

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GEBELİKTE 75 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN FETAL SOL KALP
MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ VE DİĞER DOPPLER BULGULARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Çağrı KARABIYIK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

KOCAELİ

2024

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



GEBELİKTE 75 GRAM ORAL GLUKOZ TOLERANS TESTİNİN FETAL SOL KALP
MİYOKARD PERFORMANS İNDEKSİ VE DİĞER DOPPLER BULGULARI ÜZERİNE
ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Çağrı KARABIYIK

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı

Dr. Öğretim Üyesi Yasemin DOĞAN

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
KÜ GOKAEK-2023/18.16 NUMARALI ARAŞTIRMA PROJESİ

KOCAELİ

2024

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	iii
TEŞEKKÜR	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	10
2. GENEL BİLGİLER.....	12
2.1. Diyabetes Mellitus.....	12
2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı.....	12
2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri	12
2.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi	13
2.1.4. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması.....	14
2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus	15
2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	15
2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları	15
2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus	16
2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezi.....	16
2.2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri ve Tarama.....	17
2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı	17
2.2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Maternal Komplikasyonları	20
2.2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Fetal ve Neonatal Komplikasyonları	21
2.2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Takip ve Tedavi.....	24
2.2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Doğum Zamanlaması	25
2.2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Postpartum Takip	25
2.3. Doppler Ultrasonografi.....	25
2.3.1. Fetal Kalp Atım Hızı.....	27
2.3.2. Uterin Arter Doppler Ultrasonografisi.....	27
2.3.3. Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografisi.....	28
2.3.4. Orta Serebral Arter Doppler Ultrasonografisi	30
2.3.5. Duktus Venosus Doppler Ultrasonografisi	32

2.3.6. Fetal Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi (Tei İndeks / MPI)	34
2.3.7. Fetal Kalbin Ultrasonografik Anatomisi ve Taraması	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	40
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	56
7. ÖZET.....	57
8. ABSTRACT	59
9. EKLER	61
10. KAYNAKLAR	66



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi aldığım Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda eğitim ve öğretim sürecimdeki ilk hekimlik deneyimlerim, ilk adımlarımı güvenle atmamı sağlayan, engin bilgi ve tecrübelerini paylaşan, cerrahi vakalardaki pratik yaklaşımlarıyla ufukumuzu genişleten, Prof. Dr. Aydın Çorakçı'ya,

Mesleki alandaki disipliniyle örnek, gebe takip ve yönetiminde kendini her an güncel bilgilerle donatan ve bizlerle paylaşan, takip sürecindeki her olumsuzlukta tarafımızda olan, tez çalışmam sürecinde günün her anı her saati ulaşabildiğim ve desteğini gördüğüm, hastane sınırları içerisinde mentor dışarısında ise ablalık yapan değerli hocam Dr. Öğret. Üy. Yasemin Doğan'a,

Hasta yaklaşımında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığımız, meslek hayatına farklı bir yönden ışık tutan değerli hocam Prof. Dr. Emek Doğer'e,

Jinekolojik cerrahide ve onkolojide güncel yaklaşımları, ameliyathanedeki yeniliğe açıklığıyla cerrahi alanda gelişmemize katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Şener Gezer'e,

Güler yüzlülüğü, sorulan her soruya sabırla ve bütüncül olarak kafamızdaki soru işaretlerini giderecek şekilde cevaplayan değerli hocam Doç. Dr. Özge Senem Yücel Çiçek'e,

Mesleki hayatında yaşadığı her tecrübeyi bizlerle paylaşan, pozitif enerjisini ve güler yüzlülüğünü bize karşı hiç kaybetmeyen, her sıkıştığımız durumda elinden geleni yapan Değerli hocam Dr. Öğret. Üy. Hayal Uzelli Şimşek'e,

Tezimin istatistiksel hesapları esnasında desteğini esirgemeyen Dr. Öğret. Üy. Sibel Balcı'ya, Tez çalışmama katılan hastalarımı yönlendiren ve onlara şeker yükleme testini yapan Uzman diyabet eğitim hemşiresi Yeliz Demirhan'a teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan zevk aldığım ve ihtisas süremi birlikte geçirdiğim bir iş arkadaşından daha öte hissettiren tüm asistan hekim arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her anında desteğini gördüğüm, bu günlere gelme sürecimde her an sevildiğimi hissettiren sevgili abim Çağlar Karabıyık'a, annem Serpil Karabıyık'a ve babam Hasan Karabıyık'a,

Hayatıma girdiği andan beri tüm enerjisiyle desteğini gösteren, karşıma çıkan tüm zorluklarla mücadeleme eşlik eden ve edeceği güvenini veren canım eşim Damla Kan Karabıyık'a teşekkür ederim.

KISALTMALAR DİZİNİ

AC	:	Abdominal Circumference
ACOG	:	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADA	:	American Diabetes Association
BAG	:	Bozulmuş Açlık Glukozu
BGT	:	Bozulmuş Glukoz Toleransı
CC	:	Carpenter-Coustan
CDA	:	Canadian Diabetes Association
CPR	:	Serebro Plasental Oran
DSÖ	:	Dünya Sağlık Örgütü
DV	:	Duktus Venosus
ET	:	Ejeksiyon Zamanı
FKA	:	Fetal Kalp Atımı
GDM	:	Gestasyonel Diyabetes Mellitus
GH	:	Büyüme Hormonu
HAPO	:	Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome
HDL	:	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HHD	:	Hiperglisemik Hiperosmolar Durum
HPL	:	Human Plasental Laktojen
HT	:	Hipertansiyon
IADPSG	:	International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups
ICT	:	İzovolümetrik Kasılma Süresi
IDF	:	International Diabetes Federation
IRT	:	İzovolümetrik Gevşeme Süresi
ISUOG	:	Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği
KAH	:	Koroner Arter Hastalığı
MCA	:	Orta Serebral Arter
MoM	:	Multiples of Median
NDDG	:	National Diabetes Data Group
OGTT	:	Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	:	Periferik Arter Hastalıkları
PKOS	:	Polikistik Over Sendromu

PG	:	Plazma Glukozu
PI	:	Pulsatilite İndeksi
PSV	:	Peak Sistolik Velosite – Pik Sistolik Hız
RI	:	Rezistans İndeksi
SVH	:	Serobrovasküler Hastalıklar
TAPS	:	İkiz Anemi Polisitemi Sekansı
TEMĐ	:	Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği
TFA	:	Tahmini Fetal Ağırlık
TNF α	:	Tümör Nekrozis Faktör
TPG	:	Tokluk Plazma Glukozu
TTTS	:	İkizden İkize Transfüzyon Sendromu
TURDEP-II	:	Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması
Um.A.	:	Umbilikal Arter
USG	:	Ultrasonografi
Ut. A.	:	Uterin Arter
VKİ	:	Vücut Kitle İndeksi
WHO	:	World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri ¹¹	12
Tablo 2. Diyabet ve glukoz metabolizması bozuklukları kriterleri ¹³	13
Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet sınıflaması (2019) ¹⁶	14
Tablo 4: Gestasyonel diyabetes mellitus risk faktörleri ^{40,41}	17
Tablo 5. Gestasyonel diyabetes mellitus tarama ve tanısı için kullanılan stratejiler ^{41,49}	19
Tablo 6: Uluslararası derneklerin kullandığı gestasyonel diyabetes mellitus kriterleri ^{41,50,51,52,53}	20
Tablo 7: Fetal ve neonatal diyabetes mellitusun kardiyak etkileri ⁷⁹	23
Tablo 8: Uzun dönem hayatta diyabetes mellitusun kardiyak etkileri ⁸⁰	24
Tablo 9: Hedef kapiller glukoz seviyeleri ⁴¹	24
Tablo 10: Doppler ultrasonografinin obstetride kullanım alanları ⁹⁷	27
Tablo 11: Fetal anemi yapabilecek potansiyel nedenler ¹²¹	31
Tablo 12: Tüm gebelerin tarama testi dağılımı	43
Tablo 13: Tüm gebelerin OGTT öncesi ve sonrası FKA, MPI ve Doppler parametrelerinin karşılaştırması.....	44
Tablo 14: Sağlıklı ve GDM’li grupların OGTT öncesi ve sonrası FKA, MPI ve Doppler parametrelerinin ayrı ayrı karşılaştırması.....	45
Tablo 15: Sağlıklı ve GDM’li gruplar arasında OGTT öncesi ve sonrasında ölçülen Doppler değerlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 16: Kız ve erkek fetüslerin OGTT öncesi ve sonrası ölçülen MPI değerlerinin ayrı ayrı karşılaştırılması	47
Tablo 17: Kız ve erkek fetüs grupları arasında OGTT öncesi sonrası ölçülen MPI değerlerinin karşılaştırılması	47
Tablo 18: OGTT öncesi ve sonrası bakılan MPI’nın diğer parametrelerle olan ilişkisi	48
Tablo 19: Fetal sol ventrikül MPI için sağlıklı fetüs ve gebeliklerde normal referans değeri bildiren çalışmalar	49
Tablo 20: Sağlıklı grup ve GDM’li gruplar arasında sol MPI kıyaslaması yapan bazı çalışmalara örnekler	52
Tablo 21: OGTT öncesi ve sonrası Doppler parametrelerinin kıyaslamasını yapan bazı çalışmalara örnekler	54

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: Akım parametreleri ⁹⁶	26
Resim 2: Uterin arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü	28
Resim 3: Umbilikal arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü	29
Resim 4: Orta serebral arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü	32
Resim 5: Duktus venosus çizim tasviri ve renkli akım ve puls Doppler görüntüsü.....	33
Resim 6: Duktus venosus renkli akım Doppler görüntüsü- transvers kesit.....	34
Resim 7: Sol miyokard performans indeksi şematik dalga formu.....	35
Resim 8: Kalbin 4 kadran görüntüsünden miyokard performans indeksi Doppler ölçümü ve şematik gösterilmesi.....	36
Resim 9: Fetal kalbin ultrasonografik 4 oda görüntüsü ve aks tasvir görüntüsü.....	37
Resim 10: Fetal kalbin dört oda, sol ventrikül çıkış yolu, sağ ventrikül çıkış yolu, üç damar ve üç damar-trakea görüntüleri elde edilecek kesitler dizini.....	38
Resim 11: Fetal kalbin sol ventrikül çıkış yolu ultrasonografik ve çizim görüntüsü	38
Resim 12: Üç damar trakea şematik ve ultrasonografik görüntüsü (3VT).....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik süreci hem anne hem fetüs açısından önemli bir süreçtir. Gebe kadın diğer tüm erişkinler gibi gebelik sürecinde metabolik denge bozukluklarıyla karşılaşabilir. Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) gebelik sürecinde en sık raporlanan metabolik bozukluktur ve tüm gebelerin %10-25'ini etkiler.¹

Diyabetes mellitus (DM) fetal yaşamdan yenidoğanlara, çocukluktan yetişkinliğe kadar olan tüm dönemlerde görülebilir ve bütün yaşam sürecinde etkileri gözlenebilir. Maternal DM, yapısal ve işlevsel açıdan fetal kardiyak işleyişi ve fetal-plasental dolaşımı önemli ölçüde etkiler. Diyabetik annelerin bebeklerinde kardiyak yapısal bozuklukların, fetal kalp miyokard hipertrofisinin üç kat daha yaygın olduğu raporlanmıştır.²

GDM'li annelerin bebeklerinde birincil (primer sezaryen doğum sayısı, >90 persentil doğum ağırlığı, neonatal hipoglisemi, kordon kanı c-peptid düzeyi >90 persentil) ve ikincil (erken doğum, omuz distosisi veya doğum yaralanması, yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatış ihtiyacı, hiperbilirubinemi, preeklampsi) komplikasyon riskleri artar.³

GDM'nin olası riskleri ve gebelik sürecinde ortaya çıkma insidansının bilinmesi sebebiyle gebelik sürecinde diyabetes mellitusla alakalı komplikasyonların önlenmesi ve yönetilmesi için tarama stratejileri geliştirilmiştir. Tarama için iki aşamalı yaklaşım, 50 gram glukoz yüklemesi, 100 gram oral glukoz tolerans testi veya tek aşamalı yaklaşım olan 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) kullanılabilir.⁴

İlk poliklinik başvurusunda hastalara GDM açısından risk değerlendirmesi yapılması ve yüksek GDM riskiyle uyumlu klinik özelliklere (belirgin obezite, kişisel GDM öyküsü, glikozüri veya güçlü aile diyabet öyküsü) sahip kadınların mümkün olan en kısa sürede OGTT için yönlendirilmesi önerilmektedir. İlk taramada GDM olmadığı tespit edilse bile, 24 ile 28. gebelik haftaları arasında tekrar test yapılması, risk faktörü bulunmayan diğer gebe kadınların ise 24 ile 28. gebelik haftalarında test yaptırması önerilmektedir.⁴

Özellikle vasküler komplikasyon gelişmiş olan gebelerde fetal iyilik halinin değerlendirilmesi ve takibi açısından fetal Doppler incelemeleri önemlidir.⁵

Fetal hayatta fetal kardiyak fonksiyonu değerlendirmenin birkaç yolu vardır. Miyokard performans indeksi (MPI) dünya çapında kalp fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir.⁶

MPI, sistolik ve diyastolik zaman aralıklarını kullanarak sol veya sağ ventrikül miyokardiyal kasılma ve gevşemesinin ölçülebildiği bir Doppler indeksidir. Miyokardiyal

işlevlerdeki değişikliklerin erken tanınmasının fetüs için potansiyel olarak hayat kurtarıcı olabileceği bildirilmiştir.⁷

Çalışmamızın amacı, 24 ile 28. gebelik haftaları arasında GDM taraması için kullanılan 75 gram oral glukoz tolerans testinin (OGTT) uygulanmasından önce ve sonra fetal sol kalbin miyokardiyal performans indeksi (MPI), umbilikal arter pulsatilite indeksi (Um. A. PI), duktus venosus pulsatilite indeksi (DV PI), maternal uterin arter pulsatilite indeksi (Ut.A. PI), orta serebral arter pulsatilite indeksi (MCA PI) ve orta serebral arter pik sistolik hız gibi Doppler parametrelerindeki değişiklikleri değerlendirerek, anlık maternal kan glukoz düzeylerinin fetal hemodinami üzerindeki olası etkilerini tespit etmek ve GDM'nin tanısına katkı sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diyabetes Mellitus

2.1.1. Diyabetes Mellitus Tanımı

Diyabet olarak da adlandırılan diyabetes mellitus önemli, küresel, çok yönlü, kalıcı, dünya nüfusunun geniş bir kısmını etkileyen, sağlık sistemleri üzerinde yük oluşturan toplum sağlığı sorunudur.⁸ Uluslararası Diyabet Federasyonunun (IDF) sunduğu verilere göre 2019 yılında diyabet tanısı alan 463 milyon erişkin olduğu ve önlem alınmaması durumunda bu sayının 2045 yılında 783 milyona çıkabileceği öngörülmektedir.⁹

Diyabetes mellitus, hiperglisemi ile karakterize olan ve bu belirgin hiperglisemi durumunun poliüri, polidipsi, kilo kaybı, bazen polifaji ve bulanık görme bulgularıyla ortaya çıktığı, bu hiperglisemik durumun kronikleşmesi durumunda mikro ve makrovasküler, nörolojik sistemler başta olmak üzere farklı sistemler üzerinde uzun süreli hasar, işlev bozukluğu ve yetmezliğin gelişebildiği metabolik bir hastalıktır.^{4,10}

2.1.2. Diyabetes Mellitus Tanı Kriterleri

Diyabet tanısı; açlık plazma glukoz (APG) seviyesi, 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT), HbA1c düzey tayini veya hiperglisemi semptomları olan hastanın rastgele plazma kan şekeri seviyesine bakılarak koyulabilir.¹¹

Diyabetes mellitus tanı kriterleri American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği (TEMED) kılavuzlarında bildirilmiş olup, açlık plazma glukozunun ≥ 126 mg/dL olması veya 75 g OGTT testindeki 2. saat tokluk plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olması veya HbA1c düzeyinin $\geq \%6,5$ olması veya hiperglisemi semptomları gösteren hastanın rastgele bakılan plazma glukoz seviyesinin ≥ 200 mg/dL olmasıyla tanı koyulur.^{12,13} Tablo 1’de tanı kriterleri gösterilmektedir.

Tablo 1: Diyabetes mellitus tanı kriterleri¹¹

APG* ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).
75 g OGTT sonucunda 2. saat PG ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)
HbA1c $\geq 6,5$ (48 mmol/mol)
Hiperglisemi veya hiperglisemik kriz semptomları olan hastada rastgele plazma glukoz değeri ≥ 200 mg/dL (11,1mmol/L)

APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, PG: Plazma glukozu

*Açlık minimum 8 saatlik süreçte kalori alınmaması olarak tanımlanır.

Ek olarak açlık plazma glukozu 100-125 mg/dL arasında ancak 75 g OGTT 2.saat glukozu 140 mg/dL'nin altında ise bozulmuş açlık glukozu (BAG) olarak, açlık plazma glukozu 100 mg/dL'nin altında ancak 75 g OGTT 2.saat glukozu 140-199 mg/dL arasında ise bozulmuş glukoz toleransı (BGT) olarak değerlendirilir. Hb1c düzeyi %5,7 – %6,5 arasında olan grup ise yüksek riskli grup olarak kabul edilmektedir.¹³ BAG ve BGT kriterleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Diyabet ve glukoz metabolizması bozuklukları kriterleri¹³

	İzole BAG	İzole BGT	BAG+BGT
APG (≥8 saat açlık)	100-125 mg/dL	<100 mg/dL	100-125 mg/dL
OGTT 2. saat PG (75 g glukoz)	<140 mg/dL	140-199 mg/dL	140-199 mg/dL

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, APG: Açlık plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

2.1.3. Diyabetes Mellitus Epidemiyolojisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu'nun (IDF) 2021 senesindeki verilerinde 20-79 yaş arası 537 milyon sayıda yetişkin diyabet hastası bulunmaktadır ve Dünya nüfusundaki erişkinlerin yaklaşık olarak 14'te 1'ine karşılık geldiği bildirilmiştir. Diyabet hastası olan bu erişkinlerin yaşadıkları ülkelerin gelir düzeyleri yüksek, orta, düşük olarak değerlendirildiğinde, yine IDF verilerine göre, diyabetli 5 yetişkinden 4'ü düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır. 2021 yılında dünya üzerindeki gerçekleşen 6,7 milyon ölümden diyabet sorumludur, bu durum diyabetin toplumsal açıdan ciddiyetinin çarpıcılığını ortaya çıkarmaktadır.¹⁴

2010 yılında yapılan Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışmasına (TURDEP-II) göre APG ve OGTT kullanılarak toplum değerlendirildiğinde diyabet prevalansı %16,5 bulunmuştur. Bu sayı Türkiye'de 2010 yılında 6,5 milyon kişinin diyabetli olduğunu göstermektedir. Bu çalışma 12 yıl önceki TURDEP-I ile kıyaslandığında son 12 yılda ülkemizde diyabetin %90 arttığını belirtmektedir.¹⁵

IDF'nin 2021 yılı için Türkiye verilerinde; diyabet prevalansı yaşa göre düzeltilmiş olarak hesaplandığında %14,5 olarak belirtilmiştir. Türkiye'de diyabet tanısı alan hasta sayısı 9,02 milyon iken diyabet tanısı almamış 3,77 milyon kişinin bulunduğu, 60 yaş altı nüfusta ölüm sebeplerinin %4'ünü oluşturduğu (83,221 ölüm) bildirilmiştir. Ülkemizde gestasyonel

diyabetes mellitus (GDM) prevalansının %9,5 olduğu ve gebelikte hiperglisemiden etkilenen canlı doğum sayısının 146,558 olduğu belirtilmiştir.¹⁴

2.1.4. Diyabetes Mellitus Etiyolojik Sınıflaması

Diyabetes mellitus tek bir homojen hastalık olmayıp ortak özellikleri hiperglisemi olan birçok hastalıktan oluşmaktadır. Bu çeşitliliği tanımlayabilmek için başlangıç yaşı, beta hücre fonksiyon durumu, insüline olan direnç derecesi ve ilişkili otoantikörlerin varlığı kullanılmıştır.¹⁰ Hastalığın sınıflandırılması genel olarak klinik bakım kararlarına rehberlik etmek ve tanı koymak, etiyopatogenez araştırmalarını teşvik etmek, epidemiyolojik çalışmalar için öncülük sağlamak, tedavi seçeneklerine öncülük etmek, glisemik kontrolün doğru yaklaşımla yapılabilmesi için önemlidir.¹⁶ Dünya Sağlık Örgütü'ne göre diyabetes mellitus tiplendirmeleri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) diyabet sınıflaması (2019)¹⁶

Tip 1 Diyabet
Tip 2 Diyabet
Diyabetin Hibrit Formları - Erişkinlerde yavaş gelişen immün aracılı diyabet - Ketoza meyilli tip 2 diyabet
Diğer Spesifik Tipler -Monojenik Diyabet β hücre fonksiyonunun monojenik defektleri İnsülin etkisinin monojenik defektleri - Egzokrin pankreasın hastalıkları - Endokrin hastalıklar - İlaç ilişkili veya kimyasal nedenlerle uyarılmış - Enfeksiyonlar - İmmün aracılı diyabetin sıradışı spesifik formları - Diyabetle ilişkili olabilen diğer genetik sendromlar
Sınıflandırılmamış Diyabet
İlk Defa Gebelik Sırasında Belirlenen Hiperglisemi - Gebelikte Diyabet - Gestasyonel Diyabet

2.1.4.1. Tip 1 Diyabetes Mellitus

İnsülin üreten pankreatik β hücrelerinin doğrudan immüniteyle bağlantılı yıkımıyla tetiklendiği düşünülmektedir.¹⁷ Tip 1 diyabet patogeneğinde genetik faktörler, epigenetik faktörler, immünolojik faktörler rol almaktadır.¹⁸

Tip 1 diyabet sıklıkla çocukluk çağında tanı almasına rağmen tanı erişkin dönemde de koyulabilir ve tip 1 diyabet hastalarının %84'ü yetişkindir.¹⁹ Bu sebeple başlangıç semptomlarının başlangıç yaşı artık kısıtlayıcı bir faktör değildir.²⁰ Birleşik Krallık'ta 2018 yılında 379 bin kişinin verileri kullanılarak yapılan araştırmada tip 1 diyabet tanısı almış olan hastaların %42'sinin 31-60 yaş arasında olduğu belirtilmiştir.²¹

2.1.4.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus

Tip 2 diyabetes mellitus gelişimi için β hücre disfonksiyonu ana nedendir, göreceli olarak insulin eksikliği vardır. Hastalığın erken dönemlerinde insülin etkisine direnç artmıştır ve total insülin seviyesi yükselmiştir.²²

Dünya çapında diyabet hastalarının %90'ından fazlasını tip 2 diyabetes mellitus oluşturmaktadır. Tip 2 diyabetes mellitus artışından; sosyoekonomik, demografik, çevresel ve genetik faktörlerin karmaşık etkileşimi, kentleşme, yaşlanan nüfus, azalan fiziksel aktivite düzeyleri, artan aşırı kilo ve obezite prevalansı sorumlu tutulmaktadır. Düşük gelirli ülkelerde 2021 yılından 2045 yılına kadar diyabet prevalansında artış %1,3 olarak beklenirken, yüksek gelirli ülkelerde bu artış %0,6 olarak tahmin edilmektedir.¹⁴ Tip 2 diyabetli hastaların çoğunluğu aşırı kilolu veya obezdir, bu durum insülin direncine ya da direncin şiddetlenmesine sebep olur.²³ Çoğu hastada insülin tedavisi gerekli değildir ancak komplikasyonlardan korunmak için plazma glukozunun düzenlenmesi gereklidir. Uzun yıllar boyunca hiperglisemi hastalığın semptomlarını tetikleyecek şiddette olmayabilir ve bu durum teşhisi geciktirebilir.²⁴

İnsülin direncinin hakim olmasından kaynaklı plazma glukoz seviyesinin kontrolü için diyet ve egzersizin ön planda olduğu yaşam şekli değişikliği önerilmektedir.²⁵

2.1.5. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Akut: Diyabetes mellitusun akut komplikasyonları 4 klinik durumu içermektedir; diyabetik ketoasidoz, hiperglisemik hiperosmolar durum (HHD), laktik asidoz, hipoglisemi.

Tip 1 diyabetes mellitusta diyabetik ketoasidoz ve şiddetli hipoglisemik durum Tip 2 diyabetli hastalara göre daha fazla gözlenirken, ketoasidozun eşlik etmediği HHD Tip 2 diyabetli hastalarda daha sık görülür.²⁶ Laktik asidoz diğer akut komplikasyonlara göre daha nadir gelişir ancak daha mortal seyreden bir klinik durumdur.²⁷

Hipoglisemi diyabet tedavisi süresince plazma glukoz düzeyinin yönetimini kısıtlayan en önemli faktördür.²⁸ İnsülin tedavisi alan hastalar birkaç defa bu komplikasyonu ciddi şekilde yaşamaktadır.¹³

Kronik: Uzun süreli hiperglisemi maruziyeti sonrası farklı sistemlerde çeşitli kronik komplikasyonlar görülmektedir.²⁹ Kronik komplikasyonlar mikrovasküler ve makrovasküler şeklinde 2 başlığa ayrılabilir.

Makrovasküler komplikasyonlar; Koroner arter hastalığı (KAH), serebrovasküler hastalıklar (SVH), periferik arter hastalıkları (PAH).

Kardiyovasküler patolojiler en ciddi mortalite sebebidir. Tip 2 diyabetes mellitus hastalarının %60-75 kadarı bu komplikasyonlar sebebiyle hayatlarını kaybetmektedir. Diyabetik hastalarda sağlıklı bireylere göre KAH riski 2-4 kat, inme 2-6 kat, PAH 2 kat artmıştır.^{13,30}

Mikrovasküler komplikasyonlar; diyabetik retinopati, diyabetik nefropati, diyabetik nöropatidir. Diyabetik nefropati ciddi mortalite ve morbidite sebebi olup ciddiyetinin daha anlaşılabilir olması için artık diyabetik böbrek hastalığı olarak adlandırılmaktadır.¹³

2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus

Gebelikte görülen diyabet tarihte ilk olarak gebelik sırasında ortaya çıkması, gebelik boyunca devam etmesi ve gebeliğin sona ermesiyle birlikte sonlanması sebebiyle hamileliğin bir semptomu olduğu düşünülmüş ve tanımlanmıştır.^{31,32} Günümüzde gestasyonel diyabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan veya ilk kez gebelik sırasında fark edilen anormal glukoz toleransı olarak ifade edilir.³³

2.2.1. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Patogenezi

Gebelik sürecinde hipergliseminin ortaya çıkmasındaki temel gereklilik fetüsün gereksinimlerinin karşılanmasıdır. Bu mekanizmada fizyolojik, hormonal ve moleküler süreçler etkin rol oynarlar.³⁴

Gebeliğin erken haftalarında maternal bedende anabolik süreç baskındır. Yağ, karbonhidrat depolarında artış ile birlikte insülin duyarlılığında da artış görülür. Böylelikle, gebeliğin geç dönemi ve laktasyon dönemi için besin depolanmış olur. Geç dönem gebelik, erken döneme kıyasla katabolik bir süreç ve insülin duyarlılığının azalıp direncin arttığı bir dönemdir.³⁵ Bu değişimin sebebi human plasental laktojen (hPI), büyüme hormonu (GH), östrojen, progesteron, kortizol, prolaktin gibi hormonların insülin karşıtı etkisiyle diyabetojenik ortam oluşturmalarıdır. Ek olarak fetüse glukoz transferinin kolaylaşabilmesi için karbonhidrat ve lipid metabolizmalarına etki ederler.³⁶

GDM ile maternal obezite sıklıkla birlikte dir. Maternal yağ dokudan kaynaklı adipokinler, leptin, adiponektin, tümör nekrozis faktör (TNF- α), interlökin-6 gibi sitokinlerin plasentada inflamasyon artışına sebep olduğu, hatta salgılanan ve inflamasyona yol açtığı düşünölen bu sitokinlerin insölin direnciyle ilişkili olabileceğı düşünölmektedir.³⁷

2.2.2. Gestasyonel Diyabetes Mellitus Risk Faktörleri ve Tarama

Gebelikte ilk muayenede GDM için risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek GDM riskiyle uyumlu klinik özelliklere (belirgin obezite, kişisel GDM öyküsü, glikozüri veya birinci derece yakınlarında diyabet öyküsü) sahip kadınlar, mümkün olan en kısa sürede glukoz testine tabi tutulmalıdır. İlk taramada GDM olmadığı tespit edilse dahi 24 ile 28. gebelik haftaları arasında test tekrar edilmelidir.⁴ Tüm gebelerin, gebeliğinin 24 ile 28. haftaları arasında GDM açısından taranması önerilmektedir.^{38,39}

GDM taramasında GDM için erken tarama ve aşikar diyabet için tarama yapılacak hasta grubu, VKİ (vücut kitle indeksi) ≥ 25 veya Asyalı Amerikalılarda >23 olan ve Tablo 4'teki risk faktörlerinden en az birine sahip bütün kadınlardır.

Tablo 4: Gestasyonel diyabetes mellitus risk faktörleri ^{40,41}

<ul style="list-style-type: none">• Fiziksel inaktivite• 1. derece akrabalarında diyabet öyküsü• Yüksek riskli ırk ve etnisite (Afro-american, Latin Amerika Yerlisi, Asya kökenli ve Pasifik Adalarında yaşayan Amerikalılar)• Daha önce 4000g ya da üstünde doğum öyküsü• Önceki gebeliğinde GDM öyküsü• Hipertansiyon (140/90 mmHg ya da HT tedavisi alan)• HDL <35mg/dl (0,90mmol/L), Trigliserid > 250 mg/dl (2,83 mmol/L)• PKOS tanısı olan olgular,• HbA1C \geq % 5,7, bozulmuş glukoz toleransı, önceki testinde bozulmuş açlık glukozu varlığı• İnsölin rezistansını gösteren diğer klinik durumlar (Akantozis nigrikans, pregestasyonel VKİ >40 kg/m² vb.)• Kardiyovasköler hastalık öyküsü

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, PKOS: Polikistik over sendromu, VKİ: Vücut kitle indeksi

2.2.3. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Tanı

Çoğu erişkin diyabet taraması yaptırmamaktadır, bu gruba üreme çağındaki kadınlar da dahildir. Bu grubun gebelik sürecinde yaptırdığı tarama sonucunda diyabet saptanmışsa GDM ile aşikar diyabetin ayrımı zordur.⁴² GDM vakalarının toplumsal olarak diyabet prevalansı

değerlendirildiğinde yaklaşık olarak %5-10'unun tespit edilmemiş aşikar diyabet vakaları olduğu varsayılmaktadır.⁴³ Aşikar diyabet tanısı GDM'den farklı olarak, gebe olmayan bireyde kullanılan; açlık plazma glukoz düzeyi ≥ 126 mg/dL, HbA1c seviyesi $\geq 6,5$, rastgele plazma glukoz seviyesi ≥ 200 mg/dL olması gibi eşik değerler ve semptom varlığı kullanılarak koyulur.³³

Gebelikte diyabet taramasındaki ilk amaç asemptomatik grubu ortaya çıkarmaktır. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) iki basamaklı taramayı önermekte, ilk basamakta yüksek riske sahip grup belirlenmekte, ikinci basamakta tanı koyulmaktadır.⁴⁴ Tek aşamalı testi ise, International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) ve American Diabetes Association (ADA) önermektedir.⁴⁵

İki aşamalı yaklaşım: İlk aşamada açlık tokluk fark etmeksizin 50 g yükleme yapılmakta ve 1. saat plazma glukoz düzeyi ölçülmektedir. Eğer sonuç ≥ 140 mg/dL ise karbonhidrat kısıtlaması ile ertesi sabah hastaya 100 gram OGTT testi uygulanmaktadır.^{46,47} 50 gram glukoz yüklemesinden 1 saat sonraki plazma glukoz düzeyi ≥ 140 mg/dL olması GDM 'de %80 duyarlılığa sahipken, eşik değer ≥ 130 mg/dL olarak seçilirse testin duyarlılığı %90'ın üzerine çıkmaktadır.⁴⁸

IADPSG tarafından 2010 yılında yapılan Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) çalışmasında tek basamaklı olarak 75 g OGTT'nin kullanılabileceği ortaya koyulmuştur, açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL, 1. saat tokluk plazma glukozu ≥ 180 mg/dL ve 2. saat plazma glukozu ≥ 153 mg/dL kriterlerinden herhangi birinin var olması durumunda da GDM tanısının koyulması önerilmiştir.⁴⁹ Tablo 5'te GDM tarama ve tanısı için kullanılan tek basamaklı ve iki basamaklı stratejiler sınır değerleriyle birlikte gösterilmiştir. Birçok farklı uluslararası dernek ve kuruluş GDM için farklı tanı kriterleri ve stratejileri kullanmaktadır. (Tablo 6)

Tablo 5. Gestasyonel diyabetes mellitus tarama ve tanısı için kullanılan stratejiler ^{41,49}

<p>Tek basamaklı strateji</p> <p>24-28. gebelik haftaları arasında bilinen diyabet tanısı olmayan en az 8 saatlik açlığı olan gebeye 75 g OGTT uygulanır ve açlık, 1. saat ve 2. saat tokluk plazma glukoz seviyeleri ölçülür. Aşağıdaki sınır değerlerinden herhangi biri aşıldıysa GDM tanısı koyulur.</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)• 1. saat ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)• 2. saat ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)
<p>İki basamaklı strateji</p> <p>1.Adım</p> <p>24-28. gebelik haftaları arasında bilinen diyabet tanısı olmayan gebeye açlık durumu bakılmaksızın 50 g OGTT uygulanır ve 1. saat tokluk seviyesi kontrol edilir. Eğer 1. saat tokluk plazma glukoz seviyesi ≥ 130, 135 veya 140 mg/dL (sırasıyla 7,2 mmol/L, 7,5 mmol/L veya 7,8 mmol/L) ise, 100 g OGTT'ye geçilir.</p> <p>2.Adım</p> <p>En az 8 saatlik açlık süresi olan hastaya 100 g OGTT uygulanır ve açlık, 1. saat, 2. saat ve 3. saat tokluk plazma glukoz seviyeleri ölçülür. Aşağıdaki sınır değerlerinden herhangi biri aşıldıysa GDM tanısı konulur.</p> <ul style="list-style-type: none">• Açlık ≥ 95 mg/dL (5,3 mmol/L)• 1. saat ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)• 2. saat ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L)• 3. saat ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus

Tablo 6: Uluslararası derneklerin kullandığı gestasyonel diyabetes mellitus kriterleri^{41,50,51,52,53}

KURULUŞ	Basamak	Yükleme Dozu (gram)	APG (mg/dL)	1.saat (mg/dL)	2.saat (mg/dL)	3.saat (mg/dL)	Yüksek Değer Sayısı
ACOG (CC)	2	100	≥95	≥180	≥150	≥140	2
ACOG (NDDG)	2	100	≥105	≥190	≥165	≥145	2
ADA	1	75	≥95	≥180	≥155		1
WHO	1	75	≥126		≥140		1
CC	2	100	≥95	≥180	≥155	≥140	2
CDA	2	75	≥95	≥191	≥160		2
IADPSG	1	75	≥92	≥180	≥153		1
NDDG	2	100	≥105	≥190	≥165	≥145	2

APG: Açlık Plazma Glukozu, ACOG: The American College of Obstreticians and Gynecologist, ADA: American Diyabetes Association, WHO: World Health Organization - Dünya Sağlık Örgütü, CC: Carpenter-Coustan, CDA: Canadian Diabetes Association, IADPSG: International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group, NDDG: National Diabetes Data Group

Eşik değerler National Diabetes Data Group (NDDG), Carpenter ve Coustan (CC) kriterlerinde farklılık göstermektedir ve bu farklılığın GDM prevalansında %42,5'lik bir artışa yol açtığı bildirilmiştir.⁵⁴

2.2.4. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Maternal Komplikasyonları

Aşkar diyabetli gebelerin %5-10'unda çok ciddi bir komplikasyon olan diyabetik ketoasidoz görülebilir. Bu durumdan kaynaklı yaklaşık %20 oranında fetal kayıp riski mevcuttur. Gebelerde, diğer erişkinlere göre daha düşük glukoz değerlerinde ketoasidoz tablosu gelişebilir.^{55,56}

Gebelik sürecinde diyabet olup tanı almamış veya takip-tedavi görmemiş gebelerin preeklampsi ve sezaryen doğum oranlarının arttığı, takip-tedavi görenlerde ise bu durumların önlenebildiği belirtilmektedir.^{36,57}

ACOG'un sunduğu 2018'deki bültene göre GDM'li kadınların sezaryen ile doğum oranı, tokluk kan şekeri insülinle regüle olanlarda %25, diyetle regüle olanlarda %17, kontrol grubunda ise %9,5 olarak bildirilmiştir.⁴¹

Diyabetik gebeliklerde yenidoğan doğum tartısının sağlıklı gebeliklere göre daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Bebeğin doğum ağırlığı arttıkça doğum sırasında maternal perineal yaralanma riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır.⁵⁸

2.2.5. Gestasyonel Diyabetes Mellitusun Fetal ve Neonatal Komplikasyonları

Fetal pankreas, intrauterin hayatın 9-11. haftasında insülin üretimine başlar.⁵⁹ Maternal glukoz metabolizması, fetüse sürekli bir glukoz kaynağı sağlayacak şekilde gebeliğe uyum sağlar, maternal insülin ve glukagon plasentayı geçemez. Gebenin hiperglisemisi mevcutsa fetüste de hiperglisemi oluşacak ve buna cevap olarak fetüste hiperinsülinemi gerçekleşecektir.^{60,61}

Aşık diyabetli hastaların fetüslerinde konjenital anomali riski 4-8 kat artmıştır. Genel gebe popülasyonunda konjenital anomali sıklığı %1-2 oranındadır. Diyabetik gebelerdeki perinatal kayıp nedenlerinin en önemlisidir.⁶² Malformasyonlar tip 1 diyabette %2,9-7,5 , tip 2 diyabette ise %2,1-12,3 oranında görülmektedir. İntrauterin fetal kayıp ise tip 1 diyabette %2,6 , tip 2 diyabette %3,7 oranında görülmektedir.^{63,64}

Kötü glisemik kontrol sonucunda amniyon mayi üretimi ve miktarı artar. Toplam dört cep ölçümü 25 cm veya en derin cepte 8 cm'den fazla miktarda amniyon mayi olması durumu polihidramniyos olarak tanımlanır. Polihidramniyosun patofizyolojisinde fetal hiperglisemiye bağlı gelişen fetal poliüri, fetal glukozüri vardır.⁶⁵ Polihidramniyos preterm prematür membran rüptürü ve erken doğum gibi olumsuz gebelik sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir.⁶⁶ Makrozomi gebelik haftasından bağımsız olarak fetal ağırlığın 4000 g üzeri veya fetal ölçümlerinin haftasına göre > 90 persentil olmasıdır.⁶⁷ Makrozomi diyabetik gebelerde normal gebe popülasyonuna göre 3 kat daha fazla ve gestasyonel diyabetik annelerin fetüslerinde %18-20 oranında görülmektedir.⁶⁸ Fetal makrozomi GDM'nin fetal hayattaki en belirgin komplikasyonlarından biridir. Fetal hiperinsülineminin etkisiyle ilişkili görülmektedir. Büyüme orantısızdır ve deri altı yağ dokunun artışı, geniş dolgun omuzlara sebep olarak doğum sırasında omuz distosisi riskini arttırmaktadır.

Prematür doğan GDM'li annelerin bebeklerinde solunum sıkıntısı ve diğer prematürite sorunlarının görülme olasılığı artmıştır. Hiperinsülinemik fetüslerin doğum sonrası anneden gelen aşırı glukoz kaynağından izole edilmelerinden kaynaklı neonatal dönemde hipoglisemiye yatkınlıkları olur. Bu tür durumlar yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yakın

gözlem ve takip gerektirebilir. GDM'li annelerin çocuklarında yaşamlarının ilerleyen dönemlerinde obezite ve diyabet riskinin arttığı bildirilmektedir.^{69,70}

Diyabet tipine, erken gebelikteki HbA1c düzeyine, hiperglisemi ve hiperketonemi derecesine ve maruziyet süresine bağlı olarak fetal kardiyak hasar görülebilmektedir. Hem hiperglisemi hem hiperketonemi gelişmekte olan embriyo için serbest oksidatif radikallerin üretimini arttırarak toksik etki oluşturur. Ayrıca hiperglisemi apoptozu arttırarak gelişmekte olan kalp ve beyin için kritik olan otofaji, hücre homeostazisini, proliferasyonu ve nöral krest hücre göçünü bozar.^{71,72} Özellikle aşikar diyabetli gebelerde hipergliseminin teratojenik etkisi organogenez döneminde belirgindir. Konjenital kalp malformasyonları, fetal kardiyomiopati, fetal venöz bozukluklarla birlikte diyabetik fetopati ortaya çıkar.⁷³ İntrauterin hayatta kronik hiperglisemiye maruz kalmak insüline duyarlı dokuların hipertrofisi ve insulinin artan ekspresyonu sonucu seçici organomegaliye neden olan kronik fetal hiperinsülinemiye tetikler.⁷⁴

Hipoglisemi de potansiyel teratojenik etkiye sahiptir. Normal kardiyogenezini bozması ve gelişim sürecindeki kalbin spesifik proteinleri üzerinde morfolojik, metabolik değişiklikler yapması sebebiyle diyabetik embriyopati gelişimine katkıda bulunur.⁷⁵

Maternal diyabet plasental vasküler anormalliklere de sebep olarak kronik fetal hipoksiye sebep olur, bu da fetal dolaşımında kompensatuvar polistemiye yol açar.⁷⁶ Primer pulmoner hipertansiyon, küçük pulmoner arterlerin tunica mediasında olan kas tabakasındaki artışa bağlı olabilir. Ayrıca, bu yenidoğanlarda sıklıkla bulunan polisitemi ile ilişkilendirilir.⁷⁷

Diyabetik gebeliklerin fetüslerindeki en sık görülen kalp malformasyonu hipertrofik kardiyomiopatidir. Fetal hayatta asemptomatik olan bu durum neonatal dönemde sistolik ve diyastolik disfonksiyon olarak ortaya çıkabilir. Mitral kapağın hipertrofiye olmuş septuma yaklaşması, sol ventrikül kütlelerinin artması sebebiyle sol ventrikül çıkış yolu daralır. Sonuç olarak hipertrofi derecesi ile bağlantılı olarak atım hacmi, kalp debisi azalır.⁷⁸ Diyabetik gebelerin fetüslerinde hem fetal hem neonatal hem de uzun dönem birçok komplikasyona yol görülmektedir. (Tablo 7 ve Tablo 8)

Tablo 7: Fetal ve neonatal diyabetes mellitusun kardiyak etkileri⁷⁹

<p>Fetal etkileri</p> <p>Yapı ve fonksiyon açısından feto-plasental dolaşım ve plasental vaskülarizasyon değişikliği</p> <ul style="list-style-type: none">-Konjenital kardiyak malformasyonlar-Fetal kardiyomiyopati-Fetal venöz trombüs-Patolojik fetal kalp atım hızı-Diyabetik fetopati ilişkili kalp yetmezliği-Tek umbilikal arter
<p>Neonatal etkileri</p> <p>Ekstrauterin hayata kardiyovasküler uyumsuzluk</p> <ul style="list-style-type: none">-Hipertrofik kardiyomiyopati (adaptif hipertrofi)-Perikardiyal efüzyon-Aralıklı veya persistan bradikardi-Kardiyomegali-Basit doğumsal kalp hastalıkları;<ul style="list-style-type: none">Patent foramen ovalePatent duktus arteriosusVentriküler septal defektAtriyal septal defektİzole aort koarktasyonu-Kompleks doğumsal kalp hastalıkları<ul style="list-style-type: none">Fallot tetralojisiDiğer konjenital kalp hastalıklarıyla ilişkili aort koarktasyonuTrunkus arteriozusHipoplastik sol ventrikülVisseral heterotaksiTek ventrikül

Tablo 8: Uzun dönem hayatta diyabetes mellitusun kardiyak etkileri⁸⁰

Uzun dönem etkileri
Çocukluktan erken yetişkinliğe kadar erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık oranlarında artış (diyabetik olmayan annelere göre %29 daha fazla)
-Genel kardiyovasküler hastalıklar
-İskemik kalp hastalığı
-Serebrovasküler hastalık
-İnme
-Kalp yetmezliği
-Atriyal fibrilasyon
-Hipertansif hastalıklar
-Derin ven trombozu
-Pulmoner emboli

2.2.6. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Takip ve Tedavi

Diyet GDM'de öglisemiye ulaşmak için ilk tercihtir.⁸¹ Egzersiz, insülin duyarlılığını arttırarak, öğün sonrası glukoz konsantrasyonunu azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir.⁸²

Tıbbi beslenme tedavisine rağmen öglisemi, hedef APG ≤ 95 mg/dL, 1. saat PG ≤ 140 mg/dl ve 2. saat PG ≤ 120 mg/dL sağlanamamışsa antihiperglisemik tedaviye başvurulabilir. ACOG tarafından gebedeki hedef plazma glukoz düzeyleri bildirilmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9: Hedef kapiller glukoz seviyeleri⁴¹

Durum	Hedef
Açlık	≤ 95 mg/dl
Yemek öncesi	≤ 100 mg/dl
Tokluk 1. saat	≤ 140 mg/dl
Tokluk 2. saat	≤ 120 mg/dl
HbA1c	$\leq \%6$

İnsan insülini en az immünojenik olan insülin preparatlarıdır ve gebelikte güvenle kullanılabilir.⁸³ İnsülin lispro ve aspartın gebelik kategorisi B'dir, bir miktar plasentadan geçişleri söz konusudur.⁸⁴

Hafif gestasyonel diyabetin tedavisi, ölü doğum veya perinatal ölüm ve çeşitli neonatal komplikasyonları içeren bileşik sonuçların sıklığını önemli ölçüde azaltmamasına rağmen,

fetal makrozomi, omuz distosisi, sezaryen doğum ve hipertansif bozukluk risklerini azaltmaktadır.³⁶

2.2.7. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Doğum Zamanlaması

GDM'li gebelerin preterm doğum yapma riski genel popülasyona göre daha yüksektir. Bunun en önemli sebepleri arasında diyabete bağlı obstetrik ve fetal komplikasyonlar nedeniyle acil doğum kararı alınması bulunmaktadır.⁸⁵

GDM'li gebelerin doğum zamanlamasıyla ilgili farklı kuruluşların farklı önerileri mevcuttur. ADA fetal makrozomi ve sezaryen ile doğum oranlarının artmaması açısından doğumun 38. gebelik haftasına kalmadan planlanmasını savunmaktadır.⁸¹ GDM'li glisemik kontrolü iyi olan gebeler için ACOG 38. gebelik haftasının bitimine doğum önermektedir.⁸⁶ Glisemik kontrolü kötü olan hastalarda gebeliğin 37. haftasında doğum önerilmektedir. 37. hafta öncesinde hastaneye yatış, takip ve tedaviye rağmen glisemik kontrol sağlanamamışsa doğum düşünülmelidir.⁸⁷

2.2.8. Gestasyonel Diyabetes Mellitusta Postpartum Takip

GDM postpartum süreçte genel olarak tip 2 diyabetes mellitus gelişme riskinin belirgin şekilde artmasına sebep olur.⁸⁸ Gebeliğinde GDM tanısı almış olan kadınların doğum sonrası 5-16 yıl içerisinde tip 2 diyabet hastası olma ihtimalleri %17-%63 arasında değişmektedir.⁸⁹

Gebeliğinde GDM tanısı alan kadınların hastalığının aşikar diyabet mi yoksa gestasyonel diyabet mi olduğunun anlaşılması açısından postpartum dönemdeki 4-12. haftalarda 75 gram oral glukoz tolerans testi ve klinik olarak uygun gebelik dışı tanı kriterleri kullanılarak taranması gerekmektedir.⁹⁰

GDM öyküsü olan kadınların çoğunluğunun VKİ>25 kg/m² tir. Hareketsiz yaşam tarzına sahiptirler ve az sebze-meyve tüketirler. Bu hasta grubunda hedef olarak; VKİ<25 kg/m² olması, haftada 2,5 saatten fazla orta derecede aerobik aktivite veya haftada 75 dakika şiddetli yoğunlukta aerobik aktivite veya eşdeğeri fiziksel aktivite yapması ve meyve-sebze tüketilmesini alışkanlık haline getirmesi önerilir.^{91,92}

2.3. Doppler Ultrasonografi

Doppler ultrasonografi (USG) yapılmasındaki amaç damar içerisindeki kan akımının değerlendirilmesidir. Dolaşımdaki hücrelerin hareketiyle yansıtılan, ultrasonografi probundaki piezoelektrik kristalleri tarafından üretilen dalgaların neden olduğu Doppler frekans kayması ile kan akımını tahmin etmeye yönelik non-invaziv görüntüleme yöntemidir.⁹³

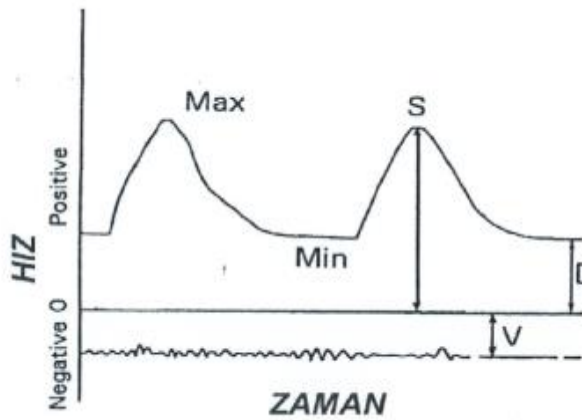
Doppler kayması, yaklaşan veya uzaklaşan hareketli dalga boyunun gözlemci tarafından farklı frekanslarda algılanması olarak ifade edilir.⁹⁴ En güçlü frekansın elde edilmesi için

ultrasonografi dalgaları ile damar arasındaki (insonasyon açısı) açının mümkün olduğunca küçük olması gereklidir.

Arterdeki dalga akım şekillerini tanımlayan indekslerden en iyi bilinen üçü; sistolik / diyastolik oran (S/D), rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksidir (PI). Her üçü de birbiriyle yüksek uyum içindedir. PI ile damar direnci arasında çizgisel ilişki bulunmaktadır. Oysa S/D oranı ve RI'nın artan dirençle arasındaki ilişki parabol eğrisiyle gösterilmektedir.⁹⁵

Doppler ultrasonografi fetüsün değerlendirilmesi, iyilik halinin takibi gibi birçok sebeple gebelik sürecinde kullanılmaktadır. (Tablo 10)

Resim 1: Doppler akım parametreleri⁹⁶



Maksimum: Sistolde maksimum hızın tepe değeri (S)

Minimum: Minimum diyastoldeki hızın tepe değeri (D)

V: Venöz hız “sabit”

A: Ortalama kan akım hızı

S/D: Sistolik / Diyastolik oran

Pulsatilite İndeksi (PI): (S-D) /A

Rezistans İndeksi (RI): (S-D) /S

Tablo 10: Doppler ultrasonografinin obstetride kullanım alanları⁹⁷

1. Fetal fizyoloji
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal anemi
4. Fetal ekokardiyogram
5. Çoğul gebelik
6. Fetal dolaşım üzerine ilaçların etkisi
7. Üçüncü trimesterde ve doğumda fetal kalp hızı monitörizasyonu
8. Maternal Doppler

2.3.1. Fetal Kalp Atım Hızı

İntrauterin fetal hayatta fetüsün kalp atım hızı; kan basıncı, kan gazındaki asit-baz değişikliklerine karşı fetal kardiyak ve fetal santral sinir sisteminin indirekt olarak verdiği cevabın göstergesidir.⁹⁸

Fetal kalp atımındaki (FKA) temel hız 110 – 160 atım/dk arasındadır.⁹⁹

FKA preterm fetüslerde bu aralığın üst sınırına yakın iken term fetüslerde alt sınıra yakın olmaya meyillidir. FKA'nın 10 dakikadan daha uzun süre 160 atım/dk üzerinde olması fetal taşikardi olarak ifade edilir. Maternal ateş, enfeksiyon, ilaç kullanımı, hipertiroidizm, artmış katekolaminler, fetal anemi, aritmi (supraventriküler taşikardi, atriyal flutter) ya da fetal oksijenizasyonun bozulmasıyla ilişkili olabilir. FKA'nın 10 dakikadan daha uzun süre 110 atım/dk altında kalması fetal bradikardi olarak ifade edilir. Postterm gebeliklerde, maternal beta blokör ilaç kullanımı, hipotermi, hipoglisemi, hipotiroidizm, fetal kalp bloğu ya da fetal oksijenizasyonun bozulmasıyla ilgili olabilir.⁹⁸

2.3.2. Uterin Arter Doppler Ultrasonografisi

Renkli Doppler USG görüntülemesi kullanılarak servikokorporal bileşkede uterin arterin ana dalı kolayca saptanabilir. Doppler hız ölçümleri yapılırken hem abdominal hem transvajinal yol kullanılabilir.¹⁰⁰ Uterin arter (Ut. A.) Doppler USG muayenesi, erken gebelik haftasından itibaren uteroplental dolaşımın dolaylı olarak değerlendirilmesi için değerli bir yöntem haline gelmiştir.¹⁰¹ Pulsatilite indeksi (PI), şu anda uterin arter Doppler dalga akım formlarının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan indekstir.

Preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı, plasenta dekolmanı ve ölü doğum için potansiyel bir tarama aracı olarak görülmektedir.^{102,103}

İkinci trimesterde uterin arterin transabdominal Doppler ultrasonografi görüntülemesi ve ölçümü için doğru teknik:

- Transabdominal teknikte prob batının alt kadranının lateraline sagittal olarak yerleştirilir ve mediale doğru açılır.
- Renkli akım incelemesi, Ut. A. ve onun eksternal iliak arteri çaprazladığı yerin tespit edilmesini kolaylaştırır.
- Örnekleme bu çaprazlama noktasının 1 cm altından yapılır.
- Olguların küçük bir kısmında A. iliaca eksterna ile çaprazlaşma olmadan Ut. A. dallanır. Bu durumda örnekleme Ut.A.'in çatallanmasının hemen öncesinden yapılmalıdır.
- İşlemin aynısı karşı taraftaki Ut. A. için de tekrarlanır.
- Gebeliğin ilerlemesiyle uterus sıklıkla sağa doğru döner. Bunun sonucunda sol Ut.A. sağdaki kadar lateralden ilerlemez.¹⁰⁴

Uterin arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü Resim 2'de gösterilmiştir.

Resim 2: Uterin arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü



2.3.3. Umbilikal Arter Doppler Ultrasonografisi

Fetal internal iliak arterler bilateral fetal mesane yanından geçerek umbilikustan itibaren umbilikal arter (Um. A.) olarak adlandırılır ve plasentaya gider.

Umbilikal arter dalga formunda sistol (S), diyastol (D), diyastol sonu akım gebelik haftalarıyla orantılı şekilde değişmekle birlikte, Um. A. Doppler değerlendirilmesinde kullanılan indekslerdir.^{105,106} Umbilikal arter fetoplental dolaşımın yansımasıdır ve diyastol sonu akım, S/D, PI, RI değerleri klinik takipte kullanılır. S/D, PI, RI değerlerinin kendilerine ait gestasyonel haftaya göre belirlenmiş nomogramları mevcuttur.¹⁰⁷ Anormal Um. A. Doppler değerleri tersiyer villuslarda geri dönüşümsüz hasar anlamı taşır. Preeklampsi, fetal büyüme

kısıtlılığı gibi perinatal durumlar, hipoksi, oligohidramniyos gibi patolojilerde Um.A'de direnç artışı, diyastol sonu akım kaybı, ters akım gözlenebilir.¹⁰⁸

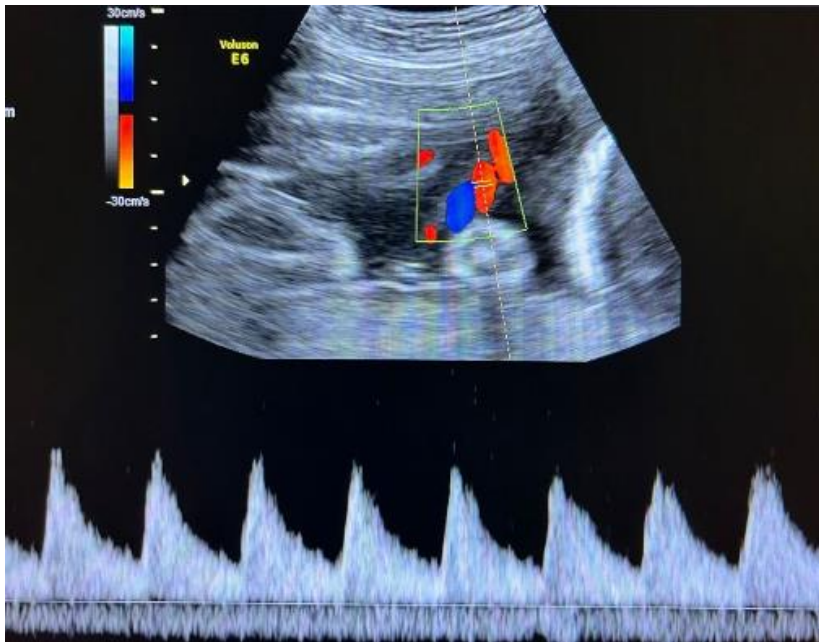
İkinci trimesterde umbilikal arter transabdominal Doppler ultrasonografi görüntülemesi ve ölçümü için doğru teknik:

Umbilikal kordun fetal ucu, serbest kısmı ve plasenta tarafından elde edilen Doppler indekslerinde belirgin farklılıklar vardır.¹⁰⁹ Fetüse yakın uçta direnç en fazladır ve diyastol sonu akım kaybı veya ters akım burada görülür. Bu yerlerin her birine ait normal değerlerin aralıkları mevcuttur.^{110,111} Ölçümlerin basitleşmesi ve uyumlu hale getirilmesi adına değerlendirme kordonun serbest kısmından yapılmalıdır. Çoğul gebelikte Um.A.'deki kan akımının değerlendirilmesi, incelenen kordon kısmının hangi fetüse ait olduğunun saptanmasındaki zorluklar nedeniyle güç olabilir. Bu nedenle çoğul gebeliklerde Um.A. Doppler ölçümleri kordonun fetal batın duvarından hemen çıktığı noktadan yapılmasında yarar vardır. Ancak bu noktada yapılan ölçümün göstereceği direnç, kordonun serbest kısmında ve plasenta girişine göre daha fazla olduğundan uygun normal aralık değerlerini gösteren tablolar kullanılmalıdır.¹⁰⁴

Kordonda tek arter varsa (iki damarlı kordon), gebelik haftası ne olursa olsun, mevcut tek arterin çapı iki arteri olan fetüslerdekilere göre daha büyüktür. Bunun sonucu olarak da direnç daha düşüktür.¹¹²

Umbilikal arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü Resim 3'te gösterilmiştir.

Resim 3: Umbilikal arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü



2.3.4. Orta Serebral Arter Doppler Ultrasonografisi

Orta serebral arter (MCA), internal karotis ve vertebral arter tarafından oluşturulan Willis poligonunda, beynin yaklaşık %80'inin kanlanmasıyla sorumlu arterdir. Sağlıklı koşullarda fetal beyin yüksek dirençli bir dolaşıma sahiptir. Oksijenizasyon bozukluğu ya da anormal perinatal süreçlerde damar direnci düşerek kanlanmayı artırır.¹¹³ MCA'da empedansın azalması beyin koruyucu etki olarak kabul edilir.¹¹⁴ Beyin koruyucu etki, fetal hasarı azaltmaya yönelik kompensatuvar süreçte kan akımının fetal beyin, kalp, adrenal bezlere önceliklendirilip santralize edilmesidir, plasental kanlanmanın azaldığı bir mekanizmadır.¹¹⁵

Serebroplasental oran (CPR), MCA PI'nin, Um.A PI'ye olan oranı olarak hesaplanır. Olumsuz perinatal sonuçlarla olan ilişkisi birçok literatür incelemesinin odak noktası olmuştur.^{116,117,118} Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) olan fetüslerde CPR değeri hem takipte hem doğum zamanlamasında kullanılmaktadır. FBK olan gebeliklerde tüm gebelik boyunca CPR>1 olması istenir.¹¹⁹

Fetal anemiden şüphelenildiğinde MCA pik sistolik hız (PSV) takibi yapılmaktadır. Rh izoimmünizasyonu, hidrops fetalis, ikiz anemi polistemi sekansı (TAPS), ikizden ikize transfüzyon sendromu (TTTS), parvovirüs B-19 virüs enfeksiyonunda, fetal teratom gibi fetal anemiye yol açan durumlarda transfüzyon zamanlaması için ya da transfüzyon sonrası fetal takiplerde kullanılan değerli bir non-invaziv Doppler yöntemidir. MCA PSV'nin multiples of median (MoM) değeri gestasyonel yaşa göre 1,5 MoM'un üzerinde ise fetal anemi tanısındaki duyarlılığı %100'dür.¹²⁰ MCA PSV değerindeki artış, düşük hemoglobin seviyesi, fetal kan akımındaki viskozitenin azalması, kalp debisindeki artışa bağlıdır.¹²¹ Fetal anemiye sebep olabilecek potansiyel nedenler ve oluşan aneminin MCA PSV değeriyle takibinin yapılabileceği durumlar Tablo 11 üzerinde gösterilmiştir.

Tablo 11: Fetal anemi yapabilecek potansiyel nedenler¹²¹

Kategori	Neden
İmmünolojik	Eritrosit alloimmunizasyonu Rh izoimmunizasyonu Atipik Antijen
Enfeksiyöz	Parvovirüs CMV Toxoplazmozis Sifiliz
Genetik	Lizozomal Depo Hastalıkları (Mukopolisakkaridoz tip VII, Niemann-Pick hastalığı, Gaucher hastalığı) Blackfan-Diamond Anemisi Fanconi Anemisi Alfa-talasemi Piruvat Kinaz Eksikliği Glikoz-6-fosfat Dehidrojenaz Enzim Eksikliği
Diğer	Anöploidi TTTS, TAPS Fetomaternal Hemoraji Maternal Edinsel Eritrosit Aplazisi

CMV: Sitomegalovirüs, TTTS: İkizden ikize transfüzyon sendromu, TAPS: İkiz anemi polistemi sekansı

İkinci trimesterde orta serebral arterin transabdominal Doppler ultrasonografi görüntülemesi ve ölçümü için doğru teknik:

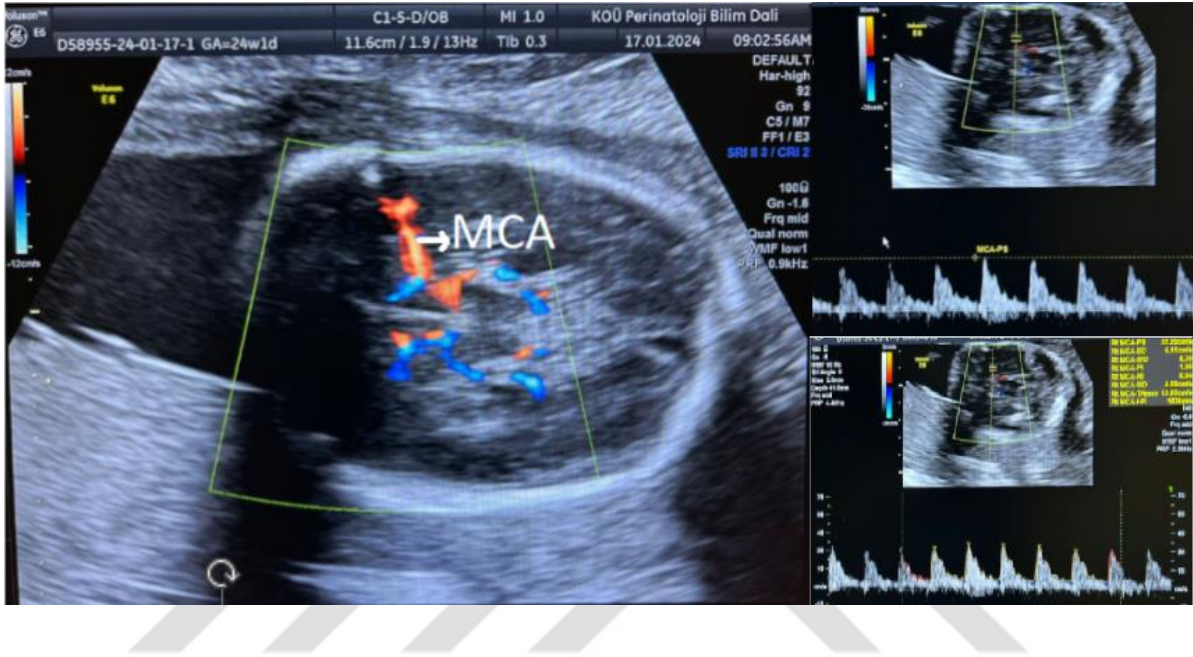
- Beynin, talamuslar ve sfenoid kemiğin kanatlarını içeren transvers kesiti elde edilip, büyütülmelidir.
- Renkli Doppler aktif hale getirilip, Willis poligonu ve MCA'nın başlangıç kısmı görünür hale getirilmelidir.
- MCA'nın 1/3 başlangıç kısmına, internal karotis arterin çıktığı yere yakın olarak yerleştirilip ölçülmelidir.¹²²
- Ultrasonografinin ses dalgaları ile kan akımı yönü arasındaki açı mümkün olduğunca 0°'ye yakın olmalıdır.
- Fetüsün başına gereksiz yere basınç uygulanmamasına dikkat edilmelidir.

• En az 3, en fazla 10 ardışık dalga elde edilmelidir. Dalga şekillerinin en tepe noktası PSV (cm/sn) olarak kabul edilir.

• PSV ölçümü elle ya da otomatik işaretleyiciler kullanılarak yapılabilir. Otomatik işaretleyiciler kullanıldığında ortanca değer belirgin derecede daha düşük olarak bulunur.¹⁰⁴

Orta serebral arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü Resim 4'te gösterilmiştir.

Resim 4: Orta serebral arter renkli akım ve puls Doppler görüntüsü



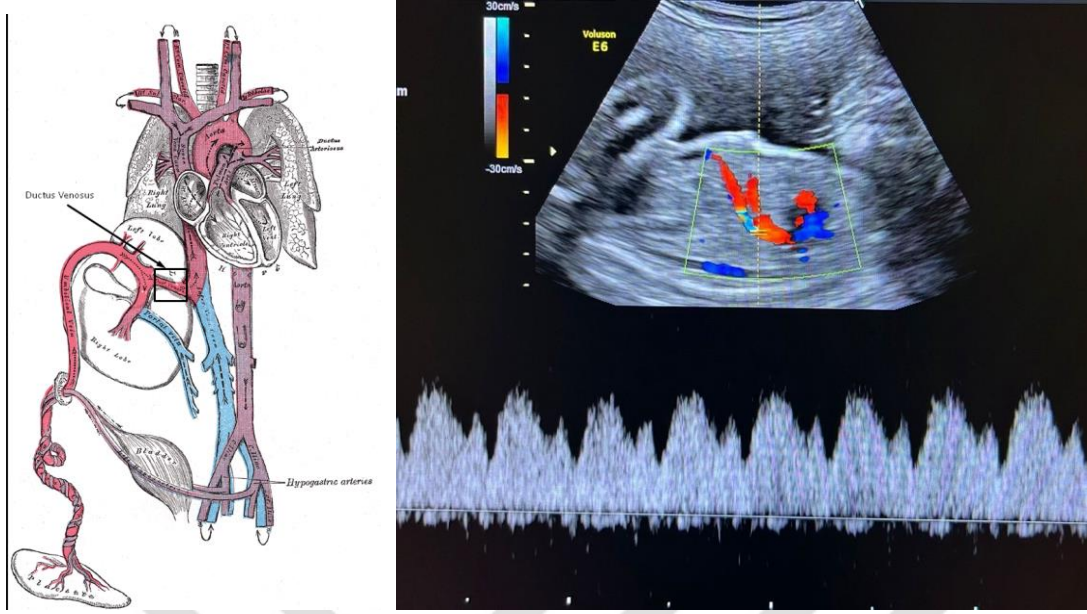
2.3.5. Duktus Venosus Doppler Ultrasonografisi

Oksijenden ve glukoz seviyesi açısından zengin kan plasentadan umbilikal ven yolu ile fetüse gelir. Duktus venozus (DV) bu kanın koroner dolaşıma ulaşmasını sağlayan şant görevini yapmaktadır.

Duktus venosus fetal kardiyak hemodinami hakkında güvenilir ve kolay tekrarlanabilir Doppler akım spektrumu vermektedir.¹²³

Duktus venosus renkli akım ve puls Doppler görüntüsü Resim 5'te gösterilmiştir.

Resim 5: Duktus venozus çizim tasviri ve renkli akım ve puls Doppler görüntüsü



İkinci trimesterde duktus venozusun transabdominal Doppler ultrasonografi görüntülemesi ve ölçümü için doğru teknik:¹⁰⁴

• Duktus venozus umbilikal venin batın içindeki kısmıyla inferior vena cava arasındaki bağlantıyı sağlar. 2D görüntülemeye bu bağlantının görülmesiyle damarın yeri saptanır. Bu görüntü ya fetüsün gövdesinin sagittal uzunlamasına kesitinden ya da batın üst kısmının transvers kesitinden elde edilir.

• Renkli Dopplerde dar giriş bölgesindeki yüksek hızlı akımın saptanmasıyla hem damarın DV olduğundan, hem de Doppler ölçümü için standart yerin incelendiğinden emin olunur.¹²⁴

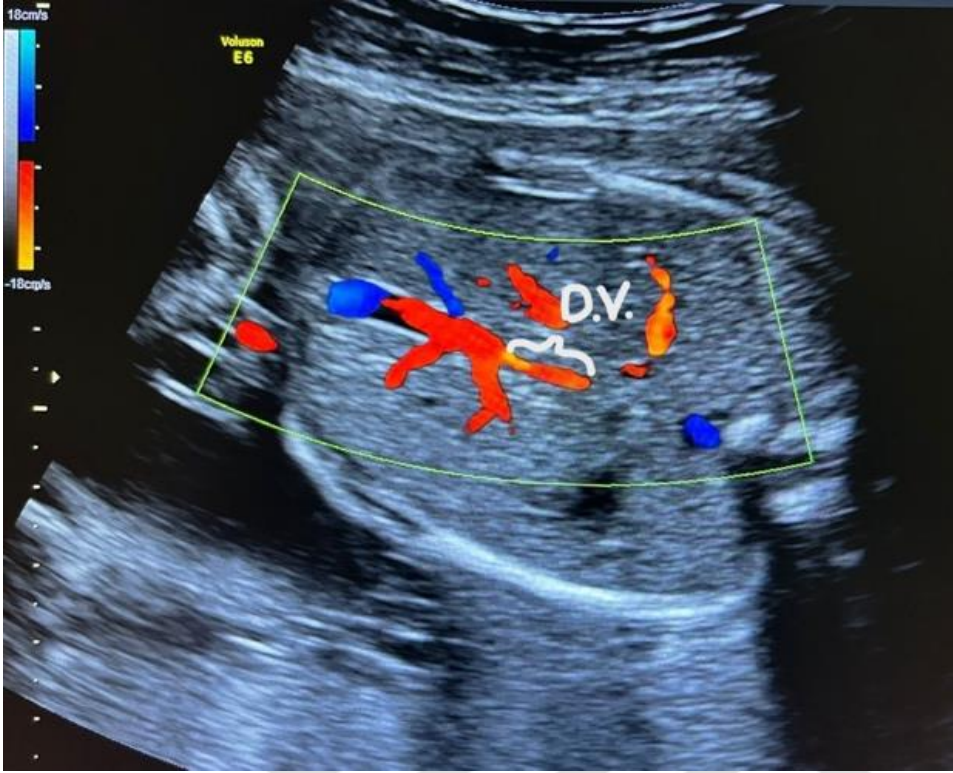
• Umbilikal ven ile DV kan akım hızı belirgin şekilde farklıdır, DV’de 3-4 kat kadar hızlı olan kan akımı sebebiyle aliasing etkisi olarak adlandırılan renk dönüşümü bu sebeptendir.

• En iyi Doppler ölçümü batın ön duvarının alt kısmından geçen sagittal kesitte elde edilir. Bu kesitte istmusun uzanımı iyi bir şekilde izlenebilmektedir.

• Gebeliğin erken dönemlerinde ve sorunlu gebeliklerde örnekleme aralığı uygun şekilde küçültülerek, atriyum kasılması sırasında olan en düşük hızları da temiz bir şekilde kayıt edilmeye özen gösterilmelidir.¹⁰⁴

Transvers kesitte DV renkli akım Doppler görüntüsü Resim 6’da gösterilmiştir.

Resim 6: Duktus venosus renkli akım Doppler görüntüsü- transvers kesit



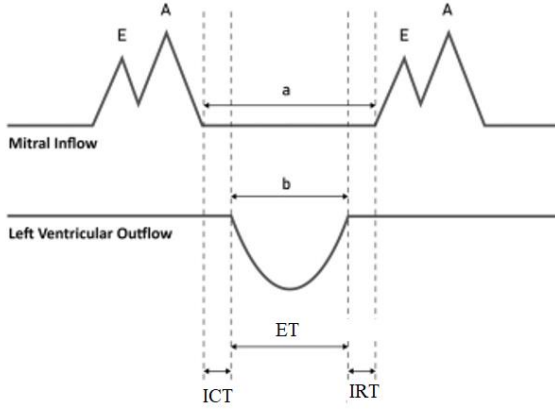
2.3.6. Fetal Sol Ventrikül Miyokard Performans İndeksi (Tei İndeksi / MPI)

İlk olarak Tei ve ark. tarafından amiloidozlu yetişkinlerde kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi ve klinik karar vermede yardımcı olabilmesi için kullanılmıştır.¹²⁵ MPI yenidoğanlarda endikasyon dahilinde klinik değerlendirme için kullanılıyor olsa da fetal kardiyak değerlendirme için hala araştırılma ve değerlendirilme aşamasındadır.¹²⁶

Miyokard performans indeksi (MPI) kalp fonksiyonunun değerlendirilmesi için Doppler ultrasonografi ile elde edilen verilerin oranıdır. Sağ veya sol ventriküle uygulanabilir bir yöntemdir. MPI, izovolümetrik kontraksiyon süresi ile izovolümetrik relaksasyon süresinin toplamının ejeksiyon süresine olan oranıdır.¹²⁷ Gözlemciler arası ölçüm farklılıklarının oluşmaması için optimizasyon amacıyla aort kapağı ve mitral kapak kapanışlarının çıkardığı Doppler ekosu kullanılır.¹²⁸ Resim 7’de şematik olarak ölçüm için alınacak aralıklar gösterilmiştir. Kalbin hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonunu değerlendirilmesi için kullanılacak non-invaziv Dopplerden türetilmiş bir araçtır.¹²⁷

MPI fetal kardiyak disfonksiyon varlığında erken bulgu veren belirteç olarak kullanılabilir ve bu belirtiler çeşitli perinatal hasarlara karşı kardiyak adaptasyonun bir göstergesidir.¹²⁹ Fetal büyüme kısıtlılığı, TTTS, aşikar diyabet, preeklampsi, fetal hidrops, fetal anemi, gebelik kolestazi ve polihidramniyos MPI değerlerinde değişikliklere sebep olabilir.^{130,131,132}

Resim 7: Sol miyokard performans indeksi şematik dalga formu



MPI; Miyokard Performans İndeksi, ICT; İzovolümetrik Kasılma Süresi, IRT; İzovolümetrik Gevşeme Süresi, ET; Ejeksiyon zamanı

E: Erken hızlı ventriküler dolum

A: Atrial kasılma

a: Mitral kapağın kapanması ile açılması arasındaki süre

b: Sol ventrikül çıkış süresi veya aort kapağın açılmasından kapanmasına kadar geçen süre

ICT: Mitral kapağın kapanmasından aort kapağın açılmasına kadar geçen süre

IRT: Aort kapağın kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre

ET: Aort kapağın açılmasından kapanmasına kadar geçen süre

MPI: $(ICT+IRT) / ET$

ICT, miyokardiyal kasılmanın, tüm kapakçıklar kapalıyken ventrikül hacminde eşlik eden bir değişiklik olmadan, intraventriküler basıncın artmasına neden olduğu zamanı temsil eder.

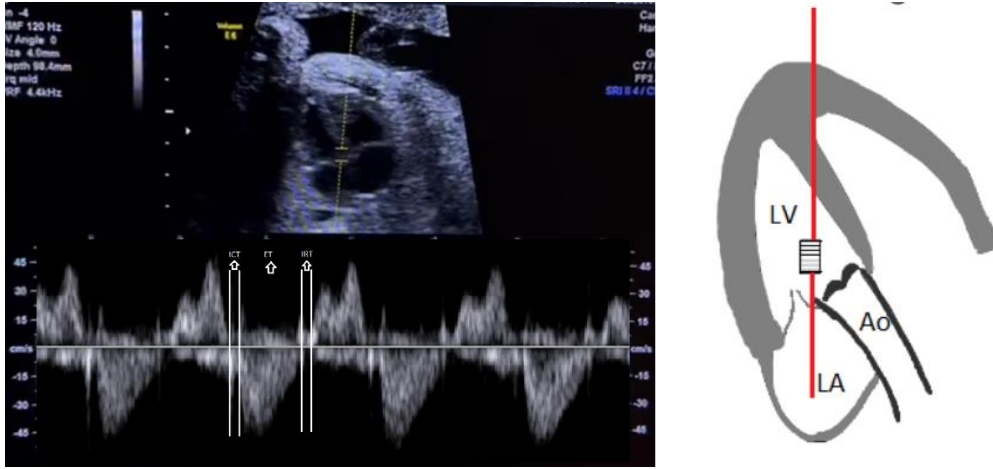
IRT, ventriküllere kan girip çıkmadığından intraventriküler basıncı azaltan

kardiyomiyositlerde kalsiyum geri alımı başladığında meydana gelen sistol sonrası miyokard gevşemesini ifade eder. ICT'deki artış, fetal kalbin sistolik ve IRT'deki artış diyastolik disfonksiyonunu temsil eder.¹³³

Kalp fonksiyonundaki bozukluk miyokard hücrelerindeki kalsiyum geri alımının azalmasıyla birlikte ventriküler diyastol süresi uzamasıyla ortaya çıkar. Bu da IRT'de artışa sebep olarak işlev bozukluklarının erken safhasında MPI değerinde artış olarak karşımıza çıkacaktır.^{129,134}

Fetal kalbin ultrasonografik dört kadran görüntüsü ve puls Doppler ile MPI ölçümü Resim 8'de gösterilmiştir.

Resim 8: Kalbin 4 kadran görüntüsünden miyokard performans indeksi Doppler ölçümü ve şematik gösterilmesi



LV: Sol ventrikül, LA: Sol atriyum, Ao: Assenden aorta, ICT: İzovolümetrik kasılma süresi, ET: Ejeksiyon zamanı, IRT: İzovolümetrik gevşeme süresi

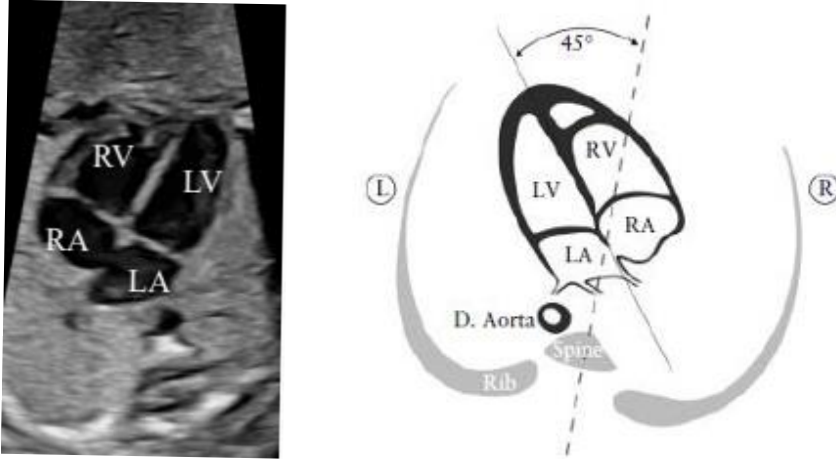
2.3.7. Fetal Kalbin Ultrasonografik Anatomisi ve Taraması

Doğumsal kalp hastalıkları yenidoğan ölümlerinin önde gelen nedenleri arasındadır ve 1000 canlı doğumdan 4 ile 13'ünde görülür.¹³⁵ Konjenital kalp hastalıklarının doğum öncesi tespiti, doğum sonrası sonuçları açıkça iyileştirdiği için çok değerlidir.^{136,137} Doğum öncesi ultrasonografide en çok gözden kaçan anomalilerden biri de yapısal kalp anomalileridir.¹³⁸

Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojide Ultrason Derneği'ne (ISUOG) göre kendilerinin yayınladığı ilk rehberin üzerinden geçen zaman ve son yayınlardaki kanıtlar dikkate alındığında kalp taraması hem dört oda görüntüsünü hem de çıkış yollarını içermelidir.¹³⁹

Kalp, toraks içinde esas olarak sola yerleşmiştir ve uzun aksı yaklaşık $45^{\circ} \pm 20^{\circ}$ (2 SD) açıyla solu gösterir (Resim 9).¹⁴⁰ Anormal aks varlığında ve fetüsün kalbi ve/veya mide sol tarafta izlenemezse situs anomalisinden kuşkulandırılmalıdır. Ek olarak anormal aksa ve kalpte yer değişikliğine sebep olabilecek durumlar, diyafragma hernisi, akciğerde kistik pulmoner havayolu malformasyonu gibi yer kaplayıcı lezyonlar, fetal akciğer hipoplazisi ya da agenezisi, fetal gastroşizis, omfalosel gibi sebeplerden de kaynaklanıyor olabilir.

Resim 9: Fetal kalbin ultrasonografik 4 oda görüntüsü ve aks tasvir görüntüsü



RA: Sağ atriyum, RV: Sağ ventrikül, LA: Sol atriyum, LV: Sol ventrikül

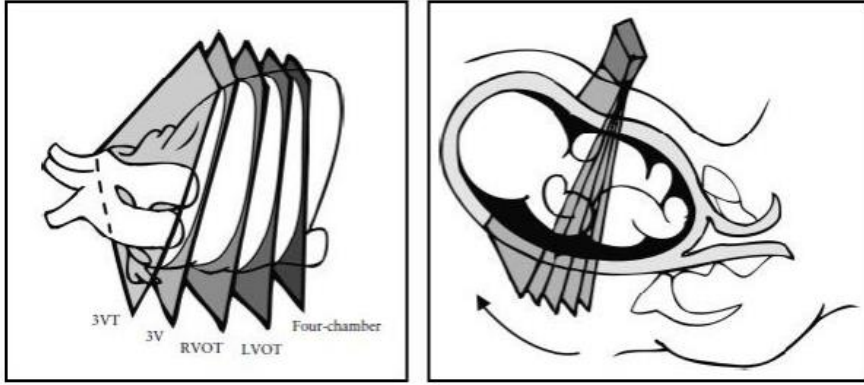
Kalbin dört oda görüntülemesi yapılırken elde edilebilecek bilgiler sadece oda sayısı ile kısıtlı değildir. Kalbin situsü, kalp alanının toraksın içerisinde ne kadar yer kapladığı, kalp atım hızının normal hızında olduğu ve ritmik olduğu, atriyumların yaklaşık eşit boyutta olduğu, ventriküllerin yaklaşık eşit boyutta olduğu, foramen ovale flap'inin sol atriyuma doğru açıldığı, interventriküler septumun intakt olduğu, moderatör bandın sağ ventrikülde olduğu ve apekse uzanımı, mitral-triküspit-atrivoventriküler kapakçıklar dört oda görüntülemesi yapılırken değerlendirilebilir (Resim 9).

Fetüsün ultrasonografik olarak sol ve sağ ventriküllerinin çıkış yollarının görüntülenmesi ve değerlendirilmesi fetal kardiyak muayene için önemlidir. Çıkış yolları değerlendirilirken en azından büyük damarların eşit boyutta olduğu, doğru ventrikülden doğru açıyla çıktığı ve birbirlerini çaprazladıkları görülmelidir.

Fetal kalp anatomisinin ultrasonografik değerlendirilmesi için doğru teknik:

Fetüsün standart karın çevresi muayene seviyesinden başına doğru prob kaydırılarak görüntü elde edilir. Bu sayede dört oda görüntüsünden 3 damar-trakea görüntüsüne kadar fetal kalp sistematik olarak incelenebilir. Dört oda, sol ventrikül çıkış yolu, sağ ventrikül çıkış yolu, üç damar ve üç damar-trakea görüntüleri elde edilir (Resim 10).¹⁴¹

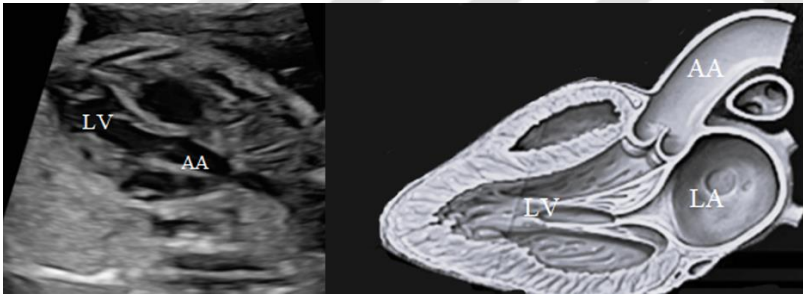
Resim 10: Fetal kalbin dört oda, sol ventrikül çıkış yolu, sağ ventrikül çıkış yolu, üç damar ve üç damar-trakea görüntüleri elde edilecek kesitler dizini



3VT: Üç damar trakea, 3V: Üç damar, RVOT, Sağ ventrikül çıkış yolu, LVOT: Sol ventrikül çıkış yolu

Sol ventrikül çıkış yolu; interventriküler septum ile aortanın ön duvarı arasında devamlılık göstermelidir (Resim 11). LVOT görüntülenmesi sayesinde çıkış tipi ventriküler septal defektler ve konotrunkal anomaliler saptanabilir.

Resim 11: Fetal kalbin sol ventrikül çıkış yolu ultrasonografik ve çizim görüntüsü

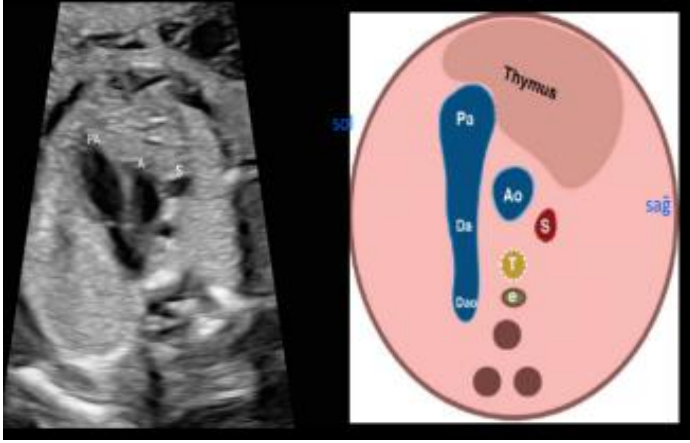


LV: Sol ventrikül, AA:Assenden aort, LA: Sol atriyum

Sağ ventrikül çıkış yolu; pulmoner arter bu ventrikülden çıkarak aortanın sol arkasına yönelim gösterir. Pulmoner arter kapakları serbest şekilde hareket etmeli ve kalınlaşma göstermemelidir.

Üç damar (3V) ve üç damar trekea (3VT): 3V kesiti; pulmoner arter, çıkan aort, vena kava süperioru değerlendirir (Resim 12). Damar çapları ve birbirleriyle olan ilişkilerini tanımlamak için kullanılır. Soldan sağa doğru; pulmoner arter, aorta ve vena kava süperiordur. 3VT kesiti fetal başa daha yakın bir kesittir. Arkus aorta ile trakea arasındaki ilişkiyi değerlendirmede kullanılır.

Resim 12: Üç damar trakea ultrasonografik ve şematik görüntüsü (3VT)



PA: Pulmoner arter, A: Aort, S: Süperior vena kava, T: Trakea , e: Özofagus



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Kasım 2023 ile Ocak 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesinde prospektif olarak gerçekleştirildi ve Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan GOKAEK-2023/18.16 no'lu bilimsel araştırma projesi etik kurul onayı alındı. Çalışmamıza katılmayı kabul eden bütün gebelerden aydınlatılmış onam formu alındı ve orijinal 1964 Helsinki Bildirgesi'nde açıklanan ve 2013 yılında revize edilen etik standartlara uygun olarak yapıldı.

Çalışmamızın etik kurul onayı almasının ardından 20 kişilik pilot çalışma yapıldı. 20 kişilik pilot çalışmadan elde edilen sonuçlar kullanılarak $\alpha = 0.05$, Power $(1-\beta) = 0.95$ için G*Power 3.1.9.4 programı ile güç analizi yapıldığında örneklem büyüklüğü 51 olarak hesaplandı.

Çalışmamızda kliniğimize 75 g OGTT için başvuran 54 gebe dahil edilmiştir. Katılımcıların tamamı 24-28. gebelik haftaları arasında idi ve gebelik yaşı tüm gebelerde birinci trimester ultrasonografi ölçümleri ile teyit edildi. Tüm fetüsler 2. trimesterde 2. düzey ultrasonografi ile değerlendirilmişti ve majör yapısal anomalileri yoktu.

Gestasyonel diyabet dışında sistemik veya metabolik herhangi hastalık tanısı almış olan tüm gebeler çalışma dışı bırakıldı. Fetal anomali, fetal büyüme kısıtlılığı (FBK), çoğul gebelik, polihidramniyos ya da oligohidramniyos, maternal ilaç veya sigara kullanımı gibi fetal Doppler parametrelerini etkileyebilecek hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Anne yaşı, hastanın vücut kitle indeksi, önceki gebelik öyküsü, bu gebeliğinde herhangi bir tarama testi yaptırap yaptırmadığı, bu gebeliğinde 2. düzey fetal ultrasonografi bilgileri de kayıt altına alınmıştır.

OGTT hastanemizin diyabet polikliniğinde sorumlu bölüm çalışanları tarafından sabah 8.30'da yapıldı. OGTT yaptıracak tüm hastalardan teste gelmeden önceki gece 12'den itibaren oral alımlarının kısıtlanması istenilmiştir. Tüm hastalardan açlık, 1. saat tokluk ve 2. saat tokluk plazma glukoz düzeyleri hastanemizin biyokimya laboratuvarı tarafından çalışılmış ve sisteme kayıt edilmiştir. IADPSG kriterlerine göre; açlık plazma glukozu ≥ 92 mg/dL, 1. saat tokluk glukoz ≥ 180 mg/dL, 2. saat tokluk glukoz ≥ 153 mg/dL değerlerinden en az birinin yüksek olması durumunda hastalara GDM tanısı konuldu.⁴⁹

Glukoz yüklemesi yapılmadan hemen öncesinde ve 2. saat tokluk plazma glukoz seviyesinin belirlenmesi için kan alındıktan hemen sonrasında olacak şekilde ultrasonografik ölçümler Voluson E6 sistemleri (GE Healthcare, Kretz Ultrasound, Zipf, Avusturya) C1-5-D

(2-5 MHz) transabdominal konveks prob kullanılarak yapıldı. Fetüs ultrasonografi incelemesinde OGTT öncesi ve sonrasında fetal biyometri, karın çevresi (AC), karın çevresi persentili, tahmini fetal ağırlık (TFA), TFA persentili, fetal kalp atım hızı, MCA PI ve MCA PSV, DV PI, Um. A. PI, Ut. A. PI ve sol ventrikül miyokard performans indeksi (Tei İndeks / Sol MPI) ölçüldü ve kaydedildi. AC ve TFA persentilleri <https://perinatology.com/> sayfasından “Fetal Biometry 3.0 (NEW)” sekmesi üzerinden verilerin girilmesiyle hesaplandı.

Doppler ölçümleri ISUOG uygulama kılavuzu yönergelerine uygun şekilde yapıldı.

1) Umbilikal arter Doppler ölçümü:

Tüm fetüslerde 2 arter 1 ven kord morfolojisi izlendi. Umbilikal kordun amniyon mayisi içerisindeki serbest kısmından fetal hareket ve solunumun olmadığı anda, Doppler akış haritalaması açılarak, Doppler aralığı 2 mm, insonasyon açısı $<15^\circ$, gain -10 dB, frekans ayarları 50-70 Hz, tarama hızı 3 cm/s olacak şekilde ayarlanarak umbilikal arter ölçümleri gerçekleştirildi.

2) Orta serebral arter Doppler ölçümü:

Fetal baş transvers düzlemde ekranı kaplayacak şekilde görüntülendi, kafa tabanında sfenoid kemiğin ön kanadı üzerinde Doppler akış haritalanması açıldı ve Willis poligonu görüntülendi. Uterusun ön duvarına yakın olan MCA'nın proksimal kısmından fetal başa bası yapmadan, insonasyon açısı $<15^\circ$, gain -10 dB, Doppler aralığı 2 mm'ye ayarlanarak ölçümler gerçekleştirildi. Hem MCA PSV hem MCA PI değerlendirildi.

3) Duktus venosus Doppler ölçümü:

Fetal abdomen ve fetal toraks görüntü ekranını kaplayacak şekilde fetüsün midsagittal görüntüsü elde edildi. Umbilikal kord, duktus venosus ve fetal kalbi içerecek şekilde Doppler akış haritalaması açıldı. Midsagittal görüntü elde edilemediği durumlarda fetüsün transvers kesitinde umbilikal venin batın içine girdiği yerden Doppler akış haritalanması açılıp fetal başa doğru taranarak ilerlendikten sonra aliasing olan ve standart duktus venosus dalga formunun yakalandığı yer belirlenerek duktus venosus Doppler ölçümleri alındı. Komşu damarların görüntüyü kirletmesini minimuma indirmek adına Doppler aralığı 1 mm, gain -10 dB olacak şekilde ayarlandı. İnsonasyon açısı her ölçümde $<30^\circ$ olacak şekildeydi. Tüm dalga formu değerlendirilebilmesi adına frekans 50-70 Hz, tarama hızı 3 cm/s ayarlandı.

4) Uterin arter Doppler ölçümü:

Ultrasonografi probu annenin alt karın bölgesinin lateraline sagittal olarak yerleştirildikten sonra Doppler akış haritası açılarak annenin karnının medialine doğru açılarak uterin arterin, eksternal iliak arterle çaprazlaştığı bölge tespit edildi ve çaprazlamanın 1 cm

yukarisından ölçümler yapıldı. Ölçümler yapılırken Doppler aralığı damar çapına uygun olacak şekilde genellikle 2 mm'ye ayarlandı. İnsonasyon açısı her ölçümde < 30° olacak şekildeydi. Doppler ölçümleriyle hem sağ hem sol uterin arter PI ölçüldükten sonra ortalamaları alınarak kayıt altına alındı.

Tüm Doppler ölçümleri yapılırken fetal hareket ve solunumun olmadığı anda, 3-10 dalga kayıt edildikten sonra art arda olan 3 dalganın PI ve PSV değerleri otomatik olarak ölçüldü ve kaydedildi.

5) Sol ventrikül miyokard performans indeksi (Tei İndeks / Sol MPI):

Fetal sol ventrikül MPI'yı ölçmek için, Hernandez ve ark.'nın¹²⁸ çalışmasındaki gibi MPI ölçümü öncesinde kalbin apikal dört boşluk görüntüsü elde edildi. Doppler aralığı 4-5 mm açılarak hem mitral kapağı hem aort kapağını içerecek şekilde çıkan aort yan duvarına yerleştirildi. İnsonasyon açısı <15° olacak şekilde ayarlandı. Doppler tarama hızı 4 cm/s olarak ayarlandı. Doppler ekoları mitral kapağın kapanıp aort kapağın açılmasına kadar ICT, aort kapağın açılıp kapanmasına kadar ET, aort kapağın kapanık mitral kapağın açılmasına kadar IRT olarak tanımlandı. Ölçümler her hasta için 3 ölçüm alınarak ortalamaları kayıt altına alındı. Duvar hareket filtresi 120-210 Hz arası kalibre edildi.

Sol ventrikül MPI ölçümleri yapılırken fetal solunum ve fetal vücut hareketleri olmamasına dikkat edildi. 3 ile 10 atım dalga formu kayıt edildikten sonra kapak eko izlerinden sınırlar çizildi ve bu işlem 3 kere tekrarlandı ve 3 ölçümün ortalaması alınarak veriler kayıt edildi.

Tüm ultrasonografik incelemeler esnasında mekanik ve termal indeksler hiçbir zaman 1'i aşmadı.

İstatistiksel değerlendirme IBM SPSS 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen değişkenler medyan (25.-75. persentil) olarak verildi. Kategorik değişkenler frekans (yüzde) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ve student t-testi ile belirlendi. Bağımlı grup karşılaştırmalarında eşleştirilmiş (paired) t testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi kullanıldı. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Hipotez testlerinde $p < 0,05$ istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 54 hasta katılmıştır. Katılımcı hastaların yaş ortalaması $30,7\pm 4,98$ yıl, gebelik haftaları ortalaması $25+5$ hafta gün, vücut kitle indeksi (VKI) $27,18\pm 4,54$ olarak tespit edilmiştir. Önceki gebelik öyküleri değerlendirildiğinde %18,5 (n:10) abort öyküsü bulunmaktadır.

Katılan hastaların OGTT sonuçları değerlendirildiğinde %79,6 (n:43) sağlıklı, %20,4 (n:11) GDM tanısı koyulmuştur.

Yapılan ultrasonografi ile fetal biyometrik değerlendirmede, ortalama tahmini fetal ağırlık (TFA) persentili $55,5\pm 23,8$ olarak, ortalama fetal karın çevresi (AC) persentili $63,5\pm 22,83$ olarak belirlenmiştir.

Hastaların gebelik süreçlerinde tarama testleri değerlendirildiğinde %13 (n:7) ilk trimester tarama testi yaptırmamış, %87 (n:47) ilk trimester tarama testi yaptırmıştır. Test dağılımına bakıldığında %1,9 (n:1) sadece non- invaziv prenatal tarama (NIPT), %64,8 (n:35) sadece kombine test, %9,3 (n:5) sadece dörtlü test, %11,1 (n:6) ense saydamlığı ölçümü ve NIPT testlerini birlikte yaptırmıştır (Tablo 12).

Tablo 12: Tüm gebelerin tarama testi dağılımı

	Yaptırılmış
	%87 (n:47)
NIPT	%1,9 (n:1)
Kombine Test	%64,8 (n:35)
Dörtlü Tarama	%9.3 (n:5)
NT + NIPT	%11.1 (n:6)

NIPT: Non-invaziv prenatal test, NT: Nukal translusensi

Veriler yüzde ve gebe sayısı olarak verilmiştir.

Katılımcı 54 gebe bütünsel olarak değerlendirildiğinde OGTT öncesi ve sonrası fetal kalp atım hızı, sol miyokard performans indeksi, orta serebral arter pulsatilite indeksi, orta serebral arter pik sistolik hızı ortalama ve standart sapma değerleriyle, izovolümetrik kasılma süresi, izovolümetrik gevşeme süresi, ejeksiyon zamanı, duktus venosus pulsatile indeksi, umbilikal arter pulsatilite indeksi, uterin arter pulsatilite indeksi ortanca (25-75 persentil) değerleriyle Tablo 13’de gösterilmektedir.

Tablo 13: Tüm gebelerin OGTT öncesi ve sonrası FKA, MPI ve Doppler parametrelerinin karşılaştırması

	OGTT öncesi	OGTT sonrası	p
FKA^a	142,8 ± 8,01	149,2 ± 8,1	<0,001 [*]
Sol MPI^a	0,47 ± 0,05	0,48 ± 0,05	0,137 [*]
ICT^b	36,6 (33 – 40)	36,3 (33,1 – 40)	0,935 ^{**}
IRT^b	40 (36,67 – 44)	41,1 (37,7– 44,95)	0,205 ^{**}
EF^b	164 (155,25 – 173)	160 (157 – 169)	0,550 ^{**}
MCA PI^a	1,79 ± 0,35	1,73 ± 0,34	0,244 [*]
MCA PSV^a	28,35 ± 4,86	29,3 ± 6,24	0,356 [*]
DV PI^b	0,77 (0,64 – 0,93)	0,78 (0,67 – 1,0)	0,547 ^{**}
Um. A. PI^b	1,08 (0,89 – 1,18)	0,98 (0,89 – 1,10) ^a	0,104 ^{**}
Ut. A. PI^b	0,83 (0,69 – 1,02)	0,80 (0,7 – 0,95)	0,160 ^{**}

* Eşleştirilmiş t testi, ** Wilcoxon işaretli sıralar testi, p<0,05 anlamlıdır.

Veriler , ^a ; Ortalama ± standart sapma , ^b ; Ortanca (25-75 persentil) olarak verilmiştir.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, FKA: Fetal kalp atım hızı, MPI: Miyokard performans indeksi , ICT: İzovolümetrik kasılma süresi, IRT: İzovolümetrik gevşeme süresi,

ET: Ejeksiyon zamanı, MCA PI: Orta serebral arter pulsatilite indeksi, MCA PSV: Orta serebral arter pik sistolik hız, DV PI: Duktus venosus pulsatilite indeksi, Um. A. PI:

Umbilikal arter pulsatilite indeksi, Ut. A. PI: Uterin arter pulsatilite indeksi

Tüm gebeler değerlendirildiğinde bakılan bütün parametrelerde OGTT öncesi ve sonrası anlamlı değişiklik gösteren tek parametre fetal kalp atım hızıydı (p<0,001). Fetal kalp atım hızı atım/dk olarak OGTT sonrasında 6,4 birim artış göstermekteydi. Sol MPI, MCA PI, MCA PSV, ICT, IRT, ET, DV PI, Um. A. PI, Ut. A. PI için istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmedi (Tablo 13).

Katılımcı 54 gebe OGTT sonucuna göre sağlıklı ya da GDM'li şeklinde iki gruba ayrıldıktan sonra OGTT öncesi ve sonrası FKA ortalama ± standart sapma değerleriyle, sol MPI, MCA PI, MCA PSV, ICT, IRT, ET, DV PI, Um. A. PI, Ut. A. PI istatistiksel olarak ortanca (25-75 persentil) değerleriyle tabloda verilmiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: Sağlıklı ve GDM'li grupların OGTT öncesi ve sonrası FKA, MPI ve Doppler parametrelerinin ayrı ayrı karşılaştırması

	Sağlıklı			GDM		
	Öncesi	Sonrası	p değeri	Öncesi	Sonrası	p değeri
FKA*	142,6 ±7,54	147,9 ±7,71	<0,001	143,5±10,0	154 ±7,97	<0,05
Sol MPI**	0,47 (0,43- 0,51)	0,48 (0,45-0,52)	0,201	0,47 (0,42-0,52)	0,48(0,47-0,52)	0,424
ICT**	36,6 (33,3- 40,0)	36,0 (32,5 – 40,0)	0,960	36,6 (33,34-37,7)	36,6 (34,4 –40)	0,959
IRT**	40 (36,67 –43,3)	42,2 (37,7 – 46)	0,145	40,40 (36,67-44,40)	40,0 (38 –42,9)	0,674
ET**	167 (153-173)	161 (157 – 169)	0,975	163 (156 –173)	160 (151 –169)	0, 229
MCA PI**	1,82 (1,57 –2,04)	1,76 (1,5 –1,94)	0,305	1,71 (1,41–2,09)	1,80 (1,44 – 2,02)	0,594
MCA PSV**	29,2 (24,6 –32,15)	28,7 (23,8- 34,54)	0,958	28,6 (23-33,2)	31,9 (26,4 –33,8)	0,063
DV PI**	0,77 (0,65 – 0,92)	0,78 (0,7-0,96)	0,510	0,87 (0,63-0,94)	0,8 (0,66 –1,09)	0,965
Um. A. PI**	1,09 (0,9-1,18)	0,97 (0,98 –1,08)	0,031	1,05 (0,84 –1,18)	1,0 (0,90- 1,26)	0,689
Ut. A. PI**	0,82 (0,7-0,97)	0,80 (0,70 –0,95)	0,362	0,86 (0,65-1,31)	0,82 (0,7- 1,18)	0,230

* Eşleştirilmiş t-testi, ** Wilcoxon işaretli sıralar testi, p<0,05 anlamlıdır.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, FKA: Fetal kalp atım hızı, MPI: Miyokard performans indeksi, ICT: İzovolümetrik kasılma süresi, IRT: İzovolümetrik gevşeme süresi, ET: Ejeksiyon zamanı, MCA PI: Orta serebral arter pulsatilite indeksi, MCA PSV: Orta serebral arter pik sistolik hız, DV PI: Duktus venosus pulsatilite indeksi, Um. A. PI: Umbilikal arter pulsatilite indeksi, Ut. A. PI: Uterin arter pulsatilite indeksi

Sağlıklı grupta, sol MPI, ICT, IRT, ET, MCA PI, MCA PSV, DV PI, Ut. A. PI OGTT sonrasında öncesine göre değişiklik göstermedi (Tablo 14). Fetal kalp atım hızı, atım/dk olarak OGTT sonrasında öncesine göre 5,3 birim artarak istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,001). Um. A. PI değerinin OGTT sonrasında öncesine göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde 0,12 birim azaldığı tespit edildi (p=0,031).

GDM'li grupta ise, fetal kalp atım hızı 6,1 birim artış göstererek istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,05). Sağlıklı gruba benzer şekilde, diyabetik grupta da sol MPI, ICT, IRT, ET, MCA PI, MCA PSV, DV PI, Ut. A. PI değerleri OGTT sonrasında öncesine göre farklı değildi (Tablo 14). Um. A. PI 0,05 birim azalma gösterdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,689).

Tablo 15: Sağlıklı ve GDM'li gruplar arasında OGTT öncesi ve sonrasında ölçülen Doppler değerlerinin karşılaştırılması

	OGTT öncesi			OGTT sonrası		
	Sağlıklı	GDM	p değeri	Sağlıklı	GDM	p değeri
FKA **	142,6 ±7,54	143,5±10,0	0,747	147,9 ±7,71	154 ±7,97	0,019
Sol MPI*	0,47 (0,43- 0,51)	0,47 (0,42-0,52)	0,739	0,48 (0,45-0,52)	0,48(0,47-0,52)	0,584
MCA PI*	1,82 (1,57 –2,04)	1,71(1,41–2,09)	0,562	1,76 (1,5 –1,94)	1,80 (1,44 – 2,02)	0,872
MCA PSV*	29,2 (24,6 –32,15)	28,6 (23-33,2)	0,917	28,7 (23,8- 34,54)	31,9 (26,4 –33,8)	0,568
DV PI*	0,77(0,65 – 0,92)	0,87 (0,63-0,94)	0,906	0,78 (0,7-0,96)	0,8 (0,66 –1,09)	0,949
Um. A. PI*	1,09 (0,9-1,18)	1,05 (0,84 –1,18)	0,498	0,97 (0,98 –1,08)	1,0 (0,90- 1,26)	0,414
Ut. A. PI*	0,82 (0,7-0,97)	0,86 (0,65-1,31)	0,242	0,80 (0,70 –0,95)	0,82 (0,7- 1,18)	0,554

*Mann-Whitney U testi, **Student t-testi, p<0,05 anlamlıdır.

GDM; Gestasyonel diyabetes mellitus, OGTT; Oral glukoz tolerans testi, MPI; Miyokard performans indeksi, DV. PI; Duktus venosus pulsatilite indeksi, Um. A. PI; Umbilikal arter pulsatilite indeksi, MCA PI; Orta serebral arter pulsatilite indeksi, MCA PSV; Orta serebral arter pik sistolik hız, Ut. A. PI; Uterin arter pulsatilite indeksi, FKA; Fetal kalp atım hızı

Sağlıklı ve GDM'li gebeler arasında test öncesinde hiçbir Doppler parametresinde ve fetal kalp atım hızında anlamlı fark görülmedi (Tablo 15). Test sonrası değerlendirmede GDM'li grubun fetal kalp atım hızı anlamlı olacak şekilde sağlıklı gruptan daha yüksek tespit edildi ($p=0,019$).

Fetüslerin cinsiyet dağılımına göre sol MPI değişikliği ortalama \pm SS olarak da değerlendirilmiştir ve tablo 16'da gösterilmiştir.

Tablo 16: Kız ve erkek fetüslerin OGTT öncesi ve sonrası ölçülen MPI değerlerinin ayrı ayrı karşılaştırılması

	MPI		p
	Öncesi	Sonrası	
Kız	0,470 \pm 0,058	0,470 \pm 0,055	0,985*
Erkek	0,472 \pm 0,052	0,490 \pm 0,048	0,062*

* Eşleştirilmiş T Testi, $p<0,05$ anlamlıdır.

Değerler ortalama \pm SS olarak verilmiştir.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, MPI: Miyokard performans indeksi

Tablo 17: Kız ve erkek fetüs grupları arasında OGTT öncesi sonrası ölçülen MPI değerlerinin karşılaştırılması

	OGTT öncesi p değeri	OGTT sonrası p değeri
MPI	0,891	0,103

Student t testi uygulanmıştır, $p<0,05$ anlamlıdır.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, MPI: Miyokard performans indeksi

Cinsiyet dağılımına bakıldığında kız fetüs oranı %40,7 (n:22), erkek fetüs oranı ise %59,3 (n:32) olarak bulundu. Kız ve erkek fetüsler ayrı ayrı değerlendirildiğinde, OGTT öncesi ya da sonrasında MPI'da anlamlı bir değişiklik saptanmadı (Tablo 16). Ayrıca, MPI'nın OGTT öncesi ya da sonrasında fetal cinsiyetten bağımsız olduğu tespit edildi (Tablo 17).

Maternal yaş, gebelik haftası, VKİ, HbA1c düzeyleri, fetüsün TFA persentili, AC persentili, gebenin önceki abort geçmişi, fetüsün kalp atım hızı, OGTT'de APG, 1. saat tokluk kan glukozu, 2. saat tokluk kan glukozu değerlerinin MPI üzerinde herhangi bir değişikliğe sebep

olup olmadıkları korelasyon testiyle değerlendirildiğinde aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: OGTT öncesi ve sonrası bakılan MPI'nın diğer parametrelerle olan ilişkisi

	Öncesi		Sonrası	
	r	p	r	p
Maternal Yaş	0,151	0,276	0,134	0,335
Gebelik Haftası	0,207	0,133	-0,078	0,576
VKİ	-0,019	0,892	0,059	0,673
HbA1c	0,009	0,948	-0,053	0,703
TFA pers.	-0,225	0,102	0,179	0,132
AC pers.	-0,147	0,288	0,230	0,094
Abort Öyküsü	-0,161	0,246	0,060	0,665
Fetal Kalp Atım Hızı	0,001	0,998	0,057	0,680
APG	-0,146	0,294	0,036	0,797
1. Saat Tokluk PG	0,092	0,506	0,017	0,902
2. Saat Tokluk PG	0,014	0,918	0,135	0,331

Spearman korelasyon testi uygulanmıştır, $p < 0,05$ anlamlıdır.

OGTT: Oral glukoz tolerans testi, MPI: Miyokard performans indeksi, VKİ: Vücut kitle indeksi, TFA pers.; Tahmini fetal ağırlık persentili, AC pers.; Fetal karın çevresi persentili, APG: Açlık plazma glukozu, PG: Plazma glukozu

5. TARTIŞMA

Miyokard performans indeksi sistolik ve diyastolik zaman aralıkları kullanılarak ventrikül miyokard kontraksiyonunu non-invaziv şekilde ölçebilen bir Doppler indeksidir.⁷ Sağ ventrikül MPI değerlendirilmesi yapılırken pulmoner ve triküspit kapak ölçümleri için iki farklı ultrasonografik planda değerlendirme gerekmektedir. Bu da sağ ventrikül MPI değerlendirmesini zorlaştırmaktadır. Ancak sol ventrikül MPI ölçümü için aort kapağı ve mitral kapak bileşenleri aynı planda kolaylıkla belirlenerek Doppler incelemesi yapılabilir. Ek olarak sol ventrikül MPI değerleri hakkında sağ ventrikül MPI verilerine göre literatürde daha fazla çalışma bildirilmiştir.

Gözlemciler arasında ölçüm farklılıklarının oluşmaması adına MPI ölçümleri için standardizasyon yapılmıştır.¹²⁸ Standardize edilme çabalarına rağmen birçok merkezde birçok farklı operatör tarafından yapılan fetal ölçüm sonuçlarında farklılıklar izlenmektedir. Fetal sol ventrikül MPI için sağlıklı fetüs ve gebeliklerde normal referans değeri bildiren farklı çalışmalar Tablo 19'da gösterilmiştir.

Tablo 19: Fetal sol ventrikül MPI için sağlıklı fetüs ve gebeliklerde normal referans değeri bildiren çalışmalar

Referans	Örneklem Büyüklüğü	Gebelik Haftası	MPI (Ortalama± SS)
Tsutsumi ve ark. ¹⁴²	50	18-26	0,62±0,07
		26-33	0,51±0,04
		34-40	0,43±0,037
Eidem ve ark. ¹⁴³	125	20-40	0.36 ±0.06
Falkensammer ve ark. ¹⁴⁴	23	24-34	0.40±0.05
Friedman ve ark. ⁷	74	18-31	0.53±0.13
Raboisson ve ark. ¹⁴⁵	22	19-35	0.37±0.08
Hernandez ve ark. ¹³¹	557	19-39	0.35*;0.37**±0.03
Yakut ve ark. ⁶	102	25-39	0.42±0.10
Paytoncu ¹⁴⁶	72	20-26	0.46±0.16
		26-37	0.47±0.15
Mori ve ark. ¹⁴⁷	70	20-39	0.34±0.07
Şu anki çalışma	43	24-28	0,47±0,05

* 19. Hafta ve ** 39. hafta değerleri, MPI: Miyokard performans indeksi, SS:Standart sapma

Çalışmamızda toplam 54 gebe mevcuttu. GDM tanısı koyulan 11 gebe çıkarıldığında geriye kalan 43 fetüsün ortalama sol MPI değeri literatürdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında farklılıklar görülmektedir.

Ortalama fetal sol MPI değerini Raboisson ve ark.¹⁴⁵ 19-35 haftalar arasında $0,37\pm 0,08$ olarak bulurken, Mori ve ark.¹⁴⁷ 20-39 haftalar arasında $0,34\pm 0,07$ olarak tespit etmişlerdir.^{143,145} Diğer bir çalışmada, Falkensammer ve ark.¹⁴⁴ 24-34 hafta arası, ortalama sol MPI'yı $0,40\pm 0,05$ olarak tespit etmiştir. Bizim çalışmamızda 24-28 haftalar arasında GDM'li grup çıkarılıp geri kalan 43 fetüsün ortalama sol MPI değerleri incelendiğinde $0,47\pm 0,05$ olarak saptandı. Benzer gebelik haftalarında yapılan bir çalışmada ortalama sol MPI $0,46\pm 0,16$ olarak tespit edilmiştir.¹⁴⁶

Sağlıklı 50 fetüsü 18-26, 26-33, 34-40 haftaları arasında üç kez ultrasonografik olarak değerlendiren bir çalışmada, sol MPI değerleri sırasıyla, $0,62\pm 0,07$, $0,51\pm 0,04$, $0,43\pm 0,037$ olarak bulunmuştur.¹⁴²

Normal kardiyak morfoloji ve normal sinüs ritmine sahip fetüslerin değerlendirildiği bu çalışmada, gebelik haftası ilerledikçe MPI değerinde azalma olduğu bulunmuştur. Ayrıca, yazarlar sol ventriküler MPI'nın kalp atım hızından bağımsız olduğunu belirtmişlerdir.

Bhorat ve ark.'nın¹⁴⁸ yaptığı 20-38 haftalar arası olan 419 fetüsü içeren çalışmada, 20-26. gebelik haftaları arasında MPI nispeten sabitken daha ileri gebelik haftalarında düzenli olarak azalma göstermiştir. Eidem ve ark.'nın¹⁴³ yaptığı çalışmada, kardiyak anatomisi normal fetüslerde 20 ile 40. haftalar arası ortalama MPI değeri $0,36\pm 0,06$ olarak bildirilmiştir. Ancak gebelik haftasına göre gruplandırma yapmamışlardır.

Ortalama gebelik haftası $24\pm 3,4$ olan başka bir araştırmada, ortalama MPI değeri $0,53\pm 0,13$ olarak bildirilmiştir ve sol MPI değerinin gebelik haftasından ve fetal kalp atım hızından bağımsız olduğu vurgulanmıştır.⁷ Benzer şekilde, yaptığımız çalışmada MPI değerinin fetal kalp atım hızı ve gebelik haftasından bağımsız olduğunu tespit ettik. Bununla birlikte, sadece 24-28 haftalar arası gebelikler çalışmamıza alındığından daha ileri gebelik haftalarında ortaya çıkabilecek MPI değişikliklerini ortaya koymayabilir.

On dokuz ile otuz dokuzuncu gebelik haftaları arasındaki 557 normal fetüsün sol MPI ölçümlerini değerlendiren Hernandez ve ark.¹³¹ ortalama MPI değerini 19. gebelik haftada $0,35\pm 0,027$, 39. haftada $0,37 \pm 0,029$ olarak tespit etmiştir. Gebelik boyunca MPI'da hafif bir artış olduğunu belirtmişlerdir. Fetal kalp atım hızının MPI üzerinde herhangi bir değişime sebep olmadığını gözlemlemişlerdir.

Yakut ve ark.⁶ 102 tekil fetüste yaptıkları MPI ölçümlerinde MPI'nın gebelik haftasıyla birlikte artış gösterdiğini, MCA PI ile de negatif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Paytoncu ve ark.¹⁴⁶ 20-26 haftalar arası 72 gebe ve 26-37. haftalar arası 80 gebeyi değerlendirildiğinde, gebelik haftasının ilerlemesiyle birlikte MPI değerlerinde anlamlı bir değişiklik olmadığını beyan etmiştir.

Yirmi ile otuz sekizinci gebelik haftaları arası 419 fetüsün sol ventrikül MPI'nın değerlendirildiği başka bir çalışmada, 20-26. haftalar arasında MPI sabit iken, gebelik haftası ilerledikçe MPI değerinde düşüş olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar bu duruma sebep olarak kardiyak performansın intrauterin hayata uyumunun artması olarak yorumlamışlardır.¹⁴⁸

Literatürde fetal ventriküler sol MPI ile gebelik haftasının ilişkisinin olup olmadığıyla alakalı farklı görüşler mevcuttur. Yaptıkları çalışmalarda gebelik haftasıyla ilişki olmadığını beyan eden çalışmalar olduğu gibi^{7,146,149} ilişkili olduğunu beyan eden çalışmalar da mevcuttur.^{6,131,142,148}

Bizim çalışmamızda da gebelik haftasıyla bir bağlantı olduğunu gösteren kanıt yoktu ve sol ventrikül MPI değerleri kalp atım hızından bağımsızdı.

Yapılan çok sayıda araştırma ile fetal ventriküler sol MPI'nın kalp atım hızından bağımsız olduğu gösterilmiştir.^{7,131,142,150,151,152}

Ayrıca, çalışmamızda MPI değerlerinin fetal cinsiyetten bağımsız olduğunu gördük. Literatürde Clur ve ark.'nın¹⁵³ yaptığı çalışmada da fetal cinsiyetle fetal kardiyak fonksiyonların arasında bir bağlantı olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda 11 hastaya GDM tanısı koyuldu. Bu hasta grubuna da OGTT sonuçları çıkmadan önce ultrasonografik inceleme yapıp MPI değerleri kayıt altına alındı. Literatürde bizim çalışmamızın aksine diyabet olduğu bilinen gebelerle kontrol grupları karşılaştırılmıştır. (Tablo 20)

Tablo 20: Sağlıklı grup ve GDM’li gruplar arasında sol MPI kıyaslaması yapan bazı çalışmalara örnekler

Referans	Hasta sayısı Kontrol/ GDM	Kontrol	GDM
Figueroa ve ark. ¹⁵⁴	209/44	0.371 ± 0.044	0.418 ± 0.063
Sanhal ve ark. ¹⁵⁵ *	70/70	0,36 ± 0,04	0,56 ± 0,10
Ballı ve ark. ¹⁴⁹	122/67	0.41 ± 0.01 24 hg 0.41 ± 0.01 28 hg 0.41 ± 0.01 32 hg 0.41±0.01 36 hg	0.43 ± 0.02 0.43 ± 0.01 0.45 ±0.01 0.46±0.01
Pooransari ve ark. ¹⁵⁶	50/50	0,43 ± 0,09	0,53 ± 0,15
Bhorat ve ark. ¹⁵⁷	54/54	0,38 (0,36-0,40)	0.53 (0.45–0.60)
Şu anki çalışma	43/11	0,47 (0,43- 0,51)	0,47 (0,42-0,52)

*100 g OGTT

GDM: Gestasyonel diyabetes mellitus, MPI: Miyokard performans indeksi, hg: Haftalık gebelik

Figueroa ve ark.¹⁵⁴ 30 ile 40. gebelik haftaları arasında 44 gestasyonel diyabetli gebe ve 209 sağlıklı grubu karşılaştırmıştır. MPI değeri kontrol grubunda 0,371±0,044, GDM grubunda 0,418±0,063 olarak bildirilmiştir. Ek olarak aşikar diyabet hastalarını da araştırmışlar ve MPI değerlerini 0,451±0,072 olarak belirtmişlerdir. Aşikar diyabet ile GDM’li annelerin fetüsleri kontrol grubu ile kıyaslandığında MPI değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlenmiştir. Fakat, çalışmada diyabetli hastaların kan glukozu regülasyonu ve kaçının hangi tedaviyi aldığı hakkında yeteri kadar bilgi mevcut değildir.

GDM tanısı için 100 g OGTT’yi ve Carpenter Coustan kriterlerini kullanan Sanhal ve ark.¹⁵⁵ Aşikar diyabet ve GDM’li 70 hasta ile sağlıklı gebeleri fetal sol MPI açısından kıyaslamışlardır. Aşikar diyabetli ve GDM’li grubun MPI değeri daha yüksek bulunmuştur. Çalışmadaki gebeler doğuma kadar takip edilmişlerdir ve olumsuz perinatal sonuç oranını diyabetik gebelerde daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Olumsuz perinatal sonuç için, MPI>0,39 olduğu durumlarda duyarlılığın yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Ballı ve ark.¹⁴⁹ sağlıklı ve GDM’li gebelerin 24., 28., 32. ve 36. gebelik haftalarında fetal kardiyak fonksiyonlarını Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmiştir. Bu iki grubun 24. gebelik haftalarında Hba1c düzeylerine bakılmış, her iki grubun da değerleri normal aralıkta

olmasına rağmen GDM’li grupta sağlıklı gruba göre daha yüksek tespit edilmiştir. Kontrol grubunun fetal sol MPI değerleri takiplerinde değişiklik göstermemiştir. Diyabetli annelerin fetüslerinin MPI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı değişiklik göstermiştir.

Pooransari ve ark.¹⁵⁶ 18. ve 40. gebelik haftaları arasındaki 50 aşikar diyabetli ya da GDM’li hasta ile 50 herhangi sağlık problemi olmayan kontrol grubunu fetal kardiyak fonksiyon açısından değerlendirmişlerdir. Vaka grubu, kötü ve iyi glisemik kontrol olarak iki gruba ayrılıp değerlendirildiğinde sırasıyla MPI değerleri $0,57\pm 0,18$, $0,49\pm 0,12$ olarak tespit edilmiştir.

Üçüncü trimesterde insulin veya metformin kullanan 54 GDM’li hasta ile sağlıklı grubun fetal sol MPI değerlerini karşılaştıran başka bir çalışmada, diyabetik grubun MPI değeri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Diyabetik grup insulin bağımlı ve insulin bağımlı olmayan şekilde ikiye ayrıldığında MPI değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmacılar GDM tanısı için 75 g OGTT testini ve WHO kriterlerini kullanmışlardır.¹⁵⁷

Başka bir çalışmada Bhorat ve ark.¹⁵⁸ 3. trimesterde 75g OGTT yapılmış ve WHO kriterlerine göre bozulmuş glukoz tolerans (BGT) tanısı koyulmuş 32 hasta ile sağlıklı 32 gebenin fetüslerini kardiyolojik olarak değerlendirmişlerdir. BGT tanısı alan annelerin fetüslerinin sol kalp ortanca MPI değeri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. BGT’li grubun sekizinde doğum sonrası olumsuz neonatal sonuçlar izlenmiştir. Bu olumsuz sonuçlar arasında, 5. dk Apgar skorunun <5 olması, umbilikal kord kan gazı pH değerinin $<7,15$ olması, postnatal yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı olması ve kardiyomiyopati bulunmaktadır. Olumsuz sonuç izlenen grubun ortanca MPI değeri $0,63$ olarak bulunmuştur ve olumsuz sonuç gözlenmeyen BGT grubundan istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksektir. Yapılan bu çalışmanın sonucunda sol ventrikül $MPI > 0,55$ olmasının olumsuz yenidoğan sonuçlarını öngörmede %100 duyarlılığa ve %92 özgüllüğe sahip olduğunu bulmuşlardır.

WHO kriterlerine göre BGT’li 37 hastanın fetüslerindeki kardiyolojik sol ventrikül MPI indeksini 18-24, 26-30, 34-37 haftalar arası takip eden Wong ve ark.¹⁵², Bhorat ve ark.’nın¹⁵⁸ aksine kontrol grubuna göre daha düşük MPI değerleri tespit etmişlerdir.¹⁵⁵

Tsutsumi ve ark.¹⁴² çalışmalarında 50 sağlıklı fetüs, 35 FBK, 30 GDM, 20 sağlıklı bebeği kıyasladıklarında, gebelik haftasıyla MPI’nın hafif azaldığını belirtmişlerdir. On sekiz ile yirmi altıncı gebelik haftaları arasında GDM’lilerin değerlerinin kontrole göre anlamlı farklılık göstermediğini ama gebelik haftası ilerledikçe GDM’lilerin MPI değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu tespit etmişlerdir.

Fetüsteki MPI değerlendiren literatürdeki veriler çeşitlilik göstermektedir. Çeşitliliğin çoğu, araştırmacıların fetal kalplerdeki sistolik ve diyastolik fonksiyonları değerlendirmek için kullandıkları farklı yöntemlere, farklı ultrasonografi cihazlarına, çalışmayı yaptıkları farklı etnik gruplara, farklı dışlama kriterleri içermelerine, farklı kontrol grubu tercihlerine bağlı olabilir.

OGTT öncesi ve sonrası Doppler parametrelerini değerlendiren farklı yayınlar mevcuttur. (Tablo 21)

Tablo 21: OGTT öncesi ve sonrası Doppler parametrelerinin kıyaslamasını yapan bazı çalışmalara örnekler

	Haugen ve ark. ¹⁵⁹	Türkyılmaz ve ark. ¹⁶⁰	Ayaz ve ark. ¹⁶¹	Şu anki çalışma
MCA PI (önce)	2,31	1.89±0.36	1,82 ± 0,29	1,82 (1,57 –2,04)
MCA PI (sonra)	2,04	2.11±0.24	1,83±0,32	1,76 (1,5 –1,94)
MCA PSV (önce)	Değerlendirilmemiş	30.4±11.3	32,2± 5,0	29,2 (24,6 –32,15)
MCA PSV (sonra)	Değerlendirilmemiş	38.4±13.2	32,8±6,4	28,7 (23,8- 34,54)
Um. A. PI (önce)	0,97	1.14±0.26	1,12±0,17	1,09 (0,9-1,18)
Um. A. PI (sonra)	0,92	1.04±0.43	1,09±0,17	0,97 (0,98 –1,08)
Ut. A. PI (önce)	Değerlendirilmemiş	1.13±0.21	1,74±0,25	0,82 (0,7-0,97)
Ut. A. PI (sonra)	Değerlendirilmemiş	1.24±0.11	1,46±0,31	0,80 (0,70 –0,95)
FKA (önce)	141	Değerlendirilmemiş	149,9±11,2	142,6 ±7,54
FKA (sonra)	141	Değerlendirilmemiş	153,9±17,4	147,9 ±7,71

MCA PI; Orta serebral arter pulsatilite indeksi, MCA PSV; Orta serebral arter pik sistolik hız, Um. A. PI; Umbilikal arter pulsatilite indeksi, Ut. A. PI; Uterin arter pulsatilite indeksi, FKA; Fetal kalp atım hızı

Haugen ve ark.¹⁵⁹ 30-32. gebelik haftaları arasındaki 105 hastaya 75g OGTT uygulamışlar ve test öncesi, sonrası fetal umbilikal arter ve MCA PI Doppler parametrelerini değerlendirmişlerdir. Um. A. PI ve MCA PI değerlerindeki azalmayı anlamlı olarak bulmuşlardır.

Türkyılmaz ve ark.¹⁶⁰ ve Ayaz ve ark.¹⁶¹ 24-28. gebelik haftaları arasında 75g OGTT uygulamışlar ve test öncesi, sonrası MCA PI, MCA PSV, Um. A. PI, Ut. A. PI Doppler parametrelerini değerlendirmişlerdir. MCA PI, MCA PSV, Um. A. PI, Ut. A. PI değerlerinde anlamlı bir değişiklik saptamamışlardır. FKA'nın da değerlendirildiği çalışmada Ayaz ve ark. OGTT sonrasında fark tespit etmemiştir.

Zanjani ve ark.¹⁶² tarafından yapılan araştırmada GDM'nin yüksek MCA PI ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir. GDM'li grupta MCA PI 2,1 iken kontrol grubunda 1,8 olarak

bulunmuştur. Dantas ve ark.'nın¹⁶³ çalışmasında GDM tanılı kadınların fetüslerinde MCA PSV ölçümleri daha düşük olarak raporlanmıştır. GDM grubunda MCA PSV 1,02 MoM iken kontrol grubunda 1,08 olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, tüm gebeler değerlendirildiğinde MCA PI, MCA PSV, Um. A. PI, Ut. A, Um. A. PI OGTT sonrası değişmedi. FKA'daki artış istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,001$). Sağlıklı grupta fetal kalp atım hızının OGTT sonrası arttığı, umbilikal arter PI değerinin ise azaldığı saptandı. Diyabetik grupta ise Doppler parametrelerinde OGTT sonrası anlamlı fark olmadığı, sadece kalp atım hızının arttığı tespit edildi ($p<0,05$).

Ek olarak bizim çalışmamızda GDM'li grup ile sağlıklı gruptaki veriler kıyaslandığında GDM'li grupta OGTT sonrası FKA sağlıklı gruptan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,019$). Weissman ve ark.¹⁶⁴ yaptığı çalışmada 50 gebeye 100 g OGTT uygulamıştır ve test sonucunda 13 hastaya GDM tanısı koyulmuştur (Çalışmada fetüslerin OGTT öncesi ve sonrası olacak şekilde kalp atım hızı ölçülmüş ve kayıt altına alınmıştır. İki grupta FKA hızları anlamlı derecede yükselmiş ama gruplar arası anlamlı fark görülmemiştir.

Çalışmamız 75 g OGTT öncesi ve sonrasında sol miyokard performans indeksinin (MPI) değerlendirildiği literatürde benzeri olmayan bir prospektif çalışmadır, anlık kan glukozu değişimlerinin fetal hemodinamiyi ve kalp fonksiyonunu etkileyip etkilemediği değerlendirilmiştir. Ayrıca, yapılan OGTT sonucunda diyabet tanısı koyulan grubun sağlıklı grup ile kıyaslaması da yapılmıştır. Literatürdeki çoğu çalışma sağlıklı grup ile bilinen GDM'li ve aşikar diyabetli gruplar arasındaki farklılıkları incelemiştir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. İlki, çalışmaya alınan gebe sayısının az olmasıdır. İkincisi, OGTT sadece 24-28. gebelik haftaları arası yapıldığından gebelik haftasının ölçülen parametreler üzerindeki etkisi istatistiksel olarak saptanamamış olabilir. Diğerleri, katılım gösteren gebelerin ilerleyen gebelik haftalarındaki Doppler indekslerinin ölçülmemiş olmasıdır, bu da gestasyonel diyabetin ilerleyen haftalarda MPI üzerindeki etkisinin değerlendirmesini olanaksız kılmaktadır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda 54 gebede 75 g glukoz verilmeden hemen önce ve verildikten sonra fetal sol MPI, fetal ve maternal uterin arter Doppler ölçümleri, fetal kalp atım hızı prospektif olarak değerlendirilmiştir. OGTT sonrası oluşan akut plazma glukoz seviyesindeki yüksekliğin fetal sol ventrikül MPI üzerinde ve fetal umblikal arter, orta serebral arter, duktus venozus ve uterin arter Doppler ölçümleri üzerinde etkisinin olmadığı gözlemlenmiştir. OGTT sonrası fetal kalp atım hızında artış saptanmıştır. Buna göre, OGTT sonrası kan glukoz seviyesindeki ani yükselmenin fetüs üzerinde, kalp atım hızı artışı dışında, kısa vadede kardiyak fonksiyonlar ve hemodinamik açıdan etkisi yoktur. Fetal kalp atım hızı, gebelik haftası ve fetal cinsiyet fetal sol MPI değerleri ile ilişkili değildir.

Çalışma sırasında 11 gebeye GDM tanısı koyulmuştur ve OGTT sonucu normal saptanan gebelerle aralarında test öncesi ve sonrası fetal ve maternal uterin arter Doppler parametreleri açısından fark saptanmamıştır. OGTT sonrası GDM'li grupta fetal kalp atım hızı daha yüksek bulunmuştur. Literatürde plazma glukoz seviyesi açısından kontrolsüz kalan, gebelikte saptanan diyabet ya da bilinen aşikar diyabet hastalığı olan gebelerin fetal sol MPI değerlerinin yüksek olduğu ve bu durumun yenidoğan dönemindeki olumsuz sonuçlarla bağlantılı olduğu gösterilmiş olsa da, araştırmamızda diyabetli ve sağlıklı grup arasında MPI açısından fark tespit etmedik. Bu durum, çalışmamızdaki GDM tanısı koyulan hastaların GDM'nin MPI üzerindeki etkisinin oluşması için uzun süreli hiperglisemiye maruziyetinin gerçekleşmemiş olması ile açıklanabilir. Yani plazma glukoz seviyesinin yüksek olduğu kronik durumlar, doğum öncesi ve doğum sonrası süreci kötü etkilemektedir.

Toplumumuzda gebelik sürecinde glukoz yükleme testine karşı bir ön yargı mevcuttur. Gebelik sürecinde hastaneye başvuran birçok gebe oral glukoz tolerans testi yaptırmak istememektedir. Bu durumda saptanmamış aşikar diyabet ya da GDM hastalığı varsa ve kronik bir tokluk plazma glukozu seviyesi yüksekliği gebeliğe eşlik ederse, fetal, neonatal ve maternal olumsuz sonuçlar için risk oluşacaktır. Çalışmamız hastalara glukoz tolerans testi yapılması durumunda herhangi bir fetal olumsuz sonuç gelişmediği, aksine diyabet tanısı koyulmasının olası riskleri önleyebileceği konusunda ışık tutmaktadır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gestasyonel diyabet taraması için kullanılan 75 gramlık oral glukoz tolerans testinin (OGTT) uygulanmasından önce ve sonra anlık maternal kan glukoz düzeylerinin fetal sol kalbin miyokardiyal performans indeksi (MPI) ve Doppler parametreleri üzerindeki değişikliklerini değerlendirmektir. Ayrıca, gebelik sırasında diyabetes mellitusun tanımlanmasını ve izlenmesini geliştirmek ve maternal glukoz tolerans testinden sonra herhangi bir fetal hemodinamik değişikliğin ortaya çıkıp çıkmadığını tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Bu çalışma Kasım 2023-Ocak 2024 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde prospektif olarak yürütüldü. Araştırma, ultrasonografi yoluyla orta serebral arter pulsatilite indeksi (MCA PI), orta serebral arter pik sistolik hızı (MCA PSV), umbilikal arter pulsatilite indeksi (Um. A. PI), duktus venosus pulsatilite indeksi (DV PI), uterin arter pulsatilite indeksi (Ut.A. PI), fetal biyometri, fetal kalp hızı ve fetal sol ventrikül MPI gibi Doppler parametrelerini ölçmeye odaklanmıştır. Bu ölçümler, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Prenatal Tanı ve Tedavi Ünitesinde, 75 gramlık OGTT'nin yapıldığı gün, testten önce ve hemen sonra, 24 ile 28. gebelik haftaları arasındaki gebelerde alındı. Ayrıca, anne yaşı, gebelik yaşı, OGTT değerleri ve fetal cinsiyet gibi veriler kaydedildi. Test öncesi ve sonrası ölçümleri karşılaştırmak için eşleştirilmiş t-testi ve Wilcoxon işaretli sıralar testi gibi istatistiksel testler kullanıldı. Ayrıca, diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar Mann-Whitney U testi ve student t-testi kullanılarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen ve 75 gramlık OGTT uygulanan 54 gebenin 43'ü (%79,6) sağlıklı bulunurken, 11'i gestasyonel diyabetes mellitus (%20,4) tanısı aldı. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, OGTT sonrasında anlamlı değişiklik gösteren tek parametre fetal kalp hızı idi ($p<0.001$). Sol ventrikül MPI, MCA PI, MCA PSV, DV PI, Um. A. PI ve Ut. A. PI parametreleri test sonrasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermedi. Sol ventrikül MPI, fetal kalp hızı ve gebelik haftasındaki değişikliklerle ilişkili bulunmadı. Fetal cinsiyet MPI değerleri üzerinde etkili değildi. Diyabetik ve diyabetik olmayan gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, test öncesinde MPI, Doppler parametreleri ve fetal kalp hızı açısından anlamlı bir fark bulunmadı. Ancak OGTT sonrasında MPI ve Doppler parametreleri iki grup arasında benzer kalırken, ortalama fetal kalp hızı diyabetik grupta daha yüksek ($p=0,019$) bulundu.

Sonuç: Araştırmamıza dayanarak, plazma glukoz seviyelerindeki ani artışların fetal sol ventrikül MPI ve Doppler parametrelerini etkilemediğini tespit ettik. Ancak OGTT sonrasında fetal kalp hızı artmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Diabetes mellitus, gebelik, Fetal kalp hızı, Doppler ultrasonografi, Oral glukoz tolerans testi, Miyokard performans indeksi



8. ABSTRACT

Objective: The objective of this study is to evaluate the changes in immediate maternal blood glucose levels on the myocardial performance index (MPI) of the fetal left heart and Doppler parameters prior to and following the administration of a 75-gram oral glucose tolerance test (OGTT) utilized for screening gestational diabetes. The purpose is to enhance the identification and surveillance of diabetes mellitus during pregnancy and ascertain if any fetal hemodynamic alterations arise subsequent to the maternal glucose tolerance test.

Materials and Methods: This study was conducted prospectively at Kocaeli University Hospital from November 2023 to January 2024. The research focused on measuring Doppler parameters including middle cerebral artery pulsatility index (MCA PI), middle cerebral artery peak systolic velocity (MCA PSV), umbilical artery pulsatility index (Um. A. PI), ductus venosus pulsatility index (DV PI), uterine artery pulsatility index (Ut. A. PI), fetal biometry, fetal heart rate, and fetal left ventricular MPI through ultrasonography. These measurements were taken at the Prenatal Diagnosis and Treatment Unit of the Department of Obstetrics and Gynecology on the day of the 75-gram OGTT, both before and immediately after the test, in pregnant women who were between 24 and 28 weeks of gestation. Additionally, relevant data such as maternal age, gestational age, OGTT values, and fetal gender were recorded. To compare the results before and after the test, statistical tests such as the paired t-test and the Wilcoxon signed rank test were used. Furthermore, the diabetic and nondiabetic groups were compared using the Mann-Whitney U test and the student t-test.

Results: Out of the 54 pregnant women included in our study who underwent the 75-gram OGTT, 43 (79.6%) were found to be healthy, while 11 were diagnosed with gestational diabetes mellitus (GDM). When considering all patients collectively, the only parameter that exhibited a significant change was fetal heart rate ($p < 0.001$) after OGTT. Left ventricular MPI, MCA PI, MCA PSV, DV PI, Um. A. PI, and Ut. A. PI parameters did not demonstrate a statistically significant change after the test. Left ventricular MPI was not found to be associated with alterations in fetal heart rate or gestational week. Fetal gender did not exert an influence on MPI values. In the comparison between the diabetic and nondiabetic groups, there were no significant differences in MPI, Doppler parameters, or fetal heart rate before the test. However, after the OGTT, the MPI and Doppler parameters remained similar between the two groups, while the mean fetal heart rate was found to be higher in the diabetic subgroup ($p = 0,019$).

Conclusion: Based on our investigation, we have found that sudden increases in plasma glucose levels do not affect the fetal left ventricular MPI and Doppler parameters. However, the fetal heart rate increases after OGTT.

Keywords: Diabetes mellitus, gestational, Fetal heart rate, Doppler ultrasonography, Oral glucose tolerance test, Myocardial performance index.



9. EKLER

Ek 1



T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU



ARAŞTIRMALAR İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORM

GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU:

1. Çalışmanın adı:

Gebelikte 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testinin Fetal Sol Kalp Miyokard Performans İndeksi ve Diğer Fetal Doppler Bulguları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları:

Sorumlu Araştırmacı; Dr. Öğretim Üyesi Yasemin Doğan

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı +902623036537,

Yardımcı Araştırmacı; Dr. Çağrı Karabıyık Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

3. Araştırma amacının anlaşılır ve özet açıklaması:

Bir araştırma projesine davet edilmektesiniz. Karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapılacağını anlamanız çok önemlidir. Lütfen biraz zaman ayırın ve aşağıdaki bilgileri dikkatlice okuyun, isterseniz başkalarıyla tartışın. Açık olmayan bir bölüm varsa ya da daha ayrıntılı bilgiye ihtiyaç duyuyorsanız lütfen bizi arayın. Ancak araştırmaya katılmak isteyip istemediğinize karar vermek için lütfen biraz düşünün. Bu çalışma gebeliğin 24 ile 28. haftalar arasında hastanemizde yapılan rutin bir tarama testi olan 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yaptırmak için gelen hastalarımızda; yine gebelikte rutin ultrasonografi takiplerinde kullanılan parametrelerin ve fetal sol kalp performans indexinin, 75 gram OGTT yapılmasından öncesinde ve sonrasında ultrasonografik ölçümlerindeki değişiklik durumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

4. Neden ben seçildim?

Siz bu çalışmaya gebeliğinizin 24 ile 28. Haftaları arasında olduğunuz ve rutin takiplerine düzenli gelen, bir tarama testi olan 75 gram OGTT'yi kabul etmeniz sebebiyle seçildiniz.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?

Katılımınız gönüllülük esasına dayanmaktadır, katılmayı reddetmek herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine yol açmayacaktır. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacaktır?

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz. 75 g OGTT'yi yaptırmak için geldiğiniz gün, test öncesi ve sonrasında fetal ultrasonografik ölçümler alınacaktır. Bu gebeliğinize ait anomali tarama testlerini yaptırıp yaptırmadığınız, 2. düzey ultrasonografi yaptırıp yaptırmadığınız sorgulanacaktır. Ek olarak varsa önceki gebeliğinize ait aynı bilgiler sorgulanacaktır. Ölçümlerin alınması, bilgilerin sorgulanması yaklaşık 10 dk sürecektir.

7. Araştırmaya katılmanın olası dezavantajları ve riskleri nelerdir?

Bu araştırmaya katılmanızın herhangi bir dezavantajı ve riski bulunmamaktadır.

8. Araştırmaya katılmanın olası yararları nelerdir?

Araştırmaya katılmanın size hemen dönecek bir faydası bulunmamaktadır. Yapılacak olan araştırmaya benzer çalışmalarla birlikte elde edilecek bilgi birikimi ileri dönemde akut – kronik anne kan şekerinin yüksekliğinin bebeğe olan erken ve geç dönem etkileri hakkında bilgi verecektir.

9. Araştırma masrafları: Katılımcı gönüllüye araştırma amaçlı herhangi bir girişimsel işlem uygulanmayacaktır. Katılımcı zaten yapacağı 75 g OGTT testi için gerekli prosedüre takip ederken araştırmacı tarafından ultrasonografi cihazı ile değerlendirilecek ve fetal ultrasonografik ölçümler not edilecektir. Ek olarak hastanın son 3 aya ait Hba1c sonucu da kullanılacaktır. Bu değer gebeliğin her trimesterında bakılan ve takip edilen bir değerdir. Hastaya hiçbir ek ücretlendirme olmayacaktır.

10. Araştırmada ters giden bir şey olursa?

Araştırmamızda katılımcıları bekleyen risk bulunmamaktadır. Şayet gereklilik durumunda Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalından gerekli yardım ve bilgi alınabilir.

11. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?

Gizlilik: Formda araştırma süresince elde edilen tüm bilgiler ve kişisel detaylar gizli kalacaktır. Gizlilik dosya numaraları kullanılarak sağlanacaktır.

Bilgilere giriş: Genellikle verilere giriş araştırmayla doğrudan ilişkili olan kişilerle sınırlıdır.

Verilere giriş sorumlu araştırmacılar tarafından dikkatlice izlenecek ve katılımcıların kimlikleri hakkında bilgi verebilecek hiçbir veri katılımcıların açık onamı olmaksızın verilmeyecektir. Katılımcıdan elde edilen verilerin depolanması ve gelecekte başka araştırmalarda kullanılması ihtimali olursa, katılımcılara ait veriler kimlik bilgileri gizli tutulmak kaydıyla eğitim amaçlı kullanılabilir.

12. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?

Araştırmacıların araştırma sonunda sonuçlar hakkında öncelikle katılımcıları bilgilendirilmesi arzu edilmektedir, araştırmamız sonuçlandığında dilerseniz bize başvurarak birer kopyasını alabilirsiniz.

13. Araştırma sonuçlarına ne olacak?

Araştırma sonuçlarının bilimsel dergilerde yayınlanması planlanmaktadır ve her türlü yayında katılımcıların kişisel bilgileri paylaşılmayacaktır. Elde edilen veriler başka araştırmalarda gerekli olmadıkça kullanılmayacaktır.

14. Daha ayrıntılı bilgi için,

Araştırma Görevlisi Dr. Çağrı Karabıyık, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Tel no: +xxxxxxxxxx

15. Teşekkür:

Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

16. İAEK onayı:

17. Őikâyet için başvuru adresi:

Araştırmaya katılımınızla ilgili herhangi bir Őikâyetiniz varsa Kurula Etik Kurul raportörü Dr. Öğretim Üyesi Aslıhan Akpınar (Tel: 02623037055) vasıtasıyla ulaşabilirsiniz. Her tür Őikâyetiniz gizlilikle değerlendirilecek, araştırılacak ve sonuç hakkında tarafınıza bilgi verilecektir.

ONAM FORMU (D²)

(Araştırmacı nüshası ve Katılımcı nüshası olmak üzere iki nüsha halinde basılmalı ve imzalı araştırmacı nüshası saklanmalıdır. Gerekli olduğunda Etik Kurul tarafından onam formları istenebilir)

Araştırmanın Adı: Gebelikte 75 gram Oral Glukoz Tolerans Testinin Fetal Sol Kalp Myokard Performans İndeksi ve Diğer Doppler Bulguları Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı?		

Gönüllü	Araştırmacı
İmza:	İmza:
Adı / Soyadı:	Adı / Soyadı:
Tarih:	Tarih:

Ek 2**Anamnez Formu**

Hasta No:

Tarih:

Yaş:

Eşle akrabalık: Var / yok

Kr hastalık:

SAT: (crl konfirme)

Gebelik Haftası:

Boy : Kilo: VKİ:

Önceki gebelik öyküsü

Tarama: Var/yok (risk düzey; düşük / orta/ ağır)

Detaylı :Var / yok

NIPT: 2'li: 3'lü:

4'lü:

2. Düzey USG de anomali raporu : var / yok

75 gram OGTT TESTİ	ÖNCESİ	SONRASI
FKA:		
Sol ventrikül MPI:	Irt; Ict; ET: Telidx:	Irt; Ict; ET: Telidx:
Duc Ven PI:		
Umb Ar PI:		
MCA PI / PSV :		
Uterin arter PI:		
Fetal Cinsiyet:		

75 gram OGTT testi ;

Açlık	1. Saat	2. Saat
-------	---------	---------

Hb1c:

TFA gram/ persentil :

Karın çevresi (AC) mm/persentil:

10. KAYNAKLAR

1. Jiwani A, Marseille E, Lohse N, Damm P, Hod M, Kahn JG. Gestational diabetes mellitus: results from a survey of country prevalence and practices. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2012 Jun 1;25(6):600-10.
2. Al-Biltagi M, El Amrousy D. Cardiac changes in infants of diabetic mothers. *World Journal of Diabetes*. 2021 Aug 8;12(8):1233.
3. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Obstetric Anesthesia Digest*. 2009 Mar 1;29(1):39-40.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Jan;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc10-S062.
5. Cunningham FG. Ectopic pregnancy In: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. New York, NY: McGraw-Hill;. 2018:371-87.
6. Yakut K, Öcal DF, Öztürk F et al. Turkish reference ranges for the left fetal modified myocardial performance index. *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2021 Nov 1;63(6):1038-47.
7. Friedman D, Buyon J, Kim M, Glickstein JS. Fetal cardiac function assessed by Doppler myocardial performance index (Tei Index). *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003 Jan;21(1):33-6.
8. Pasquel FJ, Lansang MC, Dhataria K, Umpierrez GE. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2021 Mar 1;9(3):174-88.
9. Xie F, Chan JC, Ma RC. Precision medicine in diabetes prevention, classification and management. *Journal of diabetes investigation*. 2018 Sep;9(5):998-1015.
10. Leslie RD, Palmer J, Schloot NC, Lernmark A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016 Jan;59:13-20.
11. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327–1334
12. American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes—2020. *Diabetes care*. 2020 Jan 1;43(Supplement_1):S14-31.
13. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu-2020 Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği (TEMED). 2020.

14. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2022 Jan 1;183:109119.
15. Satman İ, Grubu TI. TURDEP-II: Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrin Hastalıklar Prevalans Çalışması: Türk toplumuna özgü normal referans değerleri: TSH, FT4, IGF1, IGFBP3, Vitamin D ve eGFR. 35. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kongresi. 15- 19 Mayıs 2013, Cornelia Diamond Hotel, Antalya. s. 54-57.
16. World Health Organization, 2019. Classification of diabetes mellitus
17. Todd JA. Etiology of type 1 diabetes. *Immunity*. 2010 Apr 23;32(4):457-67.
18. Paschou SA, Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocrine connections*. 2018 Jan 1;7(1):R38-46.
19. Kirtland KA, Cho P, Geiss LS. Diabetes among Asians and Native Hawaiians or other Pacific Islanders—United States, 2011–2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2015 Nov 20;64(45):1261-6.
20. Leslie RD. Predicting adult-onset autoimmune diabetes: clarity from complexity. *Diabetes*. 2010 Feb;59(2):330.
21. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2018 Feb 1;6(2):122-9.
22. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *The Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
23. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *The Lancet*. 2005 Apr 9;365(9467):1333-46.
24. UK Prospective Diabetes Study Group. UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes*. 1995 Nov 1;44(11):1249-58.
25. Eckstein ML, Williams DM, O'Neil LK, Hayes J, Stephens JW, Bracken RM. Physical exercise and non-insulin glucose-lowering therapies in the management of Type 2 diabetes mellitus: a clinical review. *Diabetic Medicine*. 2019 Mar;36(3):349-58.
26. Rewers A. Acute Metabolic Complications in Diabetes. In: *Diabetes in America*. 3rd ed. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (US), Bethesda (MD); 2018. PMID: 33651551.

27. English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgraduate medical journal*. 2004 May;80(943):253-61.
28. Cryer P. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia*. 2002 Jun;45:937-48.
29. Lotfy M, Adeghate J, Kalasz H, Singh J, Adeghate E. Chronic complications of diabetes mellitus: a mini review. *Current diabetes reviews*. 2017 Feb 1;13(1):3-10.
30. Ergul A, Kelly-Cobbs A, Abdalla M, C Fagan S. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on stroke. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2012 Jun 1;12(2):148-58.
31. Hadden DR. A historical perspective on gestational diabetes. *Diabetes care*. 1998 Aug 1;21:B3.
32. Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *Journal of Pediatrics*. 1946;29:455-61.
33. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A clinical update on gestational diabetes mellitus. *Endocrine reviews*. 2022 Oct 1;43(5):763-93.
34. Ara I, Maqbool M, Gani I. Role of Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review. *Chettinad Health City Medical Journal (E-2278-2044 & P-2277-8845)*. 2022 Jun 30;11(2):69-74.
35. Lain KY, Catalano PM. Metabolic changes in pregnancy. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2007 Dec 1;50(4):938-48.
36. Landon MB, Spong CY, Thom E et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2009 Oct 1;361(14):1339-48.
37. Hauguel-de Mouzon S, Guerre-Millo M. The placenta cytokine network and inflammatory signals. *Placenta*. 2006 Aug 1;27(8):794-8.
38. American Diabetes Association Professional Practice Committee, American Diabetes Association Professional Practice Committee:. 15. Management of diabetes in pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Supplement_1):S232-43.
39. Moyer VA, US Preventive Services Task Force*. Screening for gestational diabetes mellitus: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2014 Mar 18;160(6):414-20.
40. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(Suppl 1):S11-S24

41. Bulletins-Obstetrics C. ACOG practice bulletin no. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):e49-64.
42. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; 2010 Mar;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
43. Harris MI. Gestational diabetes may represent discovery of preexisting glucose intolerance. *Diabetes care.* 1988 May 1;11(5):402-11.
44. Brown HL. Acog guidelines at a glance: Gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and gynecology.* 2013;122:406-16.
45. World Health Organization. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy. World Health Organization; 2013.
46. ACOG. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 30, September 2001 (replaces Technical Bulletin Number 200, December 1994). Gestational diabetes. *Obstet Gynecol.* 2001;98:525-38.
47. Seshadri RJ. American diabetes association gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2002;25:S94-6.
48. Mihmanlı V, Mihmanlı M. Diabetes mellitus ve gebelik. *Okmeydanı Tıp Dergisi.* 2015;31(1):17-22.
49. Blumer I, Hadar E, Hadden DR et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *The journal of clinical endocrinology & Metabolism.* 2013 Nov;98(11):4227-49.
50. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. *Apr;*9(4):320-4.
51. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabetic medicine.* 1998 Jul;15(7):539-53.
52. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1982 Dec 1;144(7):768-73.
53. Harris MI, Boyko EJ, Cowie CC et al. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* 1979;28:1039-57.

54. Berggren EK, Boggess KA, Stuebe AM, Funk MJ. National Diabetes Data Group vs Carpenter-Coustan criteria to diagnose gestational diabetes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011 Sep 1;205(3):253-e1.
55. Cullen MT, Reece EA, Homko CJ, Sivan E. The changing presentations of diabetic ketoacidosis during pregnancy. *American journal of perinatology*. 1996 Oct;13(07):449-51.
56. Guo RX, Yang LZ, Li LX, Zhao XP. Diabetic ketoacidosis in pregnancy tends to occur at lower blood glucose levels: case-control study and a case report of euglycemic diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2008 Jun;34(3):324-30.
57. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *New England journal of medicine*. 2005 Jun 16;352(24):2477-86.
58. Lowder JL, Burrows LJ, Krohn MA, Weber AM. Risk factors for primary and subsequent anal sphincter lacerations: a comparison of cohorts by parity and prior mode of delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007 Apr 1;196(4):344-e1.
59. Reiher H, Fuhrmann K, Noack S et al. Age-dependent insulin secretion of the endocrine pancreas in vitro from fetuses of diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1983 Sep 1;6(5):446-51.
60. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016 Jun;59(6):1089-94.
61. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabetic Medicine*. 2014 Mar;31(3):273-81.
62. Salvesen DR, Brudenell MJ, Nicolaidis KH. Fetal polycythemia and thrombocytopenia in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992 Apr 1;166(4):1287-93.
63. Kitzmiller JL, Wallerstein R, Correa A, Kwan S. Preconception care for women with diabetes and prevention of major congenital malformations. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2010 Oct;88(10):791-803.
64. Cundy T, Gamble G, Neale L et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2007 Oct 1;30(10):2603-7.
65. Hamza A, Herr D, Solomayer E, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: causes, diagnosis and therapy. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2013 Dec 1;73(12):1241-6.

66. Magann EF, Chauhan SP, Doherty DA, Lutgendorf MA, Magann MI, Morrison JC. A review of idiopathic hydramnios and pregnancy outcomes. *Obstetrical & gynecological survey*. 2007 Dec 1;62(12):795-802.
67. Ng SK, Olog A, Spinks AB, Cameron CM, Searle J, McClure RJ. Risk factors and obstetric complications of large for gestational age births with adjustments for community effects: results from a new cohort study. *BMC Public Health*. 2010 Dec;10(1):1-0.
68. Aktün HL, Uyan D, Yorgunlar B, Acet M. Gestational diabetes mellitus screening and outcomes. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(1):25.
69. Pettitt DJ, Bennett PH, Saad MF, Charles MA, Nelson RG, Knowler WC. Abnormal glucose tolerance during pregnancy in Pima Indian women: long-term effects on offspring. *Diabetes*. 1991 Dec 1;40(Supplement_2):126-30.
70. Dabelea D. The predisposition to obesity and diabetes in offspring of diabetic mothers. *Diabetes care*. 2007 Jul 1;30(Supplement_2):S169-74.
71. Helle E, Priest JR. Maternal obesity and diabetes mellitus as risk factors for congenital heart disease in the offspring. *Journal of the American Heart Association*. 2020 Apr 21;9(8):e011541.
72. Kumar SD, Dheen ST, Tay SS. Maternal diabetes induces congenital heart defects in mice by altering the expression of genes involved in cardiovascular development. *Cardiovascular diabetology*. 2007 Dec;6(1):1-4.
73. Corrigan N, Brazil DP, McAuliffe F. Fetal cardiac effects of maternal hyperglycemia during pregnancy. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2009 Jun;85(6):523-30.
74. Al-Biltagi M, Tolba OA, Rowisha MA, Mahfouz AE, Elewa MA. Speckle tracking and myocardial tissue imaging in infant of diabetic mother with gestational and pregestational diabetes. *Pediatric cardiology*. 2015 Feb;36:445-53.
75. Zhao Z, Reece EA. New concepts in diabetic embryopathy. *Clinics in Laboratory Medicine*. 2013 Jun 1;33(2):207-33.
76. Lisowski LA, Verheijen PM, De Smedt MM, Visser GH, Meijboom EJ. Altered fetal circulation in type-1 diabetic pregnancies. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2003 Apr;21(4):365-9.
77. Narchi H, Kulaylat N. Heart disease in infants of diabetic mothers. *Images in paediatric cardiology*. 2000 Apr;2(2):17.

78. Sardesai MG, Gray AA, McGrath MM, Ford SE. Fatal hypertrophic cardiomyopathy in the fetus of a woman with diabetes. *Obstetrics & Gynecology*. 2001 Nov 1;98(5):925-7.
79. Al-Biltagi M. Cardiovascular effects of diabetes mellitus in pediatric population. *Research on Diabetes II*. iConcept Press, Hong Kong. 2014.
80. Yu Y, Arah OA, Liew Z et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *Bmj*. 2019 Dec 4;367.
81. American Diabetes Association. Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S88-90. doi: 10.2337/diacare.27.2007.s88.
82. American Diabetes Association. 11. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan 1;42(Supplement_1):S124-38
83. Nicholson WK, Wilson LM, Witkop CT et al. Therapeutic management, delivery, and postpartum risk assessment and screening in gestational diabetes. *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. 2008
84. Mathiesen ER, Hod M, Ivanisevic M et al. Maternal efficacy and safety outcomes in a randomized, controlled trial comparing insulin detemir with NPH insulin in 310 pregnant women with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2012 Oct 1;35(10):2012-7.
85. Eidem I, Vangen S, Hanssen KF et al. Perinatal and infant mortality in term and preterm births among women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2011 Nov;54:2771-8.
86. Caughey AB, Turrentine M. ACOG practice bulletin No. 190 Summary: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol*. 2018;131(2):406-8.
87. Spong CY, Mercer BM, D'Alton M, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of indicated late-preterm and early-term birth. *Obstetrics & Gynecology*. 2011 Aug 1;118(2 Part 1):323-33.
88. Noctor E, Crowe C, Carmody LA et al. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *European journal of endocrinology*. 2016 Oct;175(4):287-97.
89. Ben-Haroush A, Yogeve Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*. 2004 Feb;21(2):103-13.
90. Care D. Care in diabetes—2022. *Diabetes care*. 2022 Jan 1;45:S17.

91. Kieffer E, Sinco B, Kim C. Health behaviors in women with a history of gestational diabetes mellitus in the Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetes Care*. 2006;29(8):1788-93.
92. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options. *International journal of women's health*. 2010 Oct 7:339-51.
93. Edelman SK. Understanding ultrasound physics. Woodlands, Texas: ESP Ultrasound; 2012 Jul.
94. Doppler C. On the coloured light of the double stars and certain other stars of the heavens. *Proceedings of the Royal Bohemian Society of Sciences*. 1842;2:103.
95. Ochi H, Suginami H, Matsubara K, Taniguchi H, Yano J, Matsuura S. Micro-bead embolization of uterine spiral arteries and changes in uterine arterial flow velocity waveforms in the pregnant ewe. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995 Oct 1;6(4):272-6.
96. Pourcelot L. Applications cliniques de l'examen doppler transcutane. *Velocimetre ultrasonore doppler*. 1975;213.
97. Maulik D, Yarlagadda AP, Youngblood JP, Willoughby L. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry-a prospective analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1989 Jun 1;160(6):1406-12.
98. Özyer Ş, Şule ÖZ, Aksoy RT, Üstün YE. İntrapartum fetal kalp hızı değerlendirmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi*. 2017 Sep 19;14(3):133-7.
99. Macones GA, Hankins GD, Spong CY, Hauth J, Moore T. The 2008 National Institute of Child Health and Human Development workshop report on electronic fetal monitoring: update on definitions, interpretation, and research guidelines. *Obstet Gynecol*. 2008 Sep;112(3):661-6. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181841395.
100. Gómez O, Figueras F, Fernández S et al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11–41 weeks of gestation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008 Aug;32(2):128-32.
101. Jurkovic DA, Jauniaux ER, Kurjak AS, Hustin JE, Campbell ST, Nicolaides KH. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 1991 Mar 1;77(3):365-9.
102. Van den Elzen HJ, Cohen-Overbeek TE, Grobbee DE, Quartero RW, Wladimiroff JW. Early uterine artery Doppler velocimetry and the outcome of pregnancy in women aged 35

years and older. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995 May 1;5(5):328-33.

103. Becker R, Vonk R, Vollert W, Entezami M. Doppler sonography of uterine arteries at 20–23 weeks: risk assessment of adverse pregnancy outcome by quantification of impedance and notch. 2002, pp. 388-394

104. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013 Feb;41(2):233-9.

105. Pellerito J, Bromley B, Allison S et al. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetric ultrasound examinations. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2018 Nov 1;37(11):E13-24.

106. Benacerraf BR, Minton KK, Benson CB et al. Proceedings: Beyond Ultrasound First Forum on improving the quality of ultrasound imaging in obstetrics and gynecology. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018 Jan 1;218(1):19-28.

107. Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019 Apr;53(4):465-72.

108. Mitra SC, Venkateshan VS, Von Hagen S, Barton PT, Delshad G, Gil J. Morphometric study of the placental vessels and its correlation with umbilical artery Doppler flow. *Obstetrics & Gynecology*. 1997 Feb 1;89(2):238-41.

109. Khare M, Paul S, Konje JC. Variation in Doppler indices along the length of the cord from the intraabdominal to the placental insertion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2006 Jan 1;85(8):922-8.

110. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of blood velocity and pulsatility index at the intra-abdominal portion, and fetal and placental ends of the umbilical artery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005 Aug;26(2):162-9.

111. Acharya G, Wilsgaard T, Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for serial measurements of umbilical artery Doppler indices in the second half of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005 Mar 1;192(3):937-44.

112. Sepulveda W, Peek MJ, Hassan J, Hollingsworth J. Umbilical vein to artery ratio in fetuses with single umbilical artery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1996 Jul 1;8(1):23-6.
113. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PM, Mol BW, De Groot CJ, Bax CJ. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2018 Mar;51(3):313-22.
114. Morris RK, Say R, Robson SC, Kleijnen J, Khan KS. Systematic review and meta-analysis of middle cerebral artery Doppler to predict perinatal wellbeing. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2012 Dec 1;165(2):141-55.
115. Mari G, Abuhamad AZ, Cosmi E, Segata M, Altaye M, Akiyama M. Middle cerebral artery peak systolic velocity: technique and variability. *Journal of ultrasound in medicine*. 2005 Apr;24(4):425-30.
116. Dunn L, Sherrell H, Kumar S. Systematic review of the utility of the fetal cerebroplacental ratio measured at term for the prediction of adverse perinatal outcome. *Placenta*. 2017 Jun 1;54:68-75.
117. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Jul 1;213(1):5-15.
118. Nassr AA, Abdelmagied AM, Shazly SA. Fetal cerebro-placental ratio and adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis of the association and diagnostic performance. *Journal of perinatal medicine*. 2016 Mar 1;44(2):249-56.
119. Monteith C, Flood K, Pinnamaneni R et al. An abnormal cerebroplacental ratio (CPR) is predictive of early childhood delayed neurodevelopment in the setting of fetal growth restriction. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2019 Sep 1;221(3):273-e1.
120. Oakes MC, O'Donnell CM, Zhang F, Bruno AM, Rosenbloom JI, Raghuraman N. Performance of middle cerebral artery doppler for prediction of recurrent fetal anemia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2022 Dec 12;35(25):8226-32.
121. Mari G, Norton ME, Stone J et al. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline# 8: the fetus at risk for anemia—diagnosis and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2015 Jun 1;212(6):697-710.

122. Mari G, Deter RL, Carpenter RL et al. Noninvasive diagnosis by Doppler ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *New England Journal of Medicine*. 2000 Jan 6;342(1):9-14.
123. Huisman TW, Stewart PA, Wladimiroff JW. Ductus venosus blood flow velocity waveforms in the human fetus—a Doppler study. *Ultrasound in medicine & biology*. 1992 Jan 1;18(1):33-7.
124. Kiserud T, Eik-Nes SH, Blaas HK, Hellevik LR. Ultrasonographic velocimetry of the fetal ductus venosus. *The Lancet*. 1991 Dec 7;338(8780):1412-4.
125. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996 Sep 1;28(3):658-64.
126. Ichihashi, Kou, Yada et al. Utility of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic performance (Tei index) for detecting hypoxic cardiac damage in newborns. *Journal of Perinatal Medicine*, 2005;33(6):549-52.
127. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-36.
128. Hernandez-Andrade E, Lopez-Tenorio J, Figueroa-Diesel H et al. A modified myocardial performance (Tei) index based on the use of valve clicks improves reproducibility of fetal left cardiac function assessment. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005 Sep;26(3):227-32.
129. Hernandez-Andrade E, Benavides-Serralde JA, Cruz-Martinez R, Welsh A, Mancilla-Ramirez J. Evaluation of conventional Doppler fetal cardiac function parameters: E/A ratios, outflow tracts, and myocardial performance index. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012 Jul 1;32(1-2):22-9.
130. Crispi F, Hernandez-Andrade E, Pelsers MM et al. Cardiac dysfunction and cell damage across clinical stages of severity in growth-restricted fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008 Sep 1;199(3):254-e1.
131. Hernandez-Andrade E, Figueroa-Diesel H, Kottman C et al. Gestational-age-adjusted reference values for the modified myocardial performance index for evaluation of fetal left cardiac function. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2007 Mar;29(3):321-5.

132. Hashemi Attar A, Hafezi F. Fetal myocardial performance index in pregnancies with idiopathic mildly increased amniotic fluid volume. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2021 Feb;49(2):117-23.
133. Mahajan A, Henry A, Meriki N et al. The (pulsed-wave) Doppler fetal myocardial performance index: technical challenges, clinical applications and future research. *Fetal diagnosis and therapy*. 2015 Apr 28;38(1):1-13.
134. Crispi F, Gratacós E. Fetal cardiac function: technical considerations and potential research and clinical applications. *Fetal diagnosis and therapy*. 2012 May 17;32(1-2):47-64.
135. Ferencz C, Rubin JD, McCarter RJ et al. Congenital heart disease: prevalence at livebirth: the Baltimore-Washington Infant Study. *American journal of epidemiology*. 1985 Jan 1;121(1):31-6.
136. Tworetzky W, McElhinney DB, Reddy VM, Brook MM, Hanley FL, Silverman NH. Improved surgical outcome after fetal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9):1269-73.
137. Bonnet D, Coltri A, Butera G et al. Detection of transposition of the great arteries in fetuses reduces neonatal morbidity and mortality. *Circulation*. 1999 Feb 23;99(7):916-8.
138. Crane JP, LeFevre ML, Winborn RC et al. A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1994 Aug 1;171(2):392-9.
139. Del Bianco A, Russo S, Lacerenza N et al. Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester. 2006; 34: 309–312
140. Comstock CH. Normal fetal heart axis and position. *Obstetrics and gynecology*. 1987 Aug 1;70(2):255-9.
141. Yagel S, Cohen SM, Achiron R. Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2001 May 1;17(5):367-9.
142. Tsutsumi TA, Ishii MA, Eto GE, Hota MA, Kato HI. Serial evaluation for myocardial performance in fetuses and neonates using a new Doppler index. *Pediatrics International*. 1999 Dec;41(6):722-7.
143. Eidem BW, Edwards JM, Cetta F. Quantitative assessment of fetal ventricular function: establishing normal values of the myocardial performance index in the fetus. *Echocardiography*. 2001 Jan;18(1):9-13.

- 144.Falkensammer C, Paul J, Huhta J. Fetal congestive heart failure: correlation of Tei-Index and Cardiovascular-Score. 2001;29(5): 390-98.
- 145.Raboisson MJ, Bourdages M, Fouron JC. Measuring left ventricular myocardial performance index in fetuses. American Journal of Cardiology. 2003 Apr 1;91(7):919-21.
- 146.Paytoncu Ş. Fetal kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde konvansiyonel Doppler miyokardiyal performans indeksi, triküspid ve mitral kapak anüler düzlem sistolik hareketleri. Perinatal Journal/Perinatoloji Dergisi. 2018 Dec 1;26(3).
- 147.Mori Y, Rice MJ, McDonald RW et al. Evaluation of systolic and diastolic ventricular performance of the right ventricle in fetuses with ductal constriction using the Doppler Tei index. The American journal of cardiology. 2001 Nov 15;88(10):1173-8.
- 148.Bhorat I, Bagratee J, Reddy T. Gestational age-adjusted trends and reference intervals of the Modified Myocardial Performance Index (Mod-MPI) and its components, with its interpretation in the context of established cardiac physiological principles. Prenatal Diagnosis. 2014 Nov;34(11):1031-6.
- 149.Balli S, Pac FA, Ece İ, Oflaz MB, Kibar AE, Kandemir Ö. Assessment of cardiac functions in fetuses of gestational diabetic mothers. Pediatric cardiology. 2014 Jan;35:30-7.
- 150.Chuwa T, Rodeheffer RJ. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. J cardiol. 1995 Dec 15;26(35):7-366.
- 151.Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Kyle RA, Tajik AJ, Seward JB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: Clinical value in cardiac amyloidosis. Journal of the American College of Cardiology. 1996 Sep 1;28(3):658-64.
- 152.Wong ML, Wong WH, Cheung YF. Fetal myocardial performance in pregnancies complicated by gestational impaired glucose tolerance. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2007 Apr;29(4):395-400.
- 153.Clur SA, Ottenkamp J, Bilardo CM. Is diastolic cardiac function gender dependent?- Comparative study of fetuses referred for fetal echocardiogram. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. 2008 Aug;32(3):248-9.
- 154.Figueroa H, Silva MC, Kottmann C et al. Fetal evaluation of the modified-myocardial performance index in pregnancies complicated by diabetes. Prenatal diagnosis. 2012 Oct;32(10):943-8.

- 155.Sanhal CY, Daglar HK, Kara O, Uygur D, Yucel A. Assessment of fetal myocardial performance index in women with pregestational and gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2017 Jan;43(1):65-72.
- 156.Pooransari P, Mehrabi S, Mirzamoradi M, Salehgargari S, Afrakhteh M. Comparison of Parameters of Fetal Doppler Echocardiography Between Mothers with and Without Diabetes. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2022 Oct 31;20(4).
- 157.Bhorat I, Pillay M, Reddy T. Assessment of the fetal myocardial performance index in well-controlled gestational diabetics and to determine whether it is predictive of adverse perinatal outcome. *Pediatric Cardiology*. 2019 Oct;40:1460-7.
- 158.Bhorat I, Pillay M, Reddy T. Determination of the fetal myocardial performance index in women with gestational impaired glucose tolerance and to assess whether this parameter is a possible prognostic indicator of adverse fetal outcome. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018 Aug 3;31(15):2019-26.
- 159.Haugen G, Bollerslev J, Henriksen T. Human umbilical and fetal cerebral blood flow velocity waveforms following maternal glucose loading: a cross-sectional observational study. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2016 Jun;95(6):683-9.
- 160.Türkyilmaz G, Ertürk E, Türkyilmaz S, Karaaslan O. Does 75-g OGTT Influence Maternal and fetal Doppler parameters in healthy pregnancies? A cross-sectional observational study. *Zeynep Kamil Medical Journal*. 2020;51(2):113-6.
- 161.Ayaz R, Günay T, Yardımcı OD, Turgut A, Ankaralı H. The effect of 75-g oral glucose tolerance test on maternal and foetal Doppler parameters in healthy pregnancies: a cross-sectional observational study. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2021 Jan 2;41(1):83-8.
- 162.Shabani Zanjani M, Nasirzadeh R, Fereshtehnejad SM, Yoonesi Asl L, Alemzadeh SA, Askari S. Fetal cerebral hemodynamic in gestational diabetic versus normal pregnancies: a Doppler velocimetry of middle cerebral and umbilical arteries. *Acta Neurologica Belgica*. 2014 Mar;114:15-23.
- 163.Dantas AM, Palmieri AB, Vieira MR, Souza ML, Silva JC. Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019 Feb;144(2):174-9.
- 164.Weissman A, Goldstick O, Geva A, Zimmer EZ. Computerized analysis of fetal heart rate indices during oral glucose tolerance test. 2003;31(4)302-06

