T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

3. TRİMESTERDE DİYABET İLE KOMPLİKE GEBELERDE ULTRASONOGRAFİK FETAL KARDİYAK MORFOMETRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PERİNATAL SONUÇLARIN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA DUYGULU

ANKARA
NİSAN 2021

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

3. TRİMESTERDE DİYABET İLE KOMPLİKE GEBELERDE ULTRASONOGRAFİK FETAL KARDİYAK MORFOMETRİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE PERİNATAL SONUÇLARIN BELİRLENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. DİLARA DUYGULU

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. DENİZ KARÇAALTINCABA

ANKARA
NİSAN 2021

TEŞEKKÜRLER

Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca klinik bilgi ve cerrahi tecrübesini bizimle paylaşan, tez danışmanım olmasından büyük onur duyduğum, her türlü zorlukta yanımda olan Prof. Dr. Deniz KARÇAALTINCABA'ya,

Yanında çalışmaktan gurur duyduğum, bana her zaman yol gösteren, henüz başında olduğum hekimlik mesleğindeki gelişimime büyük katkı sağlayan başta Anabilimdalı başkanımız Prof. Dr. Ahmet ERDEM olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Beraber çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, zor zamanlarımda yanımda olan başta Dr. Aydan PİRİYEVA ve Dr. Ayşe Duygu TUFAN olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, beni bugünlere getiren, haklarını ödeyemeyeceğim, beni benden çok düşünen canım babam Mehmet DUYGULU, canım annem Müjgan DUYGULU ve kardeşlerime sonsuz sevgi, sabır ve emekleri için teşekkür ederim.

Dr. Dilara DUYGULU

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER i
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR iv
TABLOLAR vi
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Gestasyonel Diyabet 3
2.1.1 Tanım ve Prevalans 3
2.1.2 Patofizyoloji 4
2.1.3 Tanı ve Tarama 4
2.1.4 Fetal Etkiler 8
2.1.4.1 Fetal Kayıp 8
2.1.4.2 Makrozomi ve Omuz Distosisi 8
2.1.4.3 Spontan Abortus 9
2.1.4.4 Konjenital Malformasyon 9
2.1.4.5 Polihidroamnios 9
2.1.4.6 Neonatal Etkiler 9
2.1.5 Fetal Kardiyak Komplikasyonlar 10
2.1.6 Takip ve Tedavi 11
2.2 Fetal Kardiyovasküler Sistem Gelişimi 12
2.2.1 Kalbin Embriyolojik Gelişimi 12
2.2.1.1 Atrial Septasyon 15
2.2.1.2 Ventriküllerin Gelişimi 16
2.3 Fetal Kardiyak Ultrasonografi 17
2.3.1 Kardiyak Ölçümlerin Değerlendirilmesi 22
2.3.2 Kardiyak Morfometrinin Değerlendirilmesi 24
2.4 Fetal Doppler Değerlendirilmesi 26

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER 27
3.2 Ultrasonografik Değerlendirme ve Hastaların Gruplandırılması 28
3.3 İstatiksel Analiz 32
4. BULGULAR 34
5.TARTIŞMA 51
6. SONUÇ 59
7. KAYNAKLAR 61
8. ÖZET 68
9. SUMMARY 70
10. ÖZGEÇMİŞ 72

KISALTMALAR

GDM : Gestasyonel diyabetes mellitus

DM : Diyabetes mellitus

OGTT : Oral glukoz tolerans testi

AFI : Amniyon sıvı indeksi

USG : Ultrasonografi

C/S : Sezaryen

cm : Santimetre

mm : Milimetre

3V : 3 Damar

3VT : 3 Damar trakea

TNF-α : Tümör nekroz faktörü-α

DV : Duktus venosus

EDD : End diyastolik çap

LV : Sol ventrikül

RV : Sağ ventrikül

TV : Triküspit kapak

MV : Mitral kapak

İVS : İnterventriküler septum

Ao : Aort

İVC : İnferior vena cava

MCA : Middle serebral arter

PI : Pulsatilite indeksi

PW : Pulse dalga

UA : Umbilikal arter

PSV : Peak systolic velocity

S/D : Sistolik-diyastolik akım hızı oranı

2D : İki boyutlu

CRL : Baş-popo uzunluğu

KH : Kardiyak hipertrofi

IUGR : İntrauterin gelişme geriliği

YDYBÜ : Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

LVOT : Sol ventrikül çıkış yolu

RVOT : Sağ ventrikül çıkış yolu

MoM : Multiple of median

IQR : İnterquartile range

LGA : Large for gestational age

TABLOLAR

Tablo 1. Gestasyonel diyabet risk değerlendirmesi..... 6

Tablo 2. Oral glukoz tolerans testi 7

Tablo 3. Çalışma grubunun genel özellikleri 38

Tablo 4. Doppler verileri 39

Tablo 5. İki bağımsız grup arasında fetal kardiyak Z skorları karşılaştırılması... 47

Tablo 6. Üç bağımsız grup arasında fetal kardiyak Z skorları karşılaştırılması... 48

Tablo 7. İki bağımsız grup arasında fetal kardiyak yapısal bulguların karşılaştırılması 49

Tablo 8. Üç bağımsız grup arasında fetal kardiyak yapısal bulguların karşılaştırılması 50

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil 1. Kalp tüpünün oluşumu ve komşu yapılar. A: Erken presomit embriyo (17 günlük) B: Geç presomit embriyo (18 günlük) C: Sekiz somitli dönem (22 günlük) ..13

Şekil 2. Kardiyak loop formasyonu A)22.gün B)23.gün c)24.gün 14

Şekil 3. Kardiak loop segmentasyonu 15

Şekil 4. Atrial Septasyon A.30.gün(6 mm) B. 30.gün sağdan görünümü C.33.gün(9 mm) D. 33.gün sağdan görünümü E. 37.Gün(14 mm) F.Yenidoğan dönemi.....17

Şekil 5. Kalbin aksı ve yerleşimi: Kalbin büyük kısmı soldadır (L). Kalbin apeksi göğüs kafesinin ön-arka aksına göre 45°±20° açıyla solu gösterir. 18

Şekil 6. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görüntüsü. Aorta kapağı kapalı (a) ve açık (b) olarak izlenmektedir. 20

Şekil 7. Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) görüntüsü.....21

Şekil 8. Üç damar (3V) görüntüsü 22

Şekil 9. Kalp yapılarının ve boyutlarının ölçüldüğü fetal kardiyak USG görüntüleri. .25

Şekil 10. MCA Doppler ölçümü 30

Şekil 11. Fetal kardiyak dört kadran kesitinde sağ ve sol ventrikül EDD (end diastolic diameter), sağ ve sol ventrikül base-apex ölçümleri 31

Şekil 12. Fetal kardiyak dört kadran kesitinde atriyoventriküler kapak (Triküspit ve Mitral) ölçümleri 31

Şekil 13. A) Pulmoner kapak, ana, sağ ve sol pulmoner arterleri gösteren kısa eksen görünümü B) Asendan ve desendan aortayı gösteren arkus aorta görünümü.....32

Grafik 1. HbA_{1c} düzeyinin 'nin gruplara göre ortalama değerleri 37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Maternal diyabetes mellitus fetal gelişim ve büyümeyi etkileyen önemli bir metabolik hastalıktır. Gebeliğin erken döneminde kontrolsüz diyabet, fetal kardiyogenezde teratojenik etki göstererek çeşitli malformasyonlara neden olmaktadır Gestasyonel diyabetes mellitus (GDM) ise gebelikte tanı konulan diyabet olgularını içerir. Tüm gebeliklerin % 4-7'sini etkiler, teratojenik etkisi yoktur fakat normal gebeliğe göre dört kat artmış perinatal risk ile ilişkilidir [1]. İlerleyen gebelik haftalarında ise diyabetojenik ortamın kardiyak morfometri üzerinde olumsuz etkileri olmaktadır.

Kontrolsüz diyabetes mellitusun teratojenik etkiye bağlı konjenital kalp hastalığı yanında, artmış perinatal morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu birçok çalışma ile ortaya konmuştur [2]. Diyabetojenik ortama sekonder en sık görülen kardiyak hastalıklar hipertrofik kardiyomiyopati (% 70) , perikardiyal efüzyon(%15), intermittant veya persiste bradikardidir (% 15). Miyokardiyal hipertrofi, subaortik stenoz, sol ventrikül çıkım obstrüksiyonu, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğu [3] sıklıkla kötü maternal glisemik kontrollü diyabetik anne bebeklerinin komplikasyonları olarak bildirilmiştir [4]. Bu durum çoğu bebekte asemptomatik olabilir ve aylar sonra çözülebilir, ancak bazı durumlarda ciddiyeti nedeniyle yaşamı tehdit edebilmektedir [5].

Hem gestasyonel hem de pregestasyonel diyabetik hastalarda iyi glisemik kontrol ile fetal kardiyak değişikliklerin riski azaltılabilir [6]. Fetal 2D ultrasonografi ve Doppler gebelikte kalp anatomisi ve fonksiyonunun

değerlendirilmesi için tarama ve takip araçları olarak görülür. Ayrıca diyabetin oluşturduğu fetal kardiyak değişimleri saptamaya olanak tanımaktadır.

Bu zamana kadar yapılan çoğu çalışma pregestasyonel diyabetik kadınlara odaklanmıştır. GDM'nin etkileri nadiren rapor edilmiştir. Ülkemizde GDM'nin artan yaygınlığı, GDM'nin etkilerini incelemek açısından önem taşımaktadır. Biz bu çalışmada gestasyonel diyabete sahip anne fetüslerinin ve sağlıklı anne fetüslerinin ultrasonografik olarak değerlendirilmesi ile fetüslerde oluşan kardiyak morfolojik değişimleri saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gestasyonel Diyabet

2.1.1 Tanım ve Prevalans

Gestasyonel diyabetes mellitus gebelik sırasında başlayan ve tanısı gebelik sırasında konulan değişen düzeylerde karbonhidrat intoleransıdır[7]. Gebelik öncesi diyabeti olanlar pregestasyonel veya aşikar diyabet, gebelik sürecinde tanı alanlar ise gestasyonel diyabet olarak sınıflandırılır [8]. Glisemik kontrolü ilaçsız sağlanan gestasyonel diyabet genellikle diyet kontrollü GDM veya sınıf A1 GDM olarak adlandırılır. Öglisemiye ulaşmak için insülin gerektiren gestasyonel diyabetes mellitus ise A2 GDM olarak adlandırılır. Reprodüktif yaş grubunda artan obezite ile tanı konulmamış Tip 2 DM prevelansı artmaktadır [9]. Pek çok kadına gebelik öncesinde diyabetes mellitus taraması yapılmadığından GDM'yi önceden var olan diyabetten ayırmak zor olabilir [7].

Dünyada gestasyonel diyabet prevelansı Tip 2 diyabete paralel olarak ırksal ve etnik gruplara bağlı değişmektedir.

Gestasyonel diyabet, aynı zamanda Tip 2 DM gelişimi için risk faktörü olan obezite, ileri yaş ve sedanter yaşam varlığında da artış gösterir [10]. Amerika Birleşik Devletlerinde GDM prevelansı %6 olarak tanımlanır [11]. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 7'si (incelenen popülasyona ve kullanılan tanısal testlere bağlı olarak % 1 ila % 14 arasında değişir) GDM ile komplike olmaktadır [12].

Gestasyonel diyabete sahip kadınların yaklaşık yarısında 20 yıl içerisinde aşikar diyabet gelişmektedir [8]. Ayrıca komplikasyonsuz gebelikler ile GDM'li

kadınlar kıyaslandığında gebelik sonrasında ilk on yıl içinde kardiyovasküler olay riskinin arttığı bulunmuştur.[13]

2.1.2 Patofizyoloji

Normal bir gebelikte ilk trimesterde artan östrojen ve progesterona bağlı olarak beta hücre hiperplazi ve hipertrofisi gelişir. Plasentadan salgılanan büyüme hormonu, kortikotropin salgılatıcı hormon, plasental laktojen, tümör nekrozis faktör-α (TNF-α) ve progesteron gibi diyabetojenik hormonlar hiperinsülinemi, postprandiyal hiperglisemi ile seyreden insülin rezistansına yol açar. Bu genellikle 20 ila 24. gebelik haftasında başlar. Bu durum özellikle ikinci trimesterde fetüsün artan aminoasit ve glukoz ihtiyacının sağlaması için önemlidir [14]. Hem hücre fonksiyon bozukluğu hem de hedef doku insülin direnci GDM patofizyolojisinin kritik bileşenlerini oluşturur [15]. İnsülin yetersizliğine; otoimmun pankreatik beta hücre disfonksiyonu, insülin salgı bozukluğuna yol açan genetik anormallikler, kronik insülin direnci ile ilişkili beta hücre fonksiyon bozuklukları neden olabilmektedir. Yağ dokusu, leptin, adiponektin, tümör nekroz faktörü-α (TNF-α) ve interlökin-6'nın yanı sıra yeni keşfedilen resistin, visfatin ve apelin gibi adipositokinler üretir [16].

Hamilelikte adipositokinlerin rolleri ve yüksek lipid konsantrasyonları, insülin duyarlılığındaki değişikliklerle ilişkilendirilmiştir.

2.1.3 Tanı ve Tarama

Gebelikte, pregestasyonel veya gestasyonel diyabetin tanı ve taraması için yapılan testler obstetrinin tartışmalı konularındandır. Günümüzde artan obezite prevalansı ve reprodüktif yaş grubunda rutin bir glukoz taraması yapılmaması nedeniyle gebelerin tanı almamış açlık glukoz toleransı ve tip 2 diyabet varlığını

ortaya koymak erken gebelikte fetal etkilerini önlemek açısından önem kazanmaktadır. Bu nedenle ilk prenatal muayenede diyabet açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır (Tablo 1) [8]. GDM öyküsü olan, aşırı kilolu ve obez kadınlara ,birinci derece akrabalarında diyabet öyküsü olan, glukozüri saptanan ve diğer risk faktörlerinden bir veya daha fazlasına sahip hastalara tanı konulmamış tip 2 diyabet riski nedeni ile ilk vizitte tarama önerilmektedir [17].

Ancak, erken GDM veya tip 2 diyabet taraması için en iyi test henüz net değildir. Erken gebelikte tarama yapılan sonucu negatif olan hastalarda GDM gelişme riski devam ettiğinden dolayı 24-28. gebelik haftalarında yeniden tarama önerilmektedir [18, 19]. United States Preventive Services Task Force (USPSTF) tarafından 2014 yılında yayınlanan kılavuzda asemptomatik gebelerin 24. gebelik haftasından önce glikoz intoleransını saptamak için yapılan tarama testinin yarar ve zararının değerlendirilmesinde mevcut kanıtların yetersiz olduğu sonucuna varılmıştır [20].

Tablo 1. Gestasyonel diyabet risk değerlendirmesi

Düşük Risk:

- GDM prevalansı düşük etnik gruba dahil olmak
- Birinci derece akrabalarda bilinen diyabet yokluğu
- < 25 yaş
- Gebelik öncesi normal ağırlık
- Doğumda normal ağırlık
- Anormal glukoz metabolizmasına dair öykü olmaması
- Kötü obstetrik sonuç öyküsü olmaması

Orta Risk: 24-28. gebelik haftası arası kan glukoz testi uygulanır ve genel olarak iki aşamalı prosedür kullanılır.

- 50 g OGTT ve eşik değeri karşılayanlara takiben tanı koydurucu 100 g OGTT

Yüksek Risk: Aşağıdaki durumlardan biri ya da daha fazlası varsa OGTT uygulanır

- Aşırı obezite
- Tip 2 diyabete dair aile öyküsü
- Önceki GDM öyküsü
- Glukoz metabolizma bozukluğu ya da glukozüri

GDM taramasında tüm popülasyon yerine risk grubuna göre tarama yapılması önerilmiştir fakat bu düşük risk grubundaki kadınlar, gebelerin sadece %10'unu yansıtmaktadır ve taranmasına gerek olmayan bu grubun ayrılması, tarama sürecinde gereksiz karışıklığa yol açabilmektedir. Bu nedenle; USPSTF, tüm gebelerin 24. gestasyonel haftada ya da bu haftadan sonra GDM açısından taranmasını önermektedir. Tarihsel olarak yapılan çalışmalar sonucunda GDM tarama testi olarak, 50 g OGTT'nin kullanılması önerilmiş ve bu test yaygın olarak kabul görerek uzun yıllar Birleşik Devletler'de tarama testi olarak kullanılmıştır. ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) GDM taramasında 2 basamaklı tarama yöntemini önermektedir. Buna göre her hastaya 24-28. haftalık gebe iken 50 g şeker yüklemesi yapılır. 1 saat sonra

bakılan kan şekerinin 130-140 mg/dl (kurumsal eşik değerler sensitivite ve spesifisite oranlarına göre değişmektedir) izlenmesi halinde hastaya tanı koydurucu 100 g şeker yükleme testi yapılır. Açlık değeri ≥ 95 mg/dl, 1. saat değeri ≥ 180 mg/dl, 2. saat değeri ≥ 155 mg/dl, 3. saat değeri ≥ 140 mg/dl kriterlerinden 2 tanesinin olması halinde hasta GDM kabul edilir [7]. 2010 yılında, International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) gebelik esnasında 75 g 2 saatlik OGTT'nin uygulanmasını ve herhangi bir eşik değer ya da üstü değerin saptanması halinde GDM tanısının konulmasını önermiştir .World Health Organization (WHO) ve National Institute for Health and Care Excellence (NICE) benzer şekilde tek basamaklı tarama testini önermektedir. Tek basamaklı tarama testinde 6 saatlik açlık sonrası 75 g şeker yüklemesi yapılır. Açlık değeri ≥ 92 mg/dl veya 1. saat değeri ≥ 180 mg/dl veya 2. saat değeri ≥153 mg/dl olması halinde hasta GDM kabul edilir (Tablo 2). American Diabetes Association (ADA), HbA_{1c} ölçümününde kullanılabileceğini, ancak duyarlılığının (sensitivitesinin) OGTT'ye göre daha düşük olmasından dolayı tek başına kullanılmasının uygun olmadığını belirtmektedir.

Tablo 2. Oral glukoz tolerans testi

ZAMAN	75 G GLUKOZ	100 G GLUKOZ
AÇLIK	92 mg/dL	95 mg/dL
1. SAAT	180 mg/dL	180 mg/dL
2.SAAT	153 mg/dL	155 mg/dL
3. SAAT	-	140 mg/dL

2.1.4 Fetal Etkiler

GDM'den etkilenen gebelikler, doğum asfiksisi, ölü doğum ve gestasyonel yaşa göre büyük (LGA) fetüsler gibi çeşitli olumsuz sonuçlar için yüksek risk altındadır, bu nedenle sefalopelvik uyumsuzluk, fetal distres ve güven vermeyen nedenlerle operatif doğumda artışa neden olur [21].

2.1.4.1 Fetal Kayıp

Gestasyonel diyabetin olumsuz sonuçları pregestasyonel diyabetin etkilerinden farklılık göstermektedir . GDM'li hastalarda ölü doğum riski, pregestasyonel diyabeti olan hastalara göre daha az izlenmektedir. Diyet ile regüle GDM'li hastalarda, ölü doğum riskinde artış izlenmemiştir [22].

2.1.4.2 Makrozomi ve Omuz Distosisi

Fetal makrozomi, gebelik yaşına göre 90. persentilin üzerindeki doğum ağırlığı olarak tanımlanır. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık % 15-45'i, normoglisemik kontrollere kıyasla 3 kat daha yüksek bir oranda makrozomiye sahiptir. Pedersen hipotezine göre maternal glisemik kontrol bozulduğunda, maternal serum glikoz seviyesi yükselir ve glikoz plasentayı geçer. Bununla birlikte, maternal kaynaklı veya eksojen olarak uygulanan insülin plasentayı geçmez. Sonuç olarak, ikinci trimesterde artık insülin salgılayabilen fetal pankreas, hiperglisemiye yanıt vermeye başlar ve glikoz uyarımına bakılmaksızın otonom bir şekilde insülin salgılar. Hiperinsülinemi ve hipergliseminin bu kombinasyonu fetüsün yağ ve protein depolarında artışa neden olarak makrozomiye yol açar [23]. Omuz ve karın çevresi belirgin şekilde arttığı için Erb paralizisi, omuz distosisi ve brakiyal pleksus travması riski daha yaygındır.

2.1.4.3 Spontan Abortus

Kötü glisemik kontrole sahip aşikar DM sahip hastalarda erken dönemde abort riski artmıştır. HbA_{1c} konstantrasyonu 12 persentilin üzerinde olan hastalarda bu risk yüksektir [8].

2.1.4.4 Konjenital Malformasyon

Aşikar diyabetes mellitus majör fetal malformasyon insidansını arttırmaktadır. Kontrolsüz diyabet, erken gebelikte malformasyon risk artışından sorumludur. Kardiyovasküler malformasyonlar anomalilerin yarından fazlasını oluşturmaktadır. Kaudal regresyon sekansı aşikar diyabet ile ilişkli bir malformasyondur. Maternal HbA_{1c} ile majör malformasyon riski ile korele olarak artmaktadır. Aşikar diyabetin aksine gestasyonel diyabetli gebe fetüslerinde konjenital anomali oranı artmamıştır[8].

2.1.4.5 Polihidroamnios

Polihidroamnios üçüncü trimesterde amniyotik sıvı indeksinin (AFI) 24cm'den fazla olması olarak tanımlanır [7]. Diyabet ile komplike gebeliklerde polihidroamnios riski yüksektir. Ayrıca bu hastalarda amnion sıvı miktarının, amniyotik sıvı glukoz seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [24].

2.1.4.6 Neonatal Etkiler

Hipoglisemi: GDM'li bir annenin yenidoğanında görülen en yaygın metabolik bozukluklarından biri hipoglisemidir. Maternal hiperglisemiye yanıt olarak oluşan hiperinsülinemi nedeni ile oluşur.

Hiperbilirubinemi ve polisitemi: Makrozomide; yenidoğanlar, artan eritropoeze ve nihayetinde polisitemiye neden olan yüksek oksijen ihtiyacına sahiptir. Bu nedenle, bu hücreler parçalandığında, bilirubin artarak yenidoğan sarılığına neden olur [23].

Hiperkalsemi: Yenidoğanda toplam serum kalsiyum konsantrasyonun >8 mg/ dL olması olarak tanımlanır. Diyabetik anne bebeklerinde potansiyel metabolik bozukluklardan biridir [25].

2.1.5 Fetal Kardiyak Komplikasyonlar

Maternal DM, normal gebeliklere göre perinatal mortalite ve morbiditeyi beş kat artırır. Diyabetik anne bebeklerinin yaklaşık % 5-8'inde önemli konjenital anomali görülmektedir [26]. Hiperglisemi özellikle kardiyovasküler sistem gelişimini çok erken dönemde etkileyerek teratojenik etki gösterir.

Maternal hiperglisemik bozukluklar, fetal kardiyak ve vasküler yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir [27]. Diyabetik anne bebeklerinde görülen konjenital kalp defektleri bu etkiyi açıklamaktadır. Fetal büyüme, insülin bağlayıcı hücre reseptörleri tarafından kontrol edilir. Fetal hiperinsülinemi, fetal kalpte miyokardiyal protein, glikojen ve yağ sentezini artırarak miyokardiyal hücrelerde hiperplazi ve hipertrofiye yol açmaktadır. Fetüslerde artmış ventriküler duvar kalınlığı değişen metabolik ortam ve fetal hiperinsülinemiye bağlanmıştır[28]. İnsülin bağlayıcı reseptörlerin sayısı özellikle interventriküler septumda (IVS) daha yoğundur. Bundan dolayı diyabetik anne bebeklerinde interventriküler septum hipertrofisi ve sol ventrikül hipertrofisi sık görülmektedir [29]. Septal hipertrofi, prevalansı üçüncü trimesterde daha fazladır. Bu fetüslerde miyokardiyal hipertrofiye bağlı diyastolik disfonksiyon sıktır. Ayrıca

hipergliseminin artan serbest oksijen radikallerine bağlı diyabetik embriyopati için zemin hazırladığını gösteren çalışmalar mevcuttur [30]. Yapılan hayvan çalışmalarında fetal kardiyak hipertrofinin etiyolojisi olarak insülin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2'nin düzensizliği, yüksek kollajen sentezi, profibroz ve apoptozis dengesindeki bozukluk sorumlu tutulmuştur [31].

GDM'li kadınlarda iyi bir glisemik kontrol fetal kardiyak değişiklik riskini azaltmaktadır [32]. Kardiyak tutulum şiddeti glisemik kontrol ve fetal insülin miktarı ile ilişklidir. Fetal 2D ultrasonografi (USG) ve pulsed wave Doppler, mükemmel bir tarama ve değerlendirme aracıdır. Gebelik sırasında fetal kardiyak anatomi ve fonksiyonun değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılır [33].

2.1.6 Takip ve Tedavi

GDM'de tedavi ve takip stratejileri ile LGA, omuz distosisi ve maternal komplikasyon riski azalmaktadır. Bu nedenle uygun tedavi ve takip büyük önem taşır. Diyabet ile komplike gebeliklerde maternal kapiller glikoz için glisemik hedefler sabah açlık ≤ 95 mg / dL (5.3 mmol / L) , preprandiyal açlık ≤100 mg / dL(5.6 mmol / L), 1. saat postprandiyal ≤ 140 mg / dL (7,8 mmol / L) 2. saat postprandiyal ≤ 120 mg / dL (6.7 mmol / L) olarak belirlenmiştir.

Yaşam tarzı değişikliği, gestasyonel diyabetes mellitus yönetiminin temel bir bileşenidir ve birçok kadının tedavisi için yeterli olabilir. Glisemik hedeflere ulaşmak için gerekirse insülin eklenmelidir [34]. İnsülin, gestasyonel diyabetes mellitusta hiperglisemiyi tedavi etmek için tercih edilen ilaçtır. Metforrmin ve gliburid plasental geçişinden dolayı birinci basamak ajanlar olarak kullanılmamalıdır[35, 36].

Birçok randomize kontrollü çalışma, GDM riskinin, özellikle ilk trimester veya ikinci trimesterin başlarında diyet, egzersiz ve yaşam tarzı danışmanlığı ile azaltılabileceğini göstermektedir [37, 38]. GDM'li kadınlar genellikle önceden teşhis edilmemiş prediyabet, tip 2 diyabet, hatta tip 1 diyabete sahip olduğundan, doğum sonrası 4-12. haftada 75 g OGTT ile kalıcı diyabet veya prediyabet açısından test edilmelidir [39].

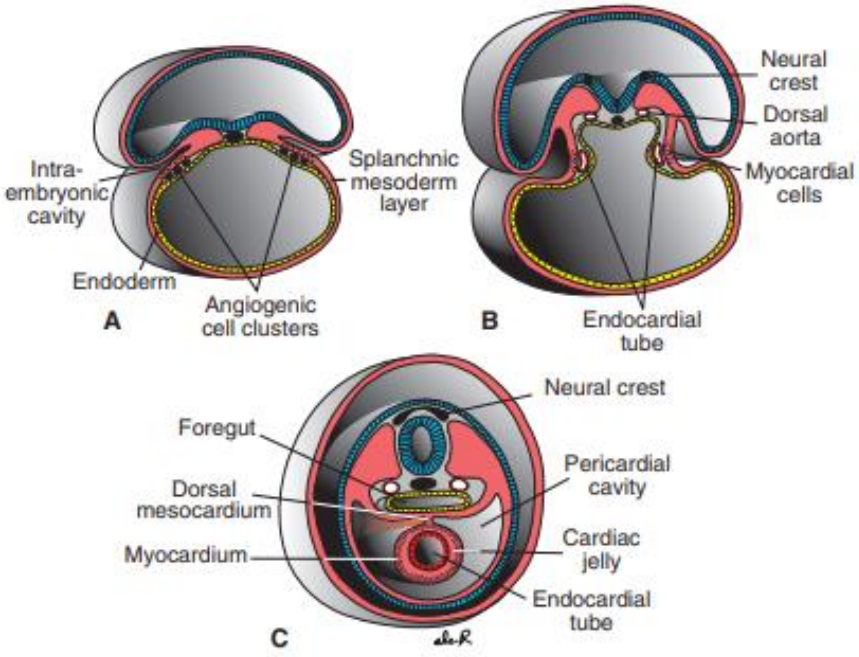
GDM'li kadınlarda doğumdan sonra 15-25 yıl içerisinde % 50-70 oranında aşikar diyabet gelişme riski olduğu gösterilmiştir [40]. Kan şekeri regüle GDM'li kadınlarda 39 0/7 ila 39 6/7 haftada doğum önerilmektedir [7].

2.2 Fetal Kardiyovasküler Sistem Gelişimi

Kardiyovasküler sistemde oluşabilecek defektleri anlamak için öncelikli olarak morfolojik ve fizyolojik gelişimin normal paternini bilmek gereklidir.

2.2.1 Kalbin Embriyolojik Gelişimi

Kardiyovasküler sistem, embriyoda fonksiyon gösteren ilk sistemdir. Kalp 22-23. gününde atmaya başlar. Kan akımı 4. haftada başlar ve Doppler USG ile gösterilebilir. Kalp gelişiminin ilk belirtisi üçüncü haftada, anjioblastik kordonların belirmesidir. Bu kordonlar kanalize olarak endokardiyal kalp tüplerini oluşturur. Oluşmuş olan iki endokardiyal kalp tüpü, orta hatta doğru göç ederek burada birleşirler. Medial duvarların birleşmesi sefalo-kaudal eksende gerçekleşir, böylece düz bir boru şeklinde primitif kalp tüpü ortaya çıkar(Şekil 1)[41].



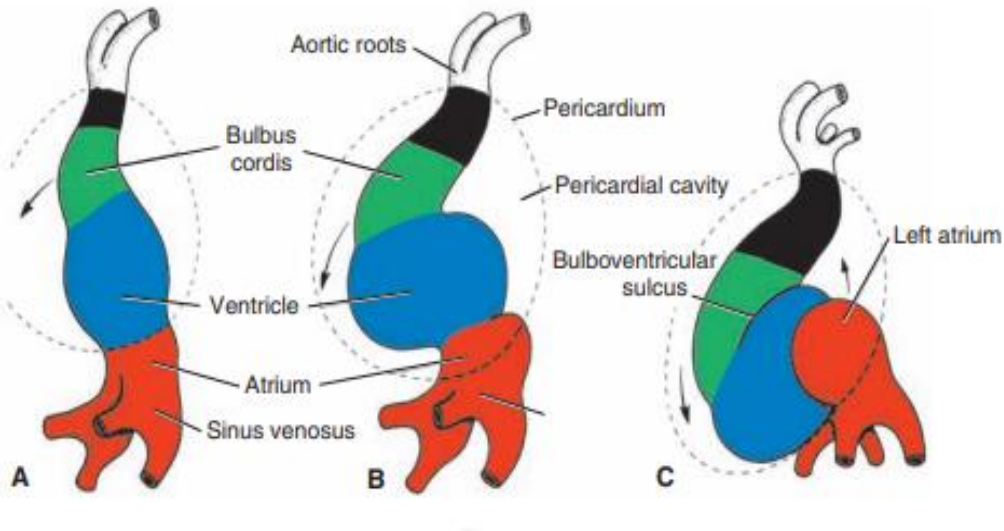
Şekil 1. Kalp tüpünün oluşumu ve komşu yapılar. A: Erken presomit embriyo (17 günlük) B: Geç presomit embriyo (18 günlük) C: Sekiz somitli dönem (22 günlük)

Kalp tüpleri birleşince, embriyonik kalbin dış tabakası-primordium myocardiale- perikardial coelum'u saran splanknik mezodermden oluşur. Endoteliyal tüp, kalbin iç endotelyal örtüsünü yapar. Primordium myocardiale kalbin kas duvarını oluşturur. Epicardium ise sinüs venosus'un dış yüzünden köken alan ve myokardiumun üzerine dağılan mezoteliyal hücrelerden farklanır. Primitif kalp tüpüne kaudal olarak vitelloumblikal venler ve kranial olarak dorsal aorta ile faringeal arklar tutunmuştur.

Presomit embriyoda, prekordal tabakanın ventralinde perikardiyak boşluğun komşuluğunda bulunan kardiyojenik alan, santral sinir sisteminin hızlı gelişimi sonunda transvers aksı üzerinde 180° rotasyon yaparak buccofaringeal membranın kaudalinde, önbarsağın ventraline yerleşir.

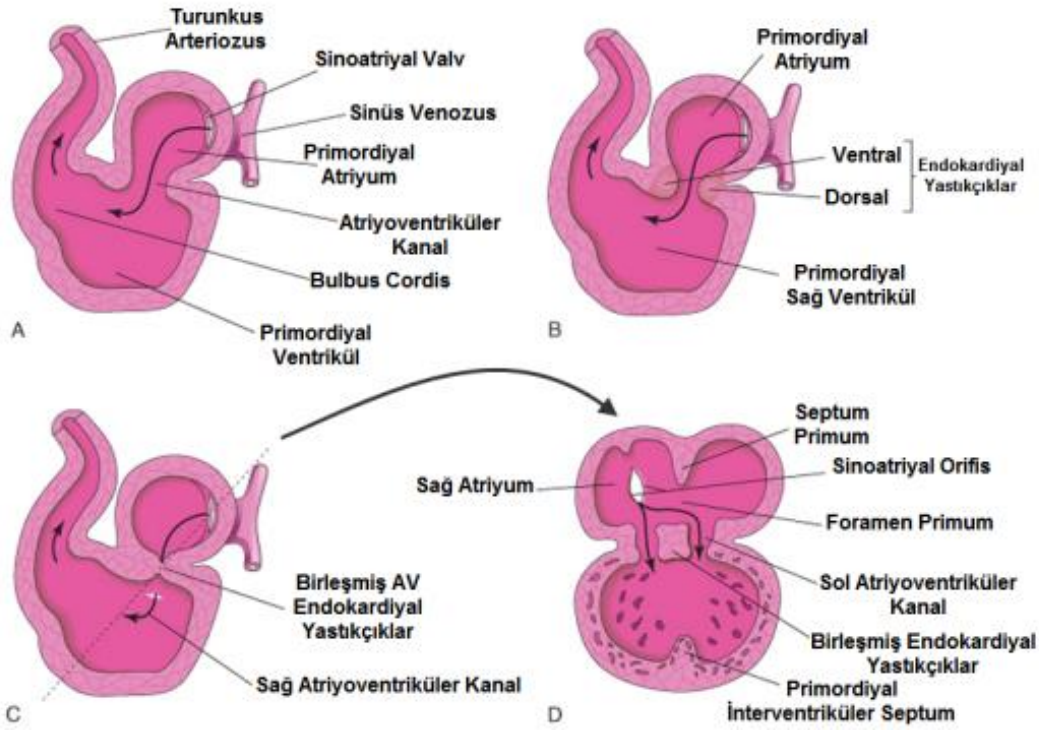
Bunun ardından tübüler kalp uzar genişlemeler ve daralmalar oluşarak truncus arteriosus, bulbus cordis, ventrikül, atriyum ve sinüs venosusu oluşturur.

Primitif kalp tüpü peristaltik hareketler gösterir; tüpün büyümesiyle birlikte sağa ve öne doğru kendi üzerine katlanır ve daha sonra atriyumlar, ventriküller ve çıkış yollarını oluşturmak üzere kıvrılır [42]. Primordial kalp büküldükçe, atrium ve sinüs venosus; truncus arteriosus, bulbus cordis ile ventriküllerin dorsalinde uzanır (Şekil 2) [25]. Kardiak loop formasyonu 28. günde tamamlanır. Truncus arteriosus'un kranial ucunda aorta arkuslarının çıktığı aort kesesi bulunur. Kalp tüpünün en kaudal kısmında bulunan sinus venosus'a; koryondan umblikal, vitellus kesesinden vitellin ve embriyodan ana kardinal venler açılır.



Şekil 2. Kardiyak loop formasyonu A)22.gün B)23.gün c)24.gün

Canalis atrioventricularis'in bölmelenmesi; yani primordium atriale ve primordium ventriculare oluşumu dördüncü haftanın ortalarında başlar. Dördüncü haftanın sonlarına doğru, endokardial yastıklar atrioventriküler(AV) duvarın dorsal ve ventralinde oluşur. AV endokardial yastıklar birbirine yaklaşır ve birleşir. AV kanal ise; sağ ve sol AV kanal olarak ayrılır (Şekil 3).



Şekil 3. Kardiak loop segmentasyonu

2.2.1.1 Atrial Septasyon

Dördüncü haftanın sonundan başlayarak primordium atriale, septum primum ve septum sekundum oluşumuyla sağ ve sol atrium olarak bölünür.

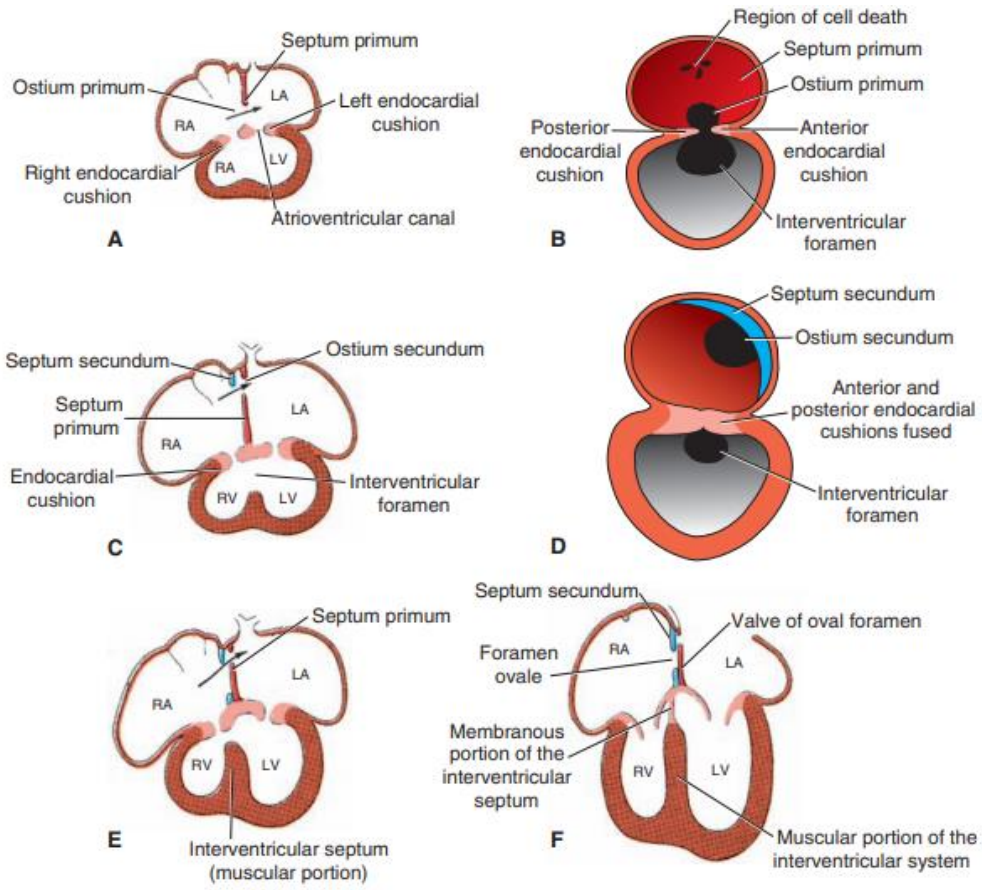
İlk gelişen septum primumdur ve 28. günde ilkel atriumun dorsokraniyal duvarından , endokardiyal yastıklara doğru büyüyen ince yarım ay şeklinde bir membrandır. Yarım ay şeklindeki bu membranın serbest kenarıyla endokard yastıkları arasında önce foramen primum denilen bir delik vardır. Membran, endokard yastıkları ile birleştiğinde foramen primum kapanır. Tam bu delik kapanırken, septumun dorsosefalik kısmında programlı hücre ölümüyle küçük bir orifis oluşur. Bu orifis büyüyerek foramen sekundumu oluşturur. Septum sekundum yarımay biçiminde musküler membrandır, atriumun ventrokraniyal duvarından septum primum'un hemen sağından gelişir.

Foramen ovale septum sekundumun, atriumlar arasında tam olmayan bir bölmelenme oluşturması ile meydana gelir. Doğumdan sonra foramen ovale normal olarak kapanır ve foramen ovale'nin kapağı septum primum ile birleşir (Şekil 4).

2.2.1.2 Ventriküllerin Gelişimi

Ventriküler septum oluşması daha komplekstir ve farklı konumsal kardiyak bölge septumlarının birleşmesinden oluşur. Her iki primitif ventrikül içinde divertrikülasyon ve trabekülasyon sonrasında primitif interventriküler septum ortaya çıkmaya başlar. Ventrikül duvarından göç eden hücrelerden oluşan bu septum, atriyoventriküler yastıkçıklara doğru hareket ederek ventrikülleri ikiye böler. 7. haftaya kadar atriyoventriküler kanalı bölen endokard yastıkları ile ventrikülleri ayıran musküler çıkıntı arasında bir delik vardır. Böylece sağ ve sol ventriküller arası delikten geçiş vardır. Birleşmiş endokard yastıklarının sağ tarafından bir doku uzantısı interventriküler septumun membranöz kısmını meydana getirir. Bu kısım aortikopulmoner septum ve interventriküler septumun

müsküler kısmı ile birleşir. 7. hafta sonunda ventriküller arası delik böylece kapanır. Aort ve pulmoner trunkus delikleri etrafında oluşan semilunar kapakların gelişimi 9. Haftada tamamlanır.



Şekil 4. Atrial Septasyon A.30.gün(6 mm) B. 30.gün sağdan görünümü C.33.gün(9 mm) D. 33.gün sağdan görünümü E. 37.Gün(14 mm) F.Yenidoğan dönemi

2.3 Fetal Kardiyak Ultrasonografi

İlk trimesterden itibaren transvajinal veya transabdominal USG kullanılarak fetal kalbe ait değerlendirmeler yapılabilmektedir. Obstetrik USG'de

kullanılan transducerlar ile 6 Mhz'te aksiyel planda 50 µm, lateral planda ise 100 µm'den daha küçük detaylar incelenebilmektedir. Bu şekilde fetal kalp ile ilgili hem morfolojik hem de fizyolojik değerlendirme yapılabilmekte ve veriler elde edilebilmektedir.

Fetal kalp değerlendirilirken cihaz ayarlarında yüksek çerçeve hızı (frame rate), artmış zıtlık (kontrast) ve yüksek çözünürlüğe dikkat edilmelidir [43]. Büyütme kalp ekranın 1/3 ile 1/2'sini dolduracak şekilde ayarlanmalıdır. Geri sarma özelliği normal kalp yapılarının gerçek zamanlı incelenmesine, kapak hareketlerinin değerlendirilmesine yardımcı olabilir. Fetal kalp değerlendirilmesi hem dört oda görüntüsünü, hem de çıkış yollarını içermelidir [44].

Dört oda görüntüsünde kalbin situsunun belirlenmesi için öncelikle fetusun sağ ve sol taraflarının saptanması gerekir. Mide ve kalbin sol tarafta olduğundan ve kalbin fetal toraks alanının 1/3'ünden fazla yer kaplamadığından emin olunması gerekmektedir. Kalbin uzun aksı yaklaşık 45°±20° (2 SD) açıyla solu gösterir [43, 45] (Şekil 5).

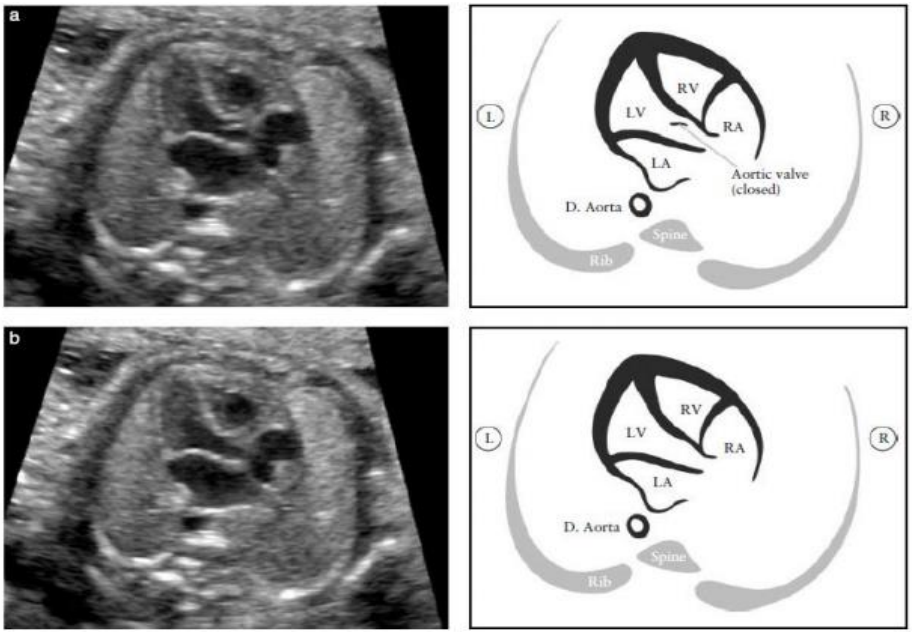


Şekil 5. Kalbin aksı ve yerleşimi: Kalbin büyük kısmı soldadır (L). Kalbin apeksi göğüs kafesinin ön-arka aksına göre 45°±20° açıyla solu gösterir.

Muayene sırasında fetusun standart karın çevresi seviyesi kesitinden başına doğru prob kaydırılarak görüntüler elde edilir [46]. Normalde her iki atrium eşit büyüklüktedir ve foramen ovale kapağı sol atriuma doğru açılmalıdır. Pulmoner venler sıklıkla sol atriuma girerken görülürler. Eğer teknik olarak da mümkünse en azından bu venlerin ikisi görüntülenmelidir. Moderatör bant, sağ ventrikül boyunca uzanır ve apekse yakın belirginleşir. Her iki ventrikül benzer büyüklükte ve iki ayrı atrioventriküler kapağın serbestçe hareket ettiği izlenmelidir.

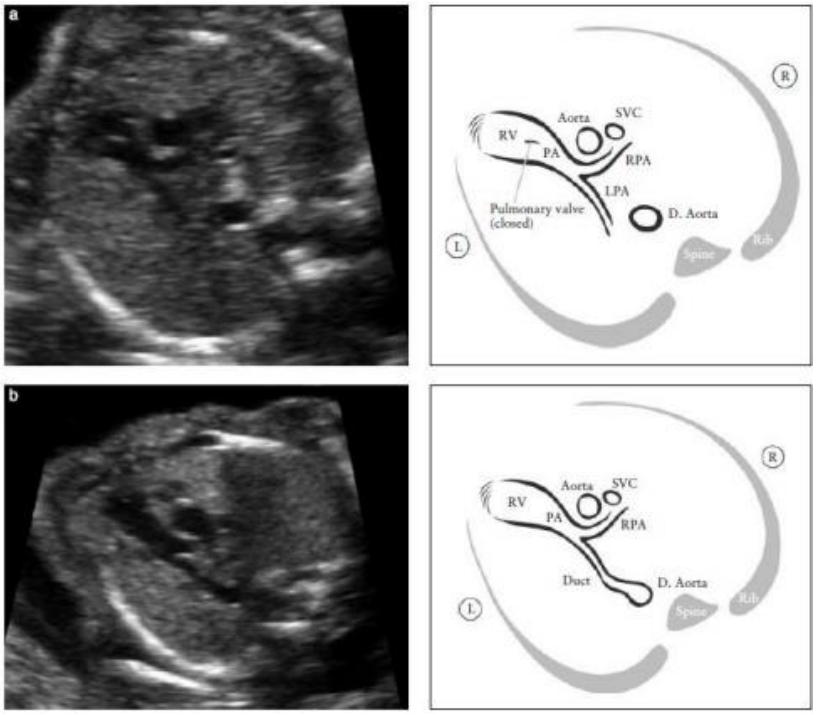
Fetusun sol ve sağ ventriküllerinin çıkış yollarının (LVOT ve RVOT) muayenesinde en azından büyük damarların yaklaşık olarak eşit boyutta olduğu ve doğru ventrikülden, doğru açıyla çıktıktan sonra birbirlerini çaprazladıkları görülmelidir. İlave kesitsel görüntüler büyük damarların ve çevrelerindeki yapıların farklı özelliklerini gösterirler. Bunlar sürekli süpürme tekniğiyle RVOT'dan başlayarak üç damar (3V) ve üç damar trakea (3VT) kesitlerini kapsar. LVOT görüntüsünün elde edilmesiyle sol ventrikülden büyük damar çıkışı ortaya konulmuş olur.

İnterventriküler septum ile aortanın, ön duvarı arasındaki devamlılık gösterilmelidir(Şekil 6)[43]. Aort kapağı serbestçe hareket etmeli ve kalınlaşma göstermemelidir.



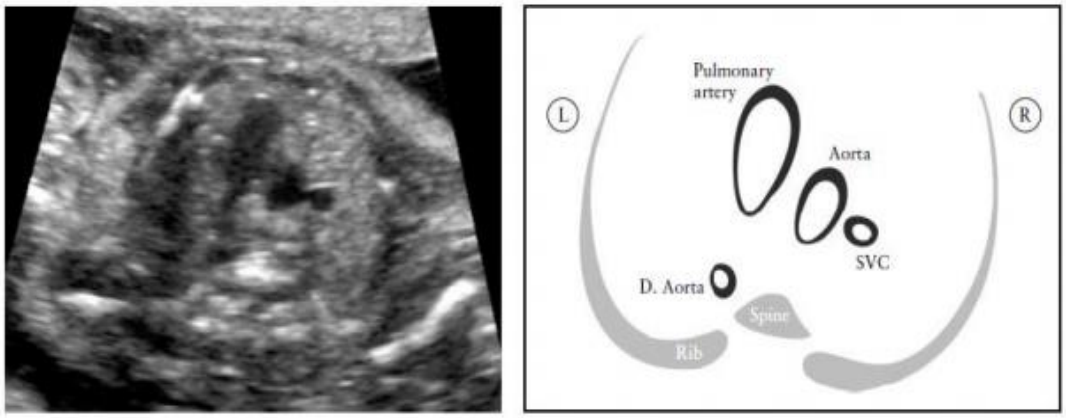
Şekil 6. Sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) görüntüsü. Aorta kapağı kapalı (a) ve açık (b) olarak izlenmektedir.

RVOT görüntüsünün elde edilmesiyle pulmoner arter çıkışı elde edilir. Pulmoner arter çıkışı sonrasında sola ve çıkan aortanın daha arkasına doğru yönelir. Pulmoner arter doğum öncesi dönemde aortaya göre hafifçe daha geniştir. Kökünün hemen üzerinde neredeyse dik bir açıyla çıkan aortayı çaprazlar. Pulmoner arterden önce sağ, hemen ardından sol dalı ayrılır(Şekil 7)[43].



Şekil 7. Sağ ventrikül çıkış yolu (RVOT) görüntüsü

Rutin kardiyak değerlendirme sırasında üç damar (3V) ve üç damar trakea (3VT) görüntüsü elde edilmelidir. Damar sayısı, boyutları ve dizilimleri değerlendirilmelidir. Soldan sağa doğru damarlar pulmoner arter, aorta ve vena cava superiordur. Pulmoner arter en öndeki, vena cava superior ise en arkadaki damardır. Genişlikleri karşılaştırıldığında soldan sağa doğru çapların azaldığı görülür (Şekil 8)[43].



Şekil 8. Üç damar (3V) görüntüsü

2.3.1 Kardiyak Ölçümlerin Değerlendirilmesi

Fetal ekokardiyografinin ilk zamanlarından itibaren çeşitli biyometrik kardiyak boyutlar ölçülmüş ve referans aralıkları bildirilmiştir. Fetal ekokardiyografide kardiyak ölçümlerin rutin olarak gerekli olmadığı genel olarak kabul görmektedir, ancak bazen kardiyak ölçümler beklenen değerlere kıyasla bulguların yorumlanmasına yardımcı olabilmektedir [47]. Mevcut kılavuzlara göre kalp yapılarının niteliksel değerlendirilmesi, standart prosedürler kullanılarak yapılan anatomik ölçümlere dayanmaktadır[48]. Kardiyak bir yapının kantitatif değerlendirilmesi; bazı kardiyak lezyonların ciddiyetinin yorumlanmasını ve gebeliğin seyri boyunca karşılaştırılmasını mümkün kılar [47]. Anormal bir kardiyak yapıdan şüphenildiği zaman, normal aralıklarla karşılaştırma yapmak için ölçümler yapılmalıdır. Araştırmalar kalp yapılarının boyutunu ,gelişimi değerlendirmek ve sonuçların yorumlanması için adet yaşına dayalı normal yüzdelik aralıkları belirlemiştir [49]. Ancak bu yaklaşım, intrauterin gelişme geriliği veya makrozomik fetüslerde ölçümlerin yorumlamasında zorluklar ortaya

çıkarmaktadır. Bu nedenle parametrelerin yorumlanması için ölçümlerin standartlaştırılması önerilmiştir[50]. Fetal biyometrik ölçümlerden sıklıkla femur uzunluğu ya da bipariyetal çap, kardiyak ölçümlerin korelasyonu için kullanılmaktadır [51]. Literatürde kardiyak biyometrik ölçümler referans aralıkları açısından değişiklik göstermektedir. Anormal ölçümler sıklıkla 5.persentilden düşük veya 95. persentilden yüksek olması olarak tanımlanır. Ancak takipte karşılaştırma amacıyla kardiyak biyometrinin daha hassas tanımlanması istenir [47]. Bu amaçla gestasyonel yaşın etkisini elimine etmek için Z skorları kullanılmaya başlanmıştır.

Kardiyak ölçümlerin değerlendirilmesinde 1963 yılında Horacio J.A. Rimoldi tarafından önerilen Z skoru, bir ölçümün referans popülasyonun ortalamasının üstünde veya altındaki standart sapma sayısıdır. Z skoru, ölçülen değer ve beklenen gestasyonel yaşın ortalama değerinin farkı olarak hesaplanır ve sonuç SD'ye bölünür. Negatif bir Z skoru ortalamadan küçük bir ölçüm anlamına gelirken tam tersi pozitif bir Z skoru ortalamadan büyük bir ölçümü ifade etmektedir.

Z-skorunun kullanımı, alt grup karşılaştırmasına izin vererek araştırma analizinde yarar sağlar. Gestasyonel haftaya bağlı olarak fetal kalp yapılarının boyutunu ve gelişimini değerlendirmek için kullanılan Z skoru, araştırmacılara kantitatif veriler sağlamaktadır. Kalbin morfolojik değerlendirmesinde iki boyutlu transabdominal USG kullanılarak kardiyak boyutlar ölçülür (Şekil 9) [52]. Bu ölçümler kullanılarak fetal kalp boyutları için Z skorları geliştirilir. 2005 yılında Schneider ve ark. sadece gebelik yaşına göre değil, aynı zamanda kardiyak olmayan fetal biyometrik parametrelere (bipariyetal çap ve femur uzunluğu) dayalı olarak rapor edilen referans aralıkları ve Z-skorları

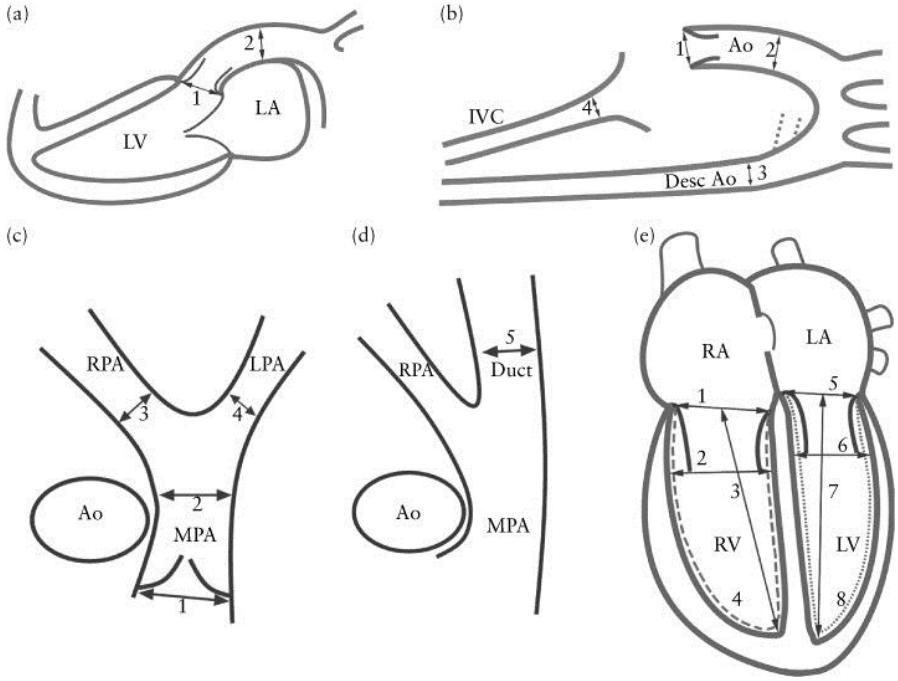
belirlemiştir [52]. Klinik uygulamada, Z skor referansları yalnızca fetal kardiyak yapısal anormalliklerin taranması [53] ve teşhisinde değil, aynı zamanda postnatal sonuçları ve tedavi stratejilerini belirlemek için kullanılır [54].

2.3.2 Kardiyak Morfometrinin Değerlendirilmesi

Kardiyak morfoloji, konjenital kardiyak malformasyonların anatomik, anjiyografik ve ekokardiyografik değerlendirmenin temelini oluşturur. Normal kalbin morfolojisini ve konjenital kardiyak malformasyonları bilmek fetal kardiyak değerlendirme için en önemli unsurdur. Geçtiğimiz yıllarda yapılan çalışmalar, sadece bebeklerde ve çocuklarda doğru tanı koymaya değil, aynı zamanda prenatal dönemde kardiyak sorunların tespitine olanak tanıyan tanı tekniklerinin geliştirilmesine odaklanmıştır [55]. İki boyutlu (2D) ekokardiyografi prenatal ve postnatal dönemde kardiyak yapıları değerlendirmek için en pratik noninvaziv yöntemlerden biridir. Fetal ekokardiyografinin yaygın kullanımı, normal fetal kalbin farklı segmentlerinin morfometrik değerlenlendirilmesine ve patolojik olanı ayırt etmeye olanak tanımıştır [56].

Kardiyak morfometrinin değerlendirilmesinde dikkat edilmesi gereken bazı parametreler mevcuttur. Buna göre; büyük damarlar ve arter kapakları sistolde, atriyoventriküler kapaklar ve ventriküler boşluklar diyastolde ölçülür. Ölçümler iç kenardan iç kenara alınmalı, her boyut için en az iki tahmini boyut alınmalı ve hesaplamada ortalaması kullanılmalıdır. Kalbin sağ tarafında inferior vena kava, triküspit kapak, sağ ventrikül base-apex uzunluğu, sağ ventrikül diyastol sonu ölçümü, sağ ventrikül alanı, pulmoner kapak, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arterler ve duktus arteriosus; kalbin sol tarafında mitral kapak, sol ventrikül base-apex uzunluğu, sol ventrikül diyastol sonu ölçümü, sol

ventrikül alanı, aort kapağı, çıkan ve inen aort ölçümleri alınmalıdır. Kaydedilen fetal kardiyak ölçümlerden ; aort kapağı, çıkan aort, inen aort ve inferior vena kavanın ölçümleri sadece longitudinal eksen görüntüleri kullanılarak ölçülmelidir. Ana pulmoner arter ve dalları ya oblik kısa eksen görünümde ya da oblik transvers düzlemde ölçülmelidir. Duktus arteriosus, pulmoner arterden çıkması ile inen aorta girişi arasında, oblik kısa eksen görünümünde ölçülmelidir.



Şekil 9. Kalp yapılarının ve boyutlarının ölçüldüğü fetal kardiyak USG görüntüleri.

(a) Sol ventrikülün aort kapağını(1) ve çıkan aortu(2) gösteren uzun eksen görünümü. (b) Aort kapağını(1), çıkan aortu(2), inen aortu(3) ve inferior vena kavayı(4) gösteren arkus aort görünümü. (c) Pulmoner kapağı(1), ana(2), sağ(3) ve sol(4) pulmoner arterleri gösteren kısa eksen görünümü. (d) Pulmoner arter ve duktus arteriorusu gösteren kısa eksen görünümü(5). (e) Triküspit kapağı(1), sağ ventrikül EDD (2), sağ ventrikül base-apex uzunluğu(3), sağ ventrikül alanı

(kesikli çizgi)(4), mitral kapağı (5), sol ventrikül EDD (6), sol ventriküler base-apex uzunluğu (7) ve sol ventrikül alanı (kesikli çizgi) (8) gösteren dört kadran görünümü.

2.4 Fetal Doppler Değerlendirilmesi

Diyabet ile komplike gebeliklerde en iyi antepartum fetal iyilik halini saptama yöntemi konusunda bir fikir birliği yoktur. Fetal Doppler parametreleri olumsuz gebelik sonuçlarıyla önemli ölçüde ilişkilidir. Diyabet ile komplike gebeliklerde artan plasental anjiogenez sonucunda plasental yüzey alanı, kapiller damar uzunlukları ve dallanmaları artmıştır. Diyabetik annelerden alınan plasentalarda, hamile normoglisemik kadınlara göre kan damarlarının duvarları daha kalın ve çevresindeki mezenkim daha yoğun görünür. Hiperglisemi sonucunda görülen eritrosit deformasyonu ve hemoglobinin artan glikozilasyonu, kan viskozitesinde artışa neden olur [57]. Fetal hiperinsülinemi tarafından uyarılan aerobik metabolizma ile fetal oksijen talebi artar, ortaya çıkan rölatif plasental hipoksi, leptin, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü gibi proanjiyojenik ve büyüme faktörlerinin transkripsiyon sentezini uyarır. Bu etkiler nedeni ile hipergliseminin umbilikal arter (UA) pulsatilite indeksini (PI) etkilediğine dair çalışmalar mevcuttur. Üçüncü trimester UA PI değerinin gestasyonel diyabetik anne fetüslerinin doğum ağırlığı ile ilişkili olduğu ve makrozomik fetüslerde PI değerinin daha düşük olduğu bulunmuştur [58]. Duktus venosus ve MCA doppler değerlendirilmesinin diyabet ile komplike gebeliklerde olumsuz perinatal sonuçları öngörmede belirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağına dayalı birkaç çalışma yapılmış olup; bu konuda hala net bir görüş yoktur.

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmamız prospektif tasarlanmış olup, çalışma için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 462 karar no 25901600-604.01.01-18 sayılı etik kurul kararı ile onay alınmıştır ve etik kurul onay belgesi ekte sunulmuştur.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmaya; Ağustos 2020 – Ocak 2021 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri polikliniğine kontrol amacıyla başvuran hastalardan, 18-40 yaş arası, 34-37. gebelik haftasında gönüllü, tekil gebeliği olan, gestasyonel diyabeti olan ve olmayan 87 gebe dahil edilmiştir. Çoğul gebelikler, anöploidi veya intrauterin fetal enfeksiyon varlığı olan, fetal kardiyak veya nonkardiyak anomalisi olan, maternal kardiyovasküler hastalığı, kas hastalığı ve iskemi öyküsü mevcut gebeler, preeklampsi, eklampsi ve bilinen fetal intrauterin gelişme geriliği tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve çalışmanın herhangi bir aşamasında dışlama kriterleri gelişen hastalar, doğumu dış merkezde olan, çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmaya katılmak istemediğini belirten hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Tüm gruplardaki hastaların fetal biyometrik ölçümleri alındı. Doppler ve kardiyak morfolojik ultrason bulguları kaydedildi. Bunun için GE Voluson E10 Ultrasound Machine (GE Healtcare, Milwaukee, Wisconsin USA), Convex RAB6-D [2-7 MHz] ve Convex C1-5-D [2-5 MHz], propları kullanıldı. Maternal yaş, parite, gestasyonel hafta, APGAR skoru, bebek doğum kilosu, bebek cinsiyeti, yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kayıt altına alındı.

Gestasyonel yaş, son adet dönemi tarihinden itibaren hesaplanmıştır. Normal bir son adet dönemi, önceden oral kontraseptif kullanımı olmayan düzenli siklik adetler ölçü alınarak tanımlandı. Gestasyonel yaş birinci trimester ultrason taramasıyla doğrulandı. İlk trimesterdeki yaş tahmini baş-popo uzunluğu(CRL) ölçümüne dayanmaktadır [59].

GDM yönetimi hedef glikoz aralıklarına dayalıdır ve diyet yönetimi başarısız olduğunda insülin kullanılmıştır. Glisemik kontrol, evde kendi kendine ve günlük açlık ve yemek sonrası 1. Saatte kapiller kan şekeri seviyesi ölçümü için glikometre kullanılarak değerlendirilmiştir. Maternal kapiller glikoz için glisemik hedefler sabah açlık ≤ 95 mg / dL (5.3 mmol / L) , preprandial açlık≤ 100 (5.6 mmol / L), 1. saat postprandiyal ≤ 140 mg / dL (7,8 mmol / L) 2. saat postprandiyal ≤ 120 mg / dL (6.7 mmol / L) olarak belirlenmiştir. Gebelik sonucu ile ilgili veriler, hastane doğum kayıtlarından toplanmıştır. Hastaya çalışma nedeniyle ek invaziv girişim (kan alma) uygulanmamıştır.

3.2 Ultrasonografik Değerlendirme ve Hastaların Gruplandırılması

Hastalar 24-28. gebelik haftasında uygulanan OGTT sonucuna göre gestasyonel diyabeti olan ve gestasyonel diyabete sahip olmayan olarak gruplara ayrılmıştır. Hastaların tümünün 34 -37. gebelik haftasında yapılan ultrasonografik inceleme ile fetal morfolojik verileri alınmıştır. Aynı zamanda umblikal arter, orta serebral arter, duktus venosus Doppler ölçümleride kayıt altına alınmıştır. Morfolojik veriler B-mod görüntüleme ile alınmıştır.

Morfolojik verileri mitral ve triküspit kapak ölçümleri, sağ ve sol ventrikül diyastol sonu ölçümü (EDD), sağ ve sol ventrikül diyastolik longitudinal

uzunluğu (base-apex), sağ ve sol ventriküler alan, inferior vena kava, pulmoner kapak, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arterler ve duktus arteriosus, aort kapağı, çıkan ve inen aort ölçümleri, sistol ve diyastolde interventriküler septum kalınlığı, LV ve RV sferisite indeksi oluşturmaktadır.

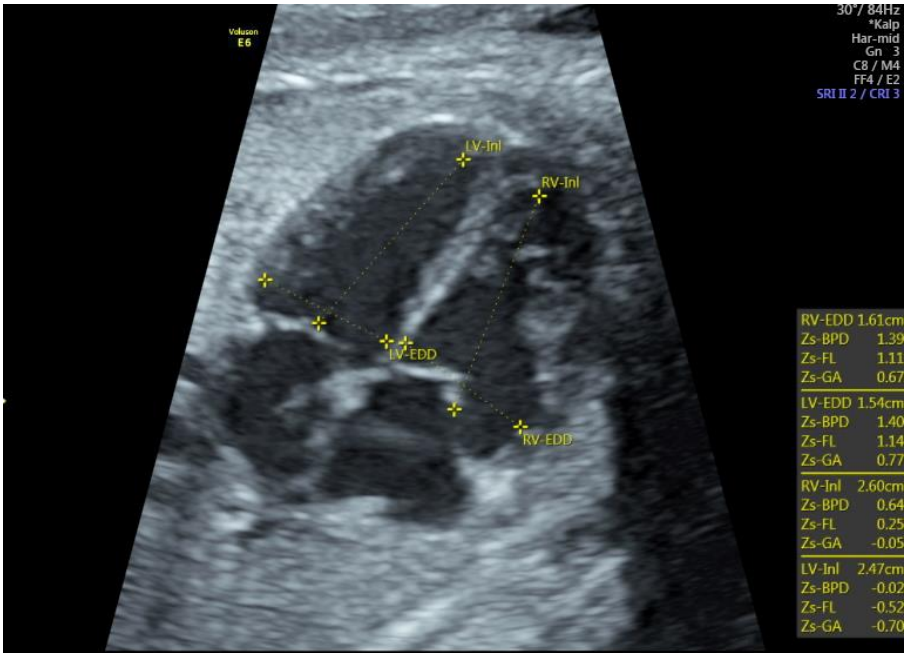
Çalışmamızda gestasyonel diyabete sahip ve gestasyonel diyabete sahip olmayan 34-37. gebelik haftasında 87 gebede, transabdominal USG'de fetüsün kardiyak morfometrik ölçümleri alınmıştır. Büyük damarlar ve arter kapakları sistolde, atriyoventriküler kapaklar ve ventriküler boşluklar diyastolde ölçüldü. Ölçümler iç kenardan iç kenara alındı. Sol ve sağ ventriküler base-apex boyutu, anülüs seviyesinin ortasından diyastol sonunda apikal endokardiyuma kadar ölçüldü (maksimal uzunluk)[60]. Mitral ve triküspit kapak çapı, diyastol sonunda ilgili atriyoventriküler kapak seviyesinden elde edildi [61] (Şekil 12). Sağ ve sol ventrikül diyastol sonu ölçümü (EDD) ilgili kapak seviyesinin altından yapıldı (Şekil 11).

RV ve LV alanı diyastol sonunda papiller kaslar dahil endokardiyal sınır izlenerek ölçüldü. Aort (Ao) ve pulmoner kapak çapı (iç kenardan iç kenara) sistol sonunda alındı. Duktus arteriosus, oblik kısa eksen görünümünde en geniş sistolik çap oluştuğunda ölçüldü. İnferior vena cava diyafram seviyesinde, asendan ve desendan aorta longitudinal eksende sistolde ölçüldü (Şekil 13). LV ve RV sferisite indeksi; EDD ve her bir ventrikül için end diyastolik longitudinal boyuta (base-apex) bölünerek elde edildi. PW Doppler tekniği, diyastolik ve sistolik fonksiyonun değerlendirilmesi için kullanılmıştır. Umblikal arter doppler ölçümleri serbest korddan, insonasyon açısı <30 derece, fetal solunum olmadığında alındı. Umblikal arter S/D ve PI değerleri kaydedildi. MCA doppler ölçümü, talamus ve sfenoid kemik kanatlarının görüldüğü aksiyal kesitte Willis

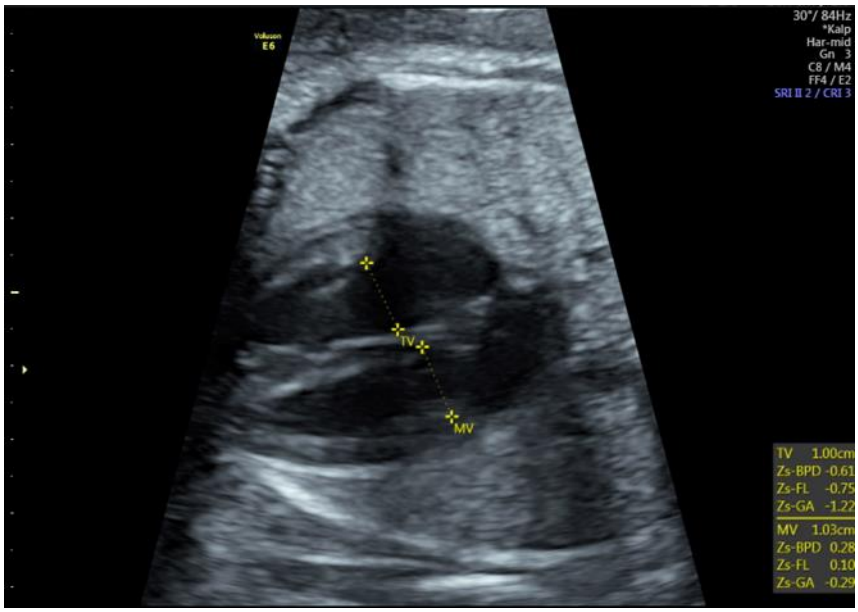
poligonu izlendikten sonra proksimal üçte birlik kısmından insonasyon açısı 0'a yakın olacak şekilde kaydedildi (Şekil 10). Duktus venozus doppler ölçümü, 2D görüntülemede vena umblicalis'in batın içindeki kısmıyla v. cava inferior'un sol tarafı arasındaki bağlantının görülmesiyle damar yeri saptandıktan sonra kaydedildi. Ventriküler duvar kalınlığı ve İVS ölçümü gebelik yaşı ortalamasının 2SD üzerinde olduğunda kardiyak hipertrofi lehine değerlendirilmiştir.



Şekil 10. MCA Doppler ölçümü

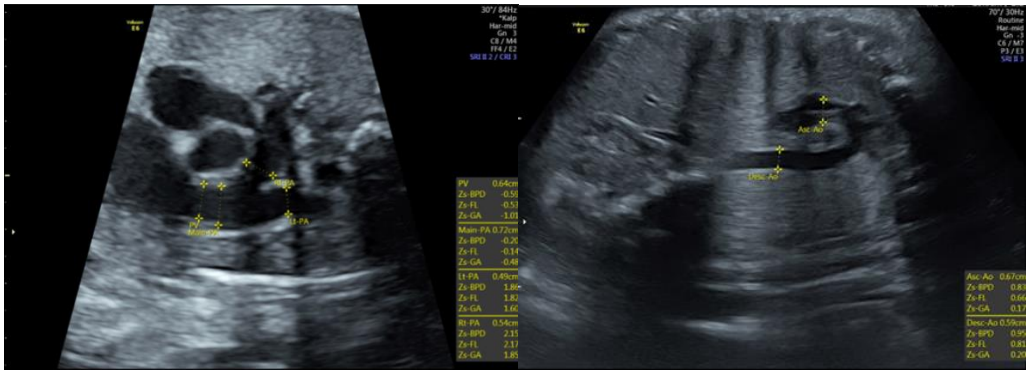


Şekil 11. Fetal kardiyak dört kadran kesitinde sağ ve sol ventrikül EDD (end diastolic diameter), sağ ve sol ventrikül base-apex ölçümleri



Şekil 12. Fetal kardiyak dört kadran kesitinde atriyoventriküler kapak (Triküspit ve Mitral) ölçümleri

A B



Şekil 13. A) Pulmoner kapak, ana, sağ ve sol pulmoner arterleri gösteren kısa eksen görünümü B) Asendan ve desendan aortayı gösteren arkus aorta görünümü

3.3 İstatiksel Analiz

Çalışmanın power analizi G.power.3.0.10. programı ile hesaplanmıştır. Effect size *(d)=0,76* alfa error=0,05 kabul edilerek hesaplanan power %94 olarak bulunmuştur. Verilerin değerlendirilmesi, SPSS for Windows 22.0, (Statistical Package of Social Science) paket programı kullanılarak istatistiksel olarak analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler hasta sayısı, yüzde ve normal dağılıma uyan sayısal veriler için ortalama ± standart sapma , normal dağılıma uymayan sayısal veriler için medyan ve çeyrekler açıklığı değerleri olarak sunulmuştur. Örnekleme alacağımız sürekli sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntem olarak Kologorov-Smirnov testi kullanlarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson'un korelasyon testi ve karşılaştırma için Ki-kare veya Fisherin kesin sonuçlu olasılık testi kullanılarak değerlendirildi. Bağımsız iki grup arasında normal dağıldığı belirlenen değişkenler, Indipendent samples t-test ile normal dağılım göstermediği belirlenen tüm parametreler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştur. Bağımsız üç grup arasında normal dağıldığı belirlenen

değişkenler, One-Way ANOVA testi ile normal dağılım göstermediği belirlenen tüm parametreler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştur. Üç bağımsız grup arasında anlamlı farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek üzere post hoc analiz yapılmıştır. Varyansların homojen dağılıp dağılmadığı Levene testi ile belirlenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre verilerin istatistiksel anlamlılık değeri $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir. Tüm çoklu karşılaştırmalarda Tip I hatayı kontrol edebilmek için Bonferroni düzeltmesi yapılmıştır.

4. BULGULAR

Araştırmaya toplam 87 hasta dahil edilmiştir. Bunların 22 tanesi diyet ile regüle GDM, 24 tanesi insülin ile regüle GDM ve 41 tanesi kontrol hasta grubunu oluşturmaktadır. Ortalama yaş kontrol grubunda 31,1±3,12, diyet ile regüle GDM grubunda 31,27±5,23, insülin ile regüle GDM grubunda 31,92±5,3 idi (p=0,764). Grupların median gravida sayıları kontrol grubunda 2 (min 1, max 4), diyet ile regüle GDM grubunda 2 (min 1 ,max4) ve insülin ile regüle GDM grubunda 2 (min1 ,max6) idi ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p=0,064).

Grupların çalışma amaçlı USG ile fetal kardiyak morfometri değerlendirilmesindeki gestasyonel haftalarının median değerleri kontrol grubunda 35,1 (min34, max37) , diyet ile regüle GDM grubunda 35,6 (min33,4 , max37) ve insülin ile regüle GDM grubunda 34,4 (min34, max37) idi (p=0,464)

Sezaryen ile doğum kontrol grubunda 15 (%33,3), diyet ile regüle GDM grubunda 14 (%63,6) ve insülin ile regüle GDM grubunda 16 (%66,7) idi ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,028). Bu anlamlı fark özellikle kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu arasında (p=0,042) ve kontrol grubu ile insülinle regüle GDM grubu arasında (p=0,020) izlenmiştir. C/S oranları arasında diyet ile regüle ve insülin ile regüle GDM grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,838).

C/S endikasyonları kontrol grubunda; elektif (%33,3), mükerrer (%46,7) , CPD (%13,3) ve makrozomi (%6,7) , diyet ile regüle GDM grubunda; elektif (%28,6) , mükerrer (%35,7) , akut fetal distres (%7,1) , kord prolapsusu (%7,1) ,

makrozomi (%21,4), insülin ile regüle GDM grubunda; elektif (%18,7), mükerrer (%56,2), akut fetal distres (%12,5), geçirilmiş uterin cerrahi (%6,3) , prezentasyon anomalisi (%6,3) olarak belirlenmiştir.

Hastaların 24-28. gestasyonel haftalar arasında bakılan HbA_{1c} düzeyleri kontrol grubunda % 4,85±0,26 , diyet ile regüle GDM grubunda %5,23±0,43 ve insülin ile regüle GDM grubunda %5,32±0,39 olarak belirlenmiş ve gruplar arasında istatiksel olarak ileri bir derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (p=<0,001) . HbA_{1c} düzeyine gruplar arası değerlendirme yapıldığında ise kontrol grubu ile diyetle regüle GDM grubu arasında (p=0,002) ve kontrol grubu ile insülin ile regüle GDM grubu arasında anlamlı bir fark saptanmış (p=<0,001) fakat diyet ile regüle ve insülin ile regüle GDM grupları arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,750) .

Grupların ortalama doğum haftaları kontrol grubunda 38,4±1,07, diyet ile regüle GDM grubunda 38,11±1,07 ve insülin ile regüle GDM grubunda 37,5±1,11 olup gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark izlenmemiştir (p=0,004). Kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu arasında doğum haftaları açısında istatiksel olarak anlamlı fark (p=0,003) izlenmesine rağmen kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu arasında(p=0,474) ve diyet ve insülin ile regüle GDM grubu arasında(p=0,139) anlamlı fark izlenmemiştir.

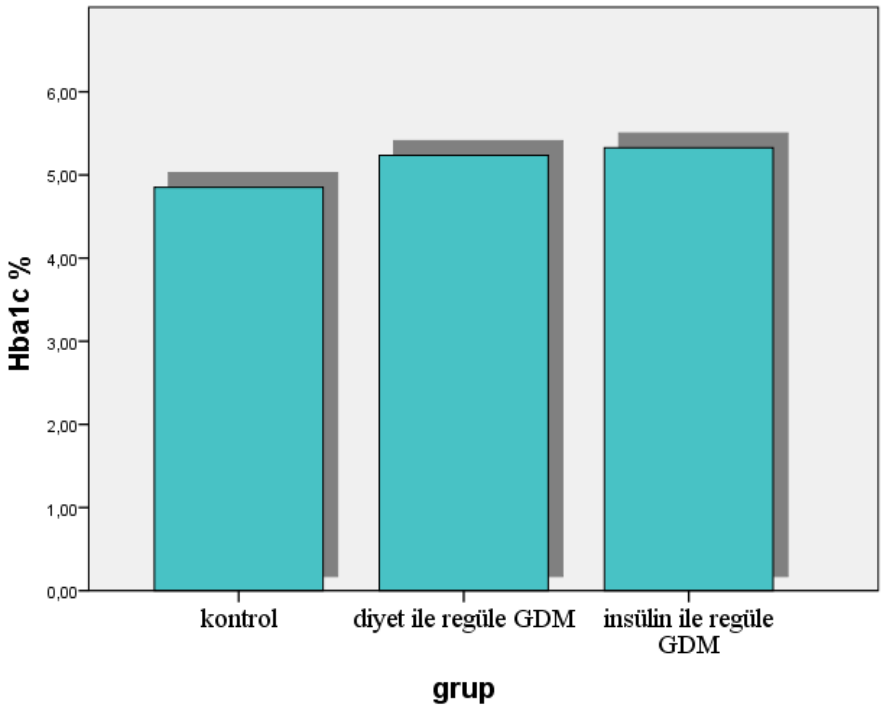
Grupların median doğum ağırlıkları sırasıyla kontrol grubunda 3150 gr (min 2575 gr, max 4075 gr) ,diyet ile regüle GDM grubunda 3170 gr (min 2510 gr ,max 4626 gr) ve insülin ile regüle GDM grubunda 3105 gr (min 2405 gr ,max 3700 gr) olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p =0,227).

Yenidoğanların 1. dk APGAR skoru median değerleri, kontrol grubunda 9 (min 6, max9), diyet ile regüle GDM grubunda 9 (min 7, max9) ve insülin ile regüle GDM grubunda 9 (min 8, max9) olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,362).

Yenidoğanların 5. dk APGAR skoru median değerleri, kontrol grubunda 10 (min 8, max 10), diyet ile regüle GDM grubunda 10 (min 8, max 10) ve insülin ile regüle GDM grubunda 10 (min 8, max10) olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,729).

Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı kontrol grubunda 11 (%26,8) hastada, diyet ile regüle GDM grubunda 6 (%27,3) ve insülin ile regüle GDM grubunda 8 (%33,3) hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,842). Yenidoğan hipoglisemisi kontrol grubunda 7 (%17,1) hastada, diyet ile regüle GDM grubunda 7 (%31,8) ve insülin ile regüle GDM grubunda 6 (%25) hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,400). Yenidoğan hiperbilirübinemisi kontrol grubunda 13(%31,7) hastada, diyet ile regüle GDM grubunda 4 (%18,2) ve insülin ile regüle GDM grubunda 6 (%25) hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi (p=0,501). Çalışmamızda hiçbir grupta fetal mortalite izlenmemiştir (Tablo 3).

Grafik 1. HbA_{1c} düzeyinin ‘nin gruplara göre ortalama değerleri



Tablo 3. Çalışma grubunun genel özellikleri

	Diyet ile regüle GDM(n=22)	**İnsülin ile regüle GDM(n=24)**	**Kontrol (n=41)**	**P**
Maternal yaş (mean±SD)	31,27±5,23	31,92±5,3	31,10±3,12	0,764
Gestasyonel hafta (median,min-max)	35,6(33,4-37)	34,4(34-37)	35,1(34-37)	0,464
C/S n (%)	14 (%63,6)	16 (%66,7)	15 (%33,3)	**0,028** 0,042$^{\alpha}$ 0,020$^{\beta}$ 0,838γ
HbA_{1c} (%) (mean±SD)	5,23±0,43	5,32±0,39	4,85±0,26	**<0,001** 0,002$^{\alpha}$ <0,001$^{\beta}$ 0,750$^{\gamma}$
Doğumda gebelik haftası (mean±SD)	38,11±1,07	37,5±1,11	38,4±1,07	**0,004** 0,474$^{\alpha}$ 0,003$^{\beta}$ 0,139$^{\gamma}$
Doğum ağırlığı (gr) (median,min-max)	3170 (2510-4626)	3105 (2405-3700)	3150 (2575-4075)	0,227
Apgar 1. dk (median,min-max)	9(7-9)	9(8-9)	9(6-9)	0,362
Apgar 5. dk (median,min-max)	10(8-10)	10(8-10)	10(8-10)	0,729
Gravida (median,min-max)	2(1-4)	2(1-6)	2(1-4)	0,064
Yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı	6(%27,3)	8(%33,3)	11(%26,8)	0,842
Yenidoğan hipoglisemi	7 (%31,8)	6 (%25)	7 (%17,1)	0,400
Yenidoğan hiperbilirübinemi	4 (%18,2)	6 (%25)	13(%31,7)	0,501
Fetal mortalite	-	-	-	
C/S endikasyonu **Elektif** **Mükerrer** **Akut fetal distres** **Kord Prolapsusu** **CPD** **Geçirilmiş uterin cerrahi** **Makrozomi** **Prezentasyon anomalisi**	 4 (%28,6) 5 (%35,7) 1 (%7,1) 1 (%7,1) 0 0 3 (%21,4) 0	 3 (%18,7) 9 (%56,2) 2 (%12,5) 0 0 1 (%6,3) 0 1 (%6,3)	 5 (%33,3) 7 (%46,7) 0 0 2 (%13,3) 0 1 (%6,7) 0	

$^{\alpha}$ Kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması, $^{\beta}$ Kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması $^{\gamma}$Diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması

Umblikal arter Doppler S/D değerleri kontrol grubunda 2,55±0,58 ,diyet ile regüle GDM grubunda 2,36±0,41 ve insülin ile regüle GDM grubunda 2,44±0,34 olarak izlenmiş ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,339). Umblikal arter Doppler PI değerleri kontrol grubunda 0,88±0,12, diyet ile regüle GDM grubunda 0,84±0,16 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,88±0,14 olarak izlenmiş ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,525). MCA Doppler PI değerleri kontrol grubunda 1,59±0,37 ,diyet ile regüle GDM grubunda 1,63±0,47 ve insülin ile regüle GDM grubunda 1,78±0,48 olarak izlenmiş ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,238). Duktus venosus Doppler PI median değerleri kontrol grubunda 0,45 ,diyet ile regüle GDM grubunda 0,45 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,44 olarak izlenmiş ve gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,850). MCA PSV MoM median değerleri gruplar arasında benzer izlenmiştir (p=0,846) (Tablo 4).

Tablo 4. Doppler verileri

	Diyet ile regüle GDM(n=22)	**İnsülin ile regüle GDM(n=24)**	**Kontrol (n=41)**	**P**
Umblikal arter S/D (mean±SD)	2,36±0,41	2,44±0,34	2,55±0,58	0,339
Umblikal arter PI (mean±SD)	0,84±0,16	0,88±0,14	0,88±0,12	0,525
MCA PI (mean±SD)	1,63±0,47	1,78±0,48	1,59±0,37	0,238
Duktus venosus PI (median, IQR)	0,45(0,20/ 0,86)	0,44 (0,18/0,73)	0,45(0,35/0,58)	0,850
MCA PSV MoM (median, IQR)	0,96(0,86/1,02)	0,92(0,86/1,01)	0,91(0,85/1,01)	0,846

Fetal kardiyak ultrasonografik değerlendirme tüm gebelere 34. ve 37. gebelik haftaları arasında yapıldı. Triküspit kapak Z skoru diyet ile regüle GDM grubunda -0,89±1,13 ,insülin ile regüle GDM grubunda -0,98±1,39 kontrol grubunda ise -0,48±0,91 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,162) (Tablo 5). Kontrol grubu ile tüm GDM grubu karşılaştırıldığında triküspit kapak Z skoru iki grup arasında benzer bulunmuştur (p=0,054).

Mitral kapak Z skoru diyet ile regüle GDM grubunda -0,65±1,05, insülin ile regüle GDM grubunda -0,69±1,33, kontrol grubunda ise 0,27±78 bulunmuş ve gruplar arasında istatiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (p=<0,001). Gruplar arası değerlendirmede hem diyet ile regüle GDM grubunda hem de insülinle regüle GDM grubunda mitral kapak Z skoru kontrol grubuna kıyasla belirgin olarak farklı bulunmuştur (sırasıyla p=0,003, p=0,001). Diyet ile regüle GDM grubuyla insülin ile regüle GDM grubu arasında mitral kapak Z skoru açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,995). Mitral kapak Z skoru kontrol ve GDM grupları arasında da istatiksel olarak ileri derecede farklı izlenmiştir (p=<0,001)(Tablo 6).

Sağ ventrikül EDD Z skoru ölçümleri kıyaslandığında kontrol grubunda -0,33±0,83 ,diyet ile regüle GDM grubunda -1,01±1,06 ve insülin ile regüle GDM grubunda -1,13±1,08 olarak bulunmuş ve gruplar arası istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=0,002). Sağ ventrikül EDD Z skoru hem diyet ile regüle GDM grubunda (p=0,024) hem de insülin ile regüle GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla istatiksel olarak farklı saptanmıştır (p=0,005). Fakat diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grupları arasında fark yoktur (p=0,906). Sağ ventrikül

EDD Z skoru kontrol ve GDM grupları arasında istatiksel olarak ileri derecede farklı izlenmiştir (p=0,001).

Sol ventrikül EDD Z skoru median değeri kontrol grubunda 0,23 ; diyet ile regüle GDM grubunda -1,08 ve insülin ile regüle GDM grubunda -0,84 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (p=<0,001). Sol ventrikül EDD Z skoru; kontrol ve diyet ile regüle GDM (p=<0,001) , kontrol ve insülin ile regüle GDM (p=0,007) grupları arasında farklı izlenmiştir fakat diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=1,000).Sol ventrikül EDD Z skoru iki grup arasında kıyaslandığında kontrol ve GDM grupları arasında istatiksel olarak ileri derecede farklı izlenmiştir (p=<0,001).

Sağ ventrikül base-apex Z skoru kontrol grubunda-1,21±0,61; diyet ile regüle GDM grubunda -1,57±1,67 ve insülin ile regüle GDM grubunda -1,86±1,13 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,075) fakat kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu arasında anlamlı fark saptanmıştır (p=0,043). Ayrıca kontrol ve GDM grubu arasında sağ ventrikül base-apex Z skoru açısından anlamlı fark saptanmıştır (p=0,030).

Sol ventrikül base-apex Z skoru kontrol grubunda -1,15±0,73; diyet ile regüle GDM grubunda -1,91±1,55 ve insülin ile regüle GDM grubunda -2,12±1,38 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003). Sol ventrikül base-apex Z skoru, kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu arasında farklıdır (p=0,010) fakat kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,115). Sol ventrikül base-apex Z skoru

kontrol ve GDM grupları istatiksel olarak ileri derecede farklı izlenmiştir (p=0,001).

Sağ ventrikül alan Z skoru kontrol grubunda -0,88±0,58; diyet ile regüle GDM grubunda -1,35±1,15 ve insülin ile regüle GDM grubunda -1,57±0,83 olup üçlü grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,005). Ayrıca kontrol ve GDM grubu kıyaslamasında sağ ventrikül alan Z skoru benzer şekilde farklı izlenmiştir (p=0,001) Sağ ventrikül alan Z skoru, kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu arasında istatiksel olarak farklıdır (p=0,003) .

Sol ventrikül alan Z skoru kontrol grubunda -1,24±0,45; diyet ile regüle GDM grubunda -1,78±1,34 ve insülin ile regüle GDM grubunda -1,88±1,37 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,031). Sol ventrikül alan Z skoru, kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu arasında istatistiksel olarak farklıdır (p=0,046) fakat diğer gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir . Sol ventrikül alan Z skoru açısından kontrol ve GDM grupları arasındaki fark istatiksel olarak anlamlı izlenmiştir (p=0,007).

Aort kapak Z skoru median değeri kontrol grubunda -0,42, diyet ile regüle GDM grubunda 0,19 ve insülin ile regüle GDM grubunda -0,37 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,552). Kontrol ve GDM grubu, aort kapak Z skoru açısından değerlendirildiğinde de aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,990).

Pulmoner kapak Z skoru median değeri kontrol grubunda 0,38, diyet ile regüle GDM grubunda 0,29 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,52 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,848). Kontrol ve

GDM grubu; pulmoner kapak Z skoru açısından değerlendirildiğinde de anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,566). Ana pulmoner arter Z skoru kontrol grubunda 0,03±0,91, diyet ile regüle GDM grubunda -0,01±0,75 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,16±0,59 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,738). Kontrol ve GDM grubu; ana pulmoner arter Z skoru ve açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,816). Sağ pulmoner arter Z skoru; kontrol grubunda 0,38±0,81, diyet ile regüle GDM grubunda -0,07±1,09 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,15±0,77 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,143). Kontrol ve GDM grubu sağ pulmoner arter Z skoru (p=0,074) açısından değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmamıştır. Sol pulmoner arter Z skoru; kontrol grubunda 0,77±0,64, diyet ile regüle GDM grubunda 0,68±0,78 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,54±0,80 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,485). Kontrol ve GDM grubu; sol pulmoner arter Z skoru (p=0,306) açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Duktus arteriosus Z skoru kontrol grubunda 0,20±0,61, diyet ile regüle GDM grubunda -0,02±1,48 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,30±1,55 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,731). Kontrol ve GDM grubu; duktus arteriosus Z skoru açısından değerlendirildiğinde de benzer şekilde fark saptanmamıştır (p=0,413). İnferior vena cava (İVC) Z skoru kontrol grubunda 0,27±0,98, diyet ile regüle GDM grubunda 0,61±1,00 ve insülin ile regüle GDM grubunda 0,47±1,23 olup gruplar arasında istatiksel olarak

anlamlı bir fark izlenmemiştir (p=0,477). Kontrol ve GDM grubunda İVC Z skoru ölçümleri arasında fark yoktur (p=0,257).

Asendan aorta Z skoru kontrol grubunda -0,16±0,91, diyet ile regüle GDM grubunda -0,89±1,22 ve insülin ile regüle GDM grubunda -1,09±1,33 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (p=0,003). Kontrol ve diyet ile regüle GDM (p=0,048), kontrol ve insülin ile regüle GDM (p=0,012) arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM arasında (p=0,856) fark izlenmemiştir. İki grup karşılaştırılmasında kontrol ve GDM grubunda asendan aorta Z skoru farklı saptanmıştır (p=0,001).

Desendan aorta Z skoru kontrol grubunda 0,39±0,90, diyet ile regüle GDM grubunda -0,32±0,86 ve insülin ile regüle GDM grubunda -0,14±1,1 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark izlenmiştir (p=0,010). Kontrol ve diyet ile regüle GDM (p=0,015) arasında anlamlı istatistiksel fark izlenirken kontrol ve insülin ile regüle GDM(p=0,078) ve diyetle regüle GDM ve insülinle regüle GDM arasında (p=0,797) fark izlenmemiştir. Kontrol ve GDM grubu; desendan aorta Z skoru açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p=0,003).

İnterventriküler septum (İVS) sistol faz değeri kontrol grubunda 2,79±0,47, diyet ile regüle GDM grubunda 4,59±1,57,insülin ile regüle GDM grubunda 4,44±1,38 idi ve gruplar arasında istatiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (p=<0,001). Gruplar arası değerlendirmede İVS sistol faz değeri hem diyet ile regüle GDM (p=<0,001) hem de insülinle regüle GDM (p=<0,001) grubunda kontrole göre farklı izlenmiştir. İVS sistol ve diastol faz

değeri GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla belirgin kalın izlenmiştir.(sırasıyla p=<0,001 , p=<0,001).

İVS diastol faz değeri kontrol grubunda 2,57±0,41, diyet ile regüle GDM grubunda 3,91±1,48,insülin ile regüle GDM grubunda 3,81±1,11 idi ve gruplar arasında istatiksel olarak ileri derecede anlamlı bir fark izlenmiştir (p=<0,001). Gruplar arası değerlendirmede İVS diastol faz değeri, diyet ile regüle GDM (p=0,004) ve insülinle regüle GDM (p=0,002) grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı izlenmiştir. Diyet ile regüle GDM grubu ve insülin ile regüle GDM grubu arasında İVS diastol faz değeri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,973).

Sağ ventrikül sferisite indeksi kontrol grubunda 1,58±0,32 , diyet ile regüle GDM grubunda 1,56±0,31 , insülin ile regüle GDM grubunda1,56±0,23 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,951).

Kontrol grubu ve GDM grubu arasında sağ ventrikül sferisite indeksi ve sol ventrikül sferisite indeksi karşılaştırıldığında iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,751, p=0,200). Sol ventrikül sferisite indeksi; kontrol grubunda 1,71±0,27, diyet ile regüle GDM grubunda 1,83±0,36, insülin ile regüle GDM grubunda 1,77±0,38 olup gruplar arasında istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,376).

Çalışmamızda kardiyak Z skoru değerlendirmesinin yanısıra ölçüm değerleri değerlendirilmiş, gruplar arasında karşılaştırılmış ve sonuçları Tablo 7 ve Tablo 8'de özetlenmiştir. Buna göre Z skor sonuçlarına benzer olarak GDM grubunda kontrol grubuna kıyasla mitral kapak çapı (p=0,001) , sağ ve sol

ventrikül diyastol sonu (sırasıyla p=0,001, p=<0,001) ile sağ ve sol ventrikül base-apex ölçümleri (sırasıyla p=0,011, p=<0,001) belirgin daralmış ,sağ ve sol ventrikül alan azalmıştır (sırasıyla p=0,002, p=0,035). Asendan aorta (p=0,001) ve desendan aorta çapları (p=0,002) GDM grubunda kontrole kıyasla belirgin daralmış olarak izlenmiştir.

Her iki ventrikül duvar kalınlık ölçümleri de değerlendirilmiş olup sağ ventrikül duvar kalınlığı median değeri diyet ile regüle GDM grubunda 4,10 , insülin ile regüle GDM grubunda 4,00 olarak bulunmuştur ve her iki grup, sağ ventrikül duvar kalınlığı 3,33 olan kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırasıyla p=<0,001 ,p=<0,001) . Sol ventrikül duvar kalınlığı median değeri ise diyet ile regüle GDM grubunda 3,51, insülin ile regüle GDM grubunda 3,76 olarak bulunmuş ve her iki grup, sol ventrikül duvar kalınlığı 3,12 olan kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmuştur (sırasıyla p=0,007 ,p=<0,001) GDM'ye sahip tüm gebelerle kontrol grubu kıyaslandığında da GDM grubunda hem sağ ventrikül duvar kalınlığı hem de sol ventrikül duvar kalınlığı belirgin artmış olarak bulunmuştur (sırasıyla p=<0,001, p=<0,001)

Tablo 5. İki bağımsız grup arasında fetal kardiyak Z skorları karşılaştırılması

	GDM (n=46)	**Kontrol (n=41)**	**P**
Triküspit kapak Z skoru (mean±SD)	-0,94±1,26	-0,48±0,91	0,054
Mitral kapak Z skoru (mean±SD)	-0,67±1,19	0,27±0,78	**<0,001**
RVEDD Z skoru (mean±SD)	-1,08±1,06	-0,33±0,83	**0,001**
LVEDD Z skoru (median, IQR)	-0,98 (-1,73/-0,14))	0,23 (-0,37/0,51)	**<0,001**
Sağ ventrikül base-apex Z skoru(mean±SD)	-1,72±1,40	-1,21±0,61	**0,030**
Sol ventrikül base-apex Z skoru(mean±SD)	-2,02±1,45	-1,15±0,70	**0,001**
Sağ ventrikül area Z skoru(mean±SD)	-1,47±0,99	-0,88±0,58	**0,001**
Sol ventrikül area Z skoru(mean±SD)	-1,83±1,35	-1,24±0,45	**0,007**
Aort kapak Z skoru (median, IQR)	-0,03 (-1,11/0,43)	-0,42 (-0,83/0,16)	0,990
Pulmoner kapak Z skoru(median, IQR)	0,43 (-0,15/1,38)	0,38 (-1,01/1,12)	0,566
Ana pulmoner arter Z skoru(mean±SD)	0,07±0,67	0,03±0,91	0,816
Sağ pulmoner arter Z skoru(mean±SD)	0,04±0,93	0,38±0,81	0,074
Sol pulmoner arter Z skoru(mean±SD)	0,61±0,79	0,77±0,64	0,306
Duktus arteriosus Z skoru(mean±SD)	0,00±1,50	0,20±0,61	0,413
İVC Z skoru (mean±SD)	0,53±1,21	0,27±0,98	0,257
Asendan aorta Z skoru (mean±SD)	-1,00±1,27	-0,16±0,91	**0,001**
Desendan aorta Z skoru(mean±SD)	-0,23±0,99	0,39±0,90	**0,003**

Tablo 6. Üç bağımsız grup arasında fetal kardiyak Z skorları karşılaştırılması

	Diyet ile regüle GDM(n=22)	**İnsülin ile regüle GDM(n=24)**	**Kontrol (n=41)**	**P**
Triküspit kapak Z skoru (mean±SD)	-0,89±1,13	-0,98±1,39	-0,48±0,91	0,162
Mitral kapak Z skoru (mean±SD)	-0,65±1,05	-0,69±1,33	0,27±78	**<0,001** 0,003$^{\alpha}$ /0,001$^{\beta}$/0,995$^{\gamma}$
RVEDD Z skoru (mean±SD)	-1,01±1,06	-1,13±1,08	-0,33±0,83	**0,002** 0,024$^{\alpha}$ /0,005$^{\beta}$ /0,906$^{\gamma}$
LVEDD Z skoru (median, IQR)	-1,08 (-1,47/0,39)	-0,84 (-2,36/0,23)	0,23 (-0,37/ 0,51)	**<0,001** <0,001$^{\alpha}$/0,007$^{\beta}$/1,000 $^{\gamma}$
Sağ ventrikül base-apex Z skoru (mean±SD)	-1,57±1,67	-1,86±1,13	-1,21±0,61	0,075 0,719$^{\alpha}$/0,043$^{\beta}$/0,872$^{\gamma}$
Sol ventrikül base-apex Z skoru (mean±SD)	-1,91±1,55	-2,12±1,38	-1,15±0,73	**0,003** 0,115$^{\alpha}$/0,010$^{\beta}$/0,951$^{\gamma}$
Sağ ventrikül area Z skoru (mean±SD)	-1,35±1,15	-1,57±0,83	-0,88±0,58	**0,005** 0,199$^{\alpha}$/0,003$^{\beta}$/0,742$^{\gamma}$
Sol ventrikül area Z skoru (mean±SD)	-1,78±1,34	-1,88±1,37	-1,24±0,45	**0,031** 0,125$^{\alpha}$/0,046$^{\beta}$/0,937$^{\gamma}$
Aort kapak Z skoru (median,IQR)	0,19 (-0,96/0,64)	-0,37 (-1,16/0,43)	-0,42 (-0,83/ 0,16)	0,552
Pulmoner kapak Z skoru (median, IQR)	0,29 (-0,63/1,53)	0,52 (0,16/1,29)	0,38 (-1,01/ 1,12)	0,848
Ana pulmoner arter Z skoru (mean±SD)	-0,01±0,75	0,16±0,59	0,03±0,91	0,738
Sağ pulmoner arter Z skoru (mean±SD)	-0,07±1,09	0,15±0,77	0,38±0,81	0,143
Sol pulmoner arter Z skoru (mean±SD)	0,68±0,78	0,54±0,80	0,77±0,64	0,485
Duktus arteriosus Z skoru(mean±SD)	-0,02±1,48	0,30±1,55	0,20±0,61	0,731
İVC Z skoru (mean±SD)	0,61±1,00	0,47±1,23	0,27±0,98	0,477
Asendan aorta Z skoru (mean±SD)	-0,89±1,22	-1,09±1,33	-0,16±0,91	**0,003** 0,048$^{\alpha}$/0,012$^{\beta}$/0,856$^{\gamma}$
Desendan aorta Z skoru (mean±SD)	-0,32±0,86	-0,14±1,1	0,39±0,90	**0,010** 0,015$^{\alpha}$/0,078$^{\beta}$/0,797$^{\gamma}$

$^{\alpha}$ Kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması, $^{\beta}$ Kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması $^{\gamma}$ Diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması

Tablo 7. İki bağımsız grup arasında fetal kardiyak yapısal bulguların karşılaştırılması

	GDM (n=46)	**Kontrol (n=41)**	**P**
Triküspit kapak (cm) (mean±SD)	1,10±0,19	1,15±0,16	0,146
Mitral kapak (cm)(mean±SD)	1,03±0,17	1,14±0,12	**0,001**
RVEDD (cm) (median, IQR)	1,29 (1,14/1,4)	1,42 (1,27/1,60)	**0,001**
LVEDD (cm) (mean±SD)	1,21±0,23	1,40±0,16	**<0,001**
Sağ ventrikül base-apex (cm) (mean±SD)	2,02±0,39	2,19±0,20	**0,011**
Sol ventrikül base-apex (cm) (mean±SD)	2,12±0,37	2,37±0,25	**<0,001**
Sağ ventrikül area (median, IQR)	2,11 (1,77/2,72)	2,68 (2,25/2,97)	**0,002**
Sol ventrikül area (median, IQR)	2,26 (1,77/2,61)	2,44 (2,25/2,67)	**0,035**
Aort kapak (cm) (median, IQR)	0,59 (0,52/0,63)	0,56 (0,53/0,62)	0,990
Pulmoner kapak (cm)(mean±SD)	0,78±0,10	0,77±0,11	0,608
Ana pulmoner arter (cm) (mean±SD)	0,81±0,09	0,81±0,12	0,976
Sağ pulmoner arter (cm) (median, IQR)	0,41 (0,36/0,45)	0,44 (0,36/0,47)	0,059
Sol pulmoner arter (cm) (mean±SD)	0,42±0,07	0,43±0,05	0,480
Duktus arteriosus (cm) (median, IQR)	0,45 (0,33/0,57)	0,44 (0,42/0,51)	0,765
İVC (cm) (mean±SD)	0,48±0,09	0,45±0,09	0,192
Asendan aorta (cm) (mean±SD)	0,59±0,09	0,66±0,09	**0,001**
Desendan aorta (cm) (median, IQR)	0,58 (0,56/0,63)	0,62 (0,58/0,69)	**0,002**
İVS sistol (cm) (mean±SD)	4,52±1,46	2,79±0,47	**<0,001**
İVS diastol (cm)(mean±SD)	3,87±1,31	2,57±0,41	**<0,001**
Sağ ventrikül sferisite indeksi (mean±SD)	1,56±0,27	1,58±0,32	0,751
Sol ventrikül sferisite indeksi (mean±SD)	1,80±0,37	1,71±0,27	0,200
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm) (median, IQR)	4,00 (3,83/4,34)	3,33 (3,02/3,65)	**<0,001**
Sol ventrikül duvar kalınlığı (mm) (median, IQR)	3,59 (3,38/3,92)	3,12 (2,98/3,32)	**<0,001**

Tablo 8. Üç bağımsız grup arasında fetal kardiyak yapısal bulguların karşılaştırılması

	Diyet ile regüle GDM(n=22)	**İnsülin ile regüle GDM(n=24)**	**Kontrol (n=41)**	**P**
Triküspit kapak (cm) (mean±SD)	1,11±0,18	1,09±0,20	1,15±0,16	0,323
Mitral kapak (cm) (mean±SD)	1,04±0,19	1,02±0,17	1,14±0,12	**0,004** 0,035$^{\alpha}$/0,007$^{\beta}$/0,904$^{\gamma}$
RVEDD (cm) (median, IQR)	1,29 (1,16/1,44)	1,30 (1,12/1,44)	1,42 (1,27/1,60)	**0,017** 0,119$^{\alpha}$/0,029$^{\beta}$/1,000$^{\gamma}$
LVEDD (cm) (mean±SD)	1,20±0,18	1,22±0,27	1,40±0,16	**<0,001** <0,001$^{\alpha}$/0,013$^{\beta}$/0,965$^{\gamma}$
Sağ ventrikül base-apex (cm) (mean±SD)	2,05±0,44	1,98±0,35	2,19±0,20	**0,038** 0,245$^{\alpha}$/0,038$^{\beta}$/0,749$^{\gamma}$
Sol ventrikül base-apex (cm) (mean±SD)	2,16±0,39	1,98±0,35	2,37±0,25	**0,002** 0,076$^{\alpha}$/0,004$^{\beta}$/0,770$^{\gamma}$
Sağ ventrikül area (median, IQR)	2,17 (1,87/2,73)	2,05 (1,73/2,55)	2,68 (2,25/2,97)	**0,004** 0,151$^{\alpha}$/0,004$^{\beta}$/0,916$^{\gamma}$
Sol ventrikül area (median, IQR)	2,23 (1,75/2,61)	2,26 (1,79/2,74)	2,44 (2,25/2,67)	0,062
Aort kapak (cm) (median, IQR)	0,60 (0,54/0,63)	0,56 (0,50/0,64)	0,56 (0,53/0,62)	0,568
Pulmoner kapak (cm) (mean±SD)	0,79±0,11	0,77±0,10	0,77±0,18	0,828
Ana pulmoner arter (cm)(mean±SD)	0,80±0,10	0,81±0,81	0,81±0,12	0,937
Sağ pulmoner arter (cm) (median, IQR)	0,41 (0,36/0,43)	0,42 (0,37/0,45)	0,44 (0,36/0,47)	0,085
Sol pulmoner arter (cm)(mean±SD)	0,43±0,74	0,41±0,71	0,43±0,56	0,458
Duktus arteriosus (cm) (median, IQR)	0,42 (0,39/0,54)	0,46 (0,33/0,57)	0,44 (0,42/0,51)	0,864
İVC(cm)(mean±SD)	0,49±0,91	0,47±0,10	0,45±0,90	0,354
Asendan aorta (cm) (mean±SD)	0,60±0,88	0,59±0,10	0,66±0,90	**0,004** 0,039$^{\alpha}$/0,006$^{\beta}$/0,861$^{\gamma}$
Desendan aorta (cm)(median, IQR)	0,57 (0,56/0,60)	0,59 (0,54/0,65)	0,62 (0,58/0,69)	**0,007** 0,008$^{\alpha}$/0,134$^{\beta}$/1,000$^{\gamma}$
İVS sistol (mm) (mean±SD)	4,59±1,57	4,44±1,38	2,79±0,47	**<0,001** <0,001$^{\alpha}$/<0,001$^{\beta}$/0,948$^{\gamma}$
İVS diastol (mm) (mean±SD)	3,91±1,48	3,81±1,11	2,57±0,41	**<0,001** 0,004$^{\alpha}$/0,002$^{\beta}$/0,973$^{\gamma}$
Sağ ventrikül sferisite indeksi (mean±SD)	1,56±0,31	1,56±0,23	1,58±0,32	0,951
Sol ventrikül sferisite indeksi (mean±SD)	1,83±0,36	1,77±0,38	1,71±0,27	0,376
Sağ ventrikül duvar kalınlığı (mm) (median, IQR)	4,10 (3,90/4,40)	4,00 (3,80/4,30)	3,33 (3,02/3,65)	**<0,001** <0,001$^{\alpha}$/<0,001$^{\beta}$/1,000$^{\gamma}$
Sol ventrikül duvar kalınlığı (mm) (median, IQR)	3,51 (3,29/3,72)	3,76 (3,42/3,97)	3,12 (2,98/3,32)	**<0,001** 0,007$^{\alpha}$/<0,001$^{\beta}$/0,280$^{\gamma}$

$^{\alpha}$ Kontrol ve diyet ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması, $^{\beta}$ Kontrol ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması $^{\gamma}$ Diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grubu verilerinin karşılaştırılması

5.TARTIŞMA

Günümüzde artan obezite oranı ve değişen beslenme alışkanlıkları ile beraber gebelikte gestasyonel diyabet sıklığı artış göstermekte ve gelecekte hızlı artışını devam ettireceği düşünülmektedir. Gestasyonel diyabetin birçok fetal ve maternal komplikasyonun risk faktörü olması ve fetal kardiyak değerlendirmenin günümüzde artan kullanımı bu ikiliyi bilimsel araştırmaların odaklarından biri haline getirmektedir. Literatürde diyabetin sebep olduğu fetal kardiyak malformasyonlar çok çalışılmış olmasına rağmen, postnatal dönemde de takibi önem gösteren diyabetin fetal kardiyak morfometri ve fonksiyonlar üzerine olan etkileri yakın dönemde irdelenmeye başlanmıştır. Diyabetik gebelerde artmış intrauterin fetal kayıp oranı mevcuttur ve durumun kardiyak değişiklikle ilgili olduğu düşünülmektedir [62]. Diyabetin fetal kardiyak morfometri ve fonksiyonları üzerine olan etkisinden başlıca sorumlu tutulan mekanizma intrauterin dönemde hiperglisemiye bağlı artan fetal insülindir. Artan fetal insülin, fetal kalpte miyokardiyal protein, glikojen ve yağ sentezini artırarak miyokardiyal hücrelerde hiperplazi ve hipertrofiye yol açmaktadır. Oluşan miyokardiyal hipertrofi değişen düzeylerde sistolik ve diyastolik fonksiyon kaybına neden olmaktadır [63]. Hipertrofik myokard dokusu fetal hipoksiye daha duyarlı hale gelmektedir. Literatürde yapılan çalışmalar çoğunlukla genel olarak diyabetik gebeler üzerinde yapılmıştır, gestasyonel diyabet olguları ayrı olarak belirtilmemiştir [63-65]. Artan gestayonel diyabet olguları ile birlikte gestasyonel diyabete sahip anne fetüslerinin prenatal ve postnatal dönemde takibi önem kazanmaktadır. Biz çalışmamızda sadece gestasyonel diyabet olgularını dahil ettik ve tedavi şekline göre de (diyet ve insülin ile) gruplara ayırdık. Ekardiyografik

değerlendirmeyi 34-37 haftalar arasında diyabetin etkilerinin belirgin olduğu 3. trimesterde yaptık. Literatürde bir ilk olarak gestasyonel diyabetin kardiyak morfometri üzerindeki etkisini; tüm kardiyak biyometrik ölçümler alarak, Z skoru ile değerlendirdik ve gruplar arasında belirli ölçüm değerlerinin istatistiksel anlamlı olduğu gösterdik.

Kardiyak morfolojik verilere bakıldığında çalışmamızda GDM grubunda mitral kapak, RVEDD ,LVEDD ,sağ ventrikül base-apex ,sol ventrikül base-apex ,sağ ventriküler area , sol ventriküler area ,asendan aorta ve desendan aorta Z skorları kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı izlenmiştir. GDM grubunda her iki ventrikül duvar kalınlığı artmış, interventrikuler septum hem sistol hem de diyastolde kalın olarak bulunmuştur. Alt grup incelemesinde mitral kapak, RVEDD, LVEDD Z skoru kontrol grubuna kıyasla hem diyet ile regüle GDM hem de insülin ile regüle GDM grubunda farklı izlenmiştir. Ayrıca sağ ve sol ventrikül duvar kalınlığı, sistol ve diyastol IVS kalınlığı kontrol grubuna kıyasla hem diyet ile regüle GDM hem de insülin ile regüle GDM grubunda farklı izlenmiştir. Sağ ventrikül base-apex , sol ventrikül base-apex, sağ ventrikül area ve sol ventrikül area Z skor sonuçları ise sadece insülin ile regüle GDM grubunda kontrole kıyasla istatistiksel olarak farklı izlenmiştir. Diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grubu arasında hiçbir ölçüm arasında istatistiksel fark izlenmemiştir. Sonuç olarak GDM kalpte, normale kıyasla, hem sağ hem sol ventrikülde duvar kalınlıklarını artırmış, daha dar ve basık ventrikül oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkiler hem diyet hem de insülinle kontrol altına alınan olgularda benzerdir.

Bu bulgular GDM'nin fetal kalp üzerine olan hipertrofik etkisini belirlemek için oldukça değerlidir. Biz çalışmamızda 3.trimesterde, doğuma yakın ölçümler aldık ve GDM nin etkilerini belirlemeyi hedefledik. Kardiyak hipertrofi bulgularını fetal dönemde belirlemenin neonatal dönem takibi açısından önemli olduğunu düşünmekteyiz. Benzer şekilde degişik çalışmalarda neonatal dönemde hiperinsülineminin neden olduğu kardiyak hipertrofi (KH) değerlendirilmiştir. Diyabetik annelerin çocuklarında KH'nin kesin insidansı, çoğu durumda KH asemptomatik olduğu için belirsizliğini korumaktadır. Ullmo S. ve ark'nın yaptığı bir çalışmada annelerinde Tip1, Tip2 ve gestasyonel diyabet olan bebekler neonatal dönemde ekokardiyografi ile değerlendirilmiş ve Tip 1 diyabete sahip anne fetüslerinin kardiyak hipertrofi geliştirme riskini en yüksek bulmuşlardır ayrıca kardiyak hipertrofi gelişen grubun HbA1c düzeyi daha yüksek bulunmuştur [66]. Buna benzer olarak neonatal dönemde yapılan çalışmada El-Ganzoury ve ark. daha yüksek HbA1c değerlerinin hipertrofik interventriküler septum ile ilişkili olduğunu bulmuştur [67]. Biz çalışmamıza sadece GDM grubunu dahil ettik. Olguların hepsi yakın takipte olan ve kan şekerleri gerek diyet gerek insülin ile olsun iyi kontrol edilen olgulardı. Buna rağmen GDM grubunda hem ventrikül duvar kalınlığı hem de IVS kalınlığı kontrol grubuna kıyasla artmış olarak bulundu. Fakat değerlerin hiç biri kardiyak hipertrofi sınırında değildi. Bu da yakın kan şekeri regülasyonunun önemini göstermektedir.

Garg ve ark'ı 302 gestasyonel diyabet hastası katılımı ile yaptıkları çalışmada gestasyonel diyabet varlığında tanı anında 24-28 hafta arasında fetal eko ile değerlendirmişler, interventriküler septum ve fetal ventriküler duvar kalınlıklarını önemli ölçüde artmış olarak bulmuşlardır (p=<0,001)[28]. Patey O.

ve ark'ın çalışmasında peripartum dönemde tüm diyabetik gebeler değerlendirilmiş IVS ve duvar kalınlıkları artmış, her iki ventrikül base-apex ölçümleri bizim çalışmamıza benzer şekilde azalmış olarak bulunmuştur [62]. Yunyun R. ve ark. yaptığı çalışmada bizim sonuçlarımıza benzer şekilde interventriküler septumun sistol ve diyastol fazında GDM grubunda daha kalın izlenmiştir [33]. Bu tez çalışmasında ve birçok literatürde gösterildiği üzere bu bulguların hepsi fetal dönemde hiperglisemik ortamın, hiperinsülinemiye bağlı oluşan myokard hücrelerindeki hipertrofik etkisini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak interventriküler septum kalınlığını büyük oranda etkilemektedir. Fakat bu bulguların intrapartum dönemde tespit edilmesi takip açısından çok daha önemlidir.

Çalışmamızda GDM ve kontrol grubu arasında sağ ve sol ventriküler sferisite indeksi arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışma bulgularımızın aksine Aguilera J. ve ark.'ın yaptığı çalışmada fetal kardiyak morfometrik değerlendirmede gestasyonel diyabetes mellituslu annelerin fetüslerinde, sağ ve sol ventriküler sferisite indekslerinde artış saptanmıştır (her ikisi için P <.001)[64]. Patey O. ve ark'ın çalışmasında hem fetal dönemde hem de neonatal dönemde değerlendirme yapılmış ve GDM grubunda kontrole kıyasla sağ ventriküler sferisite indeksinde anlamlı olarak artmış izlenmesine rağmen sol sferisite indeksinde gruplar arasında fark izlenmemiştir [62]. Çalışmalar arasındaki bu farklılıklar, bazılarına pregestasyonel diyabetin dahil edilmesinden, maternal özelliklerden veya diyabet kontrolü arasındaki farklılıklardan kaynaklı olabilir.

Biz çalışmamızda mitral kapak, asendan aorta ve desendan aorta çaplarını GDM grubunda belirgin daralmış ve Z-skorunu kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak farklı saptadık. Bunun yanında aort kapağı , pulmoner kapak , pulmoner arter ,duktus arteriosus ve İVC değerleri gruplar arasında farklılık göstermemektedir. Atiq M. ve ark.'ın 2. Trimesterde 64 GDM 64 kontrol hasta ile yaptığı çalışmada mitral kapak, triküspit kapak, aort ve pulmoner kapak değerleri karşılaştırılmış ve gruplar arasında fark saptanmamıştır. Aynı zamanda glisemik kontrole göre de gruplar değerlendirilmiş fakat yine istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır [68]. Garcia-Flores J. ve ark'da benzer şekilde mitral kapak ,triküspit kapak ,aort ve pulmoner kapak değerlerini ve belirli kardiyak fonksiyon verilerini karşılaştırmış fakat morfolojik veriler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır [69]. Çalışmada morfolojik verilerin normal aralıkta olmasının bir sebebi olarak çalışma popülasyonunun kan şekeri değerlerinin regüle olması gösterilmiştir. Ayrıca diğer araştırmaların 19-24. gebelik haftalarında yapılması da farklı sonuçların nedeni olabilir. Üçüncü trimesterde kardiyak morfometri değerlerinin karşılaştırıldığı çalışmalar artıkça, bu ilgi çekici bulgu hakkında yorum yapmayı kolaylaştırabilecektir.

Çalışmamızda gestasyonel diyabetik hastaların kan şeker regülasyonu için insülin ihtiyacı olup olmamasına göre gruplama yapılmış ve HbA_{1c} değerleri ve perinatal sonuçları değerlendirmek amacı ile APGAR skoru, YDYBÜ ihtiyacı ,yenidoğan döneminde hipoglisemi ve hiperbilirübinemi izlenme durumu değerlendirilmiştir. Gruplar arasında APGAR skoru, YDYBÜ ihtiyacı , yenidoğan hipoglisemisi ve yenidoğan hiperbilirübinemisi açısından fark izlenmemiş ve herhangi bir grupta fetal mortalite izlenmemiştir. HbA_{1c} değerleri kontrol grubuna

kıyasla hem diyet ile regüle hem de insülin ile regüle GDM grubunda daha yüksek bulunmuştur. HbA_{1c} düzeyi ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup son zamanlarda tek başına tarama testi olarak kullanılabilirliği ve gebelik sonrası diyabet gelişimi için prediktör bir faktör olup olamayacağı , birinci trimester değerinin GDM gelişimini öngörmede kullanılabileceği tartışmalı konulardır [70, 71]. Kwon S. ve ark'ın 242 GDM hastasının dahil edildiği çalışmasında çalışmamıza benzer olarak sağlıklı popülasyona kıyasla gestasyonel diyabet grubunda HbA_{1c} düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur [72]. Çalışmamızda diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM grubu arasında HbA_{1c} düzeyi arasında fark izlenmemesi her iki grubunda kan şeker düzeylerinin gebelik seyri boyunca regüle seyretmesi nedeni ile beklenen bir sonuç olarak değerlendirilebilir.

Doppler bulgularındaki varyasyonlar esas olarak maternal-fetal-plasental dolaşımdaki oksijen dengesine bağlıdır. IUGR, fetal anemi, fetal hipoksemi ve preeklampsi gibi durumlarda Doppler parametreleri önemli değişiklikler gösterir. Özellikle fetal anemi ve IUGR için birçok çalışma yapılmış ve takipte belirli modeller oluşturulmuştur [73]. Bununla birlikte; bu tür bir değerlendirme, GDM'li hastalar da dahil olmak üzere diyabetik hastalar arasında tartışmalı sonuçlar sağlamıştır. Çalışmamızda yapılan Doppler ultrasonografide umblikal arter S/D, umblikal arter PI , MCA PI ve duktus venosus PI, MCA PSV MoM değerleri karşılaştırılmıştır. Bu değerler gruplar arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.

Dantas ve ark. 'ın yaptığı çalışmada, çalışmamıza benzer olarak GDM ve kontrol grubu arasında MCA PI ve UA PI değerlerinde fark saptanmamıştır[74]. Benzer şekilde yapılan çalışmalarda umblikal arter S/D ve PI değerleri GDM

grubunda farklı bulunmamıştır[69, 75, 76]. Bu bulgu; GDM varlığında umbilikal arter Doppler değerlendirmesinin, fetal iyilik halini belirlemek için iyi bir parametre olmadığını gösteren çalışmaları desteklemektedir [77]. Çalışma bulgularımızın aksine Dantas ve ark. diyabet nedeni ile oluşabilecek polisitemi durumda artan kan viskozitesinin etkisini incelemek için MCA PSV değerini değerlendirmiş ve GDM grubunda daha düşük bulmuşlardır [74]. Duktus venosus Doppler verileri; IUGR, fetal asidemi, ikizden ikize transfüzyon sendromu, fetal anemi, konjenital kalp hastalığı ve fetal miyokardiyal hipertrofi gibi çeşitli fetal durumlar varlığında değişebilir. Bu kondüsyonların tamamında duktus venosus Dopplerinde patolojik bulgular, fetal asidoz ve kardiyak fonksiyon bozukluğuna bağlı sağ atrial basınçta artış sonucunda ortaya çıkmaktadır. Wong SF. Ve ark'ın yaptığı çalışmada kardiyak fonksiyonlar değerlendirilmiş ve disregüle diyabetik grupta sağ atriyoventriküler E/A oranının daha düşük olduğunu göstermişlerdir . Bu bulgu doğrultusunda kardiyak işlevdeki bozukluğun duktus venosus hemodinamiğini değiştirebileceği ve Doppler çalışmaları ile tespit edilebileceği birçok kere gösterilmiştir[78].

Kardiyak ölçümlerin Z skoru ile değerlendirilmesi genellikle normal popülasyonda referans değerleri belirlemek veya yapısal kardiyak anomalilerin değerlendirilmesinde kullanılmıştır [52, 54, 79, 80]. Kardiyak boyutlar için Z skorları postnatal dönemde sık kullanılmaktadır ancak prenatal dönemde kullanımı henüz yaygın değildir. Fetal kardiyak Z skorları, bir hastalığın farklı alt gruplarının matematiksel olarak karşılaştırılmasına olanak tanır. Kalp boyutlarının doğru bir şekilde ölçümünde klinisyen ve araştırmacı için gerçek bir avantaj sağlamaktadır[52].

Çalışmamızın güçlü yönleri; prospektif ve tek merkez olması, standart bir takip protokolünün olması, pek çok parametrenin bir arada değerlendirilmesi, farklı patofizyolojiye sahip olabilecek pregestasyonel diyabetli kadınları çalışma dışı tutarak gestasyonel diyabete sahip homojen bir grup seçimi yapmamış olmamızdır. Ayrıca bu zamana kadar yapılan çalışmaların aksine kardiyak biyometri değerlerin bir bütün olarak ele alınması ve Z-skoru kullanılarak karşılaştırılması gelecekteki biyometrik ölçümlere dayanan çalışmalar için bir temel niteliği taşımaktadır. Çalışmamızın zayıf yönleri hasta sayısının kısıtlı olması ve fonksiyonel verilerle birlikte değerlendirilmemiş olmasıdır. Ayrıca takipte fetal kardiyak morfometriyi, kardiyak fonksiyon testler ile birlikte değerlendirmeye alan çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır..Kuşkusuz fetal ekokardiyografinin klinik kullanımı, basit olması, maliyetsiz olması ve güvenli olması nedeniyle bu alanda çalışmalar hızla devam edecektir.

6. SONUÇ

1. Fetal kardiyak morfometrik ölçümler; GDM ile komplike gebeliklerde hipergliseminin fetal kalp üzerine olan etkilerini değerlendirmek için kullanılabilecek, güvenilir, ek maliyete veya riske yol açmayan ve tekrarlanabilir sonuçlar verebilen bir parametre olarak kabul edilebilir.

2. Hem diyet ile regüle GDM'de hem de insülin ile regüle GDM'de sağlıklı gebe grubuna göre; mitral kapak, RVEDD, LVEDD ve asendan aorta Z skorlarının istatistiksel olarak farklı olduğu gösterilmiştir.

3. Sol ventrikül base-apex, sağ ventrikül base-apex, sol ventrikül area, sağ ventrikül area Z skoru insülin ile regüle GDM grubunda kontrol grubuna göre farklı izlenmiştir.

4. GDM 'nin aort kapağı, pulmoner kapak, ana pulmoner arter, sağ ve sol pulmoner arter, duktus arteriosus Z skoru üzerine olan etkisi gösterilememiştir.

5. GDM 'nin mitral kapak, asendan aorta, desendan aortada daralmaya, her iki ventrikülün base-apex boyutunun ve alanlarının azalmasına, interventriküler septumda kalınlaşmaya, her iki ventrikül duvarında belirgin kalınlaşmaya neden olduğu gösterilmiştir.

6. Sonuç olarak GDM kalpte, normale kıyasla, hem sağ hem sol ventrikülde duvar kalınlıklarını arttırmış, daha dar ve basık ventrikül oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkiler hem diyet hem de insülinle kontrol altına alınan olgularda benzerdir.

7. GDM'nin sağ ve sol ventriküler sferisite indeksine etkisi olmadığı izlenmiştir.

8 . HbA_{1c} düzeyinin GDM grubunda daha yüksek düzeyde olduğu saptanmıştır.

9. GDM'nin doğum ağırlığı, 1. ve 5. dakika Apgar skorları, YDYBÜ ihtiyacı, yenidoğan hipoglisemisi ve hiperbiliribünemisine olan etkisi değerlendirildiğinde bu kategorik değişkenlerle ilişkisi gösterilememiştir.

10. Umblikal arter , MCA ve duktus venosus doppler ölçümlerinin GDM ile değişkenliği saptanmamıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Karcaaltincaba, D., et al., *Prevalence of gestational diabetes mellitus and gestational impaired glucose tolerance in pregnant women evaluated by National Diabetes Data Group and Carpenter and Coustan criteria.* Int J Gynaecol Obstet, 2009. **106**(3): p. 246-9.

2. Fouda, U.M., et al., *Role of fetal echocardiography in the evaluation of structure and function of fetal heart in diabetic pregnancies.* J Matern Fetal Neonatal Med, 2013. **26**(6): p. 571-5.

3. Ghandi, Y., et al., *Effect of well-controlled gestational diabetes on left ventricular diastolic dysfunction in neonates.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2019. **32**(13): p. 2101-2106.

4. Raafat, M., et al., *Role of fetal echocardiography in morphologic and functional assessment of fetal heart in diabetic mothers.* Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine, 2020. **51**(1): p. 84.

5. Hay, W.W., *Care of the Infant of the Diabetic Mother.* Current Diabetes Reports, 2012. **12**(1): p. 4-15.

6. Bung, P., et al., *Therapeutic exercise for insulin-requiring gestational diabetics: effects on the fetus--results of a randomized prospective longitudinal study.* Journal of perinatal medicine, 1993. **21**(2): p. 125-137.

7. *ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus.* Obstet Gynecol, 2018. **131**(2): p. e49-e64.

8. F. Gary Cunningham, K.J.L., Steven L. Bloom, Catherine Y. Spong, Jodi S. Dashe, Barbara L. Hoffman, Brian M. Casey, *Williams Obstetrics.* 2018. **25**.

9. Cowie, C.C., et al., *Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006.* Diabetes Care, 2010. **33**(3): p. 562-8.

10. El Sagheer, G.M. and L. Hamdi, *Prevalence and risk factors for gestational diabetes mellitus according to the Diabetes in Pregnancy Study Group India in comparison toInternationa Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups in El-Minya, Egypt.* The Egyptian Journal of Internal Medicine, 2018. **30**(3): p. 131-139.

11. Deputy, N.P., et al., *Prevalence and Changes in Preexisting Diabetes and Gestational Diabetes Among Women Who Had a Live Birth - United States, 2012-2016.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018. **67**(43): p. 1201-1207.

12. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2014. **37**(Supplement 1): p. S81-S90.

13. Goueslard, K., et al., *Early cardiovascular events in women with a history of gestational diabetes mellitus.* Cardiovascular Diabetology, 2016. **15**(1): p. 15.

14. Catalano, P.M., et al., *Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women.* Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(6 Pt 1): p. 1667-72.

15. Plows, J.F., et al., *The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus.* Int J Mol Sci, 2018. **19**(11).

16. Briana, D.D. and A. Malamitsi-Puchner, *Reviews: adipocytokines in normal and complicated pregnancies.* Reprod Sci, 2009. **16**(10): p. 921-37.

17. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2010. **33**(Supplement 1): p. S62-S69.

18. Amylidi, S., et al., *First-trimester glycosylated hemoglobin in women at high risk for gestational diabetes.* Acta Obstet Gynecol Scand, 2016. **95**(1): p. 93-7.

19. *13. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes—2018*. Diabetes Care, 2018. **41**(Supplement 1): p. S137-S143.

20. Moyer, V.A., *Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement.* Ann Intern Med, 2014. **160**(6): p. 414-20.

21. Zhang, X., et al., *How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia.* Am J Obstet Gynecol, 2008. **198**(5): p. 517.e1-6.

22. Hawkins, J.S. and B.M. Casey, *Labor and delivery management for women with diabetes.* Obstet Gynecol Clin North Am, 2007. **34**(2): p. 323-34, x.

23. Kc, K., S. Shakya, and H. Zhang, *Gestational Diabetes Mellitus and Macrosomia: A Literature Review.* Annals of Nutrition and Metabolism, 2015. **66(suppl 2)**(Suppl. 2): p. 14-20.

24. Dashe, J.S., et al., *Effects of symmetric and asymmetric fetal growth on pregnancy outcomes.* Obstet Gynecol, 2000. **96**(3): p. 321-7.

25. Demarini, S., et al., *Impact of metabolic control of diabetes during pregnancy on neonatal hypocalcemia: a randomized study.* Obstet Gynecol, 1994. **83**(6): p. 918-22.

26. Weintrob, N., M. Karp, and M. Hod, *Short- and long-range complications in offspring of diabetic mothers.* J Diabetes Complications, 1996. **10**(5): p. 294-301.

27. Di Bernardo, S., et al., *Assessing the consequences of gestational diabetes mellitus on offspring's cardiovascular health: MySweetHeart Cohort study protocol, Switzerland.* BMJ Open, 2017. **7**(11): p. e016972.

28. Garg, S., et al., *Use of Fetal Echocardiography for Characterization of Fetal Cardiac Structure in Women With Normal Pregnancies and Gestational Diabetes Mellitus.* Journal of Ultrasound in Medicine, 2014. **33**(8): p. 1365-1369.

29. Dervisoglu, P., M. Kosecik, and S. Kumbasar, *Effects of gestational and pregestational diabetes mellitus on the foetal heart: a cross-sectional study.* Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. **38**(3): p. 408-412.

30. Sudharshana Murthy, K.A., et al., *Evaluation of Oxidative Stress and Proinflammatory Cytokines in Gestational Diabetes Mellitus and Their Correlation with Pregnancy Outcome.* Indian journal of endocrinology and metabolism, 2018. **22**(1): p. 79-84.

31. Lehtoranta, L., et al., *Maternal hyperglycemia leads to fetal cardiac hyperplasia and dysfunction in a rat model.* American journal of physiology. Endocrinology and metabolism, 2013. **305**(5): p. E611-9.

32. Lindegaard, M.L. and L.B. Nielsen, *Maternal diabetes causes coordinated down-regulation of genes involved with lipid metabolism in the murine fetal heart.* Metabolism, 2008. **57**(6): p. 766-73.

33. Ren, Y., et al., *Characterization of fetal cardiac structure and function detected by echocardiography in women with normal pregnancy and gestational diabetes mellitus.* Prenat Diagn, 2011. **31**(5): p. 459-65.

34. *14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S183-s192.

35. Rowan, J.A., et al., *Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes.* N Engl J Med, 2008. **358**(19): p. 2003-15.

36. Langer, O., et al., *A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus.* N Engl J Med, 2000. **343**(16): p. 1134-8.

37. Koivusalo, S.B., et al., *Gestational Diabetes Mellitus Can Be Prevented by Lifestyle Intervention: The Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): A Randomized Controlled Trial.* Diabetes Care, 2016. **39**(1): p. 24-30.

38. Metzger, B.E., et al., *Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus.* Diabetes Care, 2007. **30 Suppl 2**: p. S251-60.

39. *2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020.* Diabetes Care, 2020. **43**(Suppl 1): p. S14-s31.

40. Kim, C., K.M. Newton, and R.H. Knopp, *Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review.* Diabetes Care, 2002. **25**(10): p. 1862-8.

41. Sadler TW. "Langman's Medical Embryology." 12th ed. Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 2012

42. Epstein, J.A., *Franklin H. Epstein Lecture. Cardiac development and implications for heart disease.* N Engl J Med, 2010. **363**(17): p. 1638-47.

43. International Society of Ultrasound in, O., et al., *ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2013. **41**(3): p. 348-59.

44. Del Bianco, A., et al., *Four chamber view plus three-vessel and trachea view for a complete evaluation of the fetal heart during the second trimester.* J Perinat Med, 2006. **34**(4): p. 309-12.

45. Comstock, C.H., *Normal fetal heart axis and position.* Obstetrics and gynecology, 1987. **70**(2): p. 255-259.

46. Yagel, S., S.M. Cohen, and R. Achiron, *Examination of the fetal heart by five short-axis views: a proposed screening method for comprehensive cardiac evaluation.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(5): p. 367-9.

47. Lee, W., et al., *ISUOG consensus statement: what constitutes a fetal echocardiogram?* Ultrasound Obstet Gynecol, 2008. **32**(2): p. 239-42.

48. Rychik, J., et al., *American Society of Echocardiography guidelines and standards for performance of the fetal echocardiogram.* J Am Soc Echocardiogr, 2004. **17**(7): p. 803-10.

49. Tan, J., et al., *Cardiac dimensions determined by cross-sectional echocardiography in the normal human fetus from 18 weeks to term.* The American Journal of Cardiology, 1992. **70**(18): p. 1459-1467.

50. Pettersen, M.D., et al., *Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study.* J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(8): p. 922-34.

51. Li, X., et al., *Z-score reference ranges for normal fetal heart sizes throughout pregnancy derived from fetal echocardiography.* Prenat Diagn, 2015. **35**(2): p. 117-24.

52. Schneider, C., et al., *Development of Z-scores for fetal cardiac dimensions from echocardiography.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. **26**(6): p. 599-605.

53. Comstock, C.H., et al., *Pulmonary-to-aorta diameter ratio in the normal and abnormal fetal heart.* Am J Obstet Gynecol, 1991. **165**(4 Pt 1): p. 1038-44.

54. Lussier, E.C., et al., *Reference ranges and Z-scores for fetal cardiac measurements from two-dimensional echocardiography in Asian population.* PLoS One, 2020. **15**(6): p. e0233179.

55. Arteaga-Martínez, M., et al., *Morphometric study of the ventricular segment of the human fetal heart between 13 and 20 weeks' gestation.* Fetal Pediatr Pathol, 2009. **28**(2): p. 78-94.

56. Fyfe, D.A. and C.H. Kline, *Fetal Echocardiographic Diagnosis of Congenital Heart Disease.* Pediatric Clinics of North America, 1990. **37**(1): p. 45-67.

57. Iino, K., et al., *Reduced tissue oxygenation and its reversibility by glycemic control in diabetic patients.* Diabetes Research and Clinical Practice, 1997. **34**(3): p. 163-168.

58. Sirico, A., et al., *Does fetal macrosomia affect umbilical artery Doppler velocity waveforms in pregnancies complicated by gestational diabetes?* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016. **29**(20): p. 3266-3270.

59. Hadlock, F.P., et al., *Fetal crown-rump length: reevaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high-resolution real-time US.* Radiology, 1992. **182**(2): p. 501-5.

60. Viggiano, M., et al., *Physiological changes in cardiac dimensions and function in low-risk pregnancies.* The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2020: p. 1-4.

61. Lee, W., et al., *Fetal echocardiography: z-score reference ranges for a large patient population.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(1): p. 28-34.

62. Patey, O., J.S. Carvalho, and B. Thilaganathan, *Perinatal changes in fetal cardiac geometry and function in diabetic pregnancy at term.* Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2019. **54**(5): p. 634-642.

63. Yovera, L., et al., *Impact of gestational diabetes mellitus on fetal cardiac morphology and function: cohort comparison of second- and third-trimester fetuses.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2020.

64. Aguilera, J., et al., *Cardiac function in gestational diabetes mellitus: A longitudinal study from fetal life to infancy.* Bjog, 2020.

65. Aguilera, J., et al., *Paired maternal and fetal cardiac functional measurements in women with gestational diabetes mellitus at 35-36 weeks' gestation.* Am J Obstet Gynecol, 2020. **223**(4): p. 574.e1-574.e15.

66. Ullmo, S., et al., *Pathologic ventricular hypertrophy in the offspring of diabetic mothers: a retrospective study.* European Heart Journal, 2006. **28**(11): p. 1319-1325.

67. El-Ganzoury, M.M., et al., *Infants of diabetic mothers: echocardiographic measurements and cord blood IGF-I and IGFBP-1.* Pediatr Diabetes, 2012. **13**(2): p. 189-96.

68. Atiq, M., et al., *Assessment of Cardiac Function in Fetuses of Gestational Diabetic Mothers During the Second Trimester.* Pediatric Cardiology, 2017. **38**(5): p. 941-945.

69. Garcia-Flores, J., et al., *Fetal myocardial morphological and functional changes associated with well-controlled gestational diabetes.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011. **154**(1): p. 24-26.

70. Benaiges, D., et al., *Is first-trimester HbA1c useful in the diagnosis of gestational diabetes?* Diabetes Res Clin Pract, 2017. **133**: p. 85-91.

71. Claesson, R., et al., *HbA1c as a predictor of diabetes after gestational diabetes mellitus.* Prim Care Diabetes, 2017. **11**(1): p. 46-51.

72. Kwon, S.S., et al., *HbA1c for diagnosis and prognosis of gestational diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract, 2015. **110**(1): p. 38-43.

73. Gordijn, S.J., et al., *Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2016. **48**(3): p. 333-9.

74. Dantas, A.M.A., et al., *Doppler ultrasonographic assessment of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in gestational diabetes mellitus.* Int J Gynaecol Obstet, 2019. **144**(2): p. 174-179.

75. Salvesen, D.R., et al., *Placental and fetal Doppler velocimetry in pregnancies complicated by maternal diabetes mellitus.* Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(2): p. 645-52.

76. Shabani Zanjani, M., et al., *Fetal cerebral hemodynamic in gestational diabetic versus normal pregnancies: a Doppler velocimetry of middle cerebral and umbilical arteries.* Acta Neurologica Belgica, 2014. **114**(1): p. 15-23.

77. Leung, W.C., et al., *Doppler study of the umbilical and fetal middle cerebral arteries in women with gestational diabetes mellitus.* Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2004. **24**(5): p. 534-537.

78. Zielinsky, P., et al., *Ductus venosus flow and myocardial hypertrophy in fetuses of diabetic mothers.* Arq Bras Cardiol, 2004. **83**(1): p. 51-6; 45-50.

79. Luewan, S., et al., *Z Score Reference Ranges of Fetal Cardiac Output From 12 to 40 Weeks of Pregnancy.* J Ultrasound Med, 2020. **39**(3): p. 515-527.

80. Wu, P.F., et al., *Detailed Echocardiographic Measurements of Individual Chamber in a Chinese Cohort of Hypoplastic Left Heart Syndrome and Comparison with Normal Fetuses via Z-score Modeling.* Ultrasound Med Biol, 2020. **46**(3): p. 557-565.

8. ÖZET

3. Trimesterde gestasyonel diyabet ile komplike gebelerde ultrasonografik fetal kardiyak morfometri ve fetal doppler parametrelerini değerlendirmek ve gebelik sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Prospektif kohort olarak dizayn edilen çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı obstetri polikliniğine kontrol amacıyla başvuran hastalardan 18-40 yaş arası, gönüllü, tekil gebeliği olan 87 gebe dahil edilmiştir. Gebeler kontrol, diyet ile regüle GDM ve insülin ile regüle GDM olarak üç gruba ayrılmıştır. Tüm gruplardaki hastaların fetal biyometrik ölçümleri, Doppler ve kardiyak morfolojik ölçümleri 34-37. gebelik haftasında alınmış ve kaydedilmiştir.

Ortalama yaş kontrol grubunda 31,1±3,12 ,diyet ile regüle GDM grubunda 31,27±5,23, insülin ile regüle GDM grubunda 31,92±5,3 idi (p=0,764). Hem diyet ile regüle GDM'de hem de insülin ile regüle GDM'de kontrol grubuna göre; mitral kapak, RVEDD, LVEDD ve asendan aorta Z skorlarının istatistiksel olarak farklı olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=<0,001, p=0,002 , p=<0,001, p=0,003). Sol ventrikül base-apex,sol ventrikül area, sağ ventrikül area Z skorunun gruplar arasında farklı olduğu izlenmiş, subgrup analizde bu farklılığın sadece insülinle regüle GDM grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla p=0,003, p=0,003, p=0,005). Sağ ve sol ventriküler sferisite indeksi gruplar arasında farklı izlenmemiştir (sırasıyla p=0,751, p=0,200). Hem diyet hem de insülinle regüle GDM grubunda sistol ve diyastolde interventriküler septum kalınlığı (sırasıyla p=<0,001, p=<0,001), sağ ve sol ventrikül duvar kalınlığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak kalın bulunmuştur (sırasıyla p=<0,001,

p=<0,001). Umblikal arter S/D, umblikal arter PI, MCA PI ,duktus venosus PI,MCA PSV MoM değerleri açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır (sırasıyla p=0,339 , p=0,525, p=0,238, p=0,850, p=0,846).

GDM kalpte, normale kıyasla, hem ventrüküler duvar kalınlıklarını arttırmış, daha dar ve basık ventrikül oluşmasına sebep olmuştur. Bu etkiler hem diyet hem de insülinle kontrol altına alınan olgularda benzerdir.

Anahtar kelimeler: Gestasyonel diyabet; Fetal kardiyak morfoloji ; Fetal kardiyak Z skoru

9. SUMMARY

To evaluate the ultrasonographic fetal cardiac morphometry and fetal doppler parameters in pregnant women complicated with gestational diabetes in the third trimester and to compare the pregnancy results.

The study was designed as a prospective cohort study. Eigthyseven voluntary, single-pregnancy pregnant patients between ages 18-40 year who applied to the obstetrics outpatient clinic of Gazi University Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology were included. Pregnant women were divided into three groups as control, diet-regulated GDM and insulin-regulated GDM. Fetal biometric measurements, Doppler and cardiac morphological measurements of the patients in all groups were taken and recorded during the 34-37. week of gestation.

The mean age was 31.1 ± 3.12 in the control group, 31.27 ± 5.23 in the diet-regulated GDM group, and 31.92 ± 5.3 in the insulin-regulated GDM group (p = 0.764). Z scores of the mitral valve, RVEDD, LVEDD and ascending aorta were statistically significantly different in both diet-regulated GDM group and the insulin-regulated GDM group compare to controls (p=<0,001, p=0,002, p=<0,001, p=0,003 respectively) . Left ventricular base-apex, left ventricular area, right ventricular area Z scores were found to be different between the groups, and in the subgroup analysis, the statistically significant difference was only found between the insulin-regulated GDM group and the control group (p=0,003, p=0,003, p=0,005 respectively). Right and left ventricular sphericity index was not different between groups (p = 0.751, p = 0.200 respectively). The thickness of the interventricular septum both in the systole and in the diastole (p=<0,001,

p=<0,001 respectively) and left and rigth ventricular wall thickness increased significantly in both diet-regulated GDM group and the insulin-regulated GDM group compare to controls (p=<0,001, p=<0,001 respectively). There was no difference between the groups in terms of umbilical artery S / D, umbilical artery PI, MCA PI, ductus venosus PI values , MCA PSV MoM (respectively p=0,339 , p=0,525, p=0,238, p=0,850, p=0,846) .

GDM caused thicker ventricular walls and shorter and narrower ventricules compare to normal. These effects are similar in both diet-regulated GDM group and the insulin-regulated GDM group

Keywords: Gestational diabetes; Fetal cardiac morphology; Fetal cardiac Z score

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Dilara

Soyadı: Duygulu

Doğum Yeri ve Tarihi: ANKARA/1992

Eğitimi:

2006 Sevgi Koleji (Ankara)

2010 Gölbaşı Anadolu Lisesi (Ankara)

2016 Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (Ankara)

Yabancı Dili: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri (aldığı burslar, ödüller, projeleri, yayınları):

1. Calis P, Isik G, Duygulu D, Bozkurt N, Karcaaltincaba D. Miscarriage Rates due to Endometriosis: A Retrospective Cohort Study. Gynecol Obstet Reprod Med [Internet]. 2020Dec.8 [cited 2021Mar.4];:1-4. Available from: https://gorm.com.tr/index.php/GORM/article/view/1058