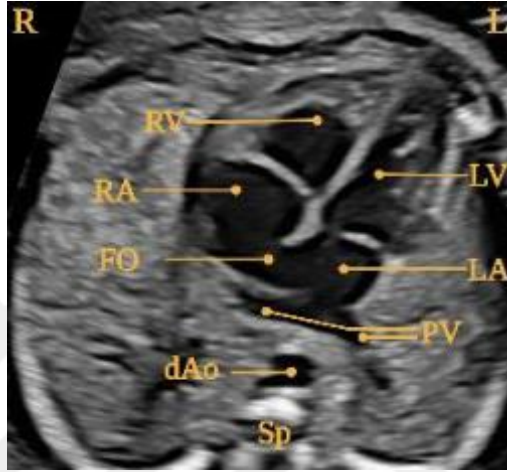
(Kaynak 102: Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram. Journal of the American Society of Echocardiography. 2004 Jul 1;17(7):803-10.)

Fetal kardiyovasküler sistemi görüntülemek için farklı düzlemler kullanılabilir. Kısa eksen görünümü; kalbin uzun eksenine dik olarak tarama yapılarak elde edilir ve pulmoner venlerin dönüşünü belirlemek için ideal bir görüntüdür. Kardiyak uzun eksen görünümü sol ventriküler çıkış yolu ile aynı hizadadır ayrıca çıkan aort ve superior ve inferior vena cava gibi büyük damarların yanı sıra ductus arteriosus ve proksimal ductal ark hakkında bilgi elde edilmesini sağlar. Kaval uzun eksen görünümü; görüntüleme düzleminin sağ atriyumun superior ve inferior vena cava bağlantılarına paralel olmasıyla elde edilir ve renkli doppler incelemeye foramen ovale boyunca normal sağdan sola akışı gösterir. Duktal görünüm; görüntüleme düzlemi, sağ ventriküler çıkış yolu ve ana pulmoner arter ile aynı hizada olduğunda elde edilir ve ana pulmoner arter ve ductal ark ideal bir şekilde görüntülenebilmektedir. Aortik ark ise ışının fetal göğsün sağ ön kısmından sol arka kısmına doğru hizalanmasıyla elde edilir ve doppler uygulaması ile birlikte çıkan aort, ark ve inen aorta boyunca antegrad akış tespit edilmektedir. Apikal 4 odacıklı görünüm; atriyum ve ventriküllerin boyutları ve fonksiyonları, atrioventriküller septumun taramasına olanak sağlar. İnterventriküler septumun daha detaylı incelenmesine olanak sağlayan subkostal yani lateral görünüm ise ses dalgaları interventriküler septuma dik açıyla gelmesiyle elde edilir (102).

2.3.1. Fetal Kalpte Apikal Dört Odacık Görüntüsü

Fetal üst karın bölgesinin aksiyal görünümü görüntülendikten sonra probu sefalik yönde hareket edip eğerek fetal göğüs boyunca dört odacıklı görünüm elde edilmektedir (Şekil 2). Bu görünümde ilk belirlenecek olan kalbin pozisyonudur. Fetusun duruşuna göre mide ve kalbin; fetusun sol tarafında olduğu belirlenmelidir. Normal kalp; toraksın üçte biri kadar bir alan kaplamalıdır. Sol atriyum fetal omurgaya en yakın olmalı; sağ ventrikül ise sternuma yakın olarak izlenmektedir. Kalp eksenini omurgadan çizilen toraks orta çizgisine göre interventriküler septumun yaptığı açı ile belirlenmeli ve yaklaşık $45 \pm 20^\circ$ olmalıdır. Crux yani kalbin merkezi; mitral ve triküspit kapaklarının septal yaprakçıklarının birleşimi ile oluşur. Triküspit kapakçığının septal yaprakçığı ise; mitral kapağınkine göre daha apikal yerleşimde olmalıdır. Dolayısıyla bu iki kapak crux boyunca farklı insersiyonda yerleşmişlerdir. Omurganın sol tarafında inen aort ve sağ tarafta inferior vena cava olduğu belirlenmelidir. Dört

odacıklı görünümün temel birleşenleri; yaklaşık olarak eşit büyüklükte sağ ve sol ventrikül, sağ ventriküle özgü moderator bant, interventriküler septum, atriyoventriküler kapaklar, sağ ve sol atriyum, interatrial septum ve sol atriyuma açılan foramen ovale flebini içermelidir. Ayrıca bu görüntüde pulmoner venler sıklıkla sol atriyuma girerken görüntülenebilir. Bu görünümünden fetal başa doğru probun daha ileri hareketiyle ise ventriküller çıkış yolları ve büyük damar görünimleri elde edilebilmektedir. (103).



Şekil 2: Fetal Kalp Apikal Dört Odacık Görünümü

L: sol, R: sağ, RV: sağ ventrikül, LV: sol ventrikül, RA: sağ atriyum, LA: sol atriyum, FO: foramen ovale, PV: pulmoner venler, Sp: spine, dAo: inen aort

(Kaynak 103: Carvalho, J. S., et al. "ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening." Ultrasound Obstet Gynecol 61.6 (2023): 788-803.)

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. YÖNTEM

Bu prospektif kesitsel araştırma için Ankara Etlik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06/09/2023 tarih ve AEŞH-EK1-2023-486 sayılı karar ile onay alınmıştır (EK-1).

Araştırmaya; eylül 2023 ve mart 2024 tarihleri arasında Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ve yazılı onamı alınan gönüllü gebeler dahil edilmiştir.

3.2. KONTROL VE HASTA GRUPLARI

3.2.1. Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri

Oral glukoz tolerans Testi ile GDM tanısı almış, 34 ile 41. Gestasyonel haftalar arasında olan 18 ile 45 yaş aralığında olup yardımcı üreme teknikleri ile değil spontan gebe kalmış, ek bir sistemik hastalığı ve tanımlanmış fetal yapısal, konjenital veya kromozomal anomalisi olmayan, gebeliğinde ek bir gebelik komplikasyonu olmayan, tahmini fetal ağırlığı 10 persentil ve üzerinde olan onamları alınan ve aktif doğum eyleminde olmayan gönüllü tekil gebeler çalışmaya dahil edilip hasta grubunu oluşturmuşlardır.

Oral glukoz tolerans testi veya 50 gr glukoz tarama testi normal değerler arasında olan 18 ile 45 yaş arasında olup, 34. Gebelik haftası ve üzerinde olup ek sistemik hastalığı, gebelik komplikasyonu ve fetal kromozomal, yapısal ve konjenital anomalisi olmayan spontan gebe kalmış tahmini fetal ağırlığı 10 persentil ile 90 persentil arasında olup aktif doğum eyleminde olmayan ve bilgilendirilip onamı alınmış tekil gebeler ise kontrol grubuna dahil edilmişlerdir.

3.2.2. Çalışmadan Hariç Tutulma Kriterleri

Gönüllü rızası alınamayacak 18 yaşından küçük reşit olmayan veya imza verme yetkisi olmayan engel durumu taşıyan gebelerin yanı sıra gönüllü olmayı kabul etmeyen gebeler, 45 yaşından büyük geeler, ek bir maternal sistemik hastalığı bulunan

gebeler, fetal konjenital veya kromozomal anomalisi bulunan veya fetal aritmisi bulunan gebeler, yardımcı üreme teknikleri kullanılarak gebe kalmış olanlar, çoğul gebeliği olan kişiler, aktif doğum eyleminde olan gebeler ve 34. Gebelik haftasının altında gebeliği olan kişiler çalışmanın dışında bırakılmışlardır. Ayrıca hasta grubu için tahmini fetal ağırlığı 10 persentil altında olan gebeler ve GDM dışında ek bir gebelik komplikasyonu bulunan gebeler ile kontrol grubu için OGTT yaptırmayan gebeler, tahmini fetal ağırlığı 10 persentil altında ve 90 persentil üzerinde olan gebeler çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

3.3. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

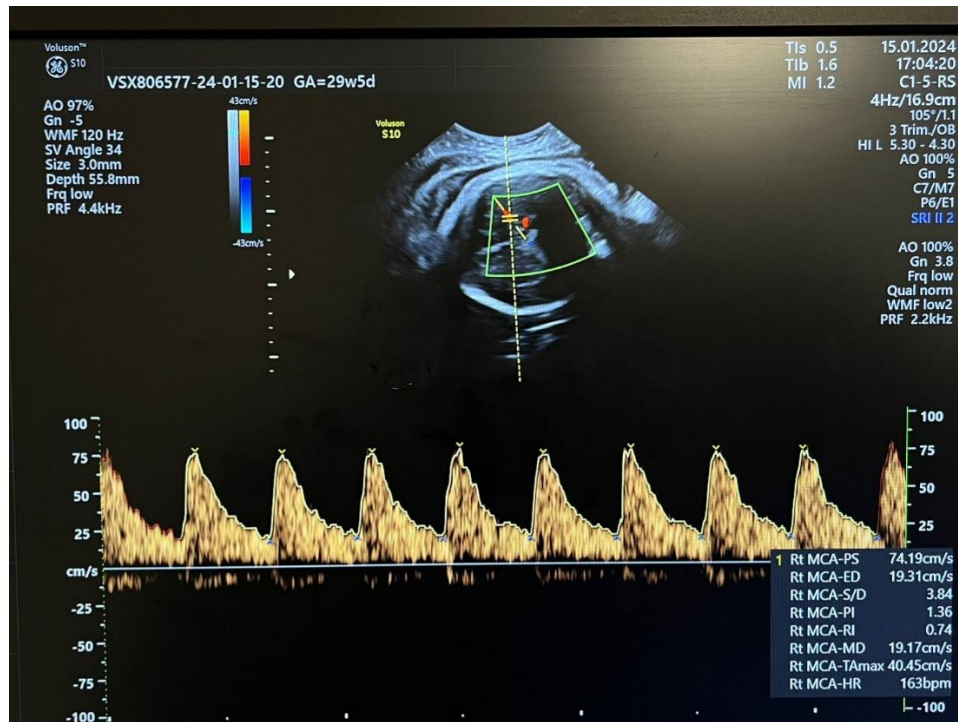
Çalışmamız; Ankara Etlik Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde tek merkezli olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 159 kişi dahil edilmiş ve tüm gönüllü hastalardan detaylı anamnez ve yazılı onam alınmıştır. 24 ile 28. haftalar arasında yapılan OGTT değerleri normal sınırlarda olan gebeler kontrol grubuna dahil edilmiştir. GDM tanısı koymak için; 50 gr oral glukoz tarama testi 140 mg/dL ve üzerinde olan gebelere sonraki gün en az 8 saat açlık sonrası yapılan 100 gram OGTT'de sınır değerler olarak Carpenter- Coustan eşik değerleri (100 gram OGTTde açlık ≥ 95 mg/dL, 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dL, 2. Saat plazma glukozu ≥ 155 mg/dL, 3. Saat plazma glukozu ≥ 140 mg/dL) kabul edilmiştir ve herhangi 2 değer sınır değerinin üzerinde olan gebelere GDM tanısı konulmuştur. Yaklaşık 8-14 saat açlık, en az 3 gün kısıtlanmamış diyet ve fiziksel aktivite kriterlerini sağlanmasıyla yapılan 75 gram OGTT için ise IADPSG ve ADA kriterlerine uygun olarak açlık plazma glukoz ≥ 92 mg/dL, 1. saat plazma glukozu ≥ 180 mg/dL, 2. saat plazma glukoz değeri ≥ 153 mg/dL olarak kabul edilmiş olup herhangi bir değeri eşik değerinin üzerinde olan gebeler GDM tanısı almıştır. Çalışmaya; kriterlere uyan 53 tane hasta kontrol grubuna, 106 tane GDM ile komplike olan gebe ise GDM grubuna dahil edilmiş olup GDM grubu tahmini fetal ağırlıklarına göre AGA ve LGA olarak iki eşit alt gruba ayrılmıştır. GDM grubunda olan hastalar ise ACOG'un belirlediği sisteme göre A1GDM veya A2GDM olarak sınıflandırılmışlardır. Hastaların yaş, gravida, parite, yaşayan ve abortus sayıları, değerlendirme anındaki boy ve kiloları gibi demografik özellikleri sorgulanıp kaydedilmiştir. Her hastanın vücut kitle indeksi; vücut ağırlığının (kg), metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde

edilmiştir ($vk_i = \text{kg/m}^2$). Gebelik haftaları ise son adet tarihinin ilk günü ve uyumlu ilk trimester ultrasonografik ölçümlerine göre tespit edilmiştir. Voluson S10 model ultrasonografi cihazı kullanılarak transabdominal olarak fetal biyometrik ölçümler, fetal doppler ve fetal ekokardiyografi yapılmıştır. TFA; biparietal çap (BPD), baş çevresi (HC), AC ve femur uzunluğu (FL) ölçülerek hesaplanmıştır. Gebelik haftasına göre tahmini fetal ağırlığın denk geldiği persentil tespit edilmiştir. Ardından amniyon mayii ölçümü olarak en derin vertical tek cep (MVP) kaydedilmiştir. Doppler parametreleri olarak serbest korddan ölçülen umbilikal arter sistol/diyastol (S/D) ve pulsatile indeksi (PI) (Şekil 3) ile talamusun görüntülediği kesit baz alınarak renkli doppler ile görüntülenen Willis Poligonundan yapılan büyütme ile yaklaşık sıfır dereceye yakın açı ile belirlenen MCA S/D ve PI kaydedilmiştir (Şekil 4). Serebroplasental Oran (CPR); MCA PI değerinin umbilikal arter PI değerine bölünmesiyle elde edilmiştir. Fetal kardiyak değerlendirme; apikal dört odacık görünümünden iki boyutlu olarak gri skalada yapılmıştır. Kardiyak görüntüler ekranın en az üçte birini doldurana kadar büyütülmüş ve maksimum ventriküler dolumu belirlemek amacıyla cine loop özelliği ile desteklenmiştir. Ölçümler ise; diyastol sonu yani atriyoventriküler kapakların kapalı olup her iki ventrikülün en geniş çapa ulaştığı fazda elde edilmiştir. Kardiyak çevrenin toraksın çevresine bölünmesiyle kardiyotorasik çevre oranı (CTCR) hesaplanmıştır (Şekil 5). İnterventriküler septumun (IVS) apeks ile atriyoventriküler kapaklar arasında kalan mesafenin orta noktası belirlenerek IVS kalınlık ölçümü yapılmıştır. Posterior mid-atrial duvarın epikardiyal sınırından ventriküllerin apikal epikardiyal sınırına olan en geniş uzaklık olarak bazal apikal uzunluk (BAL) belirlenmiş ve bu uzunluğa dik olan dört odacık görüntüsünün en geniş transvers epikardiyal uzaklığı transvers uzunluk (TL) olarak tespit edilmiştir. Global Sferik İndeks (GSI); bazal apikal uzunluğun, en geniş transvers uzunluğa oranlanmasıyla elde edilmiştir ($GSI = BAL/TL$). Her iki ventrikülün morfolojilerini belirlemek amacıyla sferik indeks ölçümleri hesaplanmıştır. Her bir ventrikülün diyastol sonu mid bazal apikal uzunluğunun ventrikül duvarlarının endokardiyal yüzeylerinden interventriküler septuma kadar olan midventriküler transvers uzaklığına oranlanmasıyla sol ve sağ ventriküler sferik indeksler (LVSI ve RVSI) elde edilmiştir (Şekil 6- Şekil 9). Her bir hastanın glisemik kontrol düzeylerini belirlemek amacıyla

Ankara Etlik Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında HbA1c (%) değeri çalışılmıştır.



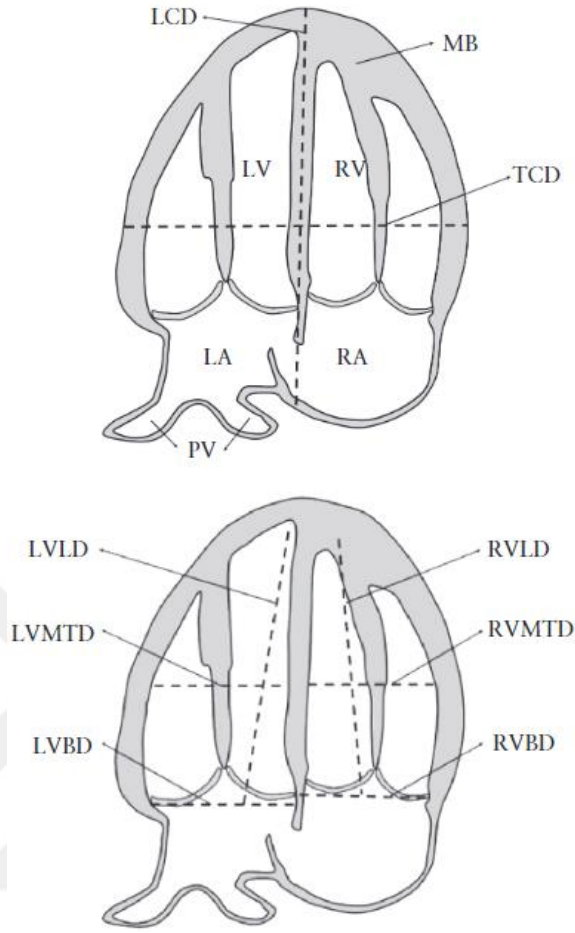
Şekil 3: Umbilikal Arter Doppler Ölçümü



Şekil 4: MCA Doppler Ölçümü



Şekil 5: Kardiyotorasik Çevre Oranı Hesaplanması



Şekil 6: Fetal Kardiyak Geometrinin Belirlenmesi Amacıyla GSI, LVSI ve RVSI Ölçüm Yöntemleri

RA: Sağ Atriyum, RV: Sağ Ventrikül, LA: Sol Atriyum, LV: Sol Ventrikül, PV: Pulmoner Venler, MB: Moderatör Bant, LCD: Uzunlamasına Kardiyak Çap, TCD: Transvers Kardiyak Çap, LVLD: Sol Ventriküler Longitudinal Çap, RVLD: Sağ Ventriküler Longitudinal Çap, LVMTD: Sol Ventriküler Midtransvers Çap, RVMTD: Sağ Ventriküler Midtransvers Çap, LVBD: Sol Ventriküler Bazal Çap, RVBD: Sağ Ventriküler Bazal Çap.

Bu çalışmada kullanılan ölçüm yöntemleri:

KARDİYAK GLOBAL SFERİK İNDEKS (GSI)= LCD / TCD

SOL MİDVENTRİKÜLER SFERİK İNDEKS (LVSI)= $LVLD / LVMTD$

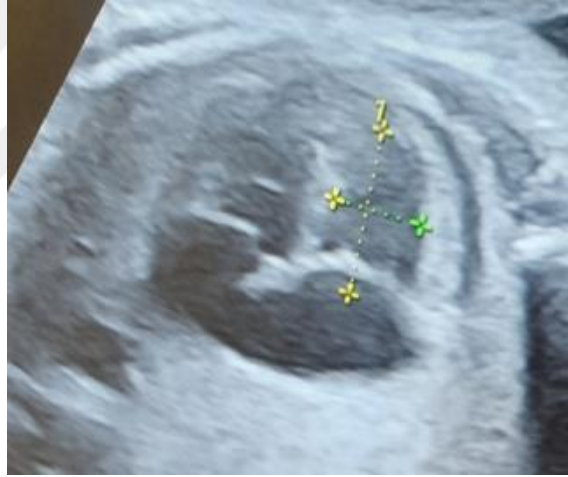
SAĞ MİDVENTRİKÜLER SFERİK İNDEKS (RVSI)= $RVLD / RVMTD$

Düşük SI değerleri daha küresel bir kalp şeklini ifade ederken; yüksek SI değerleri daha elonge bir kalp şeklini ifade etmektedir.

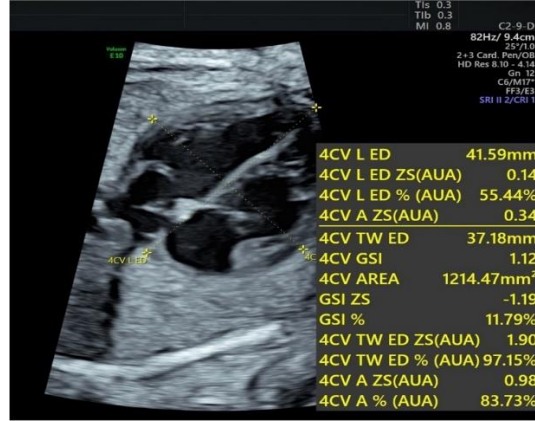
(Kaynak 104: García-Otero, L., et al. "Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 58.3 (2021): 388-397.)



Şekil 7: Sol Ventriküler Sferik İndeks Ölçümü



Şekil 8: Sağ Ventriküler Sferik İndeks Ölçümü



Şekil 9: Global Sferik İndeks Ölçümü

(Kaynak 68: Wang D, Liu C, Liu X, Zhang Y, Wang Y. Evaluation of prenatal changes in fetal cardiac morphology and function in maternal diabetes mellitus using a novel fetal speckle-tracking analysis: a prospective cohort study. Cardiovascular ultrasound. 2021 Dec;19:1-4.)

3.4. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Veri toplama aşamasından önce araştırma için gerekli örneklem sayısı G*Power 3.1 programı kullanılarak belirlenmiştir (105). Etki büyüklüğü 0.25, alfa düzeyi 0.05 ve güç %80 olarak alındığında toplam örneklem sayısı 159, güç %95 olarak alındığında ise toplam örneklem sayısı 252 olarak bulunmuştur.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (IBM SPSS Statistics 27) adlı paket program kullanılarak yapılmıştır. Bulguların yorumlanmasında frekans tabloları ve tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun ölçüm değerleri için parametrik yöntemler kullanılmıştır. Parametrik yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için anlamlı fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında varyansların homojenliği dikkate alınarak Tukey testi uygulanmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan ölçüm değerleri için parametrik olmayan yöntemler kullanılmıştır. Parametrik olmayan yöntemlere uygun şekilde, iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri), bağımsız üç veya daha fazla grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) yöntemi kullanılmıştır. Üç veya daha fazla grup için anlamlı fark çıkan değişkenlerin ikili karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi uygulanmıştır.

4. BULGULAR

Tablo 13: Çalışma ve Kontrol Grupları Arasında Demografik Veriler, Ultrasonografik Ölçüm, Doppler Bulguları ve Glisemik Değerlerin Karşılaştırılması

Değişken	AGA GDM (n=53) (1)	LGA GDM (n=53) (2)	Kontrol (n=53) (3)	İstatistiksel analiz*
	$\bar{X} \pm S.S.$	$\bar{X} \pm S.S.$	$\bar{X} \pm S.S.$	Olasılık
Maternal yaş (yıl)	31,19±5,53	32,17±6,16	27,39±4,69	<0,001 [1,2-3]
Gravida	2,66±1,62	2,58±1,64	2,01±0,97	0,134
Parite	1,24±1,42	1,19±1,16	0,71±0,79	0,067
Yaşayan	1,17±1,25	1,15±1,12	0,67±0,71	0,043 [1,2-3]
Abortus	0,37±0,79	0,36±0,76	0,30±0,57	0,993
USG anındaki VKİ (kg/m ²)	31,37±4,66	32,63±5,36	29,59±4,31	0,004 [1,2-3]
Değerlendirme yapılan gebelik haftası	36,45±2,12	36,00±1,84	36,75±1,94	0,121
TFA persantil	40,45±16,42	93,30±3,60	48,56±18,16	<0,001 [2-1,3]
MVP (mm)	52,94±16,81	63,32±21,72	57,19±13,34	0,068
Umbilikal arter doppler S/D	2,40±0,34	2,40±0,38	2,34±0,30	0,582
Umbilikal arter doppler PI	0,85±0,14	0,85±0,16	0,83±0,12	0,638
MCA doppler S/D	3,76±0,47	3,91±0,53	3,75±0,51	0,348
MCA doppler PI	1,41±0,19	1,47±0,19	1,42±0,18	0,385
CPR	1,68±0,34	1,77±0,37	1,73±0,29	0,341
HbA1c (%)	5,32±0,74	5,23±0,82	4,96±0,47	0,065

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Tablo 13’te gösterildiği gibi; çalışma ve kontrol gruplarına göre gravida, parite, abortus, değerlendirme yapılan gebelik haftası, MPV (mm), umbilikal arter doppler S/D, umbilikal arter doppler PI, MCA doppler S/D, MCA doppler PI, CPR ve HbA1c

(%) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre maternal yaş (yıl) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=18,046$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM ve LGA GDM grubunda olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM ve LGA GDM olanların maternal yaşları (yıl), kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre yaşayan sayısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,276$; $p=0,043$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM ve LGA GDM olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM ve LGA GDM grubunda olanların yaşayan sayısı, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre yapılan USG anındaki vki (kg/m^2) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=10,873$; $p=0,004$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM ve LGA GDM olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM ve LGA GDM grubunda olanların USG anındaki vki (kg/m^2) değerleri, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre TFA persantil değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=107,731$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; LGA GDM olanlar ile AGA GDM ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LGA GDM grubunda olanların TFA persantil değerleri, AGA GDM ve kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Tablo 14: Hasta Gruplarında GDM Sınıflarının Dağılımı

Değişken	AGA GDM (n=53)		LGA GDM (n=53)		İstatistiksel analiz* Olasılık
	N	%	N	%	
GDM türü					
A1GDM	26	49,1	33	62,3	0,171
A2GDM	27	50,9	20	37,7	

*İki nitel değişkenin birbiriyle ilişkilerinin incelenmesinde “Pearson- χ^2 ” çapraz tabloları kullanılmıştır.

Hasta grupları ile GDM türü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından bağımsız ve homojendir. AGA GDM grubunda 26 kişinin (%49,1) A1 ve 27 kişinin (%50,9) A2 olduğu belirlenmiştir. LGA GDM grubunda ise 33 kişinin (%62,3) A1 ve 20 kişinin (%37,7) A2 olduğu belirlenmiştir (Tablo 14).

Tablo 15: Çalışma ve Kontrol Gruplarına Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	Çalışma (n=106)	Kontrol (n=53)	İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S. S.$	$\bar{X} \pm S. S.$	
CTCR	0,51 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,04	0,081
IVS (mm)	5,22 $\pm$,85	4,41 $\pm$ 0,56	<0,001
GSI	1,25 $\pm$ 0,15	1,26 $\pm$ 0,16	0,484
LVSI	1,79 $\pm$ 0,32	1,81 $\pm$ 0,26	0,751
RVSI	1,39 $\pm$ 0,24	1,63 $\pm$ 0,26	<0,001

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre CTCR, GSI ve LVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 15).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre IVS (mm) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($Z=-5,779$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin

IVS (mm) değerleri, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 15).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre RVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($t=-5,674$; $p<0,001$). Çalışma grubundakilerin RVSI değerleri, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 15).

Tablo 16: GDM Alt Grupları ve Kontrol Grubu Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

Değişken	AGA GDM (n=53) (1)	LGA GDM (n=53) (2)	Kontrol (n=53) ⁽³⁾	İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	$\bar{X} \pm S.S.$	$\bar{X} \pm S.S.$	
CTCR	0,50±0,04	0,51±0,04	0,49±0,04	0,059
IVS (mm)	5,01±0,77	5,43±0,88	4,41±0,56	<0,001 [2-1,3] [1-3]
GSI	1,28±0,16	1,21±0,14	1,26±0,16	0,047 [1-2]
LVSI	1,91±,33	1,69±0,27	1,81±0,26	0,001 [1-2]
RVSI	1,43±0,26	1,35±0,22	1,63±0,26	<0,001 [1,2-3]

*Normal dağılıma sahip olan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “ANOVA” test (F-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde üç veya daha fazla bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Kruskal-Wallis H” test (χ^2 -tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre CTCR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 16).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre IVS (mm) değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=38,667$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM ve kontrol grubunda olanlar ile LGA GDM grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. LGA GDM grubunda olanların IVS (mm) değerleri, AGA GDM ve kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 16). Buna ek olarak; AGA GDM grubu ile kontrol

grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM grubundakilerin IVS (mm) değerleri; kontrol grubundakilere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir.

Çalışma ve kontrol gruplarına göre GSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($\chi^2=6,130$; $p=0,047$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için yapılan Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM grubunda olanlar ile LGA GDM grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM grubunda olanların GSI değerleri, LGA GDM grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre LVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=7,061$; $p=0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM grubunda olanlar ile LGA GDM grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM grubunda olanların LVSI değerleri, LGA GDM grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Çalışma ve kontrol gruplarına göre RVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($F=17,463$; $p<0,001$). Anlamlı farkın hangi gruptan kaynaklandığını tespit etmek için varyansların homojenliği dikkate alınarak yapılan Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda; AGA GDM ve LGA GDM grubunda olanlar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. AGA GDM ve LGA GDM grubunda olanların RVSI değerleri, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 16).

Tablo 17: AGA GDM Grubunda GDM Sınıflarına Göre Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

AGA GDM	A1 GDM (n=26)	A2 GDM (n=27)	İstatistiksel analiz*
Değişken	$\bar{X} \pm S. S.$	$\bar{X} \pm S. S.$	Olasılık
CTCR	0,51±0,03	0,49±,04	0,189
IVS (mm)	5,02±0,69	5,00±0,86	0,944
GSI	1,24±0,17	1,32±0,15	0,057
LVSI	1,88±0,33	1,93±,34	0,579
RVSI	1,39±0,22	1,46±0,29	0,364

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

AGA olan gestasyonel diyabetik olgularda GDM sınıflarına göre; CTCR, IVS (mm), GSI, LVSI ve RVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 17).

Tablo 18: LGA GDM Grubunda GDM Alt Sınıflarına Göre Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

LGA GDM	A1 GDM (n=33)	A2 GDM (n=20)	İstatistiksel analiz*
Değişken	$\bar{X} \pm S. S.$	$\bar{X} \pm S. S.$	Olasılık
CTCR	0,52±0,04	0,50±0,05	0,068
IVS (mm)	5,29±0,72	5,66±1,08	0,457
GSI	1,20±0,11	1,24±0,19	0,686
LVSI	1,70±0,27	1,68±0,28	0,829
RVSI	1,36±0,22	1,35±0,22	0,937

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

LGA olan gestasyonel diyabetik olgularda GDM sınıflarına göre; CTCR, GSI ve LVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 18).

Tablo 19: GDM Alt Sınıfları Arasında Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin Karşılaştırılması

GDM (n=106) Değişken	A1 GDM (n=59)	A2 GDM (n=47)	İstatistiksel analiz* Olasılık
	$\bar{X} \pm S.S.$	$\bar{X} \pm S.S.$ Medyan [IQR]	
CTCR	0,52±0,04	0,49±0,05	0,016
IVS (mm)	5,18±0,72	5,28±1,01	1,000
GSI	1,22±0,14	1,29±0,17	0,022
LVSI	1,78±0,31	1,83±0,34	0,464
RVSI	1,37±0,22	1,41±0,27	0,393

*Normal dağılıma sahip olan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Independent Sample-t” test (t-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır. Normal dağılıma sahip olmayan verilerde iki bağımsız grubun ölçüm değerleriyle karşılaştırılmasında “Mann-Whitney U” test (Z-tablo değeri) istatistikleri kullanılmıştır.

GDM sınıflarına göre CTCR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,404; p=0,016). A1 GDM olanların CTCR değerleri, A2 GDM grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir (Tablo 19).

GDM sınıflarına göre IVS (mm), LVSI ve RVSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur (p>0,05). Gruplar belirtilen özellikler açısından benzerdir (Tablo 19).

GDM sınıflarına göre GSI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Z=-2,290; p=0,022). A1 GDM olanların GSI değerleri, A2 GDM grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir (Tablo 19).

Tablo 20: GDM Olgularında HbA1c Değerleri İle Fetal Kardiyak Morfolojik Parametrelerin İlişkilerinin İncelenmesi

GDM Korelasyon*	HbA1c (%)	
	R	P
CTCR	0,031	0,752
IVS (mm)	0,020	0,841
GSI	0,051	0,607
LVSI	0,026	0,792
RVSI	0,014	0,885

*Normal dağılıma sahip olmayan iki nicel değişkenin ilişkilerinin incelenmesinde “Spearman” korelasyon katsayısı kullanılmıştır.

GDM olgularında; HbA1c değerleri ile fetal kardiyak morfolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki yoktur ($p>0,05$) (Tablo 20).



5. TARTIŞMA

Gestasyonel Diyabetes Mellitus ile komplike gebeliklerden doğan bebekler; sadece perinatal dönemde değil; yaşamlarının ileri dönemlerinde de uzun dönem komplikasyonlar açısından risk altındadırlar.

Barker'in fetal programlama hipotezi; prenatal hayattaki gelişimin kritik aşamasında etki eden olumsuz faktörlerin bazı organlarda yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığı, postnatal hayatta ilk hasarın ortadan kaldırılmasından sonra bile bu durumun persiste ettiği ve endokrin, metabolik, kardiyovasküler hastalıkların orijinini oluşturduğunu öne sürmektedir (106).

Değişen çevreye uyum gösteren temel organlardan biri olan kalpte de bazı adaptif değişiklikler meydana gelebilmektedir (67). Fetal kalpte meydana gelen bu değişiklikler; postnatal hayatta da devam edebilmekte ve ilk başlarda uyum sağlama gibi görünen bu süreç ileri dönemlerde patolojik bir hale dönüşerek kardiyovasküler hastalık riskini arttırabilmektedir. Doğum sonrası özellikle sigara, sedanter yaşam, yağlı diyet, obezite ve benzeri gibi yaşam tarzları; kardiyovasküler hastalıklara zemin hazırlayan ikincil etkenler olarak bilinmektedir. İntrauterin hayatta fetal kardiyak yeniden yapılanma ise; kardiyovasküler hastalıklara yatkınlığı artıran ilk etken olarak düşünülebilir. Doğum öncesi ilk etkiye maruz kalan bireylerin yaşamın ilerleyen dönemlerinde hastalığa duyarlılığı artıran ikincil etkenlere daha duyarlı olduğu görülmektedir (8). Örneğin; pregestasyonel ya da gestasyonel diyabetes mellitüste intrauterin tespit edilen kardiyak hipertrofinin doğum sonrası kendiliğinden düzelmesi genel olarak beklenmektedir. Ancak bazı olgularda in-utero ve erken yaşamdaki kardiyak disfonksiyonun devam edebileceği ve potansiyel olarak uzun süreli etkilere sebep olabileceği ayrıca gelecekteki kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık yaratabileceği bilinmektedir.

Gestasyonel diyabetes mellitusun fetal kalp morfolojisi üzerine etkileri bir çok çalışmada rapor edilmiştir. Fakat altta yatan patofizyolojik mekanizma net olarak aydınlatılabilmiş değildir. Fetal hiperinsülineminin miyokardiyal hücrelerde yağ ve glikojen sentezi ve depolanmasını artırdığı düşünülmektedir. Diyabetik hayvan modellerinde hipergliseminin kardiyomiyosit büyüklüğünde artışa neden olduğu tespit

edilmiştir. Ayrıca GDM ile ilişkili infantil hipertrofik kardiyomiyopatinin varlığı ve şiddeti; maternal hiperglisemiden kaynaklanıyor gibi görünmektedir. Oksidatif stres ve hücre apoptozunun; GDM’de ventriküler hipertrofiye neden olan temel mekanizmalar olduğu hayvan modellerinde gösterilmiştir. Ayrıca morfolojik fetal kardiyak değişikliklerin fetal hiperinsülinemi ve IGF-1 ile ilişkili bulunduğu ve IGF-1; kardiyomiyositlerde hipertrofiyi uyarak miyokardiyal kompliyansında azalma ve fonksiyonel bozulmaya yol açtığı bilinmektedir (107).

Çalışmalar fetal septal hipertrofinin LGA olgularında belirgin olduğunu ve kord kanı HbA1c ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Biz de çalışmamızda özellikle LGA’nın eşlik ettiği GDM ile komplike gebeliklerde adaptif değişikliklerin fetal kalpte meydana getirdiği yeniden yapılanma sürecinin etkilerini belirlemeyi amaçladık (108).

Önceki çalışmalarda kalbin şekil ve boyutunun; kalbin yapısı ve işleviyle yakından ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Hem kardiyotorasik oran hem de küresellik indekslerinin fetüsteki kardiyak yeniden yapılanmanın değerlendirilebilmesi için tekrarlanabilir ölçümler olduğu belirtilmiştir (68, 109). Küreselliğe dayalı kardiyak yeniden yapılanma indeksleri yetişkinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır. Fetal tıpta bu morfolojik indekslerin tekrarlanabilirliğinin değerlendirildiği bir çalışmada; 35 fetüsün CTCR, GSI, LVSI ve RVSI değerleri olmak üzere kardiyak morfolojik parametreleri, iki deneyimli araştırmacı tarafından ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Çalışmada hem kardiyotorasik oran hem de küresellik indekslerinin; fetüsteki kardiyak yeniden yapılanmanın değerlendirilmesi için tekrarlanabilir ölçümler olduğu kanısına varılmıştır (109).

GDM’nin fetal kardiyak morfoloji ve fonksiyonu üzerindeki etkilerinin değerlendirildiği bir prospektif gözlemsel kohort çalışmasında (2021); 58 hasta GDM grubuna, gebelik komplikasyonu olmayan sağlıklı 58 gebe ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışmada her grup; gebelik yaşı 24+0 hafta ile 27+6 hafta arasında olan 31 gebe ile gebelik yaşı 28+0 hafta ile 40+0 hafta arasında olan 27 gebe olgularından oluşan 2 alt gruba ayrılmıştır. GDM grubunun GSI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ki bu bulgu GDM grubun kontrol grubundaki hastalara göre daha yuvarlak bir kalp şekline sahip olduğunu ifade

etmekteydi. Alt gruplar arasında değerlendirildiğinde; 24+0-27+6 gestasyonel haftalar ile 28+0-40+0 haftalar arasında GSI değerleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmada sol ventrikül ile sağ ventrikülün 24 segmentli diyastol sonu çaplarının; gruplar arasında anlamlı derecede farklı olmadığını gösterdi, ancak sol ventrikülün 1-6 bazal segmentinin ve sağ ventrikülün 5-13 segmentinin sferik indeks değerleri GDM grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Ek olarak GDM grubundaki fetüslerin kalp fonksiyonlarında; kontrol grubuna göre belirgin düzeyde bir bozulma olduğu görüldü. GDM grubu fetüslerde anlamlı derecede biventriküler sistolik disfonksiyon olduğu gözlemlendi. Gruplar arasındaki bu fonksiyon farklılıklarının gebelik yaşına göre değerlendirilen alt grup analizinde de korunduğu gözlenmiştir. Gebelik yaşına göre (24+0-27+6 hafta ve 28+0-40+0 hafta) alt grup analizleri değerlendirildiğinde; her alt grupta, GDM ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel farklılıkların korunduğu saptanmıştır. Belirtilen çalışmada ayrıca GDM'nin fetal kalp morfolojisi ve fonksiyonu üzerindeki etkilerinin ikinci trimesterden itibaren ortaya çıktığı belirlenmiştir (68).

Retrospektif olarak tasarlanan 20 ile 22. gebelik haftaları arasında ölçülen fetal kardiyak morfoloji ve geometriye ilişkin belirli parametrelerin daha sonra teşhis edilen GDM tanısı almış hastaların fetüslerinde farklılık gösterip göstermediğini ve bu değişikliklerin sınıf A1 ve A2 GDM hastalarında hastalık şiddeti ile ilişkili olup olmadığını değerlendirildiği bir çalışmada (2022); kontrol grubuna dahil edilen sağlıklı 200 gebe ve 160 A1 GDM ile 147 A2 GDM hastalarından oluşan toplam 307 GDM ile komplike gebe değerlendirilmiştir. Hastalara 20-22. gebelik haftaları arasında kardiyak parametre ölçümü yapılmış daha sonra 24 ile 28. haftalar arasında yapılan 75 gr OGTT ile GDM tanısı alan hastalar GDM grubuna; OGTT değerleri normal değerler arasında olan gebeler ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Elde edilen verilere göre çalışmada sol ve sağ ventriküler duvar kalınlıkları hem A1 hem de A2 GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır. Sol ve sağ ventriküler sferik indekslerin ise kontrol grubuna göre hem A1 hem de A2 GDM grubunda daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Sol ve sağ ventriküler alanlar; GDM A1 ve GDM A2 grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha küçük saptanmıştır. Çalışmada GDM grup ile kontrol grubu arasında atrioventriküler ve semilunar kapakçık ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (107).

Bizim çalışmamızda da GDM grubu ile kontrol grubu arasında kardiyak morfolojik yapılarda anlamlı değişiklik tespit edilmiştir. Çalışmamızda elde edilen veriler; GDM grubunun kontrol grubuna göre daha düşük sağ ventriküler sferik indeks değerlerine sahip olması nedeniyle daha küresel bir sağ kalp yapısına işaret ediyordu.

Yine gebelikte diyabetin fetal ve neonatal kalp geometrisi ve doğum sırasındaki fonksiyon üzerindeki etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada; 54 kontrol grubu ve 21 pregestasyonel veya gestasyonel diyabetes mellitus gebeliklerinden oluşan toplam 75 term gebenin fetüsleri doğumdan önce ve doğum sonrasında birkaç saat içinde değerlendirilmiştir. Çalışmada normal term fetüsler ve yenidoğanlarla karşılaştırıldığında; diyabetik annelerin fetüslerinin miyokardiyal bozukluğa işaret eden kardiyak indeksler sergilediklerini tespit etmişlerdir. Bu değişiklikler de hiperglisemik intrauterin ortama verilen yanıtın, ön yük azalmasının yanında artmış art yükün ve doğum sırasındaki hemodinamik yükte meydana gelen akut değişikliklerin adaptasyonunun bir yansıması olarak düşünülmüştür (110).

Üçüncü basamak bir hastanede gerçekleşen 48 tane GDM tanılı hastanın, 11 tane pregestasyonel DM ve 25 tane sağlıklı olguyu içeren kontrol grubunun incelendiği bir prospektif gözlemsel araştırmanın sonuçlarına göre (2024); GDM grubu; kontrol grubuna göre daha düşük GSI değerleri gösterdi ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmada kontrol grubuna göre düşük GSI değerleri kalbin eliptikten küresele doğru yeniden şekillendiğini gösteriyordu. Bu da hiperglisemi ortamının bir sonucu olarak tüm kalbin dilate olduğunu düşündürüyordu (73). Bizim çalışmamızda GDM grubunun GSI değerleri; kontrol grubunun GSI değerlerine göre nispeten daha düşük olduğu saptandı fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. AGA GDM grubunda olanların GSI değerleri ise; LGA GDM grubunda olan hastalara göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızda LGA GDM grubunun diğer gruplara göre daha düşük GSI değerleri göstermesi; fetal kalbin şeklinin küresele doğru şekillenip daha yuvarlak bir yapı kazandığının göstergesidir. Bulgularımız; literatürdeki GDM ile komplike olan gebelerin fetüslerinin daha yuvarlak bir kalbe sahip olduğunu gösteren bazı diğer çalışmalarla uyumludur (68). 2023 yılında yayınlanan 32 GDM ve 31 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3. trimesterde olan toplam 63 vakanın incelendiği prospektif bir araştırmada; ölçülebilir fetal sağ

ventriküler hipertrofi ve önemli sistolik fonksiyon düşüşü vardı. Bu ventriküler yeniden şekillenme ve fonksiyon bozukluğunun varlığına işaret ediyordu (111).

Gestasyonel yaşa göre ortalama 30 hafta olan 185 iyi glisemik kontrollü ($HbA_{1c} \leq 5.5$) ve 91 kötü glisemik kontrollü ($HbA_{1c} > 5.5$) 276 GDM ile komplike gebelerin 140 sağlıklı kontrol grubuyla kardiyak morfolojilerinin karşılaştırıldığı prospektif kesitsel başka bir çalışmaya göre (2020); gruplar arasında fetal doppler değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilemediği belirtilmiştir. Bunun yanında sol ventrikül SI (sferik indeks) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmazken; sağ ventrikül SI değerleri kötü glisemik kontrollü GDM grubunda kontrol grubuna ve iyi glisemik kontrollü GDM grubuna göre anlamlı derecede daha düşüktü ve daha küresel bir sağ ventrikülü ifade etmekteydi. Sonuç olarak bu çalışmada da GDM ile komplike olan gebeliklerde fetal kardiyak remodeling riskinin daha yüksek olduğu ve bu durumun fetal dopplerden bağımsız olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bu değişikliklerin özellikle sağ ventrikül düzeyinde olduğu ve glisemik kontrolden etkilendiği tespit edilmiştir (112). Çalışmamızda AGA GDM grubunun HbA_{1c} değerleri; LGA GDM grubuna göre daha yüksek saptanmış fakat gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Ayrıca çalışmamızda GDM olgularında; HbA_{1c} değerleri ile fetal kardiyak morfolojik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Literatürdeki ventriküllerin 24 segment olarak kesitsel morfolojik olarak değerlendirildiği bazı çalışmalara göre; GDM esas olarak sağ ventrikülün orta ve apikal segmentlerini etkileyip değişiklikler longitudinal kontraktiliteden ziyade enine segmentte daha etkili olduğu ortaya koyulmuştur (68,113,114). Bu bulgular çalışmamızı nispeten destekler niteliktedir. Çalışmamızda; GDM grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül SI açısından anlamlı bir fark saptanamadı. GDM grubunun RVSI değerleri; kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha düşüktü. Bu da daha küresel bir şekli ifade etmektedir. Alt grupları değerlendirdiğimizde LGA GDM grubunun LVSI değerleri; AGA GDM grubunun LVSI değerlerine göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlenmiştir. RVSI değerlerini karşılaştırdığımızda; LGA GDM ve AGA GDM grubunda olanların RVSI değerleri, kontrol grubunda olanlara göre anlamlı düzeyde daha düşük saptanmıştır. Bu bulgular daha küresel bir kalbi işaret etmektedir. Bizim çalışmamızda elde edilen verilerin aksine toplam 174

tane yenidoğanın vücut büyüklüğüne bağlı kalp geometrisindeki değişikliklerin incelendiği kesitsel prospektif çalışmaya göre (2020); olgular SGA (N= 39), LGA (N=45) ve AGA (N= 90) olmak üzere 3 gruba ayrılmıştı. AGA grubundan 14, SGA grubundan 4 ve LGA grubundan ise 9 kişi GDM ile komplike gebeliklerden doğan bebeklerdi. Kardiyak morfolojileri değerlendirildiğinde sol ventrikül midkaviter küresellik indeksleri bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu. Sağ ventrikülün midkaviter küresellik indeksi LGA grubunda ise SGA grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı ve LGA yenidoğanların sağ ventriküllerünün daha az küresel olduğu gösterildi (115). Gebelik haftaları 35 ile 36. haftalarında olan 73 tane GDM ile komplike gebe ile 73 tane komplikasyonu olmayan kontrol grubunun fetal dönemde ve doğumdan yaklaşık 6 ay sonra olmak üzere bebeklik döneminde kardiyak yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri değerlendirdikleri boylamsal bir çalışmada (2020); GDM’li annelerin fetüslerinin kontrol grubundakilerle karşılaştırıldığında daha küresel sağ ventriküle sahip olduklarını ve kalpte meydana gelen yapısal ve fonksiyonel değişikliklerin bebeklik dönemlerinde de kalıcı olduğunu tespit etmişlerdir (116).

Çalışmamızdaki verilere göre; LGA GDM grubunun IVS (mm) değerleri; AGA GDM ve kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. CTCR açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemesine rağmen LGA GDM grubunun kardiyotorasik çevre oranı değerleri; kontrol grubu ve AGA GDM grubuna göre yüksekti. Gruplar arasında amniyon ölçüm değerleri açısından farklılık saptanmamıştır. Yine de LGA GDM grubunun en derin tek cep amniyon ölçüm değerleri; AGA GDM ve kontrol grubuna göre daha yüksek değerlere sahipti. Hiperinsülinemi nedeniyle interventriküler septum kalınlığı ve polihidroamniyoz GDM ile komplike gebelerde beklenen bulgulardır. 19 ile 37. gebelik haftaları arasında olan 60 GDM ve 60 kontrol grubunun karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmaya göre; interventriküler septum kalınlığı GDM grubunda, kontrol gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmıştır. Çalışmada CTCR değerleri ise GDM grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olmakla beraber istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır (117).

Gestasyonel haftaları 36 ile 40 hafta arasında olan 210 tane GDM olgusunun doppler parametrelerinin incelendiği kesitsel prospektif bir çalışmaya göre kontrollü,

glisemik kontrolü sağlanamayan GDM ve sağlıklı kontrol grubunun umbilikal arter PI, MCA PI ve CPR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır. Çalışmada HbA1c ile umbilikal arter PI, MCA PI ve CPR arasında belirgin negatif korelasyon olduğu belirtilmiştir. Yine aynı çalışmada glisemik kontrol sağlanamayan GDM grubunun tahmini fetal ağırlığı; kontrol grubu ve glisemik kontrolü saptanan GDM grubuna göre anlamlı derecede daha yüksekti (118). 2016 yılında yayınlanan 37 ile 40 gestasyonel haftaları arasında olan 147 GDM tanılı hasta ile 124 tane kontrol sağlıklı olgunun karşılaştırıldığı prospektif başka bir çalışmaya göre ise; GDM grubunda kontrol grubuna göre BPD, HC ve AC değerleri anlamlı derecede daha büyük, doğum ağırlıkları GDM grubunda daha yüksek, umbilikal arter doppler verileri her iki grupta da doğum ağırlığı, BPD, HC ve AC değerleri ile negatif korele, MCA S/D, PI doppler değerleri GDM grubunun doğum ağırlığı, HC, AC değerleri ile negatif korele iken kontrol grubunda herhangi bir korelasyon saptanamamıştır (119). Çalışmamızda umbilikal arter doppler S/D, PI, MCA doppler S/D, PI ve CPR değerleri ile gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Örneklem büyüklüğünün nispeten geniş olması, çalışılan grupların vaka sayıları olarak birbirine homojen dağılması, gebelik haftalarının benzer olması, çalışmanın prospektif olarak planlanması ve ölçümlerin aynı ultrasonografi cihazıyla aynı hekim tarafından yapılmış olması çalışmamızı standardize hale getirmiş ve çalışmamızın güçlü yönlerini oluşturmuştur. Bunun yanı sıra çalışmamızın bazı kısıtlılıkları vardır. Çalışmanın tek bir merkezde yürütülmesi, boylamsal takip yapılmayıp tek bir zaman diliminde değerlendirme yapılması yani klinik olarak doğum sonrası uzun vadeli takip ve değerlendirme yapılmaması, glisemik kontrol düzeyini belirlemek amacıyla tek bir değer kullanılması ve fetal kardiyak değişikliklerin kardiyak fonksiyona nasıl yansıdığının değerlendirilmemesi çalışmamızın kısıtlılıklarındandır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Özellikle LGA'nın eşlik ettiği GDM ile komplike olan gebeliklerde; hiperinsülinemi etkisiyle gelişen fetal kardiyak yeniden yapılanma süreciyle birlikte kardiyak morfolojik değişiklikler meydana gelebilir. Bu değişiklikler esas olarak sağ ventrikül düzeyinde meydana gelir ve fetal doppler bulgularından bağımsız olduğu düşünülebilir. Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler; GDM tanılı olgularda fetal büyümeyle birlikte değişen çevreye adaptasyon olarak daha küresel bir kalp yapısına işaret etmektedir.

Bu çalışma özellikle GDM'nin önemli komplikasyonlarından biri olan LGA'nın eşlik ettiği GDM ile komplike gebeliklerden doğan bebeklerin doğumdan sonra ve yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde dünya çapında önemli bir sağlık sorunu olan kardiyovasküler hastalık riski altında olduklarının farkındalığını kazanarak bu bebeklerde adaptif değişikliklerin kalpte meydana getirdiği yeniden yapılanmanın daha iyi anlaşılır hale gelerek antenatal çalışmalarla bu tür fetüslerin erken dönemde tanımlanması, gerekirse doğumda hemodinami bozulmadan acil bakım fırsatı sunarak müdahalelere olanak sağlayıp uzun dönem kardiyovasküler hastalık risklerini azaltmayı amaçlayan doğum sonrası izlem, müdahalelerin oluşmasına katkı sağlamak, mevcut sonuçlar ile ileriye yönelik hastalığın yönetimi ve literatüre katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Gestasyonel Diyabetes Mellitus ile komplike gebeliklerde fetüslerin kardiyak morfolojisini belirlemek amacıyla küresellik indeks parametreleri uygun ve güvenilir kantitatif parametreler olarak fikir verici olabilir. Ayrıca bu parametreler ventriküler remodelingden kaynaklanan anormal kalp fonksiyonunu tespit etmede yararlı olabilir. Hipergliseminin fetal kalpteki etkilerinin ve altında yatan mekanizmaların aydınlatılması amacıyla daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin No. 190. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;131:e49–64.
2. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Çalışma ve Eğitim Grubu. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-(2022). Ankara; ISBN 978-605-66410-5-3.
3. Organization WH. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.
4. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2017; 40(Suppl. 1):S11–S24.
5. ACOG Committee on Practice Bulletin (2017) Practice bulletin no. 180 gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol, 130:e17–37.
6. Denney JM, Quinn KH. Gestational diabetes: underpinning principles, surveillance, and management. Obstetrics and Gynecology Clinics. 2018 Jun 1;45(2):299-314.
7. Aydın H, Çelik ÖZ, Yazıcı D, Altunok C, Tarçın Ö, Deyneli O, Sancak S, Kıyıcı S, Aydın K, Yıldız BO, TURGEP Study Group. Prevalence and predictors of gestational diabetes mellitus: a nationwide multicentre prospective study. Diabetic Medicine. 2019 Feb;36(2):221-7.
8. Youssef L, Castellani R, Valenzuela-Alcaraz B, Sepulveda-Martinez A, Crovetto F, Crispi F. Cardiac remodeling from the fetus to adulthood. J Clin Ultrasound. 2023;51(2):249-264.
9. Schwartz N, Nachum Z, Green MS. The prevalence of gestational diabetes mellitus recurrence—effect of ethnicity and parity: a metaanalysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2015 Sep 1;213(3):310-7.
10. Hod, Moshe, et al. "The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care." International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 131 (2015): S173-S211.
11. Shamsad A, Kushwah AS, Singh R, Banerjee M. Pharmacogenetic and patho-physiology of gestational diabetes mellitus (GDM): An overview. Health Sciences Review. 2023 Mar 22:100086.

12. Ryan EA. Hormones and insulin resistance during pregnancy. *Lancet*. 29 Kasım 2003;362(9398):1777-1778.
13. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *Journal of diabetes research*. 2019 Nov 19;2019.
14. Maria T. Pregnancy and Carbohydrate Metabolism. *JOJ Nurse Health Care*. 2020; 11(5): 555825.
15. Kampmann U, Knorr S, Fuglsang J, Ovesen P. Determinants of maternal insulin resistance during pregnancy: an updated overview. *Journal of diabetes research*. 2019 Nov 19;2019.
16. Kamana K, Shakya S, Zhang H. Macrosomic fetuses in diabetic pregnancies develop a unique pattern of overgrowth, involving the central deposition of subcutaneous fat in the Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(2):14-20.
17. Öztürk, F., Altuntaş, Y., “Gestasyonel Diabetes Mellitus”, *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni* 2015;49(1):1-10.
18. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018 Oct 26;19(11):3342.
19. Weir G.C., Laybutt D.R., Kaneto H., Bonner-Weir S., Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes*. 2001;50(Suppl. 1):S154–159.
20. Gajera D, Trivedi V, Thaker P, Rathod M, Dharamsi A. Detailed Review on Gestational Diabetes Mellitus with Emphasis on Pathophysiology, Epidemiology, Related Risk Factors, and its Subsequent Conversion to Type 2 Diabetes Mellitus. *Horm Metab Res* 2023; 55(05):295-303.
21. Bouchard L, Hiyert MF, Guay SP. et al. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers’ blood glucose concentration. *Diabetes* 2012; 61: 1272-1280.
22. Bhat RA, Hussain I, Hanumanthrao P, Kumari PR. Advancement In Understanding The Pathophysiology And Treatment Strategies Of Gestational Diabetes Mellitus: A Comprehensive Review. *Journal of Survey in Fisheries Sciences*. 2023 Jul 12:718-24.
23. Masuzaki H., Ogawa Y., Sagawa N., Hosoda K., Matsumoto T., Mise H., Nishimura H., Yoshimasa Y., Tanaka I., Mori T., et al. Nonadipose tissue production of leptin: Leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat. Med*. 1997;3:1029–1033.

24. Pérez-Pérez A., Maymó J.L., Gambino Y.P., Guadix P., Dueñas J.L., Varone C.L., Sánchez-Margalet V. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: Possible role of leptin. *Horm. Metab. Res.* 2013;45:436–442.
25. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J, Challier JC, Huston-Presley L, Friedman JE, Kalhan SC, Catalano PM. TNF-alpha is a predictor of insulin resistance in human pregnancy. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2207-13.
26. American Diabetes Association- Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34(Suppl 1):S11-61.
27. Çelik Ö, Rustamova N. ‘Gestasyonel Diyabet Tanı vliue Tedavisi’, *Klinik Tıp Bilimleri Dergisi* 7/3 (Nisan 2019):24-27.
28. KÖROĞLU ÖG, ÇEVİK ÖG. Gestasyonel Diabetes Mellitus ve Gebelikte Yönetimi. *Turkish Journal of Diabetes Nursing.* 2023 Feb 3;2(2):22-5.
29. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Klavuzu 7. baskı, Bayt Bilimsel Araştırmalar Basın Yayın ve Tanıtım Ltd. Şti. 2015; p15-25.
30. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA, on behalf of the American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S19-S40.
31. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–773.
32. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979;28: 1039–1057.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes mellitus. Practice Bulletin No. 137. *Obstet Gynecol.* 2013;122:406–416.
34. Roeckner JT, Sanchez-Ramos L, Jijon-Knupp R, Kaunitz AM. Single abnormal value on 3-hour oral glucose tolerance test during pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Sep;215(3):287-97.

35. Selen DJ, Thaweethai T, Schulte CCM, Hsu S, He W, James K, Kaimal A, Meigs JB, Powe CE. Gestational Glucose Intolerance and Risk of Future Diabetes. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(1):83-91.
36. Crowe SM, Mastrobattista JM, Monga M, 'Oral glucose tolerance test and the preparatory diet.', *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(5):1052.
37. Harlass FE, McClure GB, Read JA, Brady K. Use of a standard preparatory diet for the oral glucose tolerance test. Is it necessary? *J Reprod Med*. 1991 Feb;36(2):147-50.
38. Buhling KJ, Elze L, Henrich W, Starr E, Stein U, Siebert G, Dudenhausen JW. The usefulness of glycosuria and the influence of maternal blood pressure in screening for gestational diabetes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004 Apr 15;113(2):145-8.
39. Marchetti D, Carrozzino D, Fraticelli F, Fulcheri M, Vitacolonna E. Quality of Life in Women with Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Diabetes Res*. 2017;2017:7058082.
40. Craig L, Sims R, Glasziou P, Thomas R. Women's experiences of a diagnosis of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Feb 7;20(1):76.
41. Ludgin J, Werner E. More Is Not Always Better. *Obstet Gynecol*. 2022 Nov 1;140(5):710-711.
42. Caissutti C, Khalifeh A, Saccone G, Berghella V. '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):122. Epub 2017 Dec 12.
43. DA, Hadden DR, Maresh M, Deerochanawong C, Dyer AR, Metzger BE, Lowe LP, Coustan DR, Hod M, Oats JJ, Persson B, Trimble ER, HAPO Study Cooperative Research Group. 'Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study.', *Diabetes Care*. 2012 Mar;35(3):526-8.
44. Practice bulletin no. 180: Gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* (2017) 130(1):e17–37.
45. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, 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):676–82.
46. Agarwal MM, Punnose J, Dhatt GS. Gestational diabetes: problems associated with the oral glucose tolerance test. *Diabetes Res Clin Pract*. 2004 Jan;63(1):73-4.

47. Kılavuz, A., Kılavuz, H., Ergenoğlu, A., Gencosman, G., Seçkiner, S., Yürekli, B., (2020), Gestasyonel Diyabete Multidisipliner Yaklaşım, Ege Üniversitesi Rektörlüğü Kütüphane ve Dokümantasyon Daire Başkanlığı Arşiv, İstatistik ve Yayın Hizmetleri Şube Müdürlüğü, İzmir.
48. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2008 May 8;358(19):1991-2002.
49. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, Dyer AR, Leiva Ad, Hod M, Kitzmiller JL, Lowe LP, McIntyre HD, Oats JJ, Omori Y, Schmidt MI. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676-82.
50. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2022 May 25;377:e067946.
51. Pedersen, J. Diabetes and pregnancy: Blood sugar of newborn infants (Ph.D. Thesis). Danish Science Press; Copenhagen: 1952. p. 230.
52. Acar KO. Fetal Makrozomi. *Perinatoloji Dergisi.* 1993;1:95-100.
53. Freinkel N. Banting Lecture 1980: Of pregnancy and progeny. *Diabetes.* 1980 Dec 1;29(12):1023-35.
54. Ferrara A. Translating Research on Diabetes and Obesity in Pregnancy Into Prevention: The 2019 Norbert Freinkel Award Lecture. *Diabetes Care.* 2020 Nov;43(11):2635-2642.
55. Macfarlane CM, Tsakalakos N. The extended Pedersen hypothesis. *Clin Physiol Biochem.* 1988;6(2):68-73.
56. Catalano PM, Hauguel-De Mouzon S. Is it time to revisit the Pedersen hypothesis in the face of the obesity epidemic? *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6):479-87.
57. Salameh MA, Oniya O, Chamseddine RS, Konje JC. Maternal Obesity, Gestational Diabetes, and Fetal Macrosomia: An Incidental or a Mechanistic Relationship?. *Maternal-Fetal Medicine.* 2023 Jan 1;5(1):27-30.
58. Li J., Song L., Zhou L., et al. A microRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk of macrosomia. *Cell Physiol Biochem* 2015;37(1):243-252.

59. Nesbitt TS, Gilbert WM, Herrchen B. Shoulder dystocia and associated risk factors with macrosomic infants born in California. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Aug;179(2):476-80.
60. Patel TL, Jadav KD. A study of feto-maternal outcome in cases of gestational diabetes mellitus. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2023 Feb 1;12(2):377-82.
61. Espinoza C. GDM-Induced Vascular Injury and Its Relationship with Fetal Metabolic Impairment. In *Gestational Diabetes Mellitus-New Developments 2022* Feb 17. IntechOpen.
62. Jones C. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network*. 2001 Sep 1;20(6):17-23.
63. Preda A, Iliescu DG, Comănescu A, Zorilă GL, Vladu IM, Forțofoiu MC, Țenea-Cojan TS, Preda SD, Diaconu ID, Moța E, Gheorghe IO, Moța M. Gestational Diabetes and Preterm Birth: What Do We Know? Our Experience and Mini-Review of the Literature. *J Clin Med*. 2023 Jul 9;12(14):4572.
64. Dudley DJ. Diabetic-associated stillbirth: incidence, pathophysiology, and prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2007 Jun;34(2):293-307, ix.
65. Nisar MI, Das S, Khanam R, Khalid J, Chetia S, Hasan T, Shahid S, Marijani ML, Ahmed S, Khalid F, Ali SM. Early to mid-pregnancy HbA1c levels and its association with adverse pregnancy outcomes in three low middle-income countries in Asia and Sub-Saharan Africa. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024 Jan 15;24(1):66.
66. Scifres CM, Battarbee AN, Feghali MN, Pierce S, Edwards RK, Smith EM, Guise D, Bhamidipalli S, Daggy J, Tuuli MG. Intensive glycaemic targets in overweight and obese individuals with gestational diabetes mellitus: clinical trial protocol for the iGDM study. *BMJ Open*. 2024 Feb 29;14(2):e082126.
67. Crispi F, Sepúlveda-Martínez Á, Crovetto F, Gómez O, Bijmens B, Gratacós E. Main patterns of fetal cardiac remodeling. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2020 May 14;47(5):337-44.
68. Wang D, Liu C, Liu X, Zhang Y, Wang Y. Evaluation of prenatal changes in fetal cardiac morphology and function in maternal diabetes mellitus using a novel fetal speckle-tracking analysis: a prospective cohort study. *Cardiovascular ultrasound*. 2021 Dec;19:1-4.
69. Elmekawi SF, Mansour GM, Elsafty MS, Hassanin AS, Laban M, Elsayed HM. Prediction of Fetal Hypertrophic Cardiomyopathy in Diabetic Pregnancies Compared with Postnatal Outcome. *Clin Med Insights Womens Health*. 2015 Dec 1;8:39-43.

70. Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, Slieker MG, Voormolen DN, Scheffer PG, De Heus R, Van Rijn BB, Bekker MN. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2021 Apr;57(4):539-50.
71. Ma Y, Sun X, Liu X, Hu L, Song Y, Ye X. Fetal echocardiography changes of the right ventricle of well-controlled gestational diabetes mellitus. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2023 Oct 6;23(1):493.
72. Basu M, Garg V. Maternal hyperglycemia and fetal cardiac development: Clinical impact and underlying mechanisms. *Birth defects research*. 2018 Dec 1;110(20):1504-16.
73. Li S, Wang L, Yang H, Fan L. Changes in the shape and function of the fetal heart of pre-and gestational diabetes mothers. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2024 Jan 11;24(1):57.
74. Lei J, Zhao M, Li L, Ji B, Xu T, Gao Q. Research progress of placental vascular pathophysiological changes in pregnancy-induced hypertension and gestational diabetes mellitus. *Frontiers in Physiology*. 2022 Jul 19;13:954636.
75. Bajaj HS, Ye C, Hanley AJ, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Biomarkers of vascular injury and endothelial dysfunction after recent glucose intolerance in pregnancy. *Diabetes and Vascular Disease Research*. 2018 Sep;15(5):449-57.
76. Leung WC, Lam H, Lee CP, Lao TT. Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2004 Oct;24(5):534-7.
77. Varner MW, Rice MM, Landon MB, Casey BM, Reddy UM, Wapner RJ, Rouse DJ, Tita ATN, Thorp JM, Chien EK, Saade GR, Peaceman AM, Blackwell SC, Vandorsten JP; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Pregnancies After the Diagnosis of Mild Gestational Diabetes Mellitus and Risk of Cardiometabolic Disorders. *Obstet Gynecol*. 2017 Feb;129(2):273-280.
78. Ehrental DB, McNeil RB, Crenshaw EG, Bairey Merz CN, Grobman WA, Parker CB, Greenland P, Pemberton VL, Zee PC, Scifres CM, Polito L. Adverse Pregnancy Outcomes and Future Metabolic Syndrome. *Journal of women's health*. 2023 Sep 1;32(9):932-41.
79. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2020 May 13;369:m1361.

80. Liang W, Sun FF. Does gestational diabetes mellitus increase the risk of cardiovascular disease? A Mendelian randomization study. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023 Nov 12:1-9.
81. ElSayed NA et al: on behalf of the American Diabetes Association. 15. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S254-S266.
82. Dude A, Niznik CM, Szmuiłowicz ED, Peaceman AM, Yee LM. Management of diabetes in the intrapartum and postpartum patient. *American journal of perinatology*. 2018 Sep;35(11):1119-26.
83. Coustan DR. Gestational diabetes mellitus. *Clin Chem*. 2013 Sep;59(9):1310-21.
84. American Diabetes Association; Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, Clark NG, Franz MJ, Hoogwerf BJ, Lichtenstein AH, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Wheeler ML. Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S61-78.
85. Bain E, Crane M, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 12;(4):CD010443.
86. Rasmussen L, Poulsen CW, Kampmann U, Smedegaard SB, Ovesen PG, Fuglsang J. Diet and Healthy Lifestyle in the Management of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2020 Oct 6;12(10):3050.
87. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care*. 2014 Dec;37(12):3345-55.
88. Paglia MJ, Coustan DR. The use of oral antidiabetic medications in gestational diabetes mellitus. *Current diabetes reports*. 2009 Aug;9(4):287-90.
89. Lewis, J.D., Ferrara, A., Peng, H.M., Bilker, W.B., Quesenberry, J.R. Risk of Bladder Cancer Among Diabetic Patients Treated With Pioglitazone Interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2011; 34: 916-22.
90. Brown J, Martis R, Hughes B, Rowan J, Crowther CA. Oral anti-diabetic pharmacological therapies for the treatment of women with gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 25;1(1):CD011967.

91. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2003-15.
92. Karçaaltınçaba, D. Kandemir, Ö. 'Gebelik ve Diyabette İnsulin Tedavisi'. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg)*, 2010; Cilt 7: (Özel Sayı 1):29- 36.
93. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, Asrat T, Toohey JS, Lien JM, Evans AT. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med*. 1995 Nov 9;333(19):1237-41.
94. Lamont RF, Jørgensen JS. Safety and efficacy of tocolytics for the treatment of spontaneous preterm labour. *Current pharmaceutical design*. 2019 Feb 1;25(5):577-92.
95. Mathiesen ER, Christensen AB, Hellmuth E, Hornnes P, Stage E, Damm P. Insulin dose during glucocorticoid treatment for fetal lung maturation in diabetic pregnancy: test of an algorithm [correction of analoritm]. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Sep;81(9):835-9.
96. Refuerzo JS, Garg A, Rech B, Ramin SM, Vidaeff A, Blackwell SC. Continuous glucose monitoring in diabetic women following antenatal corticosteroid therapy: a pilot study. *Am J Perinatol*. 2012 May;29(5):335-8.
97. DESTİCİOĞLU K, ali MALAS M. Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*. 2006;13(2):47-54.
98. Zhang J, Meriardi M, Platt LD, Kramer MS. Defining normal and abnormal fetal growth: promises and challenges. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010 Jun 1;202(6):522-8.
99. Lin CC, Santolaya-Forgas J. Current concepts of fetal growth restriction: Part I. Causes, classification, and pathophysiology. *Obstet Gynecol*. 1998; 92(6):1044-9.
100. Damhuis SE, Ganzevoort W, Gordijn SJ. Abnormal fetal growth: small for gestational age, fetal growth restriction, large for gestational age: definitions and epidemiology. *Obstetrics and Gynecology Clinics*. 2021 Jun 1;48(2):267-79.
101. Salomon LJ, Alfirevic Z, Da Silva Costa F, Deter RL, Figueras F, Ghi TA, Glanc P, Khalil A, Lee W, Napolitano R, Papageorgiou A. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2019 Jun;53(6):715-23.
102. Rychik J, Ayres N, Cuneo B, Gotteiner N, Hornberger L, Spevak PJ, Van Der Veld M. American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal

- echocardiogram. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004 Jul 1;17(7):803-10.
103. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, Goff D, Gordin Kopylov L, Hecher K, Lee W, Moon-Grady AJ, Mousa HA. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023 Jun 2;61(6):788-803.
 104. García-Otero, L., et al. "Reference ranges for fetal cardiac, ventricular and atrial relative size, sphericity, ventricular dominance, wall asymmetry and relative wall thickness from 18 to 41 gestational weeks." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 58.3 (2021): 388-397.
 105. Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A.-G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behavior Research Methods*, 39, 175-191.
 106. Kwon EJ, Kim YJ. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstetrics & gynecology science*. 2017 Nov;60(6):506.
 107. Turgut, Ezgi, et al. "Fetal cardiac morphology and geometry in pregnancies with class A1 and A2 gestational diabetes mellitus." *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 35.6 (2022): 1023-1027.
 108. Depla AL, De Wit L, Steenhuis TJ, Sliker MG, Voormolen DN, Scheffer PG, De Heus R, Van Rijn BB, Bekker MN. Effect of maternal diabetes on fetal heart function on echocardiography: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*. 2021 Apr;57(4):539-550.
 109. Cruz Lemini, M. C., et al. "P10. 06: Reproducibility of cardiothoracic ratio and ventricular sphericity indices in the evaluation of fetal cardiac remodeling." *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 40.S1 (2012): 212-212.
 110. Patey O, Carvalho JS, Thilaganathan B. Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019 Nov;54(5):634-42.
 111. Ma, Ying, et al. "Fetal echocardiography changes of the right ventricle of well-controlled gestational diabetes mellitus." *BMC Cardiovascular Disorders* 23.1 (2023): 493.
 112. Rizzo G, Pietrolucci M, Mappa I, Bitsadze V, Khizroeva J, Makatsariya A. Fetal cardiac remodelling in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Prenatal Cardiology*. 2020 Jan 1;2020(1):13-8.

113. Huang P, Deng Y, Feng L, Gao Y, Cheng X, Liu H. Evaluation of Fetal Cardiac Function in Maternal Gestational Diabetes Mellitus by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2023 Jan;42(1):81-9.
114. Chen Y, Chen Q, Wu Y, Wang H, Fan Q, Lei W, Zhang R, Liang Y, Wang H. Fetal cardiac geometry and function in pregnancies with well-controlled gestational diabetes mellitus using Fetal HQ. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Dec 12;35(25):8331-7.
115. Olander RF, Sundholm JK, Ojala TH, Andersson S, Sarkola T. Differences in cardiac geometry in relation to body size among neonates with abnormal prenatal growth and body size at birth. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2020 Dec;56(6):864-71.
116. Charakida M, Nicolaides K, Semmler J, Aguilera J, Zhang H, Anzoatgui S. Cardiac function in gestational diabetes mellitus: A longitudinal study from fetal life to infancy. *Authorea Preprints*. 2020 Jun 12.
117. Song Y, Yin H, Wang W, Zou YF, Liu DQ, Zhang G, Ji XP. Evaluation of fetal cardiac functions in the setting of maternal diabetes: application of the global spherical index, global strain and fractional area change by the speckle tracking technique. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2021 Sep 1;264:162-7.
118. Abbas AA, Al-Sheikh AM, El-Behery MH. The effect of diabetes mellitus on fetal hemodynamic indices in late pregnancy and fetal birth weight. *Al-Azhar International Medical Journal*. 2024;5(1):15.
119. Liu F, Liu Y, Lai YP, Gu XN, Liu DM, Yang M. Fetal hemodynamics and fetal growth indices by ultrasound in late pregnancy and birth weight in gestational diabetes mellitus. *Chin Med J*. 2016;129:2109e2114.

8. EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabetik Olgularda Fetal Büyümenin Glisemik Kontrol, Fetal Hemodinamik Değişiklikler ve Fetal Kardiyak Remodeling ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Etik Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Varlık Mh. Halil Sezai Erkut Cc. No:5 Etlik/ANKARA
	TELEFON	0312 797 00 00/ 750274
	FAKS	-
	E-POSTA	etiksh.etikkurul@saglik.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Rahmi Sinan KARADENİZ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Etik Şehir Hastanesi			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
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	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☒		
	Diğer ise belirtiniz : Dr. Gülay AZİMLİ'nin Tez Çalışması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının/Ya
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.
İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabetik Olgularda Fetal Büyümenin Glisemik Kontrol, Fetal Hemodinamik Değişiklikler ve Fetal Kardiyak Remodeling ile İlişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18/08/2023	0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	18/08/2023	0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	18/08/2023	0	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: AEŞH-EK1-2023-486	Tarih: 06/09/2023		
	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 üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

Etik Kurul Başkanının/Yardımcısının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr.

EAM

İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Gestasyonel Diyabetik Olgularda Fetal Büyümenin Glisemik Kontrol, Fetal Hemodinamik Değişiklikler ve Fetal Kardiyak Remodeling ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Beşeri Tıbbi Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Prof. Dr. Hüseyin Levent KESKİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Güleser SAYLAM	KBB Hastalıkları	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Sibel ÖRSEL	Psikiyatri	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Ece ÜNLÜ AKYÜZ	Fizik Tedavi-Rehabilitasyon	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Ebru GÖK OĞUZ	Nefroloji	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Emin GEMCİOĞLU	Dahiliye	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr. Rasime Pelin KAVAK	Radyoloji	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Ayşen Sumru KAVURT	Neonatoloji	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.Ahmet Burak ERDEM	Acil Tıp Kliniği	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Doç.Dr.. Emine ARIK	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Etik Şehir Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Dr. Öğ.Ü.Burcu KÜÇÜK BIÇER	Halk Sağlığı	Gazi Ünİ. Tıp Fak. Tıp Eğitimi ve Bilişimi AD	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Uzm.Dr. Hürriyet Ekmel OLCAY	Farmakoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Yüksek Mühendis Burcu DEMİR	Biyomedikal	S.B.Ü Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Avukat Çiğdem GÜNERİ AYDIN	Hukukçu	S.B. Halk Sağlığı Genel Mdr.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	
Serdar YILMAZ	Sağlık Mensubu Olmayan	Emekli Bürokrat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐	

06/09/2023

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının/Yardıncı
Unvanı/Adı/Soyadı: **Prof. Dr.**
İmza:

VI

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

EK-2: HASTA TAKİP FORMU

OLGU TAKİP FORMU

Araştırmanın adı: Gestasyonel Diyabetik Olgularda Fetal Büyümenin Glisemik Kontrol, Fetal Hemodinamik Değişiklikler ve Fetal Kardiyak Remodeling ile İlişkisi

GRUP

- 1) KONTROL GRUBU
- 2) AGA GDM FETUS GRUBU
- 3) LGA GDM FETUS GRUBU

OLGU NO:

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ

TANI:

YAŞ:

GEBELİK HAFTASI:

BOY:

KİLO:

VKİ:

GRAVİDA:

PARİTE:

ABORT:

YAŞAYAN:

EK HASTALIK:

OGTT:

USG BULGULARI

GEBELİK HAFTASINA GÖRE TFA PERSENTİLİ:

MVP:

UMBİLİKAL ARTER DOPPLER

S/D:

PI:

MCA DOPPLER

S/D:

PI:

CPR:

İNTERVENTRİKÜLER SEPTUM KALINLIĞI (IVS):

KARDİYOTORASİK ÇEVRE ORANI (CTCR):

SOL VENTRİKÜLER SFERİK İNDEKS (LVSI):

SAĞ VENTRİKÜLER SFERİK İNDEKS (RVSI):

GLOBAL SFERİK İNDEKS (GSI):

LABORATUVAR

HbA1c: