



**T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANİYE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSU OLAN
GEBELERDE FETAL SOLUNUMLA İLİŞKİLİ BURUN
SIVISI AKIŞ DOPPLER'İ PARAMETRELERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Mesut Yıldırım

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024



**T.C.
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ÜMRANIYE SAğLIK UYGULAMA VE ARAşTIRMA MERKEZİ**

KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM ANABİLİM DALI

**GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUSU OLAN
GEBELERDE FETAL SOLUNUMLA İLİşKİLİ BURUN
SIVISI AKIş DOPPLER'İ PARAMETRELERİNİN
İNCELENMESİ**

Dr. Mesut Yıldırım

Doç. Dr. İbrahim Kale

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, beceri ve deneyimleri ile beni aydınlatan yol gösteren Prof. Dr. Murat MUHCU, Doç. Dr. Cem YALÇINKAYA, Doç. Dr. İbrahim KALE, Doç. Dr. Çağlar HELVACIOĞLU, Doç. Dr. Ayşegül ÖZEL, Doç. Dr. Ayşe KELEŞ ve kıymetli uzmanlarıma,

Hayatımın iyi kötü her anında hep yanımda olan her zaman beni destekleyip bana değer katan biricik eşim Nesibe Ece Yıldırım'a,

Desteklerini her zaman hissettiğim varlıkları ile daima bana güç katan aileme,

Uzun yıllar kardeş gibi hep yanımda olup asistanlık sürecimde de beni yalnız bırakmayan her zaman beni kollayan Umut Çağrı Gonca'ya,

Asistanlık sürecimizdeki zorlu dönemlerimizi birbirimize destekle atlattığımız Dr. Ahmet Zengin, Dr. Tuba Beşer Gebeş, Dr. Gülsüm Kırılmaz ve diğer asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Mesut YILDIRIM

İstanbul / 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET.....	vii
ABSTRACT.....	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS.....	3
2.1.1. Tanım ve Prevalans.....	3
2.1.3. Patofizyolojisi.....	7
2.1.4. Risk Faktörleri	9
2.1.5. Gestasyonel Diyabet Tanısı ve Tarama Yöntemleri	10
2.1.6. Gestasyonel Diyabet Maternal Komplikasyonları.....	14
2.1.7. Gestasyonel Diyabet Fetal ve Yenidoğan Komplikasyonları.....	15
2.1.8. Gestasyonel Diyabet Yönetimi ve Tedavisi	16
2.1.9. Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve Obstetri Yönetimi.....	18
2.1.10. Gestasyonel Diyabette Postpartum Yaklaşım.....	19
2.2. İNTRAUTERİN FETAL SOLUNUM.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN	22
3.2. İNCELENECEK POPULASYON, KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ, ALT GRUPLARIN TANIMLANMASI	22
3.3. ÖRNEKLEM.....	23
3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME.....	24
3.5. ETİK İZİN	26
3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	26
4. BULGULAR	27

5. TARTIşMA.....	34
6. SONUÇLAR.....	36
KAYNAKÇA.....	37



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Modifiye White Sınıflaması (27).....	6
Tablo 2: GDM Temel Risk Faktörleri (42)	10
Tablo 3: GDM Tanısı İçin Kullanılan İki Strateji (2)	12
Tablo 4: Gestasyonel Diyabetin Anne ve Yenidoğan Komplikasyonları(56)	15
Tablo 5: Kontrol ve GDM Gruplarının Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması	27
Tablo 6: Kontrol ve GDM Gruplarının Fetal Ultrasonografik Ölçümler Açısından Karşılaştırılması	29
Tablo 7: Kontrol ve GDM Gruplarının Laboratuvar Bulguları Açısından Karşılaştırılması	30
Tablo 8: Kontrol ve GDM Grubunun Fetal Nazal Sıvı Doppler Parametreleri Açısından Karşılaştırılması	32
Tablo 9: Kontrol ve GDM Grubunun Perinatal Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması	33

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Farklı tanı kriterlerine göre ülkeye özgü GDM prevalansı (18).	4
Şekil 2:Gebelikte hiperglisemiyi özetleyen akış şeması (12).....	5
Şekil 3: GDM patofizyolojisinde yer alan organlar (37).....	9
Şekil 4: GDM'nin perinatal sonuçları (12)	16
Şekil 5: Postpartum gestasyonel diabetes mellitusun yönetimi algoritması (72)	20
Şekil 6: Düzenli solunum paterni	25
Şekil 7: Düzensiz solunum paterni	25

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACOG: Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji

ADA: Amerikan Diyabet Derneği

FGR: Fetal Gelişme Geriliği

GCT: Glukoz Yükleme Testi

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

GLUT1: Glukoz Taşıyıcı 1

HAPO: Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

IADPSG: Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği

IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu

IUGR: İntrauterin Gelişme Geriliği

LGA: Large for Gestational Age

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

NIH: National Institutes of Health

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PCOS: Polikistik Over Sendromu

PGDM: Pregestasyonel Diyabetes Mellitus

RDS: Respiratuvar Distres Sendromu

T1DM: Tip 1 Diyabetes Mellitüs

T2DM: Tip 2 diyabetes mellitus

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ÖZET

Amaç: Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM) tanısı almış olan gebeler ile normal sağlıklı gebelerde üçüncü trimesterde fetal nazal sıvı akışını Doppler parametrelerini incelemeyi amaçladık.

Materyal ve Metot: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde, 01/01/2024 ile 31/08/2024 tarihleri arasında başvuran, 24 ve 28. gebelik haftaları arasında 75 gr Oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GDM tanısı almış 44 gebe ile GDM'si olmayan 46 gebe 32 ve 34. gebelik haftalarında fetal nazal sıvı akışını Doppler parametreleri açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Kontrol ve GDM grubu yaş ve parite açısından benzerdi ($p>0,05$). GDM grubunda ultrasonografik incelemenin yapıldığı zamandaki vücut kitle indeksi ve gravida kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,001$, $p=0,039$, sırasıyla). Her iki grup ultrasonografik incelemenin yapıldığı gebelik haftası açısından benzerdi ($p=1,00$). Her iki grup fetal nazal nostril açıklık ortalaması açısından benzerdi ($p=0,971$). Her iki grup fetal inspirasyon ve ekspirasyon süreleri açısından benzerdi ($p=0,809$, $p=0,710$, sırasıyla). Her iki grup fetal inspirasyon ve ekspirasyon peak velosimetri değerleri açısından benzerdi ($p=0,444$, $p=0,357$, sırasıyla). Her iki grup fetal inspirasyon süresi/ekspirasyon süresi oranı ve inspirasyon peak velosimetri/ekspirasyon peak velosimetri oranı açısından benzerdi ($p=0,460$, $p=0,781$, sırasıyla). Her iki grup fetüslerin dakikadaki solunum sayıları açısından ve toplam muayene süresi açısından benzerdi ($p=0,629$, $p=0,515$, sırasıyla). Her iki grup yenidoğan yoğun bakım ünitesine gidiş, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hiperbilirubinemisi ve respiratuvar distres sendromu gelişimi açısından benzerdi ($p>0,05$).

Sonuç: Kan şekeri regülasyonu sağlanmış GDM'li gebelerde fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametreleri GDM'si olmayan gebelerle benzerdi.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diabetes mellitus, Fetal solunum fonksiyonu, Fetal nazal sıvı akışı, Doppler ultrasonografi

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to examine Doppler parameters of fetal nasal fluid flow in the third trimester in pregnant women diagnosed with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) compared to healthy pregnant women.

Materials and Methods: A comparison of fetal nasal fluid flow Doppler parameters was made between 44 pregnant women diagnosed with GDM via the 75-gram Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) between the 24th and 28th gestational weeks, and 46 healthy pregnant women without GDM at 32 to 34 weeks of gestation. The study was conducted at the Department of Obstetrics and Gynecology, Ümraniye Training and Research Hospital, University of Health Sciences, from January 1, 2024, to August 31, 2024.

Results: The control and GDM groups were similar in terms of age and parity ($p>0,05$). The body mass index (BMI) and gravida at the time of ultrasonographic examination were significantly higher in the GDM group compared to the control group ($p=0,001$, $p=0,039$, respectively). Both groups were similar in terms of gestational age at the time of ultrasonographic examination ($p=1,00$). The average fetal nasal nostril width was similar between the two groups ($p=0,971$). There were no significant differences between the groups in fetal inspiration and expiration durations ($p=0,809$, $p=0,710$, respectively), nor in peak inspiratory and expiratory velocities ($p=0,444$, $p=0,357$, respectively). Additionally, the inspiration/expiration duration ratio and the inspiration peak velocity/expiration peak velocity ratio were similar between the two groups ($p=0,460$, $p=0,781$, respectively). The number of breaths per minute and total examination duration were also similar between the groups ($p=0,629$, $p=0,515$, respectively). There were no significant differences between the groups in terms of neonatal intensive care unit admission, neonatal hypoglycemia, neonatal hyperbilirubinemia, or the development of respiratory distress syndrome ($p>0,05$).

Conclusion: In pregnant women with well-regulated blood glucose levels, the Doppler parameters of fetal nasal fluid flow associated with respiration were similar to those of pregnant women without GDM.

Keywords: Gestational diabetes mellitus, Fetal respiratory function, Fetal nasal fluid flow, Doppler ultrasonography.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk defa gebelik sırasında teşhis edilmiş olan hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır (1). Bu tanım, uzun süre GDM'nin yaygın olarak kullanılan tanımı olmuştur, ancak önceden var olan hipergliseminin farkında olunmaması nedeniyle sınırlı bir tanımlamadır (2). GDM prevalansı %1 ile %20 arasında değişmekte olup, obezite ve tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) prevalansındaki artışa paralel olarak dünya genelinde artış göstermektedir (3).

GDM obezite ile yakından ilişkilidir ve obezite dünya genelinde giderek büyüyen önemli bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Fazla kilolu olmak ya da obez olmak GDM için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Ayrıca, morbid obez kadınlarda GDM riski, normal vücut ağırlığına sahip kadınlarla kıyaslandığında 5 kat daha fazladır (4). GDM için diğer değiştirilebilir risk faktörleri arasında fiziksel hareketsizlik, sigara kullanımı ve sağlıksız beslenme yer almaktadır (5).

GDM olan gebelerde gestasyonel hipertansiyon, preeklampsi ve eklampsi gibi hipertansif bozuklukların görülme sıklığı artmaktadır. Ayrıca, GDM ile birlikte erken doğum riskini artırabilecek polihidramniyos riski de yükselir. Makrozomiye bağlı doğum travması, omuz distosisi, sezaryen doğumlarına bağlı anne morbiditesi, neonatal hipoglisemi, hiperbilirubinemi, hipokalsemi, eritem ve solunum sıkıntısı sendromu gibi komplikasyonlar da daha sık görülmektedir (6).

Normal gebelik sürecinde, gebeliğin ortalarından itibaren insülin direnci gelişir ve üçüncü trimesterde bu insülin direnci daha da ilerler (7). Plasentadan salgılanan hormonlar ve adipokinler, gebelikte insülin direncinin olası nedenleri arasında yer alır. Artan periferik insülin direncine karşılık, annenin pankreası daha fazla insülin salgılayarak bu durumu telafi eder. GDM tanısı almış gebelerin, yüksek tansiyon ve yüksek doğum ağırlığı gibi gebelikle ilişkili komplikasyonlar yaşama olasılığı daha yüksektir. Ancak bu komplikasyonlar, etkili glisemik kontrol ile önlenabilir. Bu nedenle, gebelik komplikasyonlarını azaltmak için GDM'nin zamanında tespiti ve uygun şekilde kontrolü büyük önem taşır (8).

Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO), gebeliğin 24 ile 28. haftasında tüm gebelere 75 gram oral glukoz tolerans testi (OGTT) yapılmasını önermektedir (9). Çalışmamızda da hastanemizde antenatal takipte rutin olarak kullanılan 75 gram OGTT kullanılmıştır.

GDM’de fetüsün maruz kaldığı hiperglisemiye sekonder oluşan hiperinsülineminin sürfaktan’a antagonistik etkisi olduğu ve bu durumunun fetüsün solunumu üzerine olumsuz etki ettiği bilinmektedir (10). Bu nedenle biz de gebeliği GDM ile komplike olmuş gebelerde ultrasonografi ile fetal solunum ile ilişkili nazal sıvı akımının Doppler parametrelerinin incelemeyi ve bu paramterleri GDM’si olmayan normal sağlık gebelerden ele edilen parametreler ile karşılaştırmayı amaçladık.

GDM’si olan gebelerde fetal akciğerde sürfaktanın işlevlerini yeteri kadar yerine getirmemesinden dolayı intrauterin fetal solunum hareketlerinin GDM’si olmayan sağlıklı gebelere göre farklı olacağını hipoteze ettik. Bu farklılığı intrauterin fetal solunum hareketlerini oluşturduğu fetal nazal sıvı akışı Doppler parametreleri ile göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİYABETES MELLİTUS

2.1.1. Tanım ve Prevalans

Gestasyonel Diabetes Mellitus (GDM) ilk defa gebelik sırasında teşhis edilmiş olan hiperglisemi olarak tanımlanmaktadır(1).

GDM anne ve bebek üzerinde kısa ve uzun vadede ciddi morbiditeye neden olmaktadır (11).

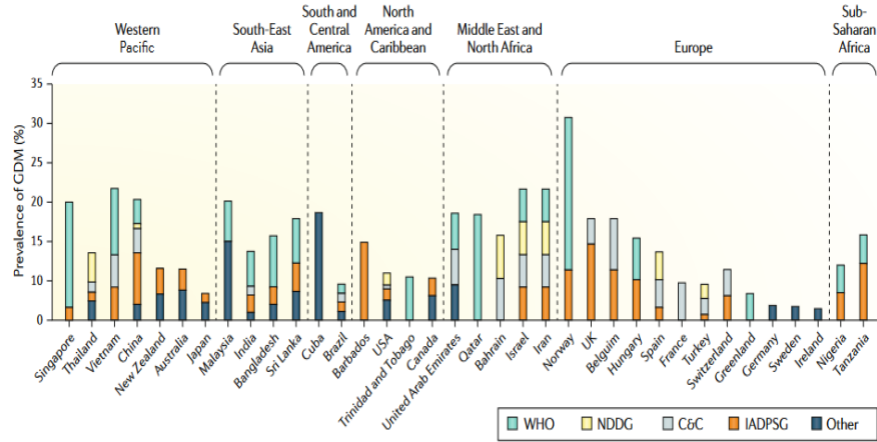
GDM özellikle makrozomiye bağlı obstetrik ve neonatal komplikasyonlarla ilişkilendirilmektedir.

Üreme çağındaki kadınlarda sağlıklı beslenme ve obezite oranlarının artması, annelik yaşının ileri olması ve revize edilmiş Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği'nin (IADPSG) kriterlerinin ve tanı prosedürlerinin uygulanması gibi epidemiyolojik faktörler nedeniyle GDM prevalansı artmaya devam etmektedir (12). GDM prevalansı, popülasyonun özelliklerine ve kullanılan tanı kriterlerine göre dünya çapında değişmektedir. Yakın zamanda yayınlanan verilere göre en yüksek prevalansın Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da, en düşük prevalansın ise Avrupa'da olduğu gösterilmiştir (13).

Gebelikte en sık görülen tıbbi komplikasyonlardan biri GDM'dir ve dünyada prevalansı artmaktadır (14). Nüfusun epidemiyolojik olarak yaşlanmaya doğru ilerlemesi ve kentsel yaşam tarzına bağlı olarak daha hareketsiz yaşam şekli nedeniyle, GDM'nin prevalansı, gelişmekte olan ülkeler dahil olmak üzere birçok ülkede %30'dan fazla artmıştır (15). GDM insidansındaki artış önemli bir ekonomik yüke yol açmakta bu sayede de daha fazla dikkatleri üzerine çekmektedir (16).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) 2019'da, dünya genelinde altı canlı doğumdan birinin GDM nedeniyle komplike olduğu göstermiştir (17). GDM'nin coğrafi prevalansı Avrupa'da %7,8, Güney Amerika'da %10,4, Orta Amerika ve Afrika'da %14,2, Kuzey Amerika ve Karayipler'de %7,1, Batı Pasifik'te %14,7, Güneydoğu Asya'da %20,8, Orta Doğu ve Kuzey Afrika'da %27,6 oranındadır.

Düşük, orta ve yüksek gelirli ülkelerde standartlaştırılmış GDM prevalansı sırasıyla %12,7, %9,2 ve %14,2 oranındadır (18).



Şekil 1: Farklı tanı kriterlerine göre ülkeye özgü GDM prevalansı (18).

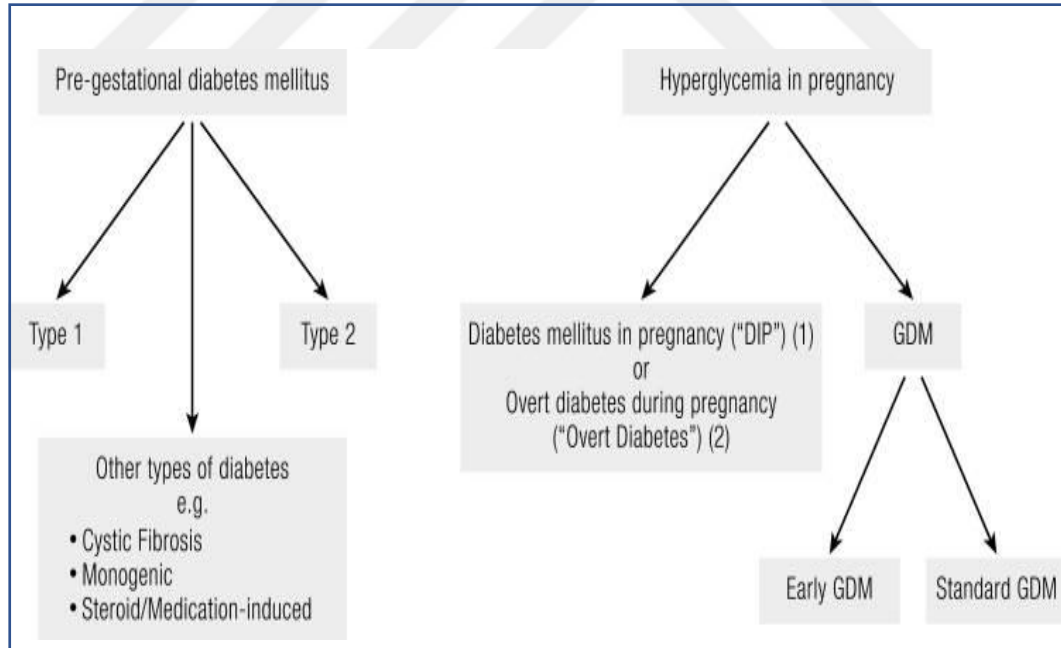
2.1.2. Tarihçe ve Sınıflandırma

Gebelikte diyabet tarihte ilk defa 1824 yılında Almanya’da tanımlanmıştır. Sonraki zamanlarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Birleşik Krallık’ta da GDM’ye bağlı yüksek mortalite oranları raporlanmıştır. Amerika’da 1909 yılında gebelikte diyabet için ilk tanı kriterleri Williams tarafından bildirildi ve "gebelikte geçici glikozüri" için fizyolojik ve patofizyolojik eşik değerler önerildi (19). O’Sullivan ve Mahan 1964 yılında, ABD’de gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterlerinde uygulanan 100 gramlık 3 saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile GDM tanısı için spesifik kriterleri belirledi (20). 1965’te WHO, 50 gram ya da 100 gramlık OGTT yüklemesinden sonra 2 saatlik glukoz ölçümünü kullanarak GDM tanısı koyulmasını önerdi, ancak bu değer gebe olmayan bireylerdeki glukoz seviyeleriyle aynıydı (21). WHO, 2013’e kadar bu tanı yöntemini sürdürdü (22). 2013 yılı itibarıyla IADPSG’nin tanı kriterlerini kullanmaya başladı (9). 1979 yılında, ABD Ulusal Diyabet Veri Grubu (NDDG), O’Sullivan ve Mahan’ın 100 gramlık 3 saatlik OGTT kriterlerini GDM tanısı için güncelledi (23). Bu değişiklikler, sonrasında Amerikan Diyabet Derneği (ADA) tarafından kabul gördü (24).

Gebelikteki diyabet iki gruba ayrılır (25):

- Pregestasyonel Diyabetes Mellitus (PGDM) – Tip 1 DM – Tip 2 DM
- Gestasyonel Diyabetes Mellitus (GDM)

GDM ilk defa gebelik sırasında teşhis edilmiş olan hiperglisemi olarak tanımlanırken; tip 1 ya da tip 2 diyabeti olan bir kadının hamileliği, ‘gebelikte aşikâr diyabet’, ‘pregestasyonel diyabet’ veya ‘pregestasyonel diabetes mellitus’ (PGDM) şeklinde tanımlanır. Gebelikte görülen diyabet vakalarının büyük bir çoğunluğu GDM vakalarından oluşmaktadır. GDM terimi genellikle gebelik sırasında gelişen diyabeti ifade etsede, bu vakaların küçük bir kısmı aslında gebelik öncesinde mevcut olup tanısı ancak gebelikte konulan diyabetlilerden oluşmaktadır. Gebelikteki diyabet vakalarının daha küçük bir bölümünü oluşturan PGDM’nin hem maternal hem fetal morbiditesi ve mortalitesi GDM’ye kıyasla daha yüksek riskleri taşımaktadır (26). Gebelikteki hipergliseminin ayrımını gösteren şema şekil 2’de gösterilmiştir.



Şekil 2:Gebelikte hiperglisemiye özetleyen akış şeması (12).

Her ne kadar günümüzde yaygın olarak kullanılmasa da pregestasyonel diyabetin prognozunu değerlendirmek için White sınıflaması mevcuttur. Güncel White sınıflaması Tablo 1’de sunulmuştur.

Tablo 1: Modifiye White Sınıflaması (27).

Grup	Sınıf
Gestasyonel diyabet	
A1	Herhangi bir yaş ve sürede, yalnız diyetle regüle
A2	Herhangi bir yaş ve sürede, diyet + insülin ile tedavi edilen
Pregestasyonel diyabet	
B	Diyabet tanısındaki yaşı ≥ 20 yıl ve diyabet süresi < 10 yıl, komplikasyonsuz
C	Diyabet tanısındaki yaşı veya diyabet süresi 10-19 yıl, komplikasyonsuz
D	Diyabet tanısındaki yaşı < 10 yıl veya diyabet süresi ≥ 20 yıl
F	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, nefropati (> 500 mg/gün protein) var.
R	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde, proliferatif retinopati var
RF	Herhangi bir yaş ve sürede, insülin tedavisinde; R ve F sınıfındaki özelliklerin bir arada bulunması
H	Klinik olarak tespit edilmiş aterosklerotik kalp hastalığı
T	Renal transplantasyon öyküsü

2.1.3. Patofizyolojisi

. β Hücre disfonksiyonu

Pankreas β hücreleri kan glikoz seviyesine göre insülin salgılamaktadır. Pankreas β hücrelerinin kan glikozunu algılama becerisi bozulursa veya insülin salgılama yeteneği bozulursa β hücre disfonksiyonu gelişir (28). Gebelikte gelişen kronik insülin direnci β hücre fonksiyon bozukluğuna neden olabilir. Bu durum gebelik öncesinden başlamış olabilir ve gebelik sonrasında da Tip 2 diyabete neden olabilir (29). İnsülin direnci ve β hücre fonksiyon bozukluğu birlikte olduğu durumda kan şeker regülasyonu karmaşık bir şekilde bozulur.

. Kronik insülin direnci

İnsülin direnci hücrelerin insüline yeterli yanıtı verememesidir. Genellikle insülin reseptörü sayısında değişiklik yoktur, insülin reseptörünün azalmış tirozin veya artan serin/treonin fosforilasyonu ile moleküler düzeyde insülin sinyalinde azalma vardır (30).

. Nörohormonal sistem

Nörohormonal sistem, enerji tüketimi ve bazal metabolizma hızını düzenler. Sirkadyen ritimde nörohormonal sistemi etkileyerek uyku bozukluklarındaki GDM ilişkisini açıklayabilir (31).

Leptin ve Adiponektin nörohormonal sistemin metabolik kontrolünü sağlayan en önemli düzenleyicilerindendir. Leptin ve Adiponektin yağ dokusu tarafından salgılanan adipokinlerdir ve hücre sinyal proteini olarak görev yaparlar. Leptin direnci sonucunda plazma leptin düzeyi artarak hiperleptinemi görülür ve obezite ile ilişkilidir (32). GDM'de de leptin direnci artarak hiperleptinemi oluşur (33). Gebelikteki leptin artışının fetal makrozomide rol oynadığı düşünülmektedir (34).

Adiponektin miktarı, yağ dokusu miktarıyla ters orantılıdır ve obez bireylerde düşük seviyelerde bulunur. GDM'de adiponektin seviyeleri düşmüştür (35). Adiponektinin insülin direnci ve yağlanma ilişkisi leptinden fazladır (36).

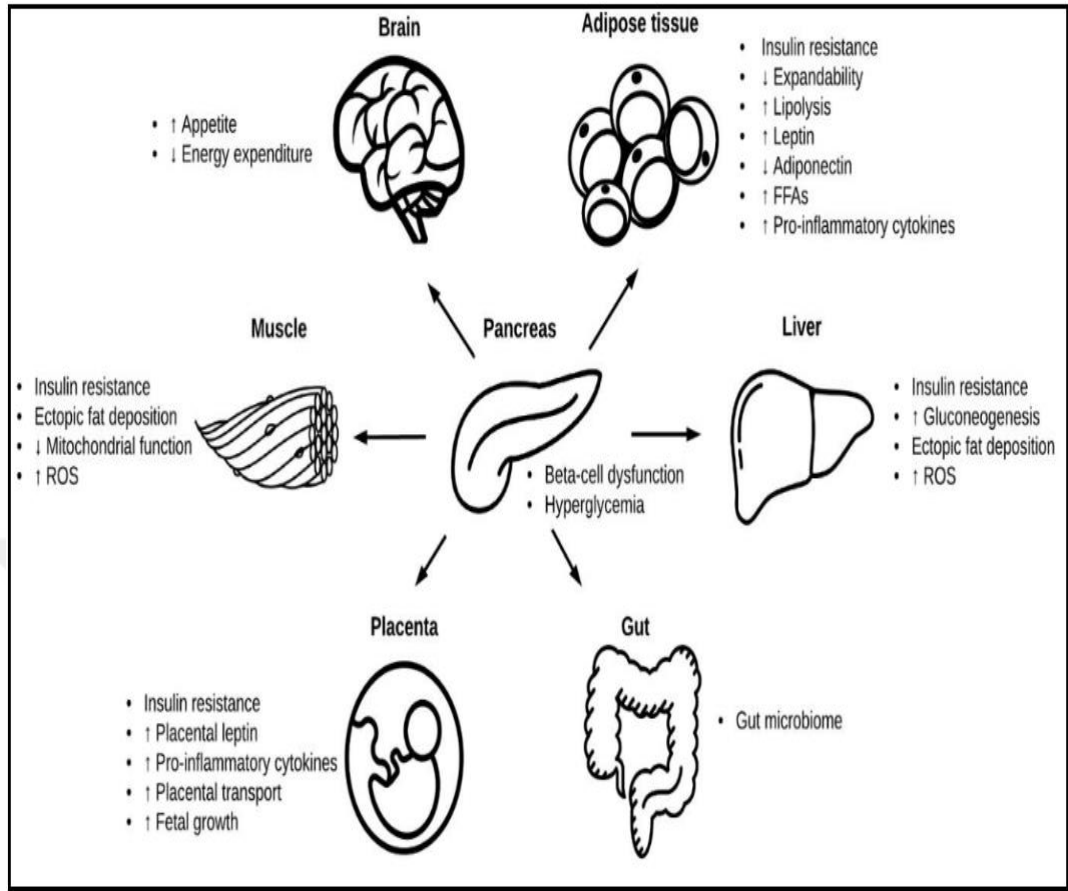
Adiponektinin obeziteden bağımsız olarak GDM patogenezinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir (37). Adinopektin'in insülin sinyalini ve plasentadan amino asit taşınmasını bozup fetal büyümeyi sınırladığı gösterilmiştir (38).

. Placenta

Fetus ve placenta için temel enerji kaynağı glikozdur ve bu nedenle sürekli olarak bulunması gerekmektedir. Glikozun plasentadan fetüse geçişi, insüline bağlı olmadan serbest difüzyon yoluyla gerçekleşir. Placenta, hormonlar ve sitokinler salgılayarak vücutta insülin direncinin yükselmesine neden olur. Gestasyonel diyabet meydana geldiğinde, placenta da yüksek kan şekeriyle karşılaşır ve bu durum glikoz, amino asitler ve lipidlerin plasentadan fetüse taşınmasını bozabilir. Placentanın glikoz alımına karşı duyarlı olması, annenin kanındaki yüksek glikoz seviyelerine hassasiyet gösterdiği anlamına gelir. Bu durum, fetal büyümeyi hızlandırarak makrozomiye yol açabilir ve doğrudan fetüsün aşırı büyümesine neden olur (39).

Bunlar dışında karaciğer, yağ dokusu, iskelet ve kalp kası gibi dokular görev ve işlevsel olarak GDM ye neden olabilir ve GDM sonucunda değişikliğe uğrayabilirler. Bunların yanında barsak florası ve oksidatif stres oksidan ve anti-oksidan mediyatörler ve metabolizmada farklılıklar oluşturarak GDM ye neden olabilirler ve GDM sonucunda farklılığa uğrayabilirler.

GDM patofizyolojisinde rol oynayan organlar Şekil 3'te gösterilmiştir (37).



Şekil 3: GDM patofizyolojisinde yer alan organlar (37)

2.1.4. Risk Faktörleri

GDM için hem değiştirilebilir hem de değiştirilemez birçok risk faktörü vardır. Önceki gebelikte gestasyonel diyabet öyküsü, GDM riskini artıran en güçlü faktördür ve tekrar etme oranları %84'e ulaşabilmektedir (40). T2DM riski yüksek olan etnik gruplar, aynı zamanda gestasyonel diyabet gelişme olasılığı açısından da yüksek risk altındadır (41). Diğer yandan gebelik öncesinde veya gebelikte çıkan tansiyon yüksekliği, önceden doğum yapmış olmak, çoğul gebelik, makrozomili bebek doğum hikayesi, hareketsiz yaşam tarzı, glisemik indeksi yüksek lif bakımından fakir diyet, anti-psikotik ilaç kullanımı ve glukokortikoid kullanımı GDM için diğer risk faktörleri arasındadır. GDM risk faktörleri Tablo 2 'de gösterilmiştir (42).

Tablo 2: GDM Temel Risk Faktörleri (42)

Aşırı kilolu olmak ($VKİ \geq 25 \text{ kg/m}^2$) veya obezite ($VKİ \geq 30 \text{ kg/m}^2$)
İleri anne yaşı (> 35 yaş)
Yüksek riskli etnik gruplardan olmak (Hispanik, Afrikalı, yerli Amerikalı, Asyalı, yerli Avustralyalı)
Tip 2 Diyabetes Mellitus aile öyküsü
Önceki gebelikte GDM öyküsü
Multiparite (gebelik haftası > 20 hafta)
Erkek fetüs
Çoğul gebelik
Genetik faktörler
Polikistik over sendromu (PCOS)
Sigara kullanımı
Psikososyal faktörler (örneğin gebelikte depresyon)
Gebelik öncesi sağlıklı beslenme faktörleri
Gebelik öncesi ve sırasında fiziksel olarak sedanter yaşam

2.1.5. Gestasyonel Diyabet Tanısı ve Tarama Yöntemleri

Gestasyonel diyabetin dünya genelinde artan prevalansını etkili bir şekilde yönetebilmek için, doğum öncesi bakım sürecinde GDM'nin rutin olarak taranması zorunludur (43). Amerika Birleşik Devletleri'nde, Amerikan Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG), tüm gebelere 24 ile 28. gebelik haftaları arasında GDM için tarama testi yapılmasını tavsiye etmektedir (44). Uluslararası düzeyde hangi tarama testinin kullanılacağı konusunda tam bir fikir birliği bulunmasa da , OGTT en yaygın ve en sık kullanılan tarama yöntemi olarak kabul görmektedir (45). Test

öncesinde diyet değiştirilmemeli veya karbonhidrat alımı azaltılmamalıdır. Aynı şekilde, test öncesinde aşırı fiziksel efordan da kaçınılmalıdır. Glikoz toleransı gün içinde değişebileceği için, test sabah saat 06:00-09:00 arasında yapılmalıdır. Hamile kadın, glikozu 5 dakika içinde içmeli ve test süresince oturur pozisyonda kalmalıdır (yatmaktan kaçınmalı ve gereksiz fiziksel aktiviteden uzak durmalıdır). Ayrıca test sırasında sigara içilmemelidir (42).

GDM'yi test etmek için iki güncel yöntem vardır. Tek adımlı yaklaşımda, tek seferde 75 gr OGTT yapılır. İki adımlı yaklaşımda ise başlangıç taraması için 50 gr glukoz yükleme testi (GCT) kullanılır. OGTT sonucunda 1. saat plazma glukoz düzeyi 7,7 mmol/L (130-140 mg/dL) veya daha yüksek çıkarsa, birkaç gün sonra doğrulama amacıyla 100 gr OGTT yapılması gereklidir (44).

GDM tanısında ki yöntemler Tablo 3'te gösterilmiştir (2).

Tablo 3: GDM Tanısı İçin Kullanılan İki Strateji (2)

“Tek Adımlı” Tanı – 75 gr oral glukoz tolerans testi (IADPSG Konsensüsü)			
Zaman	Plazma Glukozu *		
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)		
“ İki Adımlı” Teşhis- (NIH Konsensüsü)			
1. Adım: 50 gr glukoz yükleme testi (GCT) yapılır (açlık gerekmez)			
Zaman	Plazma Glukozu		
1. saat	≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L)		
1. Adım pozitifse 2. Adım: 100 gr oral glukoz tolerans testi			
	Marangoz/Koustan		NDDG
Zaman	Plazma Glukozu +	Zaman	Plazma Glukozu +
Açlık	≥ 95 mg/dl (5,3 mmol/L)	Açlık	≥ 105 mg/dl (5,8 mmol/L)
1. saat	≥180 mg/dl (10,0 mmol/L)	1. saat	≥ 190 mg/dl (10,6 mmol/L)
2. saat	≥ 155 mg/dl (8,6 mmol/L)	2. saat	≥ 165 mg/dl (9,2 mmol/L)
3. saat	≥ 140 mg/dl (7,8 mmol/L)	3. saat	≥ 145 mg/dl (8,0 mmol/L)

*Bir anormal değer GDM tanısı koymak için yeterlidir; + İki anormal değer GDM tanısını koyar; NDDG, Ulusal Diyabet Veri Grubu; IADPSG, Uluslararası Diyabet ve Gebelik Çalışma Grupları Birliği; NIH, National Institutes of Health; GCT, Glukoz Yükleme Testi.

Tek adımlı stratejide, daha önceden diyabet tanısı almamış 24-28. hafta arasındaki gebelere, gece en az 8 saatlik açlığın ardından sabah plazma glukoz ölçümü yapılır. Sonrasında 75 gr OGTT uygulanarak, 1. saat ve 2. saat plazma glukoz düzeyleri ölçülür. Aşağıdaki plazma glukoz değerlerinden herhangi biri karşılandığında veya aşıldığında GDM tanısı konur (2):

Açlık glukozu ≥ 92 mg/dL (5,1 mmol/L)

75 gr OGTT 1. saat ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)

75 gr OGTT 2. saat ≥ 153 mg/dL (8,5 mmol/L)

İki adımlı stratejide, ilk olarak diyabet tanısı almamış 24-28. hafta arasındaki gebelere, açlık gerektirmeyen 50 gr GCT uygulanır ve 1. saatte plazma glukoz düzeyi ölçülür. Yükleme sonrası 1 saatlik serum glukoz düzeyi ≥ 130 mg/dL, 135 mg/dL veya 140 mg/dL (7,2 mmol/L, 7,5 mmol/L veya 7,8 mmol/L) ise ikinci adıma geçilir. İkinci adımda, en az 8 saatlik açlık sonrası sabah açlık serum glukoz düzeyi ölçülür ve ardından 100 gr OGTT yapılır. Bu testte 1., 2. ve 3. saatlerde plazma glukoz ölçümü yapılır. Aşağıdaki plazma glukoz değerlerinden en az ikisinin karşılanması veya aşılması durumunda GDM tanısı konur (2):

1. Seçenek (Marangoz/Koustan kriterleri) (46):

- Açlık ≥ 95 mg/dL (5,3 mmol/L)
- 100 gr OGTT 1. saat ≥ 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 100 gr OGTT 2. saat ≥ 155 mg/dL (8,6 mmol/L)
- 100 gr OGTT 3. saat ≥ 140 mg/dL (7,8 mmol/L)

2. Seçenek (NDGG kriterleri) (47):

- Açlık ≥ 105 mg/dL (5,8 mmol/L)
- 100 gr OGTT 1. saat ≥ 190 mg/dL (10,6 mmol/L)
- 100 gr OGTT 2. saat ≥ 165 mg/dL (9,2 mmol/L)
- 100 gr OGTT 3. saat ≥ 145 mg/dL (8,0 mmol/L)

IADPSG kriterlerine dayanan "tek adımlı strateji," uluslararası alanda kabul görmüş bir yöntemdir. Bu yaklaşım, maliyeti azaltmasının yanı sıra iyileşen gebelik sonuçlarını destekleyen daha fazla bilimsel kanıtla güçlendirilmiştir ve en çok tercih edilen tarama yöntemlerinden biri haline gelmiştir(48).

2.1.6. Gestasyonel Diyabet Maternal Komplikasyonları

IADPSG öncesi tanı kriterlerine göre GDM teşhisi konmuş kadınlar, sonraki gebeliklerinde GDM gelişme riski açısından önemli bir risk altındadır. Ayrıca GDM tanısı almış olmak, yaşam boyunca tip 2 diyabet riskini 20 katına kadar artırabilmektedir (49).

GDM'li kadınlar, hem normal doğum hem de sezaryen sırasında obstetrik müdahaleler açısından yüksek risk taşırlar. Ayrıca, fetal makrozomi ve polihidramnios ile ilişkili olarak perineal lacerasyonlar ve uterus rüptürü gibi doğumla ilgili komplikasyonlar açısından da yüksek risk taşırlar (50). Gestasyonel diyabet, obezite, hipertansiyon ve dislipidemi gibi önemli kardiyovasküler risk faktörleriyle bağlantılıdır. Bu nedenle, GDM'li kadınlar, ilerleyen yıllarda kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riski taşırlar (51). Yapılan çalışmalar, gestasyonel diyabet (GDM) öyküsü olan kadınlarda, GDM yaşamamış kadınlara kıyasla %26 daha fazla hipertansiyon riski olduğunu ve miyokard enfarktüsü veya felç geçirme riskinin %43 oranında daha yüksek olduğunu göstermektedir (52).

Hiperglisemi ve Olumsuz Gebelik Sonuçları (HAPO) ve diğer çalışmaların ortaya koyduğu gibi, GDM'li olan kadınlar gebelik hipertansiyonu ve preeklampsi gelişme riski açısından da daha yüksek risk altındadır (53). Diyabet ile mikrovasküler hastalık arasındaki ilişki doğrultusunda, glukoz metabolizmasındaki bozukluklar trofoblast invazyonunu olumsuz etkileyerek plasentasyonun bozulmasına ve preeklampsi riskinin yükselmesine yol açar (54). Kanda ki yüksek glukoz konsantrasyonlarının, uterus plazminojen aktivatör aktivitesini inhibe ederek trofoblast invazyonunu engellediği gösterilmiştir (55). Tablo 4'te GDM'nin anne ve bebek komplikasyonları gösterilmiştir (56).

Tablo 4: Gestasyonel Diyabetin Anne ve Yenidoğan Komplikasyonları (56)

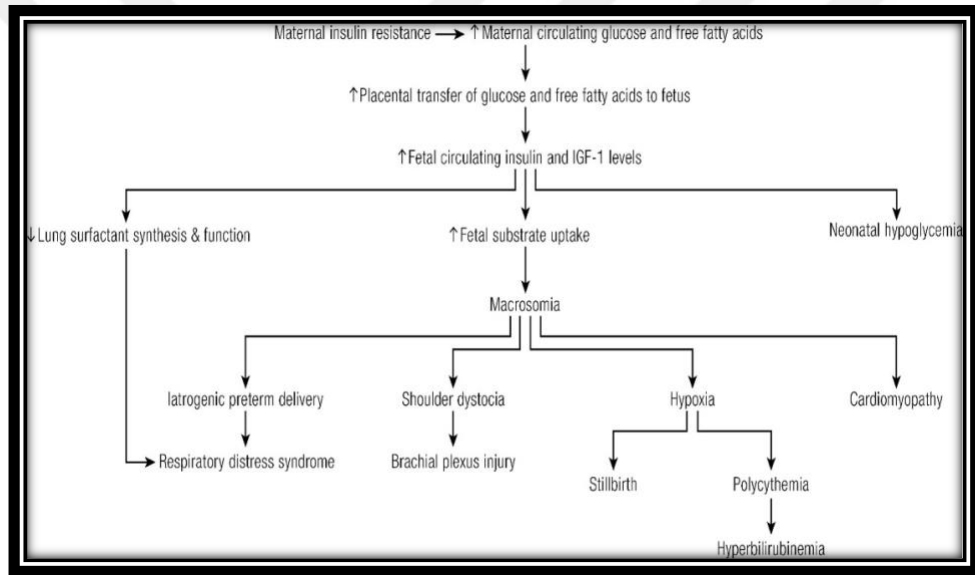
Komplikasyonlar	Anne	Yenidoğan
Kısa Vadeli	- Preeklampsi - Gestasyonel hipertansiyon - Hidramnios - İdrar yolu/vajinal enfeksiyonlar - Enstrümantal doğum - Sezaryen doğum - Travmatik doğum/perine yırtıkları - Doğum sonrası kanama - Emzirmeyi başlatma ve/veya sürdürmede zorluk	- Ölü doğum - Yenidoğan ölümü - Erken doğum - Konjenital malformasyonlar - Makrozomi - Kardiyomiyopati - Doğum travması: Omuz distosisi, Kemik kırığı, Brakiyal pleksus yaralanması - Hipoglisemi - Hiperbilirubinemi - Solunum sıkıntısı sendromu
Uzun Vadeli	- GDM'nin tekrarlama - Tip 2 diyabet - Hipertansiyon - İskemik kalp hastalığı - Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı - Dislipidemi - Kronik böbrek hastalığı	- Metabolik sendrom - Hiperinsülinemi - Çocukluk çağı obezitesi - Aşırı karın yağlanması - Yüksek kan basıncı - Olası erken başlangıçlı kardiyovasküler hastalık - Olası dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu - Otizm spektrum bozukluğu

2.1.7. Gestasyonel Diyabet Fetal ve Yenidoğan Komplikasyonları

Maternal kan şeker yüksekliği, glukoz taşıyıcı 1 (GLUT1) aracılığıyla glikozun kolaylaştırılmış difüzyonuyla fetüse geçer ve fetal hiperglisemiye yol açar (57). Fetal hiperglisemi, fetal hiperinsülinemiye yol açar, bu da fetal anabolizmayı artırır. Sonuç olarak, aşırı fetal yağ birikimi ve hızlanan fetal büyüme meydana gelir, bu da large for gestational age (LGA) ve makrozomi gelişimine neden olarak iri bebek oluşumuna sebep olur (58). Maternal hiperlipidemi de fetüste aşırı büyümeye yol açarak makrozomi oluşumuna katkıda bulunur (59). Makrozomi ve LGA, sezaryen ihtiyacı, doğum sırasında travma, omuz distosisi, brakiyal pleksus yaralanmaları ve perinatal asfiksi gibi doğumla ilgili komplikasyonların riskini yükseltir (6).

Perinatal asfiksi riskinin artması, anne karnında bebek ölümü, yenidoğanda polisitemi ve hiperbilirubinemi gibi durumlarla ilişkilidir (6). Fetal hiperinsülinemi, aynı zamanda yenidoğanda hipoglisemi, hiperbilirubinemi ve doğum sonrası solunum sıkıntısı sendromu gibi metabolik anormalliklerin riskini de artırır (6).

Gebelerde GDM tanısı, bebeklerin erken doğumu, iri bebek nedeniyle doğum travması, neonatal solunum sıkıntısı sendromu ve yenidoğanda hipertrofik kardiyomiyopati riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir (6). Daha ağır hiperglisemi yaşayan kadınların bebeklerinde, bu komplikasyonların görülme olasılığı daha yüksek görünmektedir (60). GDM'nin perinatal sonuçları Şekil 4'te gösterilmiştir (12).



Şekil 4: GDM'nin perinatal sonuçları (12)

2.1.8. Gestasyonel Diyabet Yönetimi ve Tedavisi

GDM tanısı konmuş bir hastanın en iyi şekilde yönetilmesi, multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. Bu, hastaya kan şekeri düzeylerinin düzenli olarak kendi kendine nasıl izleneceğinin öğretilmesini, beslenme ve diyet değişikliklerinin dikkatle izlenmesini, yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasını ve annenin gebelik sırasında uygun kilo alımının kontrol altında tutulmasını kapsar (61). GDM tanısı konmuş hastaların %70-85'i, fiziksel aktivitenin artırılması, beslenme düzeninin iyileştirilmesi

ve yaşam tarzı değişiklikleriyle etkili bir şekilde tedavi edilebilir (62). Hastaların %15-30'u, ilaç tedavisine ihtiyaç duyar. Bu tedavi, insülin ve oral hipoglisemik ajanları içermektedir.

. Kan Şekeri İzlemi

Birçok kuruluş, hastaların günlük olarak evde açlık ve tokluk kan şekeri ölçümünü parmak ucu kan şeker ölçümüyle hastanın kendisinin yapmasını önermektedir. Amerikan Diyabet Derneği'ne (ADA) göre, bu ölçümlerde açlık kan şekeri <95 mg/dL, yemek sonrası birinci saat kan şekeri <140 mg/dL ve yemek sonrası ikinci saat kan şekeri <120 mg/dL olmalıdır (61).

. Diyet

Hastayla diyet konusu ayrıntılı bir şekilde ele alınmalı ve bu alanda uzman bir diyetisyenden danışmanlık alınmalıdır. Diyetisyen, günde üç ana öğün ve iki ara öğün gibi hastaya uygun bir beslenme planı oluşturmalıdır. Hastanın seveceği ve sürdürebileceği bir diyet tercih edilmeli, ayrıca hastaya diyetini ve kan şekeri ölçümlerini düzenli olarak kaydetmesi önerilmelidir (61). Literatürde, düşük kalorili ve düşük glisemik indeksli diyetler, yüksek lifli ve soya bazlı diyetler, düşük karbonhidratlı ve düşük doymuş yağ içeren diyetler gibi çeşitli beslenme stratejileri yer almaktadır (61). ACOG, GDM hastaları için günlük kalori alımının, makro besinler arasında belirli oranlara göre dağıtılmasını benimsemektedir buna göre, kalori alımının %40'ı karbonhidratlardan, %20'si proteinden ve %40'ı yağdan sağlanmalıdır (63).

. Fiziksel Aktivite

Hem normal gebelikte hem de GDM fiziksel aktivite önerilmektedir. Gebelikte orta düzeyde fiziksel aktivite, GDM gelişme riskini azaltır, fetal büyüme geriliği yapmadan makrozomi riskini düşürür, hipertansif bozuklukların ve erken doğumun görülme riskini de azaltır (64). Haftada 5 gün, 30 dakikalık orta yoğunlukta egzersiz gebelere tavsiye edilmektedir. Bu süreyi tamamlayamayan gebeler, yemeklerden sonra 10-15 dakikalık hafif yürüyüşler yapmalıdır, bu da kan şekeri kontrolüne yardımcı olabilir. Yüksek yoğunluklu egzersizler ise karın travması riski nedeniyle önerilmemektedir (61).

. Gestasyonel Diyabette Farmakoterapi

GDM hastalarında, diyet ve yaşam tarzı değişikliklerinin uygulanmasının ardından 10-14 gün geçmesine rağmen kan şekeri seviyeleri gün boyunca hiperglisemik seyretmeye devam ediyorsa, farmakoterapi değerlendirilmelidir (61). GDM tedavisinde insülin ve oral hipoglisemik ajanlar kullanılabilir. GDM'de en güvenli seçenek insülin dir çünkü insülin büyük bir molekül olduğu için plasentayı geçmez (65). Oral hipoglisemik ajanlar arasında gebelikte kullanılabilen metformin ve gliburid (glibenklamid olarak da bilinir) bulunur. Ancak, hem metformin hem de gliburidin plasentayı geçerek fetusa ulaştığı gösterilmiştir (61). ABD'de, ADA ve ACOG gestasyonel diyabet hastalarında hiperglisemi yönetiminin farmakoterapisinde ilk seçenek olarak insülin kullanımını tavsiye etmektedir (61). İki oral ajan karşılaştırıldığında, metformin gliburid'e göre daha güvenli olarak kabul edilmektedir. Gliburid, neonatal hipoglisemi ve daha yüksek doğum ağırlığı ile ilişkilendirilmiş olup, bu durum omuz distosisi riskini ve sezaryen doğum ihtimalini artırabilir (66).

2.1.9. Gestasyonel Diyabetes Mellitus ve Obstetri Yönetimi

GDM durumunda en uygun doğum zamanını belirlemek karmaşık bir süreçtir. Doğumun zamanlamasında anne ve fetüse ait faktörler ile glisemik kontrol düzeyleri önemli belirleyicilerdir (12). ACOG, gestasyonel diyabet durumunda tahmini fetal ağırlığın 4500 gramı aşması halinde sezaryen doğumu tavsiye etmektedir. Ancak, bu konuda tam bir fikir birliği bulunmamaktadır, bu nedenle doğum şekline, doktorun muayene sonucuna ve klinik değerlendirmesine göre karar verilir (67). Mevcut kılavuzlara göre, yalnızca diyetle yönetilen ve düşük risk taşıyan GDM vakalarında, doğumun 40 hafta 6 günde gerçekleştirilmesi önerilmektedir. Tedavi ile iyi kontrol altında olan GDM'li kadınlar için ise doğumun 39 hafta 0 gün ile 39 hafta 6 gün arasında yapılması tavsiye edilmektedir (68). Kan şekeri ölçümlerinin kötü seyretmesi, sezaryen öyküsü, kontrol altına alınamayan ve kötüleşen annede hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), antepartum takiplerde fetal yaşam bulgularının bozulması, gebelik kaybı veya intrauterin ölüm geçmişi, makrozomi (tahmini fetal ağırlık ≥ 4000 gram), fetal hareket kaybı, riskli plasental yerleşim, retina ve böbrek komplikasyonları, kardiyovasküler hastalık varlığı, annenin erken sezaryen isteği,

yetersiz yenidoğan bakımı, düzenli takiplere gelemeyen hastalar, antenatal kortikosteroid tedavisi ve hastanın uzun mesafe seyahati gibi durumlarda 39 haftadan önce doğum önerilmektedir (69).

2.1.10. Gestasyonel Diyabette Postpartum Yaklaşım

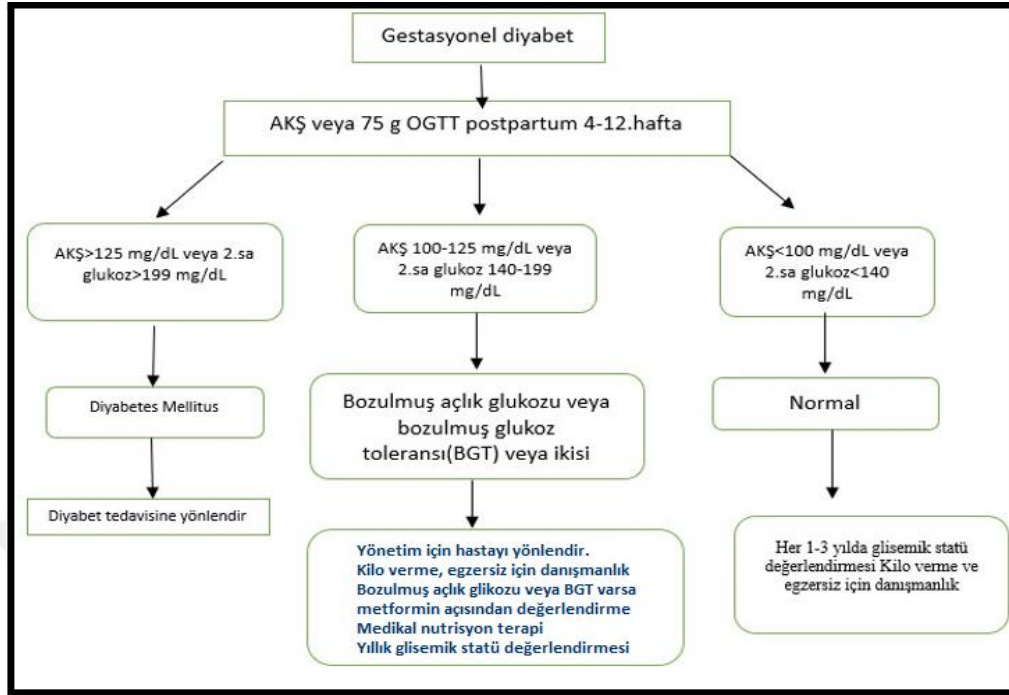
Postpartum dönemde GDM geçiren kadınların, T2DM geliştirme riski, 10 yıllık takip sürecinde %16,15 olarak tahmin edilmektedir ve bu oran kontrol popülasyonuna göre 10 kat daha yüksektir (61). GDM'li kadınlarda, postpartum dönemde, insülin ve oral hipoglisemik ajanlar kesildikten hemen sonra açlık ve tokluk kan şekeri ölçülmelidir. Açlık kan şekeri ≥ 126 mg/dL veya tokluk kan şekeri ≥ 200 mg/dL ise, bu durum kalıcı hiperglisemiyi gösterir. Bu hastalara diyet ve yaşam tarzı değişikliklerine devam etmeleri önerilir ve gerekirse insülin veya oral hipoglisemik ajanlarla tedavi edilmeleri gerekebilir. Ancak, postpartum açlık ve tokluk kan şekeri ölçümü, bozulmuş glikoz toleransı olan hastaları ve T2DM gelişen hastaları belirlemede genellikle yetersiz kalmaktadır (61). İnsülin ve gliburid, emzirme döneminde yenidoğan üzerinde yan etki riskleri açısından güvenle kullanılabilir (70). Beşinci Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışmayı, doğumdan 6 ila 12 hafta sonra kadınlara 75 gramlık 2 saatlik OGTT yapılmasını önermektedir (71). Aşağıdaki ölçütlere göre değerlendirme yapılır:

AKŞ <100 mg/dL ve 75 gramlık 2 saatlik OGTT sonrası 2. saat kan şekeri <140 mg/dL ise, bu durum normal kabul edilir.

AKŞ 100-125 mg/dL veya 2. saat kan şekeri 140-199 mg/dL arasında olduğunda, bozulmuş glukoz toleransı olduğu kabul edilir.

AKŞ ≥ 126 mg/dL veya OGTT sonrası 2. saat kan şekeri ≥ 200 mg/dL ise, hastaya diyabet tanısı konur (71).

GDM'nin postpartum yönetim şeması Şekil 5'te gösterilmiştir (72).



Şekil 5: Postpartum gestasyonel diabetes mellitusun yönetimi algoritması (72)

2.2. İNTRAUTERİN FETAL SOLUNUM

Genel olarak fetal solunum hareketlerinin ikinci trimesterin başlarında ölçüldüğü ve normal akciğer gelişimi için zorunlu olduğu kabul edilmektedir (73). Fetal solunum aktivitesi hiperglisemide artmış ve hipoglisemik durumda azaldığı gösterilmiştir. GDM'li gebe fetüslerinde daha fazla solunum aktivitesi beklenmektedir. İyi kontrol edilmiş diyabette dahi fetal solunum aktivitesinin arttığını gördükleri için fetal solunum aktivitesinin sadece kan şekere bağlı olmadığı düşünülmektedir (10). Fetal solunum yolları, amniyotik sıvı ve akciğer dokusu tarafından salgılanan sıvı ile doldurulur. İnsan fizyolojisine göre inspirasyon aktif bir olayken ekspirasyon pasif bir olaydır (74).

Yapılan çalışmada GDM'li gebelerde normal gebelere göre total solunum sürelerinin kısalıp ekspiryum süresinin göreceli olarak inspiryuma göre uzamış olduğu saptanmış (10). Farklı bir çalışmada ise fetal nazal ve trekeal sıvı geçişlerinin doppler parametrelerini inspiryum ve ekspiryum arasındaki bağlantıyı araştırarak ilerleyen gebelik haftalarında nazal ve trekeal sıvı akış hızları ile sıvı volümlerinin arttığını

göstermişlerdir (75). Bu da bize akciğer maturasyonunun gebelik haftasıyla geliştiğini kanıtlamıştır. Bunun üzerine daha sonradan yapılan bir araştırmada 27 hafta öncesinde fetal nazal solunum paternleri çoğunlukla düzensiz olup 27 hafta sonrası daha düzenli bir solunum paterni izlenmiştir (76).

Diyabetik anne bebeklerinde, respiratuvar distres sendromu (RDS) gelişme olasılığının normal popülasyona göre 5 kat daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (77). Diyabetik anne bebeklerinde görülen RDS'nin temel nedeni fetal hiperinsülinemidir. Fetal hiperinsülinemi, akciğerin olgunlaşması için gerekli olan sürfaktanın üretiminde ve salınımında azalmaya yol açar (78). Fetal akciğerler gebelik ilerledikçe olgunlaşır. Sürfaktan, yani yüzey aktif madde, alveollerin ekspiryum sırasında çökmesini engelleyen, yüzey gerilimini sağlayan fosfolipitler, lipitler ve proteinlerden oluşan bir yapıdır. Bu durum GDM ile komplike olmuş gebeliklerde fetal solunum incelenmesindeki ekspiryum süresinin uzamasını açıklamaktadır (10).

Biz literatürdeki bu bilgilerden yola çıkarak gebeliği GDM ile komplike olmuş gebelerde fetal solunum hareketlerini fetal nazal sıvı akım Doppler'i parametreleri üzerinden inceleyip bu parametreleri normal sağlıklı gebelerden elde ettiğimiz sonuçlar ile karşılaştırmayı planladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanan bu çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde 01/01/2024 ile 31/08/2024 tarihleri arasında yürütülmüştür. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılara 24 ile 28. gebelik haftaları arasında 75 gram OGTT yapıldı. Bu test sonucuna göre GDM tanısı alan 44 gebe GDM grubunu oluşturdu. 75 gram OGTT sonucu normal çıkan 46 gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

3.1. ARAŞTIRMANIN TİPİ, YAPILDIĞI YER VE ZAMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde, 01/01/2024 ile 31/08/2024 tarihleri arasında yapıldı.

3.2. İNCELENECEK POPULASYON, KABUL VE DIŞLAMA KRİTERLERİ, ALT GRUPLARIN TANIMLANMASI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde, 01/01/2024 ile 31/08/2024 tarihleri arasında başvuran 18-40 yaş arası gebeliğinde gestasyonel diyabetes mellitus tanısı almış gebeliğin üçüncü trimesterindeki 44 gebe GDM grubunu oluşturdu. GDM grubunu oluşturan katılımcıların 41'inin kan şekeri doğuma kadar diyetle regüle edildi. GDM grubunda 3 gebe ise kan şekeri regülasyonu için insülin kullandı.

Gestasyonel diyabetes mellitus dışında herhangi bir gestasyonel veya pregestasyonel hastalığı olanlar, 18 yaş altı veya 40 yaş üstü olan gebeler, çoğul gebeliği olanlar, gebeliği çoğul olarak başlayıp sonradan tekil olarak devam edenler, sigara kullananlar, üremeye yardımcı tedavi yöntemi ile gebe kalmış olan gebeler GDM grubuna dahil edilmedi.

Yine aynı tarihler arasında GDM grubu ile yaş ve gebelik haftasına göre eşleştirilmiş, 18-40 yaş arası herhangi bir gestasyonel veya pregestasyonel hastalığı olmayan, 75 gr OGTT sonucu normal çıkan 46 gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

Gestasyonel veya pregestasyonel herhangi bir hastalığı olanlar, 18 yaş altı ve 40 yaş üstü olanlar, sigara kullananlar, çoğul gebeliği olanlar, gebeliği çoğul olarak başlayıp sonradan tekil olarak devam edenler ve üremeye yardımcı tedavi yöntemi ile gebe kalmış olan gebeler kontrol grubunda dahil edilmedi.

3.3. ÖRNEKLEM

Örneklem sayısını belirlemek amacıyla G*Power (v3.1.9.2) programı kullanılarak güç analizi yapılmıştır. Çalışmanın gücü $1-\beta$ (β = II. tip hata olasılığı) olarak ifade edilir. Badalian SS ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadaki (10) gruplarda ki T_i/T_e ölçümleri arasındaki farktan yola çıkarak $\alpha=0,05$ düzeyinde %80 güç elde etmek için yapılan hesaplamada etki büyüklüğü (d) 0,620 bulunmuştur. Buna göre gruplarda en az 42'şer kişi, toplamda 84 kişi olması gerektiği hesaplandı. Çalışma sürecinde kayıplar olabileceği göz önüne alınarak her iki gruba 50'şer kişi alınmasına karar verildi. GDM grubunda iki hastada fetal gelişme kısıtlılığı, 3 hastada preeklampsi ve bir hastada da intrauterin fetal kayıp gelişti. Geride kalan 44 katılımcı GDM grubunu oluşturdu. Kontrol grubunda 3 hastada preterm doğum ve bir hastada gestasyonel hipertansiyon geliştiği için çalışma dışı bırakıldı. Geride kalan 46 katılımcı kontrol grubunu oluşturdu.

Uygulanacak istatistiksel yöntem: Veriler SPSS 25.0 paket programı kullanılarak analiz edilecektir. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin dağılımı değerlendirilecektir. Normal dağılım gösteren veriler için 2 grup karşılaştırmalarında Independent t testi, 2'den fazla karşılaştırmalar için One Way ANOVA testi gerçekleştirilecektir. Normal dağılmayan veriler de 2 grup karşılaştırmalarında Man Whitney U testi, 2'den fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal-Wallis H testi kullanılacaktır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, medyan, IQR, frekans, yüzde değerleri kullanılacaktır. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ise ki kare testi kullanılacaktır. Değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile belirlenecektir. Anlamlılık düzeyindeki değerler $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirilecektir.

3.4. ULTRASONOGRAFİK İNCELEME

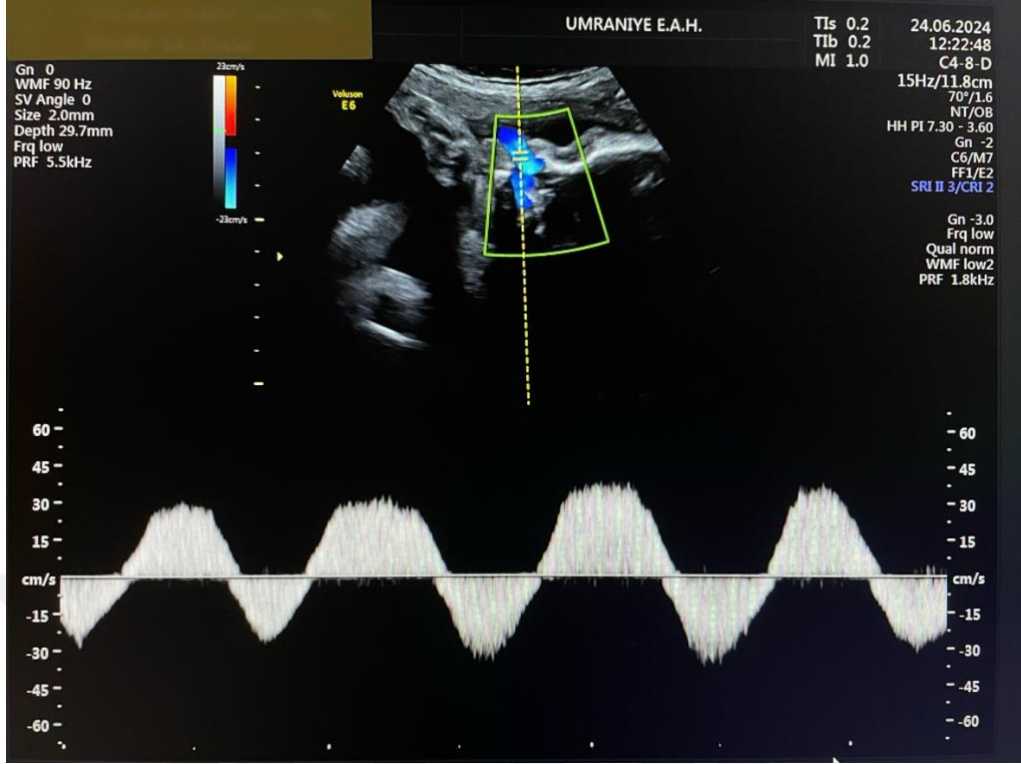
Tüm katılımcılarda ultrasonografik inceleme kahvaltıdan 3 saat sonra yapıldı. Ultrasonografi öncesinde tüm katılımcılardan glukometreyle (Optima OK-10H, OK Biotech CO., Ltd., Hsinchu City, Tayvan. Standart sapma $\leq 5,0$ mg/dl ve varyasyon katsayısı $\leq 5\%$ idi.) parmak ucu kan şekeri ölçümü yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki gebelere aynı klinisyen tarafından GE Voluson E6 BT17 Ultrason Cihazının (GE Healthcare Austria, GmbH & Co OG) konveks probu kullanılarak ultrasonografik ölçümler yapıldı. Gebeler baş ve gövdeleri hafifçe yükseltilmiş sırtüstü pozisyonda olacak şekilde ultrasonografik incelemelere tabi tutuldu. Her bir inceleme için maksimum 30 dakika süre ayrıldı.

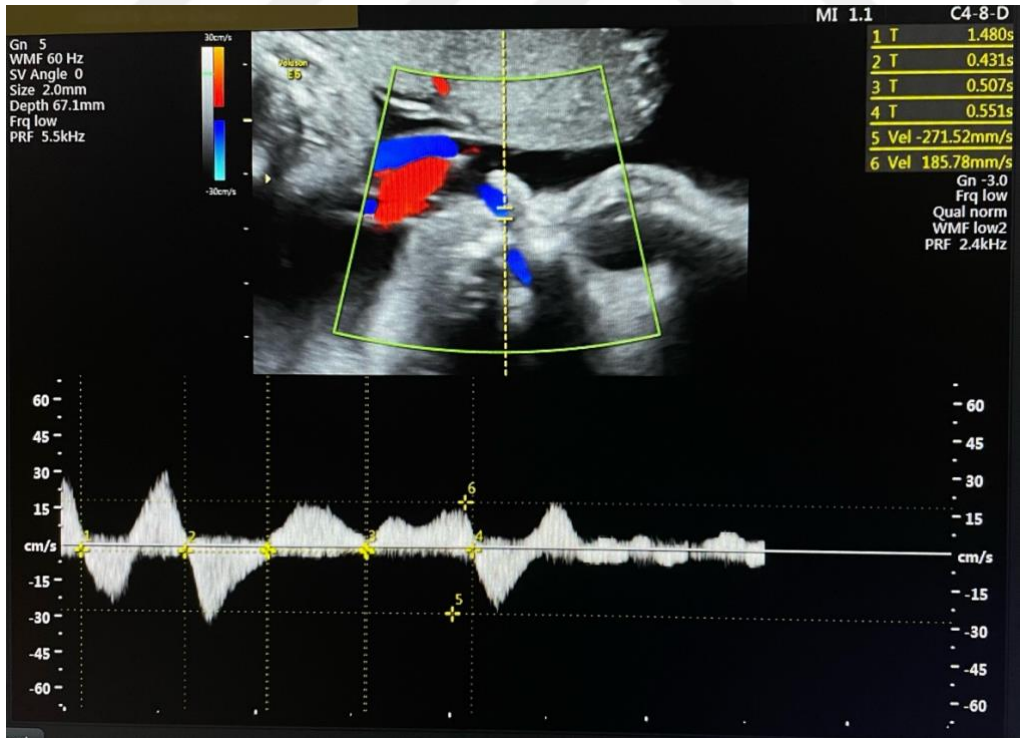
Önce rutin fetal biyometrik ölçümler ve umbilikal arter Doppler ölçümü yapıldı. Daha sonra fetal solunum hareketlerinin varlığı seri fetal toraks ve diyafram hareketlerinin gözlenmesi ile teyit edildi. Fetüs solunum yaparken fetal yüz, burun ve burun kanalı sagittal kesitte incelendi. Fetal burun kanalındaki amniyon sıvısının akış hareketi renkli Doppler görüntüleme yöntemi kullanılarak incelendi.

Öncelikle solunum hareketine bağlı oluşan fetal nazal sıvı akış dalga formlarının düzenliliği gözlemlendi. Fetal nazal sıvı akış dalga formlarına göre fetal solunum düzenli ve düzensiz solunum paterni olmak üzere ikiye ayrıldı. İnceleme sırasında art arda gelen beş solunum hareketinde inspiryum ve ekspiryumun birbirini takip etmesi ve her inspiryumun ve her ekspiryumun kendi içerisinde benzer forma sahip olması düzenli fetal solunum paterni olarak kabul edildi (Şekil 6). Bunun dışında kalan tüm solunum paternleri (her inspiryum için ardından ekspiryum gelmemesi veya her ekspiryumdan sonra inspiryumun gelmemesi olarak veya eşit olmayan farklı dalga formları) düzensiz fetal solunum paterni olarak kabul edildi (Şekil 7).

Katılımcıların yaşı, gravidası, paritesi, VKİ, doğum haftası, doğum şekli, 1 ve 5.dakika APGAR skorları, yenidoğanın doğum ağırlığı, yenidoğan kord kanı parametreleri, yenidoğan yoğun bakım ünitesine gidiş, yenidoğanda RDS gelişip gelişmemesi, yenidoğan hipoglisemisi gelişip gelişmemesi not edildi.



Şekil 6: Düzenli solunum paterni



Şekil 7: Düzensiz solunum paterni

3.5. ETİK İZİN

Çalışmamız için T.C. SBÜ Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 07/12/2023 tarihinde B.10.1.THK.4.34.H.GP.0.01/510 barkod numarası ile etik izni alındı (EKLER 'de belirtilmiştir).

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm gebelere çalışma öncesi ayrıntılı bilgi verildi. Tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü katılımcı onam formlarına imzaları alındı. Çalışmamız Helsinki Deklarasyonu son versiyonunda belirtilen etik kurallara bağlı olarak yürütüldü.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 29 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Independent t test, normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında ise Man Whitney U test kullanıldı. Kategorik verilerin grupları arası karşılaştırılmasında Chi-Square test kullanıldı. Anlamlılık düzeyi tüm değişkenler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde, 01/01/2024 ile 31/08/2024 tarihleri arasında % 48,9'u (n=44) GDM, %51,1'si (n=46) kontrol olmak üzere toplam 90 gebeye yapılmıştır.

Kontrol ve GDM grubu yaş ve parite açısından benzerdi ($p=0,113$, $p=0,051$, sırasıyla). GDM grubunda ultrasonografik incelemenin yapıldığı zamandaki medyan VKİ ve gravida kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha büyüktü ($p=0,001$, $p=0,039$, sırasıyla) (Tablo 5).

Tablo 5: Kontrol ve GDM Gruplarının Demografik Veriler Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=46) Medyan (Min-Max) n (%)	GDM grubu (n=44) Medyan (Min-Max) n (%)	p
Yaş (yıl)		29 (21-39)	30 (21-39)	^a ,113
Ultrasonografik değerlendirmenin yapıldığı zamandaki VKİ (kg/m²)		27,65(20,7-41,4)	31,2 (21,7-45,7)	^a ,001
Gravida		2 (1-5)	2 (1-6)	^a ,039
Parite	Nullipar	24 (52,2)	14 (31,8)	^b ,051
	Multipar	22 (47,8)	30 (68,2)	

^aMan-Whitney U Test; ^bChi-Square Test; VKİ, vücut kitle indeksi

Her iki grup ultrasonografik incelemenin yapıldığı gebelik haftası açısından benzerdi ($p=1,00$). Her iki grup fetal biparietal çap ölçümleri ve persentil değerleri açısından benzerdi ($p=0,646$, $p=0,333$, sırasıyla). GDM grubunda fetal abdominal çevre ölçümü ve persentil değeri kontrol grubuna göre anlamlı şekilde daha büyüktü ($p=0,016$, $p=0,018$, sırasıyla). Her iki grupta fetal femur uzunluğu ölçümü ve persentil değerleri benzerdi ($p=0,482$, $p=0,353$, sırasıyla). Her iki grubun tahmini fetal ağırlığı benzerken, tahmini fetal ağırlığın persentil değeri GDM grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,112$, $p=0,043$, sırasıyla). Her iki grubun Umbilikal Arter Doppler PI, RI, S/D değerleri benzerdi ($p=0,392$, $p=0,334$, $p=0,252$, sırasıyla). Her iki grubun amniyotik indeks ölçümlerinde en derin kordonsuz cep ve dört kadrant toplamı benzerdi ($p=0,086$, $p=0,290$, sırasıyla) (Tablo 6).

Tablo 6: Kontrol ve GDM Gruplarının Fetal Ultrasonografik Ölçümler Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=46) Medyan (Min-Max) Ort ± Ss	GDM grubu (n=44) Medyan (Min-Max) Ort ± Ss	p
Ultrasonografik incelemenin yapıldığı gebelik haftası	32,5 (32-33)	32,5 (32-33)	^a ,100
Biparietal çap (mm)	83 (77-86)	82,5 (77-91)	^a ,646
Biparietal çap (persentil)	55,5 (11-87)	50,5 (11-99)	^a ,333
Abdominal çevre (mm)	286,5 (267-306)	292,5 (267-351)	^a ,016
Abdominal çevre (persentil)	46,5 (12-83)	63 (13-99)	^a ,018
Femur uzunluğu (mm)	63 (60-69)	64 (60-70)	^a ,482
Femur uzunluğu (persentil)	32,5 (12-83)	42,5 (12-91)	^a ,353
Tahmini fetal ağırlık (gr)	2094 (1848-2431)	2195 (1800-3188)	^a ,112
Tahmini fetal ağırlık (persentil)	43,28 ± 16,54	51,64 ± 21,79	^c ,043
Umbilikal arter Doppler PI	0,94 ± 0,13	0,92 ± 0,14	^c ,392
Umbilikal arter Doppler RI	0,62 ± 0,06	0,6 ± 0,07	^c ,334
Umbilikal arter Doppler S/D	2,58 (1,89-3,21)	2,48 (1,62-3,2)	^a ,252
Amniyotik mayi en derin kordonsuz cep (mm)	52,22 ± 11,73	56,66 ± 12,54	^c ,086
Amniyotik mayi dört kadran toplamı (mm)	151,85± 36,98	160,34± 38,64	^c ,290

^aMan-Whitney U Test; ^cIndependent t Test; PI, pulsatile indeksi; RI, resistans indeksi; S/D, sistol/diyastol

GDM grubundaki OGTT açlık, 1. ve 2. saat kan glukoz düzeyi ve HbA1c değeri kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$, hepsi için).

GDM grubunda HOMA-IR düzeyi, açık insülin düzeyi ve ultrasonografi öncesi bakılan parmak ucu kan glukoz düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlam olarak daha yüksekti ($p=0,039$, $p=0,041$, $p=0,007$, sırasıyla) (Tablo 7).

Tablo 7: Kontrol ve GDM Gruplarının Laboratuvar Bulguları Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=46) Medyan (Min-Max) Ort $\pm$ Ss	GDM grubu (n=44) Medyan (Min-Max) Ort $\pm$ Ss	p
OGTT açlık (mg/dL)	78 (68-88)	94,5 (72-124)	^a <,001
OGTT 1. saat (mg/dL)	122,59 $\pm$ 26,86	169,95 $\pm$ 28,87	^c <,001
OGTT 2. saat (mg/dL)	96,5 (66-151)	144 (77-219)	^a <,001
Hba1C	5,3 (4.7-5,6)	5,4 (5-6,2)	^a <,001
Homa-IR	1,74 (0,46-9)	2,73 (0,75-11,8)	^a ,039
Açlık insülin (mU/L)	9,95 (2,6-24,1)	12,55 (4,7-35,3)	^a ,041
Ultrason öncesi parmak ucu kan glukoz düzeyi (mg/dL)	94,59 $\pm$ 7,98	100,41 $\pm$ 11,4	^c ,007

^aMan-Whitney U Test; ^cIndependent t Test; OGTT, oral glukoz tolerans testi; HOMA-IR, Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Her iki grup fetal nazal nostril açıklık ortalaması açısından benzerdi ($p=0,971$). Her iki grup fetal inspirasyon süreleri, ekspirasyon süreleri ve total solunum süreleri açısından benzerdi ($p=0,809$, $p=0,710$, $p=0,669$, sırasıyla). Her iki grup fetal inspirasyon ve ekspirasyon peak velosimetri değerleri açısından benzerdi ($p=0,444$, $p=0,357$, sırasıyla). Her iki grup fetal inspirasyon süresi/ekspirasyon süresi oranı ve inspirasyon peak velosimetri/ekspirasyon peak velosimetri oranı açısından benzerdi ($p=0,460$, $p=0,781$, sırasıyla). Her iki grup fetüslerin dakikadaki solunum sayıları açısından ve toplam muayene süresi açısından benzerdi ($p=0,629$, $p=0,515$, sırasıyla) (Tablo 8).



Tablo 8: Kontrol ve GDM Grubunun Fetal Nazal Sıvı Doppler Parametreleri Açısından Karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n=46) Medyan (Min-Max) Ort ± Ss	GDM grubu (n=44) Medyan (Min-Max) Ort ± Ss	p
Nazal nostril açıklık ortalaması (mm)	3,1 (2,6-3,6)	3,1 (2,6-3,7)	^a ,971
Inspirasyon süresi (msn)	513 (380-857)	505 (315-778)	^a ,809
Ekspirasyon süresi (msn)	540,5 (400-1053)	558 (290-917)	^a ,710
Total solunum süresi (msn)	1081,5 (800-1760)	1069,5 (720-1510)	^a ,669
Inspirasyon peak velosimetri (cm/sn)	29,33 ± 6,5	28,09 ± 8,6	^c ,444
Ekspirasyon peak velosimetri (cm/sn)	21,05 (11,4-36,4)	21 (11,4-44,3)	^a ,357
Inspirasyon süresi / ekspirasyon süresi	0,95 ± 0,21	0,98 ± 0,22	^c ,460
Inspirasyon peak velosimetri/ekspirasyon peak velosimetri	1,28 (0,79-2,56)	1,35 (0,68-2,41)	^a ,781
Dakikadaki solunum sayısı	55,87 ± 9,25	56,89 ± 10,64	^c ,629
Toplam muayene süresi (dk)	21,5 (14-30)	23 (12-30)	^a ,515

^aMan-Whitney U Test; ^cIndependent t Test

Her iki grupta doğum haftası, yenidoğanın doğum ağırlığı ve yenidoğanın doğum boyu açısından benzerdi (p=0,276, p=0,926, p=0,866, sırasıyla). Her iki grupta birinci ve beşinci dakika Apgar skorları açısından benzerdi (p=0,783, p=0,757, sırasıyla). Her iki grupta yenidoğanların kord kanı pH değerleri ve bikarbonat düzeyleri açısından benzerdi (p=0,767, p=0,805, sırasıyla). Her iki grup doğum şekilleri açısından benzerdi (p=0,787). Her iki grup yenidoğan yenidoğan yoğun bakım ünitesine gidiş, yenidoğan hipoglisemisi, yenidoğan hiperbilirubinemisi ve

respiratuvar distres sendromu gelişimi açısından benzerdi ($p=0,091$, $p=0,489$, $p=0,518$, $p=0,236$, sırasıyla) (Tablo 9).

Tablo 9: Kontrol ve GDM Grubunun Perinatal Sonuçlar Açısından Karşılaştırılması

		Kontrol grubu (n=46) Medyan (Min-Max) n (%)	GDM grubu (n=44) Medyan (Min-Max) n (%)	P
Doğum haftası		38,5 (37-41)	38 (37-40)	^a ,276
Doğum kilosu (gr)		3335 (2900-4265)	3375 (2900-4200)	^a ,926
Doğum boyu (cm)		50,5 (48-56)	50,5 (48-54)	^a ,866
1. dk Apgar		8 (6-9)	8 (6-9)	^a ,783
5. dk Apgar		9 (7-10)	9 (7-10)	^a ,757
Kord kanı Ph		7,34 (7,29-7,46)	7,34 (7,3-7,5)	^a ,767
Kord kanı bikarbonat (mmol/L)		20,9 (18,3-26,1)	21 (18,5-24,7)	^a ,805
Doğum şekli	Vajinal doğum	18 (39,1)	16 (36,4)	^b ,787
	Sezaryen doğum	28 (60,9)	28 (63,6)	
Yenidoğan yoğunbakıma gidiş	Var	3 (6,5)	8 (18,2)	^b ,091
	Yok	43 (93,5)	36 (81,8)	
Yenidoğan hipoglisemisi	Var	0 (0)	1 (2,3)	^b ,489
	Yok	46 (100)	43 (97,7)	
Yenidoğan hiper- bilirubinemisi	Var	4 (8,7)	6 (13,6)	^b ,518
	Yok	42 (91,3)	38 (86,4)	
Respiratuvar distres sendromu	Var	0 (0)	2 (4,5)	^b ,236
	Yok	46 (100)	42 (95,5)	

^aMan-Whitney U Test; ^bChi-Square Test

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada GDM'si olan grup ile GDM'si olmayan grup fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametreleri açısından karşılaştırıldı. Her iki grupta fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametreleri benzer bulundu.

Cosmi ve arkadaşları 2003 yılında 14 ile 40. gebelik haftaları arasında olan 1882 sağlıklı gebe kadında fetal solunum hareketlerini inceledikleri bir çalışmayı yayınladılar. 4 yıl süren bu çalışmada fetal solunumla ilişkili karın duvarı hareketi, göğüs duvarı hareketi ve nazal sıvı akış dalga formlarını incelediler. Buna göre 20. haftadan önce fetal solunumla ilişkili karın duvarı hareketi %19 göğüs duvarı hareketi %2 oranla gözlenirken nazal sıvı akış hareketi hiçbir fetüs de gözlenmedi. Fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış dalgası ilk olarak 21 ile 25. gebelik haftaları arasında izlendi. 31 ile 35. gebelik haftaları arasında fetal solunumla ilişkili göğüs ve karın duvarı hareketinin görülme oranı %92 iken, fetal nazal sıvı akış dalgasının görülme oranı %52 idi. 36 hafta ve üzerinde ise fetal solunumla ilişkili karın duvarı ve göğüs duvarı hareketi %95 oranında gözlenirken, fetal nazal sıvı akış dalga formu %91 oranında izlendi. Bu çalışmanın sonucuna göre erken haftalarda öncelikle fetal karın hareketleri ile başlayan fetal solunum hareketlerine ilerleyen gebelik haftalarında fetal göğüs hareketleri de eşlik etmektedir. Terme yakın dönemde ise bu karın ve göğüs duvarı hareketleri fetal burunda Doppler inceleme ile tespit edilebilecek bir sıvı akış dalga formu oluşturabilecek kadar güçlü hale gelmektedir (79).

1999 yılında yayınlamış oldukları çalışmalarında Suzuki ve arkadaşları ise fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış dalgası ile fetal akciğer gelişimi arasındaki ilişkiyi incelediler. Buna göre fetal solunumla ilişkili düzenli paternde nazal sıvı akış dalga formu 28. gebelik haftasında izlenmiş ve termeye doğru bu düzenli fetal solunum dalga formlarının sıklığı artmıştır. Fetal nazal sıvı akışının sıklığı termeye doğru ilerledikçe azaldı ancak bu azalmaya karşın solunum derinliğini gösteren inspirasyon ve ekspirasyon tepe akım hızları artış izlendi (80).

2018’de Zieliński ve arkadaşları tarafından yayınlanan farklı bir çalışmada ise 46 sağlıklı gebede ultrasonografiyle fetal nazal ve oral sıvı akışları değerlendirildi. Buna göre fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akışı 27. gebelik hafta sonrasında daha düzenli olduğu bildirildi. Ayrıca 27. gebelik haftasından sonra nazal sıvı akım tepe hızının anlamlı derecede daha yüksek olduğu bildirildi (76).

Literatürde fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler’inin fetal gelişme kısıtlılığı, preterm doğum ve konjenital akciğer anomalileriyle ilişkisini araştırmış yayınlar mevcuttur (74,81,82). Diyabetik gebelerde ise fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış dalga formlarındaki değişikliği inceleyen iki çalışma mevcuttur. Bunlardan ilki Badalian ve arkadaşları tarafından 1996 yılında yayınlanan çalışmadır. Bu çalışmada 30 ile 41. gebelik haftası arasında tip1 diyabeti olan 13 gebe ve GDM’si olan 17 gebe ve normal glukoz toleransı olan 37 gebe fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış dalga formu parametreleri açısından incelendi. Elde edilen sonuçlara göre 30-36 hafta arasındaki normoglisemik diyabetik gebelerin kontrol grubuna göre ekspiryum süresinin kısaldığı inspiryum süresi/ekspiryum süresi oranının yükseldiği ve total solunum süresinin kısaldığı yönündeydi. Yine aynı haftalarda normoglisemik diyabeti olan gebelerin ekspiryum süresi hiperglisemik diyabetli gebelere göre kısalmış olarak görüldü. 37-41 hafta arasındaki normoglisemik diyabetik gebelerin kontrol grubuna göre inspiryum süresi/ekspiryum süresi oranının azalmış olduğu görüldü. Bu çalışmanın sonucunda yazarlar gebeliği diyabetle komplike olan gebelerde kan glukoz düzeyinin fetal solunum merkezi üzerinde etkili olduğunu gördüler (10). Bu çalışmadan farklı olarak, 32 ile 34. gebelik haftaları arasında iyi glisemik kontrolü olan GDM grubuyla kontrol grubunun incelendiği kendi çalışmamızda fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametrelerinin hepsini benzer bulduk. Aradaki bu farkın Badalian ve arkadaşlarının çalışmaya sadece GDM değil aynı zamanda tip 1 diyabetes mellitusü (T1DM) olan gebeleri de dahil etmesinden ve 30 ile 41. gebelik haftası gibi geniş bir aralıkta incelemenin yapılmış olması ile ilgili olduğunu düşünüyoruz.

Literatürdeki fetal solunumla ilişkili nazal sıvı Doppler’i ve diyabet ilişkisini inceleyen ikinci çalışma ise Wyse ve arkadaşlarının 1996 yılında yayınlamış oldukları

çalışmadır. 28 ile 40. gebelik haftası arasında diyabeti olan 33 gebe ile diyabeti olmayan 62 gebe fetal solunumla ilişkili nazal sıvı Doppler parametreleri açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada diyabet grubunu kan şekeri regülasyonu için diyet yapan veya insülin kullanan T1DM, T2DM ve GDM'si olan gebeler oluşturmaktaydı. Ultrasonografik inceleme öncesi GDM grubunda bakılan parmak ucu kan glukoz düzeyi ortalaması $104 \pm 9,8$ mg/dL (80 mg/dL- 120 mg/dL) idi. Gebelik haftası eşleştirilmiş GDM ve kontrol grubunda inspirasyon ve ekspirasyon süresi, inspirasyon ve ekspirasyon peak velositometrisi benzer olarak tespit edildi (83). Bu çalışmaya benzer olarak kendi çalışmamızda da GDM'si olan grup ile kontrol grubunda fetal solunumla ilişkili fetal nazal sıvı akış Doppler parametrelerini benzer olarak tespit ettik.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, 32 ile 34. gebelik haftaları arasında GDM'si olan gebelerde fetal solunum ile ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametrelerini inceleyen ilk çalışmadır. Diyet veya insülin ile kan şekeri regülasyonu sağlanmış GDM'li gebelerde fetal akciğer fonksiyonlarını gösteren fetal nazal sıvı akış Doppler parametreleri GDM'si olmayan gebelerdekiyle benzer bulundu. Postpartum dönemde GDM ve kontrol grubundaki yenidoğanlarda görülen RDS'nin de benzer olması intrauterin dönemde tespit ettiğimiz bu sonuçları destekler nitelikteydi. Gruplardaki katılımcı sayısının az olması ve glisemik kontrolü kötü olan GDM'li gebelerde ki fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akış Doppler'inin incelenmemiş olması bu çalışmada en önemli kısıtlayıcı faktörlerdir.

6. SONUÇLAR

Glisemik kontrolü sağlanmış GDM'li gebelerin fetal solunumla ilişkili nazal sıvı akışı Doppler parametrelerinin GDM'si olmayan sağlıklı gebelerdekine benzer olduğunu gösterdik. Doğum sonrası RDS görülme oranının her iki grupta benzer olması da bu sonucu destekler nitelikteydi. Ancak kan glukoz düzey kontrolü iyi olmayan GDM'li gebelerdeki hipergliseminin fetal solunum ile ilişkili nazal sıvı akış Doppler parametreleri üzerindeki etkisi ise ileride yapılacak olan çalışmalarla ortaya çıkarılmayı beklemektedir.

KAYNAKÇA

1. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, vd. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. Mart 2010;33(3):676-82.
2. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. Ocak 2018;41(Suppl 1):S13-27.
3. Bevier WC, Jovanovic-Peterson L, Peterson CM. Pancreatic disorders of pregnancy. Diagnosis, management, and outcome of gestational diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Mart 1995;24(1):103-38.
4. Lutsiv O, Mah J, Beyene J, McDonald SD. The effects of morbid obesity on maternal and neonatal health outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. Temmuz 2015;16(7):531-46.
5. McIntyre HD, Jensen DM, Jensen RC, Kyhl HB, Jensen TK, Glintborg D, vd. Gestational Diabetes Mellitus: Does One Size Fit All? A Challenge to Uniform Worldwide Diagnostic Thresholds. *Diabetes Care*. Temmuz 2018;41(7):1339-42.
6. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, vd. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 08 Mayıs 2008;358(19):1991-2002.
7. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. Aralık 1991;165(6 Pt 1):1667-72.
8. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Diabetes during Pregnancy: A Maternal Disease Complicating the Course of Pregnancy with Long-Term Deleterious Effects on the Offspring. A Clinical Review. *Int J Mol Sci*. 15 Mart 2021;22(6):2965.
9. Diagnostic criteria and classification of hyperglycaemia first detected in pregnancy: a World Health Organization Guideline. *Diabetes Res Clin Pract*. Mart 2014;103(3):341-63.
10. Badalian SS, Fox HE, Baxi LV, Chao CR. Doppler ultrasound characteristics of fetal nasal flow in pregnancies complicated by diabetes mellitus. *J Matern Fetal Med*. 1996;5(4):206-10.
11. Kautzky-Willer A, Bancher-Todesca D, Birnbacher R. [Gestational diabetes mellitus]. *Acta Med Austriaca*. 2004;31(5):182-4.
12. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 26 Eylül 2022;43(5):763-93.
13. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective. *Curr Diab Rep*. Ocak 2016;16(1):7.
14. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. *Diabetes Care*. Ekim 2005;28(10):2592-3.

15. Guariguata L, Linnenkamp U, Beagley J, Whiting DR, Cho NH. Global estimates of the prevalence of hyperglycaemia in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract.* Şubat 2014;103(2):176-85.
16. Xu T, Dainelli L, Yu K, Ma L, Silva Zolezzi I, Detzel P, vd. The short-term health and economic burden of gestational diabetes mellitus in China: a modelling study. *BMJ Open.* 03 Aralık 2017;7(12):e018893.
17. Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th bs. Brussels: International Diabetes Federation; 2021 [a.yer 15 Eylül 2024]. (IDF Diabetes Atlas). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK581934/>
18. Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, vd. IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* Ocak 2022;183:109050.
19. The Clinical Significance of Glycosuria in Pregnant Women. *Hospital (Rio J).* 05 Mart 1910;47(1231):658.
20. O'sullivan JB, Mahan CM. CRITERIA FOR THE ORAL GLUCOSE TOLERANCE TEST IN PREGNANCY. *Diabetes.* 1964;13:278-85.
21. Diabetes mellitus. Report of a WHO expert committee. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1965;310:1-44.
22. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1985;727:1-113.
23. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes.* Aralık 1979;28(12):1039-57.
24. Gestational diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 1986;9(4):430-1.
25. Stogianni A, Lendahls L, Landin-Olsson M, Thunander M. Obstetric and perinatal outcomes in pregnancies complicated by diabetes, and control pregnancies, in Kronoberg, Sweden. *BMC Pregnancy Childbirth.* 07 Mayıs 2019;19(1):159.
26. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* Mart 2014;31(3):273-81.
27. Klemetti MM, Laivuori H, Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Teramo K. White's classification and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetologia.* Ocak 2016;59(1):92-100.
28. Weir GC, Laybutt DR, Kaneto H, Bonner-Weir S, Sharma A. Beta-cell adaptation and decompensation during the progression of diabetes. *Diabetes.* Şubat 2001;50 Suppl 1:S154-159.

29. Homko C, Sivan E, Chen X, Reece EA, Boden G. Insulin secretion during and after pregnancy in patients with gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Şubat 2001;86(2):568-73.
30. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PM, Friedman JE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care.* Temmuz 2007;30 Suppl 2:S112-119.
31. Facco FL, Grobman WA, Reid KJ, Parker CB, Hunter SM, Silver RM, vd. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* Ekim 2017;217(4):447.e1-447.e13.
32. Hamilton BS, Paglia D, Kwan AY, Deitel M. Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nat Med.* Eylül 1995;1(9):953-6.
33. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, vd. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes Metab.* Kasım 2015;41(5):393-400.
34. Pérez-Pérez A, Maymó JL, Gambino YP, Guadix P, Dueñas JL, Varone CL, vd. Activated translation signaling in placenta from pregnant women with gestational diabetes mellitus: possible role of leptin. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* Haziran 2013;45(6):436-42.
35. Williams MA, Qiu C, Muy-Rivera M, Vadachkoria S, Song T, Luthy DA. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* Mayıs 2004;89(5):2306-11.
36. Retnakaran R, Hanley AJG, Raif N, Connelly PW, Sermer M, Zinman B. Reduced adiponectin concentration in women with gestational diabetes: a potential factor in progression to type 2 diabetes. *Diabetes Care.* Mart 2004;27(3):799-800.
37. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 26 Ekim 2018;19(11):3342.
38. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration. *Diabetes.* Mayıs 2012;61(5):1272-80.
39. Lappas M, Hiden U, Desoye G, Froehlich J, Hauguel-de Mouzon S, Jawerbaum A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Antioxid Redox Signal.* 15 Aralık 2011;15(12):3061-100.
40. Kim C, Berger DK, Chamany S. Recurrence of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Care.* Mayıs 2007;30(5):1314-9.
41. Chamberlain C, McNamara B, Williams ED, Yore D, Oldenburg B, Oats J, vd. Diabetes in pregnancy among indigenous women in Australia, Canada, New Zealand and the United States. *Diabetes Metab Res Rev.* Mayıs 2013;29(4):241-56.

42. McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primer*. 11 Temmuz 2019;5(1):47.
43. Alejandro EU, Mamerto TP, Chung G, Villavieja A, Gaus NL, Morgan E, vd. Gestational Diabetes Mellitus: A Harbinger of the Vicious Cycle of Diabetes. *Int J Mol Sci*. 15 Temmuz 2020;21(14):5003.
44. ACOG Practice Bulletin No. 190 Summary: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. Şubat 2018;131(2):406-8.
45. Rani PR, Begum J. Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus, Where Do We Stand. *J Clin Diagn Res JCDR*. Nisan 2016;10(4):QE01-04.
46. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 01 Aralık 1982;144(7):768-73.
47. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. National Diabetes Data Group. *Diabetes*. Aralık 1979;28(12):1039-57.
48. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, Bordiú E, Del Valle L, Galindo M, vd. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care*. Eylül 2014;37(9):2442-50.
49. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 13 Mayıs 2020;369:m1361.
50. Jastrow N, Roberge S, Gauthier RJ, Laroche L, Duperron L, Brassard N, vd. Effect of birth weight on adverse obstetric outcomes in vaginal birth after cesarean delivery. *Obstet Gynecol*. Şubat 2010;115(2 Pt 1):338-43.
51. Daly B, Toulis KA, Thomas N, Gokhale K, Martin J, Webber J, vd. Increased risk of ischemic heart disease, hypertension, and type 2 diabetes in women with previous gestational diabetes mellitus, a target group in general practice for preventive interventions: A population-based cohort study. *PLoS Med*. Ocak 2018;15(1):e1002488.
52. Tobias DK, Hu FB, Forman JP, Chavarro J, Zhang C. Increased risk of hypertension after gestational diabetes mellitus: findings from a large prospective cohort study. *Diabetes Care*. Temmuz 2011;34(7):1582-4.
53. Be M, Dr C. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. The Organizing Committee. *Diabetes Care* [İnternet]. Ağustos 1998 [a.yer 21 Eylül 2024];21 Suppl 2. Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9704245/>
54. Jm R, Cw R. Pre-eclampsia: more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet Lond Engl* [İnternet]. 06 Mayıs 1993 [a.yer 21 Eylül 2024];341(8858). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8099148/>

55. L B, Ge L, Sk MG, Jd C, Ch G. Inhibition of human trophoblast invasiveness by high glucose concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* [İnternet]. Ağustos 2005 [a.yer 21 Eylül 2024];90(8). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15886249/>
56. Saravanan P, Diabetes in Pregnancy Working Group, Maternal Medicine Clinical Study Group, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, UK. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. Eylül 2020;8(9):793-800.
57. Illsley NP. Glucose transporters in the human placenta. *Placenta*. Ocak 2000;21(1):14-22.
58. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the united states: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. *Am J Obstet Gynecol*. Mayıs 2003;188(5):1372-8.
59. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijdsen M, Twickler MB. Maternal lipid profile during early pregnancy and pregnancy complications and outcomes: the ABCD study. *J Clin Endocrinol Metab*. Kasım 2012;97(11):3917-25.
60. Balsells M, Corcoy R, Adelantado JM, García-Patterson A, Altirriba O, de Leiva A. Gestational diabetes mellitus: metabolic control during labour. *Diabetes Nutr Metab*. Ekim 2000;13(5):257-62.
61. Lende M, Rijhsinghani A. Gestational Diabetes: Overview with Emphasis on Medical Management. *Int J Environ Res Public Health*. 21 Aralık 2020;17(24):9573.
62. Johns EC, Denison FC, Norman JE, Reynolds RM. Gestational Diabetes Mellitus: Mechanisms, Treatment, and Complications. *Trends Endocrinol Metab TEM*. Kasım 2018;29(11):743-54.
63. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. Şubat 2018;131(2):e49-64.
64. Ming WK, Ding W, Zhang CJP, Zhong L, Long Y, Li Z, vd. The effect of exercise during pregnancy on gestational diabetes mellitus in normal-weight women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 12 Kasım 2018;18(1):440.
65. Nørgaard K, Sukumar N, Rafnsson SB, Saravanan P. Efficacy and Safety of Rapid-Acting Insulin Analogs in Special Populations with Type 1 Diabetes or Gestational Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. Haziran 2018;9(3):891-917.
66. Amin M, Suksomboon N, Poolsup N, Malik O. Comparison of glyburide with metformin in treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Drug Investig*. Haziran 2015;35(6):343-51.
67. Practice Bulletin No. 180: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. Temmuz 2017;130(1):e17-37.
68. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. Nisan 2013;121(4):908-10.

69. Kalra B, Gupta Y, Kalra S. Timing of Delivery in Gestational Diabetes Mellitus: Need for Person-Centered, Shared Decision-Making. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. Haziran 2016;7(2):169-74.
70. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, vd. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. Temmuz 2007;30 Suppl 2:S251-260.
71. Rouse DJ, Owen J, Goldenberg RL, Cliver SP. The effectiveness and costs of elective cesarean delivery for fetal macrosomia diagnosed by ultrasound. *JAMA*. 13 Kasım 1996;276(18):1480-6.
72. American Diabetes Association. 13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. Ocak 2018;41(Suppl 1):S137-43.
73. Blott M, Greenough A, Nicolaides KH. Fetal breathing movements in pregnancies complicated by premature membrane rupture in the second trimester. *Early Hum Dev*. Ocak 1990;21(1):41-8.
74. Badalian SS, Fox HE, Chao CR, Timor-Tritsch IE, Stolar CJ. Fetal breathing characteristics and postnatal outcome in cases of congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol*. Ekim 1994;171(4):970-6.
75. Kalache KD, Chaoui R, Bollmann R. Doppler assessment of tracheal and nasal fluid flow during fetal breathing movements: preliminary observations. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Nisan 1997;9(4):257-61.
76. Zieliński R, Respondek-Liberska M, Weiner S. Assessment of nasal and oral flow of amniotic fluid in 46 non-anomalous fetuses with sonographic and echocardiographic examination. *Ginekol Pol*. 2018;89(6):316-20.
77. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetol*. Temmuz 2019;56(7):729-40.
78. Piper JM. Lung maturation in diabetes in pregnancy: if and when to test. *Semin Perinatol*. Haziran 2002;26(3):206-9.
79. Cosmi EV, Anceschi MM, Cosmi E, Piazzze JJ, La Torre R. Ultrasonographic patterns of fetal breathing movements in normal pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. Mart 2003;80(3):285-90.
80. Suzuki M, Saito H, Yanaihara T. Assessment of fetal nasal fluid flow by two-dimensional color Doppler ultrasonography during pregnancy. *J Matern Fetal Med*. 1999;8(4):159-63.
81. Rzayeva G, Kale İ, Arisoy R, Muhcu M. Evaluation of Fetal Breathing-Related Nasal Fluid Flow Doppler in the Third Trimester in Pregnant Women with Fetal Growth Restriction: Preliminary Observations. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 22 Mart 2024;
82. Esin S, Okuyan E, Gunakan E, Zengin HY, Hayran M, Tohma YA. A novel technique for prediction of preterm birth: fetal nasal flow Doppler. *J Perinat Med*. 01 Mart 2021;49(3):319-25.

83. Wyse LJ, Petrikovsky BM, Schneider E, Jornsay D, Baig S. Use of color Doppler to study the breathing patterns of fetuses of mothers with diabetes. *J Matern Fetal Med.* 1996;5(4):174-81.

