



T.C.

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMSI VE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS HASTALIĞININ ENDOTELYAL
FONKSİYONA ETKİSİNİN AKIM ARACILI DİLATASYON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖMÜR ALBAYRAK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

BOLU

2019

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PREEKLAMSI VE GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS HASTALIĞININ ENDOTELYAL
FONKSİYONA ETKİSİNİN AKIM ARACILI DİLATASYON İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

DR. ÖMÜR ALBAYRAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR MEHMET ATA TOPÇUOĞLU

TIPTAUZMANLIK TEZİ

BOLU

2019

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sevgi ve toleransını esirgemeyen, bu mesleğin inceliklerini öğrendiğim kıymetli hocam ve tez danışmanım Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. M. Ata TOPÇUOĞLU' na,

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladığı imkânlar ve mesleki tecrübelerimin oluşmasındaki katkılarından dolayı; bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, sabır ve özveriyle her türlü desteği veren, bize asistanlık sürecinde hem hocalık, hem ağabeylik yapan ve hayat boyu hep minnettar kalacağım değerli hocam sayın M. Ayhan EKİCİ'ye,

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde emeği geçen kliniğimiz değerli öğretim üyesi Doç. Dr Ülkü Mete Ural 'a,

Uzmanlık eğitimimde değerli katkıları olan Prof. Dr. Bülent DURAN' a, Doç. Dr. Tülay ÖZLÜ' ye,

Asistanlığa başladığım ilk gün tanıştığım ve bugüne kadar güzel anılar biriktirdiğim kardeşim Dr Erhan HANLIGİL' e, Dr Çağlar ÇETİN' e ve asistanlığım boyunca birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimiz boyunca acı tatlı her günümüzde yanımızda olan başta Melike ablam olmak üzere tüm hemşire ve ebelere, personellerimize ve daha yazamadığım tüm çalışma arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sürekli arkamda olduklarını hissettiren bu günlere gelmemi sağlayan canım annem Kibare ALBAYRAK' a, canım babam Emin ALBAYRAK' a ve biricik kardeşim Cansın ALBAYRAK'a,

Asistanlığımın ve hayatımın zor zamanlarında yanımda olan, beni iyi bir hekim olma yolunda her zaman cesaretlendiren, sayamayacağım çok fedakârlık gösteren çok sevdiğim eşim, meslektaşım Merve Ecem ALBAYRAK'a,

Sonsuz sevgi, saygı, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Ömür ALBAYRAK
BOLU – 2019

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
GRAFİKLER LİSTESİ.....	viii
TABLolar LİSTESİ	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	xiv
2.GENEL BİLGİLER	1
2.1 GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS	
2.1.1 Tanım.....	1
2.1.2 Tarihçe.....	1
2.1.3 İnsidans-Prevelans.....	2
2.1.4 Risk Faktörleri.....	2
2.1.5 Patogenez.....	3
2.1.6 Tanı ve Tarama.....	4
2.1.7 Uzun dönem prognoz.....	7
2.2 PREEKLAMSI	
2.2.1 Tanım.....	7
2.2.2 İnsidans.....	9
2.2.3 Risk faktörleri.....	11

2.2.4 Patogenez.....	12
2.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU	
2.3.1 Ateroskleroz.....	17
2.3.2 Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyon.....	19
2.3.3 FMD ölçüm tekniği.....	20
3. MATERYAL METOD	22
3.1 Hasta ve kontrol grubu seçimi.....	22
3.2 Çalışmamaya alınmama kriterleri.....	22
3.3 Çalışma protokolü.....	24
3.4 Labaratuar çalışmaları.....	25
3.5 Görüntüleme çalışmaları.....	25
3.5.1 Brakiyal arter ultrason değerlendirmesi.....	25
3.6 İstatistiksel yöntem.....	26
4. BULGULAR	27
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	40
6. KAYNAKLAR	46
7.EKLER.....	56
7.1 Hasta Bilgi Formu.....	56
7.2 Etik Onay Formu.....	57
7.3 Bilgilendirilmiş Onam Formu.....	58

KISALTMALAR

ACOG: Amerikan Kadın Hastalıkları ve Doğum Koleji

ADA: Amerikan Diyabet Birliği

AİBÜ: Abant İzzet Baysal Üniversitesi

AKS: Akut Koroner Sendrom

AKŞ(APG) : Açlık Kan Glukozu

ALT (SGPT): Alanin Transaminaz

ARK: Arkadaşları

AST (SGOT): Aspartat Transaminaz

ANCOVA: Kovaryans Analizi

ANOVA: Varyans Analizi

ATS: Ateroskleroz

BMI: Vücut Kitle İndeksi

CİMT(KİMK) : Karotis İntima Media Kalınlığı

DCCT: Diyabet Kontrol ve Komplikasyon Çalışması

DM: Diabetes Mellitus

EDHF: Endotel türevli hiperpolarize edici faktör

EDPSG: Avrupa Diyabetik Gebelik Çalışma Grubu

e-NOS: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz

ESH: Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti

ESC: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti

FMD: Akım aracılı dilatasyon

GDM: Gestasyonel Diabetes Mellitus

HAPO: Hiperglisemi ve Gebelikte Olumsuz Sonuçları Çalışma Grubu

HbA1c: Hemoglobin A1c

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HPL: Human Plasental Laktojen

HT: Hipertansiyon

IADPSG: Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği

IUGG: İntrauterin gelişme geriliği

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

MAX: Maksimum

MİN: Minumum

NDDG: Ulusal Diyabet Veri Grubu

NO: Nitrik Oksit

OGTT: Oral Glukoz Tolerans Testi

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitör

PGI2: Prostatiklin

PLGF: Plasental Growth Faktör

SPSS: Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı

Sftt-1: Çözünür tirozin kinaz 1

TEMD: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği

TXA2: Tromboksan A2

USG: Ultrasonografi

VEGF: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Normal gebelerde trofoblast invazyonu	13
Şekil 2: Preeklantik gebelerde trofoblast invazyonu.....	13
Şekil 3: Endotel fonksiyonu.....	16
Şekil 4: Ateroskleroz gelişmiş olan arter yapısı	17
Şekil 5: FMD uygulaması	21
Şekil 6: FMD ölçümü	21

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1: Gruplar arası yaş dağılımı.....	29
Grafik 2: Gruplar arası boy dağılımı.....	29
Grafik 3: Gruplar arası kilo dağılımı.....	29
Grafik 4: Gruplar arası BMI dağılımı.....	29
Grafik 5: Aile öyküsü pasta grafiği.....	30
Grafik 6: Gruplar arası gebelik sonrası geçen süre dağılımı.....	33
Grafik 7: Gruplar arası gebelikte alınan toplam kilo dağılımı	33
Grafik 8: Gruplar arası bebek doğum kiloları dağılımı.....	33
Grafik 9: Gruplar arası bebek doğum haftaları dağılımı.....	33
Grafik 10: Grafik 10 Tüm Gruplar Doğum Haftaları.....	33
Grafik 11: Vaka ve kontrol gruplarının FMD değişim (%) dağılımı.....	35
Grafik 12: Kontrol grubunun FMD değişim (%) dağılımı.....	36
Grafik 13: GDM öyküsü olan hasta grubunun FMD değişim (%) dağılımı.....	36
Grafik 14: Preeklamsi öyküsü olan hasta grubunun FMD değişim (%) dağılımı.....	36
Grafik 15: Protenüri miktarı ile FMD değişim (%) ilişkisi.....	39

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Gestasyonel diabette risk faktörleri	3
Tablo 2: HAPO çalışması – perinatal sonuçlar	5
Tablo 3: Gestasyonel diabette tanı kriterleri	6
Tablo 4: Gestasyonel diabette tarama.....	6
Tablo 5: Erken ve geç preeklamsi kriterleri	8
Tablo 6: Ağır preeklamsi tanı kriterleri	9
Tablo 7: Endotel fonksiyonunu test eden metodlar.....	18
Tablo 8: Gestasyonel Diabet öyküsü, preeklamsi öyküsü ve kontrol gruplarının demografik bulguları.....	27
Tablo 9: Gestasyonel Diabet öyküsü, preeklamsi öyküsü ve kontrol gruplarının önceki gebeliklerine ait obstetrik verileri.....	31
Tablo 10: Gruplara göre kardiovasküler risk belirteçleri (Fizik muayene, labaratuvar , ultrason parametreleri).....	34
Tablo 11: FMD değişim (%) 'in demografik veri değişkenleri ile korelasyon analizi	37
Tablo 12: FMD değişim (%) 'in obstetrik veri değişkenleri ile korelasyon analizi.....	37
Tablo 13: FMD değişim (%) 'nin labaratuvar veri değişkenleri ile korelasyon analizi.....	38

ÖZET

Giriş ve Amaç:

Gestasyonel diabetes mellitus ve preeklamsi gebeliğin en sık medikal komplikasyonlarından. Günümüzde artan gebelik yaşı ve obezite nedeniyle sıklığı artmaktadır. Hem gestasyonel diabet hem de preeklamsi hem kardiyovasküler hastalıklar hem de ateroskleroz için risk faktörüdür. Akım aracılı dilatasyon (FMD), endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılan, erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir ultrasonografik belirteçidir. Bu çalışmada; endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olan FMD değerlendirilerek preeklamsi veya gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda artmış Bir Kardiyovasküler hastalık riskinin olup olmadığını araştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Çalışmamız Ocak 2016 ile Ocak 2017 tarihleri arasında Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde doğum yapmış olan 104 hasta ile gerçekleştirildi. Preeklamsi öyküsü olan 34 hasta, GDM öyküsü olan 37 hasta, komplikasyonsuz doğum yapmış 33 hasta çalışmaya dâhil edildi. Vaka kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Çalışmadaki tüm hastalar sadece 1 canlı doğum yapmış, yaş Aralıkları 20 ile 30 arasında olacak şekilde belirlendi. Tüm hastaların demografik verileri, kardiyovasküler risk belirteçleri, obstetrik verileri, laboratuvar tetkikleri ve FMD değişim (%) ölçümleri karşılaştırıldı. Elde edilen verilerin ortalama ve standart sapma değerleri hesaplandı. Sayısal değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov yöntemi ile değerlendirildikten sonra, homojen dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ve alt gruplar arası karşılaştırmalarda ise Post Hoc Tukey testi kullanıldı. Homojen dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi ve post-hoc analizlerinde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki derecesi,

uygun olduğunda Pearson veya Spearman'ın korelasyon analizi ile hesaplanmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular:

Her üç grup arasında ortalama yaş, ortalama boy, aile öyküsü, meslek, gravida, parite, abort sayısı, doğum sonrası geçen süre ve doğum şekli açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p < 0,05$). Gebelik yaşı GDM öyküsü alan gebelerde ortalama yaş 25.41 ± 2.53 (yıl), preeklamsi öyküsü olan gebelerde 25.35 ± 2.67 (yıl) olarak bulunurken, kontrol grubunda ortalama yaş 26 ± 3.01 (yıl) olarak bulundu. Kontrol grubu ile kıyaslandığında preeklamsi grubunda sistolik tansiyon, diastolik tansiyon ve trigliserit açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanırken, glukoz, LDL, HDL, total kolesterol açısından istatistiksel açıdan fark saptanmadı. Kontrol grubu ile GDM öyküsü olan hasta grubu karşılaştırıldığında glukoz, hba1c, trigliserit değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Her üç grup FMD değişim (%) açısından karşılaştırıldığında preeklamsi öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 9.8 ± 3.1 , GDM öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 10.32 ± 2.50 , kontrol grubu hasta ortalaması; 13.19 ± 3.03 saptandı. Kontrol grubu ile GDM ve preeklamsi grupları arasında FMD değişim (%) açısından istatistiksek olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$). FMD değişim (%) değerleri ile sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, glukoz, LDL, total kolesterol, proteinüri miktarı ile anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Sonuç:

GDM öyküsü ve preeklamsi öyküsü olan hasta grubunda bu ölçüm değerlerinin kullanılması kardiovasküler hastalık açısından prediktif bir markır olarak kullanılabilir ve erken yaşta risk tespiti yapılabilmesi önlem alma açısından zaman kazandırıcı olabilir. GDM ve preeklamsinin kadınların yaşamlarında ilerleyen dönemde artmış kardiyovasküler riske neden olduğunun gösterilmesi, bu grup hastalarda riski azaltma yönünde önlemlerin alınması konusunda farkındalık oluşturacaktır.

ABSTRACT

Introduction:

Gestational diabetes mellitus and preeclampsia are one of the most common medical complications of pregnancy. The incidence is increasing due to the increasing gestational age and obesity. Both gestational diabetes and preeclampsia are risk factors for cardiovascular diseases and atherosclerosis. Flow-mediated dilatation (FMD) is a good ultrasonographic marker of early atherosclerotic changes used to measure endothelial function. In this study; We evaluated FMD, an indicator of endothelial function, and investigated whether there is an increased risk of cardiovascular disease in patients with a history of preeclampsia or gestational diabetes mellitus.

Materials and Methods:

The study was carried out with 104 patients who gave birth in the Obstetrics and Gynecology Clinic of Abant Izzet Baysal University Training and Research Hospital between January 2016 and January 2017. Thirty-four patients with a history of preeclampsia, 37 patients with a history of GDM, and 33 patients with uncomplicated deliveries were included in the study. All patients in the study had only one live birth and their age range was between 20 and 30 years. Demographic data, cardiovascular risk markers, obstetric data, laboratory tests and FMD change (%) measurements of all patients were compared. Mean and standard deviation values of the obtained data were calculated. After the distribution of numerical variables was evaluated by Kolmogorov-Smirnov method, one-way analysis of variance (ANOVA) was used for homogeneously distributed parameters and Post Hoc Tukey test was used for comparisons between subgroups. Kruskal Wallis test was used for comparison of non homogeneous parameters between groups and Bonferroni corrected Mann Whitney U test was used for post-hoc analysis. The degree of relationship between

continuous variables was calculated by Pearson or Spearman's correlation analysis, where appropriate. Statistical significance level was accepted as $p < 0.05$.

Results:

Mean age, average height, family history, occupation, gravida, parity, There was no statistically significant difference in terms of abortion number, postnatal period and mode of delivery ($p < 0.05$). The gestational age was 25.41 ± 2.53 (years) in pregnant women with GDM history and 25.35 ± 2.67 (years) in pregnant women with a history of preeclampsia, while the mean age was 26 ± 3.01 (years) in the control group. There was no statistically significant difference in systolic blood pressure, diastolic blood pressure and triglyceride levels in preeclampsia group compared to control group, but there was no statistically significant difference in terms of glucose, LDL, HDL and total cholesterol. A statistically significant difference was found in glucose, Hba1c and triglyceride values when the control group and the patients with GDM history were compared. When FMD change (%) was compared in all three groups, the mean group of patients with a history of preeclampsia; The mean group of patients with a history of GDM was 9.8 ± 3.1 ; 10.32 ± 2.50 , the mean of the control group; 13.19 ± 3.03 . A statistically significant difference was found between the control group and GDM and preeclampsia groups in terms of FMD change (%) (< 0.001). There was a significant negative correlation between FMD change (%) values and systolic blood pressure, diastolic blood pressure, glucose, LDL, total cholesterol and proteinuria.

Conclusion:

The use of these measurements in patients with a history of GDM and preeclampsia can be used as a predictive marker for cardiovascular disease, and early detection of risk can be time-consuming in terms of prevention. Demonstrating that GDM and preeclampsia cause increased cardiovascular risk in women's lives will raise awareness of taking measures to reduce risk in this group of patients.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Gestasyonel diabetes mellitus (GDM), gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransıdır (1). GDM prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında genellikle tip 2 diabet prevalansı ile paralel bir değişim göstermektedir (2). GDM olan kadınların %50'si 5-10 yıl içinde tip 2 DM geliştirir (3). GDM açısından yüksek riskli kadınlarda gebelik dogrulandıktan sonra mümkün olan en kısa zamanda diabet taraması yapılmalıdır. Bu grup dışındaki tüm gebelerde 24 – 28.haftalar arasında GDM taraması yapılmalıdır (4). ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diabet Çalışmayı, GDM hikâyesi olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (1). Gestasyonel DM, hem anne hem de fetus için kısa ve uzun dönemli komplikasyonlara yol açmaktadır. Hastaların hiperglisemi semptomları açısından eğitilmesi ve bu tarz semptomlar yaşaması halinde kontrole gelmesi öğütlenmelidir. Diabetin makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları bilinmektedir (5). Hem tip 1 DM, hemde tip 2 DM de kardiyovasküler hastalıkların ve risklerin arttığı aşikârdır (6). GDM 'li hastalarda oluşan insülin direnci vaskuler endotelde bulunan NO aktivitesini azaltarak endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (7). Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardivasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Preeklamsi; gebeliğin ikinci trimesterinin ortasından sonra ortaya çıkan ve gebeliğe spesifik bir durum olan, hipertansiyona (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) yeni ortaya çıkan proteinürinin (≥ 300 mg/24 saat) eşlik etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2). Preeklamsi sadece hipertansif bir durum değil, vücudun tüm sistemlerini ilgilendiren karmaşık ve multisistemik bir sendromdur (9). Preeklamsi, maternal ve neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir(10). Genellikle ikinci trimesterin son veya üçüncü trimesterin başlangıç döneminde ortaya çıkar. Tüm gebelikler içinde %6-8 oranında izlenir. Preeklampsinin insidansı maternal yaş, obezite, diyabet, hipertansiyon ve renal hastalıkların artışına bağlı olarak artmaktadır.

Preeklampsi patogenezinde; immunolojik, endotelial, trombositler faktörler ile yağ asit metabolizma değişikliklerinin rol oynadığı düşünülmektedir (6). Mevcut bilgiler, preeklampsitablosunun gelişmesinde endotel hasarının en önemli rolü oynadığını düşündürmektedir (11). Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental vasküler yatakta vazospazm sonucu ortaya çıkan yaygın endotel hasarı nedeniyle olduğu öngörülmektedir. Vasküler endotel disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir (11). Gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan kadınların daha sonraki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığının arttığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır(12).

Endotelial disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır. Endotelial disfonksiyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda görülür. Bazal koşullarda endotel damarı görece dilate durumda tutmak üzere işlev görür. Bununla birlikte endotel, yırtılma (shear) stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verme kapasitesine sahiptir (13). Kan damarları yırtılma stresine yanıt olarak dilate olurlar, bu durum akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılır (3). Akım aracılı dilatasyon (FMD), endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılan, fiziksel uyarılara karşı periferik arterlerin vazodilatasyon yanıtını gösteren, erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir ultrasonografik belirteçidir (14). Endotele bağımlı yanıt, temel olarak endotelden nitrik oksit (NO) salınımı ile regüle edilir. Endotelial disfonksiyon aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı önemli klinik etkileri vardır. Varlığı veya yokluğu koroner kalp hastalığı tanısını koymak veya dışlamak, transplant vaskülopatisi gelişmesini öngörmek, vasküler cerrahi öncesi risk stratifikasyonu için yararlı olabilir.

Gebelik sırasında veya sonrasında aşırı hiperglisemisi olanlar, obezler, GDM tanısı 24. haftadan önce konanlarda ilerde diyabet gelişme riski daha yüksektir. Yine preeklampsi gebelerde postpartum dönemde hipertansif hastalık oluşma riski daha fazladır. Endotel disfonksiyonu, gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminin önemli bir ön gördürücüsüdür. Bu çalışmada; endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olan FMD değerlendirilerek preeklampsi veya gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda artmış bir kardiyovasküler hastalık riskinin olup olmadığını araştırdık. Bu hastalarda artmış

kardiyovasküler risk tespit edilmesi durumunda, hastanın bu riski azaltma yönünde önlemler almasını sağlayabiliriz. Bu hasta grubuna yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme düzeni, kilo kontrolü, tansiyon takibi konularında danışmanlık verilebilir. GDM ve preeklamsinin kadınların yaşamlarında ilerleyen dönemde artmış kardiyovasküler riske neden olduğunun gösterilmesi, bu grup hastalarda riski azaltma yönünde önlemlerin alınması konusunda farkındalık oluşturacaktır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1. GESTASYONEL DİABETES MELLİTUS

2.1.1 Tanı

Gestasyonel diabet, ilk kez gebelik sırasında başlayan veya tanı konulan çeşitlileredecerdeki glukoz tolerans bozukluğudur (15). Günümüzde obezite sıklığının artması ile birlikte GDM sıklığıda gün geçtikçe artmaktadır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği halen aynı terminolojiyi kullansa da; son yıllarda Uluslararası Diyabetik Gebelik Çalışma Grupları Birliği (IADPSG), Amerikan Diyabet Derneği(ADA) ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve diğerleri ilk olarak gebelik sırasında tanı konan ancak muhtemelen öncesinde diyabetik olduğu düşünölen kadınların, gebelik ilişkili insölin direncine bağılı geçici diyabetten ayrılması gerektiğini belirtmektedir. Bu örgütler, gestasyonel diyabet terimini gebeliğin ikinci yarısında ortaya çıkan; aşikâr diyabet ya da gebelikte diyabetes mellitus terimlerini ise insölin direncinin daha az olduğu gebeliğin erken döneminde standart gebelik dışı kriterler ile tanınan diyabetiçin kullanmaktadır (16, 17, 18).

2.1.2 Tarihçe

Diyabetes Mellitus'un ilk tarifine milattan 1500 yıl önce Mısır Ebers papirüslerinde rastlanır. M.Ö 150 yıllarında, Kapadokyalı Arataeus çok su içme, çok idrara çıkmayı vurgulayarak hastalığı erime hastalığı olarak izah etmeye çalışmıştır (32). Gebelikte diyabetle ilgili ilk temel kaynak, 1882'de Matthews Duncan ve Bennewitz tarafından yayınlanmıştır. Burada hastalığın gebelikle beraber ortaya çıktığı, gebelik süresince hastalığın devam ettiği ve gebelik sona erdiğinde hastalığın da kısa bir süre sonra sona erdiği ifade edilmiştir. 1960'larda O'Sullivan gebelik sürecindeki glukoz intoleransının derecesinin gebelikten sonra diyabet gelişme riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (33). Bu yıllardan günümüze kadar, gelişen yenilikler, malformasyonlar

haricinde perinatal mortalitenin neredeyse normal gebeliklerdeki düzeyle eşit hale gelmesine neden olmuştur.

2.1.3 İnsidans – Prevelans

Gebeliğin en sık görülen metabolik bozukluğu olan diyabetin gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, farklı toplumlarda sıklığı yaklaşık olarak %1-14 arasında değişmektedir (19). GDM prevalansı, belirli bir popülasyondaki veya ırksal veya etnik gruptaki tip 2 diyabet prevalansı ile doğru orantılı olarak değişir. Gestasyonel diabet, obezite ve artmış yaş gibi tip 2 diyabet için geçerli olan aynı risk faktörleriyle de artar (20). Yirmi beş yaş üzeri gebelerde GDM sıklığı, 25 yaş altı gebelere göre 8-10 kat daha fazladır (21).

2.1.4 Risk faktörleri

Gestasyonel diabetes mellitus için risk faktörlerini bilmek hem klinisyenler hem de doğurganlık çağındaki kadınlar için son derece önemlidir. Ailede (özellikle birinci derece akrabalarında) diyabet öyküsü, gebelik öncesindeki ağırlığın ideal vücut ağırlığından %10 daha fazla olması, gebelik esnasındaki yaşın 25'in üstünde olması, önceden makrozomik (4 kilogram ve üstü) çocuk doğurma öyküsü, bozulmuş glukoz toleransı öyküsü, Tip 2 DM oranı yüksek etnik gruba ait olmak (Zenci, Güneydoğu Asya, İspanyol, Amerika yerlileri), annenin kendisinin de doğumda makrozomik olması, önceden malforme çocuk ya da perinatal kayıp öyküsü, glukozüri (>250 mg /dl) olması, polikistik over sendromu tanısının konulması, gebelikte hipertansiyon (HT) gelişmesi ve ikiz gebelik öyküsü gibi risk faktörleri olan olgularda GDM daha sık görülmektedir (22) .

Farklı çalışmalarda, diğer potansiyel risk faktörleri tanımlanmıştır. İleri anne yaşı, belgelenmiş en iyi risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Çok sayıda çalışma, ileri anne yaşının GDM için 30-35 yaşları arasında risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (23).

Tablo 1: Gestasyonel diabette risk faktörleri

Risk Faktörü	Risk Artış Oranı	Referans
Aşırı Kilo	2	Torloni ve ark.
Obezite	3.7	Torloni ve ark.
Ciddi Obezite	7	Torloni ve ark.
Önceki Gebelikte GDM	23	McGuire ve ark.
Makrozomik Doğum	3.3	McGuire ve ark.
>25 yaş	1.4	Cypryk ve ark.
>35 yaş	2.3	Xiong ve ark.
Çoğul Gebelik	2.2	Rauh-Hain ve ark.
PKOS	2.9	Toulis ve ark.
Ebeveynde DM Öyküsü	3.2	Kim ve ark.
Kardeşte DM Öyküsü	7.1	Kim ve ark.

2.1.5 Patogenez

Gebeliğin ilk yarısında östrojen ve progesteron artışına bağlı olarak beta hücre hiperplazisi oluşur ve glukoz yüksekliğine insülin yanıtı artar. Glukozun periferik tüketimindeki artış, açlık kan şekerinde düşüşe yol açar. Bu nedenle ilk üç ayda (trimester) sıklıkla hipoglisemi görülür. Bu devre genellikle protein yıkımı ve glukoneogenezisin arttığı devre olup karbonhidrat metabolizması açısından yapım fazıdır. Annenin protein depoları azalırken, glikojen ve yağ depoları artar. Aminoasitler plasentayı kolaylıkla geçer ve fetüsün pankreasında beta hücrelerinde glukozdan önce insülin salınımını uyarırlar. Gebeliğin erken devresinde hiperinsülinizm lipolizi engeller, lipogenezi arttırır ve bu devrede glikojen düzeyi baskılanmıştır (24,25).

Gebeliğin ikinci yarısında yıkım fazı baskındır. Sinsityotrofoblastlardan salgılanan polipeptid yapıda bir hormon olan insan plasenta laktojeni (hPL), plasenta kütlesi ile doğru orantılı olarak artar. Bu hormonun artmasıyla yağ dokusunda yağ yıkımı artar, böylece serbest yağ asitleri, glukoz ve aminoasitler fetüse saklanır (26).

İnsülin direncinden sorumlu olan hPL, progesteron, büyüme hormonu, kortizol ve prolaktin, insülin duyarlı hücrelerin glukoz alımını bozarak etki gösterirler. Bu hormonlar, gebeliğin diyabete eğilim yaratan bir durum olmasından sorumlu ana hormonlardır. Gebelikte insülin reseptörlerinde bir azalma söz konusu değildir. GDM’de görülen insülin direnci büyük olasılıkla reseptör sonrası düzeyde bir bozukluğa bağlıdır (25).

Normal bir gebelikte insülin duyarlılığının üçüncü üç ayda (trimester) %44 oranında azaldığı bildirilmiştir (27). Diabetik olmayan gebelerde insülin duyarlılığındaki bu azalma, insülin üretimindeki artış ile kolaylıkla karşılanmaktadır. İnsülin rezervi kısıtlı olan veya insülinin hemen hemen hiç üretilmediği diabetik hastalarda, artan insülin direnci gebelik ilerledikçe hiperglisemiye yol açar. Normal koşullar altında yeterli düzeyde insülin salgısı olan, fakat gebeliğin diabetojenik etkisiyle insülin direncindeki artışı tolere edemeyen gebelerde gestasyonel diabet ortaya çıkar. Artan hPL düzeylerine ek olarak kandaki trigliserit, serbest yağ asitleri, HDL, VLDL, lipoproteinler ve serbest kortizol miktarları artarak hiperglisemiye katkıda bulunurlar (28,29).

2.1.6 Gestasyonel DM tanı ve Tarama

GDM'nin ne zaman ve nasıl taranması gerektiği literatürde onlarca yıldır tartışılmaktadır. Birçok çalışma, GDM gelişimi için hastaların düşük, orta ve yüksek risk gruplarına göre gruplandırılması gerektiğini ileri sürmüştür. Kapsamlı bir tartışmadan sonra şu anda, tüm gebelerin evrensel taraması bazı gruplar tarafından önerilmektedir (30). American Diabetes Association (ADA) ve Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMED) önerilerine göre ilk prenatal muayenede GDM açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Gebelik öncesinde tanı almamış tip 2 diyabetli bireyleri ortaya çıkarmak için “yüksek risk” gruplarından birine dâhil gebelerde, gebeliğin başlangıcında diyabet araştırması (75 g glukozlu OGTT ile) yapılmalı ve standart tanı kriterlerine göre yorumlanmalıdır. Test sonucu negatif ise 24-28. Haftada OGTT tekrarlanmalıdır. Yüksek risk gurubu; Obezite, daha önce GDM öyküsü, glukozüri, birinci derece akrabalarda diabet öyküsü olan hastalardır (31).

Gestasyonel diabetes mellitusun annede diyabet gelişim riskini ele alan önceki araştırmalara kıyasla, maternal glukoz intoleransının perinatal komplikasyonlar üzerindeki risk artışına odaklanan Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) çalışmasında maternal hiperglisemi düzeyi ile perinatal riskler (yüksek doğum ağırlığı, sezaryen doğum, erken doğum, preeklampsi, distosi, neonatal hipoglisemi, neonatal yoğun bakım ihtiyacı) arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. Belirgin diyabetik düzeyde olmayan ılımlı maternal hiperglisemi seviyelerinin de önemli perinatal sorunlara neden olduğu tespit edilmiştir (32). (Tablo 2)

Tablo 2: HAPO çalışması- perinatal sonuçlar (32)

GDM gebelerde Sıklık %		Sağlıklı gebelerde sıklık %	Sıklık değişimi
Preeklampsi	9,1	4,5	4,6
Erken doğum	9,4	6,4	3
Sezaryen doğum	24,4	16,8	7,6
Omuz distosisi	1,8	1,3	0,5
Neonatal YÜ İhtiyacı	9,1	7,8	1,3
Neonatal hipoglisemi	2,7	1,9	0,8
Makrozomi	16,2	8,3	7,9
90 persantil üzerinde cord C-peptid düzeyi	17,5	6,7	10,8

Bu sonuçlardan yola çıkarak International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) GDM tanısı için yeni kriterlerin belirlenmesi gerektiğini vurgulamış, 2008 yılında GDM tanısı için HAPO çalışması baz alınarak yeni kriterler oluşturmuştur. Maternal hipergliseminin bebek sağlığı üzerindeki olumsuz sonuçlarını önlemek için önceki iki aşamalı tarama ve tanı testlerinin yetersiz kaldığını, bu nedenle GDM tanısında yeni kriterlerin temel alınması gerektiğini vurgulamıştır. IADPSG; yüksek riskli kadınların ilk prenatal vizitte standart kriterlere göre taranması ve tanı alması gerektiğini, tüm gebelerde 24-28. haftada 75 gr glukozlu OGTT ile tek aşamalı diyabet araştırmasının yapılmasını önermiştir (33). (Tablo 3)

Tablo 3: Gestasyonel DM Tanı Kriteri (33)

IADPSG ve ADA ya göre GDM tanı kriterleri (75 gr OGTT ile)
Açlık > 92mg/dl(5.1 mmol/l)
1. saat >180 mg/dl (10 mmol/l)
2. saat > 153 mg/dl (8.5 mmol/l)

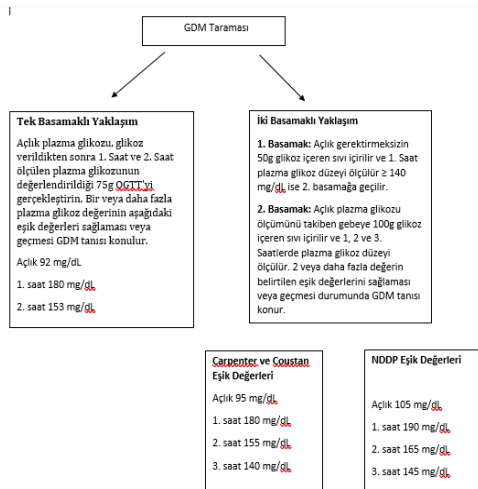
İki basamaklı taramada 24.-28. haftalar arasında tüm gebelere, 1 saatlik 50 gr glukoz yükleme testi yapılması önerilir. Bu testte 50 gr glukoz, oral yoldan, son yemek yenilen saate bakılmaksızın, günün herhangi bir saatinde verilebilir. Hastanın aç olması gerekmez. 50 gr glukoz verildikten 1 saat sonra glukoz düzeyi için venöz serum örnekleme yapılır.

-50 gr GTT < 140 mg/dl ise normaldir.

-50 gr GTT; 140-200 mg/dl arası ise 3 saatlik 100 gr OGTT uygulanır.

-50 gr GTT \geq 200 mg/dl ise hastaya direkt olarak GDM tanısı konur ve tedaviye başlanır.

Tablo 4: Gestasyonel Diabet Taraması



2.1.7 Gestasyonel diabette uzun dönemde prognoz

Gebeliğinde GDM tanısı almış kadınlarda gelecekte DM gelişme ihtimali yüksektir. Eğer gebelikte glisemi kontrolü için insüline ihtiyaç duymuşsa 5 yıl içinde %30 oranında DM geliştirir. Eğer diyet yeterli olduysa % 60 ihtimalle 10-15 yıl sonra DM gelişir. Bununla birlikte yaşam tarzı değişiklikleri ile bu kişilerde diyabetin açığa çıkışı geciktirilebilmektedir. GDM tanısı almış kadınlar postpartum 6-12. haftalar arasında ADA önerisi ile 75 g OGTT ile tekrar değerlendirilmeli, 3 yılda bir glisemik durum değerlendirmesi ile olası glukoz intoleransı veya pregestasyonel diyabet araştırılmalıdır (34).

2.2 PREEKLAMSI

2.2.1 Tanım

Preeklampsi tanısı; daha önceden normotansif olan bir gebenin, 20. haftadan sonra arter kanındaki basınç değerinin 140/90 mmHg ve daha yüksek olduğu, buna proteinüri ve/veya çoklu organ disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere konulur (35). Çoklu organ disfonksiyonunun bulguları, trombositopeni, böbrek fonksiyon bozukluğu, hepatosellüler nekroz, karaciğer fonksiyon bozukluğu, merkezi sinir sistemi bozuklukları veya akciğer ödemidir. Trombositopeni kriteri, trombosit sayısının 1,1 mg/dl olması veya önceki değer iki kat artışı böbrek fonksiyon bozukluğunu olarak yorumlanır. Vücuttaki üriner protein atılımının miktarının 24 saatte 300 mg' dan daha fazla olması veya idrarda protein/ kreatinin oranının 0,3 den büyük ya da rastgele alınmış bir idrar tahlilinde persistan 30mg/dl (+1 dipstick) protein olması proteinüri olarak tanımlanır (36). American College of Obstetricians and Gynecologist 2013 yılında, preeklampsi tanısı için proteinürinin artık zorunlu kriter olmadığını belirtmiştir (37).

Preeklampsi belirtileri gebeliğin haftasına göre kıyaslandığında, 34 hafta ve aşağısı erken preeklampsi, 34 hafta yukarısı geç preeklampsi olarak değerlendirilir.

Bozulmuş plasentasyon belirtilerini ne kadar erken verirse, gelişen preeklampsinin maternal ve fetal komplikasyonları o kadar yüksek olur (38). Erken gebelik haftalarında ortaya çıkan preeklampsi plasenta oluşum sorunu sonucunda ortaya çıkarken, geç haftalarda görülen preeklampsi tablosunda ise plasenta normal oluşmasına rağmen annenin gebeliğe verdiği normalden farklı reaksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır.

Tablo 5 Erken ve Geç Preeklampsi Kriterleri

Klinik Semptomlar	Geç Preeklampsi (>34 hafta)	Erken Preeklampsi (<34 hafta)
Sıklık	%80	%20
IUGR	İhmal edilebilir	Yüksek
Öykü	Önceki gebeliklerde öykü+	Ailede preeklampsi varlığı+
Plasenta morfolojisi	Normal	Anormal
Olumsuz sonuçlar	İhmal edilebilir	Yüksek
Risk oluşturan faktörler	Diyabet, Çoğul gebelik, BMI, Anne yaşı	Aile öyküsü varlığı

2013 yılında ACOG Derneği ağır preeklampsi kriterlerinden fetal büyüme kısıtlılığını ve masif proteinüriyi(5 gr/ 24 saat) kaldırmıştır (14). Ağır preeklampsi kriterleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (37).(Tablo 6)

Tablo 6 Ağır Preeklamsi Tanı Kriterleri

Arteriyel Kan basıncı değerinin en az 2 defa 4 saat ara ile 160/110 mmHg üzerinde olması

Yeni oluşan serebral durumlar veya görmede bozukluk gelişmesi

Pulmoner ödem varlığı

Karaciğer enzimlerinde yükseklik, tedaviye cevap vermeyen epigastrik ya da sağ üst kadran ağrısı

Progresif renal yetmezlik (serum kreatinin >1.1 mg/dl ya da herhangi bir böbrek hastalığı olmadan serum kreatinin iki katına çıkması)

Trombositopeni yada hemoliz gelişmesi

2.2.2 İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2002-2010 arasında yaptığı çalışmada preeklamsi insidansı %2,3 olarak bulunmuştur. Ancak preeklamsi riskinin yüksek olduğu tahmin edilen ve verilerin yeniden değerlendirilmesi ile asıl insidansın %4,6 olduğu düşünülmektedir (39). Preeklamsi sıklıkla genç ve nullipar gebeleri etkiler. Yaşlı gebelerde kronik hipertansiyon zemininde preeklamsi gelişme riski daha yüksektir. İnsidansı ırk, etnik köken, çevresel, sosyoekonomik ve hatta mevsimsel etkilere göre değişmekle birlikte nullipar popülasyonda %3-10 arasında bulunmuştur (40).

Sınıflama

- 1- Gestasyonel hipertansiyon
- 2- Kronik hipertansiyon
- 3- Preeklampsi / Eklampsi
- 4- Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi

1- Gestasyonel hipertansiyon (Geçici hipertansiyon):

Daha önce normal kan basıncı değerleri olan kadında, yirminci gebelik haftasından sonra sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzerinde olması, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da daha üzerinde seyretmesidir. Proteinüri eşlik etmez. Postpartum onikinci haftadan sonra kan basıncı normal değerlerine döner. Postpartum onikinci haftadan sonra kan basıncı normal değerlerine dönmez ise kronik hipertansiyon olarak adlandırılır. Gebeliklerin %6'sını oluşturur (41).

2- Kronik Hipertansiyon:

Gebelikten önce ya da gebeliğin yirminci haftasından önce sistolik kan basıncının 140 mmHg ya da üzerinde, diyastolik kan basıncının 90 mmHg ya da üzerinde olması durumudur. Hipertansiyonun ilk kez gebeliğin yirminci haftasından önce saptanması ve postpartum onikinci haftadan sonra devam etmesi şeklinde de görülebilir (41). Gebeliklerin %3'ünde kronik hipertansiyon eşlik etmektedir (42).

3- Preeklampsi / Eklampsi :

Daha önceden normotansif olan bir gebenin, 20. haftadan sonra arter kanındaki basınç değerinin 140/90 mmHg ve daha yüksek olduğu, buna proteinüri ve/veya çoklu organ

disfonksiyonunun eşlik ettiği gebelere konulur (35).

4- Kronik hipertansiyon üzerine eklenmiş preeklampsi:

Hipertansif gebede yeni başlayan proteinüri tablosunun gelişmesi, 24 saatlik idrarda 300 mg ya da üzerinde protein kaybı olması durumudur. Gebeliğin yirminci haftasından önce hipertansiyon ve proteinüri bulunan gebede proteinüride veya kan basıncında ani artma veya trombositlerde ani düşüş (milimetre küpte 100 000'in altında trombosit bulunması) gözlenmesi durumudur (41).

2.2.3 Risk Faktörleri

1- İlk gebelik olması

2- Önceki gebelikte preeklampsi geçirmiş olmak güçlü bir risk faktörüdür. İlk gebeliğinde hafif preeklampsi geçirmiş olanların ikinci gebelikte preeklampsi geçirmeleri riski %5-7'dir. Daha önceki gebelikte erken ağır preeklampsi geçirmiş olanların ise bir sonraki gebeliğinde preeklampsi görülmesi ihtimali %25-65 arası oranlarda bildirilmiştir [43].

3- 40 yaşın üstünde veya 18 yaşın altında olmak

4- Ailede preeklampsi hikayesi

5- Kronik hipertansiyon, kronik böbrek hastalığı, antifosfolipid antikor sendromu veya kalıtsal trombofili, vasküler veya bağ doku hastalığı, diabetes mellitus (pregestasyonel veya gestasyonel), preeklampsi riskinde önemli derecede artışa yol açar.

6-Çoğul gebelik; İkiz gebelikler için rölatif risk 2,93 olup fetüs sayısı arttıkça risk artar (44).

7- Yüksek vücut kitle indeksi

8- Annesinde veya eski partnerinde preeklampsi hikayesi olan erkek partner olması

9- Hidrops fetalis

10- Açıklanamayan fetal büyüme geriliği

11- Önceki gebeliklerde fetal büyüme geriliği, plasenta abrupsiyo ve düşük olması

12- İki gebelik arasındaki sürenin uzun olması

2.2.4 Patogenez

Preeklampsi etyopatogenezi günümüzde hala net olarak aydınlatılamamıştır. En çok suçlanan ise anormal plasentasyondur. Gebeliğin erken dönemlerinde plasental vaskülarite oluşumunda meydana gelen bozukluklar muhtemelen plasental hipoperfüzyon/hipoksi nedeni ile antianjiyogenik faktörlerin açığa çıkmasını sağlayarak hipertansiyon ve diğer son organ disfonksiyonu bulgularına neden olur. Bununla birlikte, anormal plasental gelişimin tetikleyicisi ve takip eden olaylar kaskatı net bir şekilde bilinmemektedir (45).

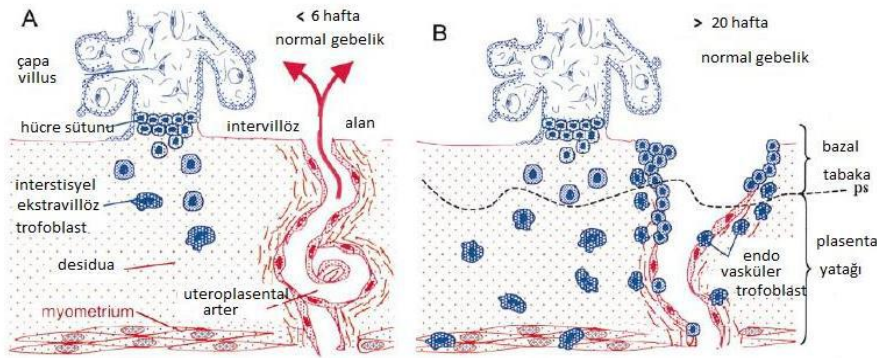
Preeklampsinin kesin tedavisinin gebeliğin sonlandırılması olması, trofoblastik dokunun varlığıyla agreeve olan bir hastalık olduğunu açıklamada yardımcı olabilir. Yine bunu destekleyecek başka bir örnek ise, koryonik villusların normal gebeliklerden daha fazla olduğu ve trofoblast yükünün artmış olduğu molar gebelik ve çoğul gebelik gibi durumlarda preeklampsi riskinin artması olacaktır. Myometriyumun arterlerindeki trofoblast invazyonundaki hatalara bağlı olarak, bu şekilde oluşan gebeliklerde plasental akımın azalması ve buna bağlı olarak preeklampsi ve intrauterin gelişme geriliği (IUGG) geliştiği gözlenmektedir (46).

Erken başlangıçlı preeklampside plasental patoloji daha belirgindir ve intrauterin gelişme geriliği daha sık görülür. Plasentada oksidatif stresin spiral arterde meydana getirdiği hasar, ateroskleroz ve buna sekonder tromboz gelişmesine neden olarak infarktlar yaygın olarak izlenmektedir (47). Erken başlangıçlı preeklampsinin ciddi maternal mortalite ve morbiditesi ve fetal kayıp riski daha yüksektir. Geç başlangıçlı preeklampside ise plasental tutulum daha az olduğundan kliniği daha az agresif seyreder. Geç başlangıçlı preeklampsi için gebeliğe aşırı derecede verilen maternal reaksiyondur denilebilir (47). Plasental tutulum derecelerinin farklı olması nedeniyle, yüzeysel sinsityotrofoblastlar hasarlarında, maternal serum preeklampsi belirteçlerinden sFlt-1 ve PLGF gibi faktörlerin düzeylerinde, iki preeklampsi türü arasında fark izlenmektedir.

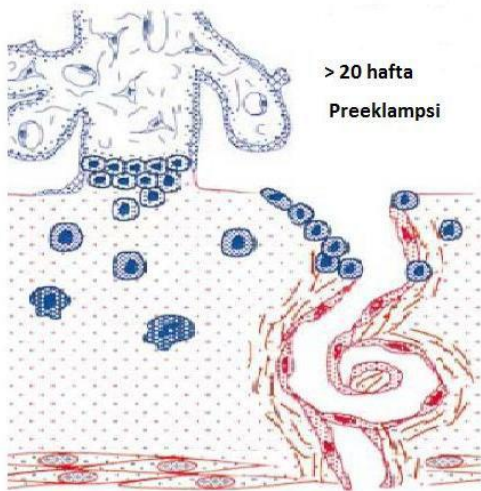
Patofizyolojisinde; Anormal plasental gelişim,immünolojik faktörler, sistemik endotelial disfonksiyon, genetik faktörler, çevresel faktörler, inflamasyon ve enfeksiyon rol oynamaktadır.

Anormal Trofoblast İnvazyonu: Uterus kan akımının kaynağı uterin arterlerdir. Gebelikte, fetus ve plasentanın artan oksijen ve besin ihtiyacının karşılanması için uterin kan akımı 10 kat artar. Spiral arterlerin fizyolojik olarak uteroplental arterlere dönüşümü gereklidir (48). Preeklampsi olgularında spiral arterlerin ortalama çapı, fizyolojik değişiklikler ile sağlanan çapın yarısından daha küçüktür (Şekil 1). Preeklampside spiral arter duvarında yetersiz trofoblastik invazyon, damar çevresinde interstisyel dokuda çok hücreli damara invaze olamamış trofoblastlarda artış, kalın duvarlı spiral arterler ve lümen içinde de tromboz ve aterom plakları gözlenir (49)

Şekil 1: A ve B normal gebelerde trofoblast invazyonu (46)



Şekil 2: Preeklampsik gebelerde trofoblast invazyonu (46)



Sağlıklı bir gebelik için yeterli trofoblastik invazyon olması şarttır. Yapılan çalışmalarda trofoblastların yetersiz invazyonun nedeni henüz net olarak bilinmemektedir. Yetersiz invazyonun nedeni, interstisyel trofoblastların invaziv özellik edinmeyip normalden daha erken mature olması olabilir (50).

Trofoblastik invazyonun yetersiz oluşuna bağlı olarak spiral arterler yeteri kadar dilate olamazsa bu durum maternal kanın intervillöz boşluğa daha yüksek hız ve basınçla girmesine sebep olur. Preeklampsi olgularına yapılan doppler ultrasonografide yüksek basınç ölçülmüştür (51).

Sonuç olarak spiral arter yapılanmasındaki sorunlar nedeni ile intervillöz mesafede ortaya çıkan hipoksi ve iskemi reperfüzyon tipi hasar, plasentada oksidatif stres ve serbest radikallerin ortaya çıkmasına, sitokin ve büyüme faktörlerinin salınımında bozukluğa ve lökosit makrofaj aktivasyonuna yol açarak preeklampsi gelişmesine neden olabilir (52).

İmmünolojik Faktörler: Preeklampsi patogenezinde etken konulardan biri de immünolojik faktörlerdir. Fizyolojik olarak gebeliğin oluşması ile beraber immün sistem aktive olur ve plasentadaki antijenik bölgeleri bloke eden antikörlerin oluşumunda bir sorun olduğunda, gebeliğe bağlı hipertansif bozuklukların oluşma riski artar. İlk gebelikte de oluşabilirken bir önceki gebeliğinde elektif bir immunizasyon gerçekleştirilmediğinde yetersiz kaldığı durumlarda da ortaya çıkabilir veya çoğul gebeliklerde olduğu gibi plasenta tarafından sunulan, antijenik alanların antikör miktarından çok fazla olduğu durumlarda kendini gösterebilir (53).

Endotel Aktivasyonu Disfonksiyonu: Preeklampsi etyopatogenezinde bozulmuş prostasiklin (PGI₂) tromboksan (TXA₂) dengesi, NO mekanizması, serbest oksijen radikalleri, homosistein ve trombofilinin olası aktivatör etkisi ile kalsiyum metabolizmasında dengesizlikler sonucu gelişen vasküler endotelial disfonksiyon suçlanmaktadır (34).

Gebelikle birlikte plasental kan akımının artması için vazodilatasyona ek olarak anjiogenez de gereklidir. Gelişmekte olan plasenta tarafından çeşitli proanjiojenik (VEGF, PlGF) ve antianjiogjenik faktörler (sFlt-1) üretilir. Endotel disfonksiyonu sonucu ile antianjiogjenik faktörlerin üretimi artmakta ve denge bozulmaktadır (54).

Genetik faktörler ve çevresel faktörler: Multifaktöryel ve poligenik bir hastalık olan preeklampsinin genetiği hakkında yapılan çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak buna rağmen, genetik ve fenotipik ekspresyonu etkileyen değişkenler sayıca fazla olup, patogenezi açıklamada yeterli düzeye ulaşamamıştır. Yapılan bir çalışmada preeklampitik annelerin kızlarında preeklampsiye özgü riskin %20 ile %40, kızkardeşlerinde %11 ile %37 ve ikiz çalışmalarında %22 ile %47 arasında olduğunu belirtmişlerdir (39). Monozigotik ikizlerde, ikizlerin her ikisinde de preeklampsi gelişme oranı dizigotik ikizlere kıyasla daha yüksektir (55).

Beslenme; günde 85 mg'dan az askorbik asit tüketen gebelerde preeklampsi insidansını arttırdığını ve düşük kalsiyum değeri olanların diyetine kalsiyum takviyesi yapıldığında perinatal mortaliteyi düzettiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur.

2.3 ENDOTEL DİSFONKSİYONU

Tek tabakalı sağlıklı endotel damar iç yüzeyini döşemekte, fiziksel ve kimyasal uyarılara birçok biyoaktif madde üreterek yanıt vermektedir. Normalvaskülerendotel hücreler trombosit agregasyonunu engelleyerek, vazodilatasyonu destekleyerek, lökosit adezyonunu, düz kas dokusununproliferasyonunu inhibe ederek fonksiyon gösterir. Endotel disfonksiyonunda NO üretiminde azalma ve/veya lokal biyoaktivitesinde azalma olur. NO aterosklerozisin klinik sonuçlarında ve progresyonunda anahtar role sahiptir (56).

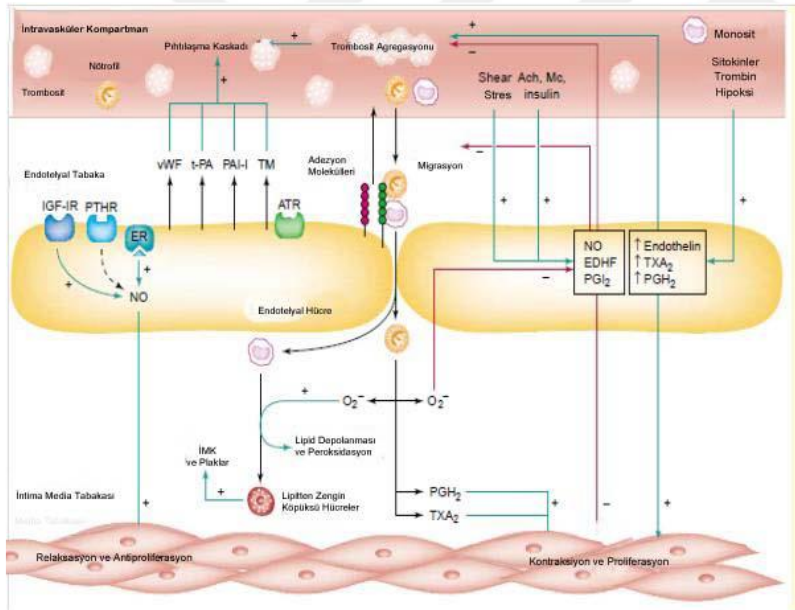
Damar endotel tabakasının önemi ilk olarak vasküler tonüs üzerine olan etkilerinin anlaşılmasıyla başlar. Furchgott ve Zawadzki endotelden salınan dilatasyon faktörü molekülünü tanımlamışlardır, daha sonra nitrik oksit (NO) olarak adlandırılmıştır (56). NO, L -arginin'den endotelial NO sentaz (eNOS) enzimi etkisiyle oluşur (57). NO'nin düz kas hücrelerine diffüze olması ile guanilatsiklaz aktive olur, sonuçta cGMP aracılı vazodilatasyon yanıtı oluşmaktadır. Normal şartlarda

damar duvar gerilimi (Sheer Stres) eNOS'un esas aktivatörüdür. eNOS aynı zamanda serotonin (trombosit agregasyonu sırasında salınır), vaskülerendotelial büyüme aktörü (hipoksiye yanıt olarak salınır), adenosin ve bradikinin tarafından aktive edilir. Endotel aynı zamanda NO yolağının dışında endotel densesalınan "hiperpolarize edici faktör" üreterek de vasküler tonüsün homeostazisinde rol oynar (58).

Birçok kardiyovasküler risk faktörleri endotel hücrelerindeki molekülleri aktive ederek kemokin, sitokin, adezyon moleküllerinin salınımına ve bu moleküllerin lökosit ve trombositlerle etkileşmesine, inflamasyona yol açmasından dolayı olur (59).

FMD yanıtı NO, EDHF, PGI₂ ve diğer vazodilatör maddelerin, artmış damar duvarı stresine yanıt olarak salınması sonucu oluşur.

Şekil 3: Endotel Fonksiyonu



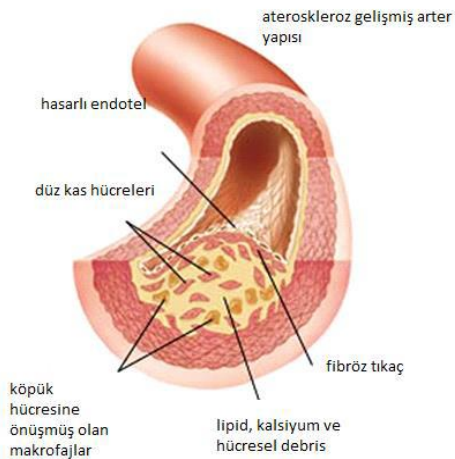
Asetil kolin, metakolin, insülin gibi farmakolojik uyarılar bu vazodilatör maddelerin salınımına neden olur, sonuçta media tabakasındaki düz kas hücrelerinin tonusu ve çapında değişiklik oluşur. Adezyon moleküllerinin salınmasıyla aktive nötrofiller subendotelial tabakaya yerleşir serbest oksijen radikallerini üretir ve artmış lipid peroksidasyonu oluşur. Monositlerinde subendotelial tabakaya yerleşmesiyle lipidden

zengin köpüksü hücreler oluşur. Monositler nötrofillerle beraber proteoglikan sentezini artırarak plak ve intima media kalınlaşmasına neden olurlar. Nötrofiller aynı zamanda TXA2 üreterek vasküler hücrelerin kontraksiyon ve proliferasyonunu uyarır. Pıhtılaşma kaskadının aktive olmasıyla endotel hücrelerinden vWF, t-PA, PAI-1 vedoku faktörü salınır, tromboza eğilim artar. İleri glikolizasyon ürünleri, lipid peroksidasyonu ve artmış oksidatif stres de endotel fonksiyonlarını bozarak endotel disfonksiyonu gelişmesine neden olmaktadır (60).

2.3.1 Aterosklerozis

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin tunica intima tabakasını tutaraklümeni daraltan makrovasküler sistemik bir hastalıktır (61). Ateroskleroz süreci, hayatın erken yıllarında başlar ve uzun yıllar asemptomatik kalır. Sıklığı yaşla artar. Ateroskleroz, klinik olarak bulgu verdiğinde hastalık zaten ileri safhadadır, bu nedenle aterosklerozu erken tespit etmek önem taşır (13). Ateroskleroz gelişiminde hiperlipidemi, diabet, hipertansiyon ve sigara kullanımının eşlik ettiği patolojik süreçler sonucunda endotel disfonksiyonu ve endotele karşı artmış inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıt mevcuttur (13).

Şekil 4. Ateroskleroz gelişmiş olan arter yapısı



Endotelial fonksiyon noninvazif olarak değişik yöntemlerle test edilebilmektedir.

Tablo 7 : Endotel fonksiyonunu test eden metodlar

Endotelial Fonksiyon	Mediatör	Testin Fonksiyonu
Vazoregölasyon	NO, EDHF, PGI2, ET-1 Anjiotensin 2, TXA2	Brakial arterin akım aracılı endotel bağlı dilatasyonu (FMD) İmpedans pletismografi L-NMMA'lı veya L- NMMA'sız intra arteryel asetil kolin infüzyonuna cevap
Koagölasyon	PGI2, TXA2, vWF, Fibrinojen, trombomodulin Doku Faktörü	Plazma fibrinojen, vWF, Trombomodulin seviyelerini ölçmek
Fibrinolizis	t-PA ve PAI-1	t-PA aktivitesi ve PAI-1 seviyesi ölçmek
İnflamasyon	CRP, E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1, IL-6	Plazma veya serum CRP, E-Selektin, Fibrinojen, ICAM-1, IL-6 seviyelerini ölçmek
Anjiogenezis	VEGF, PDGF ve TGF-β	VEGF ve PDGF seviye ve aktivitelerini ölçmek

2.3.2 Akım aracılı endotel bağımlı dilatasyonu (FMD)

FMD, iletim tipi arterlerin artmış kan akımına maruz kaldığında, artmış damar duvarı stresine cevap olarak genişleme yanıtını ve endotel bağımlı disfonksiyonunu gösteren bir yöntemdir. Damar lümeninde kan akımı arttığında normal damarlar genişleyerek cevap vermektedir. Bu cevabı ilk tarifleyen kişi Schretzenmayer'dir (62). Azalmış FMD yanıtı endotel disfonksiyonu gösterir. Endotel bağımlı yanıt endotelden salgılanan nitrik oksit (NO) ile düzenlenir. NO, L-arjinin aminoasidinden endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) tarafından üretilir. Günümüzde en çok kabul edilen yöntem basit, ucuz ve girişim gerektirmemesi nedeniyle ön koldan ultrasonografik olarak akım bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesidir. Bu yöntem invaziv metodlarla kıyaslandığında oldukça güvenilir sonuçlar vermiştir (63).

Endotel disfonksiyonu aterosklerozun en erken göstergesidir. Ancak endotel disfonksiyonunun değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler yetersiz ve klinikte kullanım alanları sınırlıdır. Endotel disfonksiyonu göstermek için uygulaması kolay ve klinikte kullanımı mümkün olan noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır. Klinikte endotel disfonksiyonu gelişmiş hastaların erken ve güvenilir bir yöntemle belirlenmesi, bu grup hastalarda daha agresif bir tedavi planı uygulanarak mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etkilerin elde edilmesini mümkün kılacaktır. Daha da önemlisi henüz endotel disfonksiyonu gelişmemiş olan hastaların belirlenerek bu grup hastalarda da koruyucu medikal tedavinin uygulanması ile hastalığın progresyonu engellenmesi ihtimali bulunmaktadır.

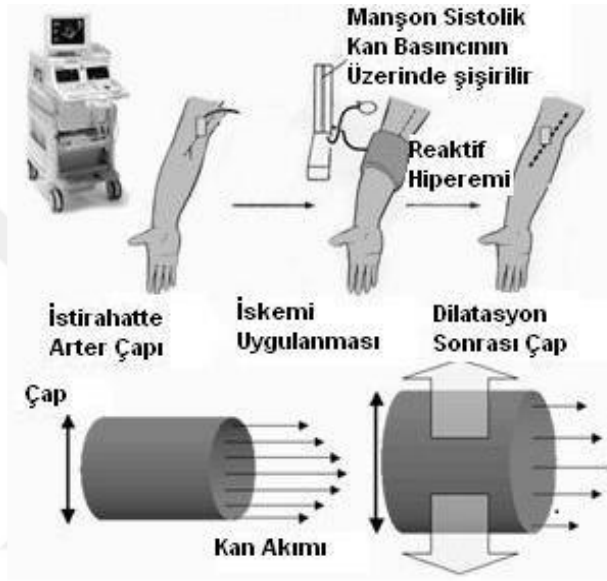
2.3.3 FMD ölçüm tekniği:

Ölçüm, 5-12 MHz'lik lineer dizilimli vasküler problu, 2-D görüntüleme ve renkli Doppler inceleme özelliği olan B-Mode ultrasonografi cihazı ile yapılmalıdır (64). Ölçümden en az 4-6 saat önceden aktif veya pasif sigara maruziyeti, kahve, C vitamini alınmamış olmalıdır, menstruasyon sorgulanmalıdır. Ölçüm, sessiz ve ısı kontrollü bir odada, tercihen sabah saat 07.00-10.00 arasında, en az 8-12 saatlik açlık sonrası yapılmalıdır.

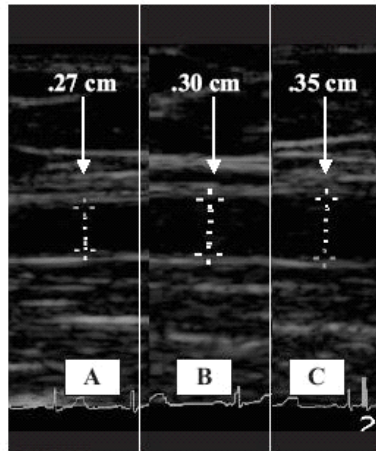
Hasta sırtüstü yatarken kol rahat pozisyona alınır. Brakiyal arter lateral duvarın en yeterli görüldüğü longitudinal planda antekübital fossanın 5-10 cm. yukarısında görüntülenir. 2-D gri skala görüntülemesinde lümen, anterior (yakın) ve posterior (uzak) taraftaki intimanın rahat olarak görüldüğü bir segment seçilir. 2-D ve M-Mode inceleme kullanılabilir. Çalışma boyunca hep aynı yerden ölçüm yapmak için anatomik bazı yapılar belirlenir (ven, fascia vb...); cilt işaretlenir (64).

Kan basıncı ölçüm aleti manşonu, antekübital fossa yukarısına ya da tercihen önkola yerleştirilir. Bazal dinlenme görüntüsü sekiz kez büyütme uygulanarak elde edilerek brakiyal arter çapı (intimadan-intimaya) bazal çap olarak ölçülür. Beş dakikalık süre boyunca arteriyal akımın kesilmesi için manşon sistolik kan basıncının 50mmHg üzerine çıkacak şekilde şişirilir ve bu süre bitiminde manşon söndürülür. Manşonun yarattığı basınç ile iskemi oluşturulduğunda sağlıklı bir endotelin otopregülasyon mekanizaları sayesinde vazodilatasyon geliştirmesi beklenir. Manşon söndürülünce brakiyal arterde kısa süreli yüksek akım oluşur (reaktif hiperemi). Yüksek shear stres nedeniyle brakiyal arter dilate olur. Manşon indikten 60.sn sonra maksimum çap diastol sonuna gelecek şekilde ölçülür.

Şekil 5 FMD Uygulaması



Şekil 6 FMD ölçümü



endotel fonksiyon ölçümü
a. baseline brakiyal arter çap ölçümü
b. reaktif hiperemi çapı
FMD=%11

MATERYAL METOD

3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Seçilmesi

Çalışmamıza Abant İzzet Baysal Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak başlandı. Etik kurul karar numarası 2019/85. Dâhil edilen tüm hastalara bilgilendirilmiş olur formları verilerek yazılı onamları alındı. Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilerek doğumu gerçekleştirilen toplam 104 hasta çalışmaya dâhil edildi.

Çalışma, aşağıda tanımlandığı şekilde dört gruptan oluştu.

1. Preeklamsi Öyküsü olan Hastalar: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilerek doğumu gerçekleştirilen preeklamsi tanılı, en az 24 ay geçmiş 34 hasta.
2. Gestasyonel DM öyküsü olan hastalar: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilerek doğumu gerçekleştirilen gestasyonel DM tanılı, En az 24 ay geçmiş 37 hasta.
3. Gebelik takipleri normal seyreden hastalar: Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde takip edilerek doğumu gerçekleştirilen ve herhangi bir gebelik komplikasyonu ve ek hastalığı olmayan 33 hasta.

3.2. Çalışmaya alınmama kriterleri

Aşağıdaki bulgulara sahip gebeler çalışmaya dâhil edilmedi.

- 1: Önceden bilinen kronik hastalık (dm, ht) öyküsü olan hastalar
- 2: Sigara kullanım öyküsü olan hastalar
- 3: MI (miyokart enfarktüsü) hikâyesi olanlar

4: Koah, astım, kor pulmonalesi olanlar

5: Sistemik hastalığı olanlar ve sistemik hastalık nedeni ile ilaç kullanan gebeler

6: Çoğul gebelik, gebelik kolestazi, gestasyonel dermatoz, polihidramnios, plasenta previa, dekolman plasenta, gebelikte tiroid fonksiyon bozukluğu olan hastalar

7: Romatolojik ve diğer endokrin hastalığı olanlar

8: Otoimmün hastalığı olan gebeler

9: Ölü doğum öyküsü olan gebeler

12: Daha önceden bilinen ya da yapılan tetkikler esnasında ortaya çıkan periferik veya koroner arter hastalığı varlığı saptanan hastalar

Preeklamsi öyküsü olan hasta grubunu belirlemek için tanıda American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) cemiyetinin 2013 yılında yayınladığı rehberdeki standart kriterler temel alındı (37). Bu kriterler; 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg; diyastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg olması ve proteinüri varlığı (≥ 300 mg / 24h, idrar protein kreatinin oranının $\geq 0,3$ olması veya spot idrarda 1+ protein) veya trombositopeni ($< 100.000/mm^3$), böbrek fonksiyon bozukluğu (kreatinin $\geq 1,2$ mg/dl ve serum kreatinin düzeyinin en az 2 katına çıkması), karaciğer fonksiyon bozukluğu (AST-ALT $>$ normalin 2 katı), pulmoner ödem veya siyanoz, baş ağrısı, görme bulanıklığı olarak tanımlandı. Preeklamsi öyküsü grubundaki tüm hastaların 24 saatlik protein değeri kaydedildi.

GDM öyküsü olan hasta grubu olarak gebeliğinin 24-28. Gebelik haftaları arasında 50 gram glukoz tarama testi ile taranarak 1. saat plazma glikoz düzeyi 140mg/dl veya üzerinde saptanan ve GDM'nin kesin tanısı için 100 gram glikoz ile OGTT yapılmış olan NDDG kriterlerine göre ikideğeri yüksek saptanarak GDM tanısı alan gebeler dahiledildi.

3.3. Çalışma Protokolü

Hasta dosyaları retrospektif olarak taranarak gebeliğinde preeklampsi ve gestasyonel DM tanısı olan gebeler ve takipleri normal olan gebeler telefonla aranarak hastaneye çağırıldı.

Tüm hastaların gebeliklerinde GDM taraması, preterm doğum öyküsü, abort ya da in utero fetal kayıp öyküsü, preeklampsi öyküsü, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, diyet yapıp yapmadıkları, hiperandrojenemi bulguları, obstetrik, jinekolojik, medikal ve cerrahi özgeçmişleri ve soygeçmişleri (ailede DM, HL, HT, KAH vb...) sorgulanarak ayrıntılı anamnezi alındı. Her üç gruptaki olguların boy, kilo, gebelikte alınan kilo değerleri kaydedildi. Olgular ayakkabısız olarak ve üzerlerinde hafif giysilerle tartıldı (kg), boyları da yine ayakkabısız ve şapkasız, saçları düz topuzsuz olarak ölçüldü (cm). Hastaların vücutkitle indexleri ($VKI = \frac{\text{Vücut ağırlığı (kg)}}{\text{Boy (m}^2\text{)}} = \text{kg/m}^2$) formülüne göre hesaplandı. Tüm bu veriler hasta değerlendirme formuna not edildi.

Tansiyon ölçümü polikliniklerimizde bulunan Omron M2 dijital tam otomatik tansiyon aleti (Omron Healthcare; Kyoto, Japan) ile hasta dinlenmiş halde iken oturur pozisyonda sağ koluna uygun şekilde manşon yerleştirilip brakial arterden yapıldı.

Tansiyon ölçüm kriterleri olarak ise; Avrupa Hipertansiyon Cemiyeti (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC)'nin 2013 yılında ortak yayınladıkları kılavuz (2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension) esas alındı (66). Kontrol ve çalışma grubundaki her olgunun kan basıncı standart ölçüm tekniği ile klinikte ölçüldü. Tansiyon ölçümü, otururken 5 dakika dinlenme sonrası, kolluk kalp seviyesindeyken brakial arter kan basıncı ile değerlendirildi. Ölçümlerde en az iki kez sistolik veya diastolik kan basınçları tekrarlarından birinde >5 mmHg üzerinde farklılık olursa iki ilave ölçümle tekrarlanması uygun görüldü. Her tekrar 30 dakika dinlenme arası verilerek yapılarak kaydedildi.

3.4.Labaratuvar çalışmaları

Kan analizleri için örnek alınması aşamasında Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak çalışmaya dâhil edilen tüm olgulardan tıbbi onam alındı. Tüm kan örnekleri aç karnına, antekubital bölgeden vacutaine kullanılarak alındı. Laboratuvar parametreleri olarak; maternal serumda HbA1c, Glukoz, LDL, VLDL, HDL, Total kolesterol, trigliserit değerleri incelendi.

3.5.Görüntüleme çalışmaları

3.5.1. Brakiyal arter ultrasonografik değerlendirme

Çalışma ve kontrol grubundaki tüm hastalara Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde bu konuda tecrübeli uzman hekim tarafından brakiyal arter Doppler ultrasonografi tetkiki uygulandı. Brakiyal arter doppler ultrasonografisi tetkiki için tüm hastalara ve kontrol grubuna ekokardiyografi laboratuvarında bulunan Philips EPIQ 7 cihaz ile (Philips Medical Systems, Bothell, WA, USA) ve 12 L doppler ultrasonografi probu kullanıldı. Tüm ekokardiyografik işlemler tek bir işlemci tarafından yapıldı. Değerlendirme sırasında Coretti ve arkadaşları tarafından tarif edilen yöntem kullanılarak yapıldı (67). Damarda akım etkisiyle oluşan yanıtları ortam sıcaklığı, beslenme, ilaçlar ve sempatik uyarılar gibi pek çok faktör etkiler. Çalışma, sessiz vesıcaklığı kontrol altında olan bir ortamda 8-12 saatlik bir açlık periyodunu takiben hastalarsupin pozisyonda yatırılarak ölçüm yapıldı yapıldı. Hastalara egzersizden kaçınması, son 4-6 saatte kafein, fazla yağlı gıdalar, C vitamini gibi antioksidanlar almaması ve sigara içmemesi önerildi. Transdüser, dirseğin 4 - 5 cm üzerinde sağ brakiyal arter trasesi üzerine konularak en iyi görüntünün alındığı bölgede longitudinal olarak görüntü alındı ve büyütüldü. Bu konumdayken transduser kenarının izdüşümü, cilt üzerine tükenmez kalemle işaretlendi. Brakiyal arter çapı (intimadan–intimaya) üç kez ölçüldü ve bu üç ölçümün ortalaması bazal çap olarak kaydedildi. Tansiyon aletinin manşonu ön kola bağlanarak sistolik arter basıncının en az 50 mmHg üstüne şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutulduktan sonra manşon aniden indirildi ve transdüser önceden kalemle işaretlenen noktaya yerleştirilerek FMD'yi değerlendirmek için 60. sn'deki arter çapı (endotel

bağımlı vazodilatator yanıt) kaydedildi. Reaktif hiperemi sonrası ölçülen çap ile bazal çap arasındaki % fark FMD olarak alındı. [FMD= 100x (Reaktif hiperemi sonrası çap-bazal çap)/bazal çap].

3.6.İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 (Chicago, IL, USA: IBM Corp.) istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistik olarak birimsayısı (n), yüzde (%), ortalama, ortanca (min-max) değerleri verildi. Veriler aritmetik araçlar ortalama olarak sunuldu ve her grup için standart sapmalar hesaplandı. Sayısal değişkenlerin dağılımının değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanıldı. Homojen dağılım gösteren çoklu grupların karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), alt gruplar arası karşılaştırmalarda ise post hoc tukey testi kullanıldı. Çoklu gruplara ait parametrik olmayan verilerin karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, post-hoc analizlerinde Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki derecesi, uygun olduğunda Pearson veya Spearman'ın korelasyon analizi ile hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamız 37 gestasyonel diyabet öyküsü olan hasta, 34 preeklamsi öyküsü olan hasta ve 35 kontrol olmak üzere toplam 104 hasta ile yapılmıştır. Her üç gruba ait demografik veriler Tablo 8 gösterilmiştir.

Tablo 8: GDM Öyküsü, preeklamsi öyküsü ve kontrol grubunun demografik bulguları

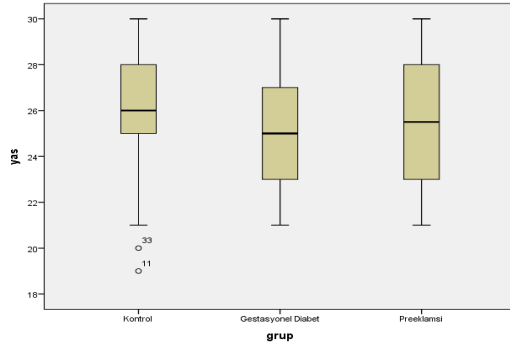
	Preeklamsi Öyküsü Olan Hastalar	GDM öyküsü Olan Hastalar	Kontrol Grubu	P Değeri	
Yaş	25.35 ± 2.67	25.41 ± 2.53	26±3.01	0.561	
Boy	162.88 ± 5.08	163.65 ± 5.82	162.7 ± 6.7	0.771	
Kilo	63.29 ± 7.67	81.30 ± 12.38	70.39±10.06	<0.001	
BMI	23.86 ± 2.81	30.25 ±3.72	26.58± 3.50	<0.001	
Ailede DM (+)	3 (%8.8)	8 (%21.6)	3 (%9.1)		
Ailede HT (+)	9 (%26.5)	1 (%2.7)	0 (%0)		
Ailede DM+HT+	1 (%2.9)	4 (%10.9)	2 (%6.1)	0.082	
Aile öyküsü yok	21(%61.8)	24 (%64.9)	28 (%84.8)		
Meslek	EvHanımı	14 (%41.2)	17 (%45.9)	15 (%45.5)	
	Memur	10 (%29.4)	10 (%27)	8 (%24.2)	0.889
	İşçi	10 (%29.4)	10 (%27)	10 (%30.3)	

Tablo 8’de görüldüğü gibi gebelik yaşı GDM öyküsü alan gebelerde ortalama yaş 25.41 ± 2.53 (yıl), preeklamsi öyküsü olan gebelerde 25.35 ± 2.67 (yıl) olarak bulunurken, kontrol grubunda ortalama yaş 26 ± 3.01 (yıl) olarak bulundu. Gruplara bakıldığında her üç grupta yaşların 20 ile 30 yaş arasında dağılım gösterdiği, yaş ortalamaları birbirlerine yakın olduğu saptandı.

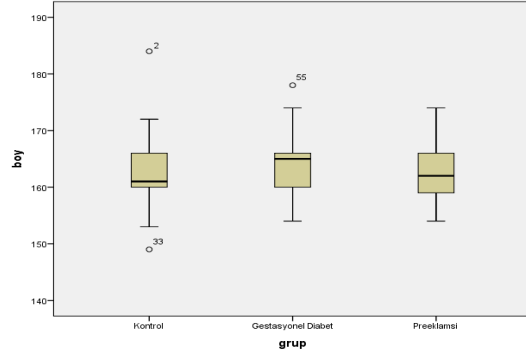
Tablo 8’de görüldüğü gibi preeklamsi öyküsü olan hastaların ortalama boy değeri 162.88 ± 5.08 , GDM öyküsü olan hastalarda ortalama boy değeri 163.65 ± 5.82 , kontrol grubunda ise 162.7 ± 6.7 idi. Her üç gruptaki hastaların kilo ortalamaları karşılaştırıldığında en yüksek ortalama GDM öyküsü olan hasta grubunda idi. GDM öyküsü olan hastaların kilo ortalaması 81.30 ± 12.38 , preeklamsi grubundaki hastaların kilo ortalaması 63.29 ± 7.67 , kontrol grubundaki hastaların ise 70.39 ± 10.06 saptandı. En yüksek kilolu hasta 105 ile GDM öyküsü olan grupta saptanırken, en düşük kilolu hasta 48 kg ile Preeklamsi öyküsü olan hasta grubunda idi. Her 3 grubun BMI değerleri GDM öyküsü olanlarda ortalama 30.25 ± 3.72 , preeklamsi öyküsü olanlarda 23.86 ± 2.81 olarak hesaplanırken, kontrol grubunda 26.58 ± 3.50 olarak hesaplandı ve BMI değerleri de her 3 grupta da istatistiksel olarak fark göstermekteydi ($p < 0,001$). Özellikle GDM öyküsü olan hastalarda artmış BMI olduğu gözlemlendi.

Preeklamsi öyküsü olan hasta, GDM öyküsü olan hasta ve kontrol grubu hastalarının yaş, boy, kilo, BMI gibi demografik verilerinin grafiği aşağıda gösterilmiştir.

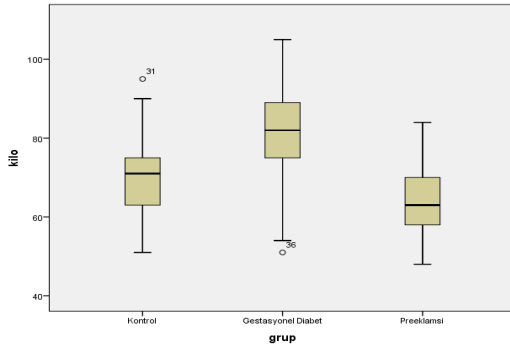
Grafik 1 Gruplar Arası Yaş



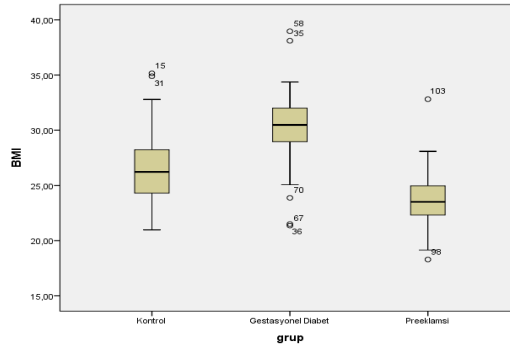
Grafik 2 Gruplar Arası Boy



Grafik 3 Gruplar Arası Kilo

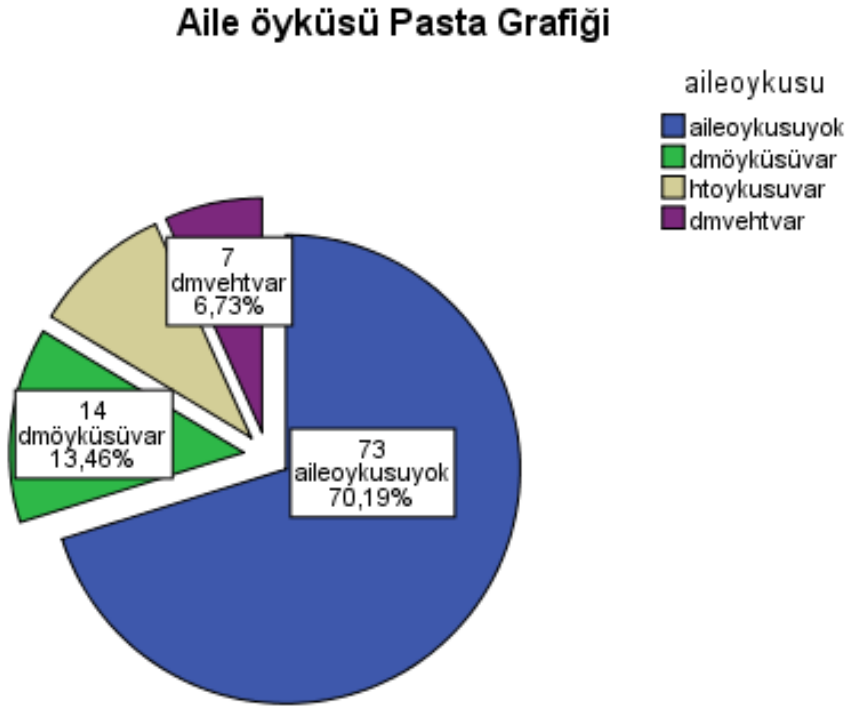


Grafik 4 Gruplar Arası BMI



Her üç grupta aile öyküleri incelendiğinde preeklamsi öyküsü olan hasta grubunun %26.5'unda ailede HT öyküsü saptandı. Bu oran GDM grubunda %2.7 iken, kontrol grubunda %0 saptandı. Ailede DM öyküsü olması %21.6 ile GDM öyküsü olan hasta grubunda fazla iken, preeklamsi grubunda %8.8, kontrol grubunda %9,1 saptandı. Aile öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0.082). Her üç gruptaki meslek dağılımına bakıldığında her üç hasta grubunda da ev hanımı olan hastalar çoğunlukta idi.

Grafik 5 : Aile öyküsü pasta grafiği



Tablo 9: GDM öyküsü , preeklamsi öyküsü ve kontrol grubunun önceki gebeliklerine ait obstetrik verileri

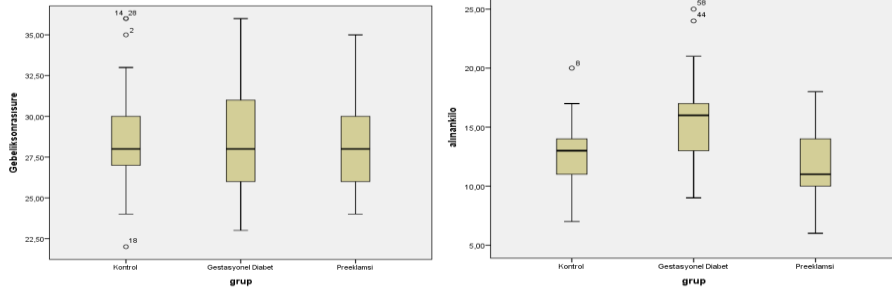
		Preeklamsi Öyküsü Olan Hastalar	GDM öyküsü Olan Hastalar	Kontrol Grubu	P değeri
Gravida		1.79 ± 1.09	1,35 ± 0.58	1.36 ± 0.69	0.142
Abort Sayısı		0.79 ± 1.09	0,35 ± 0.58	0.36 ± 0.69	0.142
Doğum	Sonrası	28.50 ± 3.03	28,62 ± 3.51	28.66 ± 3.38	0.927
Geçen Süre					
Doğum Haftası		35.15 ± 3.15	37,3 ± 5.18	39.39 ± 1.34	<0.001**
Bebek	Doğum	2494 .32 ±	3676.59 ±	3315.30 ± 238	<0.001**
Kilosu		760	684		
Doğum	Normal	15 (%44.1)	20 (%51.1)	23 (%69.7)	0.107
	Doğum				
Şekli	Sezeryan	19 (%55.9)	17 (%45.9)	10(%30.3)	

Veriler; ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir. P= Anlamlılık düzeyi , *:p<0.05 , **:p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

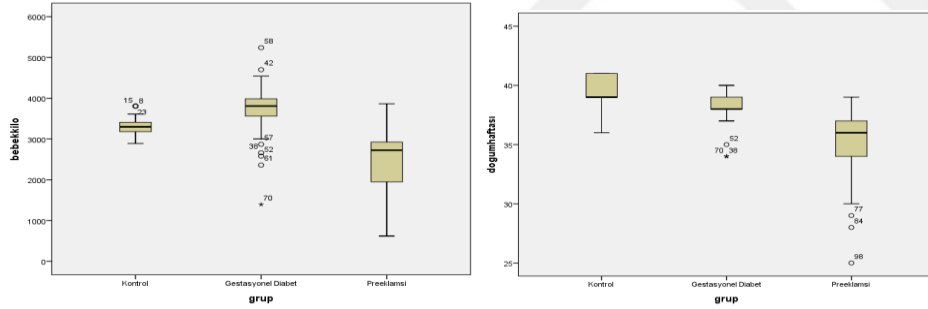
Her üç hasta grubunun önceki gebeliklerine ait obstetrik verileri tablo 9'da verilmiştir. GDM öyküsü olan hastaların gebelik sayısı ortalaması 1.35 ± 0.58 , preeklamsi öyküsü olan hastaların 1.79 ± 1.09 , kontrol grubundaki hastaların 1.36 ± 0.69 saptandı. Çalışmadaki tüm hastalar 1 canlı doğum yapmış olarak seçildi. Birden fazla doğum yapmış ya da ölü doğum öyküsü olan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Abort sayıları incelendiğinde sırasıyla preeklamsi grubunda 0.79 ± 1.09 , GDM grubunda 0.35 ± 0.58 , kontrol grubunda 0.36 ± 0.69 olarak saptandı. Doğumdan sonra geçen ortalama süre değerleri preeklamsi grubunda 28.50 ± 3.03 ay, GDM grubunda 28.62 ± 3.51 . Kontrol grubunda 28.66 ± 3.38 olarak saptandı. Her 3 grupta doğum sonrası geçen süreler 24 ay ile 36 ay arası olarak seçildi. Gruplar arası ortalama doğum sonrası geçen süre birbirine yakın saptandı. Preeklamsi öyküsü olan hasta grubundaki hastaların doğum haftası ortalama 35.15 ± 3.15 , GDM öyküsü olan hasta grubundakilerin doğum haftası ortalama 37.3 ± 5.18 , kontrol grubundaki hastaların doğum haftası ortalamaları 39.39 ± 1.34 saptandı. Her üç grupta doğum haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Özellikle preeklamsi grubundaki hastaların daha erken haftalarda doğum yaptığı saptandı. En erken doğum yapan hasta 25 hafta idi ve preeklamsi grubunda saptandı. Bebek doğum kiloları preeklamsi grubunda ortalama 2494 ± 760 , GDM grubunda ortalama 3676 ± 684 , kontrol grubunda 3315 ± 238 olarak saptandı. Tüm hasta grupları içinde bebek kilosu en fazla 5240 gramla GDM grubunda saptandı. GDM grubundaki bebek kilo ortalamaları diğer iki grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p < 0,001$). Gruplar doğum şekli açısından kıyaslandığında preeklamsi grubunun %44,1'i normal doğum, GDM grubunun %51,1 normal doğum, kontrol grubunun ise %69,7 si normal doğum yaptığı saptandı. Sezeryan oranının özellikle preeklamsi öyküsü olan hasta grubunda fazla olduğu izlendi.

Her üç grupta doğum yapan hastaların obstetrik verilerinden gebelik sonrası geçen süre, gebelikte alınan kilo, bebek doğum kilosu ve doğumdaki gestasyonel hafta karşılaştırılmaları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

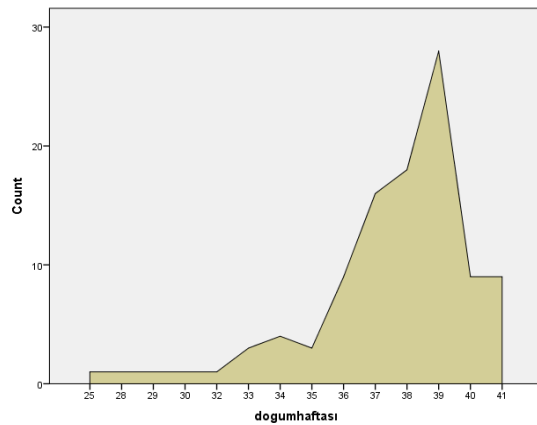
Grafik 6: Gebelik sonrası süre **Grafik 7: Gebelikte alınan kilo**



Grafik 8: Bebek doğum kiloları **Grafik 9: Doğum haftaları**



Grafik 10: Tüm gruplar doğum haftaları



Tablo 10 : Gruplara göre kardiovasküler risk belirteçleri (Fizik muayene, labaratuvar , ultrason parametreleri)

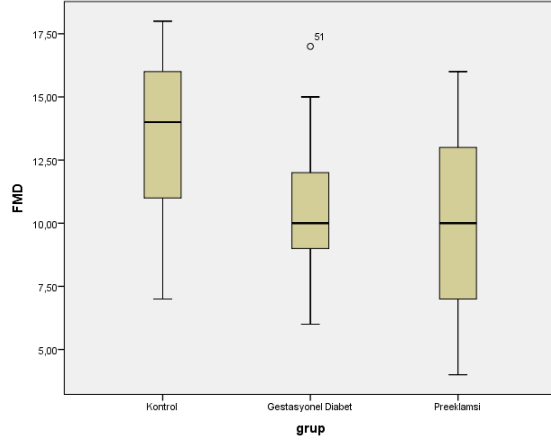
	Preeklamsi Öyküsü Olan Hastalar	GDM Öyküsü Olan Hastalar	Kontrol Grubu	P değeri
Sistolik Tansiyon	121.3±8.8	116.16±6.48	111.97±7.63	<0.001**
Diastolik Tansiyon	78.6±5.9	76.95±5.50	71.67±7.04	<0.001**
Glukoz	79.5±7.5	84.78±7.20	79.94±8.34	0.007*
Hba1c	5.1±0.3	5.62±0.27	5.01±0.36	<0.001**
LDL	138±41.5	126.49±36.57	117.09±37.31	0.087
HDL	49.7±10.2	50.48±16.51	53.03±14.14	0.59
VLDL	39±17.5	33.78±15.69	32.48±17.71	0.168
Total Kolesterol	219.8±48	207.86±48.15	198.64±50.90	0.213
Trigliserit	208±110	164.35±86.08	141.00±74.24	0.005*
FMD değişim (%)	9.8±3.1	10.32±2.50	13.19±3.03	<0.001**

Veriler; ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir. P= Anlamlılık düzeyi , *:p<0.05 , **:p<0.01 istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Oneway ANOVA test / Kruskal Wallis-H testi kullanılmıştır.

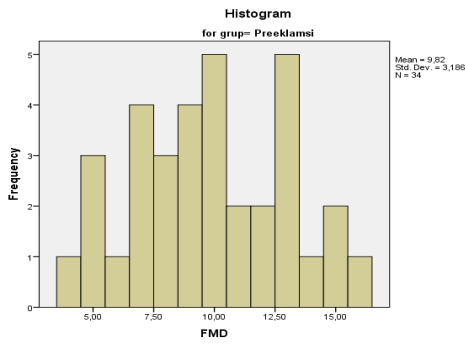
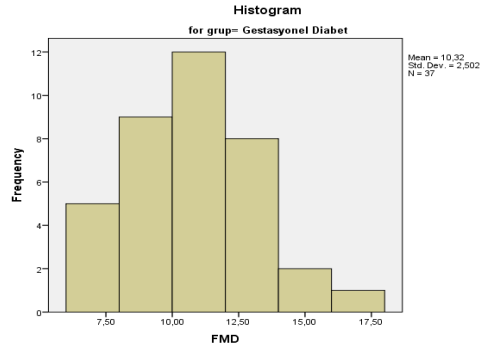
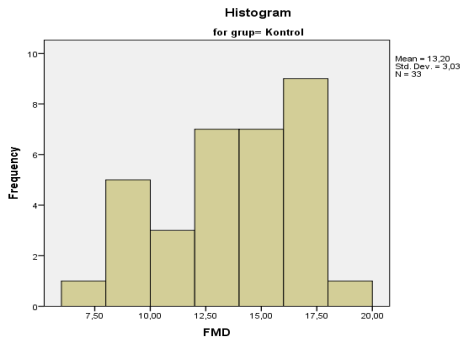
Tablo 10'da görüldüğü gibi GDM öyküsü olan hastaların sistolik tansiyon ve diastolik tansiyon ortalaması 116.16 ± 6.48 / 76.95 ± 5.50 , preeklamsi öyküsü olan hastaların 121.3 ± 8.8 / 78.6 ± 5.9 , kontrol grubundaki hastaların 111.97 ± 7.63 / 71.67 ± 7.04 saptandı. Her üç grubunda sistolik ve diastolik tansiyon ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Her üç hasta grubunun glukoz ve hba1c değerleri sırasıyla; preeklamsi grubunda 79.5 ± 7.5 , 5.1 ± 0.3 , GDM grubunda 84.78 ± 7.20 , 5.62 ± 0.27 , kontrol grubunda 79.94 ± 8.34 , 5.01 ± 0.36 saptandı. GDM öyküsü olan grup ile diğer iki grup arasında glukoz ve hba1c değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($0,007$). Hastaların LDL, HDL, VLDL, total kolesterol ortalamaları sırasıyla preeklamsi grubunda; 138 ± 41.5 , 49.7 ± 10.2 , 138 ± 41.5 , 219.8 ± 48 iken GDM grubunda; 126.49 ± 36.57 , 50.48 ± 16.51 , 33.78 ± 15.69 , 207.86 ± 48.15 ve kontrol grubunda; 117.09 ± 37.31 , 53.03 ± 14.14 , 32.48 ± 17.71 , 198.64 ± 50.90 saptandı. Bakılan bu 4 değer açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Trigliserit açısından preeklamsi grubu ortalama değeri 208 ± 110 , GDM grubu 164.35 ± 86.08 , 141.00 ± 74.24 saptandı. Üç grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p: 0,005$).

Her üç grup FMD değişim (%) açısından karşılaştırıldığında preeklamsi öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 9.8 ± 3.1 , GDM öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 10.32 ± 2.50 , kontrol grubu hasta ortalaması; 13.19 ± 3.03 saptandı. Kontrol grubu ile GDM ve preeklamsi grupları arasında FMD değişim (%) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($< 0,001$). Tüm gruplar arasında en düşük preeklamsi grubunda, en yüksek değer ise kontrol grubunda idi. Üç grup arasındaki FMD değişim (%) aşağıdaki grafikte gösterilmiştir.

Grafik 11: Vaka ve kontrol gruplarının FMD değişim (%) grafiği



Grafik 12, 13, 14: FMD Değişim (%) değerlerinin gruplara göre dağılımı



FMD değişim (%) preeklamsi grubunda en düşük: 4.00 en yüksek:16.00saptanırken, GDM grubunda en düşük: 6.00 en yüksek 17.00, kontrol grubunda ise en düşük: 7.00 en yüksek 18,00 saptandı.

Tablo 11: FMD - Demografik Veri deęişkenleriyle Korelasyon Analizi

		Yaş	Boy	Kilo	BMI	Aile Öyküsü
FMD	R	-0.067	-0.46	-0.42	-0.28	-0.156
Değişim (%)	P	0.498	0.64	0.671	0.777	0.114

Pearson / Spearman Korelasyon

Tablo 12: FMD - Obstetrik Veri deęişkenleriyle Korelasyon Analizi

		Gravida	Abortus	Doğum haftası	Bebek Doğum Kilosu	Doğum Sonrası süre	Doğum Şekli	Gebelikte Alınan Kilo
FMD	R	0.003	0.003	0.263	0.80	0.142	-1.63	0.46
Değişim(%)	P	0.979	0.979	0.007	0.422	0.150	0.98	0.646

Pearson / Spearman Korelasyon

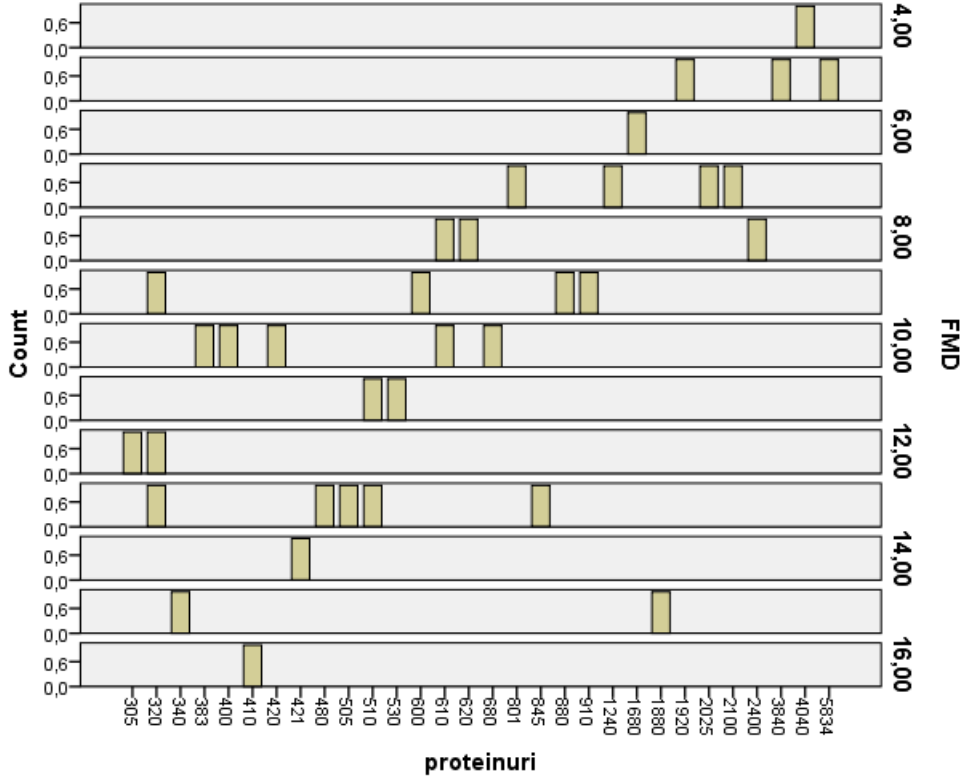
Tablo 13: FMD – Labaratuar Veri deęişkenleriyle Korelasyon Analizi

		Glukoz	Hba1c	LDL	HDL	VLDL	Total Kolesterol	TG	Proteinüri
FMD	r	-0.220	-0.178	-0.251	-0.014	-0.180	-0.348	-0.429	-0.697
Değişim (%)	p	0.025	0.70	0.010	0.884	0.067	<0.001	<0.001	<0.001

Pearson / Spearman Korelasyon

Tablo 11’de görüldüğü gibi FMD değerleri ile yaşı (r:-0.067, p:0.498), boy (r:-0.42, p: 0.64), kilo (r:-0.42, p: 0.671), BMI (r: -0.28, p:0.777), aile öyküsü (r:-0.156, p:0.114) gibi demografik verileri arasında anlamlı korelasyon yoktu. FMD değerleri ile sistolik tansiyon (r: -0.293, p: 0.003), diastolik tansiyon (r: -0.341, p: <0.001), glukoz (r:-0.220, p: 0.025), LDL (r:-0.251, p: 0.010), total kolesterol (r:-0.349, p:<0.001), proteinüri(r:-0.697, p:<0.001) arasında anlamlı (p < 0.05) negatif korelasyon mevcuttu.

Grafik 15: Protenüri miktarı ile FMD değişim (%) İlişki



Grafik 15 'de görüldüğü gibi preeklamsi öyküsü olan hasta grubunda proteinürinin miktarı arttıkça FMD değişim (%) oranının gittikçe azaldığı görülmüştür.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gestasyonel diabetes mellitus, gebelik sırasında başlayan ya da ilk tanısı gebelik sırasında ortaya konan çeşitli derecelerdeki karbonhidrat intoleransı olup prevalansı, farklı ırk ve etnik gruplar arasında değişiklik göstermektedir (1). ACOG, ADA ve 5. Uluslararası Gestasyonel Diyabet Çalışmayı, GDM hikâyesi olan kadınların uzun süreli takibini önermektedir (1). Gebeliğin en sık medikal komplikasyonu olan GDM'nin, artmış maternal ve fetal etkileri arasında, endotel disfonksiyonu ve aterosklerotik etkileri önem kazanmaktadır. GDM 'li hastalarda oluşan insülin direnci vasküler endotelde bulunan NO aktivitesini azaltarak Endotel disfonksiyonuna yol açmakta ve bu durum kardivasküler komplikasyonların oluşumunda rol oynamaktadır.

Preeklamsi; gebeliğin ikinci trimesterinin ortasından sonra ortaya çıkan ve gebeliğe spesifik bir durum olan, hipertansiyona (sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg ya da diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg) yeni ortaya çıkan proteinürinin (≥ 300 mg/24 saat) eşlik etmesi şeklinde tanımlanmaktadır (2). Preeklamsi tablosunun gelişmesinde endotel hasarının en önemli rolü oynadığını düşünülmektedir. Etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, yetersiz trofoblastik invazyon ve uteroplasental vasküler yatakta vazospazm sonucu ortaya çıkan yaygın endotel hasarı nedeniyle olduğu öngörülmektedir. Vasküler endotel disfonksiyonunun nedeni bilinmemektedir (11). Gebeliğinde preeklamsi öyküsü olan kadınların daha sonraki yaşamlarında kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığının arttığına dair artan kanıtlar bulunmaktadır (12).

Endotelyal disfonksiyon tanım olarak endotel hücrelerinde Nitrik Oksit (NO) ulaşılabilirliği ve oksidatif strese bozukluk nedeni ile endotel hücrelerinin fonksiyonel ve geri dönüşümlü olarak değişime uğramasıdır. Endotelyal disfonksiyon, ateroskleroz, hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içme ve yaşlanma gibi çeşitli patolojik durumlarda görülür. Bazal koşullarda endotel damarı görece dilate

durumda tutmak üzere işlev görür. Bununla birlikte endotel, yırtılma (shear) stresi gibi değişik fiziksel uyarılara tepki verme kapasitesine sahiptir (13). Kan damarları yırtılma stresine yanıt olarak dilate olurlar, bu durum akıma bağlı dilatasyon (FMD) olarak adlandırılır (3). Akım aracılı dilatasyon (FMD), endotel fonksiyonunu ölçmek için kullanılan, fiziksel uyarılara karşı periferik arterlerin vazodilatasyon yanıtını gösteren, erken aterosklerotik değişikliklerin iyi bir ultrasonografik belirteçidir (14). Endotelyal disfonksiyon aterosklerozun erken fazında görülmesinden dolayı önemli klinik etkileri vardır. Gebelik sırasında veya sonrasında aşırı hiperglisemisi olanlar, obezler, GDM tanısı 24. haftadan önce konanlarda ilerde diabetes gelişme riski daha yüksektir. Yine preeklampatik gebelerde postpartum dönemde hipertansif hastalık oluşma riski daha fazladır. Endotel disfonksiyonu, gelecekte oluşabilecek kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişiminin önemli bir ön gördürücüsüdür. Bu çalışmada; endotel fonksiyonlarının bir göstergesi olan FMD değerlendirilerek preeklampsi veya gestasyonel diabetes mellitus öyküsü olan hastalarda artmış bir kardiyovasküler hastalık riskinin olup olmadığını araştırıldı. GDM öyküsü veya preeklampsi öyküsü olmasının endotel üzerine etkilerinin araştırılması, mortaliteyle sonuçlanabilen makrovasküler olayların önceden belirlenmesi ve önlenmesi açısından önemlidir. Çalışmamızda gestasyonel diabetes öyküsü olan, preeklampsi öyküsü olan ve 3 yıl içinde doğum yapmış hasta grubu ile gestasyonel diabetes ve preeklampsi tanısı almamış olan ve 3 yıl içinde doğum yapmış olan kontrol grubunun kardiyovasküler risk belirteci olarak demografik verileri, obstetrik verileri, laboratuvar parametreleri ve endotel yapı ve fonksiyon belirteci olan FMD değerleri karşılaştırıldı.

FMD ölçümü, hipertansiyon, preeklampsi, metabolik ve kardiyovasküler hastalık gruplarında daha önce birçok kez çalışılmıştır. Subklinik aterosklerozun belirteci olarak kabul edilen bu değerde azalma olması anlamlı olarak kabul edilmektedir. Preeklampatik ve GDM olan hastalarda yapılan birçok çalışmada, normotansif ve normoglisemik gebelere göre FMD ölçümleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (67). Yaptığımız çalışmanın özgünlüğü hasta gruplarının özenle seçilmesi olmuştur. FMD ölçümünün yaş faktöründen etkilenmesinden dolayı yaş aralığı sınırlı tutulmuş olup 20 ile 30 yaş arasındaki sağlıklı bayanlar çalışmaya dâhil edilmiştir. Bununla birlikte çalışmaya sadece

bir canlı doğum yapmış hastalar kabul edilmiştir. Literatür tarandığında aynı sayıda doğum yapmış ve benzer yaş aralığına sahip hasta populasyonuna ait herhangi bir çalışma görülmemiştir. Çalışmamızda gebeliğinde preeklampsi öyküsü, GDM öyküsü olan ve gebeliğinde bu iki durumu yaşamayan benzer yaş grubundaki kadınları kardiovasküler risk oranını gösterme açısından labaratuvar ve FMD değişim (%) açısından karşılaştırıldı. Preeklampsi öyküsü olan grupta FMD preeklampsi öyküsü olmayan gruba göre anlamlı olarak daha düşük bulundu. Her üç grup FMD değişim (%) açısından karşılaştırıldığında preeklampsi öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 9.8 ± 3.1 , GDM öyküsü olan hasta grubu ortalaması; 10.32 ± 2.50 , kontrol grubu hasta ortalaması; 13.19 ± 3.03 saptandı. Kontrol grubu ile GDM ve preeklampsi grupları arasında FMD değişim (%) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($<0,001$). Tüm gruplar arasında en düşük preeklampsi grubunda, en yüksek değer ise kontrol grubunda idi.

Tarım ve ark.'nın yaptıkları çalışmada GDM olan ve olmayan gruplar arasında total kolesterol, HDL, LDL ve insülin seviyeleri açısından fark saptanmazken; trigliserid ve AKŞ değerleri GDM öyküsü olan grupta anlamlı olarak daha fazla saptanmıştı (73). Bizim çalışmamızda GDM öyküsü olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında glukoz, hba1c, FMD değişim (%) değeri açısından anlamlı derecede fark saptandı. Çalışmamızda preeklampsi öyküsü olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında sistolik tansiyon, diastolik tansiyon, trigliserit ve FMD değişim (%) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı Preeklampsi öyküsü olan hastalar FMD değişim (%), sistolik ve diastolik tansiyon ile takipleri yapılarak erken dönem kardiovasküler risk açısından taranabilir.

Literatürde bizim çalışmamızla farklı yönde sonuçları olan çalışmalar mevcuttur. Mangos ve ark. çalışmasında daha önceki gebeliklerinde preeklampsi ve gestasyonel hipertansiyon hikayesi olan kadınlarla sağlıklı gebelik geçirmiş sağlıklı kadınlar gebeliklerinden 2-12 yıl sonra endotel disfonksiyonu açısından karşılaştırılmışlardır (68). Preeklampsi veya gestasyonel hipertansiyon hikâyesi olan kadınlarda FMD değerleri benzer bulunmuştur. Fakat yapılan bu çalışmada doğum sonrası geçen süreler

10 yıl kabul edilmiş olup hastaların doğumdan sonra FMD ölçümünün etkileyebilecek diğer parametrelerden iyi soyutlanamamıştır.

Yine literatürde yapılan çeşitli çalışmalarda artmış insülin direncinin ve hipergliseminin endotel fonksiyonu ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisi araştırılmıştır. Jackson ve ark.'nın 223 olguyu inceledikleri çalışmalarında artmış plazma glukoz seviyelerinin ve yüksek hbA1c değerlerinin artmış kardiyovasküler risk ile beraber olduğunu tespit etmişlerdir (69). Benzer şekilde Kawano ve ark. 58 vakayı inceledikleri araştırmalarında artmış plazma glukoz seviyelerinin, endotel bağımlı vazodilatasyonda (FMD) bozulmaya neden olduğunu göstermişlerdir (70). Hamilton ve ark.'ın yaptıkları bir başka çalışmada diyabetik damar hasarının en erken bulgusu olan endotel disfonksiyonunun, hiperglisemide sık görüldüğü ve bu durumun kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı (71).

Mrizak ve ark.'nın 2013 yılında yayınladıkları demografik özellikleri benzer 52 gebe hastayı kapsayan ve Paradisi ve ark.'nın 2002 yılında 38 gebe hastayı inceledikleri çalışmalarda GDM olan ve olmayan gebe hastalar karşılaştırıldıklarında FMD değeri, GDM olan gebe kadınlarda anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı (72,73).

HbA1c erişkin hemoglobinin glikozillenmiş derivatıdır, 8-10 hafta geriye yönelik ortalama kan glukoz konsantrasyonunun iyi bir belirteçidir (76). Hiperglisemi gelişmeden hbA1c düzeyinin normal %4-6'lık aralığın dışına çıkması beklenemez. Çalışmamızda GDM öyküsü olan hasta grubu ile kontrol grubu arasında hba1c Değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. GDM öyküsü olan hastalar hem DM gelişimi, hem de kardiyovasküler hastalık açısından açlık kan glukoz, hba1c ile taranabilir.

Çalışmamızda preeklampsi öyküsü olan hastalarla GDM öyküsü olan hastaların FMD değişim (%) değerlerinin sistolik ve diyastolik kan basıncı düzeyleri, glukoz, LDL, total kolesterol, trigliserit ve proteinüri değeri ile arasında anlamlı negatif korelasyon belirledik. Özellikle gebeliğinde preeklampsi öyküsü olan hastaların proteinüri miktarı arttıkça FMD değişim (%) değerlerinde daha çok düşme olduğunu saptadık.

Çalışmamızda LDL, HDL, VLDL, Total kolesterol seviyeleri açısından fark saptanmazken, glukoz, trigliserit seviyeleri GDM öyküsü olan grupta anlamlı derecede yüksek çıktı. Ayrıca çalışmamızda hba1c değeri de GDM grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Bu da glukozla birlikte Hba1c değerinin de artmış kardiyovasküler riski arasındaki ilişkiyi göstermesi açısından önemlidir.

Çalışmamızda GDM öyküsü olan, preeklamsi öyküsü olan ve kontrol grubu hastaları arasında kardiyovasküler risk faktörleri olan yaş, boy, ailede DM yada HT, KAH öyküsü olması, gravida, parite, abort sayıları gibi faktörlerin dağılımının benzer nitelikte saptandı. Bu durum, sonuçta saptanan endotelial disfonksiyon farklılığının, doğrudan GDM öyküsü olmasına bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Gebeliklerinde GDM yada preeklamsi ile komplike olmuş hastalarda saptanan düşük FMD değerleri, GDM veya preeklamsi geçirmiş olmanın kardiyovasküler hastalıklar için bir risk taşıdığını ve bu hastaların takip edilmesi gerekliliğini göstermektedir. GDM öyküsü olan veya preeklamsi öyküsü olan hastalarda yapılan birçok çalışmada düşük FMD değerleri bulunmasına rağmen; literatürde tam tersi sonuçlar veren çalışmaların da mevcut olması nedeniyle, bu konu üzerinde geniş hasta serilerini kapsayan prospektif çalışmalar yapılması veya mevcut çalışmalar ile metaanaliz yapılması uygun olacaktır. Endotel fonksiyon değerlendirilmesinde kullanılan bu noninvaziv yöntemin; ucuz olmak, basit ve kolay uygulanabilirlik, tekrarlanabilirlik, hasta için risk taşımamak gibi avantajlarının yanı sıra zor görüntülenebilme, tüm ölçüm boyunca probun sabit tutulması gerekliliği, ölçümün deneyim gerektirmesi, ölçüm tekniği hakkında halen ortak fikir birliği olmaması gibi dezavantajlara sahip olduğunun unutulmaması gerekir.

Gebeliğinde preeklamsi veya GDM öyküsü olan bayanlarda FMD ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktı. Sonuçların anlamlı çıkması FMD ölçümünün preeklamsi öyküsü veya GDM öyküsü olan bayanlarda kardiyovasküler hastalık geliştirme riskinin arttığı yönünde yorumlanabilir. Premenapozal hasta grubunda bu ölçüm değerlerinin kullanılması kardiyovasküler hastalık açısından prediktif bir markır olarak kullanılabilir ve erken yaşta risk tespiti yapılabilmesi önlem alma

açısından zaman kazandırıcı olabilir. Bu hastalarda artmış kardiyovasküler risk tespit edilmesi durumunda, hastanın bu riski azaltma yönünde önlemler almasını sağlayabiliriz. Bu hasta grubuna yaşam tarzı değişiklikleri, beslenme düzeni, kilo kontrolü, tansiyon takibi konularında danışmanlık verilebilir. GDM ve preeklamsinin kadınların yaşamlarında ilerleyen dönemde artmış kardiyovasküler riske neden olduğunun gösterilmesi, bu grup hastalarda riski azaltma yönünde önlemlerin alınması konusunda farkındalık oluşturacaktır.



6. KAYNAKLAR

1. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, de Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30 (Suppl.2):S251-60
2. Roberts JM, Pearson GD, Cutler JA, Lindheimer MD; National Heart Lung and Blood Institute. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2003;22(2):109- 27.
3. Sullivan SD, Umans JG, Ratner R. Gestational diabetes: implications for cardiovascular health. *Curr Diab Rep.* 2012;12(1):43–52.
4. Cosson E, Benchimol M, Carbillon L, et al. Universal rather than selective screening for gestational diabetes mellitus may improve fetal outcomes. *Diabetes Metab* 2006;32:140-6
5. Booth GL, Kapral MK, Fung K, et al. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006;368:29-36.
6. Legato MJ, Gelzer A, Goland R, Ebner SA, Rajan S, Villagra V, Kosowski M. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gend Med.* 2006;3(2):131–58
7. Guimarães MF¹, Brandão AH, Rezende CA, Cabral AC, Brum AP, Leite HV, Capuruço CA. Assessment of endothelial function in pregnant women with preeclampsia and gestational diabetes mellitus by flow-mediated dilation of brachial artery. *Arch Gynecol*

Obstet. 2014 Sep;290(3):441-7. doi: 10.1007/s00404-014-3220-x.
Epub 2014 Apr 2.

8. Anastasiou E, Lekakis JP, Alevizaki M, Papamichael CM, Megas J, Souvatzoglou A, Stamatelopoulos SF. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in women with previous gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:2111–5.
9. Pillay P, Moodley K, Moodley J, Mackraj I. Placenta-derived exosomes: potential biomarkers of preeclampsia. *Int J Nanomedicine*. 2017 Oct 31;12:8009-8023.
10. Cardio-metabolic Risk Profile in Women with Previous History of Pre-Eclampsia Fatma J¹, Karoli R², Siddiqui Z³, Gupta HP⁴, Chandra A⁵, Pandey M⁶. *J Assoc Physicians India*. 2017 Sep;65(9):23-27.
11. Oxidative stress and endothelial function in normal pregnancy versus pre-eclampsia, a combined longitudinal and case control study. Mannaerts D^{1,2}, Faes E^{1,2}, Gielis J², Van Craenenbroeck E^{3,4}, Cos P⁵, Spaanderman M⁶, Gyselaers W⁷, Cornette J⁸, Jacquemyn Y^{9,10,11}. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 27;18(1):60. doi: 10.1186/s12884-018-1685-5
12. Sesti F, Tsitsilonis OE, Kotsinas A, Trougakos IP. Oxidative stress-mediated biomolecular damage and inflammation in tumorigenesis. *In Vivo*. 2012 May-Jun;26(3):395-402. Review
13. Davignon J, Ganz P. Role of Endothelial Dysfunction in Atherosclerosis. *Circulation*, 2004;109; III27-32.
14. Flow-mediated dilation stimulated by sustained increases in shear stress: a useful tool for assessing endothelial function in humans? Tremblay JC¹, Pyke KE¹. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018 Mar

- 1;314(3):H508-H520 doi10.1152/ajpheart.00534.2017. Epub 2017 Nov 22.
15. Tura A, Kautzky-Willer A, Di Cianni G, Yogev Y. Characterization of former gestational diabetes mellitus: prognostic, therapeutic, and predictive aspects. *Int JEndocrinol* 2012;2012:109038.
 16. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, GabbeSG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy studygroups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*2010;33:676-82.
 17. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S81-90.
 18. World Health Organisation. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected inPregnancy. August2013. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar;103(3):341-63.
 19. Turok DK, Ratcliffe SD, Baxley AG. Management of gestational diabetes mellitus. *Am Fam Physician* 2003;68:1769–1772
 20. Aaron B. Caughey, MD, PhD, Mark Turrentine MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin.* No:190. 2018: 49-64
 21. Marquette GP, Klein VR, Niebyl JR. Efficacy of screening for gestational diabetes. *Am J Perinatol* 1985;2:7-9
 22. Sanchez GF, Hector E, Perez T, et all. Diabetes and Pregnancy. *Arch Med. Res,* 2005;36:291-9.

23. Jolly M, Sebire N, Harris J, Robinson S, Regan L. The risk associated with pregnancy in women aged 35 years or older. *Hum Reprod* 15: 2433-2437, 2000
24. Sheffield JS. Gestational diabetes: Effects of the degree of hyperglycemia and the gestational age at diagnosis. *Soc Gyn Inv* 1999;6: 6A .
25. Puavilai G, Drobny EC, Domont LA, et all: Insulin receptors and insulin resistance in human pregnancy: Evidence for a postreceptor defect in insülin action. *J Clin Endocrinol Metab.* 1982 Feb;54(2):247-53
26. Lain, KY.; Catalano, PM Metabolic Changes in Pregnancy. *Diabetes Mellitus in Pregnancy Clinical Obstetrics & Gynecology.* 2007; 50(4):938-948.
27. Catalano P. Longitudinal Changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165: 1667.
28. Sözen T. Gebelik ve diabetes mellitus. *Endokrinoloji 'temel ve klinik'Kologlu S (ed) 1'nci baskı Medical Network, Ankara 1996;5: 501-512.*
29. Herrera E, Lasuncion MA, Palacin M, et all. Intermediary Metabolism in pregnancy. First theme of the Freinkelera. *Diabetes* 1991;2: 83-8.
30. Cousins L, Baxi L, Chez R, Coustan D, Gabbe S, Harris J, Landon M, Sacks D, Singh S: Screening recommendations for gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 165:493 -496, 1991

31. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008; 358:1991-2002.
32. Satman İ, Yılmaz MT , Şengül A, Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: Results of the Turkish Diabetes Epidemiology Study(TURDEP). *Diabetes Care* 25:1551-1556,2002
33. Mark B, Landon MD, Wanda K, Nicholsan MD. The American college of Obstetricians and Gestational Diabetes Mellitus. *ACOG Practice Bulletin*. No:137. 2013:406-416
34. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al: Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*2000;182:364
35. Özkara, A., et al., Proteinuria in preeclampsia: is it important? *Ginekologia polska*, 2018. 89(5): p. 256-261.
36. Higgins, J.R. and M. de Swiet, Blood-pressure measurement and classification in pregnancy. *The Lancet*, 2001. 357(9250): p. 131-135.
37. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 2013. 122(5): p. 1122.
38. You, S.-H., et al., Population-based trends and risk factors of early- and lateonset preeclampsia in Taiwan 2001–2014. *BMC pregnancy and childbirth*, 2018. 18(1): p. 199.
39. Obstetrics., I.F.o.G.a., International Federation of Gynecology and Obstetrics. *The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension an*

evidence-based guide to monitoring, prevention and management. The Global Library of Women's Medicine, . 2016,: p. 2016.

40. Sibai, B.M., et al., Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. *New England Journal of Medicine*, 1998. 339(10): p. 667-671.
41. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(1): p. S1-S22
Lain, K.Y. and J.M. Roberts, Contemporary concepts of the pathogenesis and management of preeclampsia. *JAMA*, 2002. 287(24): p. 3183-6.
42. Matsuo, K., et al., Late postpartum eclampsia: report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. *Am J Perinatol*, 2007. 24(4): p. 257-66.
43. Sibai, B.M., A. el-Nazer, and A. Gonzalez-Ruiz, Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women: subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. *Am J Obstet Gynecol*, 1986. 155(5): p. 1011-6.
44. Duckitt, K. and D. Harrington, Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ*, 2005. 330(7491): p. 565.
45. Demircan Sezer, S., et al., Comparison of maternal and umbilical cord blood HIF-1 α and nitric oxide levels in early and late onset preeclamptic pregnancies. *Gynecological Endocrinology*, 2015. 31(12): p. 945-948.
46. Kaufmann, P., S. Black, and B. Huppertz, Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth

- retardation and preeclampsia. *Biology of reproduction*, 2003. 69(1): p. 1-7.
47. Rădulescu, C., et al., Placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1, soluble endoglin, IL-6, and IL-16 as biomarkers in preeclampsia. *Mediators of inflammation*, 2016. 2016.
 48. Starzyk, K.A., et al., Quantitative differences in arterial morphometry define the placental bed in preeclampsia. *Human pathology*, 1997. 28(3): p. 353-358.
 49. Madazli, R., et al., Correlation between placental bed biopsy findings, vascular cell adhesion molecule and fibronectin level pre-eclampsia *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 200 . 107(4) :p. 514-518
 50. Isaka, K., et al., Expression and activity of matrix metalloproteinase 2 and 9 in human trophoblasts. *Placenta*, 2003. 24(1): p. 53-64.
 51. Jauniaux, E., B. Ramsay, and S. Campbell, Ultrasonographic investigation of placental morphologic characteristics and size during the second trimester of pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994. 170(1): p. 130-137.
 52. Burton, G.J.a.T.-h.H., Hypoxia-reoxygenation; a potential source of placental oxidative stress in normal pregnancy and preeclampsia. *Fetal and Maternal Medicine Review*, . 2003: p. 14(2): p. 97-117.
 53. Selçuk, S.N. and M. Yurdakök, Preeklamptik anne bebekleri. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*, 2015. 58(3).
 54. Granger, J.P., et al., Pathophysiology of pregnancy-induced hypertension. *American journal of hypertension*, 2001. 14(S3): p. 178S-185S.

55. Pridjian, G. and J.B. Puschett, Preeclampsia. Part 1: clinical and pathophysiologic considerations. *Obstetrical & gynecological survey*, 2002. 57(9): p. 598-618.
56. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373–376
57. Forstermann U, Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. *Circulation*. 2006;113:1708–1714
58. Halcox JP, Narayanan S, Cramer-Joyce L, Mincemoyer R, Quyyumi AA. Characterization of endothelium-derived hyperpolarizing factor in the human forearm microcirculation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:2470–2477
59. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685–1695
60. Tarig A.M. Abdu, Tarik Elhadd, Marija Pfeifer and Richard N. Clayton. Endothelial dysfunction in endocrine disease. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism* 2001;12 :257-265
61. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus'un Tanımı, Tanısı ve Sınıflandırılması. Ed: Yenigün M, Altuntaş Y, Her Yönüyle Diabetes Mellitus. pp.51-62, Nobel Tıp Yayınları, İstanbul, TR, 2001.
62. Schretzenmayer A. Über kreislaufregulatorische Vorgänge an den grossen Arterien bei der Muskelarbeit. *Pflügers Arch* 1933; 232:5743–5748
63. Agewall, S., Is impaired flow-mediated dilatation of the brachial artery a risk factor? *Curr Vasc Pharmacol*, 2003. 1(2): p. 107-9.

64. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ et al. Guidelines for the Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of the Brachial Artery. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-265.
65. Mancia, G., et al., 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood pressure*, 2013. 22(4): p. 193-278.
66. Celermajer, D.S., K.E. Sorensen, V.M. Gooch, D.J. Spiegelhalter, O.I. Miller, I.D.Sullivan, J.K. Lloyd, and J.E. Deanfield, Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*, 1992. 340(8828): p. 1111-5
67. Blaauw J, Souwer ET, Coffeng SM, Smit AJ, van Doormaal JJ, Faas MM, van Pampus MG. Follow up of intima-media thickness after severe early-onset preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand.* (2014), 93(12):1309-1316.
68. Mangos, G.J., et al., Markers of cardiovascular disease risk after hypertension in pregnancy. *J Hypertens*, 2011
69. Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationship of the glucose tolerance tests and the glycated hemoglobin assay with diabetes vascular in the community. The Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;17:111-123
70. -Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:146-154

71. Hamilton SC, Watts G. Endothelial dysfunction in diabetes: pathogenesis, significance and treatment. *Rev Diabet Stud.* 2013;10:133-156
72. Mrizak I, Arfa A, Fekih M et al. Inflammation and impaired endothelium-dependant vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results. *Lipids Health Dis* 2013;12:93e1-7.
73. Paradisi G, Biaggi A, Ferrazzani S, De Carolis S, Caruso A. Abnormal Carbohydrate Metabolism During Pregnancy Association with endothelial dysfunction. *Diabetes Care* 2002;25:560-564.
74. Tarim E, Yigit F et al. Early onset of subclinical atherosclerosis in women with gestational diabetes mellitus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:177-182
75. Andreozzi F et al. Increased carotid intima-media thickness in the physiologic range is associated with impaired postprandial glucose metabolism, insulin resistance and beta cell dysfunction. *Atherosclerosis* 2013;229:277-281.
76. Rohfling CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al: Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): Analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275-278.

7.EKLER

7.1 Hasta bilgi formu

ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM AD

Ad-Soyad: Kan grubu :
Doğumun Gerçekleşme Tarihi:
Yaş:
Meslek:
Abort sayısı :
Normal doğum sayısı:
Sezaryen sayısı:
Gestasyonel DM Öyküsü :
Preeklamsi Öyküsü : 24 saatlik İdrar:
Ailede DM öyküsü:
Ailede HT Öyküsü :
Boy:
Kilo:
BMI:
Bel / Kalça Oranı :
Doğum Gestasyonel Haftası :
Bebek Doğum Kilosu:
Gebelikte alınan Kilo:
Sistolik Tansiyon :
Diastolik Tansiyon:
Glukoz : Hba1c :
LDL: HDL :
TG:
VLDL:
Total Kolesterol :
FMD Değeri:

7.2 Etik Onayı

BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU ONAYI
BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY CLINICAL RESEARCHES ETHICS COMMITTEE APPROVAL

Sayı : 188

29.1.4.2019

Konu: Kararlar

BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Preeklamsi ve Gestasyonel Diabetes Mellitus Hastalığının Endotelial Fonksiyona Etkisinin Akım Aracılı Dilatasyon İle Değerlendirilmesi.
	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)	Evaluation of the effect of preeclampsia and gestational diabetes mellitus on endothelial function by flow-mediated dilatation.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)	Prof. Dr .Mehmet Ata TOPCUOĞLU
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)	Arş. Gör. Dr. Ömür ALBAYRAK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)	Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı.

KARAR (DECISION)	Karar no (Decision No): 2019/85	Tarih (Date): 11.04.2019
	Prof.Mehmet Ata TOPCUOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. İdris TÜREL (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. İsa YILDIZ (Başkan Yrd.)	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Mehmet Hamid BOZTAŞ (Üye)	Ruh Sağlığı Hastalıkları	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Erkan KILINÇ (Bildirimlerden sorumlu üye)	Fizyoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Üye)	Biyostatistik	BAİBÜ İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Mustafa Hayati ATALA (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Makbule TOKUR KESGIN (Üye)	Hemşirelik	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Kutlu AYDIN (Üye)	Antrenörlük	BAİBÜ Beden Eğitimi ve Spor Yüksekokulu	
Dr.Hatice Selen SÖYLEMEZ (Üye)	Eczacı	Özel Eczane (BOLU)	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Hukukçu	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	
Ramazan KAYNARPINAR (Sivil-Üye)	Esnaf	Serbest Meslek (BOLU)	

7.3 Bilgilendirilmiş Olur Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığımız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı "Preeklamsi ve Gestasyonel Diabetes Mellitus hastalarının Endotelial fonksiyona etkisinin Akım aracı Dilatasyon ile değerlendirilmesi"dir. Bu araştırmanın amacı gebeliğinde preeklamsi veya Gestasyonel Diyabet geçiren hastaların kardiovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada siz telefonla çağrılıp Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne yönlendirilip usg ile muayene edileceksiniz. Bu çalışmada yer almazsınız öngörülen süre 3 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 90 'dır.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğumuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmamanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Prof. Dr. Mehmet Ata Topçuoğlu ve Arş. Gör. Dr. Ömür ALBAYRAK tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi bilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışmaya ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05056191573 no.lu telefondan Dr.Ömür ALBAYRAK'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu çalışma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğumuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmamanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırmaya yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılıma davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tamlik eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmalara fikir vermek için formda bulunması gereken sığari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstediğinizde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gözetilmeden beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devam şeklinde olmalıdır, **kesatlikte ayrı sayfalarda bulunmalıdır.**
Güncelleme tarihi 28.11.2013